



**HAL**  
open science

# Élaboration de N,S-acétals cycliques et leur transposition en 1,4-thiazines selon des processus en cascade : Nouveaux inhibiteurs de la farnésyltransférase

Fanny Danton

► **To cite this version:**

Fanny Danton. Élaboration de N,S-acétals cycliques et leur transposition en 1,4-thiazines selon des processus en cascade : Nouveaux inhibiteurs de la farnésyltransférase. Chimie organique. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMLH31 . tel-03060395

**HAL Id: tel-03060395**

**<https://theses.hal.science/tel-03060395v1>**

Submitted on 14 Dec 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

## THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'Université Le Havre Normandie

### Titre de la thèse

**Elaboration de *N,S*-acétals cycliques et leur transposition en 1,4-thiazines selon des processus en cascade : Nouveaux inhibiteurs de la farnésyltransférase**

Présentée et soutenue par  
**Fanny DANTON**

Thèse soutenue publiquement le 13 Décembre 2019  
devant le jury composé de

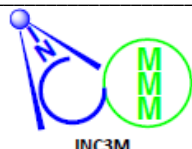
Mme. Isabelle GILLAIZEAU	Professeur de l'Université d'Orléans, ICOA, UMR 7311 CNRS, Pôle Chimie de l'Université d'Orléans	Rapporteur
Mme. Sandrine BOUQUILLON	Professeur de l'Université de Reims, ICMR, UMR CNRS 7312 de l'Université de Reims	Rapporteur
M. Jean-Claude ORTUNO	Directeur Scientifique, Chimie Projets Exploratoires, Pôle d'Expertise Chimie, Institut de Recherche Servier	Examineur
M. Abdallah HAMZE	Professeur de l'Université Paris-Sud, Laboratoire BioCIS-UMR 8076 CNRS, Université Paris-Sud	Examineur
Mme. Alina GHINET	Maître de Conférences-HDR de HEI de Lille, Pôle Procédés Chimie Durable et Santé, Yncréa Hauts-de-France	Examineur
Mme. Nathalie BAR	Maître de Conférences de l'Université Caen Normandie, ENSICAEN, LCMT-UMR 6507 CNRS, Université Caen Normandie	Examineur
M. Adam DAICH	Professeur de l'Université Le Havre Normandie, INC3M URCOM-FR 3038 CNRS, Université Le Havre Normandie	Directeur de Thèse
M. Mohamed OTHMAN	Maître de Conférences-HDR de l'Université Le Havre Normandie, INC3M URCOM-FR 3038 CNRS, Université Le Havre Normandie	Co-directeur de Thèse

**Thèse dirigée par Adam DAICH, Laboratoire URCOM –EA 3221, INC3M, CNRS FR-3038**

Unité de Recherche en Chimie Organique & Macromoléculaire, EA 3221, FR CNRS 3038

Normandie Univ., UNILEHAVRE, CNRS 3038, URCOM, 76600 Le Havre.

Université Le Havre Normandie, UFR des Sciences & Techniques, BP 1123, 25 rue Philippe Lebon, F-76063 Le Havre Cedex, France.





## Remerciements



Cette thèse a été réalisée à l'Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire (URCOM) de l'Université Le Havre Normandie sous la direction du Professeur Adam Daïch et la codirection du Docteur Mohamed Othman.

Je tiens à adresser mes remerciements à Madame Isabelle Gillaizeau, Professeur de l'Université d'Orléans et à Madame Sandrine Bouquillon, Professeur de l'Université de Reims d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail.

Je remercie également Monsieur Jean-Claude Ortuno, Directeur scientifique à l'institut de recherche Servier, Monsieur Abdallah Hamzé, Professeur de l'Université Paris-Sud, Madame Alina Ghinet, Maîtres de Conférences-HDR de HEI de l'YNCREA Hauts-de-France de Lille et Madame Nathalie Bar, Maître de Conférences de l'Université Caen Normandie de faire partie de mon jury de thèse en tant qu'examineurs.

Merci à vous, membres du jury d'être venu au Havre malgré les grèves de transport. Merci également pour ce riche échange scientifique que nous avons eu lors de la soutenance ainsi que pour tous vos conseils.

J'exprime également mes remerciements à la Région Normandie pour le financement de mes recherches.

Je remercie tout particulièrement le Docteur Alina Ghinet et le Professeur Benoit Rigo pour leur accueil chaleureux lors de mes visites à Lille ainsi que leurs précieux conseils.

Ces courtes lignes ne suffiront sûrement pas à exprimer ma reconnaissance envers le Professeur Adam Daïch et le Docteur Mohamed Othman pour leur soutien, aussi bien scientifique qu'humain, apporté durant ces trois années. Merci pour votre patience, votre confiance ainsi que pour le partage de votre expertise scientifique. Je remercie également le Docteur Ata Martin Lawson pour l'aide apportée tout au long du projet.

Mes remerciements vont également à l'ensemble des membres du laboratoire. Merci pour la bonne ambiance qui y règne. Ce fût très agréable de travailler dans ces conditions. Merci à tous les membres permanents (Vincent D., Catherine T., Sébastien, Laure, Michel, Géraldine, Céline, Catherine M., Nicolas, Ecatérina, Odile, Faustine, Déborah, Marie, Vincent L. et Valérie) d'être tous aussi accessibles et toujours à l'écoute.

Merci à mon stagiaire, Pierre, d'avoir été attentif à mes conseils. Je te souhaite bonne continuation pour la suite. J'espère que tu te souviendras de ta première expérience en laboratoire.

Je remercie également les post-doctorants et ATER, Hamid, Omar, Lucie, Sabine et Abder.

Je remercie bien évidemment tous les doctorants de l'URCOM : Pauline, Laura, Julien, Philippe et Thomas de m'avoir accueilli ainsi que Florine et Céline avec qui j'ai pu faire un petit bout de chemin supplémentaire. Merci à toi Céline pour tous nos moments au laboratoire et à l'extérieur. Merci Momo, Clément et Abdel pour votre amitié mais aussi pour nos discussions scientifiques. Sami, je ne sais pas comment te remercier... Merci pour ta générosité surdimensionnée et pour ton incroyable sens de l'amitié ou de la famille... « Tout simplement », « merci pour tout ». Et Ismaïl, voisin de paillasse, je suis tellement heureuse d'avoir partagé le labo avec toi. Merci à Elodie de m'avoir ramené à la fois Düsseldorf et le pays basque, merci pour ton ouverture d'esprit et ta maturité. Merci à Lívia, Daria, Charbel, amis polyméristes, toujours à l'écoute pour remonter le moral. Sans oublier bien sûr, Alexandre, mon colocataire de bureau, assistant administratif, allo bobo et j'en passe. Courage pour la suite c'est bientôt la fin. Enfin, merci aux « petits nouveaux » avec qui j'ai pu partager quelques mois : Mira, Marie, Stefano, Mohammad et Christine.

Pour finir, je remercie du fond du cœur ma famille et surtout mes parents sans qui je n'aurai pas pu accomplir ce travail. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir tout mis en œuvre pour me permettre de poursuivre mes études et de faire ce qu'il me plaît. Merci à ma marraine de s'être toujours intéressée à mes travaux de recherche et d'être venu assister à ma soutenance.

Merci également à mes amies de ne pas m'avoir oublié et surtout à ma cousine, Marion d'être venue de nombreuses fois me rendre visite malgré la distance et la météo pas toujours aussi clémente que dans le Sud-Ouest. Merci, d'être comme une sœur pour moi et d'être toujours là. Merci également d'avoir bravé tous les problèmes de grève afin de me faire cette belle surprise et d'être présente le jour de ma soutenance.



# Sommaire

<b>Remerciements</b>	<b>i-iii</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>v-vi</b>
<b>Abréviations</b>	<b>vii-viii</b>

## Partie I- Synthèse bibliographique

<b>Chapitre I : Les thiazolidines</b>	<b>2</b>
<b>I. L'acide thiazolidine 4-carboxylique (ATC)</b>	<b>3</b>
I.1 La découverte	3
I.2 Activité biologique de la thioproline	3
<b>II. Les dérivés de la thioproline</b>	<b>4</b>
II.1 Thiazolidines : prodrogues de la cystéine ou la cystéamine	6
<b>II.1.1 Prodrogue de la cystéine : Hépatoprotection</b>	<b>8</b>
<b>II.1.2 Prodrogue de la cystéine et de la cystéamine, radioprotection</b>	<b>8</b>
<b>II.1.3 Prodrogue de la cystéamine, traitement de la cystinose</b>	<b>9</b>
<b>II.1.4 Prodrogue de la cystéine, antioxydants</b>	<b>9</b>
II.2 Thiazolidine : activités intrinsèques, bioisostère de la proline et système contraint	10
<b>II.2.1 Propriétés intrinsèques</b>	<b>10</b>
<i>II.2.1.1 Propriétés antioxydantes</i>	11
<i>II.2.1.2 Propriétés antibactériennes</i>	11
<i>II.2.1.3 Propriétés antifongiques</i>	12
<i>II.2.1.4 Virus influenza : traitement contre la grippe</i>	12
<b>II.2.2 Thiazolidine, système contraint</b>	<b>13</b>
<i>II.2.2.1 Activités anti-mélanogénèses</i>	13
<i>II.2.2.2 ATCAAs : traitement du cancer de la prostate et mélanome</i>	14
<b>II.2.3 Bioisostère de la proline</b>	<b>16</b>
<i>II.2.3.1 Traitement du diabète de type 2</i>	16
<i>II.2.3.2 Anti-inflammatoires</i>	18
<b>II.3 Thiazolidines : squelette insertion de pharmacophore actif et support de diversité</b>	<b>19</b>
<b>II.3.1 Thiazolidine : un support</b>	<b>19</b>
<b>II.3.2 Insertion de groupement pharmacophore responsable de l'activité générée</b>	<b>20</b>
<i>II.3.2.1 Insertion de l'adamantyle (Molécule XV)</i>	20
<i>II.3.2.2 Insertion d'une fonction thiosemicarbazides (Molécule XVI)</i>	21
<i>II.3.2.3 Insertion d'un groupement nucléoside (Molécule XVII)</i>	21

II.3.2.4 Insertion de l'isoquinoléine (Molécule XVIII)	21
II.3.2.5 Insertion du sélénium (Molécule I)	22
<b>III. Conclusion</b>	<b>23</b>
<b>Chapitre II : Les thiazolidines fusionnées</b>	<b>24</b>
<b>I. Obtention de thiazolidines fusionnées par condensation</b>	<b>24</b>
I.1 Thiazolidines fusionnées à un $\beta$ -lactame	24
<b>I.1.1 La pénicilline</b>	<b>24</b>
I.1.1.1 La synthèse de la pénicilline	25
I.1.1.2 Biosynthèse de la pénicilline	27
I.1.1.3 Le mode d'action des pénicillines	28
I.1.1.4 Spectre d'action	29
<b>I.1.2 L'amoxicilline</b>	<b>30</b>
I.1.2.1 Synthèse	30
I.1.2.2 Mode d'action	31
<b>I.1.3. Les stratégies de synthèse</b>	<b>32</b>
I.2 Les $\gamma$ -lactames	33
<b>I.2.1 Les <math>\gamma</math>-Lactames - produits naturels</b>	<b>34</b>
<b>I.2.2 Les spiro-<math>\gamma</math>-lactames bicycliques</b>	<b>34</b>
I.3 Les $\delta$ -lactames	35
<b>I.3.1 Réaction de condensation à l'aide d'un agent de couplage ou non</b>	<b>35</b>
<b>I.3.2 Cyclocondensation sur un céto-acide</b>	<b>36</b>
I.4 Les $\epsilon$ -lactames	38
<b>II. Synthèse de thiazolidines fusionnées par réaction d'addition 1,3-dipolaire</b>	<b>39</b>
II.1 Thiazolidines fusionnées à des pyrroles, activité anti-leucémique	42
II.2 Thiazolidines fusionnées à des pyrroles, activité anti-facteur plaquettaire	43
<b>III. Synthèse à partir de la thiazoline</b>	<b>46</b>
III.1 Diversité structurale issue de la thiazoline	46
III.2 Les thiazolidines fusionnées au motif pyridone	50
<b>III.2.1 Synthèse</b>	<b>50</b>
<b>III.2.2 Activités biologiques</b>	<b>52</b>
III.2.2.1 Activités pilicides	52
III.2.2.2 Activités anti-aggrégats	53
III.2.2.3 Inhibiteurs de <i>Chlamydia trachomatis</i> ( <i>C. Trachomatis</i> )	54

<b>IV. Synthèse</b>	<b>55</b>
<b>Chapitre III : Les ions thioniums &amp; applications</b>	<b>57</b>
<b>I. La réaction de Pummerer</b>	<b>57</b>
I. 1 Découverte de cette réaction	58
I.2 Mécanisme proposé	59
I.3 Type de réactions de Pummerer	61
<b>I.3.1 Voie classique</b>	<b>62</b>
<b>I.3.2 Pummerer interrompu</b>	<b>66</b>
<i>I.3.2.1 Pummerer interrompu suivi d'un réarrangement sigmatropique [3,3]</i>	66
<i>I.3.2.2 Pummerer interrompu, formation de composé électrophile par une réaction de couplage</i>	68
<b>I.3.3 Réaction de Pummerer vinylique et additive</b>	<b>69</b>
<b>II. Réarrangement de Pummerer dans les processus biologiques naturels</b>	<b>72</b>
II.1 Biosynthèse	72
II.2 Réaction chimique biomimétique	74
II.3 Réactions de Morin dans la littérature	74
<b>II.3.1 Réaction de Morin en série pénicillines</b>	<b>74</b>
<b>II.3.2 Réaction de Morin en séries benzothiazolines et thiazolidines</b>	<b>76</b>
<b>II.3.3 Conclusion</b>	<b>81</b>

## Partie II- Résultats et discussion

<b>Chapitre I : Réactivité des Thiazolidines</b>	<b>85</b>
<b>I. Réaction « d'amidation »</b>	<b>85</b>
I.1 Intérêt de la recherche de nouvelles stratégies de synthèse	85
I.2 Les voies de synthèse	86
<b>I.2.1 Réaction entre un acide et une amine</b>	<b>86</b>
<i>I.2.1.1 Voie de synthèse utilisant un agent de couplage</i>	87
<i>I.2.1.2 Voie de synthèse catalytique</i>	88
<b>I.2.2 La réaction d'amidation à partir d'un ester</b>	<b>90</b>
<i>I.2.2.1 Catalyse par des acides de Lewis</i>	90
<i>I.2.2.2 Catalyse basique</i>	92
<i>I.2.2.3 Catalyse métallique</i>	92
<b>II. Synthèse des matières premières via la cyclocondensation de Meyers</b>	<b>94</b>
<b>III. Etude de la réactivité de la fonction ester sur le motif thiazoloisoindole</b>	<b>96</b>

---

III.1 Premiers essais	96
III.2 Scope de la réaction	97
<b>III.2.1 Modification des amines</b>	<b>97</b>
<b>III.2.2 Modification de la fonction ester</b>	<b>98</b>
III.3 Mécanisme proposé pour la formation du sous-produit	99
III.4 Modifications des conditions	100
III.5 Valorisation des sous-produits obtenus	101
III.6 Conclusion	103
<b>IV. L'oxydation du soufre</b>	<b>104</b>
IV.1 Les composés sulfoxydes	104
<b>IV.1.1 Intérêt des composés sulfoxydes dans le domaine médical</b>	<b>104</b>
<b>IV.1.2 Intérêt des composés sulfoxydes dans le domaine de la catalyse</b>	<b>105</b>
<b>IV.1.3 Synthèse des sulfoxydes</b>	<b>108</b>
<i>IV.1.3.1 Oxydation des sulfures</i>	<i>109</i>
<i>IV.1.3.1.1 Conditions oxydantes permettant une oxydation asymétrique</i>	<i>110</i>
<i>IV.1.3.1.2 Enantiosélectivité causée par le substrat à oxyder</i>	<i>111</i>
<b>V. Etude de nos composés vis-à-vis de la réaction d'oxydation</b>	<b>113</b>
V.1 Optimisation des conditions d'oxydation sur un substrat modèle	113
V.2 Scope de la réaction	115
<b>V.2.1 Les sulfoxydes</b>	<b>115</b>
<i>V.2.1.1 Résultats obtenus</i>	<i>115</i>
<i>V.2.1.2 Détermination de la configuration de l'atome de soufre</i>	<i>117</i>
<i>V.2.1.3 Mécanisme</i>	<i>118</i>
<i>V.2.1.4 Conclusion</i>	<i>119</i>
<b>V.2.2 Les sulfones</b>	<b>119</b>
V.3 Analyse des spectres RMN du proton	120
V.4 Conclusion sur l'oxydation du soufre	123
<b>VI. Conclusion générale</b>	<b>123</b>
<b>Chapitre II : Transposition de Morin</b>	<b>125</b>
<b>I. Réaction Morin classique en deux étapes à partir de pyrrolothiazolidines</b>	<b>125</b>
I.1 Preuve du concept et optimisation des conditions	125
<b>I.1.1 Premiers essais</b>	<b>125</b>
<b>I.1.2 Optimisation des conditions</b>	<b>126</b>



---

<b>I.1.3 Mécanisme du réarrangement de Morin en série isoindolothiazolidine</b>	<b>127</b>
<b>I.1.4 Scope de la réaction</b>	<b>129</b>
<i>I.1.4.1 Synthèse de matières premières</i>	129
<i>I.1.4.2 La réaction de Morin en 2 étapes</i>	130
<i>I.1.4.2.1 Formation des sulfoxydes</i>	130
<i>I.1.4.2.2 Formation du motif 1,4-thiazine</i>	131
<b>I.1.5 Conclusion</b>	<b>131</b>
I.2 Conclusion sur la première partie concernant la réaction de Morin	132
<b>II. Réaction de Morin en une étape à partir de pyrrolothiazolidines</b>	<b>133</b>
II.1. Approche initiale	133
<b>II.1.1 Rappel bibliographique</b>	<b>133</b>
<b>II.1.2 Premiers essais sur un modèle N,S-acétal cyclique</b>	<b>134</b>
II.2. Nouvelle stratégie	136
<b>II.2.1 Utilisation du PIDA pour la synthèse de sulfoxydes</b>	<b>136</b>
<b>II.2.2 Utilisation d'aryliodanes dans des réactions de Pummerer</b>	<b>137</b>
<i>II.2.2.1 Utilisation du PIFA</i>	138
<i>II.2.2.2 Utilisation du réactif de Stang</i>	139
<i>II.2.2.3 Utilisation du composé tol-IF<sub>2</sub></i>	142
<b>III. Utilisation du PIDA, réaction de Morin en une étape</b>	<b>143</b>
III.1 Optimisation des conditions réactionnelles	143
<b>III.1.1 Premiers essais avec des composés aryliodanes</b>	<b>143</b>
<b>III.1.2 Modification des conditions</b>	<b>145</b>
<i>III.1.2.1 Plan d'action</i>	145
<i>III.1.2.2 Mise en pratique</i>	145
III.2 Investigations autour du mécanisme réaction	146
<b>III.2.1 Mécanisme proposé</b>	<b>146</b>
<b>III.2.2 Investigations complémentaires permettant d'appuyer le mécanisme</b>	<b>147</b>
III.3 Scope de la réaction	148
<b>III.3.1 Série pyrrolothiazolidines</b>	<b>148</b>
<i>III.3.1.1 Premiers substrats</i>	148
<i>III.3.1.2 Synthèse de nouveaux N,S-Acétales de départ</i>	150
<i>III.3.1.3 Application des conditions PIDA/I<sub>2</sub></i>	152
<b>III.3.2 Série thiazolidines non fusionnées à un aromatique</b>	<b>153</b>
<i>III.3.2.1 Synthèse de N,S-Acétales non fusionnés à un aromatique</i>	153

---

III.3.2.1.1 Cyclocondensation	153
III.3.2.1.2 Acylation des thiazilodines	155
III.3.2.2 Application des conditions aux <i>N,S</i> -Acétals non fusionnés à un aromatique	156
III.3.2.2.1 un seul réarrangement possible	156
III.3.2.2.2 Compétition entre deux extensions possibles	158
<b>III.4 Intérêt de ces nouveaux substrats</b>	<b>160</b>
III.4.1 Synthèse d'un analogue d'un produit naturel	160
III.4.2 Réaction de Pummerer, preuve de concept	161
<b>III.5 Conclusion sur cette partie</b>	<b>162</b>
<b>IV. Comportement des <i>N,S</i>-Acétals vis-à-vis d'agents d'halogénéation</b>	<b>162</b>
IV.1 Plan d'action	163
IV.2 Mise en pratique	163
IV.2.1 Premiers essais	163
IV.2.2 Mécanisme proposé pour la transposition réalisée par NXS (X = I, Br, I)	167
IV.2.3 Investigations supplémentaires, synthèse de thiazines halogénées	168
IV.2.3.1 Utilisation des réactifs d'halogénéation en excès	168
IV.2.3.2 Analyse de la réaction d'halogénéation du produit <b>31</b>	170
IV.2.3.3 Proposition de mécanisme pour la formation de <b>76c</b>	171
IV.2.3.4 Comparaison du processus « monotope » par rapport à la voie séquencée	172
IV.2.3.4.1 Bromation	172
IV.2.3.4.2 Iodation	172
IV.2.3.4.3 Chloration	173
IV.2.4 Scope de la réaction	173
IV.2.5 Etude des composés tétrahydropyrrolothiazolidines	175
IV.2.5.1 Résultats obtenus avec DBH en fonction du nombre d'équivalents engagés	175
IV.2.5.2 Proposition de mécanisme	176
<b>V. Conclusion</b>	<b>178</b>
<b>Chapitre III : Fonctionnalisation des Thiazines</b>	<b>181</b>
<b>I. Réaction de Suzuki-Miyaura</b>	<b>181</b>
I.1 Description de la réaction	181
I.1.1 Travaux pionniers	181
I.1.2. Mécanisme de la réaction	182
<b>II. Réaction de Suzuki-Miyaura au sein de ce projet de thèse</b>	<b>184</b>

---

II.1 Objectifs de nos travaux	184
II.2 Optimisation des conditions	185
II.3 Scope de la réaction	186
II.4 Conclusion sur la réaction de Suzuki-Miyaura	189
<b>III. Activation de la liaison C-H située en <math>\alpha</math> de l'atome de soufre, insertion d'alcènes</b>	<b>189</b>
III.1 Des réactions pionnières à la généralisation de la réaction	190
<b>III.1.1 Réactions pionnières</b>	<b>190</b>
<b>III.1.2 Généralisation de la réaction</b>	<b>190</b>
III.2 Mécanisme proposé	191
<b>IV. Réaction de Heck dehydrogénative au sein du projet</b>	<b>192</b>
IV.1 Premiers essais	193
IV.2 Optimisation des conditions de la réaction	194
IV.3 Mécanisme proposé	197
IV.4 Insertion d'alcènes	198
<b>IV.4.1 Alcènes monosubstitués</b>	<b>198</b>
<b>IV.4.2 Alcènes vrais disubstitués</b>	<b>199</b>
<i>IV.4.2.1 Premiers essais</i>	199
IV.4.2.2 Poursuite de l'étude	200
<i>IV.4.2.2.1 Approche initiale</i>	200
<i>IV.4.2.2.2 Nouvelle stratégie</i>	201
<i>IV.4.2.2.3 Confirmation de l'hypothèse</i>	202
<i>IV.4.2.2.4 Synthèse de nouveaux alcènes disubstitués par Baylis-Hillman</i>	203
<i>IV.4.2.2.5 Etude de généralisation de la méthode</i>	204
IV.5 Généralisation de la méthode à d'autres substrats soufrés	205
<b>IV.5.1 Série thiazines</b>	<b>205</b>
<i>IV.5.1.1 Degré d'oxydation de l'atome de soufre</i>	205
<i>IV.5.1.2 Impact de la présence de substituants en position 3</i>	206
<i>IV.5.1.3 Utilisation de thiazines non fusionnées</i>	207
IV.6 Utilisation des plateformes synthétisées, applications	209
<b>IV.6.1 Réaction de cycloaddition</b>	<b>209</b>
<b>IV.6.2 Réaction de Nazarov</b>	<b>211</b>
IV.7 Conclusion	212
<b>Chapitre IV : Evaluation biologique de molécules aza-soufrées obtenues</b>	<b>215</b>
<b>I. Description de La farnésyltransférase (FTase)</b>	<b>215</b>

---

I.1 Définition de la prénylation	215
I.2 Mécanisme	216
I.3 Potentiel thérapeutique	216
<b>I.3.1 Cible pour la thérapie anticancéreuse</b>	<b>216</b>
<b>I.3.2 Agents antiparasitaires</b>	<b>216</b>
<b>I.3.3 Traitement du syndrome progéroïde d'Hutchinson-Gliford, Progéria</b>	<b>217</b>
I.4 La structure	217
I.5 Inhibiteurs de la FTase connus	218
I.6 Intérêt de tester nos molécules	219
<b>II. Synthèse et Evaluation des produits, relation structure-activité</b>	<b>219</b>
II.1 Etude des composés benzyltetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide	219
<b>II.1.1 Famille I : Les benzyltétrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamides</b>	<b>220</b>
<b>II.1.2 Famille II : Les benzyltétrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamides oxydées</b>	<b>221</b>
<b>II.1.3 Famille III : Les tétrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide-1,1'-dioxydées</b>	<b>222</b>
<b>II.1.4 Conclusion sur la familles des N,S-acétals cycliques</b>	<b>223</b>
II.2 Famille IV; Modification de la fonction amide	224
<b>II.2.1 Synthèse de nouveaux produits</b>	<b>224</b>
<b>II.2.2 Evaluation biologique des produits ayant subi une modification structurale au niveau du groupe phényle</b>	<b>225</b>
<i>II.2.2.1 Famille IV : Substitution du groupement benzyle par le groupement phényle</i>	225
<i>II.2.2.2 Famille V : Substitution du groupement benzyle par un groupe hétéroaromatique</i>	226
<i>II.2.2.3 Famille VI : Substitution du groupement benzyle par une chaîne alkyle</i>	226
<b>II.2.3 Conclusion sur les amides fonctionnalisés</b>	<b>227</b>
II.3 Modification du squelette principal	227
<b>II.3.1 Famille VII : Les composés bicycliques</b>	<b>228</b>
<i>II.3.1.1 La synthèse</i>	228
<i>II.3.1.2 Evaluation biologique</i>	228
II.4 Famille VIII et Famille IX : Les Thiazines fusionnées	229
<b>II.4.1 Thiazines issus du réarrangement de Morin</b>	<b>229</b>
<i>II.4.1.1 La synthèse</i>	229
<i>II.4.1.2 Evaluation Biologique des composés de la famille VIII</i>	230
<b>II.4.2 Thiazines issus de la réaction de CH fonctionnalisation, famille IX</b>	<b>231</b>
<i>II.4.2.1 La synthèse</i>	231

---

<i>III.4.2.2 Evaluation biologique</i>	231
<b>II.4.3 Conclusion</b>	<b>232</b>
<b>III. Conclusion générale du chapitre</b>	<b>233</b>
<b>Conclusion générale et perspective</b>	<b>235</b>

## **Partie III- Partie expérimentale**

<b>General remarks</b>	<b>239</b>
<b>Products of chapter I</b>	<b>239</b>
<b>Products of chapter II</b>	<b>271</b>
<b>Products of chapter III</b>	<b>315</b>
<b>Products of chapter IV</b>	<b>341</b>

### **Résumé-Abstract**

## Introduction générale

Depuis de nombreuses décennies, les hétérocycles constituent un pilier fondamental de la recherche en sciences chimiques. Après une large exploration des hétérocycles azotés en chimie médicinale, les chercheurs se sont intéressés à d'autres hétérocycles, notamment aux hétérocycles soufrés. Ainsi, une variété de nouveaux produits contenant l'atome de soufre ont été synthétisés. Ces composés sont d'autant plus intéressants qu'ils sont souvent moins toxiques que les *N*-hétérocycles correspondants.

Les molécules soufrées ont montré de nombreuses propriétés biologiques incluant les activités anti-cancéreuses, anti-diabétiques, anti-microbiennes, anti-virales et anti-inflammatoires. Parmi ces hétérocycles utilisés, on peut citer le thiophène, le thiazole, le thiopyrane et la thiazolidine. Quelques exemples de molécules validées par la FDA (Food and Drug Administration) sont mentionnés sur le schéma ci-dessous.<sup>1</sup>

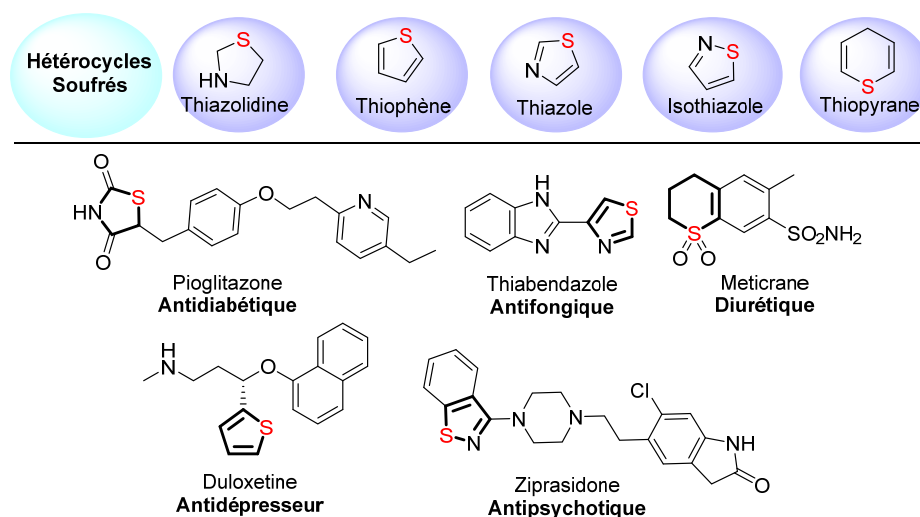


Schéma : Exemples de molécules soufrées approuvées par la FDA

La diversité structurale proposée dans la littérature pour cette fin démontre l'intérêt de travailler sur la conception de petites molécules soufrées en vue de potentielles activités biologiques.

Les objectifs de cette thèse sont nombreux et consistent en l'étude de la réactivité de thiazolidines fusionnées (*N,S*-acétals), ainsi que de leur transposition en 1,4-thiazines et leur fonctionnalisation. Les outils de synthèse inédits développés dans ce projet seront utilisés

<sup>1</sup> S. Pathania, R. K. Narang, R. K. Rawal, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 486–508.

---

pour synthétiser de potentiels inhibiteurs de la farnésyltransférase (FTase), une métalloenzyme hétérodimérique à zinc qui catalyse le transfert d'une chaîne farnésyle.

Ce manuscrit est composé de trois parties : l'étude bibliographique, les résultats et discussion et enfin la partie expérimentale.

La partie bibliographique comporte trois chapitres. Le premier, concerne les thiazolidines non fusionnées et le second, porte sur l'étude des thiazolidines fusionnées à un hétérocycle. L'objectif de ces chapitres est de montrer la diversité structurale et les activités biologiques qui y sont associées. Durant cette étude, nous avons choisi de ne pas nous attarder sur la synthèse des thiazolidines non fusionnées en raison du manque de diversité d'approches synthétiques employées pour leur élaboration. Par contre, nous nous sommes focalisés davantage sur les stratégies de synthèse possibles pour la formation de thiazolidines fusionnées, car celles-ci constituent un réel challenge. Quant au dernier chapitre, il correspond à l'étude de la réaction de Pummerer et notamment la description d'un cas particulier : la réaction de Morin.

Nous avons ensuite divisé la partie résultats et discussion en quatre chapitres. Le premier concerne la réaction d'amidation ainsi que d'oxydation des thiazolidines fusionnées. Le second porte sur la mise en place d'une stratégie de synthèse permettant la transposition de Morin en deux étapes puis une seconde plus inédite et efficace en une seule étape conduisant à la formation de 1,4-thiazines. Le troisième chapitre décrit quant à lui les réactions de fonctionnalisation du motif thiazine par des processus métallocatalysés à partir de thiazines bromées ou par C-H activation directement.

Enfin, le quatrième, et dernier chapitre de ce manuscrit est dédié aux résultats des évaluations biologiques sur l'inhibition de la farnésyltransférase de nombreux composés issus de ces travaux. Nous verrons comment les stratégies de synthèse développées au cours de cette thèse nous ont permis d'établir des relations structure-activité (RSA).

## Abréviations

### Solvants

ACN	Acétonitrile	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Diméthylsulfoxyde deutéré
AcOH	Acide acétique	EtOH	Ethanol
DCE	Dichloroéthane	MeOH	Méthanol
DMA	<i>N,N</i> -Diméthylacétamide	PhMe	Toluène
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide	THF	Tétrahydrofurane

### Nomenclature

Ar	Aryle	lpr	Isopropyle
6-APA	Acide 6-aminopénicillanique	IPr	1,3-bis-(2,6-Diisopropylphenyl)-imidazol-2-ylidene
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique	L	Ligand
ATCAAs	2-Arylthiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides	Me	Méthyle
ATC	Acide thiazolidine 4-carboxylique	Ms	Mésyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle	Nu	Nucléophile
Bn	Benzyle	R	Groupement alkyle
Bu	Butyle	TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
Bz	Benzoyle	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
Et	Éthyle	TBTCA	Acide 3-( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2-phénylthiazolidine 4-carboxylique
GD	Groupement ( <i>ortho</i> ) directeur	Tf	Triflate
GEA	Groupement électroattracteur	TIPS	Triisopropylsilyle
GP	Groupement partant	TMS	Triméthylsilyle

### Réactifs chimiques

APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique	HOBT	1-Hydroxybenzotriazole
BQ	Benzoquinone	HYP	2-hydroxypyridine
BHy	Bromohydantoïne	<i>m</i> -CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Cod	Bis(1,5-cyclooctadiène)nickel(0)	MMPP	Magnésium monoperoxyphthalate
DBH	1,3-Dibromo-5,5-diméthyl-hydantoïne	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide	NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
DET	Tartrate de diéthyle	NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
DAF	4,5-diazafluoren-9-one		
DBH	1,3-Dibromo-5,5-diméthyl-hydantoïne	PDM	Périodinane de Dess Martin
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	PGA	Pénicilline G Acylase
DIH	1,3-Diiodo-5,5-diméthyl-hydantoïne	PIDA	Diacétate d'iodobenzène
DMAD	Diméthyl acétylènedicarboxylate	PIFA	[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]-benzene
DMAP	4-Diméthylaminopyridine	SIPr	1,3-Bis(2,6-di- <i>i</i> -propylphenyl)-imidazol-2-ylidene



DMDO	Diméthylidioxirane	TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène
DPPH	2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle	TFA	Acide trifluoroacétique
EDAC	1-Ethyl-3-(3-diméthylamino-propyl)carbodiimide	TFAA	Anhydride trifluoroacétique
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazole	TMSOTf	Triflate de triméthylsilyle

**Unités**

°C, K	Degré Celcius, Kelvin	min, h	Minute, Heure
g, mg, ng	Gramme, Milligramme, Nanogramme	mL, µL	Millilitre, Microlitre
Hz, MHz	Hertz, Mégahertz	mol, mmol	Mole, Millimole
kb	Kilobase	ppm	Parties par millions

**Biologie**

Cl <sub>50</sub>	Concentration d'un composé inhibant 50% de l'effet observé	GGPP	diPhosPhate de géranylgeranyle
E. Coli	<i>Escherichia coli</i>	GGTase I	Protéine géranylgeranyle de type I
FTase	Farnésyltransférase	GGTase II	Protéine géranylgeranyle de type II
FPP	diPhosPhate de farnésyle	IFT	Inhibition de la Farnésyltransférase

**Divers**

3D	3 Dimensions	IR	Infra rouge
AL	Acide de Lewis	J	Constante de couplage
AO	Addition oxydante	m	Multiplet
BCP	Build couple pair	NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
bs	Broad singlet (singlet large)	PM	Petite molécule
CCM/TLC	Chromatographie sur couche mince	q	Quadruplet
CMD	Concerted metallation-deprotonation	Rf	Rapport frontal
d	Doublet	RMC	Réaction multicomposants
DOS	Diversity-oriented synthesis	RMN	Résonance magnétique nucléaire
d.r	Excès diastéréoisomérique	RX	Rayons X
ee	Excès énantiomérique	HRMS	Spectroscopie de masse à haute résolution
éq.	Equivalents	s	Singlet
ER	Elimination réductrice	SN <sub>2</sub>	Substitution nucléophile d'ordre 2
ESI	Electron spray ionization	t	Triplet
HE	β-Elimination	t.a	Température ambiante

## Partie I- Synthèse bibliographique

## Chapitre I : Les thiazolidines

Le motif thiazolidine, hétérocycle à 5 chaînons comprenant un atome de soufre et un atome d'azote en positions 1 et 3, respectivement, représente la clé de voûte de nombreux alcaloïdes. Elle constitue également l'unité structurale centrale d'un certain nombre de composés synthétiques présentant de remarquables propriétés pharmacologiques ayant des applications dans des domaines extrêmement variés. En effet, ce squelette est connu pour être associé à plusieurs activités biologiques telles que : activités antivirales, antibactériennes, antifongiques, antihistaminiques, hypoglycémiques, anti-inflammatoires, etc...



Schéma 1 : La thiazolidine

A ce titre les molécules possédant ce motif et tout particulièrement, les dérivés constitués d'une fonction carbonyle *endocyclique* (Schéma 2), ont donc suscité l'intérêt croissant de nombreux groupes de recherche ces dernières années. Par voie de conséquence, de nombreuses approches synthétiques donnant un accès aisé et général à ces thiazolidines ainsi qu'aux molécules renfermant ce système ont été développés.

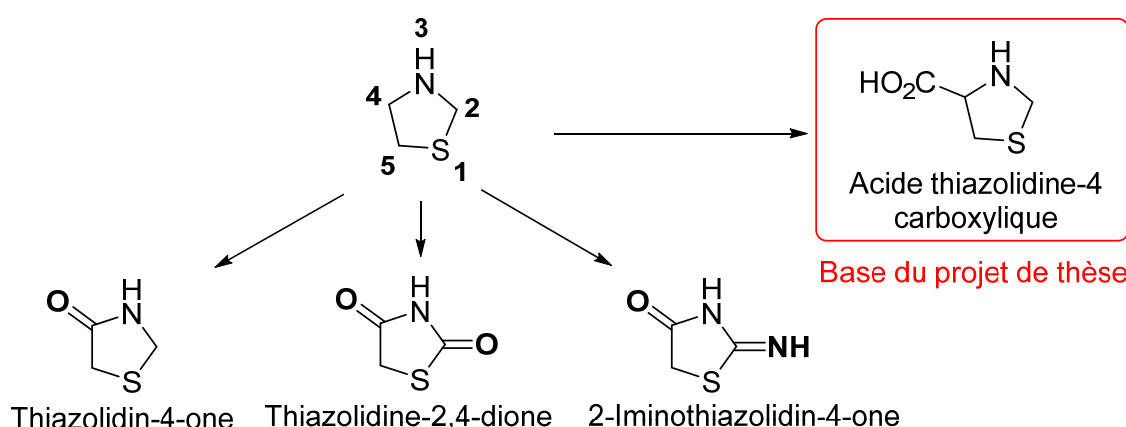


Schéma 2 : Structures des principaux dérivés de la thiazolidine

Dans le cadre de ma thèse, nous avons participé à cet effort en mettant au point des nouvelles techniques d'assemblage de systèmes d'architecture diversifiée et intégrant un noyau de type acide 4-thiazolidine carboxylique (Schéma 3). Dans notre cas d'étude, les structures contenant une fonction carbonyle *endocyclique* ou ses dérivés ne sont pas

envisagées car déjà largement décrites dans la littérature. Nous allons nous focaliser dans ce chapitre sur l'acide thiazolidine 4-carboxylique (ATC) et ses dérivés.

## **I. L'acide thiazolidine 4-carboxylique (ATC)**

### **I.1 La découverte**

Cet acide carboxylique (ATC) aussi appelé la thioproline a été découvert en 1930 par Birch et Harris<sup>1</sup> lors d'une étude de titrages d'acides aminés consistant à prouver l'existence des acides aminés sous forme zwitterionique. Pour cela, des courbes de titrages obtenues dans l'eau et dans le formaldéhyde ont été comparées. Les résultats obtenus dans le cas de la cystéine étant contraires à ceux prévus pour le dosage de la fonction thiol, il a ainsi été suggéré la formation d'une molécule entre le groupement thiol et le formaldéhyde. De même, Shinohara dans une étude de l'action de la cystéine sur l'acide phosphotungstique ( $H_3[P(W_3O_{10})_4] \cdot xH_2O$ ) a démontré l'inhibition du pouvoir réducteur de celle-ci en présence du formaldéhyde.<sup>2</sup> Ces deux études prouvent l'existence d'une réaction entre ces deux composés sans que la structure finale soit déterminée. En 1936, Schubert a étudié la réaction de la cystéine avec différents aldéhydes et notamment avec le formaldéhyde.<sup>3</sup> Il a montré la formation de la thiazolidine 4-carboxylique et la structure a été confirmée.

Une étude plus approfondie sur le mode d'obtention de ce cycle et sur sa stabilité a été proposée par Ratner *et al.* en 1937.<sup>4</sup> Le titrage permet de déterminer les constantes de dissociation  $pK_1$  ( $-CO_2H = 1,51$ ) et  $pK_2$  ( $-NH_2 = 6,21$ ).

### **I.2 Activité biologique de la thioproline**

Cavalini démontre en 1956 que c'est un métabolite naturel du foie de rat.<sup>5</sup> En effet, on observe sa formation lors de l'ajout de cystéine sur un homogénat de foie. Mackenzie et Harris sont les premiers à mettre en avant les potentiels thérapeutiques de cette molécule en 1956.<sup>6</sup> Ils notent que cette molécule est environ cinq fois plus puissante que la cystéine pour la prévention d'épanchements pleuraux massifs causant la mort des rats traités par la thiourée. Ils soulignent que l'atome de soufre est protégé par le cycle et suggèrent que celui-

<sup>1</sup> L. J. Harris, T. W. Birch, *Biochem. J.* **1930**, *24*, 1080–1097.

<sup>2</sup> K. Shinohara, *J. Biol. Chem.* **1935**, *110*, 263–277.

<sup>3</sup> M. P. Schubert, *J. Biol. Chem.* **1936**, *114*, 341–350.

<sup>4</sup> S. Ratner, H. T. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 200–206.

<sup>5</sup> D. Cavallini, C. De Marco, B. Mondovì, F. Trasarti, *Biochim. Biophys. Acta* **1956**, *22*, 558–564.

<sup>6</sup> C. G. Mackenzie, J. Harris, *J. Biol. Chem.* **1957**, *227*, 393–406.

ci pourrait s'ouvrir afin de libérer la fonction thiol uniquement après avoir pénétré les cellules hépatiques.

La préparation de l'ATC a été brevetée pour la première fois en 1965 (Sogespar, France) puis en 1975 (Busquets, Espagne). Elle est utilisée depuis le début des années 60 en France pour le traitement de diverses maladies du foie et des troubles intestinaux connexes.

Les premières études cliniques démontrent des résultats plutôt encourageants comme ceux obtenus chez les patients atteints d'hépatite infectieuse.<sup>7</sup> De même, Brugarolas et Gosalvez démontrent en 1980 une transformation inverse des cellules cancéreuses provoquée par l'ATC entraînant des effets favorables chez les patients atteints de carcinome avancé de la tête, du cou et des métastases pulmonaires<sup>8</sup> sans qu'elle soit confirmée par les études ultérieures.<sup>9,10,11,12</sup> Cependant, des études alertent sur la toxicité de la thioproline.<sup>13,14</sup>

Malgré le potentiel de cette molécule en vue d'une activité biologique, les chercheurs se sont alors focalisés sur ses dérivés à cause des problèmes de toxicité rencontrés.

## II. Les dérivés de la thioproline

Les quatre positions mises en avant sur le [Schéma 3](#) offrent la possibilité de modulations de l'ATC afin d'effectuer des études de RSA.

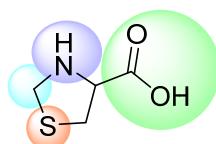


Schéma 3 : Thioproline, 4 points de diversification

Une étude autour de la Moguistéine ([Schéma 4](#)), agent antitussif étudié dans les années 90<sup>14,15,16,17,18</sup> et encore récemment<sup>19,20,21</sup> illustre les modifications opérées sur la thiazolidine.

<sup>7</sup> P. Maitre, A. Cier, *Sem. Hop.* **1963**, 39, 2173–2181.

<sup>8</sup> A. Brugarolas, M. Gosalvez, *The Lancet* **1980**, 315, 68–70.

<sup>9</sup> J. P. Armand, I. Neulat, C. Marty, G. Delsol, *Biomedicine* **1980**, 33, 171–172.

<sup>10</sup> R. A. Newman, M. P. Hacker, J. J. McCormack, I. H. Krakoff, *Cancer Treat. Rep.* **1980**, 64, 837–844.

<sup>11</sup> A. P. Sappino, I. E. Smith, *The Lancet* **1980**, 316, 417.

<sup>12</sup> S. Nasca, *The Lancet* **1981**, 317, 778.

<sup>13</sup> R. Garnier, F. Conso, M. L. Efthymiou, E. Fournier, MarkF. McCarty, *The Lancet* **1980**, 315, 365.

<sup>14</sup> D. Castoldi, A. Oggioni, M. I. Renoldi, E. Ratti, S. Di Giovine, A. Bernareggi, *J. Chromatogr., B, Biomed. Sci. Appl.* **1994**, 655, 243–252.

<sup>15</sup> L. Gallico, A. Borghi, C. D. Rosa, R. Ceserani, S. Tognella, *Br. J. Pharmacol.* **1994**, 112, 795–800.

<sup>16</sup> A. Bernareggi, A. Crema, R. M. Carlesi, D. Castoldi, E. Ratti, M. I. Renoldi, D. Ratti, R. Ceserani, S. Tognella, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1995**, 20, 263–270.

<sup>17</sup> L. Gallico, A. Borghi, E. Cavalletti, R. Ceserani, S. Tognella, *J. Pharm. Pharmacol.* **1996**, 48, 112–114.

<sup>18</sup> G. Sant'Ambrogio, F. B. Sant'Ambrogio, *Eur. Respir. J.* **1998**, 11, 339–344.

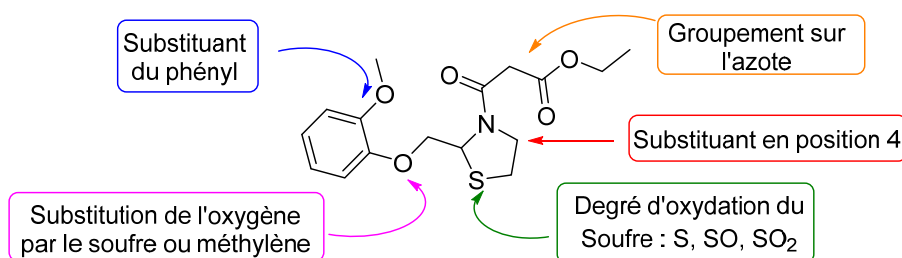


Schéma 4 : Structure de la Moguistéine et modulations

En 1995, Gandolfi et *al.*<sup>22</sup> ont proposé de nombreuses modifications de ce composé. Ces études ont permis de fonctionnaliser le groupe phényle par différents groupements. Les auteurs envisagent également la substitution de l'oxygène par l'atome de soufre ou par un méthylène. Ils évaluent l'influence de la présence ou non de substituant en position 4, l'état d'oxydation du soufre du cycle thiazolidine et enfin le groupement sur l'azote. L'évaluation des composés ainsi modifiés n'a pas permis d'améliorer l'activité biologique et par conséquent la Moguistéine reste la molécule la plus efficace.

Cette étude permet d'illustrer les quatre points de diversification possibles autour du motif thioproline.

Dans la littérature, les dérivés de la thioproline sont perçus de différentes façons. En effet, certains dérivés ont été conçus comme prodrogues de la cystéine ou de la cystéamine. Néanmoins, des études démontrent que le composé parent peut également être responsable de son activité biologique. Nous mentionnerons par la suite quelques exemples d'activités biologiques que l'on nommera « propriétés intrinsèques » à ce motif. De plus, le cycle thiazolidine est facile d'accès. Il peut par conséquent permettre l'obtention d'une large diversité structurale ainsi que l'insertion de groupements pharmacophores. Enfin, ce motif peut être utilisé pour rendre un système plus contraint en vue de l'amélioration d'une activité biologique ainsi que comme bioisostère de la proline.

Le schéma 5 résume les différents cas possibles pour les dérivés de la thioproline.

<sup>19</sup> K. Morita, J. Kamei, *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 395, 161–164.

<sup>20</sup> Y. Teng, H. Song, F. Bu, C. Wei, W. Zhao, R. Zhang, G. Yuan, X. Liu, B. Wang, R. Guo, *J. Chromatogr., B*, **2012**, 899, 31–35.

<sup>21</sup> Z. Gou, L. Zheng, Y. Wang, P. Feng, J. Xiang, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2019**, 130, 166–172.

<sup>22</sup> C. A. Gandolfi, R. Di Domenico, S. Spinelli, L. Gallico, L. Fiocchi, A. Lotto, E. Menta, A. Borghi, C. D. Rosa, S. Tognella, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 508–525.

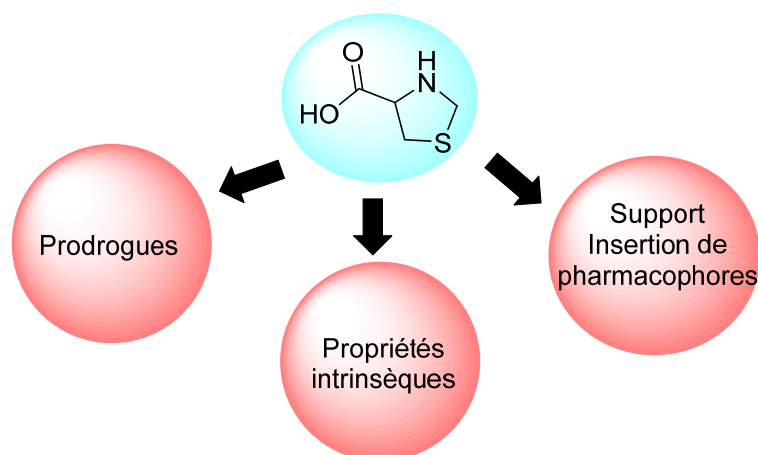


Schéma 5 : Structures de type thiazolidine « simple » non fusionnée

Nous commencerons ce chapitre par l'utilisation du motif thiazolidine comme prodrogue des dérivés de la cystéine.

### II.1 Thiazolidines : prodrogues de la cystéine ou la cystéamine

En 1970, Kallen étudie le mécanisme de formation de la thiazolidine en deux étapes consécutives à partir de la cystéine et du formaldéhyde (Schéma 6). La formation de l'imine par perte d'une molécule d'eau est suivie par l'obtention de la thiazolidine par cyclisation intramoléculaire.<sup>23</sup>

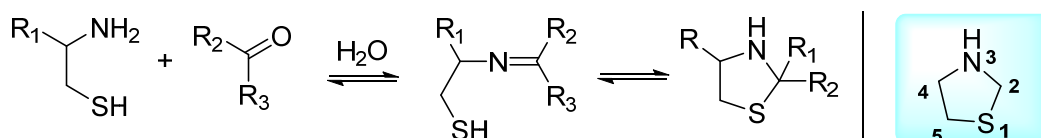


Schéma 6 : Mécanisme de formation de la thiazolidine

Pesek en 1975 étudie l'influence de la présence de substituants sur la position 2. Il démontre que la thioproline est stable en milieu acide et alcalin. En milieu acide, les thiazolidines substituées par des chaînes aliphatiques restent stables alors que les substituants aromatiques déstabilisent en général le thioéther cyclique. En milieu basique, on observe en revanche une déstabilisation des composés qu'importe la nature du substituant et régénère la cétone et l'aminothiol de départ. Le déplacement de l'équilibre (Schéma 7) dépend de la nature des substituants sur le cycle et du pH.<sup>24</sup> Cette ouverture de cycle permet de proposer la thiazolidine comme prodrogue libérant la cystéine.

<sup>23</sup> R. G. Kallen, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6236–6248.

<sup>24</sup> J. J. Pesek, J. H. Frost, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 907–913.

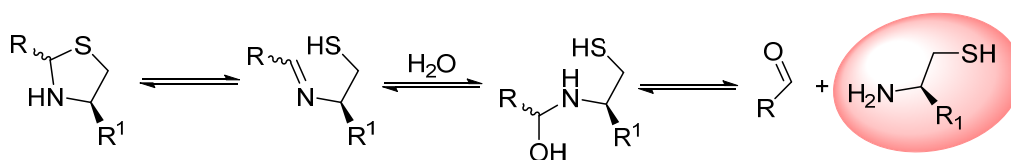


Schéma 7 : Mécanisme d'ouverture du cycle thiazolidine

La L-Cystéine par condensation avec l'acide glutamique et la glycine permet la formation du glutathion. Ce pseudo tripeptide représente la quasi-totalité des composés thiols non protéiques cellulaires<sup>25</sup> et intervient dans le maintien du potentiel redox du cytoplasme de la cellule. Cependant, il ne peut pas être administré directement comme médicament car il ne pénètre pas les cellules.<sup>26</sup>

L'idée est donc d'administrer la cystéine de façon à pouvoir favoriser sa biosynthèse et donc élever son taux cellulaire.<sup>27</sup> La cystéine étant toxique, plusieurs auteurs ont imaginé l'administration d'une molécule pouvant libérer la cystéine dans le milieu cellulaire. Le schéma 8 représente différents types de thiazolidines envisagées comme prodrogues de la cystéine ou de la cystéamine (entouré en rouge) associés à différents aldéhydes aliphatiques (bleu) ou aromatiques (jaune) et à des monosaccharides (rose).

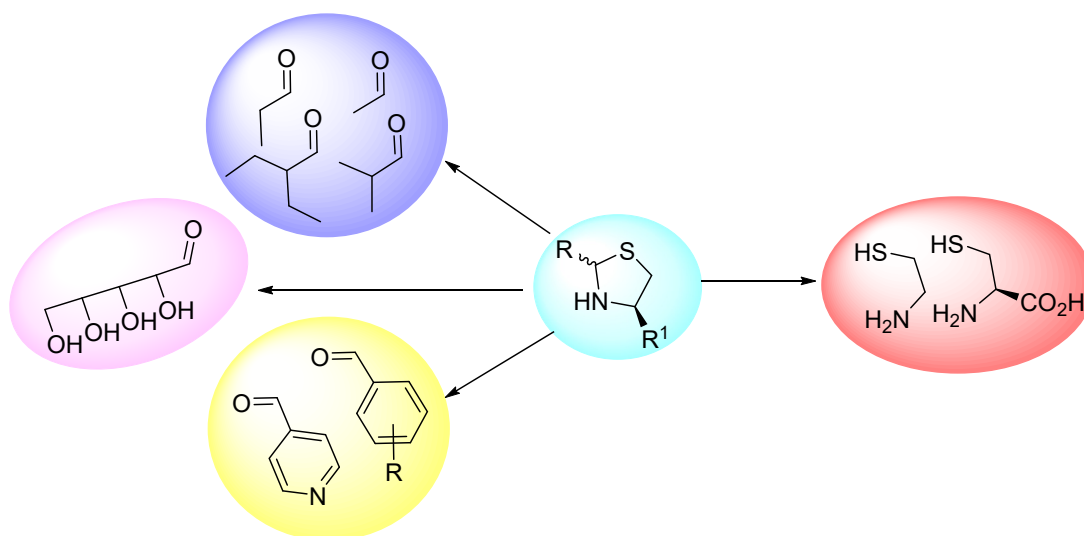


Schéma 8 : Thiazolidines, sources de cystéine ou de cystéamine et d'aldéhydes

L'importance du glutathion laisse imaginer l'impact que pourrait avoir l'utilisation du motif thiazolidine comme prodrogue dans divers mécanismes biologiques. Nous choisissons d'exposer quatre exemples d'activité biologique étudiés. En effet, cette famille de molécules

<sup>25</sup> A. Meister, *Pharmacol. Ther.* **1991**, *51*, 155–194.

<sup>26</sup> R. Hahn, A. Wendel, L. Flohe, *BBA-Gen. Subjects* **1978**, *539*, 324–337.

<sup>27</sup> R. L. Karlsen, I. Grofova, D. Malthe-Sørensen, F. Fonnum, *Brain Res.* **1981**, *208*, 167–180.



---

a été proposée pour l'hépatoprotection, la radioprotection, le traitement de la cystinose et le pouvoir antioxydant.

### II.1.1 Prodrogue de la cystéine : Hépatoprotection

La 1<sup>ère</sup> prodrogue de la cystéine, l'acide 2(*R,S*)-méthylthiazolidine 4(*R*)-carboxylique, est proposé par Nagasawa en 1982. Ce composé, libérant la cystéine par voie non enzymatique dans des conditions de pH et de température physiologiques, a été testé sur des souris. Il est bien moins toxique et s'est avéré plus efficace que la thioproline pour la protection de nécrose hépatique causée par l'acétaminophène.<sup>28</sup> En 1984, de nouvelles structures obtenues par substitution du groupe méthyle par un groupe alkyle, aryle ou hétéroaryle sont proposées. Celles-ci permettent la libération de l'acide aminé voulu<sup>29</sup> mais aussi de l'aldéhyde (Schémas 7 et 8). Pour ces raisons, Roberts et *al.*<sup>30</sup> proposent d'utiliser des monosaccharides naturels afin de limiter le risque de toxicité. Les thiazolidines modulées avec des monosaccharides tels que le glycéraldéhyde, l'arabinose, le lyxose, le galactose, le glucose et le mannose semblent être aussi efficaces pour augmenter le niveau de glutathion et donc apporter une hépatoprotection.

### II.1.2 Prodrogue de la cystéine et de la cystéamine, radioprotection

Dans le cas de l'étude des propriétés radioprotectrices, les auteurs ne se limitent pas à la cystéine mais envisagent également l'utilisation de la cystéamine. Ainsi, des thiazolidines issues de leur condensation avec le D-Ribose (RibCyst et RibCys) et le D-glucose (GlcCyst, GlcCys) ont été synthétisées et testées sur des cellules de hamster subissant des radiations ionisantes (Roberts, 1995). Ces composés ont permis d'éliminer les effets de la radiation de manière significative.<sup>31</sup>

Ils se sont avérés actifs en tant que radioprotecteur et ont présenté de bonnes activités antimutagènes. Cela pourrait justifier l'utilisation de RibCyst en combinaison avec une radiothérapie dans le cadre du traitement d'un cancer.<sup>32</sup> Une étude complémentaire sur

---

<sup>28</sup> H. T. Nagasawa, D. J. D. Goon, R. T. Zera, D. L. Yuzon, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 489–491.

<sup>29</sup> H. T. Nagasawa, D. J. W. Goon, W. P. Muldoon, R. T. Zera, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 591–596.

<sup>30</sup> J. C. Roberts, H. T. Nagasawa, R. T. Zera, R. F. Fricke, D. J. W. Goon, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1891–1896.

<sup>31</sup> J. C. Roberts, K. E. Koch, S. R. Detrick, R. L. Wartens, G. Lubec, *Radiat. Res.* **1995**, *143*, 203–213

<sup>32</sup> B. H. Wilmore, P. B. Cassidy, R. L. Wartens, J. C. Roberts, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2661–2666.

---

l'effet de RibCys sur la mutagénèse induite par les rayonnements à haut TEL (transfert linéique d'énergie) a démontré une fois encore son effet bénéfique.<sup>33</sup>

### II.1.3 Prodrogue de la cystéamine, traitement de la cystinose

La cystéamine est le seul traitement utilisé depuis les années 80 pour soigner la cystinose, maladie métabolique rare, caractérisée par une accumulation de cystine dans les lysosomes qui endommage plusieurs organes et tissus.<sup>34</sup> Cependant, celui-ci présente de nombreux effets secondaires tels que des inconforts gastro-intestinaux, une mauvaise haleine et une odeur de transpiration désagréable.<sup>35,36</sup>

L'utilisation d'une thiazolidine comme prodrogue qui pourrait libérer la cystéamine au niveau des organes cibles et limiter ces effets secondaires a été envisagée (Pastore, 2017). Parmi les thiazolidines envisagées, l'arabinose cystéamine, le glucose cystéamine et le maltose cystéamine ont été testées sur des fibroblastes cystinotiques. L'hydrolyse semble trop rapide et la cystéine semble être libérée extra-cellulairement. Ils concluent que des modifications structurales sont nécessaires afin de permettre la libération intracellulairement.<sup>37</sup>

### II.1.4 Prodrogue de la cystéine, antioxydants

En 2006, un nouvel acide (thioprolin) qui résulte de la condensation entre la *L*-cystéine et le glucosamine est synthétisé. Les résultats obtenus lors de tests *in vivo* et *in vitro* montrent des propriétés antioxydantes très prometteuses.<sup>38</sup> Très récemment, en 2016, l'équipe de Akgün<sup>39</sup> étudie les propriétés antioxydantes d'acide thiazolidine 4-carboxylique substitué en C<sub>2</sub> par un groupement aryle. Les tests sont réalisés en milieu aqueux et en milieu organique de façon à prouver si l'activité résulte de la libération de la cystéine ou non. Des études HPLC démontrent la libération ou non de la cystéine en fonction du temps.

---

<sup>33</sup> M. Lenarczyk, A. Ueno, D. B. Vannais, S. Kraemer, A. Kronenberg, J. C. Roberts, K. Tatsumi, T. K. Hei, C. A. Waldren, *Radiat. Res.* **2003**, *160*, 579–583.

<sup>34</sup> J. G. Thoene, R. G. Oshima, J. C. Crawhall, D. L. Olson, J. A. Schneider, *J. Clin. Invest.* **1976**, *58*, 180–189.

<sup>35</sup> W. A. Gahl, J. Ingelfinger, P. Mohan, I. Bernardini, P. E. Hyman, A. Tangerman, *Pediatr. Res.* **1995**, *38*, 579–584.

<sup>36</sup> M. Besouw, H. Blom, A. Tangerman, A. de Graaf-Hess, E. Levchenko, *Mol. Genet. Metab.* **2007**, *91*, 228–233.

<sup>37</sup> Y. Ramazani, E. N. Levchenko, L. Van Den Heuvel, A. Van Schepdael, P. Paul, E. A. Ivanova, A. Pastore, T. M. Hartman, N. P. J. Price, *Carbohydr. Res.* **2017**, *439*, 9–15.

<sup>38</sup> Y. Yan, L. Wan-Shun, H. Bao-Qin, S. Hai-Zhou, *Nutr. Res.* **2006**, *26*, 369–377.

<sup>39</sup> F. E. Önen Bayram, H. Sipahi, E. T. Acar, R. Kahveci Ulugöl, K. Buran, H. Akgün, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *114*, 337–344.

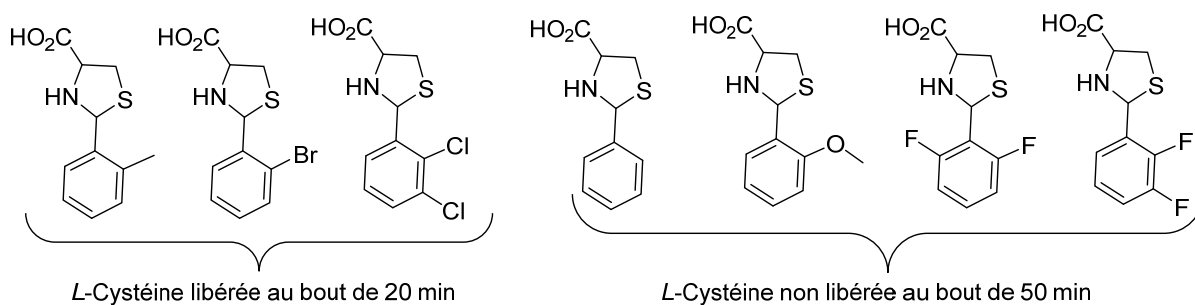


Schéma 9 : Résultats d'une étude HPLC sur la capacité des thiazolidines à libérer la L-Cystéine

Les résultats obtenus sont rappelés sur le [Schéma 9](#). Aucune relation entre les structures et la capacité à libérer ou non la L-cystéine n'est mise en évidence. En effet, la position du substituant ou son caractère électronique ne semble pas influencer cette libération. Le temps d'incubation pour le test de DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) étant de 50 min, l'étude préliminaire effectuée par HPLC a permis de répondre aux questionnements liés à la nature des composés réellement responsables de l'activité. Certaines thiazolidines stables ne permettent pas la libération de la cystéine et présentent des activités antioxydantes.

Cette observation nous a permis de conclure que l'activité antioxydante n'est pas due uniquement à la libération de l'acide aminé mais elle est liée aussi au cycle thiazolidine lui-même.

Après avoir exposé différents cas anciens et actuels d'utilisation de ce squelette comme prodrogue, nous nous sommes intéressés aux propriétés intrinsèques de composés constitués de cet hétérocycle.

## II.2 Thiazolidine : activités intrinsèques, bioisostère de la proline et système contraint

### II.2.1 Propriétés intrinsèques

La diversification structurale de la thioproline, contenant le motif thiazolidine, a permis de conduire à des composés avec diverses propriétés biologiques. Le schéma ci-dessous présente parmi ceux-ci des agents antioxydants, antibactériens, antifongiques, antiviraux, anti-tyrosinase et anticancéreux.

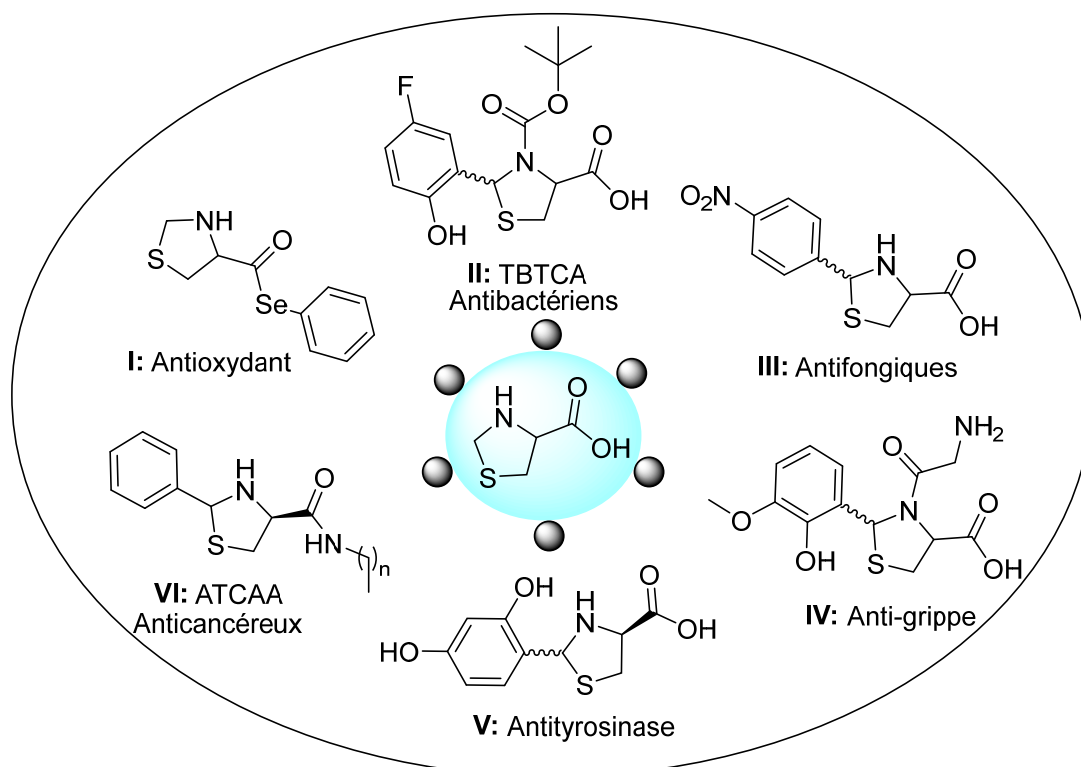


Schéma 10 : Exemple de thioprolines bioactives

### II.2.1.1 Propriétés antioxydantes

Une étude autour du composé contenant l'atome de sélénium (I) (Schéma 10) démontre des activités anti-oxydantes très intéressantes avec l'amine libre qui semble essentielle pour l'activité anti-oxydante.<sup>40</sup> De plus, en 2017, Castro et *al.*<sup>41</sup> étudient l'effet de ce composé contre le stress oxydatif en utilisant le modèle 'murin' basé sur l'administration d'ouabaïne qui mime les symptômes présents chez les patients atteints de troubles bipolaires. Ils démontrent qu'il empêche l'hyperlocomotion et le stress oxydatif provoqué par l'administration d'ouabaïne chez les rats. Par conséquent, il pourrait être envisagé dans le traitement des troubles bipolaires grâce à son pouvoir antioxydant.

### II.2.1.2 Propriétés antibactériennes

Song et *al.*<sup>42</sup> décrivent en 2009 une série d'acides 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-phénylthiazolidine 4-carboxyliques (TBTCA (II), Schéma 10) en se focalisant sur l'influence de l'aromatique présent en C<sub>2</sub> et sur le groupe *tert*-butoxycabonyl sur l'azote. L'activité

<sup>40</sup> F. N. Victoria, D. M. Martinez, M. Castro, A. M. Casaril, D. Alves, E. J. Lenardão, H. D. Salles, P. H. Schneider, L. Savegnago, *Chem.-Biol. Interact.* **2013**, 205, 100–107.

<sup>41</sup> F. S. S. Sousa, N. Seus, D. Alves, H. D. Salles, P. H. Schneider, L. Savegnago, M. Castro, *Neurosci. Lett.* **2017**, 651, 182–187.

<sup>42</sup> Z.-C. Song, G.-Y. Ma, P.-C. Lv, H.-Q. Li, Z.-P. Xiao, H.-L. Zhu, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3903–3908.

antimicrobienne des composés comportant la fonction amine libre et *N*-protégés par le groupement Boc a été évaluée sur deux souches de bactéries gram + (*Bacillus subtilis* ATCC 6633 et *Staphylococcus aureus* ATCC 6538) et 2 souches de bactéries gram- (*Escherichia coli* ATCC 35218 et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 13525). Les TBTCAs conduisent à de meilleures activités antimicrobiennes que leurs analogues non protégés. A titre d'exemple, le composé décrit sur le [Schéma 10](#) présente une très bonne activité contre *Pseudomonas aeruginosa* avec une valeur d'IC<sub>50</sub> de 0,195 mg/mL.

### II.2.1.3 Propriétés antifongiques

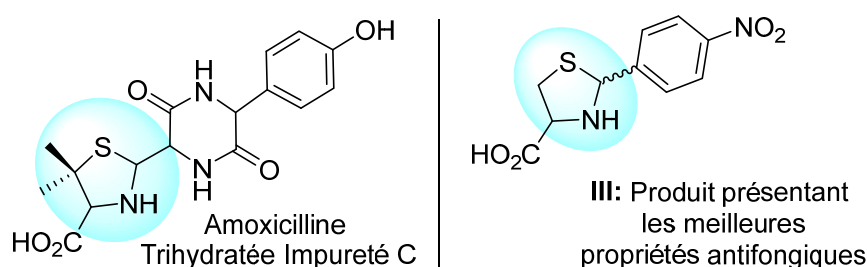


Schéma 11 : Conception de thiazolidines, agent antifongique potentiels

Comme décrit sur le [Schéma 11](#), "l'amoxicilline trihydratée impurété C" contient le motif thiazolidine. Inspiré par ce constat, seize thiazolidines ont été synthétisés et testés contre deux champignons : *Candida albicans* et *Aspergillus niger* en 2019 par Jamalis et *al.* Des activités antifongiques intéressantes et significatives ont été obtenues sur ces deux champignons par le composé III.<sup>43</sup>

### II.2.1.4 Virus influenza : traitement contre la grippe

Liu et *al.*<sup>44</sup> s'intéressent aux dérivés thiazolidines (molécule IV, [Schéma 10](#)) comme inhibiteurs de l'enzyme présente à la surface du virus de la grippe appelé Neuraminidase qui permet de libérer le virion. Cette étude met en évidence l'importance du substituant présent sur l'atome d'azote en sa position C<sub>3</sub>. Les IC<sub>50</sub> des activités antivirales, déterminées *in vitro*, a permis de montrer l'ordre d'activité suivant : H < ClCH<sub>2</sub>CO < PhCH<sub>2</sub>CO < NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO.

Le motif thiazolidine peut également être perçu comme système contraint permettant ainsi d'améliorer l'activité biologique potentielle.

<sup>43</sup> F. M. A. Abid, J. Jamalis, S. Chander, R. A. Wahab, D. P. Bhagwat, M. Sankaranarayanan, *Chemical Data Collections* **2019**, *21*, 100219.

<sup>44</sup> Y. Liu, F. Jing, Y. Xu, Y. Xie, F. Shi, H. Fang, M. Li, W. Xu, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2342–2348.

## II.2.2 Thiazolidine, système contraint

Dans ce paragraphe nous allons illustrer cette stratégie à travers deux exemples : la conception de composés anti-tyrosinase et anti-cancéreux.

### II.2.2.1 Activités anti-mélanogénèses

La tyrosinase est l'enzyme clé de la mélanogénèse (catalyse des réactions d'oxydation), un processus de synthèse de la mélanine par les mélanocytes (cellules présentes dans le derme) responsable par exemple de la couleur de la peau et des cheveux. Dès 1991, Napolitano et *al.* décrivent le potentiel *in vitro* des acides 2-aryl-1,3-thiazolidines 4-carboxyliques possédant un groupement hydroxyle sur le noyau aromatique en tant qu'inhibiteur de la tyrosinase (molécule **V<sub>a</sub>**, Schéma 12). Ces composés ont été choisis car ils présentent des similarités structurales avec la tyrosine (Schéma 12).<sup>45</sup>

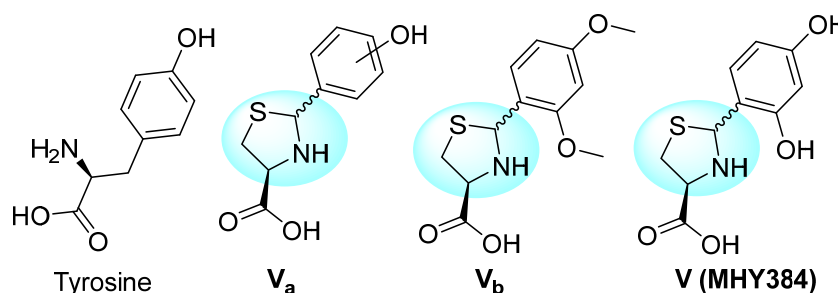


Schéma 12 : Conception des inhibiteurs de la tyrosinase basée sur la structure de la tyrosine

L'étude de l'inhibition de l'activité la *L*-DOPA oxydase de plusieurs acides 2-(hydroxy ou méthoxy phényl)thiazolidine carboxyliques a été réalisée sur des tyrosinases de champignon en 2012. Le composé **V<sub>b</sub>** (Schéma 12) inhibe 66 % de cette activité à une concentration de 20  $\mu$ M et de manière compétitive tout en inhibant la production de mélanine de cellules possédant une hormone stimulant sa production. Des études de docking suggèrent que l'affinité de liaison de ce composé avec la tyrosinase est élevée. Les auteurs concluent que ce composé peut supprimer la production de mélanine et que la voie impliquée est bien l'inhibition de la tyrosinase.<sup>46</sup> L'étude du mécanisme d'action du composé **V** (MHY384) la même année démontre son activité inhibitrice de la tyrosinase puis des mesures d'expression de gènes sont réalisées. Ils démontrent que la dépigmentation produite par MHY384 (Schéma

<sup>45</sup> A. Napolitano, M. d'Ischia, G. Prota, M. Havens, K. Tramposch, *BBA-Gen. Subjects* **1991**, 1073, 416–422.

<sup>46</sup> Y. M. Ha, Y. J. Park, J. Y. Lee, D. Park, Y. J. Choi, E. K. Lee, J. M. Kim, J.-A. Kim, J. Y. Park, H. J. Lee, et al., *Biochimie* **2012**, 94, 533–540.

12) est due à une dérégulation génétique et à une inhibition directe de la tyrosinase.<sup>47</sup> Dans ce cas, **Va**, **Vb** et **V** sont bien des analogues contraints de la tyrosine et cette stratégie a été concluante.

### II.2.2.2 ATCAAs : traitement du cancer de la prostate et mélanome

Une nouvelle classe de dérivés de la thioproline composée des 2-arylthiazolidine 4-carboxamides (ATCAAs 2-ArylThiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides) a suscité un grand attrait pour son potentiel dans le traitement du cancer. Une des stratégies utilisées pour le développement d'un médicament contre le cancer consiste à identifier les composés impliqués dans la croissance cellulaire et dans les voies de signalisation cellulaire. Par exemple, les protéines G sont des protéines membranaires activées par des lipides tels que le 1-phosphate et l'acide lysophosphatidique (LPA, **VIa**, Schéma 13) qui contribuent aux voies de transduction (traduction de l'information pour qu'elle soit comprise à l'intérieur de la cellule).

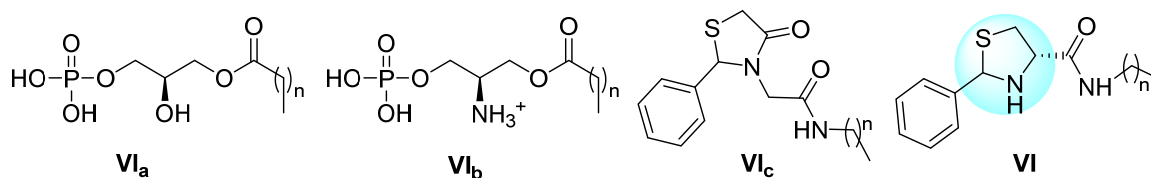


Schéma 13 : Conception de composés potentiellement anticancéreux et évolutions structurales jusqu'aux thiazolidines

Miller a remplacé la fonction hydroxy du composé (**VIa**) par la fonction ammonium (Composé **VIb**, Schéma 13).<sup>48</sup> Ce composé s'avère être non sélectif. Il propose ensuite de substituer le groupe phosphate par la thiazolidinone en considérant une série autour des 2-aryl-4-oxo-thiazolidine amides (**VIc**). Ces composés montrent une meilleure sélectivité mais leur activité est diminuée.<sup>49</sup> Toujours dans un souci d'amélioration de l'activité cytotoxique contre cinq lignées cellulaires humaines du cancer de la prostate, les mêmes auteurs proposent de travailler sur les 2-arylthiazolidine-4-carboxamides (ATCAAs, **VI**) et l'introduction d'un groupe électro-donneur sur le phényle améliore l'activité cytotoxique. Sur la base des RSA établies, il semble que ces composés soient sensibles aux simples modifications. En effet, la diminution de la chaîne amidique,<sup>50</sup> la protection du NH libre, le

<sup>47</sup> Y. K. Han, Y. J. Park, Y. M. Ha, D. Park, J. Y. Lee, N. Lee, J. H. Yoon, H. R. Moon, H. Y. Chung, *BBA-Gen. Subjects* **2012**, *1820*, 542-549.

<sup>48</sup> V. Gududuru, E. Hurh, G. G. Durgam, S. S. Hong, V. M. Sardar, H. Xu, J. T. Dalton, D. D. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4919-4923.

<sup>49</sup> V. Gududuru, E. Hurh, J. T. Dalton, D. D. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5289-5293.

<sup>50</sup> V. Gududuru, E. Hurh, J. T. Dalton, D. D. Miller, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2584-2588.

remplacement du motif thiazolidine par le motif thiazole (par exemple) entraîne une diminution de l'activité cytotoxique. De plus, la nature des groupes présents sur le phényle et le noyau aromatique semblent aussi essentiels.<sup>51</sup>

Ces composés ont ensuite été testés *in vivo* contre le mélanome et plusieurs d'entre eux se sont avérés intéressants avec l'importance de la chiralité du C<sub>4</sub>. Le composé phare en termes d'efficacité doit avoir une sélectivité améliorée en comparaison au Sorafenib, médicament très utilisé en clinique sur le mélanome. Les études de RSA réalisées sont conformes, à quelques exceptions près, comme la taille de la chaîne et les substituants du le phényle qui semblent une fois de plus importants.<sup>52</sup> Ces études ont permis de proposer un nouveau composé plus efficace et plus sélectif que le médicament de référence. Le groupe acétylamino présent sur le phényle semble responsable de la sélectivité. Cependant, l'augmentation de la chaîne alkyle de l'amide n'améliore pas l'activité mais l'insertion d'une double liaison sur une chaîne C<sub>18</sub> est bénéfique.

La configuration de cet alcène ainsi que le groupement Boc sur l'azote n'ont pas d'impact sur l'activité contrairement au groupe amine secondaire avec un proton libre sur l'azote. Le remplacement de la chaîne par un groupement méthoxy conduit à une inhibition de la cytotoxicité. Pour conclure, cette étude a permis de mettre en évidence différents éléments essentiels à l'activité cytotoxique des cellules cancéreuses du mélanome et leur sélectivité.<sup>53</sup> Une série constituée de plusieurs molécules comportant un cycle imidazole ou imidazoline à la place du cycle thiazolidine a été réalisée ensuite et a conduit à des activités moindres confirmant l'importance du cycle thiazolidine pour une série d'activité.<sup>54</sup>

Les résultats obtenus lors des tests de croissance cellulaire démontrent l'importance de chaque groupement des ATCAAs en fonction des deux cancers étudiés.<sup>55</sup> Le schéma ci-dessous permet de visualiser les éléments structuraux nécessaires à l'activité des ATCAAs (Schéma 14).

<sup>51</sup> V. Gududuru, E. Hurh, J. Sullivan, J. T. Dalton, D. D. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4010–4013.

<sup>52</sup> W. Li, Z. Wang, V. Gududuru, B. Zbytek, A. T. Slominski, J. T. Dalton, D. D. Miller, *Anticancer Res.* **2007**, *27*, 883–888.

<sup>53</sup> W. Li, Y. Lu, Z. Wang, J. T. Dalton, D. D. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4113–4117.

<sup>54</sup> J. Chen, Z. Wang, Y. Lu, J. T. Dalton, D. D. Miller, W. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3183–3187.

<sup>55</sup> Y. Lu, Z. Wang, C.-M. Li, J. Chen, J. T. Dalton, W. Li, D. D. Miller, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 477–495.



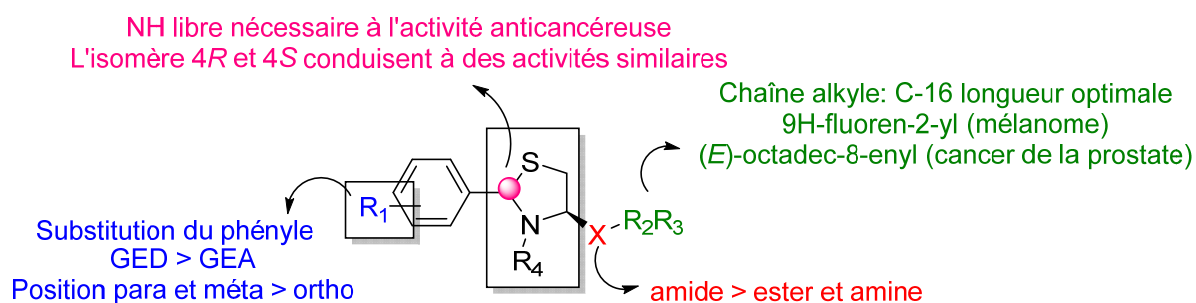


Schéma 14 : Résumé des RSA établies pour les ATCAAs contre le cancer de la prostate et le mélanome

Pour conclure, le développement d'analogues contraints de la LPA par le biais de la thiazolidine a également permis l'obtention des activités biologiques satisfaisantes.

D'un point de vue de la conception de produits biologiquement actifs, la thiazolidine peut également être utilisée comme bioisostère de la proline (homologue non soufré où l'atome de soufre est remplacé par un méthylène).

### II.2.3 Bioisostère de la proline

Les deux études détaillées ci-dessous permettent de comprendre comment l'utilisation de ce motif comme bioisostère de la proline permet le développement de molécules ayant des propriétés biologiques intéressantes.

#### II.2.3.1 Traitement du diabète de type 2

La dipeptyl peptidase-IV est une protéine qui est exprimée à la surface de la plupart des cellules mammifères et joue un rôle important dans le métabolisme du glucose. Elle est capable d'inactiver la production de glucon-like-peptide-1 qui est une hormone gastro-intestinale sécrétée en réponse à l'ingestion d'un repas qui stimule la sécrétion d'insuline lorsque le taux de glycémie est trop élevé. Par conséquent, l'inhibition de cette protéine pourrait augmenter la sécrétion d'insuline après l'ingestion d'un repas seulement. Les inhibiteurs de cette enzyme pourraient avoir un potentiel antidiabétique exempt d'effets secondaires tels que l'hypoglycémie et l'épuisement des cellules  $\beta$  pancréatiques importants dans les traitements prescrits.

Elle reconnaît un large éventail de substrats peptidiques contenant la proline ou l'alanine. Par conséquent, l'activité inhibitrice de la DPP-IV des composés 2-cyanopyrrolidines a été explorée<sup>56,57</sup> dont le nitrile sur la position 2 de la pyrrolidine semble déterminant pour

<sup>56</sup> J. Li, E. Wilk, S. Wilk, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, 323, 148–154.

l'activité biologique. La triade catalytique de cette protéine est identifiée en 1993 par David et *al.*<sup>58</sup> par analyse mutationnelle puis l'enchaînement Ser-Asp-His est confirmé par l'étude aux rayons X réalisés sur différents complexes protéine-inhibiteur.<sup>59,60,61,62</sup> Sur la base de ces travaux, il est donc suggéré que le groupement électrophile forme un adduit avec la sérine du site actif de l'enzyme et par conséquent l'activité est améliorée (Schéma 16).<sup>63</sup>

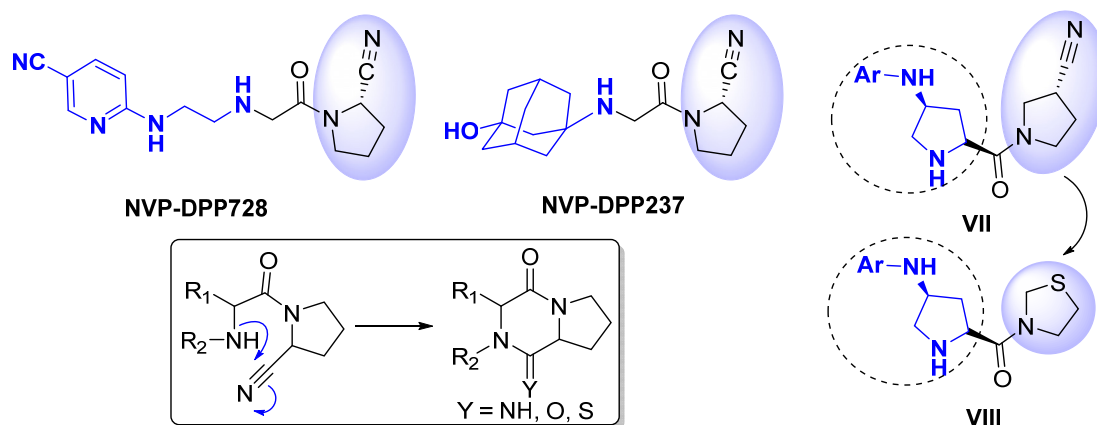


Schéma 15 : Remplacement des cyanopyrrolidines par motif thiazolidines pour éviter la cyclisation intramoléculaire

Le premier inhibiteur marquant NVP-DPP728 contenant le motif 3-pyrrolidinecarbonitrile, a été breveté en 1998-1999 par Hughues et *al.* (Schéma 15).<sup>64</sup> Des études RSA sont effectuées sur la partie à gauche (en bleu) a conduit au produit NVP-DPP237 qui présente une activité, anti hyper-glycémique très intéressante et administrable par voie orale.<sup>84</sup> Afin de travailler sur un système contraint analogue de NVP-DPP728, Sakashita et *al.* proposent de travailler sur la famille de molécules VII (Schéma 15) qui a présenté des activités intéressantes dues à l'importance des groupements nitrile et amine. L'instabilité de ces produits est expliquée par la cyclisation de ces deux fonctions (Schéma 15).<sup>65</sup> Afin d'éviter cette cyclisation intramoléculaire, la modulation de la partie à droite a été envisagée mais les composés

<sup>57</sup> D. M. Ashworth, B. Atrash, G. R. Baker, A. J. Baxter, P. D. Jenkins, D. M. Jones, M. Szelke, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1163–1166.

<sup>58</sup> F. David, A. M. Bernard, M. Pierres, D. Marguet, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 17247–17252.

<sup>59</sup> C. Oefner, A. D'Arcy, A. Mac Sweeney, S. Pierau, R. Gardiner, G. E. Dale, *Acta Crystallogr., Sect D: Biol. Crystallogr.* **2003**, *59*, 1206–1212.

<sup>60</sup> W. A. Weihofen, J. Liu, W. Reutter, W. Saenger, H. Fan, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 43330–43335.

<sup>61</sup> M. Engel, T. Hoffmann, L. Wagner, M. Wermann, U. Heiser, R. Kiefersauer, R. Huber, W. Bode, H.-U. Demuth, H. Brandstetter, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 5063–5068.

<sup>62</sup> R. Thoma, B. Löffler, M. Stihle, W. Huber, A. Ruf, M. Hennig, *Structure* **2003**, *11*, 947–959.

<sup>63</sup> A. E. Weber, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4135–4141.

<sup>64</sup> T. E. Hughes, M. D. Mone, M. E. Russell, S. C. Weldon, E. B. Villhauer, *Biochemistry* **1999**, *38*, 11597–11603.

<sup>65</sup> E. B. Villhauer, J. A. Brinkman, G. B. Naderi, B. F. Burkey, B. E. Dunning, K. Prasad, B. L. Mangold, M. E. Russell, T. E. Hughes, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2774–2789.

pyrrolidiniques obtenus ne contenant pas la fonction nitrile se sont avérés hélas moins actifs que les autres dérivés.<sup>66,67</sup>

Néanmoins, le motif thiazolidine a généré de meilleures activités que la pyrrolidine sans substituants. Ainsi, le remplacement de la 2-cyanopyrrolidine par le cycle thiazolidine, a conduit à l'étude de nombreux dérivés dont la thiazolidine de type **VIII** (Schéma 15).<sup>68,69,70,71,72,73</sup> Les résultats obtenus sont très satisfaisants, offrent une grande diversité moléculaire et soulignent enfin l'importance de ce motif dans le cas de l'inhibition du DPP-IV pour le traitement du diabète de type 2.

### II.2.3.2 Anti-inflammatoires

On retrouve également ce concept dans le développement de composés anti-inflammatoires. En effet, le composé **IX** (Schéma 16) est un agoniste des récepteurs d'acides gras à chaîne courte FFA2 impliqués dans la régulation du métabolisme, l'appétit, l'accumulation de gras et des réponses inflammatoires.

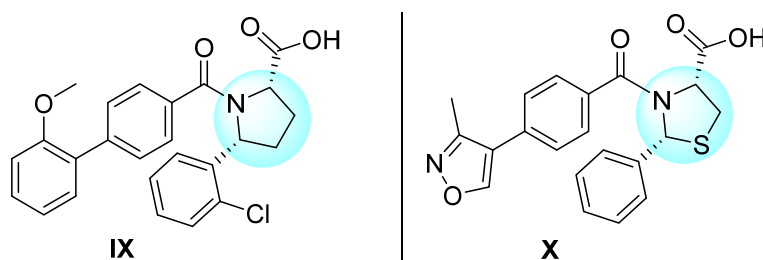


Schéma 16 : Agonistes potentiels des récepteurs d'acides gras à chaîne courte impliqués dans les processus inflammatoires

L'utilisation de la thiazolidine comme bioisostère semble être une bonne stratégie offrant une nouvelle diversification possible et par conséquent des composés avec de meilleures activités biologiques.

<sup>66</sup> D. M. Ashworth, B. Atrash, G. R. Baker, A. J. Baxter, P. D. Jenkins, D. M. Jones, M. Szelke, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1163–1166.

<sup>67</sup> K. Senten, P. Van der Veken, I. De Meester, A.-M. Lambeir, S. Scharpé, A. Haemers, K. Augustyns, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5005–5014.

<sup>68</sup> H. Sakashita, F. Akahoshi, H. Kitajima, R. Tsutsumiuchi, Y. Hayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3662–3671.

<sup>69</sup> H. Sakashita, F. Akahoshi, T. Yoshida, H. Kitajima, Y. Hayashi, S. Ishii, Y. Takashina, R. Tsutsumiuchi, S. Ono, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 641–655.

<sup>70</sup> T. Yoshida, H. Sakashita, F. Akahoshi, Y. Hayashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2618–2621.

<sup>71</sup> W. S. Park, S. K. Kang, M. A. Jun, M. S. Shin, K. Y. Kim, S. D. Rhee, M. A. Bae, M. S. Kim, K. R. Kim, N. S. Kang, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1366–1370

<sup>72</sup> T. Yoshida, F. Akahoshi, H. Sakashita, S. Sonda, M. Takeuchi, Y. Tanaka, M. Nabeno, H. Kishida, I. Miyaguchi, Y. Hayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5033–5041.

<sup>73</sup> T. Yoshida, F. Akahoshi, H. Sakashita, H. Kitajima, M. Nakamura, S. Sonda, M. Takeuchi, Y. Tanaka, N. Ueda, S. Sekiguchi, et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5705–5719.

## II.3 Thiazolidines : squelette insertion de pharmacophore actif et support de diversité

### II.3.1 Thiazolidine : un support

En raison du phénomène de résistance aux antibiotiques bien connu maintenant, il est très important de développer de nouvelles stratégies antibactériennes. Dans cette perspective, de nombreux travaux se sont focalisés sur l'inhibition de la thymidylate synthase X qui est une enzyme présente dans la plupart des bactéries et absentes chez l'homme et la plupart des organismes eucaryotes. Une librairie moléculaire de composés autour du motif thiazolidine-4-carboxylate d'éthyle a été envisagée. La séquence employée permet d'introduire une grande diversité en peu de transformations ([Schéma 17](#)).

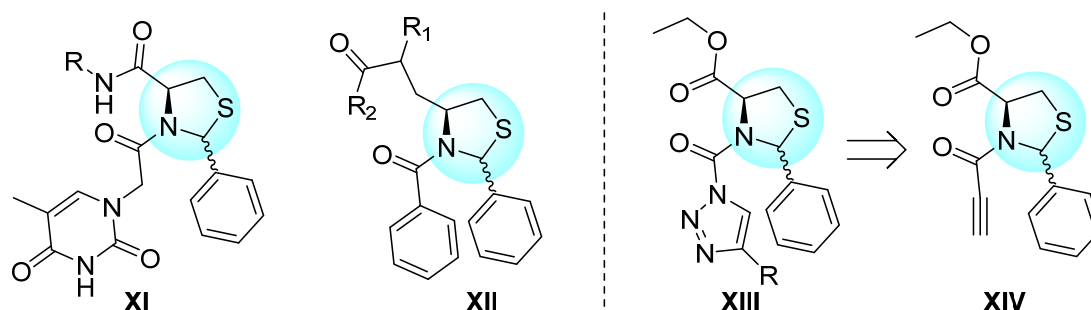


Schéma 17 : Diversification : 3 familles de molécules potentiellement inhibitrices de la Thymidylate Synthase X

L'amine secondaire et l'ester sont les deux points qui ont été utilisés comme source de fonctionnalisation et trois familles de produits ont ainsi émergées ([Schéma 17](#)). Une méthode par spectrométrie d'absorbance a été conçue pour permettre de mesurer l'activité de cet enzyme en présence des différents composés à tester.<sup>74</sup> Ainsi, les différents composés sont évalués et quatre dérivés constitués du motif triazole et un du groupe **XII** se sont avérés prometteurs avec des IC<sub>50</sub> très satisfaisantes.<sup>75</sup> Parallèlement à ces travaux, il a été exploré (Önen-Bayram, 2015) l'activité anticancéreuse des thiazolidines et intermédiaires de ces molécules ([Schéma 17](#)). Le seul composé qui s'est avéré être cytotoxique est le composé **XIV** ([Schéma 17](#)) dont le groupe phényle en C<sub>2</sub> n'est pas indispensable à l'activité biologique mais cette position peut être utilisée afin d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques des composés ou l'insertion d'un groupement fluorophore.<sup>76</sup> Le nombre de produits étudiés par ces auteurs illustrent bien la diversité offerte par ce squelette. Grâce à ces quatre points de

<sup>74</sup> S. Graziani, Y. Xia, J. R. Gurnon, J. L. Van Etten, D. Leduc, S. Skouloubris, H. Myllykallio, U. Liebl, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 54340–54347.

<sup>75</sup> F. E. Önen-Bayram, Y. Boum, C. Jacquement, M. V. Spanedda, N. Jaber, D. Scherman, H. Myllykallio, J. Herscovici, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3628–3631.

<sup>76</sup> F. E. Önen-Bayram, K. Buran, I. Durmaz, B. Berk, R. Cetin-Atalay, *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 90–93

diversifications, ce motif peut également servir de support à l'insertion de pharmacophore bien établi pour une activité biologique précise. Le schéma 18 rassemble les exemples choisis pour illustrer ce propos.

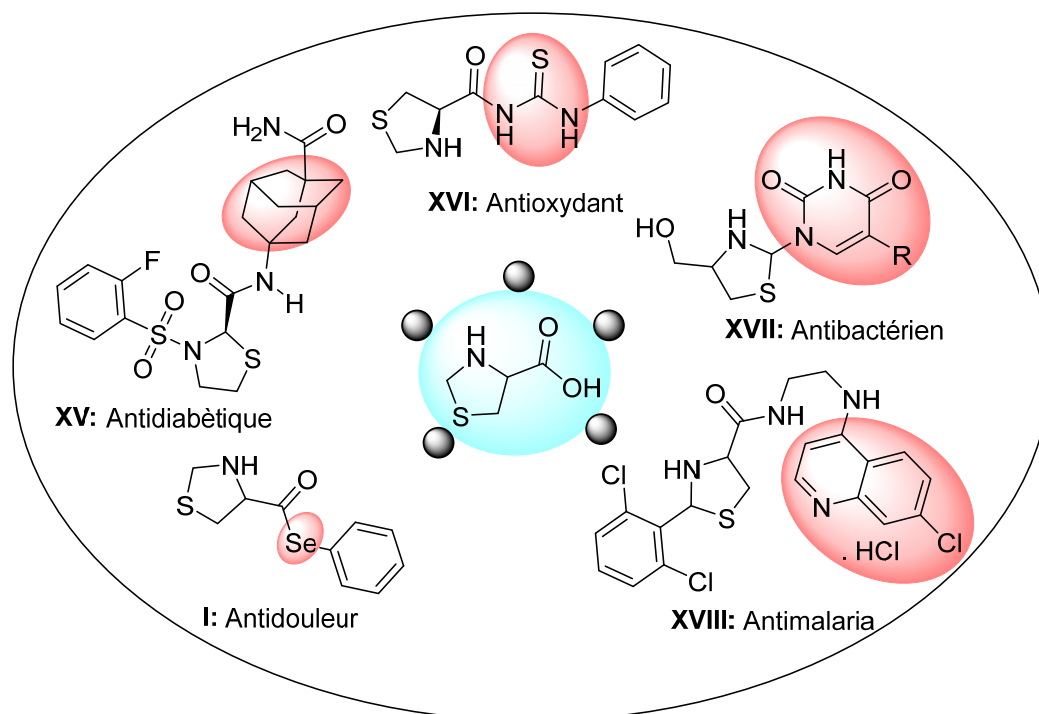


Schéma 18 : Insertion d'un groupement sur la thiazolidine responsable de l'activité générée

### II.3.2 Insertion de groupement pharmacophore responsable de l'activité générée

#### II.3.2.1 Insertion de l'adamantyle (Molécule XV)

La 11- $\beta$ -hydrostéroïdes déshydrogénase de type 1 (11 $\beta$ -HSD1) est une enzyme exprimée dans le foie, les tissus adipeux et le système nerveux central. Elle permet la conversion de la cortisone en cortisol, hormone qui peut dans certains cas occasionner une hausse de la glycémie. Des études réalisées sur les souris révèlent que l'inhibition de cet enzyme pourrait permettre la réduction de glycémie et de l'insulino-résistance.<sup>77,78</sup> Des inhibiteurs de cet enzyme semblent donc être une stratégie intéressante pour le traitement du diabète de type 2 (Schéma 18).

<sup>77</sup> J. M. Paterson, N. M. Morton, C. Fievet, C. J. Kenyon, M. C. Holmes, B. Staels, J. R. Seckl, J. J. Mullins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 7088–7093.

<sup>78</sup> H. Masuzaki, *Science* **2001**, *294*, 2166–2170.

Parmi les inhibiteurs proposés dans la littérature, le motif adamantyle semble être largement considéré. Pour cela, Kwon et *al.*<sup>79</sup> proposent l'adamantyl thiazolidine-2-carboxamide (**XV**) comme inhibiteur de cette enzyme. De nombreux groupements Boc, Benzoyle, urée, benzyle, et différents sulfonyl-aryles ont été utilisés pour protéger l'amine du cycle thiazolidine afin de connaître l'influence de ce groupement sur l'activité obtenue et les meilleures activités *in vitro* sont obtenues avec les sulfonyl-aryles ainsi que les groupements fluorés et chlorés. Enfin des études plus approfondies ont permis de sélectionner le composé **XV** ayant une bonne activité *in vitro*, sélectif et stable métaboliquement.

#### II.3.2.2 Insertion d'une fonction Thiosemicarbazides (Molécule XVI)

En 2015, l'équipe de Savegno propose des composés thiazolidines comportant une fonction thiourée **XVI** et démontrent leurs propriétés anti-oxydantes.<sup>80</sup>

#### II.3.2.3 Insertion d'un groupement nucléoside (Molécule XVII)

La modification des fragments d'acides nucléiques afin de proposer des composés antiviraux et antibactériens est un champ riche d'investigations.<sup>81</sup> Dans ce contexte, des thiazolidines substituées en position C<sub>2</sub> par des nucléosides ont été proposées (Nagaraj, 2006). Cinq produits sont testés sur quatorze pathogènes humains et le composé **XVII** s'est avéré être le plus actif (Schéma 18).<sup>82</sup>

#### II.3.2.4 Insertion de l'isoquinoléine (Molécule XVIII)

Le groupement aminoquinoléine est largement reconnu pour son apport aux propriétés antipaludiques. L'insertion de ce dernier sur des dérivés de la thiazolidine a conduit au produit **XVIII** (Salomon, 2013). Plus largement, l'activité antipaludique contre une souche NF-54 de *Plasmodium falciparum in vitro* et de la souche N-67 de *Plasmodium YOELII in vivo* des nouvelles thiazolidines a été évaluée et deux composés de la famille de molécules **XVIII** ont montré une suppression significative de la parasitose lors de l'évaluation *in vivo*. De plus, d'après les résultats des tests *in vitro*, il semblerait que ces analogues forment un complexe

<sup>79</sup> S. W. Kwon, S. K. Kang, J. H. Lee, J. H. Bok, C. H. Kim, S. D. Rhee, W. H. Jung, H. Y. Kim, M. A. Bae, J. S. Song, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 435–439.

<sup>80</sup> T. L. da Silva, L. M. F. Miolo, F. S. S. Sousa, L. M. P. Brod, L. Savegnago, P. H. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6674–6680.

<sup>81</sup> H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P. A. Furman, M. H. St Clair, S. N. Lehrman, R. C. Gallo, D. Bolognesi, D. W. Barry, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 7096–7100.

fort avec l'hématine et inhibent la formation de la  $\beta$ -hématine (composé obtenu par l'oxydation de l'hème). Ces tests *in vitro* ont permis une meilleure compréhension du mécanisme d'action conduisant à leurs activités antipaludiques.<sup>83</sup>

### II.3.2.5 Insertion du Selenium (Molécule I)

La douleur est une sensation essentielle à la survie de l'organisme puisqu'elle signale des lésions tissulaires. En effet, suite à une lésion, les tissus libèrent des médiateurs chimiques qui activent des nocicepteurs, puis, une cascade de réactions contribue alors à l'induction de la douleur. Des médiateurs tels que les prostaglandines impliqués dans les processus inflammatoires peuvent entraîner une hypernociception.

Afin de proposer un traitement contre la douleur, Pavin et *al.*<sup>84</sup> se sont intéressés au potentiel antinociceptif et antihypernociceptif de plusieurs composés ce qui a ouvert la porte à l'étude des activités antalgiques et anti-inflammatoires des dérivés de la thiazolidine (Vigorita, 2003).<sup>85</sup> De plus, de nombreux composés organosélénés semblent présenter d'importantes activités antinociceptives.<sup>86,87,88,89</sup> Dans ce contexte, la synthèse de la thiazolidine-4-carbosélénoate de phényle (**I**, Schéma 18) a été réalisée et les résultats de ses tests *in vivo* sont satisfaisants. Son administration orale est peu toxique et il est antinociceptif dans différents modèles de nociception chez les souris<sup>90</sup>.

Suite à ces résultats encourageants, des études approfondies ont montré que les douleurs neuropathiques sont issues de lésions du plexus brachial. L'hyperalgésie résultante de ces lésions dépendent des récepteurs endo-cannabinoïdes CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, et par conséquent, l'inhibition des

<sup>82</sup> S. N. Sriharsha, S. Satish, S. Shashikanth, K. A. Raveesha, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7476–7481.

<sup>83</sup> V. R. Solomon, W. Haq, K. Srivastava, S. K. Puri, S. B. Katti, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 619–626.

<sup>84</sup> N. F. Pavin, F. Donato, F. W. Cibin, C. R. Jesse, P. H. Schneider, H. D. de Salles, L. do A. Soares, D. Alves, L. Savegnago, *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *668*, 169–176.

<sup>85</sup> M. G. Vigorita, R. Ottanà, F. Monforte, R. Maccari, M. T. Monforte, A. Trovato, M. F. Taviano, N. Miceli, G. De Luca, S. Alcaro, et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 999–1006.

<sup>86</sup> L. Savegnago, L. G. Pinto, C. R. Jesse, J. B. T. Rocha, C. W. Nogueira, G. Zeni, *Brain Res.* **2007**, *1162*, 32–37.

<sup>87</sup> C. R. Jesse, L. Savegnago, C. W. Nogueira, *Life Sci.* **2007**, *81*, 1694–1702.

<sup>88</sup> L. Savegnago, C. R. Jesse, A. V. Moro, V. C. Borges, F. W. Santos, J. B. T. Rocha, C. W. Nogueira, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2006**, *83*, 221–229.

<sup>89</sup> L. Pinto, C. Jesse, C. Nogueira, L. Savegnago, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2008**, *88*, 487–496.

<sup>90</sup> N. F. Pavin, F. Donato, F. W. Cibin, C. R. Jesse, P. H. Schneider, H. D. de Salles, L. do A. Soares, D. Alves, L. Savegnago, *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *668*, 169–176.

récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> semblent être une stratégie pour le traitement des douleurs neuropathiques en modulant ces deux récepteurs.<sup>91</sup>

### III. Conclusion

Pour conclure, nous avons pu voir que le motif thiazolidine peut être perçu de différentes manières :

- Prodrogue de la cystéine ou de la cystéamine
- Echaffaudage permettant une large diversité structurale
- Support de pharmacophores
- Rigidificateur de structure
- Bioisostère de la proline

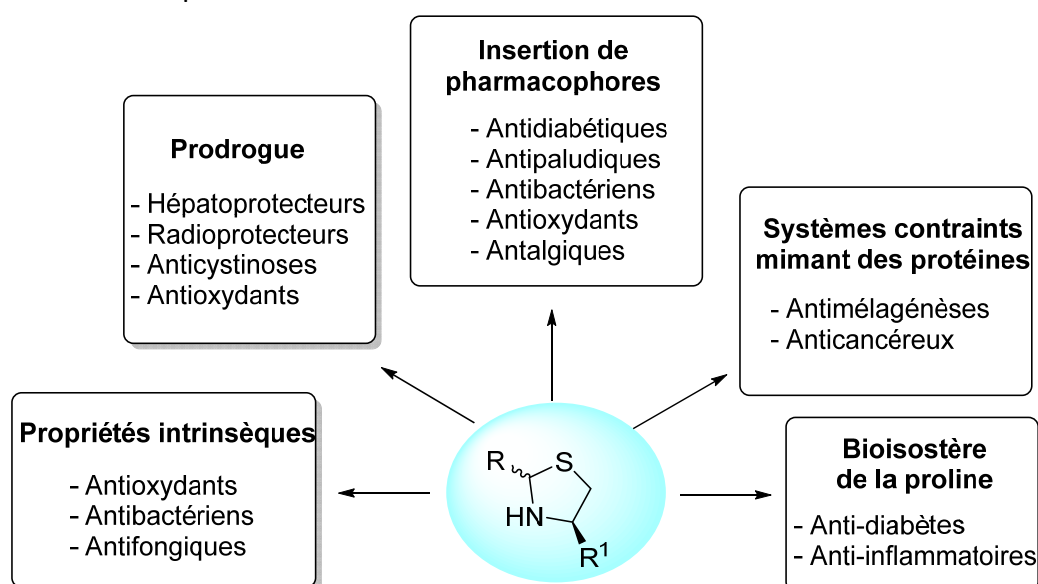


Schéma 19 : Résumé des propriétés biologiques observées dans ce chapitre

Ces différents points démontrent que ce squelette est un outil puissant dans le cas de la conception de molécules présentant de potentielles activités biologiques. La diversité des données disponibles dans la littérature explique qu'il n'existe pas de revue à notre connaissance sur ce type de composés contenant la fonction carbonyle exocyclique.

Dans le chapitre II de la partie « synthèse bibliographique », nous allons nous intéresser à des thiazolidines fusionnées à un hétérocycle qui constituent davantage de challenge au niveau synthétique.

<sup>91</sup> L. Del Fabbro, C. Borges Filho, L. Cattelan Souza, L. Savegnago, D. Alves, P. Henrique Schneider, H. D. de Salles, C. R. Jesse,



## Chapitre II : Les thiazolidines fusionnées

La thiazolidine peut se retrouver dans des systèmes plus complexes. Parmi les motifs les plus courants, on retrouve des thiazolidines fusionnées à des lactames, des pyrroles et des pyridones. On peut classer ces familles de molécules par type de réaction. En effet, trois grands types de réaction sont utilisés : les réactions de condensation, de cycloaddition 1,3-dipolaire et des voies de synthèses impliquant le passage par des thiazolines (Schéma 20).

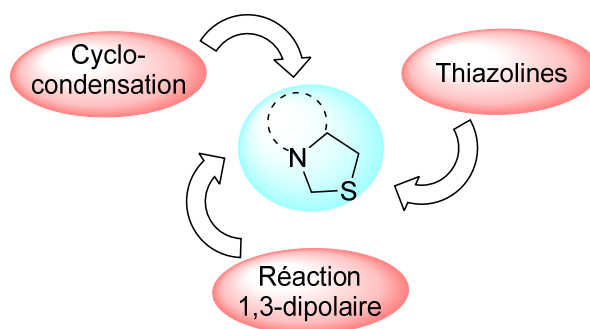


Schéma 20 : Trois stratégies de synthèses des thiazolidines fusionnées à un hétérocycle

### I. Obtention de thiazolidines fusionnées par condensation

#### I.1 Thiazolidines fusionnées à un $\beta$ -lactame

Les systèmes bicycliques contenant un lactame fusionné à une thiazolidine constituent des pharmacophores très importants car ils sont présents dans la famille des pénicillines (Schéma 21). Plus précisément, le lactame mentionné est un lactame à quatre chaînons, c'est-à-dire un  $\beta$ -lactame.

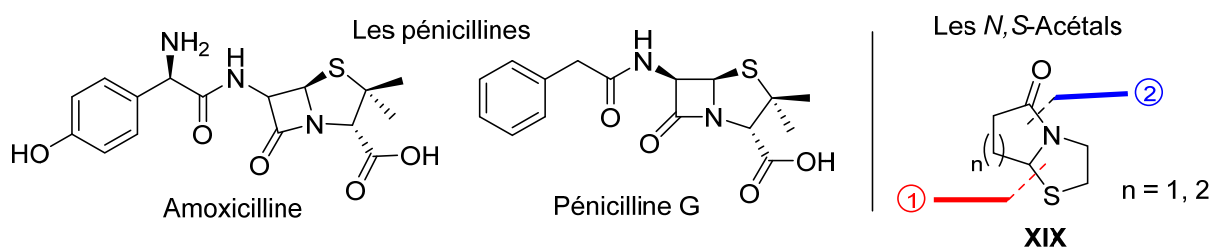


Schéma 21 : Structure de l'amoxicilline, la pénicilline G

#### I.1.1 La pénicilline

La pénicilline est une toxine d'origine naturelle produite par des champignons du genre *Penicillium*. Elle est découverte par hasard en 1928 par Alexander Fleming lorsqu'il découvre qu'un champignon, *Penicillium notatum*, utilisé par un de ses collègues de laboratoire a

envahi ses boîtes de pétri contenant des cultures de *staphylocoques*. Il constate que ces champignons ont empêché le développement de ces bactéries. Il suppose alors la présence d'une substance chimique produite par le champignon ayant des propriétés antibactériennes qu'il nomma Pénicilline.<sup>92</sup> Après sa purification, la pénicilline montre son activité antibactérienne *in vivo* chez les souris, les rats et les chats.<sup>93</sup> De nombreuses études effectuées dans le cadre d'un programme de collaboration dans le contexte de la 2<sup>nde</sup> guerre mondiale, ont conduit à l'identification structurale des pénicillines.<sup>94</sup> Le  $\beta$ -lactame étant inclus dans un système bicyclique, la délocalisation électronique sur la fonction amide n'est pas observée ce qui augmente la réactivité de la fonction carbonyle rendant sa synthèse plus difficile. Fleming, Florey et Chain ont finalement été récompensés par le prix Nobel en 1945 pour « la découverte de la pénicilline et ses effets curatifs ».

#### 1.1.1.1 La synthèse de la pénicilline

Après son identification, des approches synthétiques en été élaborées pour y accéder. Cependant, la synthèse de la pénicilline présente au départ quelques difficultés. En effet, l'étape limitante consiste à former le  $\beta$ -lactame par cyclisation intramoléculaire.

Le cycle à quatre chaînons étant très tendu ; il n'est pas obtenu préférentiellement. Sheehan *et al.*<sup>95</sup> observent la formation d'un cycle oxazolone **XXI** lors des tentatives de cyclisation dans des conditions acides (chlorure de thionyle, trichlorure phosphore, chlorure d'acétyle ou anhydride acétique) (Schéma 22).

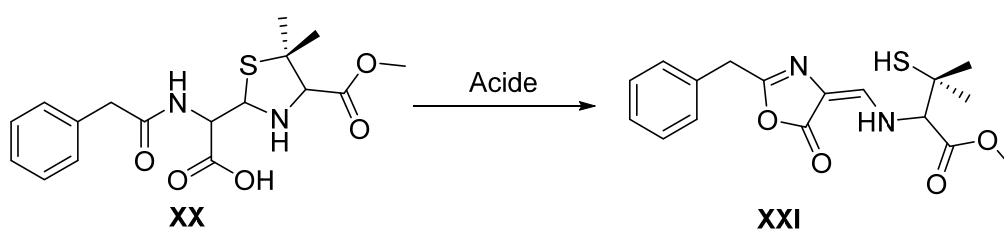


Schéma 22 : Formation du sous-produit oxazolone à la place du  $\beta$ -lactame souhaité

Afin d'éviter la formation du cycle oxazolone, l'utilisation d'un groupement phthalimide bloquant momentanément l'azote de la fonction amide a été envisagé. Dans ces conditions, la

<sup>92</sup> A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.

<sup>93</sup> E. Chain, H. W. Florey, A. D. Gardner, N. G. Heatley, M. A. Jennings, J. Orr-Ewing, A. G. Sanders, *The Lancet* **1940**, *236*, 226–228.

<sup>94</sup> F. A. Robinson, *J. Pharm. Pharmacol.* **1949**, *1*, 634–635.

<sup>95</sup> J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, D. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3292–3293.

cyclisation a lieu mais le rendement reste très faible (13 % calculé après une étape d'oxydation du soufre en sulfone).

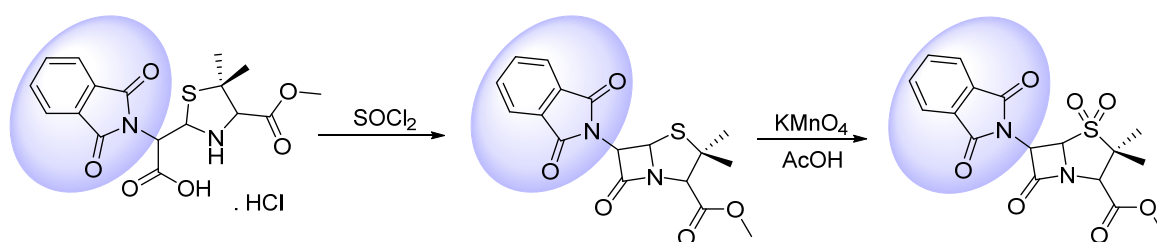


Schéma 23 : Protection de l'amide empêchant la formation de l'oxazolone et permettant la formation du β-lactame

Afin d'éviter les conditions acides à cause de la faible stabilité du produit attendu, l'utilisation de l'agent de couplage *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) pour la formation du β-lactame fusionné a été appliquée à la cyclisation d'un analogue du produit naturel<sup>96</sup> puis la synthèse totale de la pénicilline V (Sheehan, 1959).<sup>97</sup>

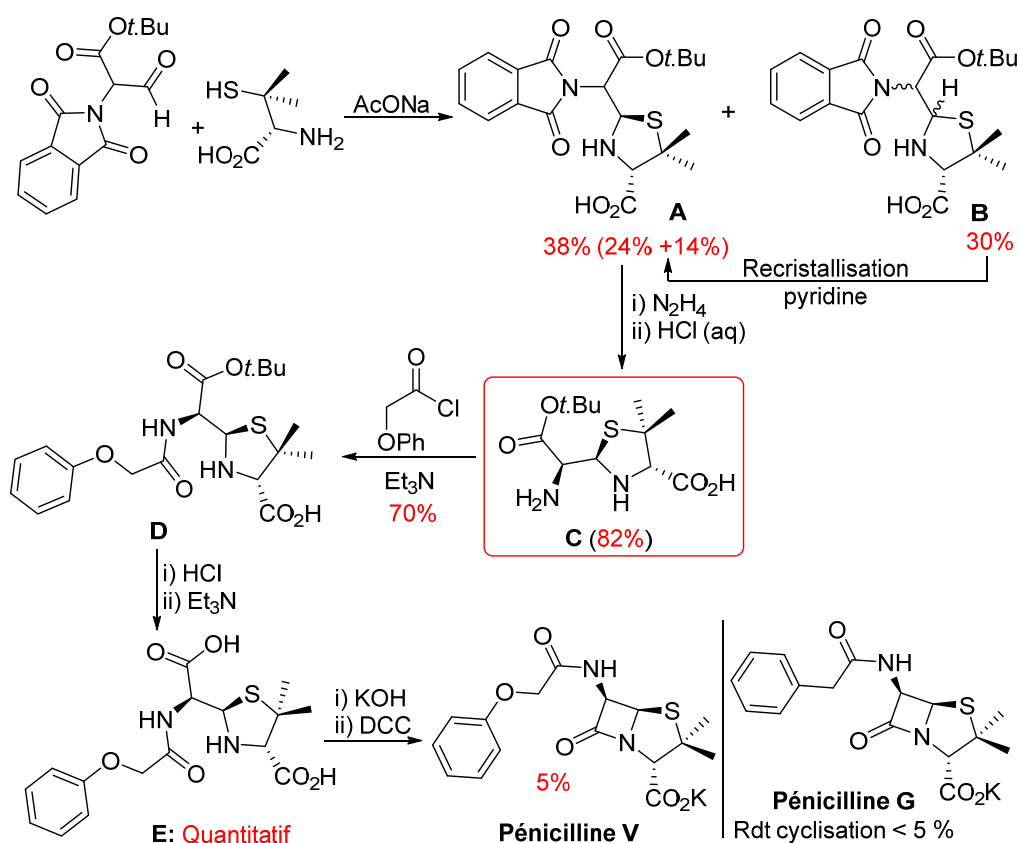


Schéma 24 : Synthèse totale de la pénicilline V

Celle-ci comporte cinq étapes dont la cyclisation intramoléculaire par couplage peptidique avec du DCC comme étape clé (Schéma 24). La première étape correspond à la condensation

<sup>96</sup> J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1262–1263.

<sup>97</sup> J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3089–3094.

du phtalimido-malonaldéhyde de *tert*-butyle et la *D*-pénicillamine en présence d'acétate de sodium aqueux et d'éthanol. Le produit formé est constitué de deux centres asymétriques et uniquement deux diastéréoisomères sont obtenus avec des rendements de 24 % (**A**) et de 30 % (**B**) dont la stéréochimie du composé **A** est attribué comme (2*S*, 5*R*, 6*R*) par comparaison avec les données de la littérature. A l'aide d'une étape de recristallisation dans la pyridine le composé **B** est converti en composé **A** avec un rendement de 46 %. Le rendement global d'obtention du produit attendu **A** est de 38 %. La déprotection du groupement phtalimide est réalisée par l'hydrazine suivi d'une hydrolyse acide. Le rendement obtenu pour cette étape est de 82%. Le composé **C** obtenu constitue un intermédiaire de choix car il peut conduire aux nombreuses pénicillines en fonction du chlorure d'acide utilisé lors de l'étape suivante. Dans ce contexte, les travaux ont ciblé la synthèse de la pénicilline V en utilisant le chlorure de phénoxyacyle (1 équivalent) et la triéthylamine (2 équivalents). Cette étape conduit alors à l'amidation de la chaîne latérale avec un rendement de 70 %. Enfin, une hydrolyse de l'ester en milieu acide a conduit à l'acide correspondant de façon à pouvoir effectuer la dernière étape de cyclisation avec comme évoqué précédemment du DCC (4 équivalents) en milieu basique. La dernière étape conduit bien à la pénicilline V avec, néanmoins, un rendement qui reste très faible de 5 %.

Cette synthèse totale constituée de 5 étapes conduit au produit souhaité avec un rendement global de 1 %. La pénicilline G a aussi pu être obtenue en utilisant ce schéma réactionnel, cependant, l'étape de cyclisation a conduit à un rendement inférieur à 5 %. Cette synthèse totale reflète bien la difficulté d'obtention des pénicillines par voie chimique. Une voie biotechnologique à partir de culture de champignons est alors privilégiée. De nombreux brevets sur la production de la pénicilline ont été publiés<sup>98,99,100,101,102,103</sup> et la pénicilline G est aujourd'hui encore produite par voie biotechnologique.

### 1.1.1.2 Biosynthèse de la pénicilline

La biosynthèse s'est révélée être la stratégie de choix pour l'obtention de cet antibiotique. Elle est constituée de trois étapes ([Schéma 25](#)).

<sup>98</sup> A. Moyer, Method for Production of Penicillin. US2442141A, 1948.

<sup>99</sup> A. Moyer, Method for Production of Penicillin. US2443989A, 1948.

<sup>100</sup> J. W. Foster, L. E. McDaniel, Process for the Production of Penicillin. US2448790A, 1948.

<sup>101</sup> J. W. Foster, L. E. McDaniel, Production of Penicillin in Cotton-Seed Meal Medium. US2448791A, 1948.

<sup>102</sup> A. J. Moyer, Method for Production of Penicillin. US2476107A, 1949.

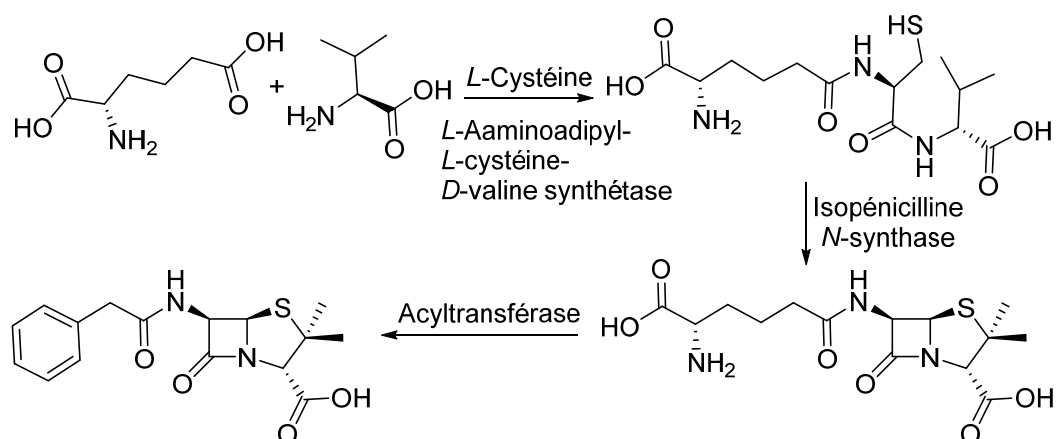
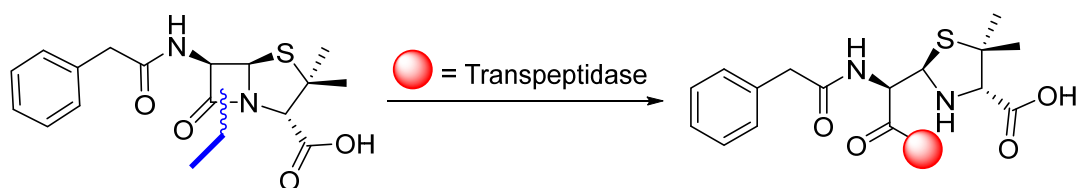


Schéma 25 : Biosynthèse de la pénicilline

La 1<sup>ère</sup> étape consiste en la formation d'un tripeptide à partir de l'acide *L*-aminoadipique, la *L*-cystéine et la *L*-valine qui s'épimérise en *D*-valine en présence de l'enzyme *L*-aminoadipyl-*L*-cystéine-*D*-valine synthétase. La deuxième étape conduit à la formation du bicyclic fusionné suivie pour finir, par la substitution de la chaîne latérale par un groupement benzyle catalysée par l'acyltransférase.<sup>104</sup>

### 1.1.1.3 Le mode d'action des pénicillines

La paroi cellulaire de la bactérie constitue une enveloppe protectrice qui donne sa forme à la bactérie et la protège contre la pression osmotique et contre les agressions extérieures. Cette enveloppe est constituée de peptidoglycanes qui sont assemblés par l'enzyme transpeptidase. La pénicilline G peut pénétrer dans le site actif de cette enzyme et la bloquer en se liant à ses résidus sérines par ouverture du cycle  $\beta$ -lactame (Schéma 26).<sup>105</sup>

Schéma 26 : Mode d'action des pénicillines, ouverture du cycle  $\beta$ -lactame

L'enzyme inhibée altère les peptidoglycanes ce qui induit une activation des peptidoglycanes hydrolases ou des enzymes autolysines qui conduisent à la lyse de la bactérie. Ce mode d'action n'est donc pas spécifique puisqu'il cible toutes les parois cellulaires des bactéries et intervient uniquement pour les bactéries qui sont en phase de

<sup>103</sup> A. L. Demain, N. L. Somerson, Process for the Production of Penicillin. US3024169A, 1962.

<sup>104</sup> S. W. Queener, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, 34, 943–948.

<sup>105</sup> D. J. Tipper, J. L. Strominger, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1965**, 54, 1133–1141.

croissance car une fois l'assemblage fait, elle n'est plus active. C'est un processus de la bactérie elle-même qui est responsable de l'effet bactéricide.<sup>105</sup>

#### 1.1.1.4 Spectre d'action

Comme illustré sur le [Schéma 27](#), les bactéries gram + possèdent une paroi beaucoup plus épaisse que les bactéries gram - et les peptidoglycanes sont directement en contact avec le milieu cellulaire.<sup>106</sup> Les bactéries gram - quant à elles sont encapsulées par une membrane plasmique supplémentaire ce qui rend l'accès des  $\beta$ -lactames plus difficiles et les antibiotiques moins efficaces. Cependant, cette paroi plasmique externe est constituée de porines, des protéines formant des canaux permettant le passage de petites molécules hydrophiles. La faible efficacité de la pénicilline sur ce type de bactérie s'explique donc par son caractère hydrophobe.<sup>107,108</sup>

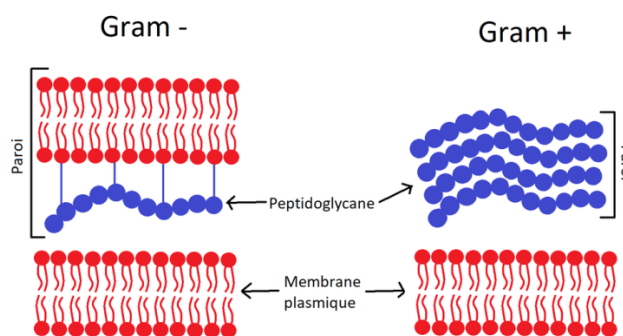


Schéma 27 : Paroi des bactéries Gram – et Gram + (schéma extrait de [Wikipédia](#))

Afin d'améliorer son caractère hydrophile de façon à permettre son administration orale et d'élargir son spectre d'activité, la formation de pénicillines synthétiques ou semi-synthétiques par l'ajout de précurseur de chaîne latérale dans le milieu de culture a été envisagée.<sup>109</sup>

Ensuite, des méthodes chimiques de transformation de l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA) isolé du milieu de culture (Beechman, 1959) ont été mises en place. Il a été suggéré la présence d'un groupement amino libre de façon à rendre le produit hémi-synthétique plus hydrosoluble, permettant le passage de celui-ci dans les porines de la membrane périplasmique des bactéries gram -. Dans ce contexte, l'ampicilline ([Schéma 28](#)) a été

<sup>106</sup> G. D. Shockman, J. F. Barren, *Annu. Rev. Microbiol.* **1983**, *37*, 501–527.

<sup>107</sup> J. W. Costerton, J. M. Ingram, K. J. Cheng, *Bacteriol. Rev.* **1974**, *38*, 87–110.

<sup>108</sup> H. Nikaido, M. Vaara, *Microbiol. Rev.* **1985**, *49*, 1–32.

<sup>109</sup> F. R. Batchelor, F. P. Doyle, J. H. C. Nayler, G. N. Rolinson, *Nature* **1959**, *183*, 257–258.

découverte mais présente toujours des difficultés liées à son administration par voie orale. Ainsi, l'amoxicilline est proposée. La présence du groupement phénol rend la molécule plus soluble et donc son administration par voie orale meilleure.<sup>110</sup> Le spectre d'action des amino-pénicillines est par conséquent bien plus large que celui de la pénicilline.

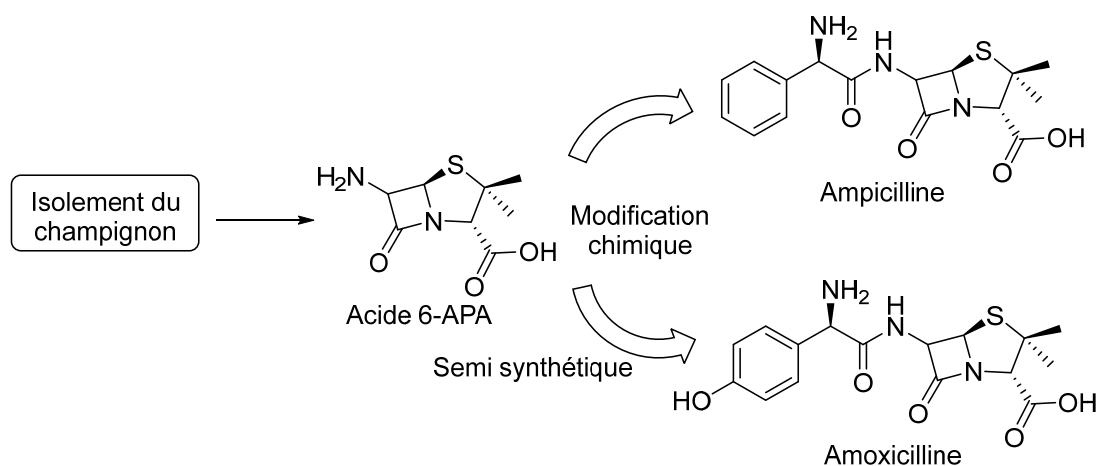


Schéma 28 : Modification de la pénicilline via le 6-APA : obtention de produits plus solubles

## I.1.2 L'amoxicilline

### I.1.2.1 Synthèse

Aujourd'hui, l'amoxicilline est l'antibiotique le plus utilisé dans le monde. Le schéma 29 regroupe des exemples de procédés de son obtention. On peut identifier deux étapes à partir de la pénicilline et chacune d'elles peut se faire soit par voie chimique ou voie enzymatique. L'hydrolyse chimique a été décrite dans un brevet par Weissenburger en 1970.<sup>111</sup>

Cette synthèse est trop coûteuse pour être employée industriellement pour le moment. La meilleure solution semble être l'utilisation des pénicillines amidases produites par des souches d'E. Coli recombinées.

La technologie de l'ADN recombinant est utilisée pour booster la production en pénicillines amidases des bactéries E. Coli natives. La deuxième étape peut, elle aussi, être effectuée par voie enzymatique ou par voie chimique. Deux brevets marquants ont été déposés pour cette étape de synthèse.<sup>112,113</sup>

<sup>110</sup> C. Gordon, C. Regamey, W. M. Kirby, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1972**, 1, 504–507.

<sup>111</sup> H. W. O. Weissenburger, M. G. Van der Hoeven, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, 89(10), 1081–1084.

<sup>112</sup> J. H. C. Nayler, H. Smith, *Penicillins*. US3192198A, 1965.

<sup>113</sup> D. A. Love, *Penicillin Synthesis*. GB1339605A, 1971

Les voies classiques conduisent au produit souhaité en environ 10 étapes dans des conditions de températures à  $-30^{\circ}\text{C}$ . De plus, elles utilisent des solvants toxiques tels que le dichlorométhane et génère environ 70 kg de déchets non recyclables pour 1 kg d'amoxicilline produit.

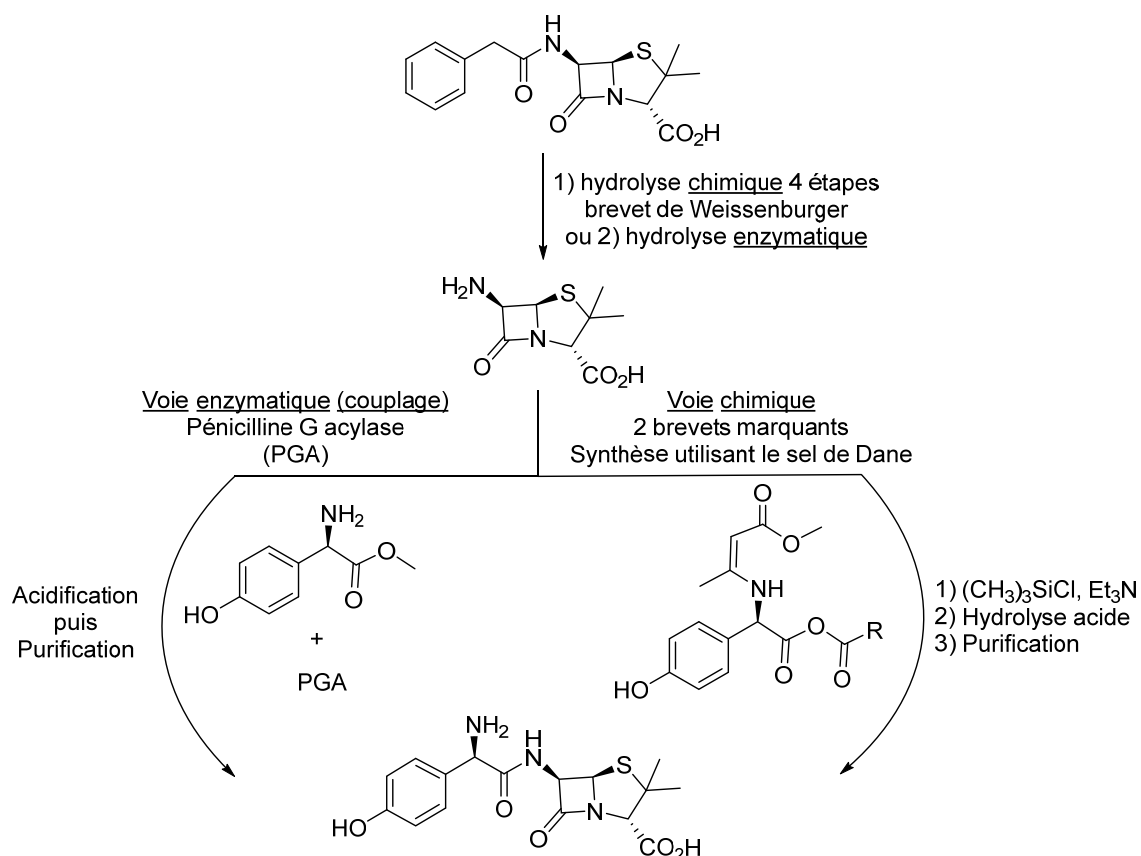


Schéma 29 : Stratégies de synthèse de l'amoxicilline

Les voies enzymatiques sont plus douces et nécessitent beaucoup moins d'étape et génèrent moins de déchets. La synthèse enzymatique est en cours d'implantation dans le milieu industriel. Elle est utilisée par DSM depuis 2006 et va être implantée prochainement sur le site de GSK à Singapour.

### 1.1.2.2 Mode d'action

L'amoxicilline présente le même mode d'action que la pénicilline discuté précédemment et l'augmentation de son caractère hydrophilie a en effet conduit à un spectre d'action encore plus large. En plus de son action sur les bactéries gram +, l'amoxicilline étant même efficace sur les bactéries gram - ce qui confirme le passage de cet antibiotique dans les porines permettant l'accès aux peptidoglycanes.



### I.1.3. Les stratégies de synthèse

Suite à la description des synthèses utilisées pour l'obtention des antibiotiques tels que la pénicilline ou l'amoxicilline, nous allons nous focaliser dans la suite sur les différentes stratégies synthétiques pouvant conduire à la formation de lactames fusionnés avec la thiazolidine. Dans un premier temps, nous allons continuer l'étude sur les  $\beta$ -lactames puis sur les  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  lactames.

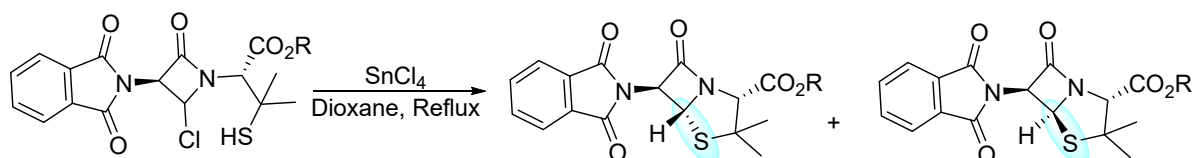


Schéma 30 : Stratégie de cyclisation intramoléculaire, passage par un ion *N*-acyliminium

Plusieurs stratégies existent pour obtenir des thiazolidines fusionnées à des lactames. La première stratégie consiste en la cyclisation intramoléculaire *via* la génération d'un ion *N*-acyliminium en milieu acide tel que  $\text{SnCl}_4$ . Dans ce cas, le  $\beta$ -lactame est déjà présent dès le départ et la formation du cycle thiazolidine fusionné s'accompagne de l'obtention des deux diastéréoisomères (Schéma 30).<sup>114</sup> Cette méthode est peu explorée en raison de la sensibilité des lactames (ouverture) en milieu acide.

La seconde stratégie de synthèse correspond à la condensation de dérivés de la cystéine sur un carbonyle de façon à former le cycle thiazolidine qui dans un second temps, conduit à la formation du lactame par couplage peptidique intramoléculaire entre l'azote de la thiazolidine et un acide ou ester correspondant (Schéma 31).

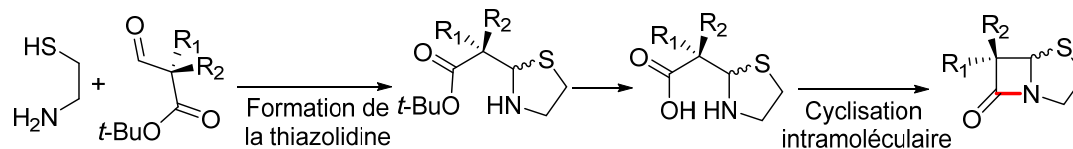


Schéma 31 : Stratégie de cyclisation intramoléculaire *via* un couplage peptidique

En 1987, Chiba et *al.* décrivent la formation de sept pénames en utilisant la triphénylphosphine et la 2,2'-dithiodipyridine comme agent de couplage.<sup>115</sup> La diastérosélectivité des produits obtenus dépend des groupements  $R_1$  et  $R_2$ .

<sup>114</sup> S. Kukulja, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6269–6270.

<sup>115</sup> T. Chiba, J. Sakaki, T. Takahashi, K. Aoki, A. Kamiyama, C. Kaneko, M. Sato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1845–1851.

## I.2 Les $\gamma$ -lactames

En 1989, Baldwin décrit la formation de thiazolidines fusionnées à des  $\gamma$ -lactames par condensation des dérivés de l'ester méthylique de la *L*- (ou *D*)-cystéine et de l'aldéhyde dérivé de l'acide aspartique. Dans ce cas, un simple reflux dans la pyridine conduit à la formation du lactame par couplage de l'amine de la thiazolidine et de l'ester présent sur le fragment aspartique (Schéma 32). Les configurations stéréochimiques du dérivé de la cystéine de départ impacte la stéréochimie des produits obtenus.<sup>116</sup>

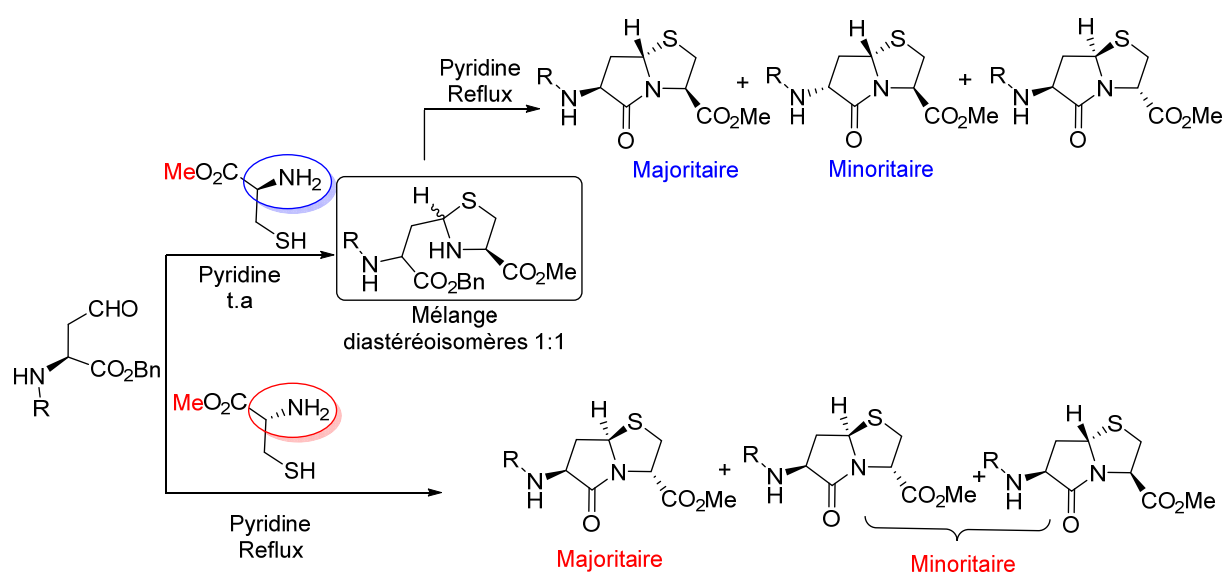


Schéma 32 : Exemple de cyclisation via couplage peptidique et étude de la diastéréosélectivité

En 2009, J. M. Betancort et *al.*<sup>117</sup> présentent la synthèse de dérivés 6-amino-5-oxohexahydro-pyrrolo[2,1-*b*]thiazole-3-carbonitrile (Schéma 33) selon une séquence de plusieurs étapes.

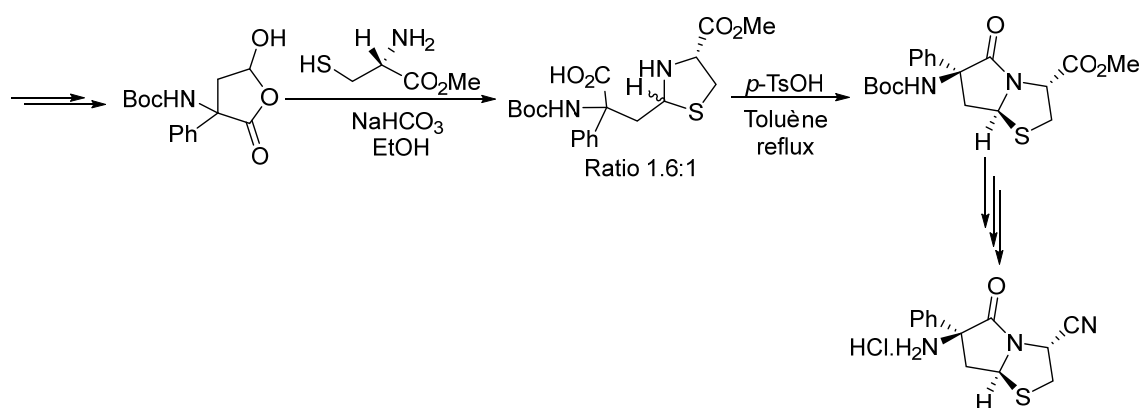


Schéma 33 : Synthèse d'inhibiteurs potentiel de la dipeptyl peptidase-IV

<sup>116</sup> J. E. Baldwin, R. T. Freeman, C. Lowe, C. J. Schofield, E. Lee, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4537–4550.

La formation du noyau lactamique se fait également par cyclisation intramoléculaire entre l'amine et un acide carboxylique dans des conditions azéotropiques où l'APTS est présent en quantité catalytique. Suite à l'étude mentionnée précédemment, plusieurs produits ont été synthétisés et testés biologiquement et montrent des propriétés inhibitrices de la dipeptidyl peptidase-IV.

### 1.2.1 Les $\gamma$ -Lactames - produits naturels

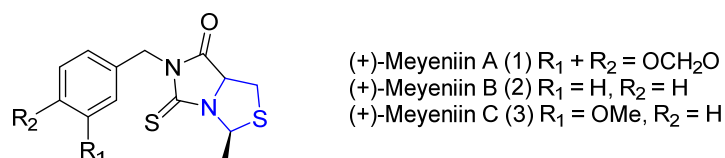


Schéma 34 : Produits naturels contenant un motif  $\gamma$ -lactame fusionné à une thiazolidine

Les (+)-meyeniins A-C sont des produits naturels isolés des tubercules de *Lepidium meyenii* plus communément appelé maca, une plante cultivée à Lijiang en Chine. Ils contiennent une thiazolidine fusionnée à un dérivé imidazole dont les structures sont élucidées en utilisant une synthèse biomimétique et des cristallisations (Zhou, 2017). La formation de cette thiazolidine fusionnée a été permise par la réaction entre le mélange diastéréoisomérique de l'acide thiazolidine 4-carboxylique et les dérivés de l'isothiocyanate de benzyle (Schéma 34).<sup>118</sup>

### 1.2.2 Les spiro- $\gamma$ -lactames bicycliques

L'utilisation de dérivés de spiro- $\gamma$ -lactames bicycliques en tant que mimes de  $\beta$ -turn a été étudiée par Somu et *al.* en 2005.<sup>119</sup>

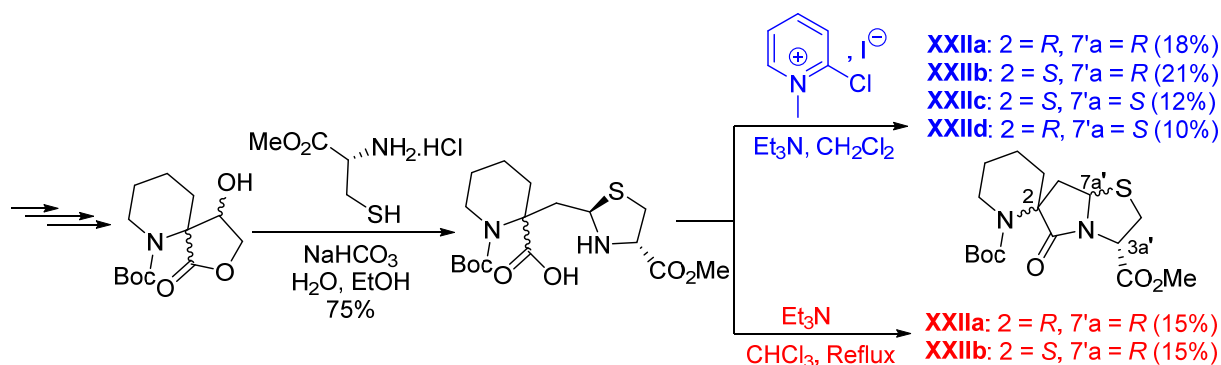


Schéma 35 : Stratégie de synthèse par cyclisation intramoléculaire avec la présence d'un agent de couplage peptidique

<sup>117</sup> J. M. Betancort, D. T. Winn, R. Liu, Q. Xu, J. Liu, W. Liao, S.-H. Chen, D. Carney, D. Hanway, J. Schmeits, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4437–4440.

<sup>118</sup> M. Zhou, H.-Y. Ma, Z.-H. Liu, G.-Y. Yang, G. Du, Y.-Q. Ye, G.-P. Li, Q.-F. Hu, *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 1887–1892.

<sup>119</sup> R. V. Somu, R. L. Johnson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5954–5963.

La synthèse du noyau lactame se fait aussi par couplage peptidique. Lorsque l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium est utilisé comme agent de couplage, 4 diastéréoisomères (**XXIIa**, **XXIIb**, **XXIIc**, **XXIId**) sont obtenus alors que l'utilisation de la triéthylamine dans le chloroforme à reflux permet l'obtention uniquement de deux diastéréoisomères **XXIIa** et **XXIIb**. Par conséquent, l'agent de couplage utilisé semble affecter la diastéréosélectivité de la réaction (Schéma 35).

### 1.3 Les $\delta$ -lactames

#### 1.3.1 Réaction de condensation à l'aide d'un agent de couplage ou non

Des thiazolidines fusionnées à des  $\delta$ -lactames ont été élaborées et leur étude de RSA a conduit à des produits à forts potentiels inhibiteurs de la thrombine (Tamura, 1997). A noter que dans ces cas, la réaction de cyclisation est réalisée par simple chauffage dans la pyridine (Schéma 36).<sup>120</sup>

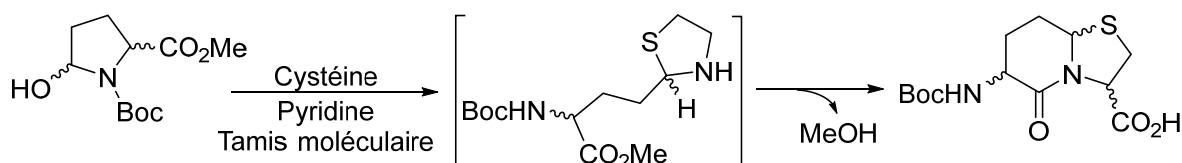


Schéma 36 : Stratégie de synthèse par cyclisation intramoléculaire sans la présence d'un agent de couplage peptidique

La condensation de l'acide 4-acétylbutyrique et de l'ester méthylique de la *L*-cystéine conduit à la formation d'une thiazolidine fusionnée à un  $\delta$ -lactame, qui après modifications conduit à des inhibiteurs efficaces de la thrombine.<sup>121</sup>

Parallèlement à ces travaux, Khalil et *al.*<sup>122</sup> proposent l'utilisation de spiro- $\gamma$ -lactames bicycliques en tant que peptidomimétiques capables de moduler le récepteur de la dopamine (Schéma 37).

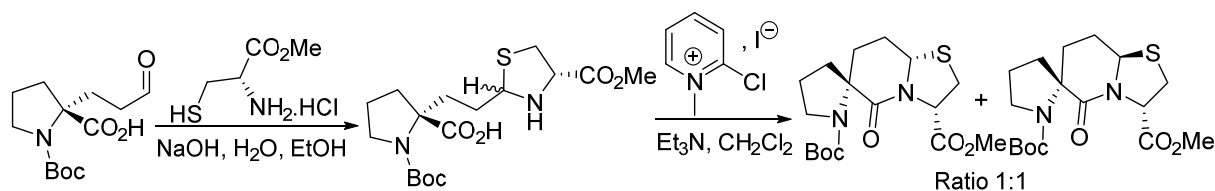


Schéma 37 : Stratégie de synthèse de spiro- $\delta$ -lactames par cyclisation intramoléculaire par couplage peptidique

<sup>120</sup> S. Y. Tamura, E. A. Goldman, T. K. Brunck, W. C. Ripka, J. Edward Semple, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 331–336.

<sup>121</sup> B. Bachand, J. DiMaio, M. A. Siddiqui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 913–918.

<sup>122</sup> E. M. Khalil, W. H. Ojala, A. Pradhan, V. D. Nair, W. B. Gleason, R. K. Mishra, R. L. Johnson, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 628–637.

Des spiro- $\delta$ -lactames, modulateurs allostériques du récepteur de la Dopamine D<sub>2</sub>, ont été synthétisés (Schéma 38).<sup>123</sup>

Dans ce cas, la cyclisation intramoléculaire permettant la formation d'un  $\gamma$ -lactame ou d'un  $\delta$ -lactame fusionné a été réalisée par couplage entre un acide carboxylique et l'amine de la thiazolidine avec l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium en présence de la triéthylamine dans le dichlorométhane.

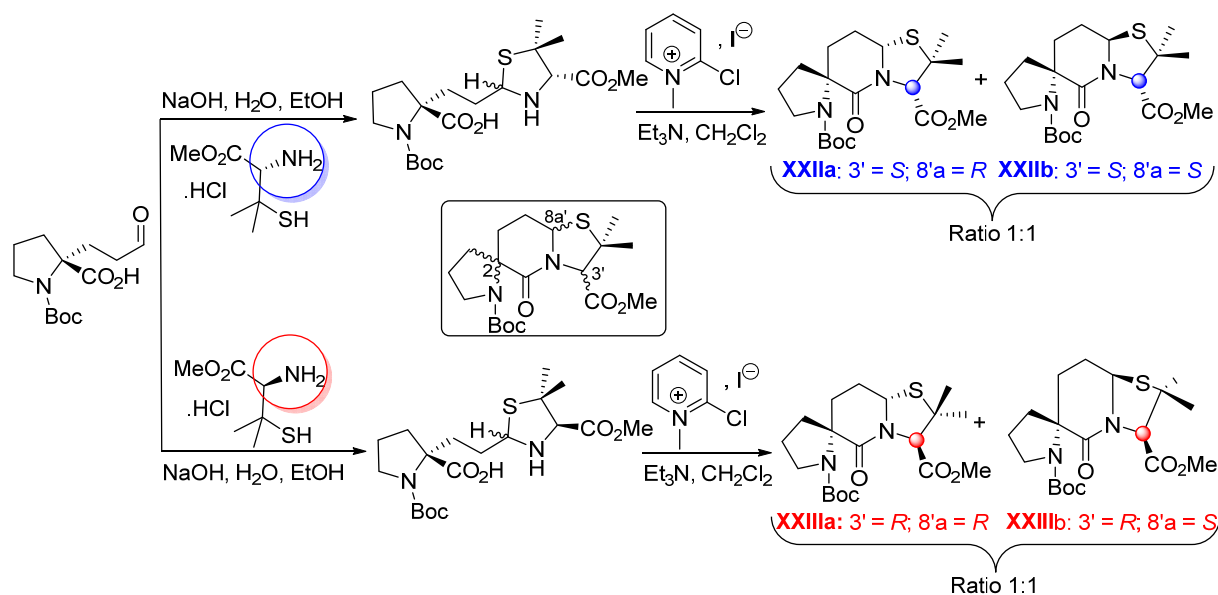


Schéma 38 : Synthèse de spiro- $\delta$ -lactames par cyclisation intramoléculaire par couplage peptidique

### I.3.2 Cyclocondensation sur un céto-acide

La condensation peut aussi se faire en une étape selon un processus en cascade à partir d'un céto-acide et d'un aminothiols conformément à la procédure de Meyers.

La réaction se produit en présence d'un catalyseur basique ou acide dépendant de la nature de l'aminothiol de départ voire même en absence de toute catalyse selon le schéma général qui suit (Schéma 39).

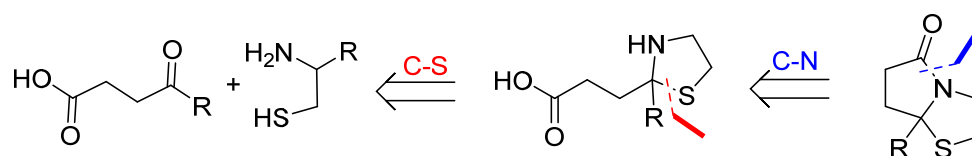


Schéma 39 : Cyclocondensation d'un aminothiol avec un composé céto-acide (schéma général)

<sup>123</sup> S. Bhagwanth, S. Mishra, R. Daya, J. Mah, R. K. Mishra, R. L. Johnson, *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 274–284.

La fonction amine et la fonction thiol se condensent sur l'aldéhyde afin de former le premier cycle (liaison C-S) puis l'amine cyclise ensuite sur l'acide afin de former le lactame (liaison C-N) (Schéma 39).

Concrètement, la réaction entre les dérivés d'acide 2-benzoylbenzoïque et la 2-mercaptoéthylamine conduit à la formation de thiazolidines fusionnées au noyau isoindole.<sup>124</sup> La 9b-phényl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-*a*]isoindol-5(9*bH*)-one (**XXIV**, Schéma 40) dont l'énantiomère *S* inhibe la transcriptase inverse du VIH.<sup>125</sup> Quant à la réaction entre l'aminothiophénol ou la cystéamine et les acides 3-acylpropioniques, elle conduit à la formation des pyrrolo[2,1-*b*]thiazoles et tétrapyrrolo[2,4-*b*]benzothiazol-1-ones (**XXV**, Schéma 40) qui se sont avérées être des agents anticonvulsivants.<sup>126</sup>

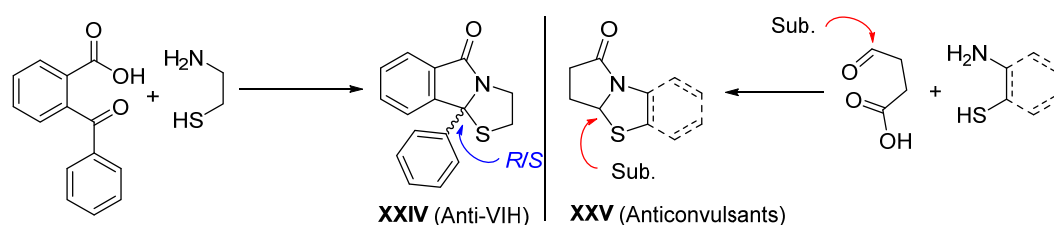


Schéma 40 : Exemples de composés obtenus par cyclocondensation

Deux exemples supplémentaires sont décrits dans la littérature à partir de l'ester méthylique de la *L*-cystéine et de l'acide acétylbenzoïque ou de l'acide 2-formylbenzoïque.<sup>127,128,129</sup> Il est intéressant de noter que ce type de réaction conduit à de bons rendements et à une stéréosélectivité contrôlée.

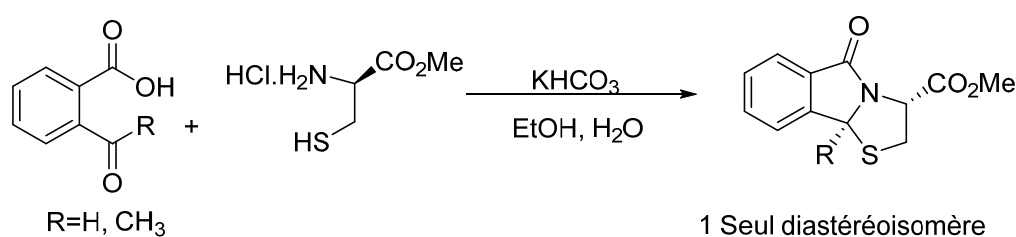


Schéma 41 : Synthèse de *N,S*-acétals chiraux contenant le motif isoindolone fusionné à une thiazolidine

<sup>124</sup> P. Aeberli, W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 165–170.

<sup>125</sup> A. Mertens, H. Zilch, B. Koenig, W. Schaefer, T. Poll, W. Kampe, H. Seidel, U. Leser, H. Leinert, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2526–2535.

<sup>126</sup> G. Trapani, M. Franco, A. Latrofa, G. Genchi, G. Siro Brigiani, M. Mazzoccoli, M. Persichella, M. Serra, G. Biggio, G. Liso, *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 197–204.

<sup>127</sup> S. M. Allin, D. G. Vaidya, M. I. Page, A. M. Z. Slawin, T. Smith, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2219–2222.

<sup>128</sup> T. M. V. D. Pinho e Melo, C. I. A. Santos, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. A. Paixão, A. M. Beja, M. Ramos Silva, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 8285–8287.

<sup>129</sup> T. M. V. D. Pinho e Melo, C. I. A. Santos, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. A. Paixão, A. M. Beja, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3949–3955.

Il a été imaginé par U. Ghosh et *al.*<sup>130</sup> la synthèse de ce type de tricycles en utilisant le groupement méthylthiométhoxy comme groupement partant (Schéma 42). Cette stratégie a permis d'accéder à deux thiazolidines fusionnées à un noyau isoindolinone substitué par des groupes méthoxy avec de très bons rendements et dans des conditions douces.

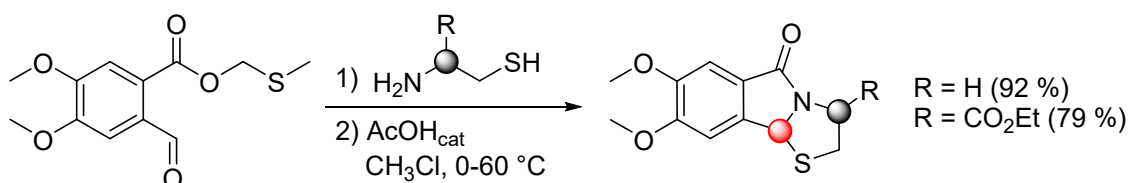


Schéma 42 : Stratégie utilisant le groupe thioéther comme bon groupement partant

D'après le mécanisme proposé par ces auteurs (Schéma 43), la première étape correspond à une déshydratation intermoléculaire et la formation d'une imine. Le groupement thiol attaque ensuite le carbone en alpha de l'azote afin de former le cycle thiazolidine. Celle-ci est suivie dans une dernière étape par l'attaque de l'azote de la thiazolidine sur l'ester pour conduire à la formation du cycle isoindolone. Dans le cas de la *L*-cystéine ester énantiomériquement pure (R = CO<sub>2</sub>Et), un seul diastéréoisomère est obtenu.

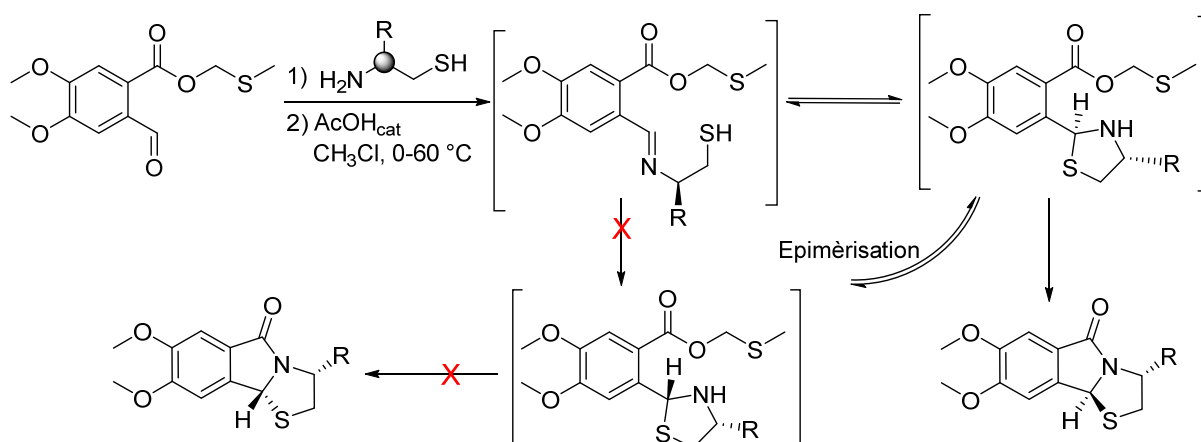


Schéma 43 : Mécanisme expliquant la diastéréosélectivité observée de la réaction.

#### 1.4 Les $\epsilon$ -lactames

Lorsque la réaction est conduite entre la *D*-glucorono-3,6-lactone et l'hydrochlorure de la *L*-cystéine méthyle ester, une thiazolidine fusionnée à un  $\epsilon$ -lactame a été obtenue.

Un suivi par RMN <sup>1</sup>H a permis à ces auteurs de proposer un mécanisme réactionnel crédible. La réaction a été étendue ensuite à d'autres aminothiols et les composés sont ainsi

<sup>130</sup> U. Ghosh, R. Bhattacharyya, A. Keche, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2148–2155.

obtenus avec de bonnes diastéréosélectivités et de bons rendements à l'exception d'un seul cas (Schéma 44).<sup>131</sup>

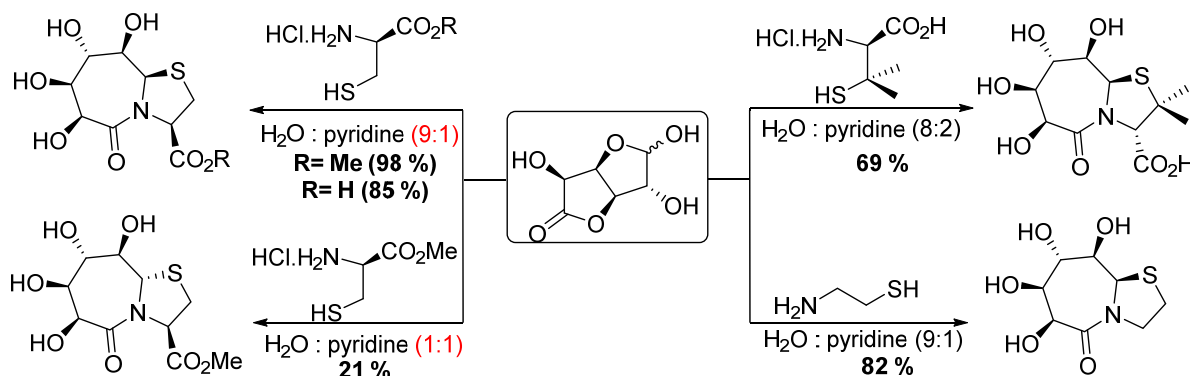


Schéma 44 : Synthèses de composés fusionnés à des  $\epsilon$ -lactames

En effet, l'augmentation de la quantité de pyridine semble influencer sur la stéréochimie du produit attendu ainsi que sur le rendement puisque pour un ratio 1:1, le produit attendu est obtenu avec un rendement de 21 % uniquement et une stéréochimie inversée. Pour conclure cette partie, nous avons pu voir que le motif thiazolidine peut être fusionné à des lactames de différentes tailles. Leur synthèse peut se faire par couplage peptidique ou par cyclocondensation. Parmi ces exemples, la pénicilline et l'amoxicilline sont les plus connus puisque très largement utilisés dans le monde entier en tant qu'antibiotique. Nous nous intéressons à présent aux thiazolidines fusionnées pouvant être obtenues par cycloaddition 1,3-dipolaire.

## II. Synthèse de thiazolidines fusionnées par réaction d'addition 1,3-dipolaire

Le phénomène de décarboxylation des  $\alpha$ -aminoacides sous l'effet de la chaleur augmente en présence de composés carbonyles. Sur la base de cette observation, Rizzi *et al.*<sup>132</sup> suggèrent la réactivité de ces espèces *via* le passage par un ylure d'azométhine. Sachant que l'acide thiazolidine 4-carboxylique réagit de façon stéréospécifique avec le pivaldéhyde pour former l'oxazolidin-5-one correspondante, il a été suggéré que l'ylure d'azométhine est généré par la formation d'un intermédiaire oxazolidinone qui par décarboxylation fournit l'ylure prêt à réagir avec un dipolarophile dans un processus de cycloaddition<sup>133</sup> (Schéma 45).

<sup>131</sup> A. Geyer, F. Moser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 1113–1120.

<sup>132</sup> G. P. Rizzi, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2069–2072.

<sup>133</sup> R. Grigg, J. Idle, P. McMeekin, D. Vipond, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 49–51.



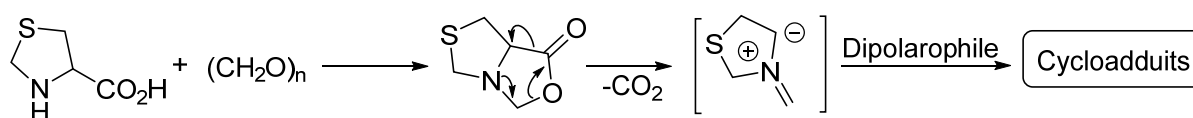


Schéma 45 : Génération d'un dipôle à partir de la thioproline en présence de paraformaldéhyde

Comme montré dans le Schéma 46, des dérivés *N*-maléimides avec des dipôles similaires conduisent à la formation de thiazolidines fusionnées originales : les tétrahydro-3*H*-pyrrolo[3',4':3,4]-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-6,8(1*H*,7*H*)-dione (**XXVI-D**) selon des approches endo et exo. Les cycloadduits endo sont majoritaires et les proportions obtenues dépendent de la nature de l'aldéhyde générateur du dipôle et du groupement  $R_4$  présent sur le maléimide.<sup>134,135,136,137</sup> Lorsque le méthyle propiolate est utilisé en excès, le cycle à huit chaînons (**XXVI-D**, Schéma 46) est obtenu.<sup>138,139</sup> Ensuite, un alcène disubstitué par des fonctions cétones ou esters conduit à la formation des isomères du bicyclic tétrahydro-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole 6,7-disubstitué par la cétone ou l'ester correspondant (**XXVI-B**).<sup>140</sup> Enfin l'éthyne dicarboxylate de diméthyle conduit à l'obtention des diméthyl 1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylate de structure **XXVI-C** dans lesquelles le groupe  $R_3$  est un alkyle, aromatique ou hétéroaromatique.<sup>141</sup>

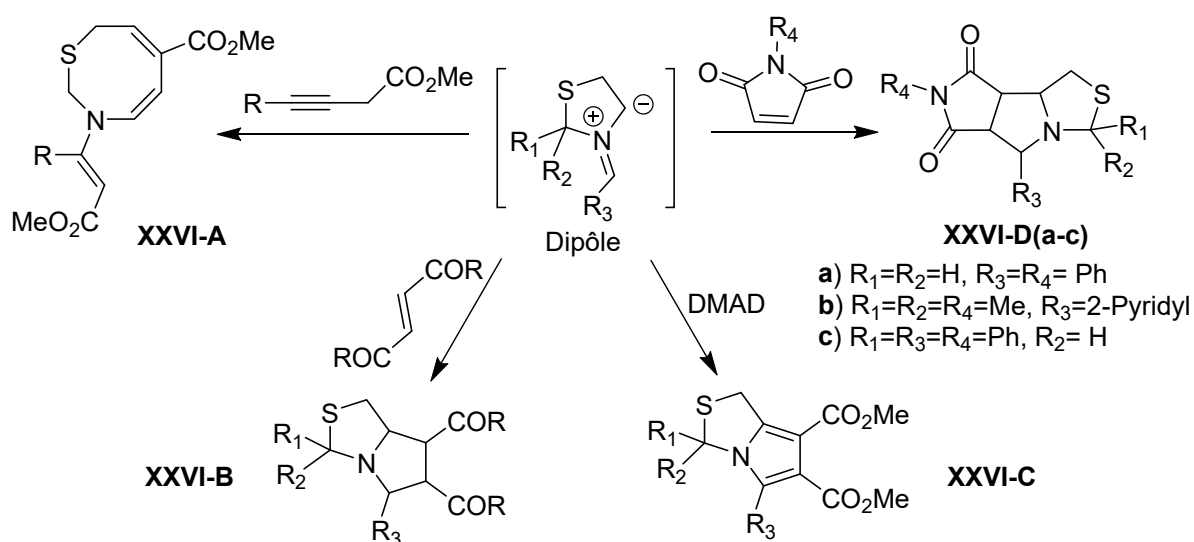


Schéma 46 : Obtention de structures originales par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

<sup>134</sup> R. Grigg, S. Surendrakumar, S. Thianpatanagul, D. Vipond, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 47-49.

<sup>135</sup> R. Grigg, S. Surendrakumar, S. Thianpatanagul, D. Vipond, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2693-2701.

<sup>136</sup> R. Grigg, J. Idle, P. McMeekin, S. Surendrakumar, D. Vipond, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2703-2713.

<sup>137</sup> O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Ohe, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4079-4089.

<sup>138</sup> H. Ardill, R. Grigg, V. Sridharan, J. Malone, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1296-1298.

<sup>139</sup> H. Ardill, R. Grigg, J. F. Malone, V. Sridharan, W. Anthony Thomas, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5067-5082.

<sup>140</sup> S. Mataka, H. Kitagawa, T. Tsukinoki, M. Tashiro, K. Takahashi, K. Kamata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1969-1979.

<sup>141</sup> A. L. Cardoso, A. Kaczor, A. M. S. Silva, R. Fausto, T. M. V. D. Pinho e Melo, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9861-9871.

Dans certains cas, l'aldéhyde peut aussi jouer le rôle de dipolarophile si celui-ci présente la di-fonctionnalité nécessaire. En effet, lorsque les composés utilisés présentent une fonction aldéhyde et une fonction alcène (Schéma 47), 1 équivalent permet donc de générer l'ylure d'azométhine et 1 équivalent supplémentaire réagit avec la double liaison en cycloaddition pour obtenir les thiazolidines fusionnées correspondantes.<sup>142,143</sup>

Les énone-aldéhydes **B** et **C** conduisent après réaction avec la thiazolidine **A** à la formation d'un seul diastéréoisomère **XXVIIa** et **XXVIIb** avec de bons rendements de 90 % et 65 %, respectivement (Schéma 47). L'énone-aldéhyde **C** conduit quant à lui à un mélange de diastéréoisomères **XXVIIc** et **XXVIId** obtenus avec des rendements de 68 et de 22 %.

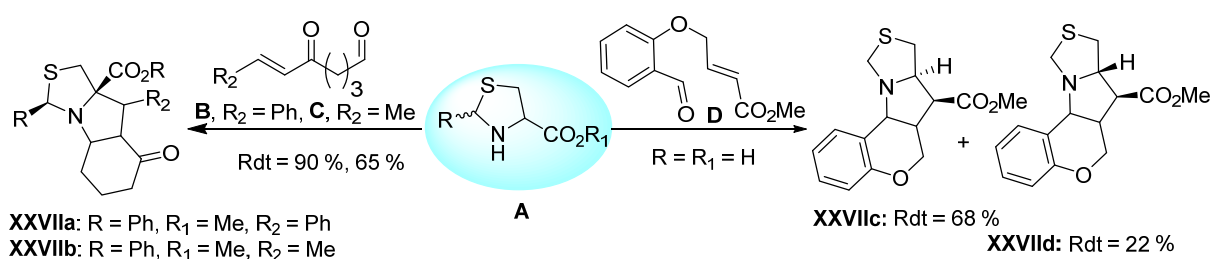


Schéma 47 : Cycloaddition 1,3-dipolaire des composés di-fonctionnalisés

A la lumière de résultats publiés dans la littérature, nombreuses thiazolidines fusionnées ont été obtenues par le processus de cycloaddition dipolaire. Cependant, nous allons nous focaliser plus sur les dérivés pyrroles car leurs activités biologiques ont été évaluées.

Une version légèrement différente peut être utilisée pour l'obtention des pyrrolothiazolidines à partir de l'acide thiazolidine 4-carboxylique ou l'acide 2,5,5-triméthylthiazolidine 4-carboxylique (dérivé de *D*-(-)-pénicillamine) acylées.<sup>144</sup> Ceux-ci génèrent en présence d'anhydride acétique et d'éthylnedicarboxylate de diméthyle (DMAD) un composé mésoionique, qui par décarboxylation, libère des dérivés du méthyle 5-aryl-2,3-dihydropyrrolo-[2,1-*b*]thiazole 6,7-dicarboxylate. Le groupement R est fixé dès le départ lors de l'étape d'acylation (Schéma 48).

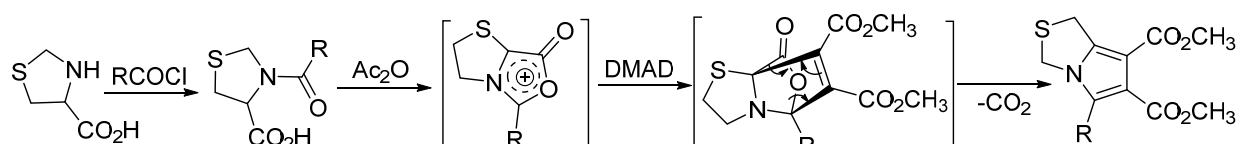


Schéma 48 : Voie de synthèse des pyrrolothiazolo à partir de thiazolidines préalablement acylées

<sup>142</sup> S. Kanemasa, K. Sakamoto, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 1960–1968.

<sup>143</sup> S. Kanemasa, K. Doi, E. Wada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 2866–2871.

<sup>144</sup> H. T. Nagasawa, D. J. W. Goon, F. N. Shirota, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 1047–1051.

La cycloaddition peut également se faire de manière intramoléculaire. Effet, la présence d'un groupe judicieusement choisi peut conduire à la formation de thiazolidines fusionnées dans une charpente moléculaire complexe **XXVIII(A,B)** (Schéma 49).<sup>145</sup>

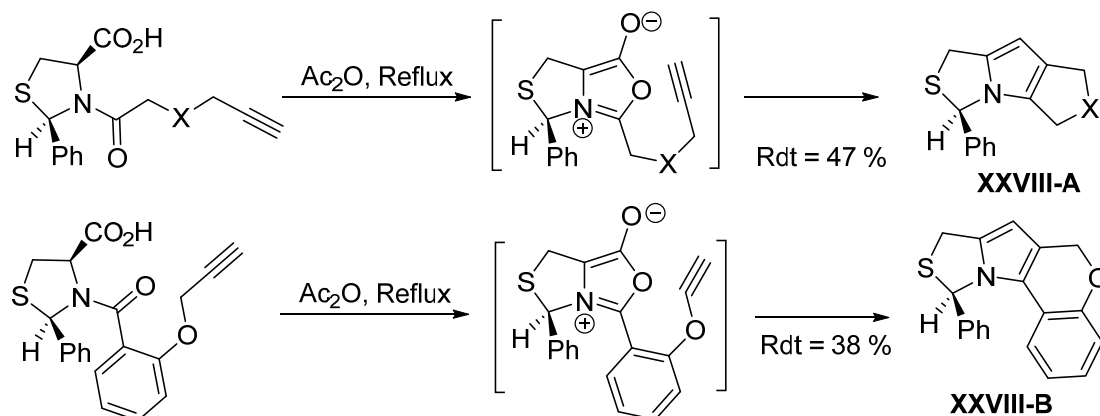


Schéma 49 : Exemples de formation de ce motif par cycloaddition intramoléculaire

## II.1 Thiazolidines fusionnées à des pyrroles, activité anti-leucémique

Les fonctions esters ont été réduites ensuite par l'hydruure d'aluminium lithium en vue d'effectuer des études RSA futures.

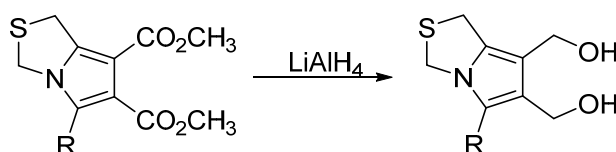


Schéma 50 : Réduction des esters en alcools : source de fonctionnalisation

L'impact du degré d'oxydation de l'atome de soufre sur les activités biologiques a été mesuré (Anderson, 1987)<sup>146</sup>. Dans cette perspective, il a été démontré que des analogues de la pyrrolothiazole sont plus actifs biologiquement lorsque le soufre n'est pas oxydé. En effet, on observe une diminution de l'activité anti leucémique lorsque l'on passe des sulfures aux sulfoxydes puis aux composés sulfones correspondantes. En 1987 et en 1988, l'activité antileucémique des dérivés contenant la fonction isopropylcarbamate obtenu selon la séquence réactionnelle exposée dans le Schéma 51 a été évaluée.<sup>147,148</sup>

<sup>145</sup> T. M. V. D. Pinho e Melo, D. M. Barbosa, P. J. R. S. Ramos, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, T. L. Gilchrist, A. M. Beja, J. A. Paixão, M. R. Silva, L. Alte da Veiga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1219–1224.

<sup>146</sup> W. K. Anderson, R. H. Mach, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2109–2115.

<sup>147</sup> I. Lalezari, E. L. Schwartz, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1427–1429.

<sup>148</sup> D. Laduree, J. C. Lancelot, M. Robba, E. Chenu, G. Mathe, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 456–461.

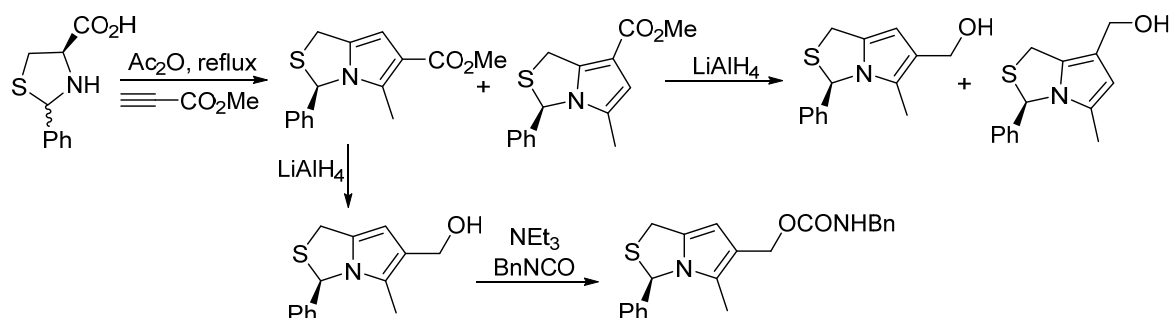


Schéma 51 : Stratégies de synthèse conduisant à la fonction carbamate en position 5

L'évaluation de ces produits sur des lignées cellulaires du cancer du sein et colorectal montre que certains dérivés sont des anti-tumoraux monoalkylants de l'ADN. L'obtention des deux régioisomères a permis de mettre en évidence l'importance de la position du groupe hydroxyméthyle. Le composé portant celui-ci en C<sub>6</sub> est beaucoup plus actif que celui le portant en C<sub>7</sub>. La faible activité anticancéreuse obtenue pour l'ester et le carbamate en comparaison avec l'hydroxyméthyle semble être lié au processus d'alkylation comme décrit dans le Schéma 52.

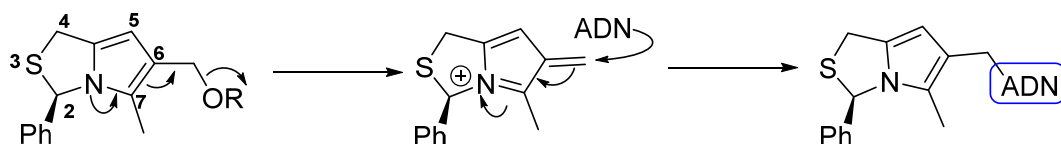


Schéma 52 : Mécanisme d'alkylation de l'ADN

Des travaux en parallèle ont montré clairement que les pyrrolothiazolines sont des agents monoalkylants et non bisalkylants.<sup>149</sup>

Les dérivés modulés en C<sub>2</sub> de la thiazolidine ont aussi été testés contre le cancer du sein métastatique triple négatif (lignée cellulaire HCC-1806). D'intéressants résultats de cytotoxicité *in vitro* ont été obtenus pour le composé substitué par le groupement 4-hydroxyphényle en C<sub>2</sub>.<sup>150</sup>

## II.2 Thiazolidines fusionnées à des pyrroles, activité anti-facteur plaquettaire

Le facteur d'activation plaquettaire est un médiateur phospholipide très puissant qui peut induire de nombreux effets biologiques.

<sup>149</sup> M. I. L. Soares, A. F. Brito, M. Laranjo, A. M. Abrantes, M. F. Botelho, J. A. Paixão, A. M. Beja, M. R. Silva, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4676–4681.

<sup>150</sup> K. Santos, M. Laranjo, A. M. Abrantes, A. F. Brito, C. Gonçalves, A. B. Sarmiento Ribeiro, M. F. Botelho, M. I. L. Soares, A. S. R. Oliveira, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *79*, 273–281.

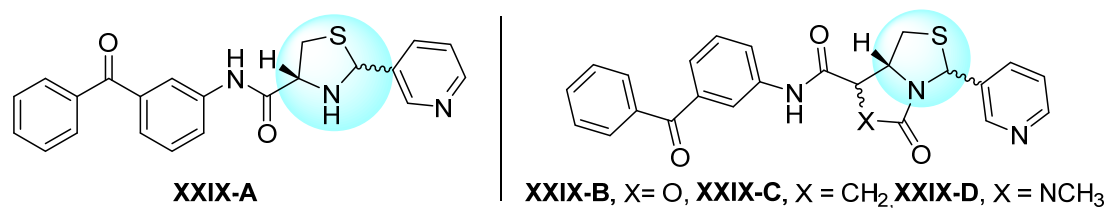
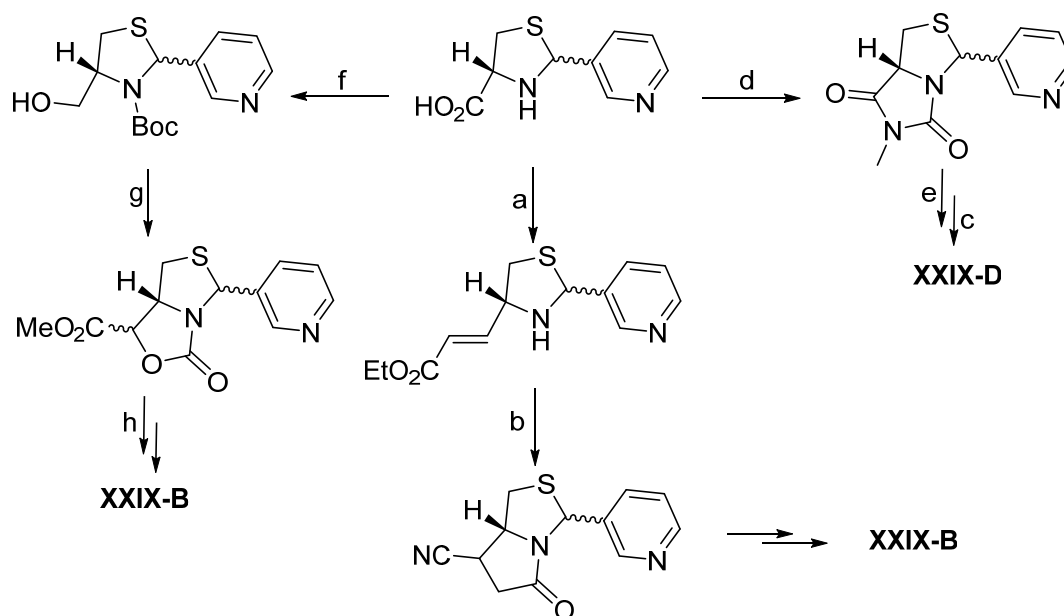


Schéma 53 : Synthèse d'inhibiteurs potentiels du facteur d'activation plaquettaire

**XXIX-A** est un antagoniste du facteur d'activation plaquettaire. Néanmoins, le cycle thiazolidine peut se décomposer *in vitro* et *in vivo*. Pour éviter ce phénomène, trois familles de molécules ont été proposées : les tétrahydro-3*H*,5*H*-thiazolo[3,4-*c*]oxazol-3-one (**XXIX-B**), tétrahydro-3*H*,5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazol-5-one (**XXIX-C**) et les tétrahydro-3*H*,5*H*-imidazo[1,5-*c*]thiazol-5-one (**XXIX-D**) (Schéma 53).



a) 1) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; 2) Ph<sub>3</sub>PCHCO<sub>2</sub>Et, PhH, 25 °C; 3) HCl: 1,4-dioxane, 25 °C; b) Et<sub>2</sub>AlCN, PhH, reflux ; c) 1) HCl, MeOH, 0 °C; 2) LiOH, THF, H<sub>2</sub>O, 0 °C; 3) 3-Aminobenzophénone, BOP-Cl, NEt<sub>3</sub>, THF : DMF, 25 °C ; d) MeNCO, pyridine, reflux ; e) 1) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 2) Ac<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis Et<sub>2</sub>AlCN, THF, 0 °C ; f) 1) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, Et<sub>2</sub>AlCN, Toluène, 0 °C ; g) 1) HCl: MeOH, 0 °C 2) (Cl<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>CO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C ; h) 1) LiOH, THF, H<sub>2</sub>O, 0 °C; 2) 3-Aminobenzophénone, BOP-Cl, NEt<sub>3</sub>, THF, DMF, 25 °C.

Schéma 54 : Stratégies de synthèse conduisant à trois cycles fusionnés différents

Les dérivés imidazoles sont synthétisés à partir d'un isocyanate et de la thiazolidine par formation de l'urée correspondante puis cyclisation intramoléculaire. Les dérivés pyrroliques sont synthétisés par une réaction intermédiaire d'une réduction de l'ester en aldéhyde puis une réaction de Wittig permet l'insertion d'un groupe allyle permettant ensuite une cyclisation intramoléculaire. Enfin les dérivés oxygénés sont obtenus par réduction de l'ester en alcool puis formation d'un carbamate en utilisant le trisphosgène en vue d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 54).

Le remplacement de la thiazolidine par son analogue fusionné à ces trois types d'hétérocycles conduit également à des produits ayant de bonnes interactions avec le récepteur du facteur d'activation plaquettaire.<sup>151</sup>

Suite à ces résultats, le composé pyrrolothiazole **XXIX-C** a été proposé.<sup>152</sup> Il est synthétisé par substitution nucléophile des deux blocs présents **A** et **B** (Schéma 55).

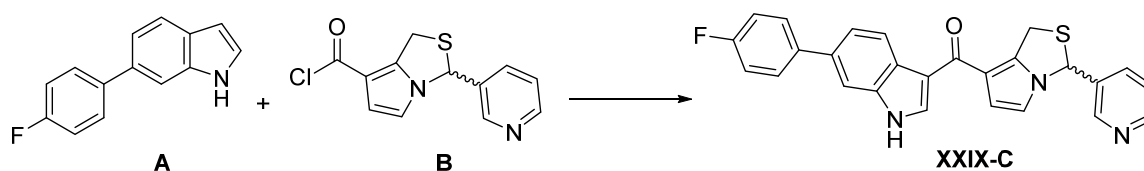


Schéma 55 : Réaction de Friedel et Craft conduisant au XXIV-C, un inhibiteur potentiel du facteur plaquettaire

C'est un antagoniste puissant du facteur d'activation plaquettaire dans plusieurs modèles *in vivo* et *in vitro*. Malgré son activité dans les modèles d'inflammation et de choc septique, ce composé n'est pas suffisamment soluble dans l'eau, ce qui empêche la possibilité d'administration par voie intraveineuse.

Des études autour de la formation de sels de pyridinium sont effectuées afin de pouvoir proposer des composés « prodrogues » étant davantage soluble dans les conditions de tests. Cependant, le taux de conversion de ces prodrogues est plus rapide dans le plasma humain que dans la solution aqueuse tamponnée à pH = 7. Une forte corrélation entre la demi-vie de ces composés dans la solution tampon et dans le plasma est établie. Le changement de substituant, sa position, l'incorporation de groupes polaires et apolaires a conduit à des produits dont les propriétés globales ne sont pas satisfaisantes et la formation du sel pyridinium semble être la meilleure solution. L'incorporation de la charge par le biais d'une fonction *N*-acyloxyalkyl sur le cycle pyridine semble temporaire et permet la libération du composé pyridine correspondant.<sup>153</sup>

Une étude d'activité duale inhibitrice de la thromboxane synthase/facteur d'activation plaquettaire basé sur le squelette thiazolidine fusionnée ou non combiné à des éléments structuraux très importants pour l'activité inhibitrice de la thromboxane a conduit à l'étude de RSA de nouveaux composés (Schéma 56).

<sup>151</sup> S. K. Davidsen, J. B. Summers, R. G. Conway, D. A. Rhein, G. W. Carter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2729–2732.

<sup>152</sup> S. K. Davidsen, J. B. Summers, D. H. Albert, J. H. Holms, H. R. Heyman, T. J. Magoc, R. G. Conway, D. A. Rhein, G. W. Carter, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4423–4429.

<sup>153</sup> J. H. Holms, S. K. Davidsen, G. S. Sheppard, G. M. Carrera, N. L. Curtin, H. R. Heyman, D. Pireh, D. H. Steinman, D. H. Albert, R. G. Conway, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2903–2908.

La conception des composés à tester est basée sur la structure de composés actifs respectivement sur chacune des cibles. Le squelette principal est fortement inspiré du composé appelé Ridogrel, un inhibiteur de thromboxane, et le groupe R<sub>3</sub> proposé dérive des thiazolidines utilisés comme inhibiteurs de FAP (Schéma 56).<sup>154</sup>

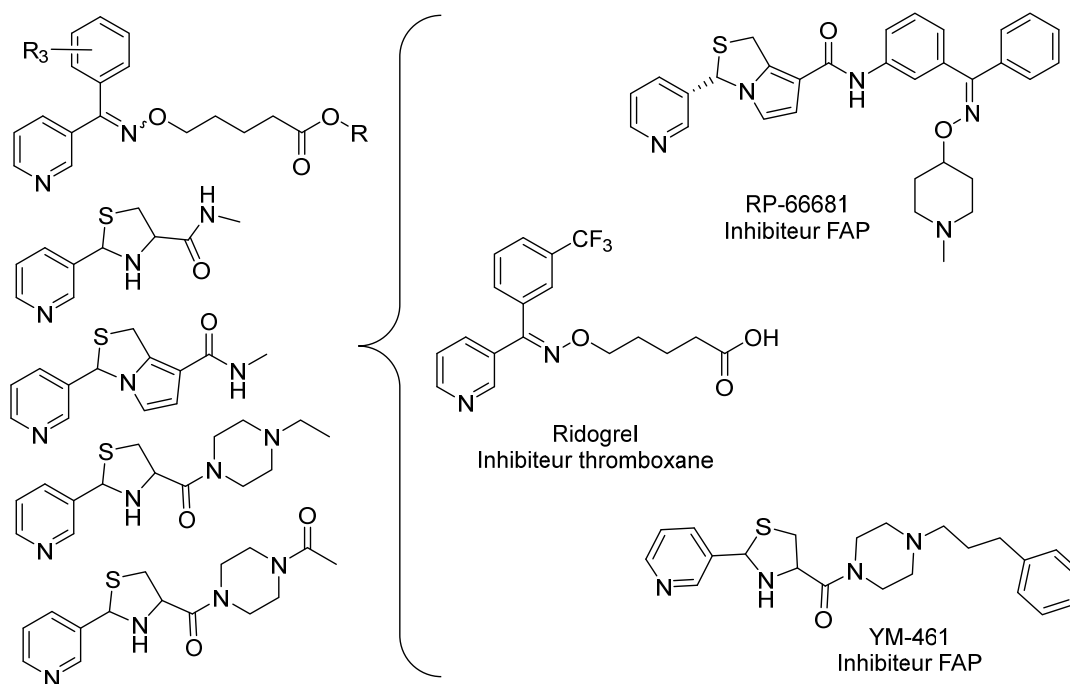


Schéma 56 : Composés ayant une activité dual thromboxane/inhibitrice du facteur d'activation plaquettaire

Des molécules comprenant le système bicyclique pyrrolothiazolidine présentent des applications dans le domaine de la santé et notamment dans le domaine du traitement du cancer et de l'inflammation.<sup>175</sup>

Nous avons dans ce chapitre, ciblé notre discours sur un type de thiazolidine fusionnée à un hétérocycle obtenu par cycloaddition. Nous avons pu voir que ces composés sont très intéressants pour le traitement de la leucémie et l'inhibition du facteur plaquettaire.

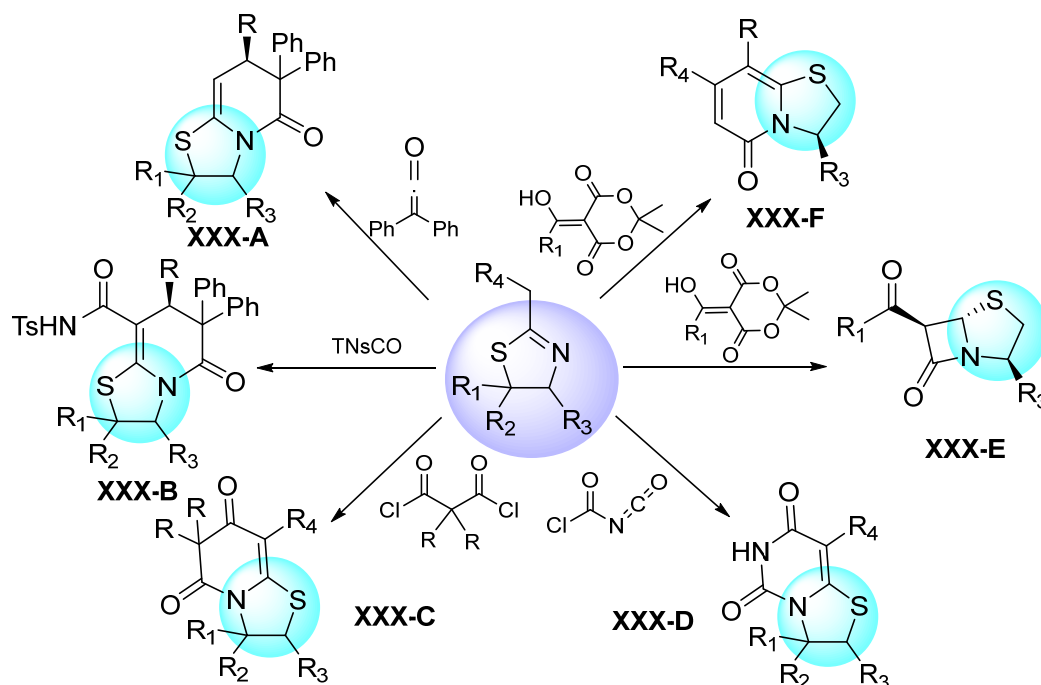
La troisième voie d'obtention de ces composés exposée dans ce chapitre repose sur l'utilisation de dérivés thiazolines.

### III. Synthèse à partir de la thiazoline

#### III.1 Diversité structurale issue de la thiazoline

<sup>154</sup> M. Fujita, T. Seki, H. Inada, K. Shimizu, A. Takahama, T. Sano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 341–344.

Les différentes méthodes d'accès à ces nouveaux composés nous a permis de recenser 6 nouvelles familles de composés **XXX-(A-F)** dont une représentation simple est reportée dans le **Schéma 57**.



**Schéma 57** : Obtention de lactames insaturé ou non fusionnés à la thiazolidine à partir d'un intermédiaire thiazoline

Par exemple, les composés de type **XXX-A** peuvent être obtenus par des réactions de Diels-Alder entre une thiazolidine substituée par un alcényle synthétisé par la méthode décrite par Sakamoto et *al.*<sup>155</sup> et un cétène comme décrit sur le **schéma 58**.

Dans le cas des 2-alcényloxazolines, la seconde addition du composé cétène est plus rapide que la première. Il n'est donc pas possible d'isoler le produit intermédiaire de la 1<sup>ère</sup> addition. Néanmoins, en ce qui concerne les 2-alcynylénylthiazolines, la seconde addition est plus lente et le produit de mono-addition peut être isolé et engagé dans une réaction avec un autre dipolarophile. En revanche, lorsque le phénylisocyanate, composé moins réactif est ajouté au milieu réactionnel, la réaction conduit uniquement au produit de double addition **XXX-B**.



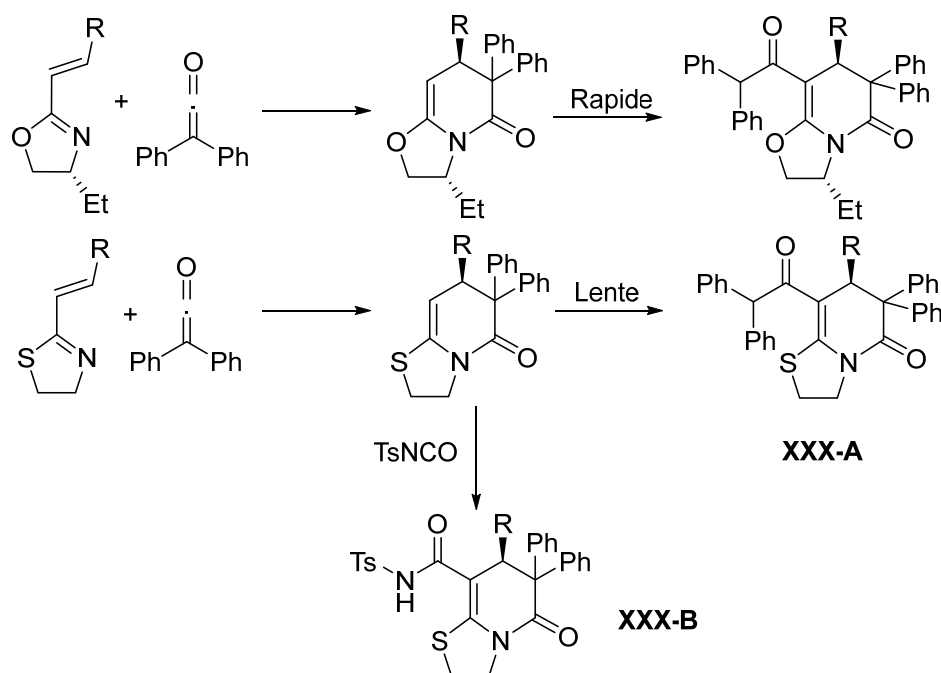


Schéma 58 : Synthèses de lactames insaturés à partir de dérivés alcénylthiazolines

En effet, le produit de monoaddition n'est à priori pas stable et conduit ultimement à une rétro aza-Michaël.

Par ailleurs la réaction conduisant à ce type de thiazolidines est stéréocontrôlée, d'une part, et les produits obtenus sont des thiazolidines fusionnées à des lactames insaturés **XXX-A**, **XXX-B**, d'autre part.<sup>156</sup>

Des thiazolines substituées par un groupement alkyle peuvent également être synthétisés comme décrit sur le schéma 59.

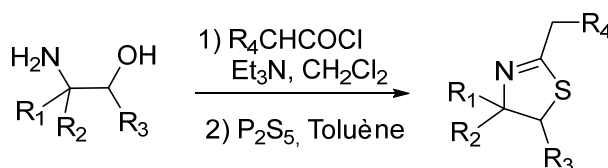


Schéma 59 : Synthèse d'alkylthiazolines

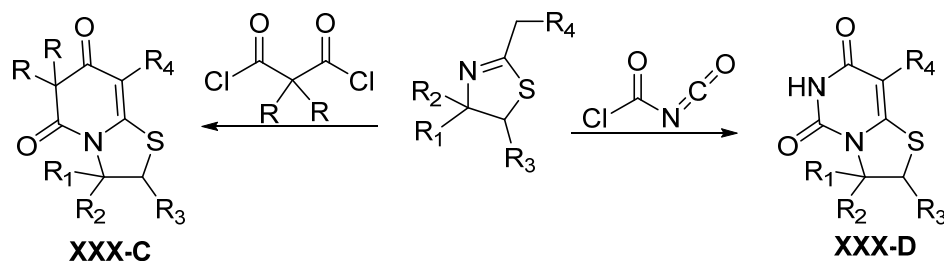
Ces composés conduisent après réaction avec des chlorures de diacides  $\alpha,\alpha$ -disubstitués à des thiazolo[3,2-*a*]pyridine-5,7-diones (**XXX-C**) puis avec des *N*-(chlorocarbonyl)isocyanates à des dérivés thiazolo[3,2-*c*]pyrimidine 5,7-diones (**XXX-D**) (Schéma 60).<sup>157,158</sup>

<sup>155</sup> M. Sakamoto, K. Miyazawa, K. Kuwabara, Y. Tomimatsu, *Heterocycles* **1979**, *12*, 231–237.

<sup>156</sup> M. C. Elliott, A. E. Monk, E. Kruiswijk, D. E. Hibbs, R. L. Jenkins, D. V. Jones, *Synlett* **1999**, 1379–1382.

<sup>157</sup> A. Zhou, C. U. Pittman Jr., *Synthesis* **2006**, 37–48.

<sup>158</sup> A. Zhou, C. U. Pittman Jr., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2045–2048.

Schéma 60 : Synthèse des dérivés thiazolo[3,2-*a*]pyridine 5,7-diones et des dérivés thiazolo[3,2-*c*]pyrimidine 5,7-diones

Inspirés par les travaux de Bose et *al.*<sup>159</sup> conduisant aux  $\beta$ -lactames fusionnés à des thiazolidines à partir de  $\Delta^2$ -thiazolines et des cétènes (générés *in situ* à partir d'un chlorure d'acide et une base), l'équipe de Almqvist<sup>160,161</sup> propose de préparer des composés optiquement actifs. Elle utilise des dérivés de l'acide de Meldrum, capables de générer des cétènes *in situ*, et des  $\Delta^2$ -thiazolines.

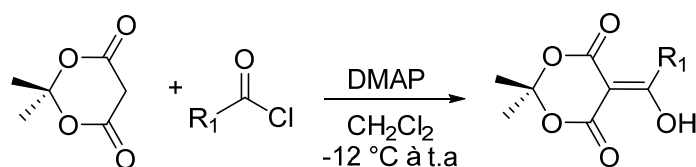
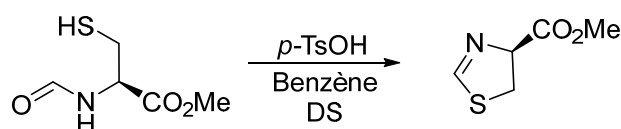


Schéma 61 : Synthèse des dérivés de l'acide de Meldrum

Les dérivés de l'acide de Meldrum nécessaires sont synthétisés aisément comme décrit sur le schéma 61 à partir de l'acide de Meldrum, un chlorure d'acyle et la DMAP comme catalyseur.

La  $\Delta^2$ -thiazoline est synthétisée pour sa part à partir de l'ester méthylique de la *L*-cystéine selon les conditions d'Almqvist et *al.* (Schéma 62) dans les conditions azéotropiques dans un Dean-Starck (DS) en présence d'APTS dans le benzène.<sup>162</sup>

Schéma 62 : Synthèse de la  $\Delta^2$ -thiazoline non substituée en position 2

Les composés attendus (molécules de type **V**) sont obtenus avec de bons rendements. En vue de la synthèse d'une large librairie de  $\beta$ -lactames de type (Schéma 57, XXX-E), la synthèse

<sup>159</sup> A. K. Bose, M. S. Manhas, J. S. Chib, H. P. S. Chawla, B. Dayal, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2877–2884.

<sup>160</sup> Y. Yamamoto, Y. Watanabe, S. Ohnishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1860–1870.

<sup>161</sup> Y. Yamamoto, Y. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1871–1878.

<sup>162</sup> F. Almqvist, D. Guillaume, S. J. Hultgren, G. R. Marshall, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2293–2294.

de thiazolines substituées en C<sub>2</sub> a été envisagée.<sup>163</sup> Elle se fait comme décrit sur le schéma 63, à partir de nitriles commerciaux transformés en imino-éthers qui sont eux-mêmes condensés sur l'ester méthylique de la L-cystéine en présence d'une base organique, la triéthylamine.<sup>164</sup>

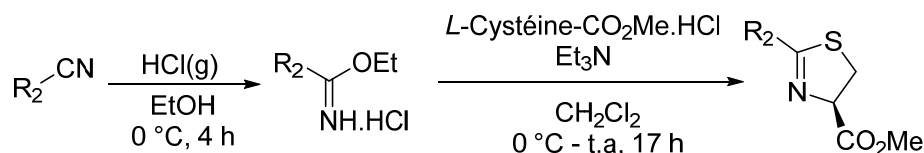


Schéma 63 : Synthèse des composés thiazolines

### III.2 Les thiazolidines fusionnées au motif pyridone

#### III.2.1 Synthèse

Il est à noter que la présence du groupe R<sub>2</sub> portant un hydrogène en β des atomes de soufre et azote change clairement le cours de la réaction. Les produits obtenus ne sont plus des β-lactames fusionnés (XXX-E) mais plutôt des pyridones fusionnées (Schéma 57, XXX-F). Un mécanisme réactionnel a été proposé afin d'expliquer la formation de ces pyridones (Schéma 64).

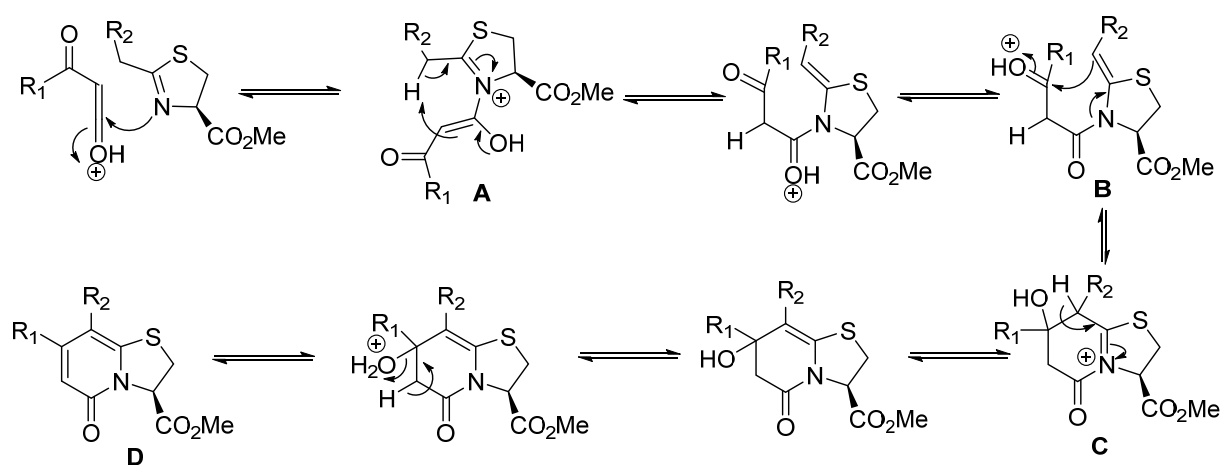


Schéma 64 : Mécanisme d'obtention de la pyridone fusionnée à la thiazolidine

Au lieu de l'attaque sur l'ion *N*-acyliminium **A** qui conduirait à la formation du β-lactame, on observe un réarrangement sigmatropique [1,5] conduisant à la formation de l'énamide **B**. Une attaque intramoléculaire permet alors la formation du cycle à six chaînons **C**. Après déprotonation et déshydratation de celui-ci on obtient la pyridone **D**. Selon ce mécanisme, une thiazoline sans groupe méthylène adjacent au groupement R<sub>2</sub> ne pourrait pas permettre la formation du cycle pyridone.

<sup>163</sup> H. Emtenäs, G. Soto, S. J. Hultgren, G. R. Marshall, F. Almqvist, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2065–2067.

Dans cette perspective, les 2-phényl et 2-isopropyl thiazolines ont été engagées dans la réaction afin de pouvoir confirmer cette hypothèse. Comme attendu, ces réactions ne conduisent pas à des pyridones mais à des produits dont la structure est indéterminée, cependant ces produits ne correspondent pas aux  $\beta$ -lactames comme attendus.<sup>165</sup>

Ce mécanisme a été remis en question par la suite lors de l'étude de la formation de  $\beta$ -cétoamides/esters. Les résultats suggèrent fortement que la formation des  $\beta$ -céto-amides à partir de dérivés de l'acide de Meldrum se produit *via* un  $\beta$ -oxocétène et exclut les autres voies possibles proposées dans la littérature, telles que la formation du  $\beta$ -oxocétène protoné comme proposé précédemment ou la voie d'addition-élimination nucléophiles.<sup>166</sup> Malgré ces remises en cause, ce mécanisme permet de comprendre l'obtention des systèmes 2-pyridones. Ces mêmes auteurs améliorent ensuite la réaction en utilisant les micro-ondes comme source d'énergie.<sup>167</sup>

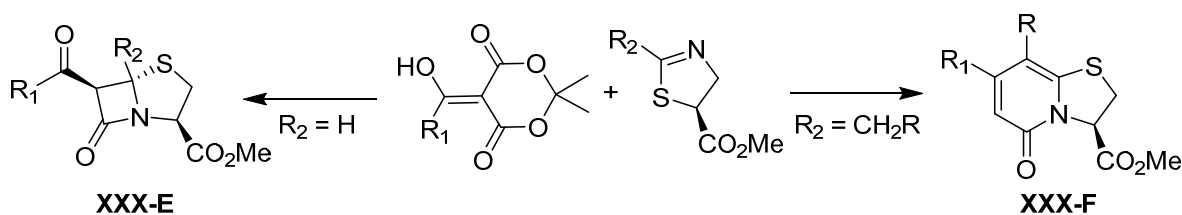


Schéma 65 : Compétition entre la formation du  $\beta$ -lactame versus la pyridone

Des études de docking montrent que cette famille de molécules semble cibler les protéines chaperons périsplasmiques, des protéines qui aident la maturation d'autres protéines en évitant la formation d'agrégats. L'assemblage des chaperons mentionnés dans cette étude conduit à la formation du pili, organe extracellulaire d'une bactérie de nature filamenteuse plus court et plus fin que les flagelles et qui contrairement à celles-ci ne sont pas impliqués dans la mobilité. Toutefois, ils permettent par exemple l'adhésion des souches *E. coli* uropathogènes aux cellules de la vessie et donc présentent un intérêt thérapeutique. Afin de pouvoir explorer l'impact de cette famille sur ces chaperones, de nombreuses modulations structurales ont été envisagées.

Par ailleurs, sachant que la méthode d'obtention décrite précédemment ne permet d'introduire des groupements qu'en positions C<sub>7</sub> et C<sub>8</sub>, de nombreuses stratégies de

<sup>164</sup> A. I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata, M. E. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 567–576.

<sup>165</sup> H. Emtenäs, L. Alderin, F. Almqvist, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6756–6761.

<sup>166</sup> F. Xu, J. D. Armstrong, G. X. Zhou, B. Simmons, D. Hughes, Z. Ge, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13002–13009.

synthèses ont été mises en place. Elles ont permis d'obtenir le plus de modulations possibles et tout particulièrement au niveau du groupement en position C<sub>6</sub>. L'ensemble des composés obtenus ont été également évalués biologiquement (Schéma 66).

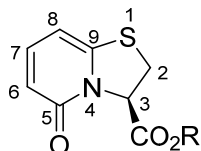


Schéma 66 : Numérotation du motif thiazolidine fusionnée à la pyridone

Ce type de composé a été étudié dans divers domaines d'activités biologiques. Nous choisissons de nous focaliser sur les activités pilicides, anti-aggrégats et inhibiteur *Chlamydia trachomatis*.

### III.2.2 Activités biologiques

#### III.2.2.1 Activités Pilicides

Des pyridones fusionnées à une thiazolidine ont été proposées comme pilicides par Svenson et al.<sup>168</sup> en 2001 (XXXI-F, Schéma 67).

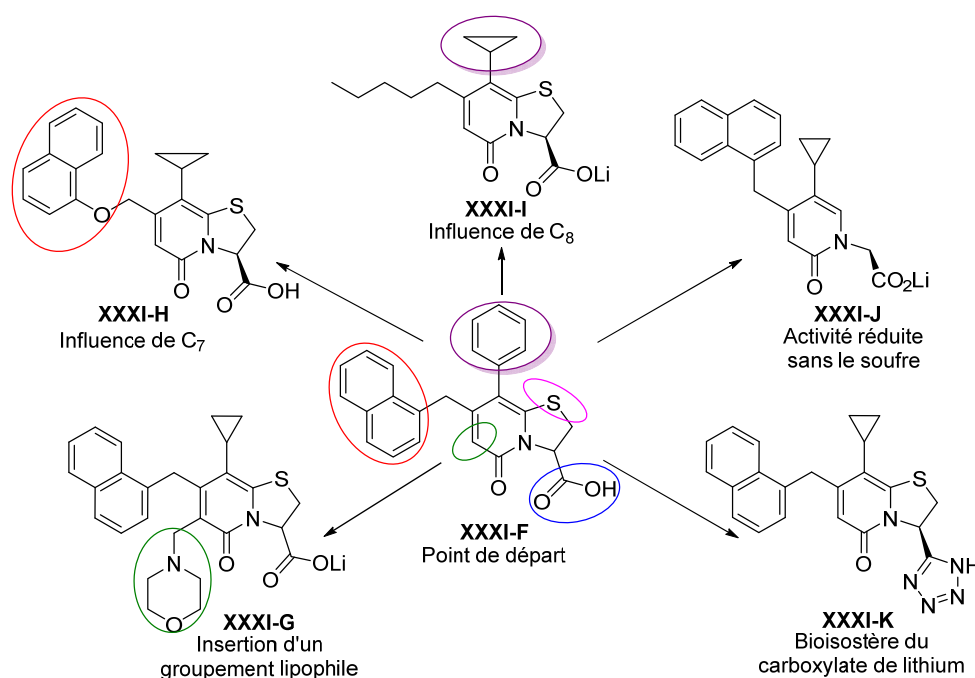


Schéma 67 : Exploration des 5 points de diversification : résumé des éléments marquants des RSA pour l'activité pilicide

<sup>167</sup> N. Pemberton, V. Åberg, H. Almstedt, A. Westermark, F. Almqvist, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7830–7835.

<sup>168</sup> A. Svensson, A. Larsson, H. Emtenäs, M. Hedenström, T. Fex, S. J. Hultgren, J. S. Pinkner, F. Almqvist, J. Kihlberg, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 915–918

Les premières évaluations sont effectuées par résonance plasmonique de surface afin de mesurer la liaison d'un ligand et d'un récepteur dans *E. coli*. Le composé décrit entraîne la dissociation quasi-totale du complexe chaperone-piline responsable de l'assemblage du pilus. En 2002, Emtenäs et *al.*<sup>169</sup> proposent la synthèse de vingt dérivés. Là encore, la résonance plasmonique de surface a permis d'identifier un composé encore plus dissociant du complexe (**XXXI-I**, Schéma 67) et l'acide présent en C<sub>3</sub> s'est avéré être indispensable pour l'activité recherchée.<sup>170</sup> Le remplacement de cette fonction par un ester, amide, hydroxyméthyle ou aldéhyde diminue la liaison relative du pilicide au chaperone. Les groupes diméthylamino et morpholine en C<sub>6</sub> (Pinker, 2006) (**XXXI-G**, Schéma 67) ont apporté une amélioration sensible de la solubilité dans l'eau.<sup>171</sup> D'autres groupes tels que les amines secondaires sont tolérées mais leur faible solubilité dans l'eau pose des problèmes d'évaluation.<sup>172</sup> L'introduction de bioisostères du carboxylate tels que les tétrazoles, les acylsulfonamides et les acides hydroxamiques améliorent l'activité inhibitrice de la biogénèse du pilus dans *E. Coli*. Deux évaluations indépendantes démontrent que la fonction acyl-sulfonamides et les tétrazoles (**XXXI-K**) conduisent à l'amélioration des activités. Ensuite, une réaction de désulfuration avec du nickel de Raney a conduit au produit (**XXXI-J**) dont l'activité est réduite ce qui a encouragé les auteurs à continuer à travailler sur le squelette soufré.<sup>173</sup>

Des éthers, amines, amides, sulfonamides sont introduits en C<sub>7</sub> via des couplages carbopalladiés d'un dérivé bromé. Les groupements en C<sub>7</sub> sont fixés : deux séries sont alors synthétisées avec le cyclopropyle et le 3-CF<sub>3</sub>Ph. En général la série contenant le cyclopropyle conduit à des activités plus faibles et la 1-naphtoxyl conduit aux meilleurs résultats (**XXXI-H**).

### III.2.2.2 Activités anti-aggrégats

Lors du développement d'une méthode de décarboxylation par micro-ondes de l'acide présent sur le squelette thiazolopyridone, les molécules décarboxylées et intermédiaires ont été évaluées sur la formation d'agrégat A<sub>β</sub>-peptides. Deux molécules sur la vingtaine testées inhibent la formation d'agrégat de ces peptides. Leurs structures sont mentionnées sur le schéma 68. Dans ce cas, les produits avant décarboxylation semblent également plus actifs.

<sup>169</sup> H. Emtenäs, K. Åhlin, J. S. Pinkner, S. J. Hultgren, F. Almqvist, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 630–639.

<sup>170</sup> H. Emtenäs, K. Åhlin, J. S. Pinkner, S. J. Hultgren, F. Almqvist, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 630–639.

<sup>171</sup> J. S. Pinkner, H. Remaut, F. Buelens, E. Miller, V. Aberg, N. Pemberton, M. Hedenstrom, A. Larsson, P. Seed, G. Waksman, S. J. Hultgren, F. Almqvist, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 17897–17902.

<sup>172</sup> N. Pemberton, J. S. Pinkner, J. M. Jones, L. Jakobsson, S. J. Hultgren, F. Almqvist, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4543–4546.

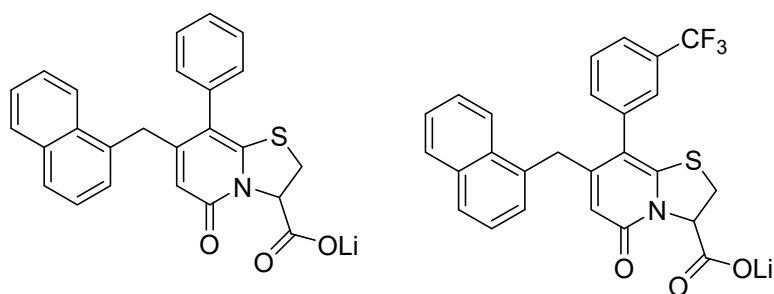


Schéma 68 : Exploration des 5 points de diversification : résumé des éléments marquants des RSA pour l'activité plicide

L'apparition de dépôts d'agrégats protéiques est observée dans le cas de nombreuses maladies neuro-dégénératives. Leur aspect et leur localisation varient en fonction des maladies, ce qui laisse envisager l'utilisation de ces molécules dans le traitement contre la maladie d'Alzheimer.<sup>174</sup>

### III.2.2.3 Inhibiteurs de *Chlamydia trachomatis* (*C. Trachomatis*)

Des produits issus de cette famille ont également été testés et montrés des propriétés inhibitrices de la bactérie *Chlamydia trachomatis*.

En effet, le composé **XXXI-L** (Schéma 69) a été identifié lors d'une étude de screening des composés capables d'inhiber l'infection causée par *Chlamydia trachomatis* (*C. Trachomatis*). La sélection et l'isolation des souches résistantes à ce composé ont permis aux auteurs de déterminer des mutations sur les gènes impliqués dans le métabolisme du glucose 6-phosphate. Néanmoins, ce composé n'altère pas *E. Coli* ou les cellules hôtes et semble donc inhiber spécifiquement *C. Trachomatis*.<sup>175</sup>

Des modulations supplémentaires (Schéma 69) sont effectuées afin d'obtenir des composés plus actifs et ayant des propriétés physicochimiques plus intéressantes. Dans ce contexte, le composé **XXXI-M** a été sélectionné mais il présente des propriétés moins lipophiles que le composé **XXXI-L**. Le remplacement du 1-naphtyle par le benzyle substitué est toléré mais sans avantages. Par contre, l'insertion d'une amine au niveau de C<sub>6</sub> améliore l'activité et l'hydrophilie de la molécule obtenue. Au niveau de C<sub>3</sub>, le groupe phénylamide avec de petits groupements tels que le groupe méthyle en position méta du benzène

<sup>173</sup> V. Åberg, P. Das, E. Chorell, M. Hedenström, J. S. Pinkner, S. J. Hultgren, F. Almqvist, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3536–3540

<sup>174</sup> V. Åberg, M. Hedenström, J. S. Pinkner, S. J. Hultgren, F. Almqvist, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3886–3892.

<sup>175</sup> P. Engström, K. S. Krishnan, B. D. Ngyuen, E. Chorell, J. Normark, J. Silver, R. J. Bastidas, M. D. Welch, S. J. Hultgren, H. Wolf-Watz, R. H. Valdivia, F. Almqvist, S. Bergström, *MBio* **2014**, *6*, e02304-14.

améliore l'activité et la configuration absolue du carbone asymétrique n'influe pas sur les activités obtenues.

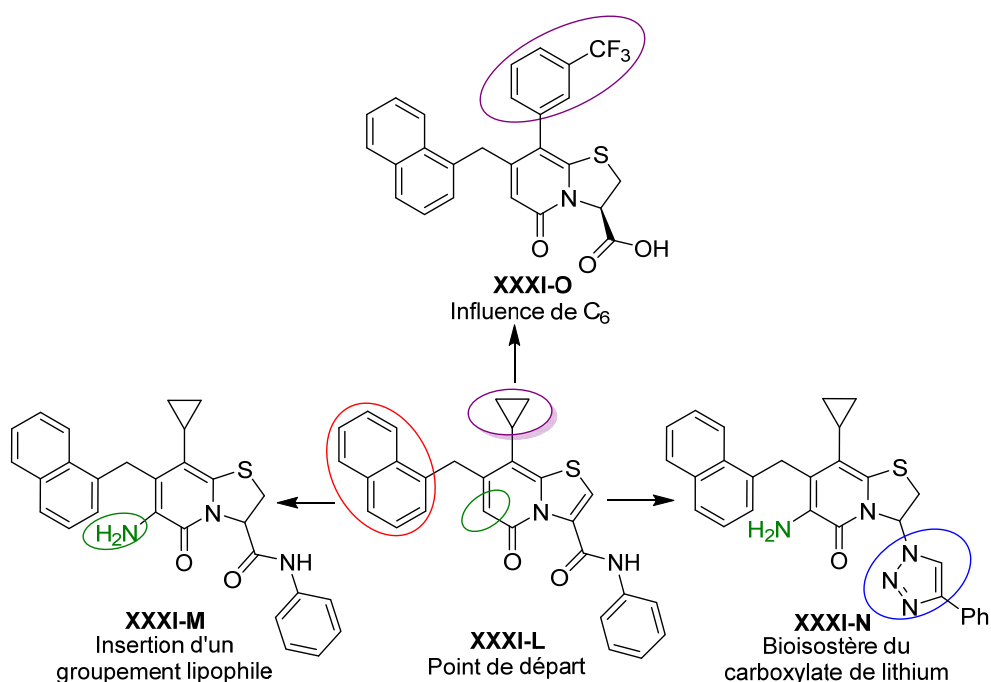


Schéma 69 : Résumé des éléments marquants des RSA pour l'activité anti-chlamydia

Pour éviter l'hydrolyse de l'amide, entraînant la libération de l'aniline qui est un métabolite potentiellement toxique,<sup>176</sup> une série de composés constitués de bioisostères de la fonction amide non hydrolysables a été envisagée.

Dans cet esprit, le composé **XXXI-N** montre de meilleures activités (Schéma 69). Cette étude a permis de trancher sur le rôle de l'amide qui n'agit pas comme une prodrogue, mais elle a permis d'identifier un composé encore plus actif (**XXXI-O**, Schéma 69).<sup>177</sup>

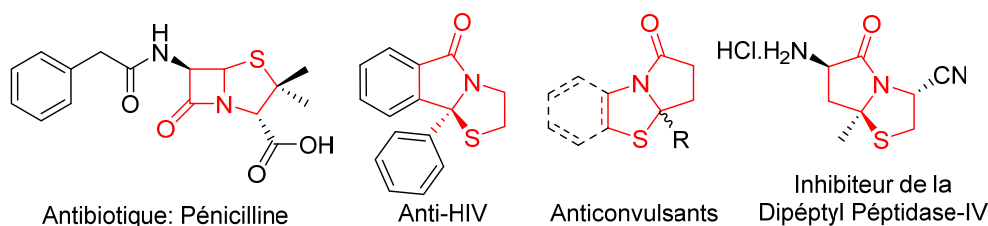
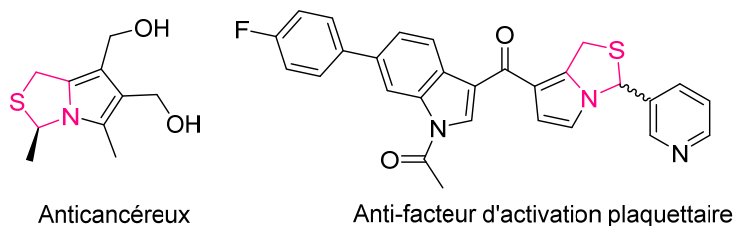
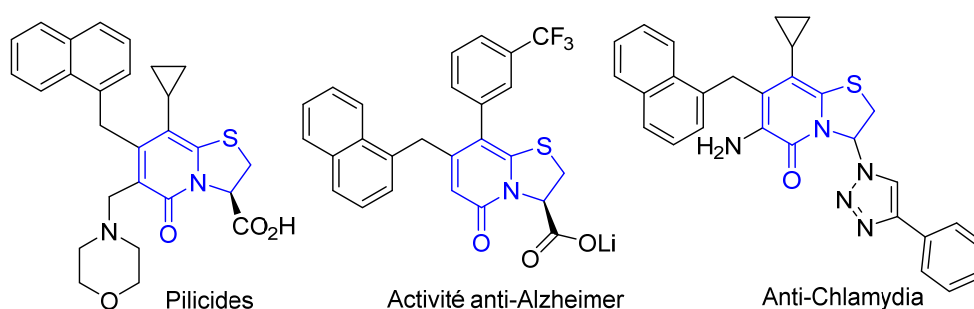
#### IV. Conclusion

Pour conclure, nous avons choisi de montrer trois approches différentes permettant l'obtention de composés constitués du motif thiazolidine fusionné à un autre hétérocycle : la réaction de condensation, l'addition 1,3-dipolaire et le passage par le synthon thiazoline. Chaque voie a conduit à une famille de molécules : les Pyrrolo[1,2-*b*]thiazolones, les pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles et les thiazolo[3,2-*a*]pyridin-5-ones (Schéma 70).

<sup>176</sup> J. A. D. Good, J. Silver, C. Núñez-Otero, W. Bahnan, K. S. Krishnan, O. Salin, P. Engström, R. Svensson, P. Artursson, Å. Gylfe, S. Bergström, F. Almqvist, *Med. Chem.* **2016**, *59*, 2094–2108.

<sup>177</sup> J. A. D. Good, M. Kulén, J. Silver, K. S. Krishnan, W. Bahnan, C. Núñez-Otero, I. Nilsson, E. Wede, E. de Groot, Å. Gylfe, S. Bergström, F. Almqvist, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 9393–9399.



**Famille I :** Les Pyrrolo[1,2-*b*]thiazolones (N,S-Acétals)**Famille II :** Les Pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles**Famille III:** Les Thiazolo[3,2-*a*]pyridin-5-ones (N,S-Acétals)**Schéma 70 :** Résumé des molécules étudiées dans le chapitre

Nous avons également vu que ces composés présentaient différentes activités biologiques telles que des propriétés antibiotiques, anticancéreux, anti-facteur d'activation plaquettaire, pilicides, anti-Alzheimer et anti-chlamydia. Il est intéressant de noter la richesse bibliographique disponible autour de la famille III.

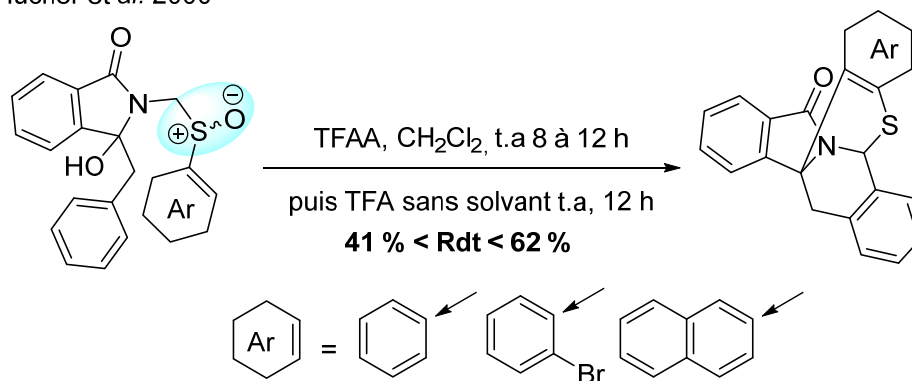
Ce chapitre permet de prouver que les *N,S*-acétals cycliques semblent être des motifs de choix en ce qui concerne les challenges synthétiques et l'évaluation biologique. Ceci justifie amplement notre présente contribution dans ce domaine.

## Chapitre III : Les ions thioniums & applications

Après s'être intéressé au type de structures pouvant contenir le motif thiazolidine et les activités biologiques observées pour celles-ci, nous nous sommes intéressés à leurs réactivités.

Au sein de notre équipe, des travaux concernant la réaction de Pummerer en association ou non avec d'autres réactions classiques ont été développés pour la formation de dérivés isoindolinones (Schéma 71).<sup>178,179</sup>

Hucher et al. 2000



Bousquet et al. 2006

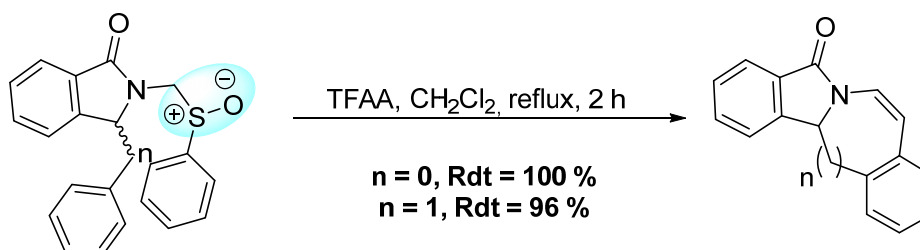


Schéma 71 : Travaux antérieurs de notre équipe utilisant la réaction de Pummerer

Nous allons dans ce chapitre, décrire la réaction de Pummerer et ses variantes puis nous nous focaliserons sur un cas particulier appelé : « la réaction de Morin ».

### I. La réaction de Pummerer

Le réarrangement de Pummerer, aussi appelé réaction de Pummerer et ses variantes constituent de précieux outils de synthèse. Cette réaction correspond à la transformation d'un sulfoxyde comportant au moins un hydrogène en sa position alpha.

<sup>178</sup> N. Hucher, A. Daich, B. Decroix, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1201–1204.

<sup>179</sup> T. Bousquet, J.-F. Fleury, A. Daïch, P. Netchitaïlo, *Tetrahedron* **2006**, 62, 706–715.

En effet, après une étape d'activation, l'insertion d'un groupement nucléophile sur cette position peut se faire par addition intermoléculaire ou intramoléculaire (Schéma 72).

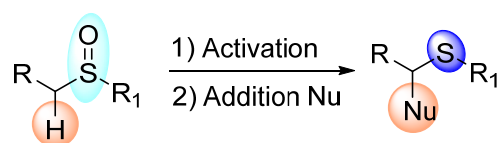


Schéma 72 : La réaction de Pummerer

### I. 1 Découverte de cette réaction

La décomposition de la dibenzylsulfoxyde a conduit à cinq composés lors d'un essai de distillation (Fromm et Achert, 1903).<sup>180</sup> Les auteurs ne parviennent pas à rationaliser ce résultat et vont même jusqu'à la remise en cause de la structure des produits utilisés (Schéma 73). Cette réaction est importante car sans le savoir, les auteurs décrivent la première réaction mettant en jeu une transformation dite de Pummerer.

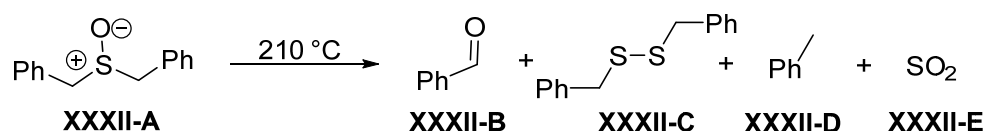


Schéma 73 : Décomposition thermique du dibenzylsulfoxyde

La formation du benzaldéhyde a été observée à nouveau lors du traitement du la dibenzylsulfoxyde avec l'anhydride acétique, l'acide acétique et HCl (Smyth, 1909).<sup>181</sup> Le mécanisme proposé suggère que le benzaldéhyde provient de l'hydroxy-sulfure mais ne parvient pas vraiment à expliquer son obtention. Il suggère un équilibre entre l'hydroxy-sulfure (XXXII-F, Schéma 74) et le sulfoxyde (XXXII-A, Schéma 74) sur la base d'un équilibre céto-énolique.

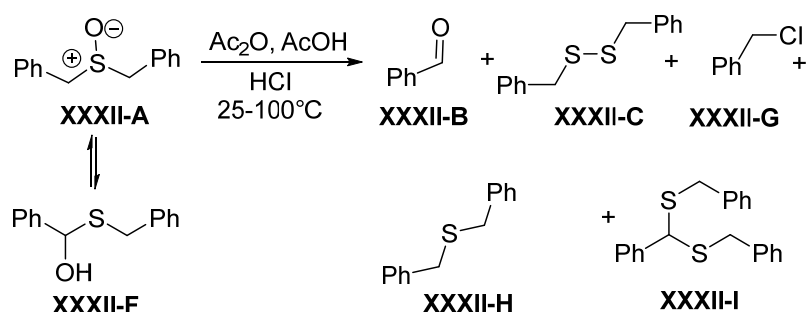


Schéma 74 : Décomposition du dibenzylsulfoxyde en conditions acides

<sup>180</sup> P. Pfeiffer, L. Rügheimer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 3027–3030.

Un peu plus tard (Pummerer, 1909),<sup>182</sup> le comportement de l'acide 2-(phénylsulfinyl)-acétique en présence de HCl a été étudié. Parmi les produits formés, on identifie également un aldéhyde et le thiophénol (Schéma 75).

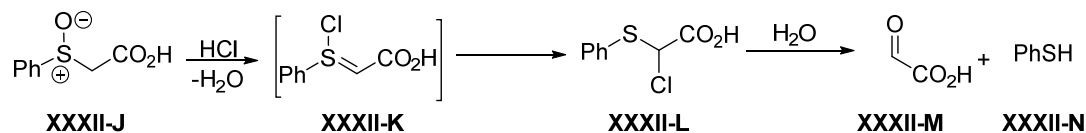


Schéma 75 : Traitement de l'acide 2-(phénylsulfinyl) acétique en présence d'HCl

Dans cette séquence, il est proposé la formation d'un intermédiaire sulfurane **XXXII-K** qui par migration du chlore permet la formation du  $\alpha$ -chlorosulfure **XXXII-L**, qui, à son tour conduit aux produits observés par hydrolyse (Schéma 75). Sur la base d'autres observations, cette hypothèse a été rejetée et donc n'a pas été retenue pour la suite.

Enfin, le traitement de l'éthyle 2-(phénylsulfinyl) acétate par l'anhydride acétique à 70 °C a été envisagé.<sup>183</sup> Les conditions de la réaction ont conduit à l'insertion du groupe acétate en position  $\alpha$  du soufre **XXXII-P** (Schéma 76).

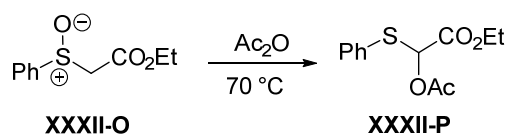


Schéma 76 : Traitement de l'éthyle 2-(phénylsulfinyl) acétate par l'anhydride acétique

Ce comportement des sulfoxydes, nommé depuis « Réaction de Pummerer »<sup>184</sup> a été à la base de nombreuses études et a permis par exemple la synthèse totale de l'iludin.<sup>185</sup>

## 1.2 Mécanisme proposé

Des études cinétiques et de marquages ont été réalisés afin de proposer un mécanisme.<sup>186</sup> Afin de simplifier le mécanisme, nous choisissons arbitrairement l'anhydride acétique comme agent d'activation (Schéma 77).

<sup>181</sup> J. A. Smyth, *J. Chem. Soc., Trans.* **1909**, 95, 349–370.

<sup>182</sup> R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 2282–2291.

<sup>183</sup> R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1401–1412.

<sup>184</sup> L. Horner, P. Kaiser, L. Horner, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 631, 198–199.

<sup>185</sup> T. Matsumoto, H. Shirahama, A. Ichihara, H. Shin, S. Kagawa, F. Sakan, S. Matsumoto, S. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3280–3281.

<sup>186</sup> M. Patil, C. Loerbroks, W. Thiel, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1682–1685.

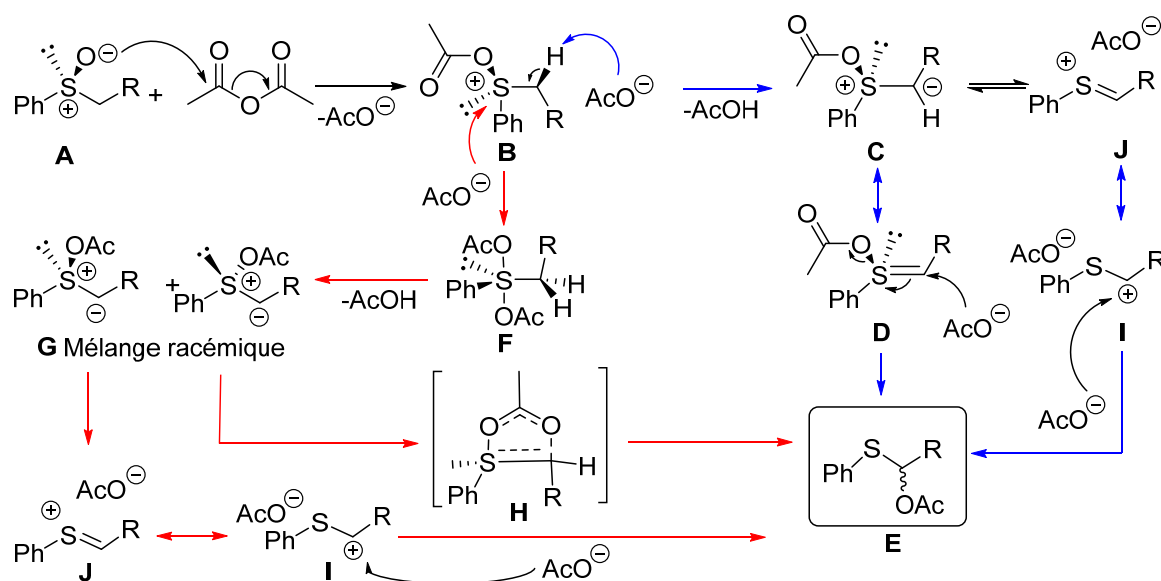


Schéma 77 : Mécanisme proposé de la réaction de Pummerer

La réaction débute par l'acétylation de l'atome d'oxygène du sulfoxyde **A** entraînant la libération d'une molécule d'acétate et l'intermédiaire **B**. Des calculs théoriques ont montré que cette étape est l'étape clé. Ils montrent également que l'addition d'une deuxième molécule d'acétate entraîne la formation d'un composé **F** achiral. Le passage par celui-ci conduit à de faibles énantiosélectivités. L'élimination de l'AcOH conduit ensuite à la formation de **G** sous forme de mélange racémique. Deux voies sont proposées alors pour transformer **G** en **E**. Soit par transfert intra- ou intermoléculaire du groupement acétoxy de l'atome de soufre sur l'atome de carbone en  $\alpha$  de celui-ci par l'intermédiaire d'un état de transition cyclique **H**, soit par la génération d'un ion thionium **I**.

Cependant, la formation de **F** peut être évitée à l'aide d'un additif tel que le *N,N*-diméthylacétamide (DMAC) ou la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) dont le rôle est de piéger une molécule d'acétate afin d'éviter la seconde addition et l'élimination d'acide acétique conduisant à **C** (chiral). L'élimination d'une molécule d'acétate conduit ensuite à la formation d'une paire d'ion **J** qui peut être dissociée en fonction du solvant ou de la présence de nucléophile pour former **I** (Schéma 77). L'intermédiaire **C**, également en équilibre avec **D**, peut subir une addition nucléophile de l'acétate conduisant au produit attendu **E**. D'un point de vue stéréochimique, il est important de contrôler la formation de l'intermédiaire **F** achiral responsable de la perte de stéréosélectivité. Plusieurs voies sont proposées, il n'existe pas un seul mécanisme bien arrêté. D'autant plus que celui-ci varie en fonction du solvant, du substrat et de l'agent d'activation utilisé.

Deux revues (Feldman en 2006<sup>187</sup> et par Smith<sup>188</sup>) et un chapitre de livre en 2015<sup>189</sup> sont déjà publiés et recouvrent les utilisations de cette réaction dont domaines d'applications sont très nombreux.

En résumé, les agents d'activation les plus utilisés dans la réaction de Pummerer sont l'anhydride acétique, l'anhydride trifluoroacétique et l'anhydride trifluorométhanesulfonique. Les nucléophiles alors utilisés doivent réagir avec l'ion thionium généré  $\text{J} \leftrightarrow \text{I}$  après activation mais pas avec les initiateurs qui sont eux aussi électrophiles. L'acétate, les arènes, les alcènes, les amides, et les phénols se sont avérés être de bons candidats permettant l'addition nucléophile en  $\alpha$  du soufre tout en prévenant une réaction avec l'agent d'activation utilisé.<sup>229</sup> Le nucléophile peut être intra- ou intermoléculaire et peut être carboné, oxygéné azoté, ou encore soufré. En fonction de la nature du nucléophile, des liaisons C-C, C-O, C-N, C-S sont formées dont l'application est étendue positivement à la synthèse totale de produits naturels. De plus, de nombreuses études continuent d'apparaître dans la littérature comme nous allons le voir dans la partie suivante.

### 1.3 Type de réactions de Pummerer

Il existe quatre types de réactions de Pummerer : la voie classique puis parmi ses variantes, la voie interrompue, vinylique et additive.

**La voie classique** est décrite sur le [Schéma 78](#). Après activation de la fonction sulfoxyde, on observe le départ du groupement EOH qui entraîne la formation de l'ion sulfonium puis l'attaque nucléophile en position  $\alpha$  de l'atome de soufre.

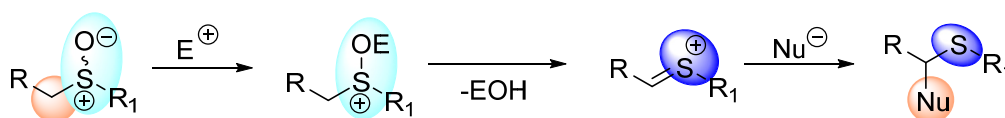


Schéma 78 : Voie classique de la réaction de Pummerer

En ce qui concerne **la voie dite « interrompue »**, l'attaque nucléophile se fait directement sur le groupement sulfoxyde activé. Nous n'observons pas l'intermédiaire sulfonium et l'addition nucléophile entraîne la formation du thioéther ([Schéma 79](#)).

<sup>187</sup> K. S. Feldman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5003–5034.

<sup>188</sup> L. H. S. Smith, S. C. Coote, H. F. Sneddon, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 5832–5844.

<sup>189</sup> D. Gamba-Sánchez, F. Garzón-Posse, in *Molecular Rearrangements in Organic Synthesis* (Ed.: C.M. Rojas), John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, **2015**, pp. 661–702.

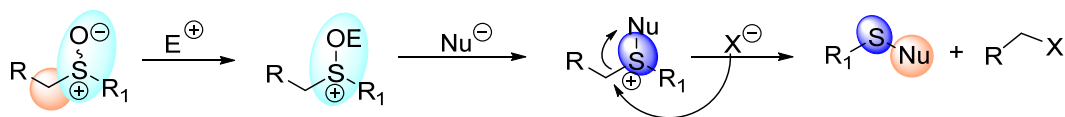


Schéma 79 : Réaction de Pummerer de type interrompu

Deux types de réaction particuliers de Pummerer peuvent être observés lors de l'utilisation de sulfoxydes vinyliques ou aromatiques. Ces réactions sont nommées en anglais « **vinylogous** » (Schéma 80) et « **additive** » (Schéma 81).

Dans le cas de la réaction de type « **vinylogue** », un ion sulfonium conjugué à une double liaison est formé après activation du sulfoxyde offrant deux sites disponibles pour l'addition nucléophile.

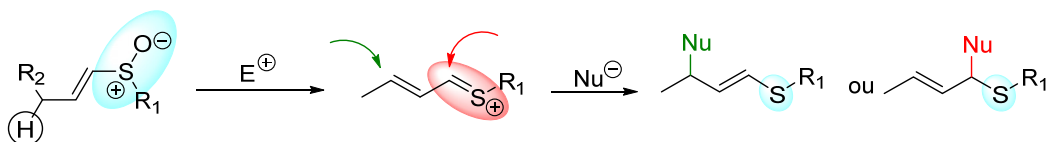


Schéma 80 : Réaction de Pummerer de type « vinylique »

La réaction de Pummerer dite « **additive** » est basée sur le passage par un ion sulfonium formé après une première attaque nucléophile et est suivie par une deuxième attaque nucléophile.

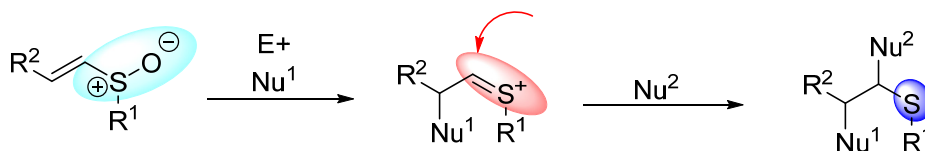


Schéma 81 : Réaction de Pummerer de type « additive »

Afin de mieux se familiariser avec ces différents types de réactions, nous avons choisi d'exposer lorsque cela est possible des exemples récents de la littérature.

### I.3.1 Voie classique

Concernant la voie classique, des études récentes démontrent que le chlorure d'oxalyle peut aussi être utilisé comme agent d'activation. En effet, compte tenu de la richesse offerte par la réaction de Pummerer, les chercheurs continuent de chercher de nouvelles combinaisons possibles pouvant conduire à de nouveaux hétérocycles (Schéma 82).<sup>190</sup> Dans

<sup>190</sup> L. Becerra-Cely, J. Rueda-Espinosa, A. Ojeda-Porras, D. Gamba-Sánchez, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8474–8485.

cette perspective, des oxazolidines ont ainsi été obtenu à partir de composés bifonctionnels constitués d'une fonction amide et d'une fonction sulfoxyde **XXXII-Q** (Bercerra-Cely, 2016).

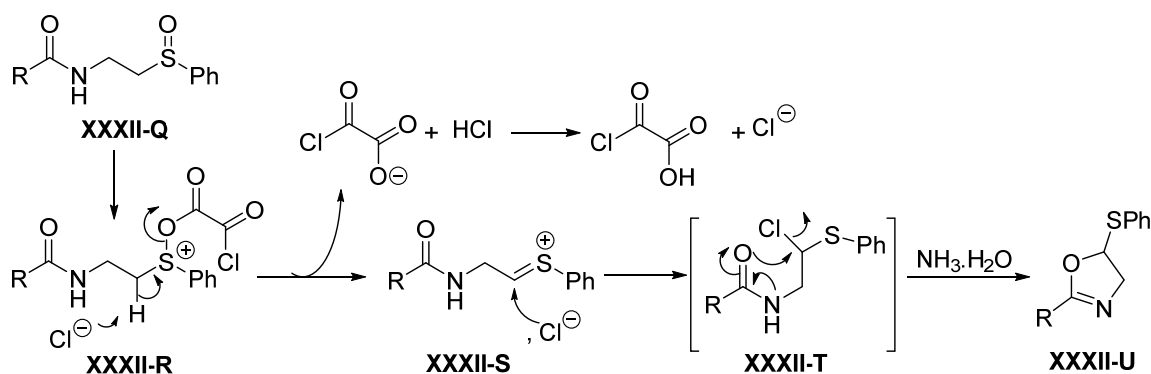


Schéma 82 : Formation de l'oxazolidine **XXXII-U** via la réaction de Pummerer

Comme décrit sur le Schéma 82, le chlorure d'oxalyle permet d'activer le sulfoxyde et l'anion chlorure  $\text{Cl}^-$  joue le rôle de base permettant la formation de l'ion thionium du composé **XXXII-S**. Cette espèce ionique résultante réagit à nouveau avec l'ion chlorure qui provient de la réaction acido-basique entre le chlorure d'oxalate et HCl. Enfin, l'ajout d'une base permet la déprotonation de l'amide qui par résonance rend l'oxygène plus nucléophile et permet la cyclisation conduisant aux oxazolines **XXXII-U**.

Dans ce cas, l'activation « classique » de la fonction sulfoxyde a conduit aux produits acétylés décrits sur le Schéma 83.

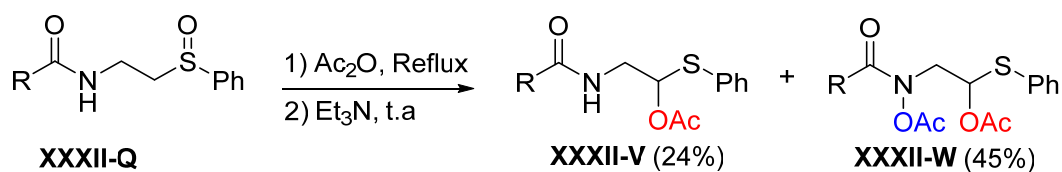


Schéma 83 : Compétition entre un nucléophile azoté et le contre ion généré par activation du sulfoxyde (acétate)

Ces résultats illustrent bien la compétition qu'il peut y avoir entre le nucléophile que l'on veut introduire (ici l'amide) et le contre ion généré lors de l'activation (ici acétate). Malgré le nombre d'hétérocycles générés grâce à ce processus, un affinement des conditions est nécessaire dans chaque cas. Par exemple très récemment, une combinaison du chlorure d'oxalyle et un acide de Lewis ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) a été proposée par la même équipe et a conduit à la formation de chromanes (Schéma 84).<sup>191</sup>

<sup>191</sup> P. Acosta-Guzmán, A. Rodríguez-López, D. Gamba-Sánchez, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6903–6908.



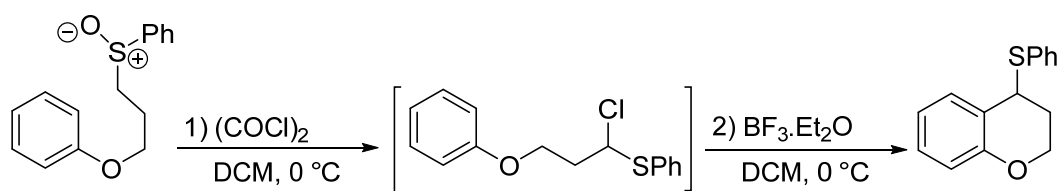


Schéma 84 : Formation de chromanes via la réaction de Pummerer

La régiosélectivité de la réaction est contrôlée par la nature électronique du phényle. En effet, lorsque l'aromatique est substitué par des groupements électro-donneurs, la chloration se fait sur le phényle en position ortho du groupement éther. Lorsque cet aromatique n'est pas substitué ou substitué par des groupements légèrement désactivants comme des halogènes, on obtient bien la chloration en position  $\alpha$  de l'atome de soufre permettant la cyclisation intramoléculaire à l'aide d'un acide de Lewis.

Les deux exemples envisagés (Schéma 82 et Schéma 84) sont réalisés avec un nucléophile intramoléculaire. Dans le premier cas, on observe la formation d'une liaison C-O, puis, dans le deuxième, seule la formation d'une liaison C-C est prise en considération.

Parmi les agents d'activation originaux et récents on retrouve, le réactif *p*-nitrophényl-phosphorazidate (*p*-NO<sub>2</sub>DPPA).<sup>192</sup> Il permet à la fois d'activer le composé sulfoxyde et de générer le nucléophile azoture (Schéma 85).

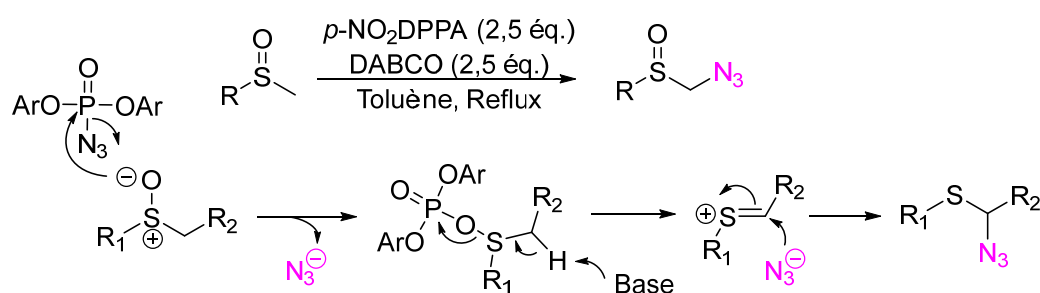


Schéma 85 : Réaction de Pummerer intermoléculaire, insertion du groupement azide

Dans cet exemple, le nucléophile est intermoléculaire et permet de former des liaisons C-N. De plus, l'insertion de la fonctionnalité azide *via* permettre la synthèse de triazoles par cycloaddition de Huisgen.

Les substituants présents sur l'atome de soufre peuvent également contrôler le cours de la réaction. En effet, Hu et al.<sup>193</sup> décrivent la synthèse de pyridones *N*-alkylées à partir des

<sup>192</sup> K. Ishihara, T. Shioiri, M. Matsugi, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3932–3935.

dérivés de la 2-fluoropyridine et de sulfoxydes convenablement choisis. Deux familles différentes de produits **XXXII-Y** et **XXXII-Z** sont ainsi obtenues à partir du dérivé fluoré **XXXII-X** et un sulfoxyde phényle ou benzylé (Schéma 86).

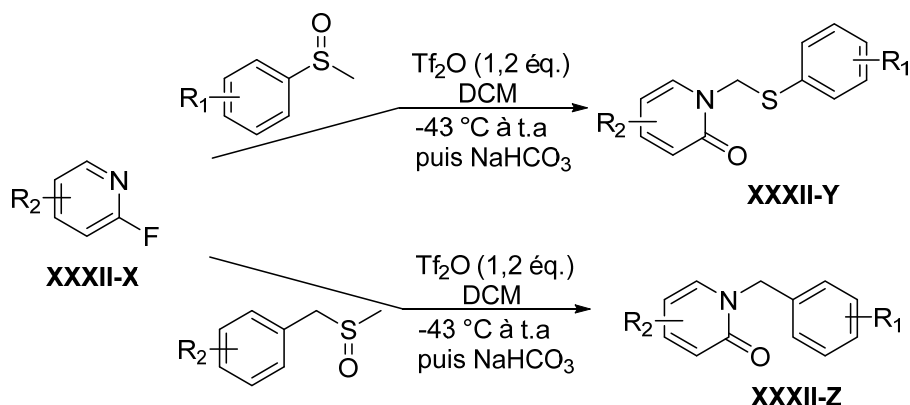


Schéma 86 : Contrôle du cours de la réaction par les substituants de l'atome de soufre

Selon la nature du sulfoxyde, deux mécanismes ont été proposés afin de comprendre la différence de réactivité observée (Schémas 87 et 88).

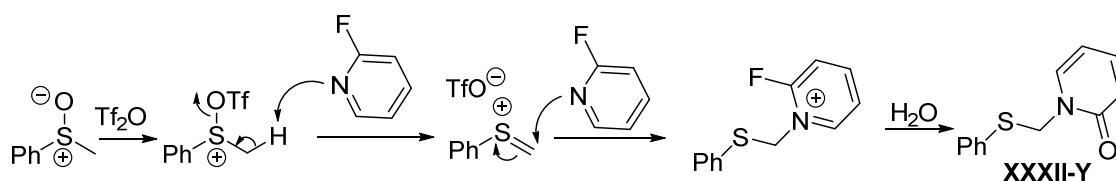


Schéma 87 : Mécanisme proposé (voie classique) de la réaction de Pummerer dans le cas où le substituant est un phényle

Dans la version classique (Schéma 87), la 2-fluoropyridine joue le rôle de base permettant après activation de la fonction sulfoxyde par l'anhydride trifluoroacétique de générer l'ion thionium. Cette pyridine joue ensuite le rôle de nucléophile en attaquant l'ion thionium qui conduit après hydrolyse au composé **XXXII-Y**.

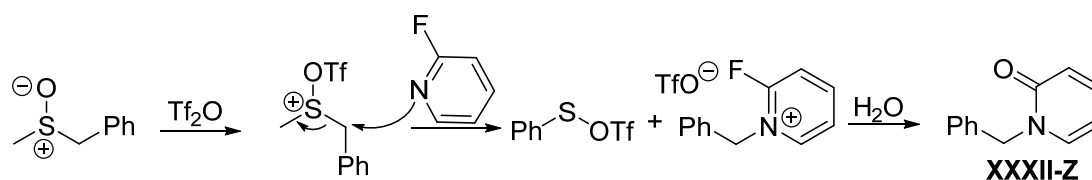


Schéma 88 : Mécanisme proposé de la réaction de Pummerer interrompue dans le cas où le substituant est un benzyle

Dans la version « interrompue », la 2-fluoropyridine joue le rôle de nucléophile sur la position benzylique permettant la génération du sel de pyridinium qui par hydrolyse conduit au produit **XXXII-Z**. Cette deuxième voie correspond bien à un mécanisme de la réaction de

<sup>193</sup> G. Hu, J. Xu, P. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4151–4158.

Pummerer interrompu car l'attaque nucléophile de la 2-fluoropyridine empêche la formation de l'intermédiaire thionium. Dans ce cas, la pyridine joue uniquement le rôle de nucléophile.

### I.3.2 Pummerer interrompu

#### I.3.2.1 Pummerer interrompu suivi d'un réarrangement sigmatropique [3,3]

Dans la littérature, on retrouve de nombreux exemples de réaction de Pummerer interrompu suivi d'un réarrangement sigmatropique-[3,3]. Par exemple, la réaction de sulfoxydes de structures très particulières (cétènes dithioacétal monooxydes **XXXIII-A**) avec des dérivés du phénol **XXXIII-B** dans des conditions d'activation de Pummerer ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) conduit à la formation de benzofuranes **XXXIII-C** (Schémas 89).

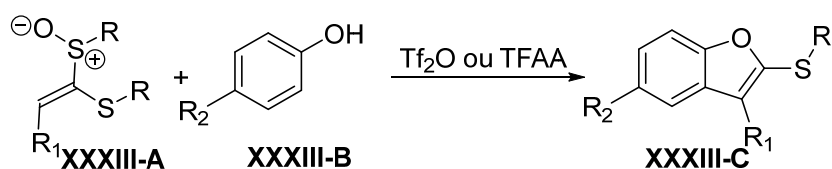


Schéma 89 : Synthèse de benzofuranes par Pummerer interrompu suivi d'un réarrangement sigmatropique-[3,3]

Deux premières études ont été réalisées avec le composé **XXXIII-A** où  $\text{R}_1 = \text{CF}_3$  en utilisant l'anhydride trifluorométhane sulfonique comme agent d'activation.<sup>194,195</sup>

Une troisième étude a ensuite été réalisée en utilisant divers substituants tels que des groupements alkyles, aryles, hétéroaryles en employant l'anhydride trifluoroacétique.<sup>196</sup> L'agent d'activation choisi pour décrire le mécanisme est l'anhydride trifluoroacétique (Schéma 90).

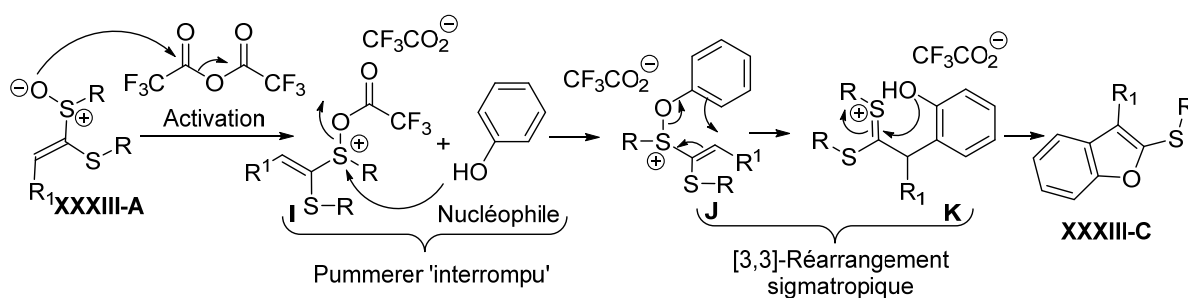


Schéma 90: Mécanisme proposé pour la formation de benzofuranes

Après activation du sulfoxyde, le groupement hydroxy du phénol attaque le soufre pour former l'intermédiaire **I** qui par réarrangement sigmatropique-[3,3] conduit à l'intermédiaire **J**

<sup>194</sup> T. Kobatake, D. Fujino, S. Yoshida, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11838–11840.

<sup>195</sup> Y. Ookubo, A. Wakamiya, H. Yorimitsu, A. Osuka, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12690–12697.

<sup>196</sup> K. Murakami, H. Yorimitsu, A. Osuka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7510–7513.

suivi d'une cyclisation intramoléculaire pour donner les benzofuranes **XXXIII-C** dont le bilan global est la formation de liaison C(sp<sup>2</sup>)-C en position β de l'atome de soufre.

Par ailleurs, cet enchaînement est aussi utilisé dans le cas de fonctionnalisation d'hétérocycles comme les benzothiophènes<sup>197</sup> ou les indoles<sup>198</sup> (Schémas 91 et 92).

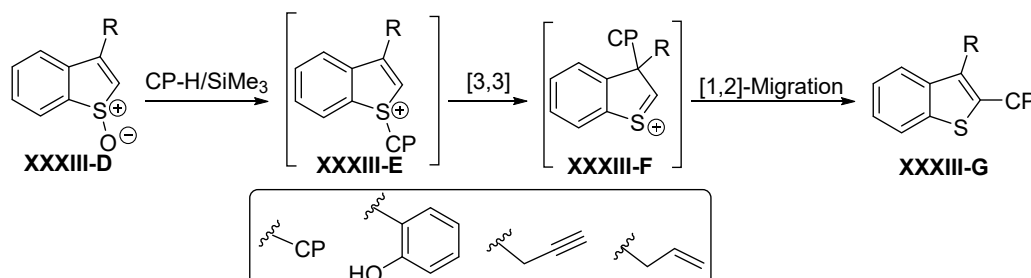


Schéma 91 : CH-fonctionnalisation du benzothiophène via Pummerer interrompu/sigmatropique-[3,3]/migration-[1,2]

L'activation du sulfoxyde du benzothiophène se fait par le groupement triméthylsilyle du nucléophile. La réaction de Pummerer interrompue est suivie ensuite par un réarrangement sigmatropique conduisant à l'intermédiaire **XXXIII-F**. La migration 1,2 du groupement CP dans une ultime étape permet d'obtenir le produit **XXXIII-G** fonctionnalisé sur le carbone sp<sup>2</sup> en position α de l'atome de soufre (Schémas 91).

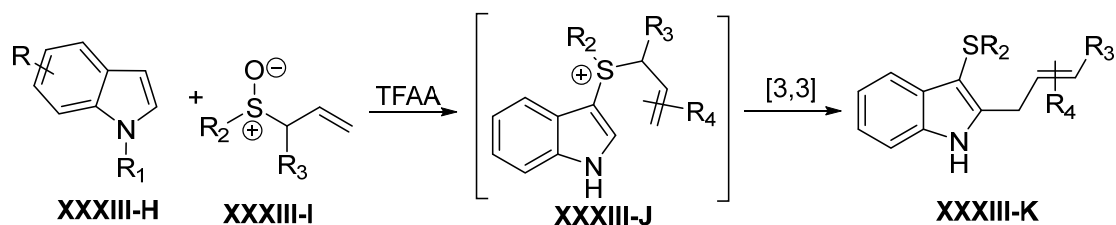


Schéma 92 : CH-fonctionnalisation de l'indole via Pummerer interrompu/réarrangement sigmatropique-[3,3]

En revanche, lors de la C-H fonctionnalisation de l'indole décrite sur le schéma 92, l'indole joue le rôle de nucléophile. Le sulfoxyde **XXXIII-I** est d'abord activé par l'anhydride trifluoroacétique et le carbone C<sub>3</sub> de l'indole attaque l'ion sulfonium par réaction de Pummerer interrompue. Un réarrangement sigmatropique conduit alors au produit **XXXIII-J** qui est un indole substitué par un groupement allylique sur le carbone sp<sup>2</sup> en position α de l'atome de soufre.

Ces exemples démontrent que la réaction de Pummerer interrompu permet la synthèse d'hétérocycles et/ou leur fonctionnalisation. Elle peut également être utilisée pour la

<sup>197</sup> Z. He, H. J. Shriver, J. A. Fernández-Salas, A. Abengózar, J. Neufeld, K. Yang, A. P. Pulis, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5759–5764.

<sup>198</sup> M. Šiaučiulis, S. Sapmaz, A. P. Pulis, D. J. Procter, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 754–759.

formation d'électrophiles pouvant être engagés dans des réactions de couplage permettant la formation de liaison C-C en présence d'un catalyseur métallique ou non.

### 1.3.2.2 Pummerer interrompu, formation de composé électrophile par une réaction de couplage.

L'équipe de Procter a décrit en 2018 une réaction tandem Pummerer interrompu/réaction de Neighishi (Schémas 93).<sup>199</sup>

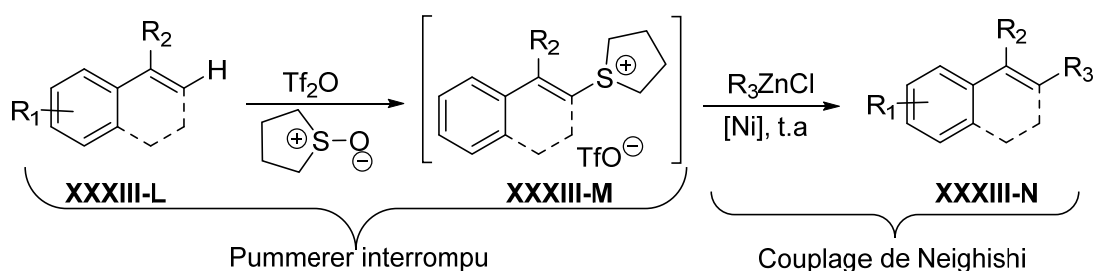


Schéma 93 : Réaction Tandem Réaction de Pummerer interrompu/couplage de Neighishi

La réaction de Pummerer 'interrompue' permet de former des sels d'alcénysulfoniums **XXXIII-M** considérés comme des partenaires électrophiles très intéressants dans le cas des réactions métallocatalysées permettant la formation de liaisons C-C. Ce caractère a été illustré par leur utilisation dans la réaction de Neighishi catalysée au nickel qui a permis de conduire aux composés **XXXIII-N**. Dans cette lignée, il a été décrit ensuite le couplage de composés 2-Naphtol catalysée par un dérivé benzothiophène (Schémas 94).<sup>200</sup>

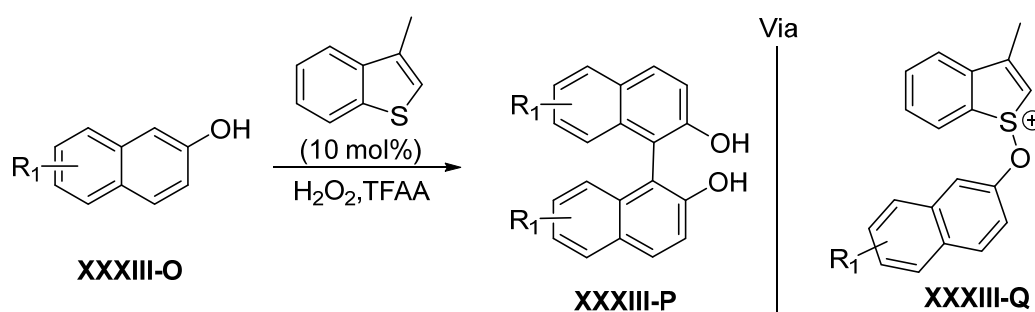


Schéma 94 : Couplage de composés phénoliques catalysé par un sulfoxyde via la réaction de Pummerer interrompu

La méthode développée consiste à générer la *S*-oxyde benzothiophène **XXXIII-Q** in situ en utilisant H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ce dernier correspond au produit de réaction de Pummerer interrompu entre le phénol et le *S*-oxyde benzothiophène et réagit en tant qu'électrophile avec le phénol pour conduire au produit de couplage **XXXIII-P**.

<sup>199</sup> M. H. Aukland, F. J. T. Talbot, J. A. Fernández-Salas, M. Ball, A. P. Pulis, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9785–9789.

### I.3.3 Réaction de Pummerer vinylique et additive

Deux variantes de la réaction de Pummerer sont observées dans le cas de sulfoxydes insaturés, la réaction de Pummerer vinylique et la réaction de Pummerer additive. Ces deux réactions se différencient essentiellement par leur mécanisme réactionnel et peuvent être considérées comme compétitives.

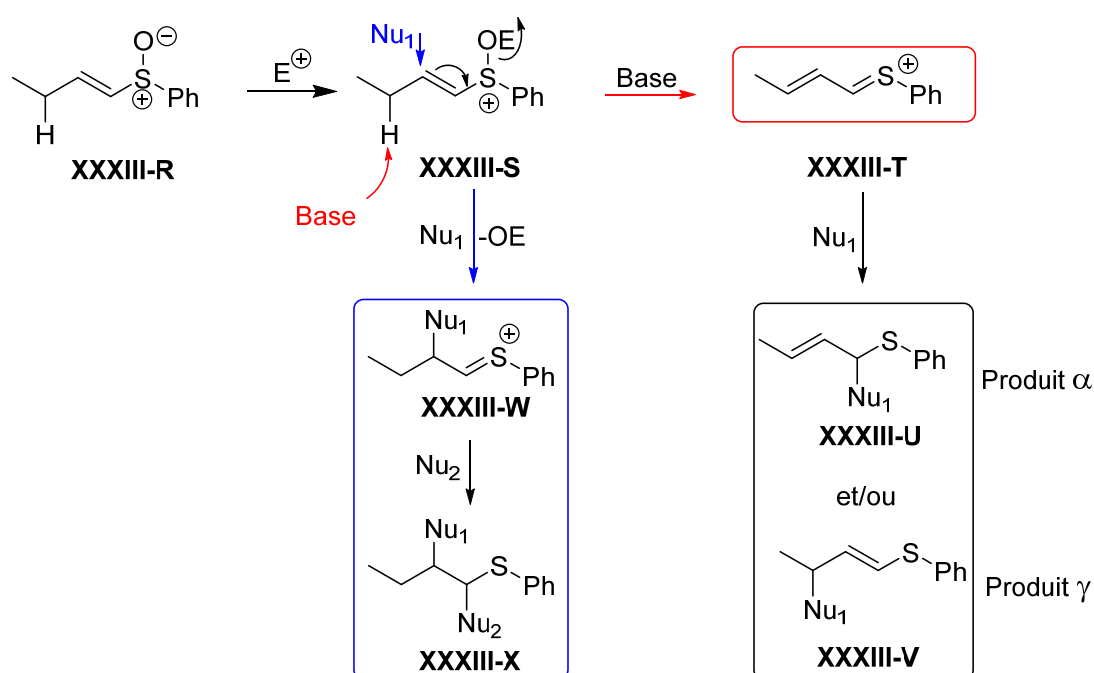


Schéma 95 : Compétition entre la réaction vinylique de Pummerer et la réaction additive de Pummerer

L'ion thionium conjugué **XXXIII-T**, obtenu par action d'une base conduit en présence d'un nucléophile aux produits **XXXIII-U** et/ou **XXXIII-V** appelés produits α et γ.

Dans une voie parallèle, l'élimination de OE et l'addition conjointe de deux nucléophiles permet d'accéder aux produits **XXXIII-X**.

Il est difficile de trancher entre les deux réactions observées car en plus d'être compétitives, elles peuvent conduire aux mêmes produits. A titre d'exemple, Feldman et *al.*<sup>201</sup> retiennent les deux mécanismes impliquant la réaction additive de Pummerer et la réaction vinylique de Pummerer lors de la cyclisation oxydante des indoles (Schémas 96).

<sup>200</sup> Z. He, A. P. Pulis, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7813–7817.

<sup>201</sup> K. S. Feldman, D. B. Vidulova, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1869–1871.

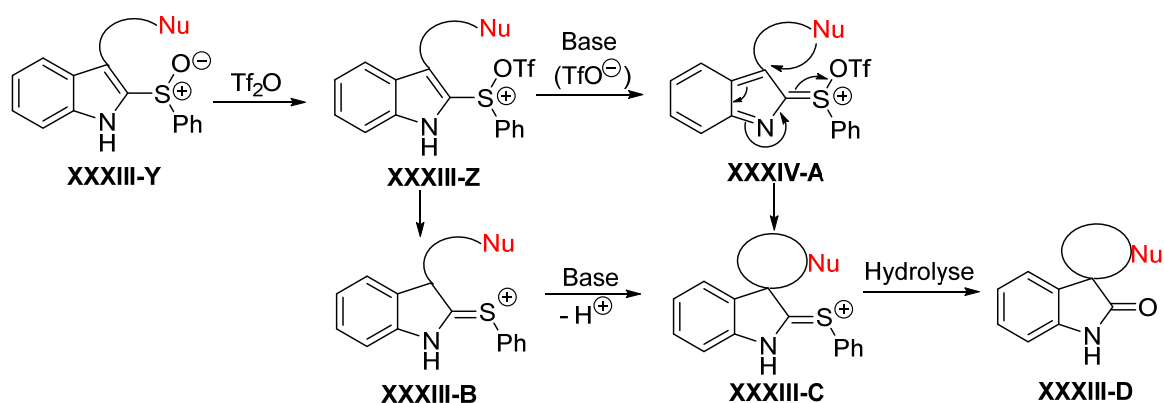


Schéma 96 : Deux mécanismes possibles pour la formation du composé spiranique VI

A notre connaissance, il n'y a pas d'exemple de réaction vinylique de Pummerer publié récemment. Cependant, celle-ci a conduit à de nombreuses avancées dans la synthèse totale notamment. A titre d'exemple, la Lyconadin A a été isolée et sa structure a été déterminée en 2001 par le groupe de Kobayashi.<sup>202</sup> Ce système pentacyclique ponté sur l'atome d'azoté (Schéma 97) n'était pas connu jusqu'alors. En 2011, Fukuyama et *al.*<sup>203</sup> publient la troisième synthèse totale de ce composé en utilisant une stratégie basée sur la réaction vinylique de Pummerer (Première étape du Schéma 97).

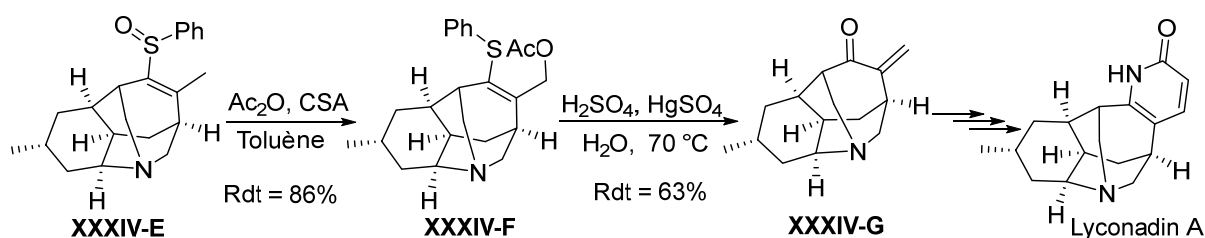


Schéma 97 : Etapes importantes de la synthèse totale de Lyconadin A

Dans ce cas, le produit de  $\gamma$ -addition est obtenu seul. Cette régiosélectivité est probablement due à l'encombrement stérique présent autour de la position  $\alpha$ . De plus, il est intéressant de noter que le composé **XXXIV-F** conduit après hydrolyse ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HgSO}_4$ ) au produit contenant une fonction énone exocyclique (**XXXIV-G**). Ce produit permet ensuite après plusieurs étapes l'obtention du produit naturel souhaité, la Lyconadin A.

La réaction de Pummerer vinylique est également utilisée dans la synthèse totale de *ent*-Hyperforin (Schéma 98).<sup>204</sup>

<sup>202</sup> J. Kobayashi, Y. Hirasawa, N. Yoshida, H. Morita, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5901–5904.

<sup>203</sup> T. Nishimura, A. K. Unni, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 418–419.

<sup>204</sup> Y. Shimizu, S.-L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6569–6584.

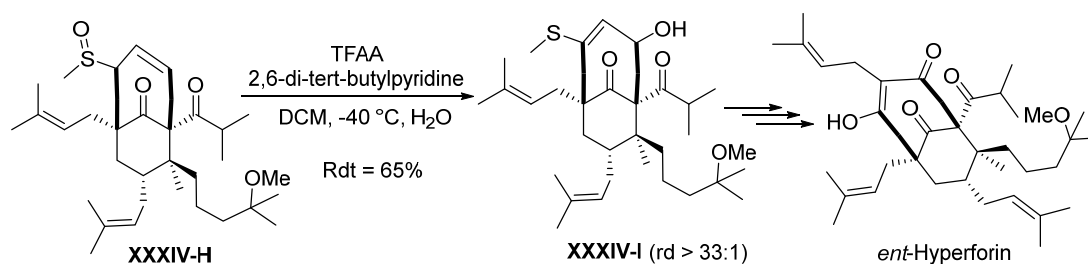


Schéma 98 : Réaction de Pummerer vinylique, étape de la synthèse totale de l'ent-Hyperforin

Lors de cette étude, l'influence de la base et du solvant utilisés sur le ratio obtenu entre le produit  $\alpha$  et le produit  $\gamma$  a été étudiée. Pour cette fin, il a été utilisé le substrat produit **XXXIV-J** (Schéma 99) considéré comme une version simplifiée du produit **XXXIV-H** (Schéma 99).

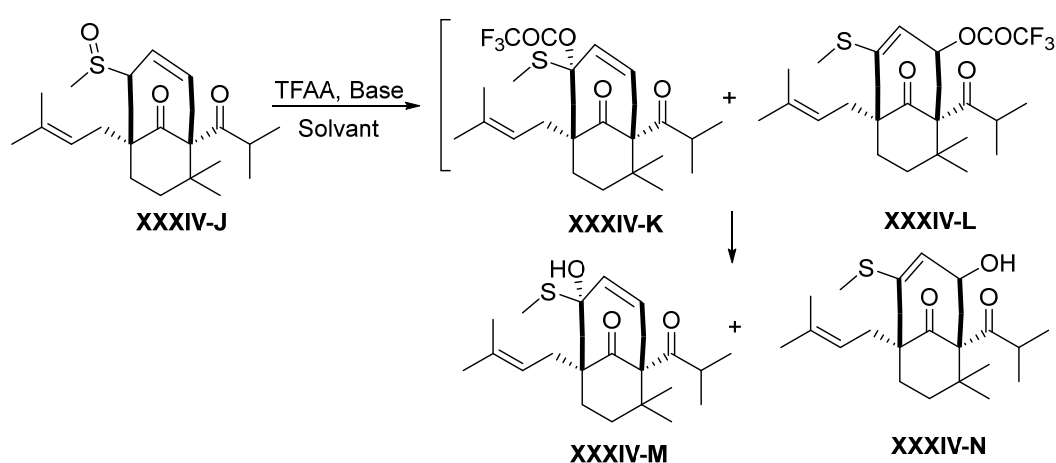


Schéma 99 : Etude de l'influence de la base et le solvant sur le ratio (produit M/produit N) obtenu

Solvant	Base	Produits <b>XXXIV-M</b> : <b>XXXIV-N</b>
Toluène	Et <sub>3</sub> N	1,1:1
Toluène	Pyridine	1:3
DCM	2,6-Lutidine	1:3,6
DCM	2,6-di-tert-butylpyridine	1:8,3

Tableau 1 : Ratios (produit M/produit N) obtenus

Il a été démontré que l'utilisation de base encombrée avec des solvants relativement polaires permet de meilleurs résultats vis-à-vis du produit **N**. Au contraire, l'utilisation de bases moins encombrées dans des solvants moins polaires conduit à un ratio équimolaire. Sur la base de cette étude exploratoire, il a été utilisé par la suite, la 2,6-di-tert-butylpyridine dans le dichlorométhane, base encombrée et solvant relativement polaire (Tableau 1). Les exemples énoncés dans ce paragraphe ne sont pas exhaustifs mais permettent d'évaluer le nombre de possibilités offertes par ces différents types de réaction. Ils permettent également d'évaluer l'impact de cette réactivité notamment lors de son utilisation en synthèse totale.



Nous allons nous focaliser sur un cas particulier de la réaction de Pummerer, la réaction de Morin en raison de l'importance de celle-ci dans les processus biologiques.

## **II. Réarrangement de Pummerer dans les processus biologiques naturels**

Le champignon *Cephalosporium acremonium*, connu ensuite sous le nom d'*Acremonium chrysogenum* a été isolé de la mer à Cagliari en Italie (Guiseppe Brotzu, 1948).<sup>205</sup> Après avoir découvert que ce champignon produisait la pénicilline N, il découvre un autre antibiotique dans le milieu de culture. Les composés extraits sont nommés Céphalosporines en relation avec le nom du champignon et dont la Céphalosporine C a été étudiée par Abraham et Newton en 1961.<sup>206</sup> La structure proposée est ensuite confirmée par analyse de rayons X.<sup>207</sup> Elle est constituée d'un motif bicyclique contenant un  $\beta$ -lactame fusionné à un cycle à 6 chaînons dihydrothiazine (Schéma 101).

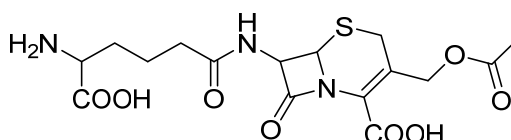


Schéma 101 : Structure de la Céphalosporine C

### **II.1 Biosynthèse**

Contrairement à la pénicilline qui est produite uniquement par des champignons filamenteux, les céphalosporines sont produits par des champignons et par des bactéries gram + et gram -.<sup>208</sup>

Les deux premières étapes de la biosynthèse des Pénicillines et des Céphalosporines sont identiques. Le schéma 102 décrit de façon simplifiée les biosynthèses de la Pénicilline G et de la Céphalosporine C.

La première étape consiste en la formation d'un tripeptide à partir de l'acide *L*-aminoadipique, la *L*-cystéine et la *L*-valine qui s'épimérise en *D*-valine en présence de l'enzyme *L*-aminoadipyl-*L*-cystéine-*D*-valine synthétase. La deuxième étape est une cyclisation oxydante en présence de l'isopénicilline synthétase qui conduit à la formation d'un composé bicyclique contenant un motif  $\beta$ -lactame fusionné à une thiazolidine caractéristique de toutes

<sup>205</sup> E. Abraham, *Bioessays* **1990**, *12*, 601–606.

<sup>206</sup> E. P. Abraham, G. G. F. Newton, *Biochem. J.* **1961**, *79*, 377–393.

<sup>207</sup> D. C. Hodgkin, E. N. Maslen, *Biochem. J.* **1961**, *79*, 393–402.

<sup>208</sup> Y. Aharonowitz, G. Cohen, J. F. Martin, *Annu. Rev. Microbiol.* **1992**, *46*, 461–495.

les pénicillines. L'isopénicilline N constitue l'intermédiaire commun à la biosynthèse de la pénicilline G et à la Céphalosporine C. En effet, la dernière étape de la biosynthèse de la Pénicilline G correspond à l'échange de la chaîne aliphatique présente au niveau de la fonction amide par un groupement benzyle catalysé par l'acyltransférase.

Dans le cas de la biosynthèse de la Céphalosporine C, cet intermédiaire est épimérisé à l'aide de l'enzyme IPN épimérase afin de former la pénicilline N. Celle-ci est ensuite convertie en déacétoxy-céphalosporine en présence de l'enzyme DAOC Synthétase/DAC hydroxylase par extension du cycle thiazolidine en dihydrothiazine. C'est probablement l'étape clé de cette séquence car c'est à ce niveau que le composé est modifié de façon significative. Le groupement méthyl est ensuite hydroxylé en présence de cette même enzyme. Enfin, l'acétylation de ce groupement hydroxyle conduit à la Céphalosporine C.<sup>209</sup>

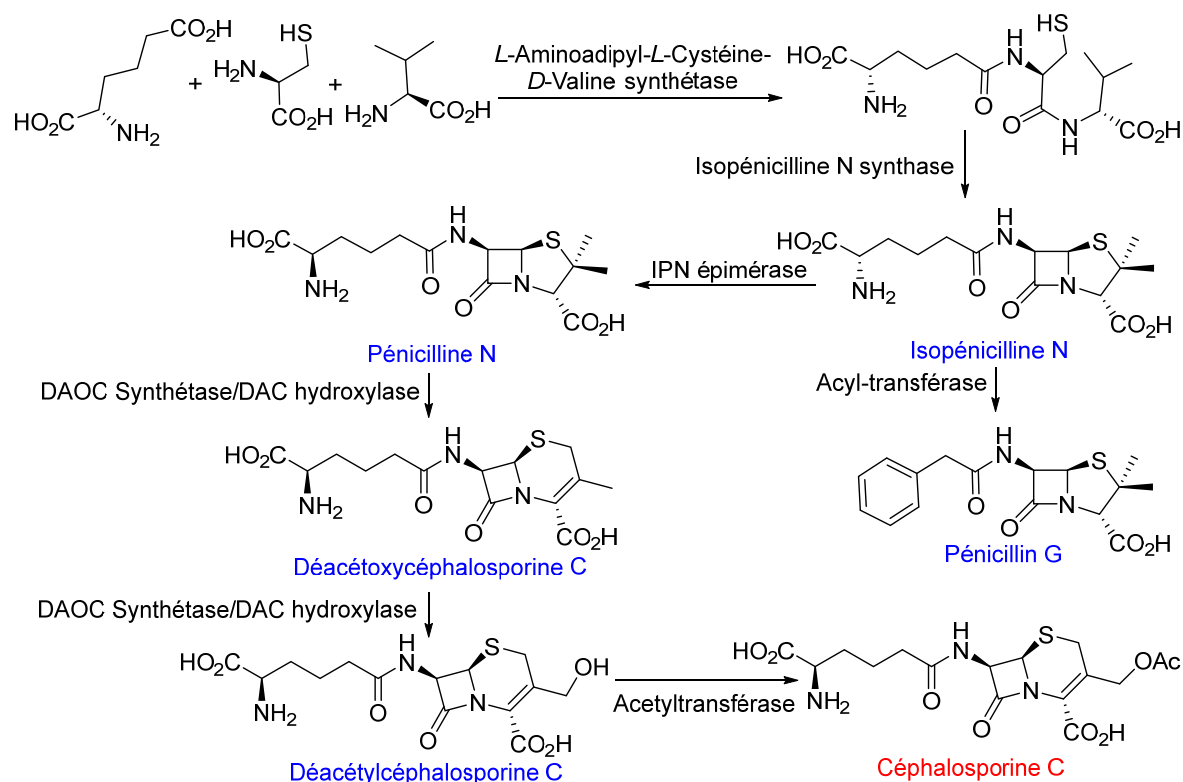


Schéma 102 : Biosynthèses simplifiées de la Pénicilline G et de la Céphalosporine C

Dans les champignons, les deux dernières étapes de la séquence globale sont catalysées par la même enzyme bifonctionnelle DAOC Synthétase/DAC hydroxylase alors que dans le cas des bactéries, l'étape d'extension du cycle est catalysée par la déacétoxy-céphalosporin C

<sup>209</sup> A. A. Brakhage, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1998**, *62*, 547–585.

synthase (DAOCS) et la réaction d'hydroxylation est catalysée par la déacétyl-céphalosporine C synthase (DACS).<sup>210</sup>

## II.2 Réaction chimique biomimétique

En 1963, Morin et *al.*<sup>211</sup> se sont intéressés au développement d'une voie chimique permettant cette transformation. Ils décrivent alors l'obtention de dérivés Céphalosporines à partir de dérivés de la pénicilline. Pour ce faire, le périodate de sodium a été utilisé comme agent d'oxydation pour former le sulfoxyde **XXXIV-O** puis un traitement catalytique acide (*p*-TsOH) dans le xylène conduit au produit **XXXIV-Q** par l'intermédiaire du  $\alpha$ -thiolactame **XXXIV-P** (Schéma 103).

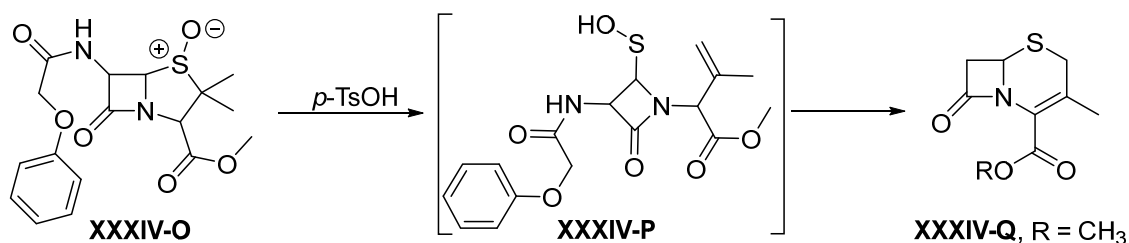


Schéma 103 : Cas d'étude de l'extension du cycle thiazolidine en dihydrothiazine réalisé par Morin en 1963

Ce réarrangement permettant le passage d'une thiazolidine à une dihydrothiazine est alors appelé réaction ou réarrangement de Morin. L'analyse du mécanisme permet de conclure que formellement, cette réaction est un cas particulier de la réaction interrompue de Pummerer. En effet, la réaction est permise à partir du sulfoxyde **XXXIV-O** après activation dans des conditions acides. L'alcène du composé **XXXIV-P** joue le rôle de nucléophile interne en attaquant l'atome de soufre pour former le cycle à 6 chaînons du composé **XXXIV-Q**.

## II.3 Réactions de Morin dans la littérature

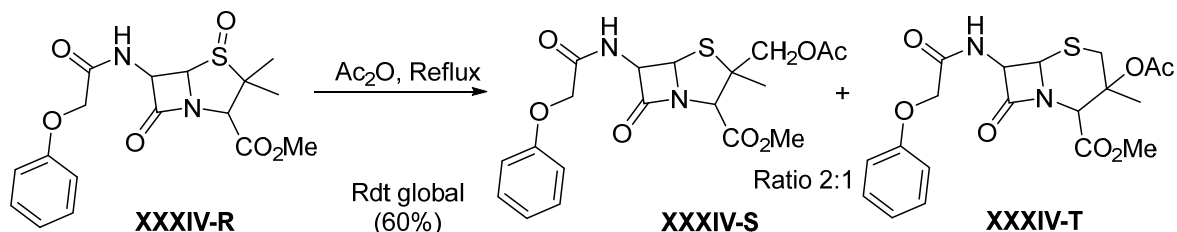
Cette réaction est peu étudiée dans la littérature malgré qu'elle est été découverte il y a quelques décennies déjà. On retrouve cependant quelques exemples autour des pénicillines ou bien des benzothiazolines. Il existe également quelques cas particuliers plus isolés que nous n'avons pas choisis d'exposer dans ce travail.

### II.3.1 Réaction de Morin en série pénicilline

<sup>210</sup> R. Cox, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1405–1424.

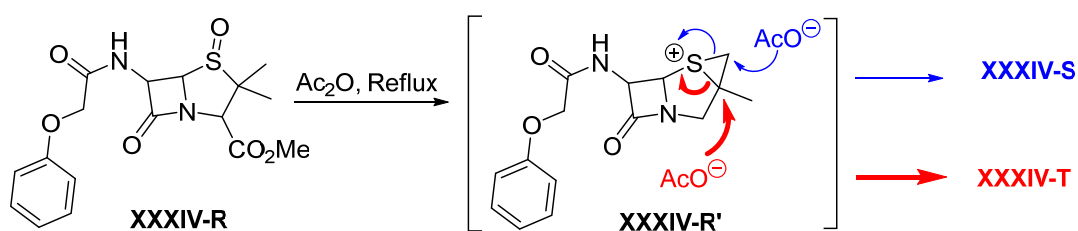
<sup>211</sup> R. B. Morin, B. G. Jackson, R. A. Mueller, E. R. Lavagnino, W. B. Scanlon, S. L. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1896–1897.

En 1968, Morin et *al.*<sup>212</sup> se sont intéressés ensuite à la réactivité de **XXXIV-R** vis-à-vis de l'anhydride acétique. A température ambiante, la réaction ne conduit à aucun des produits définis (**Schéma 104**).



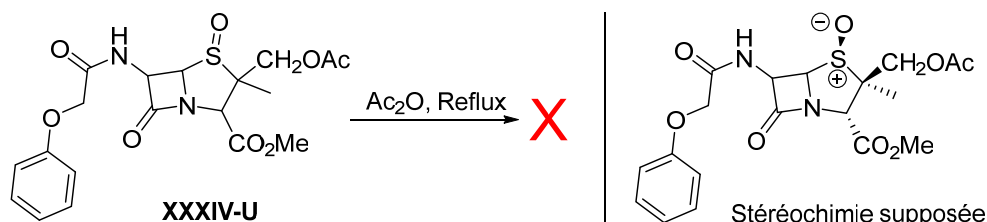
**Schéma 104** : Produits formés lors du traitement d'un dérivé de la pénicilline par l'anhydride acétique

Par contre lors d'un chauffage à reflux, le réactif **XXXIV-R** est entièrement consommé et deux produits (**XXXIV-S** et **XXXIV-T**, **Schéma 104**) sont obtenus avec un ratio 2:1 et un rendement global de 60 %. Ces résultats ont permis de proposer un mécanisme réactionnel impliquant l'ion sulfonium **XXXIV-R'** (**Schéma 105**).



**Schéma 105** : Proposition de mécanisme *via* un intermédiaire ion sulfonium

Les mêmes conditions appliquées au sulfoxyde de **XXXIV-U** (**Schéma 106**) n'ont pas donné lieu au réarrangement dû probablement, selon les auteurs, à la stéréochimie de sulfoxyde de départ. La stéréochimie permettant le réarrangement serait la stéréochimie relative *cis* entre le sulfoxyde et le groupement méthyle géminale comme proposé (**Schéma 106**). Il est intéressant de noter que dans le cas des pénicillines méthyle ester, un seul diastéréoisomère est obtenu lors de l'oxydation et la stéréochimie du soufre semble être induite par l'ester.



**Schéma 106** : Impact de la stéréochimie relative du soufre sur la réaction de transposition

<sup>212</sup> R. B. Morin, B. G. Jackson, R. A. Mueller, E. R. Lavagnino, W. B. Scanlon, S. L. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1401–1407.

En 1970, Cooper *et al.*<sup>213</sup> mettent en évidence l'existence d'un équilibre thermique entre un sulfoxyde **XXXIV-V** et un acide sulfénique **XXXIV-W** (Schéma 107). En effet, le chauffage de **XXXIV-V** dans du benzène contenant un large excès de dioxyde de deutérium pendant 24 h de réaction a conduit, après analyse par RMN du proton, à un produit contenant en moyenne un atome de deutérium (**XXXIV-Y**).

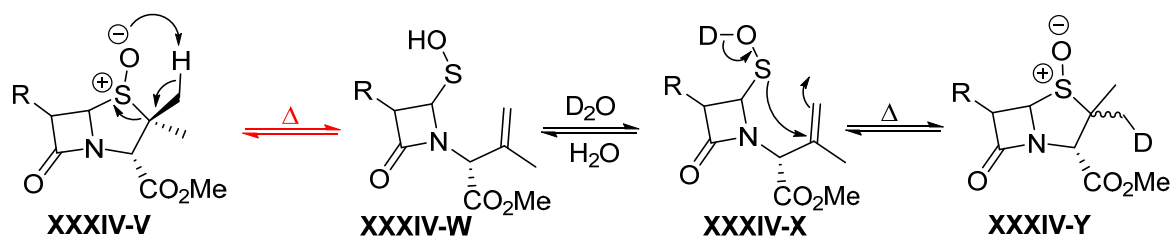


Schéma 107 : Mise en évidence d'un équilibre entre la sulfoxyde et acide sulfénique

Le mécanisme d'insertion d'atome de deutérium est expliqué sur la schéma 108. La première étape correspond effectivement à un équilibre entre le sulfoxyde **XXXIV-V** et l'acide sulfénique **XXXIV-W** dans des conditions thermiques et neutres conformément à la première étude de Morin en 1963 en milieu acide.

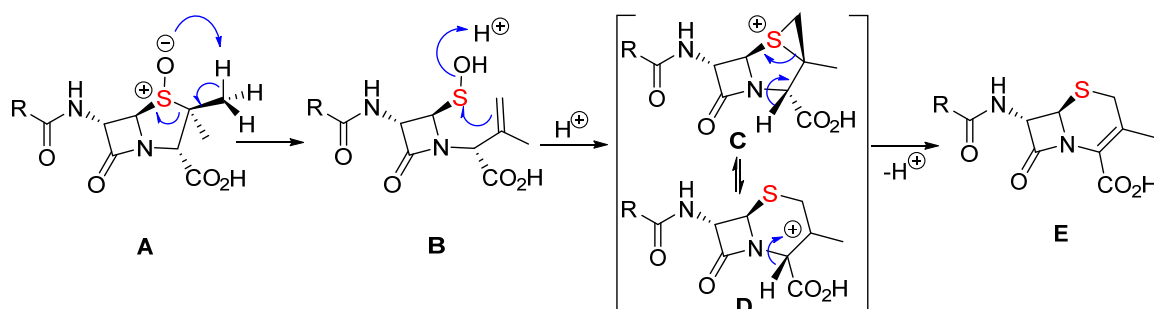


Schéma 108 : Mécanisme de l'extension du cycle proposé par Cox en 2014<sup>210</sup>

Cet équilibre permet d'expliquer la formation du bicyclic sulfonium proposé comme intermédiaire en série pénicillines aussi bien dans conditions acides que dans les conditions de la biosynthèse décrite précédemment.<sup>253</sup>

### II.3.2 Réaction de Morin en séries benzothiazolines et thiazolidines

Les benzothiazolines ont également fait l'objet d'étude de la réaction d'extension. Trois exemples de ces études sont sélectionnés et rappelés (Schéma 109, Hori *et al.*).<sup>214</sup>

<sup>213</sup> R. D. G. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5010–5011.

<sup>214</sup> M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, Y. Imai, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 1982–1994.

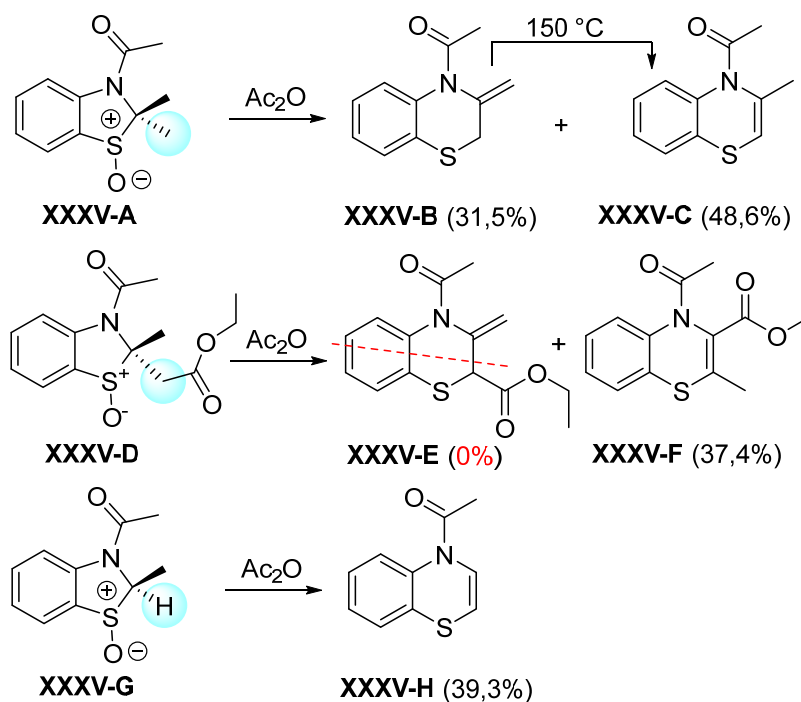


Schéma 109 : Exemples de synthèse de benzothiazines à partir de benzothiazolines par réarrangement de Morin

Les produits **XXXV-B** et **XXXV-C** (Schéma 109) sont obtenus avec des rendements de 31,5 % et 48,6 % respectivement après chauffage à reflux du sulfoxyde **XXXV-A** dans l'anhydride acétique. Le chauffage à 150°C sans solvant de **XXXV-B** donne de façon quantitative **XXXV-C**.

Dans le cas du sulfoxyde **XXXV-D**, le seul produit obtenu contient la double liaison endocyclique **XXXV-F** (37,4 %) plus stable que **XXXV-E** démontrant par la même occasion qu'un seul substituant, dont les protons situés en position  $\beta$  de l'atome de soufre sont les plus acides, participe à cette transformation. Enfin, dans le cas de la benzothiazoline monosubstituée (**XXXV-G**), la réaction conduit également à un seul produit **XXXV-H** avec un rendement de 39,3%. Les auteurs proposent deux mécanismes possibles (Schéma 110) pour ces transpositions sélectives gouvernées par l'acidité du proton en  $\beta$  de l'atome du soufre.

La **Voie a** (Schéma 110) débute par l'acétylation du sulfoxyde **F** pour former **G**. L'élimination d'un proton situé en position  $\beta$  de l'atome de soufre entraîne l'ouverture du cycle thiazolidine pour conduire à **H**. La délocalisation du doublet de l'azote entraîne la cyclisation sur l'atome de soufre pour former l'ion *N*-acyliminium **I**, qui par déprotonation donne les produits **J** et **K**. La **Voie b** débute quant à elle par un réarrangement sigmatropique-[2,3] conduisant à l'acide sulfénique **L**. Ce dernier est alors acétylé pour obtenir **H**. La suite du mécanisme est identique à la **Voie a**. Le réarrangement sigmatropique-[2,3] est possible

uniquement dans le cas où l'atome d'oxygène du sulfoxyde et le méthyle sont en configuration *cis* et nous n'avons pas précisé la stéréochimie des molécules car cette réaction ne semble pas être stéréospécifique. Le réarrangement est donc possible et ceci quelque soit la configuration relative de l'atome d'oxygène par rapport au groupement en position  $\beta$  du soufre participant au réarrangement.

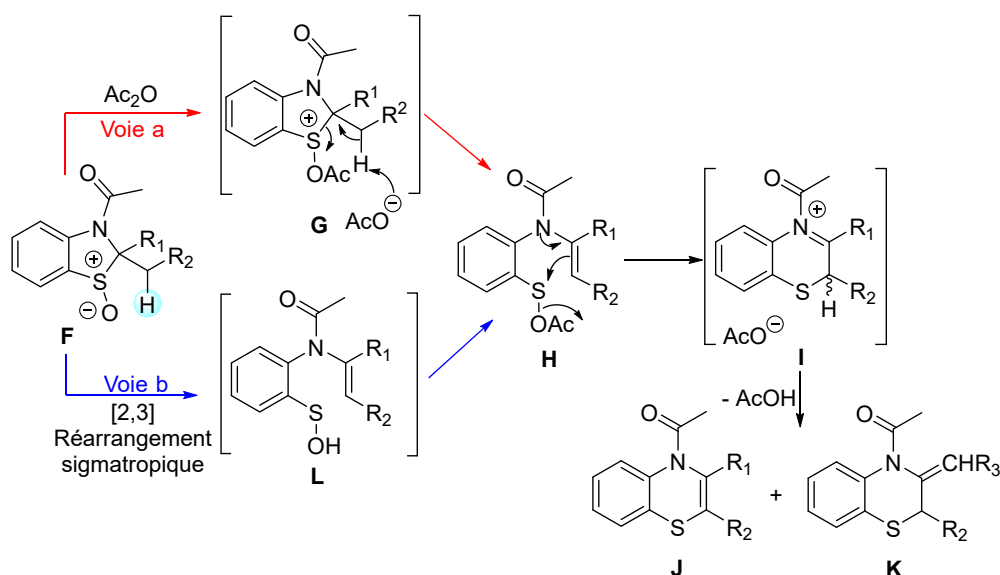


Schéma 110 : Proposition de deux mécanismes expliquant la formation des benzothiazines

Une deuxième étude autour de ce type de benzothiazolines a été décrite.<sup>215</sup> Lorsque la benzothiazoline est bisubstituée comme dans le cas du composé **XXXV-D** (Schéma 111), la différence d'acidité entre ces deux protons pouvant être impliqués dans le réarrangement, doit être suffisamment différente. En effet, dans ce cas, les protons du méthylène en position  $\alpha$  de l'ester sont bien plus acides que les protons du méthyle ce qui explique l'extension exclusive dans la direction du méthylène. D'autre part, lorsque la benzothiazoline est disubstituée par un méthyle et par un éthyle (**XXXV-J**, Schéma 111) le réarrangement se fait dans les deux directions car la différence d'acidité est trop faible confirmant ainsi que la réaction n'est pas stéréospécifique et privilégie ainsi le mécanisme de la **Voie a**.

Au cours de ces études, il a été démontré également que l'anhydride acétique à reflux peut être substitué par l'anhydride trifluorométhanesulfonique ou anhydride triflique mais avec une température basse allant de 0 °C à 25 °C (**XXXV-J**, Schéma 111) et les résultats obtenus sont différents de ceux obtenus par l'utilisation de Ac<sub>2</sub>O.

<sup>215</sup> M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, N. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1701–1704.

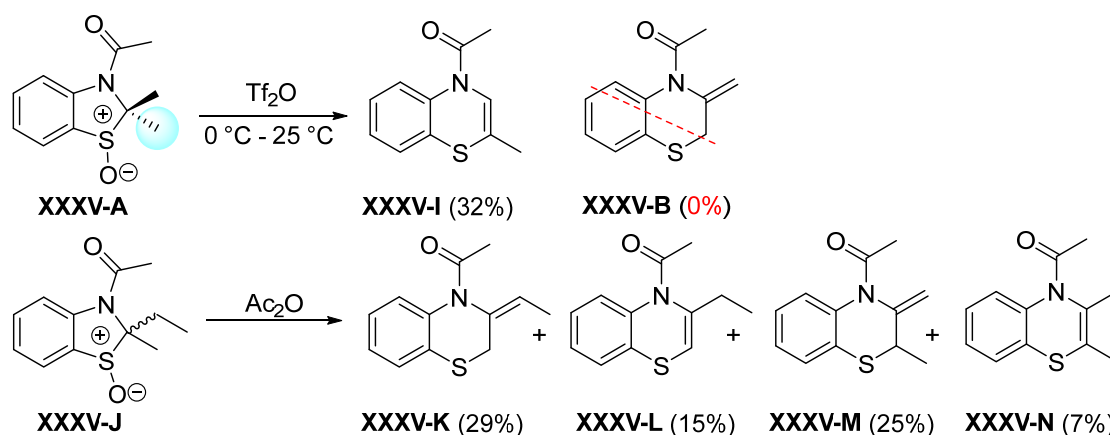


Schéma 111 : Exemples de synthèse de benzothiazines utilisant le réarrangement de Morin

Cette réaction a été appliquée à d'autres hétérocycles oxa-soufrés (**XXXV-O**) et di-soufrés fusionnés (**XXXV-Q**) ou non (**XXXV-S**).<sup>216</sup> Elle a conduit aux produits escomptés avec des rendements moyens (Schéma 112) qui sont différents selon la nature la confirmation des sulfoxydes de départ mais similaires dans le cas des sulfoxydes disoufrés (**XXXV-J**).

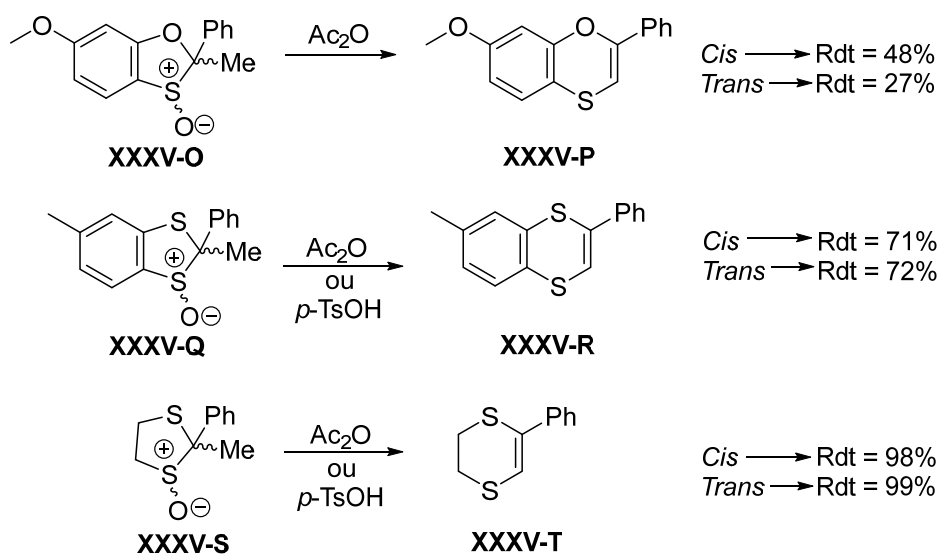


Schéma 112 : Réaction de Morin sur des hétérocycles originaux

A titre d'exemple, dans le cas de **XXXV-O**, un rendement de 48 % est obtenu avec le sulfoxyde *cis* alors qu'un rendement de 27 % est obtenu dans le cas dérivé *trans*. Malgré cette différence, la réaction est considérée comme non stéréospécifique.

En 1989, Mah et *al.*<sup>217</sup> s'intéressent au réarrangement de Morin dans des conditions neutres à 100 °C des composés thiazolidines *N*-protégées **XXXV-U** (Schéma 113).

<sup>216</sup> N. Ueda, H. Shimizu, T. Kataoka, M. Hori, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 757–760.

<sup>217</sup> H. D. Mah, W. S. Lee, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1447–1451.



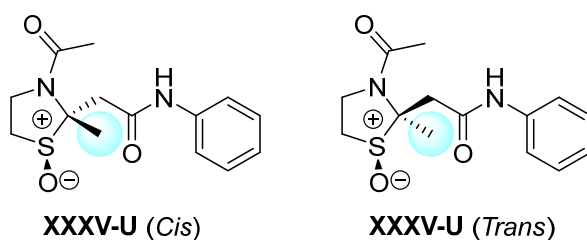


Schéma 113 : Cas d'étude de la réaction de Morin dans des conditions neutres

La stéréospécificité de la réaction semble dépendre des conditions utilisées. En condition acide, le réarrangement a lieu quelque soit la stéréochimie relative entre l'oxygène du sulfoxyde et les groupements situés en position 2 de la thiazolidine du composé **XXXV-U** (Schéma 113). Cependant, dans les conditions neutres (DMF, 100 °C), le réarrangement du sulfoxyde *trans* est plus difficile comparé au *cis*.

Afin de mieux comprendre ce phénomène, chacun des deux composés a été chauffé à reflux dans du toluène en présence d'un excès de dioxygène de deutérium. L'analyse RMN a montré ensuite que l'atome de deutérium ne s'est pas inséré au même endroit comme montré par les deux isomères de **XXXV-V** (Schéma 114).

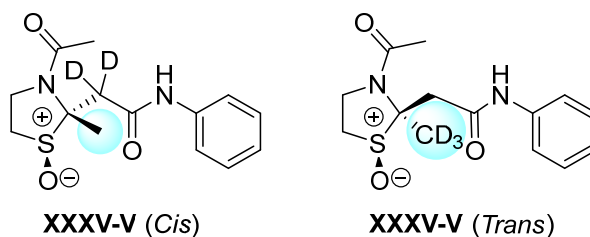
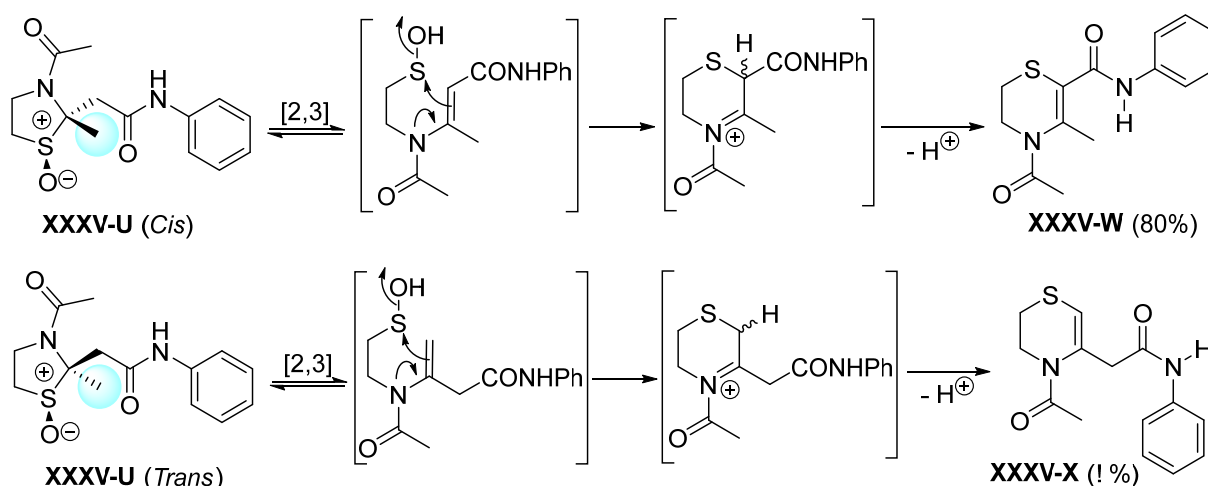


Schéma 114 : Insertion de l'atome de deutérium en présence d'un excès de dioxygène de deutérium

Sur cette base un mécanisme réactionnel a été proposé et permet d'expliquer la différence de réactivité obtenue. La première étape clé correspond à un réarrangement sigmatropique-[2,3] spécifique qui a lieu entre le proton du groupement de stéréochimie relative *cis* avec l'oxygène du sulfoxyde (Schéma 115).

La différence de réactivité peut alors s'expliquer par la différence d'acidité entre les protons du méthyle et celle du méthylène en position  $\alpha$  de la fonction ester. Le produit **XXXV-W** est obtenu avec un rendement de 80 % mais aucun rendement n'est indiqué pour le produit **XXXV-X**. Cet exemple est néanmoins intéressant car il permet de comprendre la différence de réactivité et le mécanisme possible en fonction des conditions utilisées (Schéma 115).

Schéma 115 : Réarrangement du groupement situé en *trans* de l'oxygène de la fonction sulfoxyde

### II.3.3 Conclusion

L'étude de la réaction de Morin en série pénicillines et en série benzothiazolines ou thiazolidines a permis de mettre en évidence que le cours de la réaction dépend du substrat de départ et des conditions de la réaction.

En série pénicillines, la réaction est stéréospécifique alors qu'elle ne l'est pas en série benzothiazolines dans des conditions acides. Cependant, en conditions neutres (étude de Mah dans le DMSO), la réaction peut être stéréospécifique. De plus, nous avons pu voir que l'emploi de l'anhydride acétique, l'anhydride trifluoroacétique et l'acide paratoluène sulfonique est efficace pour la réaction de transposition. Par ailleurs, seulement peu d'exemples sont décrits de nos jours dans la littérature, ce qui renforce notre intérêt de travailler sur cette réaction.

Pour conclure, la réaction de Pummerer génère des ions thioniums très réactifs utilisables dans de nombreuses transformations y compris la synthèse totale et les agents d'activation les plus utilisés sont l'acide trifluoroacétique, l'anhydride trifluoroacétique et l'anhydride acétique.



## **Partie II : Résultats et discussion**



## Chapitre I : Réactivité des Thiazolidines

Comme décrit précédemment, le motif thiazolidine offre de nombreuses possibilités de diversification. Parmi celles-ci, nous avons choisi de travailler sur des thiazolidines fusionnées à un  $\gamma$ -lactame et plus précisément à l'isoindolone. Compte tenu de l'importance de la fonction amide dans le domaine biologique et du développement de médicaments, nous avons choisi de synthétiser des molécules de cette famille possédant une fonction amide.

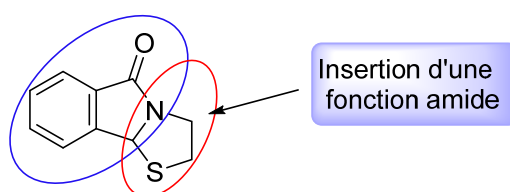


Schéma 1 : Objectif de travail, insertion d'une fonction amide

Peu d'études ont été réalisées autour de ce motif. A notre connaissance, l'insertion d'une fonction amide sur ce squelette n'a pas été décrite à ce jour et pourrait constituer un système très intéressant en termes de réactivité chimique et d'activité biologique des produits obtenus.

Comme énoncé dans le chapitre 2 de la partie synthèse bibliographique, trois études décrivent l'obtention de ce système contenant une fonction ester en position 3.<sup>127,128,129</sup> Ces produits devraient, après transformation, nous conduire aux fonctions amides escomptées. Afin de choisir la méthode à adopter, nous allons effectuer un rappel bibliographique autour de cette réaction.

### I. Réaction « d'amidation »

#### I.1 Intérêt de la recherche de nouvelles stratégies de synthèse

La formation de liaison amide (peptide) est toujours très importante en synthèse organique, notamment dans le cas de développement de médicaments. Une étude réalisée en 2016 démontre que l'amidation était la réaction la plus utilisée durant 2014 dans ce domaine.<sup>218</sup> Le diagramme ci-dessous représente l'occurrence d'apparition de chaque type de réaction dans les publications du Journal of Medicinal Chemistry entre 1984 (rouge) et 2014 (bleu). Les flèches correspondent à l'année de la première apparition de la réaction.

<sup>218</sup> D. G. Brown, J. Boström, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.

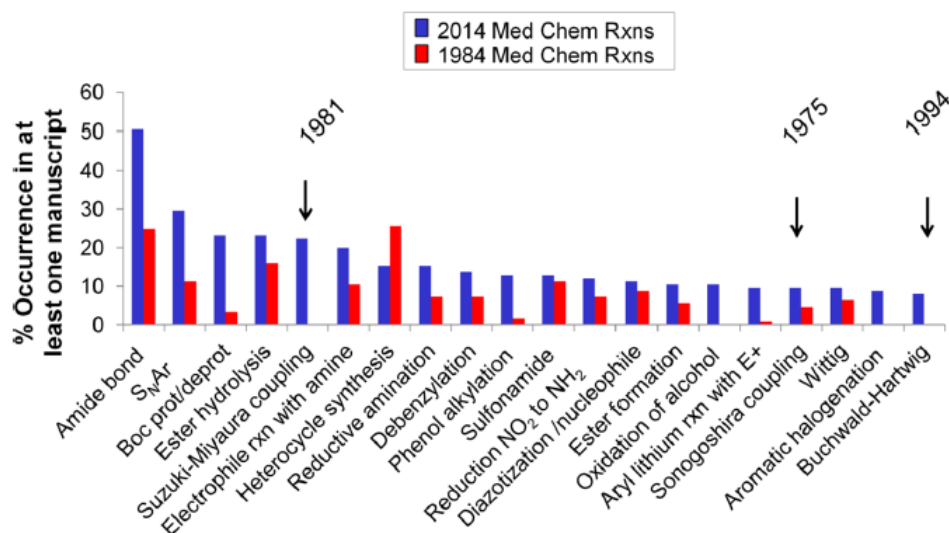


Schéma 2 : Diagramme extrait de la publication de Brown et al.<sup>264</sup> reflétant l'importance des réactions 'd'amidation'

La recherche autour de cette fonction amide a permis de nombreuses avancées notamment dans le domaine de la synthèse peptidique. Parmi les techniques utilisées pour la mise en place de celle-ci, citons la synthèse sur support solide mais aussi de la NCL (Native Chemical Ligation) qui a permis par exemple la synthèse de la protéase HIV-1.<sup>219</sup>

## 1.2 Les voies de synthèse

Au vu de l'intérêt que représente cette fonction, nous allons tout d'abord rappeler les méthodes classiques d'amidation à partir d'un acide et d'une amine puis nous nous focaliserons sur les méthodes décrivant l'utilisation directe de la fonction ester comme substrat de départ potentiellement applicables à nos substrats.

### 1.2.1 Réaction entre un acide et une amine

L'abondance de la fonction amide observée dans les peptides et protéines laissent penser que la formation d'une telle fonction n'est pas un challenge. La méthode qui semble à première vue la plus simple, serait rétrosynthétiquement de faire réagir un acide avec une amine. Cependant, l'expérience montre qu'en présence de ces deux réactifs, on obtient uniquement la formation d'un sel d'ammonium (Schéma 3) par réaction acido-basique à température ambiante. La formation de l'amide est thermodynamiquement défavorable et des conditions drastiques, comme par exemple, de températures élevées sont nécessaires

<sup>219</sup> V. Yu. Torbeev, S. B. H. Kent, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1667–1670.

pour accomplir cette transformation.<sup>220</sup> Plus récemment des méthodes utilisant des micro-ondes comme source énergétique et sans solvant ont été utilisées avec succès.<sup>221,222,223</sup>

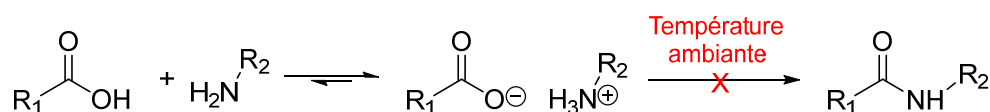


Schéma 3 : Formation d'un sel ammonium carboxylate

Afin de pouvoir utiliser des conditions plus douces, l'activation de la fonction acide est nécessaire. Cette observation a donné lieu à la mise en place des réactions utilisant un agent de couplage en quantité stœchiométrique dont le rôle est de transformer le groupement hydroxyle en meilleur groupement partant.

### 1.2.1.1 Voie de synthèse utilisant un agent de couplage

A titre d'exemple, l'acide peut être transformé en chlorure d'acyle grâce à des agents de chloration tel que le chlorure de thionyle (SOCl<sub>2</sub>), chlorure d'oxalyle (COCl)<sub>2</sub>, trichlorure de phosphore (PCl<sub>3</sub>), pentachlorure de phosphore (PCl<sub>5</sub>) ou encore le trichlorure de phosphoryle (POCl<sub>3</sub>).

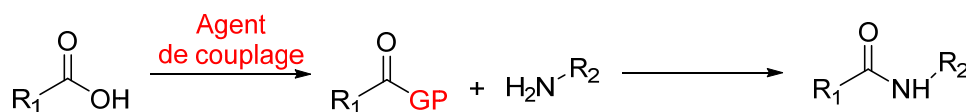


Schéma 4 : Amidation par la voie utilisant un agent de couplage

Cependant, la réaction entre le chlorure d'acyle et l'amine nécessite une base. Son rôle est de capter la molécule d'acide chlorhydrique, générée lors de la réaction afin d'éviter la formation du sel d'ammonium correspondant qui n'est pas réactif.

L'inconvénient de cette méthode est qu'elle nécessite deux étapes au lieu d'une. Des méthodes utilisant le carbodiimidazole ou des dérivés tels que le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou le 1-éthyl-3-(3-diméthylamino-propyl)carbodiimide (EDAC) peuvent être utilisés et conduisent au produit attendu en une seule étape.<sup>224</sup> Cependant, ces méthodes nécessitent l'utilisation de réactifs supplémentaires en quantité stœchiométrique

<sup>220</sup> J. Cossy, C. Pale-Grosdemange, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2771–2774.

<sup>221</sup> L. Perreux, A. Loupy, F. Volatron, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2155–2162.

<sup>222</sup> E. Gelens, L. Smeets, L. A. J. M. Sliedregt, B. J. van Steen, C. G. Kruse, R. Leurs, R. V. A. Orru, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3751–3754.

<sup>223</sup> X. Wang, Q. Yang, F. Liu, Q. You, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1028–1035.

<sup>224</sup> C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827–10852.



---

parfois très onéreux. Une revue de 2011 décrit plus en détail divers agents de couplage en soulignant leurs conditions d'utilisations.<sup>225</sup>

### 1.2.1.2 Voie de synthèse catalytique

Récemment, des revues intitulées respectivement «Repensons la formation des fonctions amides» (Pattabiraman, 2011)<sup>226</sup> puis «voies de synthèses originales pour la synthèse de liaison amide» (De Figueiredo, 2016)<sup>227</sup> ont été publiées. Elles démontrent l'intérêt actuel de travailler sur ce type de réaction tout en proposant une mise au point sur les réactions explorées dans la littérature.

Afin de contourner le problème lié à l'utilisation stœchiométrique d'agent de couplage, des méthodes catalytiques ont été développées. Parmi celles-ci, on trouve l'utilisation d'acides boroniques comme catalyseur décrit pour la première fois en 1996 puis très étudiée depuis 2006. On trouve aussi l'utilisation de catalyseur de zirconium comme par exemple, les conditions de Williams (5-10 mol% de  $ZrCl_4$  ou  $Cp_2ZrCl_2$ , toluène (1,0 M), 110 °C, 4-24 h) et d'Adolfsson (2-10 mol% de  $ZrCl_4$ , tamis moléculaire, 70 °C ou 110 °C, 24 h).

Des variantes de ces réactions au départ d'esters ou des thioacides sont discutées. L'amine peut être remplacée par des isonitriles, des sulfonamides ou encore des thioamides. De plus, des méthodes respectant le concept d'économie redox permettant l'obtention d'acides à partir d'aldéhydes, de cétones ou d'alcools en utilisant des conditions catalytiques oxydantes en présence de métaux ou non sont aussi exposées.

Suite au développement de réactions catalysées nécessitant des conditions plus douces, Perreux et *al.*<sup>221</sup> s'interrogent en 2002 sur la validité de l'équilibre représentant la formation du sel ammonium longtemps évoqué pour expliquer la nécessité de conditions drastiques pour l'obtention d'amides. Après une série d'expériences, ils remettent en effet en cause l'existence de ce sel.

---

<sup>225</sup> A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557–6602.

<sup>226</sup> V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature* **2011**, *480*, 471–479.

<sup>227</sup> R. M. de Figueiredo, J.-S. Suppo, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029–12122.

L'équipe de Whiting s'accorde dans un premier temps avec cette conclusion<sup>228</sup> et effectue des études mécanistiques afin de mieux comprendre cette réaction.<sup>229</sup> Contrairement, à ce qui a été décrit par Perreux, cette équipe affirme l'existence d'une corrélation entre la valeur de pKa des acides et leur réactivité lors d'une étude dans le toluène, un solvant non polaire et aprotique. Plus la valeur du pKa est élevée, plus l'acide est réactif. Néanmoins, la réactivité de l'amine n'est pas seulement liée à sa basicité mais les effets électroniques et stériques semblent également jouer un rôle important. Des études RMN et de calculs DFT leur ont permis d'établir un nouveau mécanisme (Schéma 5).

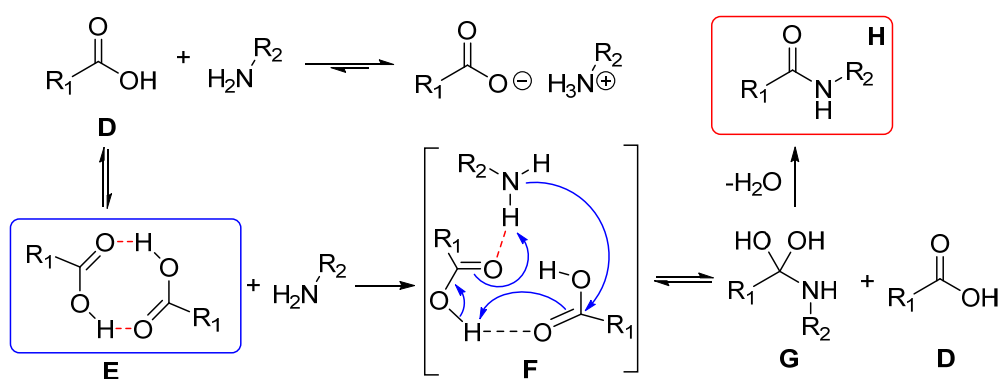


Schéma 5 : Mécanisme proposé par Whiting<sup>228a</sup> pour la réaction d'amidation

Ce mécanisme suggère la formation du dimère **E** constitué par liaisons hydrogènes entre deux molécules d'acides carboxyliques. Ce dimère permet ainsi l'activation du carbonyle de l'acide rendant l'attaque nucléophile de l'amine possible (intermédiaire **F**). Cette étape conduit à la formation de l'intermédiaire **G** qui par déshydratation conduit à l'amide voulu **H**. Il est important de noter que la formation du sel d'ammonium est effective mais ce n'est pas cette espèce qui semble responsable de la réaction d'amidation directe. Ce mécanisme est ensuite repris par l'équipe d'Adolfsson par exemple pour expliquer la réaction d'amidation catalysée par le tétrachlorure de zirconium.<sup>228b</sup> De nombreuses stratégies sont donc possibles. Nous avons voulu montrer dans ce paragraphe que cette réaction était toujours d'actualité. De plus, les études mécanistiques démontrent que la réaction a longtemps été sous-estimée.

Nous allons à présent nous intéresser aux réactions permettant la formation de l'amide directement à partir de l'ester.

<sup>228</sup> (a) H. Charville, D. Jackson, G. Hodges, A. Whiting, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1813–1823. (b) H. Lundberg, F. Tinnis, H. Adolfsson, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3822–3826.

## I.2.2 La réaction d'amidation à partir d'un ester

Le carbonyle de l'ester étant plus électrophile que celui de l'acide, on s'attend à une meilleure réactivité vis-à-vis de la réaction d'amidation. Cependant, très peu d'exemples d'amidation directe sont mentionnés dans la littérature.

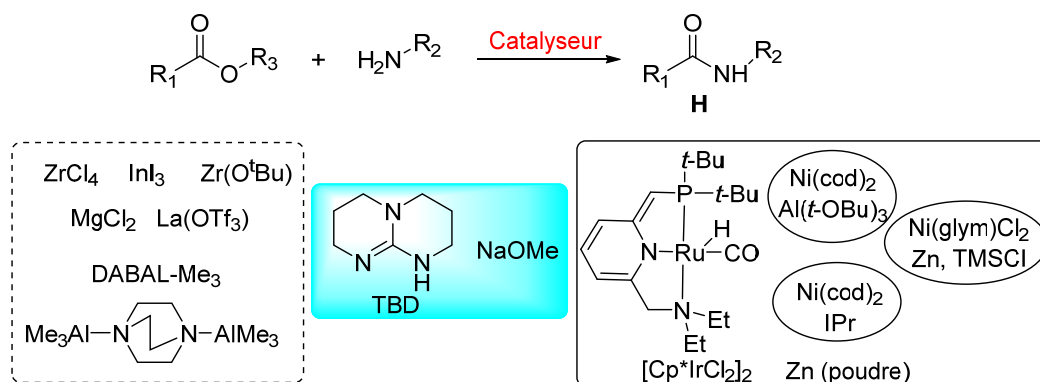


Schéma 6 : Stratégie de synthèse d'amides par voie catalytique à partir d'un ester

Le schéma 6 recense les différentes voies catalytiques possibles permettant la réaction directe entre un ester et une amine. On retrouve des réactions catalysées avec des acides de Lewis (entouré en pointillé), des bases minérales et organiques (entouré sur un pavé en bleu) et des composés métalliques à base de Zinc, Ruthénium et Iridium (entouré en continu).

### I.2.2.1 Catalyse par des acides de Lewis

MgCl<sub>2</sub> et MgBr<sub>2</sub> (0,5 éq.) ont été utilisés avec succès pour catalyser des réactions d'amidation sur des pyridines diesters et sur le méthyl 2-phénylacetate avec diverses amines primaires et secondaires.<sup>230</sup> Les rendements obtenus avec ces deux acides de Lewis sont tout à fait satisfaisants (78 % à 99 %).

De même InI<sub>3</sub> (5 mol%) est utilisé comme acide de Lewis pour la transformation d'esters en amides. Les conditions utilisées à 110 °C dans le THF s'avèrent efficaces sur des esters méthylique, éthylique, benzylique, isopropylique et menthylique. Les amines utilisées sont la benzylamine et l'aniline.<sup>231</sup> Des alkoxydes métalliques [Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub>, Zr(Ot-Bu)<sub>4</sub> et Hf(Ot-Bu)<sub>4</sub>] avec des additifs tels que HOAt (1-hydroxy-7-azabenzotriazole), HOBt (1-hydroxy-benzotriazole), et HYP (2-hydroxypyridine) pour l'aminolyse catalytique des esters non activés

<sup>229</sup> H. Charville, D. A. Jackson, G. Hodges, A. Whiting, M. R. Wilson, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 5981–5990.

<sup>230</sup> Z. Guo, E. D. Dowdy, W.-S. Li, R. Polniaszek, E. Delaney, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1843–1845.

<sup>231</sup> B. C. Ranu, P. Dutta, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 297–301.

ont été explorés.<sup>232</sup> L'acide de Lewis  $Zr(Ot\text{-}Bu)_4$  (10 mol %) a permis les conversions les plus élevées. Cette méthode est compatible avec les esters aliphatiques (Me, Et, *n*-Bu, *t*-Bu, Bn et allylique) avec des amines primaire et secondaire, la *N*-méthyl-1-phénylméthanamine. En 2013, Dubois et *al.*<sup>233</sup> décrivent l'utilisation du DABAL-Me (0,8 éq.) (Schéma 7) qui a conduit à un spectre assez large d'amides dans des conditions de micro-ondes.

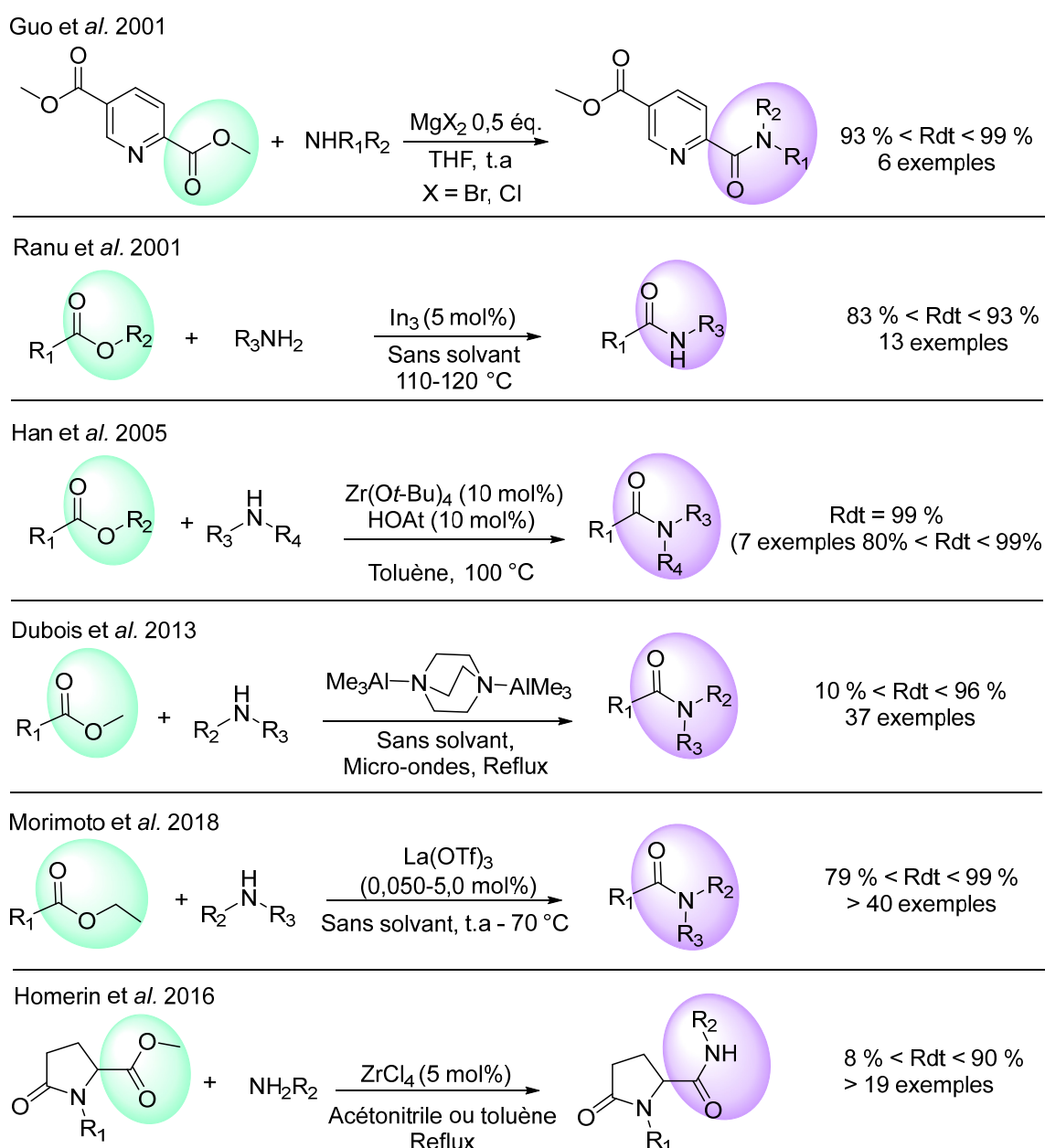


Schéma 7 : Exemples d'amidation à partir de la fonction ester en présence d'un acide de Lewis

<sup>232</sup> C. Han, J. P. Lee, E. Lobkovsky, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10039–10044.

<sup>233</sup> N. Dubois, D. Glynn, T. McInally, B. Rhodes, S. Woodward, D. J. Irvine, C. Dodds, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9890–9897.

Un acide de Lewis très rare, le triflate de lanthane ( $\text{La}(\text{OTf})_3$ ), a été utilisé dans les réactions courantes.<sup>234</sup> Un large scope d'amides est obtenu dans des conditions sans solvant, de chauffage à 70 °C ou à température ambiante à partir de l'ester éthylique. Enfin, l'utilisation de  $\text{ZrCl}_4$  dans le toluène à reflux sur l'ester méthylique de l'acide pyroglutamique a conduit à des amides, inhibiteurs potentiels du récepteur purinergique  $\text{P}_2\text{X}_7\text{R}$ . Les amines utilisées dans ce cas sont des dérivés de l'aniline et de la benzylamine.<sup>235</sup>

### 1.2.2.2 Catalyse basique

Des réactions catalysées par des bases telles que le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD, 30 mol%) dans des conditions sans solvant à 75 °C ont été explorées (Sabot, 2007). Les esters méthylique, isopropylique et benzylique sont utilisés avec des amines primaires ou secondaires.<sup>236</sup> Récemment, le méthylate de sodium (base minérale), a été proposé comme agent d'amidation (Ohshima, 2012)<sup>237</sup> dans le toluène et a permis l'accès à 23 amides avec des rendements allant de 7 % à 99 % (Schéma 8).

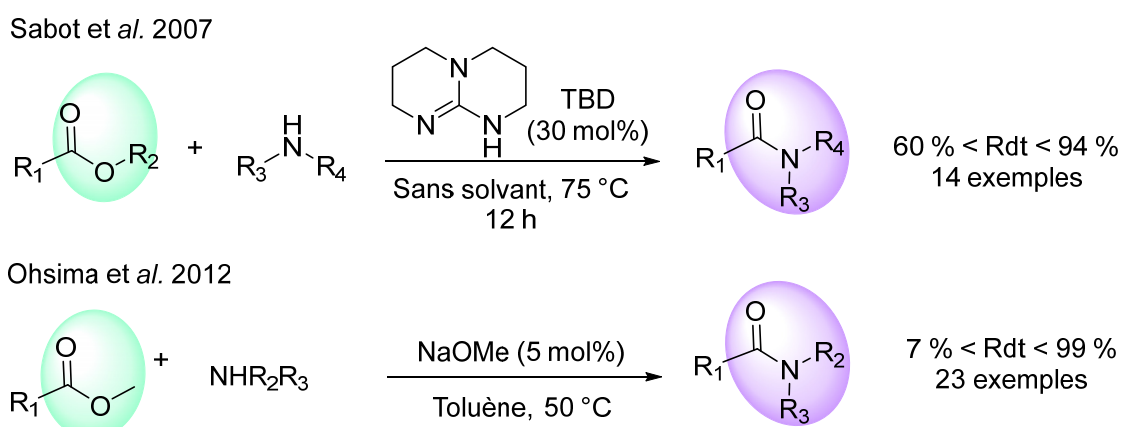


Schéma 8 : Exemples d'amidation directe de l'ester en présence d'une base organique ou minérale

### 1.2.2.3 Catalyse métallique

Le couplage entre les dérivés de l'aniline et les esters méthyliques ou benzyliques aromatiques peut se faire en utilisant la poudre de zinc sous micro-ondes (MW) ou chauffage conventionnel à 70 °C dans le THF. L'avantage de ce catalyseur est qu'il peut être récupéré par un simple lavage avec du diéthyl éther et d'une solution de HCl diluée sans perdre son

<sup>234</sup> H. Morimoto, R. Fujiwara, Y. Shimizu, K. Morisaki, T. Ohshima, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2018–2021.

<sup>235</sup> G. Homerin, D. Baudalet, P. Dufrenoy, B. Rigo, E. Lipka, X. Dezitter, C. Furman, R. Millet, A. Ghinet, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1165–1170.

<sup>236</sup> C. Sabot, K. A. Kumar, S. Meunier, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3863–3866.

<sup>237</sup> T. Ohshima, Y. Hayashi, K. Agura, Y. Fujii, A. Yoshiyama, K. Mashima, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5434.

activité.<sup>238</sup> Une approche complètement différente permet par catalyse au ruthénium la formation d'amides avec des rendements élevés (de 52 % à 99 %) à partir d'esters symétriques.<sup>239</sup> L'avantage de cette méthode est la formation d'un unique sous-produit qui est le dihydrogène, facile à éliminer car gazeux, mais aussi la charge de catalyseur nécessaire ne dépassant pas 0,1 mol% dans la majorité des cas (Schéma 9).

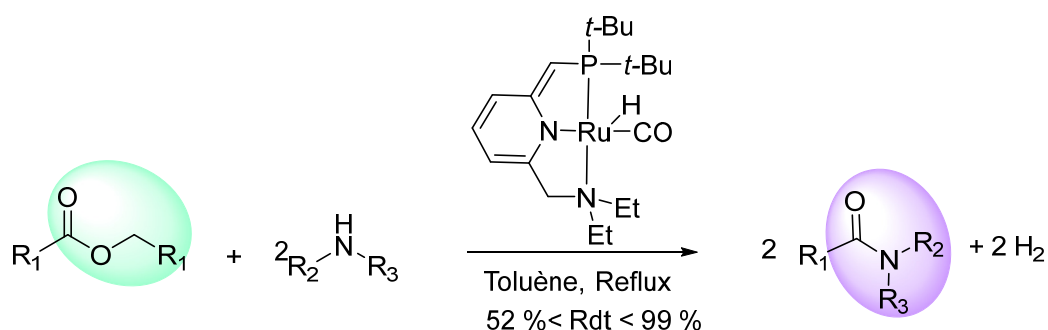


Schéma 9 : Amidation catalysée par un complexe à base de Ruthénium

Enfin, une catalyse à l'iridium à l'aide du complexe  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]$ , constitue également une voie originale de synthèse d'amides à partir d'esters et d'amines primaires sans solvant. Lors de cette réaction 2,2 équivalents d'amines réagissent avec 1,0 équivalent d'ester de façon à générer l'amide. Cependant, une amine secondaire est observée comme sous-produit résultant d'une condensation entre l'amine de départ et l'alcool  $\text{R}_2\text{CH}_2\text{-OH}$  libéré dans le milieu réactionnel (Schéma 10).<sup>240</sup>

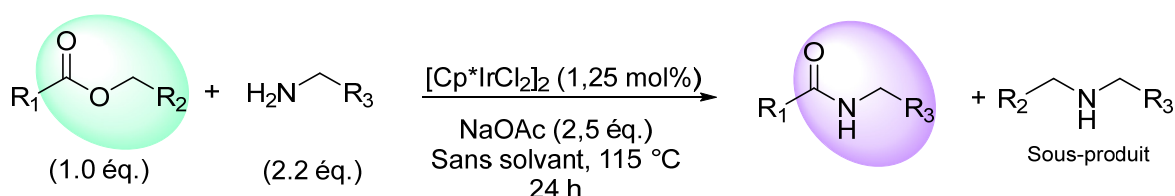


Schéma 10 : Exemple de catalyse à l'iridium, formation de l'amide attendu et un sous-produit

Une méthode catalysée au nickel en combinaison avec  $\text{Al}(\text{O}t\text{-Bu})_3$  présent en quantité stœchiométrique (Hie, 2016) a été explorée.<sup>241</sup> Ce dernier active la liaison C-O de façon à rendre la réaction d'amidation possible mais le scope est limité aux composés *N*-alkylanilines. Par ailleurs, en 2017, Cheung et *al.*<sup>242</sup> proposent une amidation d'esters à l'aide de nitroarènes en utilisant du nickel (Schéma 11), un ligand (phen) tous deux en quantité

<sup>238</sup> R. Arora, S. Paul, R. Gupta, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1137–1140.

<sup>239</sup> B. Gnanaprakasam, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1682–1685.

<sup>240</sup> J. Lee, S. Muthaiah, S. H. Hong, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2653–2660.

<sup>241</sup> L. Hie, N. F. Fine Nathel, X. Hong, Y.-F. Yang, K. N. Houk, N. K. Garg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2810–2814.

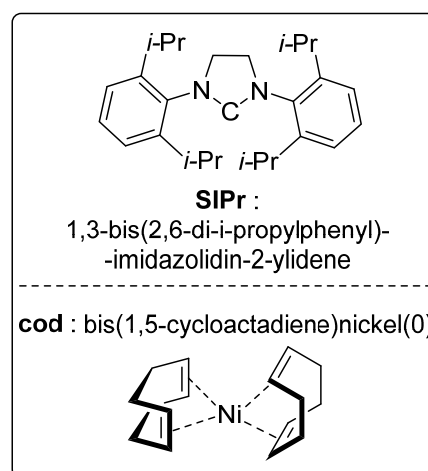
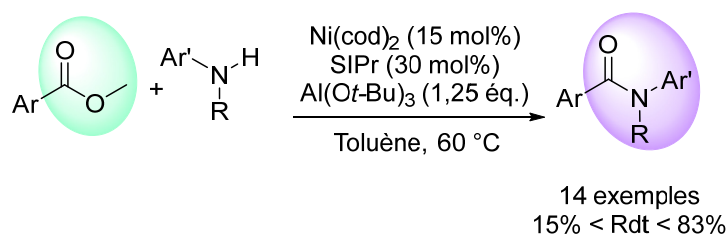
<sup>242</sup> C. W. Cheung, M. L. Ploeger, X. Hu, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14878.

catalytique, du zinc (4,0 éq.) et TMSCl. Le scope de la méthode est plus large mais nécessite une quantité importante de zinc.

Enfin, une catalyse utilisant uniquement du nickel (0) et un ligand (SIPr) sur des esters méthyliques a aussi été proposé (Halima, 2018)<sup>243</sup> avec un scope plus étendu.

Il est intéressant de noter que ces réactions sont réalisées avec des amines peu nucléophiles telles que les anilines contrairement à ce qui a été observé dans le cas d'une catalyse acide ou basique, dans lesquelles les anilines sont peu ou pas réactives.

Hie et al. 2016



Cheung et al. 2017

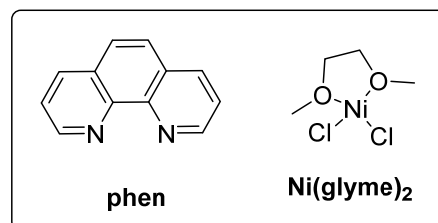
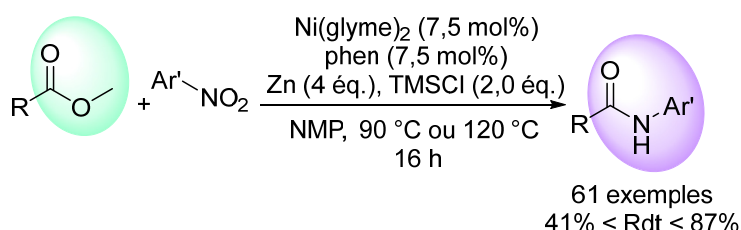


Schéma 11 : Réaction d'amidations en présence de catalyseurs à base de nickel

Pour résumer, ces exemples répartis en trois catégories selon le type de catalyse acide de Lewis, basique organique ou minérale et catalyse métallique constituent l'essentiel des méthodes d'obtention d'amides à partir d'esters non activés qui sont reportés dans la littérature. Il est intéressant de noter que certaines réactions se font parfois sans solvant.

Afin de pouvoir tester une méthode permettant la synthèse des amides, nous avons tout d'abord synthétisé nos matières premières.

<sup>243</sup> T. Ben Halima, J. Masson-Makdissi, S. G. Newman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12925–12929.

## II. Synthèse des matières premières via la cyclocondensation de Meyers

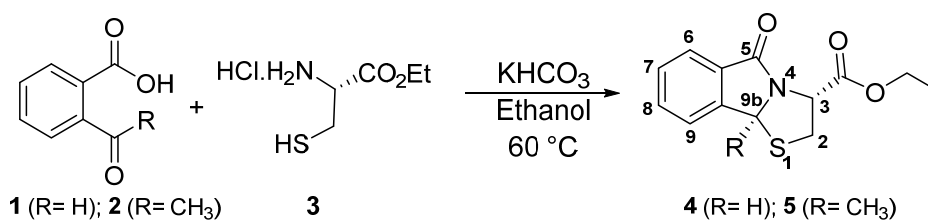


Schéma 12 : Synthèse des plateformes intermédiaires

Comme exposé dans le schéma, la synthèse des intermédiaires se fait par cyclocondensation de Meyers<sup>244</sup> entre le chlorhydrate de l'ester éthylique de la *L*-cystéine (**3**) et l'acide 2-formylbenzoïque (**1**) ou l'acide 2-acétylbenzoïque (**2**). Les conditions réactionnelles sont simples et sont inspirées de celles développées par Pinho et *al.* et les réactifs de départ sont peu onéreux. De plus, le dérivé de la *L*-cystéine utilisé permet l'insertion de la fonction ester qui pourra être fonctionnalisée ultérieurement, ainsi que la chiralité des molécules obtenues **4** et **5** (Schéma 12). Cette méthode est d'autant plus intéressante qu'elle est diastéréosélective. Enfin, inspiré de deux études sur la cyclocondensation entre un amino alcool et un cétoacide,<sup>245,246</sup> un mécanisme tenant compte de cette transformation a été proposé (Schéma 13).

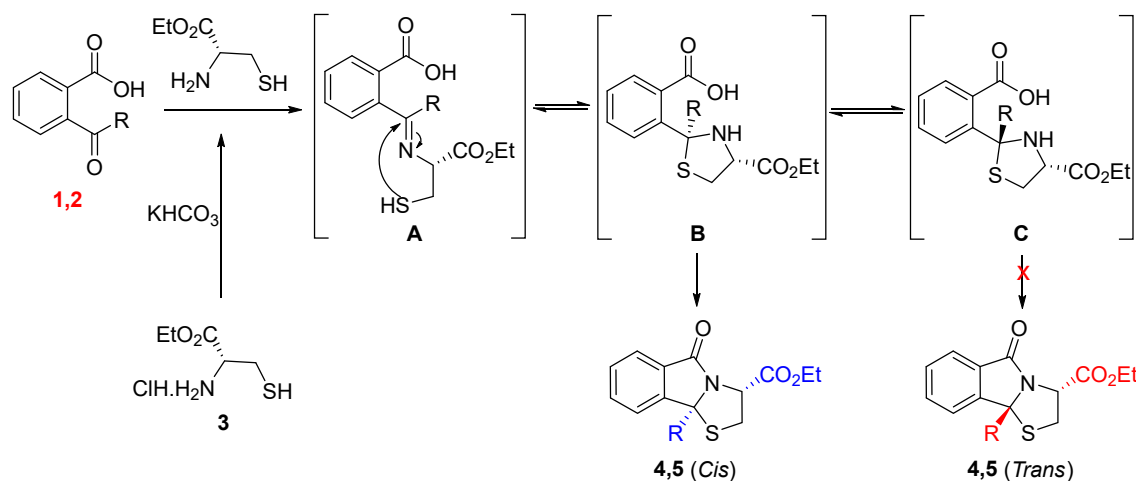


Schéma 13 : Mécanisme proposé de la cyclocondensation de Meyers

Tout d'abord, le bicarbonate de potassium libère la *L*-cystéine éthyl ester de son chlorhydrate par réaction acide-base, ce qui la rend plus réactive vis-à-vis du cétoacide (Schéma 13). L'imine **A** est obtenue par condensation de la cystéine avec l'aldéhyde. Puis, la fonction thiol attaque le carbone électrophile de l'imine **A** pour former après prototropie

<sup>244</sup> M. D. Groaning, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9843–9873.

<sup>245</sup> M. Amat, R. Fabregat, R. Griera, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1794–1797.

<sup>246</sup> M. Amat, L. Navío, N. Llor, E. Molins, J. Bosch, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 210–213.



entre l'atome de soufre et celui d'azote les thiazolidines **B** et **C** en équilibre. La dernière étape correspond à la formation du lactame par cyclodéshydratation entre la fonction acide et la fonction amine de l'hétérocycle.

Pour rappel, la thiazolidine substituée en sa position C<sub>2</sub> a tendance à s'ouvrir ; les deux diastéréoisomères sont par conséquent en équilibre. Considérant le fait que l'on obtient uniquement le diastéréoisomère **4** (ou **5**) dans sa forme *Cis*, on peut supposer que l'addition nucléophile du doublet de l'azote sur l'acide n'est pas possible dans le cas de la thiazolidine **C** à cause de l'encombrement stérique. Dans ces conditions, les composés **4** (R = H) et **5** (R = Me) sont obtenus respectivement avec des rendements de 85 % et 92 %.

### III. Etude de la réactivité de la fonction ester sur le motif thiazoloisindole

Inspiré par les travaux de Homerin et *al.*<sup>235</sup> nous avons choisi pour notre part d'explorer dans un premier temps la réactivité des éthyle 5-oxo-2,3,5,9*b*-tétrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isindole-3-carboxylate (**4**) et éthyle 9*b*-méthyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tétrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isindole-3-carboxylate (**5**) vis-à-vis de l'aminolyse avec le tétrachlorure de zirconium (ZrCl<sub>4</sub>) comme catalyseur.

L'objectif de ce travail est mentionné sur le schéma 14.

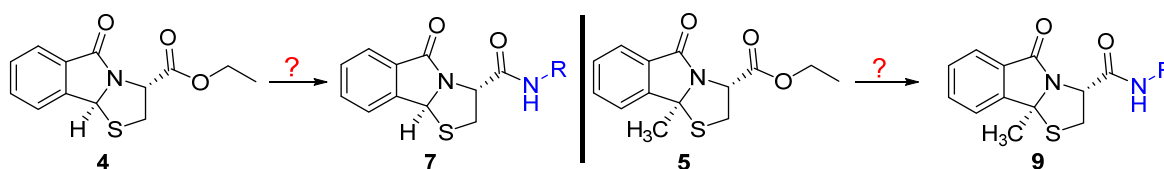


Schéma 14 : Objectif de cette partie

#### III.1 Premiers essais

Les premières conditions utilisées (Schéma 15) sont le ZrCl<sub>4</sub> (10 mol%), dans l'acétonitrile à reflux avec deux équivalents d'amine et un équivalent d'ester. Dans ces conditions l'amide **7** a été obtenu avec un rendement de 55 % mais accompagné d'un composé secondaire, identifié par RMN comme étant le composé **8** isolé avec un rendement de 12 %.

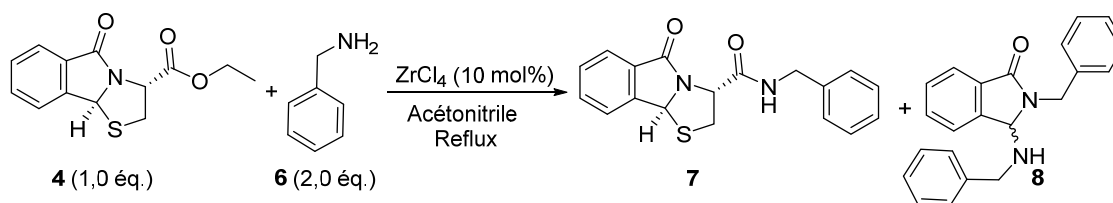


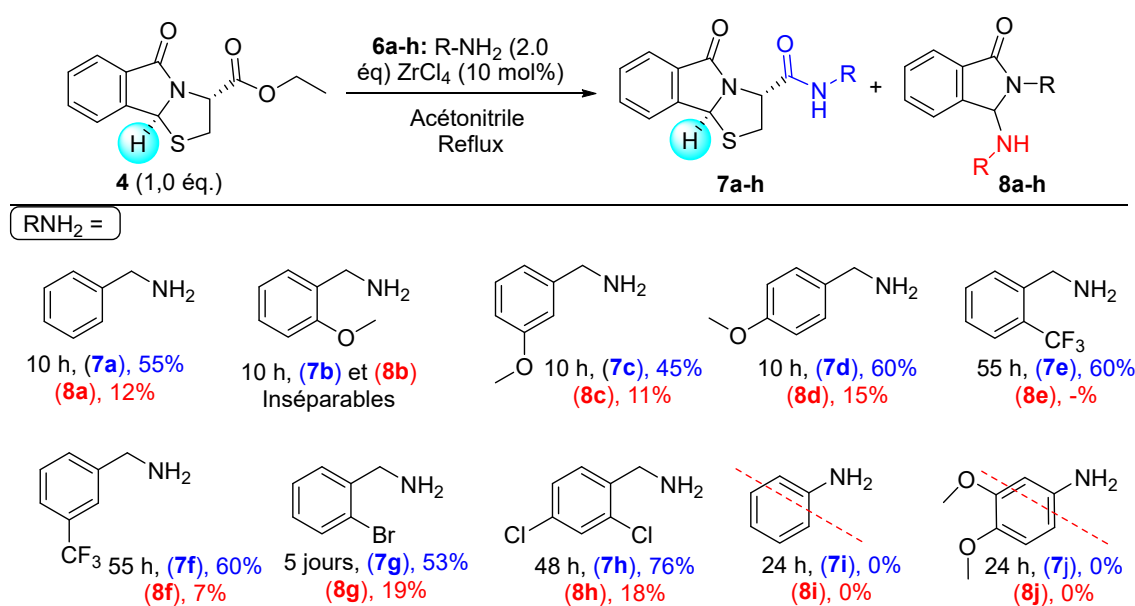
Schéma 15 : 1<sup>er</sup> Essai conduisant à la formation de deux produits

Cette méthode a été par la suite généralisée par l'utilisation de différentes amines aliphatiques et aromatiques.

### III.2 Scope de la réaction

#### III.2.1 Modification des amines

Des benzylamines substituées par des groupements donneurs ou attracteurs sont alors envisagées. Les résultats obtenus sont décrits dans le [Schéma 16](#).



\*Les rendements donnés sont des rendements isolés.

Schéma 16 : Résultats obtenus en fonction de la benzylamine utilisée

On observe la formation des produits **7** et **8** dans le cas de chaque benzylamine à l'exception de la 2-trifluorométhylbenzylamine (**6e**). Dans ce cas, on obtient uniquement le produit d'amidation **7e** avec un rendement de 60 %. Les rendements obtenus pour les autres produits **7a-h** sont compris entre 45 % et 76 %. Le caractère électroattracteur ou électro-donneur et la position du groupement présent sur la benzylamine ne semblent pas impacter de façon significative les rendements obtenus. On peut cependant noter que la présence de groupement à caractère électroattracteur **7e-h** ralentit la réaction (48 h-5j vs. 10 h). Enfin il faut noter que, les produits **7b** et **8b** n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur colonne et ceci quelles que soient les conditions employées ([Schéma 16](#)).

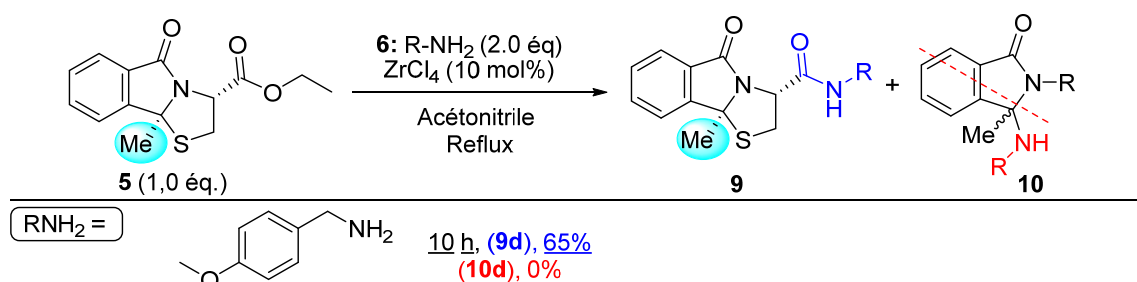
Compte tenu de l'obtention des sous-produits **8** avec des rendements allant de 7 % à 19 %, il n'a pas été possible d'établir avec exactitude, des corrélations entre ces rendements et la

nature électronique du groupement présent sur l'amine. Les meilleurs rendements sont obtenus pour **8g** et **8h** tout deux porteurs de groupements électroattracteurs alors que le plus faible est obtenu pour **8f** produit portant le groupe trifluorométhyle également attracteur sur l'aromatique en position C<sub>3</sub>. Lorsque ce groupement est situé en position C<sub>2</sub> de l'aromatique, la réaction n'a pas lieu (**8e**). Les groupements à effet mésomère donneur tels que le méthoxy (**6c** et **6d**) conduisent à des rendements intermédiaires (11 % et 15 %) sensiblement proches du rendement obtenu avec la benzylamine non substituée (12 %). Compte tenu de ces résultats, il est difficile de conclure sur les effets électroniques et par conséquent sur l'effet de la nucléophilie et de la basicité des benzylamines sur le cours de la réaction conduisant aux produits **7** et **8**.

Etant limité à la série des benzylamines, on peut supposer cependant que nous sommes dans le cas d'amines suffisamment nucléophiles pour obtenir les réactions observées. En effet, un essai effectué avec l'aniline (**6i**) et la 3,4,5-triméthoxyaniline (**6j**) n'a pas conduit aux produits **7i,j** et/ou **8i,j** attendus. Dans ce cas, on retrouve uniquement les réactifs de départ qui n'ont pas réagi au bout de 24 h de réaction (Schéma 16).

### III.2.2 Modification de la fonction ester

Lorsque les conditions sus mentionnées sont appliquées à l'ester **5**, elles conduisent uniquement au produit souhaité **9d** (65 %) et aucune trace du produit secondaire n'est observée.



\*Les rendements donnés sont des rendements isolés.

Schéma 17 : Utilisation de nos conditions sur une plateforme plus encombrée

Cela est probablement dû au groupe méthyle présent en position angulaire (Schéma 17).

A la lumière de ces résultats, les premiers essais d'amidation nous ont permis d'obtenir les produits souhaités avec des rendements satisfaisants. Cependant, nous avons pu voir qu'une réaction secondaire a lieu dans le cas où R = H alors qu'elle est inexistante dans le cas où

R = CH<sub>3</sub>. Par conséquent, celle-ci semble dépendre de la nature du groupement présent sur la position angulaire. Nous avons par la suite cherché à comprendre le cours de la réaction dans le but de favoriser la formation du produit **7** au détriment de produit **8** et *vice versa*. Dans cette perspective, un mécanisme plausible de formation du sous-produit est alors proposé (Schéma 18).

### III.3 Mécanisme proposé pour la formation du sous-produit

La première étape consiste en une transamidation conduisant à l'ouverture du lactame et la formation de l'intermédiaire **A** qui contient un cycle thiazolidine. Comme nous l'avons vu précédemment la substitution de ce cycle sur cette position conduit à son ouverture et à la génération de l'aldéhyde correspondant **B** ainsi que la L-cystéine sous forme ester. L'imine **C** est ensuite obtenue par réaction entre **B** et un second équivalent de la benzylamine **6a** qui par aza-cyclisation intramoléculaire conduit à la formation du sous-produit **8a** (Schéma 18).

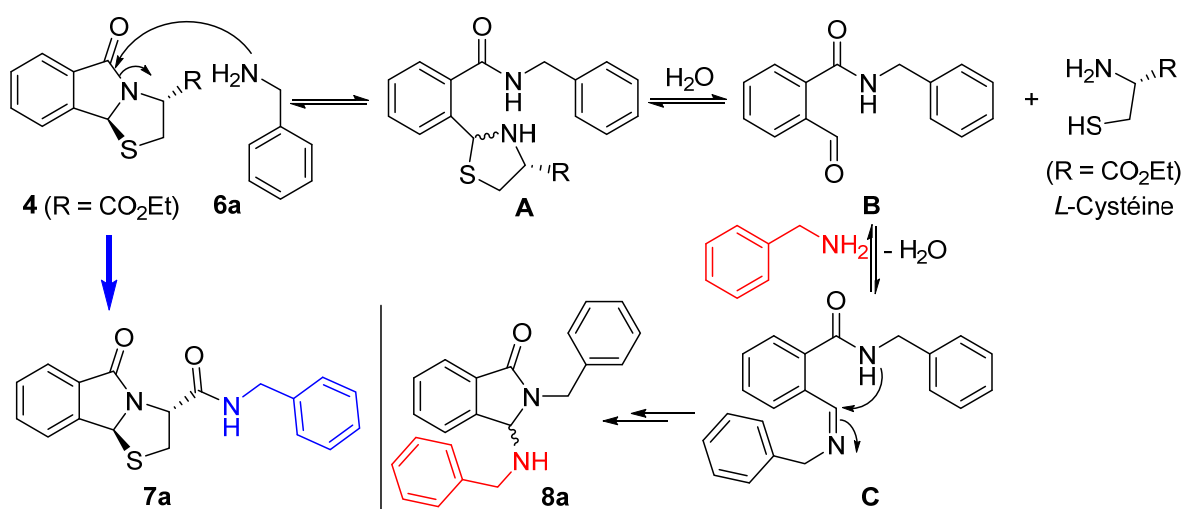


Schéma 18 : Mécanisme proposé pour la formation de 2-benzyl-3-(benzylamino)isoindolin-1-one (**8a**)

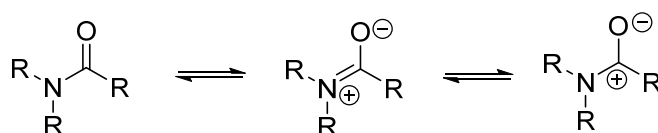


Schéma 19 : Résonance de la fonction amide

Compte tenu de la résonance de la fonction amide (Schéma 19), la première étape du mécanisme correspondant à la trans-amidation semble thermodynamiquement défavorable. Cependant, la formation du cycle thiazolidine non fusionnée capable de régénérer l'aldéhyde **B** pourrait être la force de la réaction. Des calculs DFT seraient à prévoir de façon à évaluer la

faisabilité du mécanisme proposé. Une fois, le mécanisme proposé nous avons modifié les conditions afin d'obtenir de meilleurs rendements possibles pour les produits de type **7**.

### III.4 Modifications des conditions

Comme indiqué précédemment, seul le cas où R = H (plateforme **4**), des sous-produits de type **8** ont été isolés. Nous avons donc cherché à trouver les conditions opératoires permettant d'éviter la formation de ces composés secondaires **8**. Un screening portant sur la nature du catalyseur, la température et le solvant, nous a permis de montrer qu'à température ambiante, sans solvant et sans catalyseur, la synthèse conduisait uniquement aux produits attendus.

Il semble que la fonction ester présente sur les plateformes **4** et **5** soit suffisamment disponible et les benzylamines suffisamment nucléophiles car la réaction ne nécessite finalement pas l'utilisation d'un catalyseur. En effet après optimisation, les conditions idéales pour ces deux réactions semblent être : 4 éq. d'amine, 1 éq. d'ester à température ambiante sans solvant et les résultats obtenus sont décrits sur le [Schéma 20](#).

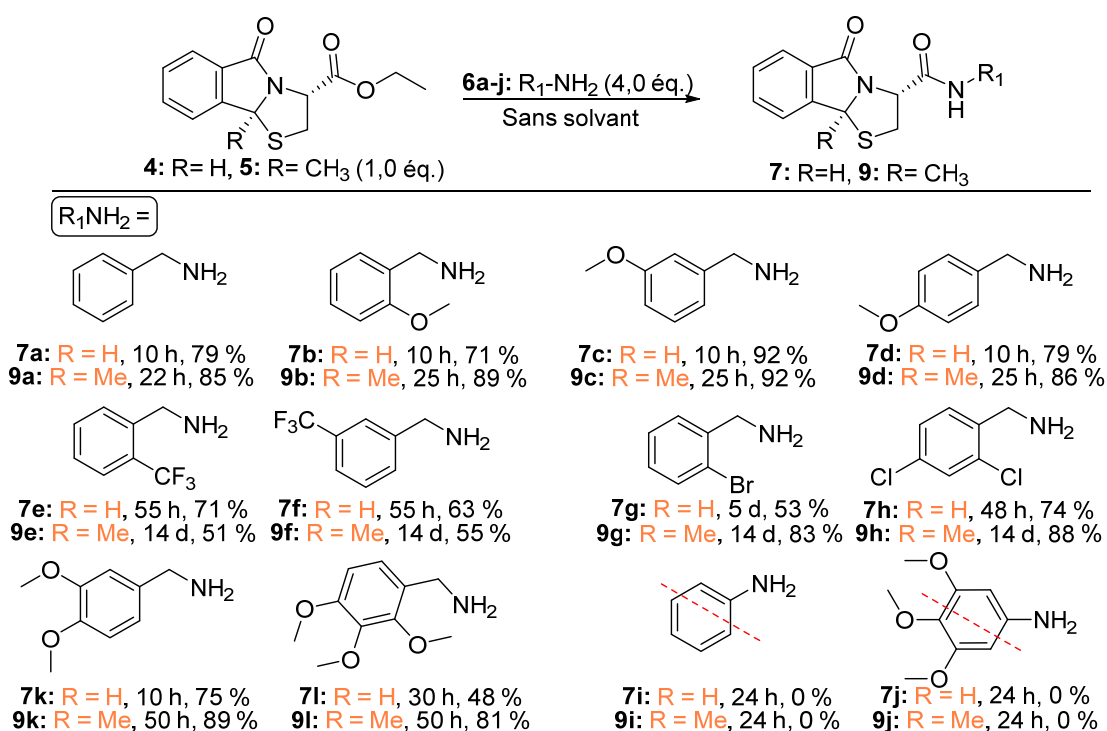


Schéma 20 : Résultats obtenus pour la série des produits **7** et **9** dans des conditions à température ambiante

On observe des rendements satisfaisants compris entre 48 % et 92 % pour la série R=H, puis entre 51 % et 92 % pour la série R= CH<sub>3</sub>. Là encore nous ne pouvons pas tirer de

conclusion sur l'effet électronique des différents groupes présents sur le noyau aromatique de l'amine. Cependant, nous pouvons voir que les durées de réaction sont nettement rallongées en ce qui concerne les groupes à effet inductif attracteur comparés aux groupements à effet mésomère donneur. De plus, la présence du méthyle semble rendre la réaction plus difficile puisque les durées de réactions sont aussi nettement plus longues.

Enfin, la nucléophilie de l'amine semble être un paramètre important puisque la réaction n'est pas faisable avec l'aniline et la 3,4,5-triméthoxyaniline aussi bien avec la plateforme **4** que **5**. En effet, leur différence de nucléophilicité peut se mesurer par rapport à l'échelle de Mayr ( $N = 14.29$  dans l'acétonitrile pour la benzylamine<sup>247</sup> et  $N = 12.64$  dans l'acétonitrile pour l'aniline<sup>248</sup>).

### III.5 Valorisation des sous-produits obtenus

Le motif isoindolinone est présent dans de nombreux produits naturels et composés biologiquement actifs.<sup>249</sup> Stachybotrysam A et Pestachloride A (Schéma 21) sont des produits naturels isolés de champignons. Lanalidomide et (S)-Pazinaclone sont quant à eux des composés synthétiques utilisés dans le domaine de la santé. Ceci nous a encouragé à poursuivre l'étude concernant le produit secondaire de type **8** obtenu en vue de son potentielle valorisation.

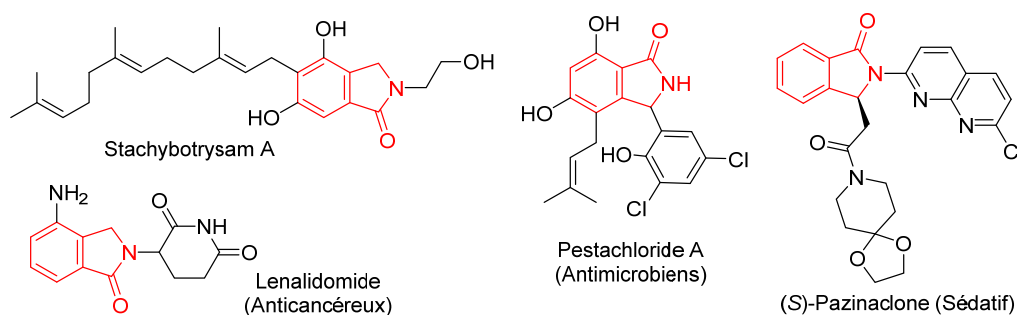


Schéma 21 : Exemple de produits naturels et de médicaments contenant le motif isoindolinone

Afin de mieux comprendre cette réaction secondaire et d'obtenir uniquement le produit **8**, on applique les conditions de départ au substrat **11** (Schéma 22). Ce dernier est un composé analogue de la plateforme **4**, dans lequel la fonction ester n'est plus présente. On espère ainsi

<sup>247</sup> T. Kanzian, T. A. Nigst, A. Maier, S. Pichl, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6379–6385.

<sup>248</sup> F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3679–3688.

<sup>249</sup> K. Speck, T. Magauer, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2048–2078.

obtenir 100 % du produit **8** étant donnée la compétition avec la formation du produit **7** n'est plus possible.

Le substrat nécessaire **11** a été obtenu par l'application des conditions décrites par Pinho *et al.* (KHCO<sub>3</sub>, éthanol) avec un rendement faible de 22 %. On décide alors de changer les conditions de cyclocondensation. L'utilisation de l'APTS (20 mol%) à reflux dans le toluène a conduit au produit souhaité **11** avec un rendement de 74 % nettement meilleur. L'utilisation ensuite de ZrCl<sub>4</sub> (Schéma 22) n'a malheureusement permis qu'une faible conversion. Ce résultat nous permet de conclure que la fonction ester sur le squelette thiazolidine n'est pas nécessaire à cette réaction. Le faible taux de conversion suggère que la réaction est bloquée et que les faibles rendements obtenus précédemment ne sont pas dûs à la réaction compétitive d'amidation mais uniquement à cette réaction de clivage-cyclisation.

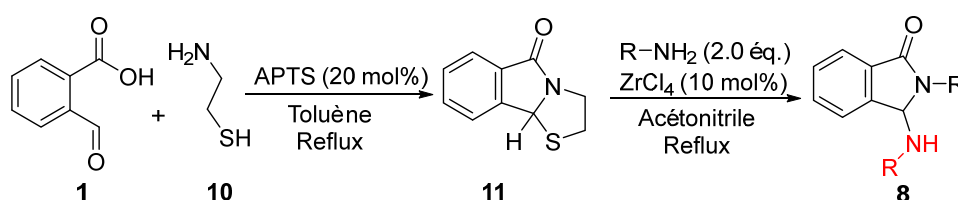


Schéma 22 : Synthèse du composé isoindolinone **8**

Afin d'améliorer les taux de conversion en composé **8**, des optimisations tenant compte de plusieurs paramètres ont été réalisées. Le tableau 1 rassemble les résultats obtenus.

Entrée	ZrCl <sub>4</sub> (nombre d'éq.)	Solvant	Température	Conversion ( <b>8</b> ) <sup>b</sup>	Temps
1	5 mol%	Acétonitrile	100 °C	20%	16 h
2 <sup>a</sup>	5 mol%	Acétonitrile	100 °C	13%	16 h
3	5 mol%	Sans solvant	100 °C	20%	16 h
4	5 mol%	Sans solvant	150 °C	40%	16 h
5	5 mol%	DMF	150 °C	40%	16 h
6	10 mol%	Sans solvant	150 °C	40%	16 h
7	25 mol%	Sans solvant	150 °C	40%	16 h
8	40 mol%	Sans solvant	150 °C	40%	16 h

<sup>a</sup>Sous ballon d'oxygène <sup>b</sup>La conversion indiquée a été quantifiée par RMN du proton après 16 h de réaction.

Tableau 1 : Résultats obtenus pour la formation du sous-produit **8** en fonction des conditions utilisées

L'augmentation de la température de 100 °C à 150 °C (entrées 3 et 4) a permis de passer d'une conversion de 20 % à 40 %. Il est à noter que le chauffage se fait à une température supérieure à l'ébullition du solvant utilisé de façon à essayer de favoriser le processus qui semble être thermodynamiquement défavorable. L'acétonitrile semble toléré alors que le

DMF bloque complètement la réaction (entrées 1 et 5). Enfin l'augmentation de la charge du catalyseur ne semble pas avoir d'influence sur la conversion obtenue au bout de 16 h (entrées 4, 6, 7, 8).

Compte tenu de ces observations et ne pouvant pas chauffer au-delà de 150 °C, nous avons essayé des réactions sous micro-ondes. Ces réactions ont été réalisées à l'IRCOF (Rouen) dans le laboratoire de Prof. Thierry Besson et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 2.

Entrée	ZrCl <sub>4</sub>	Benzylamine	Solvant	Température	Conversion ( <b>8</b> )	Temps
1	-	2,0 éq.	Sans solvant	200 °C	20%	30 min
2	-	4,0 éq.	Sans solvant	200 °C	20%	30 min
3	5 mol%	4,0 éq.	Sans solvant	200 °C	40%	30 min

Tableau 2 : Résultats obtenus sous conditions de micro-ondes

Ces trois expériences démontrent que l'augmentation de la quantité d'amine, la présence de catalyseur accélère la réaction et les micro-ondes ont permis aussi de diminuer le temps de réaction. Des investigations supplémentaires en augmentant d'abord la durée de réaction puis la température afin de savoir si la conversion est augmentée serait nécessaire.

Enfin, au regard des différents essais réalisés, la réaction semble être équilibrée et un chauffage drastique semble nécessaire. Les investigations autour de cette synthèse furent très intéressantes et formatrices. Cependant compte tenu des conditions drastiques utilisées, ajoutées aux difficultés rencontrées pour réaliser ces réactions, cette étude a été abandonnée par la suite.

### III.6 Conclusion

Cette étude nous a tout d'abord permis d'évaluer la réactivité de la fonction ester des plateformes **4** et **5**. Plus précisément, nous avons démontré que la réaction d'amidation sur ces substrats peut se faire à température ambiante sans catalyseur. Nous avons également été confrontés aux problèmes de stabilité des thiazolidines dans le cas de plateformes **4**. La méthode finalement développée a permis l'obtention de dipeptides très intéressants en vue de tests biologiques mais constituent également un socle permettant l'étude de la réactivité des thiazolidines. Enfin vingt produits contenant des structures originales ont pu être synthétisés.



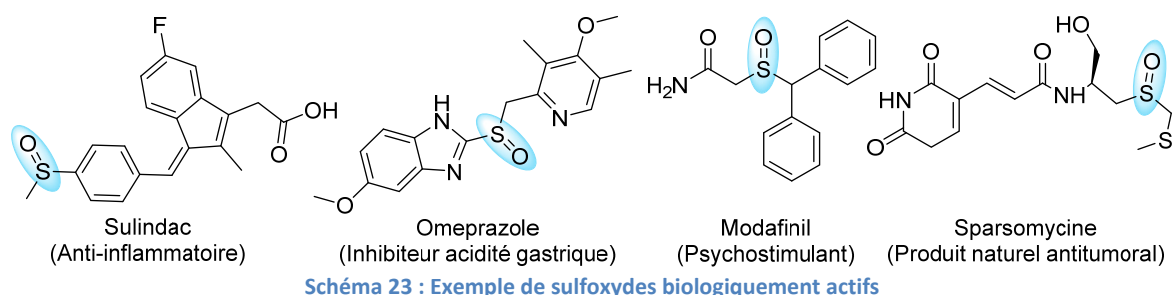
Nous avons ensuite envisagé de travailler sur ces produits afin de mieux connaître leur réactivité notamment vis-à-vis de l'oxydation de l'atome de soufre.

## IV. L'oxydation du soufre

### IV.1 Les composés sulfoxydes

#### **IV.1.1 Intérêt des composés sulfoxydes dans le domaine médical**

La fonction sulfoxyde est essentielle à l'activité biologique de nombreuses molécules. Afin d'illustrer ce propos, quatre molécules biologiquement actives ont été sélectionnées.



L'Omeprazole appartient à la famille des benzimidazoles substitués par un groupement sulfinyle qui sont des inhibiteurs de la pompe à proton permettant la réduction de l'acidité dans l'estomac (Schéma 23).<sup>250</sup> C'est une prodrogue du composé sulfure correspondant et fait partie des médicaments les plus utilisés dans le monde pour le traitement d'ulcère gastroduodéal. Le Sulindac est un anti-inflammatoire non stéroïdien considéré comme une prodrogue et est actuellement étudié pour ces propriétés anticancéreuses.<sup>251,252</sup> Comme l'omeprazole, il est réduit métaboliquement en sulfure biologiquement actif.<sup>253</sup> La Sparsomycine étudiée aussi pour ses propriétés antitumorales est un produit naturel, métabolite de la bactérie *Streptomyces sparsogenes*, capable d'inhiber la synthèse de protéines par inhibition de la peptidyl transférase. Une étude de relation structure activité (RSA) démontre que le groupement sulfoxyde est essentiel à son activité biologique.<sup>254</sup> Enfin, Modafinil est un psychostimulant utilisé dans le traitement de la narcolepsie et de l'hypersomnie et suscite encore aujourd'hui de l'intérêt.<sup>255</sup>

<sup>250</sup> J. M. Shin, Y. M. Cho, G. Sachs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7800–7811.

<sup>251</sup> F. M. Giardiello, S. R. Hamilton, A. J. Krush, S. Piantadosi, L. M. Hyland, P. Celano, S. V. Booker, C. R. Robinson, G. J. A. Offerhaus, *New Engl. J. Med.* **1993**, *328*, 1313–1316.

<sup>252</sup> T. Takayama, H. Nagashima, M. Maeda, S. Nojiri, M. Hirayama, Y. Nakano, Y. Takahashi, Y. Sato, H. Sekikawa, M. Mori, T. Sonoda, T. Kimura, J. Kato, Y. Niitsu, *Clin. Cancer Res.* **2011**, *17*, 3803–3811.

<sup>253</sup> B. Mathew, T. S. Snowden, M. C. Connelly, R. K. Guy, R. C. Reynolds, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2136–2142.

<sup>254</sup> R. M. J. Liskamp, J. H. Colstee, H. C. J. Ottenheijm, P. Lelieveld, W. Akkerman, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 301–306.

<sup>255</sup> J.-S. Lin, B. Roussel, A. Gaspar, Y. Zhao, Y. Hou, M. Schmidt, A. Jouvet, M. Jouvet, *Sleep Medicine* **2018**, *49*, 40–52.

#### IV.1.2 Intérêt des composés sulfoxydes dans le domaine de la catalyse

Les sulfoxydes sont aussi utilisés comme ligands dans le domaine de la catalyse asymétrique. L'atome de soufre est considéré comme un atome mou et peut notamment se coordiner avec des métaux mous tels que le Pd.

Les ligands soufrés sont de faibles  $\sigma$ -donneurs et  $\pi$ -accepteurs. Cela constitue une des différences avec les ligands phosphines qui sont de meilleurs  $\sigma$ -donneurs et  $\pi$ -accepteurs. Ils permettent par coordination du métal la formation d'un nouveau centre stéréogène. Cependant, ce nouveau centre chiral n'est pas facilement contrôlable puisqu'il présente une faible barrière énergétique d'inversion (10-15 kcal.mol<sup>-1</sup>) alors que cette valeur est proche de 30 à 35 kcal.mol<sup>-1</sup> pour l'atome de phosphore. Cependant, dans le cas des sulfoxydes la barrière énergétique est plus haute (35-45 kcal.mol<sup>-1</sup>) ce qui encourage l'utilisation des sulfoxydes pour induire des réactions asymétriques.<sup>256</sup> Les sulfoxydes sont des composés très stables d'un point de vue optique et pour la majorité des cas, on observe une racémisation uniquement à partir de 200 °C<sup>257</sup> à l'exception des allyles et benzyles sulfoxydes pour lesquels des réactions de réarrangement ont lieu à des températures comprises entre 50-70 °C et 130-150 °C, respectivement.<sup>258,259</sup> Les sulfoxydes constitués d'un proton en position  $\beta$  peuvent subir une élimination entraînant la génération d'oléfines à des températures aux alentours de 80 °C.<sup>260</sup> La chiralité des sulfoxydes provient de leur structure pyramidale approximative. Lorsque les deux groupements R sont différents, deux énantiomères possibles existent (Schéma 24).

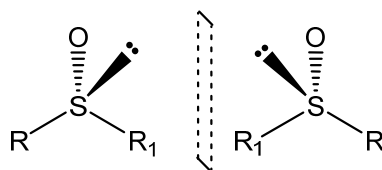


Schéma 24 : Deux formes énantiomères du composé sulfoxyde

Les sulfoxydes peuvent se coordonner de deux façons : soit par l'atome d'oxygène, soit par l'atome de soufre. Une analyse réalisée par Calligaris des structures obtenues par rayons X de complexes métalliques constitués de ligands sulfoxydes montrent que l'on observe une

<sup>256</sup> M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133–5209.

<sup>257</sup> D. R. Rayner, A. J. Gordon, Kurt. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4854–4860.

<sup>258</sup> E. G. Miller, D. R. Rayner, H. T. Thomas, Kurt. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4861–4868.

<sup>259</sup> Paul. Bickart, F. W. Carson, John. Jacobus, E. G. Miller, Kurt. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869–4876.

<sup>260</sup> C. A. Kingsbury, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1810–1819.

coordination préférentielle de l'atome d'oxygène au métal. Cependant, les métaux tels que le Pd ou Pt semblent préférer une coordination par l'atome de soufre. De plus, dans certains complexes, on retrouve à la fois des coordinations par l'atome de soufre et par l'atome d'oxygène.<sup>261</sup> C'est le cas par exemple du complexe **D**<sup>262</sup> (Schéma 25) dont la structure est déterminée par rayons X. On peut voir que le ruthénium est complexé avec 3 molécules de DMSO, deux sont coordonnées par l'atome de soufre et la troisième par l'oxygène.

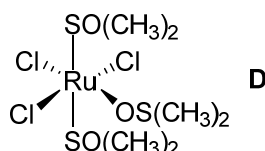


Schéma 25 : Exemple de complexes constitués de S et de O coordination

Ils existent de nombreuses combinaisons possibles entre différents sulfoxydes et métaux. Parmi, ces métaux, on retrouve par exemple le ruthénium, le rhodium, le palladium, le platine et le cuivre. Différents complexes existent entre un métal et le DMSO et sont utilisés dans des réactions catalytiques non énantiosélectives notamment. Le schéma 26 illustre différents exemples où le DMSO est utilisé en combinaison de métaux.

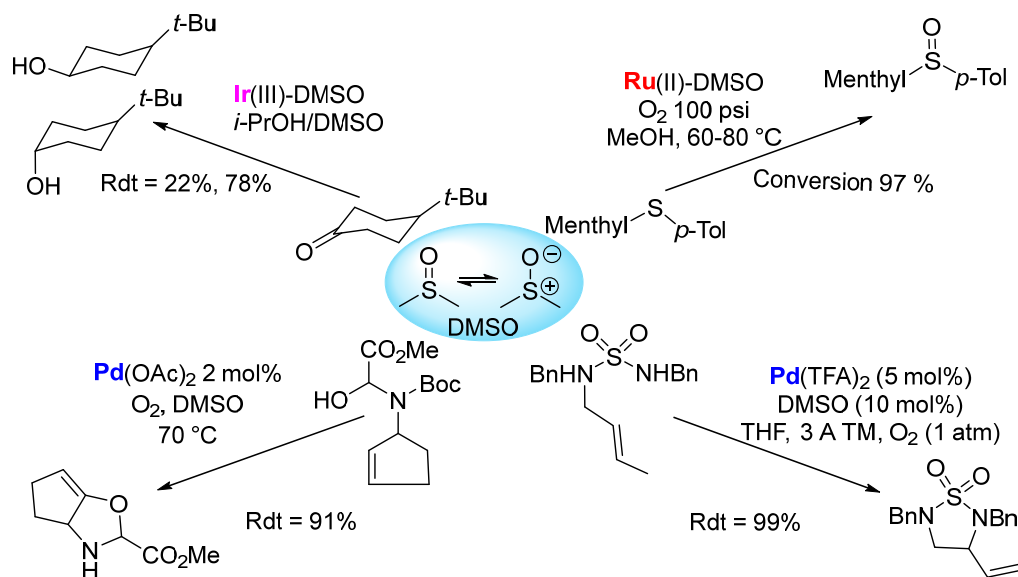


Schéma 26 : Exemples de réactions catalysées par un complexe formé entre un métal et le DMSO

Par exemple, un complexe Iridium/DMSO peut être utilisé dans la réaction de réduction des cyclohexanones en alcools correspondants. Contrairement aux conditions classiques, cette réaction conduit à la formation préférentielle de l'alcool en position axiale et non

<sup>261</sup> M. Calligaris, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 351–375.

<sup>262</sup> A. Mercer, J. Trotter, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1975**, 2480–2483.

équatoriale.<sup>263,264</sup> Un complexe Ruthénium/DMSO a permis l'oxydation des sulfures en sulfoxydes.<sup>265</sup> On retrouve aussi des combinaisons avec le palladium (Pd(OAc)<sub>2</sub> ou alors Pd(OTFA)<sub>2</sub>) qui dans le DMSO conduit par exemple la cyclisation oxydante catalytique des amines allyliques.<sup>266</sup> La combinaison Pd(TFA)<sub>2</sub>/DMSO a permis quant à elle la cyclisation oxydante catalytique dans des conditions aérobies de sulfamides allyliques (Schéma 26).<sup>267</sup>

Dans certains cas, le remplacement du ligand sulfoxyde par un autre peut changer le cours de la réaction étudiée. Par exemple, des conditions employant Pd(OAc)<sub>2</sub>, DMSO et 2 éq. de benzoquinone permettent la CH oxydation d'oléfines monosubstituées (White, 2004).<sup>268</sup> Le produit obtenu majoritairement correspond au produit linéaire. Cependant, des produits secondaires ont été également isolés (Schéma 27) par cette réaction dans des proportions parfois importantes. En revanche l'utilisation des bisulfoxydes **E** et **F** en lieu et place de DMSO a conduit sélectivement aux produits branchés.

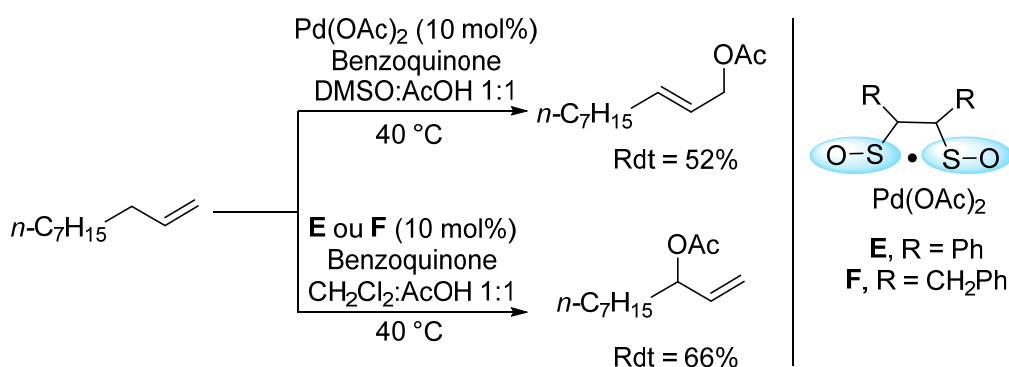


Schéma 27 : Sélectivité des ligands sulfoxydes **la** et **lb** par rapport au DMSO

Le catalyseur **E** est ensuite utilisé dans de nombreuses réactions de CH-fonctionnalisation sur des composés allyliques telles que des réactions de CH-alkylation<sup>269</sup>, CH-amination d'urée<sup>270</sup> et CH-fluorination.<sup>271</sup> Il est donc important de souligner que des composés bisulfoxydes tels que **E** (Schéma 27) peuvent être utilisés en tant que ligands aussi bien pour les réactions non énantiosélectives qu'énantiosélectives pour conduire à des composés élaborés d'intérêts synthétique et pharmaceutique.

<sup>263</sup> Y. M. Y. Haddad, H. B. Henbest, J. Husbands, T. R. B. Mitchell, *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 361

<sup>264</sup> R. S. Srivastava, B. Milani, E. Alessio, G. Mestroni, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *191*, 15–17.

<sup>265</sup> D. P. Riley, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 1965–1967.

<sup>266</sup> R. A. T. M. van Benthem, H. Hiemstra, J. J. Michels, W. N. Speckamp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 357–359.

<sup>267</sup> R. I. McDonald, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5529–5532.

<sup>268</sup> M. S. Chen, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346–1347.

<sup>269</sup> A. J. Young, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14090–14091.

### IV.1.3 Synthèse des sulfoxydes

Plusieurs voies de synthèse sont décrites pour la synthèse des sulfoxydes aussi bien aliphatiques, aromatiques que mixtes. Deux approches pionnières peuvent être identifiées : l'obtention du sulfoxyde par oxydation du sulfure (équation 1, Schéma 28)<sup>272,273</sup> ou des réactions de substitution nucléophiles sur des dérivés électrophiles sulfinyle par des réactifs organométalliques (équation 2, Schéma 28).

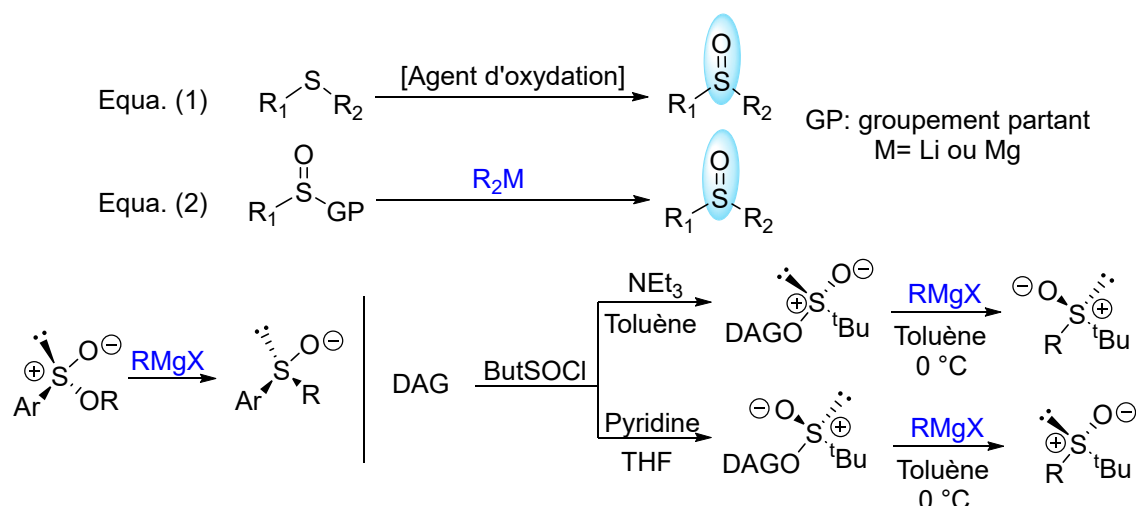


Schéma 28 : Synthèse de sulfoxydes

Une des méthodes que l'on peut citer est la méthode d'Anderson<sup>274</sup> publiée en 1964 qui permet l'insertion de groupements sulfinates chiraux sur des groupements aromatiques en faisant réagir un ester de sulfinate et un organomagnésien. Cette stratégie est limitée par la disponibilité des sulfinates d'esters. En effet, le groupement aryle peut difficilement être remplacé par un alkyle. Par exemple, les alkyles sulfinates de menthyle sont des huiles, ce qui rend la séparation des deux énantiomères difficile par cristallisation. La méthode semble alors limitée à la formation de composés diaryle ou alkyle aryle sulfinate S-oxyde.<sup>275</sup>

Le passage par un sulfoxyde substitué par un bon groupement partant a aussi été étudié en utilisant le diacétone-D-glucose (DAG). En réagissant avec le chlorure de *tertio*-butyle sulfinyle, il forme un ester de sulfinate capable de réagir avec des organomagnésiens

<sup>270</sup> I. I. Strambeanu, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12032–12037.

<sup>271</sup> M.-G. Braun, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12990–12993.

<sup>272</sup> P. Kowalski, K. Mitka, K. Ossowska, Z. Kolarska, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1933–1953.

<sup>273</sup> K. Kaczorowska, Z. Kolarska, K. Mitka, P. Kowalski, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8315–8327.

<sup>274</sup> K. K. Andersen, William. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637–5646.

<sup>275</sup> E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303–4356.

(Schéma 28).<sup>276</sup> La substitution nucléophile permet ensuite la formation de liaison C-S avec une inversion de de configuration de l'atome de soufre.

Le scope d'application de ces deux méthodes peut être limité. En effet, certains groupements fonctionnels présents sur les composés soufrés pourraient ne pas tolérer l'utilisation d'agent d'oxydation fort ou d'organométalliques tels que les organolithiens ou organomagnésiens. Ces dernières années, plusieurs approches basées sur des réactions catalysées au palladium ont été développées par différents groupes comme celui de Poli et Madec,<sup>277</sup> Walsh,<sup>278</sup> Nolan<sup>279</sup> et Perrio.<sup>280</sup> Cette méthode est basée sur la génération d'ion sulfénate (Schéma 29).

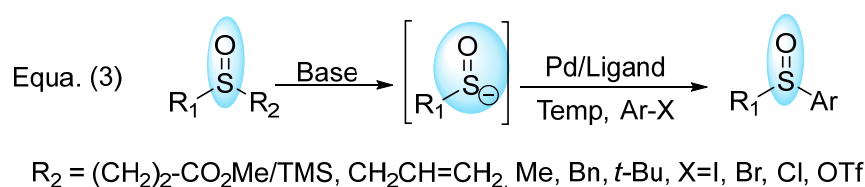


Schéma 29 : Synthèse des sulfoxydes par voie organométallique

Les méthodes décrites sur l'équation 2 du schéma 28 et l'équation 3 du schéma 29 permettent d'obtenir les sulfoxydes par assemblage de deux fragments dont l'un contient cette fonctionnalité. Ces méthodes sont très intéressantes d'un point de vue réactivité chimique mais sont limitées à certains types de composés, par exemple à des sulfoxydes substitués au minimum d'un groupement aryle.

L'un des objectifs de notre projet est d'étudier la réactivité des thiazolidines dipeptides dont la synthèse a été décrite dans la partie II de ce chapitre. Par conséquent, on s'intéresse à la première méthode d'obtention de composés sulfoxydes (équation 1, schéma 28) qui consiste à oxyder l'atome de soufre.

#### IV.1.3.1 Oxydation des sulfures

De nombreux agents d'oxydation peuvent être utilisés pour générer la fonction sulfoxyde à partir du sulfure. On peut citer par exemple l'oxygène moléculaire, le peroxyde d'hydrogène,

<sup>276</sup> N. Khair, I. Fernández, F. Alcludia, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5719–5722.

<sup>277</sup> E. Bernoud, G. Le Duc, X. Bantreil, G. Prestat, D. Madec, G. Poli, *Org. Lett.* **2010**, 12, 320–323 et les références qui y sont citées.

<sup>278</sup> H. Jiang, T. Jia, M. Zhang, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2016**, 18, 972–975 et les références qui y sont citées.

<sup>279</sup> F. Izquierdo, A. Chartoire, S. P. Nolan, *ACS Catal.* **2013**, 3, 2190–2193 et les références qui y sont citées.

<sup>280</sup> F. Gelat, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2011–2016.

des hydroperoxydes organiques tels que *t*-BuO<sub>2</sub>H et *m*-CPBA, des réactifs iodés hypervalents (III) et (IV), des périodates et d'autres agents d'halogénéation.

#### IV.1.3.1.1 Conditions oxydantes permettant une oxydation asymétrique

Associé à des métaux, ces agents peuvent conduire à des oxydations énantiosélectives. Par exemple, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> peut être associé au Vanadium, Rhénium, Titane, Molybdène, Tellure, Tungstène, Sélénium et au Fer.<sup>281</sup> Le métal le plus utilisé semble être le titane. Tout d'abord, Modena<sup>282</sup> et Kagan<sup>283</sup> proposent l'utilisation de réactifs modifiés de Sharpless (Ti(OiPr)<sub>4</sub>, Diéthyle tartrate (DET), *tertio*-butylhydroperoxyde) pour l'obtention de bonnes énantiosélectivités.

L'Oméoprazole, médicament utilisé pour le traitement d'ulcères a longtemps été vendu sous sa forme racémique. Néanmoins, des études ont démontré que l'énantiomère (*S*) appelé Esomeprazole est l'énantiomère le plus actif<sup>284</sup> et une nouvelle synthèse a ainsi été développée en utilisant des conditions proches de celles de Kagan. Cependant, certaines différences peuvent être mentionnées portant sur les utilisations habituelles par Kagan dans des solvants chlorés à température ambiante. Dans le cas de la synthèse de l'esomeprazole, la réaction est réalisée à 54 °C dans le toluène sans précautions particulières. L'ajout d'une base telle que la diisopropyléthylamine dont le rôle n'a pas encore clarifié, est nécessaire pour permettre l'obtention de bons excès énantiomériques (ee). Le composé attendu est obtenu avec un très bon excès (92% ee). Il est obtenu après cristallisation avec un ee > 99,5% et il est commercialisé sous forme de sel de sodium sous le nom de Nexium™ (Schéma 30).<sup>285</sup>

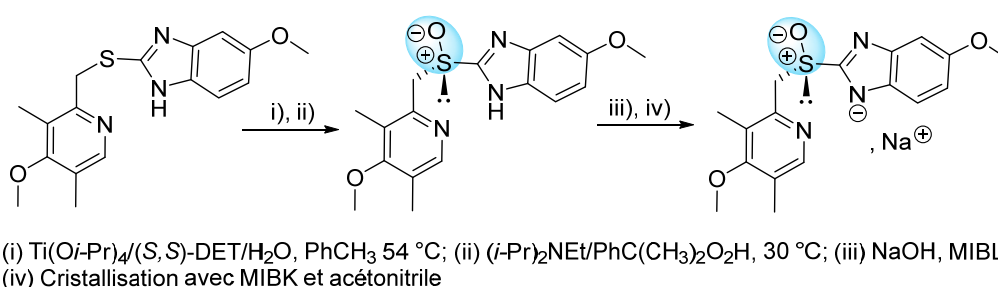


Schéma 30 : Synthèse asymétrique du sel de sodium de l'esomeprazole

<sup>281</sup> K. Kaczorowska, Z. Kolarska, K. Mitka, P. Kowalski, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8315–8327.

<sup>282</sup> F. Di Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis* **1984**, *1984*, 325–326.

<sup>283</sup> P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188–8193.

<sup>284</sup> P. Lindberg, D. Keeling, J. Fryklund, T. Andersson, P. Lundborg, E. Carlsson, *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2003**, *17*, 481–488.

<sup>285</sup> H. Cotton, T. Elebring, M. Larsson, L. Li, H. Sörensen, S. von Unge, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3819–3825.

Un brevet utilisant ces mêmes réactifs a été déposé en 2005 (WO/2005/028428) pour la synthèse asymétrique de l'énantiomère (*R*)-Modafinil, médicament utilisé pour le traitement du sommeil. L'addition d'amines tertiaires telles que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine a aussi été nécessaire. Le catalyseur chiral DET (Diethyl tartrate) peut être utilisé en faible quantité (5 mol%) mais les meilleurs résultats sont obtenus pour 15-30 mol% (Schéma 30).

#### IV.1.3.1.2 Enantiosélectivité causée par le substrat à oxyder

L'oxydation à l'aide d'un réactif achiral d'un composé possédant un centre stéréogène proche de l'atome de soufre peut être diastéréosélective. Une étude réalisée en 1993 par Danelon et *al.*<sup>286</sup> démontre que l'utilisation du diméthylidioxirane (DMDO) a conduit en fonction de la nature des groupements présents sur des dérivés de la pénicilline à la formation préférentielle du sulfoxyde de configuration *S* (droite) ou *R* (gauche) (Schéma 31).

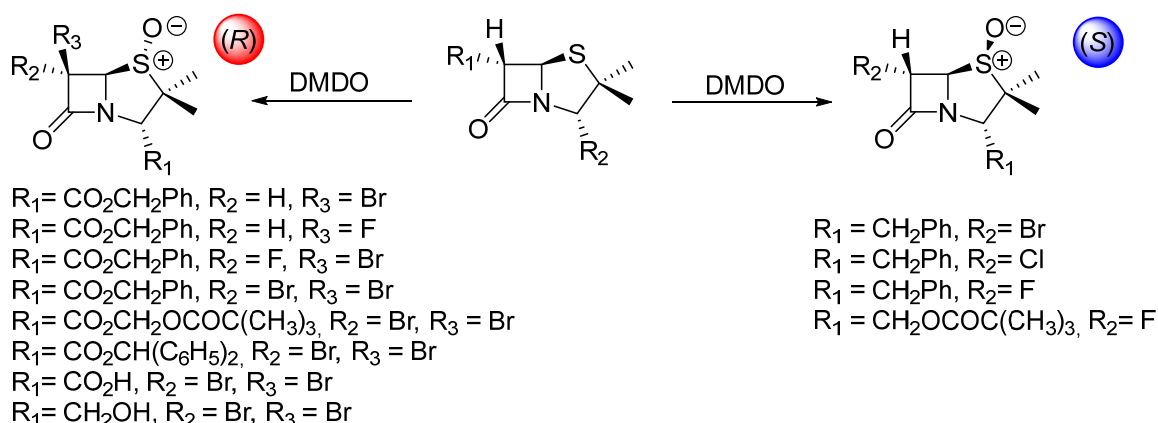


Schéma 31 : Oxydation sélective des pénicillines en sulfoxydes (1*R*) et (1*S*) en utilisant le diméthylidioxirane (DMDO)

Dans cet exemple l'oxydant utilisé est le DMDO (diméthylidioxirane) mais différents oxydants organiques et inorganiques peuvent être utilisés à cette fin. Les résultats obtenus sont fortement liés à la combinaison substrat/réactif oxydant utilisé comme montré lors de l'oxydation de dérivés de sulfure d'aryle (Otera, 1995)<sup>287</sup> Quatre méthodes ont été envisagées : *Méthode A* : *t*-BuOCl/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  ; *Méthode B* : *t*-BuOCl/MeOH,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  ; *Méthode C* : *m*-CPBA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  ; *Méthode D* :  $\text{NaIO}_4$ /dioxane: $\text{H}_2\text{O}$ . La *méthode A* conduit à des excès diastéréoisomériques allant jusqu'à 99 % en faveur du composé de configuration *S* alors que les trois autres conduisent à des excès faibles en faveur du composé *R*. De plus, la valeur des excès obtenus avec la méthode A varie en fonction des substrats.

<sup>286</sup> G. O. Danelon, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7877–7880.



Par ailleurs, un des oxydants le plus fréquemment utilisé est le *m*-CPBA qui fournit de bonnes diastéréosélectivités sur une large gamme de substrats (Schéma 32). On retrouve, par exemple, des composés soufrés constitués du motif dihydrooxazole (**G**),<sup>288</sup> des mercapto-camphen-2-ols (**H**)<sup>289</sup>, des galactopyranosulfures (**F**),<sup>290,291</sup> des composés bicycliques tels que la 2-thiabicyclo[3.1.0]hexane (agonistes des récepteurs mGlu 2 et 3, Composés (**K**),<sup>292</sup> des aryles sulfides dont l'amide est substitué par une chaîne amide (**L**),<sup>293</sup> et des dérivés de l'oxadiazolo[3,4-c][1,4]thiazin-3-one (bloqueurs de canaux calciques, composés **M**).<sup>294</sup>

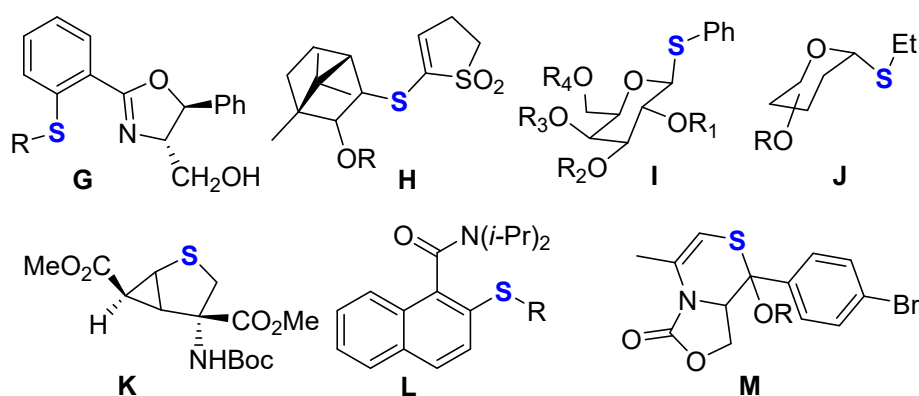


Schéma 32 : Exemples de substrats engagés dans des oxydations énantiosélectives

L'induction asymétrique par le *m*-CPBA semble être liée à la formation d'une liaison hydrogène avec le substrat **N** (Schéma 33) car souvent les excès obtenus diminuent drastiquement lors de l'utilisation d'un solvant protique tel que le méthanol.

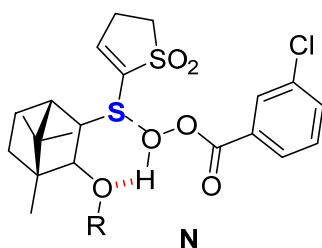


Schéma 33 : Liaisons hydrogène entre le substrat à oxydé et *m*-CPBA

<sup>287</sup> T. Sato, J. Otera, *Synlett* **1995**, 1995, 365–366.

<sup>288</sup> J. F. Bower, C. J. Martin, D. J. Rawson, A. M. Z. Slawin, J. M. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 333.

<sup>289</sup> T.-K. Yang, H.-Y. Chu, D.-S. Lee, Y.-Z. Jiang, T.-S. Chou, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4537–4540 et les références qui y sont citées.

<sup>290</sup> N. Khair, I. Alonso, N. Rodriguez, A. Fernandez-Mayoralas, J. Jimenez-Barbero, O. Nieto, F. Cano, C. Foces-Foces, M. Martin-Lomas, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8267–8270.

<sup>291</sup> N. Khair, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9059–9063.

<sup>292</sup> J. A. Monn, M. J. Valli, S. M. Massey, S. S. Henry, G. A. Stephenson, M. Bures, M. Héryn, J. Catlow, D. Giera, R. A. Wright, B. G. Johnson, S. L. Andis, A. E. Kingston, D. D. Schoepp, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 233–240 et l'ensemble des références qui y sont citées.

<sup>293</sup> J. Clayden, D. Mitjans, L. H. Youssef, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5266–5267.

<sup>294</sup> A. Bottoni, M. Calvaresi, A. Ciogli, B. Cosimelli, G. Mazzeo, L. Pisani, E. Severi, D. Spinelli, S. Superchi, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 191–202.

Les sulfones sont souvent obtenues comme sous-produits lors de la synthèse de sulfoxydes correspondant à une suroxydation. Le but de ce travail va être de déterminer les conditions optimales pour obtenir sélectivement les sulfoxydes et les sulfones séparément puis d'étudier la diastéréosélectivité obtenue pour les sulfoxydes.

## V. Etude de nos composés vis-à-vis de la réaction d'oxydation

### V.1 Optimisation des conditions d'oxydation sur un substrat modèle

Les quatre agents d'oxydation sélectionnés pour l'optimisation de nos conditions sont : le *m*-CPBA, le magnésium monoperoxyphthalate (MMPP), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et NaIO<sub>4</sub>. Le MMPP (Schéma 34) est un peroxyacide moins connu que le *m*-CPBA. Cependant, il a aussi été utilisé pour synthétiser des sulfoxydes et il a été particulièrement efficace lorsqu'il est supporté sur des supports tels que la bentonite<sup>295</sup> ou gel de silice. Cette combinaison conduit sélectivement à des sulfoxydes dans un solvant non polaire, le dichlorométhane.<sup>296</sup> \*

L'étude de l'oxydation de glycosyl-sulfures en utilisant le MMPP sur un gel de silice a aussi été rapportée<sup>297</sup> et une étude supplémentaire décrit l'utilisation de cet agent d'oxydation sur gel de silice pour la synthèse de sulfones.<sup>298</sup>

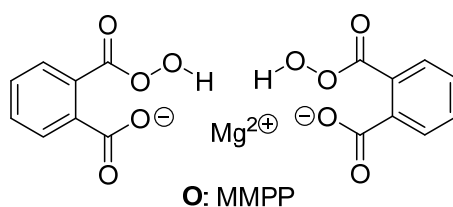


Schéma 34 : Structure chimique du magnésium monoperoxyphthalate (MMPP)

L'oxydation du substrat **11** pourrait conduire à quatre sulfoxydes distincts constituant deux couples d'énantiomères **12aa** (**aa'** et **aa''**) et **12ab** (**ab'** et **ab''**) qui sont diastéréoisomères entre eux. Les énantiomères **12aa** ont une configuration relative *trans* entre l'oxygène du groupement sulfoxyde et le proton angulaire alors que **12ab** présentent la configuration *cis* (Schéma 35).

<sup>295</sup> M. Hirano, Y. Ueno, T. Morimoto, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3125–3134.

<sup>296</sup> M. H. Ali, W. C. Stevens, *Synthesis* **1997**, 1997, 764–768.

<sup>297</sup> M.-Y. Chen, L. N. Patkar, C.-C. Lin, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2884–2887.

<sup>298</sup> M. H. Ali, G. J. Bohnert, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 2983–2998.

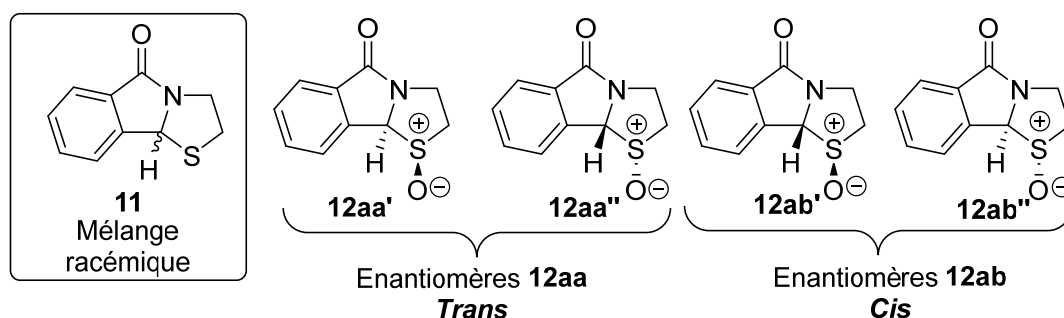


Schéma 35 : Stéréochimie des sulfoxydes 12a

Pour simplifier la lecture, on représente chaque couple d'énantiomère « racémique » par une seule molécule en choisissant arbitrairement le proton angulaire situé vers l'avant du plan (Schéma 35), soit les composés **12aa** et **12ab**.

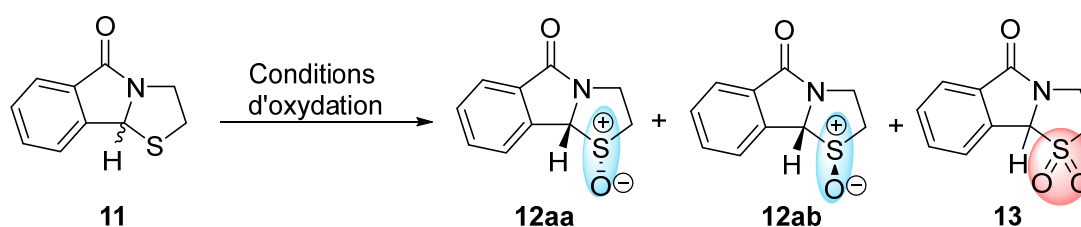


Schéma 36 : Réaction support-Optimisation des conditions

Entrée	Oxydant	Solvant	Température	Temps	11/12aa/12ab/13 <sup>a</sup>
1	<i>m</i> -CPBA (2,0 éq.)	Dichlorométhane	0°C	40 min	0/26/60/14
2	<i>m</i> -CPBA (4,0 éq.)	Dichlorométhane	0°C	2 h	0/0/0/100
3	MMPP (0,5 éq.)	Méthanol	t.a	14 h	19/19/62/0
4	MMPP (0,9 éq.)	Méthanol	t.a	14 h	0/20/50/30
5	MMPP (2,3 éq.)	Méthanol	t.a	14 h	0/0/0/100
6	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (5,0 éq.)	AcOH:CHCl <sub>3</sub>	t.a	14 h	0/38/62/0
7	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (5,0 éq.)	THF	t.a	14 h	0/23/77/0
8	NaIO <sub>4</sub> (1,4 éq.)	MeOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	t.a	14 h	0/50/50/0

<sup>a</sup> Proportions en pourcentage sont déterminées par analyse RMN <sup>1</sup>H

Tableau 3 : Optimisation des conditions d'oxydation des sulfures

Le premier essai a été effectué avec le *m*-CPBA (entrée 1) et l'optimisation des conditions opératoires montre que 2 éq. sont nécessaires pour consommer totalement le substrat **11** conduisant à un mélange de trois composés **12aa/12ab/13** sont obtenus. La différence de proportion obtenue entre les composés **12aa** (26 %) et **12ab** (60 %) pourrait s'expliquer par la rapide oxydation du sulfoxyde **12aa** en sulfone **13**. A noter que l'utilisation de 4 éq. de ce réactif (entrée 2) conduit exclusivement à la sulfone **13**.

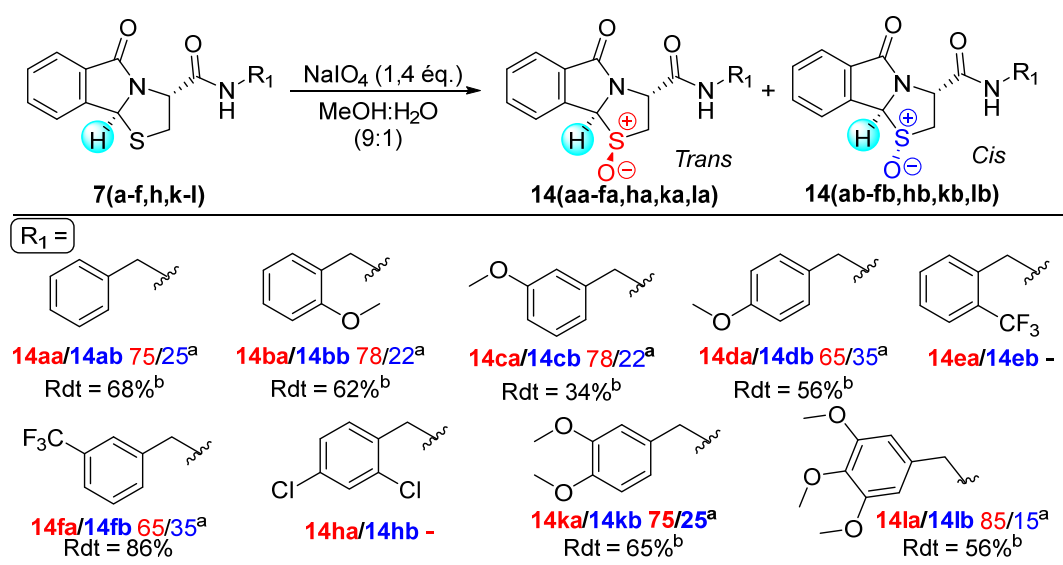
Nous avons par la suite utilisé le MMPP comme agent d'oxydation (entrée 3-5). L'utilisation de 0,5 éq. ne permet pas de consommer tout le réactif **11** et la formation du sulfoxyde **12ab** semble plus rapide car il est majoritaire. Avec 0,9 éq., on obtient un mélange de trois composés dans une proportion de **12aa/12ab/13** (20/50/30). Comme attendu, l'utilisation d'un large excès (2,3 éq.) du MMPP a permis d'obtenir uniquement **13** (entrée 6). Enfin, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et NaIO<sub>4</sub> conduisent uniquement aux composés **12aa** et **12ab** (entrées 6-8). Par contre, on observe des différences de proportions qui peuvent également s'expliquer par la différence de vitesse d'oxydation du sulfure **11**. La génération du sulfoxyde **12ab** serait plus rapide dans le cas où H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est l'agent d'oxydation.

Au vue de l'ensemble de ces résultats, nous pouvons dire que : 1) Le NaIO<sub>4</sub> est l'oxydant de choix pour la formation des sulfoxydes car en plus de sa sélectivité, la réaction est effective à température ambiante. 2) Le MMPP semble efficace pour la formation des sulfones également à température ambiante. Sur le plan pratique, l'utilisation du MMPP présente un autre intérêt lié à la séparation des produits de la réaction ; En effet, il est souvent difficile de séparer la sulfone de l'acide *m*-chlorobenzoïque formé lorsque le *m*-CPBA est utilisé.

## V.2 Scope de la réaction

### V.2.1 Les sulfoxydes

#### V.2.1.1 Résultats obtenus



<sup>a</sup> Ratios déterminés par RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Rendement global isolé après traitement aqueux.

Schéma 37 : Résultats obtenus pour l'oxydation de l'atome de soufre des composés 7a-h

Avec les meilleures conditions entre nos mains, nous avons décidé de les appliquer aux nombreuses thiazolidines de type **7** synthétisées précédemment.

Les groupes CF<sub>3</sub>- et Cl- ne sont à priori pas tolérés en position 2 de l'aromatique (composé **14e** et **14h**). En effet, l'analyse RMN <sup>1</sup>H montre des mélanges complexes. Par ailleurs, le groupement MeO- en position 2 et 3 augmente le ratio en faveur des composés *trans* **14(a,b,d,l)a** qui est meilleur que celui obtenu lorsqu'il est en position 4 et la présence des trois MeO- permet d'obtenir le meilleur excès diastéréoisomérique.

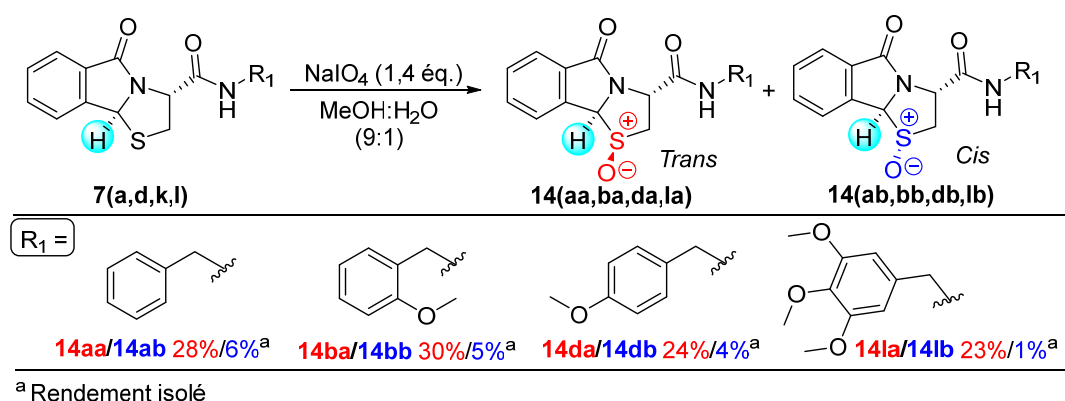


Schéma 38 : Rendements isolés après purification par chromatographie chirale supercritique

Les premiers essais de séparation des sulfoxydes diastéréoisomères n'ont pas été concluants puisque un seul des composés était isolé et une perte importante de la matière était observée. Nous avons donc envoyé les produits à l'Université de Lille afin d'effectuer une purification par chromatographie supercritique sur colonne chirale (groupe du Dr Emmanuelle LIPKA). Après séparation des produits (Schéma 38), les rendements obtenus pour le diastéréoisomère majoritaire sont compris entre 23 % et 30 % alors que ceux pour le minoritaire sont compris entre 1 % et 6 %. Ces rendements sont faibles mais nous ont permis d'effectuer des analyses RMN <sup>1</sup>H de chacun des sulfoxydes.

Ensuite nous avons envisagé l'oxydation des sulfures **9(a-f,h,k,l)** afin de mesurer l'influence du groupement méthyle présent sur la position angulaire sur la réaction d'oxydation (Schéma 39).

Selon les mêmes conditions d'oxydation que précédemment (Schéma 39), la réaction conduit à un seul diastéréoisomère avec des rendements satisfaisants compris entre 47 % et 81 %. Le cours stéréochimique de la réaction d'oxydation peut s'expliquer par le modèle de

Cram dans lequel l'approche de l'agent d'oxydation se fait du côté le moins encombré. La configuration entre l'oxygène et le groupe méthyle serait alors en *trans*.

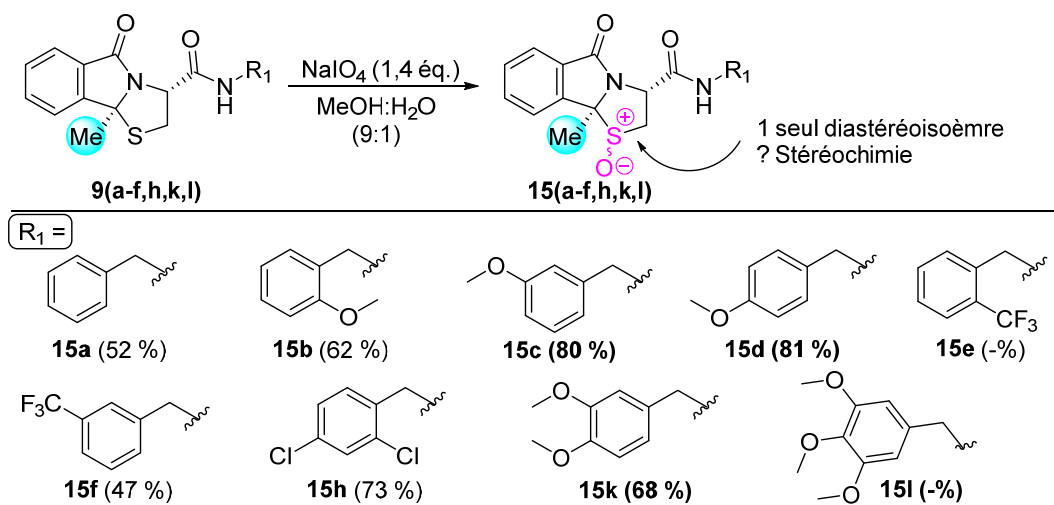


Schéma 39 : Rendements obtenus pour l'oxydation de l'atome de soufre des composés 8a-h

### V.2.1.2 Détermination de la configuration de l'atome de soufre

Une analyse par rayons X (Schéma 40) d'un dérivé **15a** nous a permis de confirmer cette hypothèse si on considère que le comportement du cristal en solution est identique que celui à l'état solide.

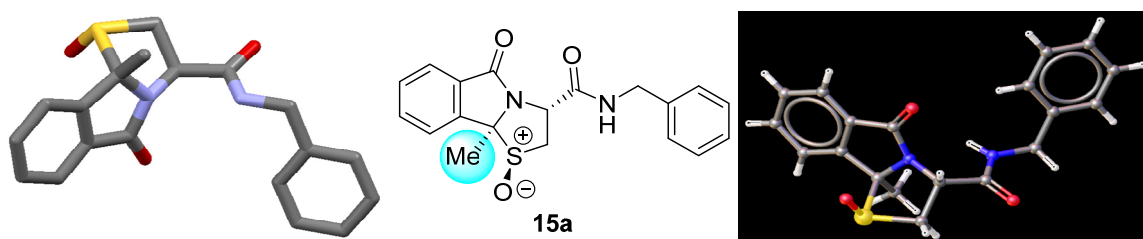


Schéma 40 : Confirmation par rayons X de la structure du composé 15a

La réaction d'oxydation semble être impactée par l'encombrement stérique. Dans le cas où R = H, l'encombrement est moindre comparé au méthyle, et par conséquent nous observons la formation de deux sulfoxydes avec l'un des sulfoxydes qui est néanmoins majoritaire. Etant donné que nous obtenons uniquement le sulfoxyde dont l'oxygène se situe en configuration *trans* par rapport au méthyle, nous avons par extrapolation considéré que dans le cas de R = H, le sulfoxyde majoritaire correspondrait au produit pour lequel H est situé en configuration *trans* de l'oxygène (Schéma 41).

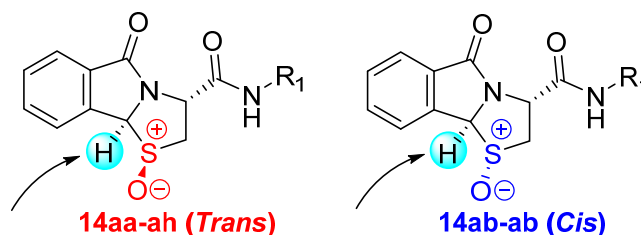


Schéma 41 : Structures des sulfoxydes en série hydrogène « H »

Sur la base de cette extrapolation, les spectres RMN  $^1\text{H}$  des sulfoxydes obtenus après séparation ont été dépouillés et ont permis d'attribuer les protons angulaires (Tableau 4). L'analyse des spectres RMN $^1\text{H}$  montre que le proton situé en position angulaire des composés *trans* est plus déblindé que celui des composés *cis* (Tableau 4). On peut alors émettre l'hypothèse qu'une corrélation existe entre déplacement chimique et configuration relative du proton par rapport à l'oxygène.

Produit	H <sub>5</sub> (Majoritaire)	H <sub>5</sub> (Minoritaire)
<b>14a</b>	<b>(14aa)</b> 5,74 ppm	<b>(14ab)</b> 5,59 ppm
<b>14b</b>	<b>(14ba)</b> 5,71 ppm	<b>(14bb)</b> 5,51 ppm
<b>14d</b>	<b>(14da)</b> 5,72 ppm	<b>(14db)</b> 5,58 ppm
<b>14l</b>	<b>(14la)</b> 5,75 ppm	<b>(14lb)</b> 5,71 ppm
<b>12</b>	<b>(12a)</b> 5,57 ppm <sup>a</sup>	<b>(12b)</b> 5,41 ppm <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dans les conditions où NaIO<sub>4</sub> est utilisé avec ratio 1:1

Tableau 4 : Déplacement chimique du proton angulaire dans chacun des diastéréoisomères

L'étude du spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange **12aa** et **12ab** permet alors de conclure que **12aa** (plus déblindé) correspond bien au composé dont l'oxygène et le proton sont de configuration relative *trans* alors que **12ab** (H moins déblindé) correspond à la configuration relative *cis*. Ce constat permet alors de confirmer les structures proposées lors de l'étape d'optimisation des conditions.

### V.2.1.3 Mécanisme

Ruff et *al.* étudient en 2009 le mécanisme de la réaction d'oxydation des sulfures en sulfoxydes par des périodates à l'aide de calculs DFT.<sup>299</sup> Le mécanisme proposé stipule que l'oxygène du périodate attaque perpendiculairement le plan contenant l'enchaînement C-S-C. De plus, l'état de transition présente un enchaînement linéaire S $\cdots$ O $\cdots$ I. Les sulfures sont alors

<sup>299</sup> F. Ruff, A. Fábíán, Ö. Farkas, Á. Kucsman, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 2102–2111.

donneurs d'électrons et les périodates sont accepteurs d'électrons. Au vu de cette étude, nous avons proposé le mécanisme mentionné sur le schéma 42.

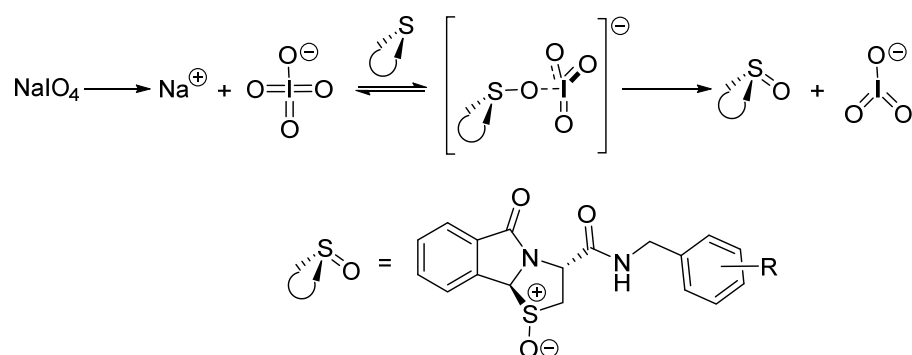


Schéma 42 : Mécanisme d'oxydation du soufre par le périodate de sodium

#### V.2.1.4 Conclusion

Pour conclure, le périodate de sodium nous a permis d'obtenir les produits de la série **14** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères et les produits **15** sous forme d'un seul diastéréoisomère. La sulfoxydation est bien diastéréosélective et elle est contrôlée par le groupement situé sur la position angulaire au nouveau de l'isoindolone.

#### V.2.2 Les sulfones

Nous avons mis en place une méthode permettant l'obtention unique de sulfones lors de l'optimisation de la réaction d'oxydation. Nous allons l'appliquer aux substrats synthétisés précédemment lors de l'amidation.

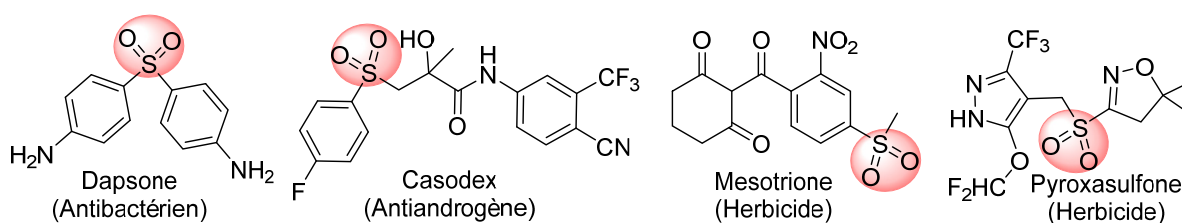


Schéma 43 : Exemples de composés d'intérêts contenant la fonction sulfone

Les composés contenant une fonction sulfone sont importants dans le domaine pharmaceutique et agrochimique (Schéma 43). Ces derniers sont exemplifiés par Dapsone, d'une part, un antibiotique<sup>300</sup> utilisé pour le traitement de la lèpre et Casodex est utilisé dans le traitement du cancer de la prostate.<sup>301</sup> D'autre part, Mésotrione est un herbicide

<sup>300</sup> G. Kannan, J. Vasantha, Nv. Rani, P. Thennarasu, K. Kousalya, P. Anuradha, C. Reddy, *Indian J. Pharm. Sci.* **2009**, *71*, 456–460.

<sup>301</sup> J. L. Beebe-Dimmer, J. J. Ruterbusch, L. C. Bylsma, C. Gillezeau, J. Fryzek, N. M. Schultz, S. C. Flanders, A. Barlev, E. Heath, R. G. W. Quek, *Adv. Ther.* **2018**, *35*, 1438–1451.



développé dans les années 2000 par Zeneca<sup>302</sup> et est toujours commercialisé aujourd'hui sous le nom de Callisto par Syngenta. Quant au Pyroxysulfone, c'est un herbicide qui est commercialisé sous le nom de Zidua® par BASF.

Par application des conditions opératoires déterminées lors de l'optimisation pour l'obtention sélective des sulfones, la sulfonation de plusieurs sulfures **7** (R = H) et **9** (R = CH<sub>3</sub>) synthétisés précédemment a été réalisée par le MMPP dans le MeOH comme décrit sur le Schéma 44.

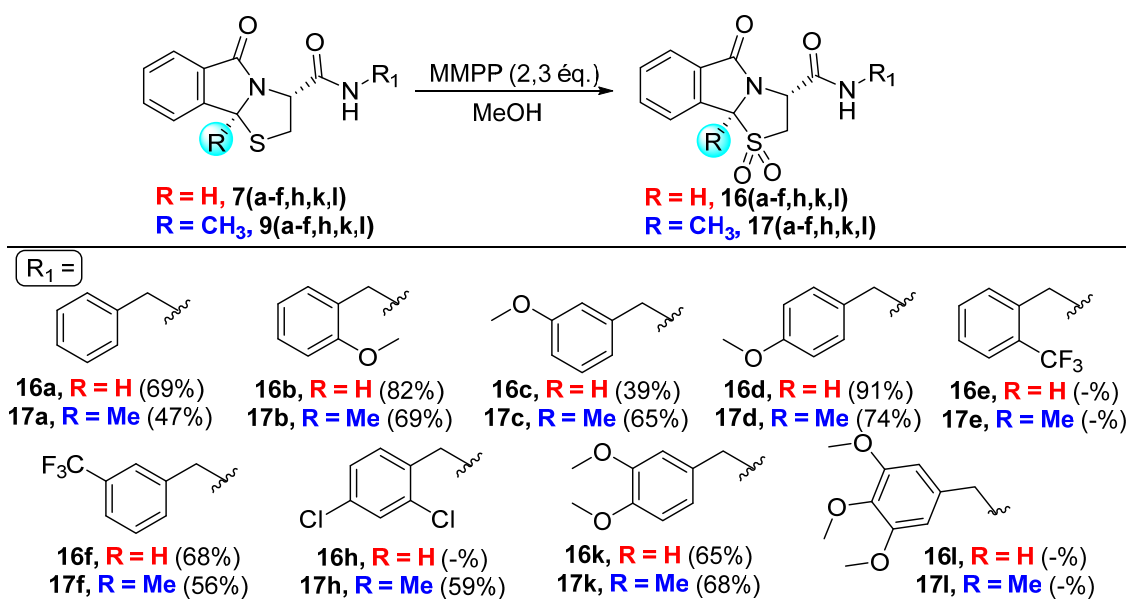


Schéma 44 : Rendements obtenus pour les sulfones de la série 16 et 17

Treize nouvelles sulfones ont été synthétisées de façon sélective en employant 2,3 équ. de MMPP dans le MeOH à température ambiante. La réaction est simple d'utilisation et les rendements obtenus pour la sulfonation après 16 h de réaction sont compris entre 39 % et 91 % pour la série **16** ou R = H, et entre 47 % et 74 % pour la série **17** où R = CH<sub>3</sub>. A signaler que les produits **16e** (2-CF<sub>3</sub>-Bn), **16h** (2,4-ClBn), et **16l** (3,4,5-MeOBn), n'ont pas été isolés avec une pureté suffisante.

### V.3 Analyse des spectres RMN du proton

Il est parfois difficile de discerner un sulfoxyde d'une sulfone par analyse RMN du proton. Afin de confirmer les structures obtenues nous avons analysé les spectres de ceux-ci et nous

<sup>302</sup> G. Mitchell, D. W. Bartlett, T. E. Fraser, T. R. Hawkes, D. C. Holt, J. K. Townson, R. A. Wichert, *Pest Manag. Sci.* **2001**, *57*, 120–128.

avons comparé les valeurs obtenues avec celles de la littérature pour des structures proches (Cooper, 1970).<sup>303</sup>

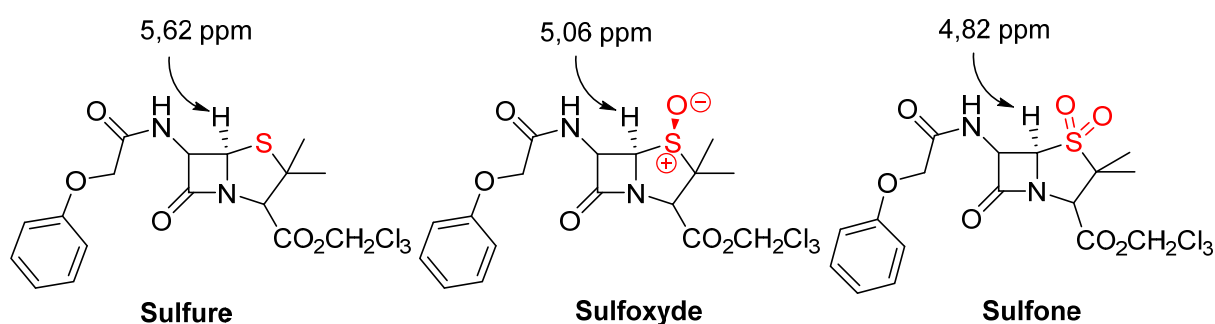


Schéma 45 : Déplacement des protons angulaires des dérivés de la pénicilline étudiés par Cooper et *al.*<sup>303</sup>

D'après ce résultat (Schéma 45), on peut constater que plus l'atome de soufre est oxydé, plus le déplacement du proton angulaire est blindé. Ce constat démontre que le doublet de l'azote est délocalisé vers les groupements électroattracteurs sulfoxydes et sulfones et qu'il est moins impliqué dans la délocalisation de la fonction amide. Ces déplacements chimiques des protons angulaires en fonction du degré d'oxydation du soufre est un indicateur sur la réactivité des produits de type thiazolidine fusionnée à un lactame.

Le tableau 5 rassemble les valeurs obtenues pour nos composés. Nous avons choisi de mettre dans le tableau uniquement les cas où nous avons synthétisé les trois familles de composés dont la structure varie uniquement au niveau de l'oxydation de l'atome de soufre.

Produit <b>x</b>	Sulfure <b>7x</b>	Sulfoxyde <b>14xa/14xb</b>	Sulfone <b>16x</b>
<b>a</b>	5,92 ppm	5,74 / 5,59 ppm	5,66 ppm
<b>b</b>	5,91 ppm	5,71 / 5,51 ppm	5,62 ppm
<b>d</b>	5,88 ppm	5,72 / 5,58 ppm	5,65 ppm

Tableau 5 : Valeurs des déplacements RMN du proton angulaire

Ces résultats nous montrent que nous avons la même tendance que celle décrite par Cooper.<sup>303</sup> En effet, le déplacement chimique correspondant au H angulaire de nos molécules diminue en fonction du degré d'oxydation de l'atome de soufre. Cette étude nous a permis de confirmer également que l'oxydation par le NaIO<sub>4</sub> conduit aux sulfoxydes et celle par le MMPP permet bien la formation des sulfones.

<sup>303</sup> R. D. G. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5010–5011.

On s'est intéressé ensuite au comportement des groupements méthyles des pénicillines élaborées par le groupe de Cooper. Dans ce cas, il faut noter que la position des groupes méthyles sont certes en position  $\alpha$  du soufre mais ne sont pas en position angulaire comme c'est le cas pour nos séries (Schéma 46).

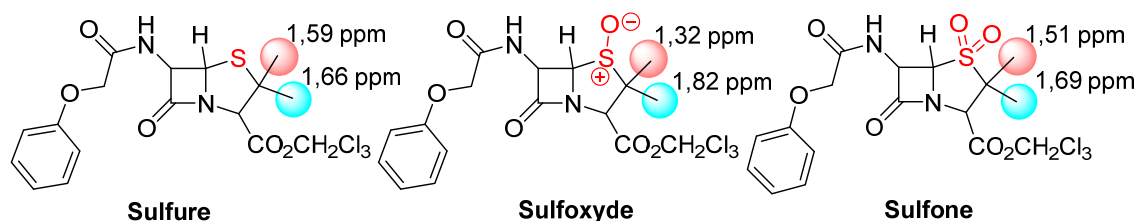


Schéma 46 : Valeurs des déplacements RMN des groupements méthyles des pénicillines

Les déplacements des signaux correspondants aux méthyles sont affectés uniquement dans le cas des sulfoxydes (Schéma 46) et ceci quel que soit le groupe méthyle. La différence du déplacement chimique ( $\delta$ ) des deux méthyles suggère que le méthyle « en bleu » se trouve du même côté que l'oxygène.

Malgré les différences structurales avec les nôtres soulignées, ceci doit nous permettre de prédire que le méthyle sera blindé dans le cas des sulfoxydes par rapport aux sulfures et aux sulfones. Le tableau 6 rassemble les valeurs des déplacements chimiques ( $\delta$ ) des méthyles en fonction du degré d'oxydation de l'atome de soufre. Comme précédemment, nous nous sommes intéressés au cas où nous avons synthétisé les trois composés dont la structure varie uniquement au niveau de l'atome de soufre.

Produit x	Sulfure <b>9x</b> ( $\delta$ )	Sulfoxyde <b>15x</b> ( $\delta$ )	Sulfone <b>17x</b> ( $\delta$ )
<b>a</b>	1,89 ppm	1,78 ppm	1,97 ppm
<b>b</b>	1,84 ppm	1,72 ppm	1,89 ppm
<b>c</b>	1,91 ppm	1,78 ppm	1,99 ppm
<b>d</b>	1,88 ppm	1,77 ppm	1,97 ppm
<b>f</b>	1,90 ppm	1,78 ppm	1,96 ppm
<b>h</b>	1,87 ppm	1,77 ppm	1,95 ppm
<b>k</b>	1,88 ppm	1,78 ppm	1,97 ppm

Tableau 6 : Déplacements RMN des protons du méthyle angulaire

Comme attendu, le déplacement du méthyle du sulfoxyde est blindé par rapport à celui du sulfure correspondant. Ceci peut s'expliquer également par la délocalisation du doublet de l'azote vers l'atome de soufre qui enrichit la position angulaire. De plus, le déplacement du groupement méthyle est peu affecté entre le sulfure et la sulfone.

Pour conclure sur cette partie, les déplacements chimiques ( $\delta$ ) des protons ou des méthyles angulaires en fonction du degré d'oxydation de l'atome de soufre sont en accord avec l'étude réalisée par Cooper sur des structures proches. Elle permet de confirmer les structures obtenues et valide les stratégies de synthèse utilisées pour obtenir sélectivement les sulfoxydes ou sulfones. Par ces déplacements et fluctuations, nous pouvons également discriminer plus aisément les sulfoxydes et les sulfones.

#### V.4 Conclusion sur l'oxydation du soufre

Nous avons au cours de notre étude d'oxydation de l'atome de soufre incorporé au noyau thiazolidine, développé deux approches afin de synthétiser de façon sélective des sulfoxydes et des sulfones. De plus, la méthode développée pour la formation des sulfoxydes est diastéréosélective. Les valeurs des excès énantiomériques dépendent du groupement situé en position angulaire. Le groupement méthyle conduit à des excès diastéréoisomériques égaux à 100 % en faveur du composé de configuration relative *cis* entre le groupement méthyle et l'oxygène de la fonction sulfoxyde.

### VI. Conclusion générale

A travers ce chapitre, nous avons étudié la réaction d'amidation de la fonction ester sur des plateformes tricycliques telles que l'éthyle 5-oxo-2,3,5,9*b*-tétrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxylate (**4**) et l'éthyle 9*b*-méthyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tétrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxylate (**5**). Ces derniers sont obtenus à chaud par cycloaddition de Meyers au départ de dérivés dicarboxylés aromatiques et de la *L*-cystéine sous forme ester considérée à la fois comme source de la chiralité et de la future fonctionnalité *N,S*-acétalique.

Nous avons mis en évidence que ce type de substrats peut être très facilement transformé en amides correspondants sans catalyseur si solvant et à température ambiante et nous a permis de synthétiser une vingtaine de nouveaux produits. Nous avons ensuite utilisé ces produits afin d'explorer la réactivité de l'atome de soufre du cycle thiazolidine. Nous avons alors mis en place deux méthodes. L'oxydation par  $\text{NaIO}_4$  a permis d'accéder aisément aux sulfoxydes et la présence d'un centre asymétrique en position  $\alpha$  de l'atome de soufre rend la réaction diastéréosélective. La deuxième méthode d'oxydation du sulfure en sulfone a été réalisée avec succès avec le MMPP en excès.

Au cours de ces études, nous avons généré 15 sulfoxydes et 13 sulfones. Les produits obtenus présentent des similitudes avec des inhibiteurs de la farnésyltransférase FTI-277 et C-AMBA-A dont les structures sont mentionnées sur le schéma 47.<sup>304</sup>

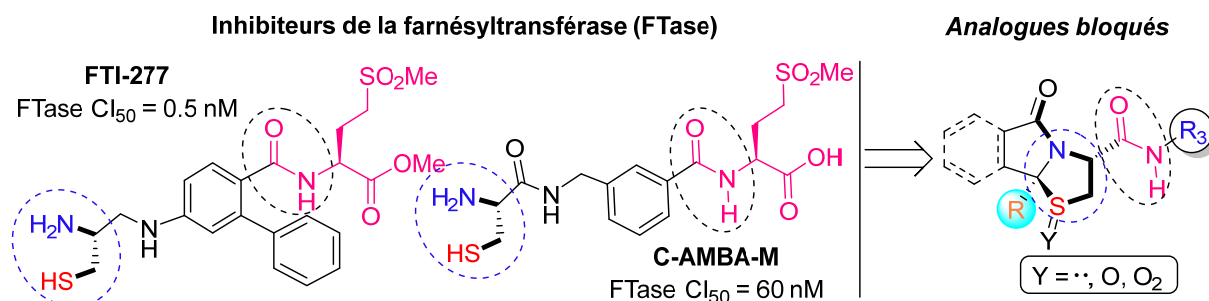


Schéma 47 : Similitude entre des inhibiteurs de la farnésyl transférase et nos molécules

En effet, ils possèdent deux fonctionnalités communes importantes : l'amide et l'aminothiols. Ces structures sont d'autant plus intéressantes que le fragment aminothiols est présent sous forme bloquée dans le cycle thiazolidine (Schéma 47). Nous avons alors décidé d'évaluer biologiquement nos molécules sur la farnésyltransférase (FTase) grâce à une collaboration établie maintenant de longue date entre notre équipe de l'URCOM (Prof. Adam Daïch) et celle du Dr. Alina Ghinet et Prof. Benoît Rigo (HEI de l'YNCREA Hauts-de-France). Les résultats obtenus avec ces produits ainsi que la description de la cible seront détaillés dans le chapitre 4 de la partie II.

<sup>304</sup> J. Wang, X. Yao, J. Huang, *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 841–854.

## Chapitre II : Transposition de Morin

### I. Réaction de Morin classique en deux étapes à partir de pyrrolothiazolidines

L'objectif premier de ce chapitre est d'étudier l'extension du cycle thiazolidine-oxyde contenu dans un système fusionné à un lactame vers des 1,4-thiazines (Schéma 48).

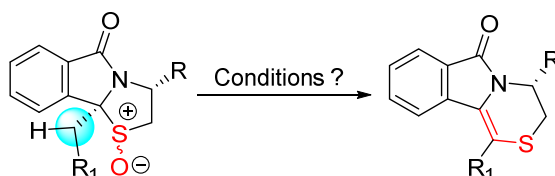


Schéma 48 : Objectif premier de ce chapitre

#### I.1 Preuve du concept et optimisation des conditions

##### I.1.1 Premiers essais

Pour des raisons de simplicité, nous avons choisi dans un premier temps un substrat modèle au départ de **5** obtenu dans le chapitre précédent. Le sulfoxyde **18** nécessaire a été obtenu par sulfoxydation conformément aux conditions développées précédemment employant  $\text{NaIO}_4$  dans le MeOH et a été isolé avec un rendement de 77 % (Schéma 49).

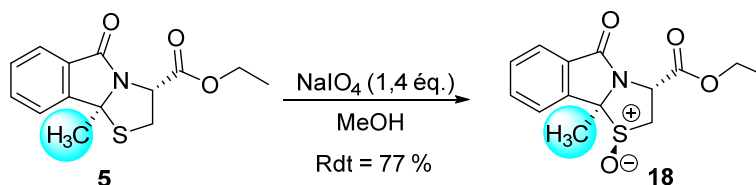


Schéma 49 : Synthèse du substrat modèle, le sulfoxyde **18**

Le sulfoxyde **18** facilement accessible en deux étapes a été traité ensuite dans des conditions classiques de Morin inspirées des travaux de Freed et *al.*<sup>305</sup> (Schéma 50).

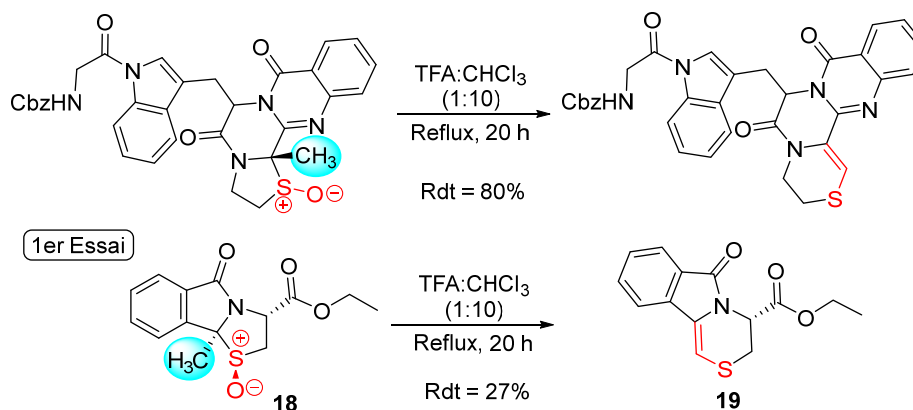


Schéma 50 : Exemple de réaction de Morin publiée par Freed et premier essai réalisé avec le substrat **18**

<sup>305</sup> J. D. Freed, D. J. Hart, N. A. Magomedov, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 839–852.

Dans ces conditions acides, on obtient le produit escompté **19** avec un rendement uniquement de 27%. Ce premier essai permet de confirmer la faisabilité de la réaction néanmoins, les conditions nécessitent une optimisation.

### I.1.2 Optimisation des conditions

Les résultats obtenus lors de l'optimisation à 80 °C sont résumés dans le tableau 7.

Entrée	Acide	Solvant	Temps	Produit <b>19</b> : Rdt (%)
1	TFA:CHCl <sub>3</sub> (1:10)	-	16 h	27 %
2	TFA:CHCl <sub>3</sub> (1:10)	-	48 h	28 %
3	TFAA:CHCl <sub>3</sub> (1:1)	-	2 h	85 %
<b>4</b>	<b>TFAA:CHCl<sub>3</sub> (1:10)</b>	-	<b>2 h</b>	<b>88 %</b>
5	Ac <sub>2</sub> O:CHCl <sub>3</sub> (1:1)	-	2 h	54 %
6	AlCl <sub>3</sub> (10 mol%)	ACN	48 h	32 %
7	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10 mol%)	ACN	24 h	Conversion incomplète
8	FeCl <sub>2</sub> (10 mol%)	ACN	16 h	-
9	FeCl <sub>3</sub> (10 mol%)	ACN	16 h	47 %
<b>10</b>	<b>ZrCl<sub>4</sub> (10 mol%)</b>	<b>ACN</b>	<b>16 h</b>	<b>76 %</b>

Tableau 7 : Optimisation des conditions pour la formation de la 1,4-thiazine **19** à partir du sulfoxyde **18**

Le premier résultat obtenu est rappelé dans l'entrée 1 du tableau 7. Augmenter la durée de réaction (48 h au lieu de 16 h, entrée 2) n'apporte aucun changement au rendement de la réaction. Inspiré par les différents agents d'activation utilisés dans la littérature, nous avons substitué le TFA par le TFAA. Ce changement a permis d'obtenir de bons rendements (85 % et 88 %) quel que soit le ratio par rapport au chloroforme (entrées 3 et 4). L'anhydride acétique conduit quant à lui à un rendement moyen de 54 % (entrée 5).

Curieux de connaître le comportement de certains acides de Lewis utilisés classiquement dans le groupe, vis-à-vis de cette réaction, nous avons utilisé ensuite AlCl<sub>3</sub>, Bi(OTf)<sub>3</sub>, (FeCl<sub>2</sub>)-fer (II), (FeCl<sub>3</sub>)-fer (III) et enfin ZrCl<sub>4</sub> avec une charge catalytique de 10 mol% dans l'acétonitrile. Le meilleur rendement de 76 % est obtenu avec ZrCl<sub>4</sub> (entrée 10). Il est intéressant de noter que FeCl<sub>2</sub> ne permet pas la réaction contrairement au FeCl<sub>3</sub> pour lequel la réaction s'est produite mais avec un rendement qui reste moyen de 47 % (entrée 9). Etant satisfait des résultats obtenus avec l'acide de Lewis ZrCl<sub>4</sub>, un catalyseur propre, bon marché et très facile à mettre en œuvre, on a décidé de l'utiliser dans la suite de nos investigations sur d'autres substrats. Il est à noter que le degré d'hydratation de cet acide de Lewis ne pose pas de problème quant au déroulement de la réaction.

### I.1.3 Mécanisme proposé du réarrangement de Morin en série isoindolinthiazolidine

Le tétrachlorure de zirconium  $ZrCl_4$  est un acide de Lewis oxophile. Par conséquent, le composé **A** représente les deux points de coordination possibles du zirconium. Le premier se situe entre les deux groupements carbonyles et le deuxième se situe au niveau de l'atome d'oxygène de la fonction sulfoxyde (Schéma 51).

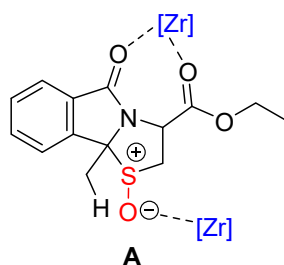


Schéma 51 : Deux sites possibles de coordination

Pour simplifier, nous choisissons de décrire le mécanisme avec  $ZrCl_4$  qui se coordine au niveau de l'atome d'oxygène de la fonction sulfoxyde (Schéma 52) même si plusieurs voies sont possibles. Inspirés des travaux portant sur la réaction de déoxygenation d'époxyde à l'aide de ce catalyseur (Firouzabadi, 2005),<sup>306</sup> on propose un mécanisme dans lequel la catalyse est initiée par  $ZrCl_4$  lui-même puis par l'oxyde de chlorure de zirconium formé  $ZrOCl_2$  dans une séquence catalytique coopérative en plusieurs étapes.

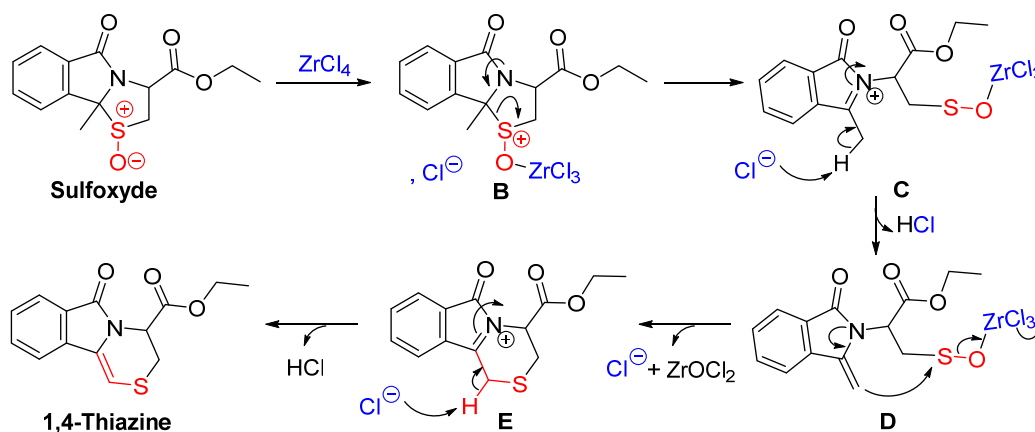


Schéma 52 : Première étape du mécanisme avec  $ZrCl_4$

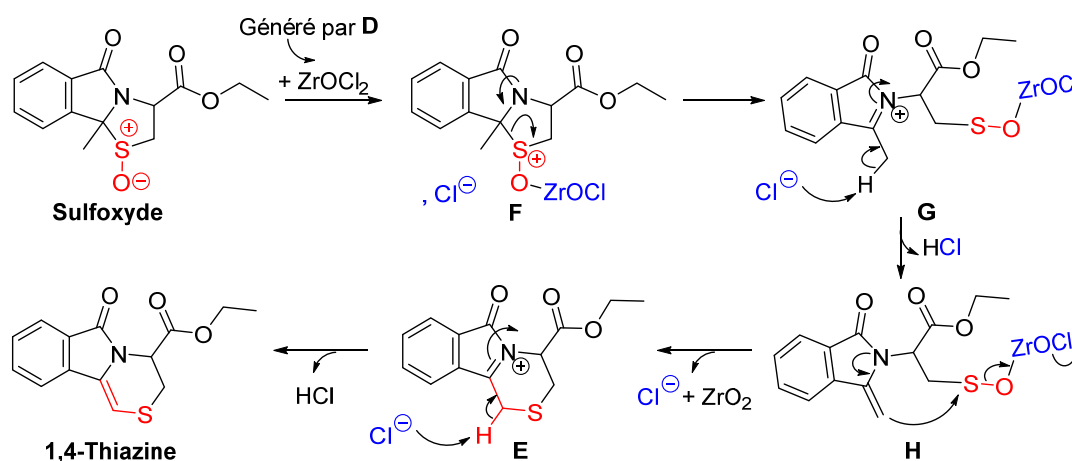
Après activation de la fonction sulfoxyde par  $ZrCl_4$  en **B**, le retour du doublet de l'azote entraîne l'ouverture du cycle thiazolidine formant l'ion *N*-acyliminium intermédiaire **C**. Le proton disponible au niveau du méthyle est désormais très acide et la basicité de l'anion chlorure suffit à le déprotoner de façon à former l'énamide **D** jamais isolé sous forme libre

<sup>306</sup> H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Jafarpour, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4107–4110.



du milieu réactionnel. La délocalisation du doublet de l'azote entraîne alors une thia-cyclisation entre la double liaison et l'atome de soufre conduisant à l'ion *N*-acyliminium quaternaire rare **D**, ainsi qu'à la génération de l'oxyde de chlorure de zirconium et l'ion chlorure qui par déprotonation conduit à la 1,4-thiazine recherchée (Schéma 52).

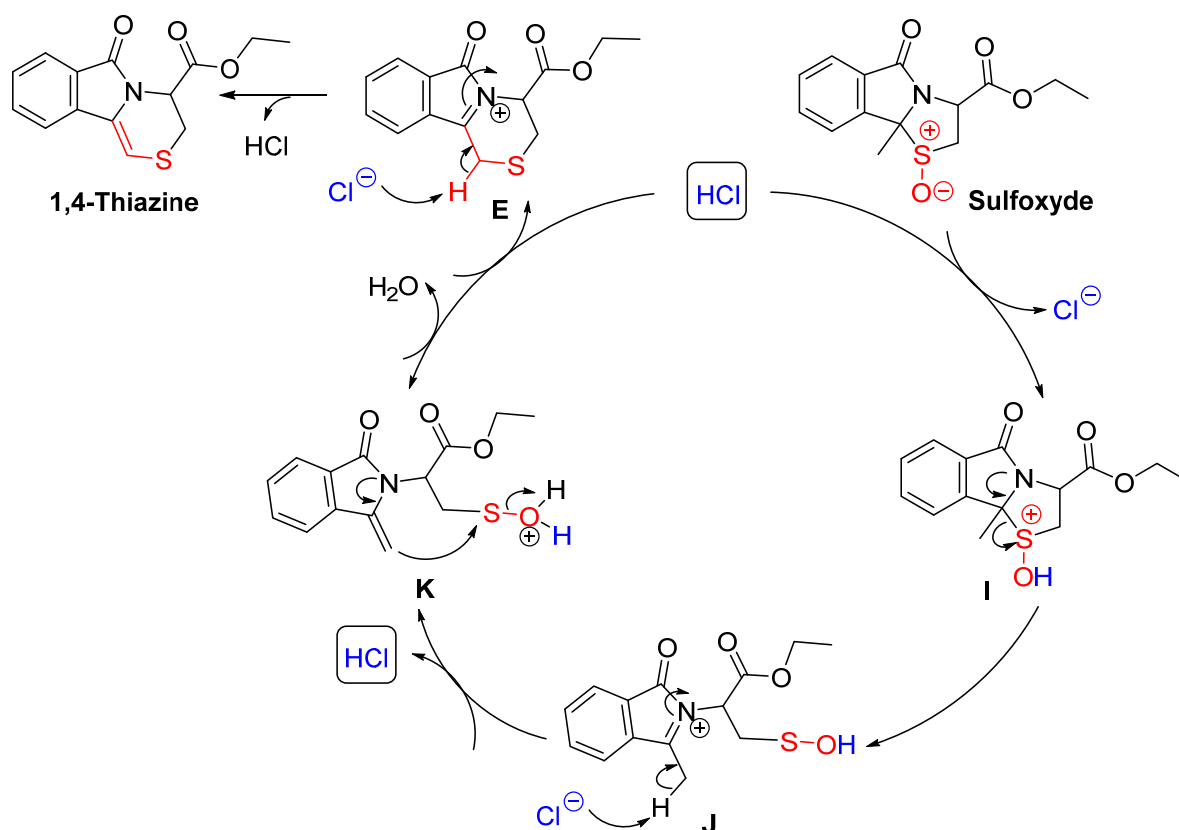
Ce mécanisme pourrait expliquer la réaction dans le cas où le tétrachlorure de zirconium ( $ZrCl_4$ ) est utilisé en quantité stœchiométrique. Hors, dans notre cas, seuls 10 mol% du catalyseur suffisent. Dans cette perspective, nous proposons alors pour la suite deux scénarios possibles qui pourraient avoir lieu de façon compétitive. En effet, d'après les travaux de Firouzabadi,<sup>364</sup>  $ZrOCl_2$  peut à nouveau catalyser la réaction (Schéma 53).



Il s'agit d'une séquence similaire qui va générer à cette fois-ci  $ZrO_2$  qui n'est plus actif d'un point de vue catalytique. Si on s'arrêtait à ce stade des considérations, seuls 0,5 équivalent de  $ZrCl_4$  seraient nécessaires au déroulement de la réaction. Ce constat permet d'envisager l'implication probable d'un réactif supplémentaire, l'acide chlorhydrique formé également lors des premières étapes des deux Schémas 52 et 53 et 54.

L'implication de 3 espèces ( $ZrCl_4$ ,  $ZrOCl_2$  et HCl) pourrait permettre d'expliquer la formation selon une réaction cascade de la 1,4-thiazine au départ du sulfoxyde *N,S*-acétalique fusionné dans les conditions catalytiques.

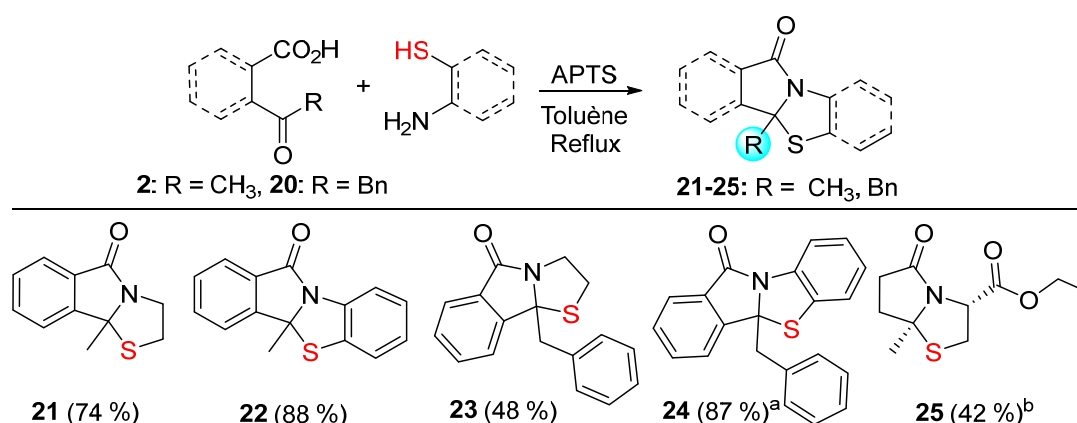
Enfin, ces trois propositions étayées dans les Schémas 52 et 53 et 54 peuvent avoir lieu en parallèle et des calculs DFT seraient absolument nécessaires afin d'affiner cette proposition.

Schéma 54 : Mécanisme proposé pour la réaction d'extension du cycle catalysée par  $ZrCl_4$ 

## I.1.4 Scope de la réaction

### I.1.4.1 Synthèse de matières premières

Afin d'étudier la réactivité de ces systèmes *N,S*-acétaliques inédits vis-à-vis de la transposition de Morin, différents substrats structurellement différents ont été synthétisés par la mise en œuvre également de la cyclocondensation de Meyers (Schéma 55).



<sup>a</sup> Conditions utilisées dans ce cas: Et<sub>3</sub>N, Xylène.

<sup>b</sup> Obtenu à partir de l'ester éthylique de la *L*-cystéine.

Schéma 55 : Synthèse de quatre nouveaux dérivés de la pyrrolothiazine 21-25

Les produits **21** à **25** sont obtenus en utilisant l'APTS dans le toluène à reflux avec des rendements compris entre 42 % et 88 %. Les produits **23** et **24** vont notamment nous permettre d'étudier l'impact du groupement R situé en position angulaire sur la réaction. En effet, nous cherchons à savoir si l'extension du cycle est limitée au groupement méthyle ou s'il généralisable à d'autres groupes tels que le groupe benzyle. Ce dernier présente des protons plus acides que ceux du groupe CH<sub>3</sub> (Schéma 55).

### 1.1.4.2 La réaction de Morin en 2 étapes

#### 1.1.4.2.1 Formation des sulfoxydes

Les conditions décrites précédemment avec le périodate de sodium dans le méthanol sont employées pour oxyder les sulfures **21-25** (Schéma 56).

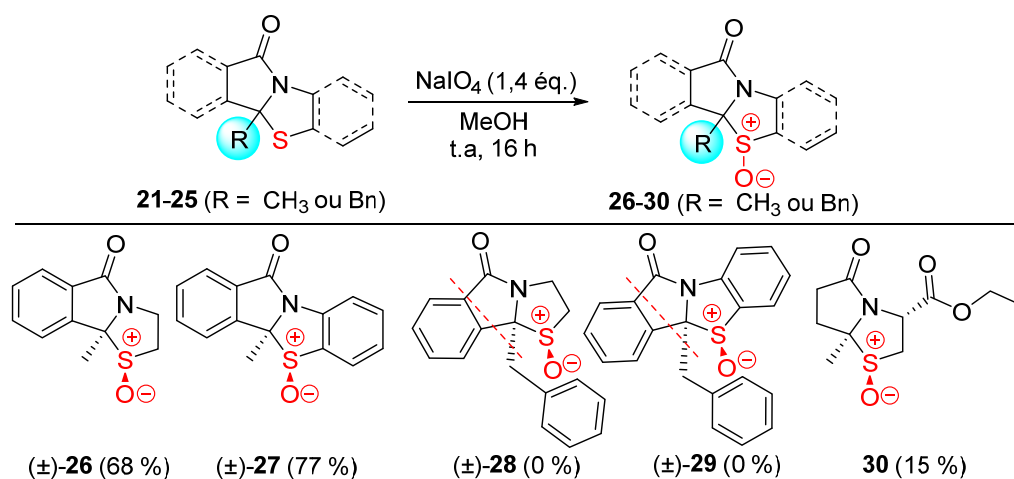


Schéma 56 : Résultats obtenus pour l'oxydation des sulfures 21-25

Les produits **26** et **27** racémiques sont obtenus avec des rendements satisfaisants de 68% et 77 %, respectivement. Cependant, les produits **28** et **29** n'ont pas été isolés quelles que soient les modifications apportées aux conditions expérimentales. Le groupe benzyle semble bloquer la réaction d'oxydation de l'atome de soufre confirmant ainsi la grande sensibilité de la position angulaire à l'encombrement.

Quant au produit **30** il a été isolé avec un très faible rendement de 15 % et il n'a pas été possible de l'engager dans l'étape suivante. Il est également intéressant de noter que le spectre RMN <sup>1</sup>H de ce dernier décrit un seul et unique produit en accord avec la diastéréosélectivité de l'oxydation dès lors qu'un groupe méthyle au minimum est présent sur le carbone angulaire. Plus largement, on en déduit alors par extrapolation de la discussion précédente que le méthyle des produits obtenus est de configuration relative *trans* avec le

soufre. On décide alors dans la suite d'utiliser les conditions choisies lors de l'optimisation de la transposition de Morin afin de savoir si ces sulfoxydes polycycliques permettent l'extension du cycle thiazolidine et par conséquent sont des bons candidats pour cette réaction.

#### 1.1.4.2.2 Formation du motif 1,4-thiazine

Les sulfoxydes ainsi obtenus **26**, **27** ainsi que **15h** sont alors traités dans les conditions de la transposition utilisant le tétrachlorure de zirconium.

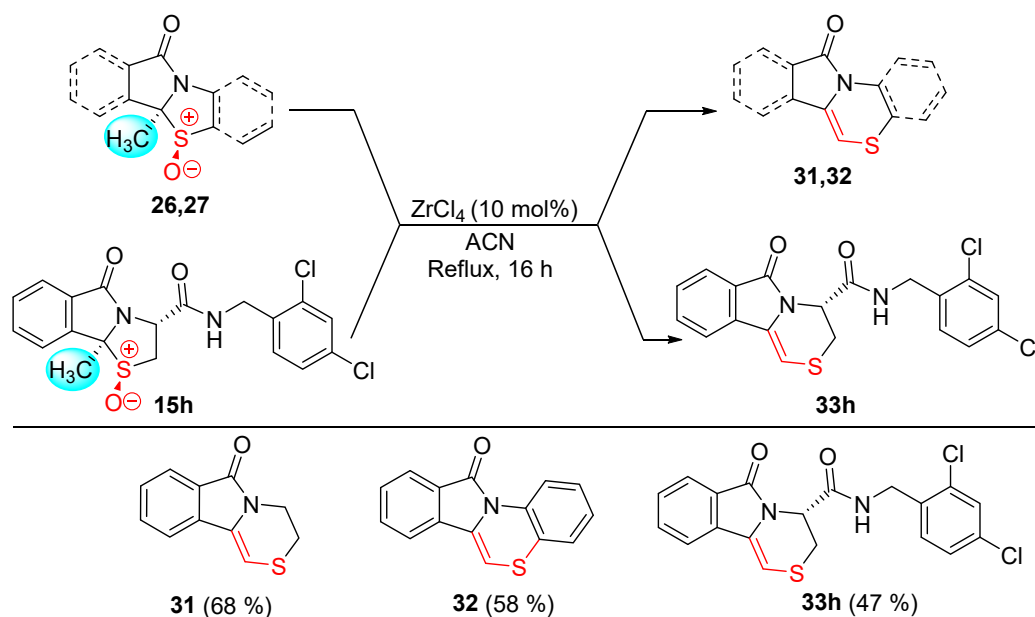


Schéma 57 : Résultats obtenus pour la formation du cycle thiazine

On obtient les trois produits souhaités **31**, **32** et **33h** avec des rendements respectifs de 68 %, 58 % et 47 % (Schéma 57). La formation du produit **31** montre que la présence de deux groupes carbonyles n'est pas nécessaire à la réaction. Dans ce cas, la coordination permettant la réaction implique bien l'oxygène de la fonction sulfoxyde comme évoqué précédemment dans les Schémas 52 et 53 et 54 et le réarrangement de Morin est à priori limité par la première étape d'oxydation. Celle-ci semble dépendre du substrat car l'oxydation de certains produits n'a pas été possible ou a été réalisée avec de faibles rendements.

De plus, on ne peut donc pas juger du caractère stéréospécifique de la réaction ou non car nous ne disposons pas à ce stade de sulfoxydes de configuration *cis*.

#### 1.1.5 Conclusion

Sur les six sulfoxydes envisagés nous avons réussi à obtenir quatre 1,4-thiazines. Les rendements globaux sur les deux étapes sont compris entre 36 % et 59 % et ne semblent pas

être influencés par le rendement de la première étape de sulfoxydation ou celui de la deuxième étape de manière homogène (Schéma 58).

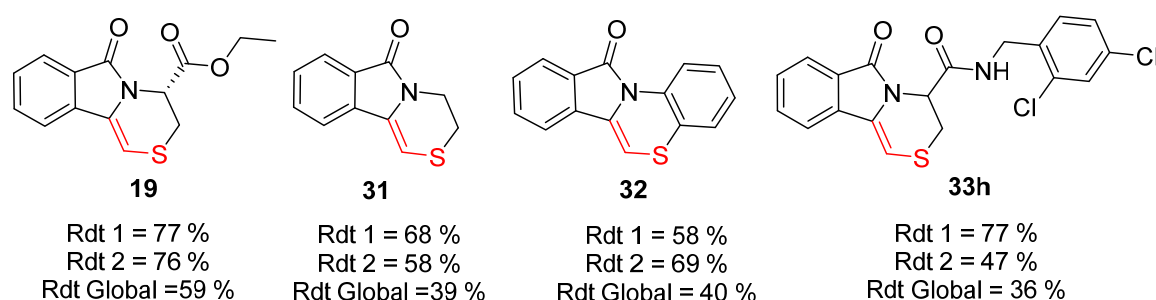


Schéma 58 : Bilan des résultats obtenus lors de la réaction de Morin en deux étapes

On peut voir qu'en deux étapes, les rendements globaux sont corrects pour le composé **19** et plus faibles pour les composés **31**, **32** et **33h**. Dans les cas où l'oxydation est possible, les produits obtenus sont présents sous forme d'un seul diastéréoisomère *trans* (sulfoxyde et groupe angulaire).

Néanmoins, les difficultés rencontrées lors de la formation des sulfoxydes rendent le processus de Morin peu exploitable. Sa généralisation à la série des pyrrolidinones (sulfoxyde **30** par exemple) semble difficile à mettre en œuvre. Nous envisageons alors de développer une méthode en une seule étape qui permettrait d'éviter la formation des sulfoxydes intermédiaires qui semblent problématiques dans certains cas.

## 1.2 Conclusion sur la première partie concernant la réaction de Morin

Dans la perspective d'une transposition en deux étapes passant classiquement par les sulfoxydes, nous avons pu développer une méthode innovante utilisant un acide de Lewis comme agent d'activation ( $ZrCl_4$ ) des sulfoxydes qui n'a jamais été proposée dans la littérature pour ce type de réaction. Cependant, cette méthode semble limitée à certains types de substrats. En effet, les expériences réalisées nous permettent d'incriminer la première étape qui consiste à former les sulfoxydes.

Nous avons donc pu grâce à cette étude tirer des enseignements positifs et nous avons envisagé de développer une stratégie de synthèse directement à partir des sulfures sans passer par les sulfoxydes. Le but étant d'élargir le scope de la réaction de Morin et mettre à disposition une approche simple, rapide et élégante de transposition des *N,S*-acétals cycliques fusionnés ou non.

## II. Réaction de Morin en une étape à partir de pyrrolothiazolidines

Compte tenu des limitations rencontrées précédemment, notamment par l'impossibilité d'oxyder certains sulfures en sulfoxydes, nous avons envisagé la réaction directement à partir des sulfures.

Au regard, des mécanismes proposés précédemment, le réactif utilisé doit avoir des propriétés oxydantes pour pouvoir oxyder l'atome de soufre et des propriétés basiques pour pouvoir former la double liaison jouant le rôle de nucléophile dans la réaction de Pummerer interrompue appelée « Réaction de Morin ».

L'objectif de cette 2ème partie de ce chapitre est de trouver un agent jouant le rôle d'oxydant capable de libérer une base dans le milieu afin de pouvoir s'affranchir de la première étape de formation des sulfoxydes nécessaires dans le processus en deux étapes.

### II.1. Approche initiale

#### II.1.1 Rappel bibliographique

A notre connaissance, quatre études permettant le réarrangement de Morin en une seule étape ont été décrites. Les réactifs utilisés sont le sulfure d'hydrogène,<sup>307</sup> le chlorure de thionyle,<sup>308</sup> le dichlore<sup>309</sup> et le *m*-CPBA.<sup>310</sup> Etant donné que l'utilisation des trois premiers réactifs est indésirable en raison de leurs toxicités, on s'est intéressé alors plus précisément aux conditions utilisant le *m*-CPBA.

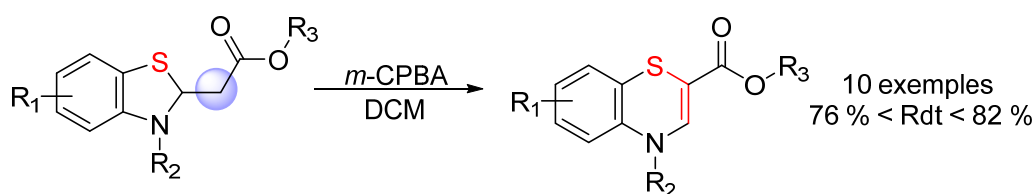


Schéma 59 : Exemples publiés pour la réaction de Morin en 1 étape avec le *m*-CPBA

Les auteurs décrivent dix exemples dont les rendements sont compris entre 76 % et 82 %. Les protons de substrat **A** impliqués dans l'extension du cycle sont plus acides que ceux du méthyle disponible sur nos substrats. Le mécanisme proposé pour cette transformation

<sup>307</sup> F. Asinger, H. Offermanns, D. Neuray, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 739, 32–44.

<sup>308</sup> F. Chioccare, V. Mangiacapra, E. Novellino, G. Prota, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 863–864.

<sup>309</sup> W. S. Lee, H. D. Mah, K. D. Nam, S. B. Kang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, 13, 83–87.

<sup>310</sup> H.-J. Pi, H. Liu, W. Du, W.-P. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4529–4531.

permet de comprendre comment le *m*-CPBA peut jouer le rôle à la fois d'agent d'oxydation et de base ou de générateur de base dans un deuxième temps (Schéma 60).

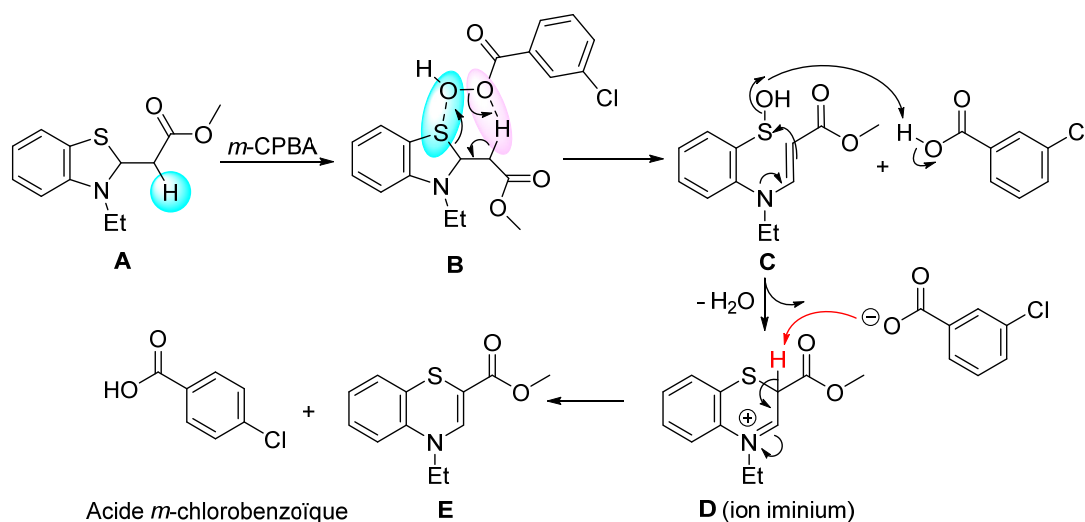


Schéma 60 : Mécanisme proposé pour le réarrangement de Morin en une étape à l'aide du *m*-CPBA

La première étape via **B** met en évidence l'étape d'oxydation suivie du clivage de la thiazoline via la formation d'un système à 6 centres favorable. De façon concertée, le *m*-CPBA oxyde le soufre et déprotone le groupement méthylène « actif » situé en position  $\beta$  de l'atome de soufre afin de former l'acide sulfénique **C**. Après protonation du groupement hydroxyle, la formation de l'iminium cyclique **D** se fait par l'attaque du soufre par l'énamine accompagnée de la libération de l'eau et du sel basique de l'acide *m*-chlorobenzoïque. Ce dernier dans une ultime étape d'abstraction d'un proton fournit le produit transposé **E**.

### II.1.2 Premiers essais sur un modèle *N,S*-acétal cyclique

Encouragés par les résultats obtenus par Pi et *al.*,<sup>368</sup> on a décidé d'appliquer ces conditions à nos substrats. En effet, le traitement du substrat **26** par 1,4 équivalents de *m*-CPBA dans le dichlorométhane conduit à un mélange de trois produits **31**, **34**, **35** et deux sous-produits non identifiés (Schéma 61).

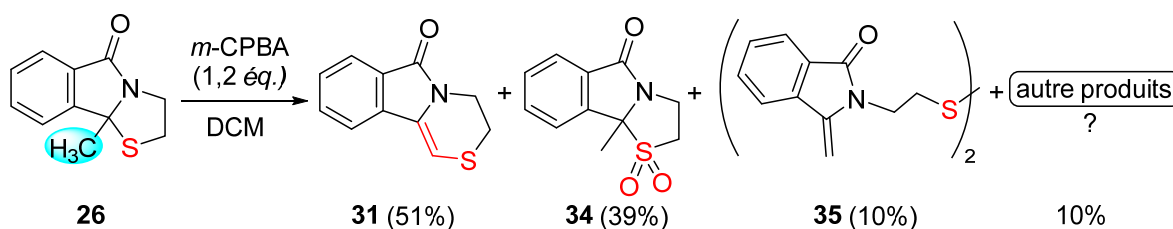


Schéma 61 : Résultats obtenus par le traitement de **26** avec le *m*-CPBA

Les pourcentages décrits correspondent aux proportions des produits estimés par RMN  $^1\text{H}$ . On obtient majoritairement le produit escompté **31** (51 %) mais il est accompagné de la sulfone **34** (29 %) et du dimère **35** (10 %) et deux autres produits non encore identifiés (10 %). Afin de valider la structure proposée pour le produit **34**, une synthèse univoque a été effectuée en traitant le *N,S*-acétal **26** avec le MMPP conformément au protocole que nous avons développé dans le chapitre 1 pour l'oxydation des sulfures en sulfones. Dans ces conditions, le produit isolé et celui issu du mélange réactionnel du Schéma 61 sont en tout point identiques.

La structure des produits secondaires obtenus est instructive. En effet, l'obtention de la sulfone **34** montre que le *m*-CPBA a joué uniquement le rôle d'oxydant. Quant au composé **35**, il est formé probablement à partir d'un intermédiaire réactionnel avancé **F** d'avant la transposition (Schéma 62).<sup>368</sup> Il y a donc au moins trois réactions compétitives : la sulfonation (1) de **26** conduisant à **34**, la réaction de Morin (2) conduisant à **31** et la dimérisation (3) d'un intermédiaire réactionnel **F** donnant **35** et formé lors de la réaction de Morin (Schéma 62).

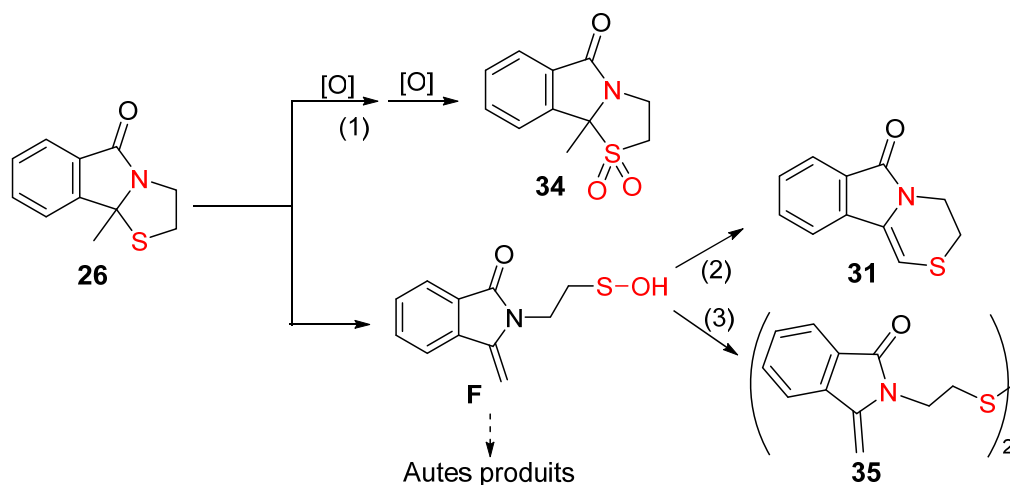


Schéma 62 : Trois réactions compétitives observées lors du processus de Morin en une étape avec le *m*-CPBA

Il semble que l'acidité du proton situé en position  $\beta$  du soufre contrôle le processus favorisant l'une des réactions. En effet, dans le cas du méthylène situé en  $\alpha$  du groupement ester, le processus de Morin devient largement majoritaire et on obtient uniquement le produit souhaité. Dans notre cas ici, les protons du méthyle étant moins acides, on observe une balance entre ces trois réactions et différents produits sont formés. De plus, le *m*-CPBA semble être un agent d'oxydation puissant par rapport à la réactivité recherchée. Ce constat rejoint les observations réalisées lors de la synthèse de sulfoxydes et sulfones où le contrôle



sélectif des sulfoxydes était difficile avec cet agent d'oxydation. Néanmoins, cette étude est très instructive. Pour accéder exclusivement au produit réarrangé **31**, nous avons cherché un réactif pouvant jouer le rôle d'oxydant et de base sans que le caractère oxydant soit exclusif et l'emporte sur le caractère basique.

## II.2. Nouvelle stratégie

On s'est intéressé alors aux agents d'oxydation permettant la formation de sulfoxydes et parmi ces derniers, les réactifs iodés hypervalents constituent des réactifs de choix pouvant répondre à ce besoin. Nous avons précédemment choisi d'utiliser le periodate de sodium mais des réactifs tels que le PIDA peuvent aussi être envisagés puisqu'il est capable d'oxyder l'atome de soufre et de générer une molécule d'acétate dont le caractère basique est bien connu (Schéma 63).

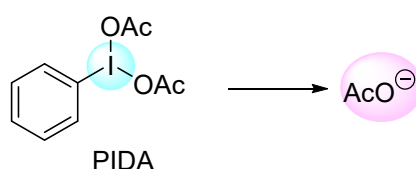


Schéma 63 : Structure du PIDA, générateur de l'acétate basique

### II.2.1 Utilisation du PIDA pour la synthèse de sulfoxydes

Une étude mécanistique de la réaction d'oxydation des sulfures en sulfoxydes par le PIDA a été publiée en 1982.<sup>311</sup> Ils étudient l'oxydation à l'aide du PIDA de 16 sulfures d'alkylaryle dans un mélange eau/acétonitrile. Les réactions sont plus rapides dans le cas où l'aryle est substitué par des groupements électro-donneurs alors que des groupes électro-attracteurs semblent ralentir la réaction.

Cette observation suggère que l'oxydation se fait par un réactif électrophile car plus l'atome de soufre est nucléophile (enrichi par les groupements électro-donneurs) plus la réaction est rapide. Ce résultat indique la présence d'un état de transition déficient en électrons. Par conséquent, l'intermédiaire proposé est l'ion sulfonium **H**. Cette étape correspond à l'oxydation du soufre et la libération d'une molécule d'acétate (Schéma 64). Conformément au mécanisme proposé, l'équation (1) libérant ces espèces représente l'étape cinétiquement limitante.

<sup>311</sup> C. Srinivasan, A. Chellamani, P. Kuthalingam, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 428–431.

Ce mécanisme permet donc de mettre en évidence ce que nous avons supposé au départ. En effet, on peut voir que le PIDA est capable d'oxyder le soufre et de libérer l'acétate comme base.

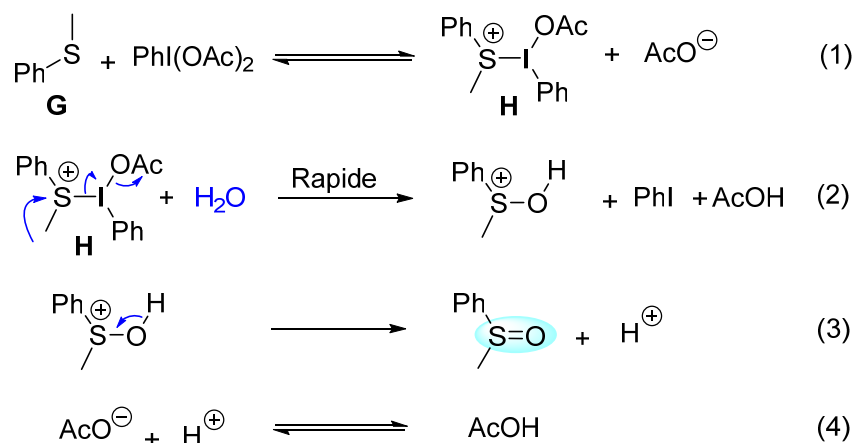


Schéma 64 : Mécanisme proposé pour l'oxydation du sulfure par PIDA

Depuis, le PIDA est utilisé lors des études portant sur l'oxydation du soufre à titre de comparaison.<sup>312</sup> En effet, lors du développement de nouveaux aryliodanes, le rendement obtenu pour l'oxydation du soufre est toujours comparé à celui obtenu avec le PIDA. Il est également employé en association avec des catalyseurs métalliques tels que le Ru<sup>313,314</sup> et le Fe<sup>315</sup> ou des catalyseurs acides comme par exemple, l'APTS.<sup>316</sup>

L'utilisation du PIDA en tant que référence démontre que ce réactif est largement reconnu pour la transformation des sulfures en sulfoxydes et malgré ce constat, il ne semble pas être utilisé dans des réactions de type Pummerer.

## II.2.2 Utilisation d'aryliodanes dans des réactions de Pummerer

A notre connaissance, il n'existe pas de réaction de Morin réalisée à l'aide d'aryliodanes tels que le PIDA et plus généralement, le PIDA n'a jamais été utilisé pour des réactions de type Pummerer. Toutefois, trois réactifs structurellement proches du PIDA, tels que PhI(OTFA)<sub>2</sub> (PIFA), PhI(CN)OTf appelé réactif de Stang et tol-IF<sub>2</sub> ont été utilisés (Schéma 65). PIFA et le réactif de Stang sont utilisés en combinaison avec un nucléophile alors que tol-IF<sub>2</sub> est utilisé

<sup>312</sup> H. Togo, T. Nabana, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8391–8394.

<sup>313</sup> H. Miyamura, R. Akiyama, T. Ishida, R. Matsubara, M. Takeuchi, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12177–12185.

<sup>314</sup> T.-H. Chen, Z. Yuan, A. Carver, R. Zhang, *Appl. Catal., A* **2014**, *478*, 275–282.

<sup>315</sup> T.-H. Chen, K. W. Kwong, N. F. Lee, D. Ranburger, R. Zhang, *Inorg. Chim. Acta* **2016**, *451*, 65–72.

<sup>316</sup> T.-H. Chen, Z. Yuan, A. Carver, R. Zhang, *Appl. Catal., A* **2014**, *478*, 275–282.

pour la fluoration. Ce réactif permet donc d'activer et de générer le nucléophile qui est l'anion fluorure.

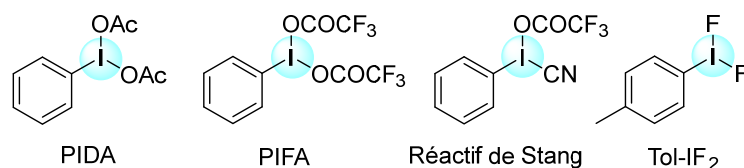
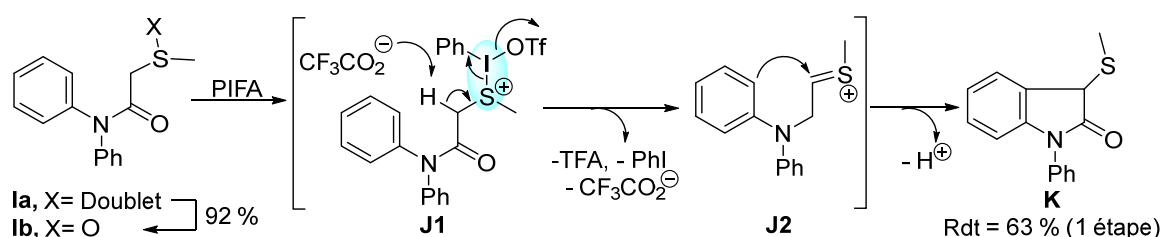


Schéma 65 : Structures de différents réactifs contenant un atome d'iode hypervalent

### II.2.2.1 Utilisation du PIFA

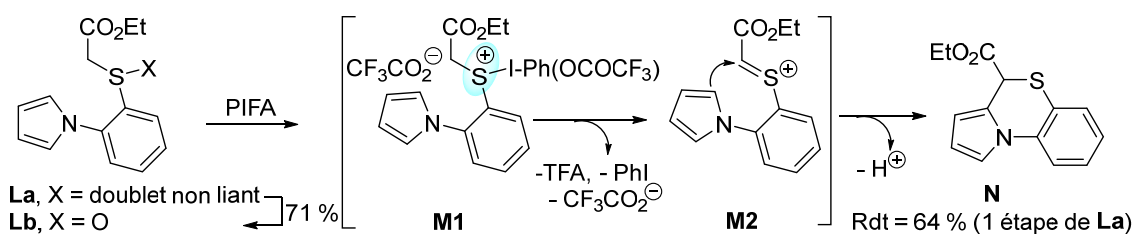
En 1986, Tamura et *al.*<sup>317</sup> décrivent l'utilisation du PIFA dans le cadre d'une réaction de Pummerer intramoléculaire conduisant à la formation d'oxindoles avec un rendement de 63%. Il est cependant plus faible que le rendement global obtenu après deux étapes (79%). D'après la théorie HSAB, les atomes d'iode et de soufre sont des atomes mous et par conséquent un mécanisme passant par un iodosulfonium **J1** est plausible (Schéma 66).



Rdt = 86 % avec *p*-TsOH à partir de **Ib**; Rdt global = 79 % à partir de **Ia** en 2 étapes.

Schéma 66 : Synthèse de dérivés d'oxindole ; comparaison des processus en une étape et en deux étapes

Chen et *al.*<sup>318</sup> s'intéressent à la formation du motif benzopyrrolothiazine (Schéma 67). Le mécanisme proposé est identique à celui proposé précédemment. Dans ce cas, le rendement obtenu pour le produit **N** est meilleur dans le processus en une seule étape (68 % vs 62 %).



Rdt = 88 % à partir de **Lb** avec TFA, Rendement global = 62 % (2 étapes)

Schéma 67 : Synthèse de benzopyrrolothiazines ; comparaison des processus en une étape et en deux étapes

<sup>317</sup> Y. Tamura, T. Yakura, Y. Shirouchi, J.-I. Haruta, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1061–1066.

<sup>318</sup> L.-C. Chen, H.-M. Wang, M.-C. Lin, *Heterocycles* **1994**, *38*, 1519-1526.

Peu de substrats soufrés sont étudiés et la présence d'un groupement carbonyle semble être nécessaire à la réactivité des réactifs vis-à-vis de la réaction de  $\pi$ -cyclisation. En effet, les deux substrats étudiés **I** (Schéma 66) et **L** (Schéma 67) contiennent ce groupement carbonyle. Dans ces deux cas, le produit d'addition d'une molécule de trifluoroacétate ( $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ ) sur l'intermédiaire thionium **J2** et **M2** n'a pas été observé. Par conséquent, l'anion trifluoroacétate ne joue pas le rôle de nucléophile mais bien le rôle de base.

La sur-oxydation conduisant à l'oxydation du soufre de la molécule finale n'a également pas eu lieu probablement à cause d'effets électroniques et stériques du produit formé. En effet, après la réaction de Pummerer, la position  $\alpha$  du soufre est plus encombrée et le groupement inséré est relativement électronégatif. Par conséquent, les électrons sont délocalisés vers le groupement électronégatif rendant l'oxydation du soufre plus difficile.

### II.2.2.2 Utilisation du réactif de Stang

L'utilisation de la réaction de Pummerer sur des sulfures substitués par un motif indole a également été envisagée.<sup>319</sup> Le PIFA a d'abord été essayé mais les résultats obtenus n'ont pas été satisfaisants. En effet, le réactif est consommé mais aucun produit n'est isolé et par conséquent,  $\text{PhI}(\text{CN})\text{OCOCF}_3$  a alors été essayé. Le groupement cyanure semble diminuer le pouvoir oxydant de cet arylodane en comparaison au PIFA. Son utilisation est par conséquent bénéfique dans le cas de substrats sensibles contenant diverses fonctionnalités. Deux diastéréoisomères sont obtenus avec un rendement de 88 % (Schéma 68).

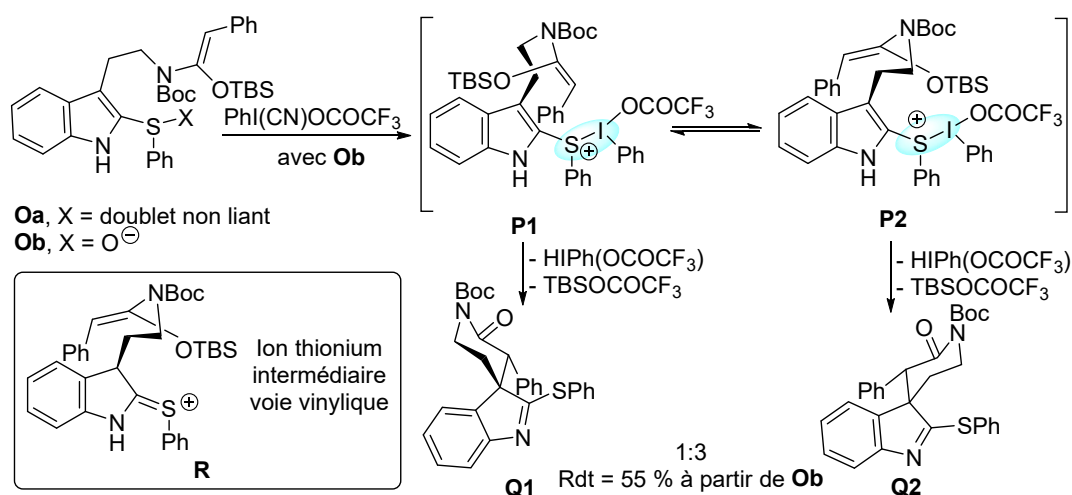


Schéma 68 : Réaction de Pummerer autour du motif indolique

<sup>319</sup> K. S. Feldman, D. B. Vidulova, A. G. Karatjas, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6429–6440.

Cette réaction est une réaction vinylique ou additive de Pummerer. La réponse n'est pas tranchée puisque les deux mécanismes conduisent aux mêmes produits. Pour plus de simplicité et pour expliquer la diastéréosélectivité obtenue, le mécanisme décrit correspond à la voie additive. En effet, dans la voie vinylique, l'intermédiaire thionium **R** serait mentionné.

Le soufre est activé sous forme d'ion sulfonium par le réactif de Stang et le nucléophile est généré par le TFA. Cet acide génère le départ du groupe TBS formant ainsi la double liaison C=O et l'attaque de la double liaison en position  $\beta$  de l'atome de soufre entraînerait le départ du groupe  $\text{Ph}(\text{TfO}^-)$ . Enfin une étape de tautomérisation conduit aux produits **Q1** et **Q2** accompagnés de l'espèce  $\text{HPh}(\text{OTf})$ . La diastéréosélectivité observée pour **Q1** et **Q2** (ratio 1:3) peut s'expliquer par la formation des intermédiaires **P1** et **P2**. L'encombrement stérique généré par le groupement OTBS semble moindre dans le cas où il se trouve près de l'ion sulfonium **P2** par rapport au cas où il se trouve proche du groupe phényle de l'isoindole (intermédiaire **P1**).

La réaction est également appliquée à des systèmes comportant le motif imidazole **Sa,b** permettant la synthèse totale de l'alcaloïde Dibromophakellstatine issu d'une éponge marine (Schéma 69).<sup>320,321</sup> Le mécanisme mentionné représente la voie additive de Pummerer mais une voie selon la réaction vinylique passant par la formation de l'ion thionium de type **T2** avant l'aza-cyclisation peut aussi être envisagée. Ici encore, les deux mécanismes restent possibles.

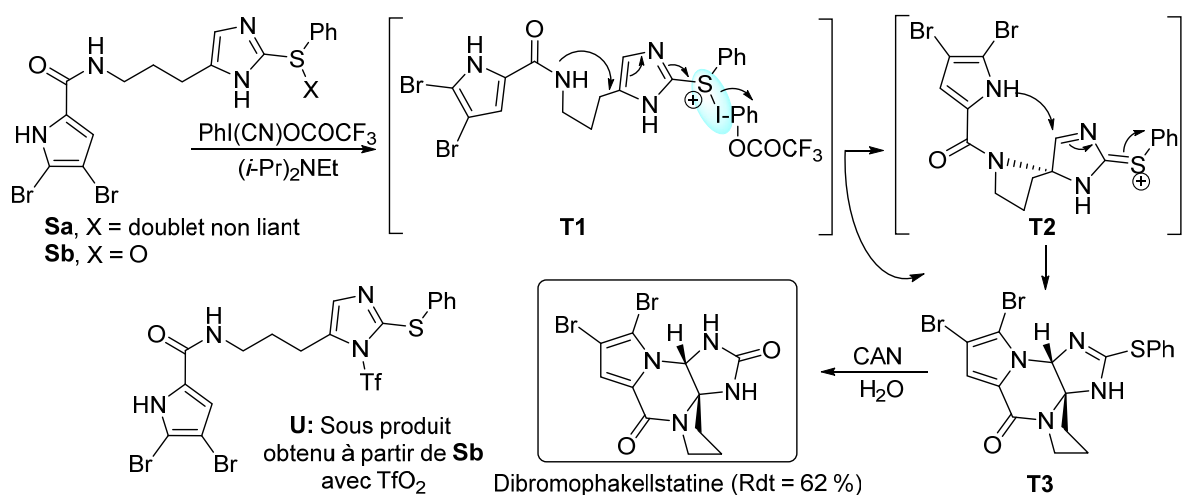


Schéma 69 : Synthèse totale du produit naturel, Dibromophakellstatine

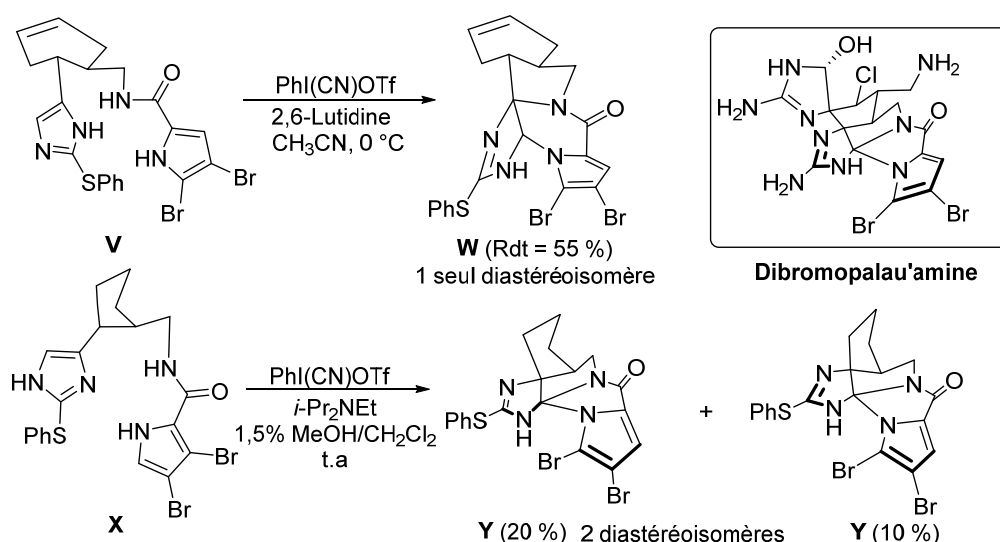
<sup>320</sup> K. S. Feldman, A. P. Skoumbourdis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 929–931.

<sup>321</sup> K. S. Feldman, A. P. Skoumbourdis, M. D. Fodor, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8076–8086.

Les premiers essais concernant cette étape ont été réalisés avec l'anhydride trifluorométhane sulfonique sur le sulfoxyde **Sb**. Cet anhydride est considéré comme un agent d'activation « classique » de Pummerer à partir du sulfoxyde mais ne permet pas la cyclisation. Les produits obtenus sont celui de la réduction du sulfoxyde de départ (**Sa**) et le triflamidate **U** (Schéma 69).

Le réactif de Stang associé à la DIPEA, base non nucléophile a permis d'obtenir uniquement le produit cyclique attendu avec un rendement de 73 %. De plus, un seul diastéréoisomère est obtenu après un processus impliquant deux cyclisations intramoléculaires avec de faibles nucléophiles. Le premier est l'azote de la fonction amide et le deuxième celui du pyrrole. L'encombrement stérique et les effets électroniques attracteurs des groupes présents sur le pyrrole réduisent sa nucléophilicité. Néanmoins, la formation du sel iodosulfonium **T1** ou de l'ion thionium **T2** permet les additions nucléophiles.

Il est important de souligner que ce réactif a permis la synthèse de produits qu'il n'était pas possible d'obtenir par la voie classique de Pummerer à partir du sulfoxyde **Sb**. De plus, l'oxydation finale conduisant au produit naturel n'est pas permise par le réactif  $\text{PhI}(\text{CN})\text{OTf}$  et l'utilisation du CAN à ce stade s'est avérée être nécessaire. Ce constat démontre bien que l'aryliodane utilisé ( $\text{PhI}(\text{CN})\text{OTf}$ ) est un oxydant doux et ne provoque pas de suroxydation comme on aurait pu le craindre au départ.



Compte tenu du succès de ce réactif dans la réaction de Pummerer appliquée à la synthèse de produits naturels polycycliques, l'équipe de Feldman applique ensuite cette approche à

des dérivés de la Palau'amine, la Dibromopalau'amine, un alcaloïde toxique issu d'une éponge marine de l'océan pacifique (Schéma 70).

Le premier dérivé **W** est obtenu au départ du sulfure **U** avec un rendement de 55 % sous forme d'un seul diastéréoisomère.<sup>322</sup> Quant au deuxième, il est obtenu avec un faible rendement de 30 % sous forme de deux diastéréoisomères (Schéma 70).<sup>323</sup>

### II.2.2.3 Utilisation du composé *tol-IF<sub>2</sub>*

Le composé *tol-IF<sub>2</sub>* a été utilisé comme agent initiateur ainsi que donneur d'anion fluorure. Il existe selon les cas, une compétition entre la formation de liaison C-C et la liaison C-F. Des études démontrent que ce réactif permet la fluoration en position  $\alpha$  du soufre sur des esters de sulfures de phényle<sup>324</sup> ou sur des amides de sulfures de phényle.<sup>325,326</sup> Le mécanisme proposé met en avant la formation d'un ion thionium (Schéma 71).

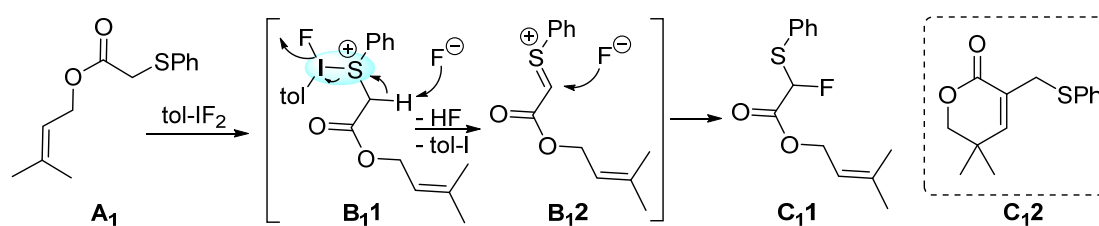


Schéma 71 : Fluoration en position  $\alpha$  du soufre à l'aide de *tol-IF<sub>2</sub>*

Cette réaction correspond à une réaction de Pummerer « classique » pour laquelle le nucléophile est l'ion fluorure. Dans le cas de l'ester **A<sub>1</sub>**, on obtient uniquement l'insertion d'atome de fluor **C<sub>11</sub>**. Le composé **C<sub>12</sub>** correspondant à l'attaque nucléophile de la double liaison sur l'ion thionium **B<sub>12</sub>** n'est pas observé (Schéma 71). En revanche, certains amides comme le **D<sub>1</sub>** conduisent majoritairement au produit **E<sub>12</sub>** correspondant à la formation de la liaison C-C par un processus de  $\pi$ -cyclisation cationique (Schéma 72).

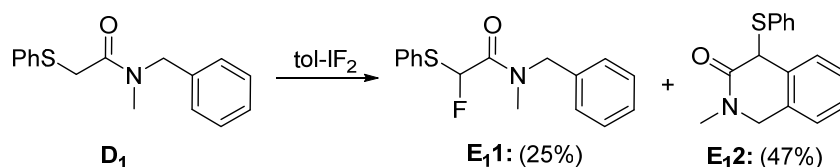


Schéma 72 : Formation compétitive de liaisons C-C et C-F lorsque de la réaction de Pummerer est initiée par *tol-IF<sub>2</sub>*

<sup>322</sup> K. S. Feldman, A. Y. Nuriye, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4532–4535.

<sup>323</sup> K. S. Feldman, A. Y. Nuriye, J. Li, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5042–5060.

<sup>324</sup> M. F. Greaney, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4467–4470.

<sup>325</sup> W. B. Motherwell, M. F. Greaney, D. A. Tocher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2809–2815.

<sup>326</sup> W. B. Motherwell, M. F. Greaney, J. J. Edmunds, J. W. Steed, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2816–2826.

La différence de stabilité du produit obtenu et la nucléophilie du carbone de la double liaison semble expliquer l'obtention préférentielle ou non du produit correspondant à la formation de liaison C-C. En effet, l'oléfine de **A**<sub>1</sub> est moins nucléophile que le système aromatique de **D**<sub>1</sub> et par conséquent, le produit **E**<sub>1</sub>**2** est moins stable que **E**<sub>1</sub>**1**. L'utilisation d'aryliodanes semble effectivement compatible avec la réaction de Pummerer. Elle est d'autant plus importante qu'elle a permis d'obtenir des produits qui ne pouvaient pas l'être auparavant par l'application de méthodes classiques. De plus, ces réactifs sont utilisés dans les étapes clés de synthèse de produits naturels ce qui ajoute de l'intérêt à la compréhension de leur réactivité. Dans ces cas, l'atome de soufre est activé sous forme d'ion iodosulfonium et cette activation semble plus forte que celle observée dans le cas de *m*-CPBA. Le mécanisme décrit précédemment (Schéma 66) montre que le PIFA génère en plus de l'ion sulfonium, le trifluoroacétate jouant le rôle de base. Néanmoins, nous sommes surpris de ne pas avoir trouvé d'exemples utilisant le réactif PIDA.

### III. Utilisation du PIDA, réaction de Morin en une étape

#### III.1 Optimisation des conditions réactionnelles

##### III.1.1 Premiers essais avec des composés aryliodanes

La force de la base générée par le PIFA est plus faible que dans le cas du PIDA mais ces composés sont proches structurellement. Le PIDA étant moins onéreux et plus stable, nous avons donc décidé de commencer notre étude avec ce réactif. Le tableau 8 rassemble les résultats obtenus en fonction du réactif iodé utilisé.

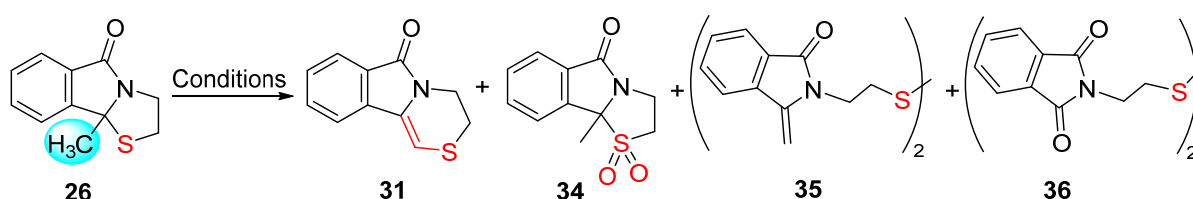


Schéma 73 : Optimisation des conditions sur une réaction modèle

Entrée	Oxydant /équivalents	Solvant	Temps	26/31/34/35/36 <sup>a</sup>
1	<i>m</i> -CPBA (1,2 éq)	Dichlorométhane	16 h	0/51/39/10/0
2	PIDA (III) <sup>b</sup> / (1,0 éq)	Dioxane	1 h	0/5/0/70/25
3	PIFA (III) <sup>b</sup> / (1,0 éq)	Dioxane	1 h	0/0/0/61/39
4	DMP (V) <sup>b</sup> / (1,0 éq)	Dioxane	1 h	0/0/0/74/26

<sup>a</sup> Proportions en pourcentage déterminées par analyse RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Le chiffre romain correspond au degré d'oxydation de l'atome d'iode.

Tableau 8 : Screening de conditions



L'utilisation de PIDA conduit uniquement à une très faible proportion du produit voulu **31** (Schéma 73) et dans ces conditions, les produits **35** et **36** sont majoritaires (entrée 2, tableau 8). Afin d'estimer l'impact de la base et le pouvoir oxydant des réactifs, on a décidé dans un premier temps, de changer l'oxydant de façon à générer une base de force différente. On a employé le PIFA qui génère une base plus faible, le trifluoroacétate (entrée 3, tableau 8). Le résultat obtenu avec ce réactif permet de confirmer que la force de la base affecte le résultat puisque nous n'observons pas la formation du produit souhaité (entrée 3, tableau 8). On a évalué ensuite le pouvoir oxydant des réactifs en faisant varier le degré d'oxydation de l'iode. Dans ce sens, on a envisagé l'utilisation du périodinate de Dess Martin (DMP) dont le degré d'oxydation de l'iode est V. Sous ces conditions, nous n'observons pas de différence significative (entrée 2 vs entrée 4) au niveau du ratio de **35/36**, mais le produit **31** escompté n'est plus observé. Il est intéressant de noter qu'en fonction de l'agent d'oxydation utilisé, on observe la modification du cours de la réaction (Schéma 74).

D'après le mécanisme proposé par Snirivisan et al.<sup>369</sup> (Schéma 64), l'activation se fait sous forme d'ion iodosulfénium **F**. Le produit **34** n'est plus observé, cependant ces conditions conduisent à la formation d'un autre dimère **36** issu probablement de l'oxydation de l'énamide dimère **35**. La disparition du produit **34** et l'obtention des produits **35** et **36** suggèrent que la base libérée joue bien son rôle en déprotonant un proton du méthyle et conduit à l'ouverture du cycle thiazolidine en **F**. Néanmoins la cyclisation intramoléculaire de ce dernier semble moins rapide que la formation du dimère **35** puis par oxydation à **36**. En changeant l'agent d'oxydation, nous avons modifié le cours de la réaction.

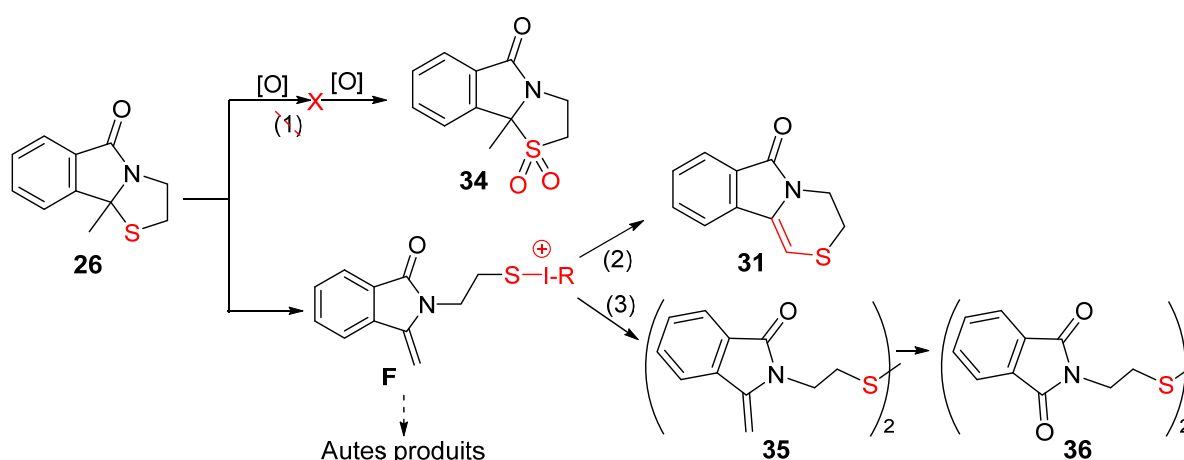


Schéma 74 : Modification du cours de la réaction

### III.1.2 Modification des conditions

Le processus semble plus exploitable que celui observé avec *m*-CPBA car on observe dans tous les cas, l'ouverture du cycle thiazolidine. De plus, nous n'observons pas la formation du produit **34** correspondant à la sulfonation du *N,S*-acétal de départ **26**. On a choisi alors de tirer profit de ces produits **35** et **36** en cherchant les conditions permettant de cliver le pont disulfure. Une étude de Matthews<sup>327</sup> démontre que le dibrome peut permettre de cliver la liaison soufre-soufre de façon à former une liaison S-Br. Afin de ne pas complexifier le processus en ajoutant un autre halogène, on a décidé de travailler avec du diiode ( $I_2$ ) en le combinant avec du PIDA.

#### III.1.2.1 Plan d'action

Si on considère uniquement la formation du produit **35** à partir de **26** lors de l'utilisation du PIDA, seuls 0,5 équivalents de  $I_2$  seront suffisants pour permettre de générer la rupture de la liaison S-S.

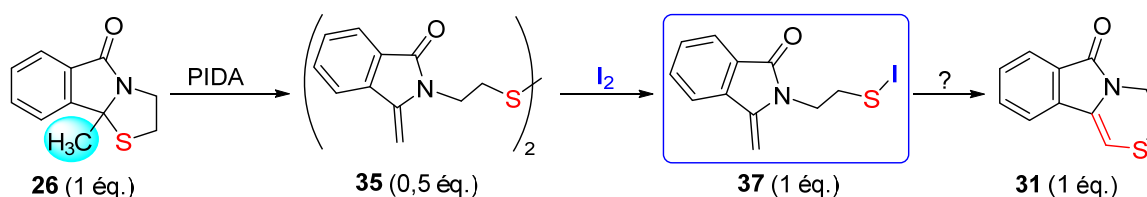


Schéma 75 : Plan d'action

Nous espérons que le diiode pourra permettre la formation du produit **37** qui pourra ensuite privilégier la cyclisation intramoléculaire conduisant à **31** (Schéma 75).

#### III.1.2.2 Mise en pratique

A notre grande satisfaction, le traitement du composé **26** avec 1,0 équivalent de PIDA et 0,5 équivalents de  $I_2$  a finalement permis l'obtention du produit escompté (entrée 1 du tableau 9).

Ce résultat semble confirmer les hypothèses émises précédemment (Schéma 75). Afin d'optimiser les conditions, on a évalué ensuite la quantité de chacun des réactifs nécessaires et les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau 9 (Schéma 76).

<sup>327</sup> D. P. Matthews, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2823–2824.

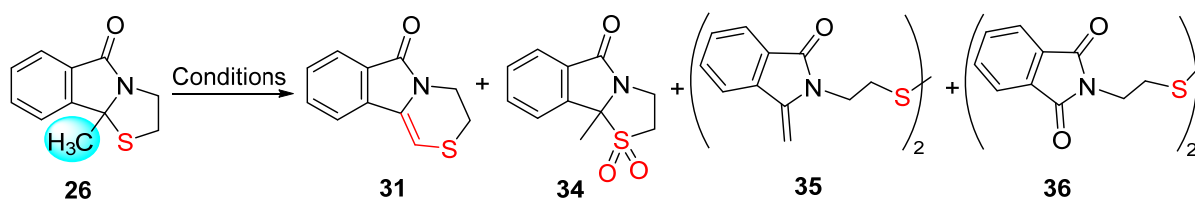


Schéma 76 : Modification des conditions sur la réaction modèle avec le substrat 26

Entrée	Oxydant	Solvant	Temps	26/31/34/35/36 <sup>a</sup>
1	PIDA+I <sub>2</sub> (1.0 / 0.5)	Dioxane	4 h	0/100/0/0/0
2	PIDA+I <sub>2</sub> (1.0 / 0.2)	Dioxane	4 h	Mélange complexe
3	PIDA+I <sub>2</sub> (0.5 / 0.5)	Dioxane	4 h	39/61/0/0/0
4	I <sub>2</sub> (0) <sup>b</sup> / (1,0 éq)	Dioxane	4 h	60/30/0/4/6

<sup>a</sup> Proportions en pourcentage déterminées par analyse RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Le chiffre romain correspond au degré d'oxydation de l'atome d'iode.

Tableau 9 : Modifications des conditions sur la réaction modèle avec le substrat 26

Les conditions catalytiques avec 0,2 équivalent d'I<sub>2</sub> pour 1,0 équivalent de PIDA (entrée 2), ont été testées et ont conduit à la formation d'un mélange complexe. On a diminué ensuite la quantité de PIDA à 0,5 équivalent (entrée 4), et sous ces conditions on obtient un mélange de substrat de départ **26** (39 %) et produit **31** (61 %). Ce résultat nous amène à penser que le réactif n'est pas présent en quantité suffisante puisque le substrat de départ est toujours présent en quantité considérable. L'utilisation d'I<sub>2</sub> seul conduit également à un mélange entre le substrat de départ (**26**) et le produit souhaité (**31**). D'après ce dernier résultat, I<sub>2</sub> semble être peu réactif. De plus, nous cherchons à éviter son utilisation en excès car il peut conduire à des milieux réactionnels complexes, très difficiles à purifier. Cette étude indique que les meilleures conditions sont 1,0 équivalent de PIDA/0,5 équivalent d'I<sub>2</sub>.

### III.2 Investigations autour du mécanisme de la réaction

#### III.2.1 Mécanisme proposé

Les étapes préliminaires d'optimisation des conditions de la cascade nous ont permis de mieux appréhender la réaction et de pouvoir proposer un mécanisme possible (Schéma 77).

Le mécanisme proposé débute par l'activation de l'atome de soufre sous forme d'ion iodosulfénium (intermédiaire **G**). L'anion acétate ainsi libéré permet la déprotonation qui conduit à l'ouverture du cycle et conduit à **F**. L'attaque de l'acide acétique permet de régénérer le PIDA et l'énamide **H** jamais isolé du milieu réactionnel. Le dimère **35** est alors obtenu par oxydation du produit **H** à l'aide du PIDA.

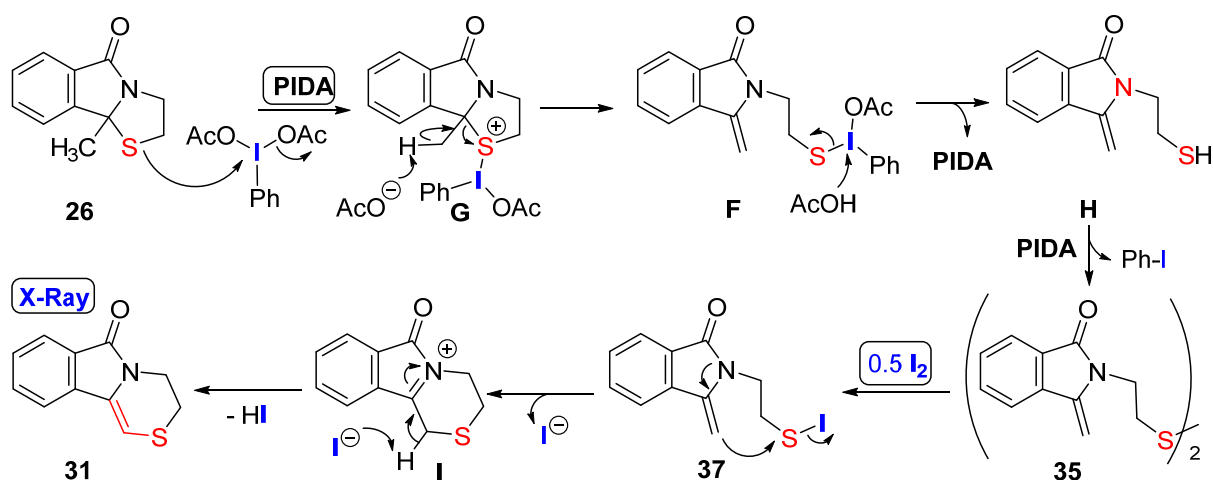


Schéma 77 : Proposition du mécanisme pour la réaction de Morin en une étape

Le  $I_2$  donne ensuite le second intermédiaire clé **37** par réaction avec du diiode. A ce stade, l'atome de soufre est activé par la liaison S-I et la cyclisation intramoléculaire devient favorable par action de l'énamide. Enfin l'anion iodure généré lors de la synthèse de l'ion *N*-acyliminium **I** joue le rôle de base afin de former le produit voulu **31**.

Ce mécanisme explique qu'un équivalent de PIDA est nécessaire, ce qui est en accord avec les observations faites dans le tableau 9 et il explique également la formation du dimère **35** observée même en l'absence du diiode.

### III.2.2 Investigations complémentaires permettant d'appuyer le mécanisme proposé

Afin d'appuyer le mécanisme proposé, on a réalisé des expériences complémentaires. En effet, le produit **38** a été synthétisé par réaction entre l'anhydride phtalique et la cystéamine en présence d'APTS à reflux dans le toluène avec un rendement de 64 % (Schéma 78). Le traitement ensuite de ce dernier par le PIDA a permis d'isoler le dimère **36** (54 %) confirmant ainsi de manière chimique la structure de **36** obtenu précédemment lors de l'optimisation des conditions de la transposition (Schéma 75).

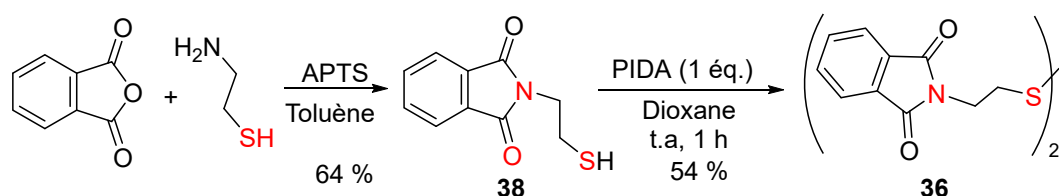


Schéma 78 : Réactions supplémentaires permettant de proposer un mécanisme réactionnel

On a cherché ensuite à démontrer que le traitement du dimère **35** par  $I_2$  peut conduire à la thiazine **31**. Toutes les tentatives pour isoler **35** nécessaires à cette réaction ont conduit à un

échec puisque **35** a toujours été accompagné par **36**. On a traité alors le mélange avec  $I_2$  et après réaction, on obtient les produits voulus **31** et **36** mais accompagnés de **26** et nous ne parvenons pas à expliquer la formation de ce dernier. Néanmoins le produit **36** semble inerte *vis-à-vis* du  $I_2$  dans ces conditions.

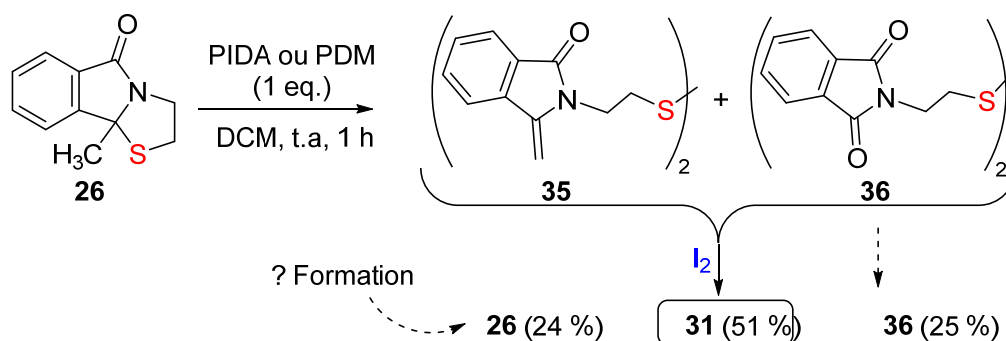


Schéma 79 : Réactivité du diiode vis-à-vis du dimère 35

L'ensemble de ces réactions confirme la proposition du mécanisme possible (Schéma 77). Comme nous l'avons vu, les conditions utilisées peuvent conduire à différentes réactions compétitives et les conditions PIDA/ $I_2$  favorisent uniquement le processus domino recherché. Lorsque la réaction est réalisée dans une procédure 'monotope', nous obtenons exclusivement le produit d'extension de cycle attendu **31** au bout de trois heures avec un rendement de 68 %. La structure de ce produit **31** a été confirmée par analyse aux rayons X (Schéma 80).

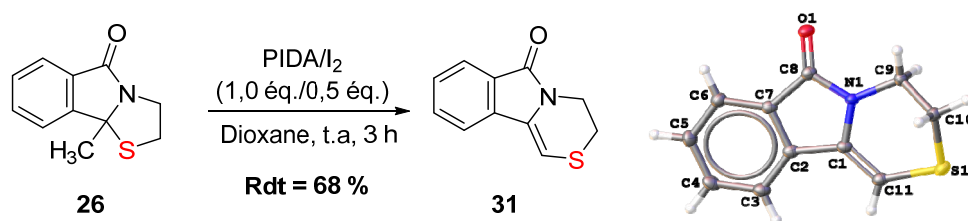


Schéma 80 : Synthèse directe de la thiazine 31 et sa structure ORTEP par rayons X

Satisfaits des résultats obtenus avec ces conditions, on a envisagé ensuite d'analyser le scope de cette réaction dans le but d'accéder à une large librairie moléculaire indispensable aux futures RSA.

### III.3 Scope de la réaction

#### III.3.1 Série pyrrolothiazolidines

##### III.3.1.1 Premiers substrats

Les conditions sélectionnées sont ensuite testées sur les substrats décrits sur le schéma 81 dont les synthèses ont été décrites au cours des chapitres précédents.

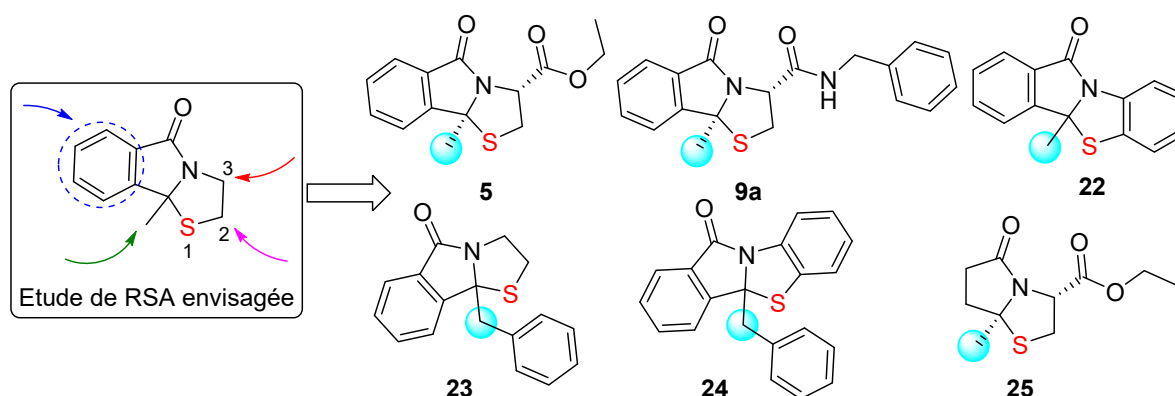
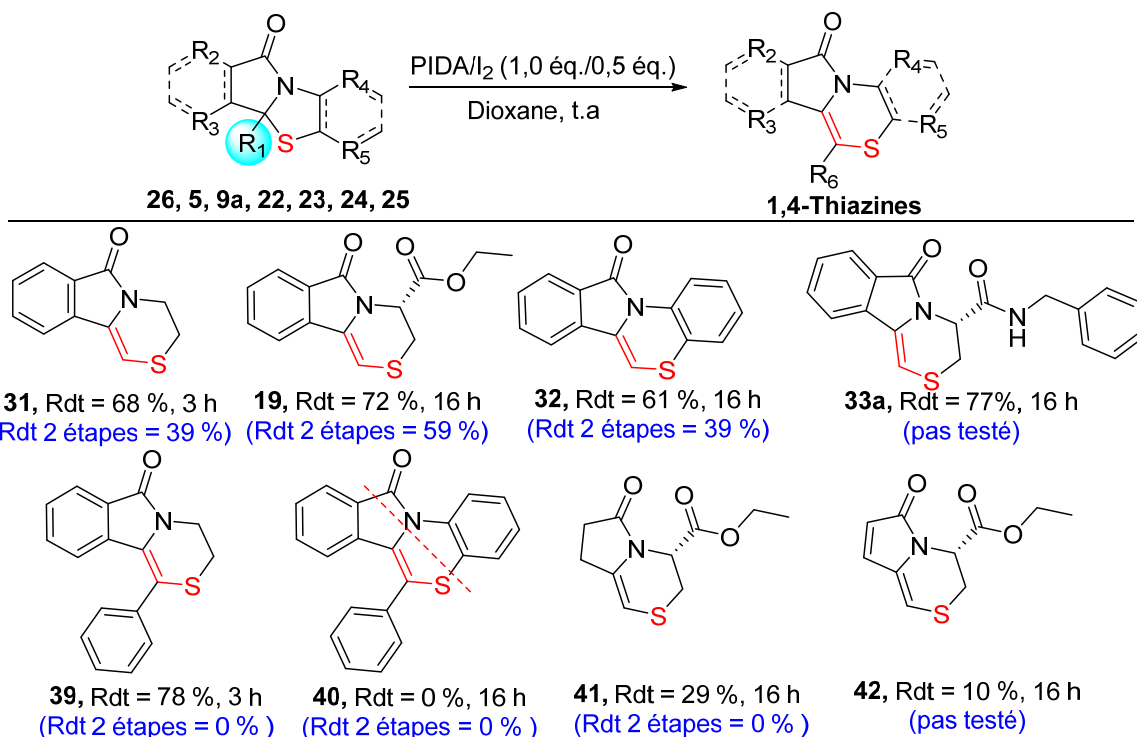


Schéma 81 : Structures des substrats envisagés pour la réaction de Morin dans les conditions de PIDA/I<sub>2</sub>

Les six substrats présentent trois points de diversification, au niveau de la position angulaire (Me pour **3**, **9a**, **22**, **25** et Bn pour **23** et **24**), position C<sub>3</sub> de la thiazolidine (ester pour **3** et **25**, amide pour **9a**, aromatique pour **22** et **23** et absence de l'aromatique pour **23**) et l'aromatique du motif isoindolone (absence de l'aromatique pour **25**). Les résultats obtenus par la mise en œuvre des conditions de la réaction domino sont intéressants et confirment pour quelques dérivés la structure des produits issus de la transposition de Morin en deux étapes discutée dans le Chapitre II. Les rendements obtenus sont comparés avec ceux issus des deux étapes lorsque cela est possible (Schéma 82).

Parmi les nombreux sulfures envisagés dans cette réaction, le *N,S*-acétal **24** est l'unique cas pour lequel le produit **40** n'est pas été obtenu. Il est difficile d'expliquer cet échec car le composé **32** de structure proche est obtenu avec un rendement de 32 %. Si on ne peut pas incriminer la présence du noyau benzothiazine, on suppose que le problème vient de la disposition spatiale du groupe phényle dans le produit ultime **40**.

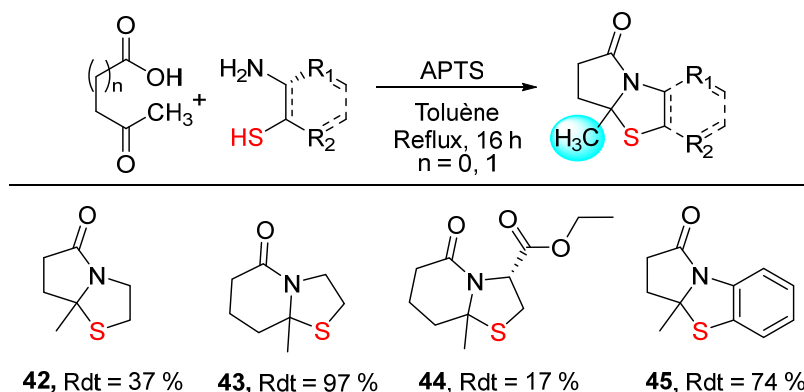
Par ailleurs on observe que la présence de groupement en position 3 comme l'ester, l'amide ou le phényle fusionné ralentit la réaction mais on obtient toujours des rendements satisfaisants compris entre 61 % et 78 %. De plus, le groupement benzyle dont les protons situés en position  $\beta$  du soufre comparativement à ceux du méthyle du substrat **26** peuvent être engagés aussi dans le processus de transposition (composé **39**, Rdt = 78%). Par contre, le substrat **25** conduit quant à lui, à la formation de deux produits, **41** et **42**. Le produit **42** correspond au produit de la suroxydation du produit **41** et dont le contrôle semble difficile.

Schéma 82 : Résultats obtenus de la réaction domino employant la combinaison PIDA/I<sub>2</sub>

Comparé aux valeurs obtenues précédemment par la mise en œuvre de la transposition en deux étapes *via* les sulfoxydes (valeurs entre parenthèse et en bleu), le procédé domino développé ici permet l'obtention de meilleurs rendements ainsi que la préparation de produits qui n'ont pas pu être obtenus précédemment par la voie en deux étapes tels que les produits **39**, **40** et **41**. Faisant suite à ces observations intéressantes, on a décidé d'élargir le scope d'étude et pour ce faire, nous allons synthétiser de nouveaux *N,S*-Acétals.

### III.3.1.2 Synthèse de nouveaux *N,S*-Acétals de départ

Les *N,S*-acétals cycliques **42**, **43**, **44** et **45** furent alors synthétisés en utilisant les conditions de condensation de Meyers décrites sur le Schéma 83.

Schéma 83 : Synthèse de nouveaux composés *N,S*-acétaliques

Les produits sont isolés avec des rendements de 37 %, 97 %, 17 % et 74 %. Les différences observées entre les rendements obtenus prouvent que la réaction de cyclocondensation est substrat dépendante.

Lors de cette investigation, on a été limité par la disponibilité commerciale des composés céto-acides. On a décidé alors d'envisager une nouvelle synthèse en deux étapes afin d'augmenter le nombre de substrats *N,S*-acétaliques utilisables comme matière première dans la réaction domino. La première étape (Schéma 84) consiste en la formation des éthylemercaptanisoleindolédiones **38**, **46** et **47** suivie dans une deuxième étape d'une addition d'un organomagnésien puis une hydrolyse acide (Schéma 85).

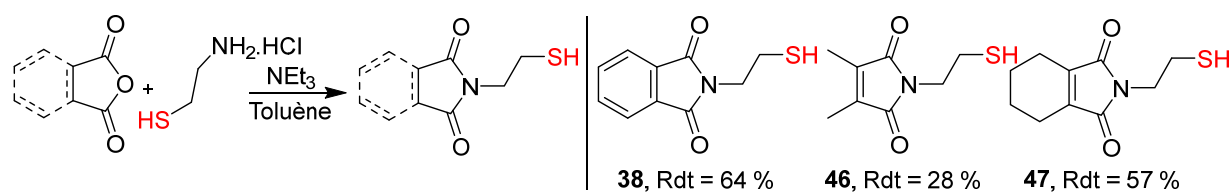


Schéma 84 : Synthèse de nouveaux composés éthylemercaptanisoleindolédiones

Les composés **38**, **46** et **47** obtenus avec des rendements de 64 %, 28 % et 57 %, respectivement, sont ensuite mis en solution avec les organomagnésiens souhaités.

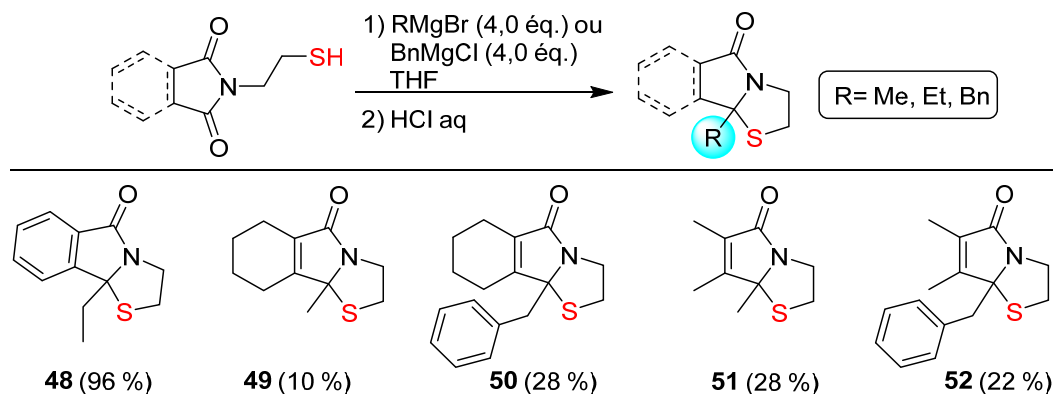


Schéma 85 : Synthèse de nouveaux *N,S*-acétals par addition d'organomagnésiens

A l'exception du produit **48**, les rendements obtenus après addition des magnésiens sont faibles malgré l'ajout à -5 °C. Le traitement acide se fait également à cette température. Nous n'avons pas réussi à optimiser davantage cette réaction car nous n'avons pas pu identifier les sous-produits. De plus, l'analyse des spectres RMN du proton des bruts réactionnels nous montre des dégradations importantes.



Néanmoins, les enseignements que nous pouvons tirer des essais réalisés sont de deux ordres. La durée de réaction doit être contrôlée. En effet, lorsque le temps de la réaction est prolongé à température ambiante pendant une nuit, le produit attendu semble être très minoritaire. De plus, l'utilisation de 4,0 équivalents d'organomagnésien nous a permis d'obtenir de meilleurs résultats comparativement au cas où seuls 2,0 équivalents sont employés.

Enfin, cette voie de synthèse en deux étapes est moins efficace que la voie de cyclocondensation de type Meyers. Toutefois, nous avons réussi à isoler cinq produits dont le comportement dans les conditions PIDA/I<sub>2</sub> sera très instructif.

### III.3.1.3 Application des conditions PIDA/I<sub>2</sub>

Les conditions optimisées précédentes (PIDA/I<sub>2</sub> 1:0,5) sont alors appliquées aux substrats **42-45** et **48-52**. Les structures des produits obtenus, rendements et durées de réaction sont indiqués sur le schéma 86.

Ces résultats confirment que lorsque la position C<sub>3</sub> par rapport à l'atome de soufre (ou α de l'azote lactamique) n'est pas substituée, la durée de la réaction est plus courte (3 h contre 16 h).

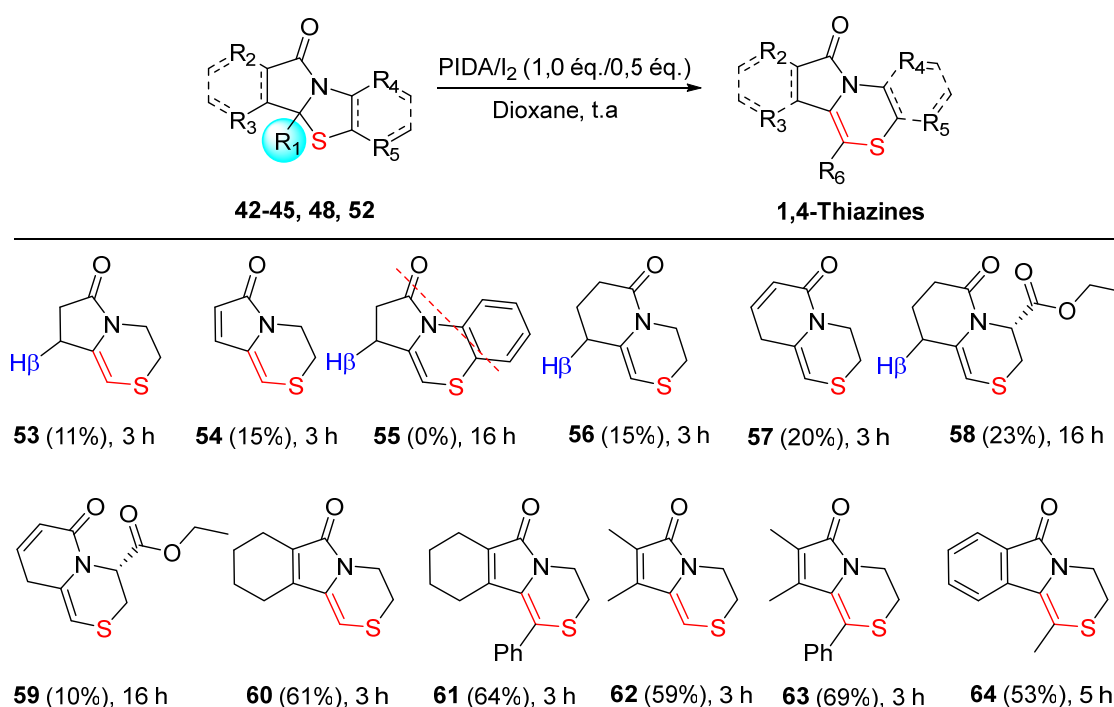


Schéma 86 : Résultats de transposition obtenus pour les composés 42-45 et 48-52

Dans le cas des substrats **42** à **44**, on observe le même phénomène de suroxydation qui disparaît lorsque l'on rajoute une insaturation comme exemplifié par les substrats **48** à **52**. Dans ces derniers cas, les produits de la suroxydation ne peuvent plus être formés et on retrouve les produits attendus **60-64** avec des rendements satisfaisants entre 53 % et 69 %.

Curieusement, le produit **55** possible au départ du substrat **45** pour lequel nous avons également la possibilité de suroxydation n'a pas pu être obtenu. Nous retrouvons uniquement le produit de départ ce qui suggère que la réaction ne peut pas démarrer et par conséquent que la déprotonation du méthyle n'est pas possible. Quant au produit **64**, son obtention nécessite une durée de réaction un peu plus longue de 5 h mais confirme l'extension du cycle mettant en jeu un groupement éthyle dont les protons du méthylène impliqués dans la réaction sont moins acides que ceux du groupe méthyle et du groupe benzyle.

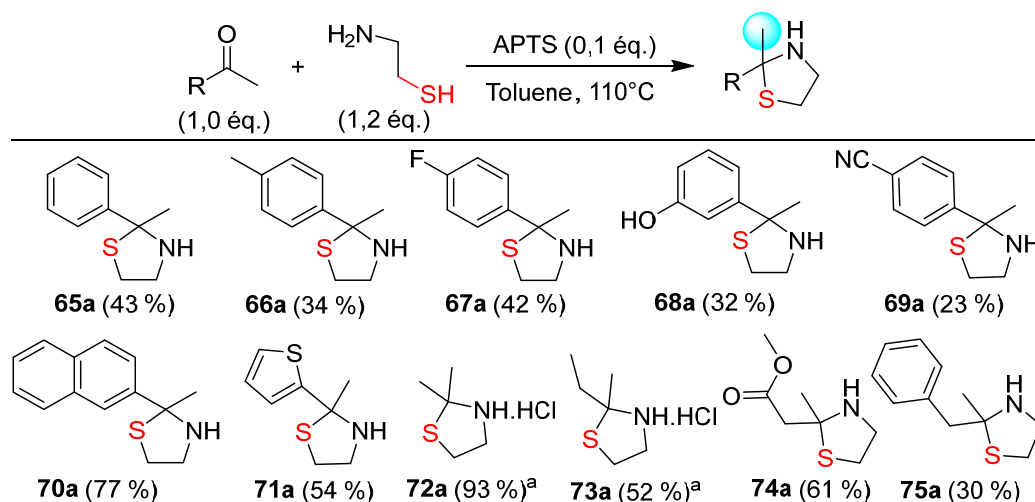
Nous avons obtenu onze nouveaux produits grâce aux conditions mises en place et les enseignements tirés sont très importants. Parmi ces derniers, notons que la présence d'une position oxydable supplémentaire en  $\beta$  de l'atome d'azote ([Schéma 86](#)) rend le processus plus élaboré. Il paraît également, qu'une fine balance entre la nucléophilie de l'atome de soufre et l'acidité du proton en  $\beta$  de celui-ci est essentielle pour le bon déroulement de la réaction. Enfin, afin de généraliser cette nouvelle méthode, nous allons par la suite l'appliquer à des thiazolidines structurellement plus simples.

### III.3.2 Série thiazolidines non fusionnées à un aromatique

#### III.3.2.1 Synthèse de *N,S*-Acétals non fusionnés à un aromatique

##### *III.3.2.1.1 Cyclocondensation*

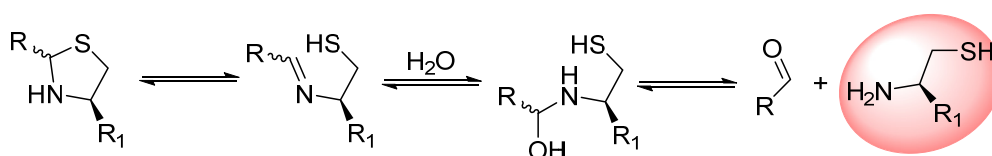
La synthèse des produits *N,S*-acétaliques non fusionnés à un aromatique se fait par cyclocondensation entre une cétone et la cystéamine à reflux dans le toluène pendant 16 heures. Les produits **65a** à **75a** sont obtenus avec des rendements compris entre 30 % et 93 %. Le produit **72a** est obtenu en chauffant le chlorure de cystéamine dans l'acétone à reflux également pendant 16 heures. De même le produit **73a** est obtenu lors du chauffage de ce sel dans la butanone à reflux ([Schéma 87](#)).



<sup>a</sup> Chlorhydrate de cyst\u00e9amine est chauff\u00e9 \u00e0 reflux pendant 16 h dans l'ac\u00e9tone ou la butanone.

Sch\u00e9ma 87 : Synth\u00e8se de thiazolidines par cyclocondensation

Pesek en 1975<sup>328</sup> \u00e9tudie l'influence de la pr\u00e9sence de substituants sur la position 2 sur la stabilit\u00e9 des thiazolidines. Il montre qu'en milieu acide, les cha\u00eenes aliphatiques conduisent \u00e0 des produits stables alors que les substituants aromatiques d\u00e9stabilisent le thio\u00e9ther cyclique. Les thiazolidines sont en \u00e9quilibre avec l'iminothiol acyclique qui en milieu aqueux r\u00e9g\u00e8ne le d\u00e9riv\u00e9 carbonyl\u00e9 et l'aminothiols. Le d\u00e9placement de cet \u00e9quilibre d\u00e9pend de la nature des substituants sur le cycle et de la valeur du pH (Sch\u00e9ma 88) comme discut\u00e9 dans le Chapitre 1, partie 1.



Sch\u00e9ma 88 : M\u00e9canisme d'ouverture du cycle thiazolidine

L'ouverture de cycle d\u00e9crite justifie l'obtention de rendements faibles en particulier en s\u00e9rie aromatique. Le meilleur rendement est obtenu pour le compos\u00e9 constitu\u00e9 de substituants aliphatiques **72a** (93 %). Deux remarques importantes sont \u00e0 apporter : 1) Les produits sont purifi\u00e9s sur colonne de silice qui pr\u00e9sente des propri\u00e9t\u00e9s acides favorables \u00e0 l'ouverture du cycle thiazolidine conform\u00e9ment aux observations de Pesek. Et 2) Les rendements meilleurs pourraient \u00eatre li\u00e9s \u00e0 l'obtention du produit sous forme de sel.

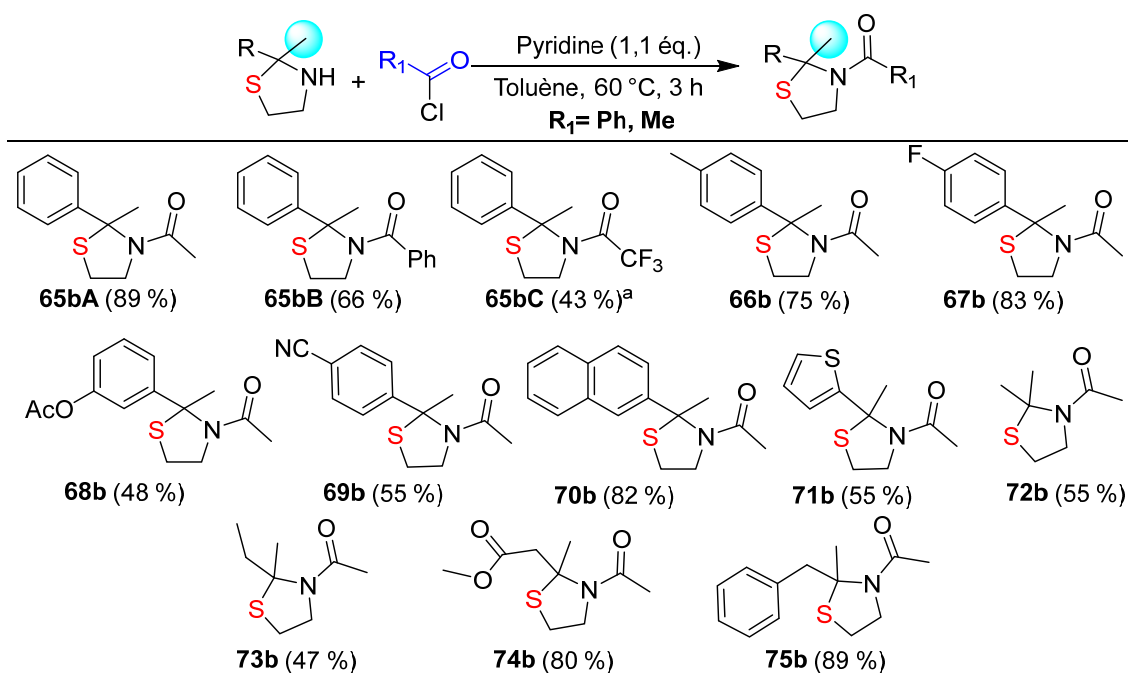
Afin de bloquer le m\u00e9canisme d'ouverture observ\u00e9 dans de nombreux cas, nous avons choisi de bloquer nos substrats par acylation de l'atome de l'azote. Cet exercice va nous servir

<sup>328</sup> J. J. Pesek, J. H. Frost, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 907–913.

également à comparer les résultats qui seront obtenus avec ceux des *N,S*-acétals fusionnés obtenus précédemment.

### III.3.2.1.2 Acylation des thiazolidines

Une étude préliminaire effectuée sur le composé **65a** nous a permis de choisir quel groupement nous allons utiliser pour former l'amide tertiaire.



<sup>a</sup> Ce produit est synth\u00e9tis\u00e9 \u00e0 partir de l'anhydride trifluoroac\u00e9tique.

Sch\u00e9ma 89 : R\u00e9action d'acylation des thiazolidines 65a-75a

Les thiazolidines (**65a-75a**) additionn\u00e9es \u00e0 l'agent d'acylation utilis\u00e9 (chlorure d'ac\u00e9tyle, chlorure de ph\u00e9nyle et anhydride trifluoroac\u00e9tique) dans des conditions contenant un \u00e9quivalent de pyridine dans le tolu\u00e8ne \u00e0 60 \u00b0C pendant 3 heures ont conduit aux produits de *N*-acylation **65bA**, **65bB** et **65bC**. Le produit **65bA** portant le groupement ac\u00e9tyle est obtenu avec un rendement 89 % sup\u00e9rieur \u00e0 celui observ\u00e9 pour **65bB** (66 %) et **65bC** (43 %). Il a donc \u00e9t\u00e9 choisi pour tous les autres *N,S*-ac\u00e9tals et les produits **66b** \u00e0 **75b** sont obtenus avec des rendements compris entre 47 % et 89 % (Sch\u00e9ma 89).

Ces trois exemples (CH<sub>3</sub>C=O-, PhC=O- et CF<sub>3</sub>C=O-) diff\u00e9rents par leur distribution \u00e9lectronique et st\u00e9rique ont \u00e9t\u00e9 \u00e9galement envisag\u00e9s pour nous donner des renseignements sur l'influence de la substitution au niveau de l'azote sur le d\u00e9roulement de la transposition de Morin de ces substrats.

Il est important de noter que les produits obtenus sont majoritairement présents sous forme de conformères. On observe des spectres mal résolus et parfois complexes à température ambiante. Par conséquent, nous avons décidé de réaliser des analyses RMN à 50 °C dans l'acétonitrile afin de pouvoir identifier plus facilement les signaux caractéristiques de chacun des produits. Ce phénomène a été décrit notamment par Faury et *al.*<sup>329</sup> qui identifient par analyse RMN la présence de conformères rotationnels autour de la liaison amide (Schéma 90). Le taux d'interconversion entre ces deux conformères est suffisamment lent puisqu'il est visible par RMN.

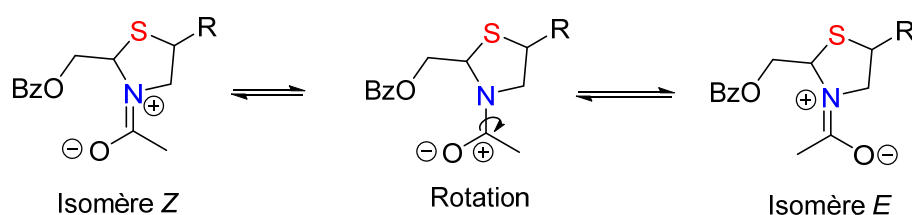


Schéma 90 : Isomères Z et E décrits par Faury et *al.*

### III.3.2.2 Application des conditions aux N,S-Acétals non fusionnés à un aromatique

#### III.3.2.2.1 un seul réarrangement possible

On a ensuite appliqué les conditions PIDA/I<sub>2</sub> aux thiazolidines non fusionnées à un aromatique. On a tout d'abord étudié les composés constitués d'un seul substituant pouvant être déprotoné en C<sub>2</sub> de la thiazolidine. En effet, les composés **65bA** à **71b** contiennent en position C<sub>2</sub> un unique substituant CH<sub>3</sub> pouvant être déprotonné et le deuxième groupement est un aryle. La thiazolidine **72b** est un cas particulier puisqu'il est constitué de deux groupements méthyles pouvant être déprotonnés. Les résultats obtenus après 16 heures de réaction sont reportés sur le Schéma 91.

Alors que les thiazolidines **65ca** et **65cb** conduisent à des thiazines correspondantes **65ca** et **65cb** avec rendements semblables de 52 % et 53 %, respectivement, la thiazine **65cc** comportant le groupe CF<sub>3</sub>C=O n'a pas pu être isolé et seul la thiazolidine de départ **65bc** est récupérée intacte. Cette inertie peut s'expliquer si l'on considère que le groupe trifluorométhyle complexe le PIDA et empêche ainsi son approche au niveau de l'atome de soufre et donc son activation.

<sup>329</sup> P. Faury, M. Camplo, A.-S. Charvet, N. Mourier, P. Barthelemy, J.-C. Graciet, J.-L. Kraus, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1465–1471.

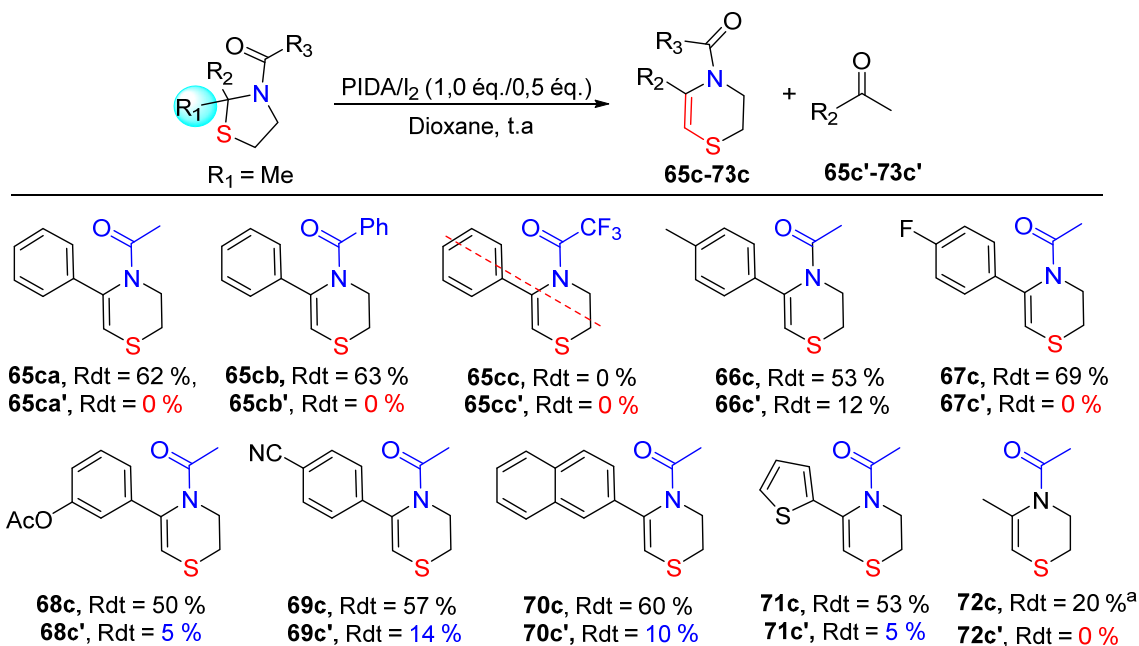


Schéma 91 : Résultats obtenus dans le cas où un seul groupement situé en position β de l'atome du soufre

Mis à part ce cas particulier des thiazines **65ca** et **65cb**, les thiazolidines de départ ont conduit dans chaque cas au produit escompté avec des rendements compris entre 20 % et 69 %. Dans certains cas, la thiazine est accompagnée de la cétone **65c'-73c'** (5 % à 12 %), congénère de la thiazolidine utilisée comme matière première. Le mécanisme expliquant la formation de la cétone est proposé sur le Schéma 92.

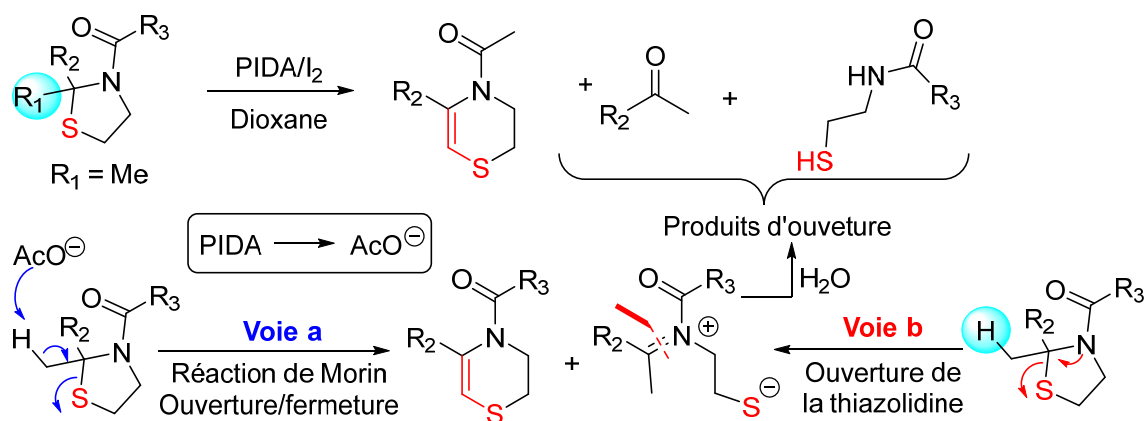


Schéma 92 : Réaction de Morin vs ouverture du cycle thiazolidine

Deux voies sont possibles (Schéma 92). La **voie a** prépondérante rappelle le mécanisme conduisant à la réaction de Morin et la **voie b** conduisant à la cétone. En effet, la délocalisation du doublet de l'azote entraîne l'ouverture du cycle thiazolidine en générant l'ion *N*-acyliminium intermédiaire qui par hydrolyse conduit aux produits d'ouverture. Aucun

phénomène de ce type n'est observé dans le cas où la thiazolidine est fusionnée au noyau isoindole ou à la pyrrolidinone montrant ainsi que les thiazolidines fusionnées à un système lactamique via leur atome d'azote sont plus stables vis-à-vis de cette ouverture que les thiazolidines portant un amide.

### III.3.2.2.2 Compétition entre deux extensions possibles

On s'est intéressé par la suite au comportement des *N,S*-acétals constitués de deux groupes contenant des protons labiles et donc à la compétition des deux groupes lors de la transposition de Morin (Schéma 93).

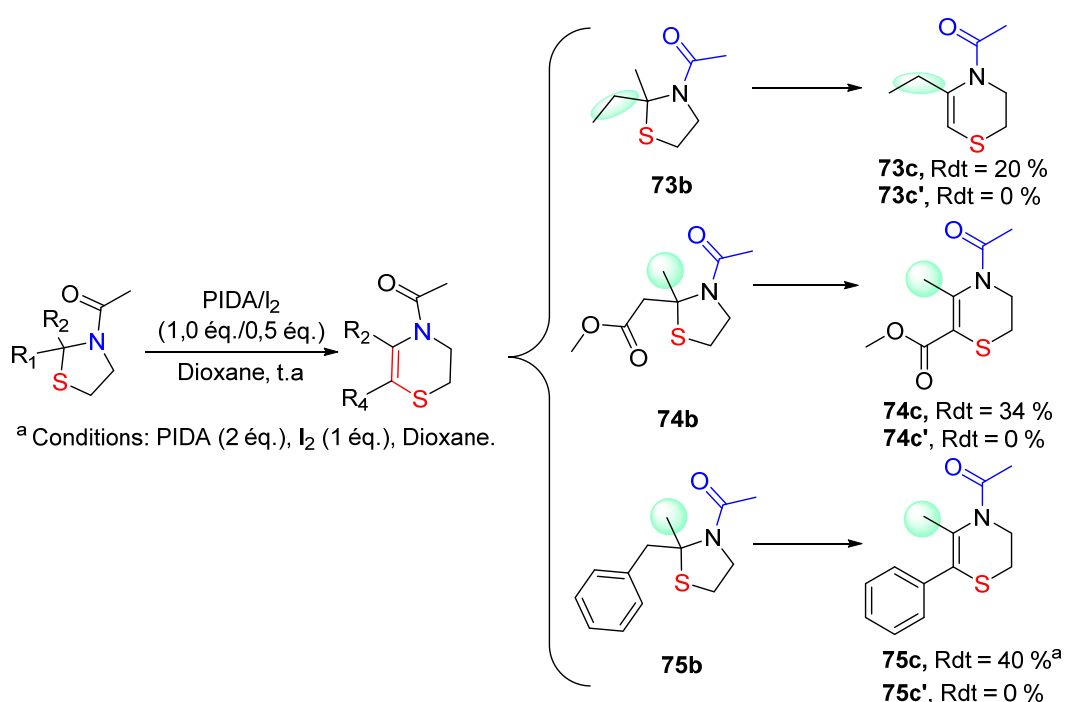
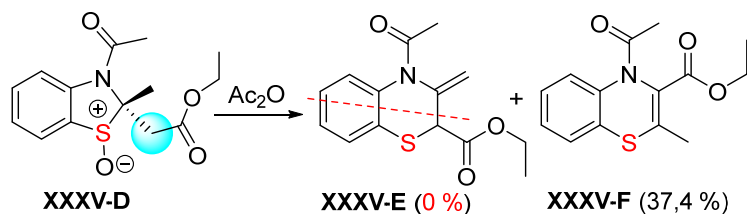


Schéma 93 : Influence de l'acidité des protons situés en position β de l'atome de soufre

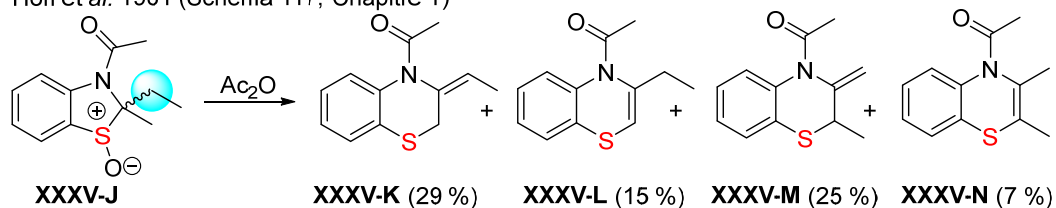
Les thiazolidines **73b-75b** conduisent à la formation d'un seul produit de transposition **73c-75c** (Schéma 93). Comme attendu, on observe que le groupement impliqué dans l'extension est toujours celui qui est constitué des protons les plus acides. Même si les rendements sont globalement moyens à faibles, les cétones congénères issues de la rétro-cyclocondensation des thiazolidines n'ont jamais été observées. Ceci est cohérent avec le fait que les thiazolidines substituées par des chaînes aliphatiques sont plus stables vis-à-vis de l'ouverture. Dans les cas d'obtention de **73c** et **75c**, les quantités de réactifs (PIDA/I<sub>2</sub>) ont été doublées dans le but d'obtenir de meilleurs rendements. Malheureusement, cet effort ne semble pas avoir d'impact significatif au niveau de ces derniers. Ces résultats semblent

pourtant être cohérents avec ceux de la littérature discutés dans le chapitre 3 de la Partie I et rappelés ci-dessous (Schéma 94).

Hori et al. 1979 (Schéma 109, Partie 1)



Hori et al. 1981 (Schéma 117, Chapitre 1)



Mah et al. 1989 (Schéma 113, Partie 1)

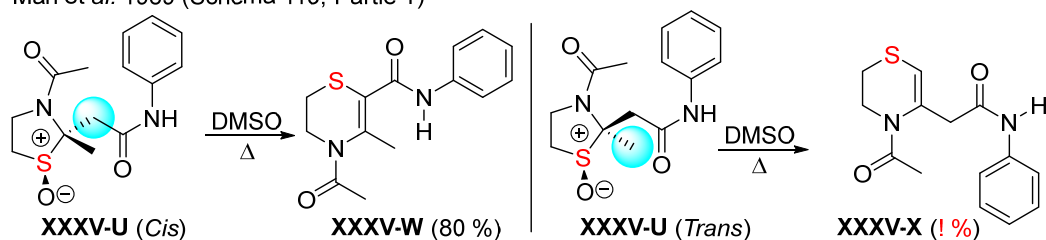


Schéma 94 : Eléments de comparaison disponibles dans la littérature (voir aussi Partie I du Chapitre 3)

Nous obtenons le même résultat que celui qui a été obtenu par Hori et al.<sup>214</sup> en 1979. En effet, seul le réarrangement causé par la déprotonation du méthylène en position  $\alpha$  de l'ester est prise en considération. Toutefois, la méthode utilisée par ses auteurs utilise les sulfoxydes en présence d'anhydride acétique. Le traitement par la même équipe de XXXV-J a conduit à un mélange complexe et des produits provenant de la compétition entre les deux déprotonations possibles ont été observés. Le produit majoritaire correspond néanmoins à celui issu de déprotonation des hydrogènes les plus acides alors que dans notre cas, nous n'observons aucune réaction de compétition et nos conditions sont totalement régiosélectives.

Enfin, en 1989 Mah et al.<sup>217</sup> démontrent que le chauffage des sulfoxydes XXXV-U *cis* et XXXV-U *trans* dans des conditions neutres conduit selon la configuration relative aux produits XXXV-W et XXXV-X (sans mentionner hélas le rendement de la transformation dans ce dernier cas). Lors de cette étude, il est suggéré que la réaction n'est pas contrôlée par l'acidité



des hydrogènes mais par la configuration relative *cis* ou *trans* du substrat de départ. En effet, le groupement situé en *cis* est celui qui est impliqué dans le réarrangement. Dans notre cas, nous utilisons des composés constitués d'atome de soufre achiral puisque la réaction se fait sur le sulfure et non sur le sulfoxyde et par conséquent, l'unique produit formé est issu de la déprotonation des hydrogènes les plus acides.

### III.4 Intérêt de ces nouveaux substrats

#### III.4.1 Synthèse d'un analogue d'un produit naturel

Nous avons tiré profit de cette méthode en l'appliquant comme étape clé dans la synthèse d'un analogue du produit naturel **A** (Schéma 95). Celle-ci a été réalisée en cinq étapes en utilisant la même séquence réactionnelle que celle que nous avons développée dans ce chapitre qui consiste en une cyclo-condensation, acétylation et la réaction de Morin.

La thiazine **76c**, obtenue en deux étapes au départ du 2-phénylacétaldehyde et la cystéamine, est ensuite oxydée en sulfone **76d** (56 %). Un traitement à l'aide de KOH de cette sulfone a permis de déprotéger l'amide en amine correspondante et recherchée **76e**.

Il est important de noter que les essais de déacétylation réalisés directement sur la thiazine **76c** n'ont pas permis la déprotection de l'amide. Cette expérience est très importante car elle confirme que lorsque l'atome de soufre est oxydé en sulfone, la délocalisation des électrons induite par le doublet de l'atome d'azote est inversée. Dans ce contexte, il y a formation d'une forme mésomère contenant un ion *N*-acyliminium très favorable à la déprotection.

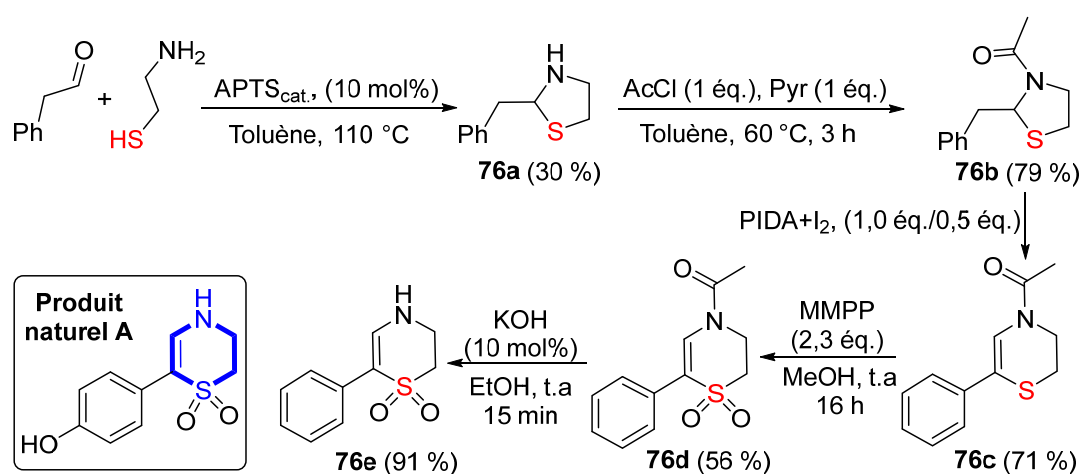


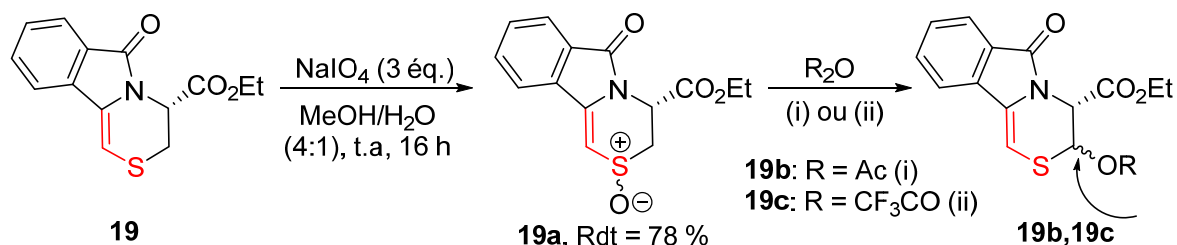
Schéma 95 : Synthèse d'un analogue de produit naturel utilisant la méthode développée

Pour conclure, l'analogue du produit naturel **76e** a été obtenu aisément en cinq étapes avec un rendement global de 9 %. Ce rendement est faible mais cette séquence réactionnelle permet de comprendre l'impact que pourrait avoir la méthode de synthèse développée dans ce chapitre.

### III.4.2 Réaction de Pummerer, preuve de concept

Afin de valoriser les 1,4-thiazines synthétisées, nous avons ensuite envisagé l'exploration de la position  $\alpha$  de l'atome de soufre et pour cette fin, la réaction de Pummerer semble, dans un premier temps, être particulièrement adaptée (Schéma 96).

Pour ce faire, le traitement du sulfure **19** utilisé comme substrat modèle a été réalisée avec  $\text{NaIO}_4$  et a conduit au sulfoxyde **19a** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un ratio 1:1. Dans ce cas, trois équivalents de  $\text{NaIO}_4$  sont nécessaires et le produit est obtenu avec un rendement de 78 %. Par la suite, nous avons utilisé les conditions classiques employant l'anhydride acétique et l'anhydride trifluoroacétique ( $\text{R}_2\text{O}$ ). Dans le cas de l'anhydride acétique (i), l'ajout d'une quantité catalytique de TFA a été nécessaire alors que dans le cas de l'anhydride trifluoroacétique (ii), aucun ajout n'est opéré mais nous pensons qu'une faible quantité de TFA est présente dans le produit commercial (Schéma 96).



Conditions réactionnelles:

(i)  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1 éq.), TFA 10 mol%, DCE, 70 °C, 16 h (67 %); (ii) TFAA (1 éq.), DCE, 70 °C, 2 h (66 %).

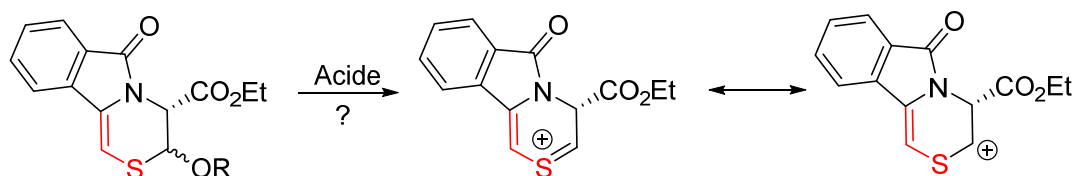


Schéma 96 : Fonctionnalisation du motif pyrrolothiazine obtenu par réaction de Pummerer

La réaction avec l'anhydride acétique est plus lente que celle avec l'anhydride trifluoroacétique mais des rendements similaires sont obtenus pour les produits **19b** et **19c** isolés sous forme de deux diastéréoisomères dans le ratio cis/trans est de 63/27 pour **19b** et

---

48/52 pour **19c**. De manière intéressante, on parvient à séparer les diastéréoisomères obtenus avec l'anhydride acétique mais pas avec l'anhydride trifluoroacétique. De plus, les produits **19c**-(*Cis/Trans*) ne semblent pas stables dans le chloroforme en raison des propriétés acides de celui-ci.

Nous n'avons pas été plus loin dans nos investigations avec ces produits que nous pensons constituer des substrats de choix extrêmement utiles pour la poste-fonctionnalisation des 1,4-thiazines fusionnées obtenues. A ce titre, ce travail ouvre des très bonnes perspectives de travail autour de ces squelettes en chimie cationique et asymétrique ou non.

### III.5 Conclusion sur cette partie

Grâce à tous nos efforts de compréhension du comportement des *N,S*-Acétals en présence d'agents d'oxydation, nous avons réussi à développer une nouvelle méthode originale permettant le réarrangement de Morin en une seule étape en utilisant le PIDA combiné avec I<sub>2</sub>. Après de nombreux ajustements nous avons réussi à confirmer notre hypothèse de départ basée sur le fait que ce réactif peut jouer le rôle d'oxydant tout en générant une base et que la réaction de Morin se fait selon un processus domino ne nécessitant pas le passage par les sulfoxydes.

Nous avons pu proposer un scope assez large de composés contenant un motif thiazolidine fusionné à un autre cycle ou non et en fonction de la taille du cycle azoté, la présence d'un hydrogène supplémentaire en protons position β de l'atome de soufre permet de conduire à d'autres produits intéressants issus de la suroxydation de celle-ci suivie d'une déshydratation et une isomérisation ou non selon le cycle azoté.

De plus, nous avons mis en évidence l'intérêt de notre approche pour la synthèse d'un analogue d'un produit naturel en peu d'étapes, ainsi que pour l'élaboration de nouvelles plateformes en vue de futures modulations structurales.

## **IV. Comportement des *N,S*-Acétals vis-à-vis d'agents d'halogénéation**

Inspirés par les résultats obtenus par notre approche employant la combinaison PIDA/I<sub>2</sub>, nous avons souhaité connaître le comportement de nos substrats *N,S*-acétaliques vis-à-vis d'autres agents d'halogénéation. Le mécanisme global proposé précédemment pour le

processus domino, conduisant aux 1,4-thiazines fusionnées ou non, a été notre point de départ pour ces nouvelles considérations et est rappelé sur le [Schéma 97](#).

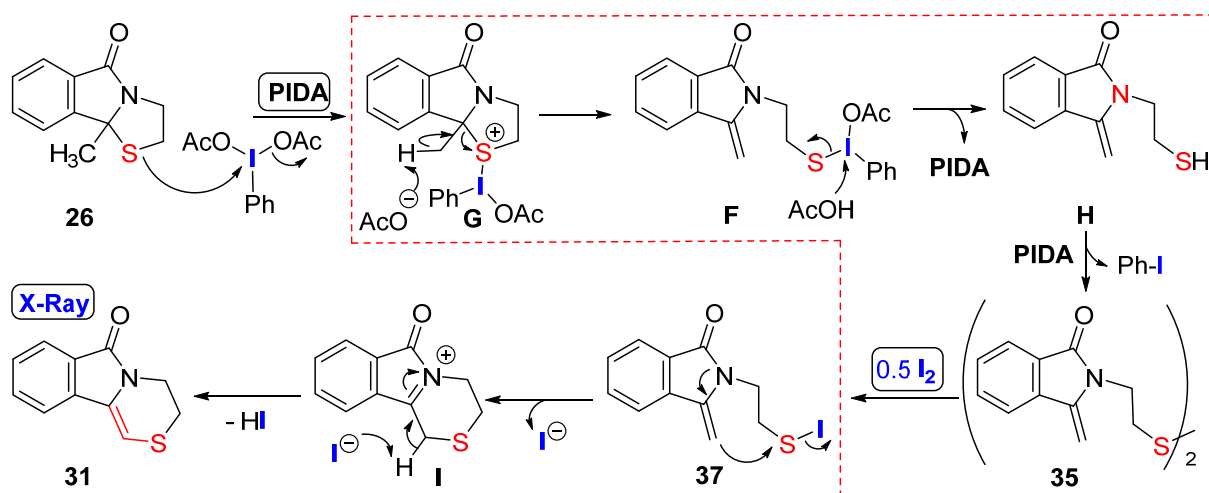


Schéma 97 : Analyse du mécanisme proposé pour la transposition par PIDA/I<sub>2</sub>

Nous avons pensé à ce stade que l'utilisation d'un agent d'halogénéation judicieusement choisi pourrait permettre la formation de l'intermédiaire **37** directement à partir de **26**. Dans ce cas, toute la partie représentée en pointillés sur le [schéma 97](#) pourrait être évitée. Nous pensons que la simplification du mécanisme comme nous le proposons va permettre un processus robuste et plus efficace.

#### IV.1 Plan d'action

De façon plus générale, le [Schéma 98](#) décrit l'objectif de cette partie en utilisant la thiazolidine **26** comme modèle.

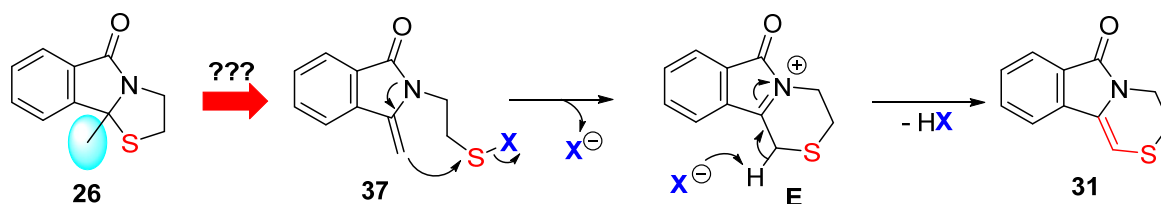


Schéma 98 : Objectif du travail sur les agents d'halogénéation

#### IV.2 Mise en pratique

##### IV.2.1 Premiers essais

Dans la même logique que précédemment, nous envisageons dans un premier temps l'utilisation des oxydants iodés (*N*-iodosuccinimide (NIS), 1,3-Diiodo-5,5-diméthylhydantoïne (DIH) et le monochlorure d'iode (ICl).

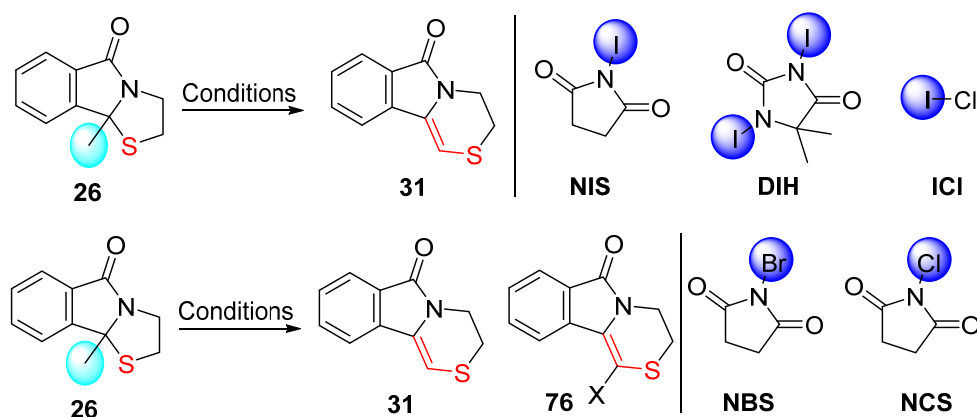


Schéma 99 : Réaction modèle et structure des agents d'halogénéation utilisés

Entrée	Oxydant	Solvant	Temps	Produits <b>31/77</b> (Rdt isolé) <sup>a</sup>
1	NIS (1,4 éq.)	DCM	4 h	100/0 (51 %)
2	DIH (1,0 éq.)	DCM	4 h	100/0 (57 %)
3	ICl (1,4 éq.)	DCM	4 h	100/0 (93 %)
4	NBS (1,4 éq.)	DCM	4 h	56/44 (X=Br)
5	NCS (1,4 éq.)	DCM	4 h	Mélange complexe

<sup>a</sup> Les proportions en pourcentage sont déterminées par analyse RMN <sup>1</sup>H.

Tableau 10 : Résultats de la transposition obtenus en fonction de l'agent d'halogénéation utilisé

A notre grande satisfaction, l'utilisation des composés iodés a conduit dans tous les cas au produit recherché **31** (entrées 1 à 3 du tableau 10). Un rendement de 93 % est obtenu avec ICl et en seulement 4 h de réaction, supérieur à celui obtenu dans le cas de l'utilisation de PIDA/I<sub>2</sub> (68 %).

Faisant suite à ces succès observés avec les agents d'oxydation iodés employés, on s'est intéressé ensuite à l'utilisation d'un agent de bromation et d'un agent de chloration (entrées 4 et 5 du tableau 10). L'utilisation de NBS (1,4 éq.) a conduit à un mélange contenant le produit attendu **31** accompagné de la thiazine bromée **77b** (X = Br) tandis que l'emploi de NCS, fournit un milieu réactionnel plus complexe. On a ensuite effectué des expériences supplémentaires dans ce dernier cas afin d'identifier les composés obtenus. Ces dernières ont confirmé que le NCS conduit finalement à la thiazine chlorée **77c** (X = Cl) accompagné d'un second produit. Suite à l'analyse par RMN du proton, nous avons tout d'abord pensé que ce composé correspondait au sulfoxyde de **77c**. En effet, des travaux rapportant l'utilisation de NCS en tant qu'agent d'oxydation des sulfures en sulfoxydes par Thenraja et *al.*<sup>330</sup> ont été

<sup>330</sup> D. Thenraja, P. Subramaniam, C. Srinivasan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 2125–2129.

déjà publiés. Le [Schéma 100](#) rappelle le mécanisme proposé dans la littérature pour cette réaction d'oxydation du soufre.

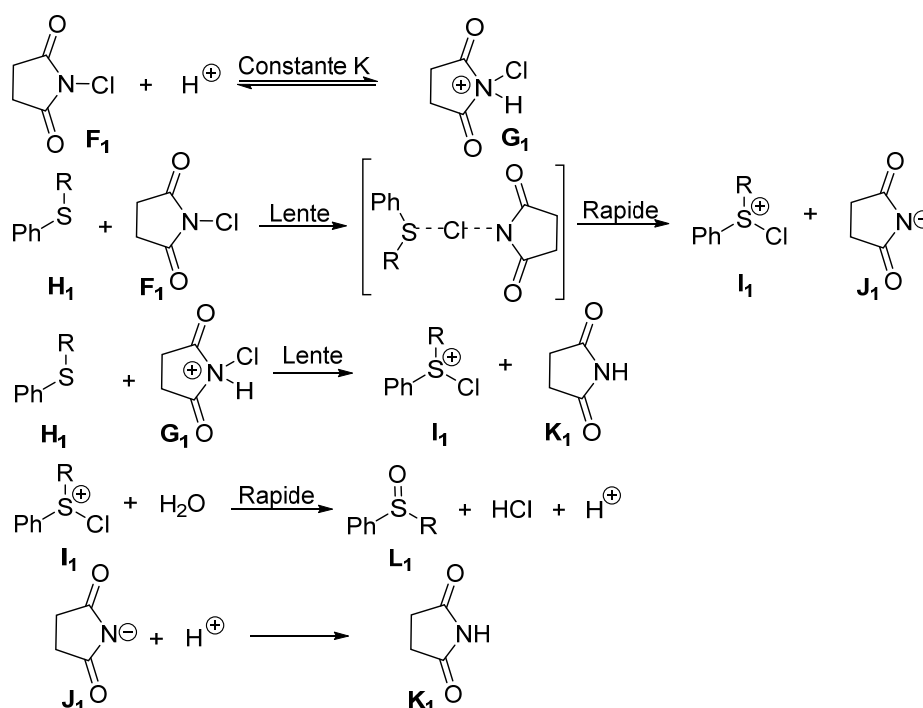


Schéma 100 : Mécanisme proposé par Thenraja et *al.*<sup>330</sup> pour l'oxydation de la fonction thioéther en sulfoxyde

Lors de ce mécanisme, il a été proposé une étape d'hydrolyse permettant la formation du sulfoxyde à partir du composé contenant la liaison  $S^+-Cl$ . Dans notre quête de déterminer la structure du produit inconnu suite à l'emploi du NCS, nous avons alors isolé la thiazine **76c** et nous l'avons traitée avec  $NaIO_4$  dans les conditions décrites sur le [schéma 101](#). Dans ce cas, 1,6 équivalents ont été nécessaires pour isoler un produit avec un rendement de 70 % identifié comme étant la chlorothiazine sulfoxydée **77c'**.

Nous avons ensuite comparé le spectre obtenu à celui obtenu avec NCS et nous observons le même profil mais les spectres ne sont pas superposables.

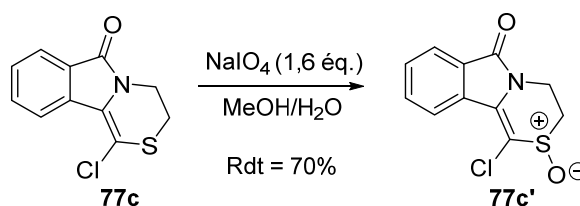


Schéma 101 : Oxydation de la thiazine chlorée **76c**

Par ailleurs, NCS peut générer du  $\text{Cl}_2$  dans le milieu et  $\text{Cl}_2$ <sup>331</sup> peut oxyder le soufre en sulfoxyde en passant par l'intermédiaire d'un sel chloré (Schéma 102).

Sur cette base de réflexion, nous proposons alors la structure **77c''** (Schéma 102).

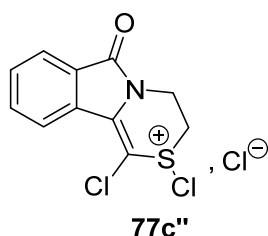


Schéma 102 : Structure proposée pour le sous-produit observé lors de l'oxydation de la thiazine 26 par NCS

La formation de ce produit pourrait provenir de la réaction entre **76c** et  $\text{Cl}_2$ . En effet, Kowalsky et *al.* décrivent dans leur revue, la réaction d'oxydation des sulfures en sulfoxydes par  $\text{X}_2$  (le dichlore notamment) comme mentionné dans le Schéma 103.

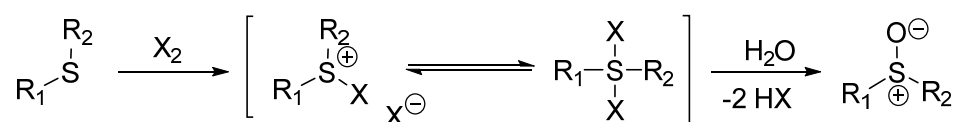


Schéma 103 : Oxydation de l'atome de soufre par du dihalogène

Il semblerait dans notre cas que l'étape d'hydrolyse proposée sur le Schéma 103 permettant l'accès au sulfoxyde par un intermédiaire sous forme de  $(\text{S}^+-\text{Cl}, \text{Cl}^-)$  n'est pas favorisée. Ce sel semble alors plus stable que dans les cas d'études mentionnés dans la littérature. Ces travaux nous semblent très importants car ils permettent de confirmer que NCS peut permettre la formation de sulfoxydes et de prouver le passage par la liaison soufre-chlore.

Enfin, ces résultats démontrent que les agents d'halogénéation utilisés permettent bien le réarrangement de Morin dans un processus domino et que les agents d'oxydation peuvent être plusieurs types d'agents d'halogénéation tels que NIS, NBS et NCS. NBS et NCS conduisent tous deux à une nouvelle réaction supplémentaire qui est l'halogénéation de la position  $\alpha$  de l'atome de soufre de la dihydro-1,4-thiazine. De manière intéressante si on considère la formation de la thiazine halogénée **77** à partir de la thiazolidine **26**, 3 réactions sont réalisées en tandem incluant, l'activation de l'atome de soufre par oxydation, la transposition de la

<sup>331</sup> J. Lind, M. Jonsson, T. E. Eriksen, G. Merenyi, L. Ebersson, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 1610–1614.

thiazolidine en thiazine et enfin l'halogénéation de la thiazine par addition/élimination qu'il convient de confirmer.

Afin d'éviter le produit secondaire supplémentaire observé dans le cas de NCS, nous avons alors décidé de nous focaliser sur les composés iodés et bromés.

#### IV.2.2 Mécanisme proposé pour la transposition réalisée par NXS (X = Cl, Br, I)

Nous proposons le mécanisme décrit sur le schéma 104. Celui-ci est plus simple que celui proposé dans le cas de PIDA/I<sub>2</sub> (Schéma 77). En effet, dans ce cas nous n'observons pas la formation du dimère **35** qui nécessite ensuite d'être clivé de façon à générer la liaison S-I. Nous obtenons dans ce cas directement l'intermédiaire **37** contenant la liaison S-I.

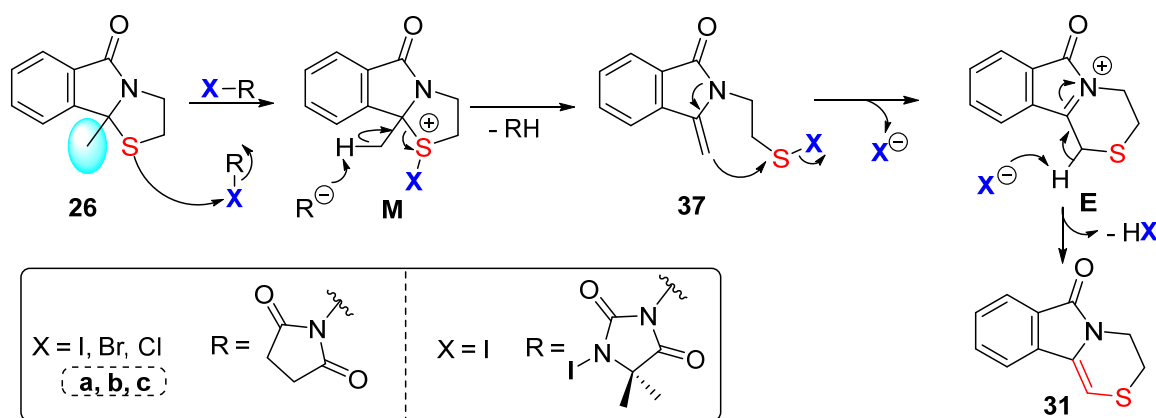


Schéma 104 : Mécanisme proposé pour le réarrangement de Morin de thiazolidines à l'aide d'agents d'halogénéation

Cette différence de mécanisme observée est liée à la force oxydante du PIDA qui est supérieure à celle des agents d'halogénéation utilisés dans cette partie. La déprotonation du groupe méthyle conduisant à l'intermédiaire **37** semble difficile dans le cas de ICl. En effet, l'anion chlorure est une base très faible ( $pK_a \text{ HCl}_{(\text{DMSO})} = -3$ ). Nous proposons alors un mécanisme tenant compte de cette différence de réactivité entre les agents utilisés (Schéma 105).

Ce mécanisme conduit au même intermédiaire **37**. Cependant, l'ouverture du cycle thiazolidine se fait par la délocalisation du doublet de l'azote (voie b), rendue possible par l'activation de l'atome de soufre sous forme de S-X. La déprotonation du méthyle se fait alors au niveau de l'intermédiaire **N**. Dans ce cas, la conjugaison présente sur cet ion *N*-acyliminium **N** permet la formation de l'énamide et la basicité de l'anion chlorure suffit.



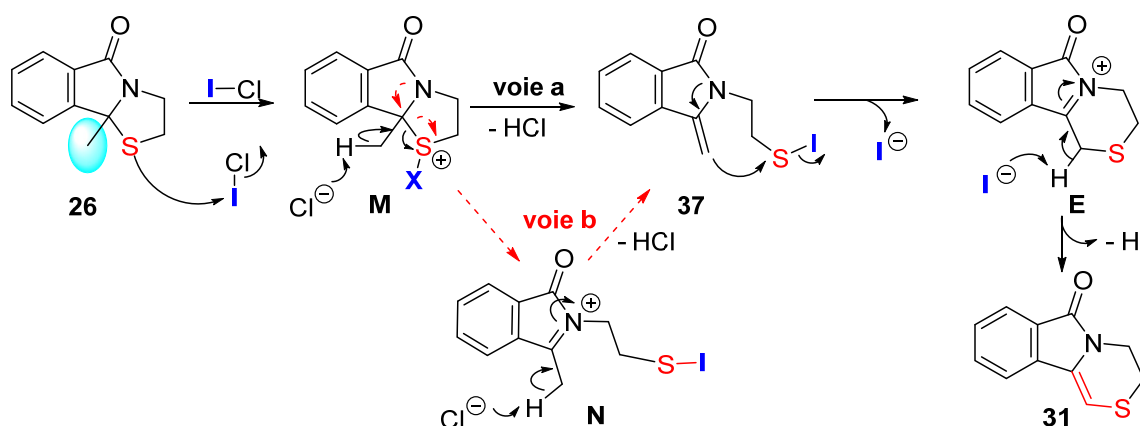


Schéma 105 : Mécanisme alternatif proposé pour l'utilisation de ICl mais également applicable aux autres conditions

Enfin, l'utilisation ICl dans la réaction de transposition s'est avérée effective et a permis d'obtenir un très bon rendement de 93 % vs 68 % dans le cas de la méthode employant la combinaison PIDA/I<sub>2</sub>.

### IV.2.3 Investigations supplémentaires, synthèse de thiazines halogénées

#### IV.2.3.1 Utilisation des réactifs d'halogénéation en excès

Nous avons vu précédemment que le composé NBS pouvait conduire au produit **77b** qui correspond à la bromation du produit **31**. Nous avons alors cherché à affiner cette étude. Le tableau 11 résume l'investigation réalisée autour de différents agents d'halogénéation bromés ou iodés. Nous avons écarté les composés chlorés car NCS a conduit à un produit secondaire supplémentaire.

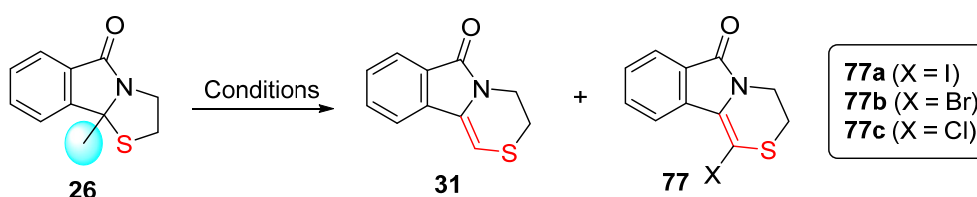


Schéma 106 : Réaction modèle pour la réaction tandem réarrangement de Morin/Halogénéation

Entrée	Oxydant	Solvant	Temps	Produit(s) <b>26/31/77</b> <sup>a</sup>
1	NBS (1,0 éq.)	DCM	4 h	33/60/7
2	NBS (2,2 éq.)	DCM	4 h	0/0/100 (X = Br)
3	NIS (2,2 éq.)	DCM	4 h	0/100/0

<sup>a</sup> Les proportions en pourcentage sont déterminées par analyse RMN <sup>1</sup>H.

Tableau 11 : Résultats obtenus en fonction de l'agent d'halogénéation utilisé et de son nombre d'équivalents

L'emploi de 2,2 équivalents de NBS conduit au produit transposé et bromé **77b** avec un bon rendement selon le tandem Morin/bromation. En revanche dans le cas du changement

de l'atome de brome par l'iode, l'utilisation de 2,2 équivalents de NIS ne permet pas de donner le produit **77a** (entrée 3, tableau 11). Ce réactif permet le réarrangement de Morin mais pas la réaction d'iodation. Pour rappel, NCS avait également permis la formation du composé chloré **77c** selon le tandem Morin/chloration mais accompagné d'un produit supplémentaire de structure élaboré **77c''**.

Enfin si la formation des liaisons C(sp<sup>2</sup>)-Br et C(sp<sup>2</sup>)-Cl sont possibles en plus de la transposition de Morin par NBS et NCS, respectivement, la formation de la liaison C(sp<sup>2</sup>)-I n'est pas possible et la réaction s'arrête dans ce cas uniquement au stade de la transposition.

Pour lever le doute sur la nature ionique ou radicalaire du mécanisme de la réaction tandem, nous avons réalisé les mêmes réactions avec un piège à radicaux (BHT). Celles-ci ont conduit à des résultats identiques et de ce fait nous avons alors supposé que notre réaction se fait par voie ionique et non radicalaire. Afin de pouvoir proposer une explication nous nous sommes intéressés à la différence d'énergie de dissociation de la liaison N-X en fonction de la nature de l'halogène X. Les valeurs publiées par Filimonov et *al.*<sup>332</sup> et Blanksby et *al.*<sup>333</sup> sont mentionnées dans le tableau 12.

Type de liaison	Energie de dissociation en kcal.mol <sup>-1</sup>
N-I (NIS)	56,8 <sup>332</sup>
N-Br (NBS)	61,5 <sup>332</sup>
N-Cl (NCS)	66,5 <sup>332</sup>
C(sp <sup>2</sup> )-I	67,0 <sup>333</sup>
C(sp <sup>2</sup> )-Br	84,0 <sup>333</sup>
C(sp <sup>2</sup> )-Cl	97,1 <sup>333</sup>

Tableau 12 : Valeurs des énergies de dissociation de liaisons (N-X et C(sp<sup>2</sup>)-X)

Le tableau 12 montre que la dissociation N-I nécessite moins d'énergie que N-Br ou N-Cl. Par contre, les valeurs mesurées pour C(sp<sup>2</sup>)-X montrent que la liaison C(sp<sup>2</sup>)-Cl est plus stable que la liaison C(sp<sup>2</sup>)-Br elle-même est plus stable que la liaison C(sp<sup>2</sup>)-I. Au regard des différentes énergies de dissociation, la réaction d'halogénéation semble contrôlée par la stabilité de la liaison C(sp<sup>2</sup>)-X formée.

<sup>332</sup> V. D. Filimonov, E. A. Krasnokutskaya, O. Kh. Poleshchuk, Yu. A. Lesina, V. K. Chaikovskii, *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55, 1328–1336.

<sup>333</sup> S. J. Blanksby, G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255–263.

Afin de poursuivre cette étude, nous nous sommes intéressés à l'utilisation en excès d'autres agents d'halogénéation. Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau 13.

Entrée	Oxydant	Solvant	Temps	Produit(s) <b>31/77<sup>a</sup></b>
1	DIH (2,4 éq)	DCM	4 h	0/100 <sup>a</sup> (X = I) (54 %) <sup>b</sup>
2	ICl (4,2 éq)	DCM	4 h	0/100 <sup>a</sup> (X = Cl, 88 %) <sup>b</sup>
3	DBH (0,55 éq)	DCM	4 h	99/1 (X = Br, non séparés)
4	DBH (1,1 éq)	DCM	4 h	0/100 <sup>a</sup> (X = Br, 88 %) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Les proportions en pourcentage sont déterminées par analyse RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Rendements isolés

Tableau 13 : Résultats complémentaires pour la réaction tandem réarrangement de Morin/Halogénéation

L'utilisation de 2,4 éq. de DIH conduit finalement à l'obtention du produit transposé et iodé **77a**. A notre surprise, ICl a conduit également à la formation du produit chloré **77c** selon le même tandem. ICl étant connu comme générateur de l'ion iodonium (I<sup>+</sup>), on s'attendait par conséquent à l'obtention du produit iodé **77a**. La quantité nécessaire d'ICl (4,2 équivalents) suggère également que ce n'est probablement pas ICl qui permet la chloration mais c'est une nouvelle espèce qui se forme dans le milieu comme Cl<sub>2</sub> par exemple. De plus, il ne faut pas oublier que ce réactif est disponible en solution dans l'acide acétique.

L'utilisation de 0,5 équivalent de DBH a conduit uniquement au produit de Morin **31** et 1,1 équivalents de celui-ci permettent l'accès au produit de tandem Morin/bromation **77b** avec un rendement de 88 %. A noter que la cinétique de réaction conduisant à l'obtention de **77b** avec NBS est différente de celle employant DBH. En effet, contrairement au cas où l'on utilise DBH, il n'a pas été possible d'isoler le produit de Morin **31** avec NBS.

#### IV.2.3.2 Analyse de la réaction d'halogénéation du produit **31**

Afin de mieux comprendre la réaction d'halogénéation des thiazines fusionnées permise par les réactifs DBH, DIH et ICl, on a envisagé la réaction d'halogénéation à partir du produit déjà transposé modèle **31**.

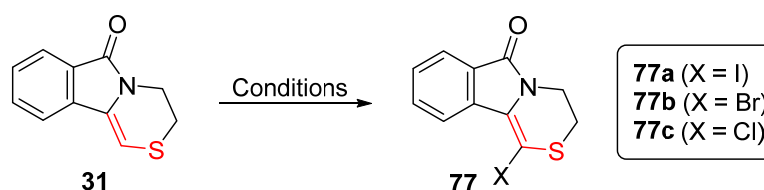


Schéma 107 : Etude complémentaire, halogénéation du produit **31**

Entrée	Oxydant	Nombre d'équivalents	Temps	Produit <b>77</b> <sup>a</sup>
1	DBH	0,55	4 h	<b>77b</b>
2	ICI	1,4	4 h	<b>77c</b>
3	DIH	2,4	4 h	<b>77a</b>
4	DIH	1,1	4 h	Mélange complexe

<sup>a</sup> Conversion 100 % est déterminée par RMN du proton pour le composé mentionné.

Tableau 14 : Résultats obtenus pour l'halogénéation du produit **31**

Cette étude nous a permis d'identifier le nombre d'équivalents nécessaires à la réaction d'halogénéation à partir de la thiazine **31**. Comme le montre le tableau 14, 0,55 équivalent de NBS permet la réaction de bromation conduisant à **77b**, 1,4 équivalents sont nécessaires pour donner le produit chloré **77c** et 2,4 équivalents de DIH permettent l'accès au produit iode **77a**.

#### IV.2.3.3 Proposition de mécanisme pour la formation de **77c**

Afin d'expliquer la formation du composé **77c**, nous pouvons proposer un mécanisme modèle pour la chloration inattendue à l'aide d'ICI (Schéma 108).

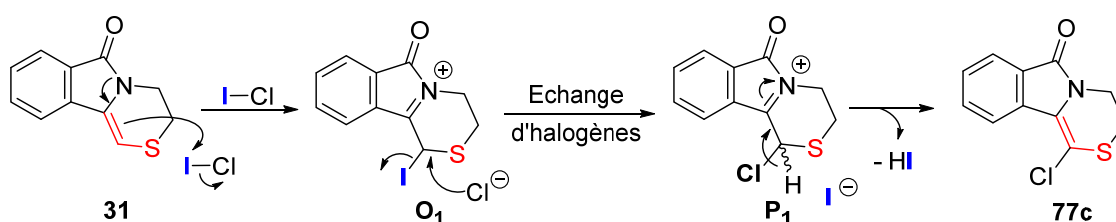


Schéma 108 : Mécanisme proposé pour la réaction de chloration de la thiazine **31** à l'aide de ICl

Le mécanisme proposé débiterait par l'attaque de l'énamide sur l'atome d'iode formant ainsi une liaison C(sp<sup>3</sup>)-I au niveau de **O<sub>1</sub>** moins stable que la liaison C(sp<sup>3</sup>)-Cl (d'après les valeurs du tableau 15). La substitution de l'ion iodure I<sup>-</sup> par l'ion chlorure Cl<sup>-</sup> dans un processus d'échange d'halogènes conduirait à l'intermédiaire **P<sub>1</sub>**. La déprotonation de ce dernier conduit finalement à la thiazine chlorée **77c** (Schéma 108).

Type de liaison	Energie de dissociation <sup>333</sup> (kcal.mol <sup>-1</sup> )
C(sp <sup>3</sup> )-I	57,6
C(sp <sup>3</sup> )-Br	72,1
C(sp <sup>3</sup> )-Cl	83,7

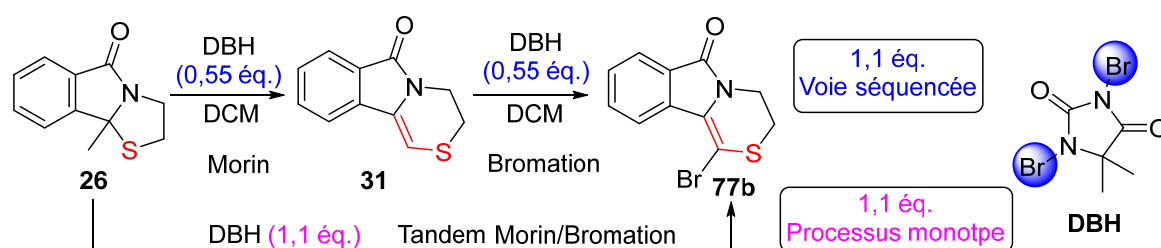
Tableau 15 : Valeurs des énergies de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-X

En ce qui concerne DIH, l'utilisation de 2,4 équivalents de DIH permet de former une espèce qui permet l'iodation. Ce résultat suggère que DIH réagit sur lui-même pour générer une espèce permettant l'iodation.

#### IV.2.3.4 Comparaison du processus « monotope » par rapport à la voie séquencée

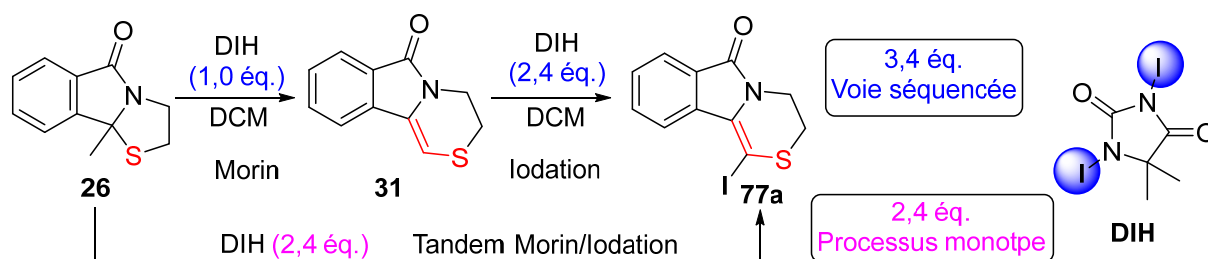
##### IV.2.3.4.1 Bromation

Si on revient, à l'étude réalisée à partir du composé **26**, nous pouvons conclure que 0,55 équivalents NBS sont nécessaires à la réaction de Morin et 0,55 équivalents permettent l'halogénéation. Ceci explique bien, les 1,1 équivalents nécessaires pour le processus « monotope » permettant l'extension du cycle et l'halogénéation.



##### IV.2.3.4.2 Iodation

Comme le bilan matière de DIH dans le Schéma 110 le montre, le processus « monotope » nécessite moins d'équivalents de DIH que le processus séquencé et par conséquent, ce processus affecte positivement le cours de la réaction.



Lors du réarrangement de Morin, une molécule de DIH est consommée et une molécule de H-I est libérée. On peut alors supposer que la combinaison de la deuxième molécule de DIH disponible avec celle de HI libérée permet de former l'espèce permettant l'iodation. Dans le cas de la voie séquencée, HI est éliminé lors du traitement à l'aide d'une solution de thiosulfate de sodium et par voie de conséquence, une deuxième molécule de DIH est

nécessaire à l'iodation. On peut supposer que l'espèce intermédiaire responsable de la réaction d'iodation peut être formée soit entre HI et DIH ou entre deux molécules de DIH.

#### IV.2.3.4.3 Chloration

Dans le cas d'ICI, 4,2 équivalents ont été nécessaires pour réaliser le réarrangement de Morin puis la réaction de chloration ce qui montre la complexité du mécanisme. Ce résultat suggère que les acides HCl et HI générés lors du mécanisme proposé (Schéma 108) affectent négativement le processus tandem.

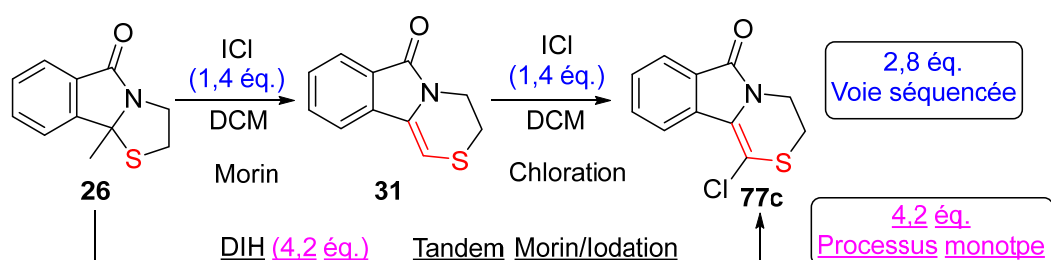


Schéma 111 : Comparaison du processus 'monotope' et séquencé pour la réaction tandem réaction de Morin/Chloration

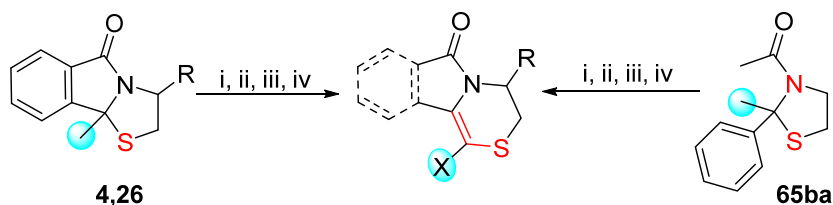
En effet, si 1,4 équivalents sont nécessaires pour le réarrangement de Morin et 1,4 nécessaires pour l'halogénéation, 2,8 équivalents devraient suffire pour le processus « monotope ». Ils sembleraient qu'1,4 équivalents soient piégés par les acides HCl et HI générés lors du réarrangement de Morin.

Enfin, chaque réaction d'halogénéation est impactée de façon différente par le processus « monotope ». Nous n'observons pas de différence en ce qui concerne le nombre d'équivalents de DBH nécessaires alors que la quantité de DIH requise est diminuée dans le processus « monotope » et celle d'ICI est augmentée.

#### IV.2.4 Scope de la réaction

Après cette investigation nous permettant de mieux appréhender les mécanismes mis en jeu, nous avons décidé d'appliquer les conditions retenues sur 2 exemples supplémentaires. On choisit des substrats que l'on considère « limites ».

Les conditions indiquées sur le schéma 112 i) ii), iii) et iv) sont alors appliquées aux *N,S*-acétals précédentes **4** et **65ba** et les résultats obtenus sont mentionnés sur ce même schéma. A titre de comparaison, nous avons également rappelé les résultats obtenus pour le substrat modèle **26**.



Conditions: i) X = H, ICl (1,4 éq.), DCM, AcOH; ii) X = Br, DBH (1,1 éq.), DCM; iii) X = Cl, ICl (4,2 éq.), DCM, AcOH, iv) X = I, DIH (2,4 éq.), DCM.

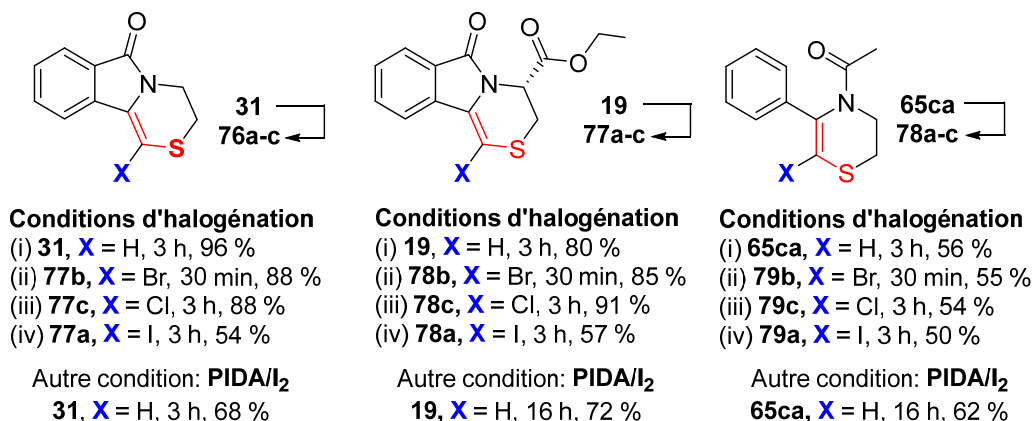


Schéma 112 : Scope de la réaction de Morin avec ICl et le tandem réaction de Morin/Halogénération avec DBH, ICl, et DIH

L'application des protocoles soulignés plus haut a donné lieu à des rendements très satisfaisants compris entre 50 % et 91 %. Lors de cette étude, on observe également le problème de stabilité des *N,S*-acétals non fusionnés. En effet, le rendement plus faible s'explique par la génération de l'acétone de départ comme nous l'avons vu et souligné lors du traitement des thiazolidines non fusionnées avec PIDA/I<sub>2</sub>. L'utilisation d'ICl (conditions i) a conduit à de meilleurs rendements dans le cas de **31** et **19** par rapport aux conditions initiales à l'aide de PIDA/I<sub>2</sub> alors que **65ca** est obtenu avec un rendement diminué de 6 %.

Lors de l'application des conditions ii, nous avons ajouté 1,4 équivalents de DBH afin de consommer tout le *N,S*-acétal de départ à cause de la formation d'un sous-produit identifié comme étant le 2,2-dibromo-1-phényléthan-1-one (Schéma 113). A noter que l'équivalent chloré et iodé n'a pas été isolé dans les conditions i), iii), et iv) mais les rendements sont dans chaque cas compris entre 50 % et 56 %. Nous pensons ainsi que la diminution des rendements comparés à ceux obtenus pour les thiazolidines fusionnées est liée à leur relative stabilité.

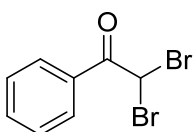


Schéma 113 : Sous-produit observé lors du traitement de 65ba avec DBH

L'étude de ces trois exemples associée aux résultats obtenus avec la combinaison PIDA/I<sub>2</sub> nous a permis d'appréhender la réactivité de nos *N,S*-acétals vis-à-vis des agents d'halogénéation utilisés. Nous avons cependant omis un cas limite qui avait précédemment conduit à de faibles rendements. Il correspond aux produits pour lesquels une position oxydable supplémentaire était disponible.

#### IV.2.5 Etude des composés tétrahydropyrrolothiazolidines

##### IV.2.5.1 Résultats obtenus avec DBH en fonction du nombre d'équivalents engagés

Nous avons alors choisi d'appliquer les conditions utilisant le DBH au substrat **42** car il semble être celui qui permet de mieux contrôler la réaction d'halogénéation.

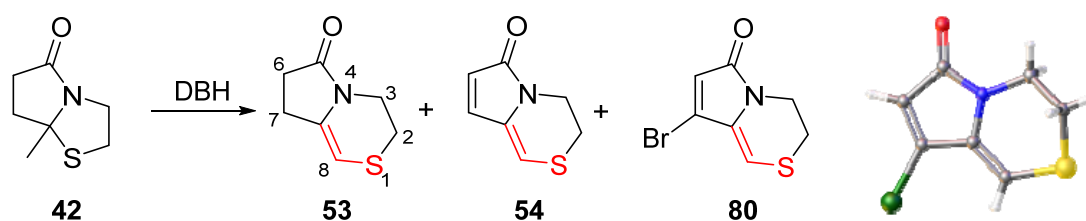


Schéma 114 : Réaction tandem réarrangement de Morin/Oxydation/Bromation et structure rayons-X de 79

Entrée	Nombre d'éq. de DBH	Temps	Produits <b>42/53/54/80</b> <sup>a</sup> (en %)
1	0,55	30 min	10/26/0/0
2	0,7	30 min	0/39/18/0
3	1,1	30 min	0/4/ 72/12
4	1,4	30 min	0/0/21/41
5	1,6	30 min	0/0/24/56
6	2,0	30 min	Mélange complexe

<sup>a</sup> Rendement estimé après colonne à l'aide de l'isolement de fractions pures ou en mélange.

Tableau 16 : Résultats obtenus en fonction du nombre d'équivalents de DBH utilisés

Les pourcentages mentionnés dans le tableau 16 correspondent au rendement d'obtention de chaque produit (Schéma 114). Ils sont calculés à partir de fraction pure ou d'estimation réalisée par RMN <sup>1</sup>H dans le cas de fraction contenant un mélange de produits.

Pour rappel, le rendement obtenu lors de la transposition de Morin par PIDA/I<sub>2</sub> pour le substrat **42** était de 11 %. En comparant ces résultats avec ceux de DBH, seuls 0,7 équivalents de DBH permettent l'obtention du produit transposé **53** avec un rendement de 39 %. L'utilisation de 1,1 équivalents, conduit au produit **54** avec un rendement de 72 % et 1,4 équivalents permettent l'obtention de **80** avec un rendement de 56 %. En revanche, 2,0



équivalents de ce réactif entraînent la formation d'un composé supplémentaire correspondant à l'oxydation du soufre de la thiazine comme nous l'avons observé dans le cas de NCS, dont le soufre est probablement oxydé sous forme de  $S^+-Br$ .

Il est intéressant de noter que trois positions C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> et C<sub>8</sub> sont disponibles pour la bromation du produit **54**, nommé 3,4-dihydro-6H-pyrrolo[2,1-c][1,4]thiazin-6-one et la structure proposée pour le produit bromé **80** est confirmée par analyse aux rayons X (Schéma 114). La position sur laquelle l'atome de brome est fixée peut surprendre car elle ne correspond pas à la position la plus nucléophile au regard des conjugaisons induites aussi bien par l'atome de soufre que par l'atome d'azote lactamique. Afin d'apporter une explication satisfaisante à ce résultat, un mécanisme réactionnel est proposé.

#### IV.2.5.2 Proposition de mécanisme

Afin de mieux comprendre le mécanisme possible, le produit **54** a été isolé et son traitement dans les conditions de DBH en utilisant 0,5 équivalents n'offre pas le produit recherché **80** (Schéma 115).

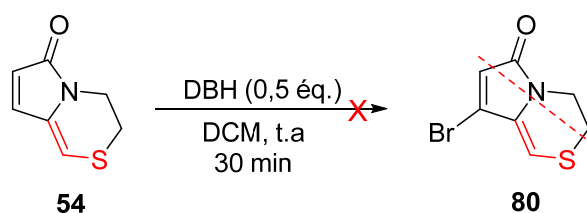


Schéma 115 : Résultats obtenus en fonction du nombre d'équivalents de DBH utilisés

Nous isolons par chromatographie deux fractions, la première correspond au produit **54** qui n'a pas réagi et la deuxième correspond à un mélange de ce **54** avec un autre nouveau produit dont nous n'avons pas identifié la structure. Le rendement isolé est égal à 40 % mais en réalité, il est supérieur car ne connaissant pas la structure du sous-produit formé.

Cette expérience démontre néanmoins que ce n'est probablement pas DBH qui est à l'origine de la bromation de **54** et la formation de **80**. Enfin nous proposons un mécanisme réactionnel général conduisant à tous les produits de la transformations du *N,S*-acétal **42** (Schéma 116).

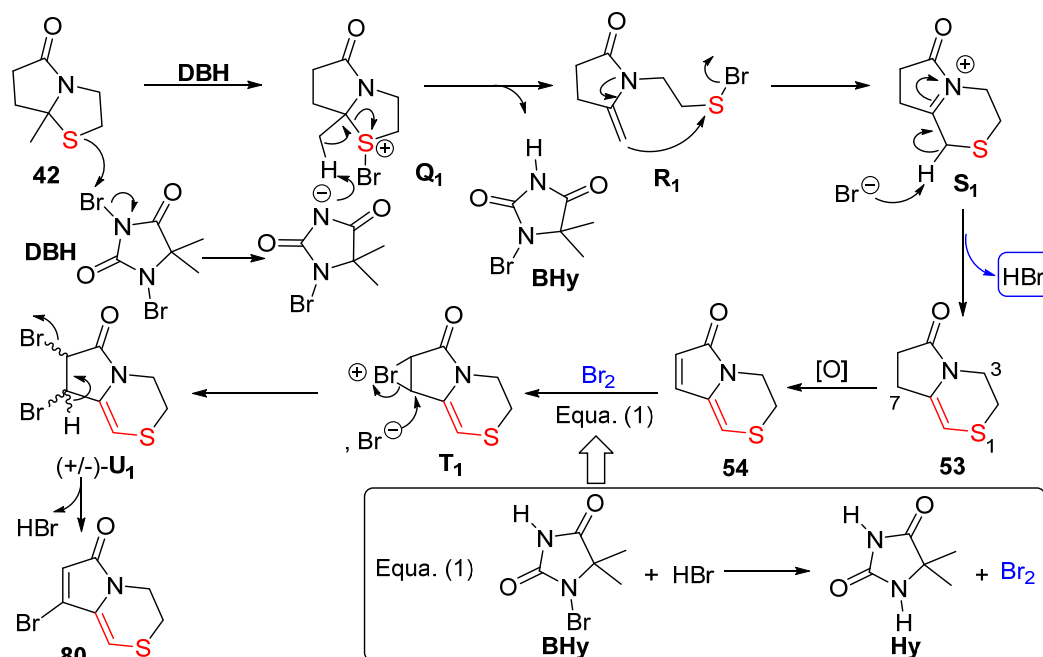


Schéma 116 : Mécanisme pour la réaction d'halogénéation du produit 54 conduisant au produit 79

Comme dans les mécanismes proposés précédemment, la réaction commence par l'activation du soufre sous forme de  $S^+-Br$   $Q_1$  à l'aide de DBH. La base imidate déprotonne ensuite l'hydrogène du groupe méthyle conduisant à l'ouverture du cycle thiazolidine en  $R_1$ . Le retour du doublet de l'azote permet l'addition nucléophile de la double liaison sur l'atome de soufre et conduit à la formation de l'ion *N*-acyliminium cyclique  $S_1$ . Le produit transposé **53** est alors formé par déprotonation à l'aide de l'anion bromure formant ainsi HBr. L'équation 1 décrit la synthèse de  $Br_2$  par réaction entre HBr et le bromohydantoïne **BHy** généré dans le milieu. Le produit de Morin **54** conduit par oxydation de la position benzylique 7 au produit **54** stabilisé par conjugaison. Ce dernier, par réaction avec  $Br_2$  généré selon l'équation 1 forme l'ion ponté bromonium  $T_1$ . L'attaque nucléophile de l'anion bromure de ce dernier permet l'ouverture du cycle conduisant à la formation du produit d'addition  $S_1$  qui par déprotonation ultime conduit au produit bromé **80**.

Il est important de souligner qu'au cours de cette étude nous avons pu :

- 1) valider l'hypothèse de départ concernant l'utilisation d'agent d'halogénéation pour le réarrangement de Morin,
- 2) mettre en place de nouvelles conditions autres qu'avec PIDA/ $I_2$  permettant une réaction tandem et au-delà avec des agents tels que NCS, NBS, NIS, ICl, DIH et DBH, et

---

3) développer une nouvelle réaction tandem rassemblant trois étapes, la transposition de Morin, la suroxydation et l'halogénéation.

## **V. Conclusion**

Nous avons réussi dans ce chapitre à développer une méthode permettant le réarrangement de Morin en une seule étape. Après de nombreux ajustements, l'association PIDA/I<sub>2</sub> nous a permis d'obtenir des résultats satisfaisants. A notre connaissance, c'est la méthode qui contient le plus large scope d'utilisation et ces travaux ont été valorisés au travers une publication dans *Chem. Eur. J.* en 2019 pour le moment. 19 Pyrrolothiazines et 13 thiazines non fusionnées à un aromatique ont pu être obtenues avec des rendements compris entre 11 % et 77 %. Néanmoins on peut noter deux limitations : des rendements faibles et des difficultés du contrôle de la réaction de suroxydation dans certains cas. Nous avons également montré que les thiazolidines non fusionnées étaient moins stables et conduisent dans certains cas à l'ouverture de la thiazolidine qui a pour conséquence, l'obtention des produits avec des rendements plus faibles.

Nous avons ensuite poursuivi l'étude avec des agents d'halogénéation tels que NCS, NBS, NIS, ICl, DIH et DBH afin de proposer de nouvelles conditions. Cette étude nous a permis de mieux confirmer notre compréhension du processus réactionnel mis en jeu et nous avons pu proposer deux mécanismes possibles. Nous avons sélectionné 4 nouvelles conditions que nous avons volontairement choisi d'appliquer à 4 substrats particuliers ayant montré des réactivités différentes les uns par rapport aux autres avec PIDA/I<sub>2</sub>.

Au-delà des travaux importants obtenus par utilisation de la combinaison PIDA/I<sub>2</sub> pour conduire à des produits de Morin selon un processus « monotope » à partir de sulfures, la méthode développée avec ICl en solution dans l'acide acétique a conduit globalement à de meilleurs rendements que la méthode PIDA/I<sub>2</sub> à quelques rares exceptions. Plus important encore, l'utilisation de NBS, NIS, DIH, DBH et dans certaines mesures NCS, a permis de générer aussi dans un processus « monotope » les produits du réarrangement de Morin et de l'halogénéation de ceux-ci permettant la formation de produits très intéressants car contenant une liaison C(sp<sup>2</sup>)-Halogène en position  $\alpha$  ou  $\delta$  de l'atome du soufre des thiazines. Ces produits constituent de nouvelles plateformes importantes pour la pharmacomodulation.

---

En guise de résumé, nous avons au cours de ce chapitre montré l'efficacité et l'utilité de la méthode employant PIDA/I<sub>2</sub>. Nous l'avons appliquée, d'une part, à la synthèse d'un analogue d'un produit naturel et d'autre part, à l'accès à des thiazines fonctionnalisées pouvant être considérées comme des intermédiaires avancés clés pour la chimie cationique pour envisager des nouvelles études RSA.

Plus généralement, l'obtention de molécules constituées de la liaison C(sp<sup>2</sup>)-Halogène en position α du soufre ouvre de nouvelles perspectives synthétiques indéniables comme d'ailleurs les thiazines issues des *N,S*-acétals cycliques mais non fusionnés. En effet, nous allons, dans le chapitre suivant, étudier la fonctionnalisation de ces positions par des réactions de couplage métallocatalysées.



## Chapitre III : Fonctionnalisation des Thiazines

Dans le chapitre précédent nous avons synthétisé des composés contenant le motif thiazine exemplifiés par les produits simples **31** et **77b**, (Schéma 117). Ces produits nous offrent des opportunités de fonctionnalisation via la liaison C(sp<sup>2</sup>)-H et C(sp<sup>2</sup>)-Br. Notre objectif dans ce chapitre est de développer des conditions permettant la réaction de Suzuki-Miyaura à partir du dérivé bromé de type **77b** et plus encore une réaction de C-H fonctionnalisation à partir des composés de type **31**.

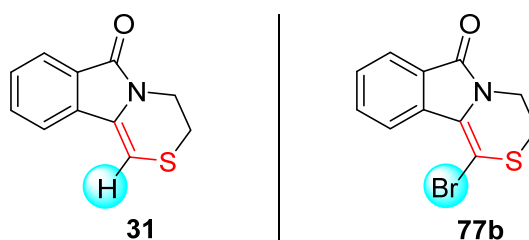


Schéma 117 : Exemple de deux plateformes étudiées

### I. Réaction de Suzuki-Miyaura

La formation de liaison Carbone-Carbone est essentielle en chimie organique. La formation de liaisons Carbone(sp<sup>2</sup>)-Carbone(sp<sup>2</sup>) a longtemps été considérée comme un challenge synthétique.

Depuis les années 70, le développement de méthodes catalytiques basées sur des complexes de métaux de transition appelés « complexes organométalliques » ont permis de nombreuses avancées dans ce domaine.

#### I.1 Description de la réaction

##### I.1.1 Travaux pionniers

Parmi ces stratégies, la réaction de Suzuki-Miyaura est probablement celle qui a été la plus étudiée aussi bien au niveau académique qu'industriel. En effet, en 1979, Suzuki et Miyaura décrivent la synthèse stéréosélective d'arylation d'alcènes-(E) à partir de boranes d'alcényle et d'halogénoaryle en présence d'un catalyseur métallique à base de palladium(0) (Schéma 118).<sup>334</sup>

<sup>334</sup> N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.

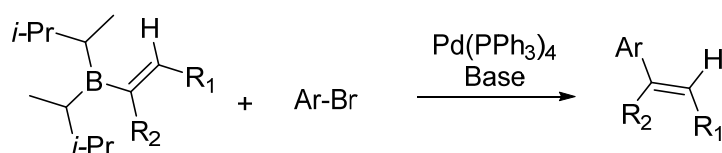


Schéma 118 : Schéma général de la réaction de Suzuki-Miyaura

Suite à ces travaux, d'innombrables études ont permis d'élargir cette voie de synthèse à de nombreux composés ainsi qu'à la conception de nouveaux catalyseurs. Ces nombreux développements ont permis à cette découverte de faire l'objet d'un prix Nobel en 2010 (Richard Heck, Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki).

Après examen de la littérature, la réaction peut être généralisée comme sur le schéma 119.

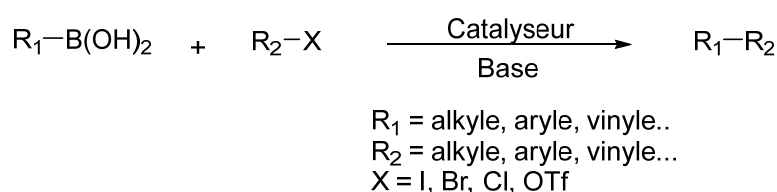


Schéma 119 : Schéma général de la réaction de Suzuki-Miyaura

La réaction d'un organoboré  $R_1B(OH)_2$  et d'un électrophile, un halogénure  $R_2X$  ( $X = \text{I, Br, Cl, OTf}$ ), en présence d'un catalyseur organométallique et d'une base conduit à la formation du composé  $R_1-R_2$ . Cette réaction présente de nombreux avantages car de nombreux composés borés sont disponibles commercialement. De plus, ces dérivés organoborés ainsi que les sous-produits boroniques formés sont peu toxiques. Il est cependant à noter que lorsque les acides boroniques présentent des problèmes de stabilité, des esters boroniques peuvent être utilisés.

### I.1.2 Mécanisme de la réaction

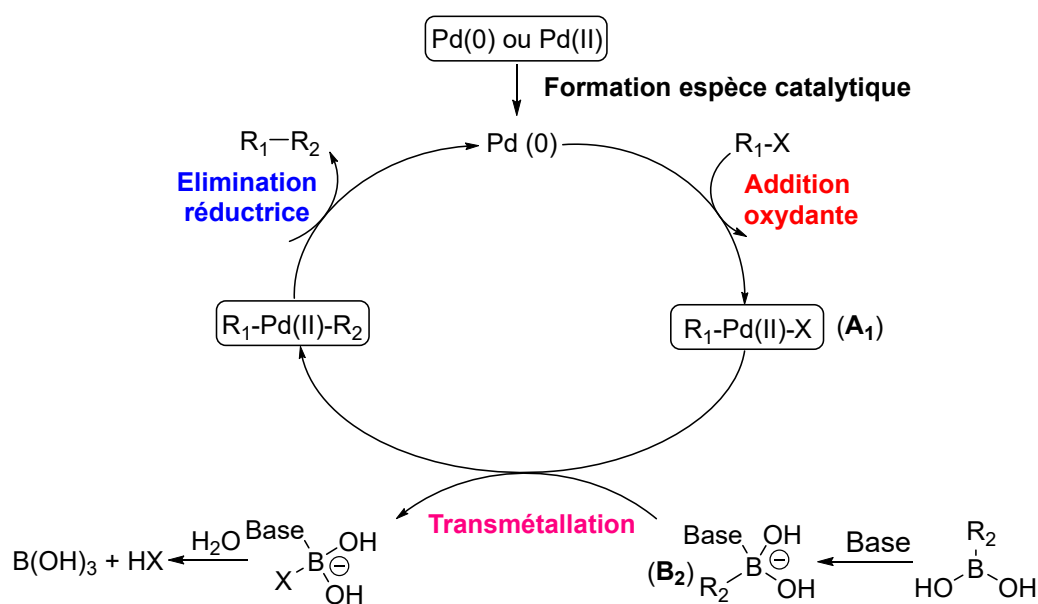
Le mécanisme de cette réaction est représenté sur le schéma 120. Il est constitué globalement de 3 étapes : l'addition oxydante, la transmétallation et l'élimination réductrice.<sup>335</sup>

Le degré d'oxydation du palladium utilisé dans cette réaction est égal à 0. Il existe commercialement des complexes tels que  $Pd(Ph_3)_4$  ou  $Pd_2(dba)_3$  pour lesquels le palladium est sous forme de palladium (0). Lorsque le complexe au palladium (II) est utilisé,  $Pd(OAc)_2$  par

<sup>335</sup> A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985–6986.

exemple, l'ajout de ligands permet de générer par une réaction d'oxydo-réduction l'espèce catalytique active *in situ* sous forme de palladium (0).

A partir du palladium (0), l'addition oxydante permet la formation du complexe **A<sub>1</sub>**. La deuxième étape est celle de transmétallation dans laquelle, la base joue un rôle essentiel. En effet, la différence d'électronégativité entre l'atome de bore et celle de carbone du groupement R<sub>2</sub> est faible.



Cette étape de transmétallation est par conséquent, difficile. L'atome de bore des acides boroniques dispose d'une orbitale  $\pi$  vacante et ces espèces peuvent ainsi être considérées comme des acides de Lewis. L'ajout d'une base de Lewis permet ensuite la formation du complexe « ate » (intermédiaire **B<sub>2</sub>**, Schéma 120). La charge négative au sein de ces espèces est répartie sur les quatre substituants et la nucléophilie du groupement R<sub>2</sub> est augmentée facilitant la réaction de transmétallation. Au cours de cette étape, on observe également la formation d'acide HX et au total, deux équivalents de base sont donc nécessaires. Le premier permet la formation du complexe « ate » et le deuxième permet de capter l'acide HX généré. Enfin, l'élimination réductrice au niveau de R<sub>1</sub>-Pd(II)-R<sub>2</sub> permet la génération du produit de couplage R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> et la régénération du palladium (0).<sup>336,337,338,339</sup>

<sup>336</sup> N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.

<sup>337</sup> S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58* (48), 9633–9695.

<sup>338</sup> Hall, D. G., *Boronic Acids*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim: 2005.

<sup>339</sup> F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047–3101.



Les catalyseurs les plus répandus sont à base de palladium mais il existe aussi d'autres catalyseurs au cuivre et au nickel. On se limite dans ce manuscrit aux réactions catalysées par le palladium.

## II. Réaction de Suzuki-Miyaura au sein de ce projet de thèse

### II.1 Objectifs de nos travaux

La réaction de Suzuki est décrite pour de nombreux hétérocycles aromatiques tels que le furane, le thiophène, le pyrrole, le benzothiophène, le benzofurane et l'indole.<sup>340</sup> Elle est aussi utilisée pour des systèmes polyhétérocycliques plus complexes comme les 4-alkoxycoumarines (**C<sub>2</sub>**)<sup>341</sup>, 4-alkoxy-2-pyrones<sup>4</sup> (**D<sub>2</sub>**), thienopyrrolotriazinone<sup>342</sup> (**E<sub>2</sub>**), triazolopyridopyrimides<sup>343</sup> (**F<sub>2</sub>**) et benzothiazines (**G<sub>2</sub>**)<sup>344</sup> (Schéma 121).

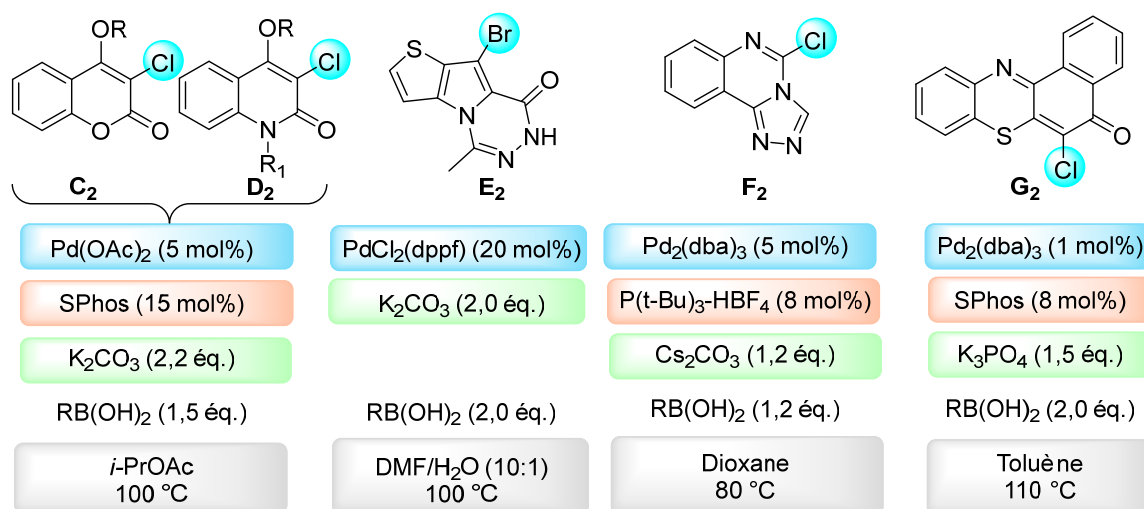


Schéma 121 : Exemples de structures permettant la réaction de Suzuki et conditions utilisées

Malgré ce grand panel d'hétérocycles utilisés dans cette réaction, Il n'existe pas à notre connaissance d'exemples réalisés avec des 1,4-Thiazines. Les hétérocycles soufrés les plus étudiés sont le thiophène et le benzothiophène. Le doublet non liant de l'atome de soufre est impliqué dans l'aromaticité et donc n'est pas disponible. Le but de cette étude est d'apporter de la diversité moléculaire par couplage d'une thiazine via la liaison C(sp<sup>2</sup>)-Br présente en α de l'atome de soufre. Durant cette étude, nous envisageons également de mesurer l'influence

<sup>340</sup> S. Schröter, C. Stock, T. Bach, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245–2267.

<sup>341</sup> A. M. Prendergast, G. P. McGlacken, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4827–4835.

<sup>342</sup> C. Lu, M. Dong, H. Y. Zhu, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9229–9234.

<sup>343</sup> A. Champiré, C. Vala, A. Laabid, A. Benharref, M. Marchivie, K. Plé, S. Routier, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12506–12513.

<sup>344</sup> J. I. Ayogu, B. E. Ezema, C. G. Ezema, *Asian J. Chem.* **2015**, *27*, 4467–4473.

du doublet non liant sur l'atome de soufre sur cette réaction de fonctionnalisation. Le composé **77b** a été choisi comme substrat modèle pour débiter notre étude.

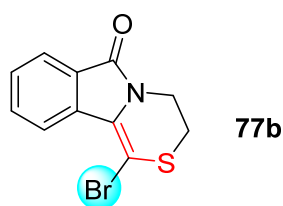


Schéma 122 : Plateforme étudiée vis-à-vis de la réaction de Suzuki-Miyaura

## II.2 Optimisation des conditions

Afin de trouver les conditions optimales pour réaliser cette réaction, un screening des conditions opératoires a d'abord été réalisé sur des substrats simples. Les résultats obtenus avec **77b** et l'acide boronique (**82a**) sont mentionnés dans le tableau 17.

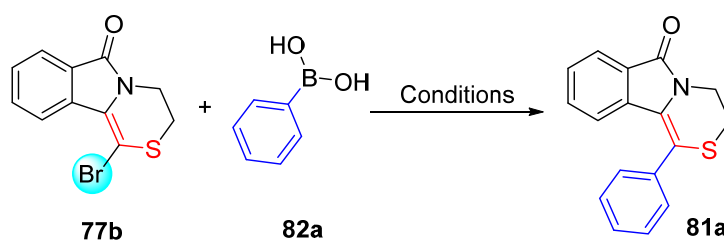


Schéma 123 : Réaction modèle pour la réaction de Suzuki-Miyaura

Entrée	Base	Solvant(s)/Ratio	Temps	Température	Conversion <sup>a</sup>
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 éq.)	Toluène	7 h	110 °C	24 %
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 éq.)	Toluène:H <sub>2</sub> O (10:1)	7 h	110 °C	100 %
3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 éq.)	Toluène:H <sub>2</sub> O (10:1)	7 h	110 °C	41 %
4	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2,0 éq.)	Toluène:H <sub>2</sub> O (10:1)	7 h	110 °C	54 %
5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 éq.)	Toluène:H <sub>2</sub> O (10:1)	7 h	110 °C	41 %
<b>6</b>	<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 éq.)</b>	<b>Dioxane:H<sub>2</sub>O (10:1)</b>	<b>7 h</b>	<b>110 °C</b>	<b>100 %</b>
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 éq.)	Acétonitrile:H <sub>2</sub> O (10:1)	7 h	80 °C	12 %
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 éq.)	DCE:H <sub>2</sub> O (10:1)	7 h	80 °C	86 %

<sup>a</sup> Conversion déterminée par analyse RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Le catalyseur utilisé est le palladium tétrakistriphénylphosphine Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> à 10 mol%.

Tableau 17 : Résultats obtenus pour l'optimisation des conditions

L'utilisation de 2 équivalents de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> au reflux de toluène pendant 7 h, a conduit à une conversion modeste de l'ordre de 24 % (entrée 1). L'utilisation de l'eau comme co-solvant

protique dans un rapport de 10:1 (toluène/H<sub>2</sub>O 10:1) a permis une conversion totale de substrat de départ dans les conditions opératoires susmentionnées. L'effet de la nature de la base a été par la suite étudié et différentes bases (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) ont été évaluées dans les conditions décrites ci-dessus (entrées 4 à 6). Des taux de conversion moyens de l'ordre de 41 % pour Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (entrée 3) et Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (entrée 5) et de 51 % pour K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (entrée 4) ont été observés. En revanche, lorsque K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> est utilisée, un taux de conversion de 100 % est observé (entrée 6) et par conséquent, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> est la base de choix qui sera utilisée dans la suite de nos réactions.

Pour que cette étude méthodologique soit la plus complète possible, l'effet de la nature du solvant sur cette réaction de Suzuki-Miyaura, a par la suite été étudié. Trois solvants (dioxane, acétonitrile et dichlorométhane) ont été testés, toujours en présence d'eau et dans un rapport de 10:1. L'utilisation de CH<sub>3</sub>CN conduit à une conversion faible (12 %) (entrée 7) et une nette amélioration (86 % de conversion, entrée 8) est observée lorsque la réaction a été conduite dans un mélange de DCE/H<sub>2</sub>O (10:1). Une conversion de 100 % a été obtenue lorsque le DCE a été remplacé par le dioxane. Enfin à la lumière de ces investigations, les conditions optimales permettant de réaliser avec succès la réaction de couplage sont : Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%) comme catalyseur, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 éq.) comme base et un mélange de toluène/H<sub>2</sub>O ou le dioxane/H<sub>2</sub>O comme co-solvants dans un ratio 10:1.

### II.3 Scope de la réaction

Les conditions décrites dans l'entrée 6 du tableau 17 sont sélectionnées pour la suite de nos études. La réaction est appliquée à différents acides boroniques **82** et esters boroniques **82'** (Schéma 125). Pour des raisons pratiques et d'efficacité nous n'allons pas étendre nos réactions aux trifluoroborates de potassium qui sont des réactifs beaucoup plus stables que les acides correspondants, et utilisés aussi en cas de défaillance des acides voire des esters boroniques.

En effet, il est à noter que les acides boroniques **82** peuvent se déshydrater assez facilement pour former des anhydrides cycliques à six chaînons appelés boroxines particulièrement stables notamment sous l'effet de la chaleur (Schéma 124).<sup>345</sup>

<sup>345</sup> G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286.

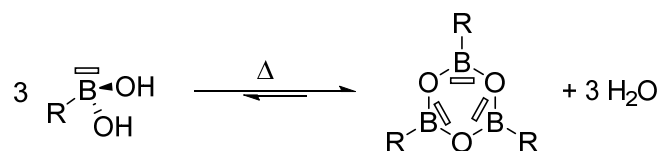


Schéma 124 : Formation des boroxines

Dans ce cas, il est difficile d'obtenir des produits purs. De plus, certains acides boroniques **82** sont instables à cause de l'orbitale vacante  $\pi$  de l'atome de bore. En effet, l'attaque de cette orbitale par l'eau ou l'oxygène conduit à leur décomposition. Par contre, les esters boroniques **82'** sont stables à l'air, à l'oxydation et ne se déshydratent pas en boroxines.

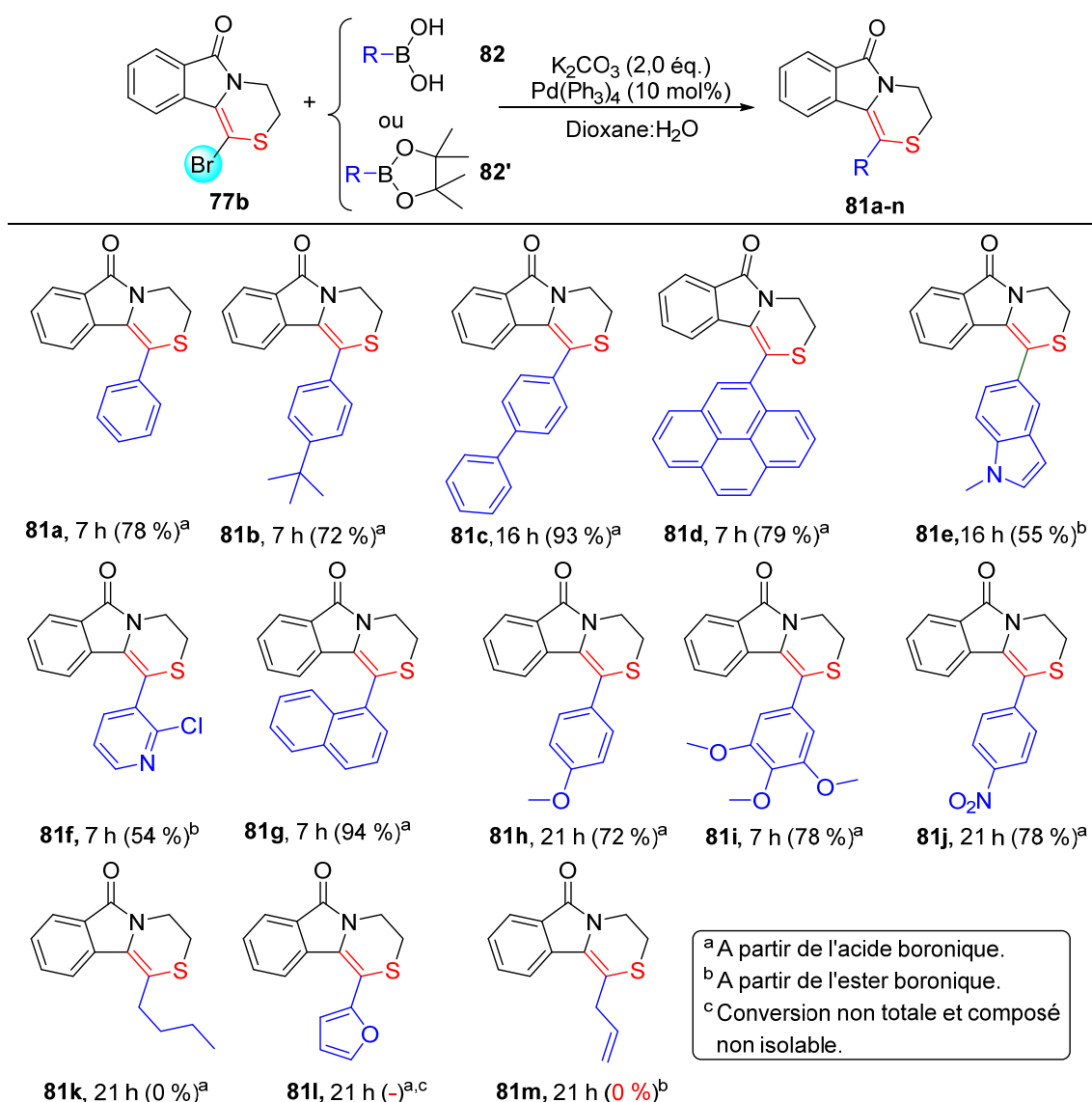


Schéma 125 : Résultats obtenus en fonction de l'acide boronique ou de l'ester boronique utilisé

Dix produits ont été alors synthétisés dans un premier temps par la mise en œuvre de notre protocole bien optimisé précédemment avec des rendements compris entre 54 % et

94 %. La réaction tolère la présence d'aromatiques et hétéroaromatiques contenant des groupes électroattracteurs et électrodonneurs. La durée de réaction est souvent plus longue dans le cas de groupements électroattracteurs mais le rendement n'est pas affecté. Par exemple, le produit **81j**, synthétisé à partir de l'acide 4-nitrophénylboronique (**82j**) est obtenu avec un rendement de 78 % et **81c** est formé à partir de l'acide diphenylboronique (**82c**) avec un rendement de 93 % au bout de 16 heures. Par contre, la préparation du produit **81h** nécessite malgré la présence du groupement méthoxy (électrodonneur) en position *para* de l'aromatique de l'acide boronique **82h**, 21 heures de réaction.

Il semble que notre réaction soit limitée aux acides boroniques substitués par un groupement aryle. En effet, les produits **81k** et **81m** n'ont pas été obtenus ou obtenus en quantité très minoritaire (observé en RMN du proton mais pas isolé). La nature du composé électrophile semble également avoir un impact sur la réactivité car **81e** et **81f** sont synthétisés à partir d'esters pinacoliques des acides boroniques (**82'e** et **82'f**). Dans ce cas, la réaction est plus lente et les rendements des produits sont plus faibles.

Encouragés par ces premiers résultats importants, nous avons par la suite appliqué nos conditions optimales à d'autres composés thiaziniques diversement fonctionnalisés. Il s'agit principalement des thiazines **78b**, **79b** et **80** dont la synthèse a été décrite dans le chapitre précédent (Schéma 126).

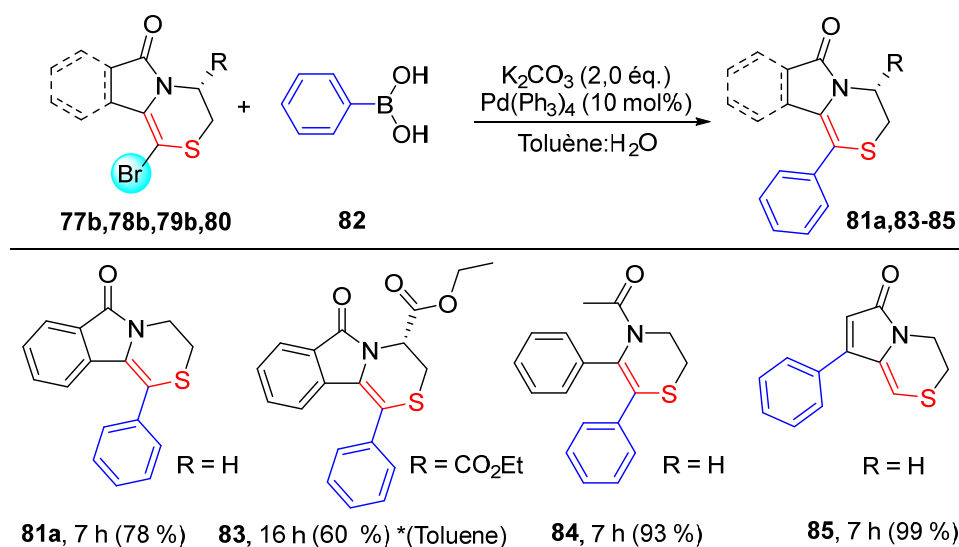


Schéma 126 : Résultats obtenus pour d'autres composés contenant le motif thiazine

A nouveau la réaction a bien fonctionné conduisant aux produits escomptés avec des rendements allant de 60 à 99 %. Dans le cas où la position  $\alpha$  de l'azote est substituée par une

fonction ester, la thiazine **83** a été isolée avec un rendement de 60 % après 16 heures à reflux dans le toluène. Dans ce cas, la substitution du solvant a été nécessaire car dans le dioxane, le produit était obtenu en quantité trop faible. Avec le composé **79** où les contraintes conformationnelles liées au noyau isoindolique ont été supprimées, la réaction a conduit avec succès à la thiazine **84** avec un excellent rendement de 93 %. Le remplacement du noyau isoindole par un noyau pyrrolidine halogéné en position 4, conduit à la thiazine **85** escomptée avec un rendement quantitatif.

#### II.4 Conclusion sur la réaction de Suzuki-Miyaura

Nous avons pu après une étape d'optimisation mettre en place une méthode permettant la synthèse de treize nouveaux produits fonctionnalisés au niveau de la position  $\alpha$  du soufre. Cette réaction est plus efficace dans le cas de l'utilisation d'acides boroniques par rapport aux esters boroniques et elle semble limitée aux composés borés constitués d'un groupement aromatique. La présence de l'hétéroatome et son doublet ne semble avoir aucun impact sur la réaction de Suzuki.

Encouragés par ces résultats, nous avons envisagé pour la suite la valorisation de la plateforme **31** évoquée précédemment à l'aide d'une réaction de C-H activation catalysée par le même métal, le palladium.

#### III. Activation de la liaison C-H située en $\alpha$ de l'atome de soufre, insertion d'alcènes

Afin de comprendre la réactivité de nos plateformes pyrrolothiazines, nous avons envisagé la fonctionnalisation de la position  $\alpha$  de l'atome de soufre. Pour cela, nous avons choisi la réaction d'activation C-H permettant l'insertion de dérivés oléfiniques et la formation de liaison  $C(sp^2)-C(sp^2)$  selon le schéma 126 qui résume les objectifs de cette étude.

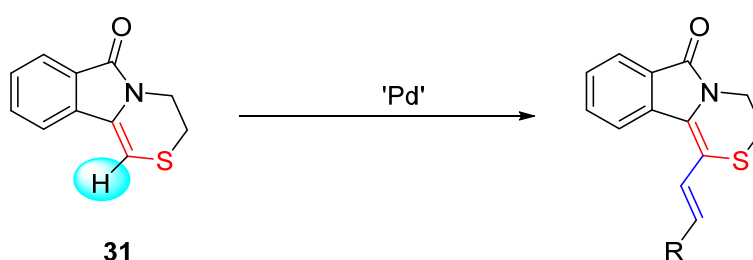


Schéma 126 : Insertion de groupe alcène en position  $\beta$  de l'atome de soufre par C-H fonctionnalisation

### III.1 Des réactions pionnières à la généralisation de la réaction

#### III.1.1 Réactions pionnières

Les premiers exemples d'insertion d'alcènes par un processus de C-H activation ont été décrits en 1967<sup>346</sup> et 1969<sup>347</sup> par l'équipe de Fujiwara au départ des substrats aromatiques et des complexes de palladium. Deux exemples qui illustrent des travaux pionniers sont résumés dans le schéma 127.

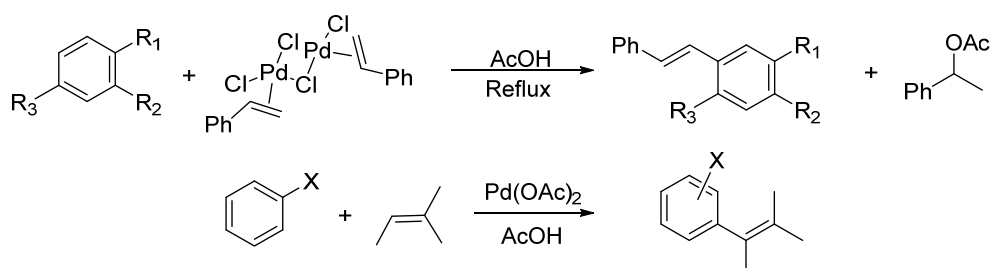


Schéma 127 : Réactions pionnières

Cette réaction de fonctionnalisation directe a été découverte au même moment que la réaction de Suzuki, néanmoins, son développement est plus tardif et depuis une vingtaine d'années maintenant, de nombreuses études sont réalisées. La réaction est appelée « réaction de Fujiwara », « réaction de Fujiwara-Moritani », « réaction de Fujiwara-Moritani oxydantes de Heck » ou « réaction oxydante de Heck ». Le bras et Muzart<sup>348</sup> proposent en 2011 la dénomination « réaction de Heck déhydrogénative » dans une revue faisant le bilan sur les réactions d'oléfinations sur des composés aromatiques et hétéroaromatiques.

#### III.1.2 Généralisation de la réaction

De façon plus générale, c'est une réaction de couplage croisé où une liaison C-H est directement couplée à une liaison C-H d'un alcène. Cette réaction est réalisée en présence d'un métal de transition (Schéma 128).

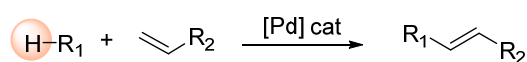


Schéma 128 : Equation générale

<sup>346</sup> Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4819–4824.

<sup>347</sup> Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166–7169.

<sup>348</sup> J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170–1214.

A la différence de la réaction de Suzuki mentionnée précédemment où la réaction doit se faire sous atmosphère inerte de façon à ne pas dégrader le catalyseur au palladium généré, cette réaction nécessite un agent d'oxydation extérieur afin de pouvoir être catalytique.

En effet, la réaction débute à partir du palladium (II) et finit par la génération du palladium (0). Un agent d'oxydation est ainsi nécessaire pour pouvoir régénérer le palladium (II). Le catalyseur peut également être à base de rhodium et de ruthénium mais nous avons choisi dans cette étude, de se limiter au palladium.

### III.2 Mécanisme proposé

Le mécanisme proposé pour cette transformation débute par l'activation C-H par le palladium (II) suivie de l'insertion de l'alcène (Schéma 129). L'élimination de H $\beta$  conduit ensuite à la génération du produit souhaité. Le complexe palladié subit ensuite une élimination réductrice en libérant le palladium (0), qui par oxydation régénère le palladium (II) nécessaire au cycle catalytique.

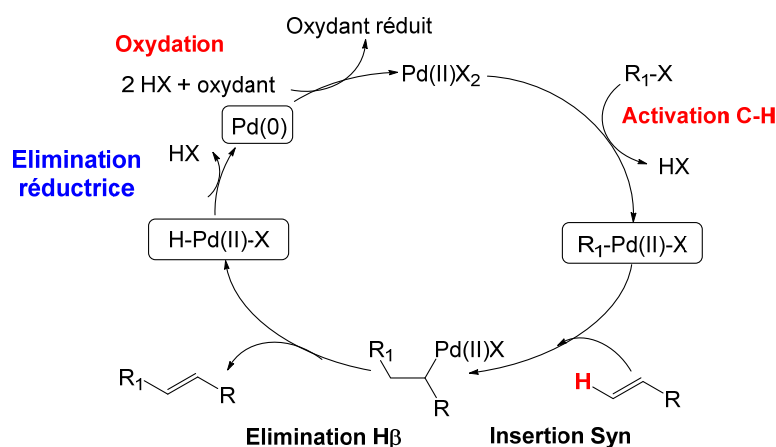


Schéma 129 : Cycle catalytique du mécanisme de la Réaction de Heck deshydrogénante

Un mécanisme possible pour l'activation C-H est un mécanisme concerté de métallation-déprotonation nommé CDM.

Le schéma 130 décrit cette étape dans le cas du palladium acétate. Comme indiqué, les processus de métallation et déprotonation se font de façon concertée et le ligand acétate issu du palladium acétate joue le rôle de base permettant la réaction de déprotonation.<sup>349</sup>

<sup>349</sup> S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849.



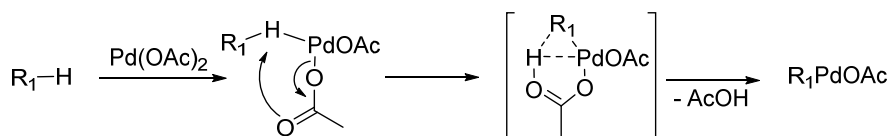


Schéma 130 : Mécanisme proposé pour l'activation C-H

La régiosélectivité observée au niveau de l'étape d'insertion est souvent l'insertion en position  $\beta$ . Les positions  $\alpha$  et  $\beta$  sont rappelées sur le schéma 131.

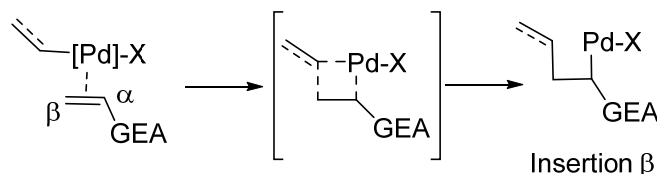


Schéma 131 : Régiosélectivité observée

#### IV. Réaction de Heck déhydrogénative au sein du projet

Parmi les composés hétéroaromatiques étudiés dans la littérature, on retrouve par exemple le pyrrole, le furane, le thiophène, l'indole, le pyrrazole etc...<sup>406,350</sup> et la liste n'est pas exhaustive.

Pour notre part, on s'est intéressé en particulier aux études réalisées sur des hétérocycles aromatiques ou non, moins classiques. Nous avons alors sélectionné neuf exemples répondants à ces deux critères<sup>351,352,353,354,355,356,357,358,359</sup> pour lesquels nous rappelons également les conditions utilisées dans chaque cas.

Ces exemples permettent d'illustrer la diversité structurale des produits décrits dans la littérature pour cette réaction. On retrouve des hétéroatomes tels que l'azote, l'oxygène et le soufre. Puis, on retrouve des produits non aromatiques ou semi aromatiques ( $H_2$ ,  $I_2$ ,  $N_2$  et  $O_2$ ). Il est intéressant de noter que dans le cas des produits  $J_2$ ,  $K_2$  et  $L_2$ , l'oléfination se fait en position  $\alpha$  d'un hétéroatome (O, S) ou azote oxydé (Schéma 132).

<sup>350</sup> X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115.

<sup>351</sup> N. Gigant, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3304–3307.

<sup>352</sup> Z. Lu, F. Luo, L. Wang, G. Zhu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10894–10901.

<sup>353</sup> W. Liu, Y. Li, B. Xu, C. Kuang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2342–2345.

<sup>354</sup> M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5421–5424.

<sup>355</sup> T. Morita, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4384–4387.

<sup>356</sup> M. Piotrowicz, J. Zakrzewski, *Organometallics* **2013**, *32*, 5709–5712.

<sup>357</sup> D. Cheng, T. Gallagher, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2639–2641.

<sup>358</sup> D. Kim, S. Hong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4466–4469.

<sup>359</sup> P. Kannaboina, K. A. Kumar, P. Das, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 900–903.

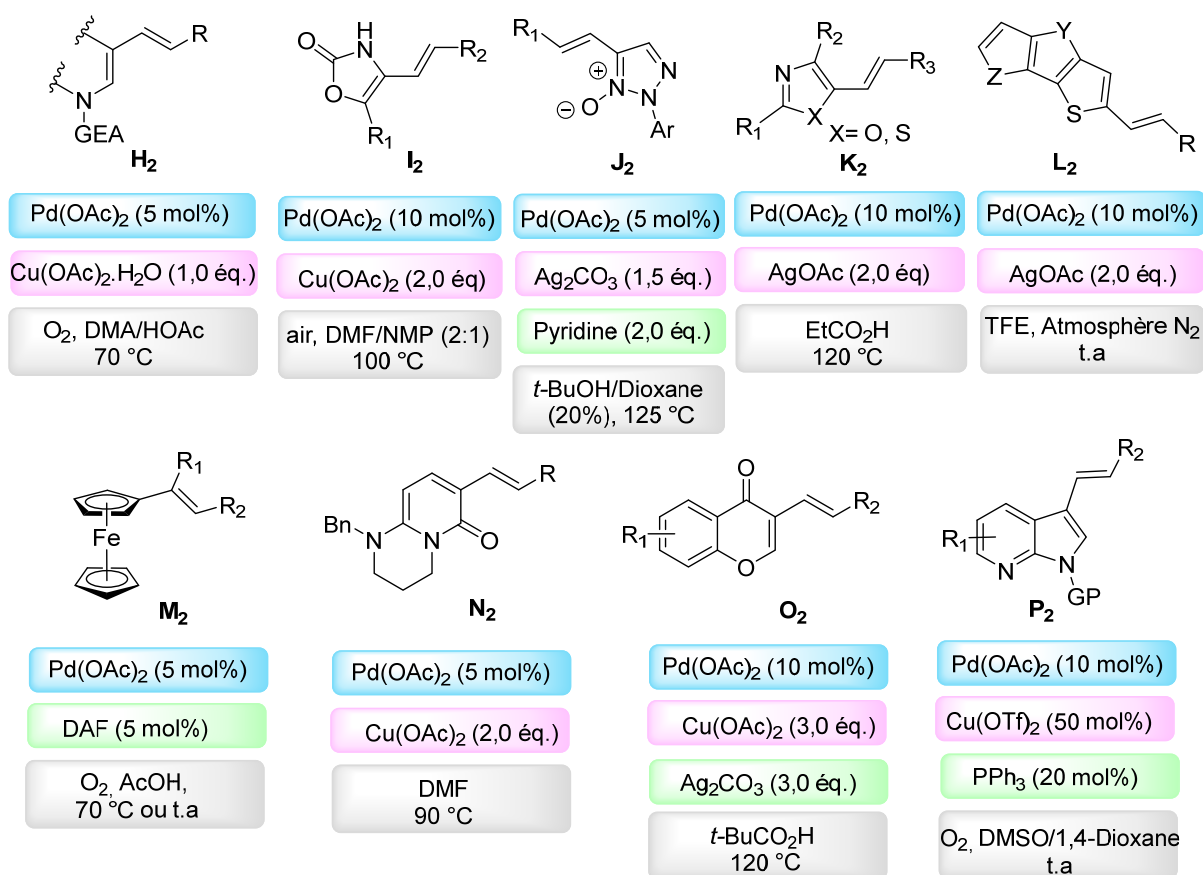


Schéma 132 : Liste non exhaustive d'hétérocycles obtenus après réaction de Heck déhydrogénative et conditions utilisées

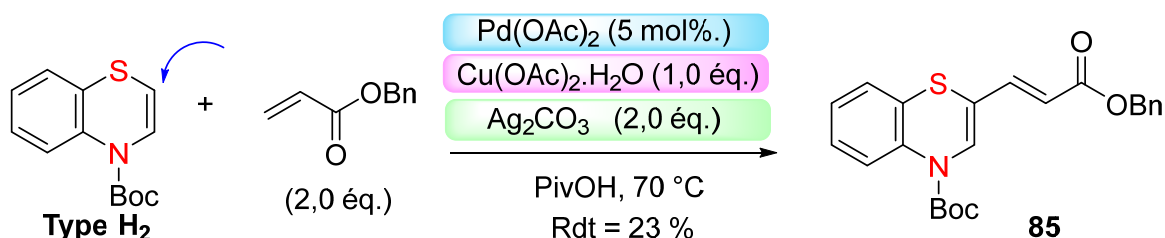
Dans chaque cas choisi, le catalyseur utilisé est le palladium acétate. Cependant, on retrouve plus de diversité dans le choix de l'agent d'oxydation, le solvant et la présence d'additif ou non. Parmi les oxydants utilisés, on peut noter Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, Cu(OAc)<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et l'oxygène.

En ce qui concerne le solvant utilisé, nous avons identifié des acides carboxyliques tels que les acides éthanoïque, butanoïque et acétique ainsi que des mélanges plus complexes tels que diméthylacétamide/acide acétique (DMA/HOAc), *N,N*-Diméthylformamide/*N*-Méthyl-2-pyrrolidone (DMF/NMP), diméthylsulfoxyde (DMSO)/1,4-Dioxane ou encore *tertio*Butanol (*t*-BuOH)/Dioxane.

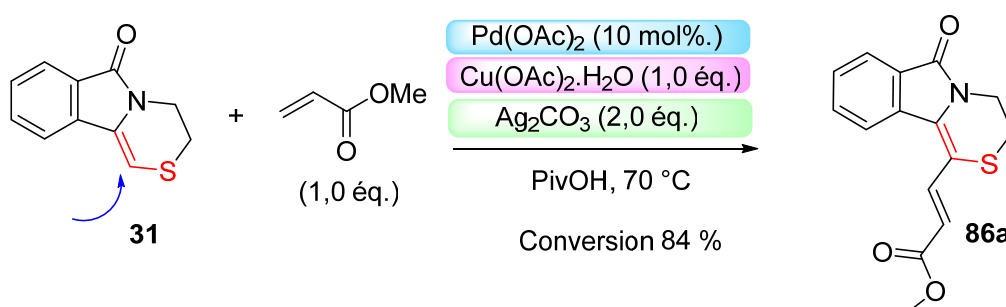
De façon plus rare, on retrouve l'utilisation de ligands comme le composé 4,5-diazafluoren-9-one (DAF) ou la triphénylphosphine PPh<sub>3</sub> ou l'utilisation d'une base comme la pyridine. Les travaux réalisés sur les dérivés de la chromone **O**<sub>2</sub> utilisent Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> considéré comme une base mais aussi comme un agent d'oxydation.

#### IV.1 Premiers essais

Lors des études des réactions métallo-catalysées réalisées dans le groupe du Professeur Gillaizeau autour de l'énamide **H<sub>2</sub>** et de ses dérivés (Schéma 132),<sup>351</sup> une réaction de C-H oléfination sur une benzo[1,4]thiazine N-protégée a été envisagée. Ce substrat est structurellement proche de nos substrats (Schéma 133).

Schéma 133 : Travaux réalisés dans le groupe de Gillaizeau<sup>351</sup>

Malgré le faible rendement de 23 % obtenu pour le produit de couple **85**, on a décidé d'appliquer des conditions similaires à notre substrat **31** considéré là aussi comme le substrat modèle pour trouver les conditions optimales de la réaction de couplage direct (Schéma 134).

Schéma 134 : Conditions utilisées lors du premier essai sur le substrat **31**

Une conversion de 84 % a été obtenue au bout de 16 heures de réaction pour conduire au produit attendu **86a**. Ce bon taux de conversion, nous a incités à réaliser une étude plus détaillée sur les conditions susmentionnées afin d'atteindre une conversion totale et de vérifier si tous les réactifs utilisés sont nécessaires à cette transformation.

#### IV.2 Optimisation des conditions de la réaction

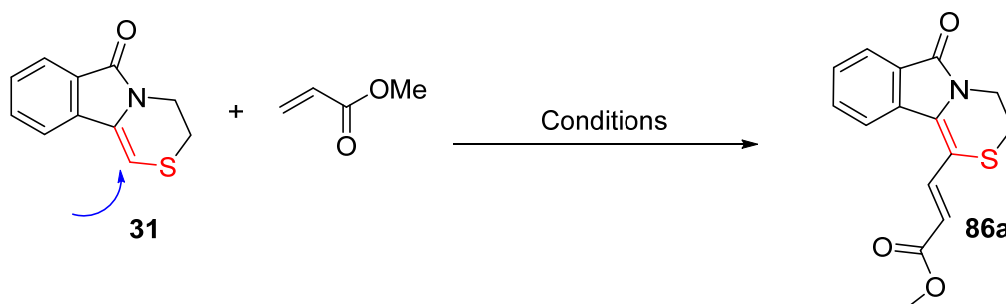


Schéma 135 : Réaction Modèle pour la réaction de C-H fonctionnalisation

Entrée	Base	Additif	Solvant	Temps	Température	Conversion <sup>a</sup>
1	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 éq.)	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O (2,0 éq.)	PivOH	16 h	70 °C	84 %
2	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 éq.)	Cu(OTf) <sub>2</sub> (2,0 éq.)	PivOH	16 h	70 °C	50 %
3	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 éq.)	-	PivOH	16 h	70 °C	84 %
4	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 éq.)	-	PivOH	16 h	70 °C	84 %
5	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 éq.)	-	AcOH	16 h	70 °C	26 %
6	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 éq.)	-	DCE	16 h	80 °C	29 %
7	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 éq.)	-	Dioxane	16 h	110 °C	25 %
8	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 éq.)	-	Toluène	16 h	110 °C	18 %
9	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 éq.)	-	PivOH	16 h	70 °C	6 %
10	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,0 éq.)	-	PivOH	16 h	70 °C	0 %
11	-	-	PivOH	16 h	70 °C	37 %
<b>12</b>	<b>Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 éq.)</b>	-	<b>PivOH</b>	<b>7 h</b>	<b>90 °C</b>	<b>100 %</b>

<sup>a</sup> Conversion déterminée par analyse RMN <sup>1</sup>H.

Tableau 18 : Optimisation des conditions pour l'insertion d'alcènes par C-H activation

L'étude d'optimisation débute par la modification de l'additif cuivré. L'utilisation de Cu(OTf)<sub>2</sub> à la place de Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O a conduit à une conversion plus faible de 50 % (entrée 2, tableau 18). Sans réactif cuivré, une conversion identique de 84 % est obtenue (entrée 1 vs 3). Cet essai démontre que la réaction ne nécessite pas d'additif cuivré. Par ailleurs, les conditions utilisées de l'entrée 4 démontrent qu'un équivalent d'Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> est suffisant pour réaliser la réaction.

Un screening des solvants a été par la suite réalisé. Des conversions de 26 % et de 29 % sont obtenus lorsque l'acide acétique (entrée 5), et le DCE (entrée 6) sont respectivement utilisés. Les mêmes phénomènes ont été observés avec le toluène et le dioxane qui conduisent respectivement à des conversions de 18 % (entrée 8) et de 25 % (entrée 7). Ces essais nous ont conduits à retenir l'acide pivalique comme solvant.

L'influence de la base a été par la suite évaluée. Aucune conversion n'a été observée avec Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (entrée 10) et seule une conversion médiocre de 6 % a été obtenue avec K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. D'une manière surprenante, la réaction sans base (entrée 11) permet une conversion de 37 % meilleure qu'avec la présence de celle-ci.

Comme dernier point de ce screening, l'effet de la température a été mesuré sur l'avancement de réaction et le taux de conversion étudié. A notre grande satisfaction,

l'élévation de la température de 70 à 90 °C a permis une conversion totale en seulement 7 heures (entrée 12).

Cette étude nous a permis de montrer que l'additif cuivré ne joue aucun rôle dans cette séquence réactionnelle et que sa suppression n'affecte pas le déroulement de la réaction. Elle nous a montré également que la quantité d'Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pourra être réduite (1 éq. vs 2 éq.). Le meilleur solvant reste l'acide pivalique mais il faut travailler à 90 °C pour avoir une conversion totale. L'entrée 12 résume ces conditions optimisées.

Afin de prouver le pouvoir oxydant d'Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et sa nécessité dans notre réaction, nous avons choisi de le remplacer par le PIDA, le persulfate de potassium (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) et par la benzoquinone (BQ). Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 19.

Entrée	Base	Additif	Solvant	Temps	Température	Conversion <sup>a</sup>
1	PIDA (2,0 éq.)	-	PivOH	7 h	90 °C	Complexe
2	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	-	PivOH	7 h	90 °C	13 % <sup>b</sup>
3	BQ	-	PivOH	7 h	90 °C	100 %

<sup>a</sup> Conversion déterminée par analyse RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Correspond au sulfoxyde du produit attendu.

Tableau 19 : Essais avec d'autres oxydants

L'utilisation du PIDA conduit à un milieu réactionnel complexe très difficile à exploiter. Dans le cas du persulfate de potassium (entrée 2), le produit formé avec une conversion de 13 % correspond au produit obtenu après oxydation du soufre du produit **86a** en sulfoxyde.

Dans les mêmes conditions, 1,0 équivalent de benzoquinone a permis la consommation totale du substrat de départ **31** en faveur du produit de C-H fonctionnalisation **86a**. Cependant, nous ne parvenons pas à isoler le produit seul, ni à déterminer la structure du sous-produit qui semble néanmoins être issu de la transformation de la benzoquinone. Ce dernier résultat confirme la nécessité d'avoir un oxydant dans le milieu réactionnel. En conséquence, nous pouvons conclure qu'Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> intervient comme oxydant et non comme base. Le pouvoir oxydant de ce dernier semble être suffisamment doux pour ne pas former le sulfoxyde de **31** comme observé lors de l'utilisation du persulfate de sodium.

Expérimentalement, l'application des conditions optimisées de la réaction de C-H activation au substrat **31** en présence de l'acrylate de méthyle conduit au produit **86a** attendu avec un très bon rendement de 89 %.

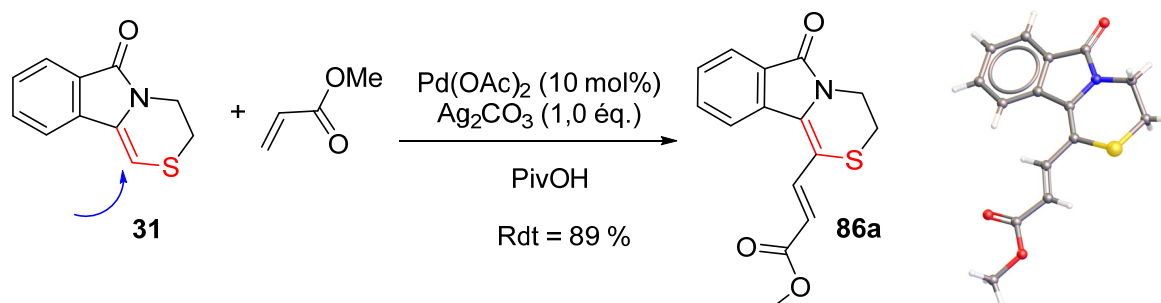


Schéma 136 : Résultats obtenus avec les conditions sélectionnées et structure ORTEP du produit formé **85a**

La structure ORTEP obtenue par analyse de monocristal de **86a** aux rayons X confirme que le produit de C-H fonctionnalisation obtenu est de configuration *E* au niveau de la double liaison (Schéma 136).

#### IV.3 Mécanisme proposé

Inspirés par les travaux d'alcénylation de dérivés de la chromone réalisés par Kim et *al.*<sup>358</sup> et des résultats obtenus lors de l'optimisation des conditions, nous proposons le mécanisme décrit sur le schéma 137.

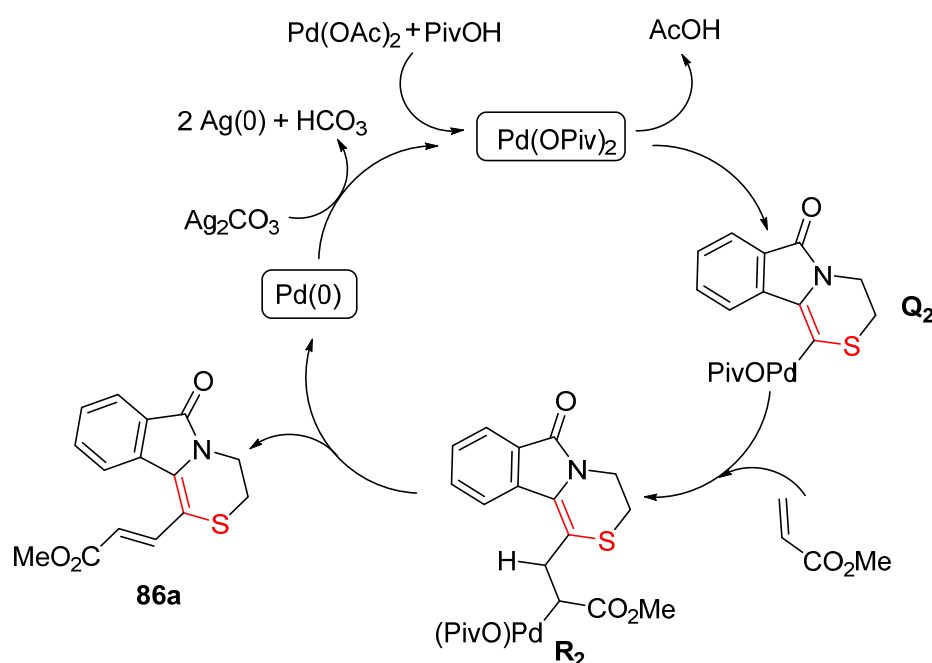


Schéma 137 : Mécanisme proposé pour la réaction d'alcénylation de la thiazine fusionnée modèle **31**

Nous supposons que l'utilisation de l'acide pivalique entraîne un échange de ligand rendant le palladium plus réactif sous forme de Pd(OPiv)<sub>2</sub>. L'attaque nucléophile de la double liaison du motif thiazine suivi par déprotonation à l'aide du composé pivalate conduit à la formation de l'intermédiaire **Q<sub>2</sub>**. Lafrance et *al.*<sup>360</sup> expliquent que l'acide pivalique est plus réactif que d'autres acides carboxyliques car sa base conjuguée est plus forte. L'étape suivante consiste en l'insertion de l'alcène en **R<sub>2</sub>** suivie dans une ultime étape d'une β-élimination générant le produit de C-H fonctionnalisation **86a** souhaité. Enfin, une étape d'oxydation est nécessaire pour régénérer le palladium II.

#### IV.4 Insertion d'alcènes

Pour enrichir notre librairie moléculaire et offrir un outil puissant pour les études de RSA, nous avons envisagé par la suite d'étendre notre réaction à plusieurs alcènes mono- et di-substitués.

##### **IV.4.1 Alcènes monosubstitués**

Nous envisageons dans un premier temps l'utilisation d'alcènes monosubstitués. Pour les composés formés **86a** à **86k**, les rendements obtenus sont compris entre 17 % et 95 %. Le rendement le plus faible a été obtenu lors de la réaction de la thiazine **31** avec l'acrylonitrile. Ce composé avait également conduit à une chute de rendement au cours des travaux de Kim et *al.*<sup>358</sup> (49 % de rendement obtenu contre 94 % pour l'acrylate de méthyle). L'obtention des produits fonctionnalisés **86b** à **86e** démontrent que les conditions développées tolèrent de nombreuses fonctionnalités telles que la fonction nitrile, la cétone, l'aldéhyde et l'amide. La nécessité de chauffer la réaction à 110 °C pendant 21 heures démontre que dans le cas de l'utilisation de l'acrylamide, la réaction est plus difficile. Ceci était attendu car la fonction amide est moins électroattractrice que la fonction ester disponible sur l'alcène conduisant au produit **86a**.

Nous nous sommes également intéressés aux dérivés du styrène susceptibles d'être employés dans d'autres réactions de couplage futures. Le 2-bromostyrène, le 3-bromostyrène, le 4-bromostyrène et le styrène conduisent à des rendements proches (92 % à 95 %) pour des durées de réaction identiques (7 heures).

<sup>360</sup> M. Lafrance, D. Lapointe, K. Fagnou, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6015–6020.

Par contre la présence du groupement méthoxy en position para de l'aromatique a significativement ralenti la réaction (21 heures vs 7 heures) et un rendement moyen de 43 % a été obtenu. Contrairement à ce qu'on attendait pour le 3-nitrostyrène, groupement fortement électroattracteur, la durée de réaction nécessaire est augmentée (24 heures), par contre le rendement de formation est très satisfaisant (82 %).

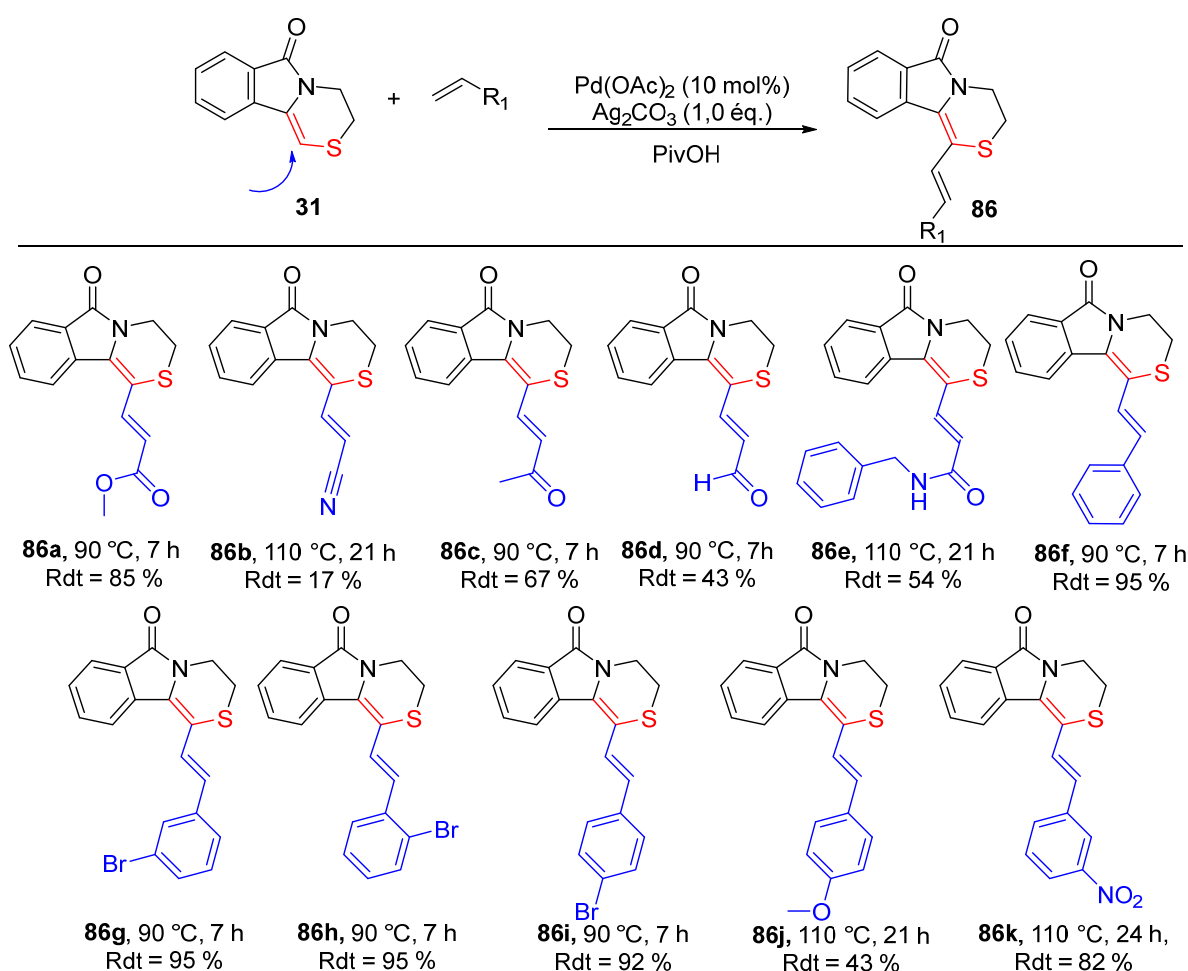


Schéma 138 : Résultats obtenus pour des alcènes monosubstitués

Au total, l'utilisation d'alcènes monosubstitués nous a permis d'obtenir onze nouveaux produits dans des conditions optimales. Sur cette base, nous avons envisagé par la suite l'utilisation d'alcènes 1,1-disubstitués.

#### IV.4.2 Alcènes vrais disubstitués

##### IV.4.2.1 Premiers essais

On utilise pour commencer des alcènes disponibles commercialement (Schéma 139).



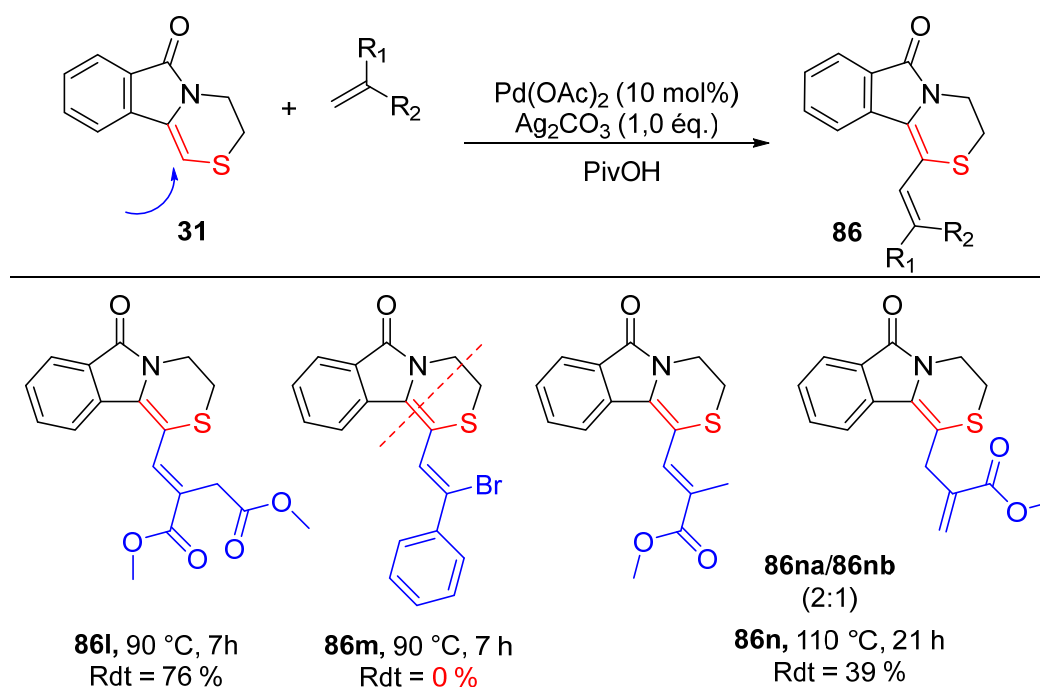


Schéma 139 : Utilisation d'alcènes vrais disubstitués dans la réaction de C-H fonctionnalisation

Comme montré dans le Schéma 139, on obtient le produit **86l** avec un rendement de 76 % au départ de **31** et du diméthyle itaconate. Cependant, le produit **86m** n'est pas obtenu et seuls les substrats de départ, la thiazine **31** et l'alpha bromostyrène ont été régénérés malgré le prolongement du temps de réaction. On peut supposer dans ce cas, qu'une étape d'addition oxydante entre le palladium et l'alpha-bromostyrène rend le palladium inactif. Enfin, le méthacrylate de méthyle conduit, après 21 heures à 110 °C, au mélange de produits **86na** et **86nb** difficile à séparer. Nous pensons que le produit **86nb** est obtenu par isomérisation du produit **86na** conformément aux observations réalisées lors de travaux similaires.<sup>351</sup>

#### IV.4.2.2 Poursuite de l'étude

##### IV.4.2.2.1 Approche initiale

Afin de pouvoir généraliser notre étude à d'autres substrats fonctionnalisés, nous avons décidé de synthétiser des alcènes disubstitués nécessaires à cette réaction par l'utilisation de la réaction de Baylis Hillman.

En effet, après oxydation du produit de Baylis-Hillman **87a** obtenu classiquement, on isole le produit **88a** qui est constitué d'une fonction alcène diactivée avec un rendement de 47 % sur les deux étapes (Schéma 140).

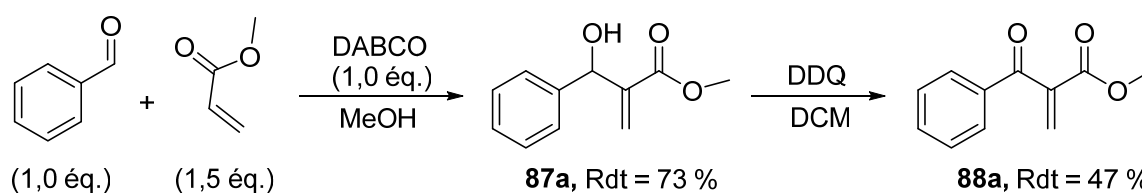
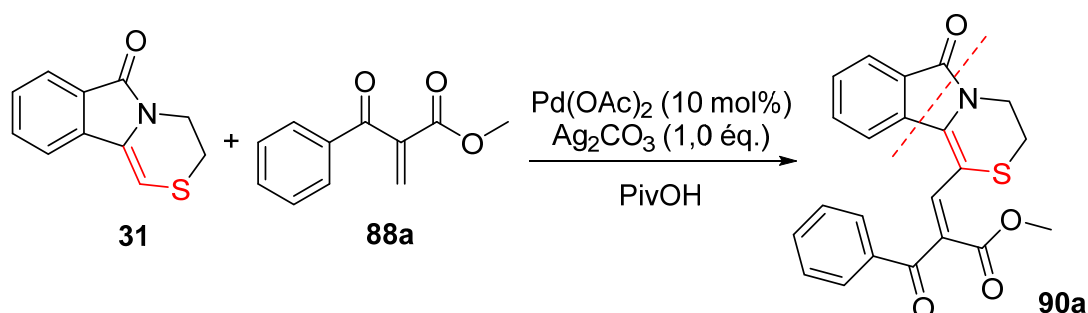


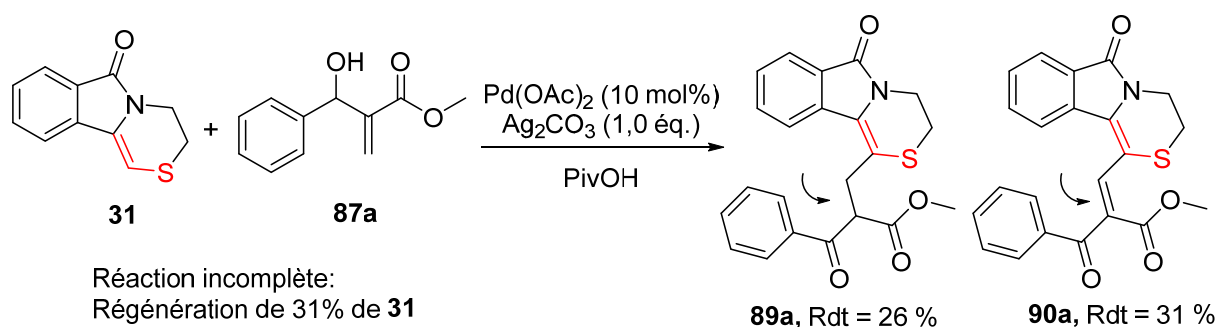
Schéma 140 : Synthèse d'un alcène diactivé par le biais de la réaction de Baylis-Hillman

On envisage alors la réaction de C-H fonctionnalisation décrite sur le schéma 141. Malheureusement, il semble que le composé, **88a** ne soit pas suffisamment stable dans les conditions expérimentales et la réaction ne se fait pas.

Schéma 141 : Réaction entre la thiazine **31** et l'oléfine disubstituée **88**

#### IV.4.2.2.2 Nouvelle stratégie

Suite à ce résultat, nous avons décidé de tester la réaction directement à partir du substrat de Baylis-Hillman **87a**, considéré comme plus stable car la double liaison est moins activée. Nous cherchons également à savoir à travers ce test si cet alcène est suffisamment appauvri pour permettre la réaction de C-H fonctionnalisation. Le schéma 142 décrit les produits obtenus.

Schéma 142 : Résultats obtenus lors de l'utilisation des conditions de C-H fonctionnalisation de **31** et par le substrat **87a**

Après 16 heures de réaction à 110 °C, l'analyse RMN<sup>1</sup>H du brut réactionnel montre la présence de trois produits. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, on isole quatre fractions. La première correspond au substrat de départ **31** (31 %), la

deuxième correspond à **90a**, la troisième au mélange **90a/89a** et la quatrième constitué de **89a** uniquement. La structure de chaque produit est déterminée par analyse RMN du proton et les pourcentages notés sur le schéma 142 correspondent aux rendements estimés pour chacun des produits à l'aide des fractions pures et du mélange.

Le schéma 143 explique la formation des produits **89a** et **90a**. Le composé **S<sub>2</sub>** correspond au produit de C-H fonctionnalisation entre la thiazine **31** et le produit de Baylis-Hillman **87a**. Une isomérisation de ce dernier conduit ensuite à **T2** qui est lui-même en équilibre céto-énolique avec le produit **89a**. Le produit **90a** semble provenir enfin de l'oxydation de **89a**.

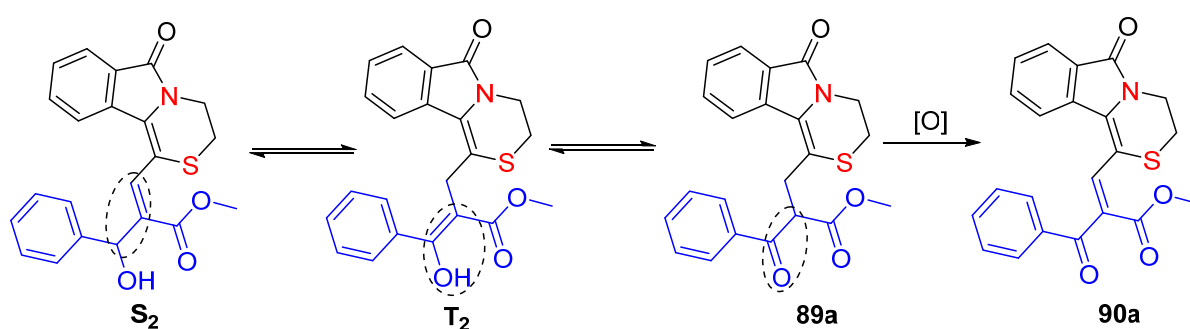


Schéma 143 : Formation du produit **89a** par isomérisation et du produit **90a** par réaction d'oxydation

Sur la base de ces observations, il paraît donc que la formation du produit **90a** est issue d'un processus tandem de deux réactions d'oxydation (Réaction de Heck déhydrogénative suivie d'une réaction d'oxydation) sans précédent à notre connaissance.

#### IV.4.2.2.3 Confirmation de l'hypothèse

Afin de confirmer cette hypothèse on décide alors de réaliser deux autres essais. Le premier consiste à lancer la réaction avec 3,0 équivalents d' $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  qui est l'agent d'oxydation utilisé.

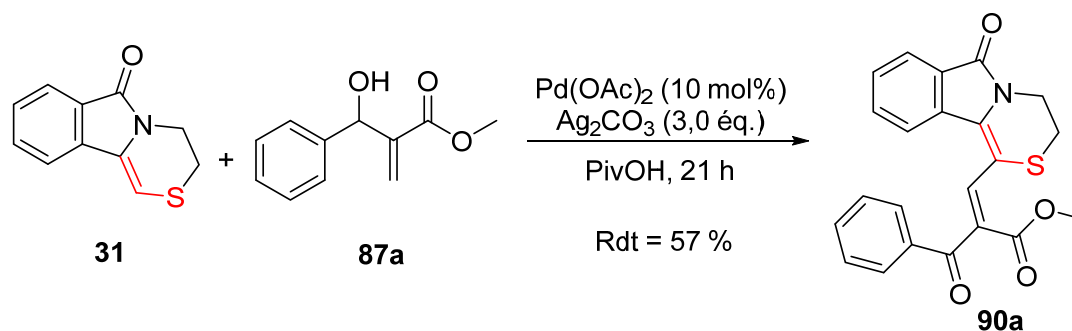
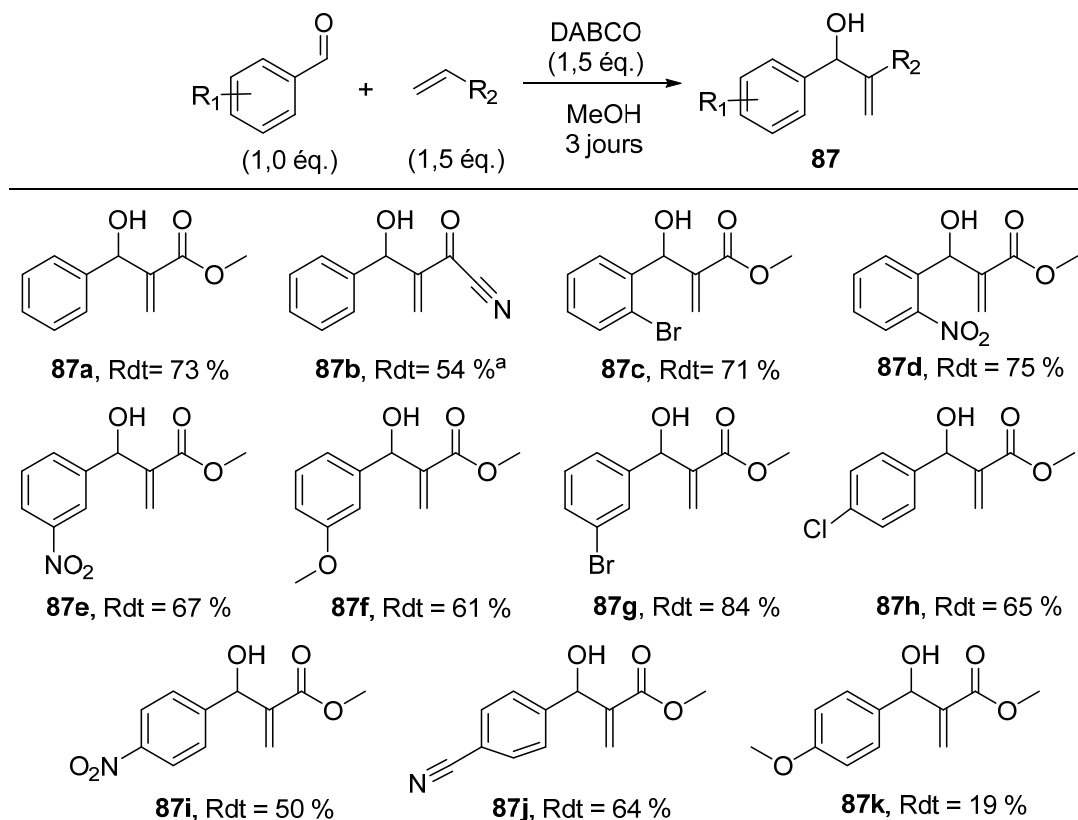


Schéma 144 : Modifications des conditions classiques (utilisation de 3,0 équivalents d' $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  au lieu d'un équivalent)

Le deuxième essai consiste à lancer la réaction avec 1,0 équivalent puis après une nuit de réaction on ajoute 2,0 équivalents. On effectue une analyse RMN une nuit après ce dernier ajout. Dans chaque cas, on obtient uniquement le produit d'oxydation **90a**. Ainsi, ces deux tests permettent de confirmer, d'une part, que c'est bien une réaction d'oxydation supplémentaire qui conduit au produit **90a** et, d'autre part, que la réaction d'oxydation se fait sur le produit intermédiaire **89a**. Le produit **90a** est finalement isolé avec un rendement de 57 % dans les conditions décrites sur le schéma 144. Nous avons par la suite réalisé une expérience supplémentaire consistant à diminuer le nombre d'équivalents d'Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 2,0 équivalents au lieu de 3,0 équivalents. Après 16 heures de réaction, la transformation n'est pas complète et on en déduit alors qu'au minimum 3,0 équivalents sont nécessaires au déroulement de la réaction. Pour conclure, cette réaction permet l'obtention d'un accepteur de Michaël original diactivé par réaction tandem C-H fonctionnalisation/réaction d'activation. Afin de mieux comprendre cette réactivité, nous avons élaboré plusieurs dérivés du produit **86a** par la réaction de Baylis-Hillman.

#### IV.4.2.2.4 Synthèse de nouveaux alcènes disubstitués par réaction de Baylis-Hillman



<sup>a</sup> R\u00e9action effectu\u00e9e sans solvant.

Sch\u00e9ma 145 : Synth\u00e8se d'alc\u00e8nes diactiv\u00e9s par r\u00e9action de Baylis-Hillman

Les produits de Baylis-Hillman **87a-k** ont été synthétisés selon la séquence réactionnelle décrite dans le schéma 145 avec des rendements variables compris entre 19 % et 84 % dépendants de la nature des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>. Le produit **87b** est obtenu dans les mêmes conditions sans solvant et le produit **87k** est obtenu avec un rendement faible de 19 %.

#### IV.4.2.2.5 Etude de généralisation de la méthode

Avec les substrats **76a-k** en main, nous avons par la suite procédé à la généralisation de la réaction C-H fonctionnalisation. Les résultats obtenus sont décrits sur le schéma 146. Cette étude nous permet de mettre en évidence que la substitution du groupement phényle en position 2 inhibe totalement la réaction de C-H fonctionnalisation. Les produits **90c**, **90d** ne sont pas formés et l'analyse RMN<sup>1</sup>H du milieu réactionnel après 16 heures de réaction démontre que la thiazine de départ **31** n'est pas consommée. De même, la substitution de la fonction ester par un nitrile, n'a pas permis d'obtenir le produit de C-H fonctionnalisation **90b** escompté. Ce résultat est cohérent avec le résultat observé avec l'acrylonitrile mentionné précédemment.

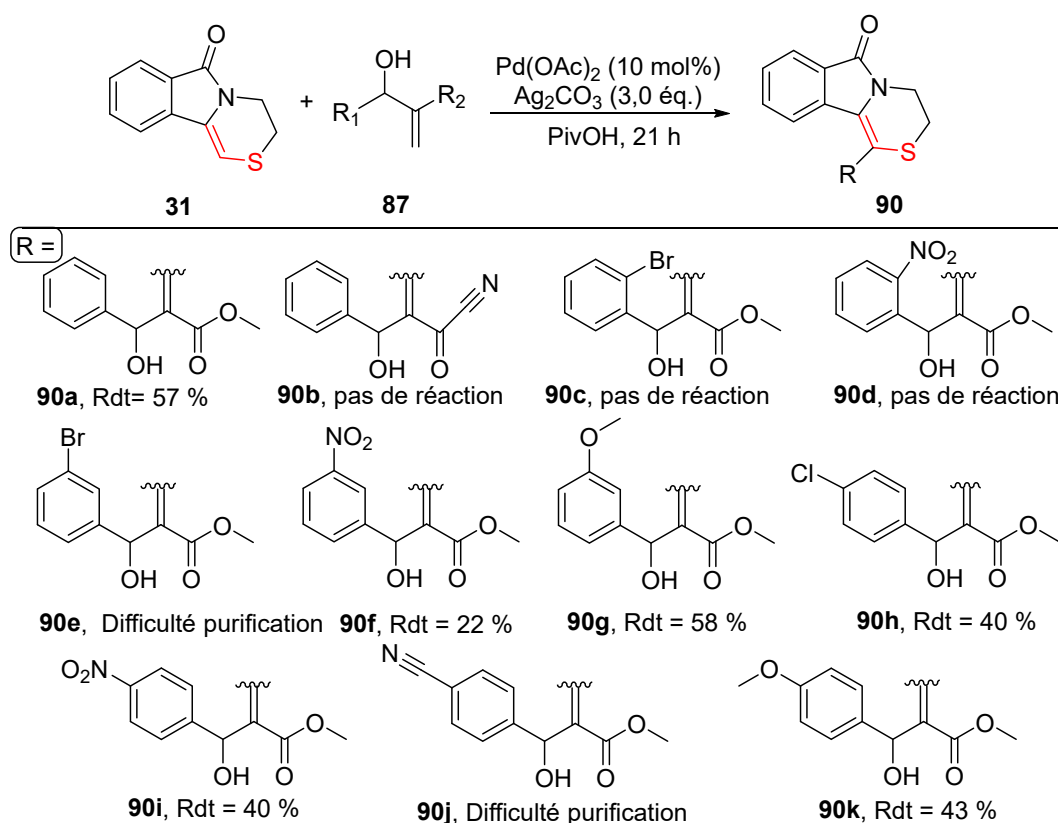


Schéma 146 : Résultats obtenus avec les produits obtenus par la réaction de Baylis-Hillman

A partir de ces résultats, il paraît que la présence de groupements électro-donneurs ou électroattracteurs est tolérée en position 3 de l'aromatique mais nous observons dans certains cas des difficultés de purification des produits de la réaction. Le groupement méthoxy semble permettre la réaction de la même façon que le phényle non substitué. En effet, le rendement obtenu est identique pour les produits **90a** (57 %) et **90g** (58 %). Notons que sous les mêmes conditions, le composé substitué en position 4 par un groupe méthoxy (**90k**) est obtenu avec un rendement seulement de 43 %.

Les groupements de nature électronique différente sont tolérés en position 4 de l'aromatique mais nous observons là aussi des difficultés de séparation. Dans le cas de **87h**, on observe la formation d'un sous-produit qui pourrait correspondre à l'oxydation de la thiazine de départ **31**. La structure de ce sous-produit est proposée sur le [schéma 147](#) d'après l'analyse RMN <sup>1</sup>H du mélange contenant le produit escompté et le produit secondaire. Il est présent en quantité très minoritaire et nous ne parvenons pas à l'isoler seul.

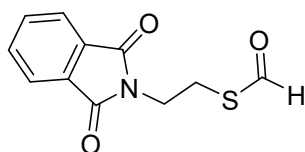


Schéma 147 : Structure du sous-produit proposé issu de la réaction de la thiazine **31** et le substrat de Baylis-Hillman **87h**

Suite aux résultats satisfaisants obtenus pour la formation du produit **90a**, nous ne pensions pas à être confrontés à ces difficultés. Nous avons par la suite envisagé l'utilisation d'autres agents d'oxydation sans résultats concluants. Par manque de temps, nous n'avons pas pu continuer cette étude très intéressante par ailleurs.

Enfin, la présence de groupements en position 2 du phényle semble inhiber la réaction alors que celle-ci tolère la substitution en positions 3 et 4. Quant à la présence de groupement donneur, elle semble accélérer la réaction ce qui permet d'éviter la formation de sous-produit. De plus, la présence d'un excès d'Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> conduit à des purifications difficiles.

## IV.5 Généralisation de la méthode à d'autres substrats soufrés

### **IV.5.1 Série thiazines**

#### IV.5.1.1 Degré d'oxydation de l'atome de soufre

Dans la suite de nos investigations, nous avons envisagé la modification du motif thiazine de départ. On a envisagé tout d'abord de travailler sur les substrats oxydés **91** et **92**.

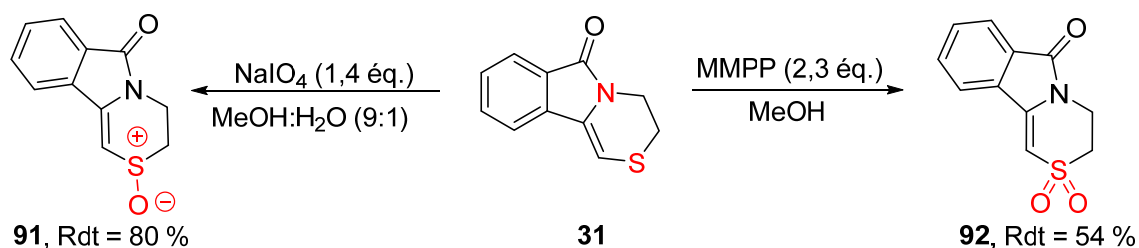


Schéma 148 : Oxydation du substrat **31** en sulfoxyde et en sulfone correspondants

On utilise les conditions développées dans le chapitre 1 et on obtient les produits recherchés **91** et **92** avec des rendements de 80 % et 54 %, respectivement. Les conditions sélectionnées lors de l'étape d'optimisation de la C-H fonctionnalisation sont alors appliquées sur ces substrats (Schéma 149).

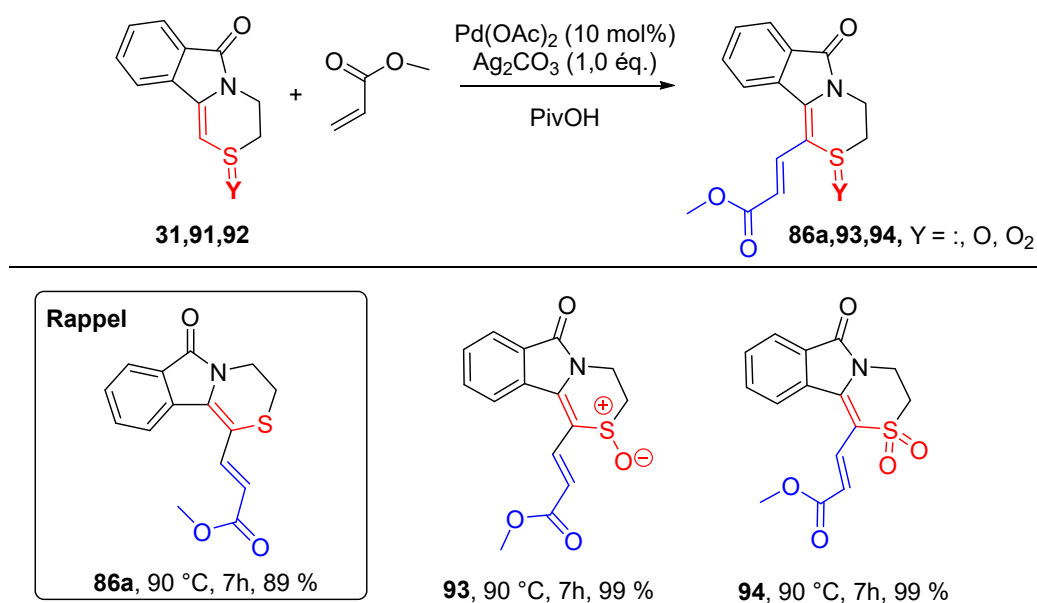


Schéma 149 : Résultats obtenus en fonction du degré d'oxydation du soufre

Les produits **93** et **94** obtenus ont été isolés avec d'excellents rendements de 99 % dans les deux cas. L'obtention de ces produits prouvent que nos conditions sont compatibles avec des composés sulfoxydes et sulfones. La différence de polarité des produits obtenus par rapport au sulfure **86a** facilite l'étape de séparation ce qui explique aussi l'obtention de rendements supérieurs.

#### IV.5.1.2 Impact de la présence de substituants en position 3

Encouragés par l'ensemble des résultats obtenus à travers la réaction de C-H activation, nous avons décidé d'élargir notre séquence à des substrats fonctionnalisés en position 3 soit par une fonction ester (substrat **19**), soit par une fonction amide (substrat **32**) obtenus précédemment. Les résultats de la C-H fonctionnalisation de ces deux substrats chiraux obtenus sont décrits sur le schéma 150.

Globalement, la réaction a bien fonctionné et a conduit aux produits chiraux attendus **95** et **96** avec des rendements de 71 % et 67 %, respectivement.

En plus du composé **96**, l'analyse par RMN  $^1\text{H}$  montre la présence d'un second produit **96'**, issu d'une deuxième réaction de C-H fonctionnalisation sur le groupe phényle de la fonction amide.

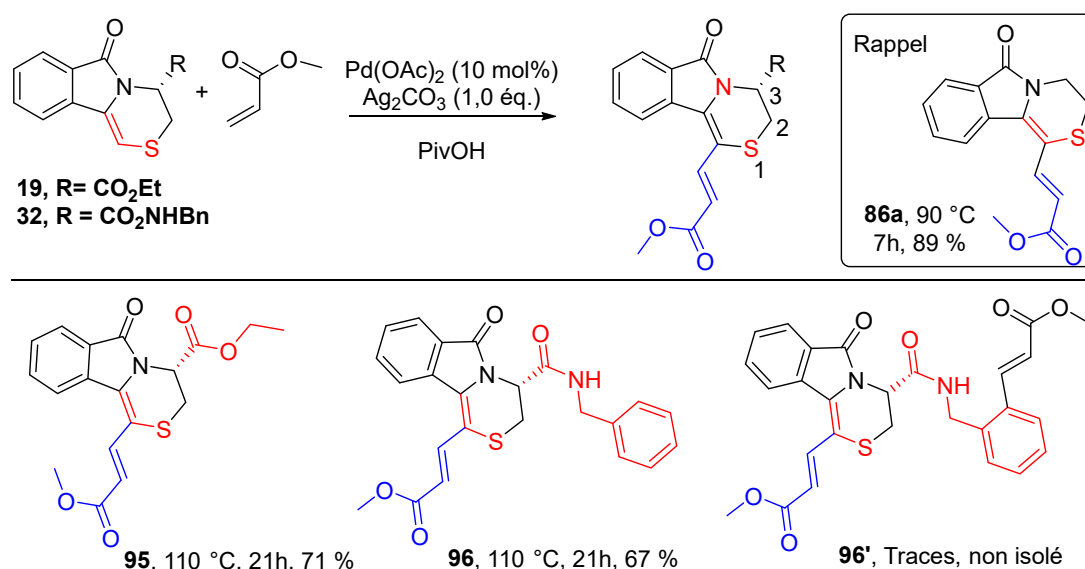


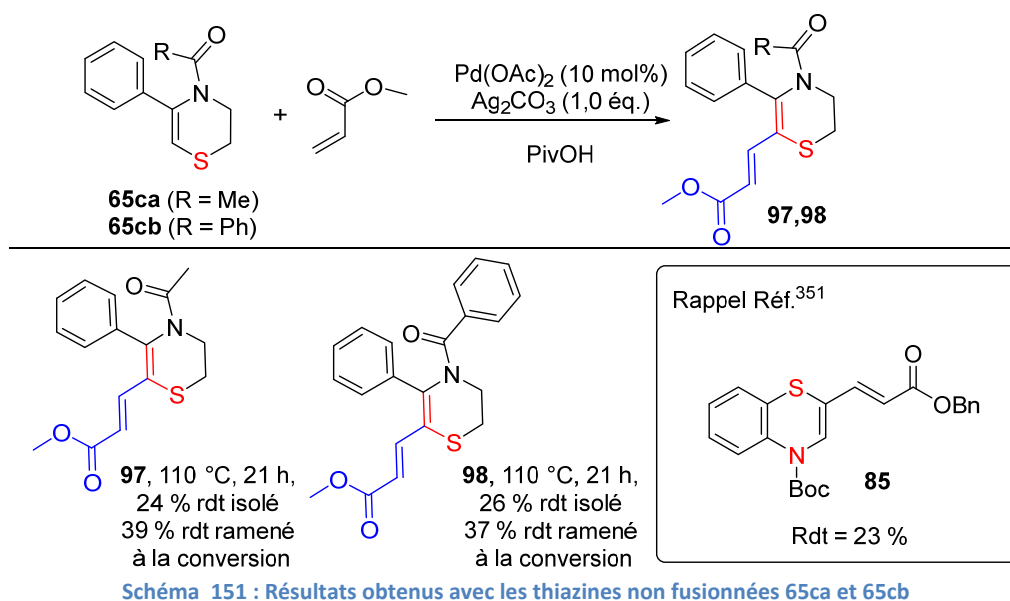
Schéma 150 : Influence de la présence de groupement en position C<sub>3</sub> sur la réaction de C-H activation

#### IV.5.1.3 Utilisation de thiazines non fusionnées

Afin d'assurer une pharmaco-modulation complète autour du nouveau squelette 1,4-thiazine, nous proposons dans ce paragraphe de tirer profit du succès de notre séquence de C-H activation en l'appliquant à la synthèse des nouveaux thiazines non fusionnées à un aromatique.

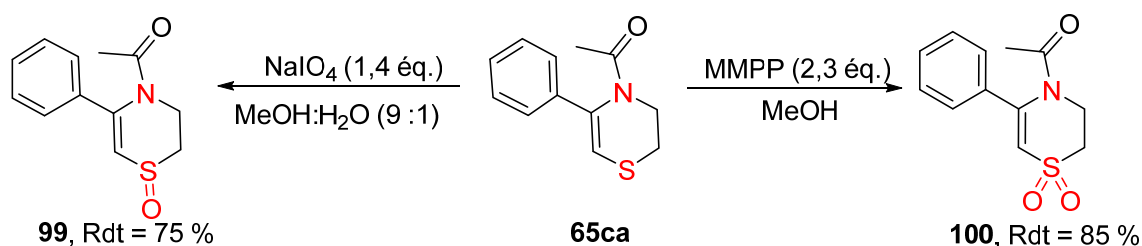
Les produits **65ca** (R = Me) et **65cb** (R = Ph) dont la synthèse est décrite dans le chapitre 2 (partie II), ont été retenus pour réaliser cette étude (Schéma 151).





Malgré le chauffage à 110 °C pendant 21 heures, la réaction est bloquée et nous ne parvenons pas à consommer tout le réactif. On suppose alors que le palladium ou l'argent sont inhibés par complexation entre l'aromatique et la fonction cétone. L'ajout de catalyseur ou d'agent d'oxydation n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats. Les rendements isolés des produits **97** et **98** sont comparables à ceux obtenus en série phénothiazine (résultat rappelé sur le [Schéma 151](#)).<sup>351</sup>

Pour contourner ces problématiques, nous avons envisagé ensuite l'oxydation du composé **65ca** en sulfoxyde et sulfone correspondants en espérant ainsi que la présence du groupement électroattracteur sulfoxyde ou sulfone permettra d'améliorer les rendements de la transformation.



Les produits **99** et **100** attendus sont ainsi obtenus avec des rendements de 75 % et 85 %, respectivement, par la mise en œuvre des conditions opératoires développées précédemment et rappelées sur le [Schéma 152](#). On applique ensuite les conditions de la réaction de C-H activation à ces substrats.

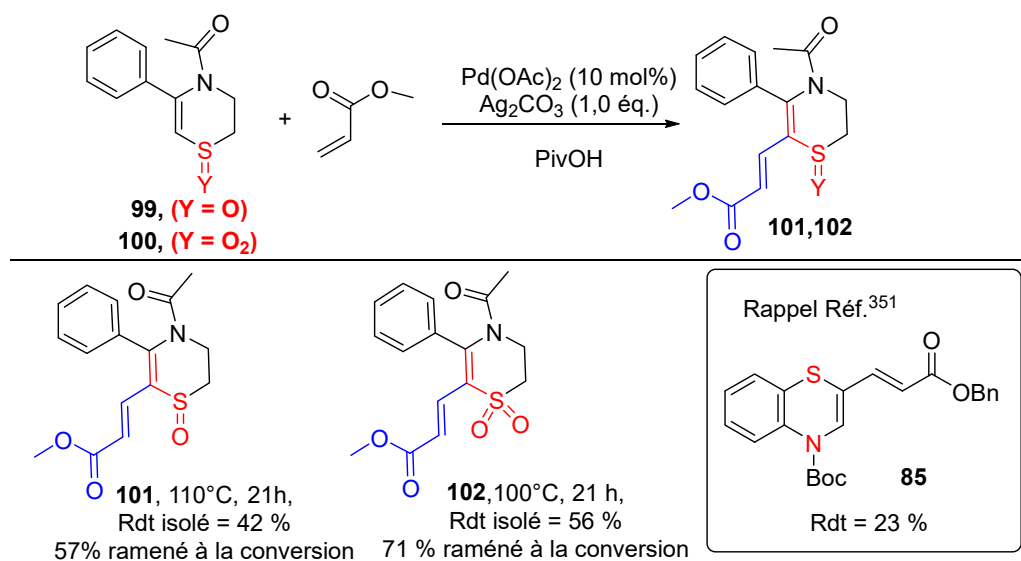


Schéma 153 : Résultats obtenus pour les thiazines fusionnées oxydées

Les produits **101** et **102** escomptés sont obtenus avec des meilleurs rendements de 57 % et de 71 %, respectivement. La conversion obtenue n'est pas totale mais ces substrats semblent plus réactifs que les thiazines précédentes **65ca** et **65cb**. Il est important de noter que ces résultats laissent penser que plus l'atome de soufre est oxydé, moins le phénomène de complexation est observé et meilleure est la réactivité. Ce constat semble en adéquation avec les observations faites lors du chapitre I en ce qui concerne la délocalisation du doublet de l'azote en fonction du degré d'oxydation de l'atome de soufre ainsi que celles réalisées dans le chapitre II lors du clivage du groupement acétyle. Pour rappel, la déprotection de l'azote avait été rendu possible sur la 1,4-thiazine oxydée en sulfones alors qu'elle ne l'était pas sur le sulfure.

#### IV.6 Utilisation des plateformes synthétisées, applications

Afin d'illustrer les nouvelles perspectives que nous offrent les molécules synthétisées au cours de ce chapitre. On envisage deux applications différentes : une réaction de cycloaddition et une réaction de cyclisation intramoléculaire sur certains dérivés bien choisis.

##### IV.6.1 Réaction de cycloaddition

Nous souhaitons tester la réactivité des produits obtenus vis-à-vis d'une réaction de cycloaddition. Pour ce faire, on choisit d'utiliser un ylure d'azométhidine non stabilisé sur les trois composés **86a**, **86e**, **86i**. Les résultats obtenus sont décrits sur le schéma 154.

Cette étude a permis de mieux appréhender la réactivité de la nouvelle double liaison de l'ester  $\alpha,\beta$ -éthylénique formé. Les produits **103a**, **103e** et **103i** sont obtenus avec des rendements compris entre 60 % et 93 %. La force électroattractrice du groupement présent sur la double liaison affecte fortement la réactivité de celle-ci. En effet, **103a** est obtenu au bout de 2 heures avec 2,4 équivalents de dipôle. Le produit **103e**, constitué d'un amide, groupement moins électroattracteur est synthétisé après 3 heures et 3,6 équivalents de dipôle. Enfin le cycloadduit **103a**, constitué du groupement 4-bromophényle est obtenu au bout de 24 heures avec 15 équivalents du dipôle.

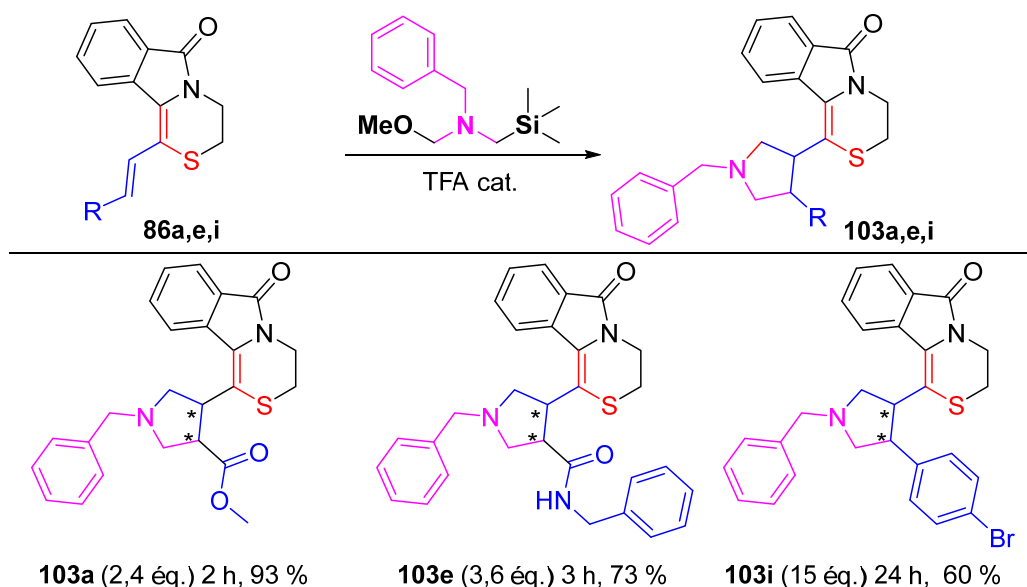


Schéma 154 : Réaction de cycloaddition en fonction des groupements présents sur la double liaison.

Ces réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sont efficaces et permettent un accès aisé à de nouvelles structures hétérocycles. Par ailleurs, il est à noter que plus le temps de réaction est long plus le dipôle polymérise et par conséquent le nombre d'équivalents nécessaires à l'accomplissement de la réaction augmente également. Le mécanisme de génération du dipôle ainsi que sa polymérisation sont mentionnés sur le schéma 155.

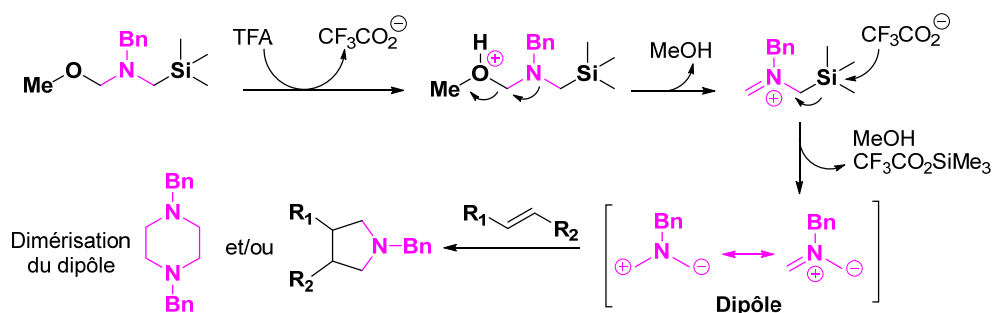


Schéma 155 : Mécanisme de formation du dipôle et sa dimérisation

Au cours de cette étude, nous avons démontré que les produits obtenus peuvent être utilisés en cycloaddition. Dans ce contexte, nous avons obtenu de nouveaux squelettes hétérocycliques en les engageants avec un seul dipôle.

Les durées de réaction et le nombre d'équivalents de ce dernier nécessaires à la réaction nous renseignent sur la nature électroattractrice du substituant situé sur la double liaison.

#### IV.6.2 Réaction de Nazarov

Dans la même logique de la valorisation des produits de la C-H fonctionnalisation, nous avons pensé qu'une cyclisation intramoléculaire du produit **90a**, par exemple, pourrait conduire à la formation d'un motif indénone qui ne manque pas d'intérêt synthétique notamment ([Schéma 156](#)).

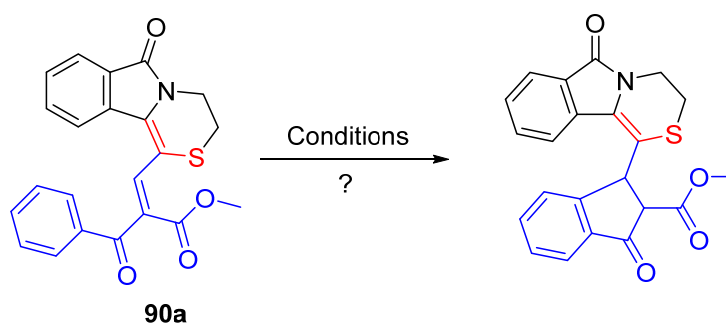


Schéma 156 : Recherche des conditions permettant la cyclisation intramoléculaire

Dans cette perspective, nous avons utilisé des conditions acides : 3,0 équivalents d'un acide de Brønsted (bis(trifluorométhane)sulfonimide ou  $\text{Tf}_2\text{NH}$ , entrée 1, tableau 20) et 3,0 équivalents d'un acide de Lewis (trifluorométhylsulfonate de triméthylsilyle ou  $\text{TMSOTf}$ , entrée 2, tableau 20) ont conduit à la cyclisation intramoléculaire souhaitée associée à la décarboxylation du groupement ester. En effet, le produit obtenu est finalement le produit **104** décrit sur le [Schéma 157](#).

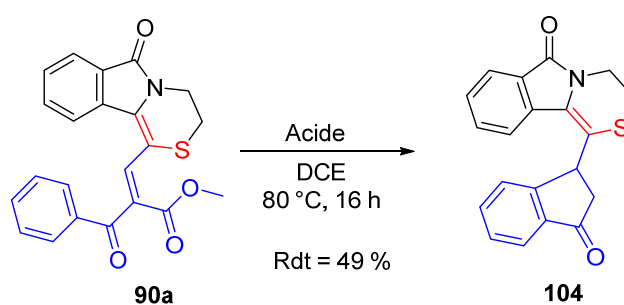


Schéma 157 : Cyclisation intramoléculaire et décarboxylation

Entrée	Acide (nombre d'équivalents)	Conversion
1	Tf <sub>2</sub> NH (3,0 éq.)	100 %
2	TMSOTf (3,0 éq.)	100 %
3	Tf <sub>2</sub> NH (1,0 éq.)	100 %

Tableau 20 : Conversion en fonction de l'acide utilisé

Nous avons essayé de diminuer la quantité d'acide et l'utilisation de 1,0 équivalent a conduit au produit **104** avec un rendement de 49 %. Par contre, l'utilisation d'un acide en quantité catalytique n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants, le produit **90a** restant très majoritaire dans ces cas.

#### IV.7 Conclusion

Nous avons développé au cours de ce chapitre une méthode permettant l'alcénylation en position  $\alpha$  de l'atome de soufre du motif 1,4-thiazine. Onze produits ont été obtenus lors de l'utilisation d'alcènes monosubstitués avec des rendements compris entre 17 % et 85 %. De nombreux groupes fonctionnels tels que la fonction aldéhyde, cétone, amide sont tolérés. L'insertion de dérivés styrène nous a permis d'évaluer l'influence de la nature des groupes présents sur l'aromatique.

Nous avons par la suite synthétisé 3 produits à l'aide d'alcènes commerciaux disubstitués avec des rendements compris entre 39 % et 76 %. Après avoir étudié le type d'alcènes tolérés par cette réaction, nous nous sommes intéressés au squelette contenant le motif thiazine.

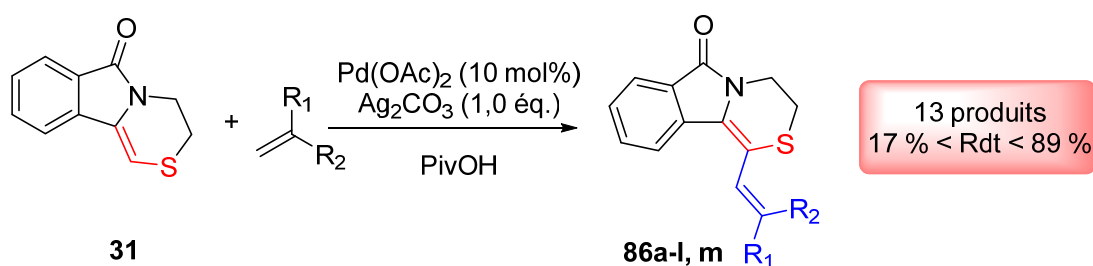


Schéma 158 : Récapitulatif des résultats obtenus à partir du composé 31

L'insertion de l'acrylate de méthyle sur les sulfoxydes et sulfones obtenus par oxydation de la thiazine **31** a permis d'accéder à des produits de la C-H fonctionnalisation avec d'excellents rendements égaux à 99 %. La présence de fonction ester ou la fonction amide en position 3, adjacente à l'atome d'azote lactamique, ralentit la réaction mais les produits sont obtenus avec des rendements de 71 % et 67 % (Schéma 159).

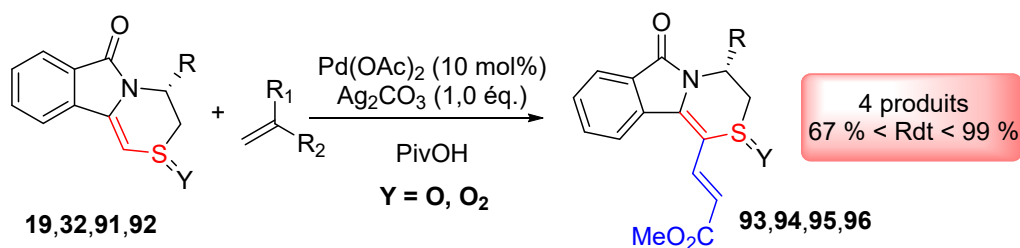


Schéma 159 : Résultats obtenus à partir des thiazines fusionnées oxydées

Enfin, quatre thiazines non fusionnées à un aromatique ont été étudiées. Les quatre produits ayant subi l'alcénylation sont isolés et les rendements augmentent en fonction du degré d'oxydation du soufre.

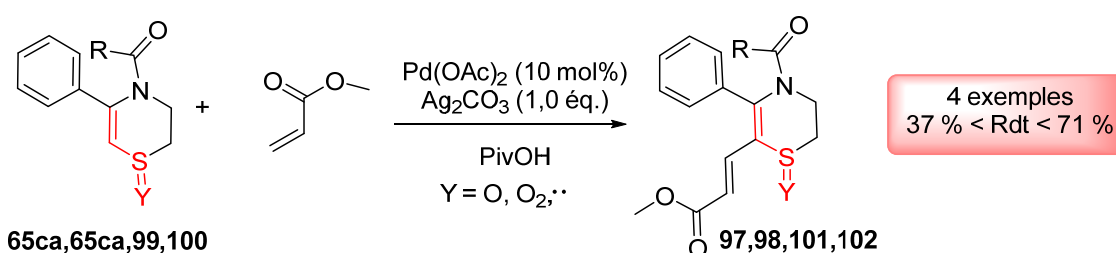


Schéma 160 : Récapitulatif des résultats obtenus dans le cas des thiazines non fusionnées

Cette étude nous a permis de synthétiser 22 nouveaux produits constitués d'un groupement alcène en position  $\alpha$  de l'atome de soufre de la thiazine.

Dans le but de donner de nouvelles perspectives à ces composés, trois composés ont par la suite été engagés dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire et les pyrrolidines trifonctionnalisées issues de ces réactions ont été obtenus avec des rendements compris entre 60 % et 93 %.

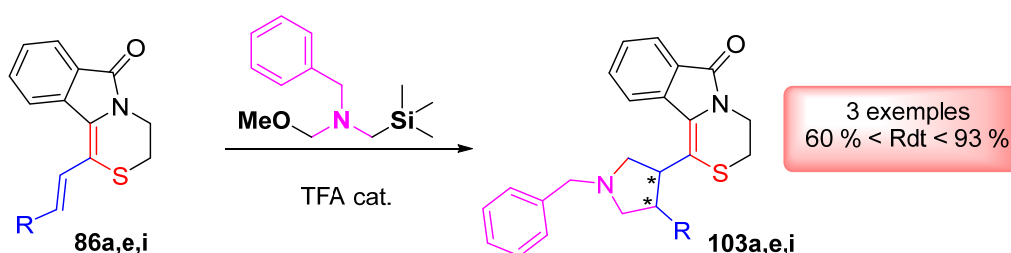


Schéma 161 : Valorisation des nouvelles structures via une réaction de cycloaddition

Au cours de ces investigations, nous avons également mis en place une réaction tandem réaction de Heck déshydrogénative/réaction d'oxydation permettant l'obtention d'accepteurs de Mickael diactivés **89** originaux à partir de produits de Baylis-Hillman **86**.

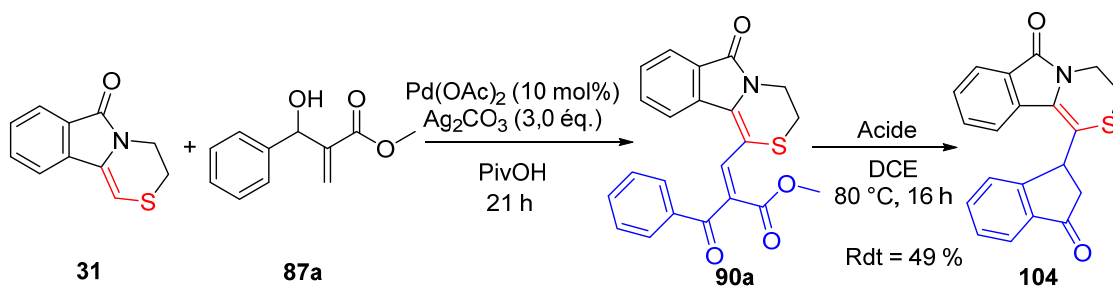


Schéma 162 : Séquence exploratoire conduisant à la thiazine fusionnée substituée par une indénone

Intéressés par la structure des produits obtenus, nous avons envisagé une réaction de cyclisation intramoléculaire de façon à former le motif indénone. Des essais préliminaires dans le contexte d'une réaction de Nazarov ont montré la preuve de concept puisque la réaction de cyclisation intramoléculaire associée à une décarboxylation est effective.

## Chapitre IV : Evaluation biologique de molécules aza-soufrées obtenues

### I. Description de La farnésyltransférase

#### I.1 Définition de la prénylation

La prénylation des protéines est une modification post traductionnelle des protéines découverte pour la première fois dans des champignons en 1978<sup>361</sup> puis 10 ans plus tard dans des cellules de mammifères.<sup>362,363</sup> Cette modification a suscité l'intérêt de nombreux chercheurs car elle permet, comme toute modification post-traductionnelle, le bon fonctionnement des protéines au sein des cellules. La prénylation est une modification irréversible de la protéine qui consiste en l'ajout covalent de fragments isoprénoïdes de 15 ou de 20 carbones dont la nature du groupement fixé dépend de l'enzyme impliquée. Cette opération est catalysée par trois enzymes : la protéine farnésyltransférase (FTase), la protéine géranylgeranyle de type I (GGTase-I) et la protéine géranylgeranyle de type II (GGTase-II). Par exemple, la FTase catalyse le transfert d'une chaîne farnésyle de 15 carbones à partir du substrat diPhosphate de farnésyle (FPP).<sup>364</sup> La GGTase-I transfère une chaîne géranylgeranyle constituée de 20 carbones à partir du substrat diPhosphate de géranylgeranyle (GGPP) et enfin, la GGTase-II transfère deux chaînes géranylgeranyles à partir du GGPP sur deux cystéines adjacentes ou séparées d'un acide aminé (Schéma 163).

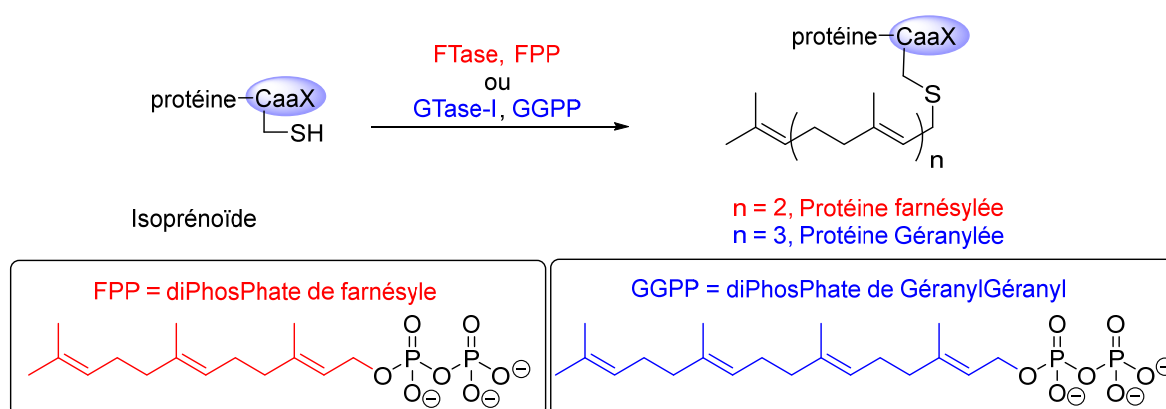


Schéma 163 : Réaction de prénylation d'une protéine

La liaison covalente du groupement isoprénoïde se fait sur le résidu cystéine du motif appelé CaaX au niveau de la chaîne C-terminale. CaaX est un tétrapéptide où **C** représente la cystéine, **a** un acide aminé aliphatique et **X** un acide aminé déterminant quel groupement isoprénoïde va se fixer. Lorsque

<sup>361</sup> Y. Kamiya, A. Sakurai, S. Tamura, N. Takahashi, K. Abe, E. Tsuchiya, S. Fukui, C. Kitada, M. Fujino, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1978**, 83, 1077–1083.

<sup>362</sup> S. L. Wolda, J. A. Glomset, *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 5997–6000

<sup>363</sup> C. C. Farnsworth, S. L. Wolda, M. H. Gelb, J. A. Glomset, *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 20422–20429.

<sup>364</sup> Y. Reiss, J. L. Goldstein, M. C. Seabra, P. J. Casey, M. S. Brown, *Cell* **1990**, 62, 81–88.



l'acide aminé **X** est une sérine ou une méthionine, on observe une transféranlyation alors que dans le cas où c'est une leucine, on observe une géranylgeranylation (Schéma 164).<sup>365</sup>

### I.2 Mécanisme

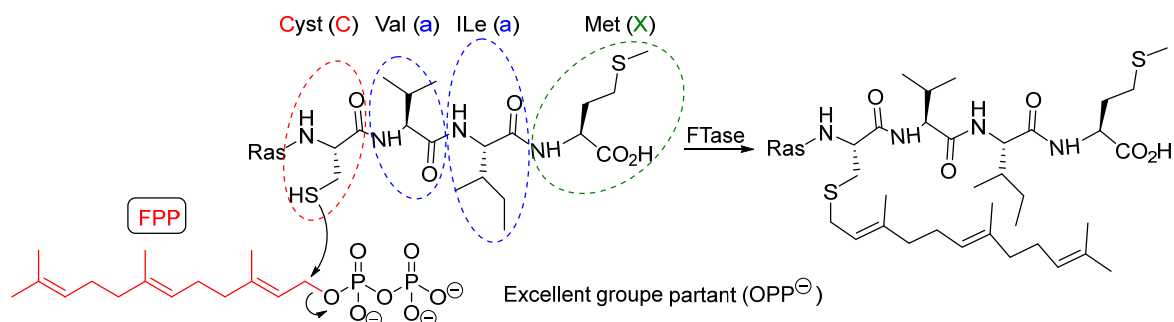


Schéma 164 : Mécanisme de la réaction de prénylation catalysée par la FTase

### I.3 Potentiel thérapeutique

On s'intéresse dans ce chapitre uniquement à la farnésylation. La farnésyltransférase, enzyme responsable de cette modification post-traductionnelle a été identifiée dans de nombreuses espèces telles que les mammifères,<sup>366,367</sup> les champignons,<sup>368</sup> les plantes<sup>369</sup> et les parasites.<sup>370</sup>

De nombreuses protéines sont activées par la prénylation. Ces protéines peuvent être des protéines G et des lamines nucléaires. Par conséquent, compte tenu de son implication dans le fonctionnement intracellulaire, la FTase a d'abord été étudiée comme cible thérapeutique pour le traitement du cancer puis des maladies parasitaires et de manière plus importante encore le traitement du syndrome de Hutchinson-Gilford, plus communément appelé Progeria.

#### **I.3.1 Cible pour la thérapie anticancéreuse**

Les protéines Ras font partie de la famille des protéines G. L'ajout du groupement farnésyl permet la maturation de ces protéines. L'observation de gènes Ras mutés dans 30 % des cancers humains suscite l'intérêt de travailler sur la FTase comme cible pour le traitement du cancer.<sup>371</sup>

#### **I.3.2 Agents antiparasitaires**

<sup>365</sup> M. C. Seabra, Y. Reiss, P. J. Casey, M. S. Brown, J. L. Goldstein, *Cell* **1991**, 65, 429–434.

<sup>366</sup> Y. Reiss, M. C. Seabra, S. A. Armstrong, C. A. Slaughter, J. L. Goldstein, M. S. Brown, *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 10672–10677.

<sup>367</sup> C. A. Omer, A. M. Kral, R. E. Diehl, G. C. Prendergast, S. Powers, C. M. Allen, J. B. Gibbs, N. E. Kohl, *Biochemistry* **1993**, 32, 5167–5176.

<sup>368</sup> B. He, P. Chen, S. Y. Chen, K. L. Vancura, S. Michaelis, S. Powers, *PNAS* **1991**, 88, 11373–11377.

<sup>369</sup> D. Qian, D. Zhou, R. Ju, C. L. Cramer, Z. Yang, *Plant Cell* **1996**, 8, 2381–2394.

<sup>370</sup> K. Yokoyama, G. W. Goodwin, F. Ghomashchi, J. A. Glomset, M. H. Gelb, *PNAS* **1991**, 88, 5302–5306.

<sup>371</sup> A. Oliff, *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, 1423, C19–C30.

En raison des phénomènes de résistance, le développement de nouveaux agents anti-parasitaires est requis. La prénylation des protéines impliquées dans la prolifération cellulaire ou l'apoptose a été observée chez de nombreux parasites comme par exemple, *P. falciparum*,<sup>372</sup> parasite responsable de la malaria.

### I.3.3 Traitement du syndrome progéroïde d'Hutchinson-Glifford, Progéria

Progéria est une maladie génétique rare dont les symptômes apparaissent, en autres, sous forme d'un vieillissement accéléré de la peau et d'une croissance retardée entre les 18 et 24 mois du patient. Des études récentes démontrent l'implication des lamines A dans l'apparition du syndrome.<sup>373</sup> Plus précisément, des mutations sur le gène LMNA codant pour ces protéines entraînent la formation de prélamines tronquées qui ne peuvent plus subir le clivage du groupement farnésyle, une étape nécessaire à la formation des lamines A. Les lamines A étant essentielles à l'assemblage de l'enveloppe nucléaire, et l'accumulation de ces protéines tronquées farnésylées entraînent des anomalies au niveau de l'enveloppe nucléaire. Il a été montré par de nombreuses études que la solution pourrait être l'utilisation d'inhibiteurs de la FTase capable de bloquer préférentiellement la farnésylation de ces protéines tronquées par rapport à celles des prélamines A normales.<sup>374,375</sup> Ces résultats encourageants permettent de proposer la FTase comme cible thérapeutique de la maladie progéria.

### I.4 La structure

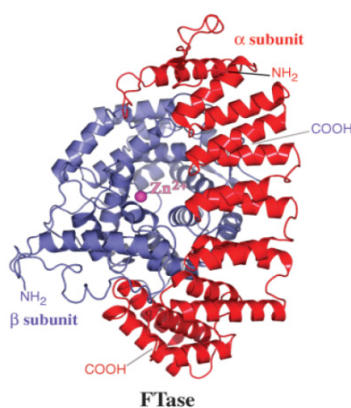


Schéma 165 : Structure cristalline de la FTase<sup>376</sup>

<sup>372</sup> K. F. Suazo, C. Schaber, C. C. Palsuledesai, A. R. Odom John, M. D. Distefano, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 38615.

<sup>373</sup> R. C. M. Hennekam, *Am. J. Med. Genet.* **2006**, *140A*, 2603–2624.

<sup>374</sup> S. H. Yang, M. O. Bergo, J. I. Toth, X. Qiao, Y. Hu, S. Sandoval, M. Meta, P. Bendale, M. H. Gelb, S. G. Young, L. G. Fong, *PNAS* **2005**, *102*, 10291–10296.

<sup>375</sup> L. G. Fong, *Science* **2006**, *311*, 1621–1623.

<sup>376</sup> K. T. Lane, L. S. Beese, *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 681–699.

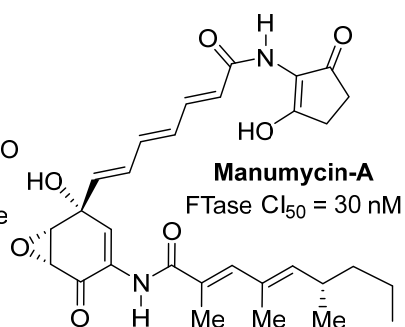
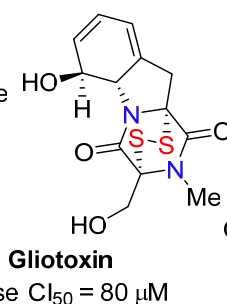
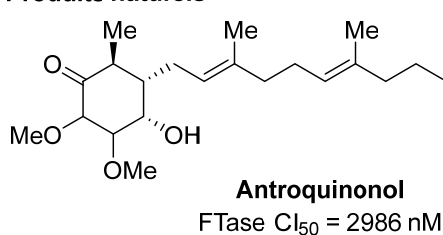
Les protéines FTase et GTase sont des métallo-enzymes hétérodimériques contenant un atome de zinc et sont constituées de deux sous-unités. Les sous unités notées  $\alpha$  sont identiques alors que les sous unités  $\beta$  ne possèdent que 30 % d'analogies.<sup>365</sup>

Les deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  sont composées principalement d'hélices. La sous unité  $\alpha$  (48 kDa chez les mammifères) est composée de 7 épingles à cheveux dans une superhélice en forme de croissant qui enveloppe partiellement la sous unité  $\beta$ . Celle-ci, de 46 kDa chez les mammifères, est constituée de 12 hélices  $\alpha$  organisé en forme de tonneau  $\alpha$ - $\alpha$ . Les hélices  $\alpha$  de la sous unité  $\beta$  forment une poche hydrophobe où est fixé le zinc (Schéma 165).

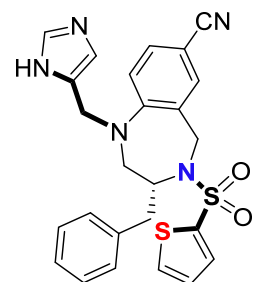
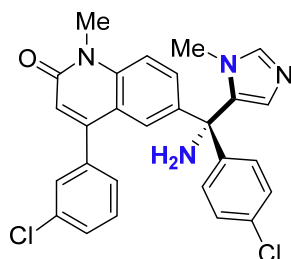
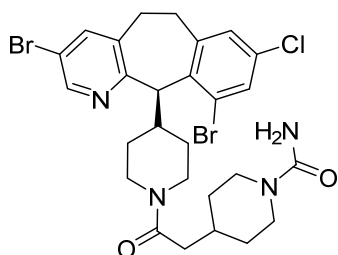
### 1.5 Inhibiteurs de la FTase connus

Les scientifiques s'accordent pour développer des inhibiteurs de la FTase pour accéder à de nouvelles thérapies potentielles et pour ce faire, plusieurs stratégies sont envisagées.

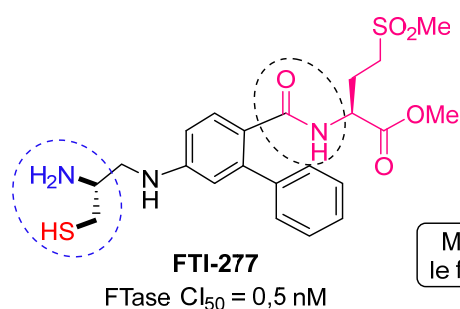
#### Produits naturels



#### Inhibiteurs non peptidiques



#### Analogues peptidiques du motif CaaX



Molécules contenant le fragment amino-thiol

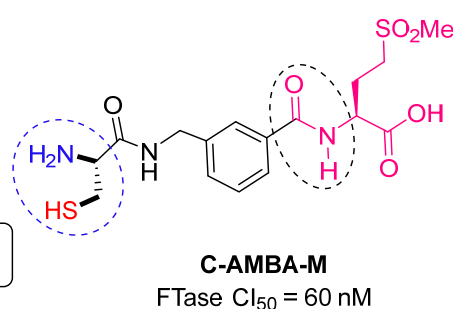


Schéma 166 : Structures d'inhibiteurs connus de la FTase

Parmi les inhibiteurs connus de la FTase, on retrouve des produits naturels, des inhibiteurs non peptidiques tels que Lonafarnib, Tipifarnib et BMS-215662 ainsi que des analogues peptidiques du motif CaaX, FTI-277 et C-AMBA-M (Schéma 166).

Le Tipifarnib est utilisé comme référence ( $Cl_{50}$  de 7,9 nM). Malheureusement ces études cliniques ont été arrêtées en phase III pour le traitement du cancer colorectal et de la leucémie myéloïde. Cependant des études persistent sur le lymphome des cellules T périphériques ou sur des maladies rares telles que progeria.<sup>377</sup>

### I.6 Intérêt de tester nos molécules

FTI-277 et C-AMBA-M sont constitués du motif cystéine et d'une fonction amide dont les valeurs de  $Cl_{50}$  sont de 0,5 nM et 60 nM, respectivement.

Les produits obtenus lors du 1<sup>er</sup> chapitre de nos travaux contiennent une cystéine « bloquée » avec l'atome de soufre oxydé ou non et une fonction amide. Cette similarité structurale avec FTI-277 et C-AMBA-M montre l'intérêt de tester le potentiel inhibiteur de nos molécules sur cette enzyme. Le motif isoindolinone de nos molécules rend celles-ci plus rigides d'un point de vue conformationnel et les fonctions thiol et amide sont bloquées via une thiazolidine rendant, on l'espère, nos molécules stables métaboliquement.

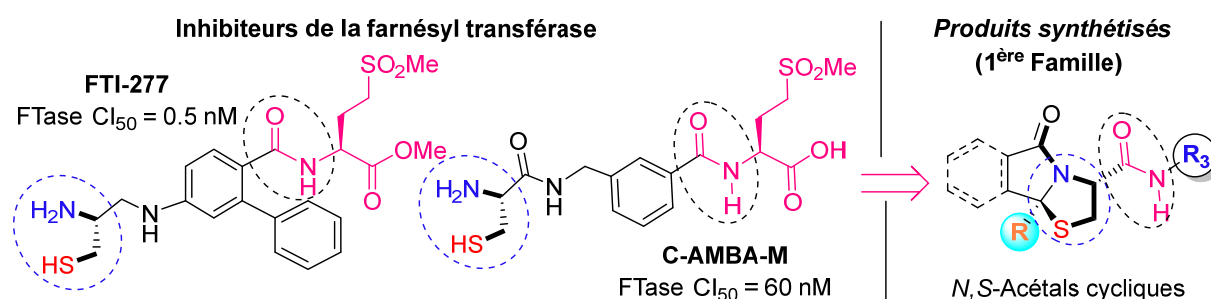


Schéma 167 : Sélection des structures envisagées

L'objectif de ce chapitre est de relater la démarche adoptée lors de notre étude des relations structures activités (RSA) sur ces N,S-acétals cycliques.

## II. Synthèse et Evaluation des produits, relation structure-activité

### II.1 Etude de l'activité des composés benzyltetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide

<sup>377</sup> L. B. Gordon, M. E. Kleinman, D. T. Miller, D. S. Neuberger, A. Giobbie-Hurder, M. Gerhard-Herman, L. B. Smoot, C. M. Gordon, R. Cleveland, B. D. Snyder, B. Fligor, W. R. Bishop, P. Statkevich, A. Regen, A. Sonis, S. Riley, C. Ploski, A. Correia, N. Quinn, N. J. Ullrich, A. Nazarian, M. G. Liang, S. Y. Huh, A. Schwartzman, M. W. Kieran, *PNAS* **2012**, *109*, 16666–16671.

L'initiation de cette étude est réalisée par l'évaluation biologique des produits synthétisés dans le 1<sup>er</sup> chapitre. Afin de mieux visualiser l'impact des modifications structurales de ces composés, on les sépare en trois familles I-III (Schéma 168) appartenant toutes à la famille des benzyltétrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamides.

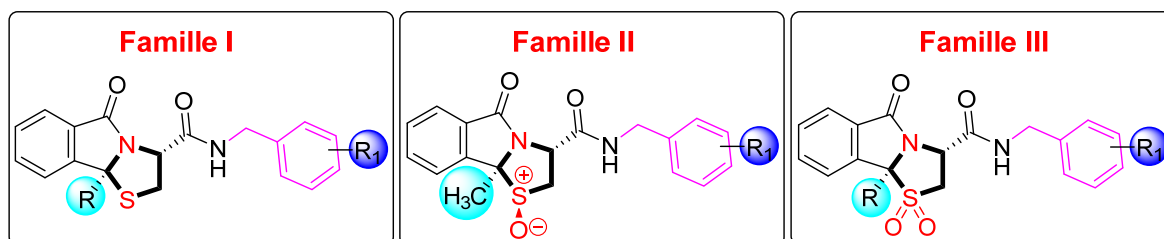


Schéma 168 : Structures des molécules des familles I-III

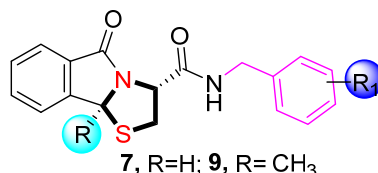
### II.1.1 Famille I : Les benzyltétrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamides

Les valeurs de concentration permettant 50 % de l'inhibition ( $CI_{50}$ ) de la FTase et les pourcentages d'inhibition calculés pour les produits de la famille I sont décrits sur le Schéma 169. Pour avoir des résultats significatifs, la  $CI_{50}$  est calculée uniquement pour les molécules dont l'inhibition de la FTase est supérieure à 60 % pour une concentration de 100  $\mu$ M.

Les molécules de cette famille contiennent deux points de diversification : le groupement situé en position angulaire et la présence ou non de substituants sur le groupe phényle. Majoritairement, la présence du groupement méthyle semble améliorer l'inhibition de la FTase à l'exception des couples **7d/9d** et **7h/9h**.

Sur les 18 molécules testées, cinq ont conduit à des activités intéressantes dont les valeurs de  $CI_{50}$  sont comprises entre 25,1 nM et 2,73  $\mu$ M et le produit le plus actif de cette famille est le produit **9k** ( $CI_{50}$  = 25,1 nM). Ce produit est porteur d'un groupe méthyle au niveau de la position angulaire et deux substituants méthoxy en positions 3 et 4 du noyau aromatique. En l'absence du groupe méthyle, le produit **7k** ne montre que 23 % de l'inhibition de la FTase pour une concentration égale à 100  $\mu$ M.

## Famille I



% IFT: Pourcentage d'inhibition de la farnésyl transférase à 100  $\mu$ M

\* Cl<sub>50</sub> est calculée uniquement pour les molécules dont l'inhibition de FTase est supérieure à 60%

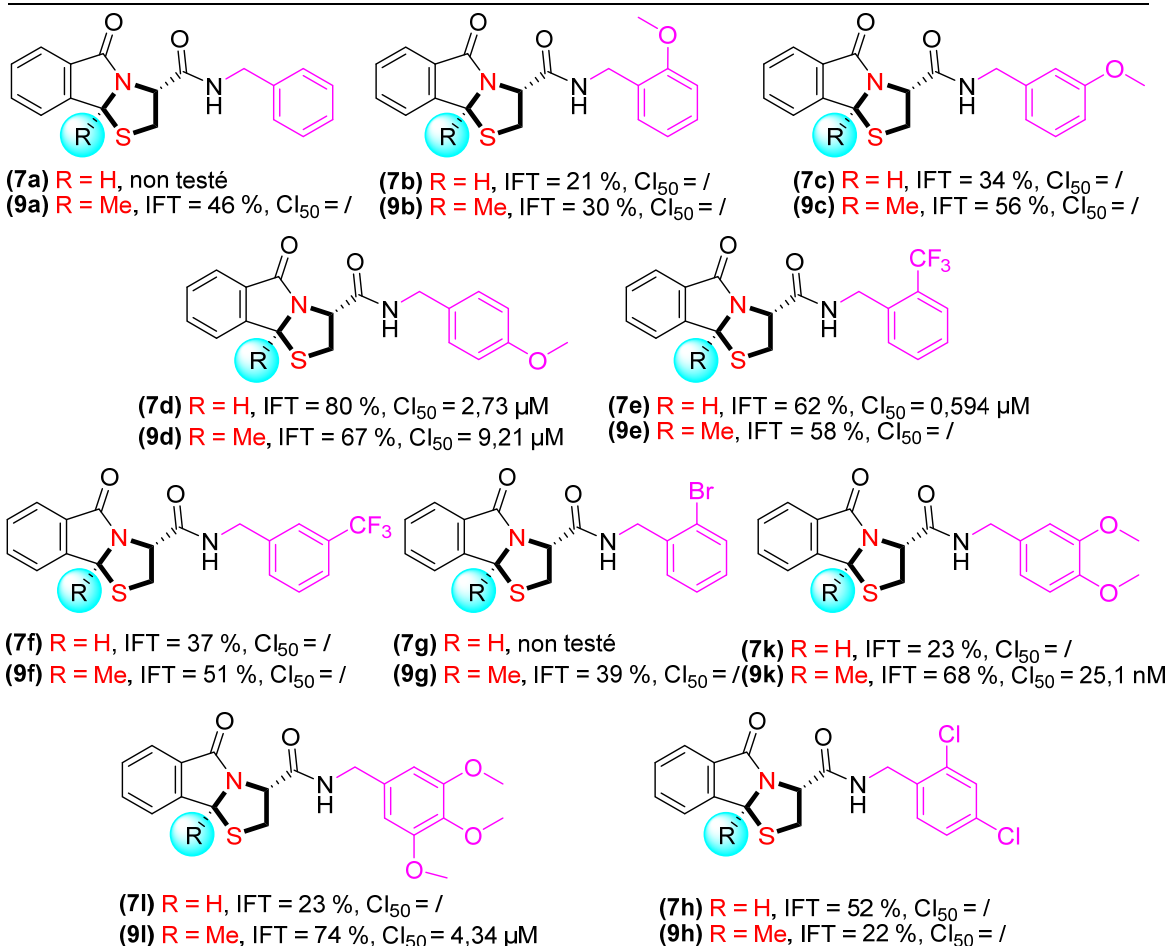


Schéma 169 : Valeurs de Cl<sub>50</sub> et pourcentage d'inhibition à 100 $\mu$ M obtenus pour la famille I

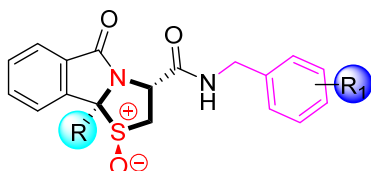
### II.1.2 Famille II : Les benzyltétrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamides oxydées

Nous poursuivons ensuite l'étude par l'évaluation biologique des sulfoxydes **15** de la famille II obtenus par oxydation spécifique des sulfures de la famille I. Les structures sont mentionnées sur le Schéma 170.

Sur les sept produits testés, deux produits conduisent à des valeurs de Cl<sub>50</sub> égales à 4,03 nM (produit **15b**) et 55  $\mu$ M (**15d**), respectivement. Il est intéressant de noter que ces deux produits contiennent également le groupe méthoxy en position ortho (**15b**) ou méta (**15d**). L'oxydation du soufre dans le cas du produit contenant deux groupements méthoxy lui a fait perdre toute son activité inhibitrice (produit **15k**). Elle conduit également à une diminution d'activité dans le cas de **15d** car la

valeur de  $Cl_{50}$  est six fois plus élevée que dans le cas du composé avant oxydation **9d** ( $55\mu\text{M}$  pour **15k** et  $2,71\mu\text{M}$  pour **9k**). Par contre, l'oxydation du soufre du produit contenant le groupement méthoxy en position ortho (**15b**) a permis une nette amélioration de l'activité inhibitrice de la FTase (Schéma 170).

## Famille II



% IFT: Pourcentage d'inhibition de la farnésyl transférase à  $100\mu\text{M}$

\*  $Cl_{50}$  est calculée uniquement pour les molécules dont l'inhibition de FTase est supérieure à 60%

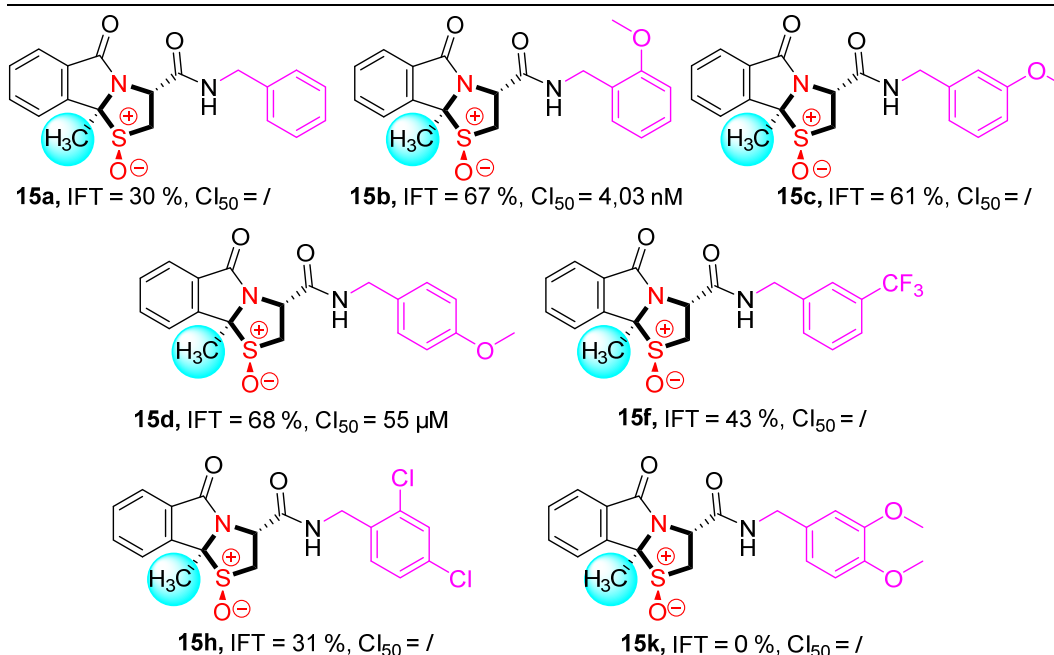


Schéma 170 : Valeurs de  $Cl_{50}$  et pourcentages d'inhibition à  $100\mu\text{M}$  obtenus pour la sous-famille II

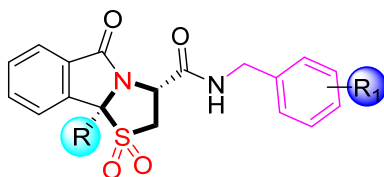
A partir de ces résultats, seul un exemple de sulfoxyde **15b** ( $Cl_{50} = 4,03\text{ nM}$ ) est actif et montre que la fonction sulfoxyde est bénéfique pour l'inhibition de la FTase.

On envisage ensuite les produits de la famille III qui correspondent aux sulfones synthétisées également dans le 1<sup>er</sup> Chapitre.

### II.1.3 Famille III : Les benzyltétrahydrothiazolo[2,3- $\alpha$ ]isoindole-3-carboxamide-1,1'-dioxydes

Les résultats obtenus (Schéma 171) montrent que les sulfones conduisent globalement à une chute très significative des activités inhibitrices de la FTase.

### Famille III



% IFT: Pourcentage d'inhibition de la farnésyl transférase à 100  $\mu$ M

\*  $Cl_{50}$  est calculée uniquement pour les molécules dont l'inhibition de FTase est supérieure à 60%

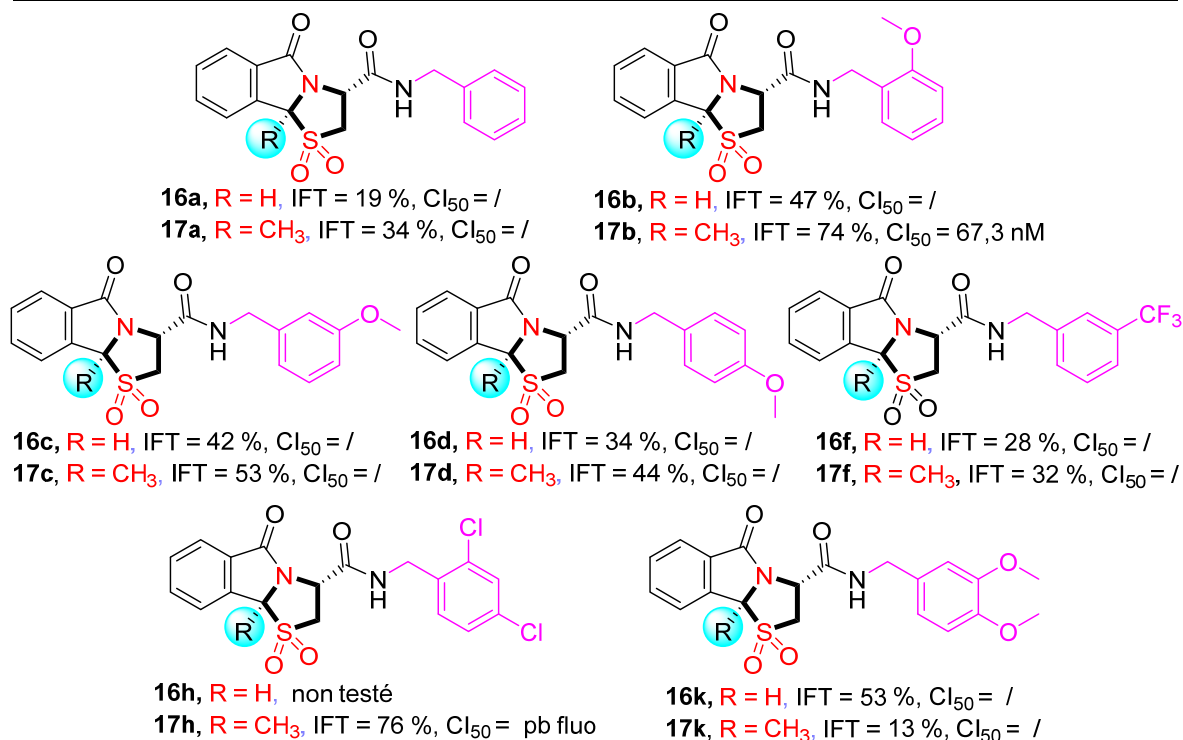


Schéma 171 : Valeurs d'inhibition et de  $Cl_{50}$  obtenues pour la famille III

Les sulfones **17b** et **17h** conduisent à des activités FTase intéressantes. Dans le cas de la sulfone **17h**, des problèmes de fluorescence ont été rencontrés et la valeur de  $Cl_{50}$  n'a pas pu être déterminée. Il est intéressant de noter que la sulfone **17b** conduit à une valeur de  $Cl_{50}$  égale à 67,3 nM, valeur supérieure à celle obtenue pour le sulfoxyde correspondant **15b** (4,03 nM). En revanche, cette molécule est la seule pour laquelle la réaction de sulfonation améliore considérablement l'activité biologique en comparaison de son analogue soufré congénère **9b**.

#### II.1.4 Conclusion sur la familles des *N,S*-acétals cycliques

Nous avons pu, grâce à l'évaluation biologique des *N,S*-acétals cycliques oxydés ou non, discerner quelques relations entre la structure de nos molécules et les activités de la FTase obtenues. La présence de groupe méthoxy sur le noyau aromatique de l'amide a permis d'obtenir de bonnes activités. Nous avons pu voir qu'en général les sulfoxydes et sulfones (familles II et III) sont moins actifs que les sulfures (famille I) à l'exception du cas où le groupement méthoxy est en position *ortho* du groupe phényle. En effet, dans ce cas, le sulfoxyde est plus actif que le sulfure correspondant. La



sulfone quant à elle est également plus active que le sulfure mais le sulfoxyde reste meilleur. A partir de ces premiers résultats, nous avons envisagé la modification du fragment amide de façon à établir de nouvelles RSA.

## II.2 Famille IV; Modification de la fonction amide

### II.2.1 Synthèse de nouveaux produits

La première étape consiste en la synthèse de nouveaux amides en utilisant la méthode développée dans le 1<sup>er</sup> chapitre rappelée sur le Schéma 172 pour synthétiser les composés **7m**, **7n**, **9m** et **9n**. Le temps de réaction dans ce cas est compris entre 10 heures et 25 heures et les rendements sont entre 71 % et 89 % (Schéma 172).

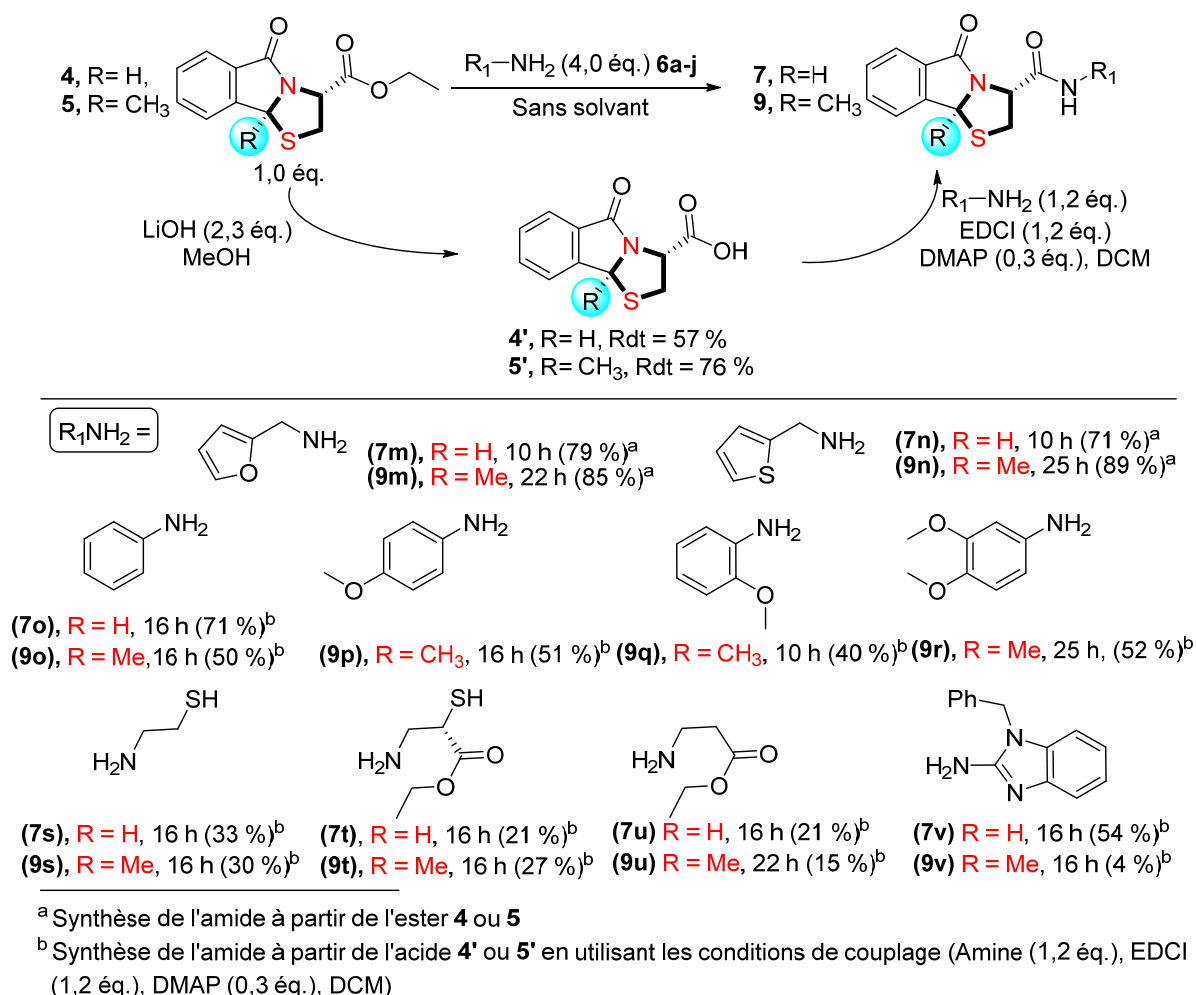


Schéma 172 : Synthèse de nouveaux produits à tester : Modification du phényle par un hétéroatyle

Nous avons ensuite changé de stratégie de synthèse afin d'obtenir des amides en série aniline. En effet, nous avons vu dans le chapitre 1 que la nucléophilie de ces amines n'était pas suffisante pour permettre la formation des amides à partir des esters de départs **4** et **5**. On a alors choisi d'hydrolyser

la fonction ester de ces produits **4** et **5** avec LiOH dans le méthanol afin d'obtenir les acides carboxyliques correspondants **4'** et **5'** avec des rendements respectifs de 57 % et de 76 %. Le but est de pouvoir appliquer ensuite des conditions de couplage classique peptidique (EDCI, DMAP) entre un acide et une amine pour former les amides correspondants. Les produits recherchés **7o**, **7s-7v** et **9o-9v** sont ainsi synthétisés avec rendements compris entre 4 % et 85 % dans le meilleur des cas ([Schéma 172](#)).

## II.2.2 Evaluation biologique des produits ayant subi une modification structurale au niveau du groupe phényle

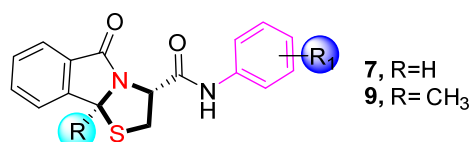
Les valeurs d'inhibition de la FTase pour une concentration de 100  $\mu\text{M}$ , ainsi que les valeurs de  $\text{Cl}_{50}$  calculées par la suite, sont mentionnées sur le [Schéma 173](#).

### II.2.2.1 Famille IV : Substitution du groupement benzyle par le groupement phényle

Tout d'abord, nous avons souhaité connaître l'influence du méthylène situé entre l'azote et le phényle des produits de la famille I sur l'activité biologique. Pour cela, nous avons synthétisé des molécules ne contenant pas cet espaceur ([Schéma 173](#)).

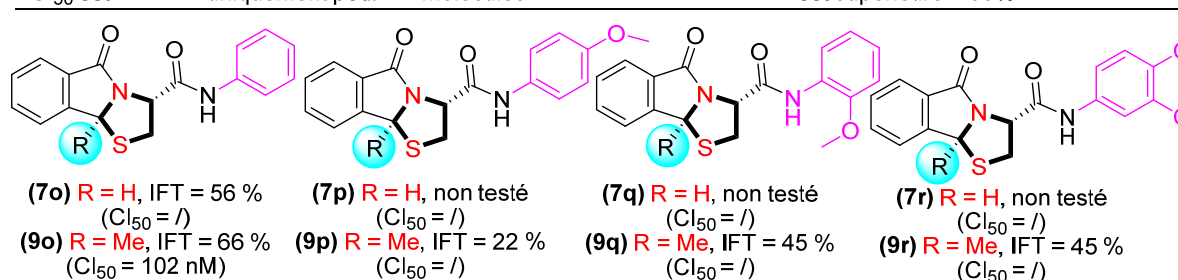
Encouragés par les bons résultats obtenus en présence de groupements méthoxy, nous avons choisi de tester les dérivés non substitués **7o** et **9o** et les produits substitués par un groupement méthoxy (**9p**, **9q**, **9r**).

#### Famille IV



% IFT: Pourcentage d'inhibition de la farnésyl transférase à 100  $\mu\text{M}$

\*  $\text{Cl}_{50}$  est calculée uniquement pour les molécules dont l'inhibition de FTase est supérieure à 60%



**Schéma 173 : Résultats obtenus lors de l'évaluation biologique des produits de la famille IV**

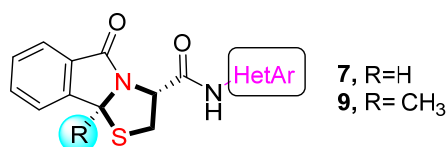
Les résultats démontrent que dans la série phényle (aniline), la présence de groupement méthoxy ne permet pas l'amélioration de l'activité biologique. L'espaceur méthylène semble nécessaire à la bonne disposition du groupement méthoxy de la molécule dans le site actif de l'enzyme.

Nous pouvons également observé, malgré le seul exemple étudié que le groupe méthyle en position angulaire conduit à de meilleures activités comparativement aux dérivés hydrogénés correspondants. Enfin le composé **9o** pour lequel le phényle n'est pas substitué (Schéma 173), conduit à une  $CI_{50}$  de 102 nM et est par conséquent le plus actif de la série. Il est même plus actif que le composé **9a** de la famille I (analogue contenant le méthylène, Schéma 169). En effet, sa  $CI_{50}$  n'a pas été calculée car l'inhibition de l'enzyme n'est pas suffisante (IFT = 46 %) à une concentration de 100  $\mu$ M.

### II.2.2.2 Famille V : Substitution du groupement benzyle par un groupe hétéroaromatique

On poursuit notre étude RSA en modifiant l'aromatique lié à l'azote de la fonction amide. Dans cette perspective, six produits contenant le furane (**7m** et **9m**), le thiophène (**7n**, **9n**) et le benzimidazole (**7v**, **9v**) ont été élaborés par des approches synthétiques similaires aux précédentes (Schéma 174).

#### Famille V



% IFT: Pourcentage d'inhibition de la farnésyl transférase à 100  $\mu$ M

\*  $CI_{50}$  est calculée uniquement pour les molécules donc l'inhibition de FTase est supérieure à 60%

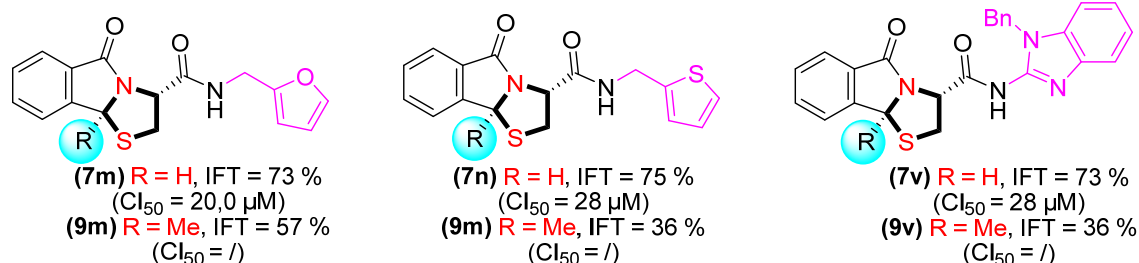


Schéma 174 : Influence de la présence d'un groupement hétéroaromatique sur l'activité inhibitrice de la FTase

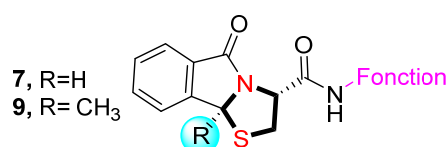
La substitution du groupement phényle par un groupement hétéroaromatique a conduit dans les trois cas étudiés à de meilleures activités lorsque R = H comparé à R = CH<sub>3</sub>. Il est intéressant de noter que nous avons obtenu l'effet inverse que celui observé dans le cas du phényle vs benzyle. Les valeurs obtenues de  $CI_{50}$  sont identiques pour le composé **7n** et **7v** et légèrement différentes pour le composé **7m**.

Enfin, après avoir substitué le groupe benzyle par le phényle puis par un groupe hétéroaromatique, on a choisi d'évaluer des produits contenant une chaîne alkyle que nous avons regroupés dans la famille VI.

### II.2.2.3 Famille VI : Substitution du groupement benzyle par une chaîne alkyle

Le seul produit qui a conduit à une inhibition est le produit **9t** avec une valeur de  $CI_{50}$  égale à 28,03  $\mu\text{M}$  (Schéma 175).

### Famille VI



% IFT: Pourcentage d'inhibition de la farnésyl transférase à 100  $\mu\text{M}$

\*  $CI_{50}$  est calculée uniquement pour les molécules dont l'inhibition de FTase est supérieure à 60%

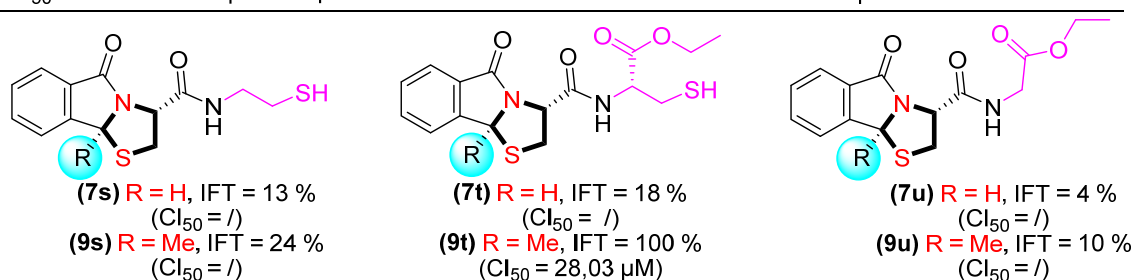


Schéma 175 : Résultats obtenus pour les composés constitués d'une chaîne alkyle

Majoritairement, la substitution d'un groupement aromatique par un groupement thiol, ester ou les deux a conduit à une diminution d'activité à l'exception du produit **9t** dont l'inhibition de la FTase est de 100 % avec une  $CI_{50}$  intéressante de 28,03  $\mu\text{M}$ . On retrouve néanmoins, la tendance observée précédemment relative à la présence du méthyle qui améliore l'inhibition.

### II.2.3 Conclusion sur les amides fonctionnalisés

Nous avons dans cette partie, modifié le fragment amide et trois familles de produits IV à VI ont été obtenues. Dans le cas où le groupement benzyle est substitué par le phényle, les groupements méthoxy ne sont plus bénéfiques à l'activité FTase. La substitution du fragment aromatique par un hétéromatique a inversé la tendance observée en ce qui concerne l'influence du groupe méthyle en position angulaire. Enfin, la modification du groupe aromatique par une chaîne alkyle a conduit à une diminution de l'activité mis à part le produit **9t** qui montre une inhibition totale de la FTase avec une  $CI_{50}$  intéressante de 28,03  $\mu\text{M}$ .

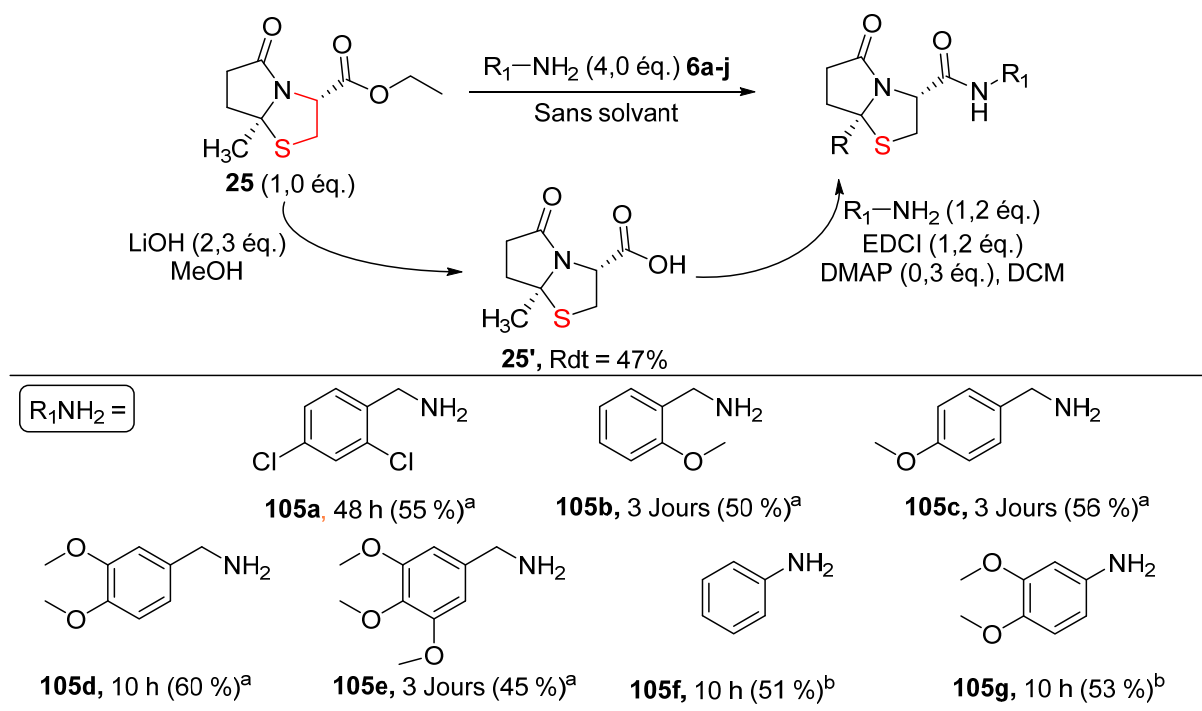
### II.3 Modification du squelette principal

Dans le but de mesurer l'impact du groupe phényle de l'isoindolinone nous avons choisi ensuite de modifier le squelette principal. Ainsi, de nouvelles familles de molécules ont été proposées. On retrouve les composés bicycliques (Famille VII), les composés constitués du motif thiazine obtenus par le réarrangement de Morin (Famille VIII) et enfin les produits issus de ceux-ci par la mise en œuvre de la réaction de C-H activation (Famille IX).

### II.3.1 Famille VII : Les composés bicycliques

#### II.3.1.1 La synthèse

Les synthèses des nouveaux produits bicycliques à tester sont décrites sur le [Schéma 176](#). Les approches synthétiques appliquées au *N,S*-acétal bicyclique **25** sont identiques à celles exposées précédemment.



<sup>a</sup> Synthèse de l'amide à partir de l'ester **25**

<sup>b</sup> Synthèse de l'amide à partir de l'acide **25'** en utilisant les conditions de couplage (Amine (1,2 éq.), EDCI (1,2 éq.), DMAP (0,3 éq.), DCM)

Schéma 176 : Synthèse des *N,S*-acétals bicycliques 104a-104g

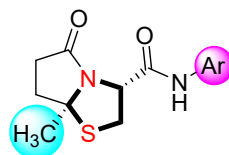
Sept nouveaux produits sont obtenus avec des rendements compris entre 45 % et 60 % et sont ensuite évalués sur la FTase.

#### II.3.1.2 Evaluation biologique

Les résultats des tests des composés bicycliques sur leur pouvoir inhibiteur de la FTase sont mentionnés sur la [Schéma 177](#) ci-dessous.

Les produits de la famille VII sont de faibles inhibiteurs à l'exception du produit **105d** pour lequel l'amide est porteur du groupe 3,4-diméthoxybenzyle et dont le  $\text{CI}_{50}$  obtenu est excellent (0,91 nM) ([Schéma 177](#)). Ce produit est 25 fois plus actif que son analogue de la série isoindolone (Famille I) pour lequel le  $\text{CI}_{50}$  est uniquement de 25,1 nM.

## Famille VII



% IFT: Pourcentage d'inhibition de la farnésyl transférase à 100  $\mu$ M

\*  $Cl_{50}$  est calculée uniquement pour les molécules dont l'inhibition de FTase est supérieure à 60%

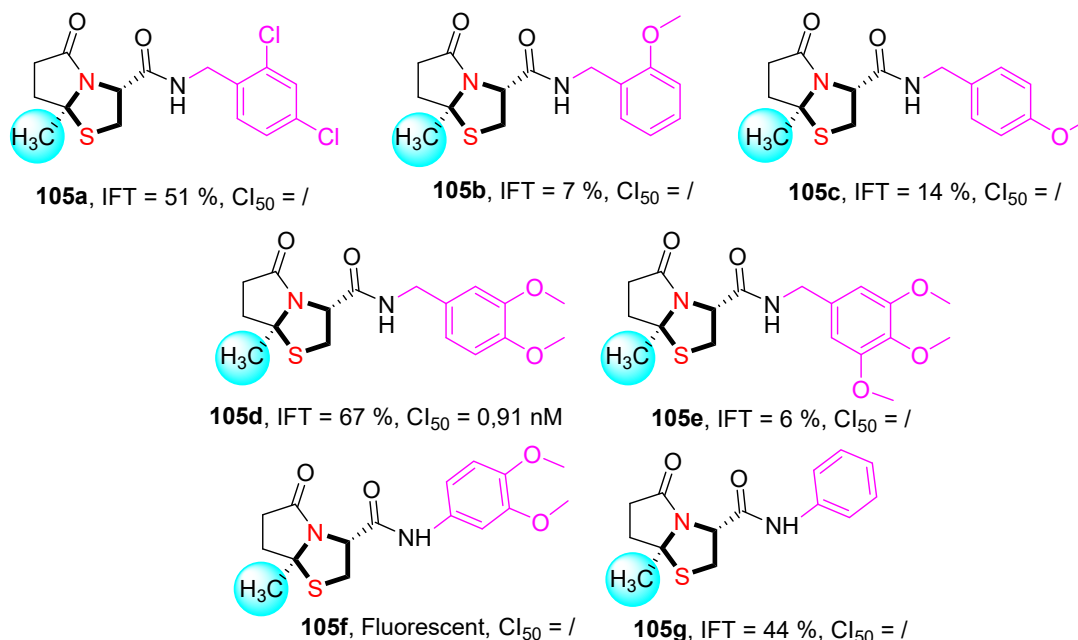


Schéma 177 : Résultats obtenus pour l'évaluation biologique de la famille VII

### II.4 Famille VIII et Famille IX : Les Thiazines fusionnées

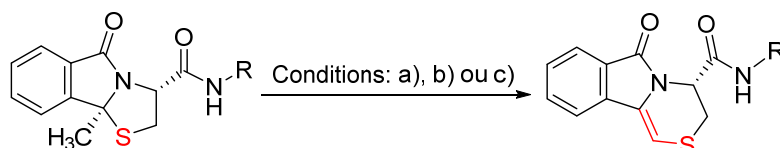
Dans cette partie nous avons souhaité utiliser les méthodes de synthèse décrites dans le chapitre II et III partie II.

#### II.4.1 Thiazines issus du réarrangement de Morin

##### II.4.1.1 La synthèse

Nous avons démontré dans le chapitre III que plusieurs conditions permettaient d'obtenir le réarrangement de Morin à partir de *N,S*-acétals cycliques porteurs au niveau de la position angulaire d'au moins un fragment  $CH_3$ . Dans cette perspective, la synthèse des produits **33a-f** est détaillée sur le Schéma 178 ci-dessous.

Les produits sont obtenus par la mise en œuvre de cette séquence réactionnelle en 3 étapes et sont isolés avec des rendements compris entre 52 % et 77 % (Schéma 178).



Conditions: a)  $ZrCl_4$ , ACN, 70 °C 16 h à partir du sulfoxyde; b) PIDA/ $I_2$ , dioxane, t.a, 16 h; c) NIS (1,5 éq), DCE, 50 °C, 16 h

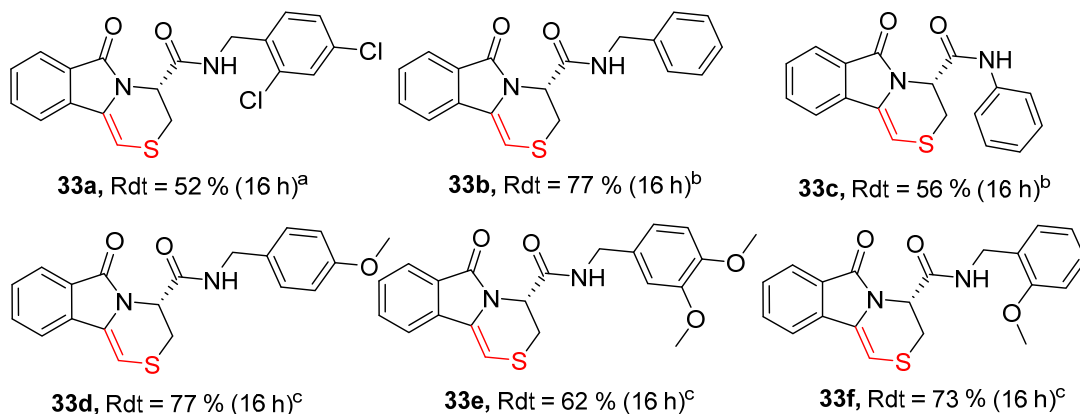
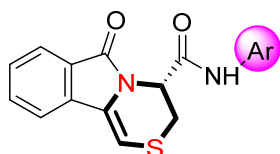


Schéma 178 : Synthèse des produits constitués du motif thiazine via le réarrangement de Morin

#### II.4.1.2 Evaluation biologique des composés de la famille VIII

Sur les six produits testés de cette famille, cinq produits se sont avérés inactifs à la concentration de 100 $\mu$ M (Schéma 179). Ce constat laisse penser que le groupement thiazolidine est essentiel à l'activité biologique.

#### Famille VIII



% IFT: Pourcentage d'inhibition de la farnésyl transférase à 100  $\mu$ M

\*  $Cl_{50}$  est calculée uniquement pour les molécules dont l'inhibition de FTase est supérieure à 60%

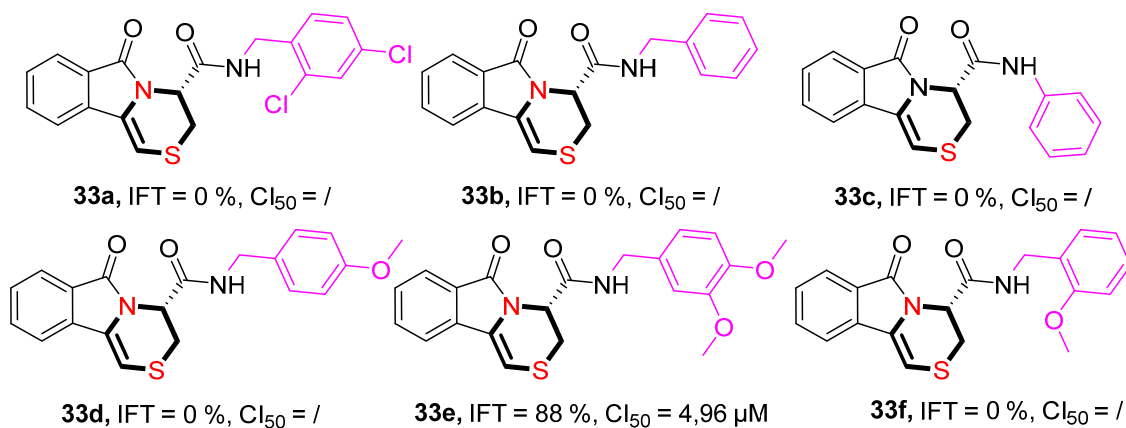


Schéma 179 : Résultats de l'évaluation biologique des produits de la famille VIII

Comme observé précédemment, la seule exception correspond au produit **33e** qui est constitué de deux groupements méthoxy sur le phényle. Sa  $Cl_{50}$  est cependant supérieure à celle obtenu dans le cas de son analogue bicyclique (**105d**,  $Cl_{50} = 0,91$  nM) ainsi que pour son analogue thiazolidine (**9k**,  $Cl_{50} = 25,1$  nM).

Suite au seul résultat encourageant obtenu pour le produit **33e** pour une inhibition de 88 % de la FTase ( $Cl_{50} = 4,96$  nM), nous avons ensuite décidé de changer la position de l'amide sur ce squelette thiazinique.

## II.4.2 Thiazines issues de la réaction de C-H fonctionnalisation, famille IX

### II.4.2.1 La synthèse

Les trois produits de cette famille ont été synthétisés par la réaction de C-H activation développée dans le chapitre IV et les conditions sont rappelées sur le [Schéma 180](#).

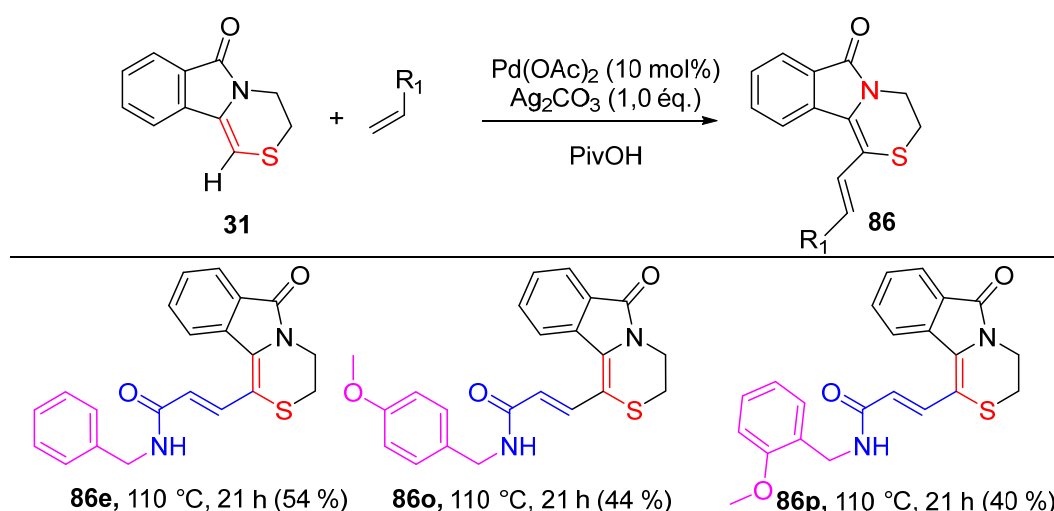


Schéma 180 : Synthèse des produits de la famille IX

Les produits exposés dans le [Schéma 180](#), **86e**, **86o** et **86p** porteurs d'un seul groupe méthoxy comparativement au produit non substitué **86e** sont sélectionnés et obtenus avec des rendements compris entre 40 % et 54 %.

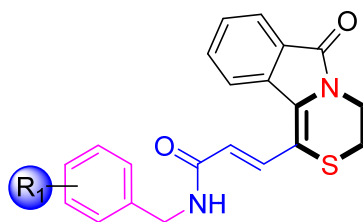
### III.4.2.2 Evaluation biologique

Comme le montre l'évaluation biologique de ces produits ([Schéma 181](#)), la présence du groupe méthoxy en position 2 ou 4 du groupe phényle permet de retrouver une inhibition



notable de la FTase avec des  $Cl_{50}$  allant jusqu'à 8,08  $\mu\text{M}$  pour le produit **86p** porteur là aussi d'un groupe méthoxy en position ortho du phényle.

### Famille IX



% IFT: Pourcentage d'inhibition de la farnésyl transférase à 100  $\mu\text{M}$

\*  $Cl_{50}$  est calculée uniquement pour les molécules dont l'inhibition de FTase est supérieure à 60%

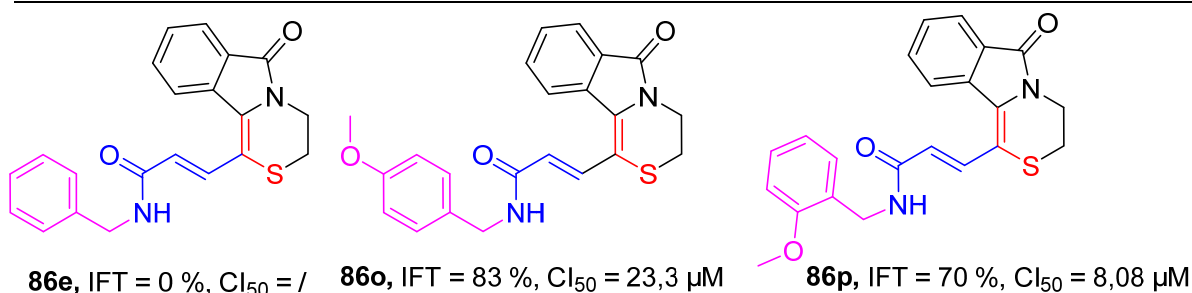


Schéma 181 : Résultats de l'évaluation biologique des produits de la famille IX

La position 2 semble préférée par rapport à la position 4 d'après les valeurs de  $Cl_{50}$  calculées (23,3  $\mu\text{M}$  pour le dérivé 4-méthoxylé et 8,08  $\mu\text{M}$  pour le dérivé 2-méthoxylé).

### II.4.3 Conclusion

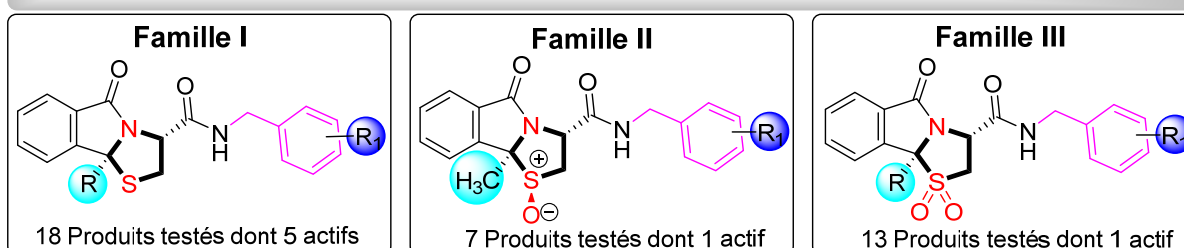
Cette étude nous a permis de mettre en évidence que la suppression de l'aromatique du motif isoindolinone ainsi que la substitution du groupe thiazolidine par le motif thiazine sont deux facteurs entraînant une diminution de l'activité biologique des produits formés avec dans chaque cas une exception.

En effet, la présence des groupements 3,4-diméthoxyphényle sur le squelette tétrahydropyrrolothiazolidine (Famille VII) et sur le squelette thiazine (Famille VIII) ont été actifs. Enfin, nous avons pu mettre en évidence que la modification de position de la fonction amide (Famille VIII) a conduit à de meilleures activités.

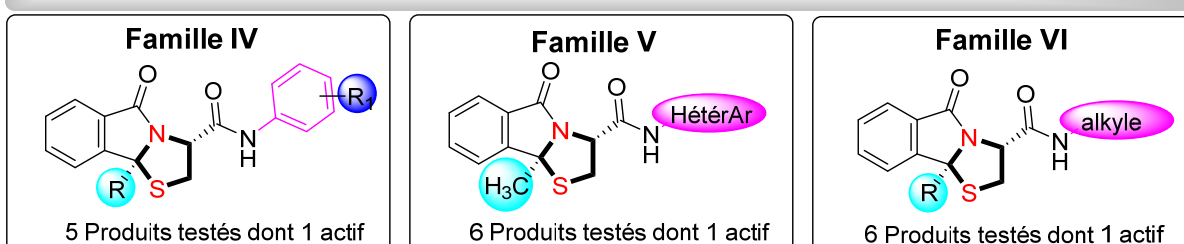
### III. Conclusion générale du chapitre

Le Schéma 182 résume le nombre de produits testés par famille ainsi que les nombres de produits actifs avec au minimum une inhibition de la FTase de 60 % à 100  $\mu$ M. Au total 71 molécules ont été testées et 16 produits ont été considérés comme actifs avec des  $Cl_{50}$  variant entre 0,91 nM et 55  $\mu$ M.

#### Approche initiale



#### Modification du fragment amide



#### Modification du squelette principal

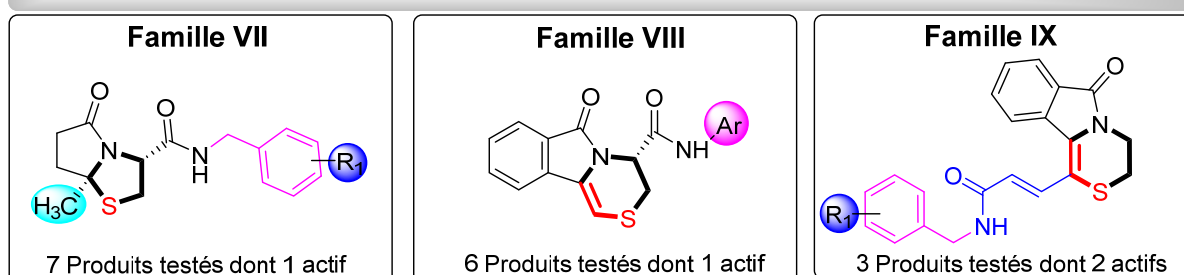


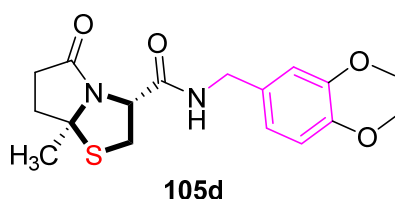
Schéma 182 : Résumé des molécules testées

De plus, cette étude nous renseigne sur de nombreuses RSA :

- ✓ Le groupement méthyle situé au niveau de la position angulaire semble conduire à de meilleures activités à l'exception des produits de la famille V.
- ✓ L'oxydation du soufre en sulfoxyde et en sulfone semble majoritairement conduire à des produits moins actifs à l'exception des produits pour lesquels le benzyle est substitué par le groupement méthoxy en position 2.

- ✓ La substitution du benzyle par un groupe phényle entraîne une diminution de l'activité inhibitrice. L'influence des groupements méthoxy n'est plus bénéfique dans cette série.
- ✓ L'aryle présent sur le fragment amide peut être substitué par un groupement hétéroaryle mais pas par une chaîne alkyle.
- ✓ Les composés *N,S*-acétals bicycliques sont moins actifs, à l'exception du produit contenant une disubstitution sur le benzyle par le groupe méthoxy.
- ✓ Le même constat a été observé dans le cas où le cycle thiazolidinique est remplacé par le motif thiazine.
- ✓ L'insertion d'une chaîne acrylamide en position  $\alpha$  de l'atome de soufre du motif thiazine conduit à des produits ayant des propriétés inhibitrices intéressantes sans qu'elles soient les meilleures obtenues lors de notre étude.

Enfin, si le nombre de produits obtenus semblent permettre de tirer quelques enseignements, le meilleur produit **105d** (porteur du groupe 2-méthoxybenzyle) en termes de  $Cl_{50}$  appartient à la famille VII (7a-méthyltétrahydro-pyrrolo[2,1-*b*]thiazol-5(6*H*)-one) avec une IFT = 67 % et une  $Cl_{50}$  de 0,91 nM.



L'enseignement tiré de cette étude nous permettra à l'avenir de proposer de nouvelles familles de produits avec une étude plus poussée des RSA.

## Conclusion générale et perspectives

Au terme de ce travail de recherche portant sur la réactivité de composés *N,S*-acétaliques cycliques, nous avons considérablement progressé en développant des nouvelles méthodes de synthèse rapides et efficaces permettant l'accès à un large panel de nouvelles 1,4-thiazolidines et 1,4-thiazines diversement fonctionnalisées.

Après avoir synthétisé les matières premières **4** et **5** par cyclocondensation de Meyers à partir de réactifs peu onéreux et largement disponibles, nous nous sommes intéressés à l'amidation de la fonction ester des tricycles **4** et **5** obtenus (Schéma 1).

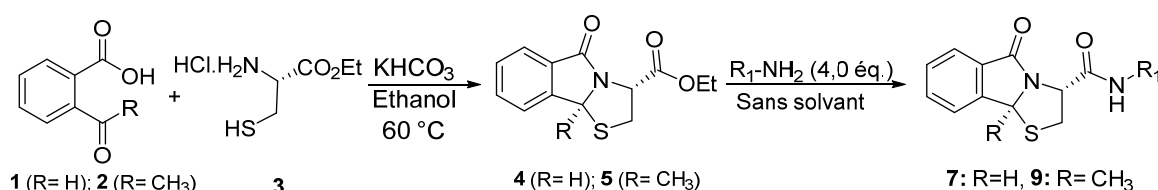


Schéma 1 : Synthèse des plateformes intermédiaires et amidation

Nous avons très vite remarqué que la réaction ne nécessite pas de catalyseur et que l'utilisation de quatre équivalents d'amine à température ambiante sans solvant permettait d'obtenir les amides escomptés avec de bons rendements. Ces thiazolidines fusionnées ont pu être par la suite oxydées de manière efficace et sélective (Schéma 2).

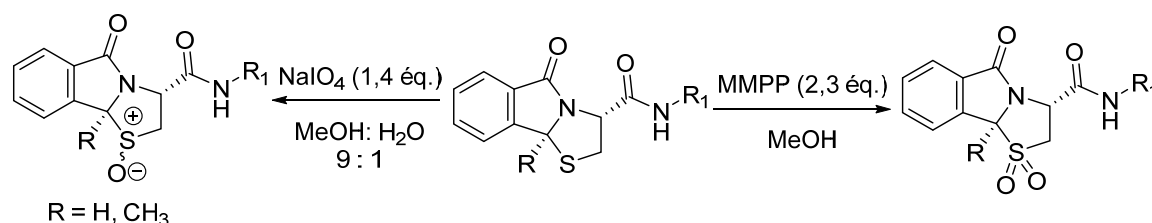


Schéma 2 : Réaction d'oxydation

En effet, NaIO<sub>4</sub> est l'oxydant de choix pour la formation des sulfoxydes car en plus de sa sélectivité, la réaction est effective à température ambiante. De plus, la sulfoxydation est contrôlée par le groupement situé sur la position angulaire au niveau de l'isoindolone. Elle est diastéréosélective et l'excès diastéréoisomérique est égal à 100 % dans le cas où R = Me, en faveur du composé de configuration relative *trans* entre ce groupement et l'oxygène de la fonction sulfoxyde. Parallèlement à cela, l'utilisation du MMPP comme agent d'oxydation a permis la double oxydation de sulfures de départ et a permis l'accès aux sulfones souhaitées dans des conditions douces (température ambiante) et avec de bons rendements.

Suite à ces travaux, nous avons développé de nouvelles stratégies pour la synthèse 1,4-thiazines fusionnées ou non à partir des thiazolidines correspondantes. Ainsi, nous avons tout d'abord mis à profit une méthode de préparation des 1,4-thiazines en deux étapes distinctes. Puis, nous avons mis au point des conditions réactionnelles permettant leur synthèse en une seule étape en utilisant la combinaison PIDA/I<sub>2</sub> (Schéma 2).

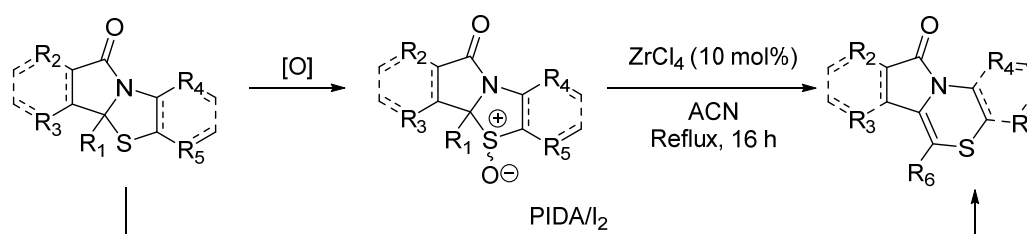


Schéma 3 : Synthèse de dérivés thiaziniques à partir de nos thiazolidines

Cette étude nous a permis de tirer de nombreux enseignements sur la réactivité de nos *N,S*-acétals et nous avons pu mettre en place une méthode supplémentaire permettant ce réarrangement à l'aide de nombreux agents d'halogénéation. Cette investigation est d'autant plus intéressante qu'elle nous a permis d'obtenir les produits escomptés avec de meilleurs rendements. De plus, l'optimisation de ces conditions nous a également permis d'obtenir des thiazines substituées par un halogène en position  $\alpha$  de l'atome de soufre. Ces dernières constituent des plateformes très intéressantes pour une post-fonctionnalisation (Schéma 4).

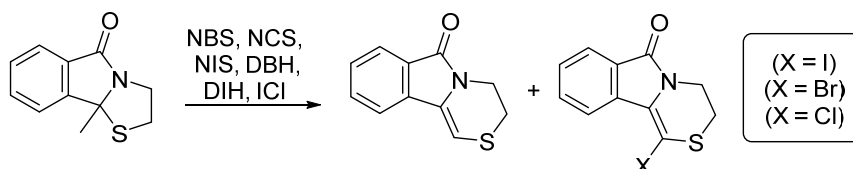


Schéma 4 : Synthèse de dérivés thiaziniques et halogénothiaziniques

Ainsi, la synthèse de nombreuses 1,4-thiazines à architecture plus élaborée ont été permises par la réaction de Suzuki-Miyaura et la réaction de Heck déhydrogénative métallo-catalysées à partir de thiazines halogénées ou directement à partir de thiazines par C-H activation (Schéma 5).

Le potentiel synthétique de ces molécules a également pu être démontré à travers deux applications : une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire et une réaction type Nazarov. Dans les deux cas, les réactions ont fonctionné et ont conduit à deux nouvelles classes de produits avec de bons rendements.

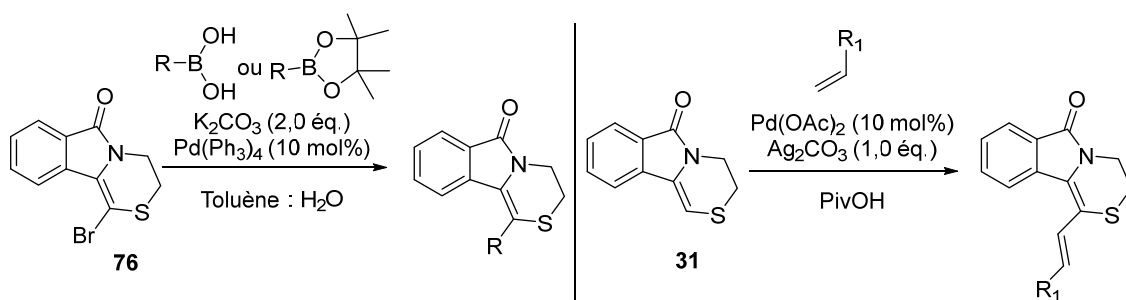


Schéma 5 : Fonctionnalisation des squelettes thiaziniques

Pour finir, nous avons étudié le potentiel inhibiteur d'un certain nombre de molécules synthétisées sur la farnésyltransférase. Cette étude a été permise grâce à une collaboration avec le Dr. A. Ghinet et le Prof. Benoit Rigo des HEI de l'Yncréa Hauts de France de Lille. Des résultats très encourageants ont été obtenus et les structures des composés ayant conduit à des bonnes activités vis-à-vis de l'inhibition de la farnésyltransférase sont rappelées sur le schéma 6.

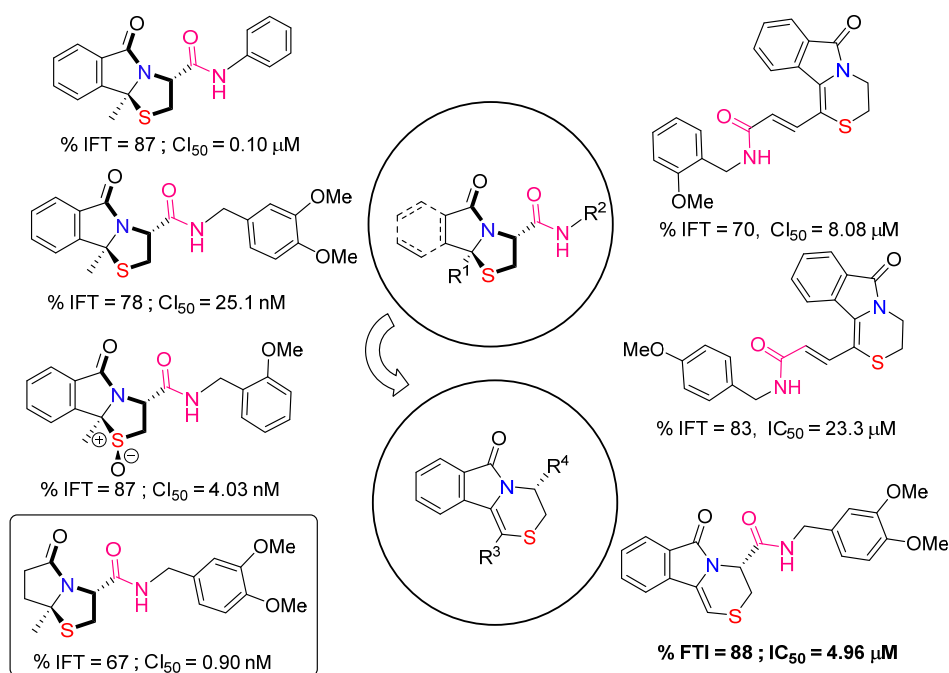


Schéma 6 : Structures marquantes en ce qui concerne l'inhibition de la farnésyltransférase

Il est intéressant de noter que trois molécules contenant le motif 1,4-thiazine ont conduit à des activités intéressantes. Les valeurs de Cl<sub>50</sub> sont de l'ordre du micromolaire, mais ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives d'étude de nouvelles RSA. En effet, les outils développés dans cette thèse autour de la fonctionnalisation de ce motif 1,4-thiazinique pourrait davantage être utilisé afin d'obtenir de meilleures activités biologiques.

## Perspectives

Certaines idées envisagées au cours de nos recherches, n'ont pas pu être explorées faute de temps. Nous proposons ici deux perspectives susceptibles de mettre en valeur nos résultats de thèse tout en permettant l'accès à des nouvelles familles de produits qui ne manqueront certainement pas d'intérêts.

Intéressés par la diversité moléculaire des *N,S*-acétals cycliques chiraux ou non, il serait dans un premier temps, judicieux de travailler sur la synthèse de sulfimines et sulfoximines considérées comme des aza-analogues des suloxydes et sulfones. La mise en place de procédures efficaces permettra l'accès à une large librairie moléculaire indispensable à des futures RSA (Schéma 7).

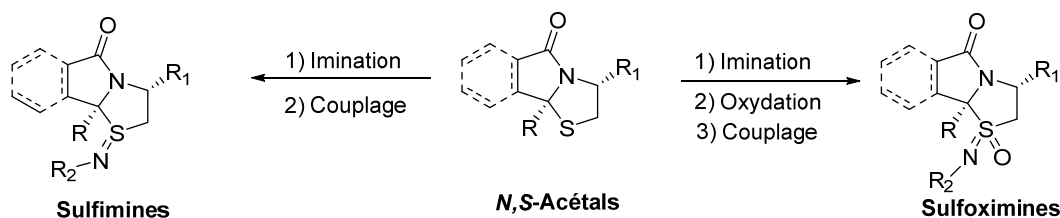


Schéma 7 : Sulfimination et sulfoximination des *N,S*-acétals cycliques chiraux ou non

Dans un second temps, il serait intéressant d'étudier l'application de la transposition développée dans ce projet à des *N,S*-acétals de grandes tailles ( $n=2,3$  ; Schéma 8) en vue de la synthèse de polyhydro-pyrrolothiazine, pyrrolothiazepines et pyrrolo-thiazocines chiraux ou non. La variante appliquée aux amines tertiaires constituera à coup sûr une réelle avancée importante pour cette réaction dont la compétition entre les atomes de *N* et *S* vis-à-vis de l'agent d'oxydation utilisé est à prévoir.

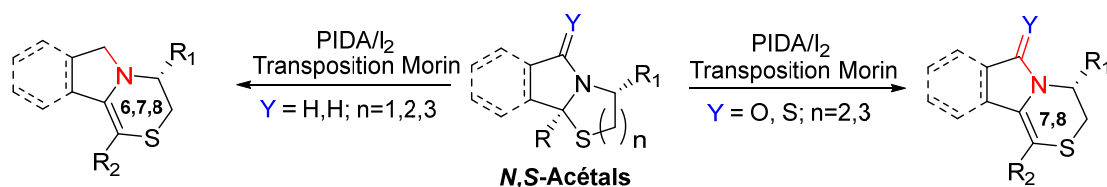


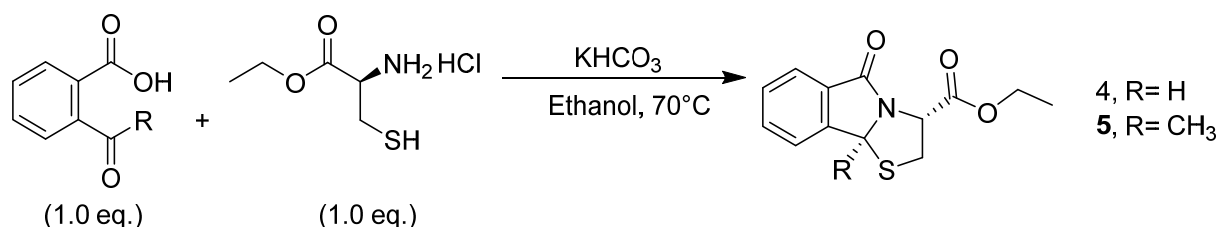
Schéma 8 : Synthèse de dérivés thiaziniques à partir de nos thiazolidines

## Experimental part

**General remarks:** Unless otherwise specified, reagents and starting materials were purchased from commercial sources and were used without further purification. Reactions were carried out in standard glassware. NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Advance 300 spectrometer ( $^1\text{H}$ : 300 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 75 MHz) in deuterated chloroform ( $\text{CDCl}_3$ ), deuterated acetonitrile ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) or deuterated dimethyl sulfoxide ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$ ) using TMS as internal standard ( $\delta = 0$ ). High resolution ESI mass spectra were measured on 6530 Q-TOF Agilent System spectrometer. Separation procedure was carried out using Interchim Puriflash 430 System equipped with UV detector. Silicon dioxide ( $\text{SiO}_2$ ) (30 to 50  $\mu\text{m}$ ) from Macherey-Nagel was used as the solid phase and a mixture of cyclohexane / ethyl acetate or dichloromethane / methanol has served as eluent. Melting points were recorded on a Stuart Scientific analyzer SMP 10 apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were performed as neat on Perkin Elmer FT-IR spectrophotometer and only broad or strong signals are reported. Specific rotations were measured on a Jasco P-2000 polarimeter for compounds never described before.

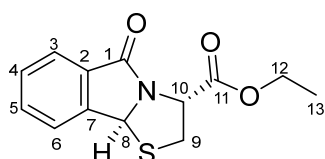
### Products of chapter I

#### Synthesis of the tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxylate



To a stirred solution of the ketoacid (1.0 eq.) in ethanol, was added a solution of ethyl ester aminoethanthiol and  $\text{KHCO}_3$  (1.0 eq.) in water. The mixture was heated at 70 °C for 16 h. After cooling at room temperature, the solvent was evaporated and a purification on flash chromatography was performed to get the corresponding *N,S*-acetals.

#### Ethyl (3*R*,9*bS*)-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxylate (4)



Colorless oil,  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 2.00 g scale reaction (in 60 mL of Ethanol + 30 mL of water), 3.80 g was isolated, 92% yield.



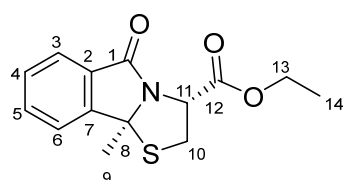
IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1740, 1700, 1354, 1316, 719.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.82 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.60 (td,  $J$  = 7.4, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.56 – 7.44 (m, 2H, H-4, H-6), 6.09 (s, 1H, H-8), 5.24 (dd,  $J$  = 7.3, 4.6 Hz, 1H, H-10), 4.28 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H-12), 3.69 – 3.55 (m, 2H, H-9), 1.32 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H-13).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  170.4 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 170.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 145.1 (Cq, C-7), 133.2 (CH, C-5), 130.7 (Cq, C-2), 129.5 (CH, C-4), 124.8 (CH, C-3), 123.5 (CH, C-6), 66.4 (CH, C-8), 62.2 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 57.8 (CH, C-10), 39.8 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 14.3 ( $\text{CH}_3$ , C-13).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -448.7$  (c 0.290 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**Ethyl (3*R*,9*bS*)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxylate (5)**



Colorless pasty,  $R_f$  = 0.33, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 2.87 g was isolated, 85% yield.

IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1745, 1694, 1341, 1326, 752.

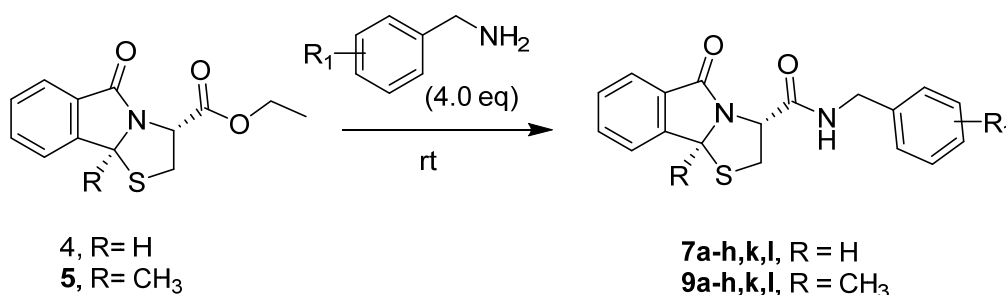
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.80 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-3), 7.62 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.56 – 7.44 (m, 2H, H-4, H-6), 5.14 (dd,  $J$  = 8.7, 6.4 Hz, 1H, H-11), 4.36 – 4.22 (m, 2H, H-13), 3.93 (dd,  $J$  = 11.8, 6.4 Hz, 1H, H-10), 3.82 (dd,  $J$  = 11.8, 8.7 Hz, 1H, H-10), 1.96 (s, 3H, H-9), 1.33 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H-14).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  170.7 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 170.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 149.2 (Cq, C-7), 133.4 (Cq, C-5), 129.5 (CH, C-4), 129.2 (Cq, C-2), 124.8 (CH, C-3), 122.0 (CH, C-6), 77.4 (Cq, C-8), 62.2 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 58.2 (CH, C-11), 40.4 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 28.3 ( $\text{CH}_3$ , C-9), 14.3 ( $\text{CH}_3$ , C-14).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 278.0845, found 278.0875.

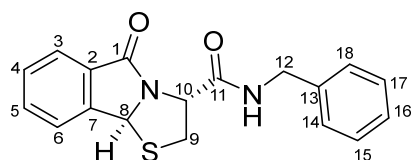
Specific rotation was previously reported in *Tetrahedron*, **2000**, 41, 2219–2222.

**General procedure for the synthesis of the tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamides GP1**



Compound **4** or **5** and benzylamine were mixed at room temperature. Purification on flash chromatography was performed to get the corresponding tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamides (compounds **7a-h,k,l** and **9a-h,k,l**).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-Benzyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (**7a**)**



Colorless oil,  $R_f = 0.30$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 0.500 g scale reaction (10 h), 0.485 g was isolated, 79% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3287, 1704, 1651, 1513, 1352, 720.

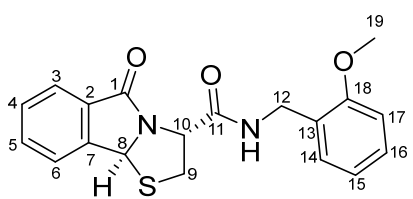
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.77 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-3), 7.61 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.55 – 7.44 (m, 2H, H-4, H-6), 7.37 – 7.26 (m, 5H, Har), 5.92 (s, 1H, H-8), 4.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-10), 4.49 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-12), 4.03 (dd,  $J = 12.0, 6.9$  Hz, 1H, H-9), 3.64 (dd,  $J = 12.0, 7.5$  Hz, 1H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  172.4 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 144.3 (Cq, C-7), 137.8 (Cq, C-13), 133.5 (CH, C-5), 130.7 (Cq, C-2), 129.9 (CH, C-4), 128.9 (x2 CH, C-17, C-15), 127.8 (x2 CH, C-18, C-14), 127.7 (CH, C-16), 124.9 (CH, C-3), 123.6 (CH, C-6), 67.2 (CH, C-8), 59.8 (CH, C-10), 44.0 (CH<sub>2</sub>, C-12), 38.8 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> 325.1005, found 325.1017.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26.9$  (c 0.140 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(2-Methoxybenzyl)-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (**7b**)**



Colorless oil,  $R_f = 0.30$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 0.200 g scale reaction (10 h), 0.190 g was isolated, 71% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321, 1697, 1664, 1528, 1356, 724.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.84 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.62 (td,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, H-5), 7.55 – 7.50 (m, 2H, H-4, H-6), 7.34 – 7.30 (bs, 1H, NH), 7.28 – 7.23 (m, 2H, H-14, H-16), 6.92 – 6.85 (m, 2H, H-15, H-17), 5.91 (s, 1H, H-8), 4.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-10), 4.49 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-12), 4.03 (dd,  $J = 12.0, 6.7$  Hz, 1H, H-9), 3.83 (s, 3H, H-19), 3.62 (dd,  $J = 12.0, 7.6$  Hz, 1H, H-9).

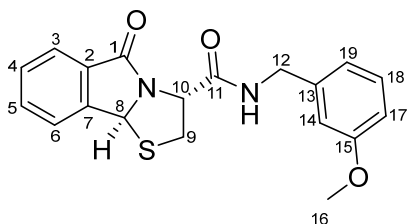
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  172.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 168.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 157.6 (Cq, C-18), 144.4 (Cq, C-7), 133.4 (CH, C-5), 130.7 (Cq, C-2), 129.7 (CH, C-4), 129.6 (CH, C-14), 129.0 (CH, C-16),

125.8 (Cq, C-13), 124.8 (CH, C-6), 123.6 (CH, C-3), 120.7 (CH, C-15), 110.5 (CH, C-17), 67.0 (CH, C-8), 59.6 (CH, C-10), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-19), 39.8 (CH<sub>2</sub>, C-12), 38.8 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 355.1111, found 355.1118.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -225.3 (c 0.380 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,9bS)-N-(3-Methoxybenzyl)-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (7c)**



Colorless oil, R<sub>f</sub> = 0.18, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 0.500 g scale reaction (22 h), 0.617 g was isolated, 92% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3315, 1705, 1664, 1528, 1354, 724.

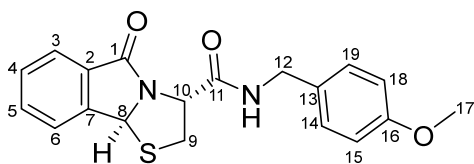
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-3), 7.65 – 7.59 (m, 1H, H-5), 7.55 – 7.48 (m, 2H, H-4, H-6), 7.26 – 7.21 (m, 2H, Har, H-18, NH), 6.88 – 6.79 (m, 3H, Har), 5.93 (s, 1H, H-8), 4.88 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-10), 4.53 – 4.40 (m, 2H, H-12), 4.04 (dd, J = 12.1, 7.0 Hz, 1H, H-9), 3.78 (s, 3H, H-16), 3.66 (dd, J = 12.1, 7.5 Hz, 1H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 168.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 160.1 (Cq, C-15), 144.4 (Cq, C-7), 139.4 (Cq, C-13), 133.5 (CH, C-5), 130.7 (Cq, C-2), 129.9 (CH, C-18), 129.9 (CH, C-4), 124.9 (CH, C-3), 123.6 (CH, C-6), 119.9 (CH, C-19), 113.3 (x2 CH, C-14, C-17), 67.2 (CH, C-8), 59.8 (CH, C-10), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-16), 43.9 (CH<sub>2</sub>, C-12), 38.9 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 355.1111, found 355.1118.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -236.0 (c 0.305g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,9bS)-N-(4-Methoxybenzyl)-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (7d)**



White solid, R<sub>f</sub> = 0.27, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 128-130 °C, 0.420 g scale reaction (10 h), 0.420 g was isolated, 74% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3289, 1713, 1650, 1512, 1351, 719.

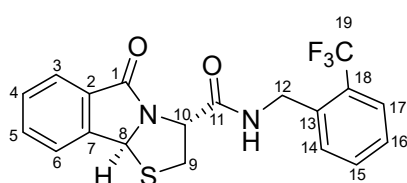
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.68 – 7.65 (m, 1H, H-3), 7.56 – 7.53 (m, 1H, H-5), 7.47– 7.42 (m, 2H, H-4, H-6), 7.33 – 7.26 (bs, 1H, NH), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-19, H-14), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-18, H-15), 5.88 (s, 1H, H-8), 4.80 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H-10), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H, H-12), 3.93 (ddt, J = 12.1, 6.6, 1.8 Hz, 1H, H-9), 3.74 (s, 3H, H-17), 3.62 – 3.51 (m, 1H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.3 (C<sub>q</sub>=O, C-1), 168.8 (C<sub>q</sub>=O, C-11), 159.2 (C<sub>q</sub>, C-16), 144.4 (C<sub>q</sub>, C-7), 133.5 (CH, C-5), 130.7 (C<sub>q</sub>, C-2), 129.9 (C<sub>q</sub>, C-13), 129.8 (CH, C-4), 129.2 (x2 CH, C-14, C-19), 124.9 (CH, C-3), 123.6 (CH, C-6), 114.3 (x2 CH, C-18, C-15), 67.1 (CH, C-8), 59.8 (CH, C-10), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-17), 43.4 (CH<sub>2</sub>, C-12), 38.9 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 377.0930 found 377.0944.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -120.2 (c 0.255 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-5-Oxo-*N*-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (7e)**



White solid, R<sub>f</sub> = 0.20, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 118-120 °C, 0.500 g scale reaction (66 h), 0.530 g was isolated, 71% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3367, 1691, 1665, 1531, 1350, 719.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.72 – 7.69 (m, 1H, H-3), 7.61 – 7.54 (m, 2H, H-4, H-16), 7.52 – 7.43 (m, 5H, Har, NH), 7.35 – 7.30 (m, 1H, H-14), 5.91 (s, 1H, H-8), 4.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-10), 4.72 – 4.50 (m, 2H, H-12), 3.92 (dd, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H, H-9), 3.57 (dd, *J* = 12.1, 7.5 Hz, 1H, H-9).

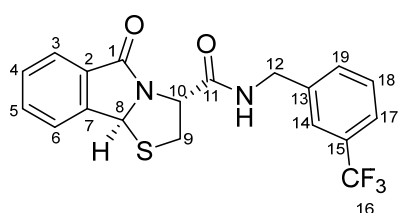
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.5 (C<sub>q</sub>=O, C-1), 169.1 (C<sub>q</sub>=O, C-11), 144.3 (C<sub>q</sub>, C-7), 136.2 (d, *J* = 1.3 Hz, C<sub>q</sub>, C-13), 133.5 (CH, C-5), 132.5 (CH, C-14), 130.7 (C<sub>q</sub>, C-2), 130.3 (CH, C-16), 129.9 (CH, C-4), 128.3 (q (apparent doublet), *J* = 30.4 Hz, C<sub>q</sub>, C-18), 127.8 (CH, C-15), 126.2 (q, *J* = 5.6 Hz, CH, C-17), 125.0 (CH, C-6), 124.5 (CH, C-3), 123.7 (q (apparent doublet), *J* = 273.8 Hz, C<sub>q</sub>, C-19), 123.6 (CH, C-6), 67.2 (CH, C-8), 59.8 (CH, C-10), 40.6 (q, *J* = 2.7 Hz, CH<sub>2</sub>, C-12), 38.8 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>F</sub> -59.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 393.0879, found 393.0883.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -245.8 (c 0.340 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-5-Oxo-*N*-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (7f)**



Orange solid, R<sub>f</sub> = 0.33, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 110-112 °C, 0.200 g scale reaction (70h), 0.190g was isolated, 63% yield.

IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3279, 1716, 1656, 1530, 1327, 719.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.78 (dd,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, H-3), 7.62 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.58 – 7.35 (m, 7H, Har, NH), 5.93 (s, 1H, H-8), 4.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-10), 4.54 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-12), 4.04 (dd,  $J = 12.2, 7.3$  Hz, 1H, H-9), 3.65 (dd,  $J = 12.2, 7.5$  Hz, 1H, H-9).

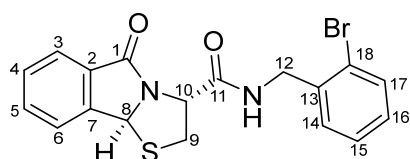
$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 169.2 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 144.2 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 139.1 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-13), 133.6 (CH, C-5), 131.1 (q,  $J = 32.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}}$ , C-15), 131.0 (d,  $J = 1.5$  Hz, CH, C-18), 130.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 129.9 (CH, C-4), 129.4 (CH, C-20), 124.8 (CH, C-3), 124.5 (q,  $J = 3.7$  Hz, 2 x CH, C-14, C-17), 124.1 (q,  $J = 272.0$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}}$ , C-16), 123.7 (CH, C-6), 67.2 (CH, C-8), 59.7 (CH, C-10), 43.4 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 38.7 ( $\text{CH}_2$ , C-9).

$^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  -62.6.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  393.0879, found 393.0887.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -234.6$  (c 0.320 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(2-Bromobenzyl)-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (7g)**



Colorless solid,  $R_f = 0.51$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 49-51°C 0.200 g scale reaction (5 days), 0.162 g was isolated, 53% yield.

IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3258, 1703, 1650, 1550, 1353, 720.

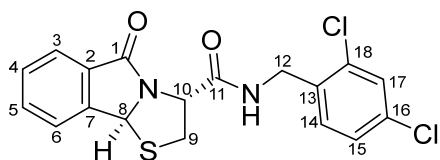
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.83 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.63 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-5), 7.58 – 7.47 (m, 3H, H-4, H-6, H-14), 7.38 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 2H, H-16, NH), 7.30 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-15), 7.14 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H, H-17), 5.95 (s, 1H, H-8), 4.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-10), 4.56 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-12), 4.03 (dd,  $J = 12.1, 7.1$  Hz, 1H, H-9), 3.65 (dd,  $J = 12.1, 7.5$  Hz, 1H, H-9).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.4 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 169.0 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 144.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 136.8 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-13), 133.5 (CH, C-5), 133.0 (CH, C-14), 130.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 130.2 (CH, C-16), 129.9 (CH, C-4), 129.4 (CH, C-17), 127.9 (CH, C-15), 124.9 (CH, C-3), 123.8 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-18), 123.6 (CH, C-6), 67.2 (CH, C-8), 59.8 (CH, C-10), 44.3 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 38.8 ( $\text{CH}_2$ , C-9).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{NaO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  403.0110, found 403.0124.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -122.5$  (c 0.210 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(2,4-Dichlorobenzyl)-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (7h)**



Yellow solid,  $R_f = 0.37$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 109-111 °C, 0.500 g scale reaction (48 h), 0.530 g was isolated, 71% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3259, 1702, 1650, 1548, 1353, 718.

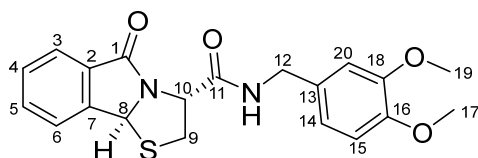
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.84 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-3), 7.64 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.60 – 7.49 (m, 2H, H-4, H-6), 7.42 – 7.40 (bs, 1H, NH), 7.38 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H-14), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-17), 7.23 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H, H-15), 5.93 (s, 1H, H-8), 4.84 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-10), 4.54 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-12), 4.03 (dd,  $J = 12.2, 7.5$  Hz, 1H, H-9), 3.65 (dd,  $J = 12.2, 7.5$  Hz, 1H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  172.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 144.2 (Cq, C-7), 134.4 (Cq, C-13), 134.3 (Cq, C-18), 134.0 (Cq, C-16), 133.6 (CH, C-5), 130.9 (CH, C-17), 130.7 (Cq, C-2), 130.0 (CH, C-4), 129.6 (CH, C-14), 127.6 (CH, C-15), 125.0 (CH, C-3), 123.7 (CH, C-6), 67.3 (CH, C-8), 59.7 (CH, C-10), 41.4 (CH<sub>2</sub>, C-12), 38.7 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 393.0226, found 393.0240.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -230.6$  (c 0.410 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3R,9bS)-N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (7k)**



White solid,  $R_f = 0.40$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 146-149 °C, 0.200 g scale reaction (10 h), 0.220 g was isolated, 75% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3297, 1713, 1648, 1519, 1353, 700.

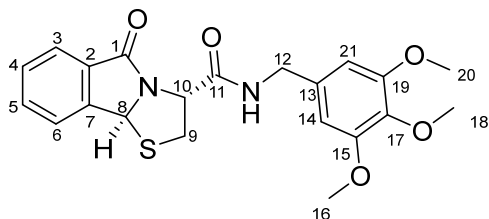
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-3), 7.62 – 7.57 (m, 1H, H-5), 7.52 – 7.46 (m, 2H, H-4, H-6), 7.24 – 7.20 (bs, 1H, NH), 6.82 – 6.80 (m, 3H, H-14, H-15, H-20), 5.90 (s, 1H, H-8), 4.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-10), 4.41 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H, H-12), 4.01 (dd,  $J = 12.0, 6.9$  Hz, 1H, H-9), 3.85 (s, 3H, H-17), 3.83 (s, 3H, H-19), 3.63 (dd,  $J = 12.0, 7.6$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  172.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 168.8 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 149.2 (Cq, C-18), 148.5 (Cq, C-16), 144.3 (Cq, C-7), 133.5 (CH, C-5), 130.6 (Cq, C-2), 130.4 (Cq, C-13), 129.8 (CH, C-4), 124.8 (CH, C-3), 123.6 (CH, C-6), 120.0 (CH, C-14), 111.3 (CH, C-20), 111.0 (CH, C-15), 67.0 (CH, C-8), 59.7 (CH, C-10), 56.0 (CH<sub>3</sub>, C-17), 56.0 (CH<sub>3</sub>, C-19), 43.6 (CH<sub>2</sub>, C-12), 38.8 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 407.1036, found 407.1050.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -230.9$  (c 0.280 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-5-Oxo-*N*-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (7l)**



Yellow solid,  $R_f = 0.34$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 162-164 °C, 0.200 g scale reaction (3 days), 0.251 g was isolated, 81% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3279, 1715, 1649, 1511, 1348, 720.

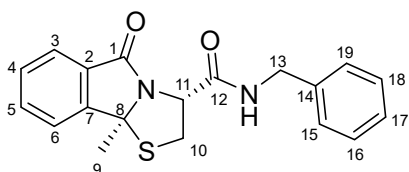
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.80 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-3), 7.68 – 7.60 (m, 1H, H-5), 7.57 – 7.48 (m, 2H, H-4, H-6), 7.23 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NH), 6.51 (s, 2H, H-14, H-21), 5.93 (s, 1H, H-8), 4.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-10), 4.43 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-12), 4.05 (dd,  $J = 12.1, 7.2$  Hz, 1H, H-9), 3.83 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (dd,  $J = 12.1, 7.5$  Hz, 1H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.4 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 168.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 153.6 (x2  $\text{C}_{\text{q}}$ , C-15, C-19), 144.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 137.5 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-13), 133.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-17 ; CH, C-4), 130.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 129.9 (CH, C-5), 124.8 (CH, C-6), 123.7 (CH, C-3), 104.7 (x2 CH, C-14, H-21), 67.2 (CH, C-8), 61.0 ( $\text{CH}_3$ , C-18), 59.8 (CH, C-10), 56.3 (x2  $\text{CH}_3$ , C-16, C-20), 44.1 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 38.8 ( $\text{CH}_2$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 437,1142 found 437.1149.

$[\alpha]_{\text{D}_{25}} = -256.0$  (c 0.255 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-Benzyl-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (9a)**



Colorless oil,  $R_f = 0.30$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 0.200 g scale reaction, 0.207 g was isolated, 85% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3337, 1698, 1663, 1525, 1337, 699.

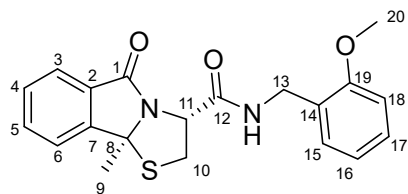
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.74 – 7.70 (m, 1H, H-3), 7.61 (td,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 7.51 – 7.43 (m, 2H, H-4, H-6), 7.37 – 7.20 (m, 5H, Har), 7.16 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, NH), 4.85 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-11), 4.54 (dd,  $J = 14.9, 6.1$  Hz, 1H, H-13), 4.45 (dd,  $J = 14.9, 5.7$  Hz, 1H, H-14), 4.28 (dd,  $J = 12.4, 7.8$  Hz, 1H, H-10), 3.76 (dd,  $J = 12.4, 8.6$  Hz, 1H, H-10), 1.89 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 169.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 149.1 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 137.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-14), 133.7 (CH, C-5), 129.6 (CH, C-4), 128.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 128.8 (x2 CH, C-16, C-18), 127.7 (x2 CH, C-15, C-19), 127.6 (CH, C-17), 124.7, (CH, C-3), 122.1 (CH, C-6), 77.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 59.4 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 43.9 ( $\text{CH}_3$ , C-9), 38.9 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 27.9 ( $\text{CH}_2$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 339.1162, found 339.1168

$[\alpha]_D^{25} = -242.3$  (c 0.222 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(2-Methoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isondole-3-carboxamide (9b)**



White solid,  $R_f = 0.30$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 47-49 °C, 0.200 g scale reaction (25h), 0.236 g was isolated, 89% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 3330, 1699, 1665, 1523, 1314, 700.

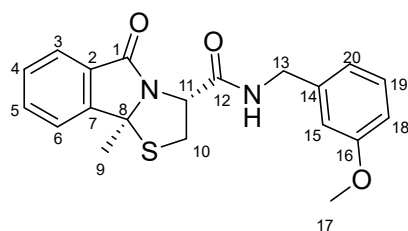
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta_H$  7.79 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-3), 7.63 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.54 – 7.46 (m, 2H, H-4, H-6), 7.28 – 7.24 (m, 2H, H-16, H-18), 7.22 – 7.19 (bs, 1H, NH), 6.90 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, H-17), 6.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-15), 4.88 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-11), 4.53 (dd,  $J = 14.5, 6.1$  Hz, 1H, H-13), 4.45 (dd,  $J = 14.5, 5.8$  Hz, 1H, H-13), 4.25 (dd,  $J = 12.2, 7.5$  Hz, 1H, H-10), 3.81 (s, 3H, H-20), 3.73 (dd,  $J = 12.2, 8.6$  Hz, 1H, H-10), 1.84 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta_C$  171.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 157.6 (Cq, C-19), 149.3 (Cq, C-7), 133.6 (CH, C-5), 129.6 (CH, C-4), 129.6 (CH, C-15), 129.0 (CH, C-17), 129.0 (Cq, C-2), 125.9 (Cq, C-14), 124.7 (CH, C-3), 122.1 (CH, C-6), 120.7 (CH, C-16), 110.4 (CH, C-18), 77.3 (Cq, C-8), 59.5 (CH, C-11), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-20), 39.9 (CH<sub>2</sub>, C-13), 39.0 (CH<sub>2</sub>, C-10), 27.9 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 369.1267, found 369.1275.

$[\alpha]_D^{25} = -204.5$  (c 0.410 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(3-Methoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide (9c)**



Orange oil,  $R_f = 0.25$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 0.200 g scale reaction (25h), 0.245 g was isolated, 92% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 3336, 1698, 1663, 1524, 1315, 699.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta_H$  7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.64 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 7.54 – 7.42 (m, 2H, H-4, H-6), 7.23 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-19), 7.10 (bs, 1H, NH), 6.88 – 6.77 (m, 3H, H-15, H-18, H-20), 4.88 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-11), 4.54 (dd,  $J = 14.9, 6.2$  Hz, 1H, H-13), 4.44 (dd,  $J = 14.9, 5.7$  Hz, 1H, H-13), 4.31 (dd,  $J = 12.4, 7.9$  Hz, 1H, H-10), 3.85 – 3.72 (m, 4H, H-10, H-17), 1.91 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta_C$  172.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 160.0 (Cq, C-16), 149.1 (Cq, C-7), 139.5 (Cq, C-14), 133.7 (CH, C-4), 129.9 (CH, C-19), 129.7 (CH, C-5), 129.0 (Cq, C-2),

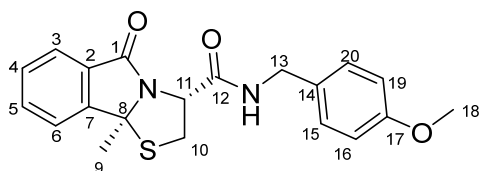


124.8 (CH, C-6), 122.2 (CH, C-3), 119.9 (CH, C-20), 113.2 (CH, C-15), 113.2 (CH, C-18), 77.4 (Cq, C-8), 59.5 (CH, C-11), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-17), 43.9 (CH<sub>2</sub>, C-13), 38.9 (CH<sub>2</sub>, C-10), 28.0 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 369.1267, found 369.1267.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -166.9 (c 0.440 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(4-Methoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide (9d)**



Yellow solid, R<sub>f</sub> = 0.34, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 136-138 °C, 0.300 g scale reaction (25h), 0.293 g was isolated, 74% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3340, 1698, 1664, 1511, 1315, 700.

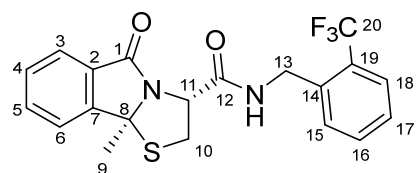
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.64 – 7.60 (m, 1H, H-3), 7.57 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.46 – 7.38 (m, 2H, H-4, H-6), 7.21 – 7.16 (m, 3H, NH, H-15, H-20), 6.83 – 6.78 (m, 2H, H-16, H-19), 4.80 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-11), 4.49 – 4.33 (m, 2H-13), 4.22 (dd, *J* = 12.2, 7.6 Hz, 1H, H-10), 3.74 (s, 3H, H-18), 3.73 – 3.65 (m, 1H, H-10), 1.88 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 171.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 159.0 (Cq, C-17), 149.0 (Cq, C-7), 133.5 (CH, C-5), 130.0 (Cq, C-2), 129.5 (CH, C-4), 129.0 (x2 CH, C-15, C-20), 128.8 (Cq, C-14), 124.5 (CH, C-3), 122.0 (CH, C-6), 114.1 (x2 CH, C-15, 19), 77.2 (Cq, C-8), 59.3 (CH, C-11), 55.3 (CH<sub>3</sub>, C-18), 43.3 (CH<sub>2</sub>, C-13), 39.0 (CH<sub>2</sub>, C-10), 27.8 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 369.1267, found 369.1277.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -239.4 (c 0.255 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-9*b*-Methyl-5-oxo-*N*-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (9e)**



Orange oil, R<sub>f</sub> = 0.50, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 0.200 g scale reaction (14 days), 0.157 g was isolated, 51% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3327, 1699, 1674, 1526, 1311, 702.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.66 – 7.61 (m, 2H, H-17, H-5), 7.56 – 7.49 (m, 4H, H-6, H-4, H-15, H-18), 7.40 – 7.35 (m, 1H, H-16), 7.24 – 7.11 (bs, 1H, NH), 4.87 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-11), 4.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-13), 4.27 (dd, *J* = 12.4, 8.0 Hz, 1H, H-10), 3.77 (dd, *J* = 12.4, 8.6 Hz, 1H, H-10), 1.87 (s, 3H, H-9).

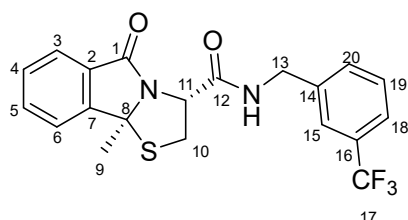
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 169.6 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 149.2 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 136.2 (d,  $J = 1.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}}$ , C-14), 133.8 (CH, C-5), 132.5 (d,  $J = 0.8$  Hz, CH, C-15), 130.3 (CH, C-17), 129.7 (CH, C-4), 129.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 128.2 (q,  $J = 30.4$  Hz, C-19), 127.9 (q,  $J = 274.0$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}}$ , C-20), 127.8 (CH, C-16), 126.2 (q,  $J = 5.8$  Hz, CH, C-18), 124.9 (CH, C-3), 122.2 (CH, C-6), 77.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 59.6 (CH, C-11), 40.6 (q,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ , C-13), 38.8 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 27.9 ( $\text{CH}_3$ , C-9).

**$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{F}}$  -59.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 429.0855, found 429.0863.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -134.9$  (c 0.285 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-9*b*-Methyl-5-oxo-*N*-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (9f)**



Yellow solid,  $R_f = 0.27$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 134-136 °C, 0.200 g scale reaction (14 days), 0.170 g was isolated, 55% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3305, 1677, 1667, 1551, 1324, 701.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.78 – 7.70 (m, 1H, H-3), 7.63 (td,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 7.55 – 7.41 (m, 7H, Har), 7.37 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, NH), 4.85 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-11), 4.66 (dd,  $J = 15.3, 6.6$  Hz, 1H, H-13), 4.47 (dd,  $J = 15.3, 5.7$  Hz, 1H, H-13), 4.31 (dd,  $J = 12.5, 8.1$  Hz, 1H, H-10), 3.77 (dd,  $J = 12.5, 8.6$  Hz, 1H, H-10), 1.90 (s, 3H, H-9).

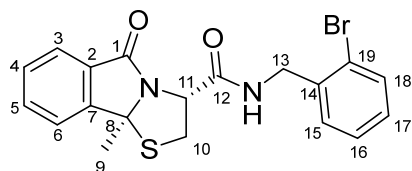
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 169.7 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 149.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 139.2 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-14), 133.8 (CH, C-5), 131.12 (q,  $J = 31$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}}$ , C-16), 130.9 (CH, C-20), 129.7 (CH, C-4), 129.3 (CH, C-19), 128.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 124.8 (CH, C-3), 124.4 (q,  $J = 3.8$  Hz, C-15), 124.2 (q,  $J = 3.8$  Hz, CH, C-18), 124.1 (q,  $J = 272.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}}$ , C-17), 122.2 (CH, C-6), 77.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 59.4 (CH, C-11), 43.3 ( $\text{CH}_3$ , C-9), 38.7 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 27.8 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{F}}$  -62.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 429.0855, found 429.0869.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -156.0$  (c 0.220 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(2-Bromobenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (9g)**



Yellow solid,  $R_f = 0.36$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 53-55 °C, 0.200 g scale reaction (14 days), 0.250 g was isolated, 83% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3306, 1676, 1659, 1552, 1324, 701.

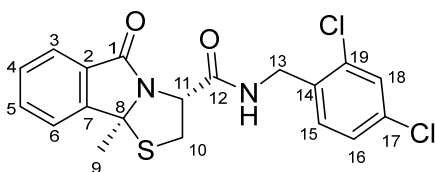
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.79 (dt,  $J = 8.5, 1.0$  Hz, 1H, H-3), 7.63 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 7.50 (ddt,  $J = 13.5, 7.6, 1.0$  Hz, 3H, H-4, H-6, H-18), 7.38 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H, H-15), 7.31 – 7.23 (m, 2H, H-16, NH), 7.13 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H, H-17), 4.88 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-11), 4.61 (dd,  $J = 15.1, 6.2$  Hz, 1H, H-13), 4.53 (dd,  $J = 15.1, 6.0$  Hz, 1H, H-13), 4.25 (dd,  $J = 12.4, 7.9$  Hz, 1H, H-10), 3.76 (dd,  $J = 12.4, 8.6$  Hz, 1H, H-10), 1.88 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 149.2 (Cq, C-7), 136.9 (Cq, C-14), 133.7 (CH, C-5), 133.0 (CH, C-15), 130.1 (CH, C-17), 129.7 (CH, C-4), 129.4 (CH, C-17), 129.0 (Cq, C-2), 127.9 (CH, C-16), 124.8 (CH, C-3), 123.8 (Cq, C19), 122.1 (CH, C-6), 77.4 (Cq, C-8), 59.5 (CH, C-11), 44.3 (CH<sub>3</sub>, C-9), 38.9 (CH<sub>2</sub>, C-13), 28.0 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 417.0267, found 417.0287.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -162.0$  (c 0.345 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,9bS)-N-(2,4-Dichlorobenzyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]-isoindole-3-carboxamide (9h)**



Yellow solid,  $R_f = 0.44$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 56-58 °C, 0.200 g scale reaction (14 days), 0.258 g was isolated, 88% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3324, 1693, 1678, 1521, 1314, 701.

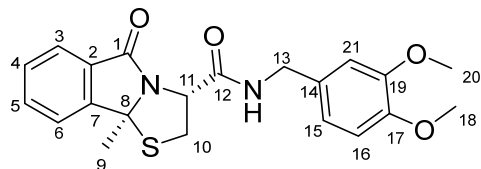
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.63 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H-4, H-6), 7.36 – 7.29 (m, 3H, NH, H-16, H-18), 7.20 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H, H-15), 4.84 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-11), 4.58 (dd,  $J = 15.2, 6.3$  Hz, 1H, H-13), 4.49 (dd,  $J = 15.2, 6.0$  Hz, 1H, H-13), 4.23 (dd,  $J = 12.4, 8.0$  Hz, 1H, H-10), 3.75 (dd,  $J = 12.4, 8.6$  Hz, 1H, H-10), 1.87 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 149.1 (Cq, C-7), 134.3 (Cq, C-14), 134.2 (Cq, C-19), 134.0 (Cq, C-17), 133.8 (CH, C-4), 130.8 (CH, C-18), 129.7 (CH, C-15), 129.5 (CH, C-5), 128.9 (Cq, C-2), 127.5 (CH, C-15), 124.8 (CH, C-6), 122.1 (CH, C-3), 77.4 (Cq, C-8), 59.5 (CH, C-11), 41.4 (CH<sub>2</sub>, C-13), 38.7 (CH<sub>2</sub>, C-10), 27.9 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 407.0382, found 407.0393.

$[\alpha]_D^{25} = -208.0$  (c 0.305 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide (9k)**



Yellow solid,  $R_f = 0.29$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 51-53 °C, 0.200 g scale reaction (10 h), 0.255 g was isolated, 89% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 3336, 1696, 1667, 1513, 1316, 701.

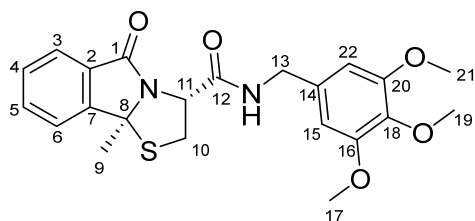
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-3), 7.60 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 7.48 – 7.43 (m, 2H, H-4, H-6), 7.14 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H, NH), 6.83 – 6.75 (m, 3H, H-15, H-16, H-21), 4.83 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-11), 4.47 (dd,  $J = 14.6, 6.1$  Hz, 1H, H-13), 4.37 (dd,  $J = 14.7, 5.6$  Hz, 1H, H-13), 4.25 (dd,  $J = 12.3, 7.8$  Hz, 1H, H-10), 3.82 (s, 6H, H-18, H-20), 3.75 (dd,  $J = 12.3, 8.6$  Hz, 1H, H-10), 1.88 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  171.8 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 149.1 (Cq, C-19), 149.0 (Cq, C-17), 148.4 (Cq, C-7), 133.6 (CH, C-5), 130.4 (Cq, C-2), 129.6 (CH, C-4), 128.8 (Cq, C-14), 124.6 (CH, C-3), 122.0 (CH, C-6), 119.9 (CH, C-15), 111.2 (CH, C-21), 110.9 (CH, C-16), 77.3 (Cq, C-8), 59.4 (CH, C-11), 55.9 (CH<sub>3</sub>, C-18), 55.9 (CH<sub>3</sub>, C-20), 43.6 (CH<sub>2</sub>, C-13), 38.9 (CH<sub>2</sub>, C-10), 27.8 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 421.1192, found 421.1204.

$[\alpha]_D^{25} = -154.8$  (c 0.295 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-9*b*-Methyl-5-oxo-*N*-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide (9l)**



White solid,  $R_f = 0.28$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 66-68 °C, 2.00 g scale reaction (50 h), 0.251 g was isolated, 81% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 3331, 1697, 1669, 1328, 701.

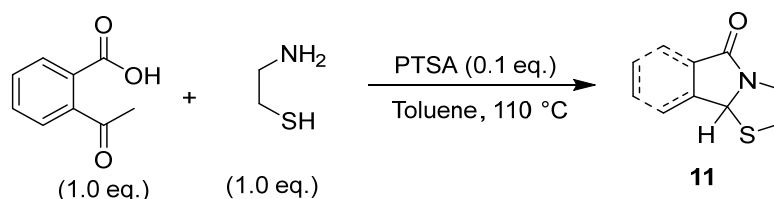
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.76 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.63 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 7.57 – 7.43 (m, 2H, H-4, H-6), 7.14 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, NH), 6.50 (s, 2H, H-15, H-22), 4.86 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-11), 4.48 (dd,  $J = 14.9, 6.1$  Hz, 1H, H-13), 4.40 (dd,  $J = 14.9, 5.7$  Hz, 1H, H-13), 4.29 (dd,  $J = 12.4, 8.1$  Hz, 1H, H-10), 3.97 – 3.68 (m, 10H, H-10, H-17, H-19, H-21).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.0 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 169.5 (C<sub>q</sub>C=O, C-12), 153.6 (x2 C<sub>q</sub>, C-16, C-20), 149.1 (C<sub>q</sub>, C-7), 137.5 (C<sub>q</sub>, C-14), 133.8 (CH, C-4), 133.6 (C<sub>q</sub>, C-18), 129.7 (CH, C-5), 129.0 (C<sub>q</sub>, C-2), 124.7 (CH, C-6), 122.2 (CH, C-3), 104.7 (x2 CH, C-15, C-22), 77.4 (C<sub>q</sub>, C-8), 60.9 (CH<sub>3</sub>, C-18), 59.6 (CH, C-10), 56.2 (x2 CH<sub>3</sub>, C-17, C-21), 44.1 (CH<sub>2</sub>, C-13), 38.9 (CH<sub>2</sub>, C-10), 28.0 (CH<sub>3</sub>, C-9).

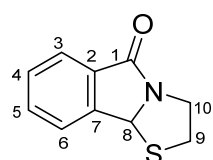
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 451.1298, found 451.1298.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -171.6 (c 0.325 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### Synthesis of 2,3-dihydrothiazolo[2,3-*a*]isoindol-5(9*b*H)-one (11)



To a previously stirred solution of the ketone acid (1.0 eq.) and PTSA (0.1 eq.) in toluene, was added the aminothiols (1.2 eq.) and the mixture was heated at 110 °C for 16 h. After cooling at room temperature, the solvent was evaporated and purification on flash chromatography was performed to get the corresponding *N,S*-acetal 11.



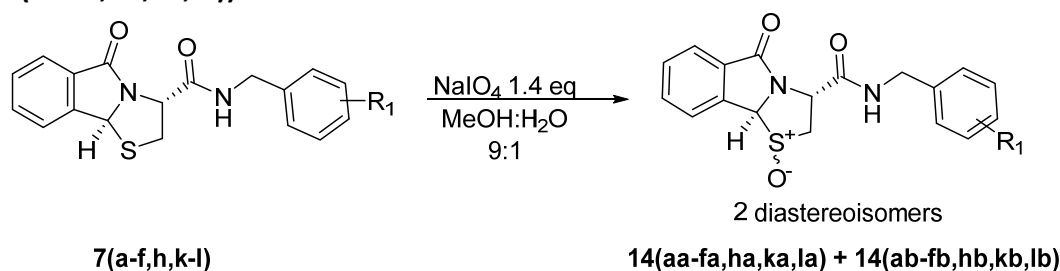
Light pink solid, R<sub>f</sub> = 0.48, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 66-68 °C, 3.00 g scale reaction (16 h), 3.68 g was isolated, 74% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1700, 1377, 712

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-3), 7.62 – 7.56 (m, 1H, H-5), 7.55 – 7.43 (m, 2H, H-4, H-6), 5.87 (s, 1H, H-8), 4.53 – 4.40 (m, 1H, H-10), 3.47 – 3.31 (m, 3H, H-10, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 171.0 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 145.3 (C<sub>q</sub>, C-7), 132.8 (CH, C-5), 131.4 (C<sub>q</sub>, C-2), 129.4 (CH, C-4), 124.6 (CH, C-3), 123.4 (CH, C-6), 66.3 (CH, C-8), 44.7 (CH<sub>2</sub>, C-10), 36.7 (CH<sub>2</sub>, C-9).

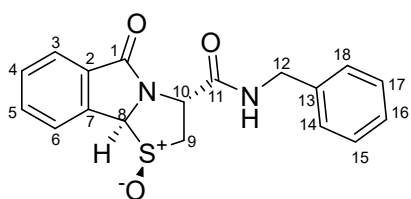
### Synthesis of the tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1-oxides (14(aa-fa,ha,ka,la) + 14(ab-fb,hb,kb,lb))



Compound **7(a-f,h,k-l)** was dissolved in 9 mL of methanol and 1 mL of water, sodium periodate (1.4 eq) was then added. The reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The solvent was then removed and the sample was sent to Lille where purification was performed by Dr. Emmanuelle Lipka to get the compounds **14(aa-fa,ha,ka,la)** and **14(ab-fb,hb,kb,lb)**.

**(9bS)-N-Benzyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide 1-oxide**

**Major diastereoisomer (14aa)**



White solid,  $R_f = 0.53$ , eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), mp = 215-217 °C, 200 mg scale reaction, 58 mg was isolated, 28% yield.

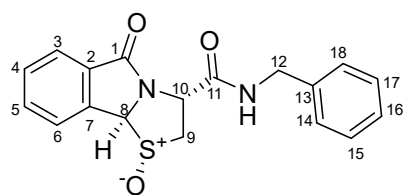
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3331, 1707, 1659, 1555, 1354, 1046, 703.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.76 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-3), 7.71 – 7.58 (m, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.34 – 7.21 (m, 5H), 5.74 (s, 1H, H-8), 4.49 (dd,  $J = 14.9, 6.0$  Hz, 1H, H-12), 4.40 (dd,  $J = 14.9, 5.7$  Hz, 1H, H-12), 3.78 (dd,  $J = 14.5, 7.2$  Hz, 1H, H-9), 3.69 (dd,  $J = 14.5, 9.6$  Hz, 1H, H-9).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 168.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 137.6 (Cq, C-7), 135.6 (Cq, C-2), 133.6 (CH, C-5), 133.3 (Cq, C-2), 130.8 (CH, C-4), 128.9 (2x CH, C-15, C-17), 127.7 (2x CH, C-14, C-18), 127.7 (CH, C-16), 124.6 (CH, C-3), 124.2 (CH, C-6), 83.9 (CH, C-8), 56.9 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.0 (CH, C-10), 44.0 (CH<sub>2</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 341.0954, found 341. 0970.

**Minor diastereoisomer (14ab)**



Brown solid,  $R_f = 0.55$ , eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), mp = 82-84 °C, 200 mg scale reaction, 12 mg was isolated, 6% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3299, 1705, 1664, 1533, 1355, 1037, 721.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.82 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-3, H-6), 7.72 (td,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.66 – 7.58 (m, 1H, H-4), 7.38 – 7.27 (m, 5H, Har), 7.22 – 7.15 (bs, 1H, NH), 5.59 (s, 1H, H-8), 4.96 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-10), 4.50 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H, H-12), 4.05 (dd,  $J = 13.2, 7.8$  Hz, 1H, H-9), 3.95 (dd,  $J = 13.2, 7.9$  Hz, 1H, H-9).

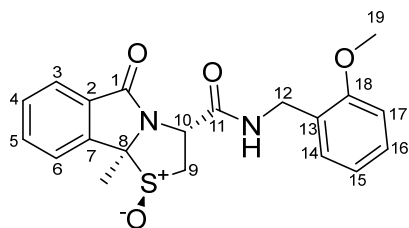
**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  170.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 167.4 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 138.9 (Cq, C-7), 137.5 (Cq, C-13), 134.2 (CH, C-5), 130.9 (CH, C-4), 130.2 (Cq, C-2), 129.0 (2x CH, C-17, 15), 127.9 (2x CH,

C-15, C-17), 125.0 (CH, C-3), 124.2 (CH, C-6), 84.1 (CH, C-10), 57.4 (CH<sub>2</sub>, C-9), 54.7 (CH, C-10), 44.2 (CH, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 341.0954, found 341.0967.

**(9*b*S)-N-(2-Methoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1-oxide**

**Major diastereoisomer (14*ba*)**



White solid, R<sub>f</sub> = 0.67, eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), mp = 219-221 °C, 200 mg scale reaction, 64 mg was isolated, 30% yield.

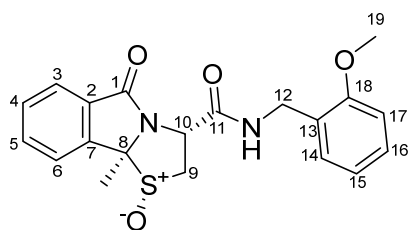
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3330, 1705, 1664, 1533, 1350, 1046, 699.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.72 – 7.50 (m, 4H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.95 – 6.81 (m, 2H, H-14, H-16), 5.71 (s, 1H), 5.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-10), 4.58 – 4.39 (m, 2H, H-12), 3.86 (s, 3H, H-19), 3.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.3 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 167.8 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 157.7 (C<sub>q</sub>, C-18), 135.6 (CH, C-5), 133.5 (C<sub>q</sub>, C-7), 133.4 (C<sub>q</sub>, C-2), 130.8 (CH, C-4), 129.5 (CH, C-14), 129.2 (CH, C-16), 125.6 (C<sub>q</sub>, C-13), 124.6 (CH, C-3), 124.2 (CH, C-6), 120.7 (CH, C-15), 110.5 (CH, C-17), 83.8 (CH, C-8), 56.8 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.0 (CH<sub>3</sub>, C-19), 55.4 (CH, C-10), 40.2 (CH<sub>2</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 371.1060, found 371.1064

**Minor diastereoisomer (14*bb*)**



Brown solid, R<sub>f</sub> = 0.73, eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), mp = 74-76 °C, 200 mg scale reaction, 10 mg was isolated, 5% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3303, 1703, 1670, 1534, 1357, 1045, 722.

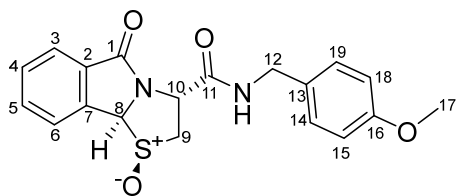
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.83 (dd, *J* = 7.5, 5.9 Hz, 2H), 7.78 – 7.66 (m, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 3H, NH, H-15, H-17), 6.97 – 6.82 (m, 2H, H-14, H-16), 5.57 (s, 1H, H-8), 4.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-10), 4.60 – 4.40 (m, 2H, H-12), 4.12 – 3.91 (m, 1H, H-9), 3.90 – 3.71 (m, 4H, H-9, H-19).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 170.3 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 167.1 (C<sub>q</sub>C=O, C-11), 157.7 (C<sub>q</sub>, C-18), 138.9 (C<sub>q</sub>, C-7), 134.0 (CH, C-5), 130.9 (CH, C-4), 130.3 (C<sub>q</sub>, C-2), 129.8 (CH, C-14), 129.3 (CH, C-16), 125.5 (C<sub>q</sub>, C-13), 124.9 (CH, C-3), 124.2 (CH, C-6), 120.8 (CH, C-15), 110.5 (CH, C-17), 83.4 (CH, C-8), 57.5 (CH<sub>2</sub>, C-9), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-19), 54.3 (CH, C-10), 40.3 (CH<sub>2</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 371.1060, found 371.1075.

**(9bS)-N-(4-Methoxybenzyl)-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1-oxide**

**Major diastereoisomer (14da)**



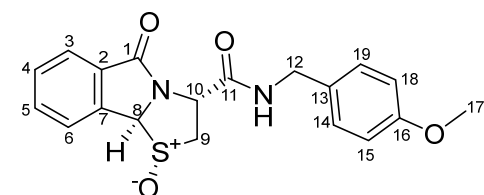
White solid,  $R_f = 0.58$ , eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), mp = 218-220 °C, 200 mg scale reaction, 63 mg was isolated, 30% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>):** 3293, 1705, 1651, 1512, 1350, 1039, 710.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.67 – 7.48 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 7.32 – 7.24 (bt, 1H, NH), 7.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-14, H-19), 6.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-15, H-18), 5.65 (s, 1H, H-7), 5.07 (dd,  $J = 9.5, 7.5$  Hz, 1H, H-10), 4.39 (dd,  $J = 14.6, 5.9$  Hz, 1H, H-12), 4.32 (dd,  $J = 14.6, 5.7$  Hz, 1H, H-12), 3.87 – 3.61 (m, 5H, H-17, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  172.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 168.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 159.2 (Cq, C-17), 135.7 (CH, C-5), 133.6 (Cq, C-7), 133.3 (Cq, C-2), 130.9 (CH, C-4), 129.6 (Cq, C-13), 129.2 (2x CH, C-14, C-19), 124.8 (CH, C-3), 124.3 (CH, C-6), 114.3 (2x CH, C-15, C-18), 83.8 (CH, C-8), 56.7 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.1 (CH, C-10), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-17), 43.7 (CH<sub>2</sub>, C-12).

**Minor diastereoisomer (14db)**



Brown solid,  $R_f = 0.50$ , eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), mp = 83-85 °C, 200 mg scale reaction, 10 mg was isolated, 8% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>):** 3300, 1706, 1666, 1512, 1354, 1030.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-3, H-6), 7.72 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H, H-, H-5), 7.67 – 7.54 (m, 1H, H-4), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-14, H-19), 7.09 – 7.00 (bt, 1H, NH), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-15, H-18), 5.58 (s, 1H, H-8), 4.94 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-10), 4.44 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H, H-12), 4.06 (dd,  $J = 13.2, 7.9$  Hz, 1H, H-9), 3.95 (dd,  $J = 13.2, 7.9$  Hz, 1H, H-9), 3.78 (s, 3H, H-17).

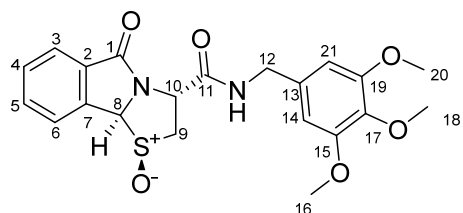
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  170.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 167.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 159.3 (Cq, C-16), 138.9 (Cq, C-7), 134.2 (CH, C-5), 130.9 (CH, C-4), 130.2 (Cq, C-2), 129.6 (Cq, C-13), 129.3 (2x CH, C-14, C-19), 125.0 (CH, C-3), 124.2 (CH, C-6), 114.4 (CH, C-15, C-18), 84.1 (CH, C-8), 57.5 (CH<sub>2</sub>, C-9), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-17), 54.8 (CH, C-10), 43.7 (CH<sub>2</sub>, C-12).



**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 371.1060, found 371.1073.

**(9*b*S)-5-Oxo-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1-oxide**

**Major diastereoisomer (14*a*)**



White solid, R<sub>f</sub> = 0.60, eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), mp = 221-223 °C, 200 mg scale reaction, 3 mg was isolated, 1% yield.

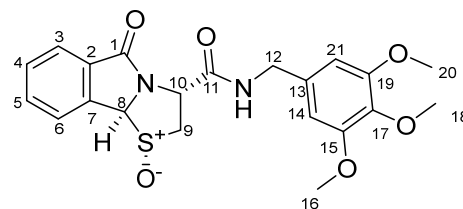
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3339, 1739, 1697, 1596, 1354, 1019, 699.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 – 7.49 (m, 4H), 6.50 (s, 2H, H-14, H-21), 5.75 (s, 1H, H-8), 5.16 (dd, *J* = 9.7, 7.2 Hz, 1H, H-12), 4.52 – 4.32 (m, 2H, H-12), 3.95 – 3.66 (m, 11H, H-16, H-18, H-20, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.6 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 168.1 (C<sub>q</sub>C=O, C-11), 153.5 (2x C<sub>q</sub>, C-15, C-19), 137.4 (C<sub>q</sub>, C-13), 135.6 (C<sub>q</sub>, C-7), 133.7 (CH, C-5), 133.2 (C<sub>q</sub>, C-17), 133.2 (C<sub>q</sub>, C-2), 130.9 (CH, C-4), 124.6 (CH, C-3), 124.3 (CH, C-6), 104.6 (2x CH, C-14, C-21), 83.9 (CH, C-8), 61.0 (CH<sub>3</sub>, C-18), 56.8 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.2 (CH, C-10), 56.0 (CH<sub>3</sub>, C-16, C-20), 44.2 (CH<sub>2</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 431.1271, found 431.1289.

**Minor diastereoisomer (14*b*)**



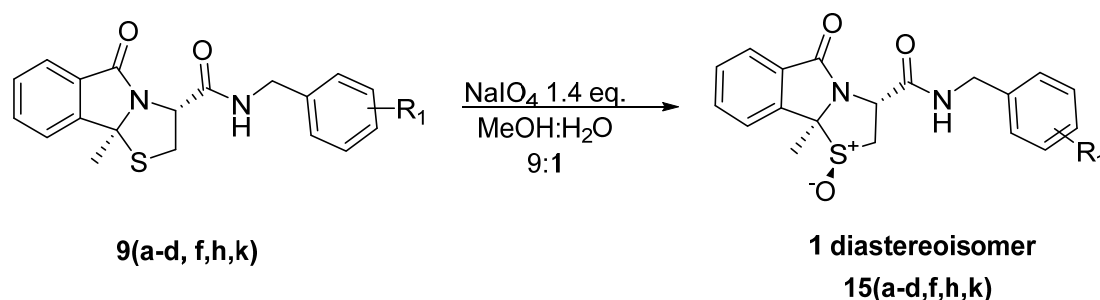
Brown solid, R<sub>f</sub> = 0.48, eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), mp = 69-71 °C, 200 mg scale reaction, 48 mg was isolated, 23% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3323, 1712, 1705, 1593, 1350, 1048, 716.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-3, H-6), 7.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5), 7.69 – 7.59 (m, 1H, H-4), 7.18 – 7.04 (bs, 1H, NH), 6.51 (s, 2H, H-14, H-21), 5.59 (s, 1H, H-10), 4.99 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-10), 4.58 – 4.34 (m, 2H, H-12), 4.07 (dd, *J* = 13.2, 7.7 Hz, 1H, H-9), 3.93 (dd, *J* = 13.2, 7.9 Hz, 1H, H-6), 3.84 (s, 6H, H-16, H-20), 3.81 (s, 3H, H-18).

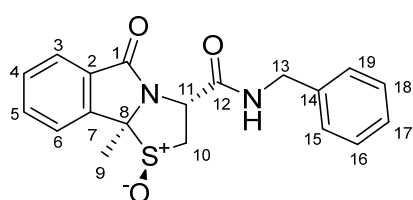
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 170.7 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 167.4 (C<sub>q</sub>C=O, C-11), 153.6 (2xC<sub>q</sub>, C-15, C-19), 138.9 (C<sub>q</sub>, C-7), 137.5 (C<sub>q</sub>, C-13), 134.3 (CH, C-5), 133.2 (C<sub>q</sub>, C-17), 131.0 (CH, C-5), 130.1 (C<sub>q</sub>, C-2), 125.0 (CH, C-6), 124.3 (CH, C-3), 104.8 (2x CH, C-14, C-21), 84.4 (CH, C-8), 61.0 (CH<sub>3</sub>, C-18), 57.4 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.3 (CH, C-10), 55.0 (CH<sub>3</sub>, C-16, C-20), 44.4 (CH<sub>2</sub>, C-12).

**General procedure for the synthesis of *N*-benzyl-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1-oxides (15a-f,h,k) : GP2**



Compound **9(a-d,f,h,k)** was dissolved in 9 mL of methanol and 1 mL of water, sodium periodate (1.4 eq) was then added. The reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. After completion of the reaction, the solvent was then evaporated under reduced pressure. The crude compound was then dissolved in 30mL of dichloromethane and 30 mL of NaHCO<sub>3</sub> saturated solution. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted twice with 30 mL of dichloromethane. The combined organic layers were dried on MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and purification on flash chromatography provided **15(a-d,f,h,k)**. In this case only one diastereoisomer was obtained and the relative configuration was determined according RX analysis.

**(3*R*,9*b*S)-*N*-Benzyl-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1-oxide (15a)**



Yellow solid,  $R_f = 0.63$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 207-209 °C, 175 mg scale reaction (in 9 mL of methanol + 1 mL of water), 95 mg was isolated, 52% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3305, 1706, 1670, 1537, 1335, 1045, 692.

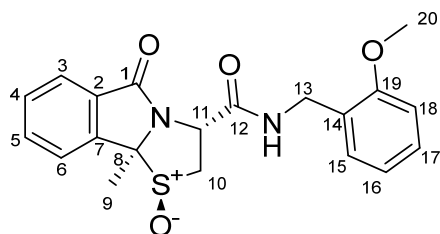
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta_H$  7.73 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-3), 7.69 – 7.64 (m, 1H, H-5), 7.56 – 7.50 (m, 2H, H-4, H-6), 7.33 – 7.23 (m, 5H, Har), 5.19 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-11), 4.47 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-13), 3.93 (dd,  $J = 14.9, 8.8$  Hz, 1H, H-10), 3.67 (dd,  $J = 14.9, 8.2$  Hz, 1H, H-10), 1.78 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta_C$  172.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 168.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 140.9 (Cq, C-7), 137.7 (Cq, C-14), 133.7 (CH, C-5), 132.1 (Cq, C-2), 130.7 (CH, C-4), 128.8 (x2 CH, C-16, C-18), 127.7 (x2 CH, C-15, C-19), 127.6 (CH, C-17), 124.3 (CH, C-3), 122.9 (CH, C-6), 91.2 (Cq, C-8), 56.3 (CH, C-11), 55.8 (CH<sub>2</sub>, C-13), 44.1 (CH<sub>2</sub>, C-10), 19.1 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 355.1111, found 355.1108.

$[\alpha]_D^{25} = -518.2$  (c 0.240 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(2-Methoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide 1-oxide (15b)**



White solid,  $R_f = 0.25$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 9/1), mp = 199-201 °C, 163 mg scale reaction (in 9 mL of methanol + 1 mL of water), 140 mg was isolated, 82% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 3304, 1706, 1670, 1537, 1336, 1046, 727.

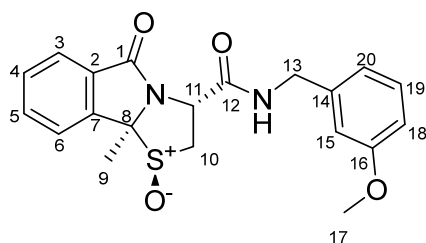
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.78 (dt,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H, H-3), 7.65 (tt,  $J = 7.1, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.57 – 7.52 (m, 2H, H-4, H-6), 7.34 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, NH), 7.26 – 7.24 (m, 2H, H-15, H-17), 6.91 – 6.83 (m, 2H, H-16, H-18), 5.16 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-11), 4.46 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-13), 3.92 (ddd,  $J = 14.9, 8.7, 2.2$  Hz, 1H, H-10), 3.82 (s, 3H), 3.62 (ddd,  $J = 15.0, 8.3, 1.3$  Hz, 1H, H-10), 1.72 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  171.9 (C<sub>q=C=O</sub>, C-1), 168.3 (C<sub>q=C=O</sub>, C-12), 157.5 (C<sub>q</sub>, C-19), 140.8 (C<sub>q</sub>, C-7), 133.5 (CH, C-4), 132.1 (C<sub>q</sub>, C-2), 130.5 (CH, C-5), 129.3 (CH, C-15), 129.0 (CH, C-17), 125.6 (C<sub>q</sub>, C-14), 124.1 (CH, C-6), 122.8 (CH, C-3), 120.6 (CH, C-16), 110.3 (CH, C-18), 91.0 (C<sub>q</sub>, C-5), 56.1 (CH, C-11), 55.8 (CH<sub>3</sub>, C-20), 55.3 (CH<sub>2</sub>, C-13), 40.0 (CH<sub>2</sub>, C-10), 18.9 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 386.1217, found 385.1233.

$[\alpha]_D^{25} = -307.9$  (c 0.290 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(3-Methoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide 1-oxide (15c)**



White solid,  $R_f = 0.20$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 8/2), mp = 68-70 °C, 200 mg scale reaction (in 9 mL of methanol + 1 mL of water), 190 mg was isolated, 91% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 3337, 1719, 1668, 1557, 1338, 1061, 726.

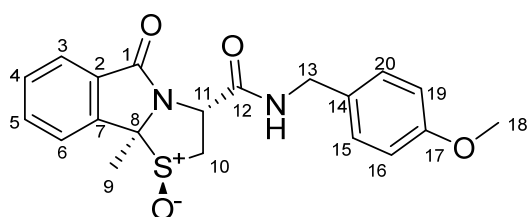
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.69 – 7.62 (m, 2H, Har), 7.55 – 7.47 (m, 2H, Har), 7.40 – 7.39 (bs, 1H, NH), 7.23 – 7.18 (m, 1H, Har), 6.84 – 6.77 (m, 3H, Har), 5.17 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-11), 4.42 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-13), 3.95 – 3.81 (m, 1H, H-10), 3.74 (s, 3H, H-17), 3.65 (dd,  $J = 14.9, 8.2$  Hz, 1H, H-10), 1.78 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.2 5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 168.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 159.8 (Cq, C-16), 140.8 (Cq, C-7), 139.3 (Cq, C-14), 133.6 (CH, C-5), 132.1 (Cq, C-2), 130.6 (CH, C-4), 129.8 (CH, C-19), 124.1 (CH, C-3), 122.8 (CH, C-6), 119.7 (CH, C-20), 113.1 (CH, C-15), 113.0 (CH, C-18), 91.2 (Cq, C-8), 56.2 (CH, C-11), 55.8 (CH<sub>3</sub>, C-17), 55.2 (CH<sub>2</sub>, C-13), 43.8 (CH<sub>2</sub>, C-10), 19.0 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 385.1217, found 385.1218.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -260.1$  (c 0.415 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(4-Methoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide 1-oxide (15d)**



Yellow solid,  $R_f = 0.21$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 9/1), mp = 72-74 °C, 170 mg scale reaction (in 9 mL of methanol + 1 mL of water), 90 mg was isolated, 51% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3290, 1713, 1652, 1560, 1325, 1029, 695.

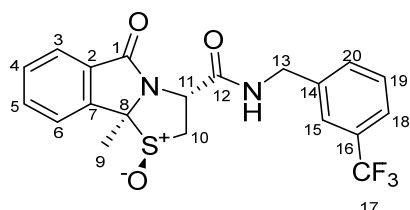
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.69 – 7.62 (m, 2H, Har), 7.55 – 7.43 (m, 2H, Har), 7.32 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, Har), 7.16 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-15, H-20), 6.82 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-16, H-19), 5.15 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-11), 4.37 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-13), 3.88 (dd,  $J = 14.8, 8.7$  Hz, 1H, H-10), 3.76 (s, 3H, H-18), 3.66 (dd,  $J = 14.9, 8.2$  Hz, 1H, H-10), 1.77 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 168.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 159.0 (Cq, C-17), 140.8 (Cq, C-7), 133.6 (CH, C-5), 132.1 (Cq, C-2), 130.6 (CH, C-4), 129.8 (Cq, C-14), 129.0 (x2 CH, C-15, C-20), 124.2 (CH, C-3), 122.8 (CH, C-6), 114.1 (x2 CH, C-16, C-19), 91.2 (Cq, C-8), 56.2 (CH, C-11), 55.9 (CH<sub>3</sub>, C-18), 55.3 (CH<sub>2</sub>, C-13), 43.5 (CH<sub>2</sub>, C-10), 19.0 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 385.1217, found 385.1239.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -296.2$  (c 0.270 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**(3*R*,9*bS*)-9*b*-Methyl-5-oxo-*N*-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide 1-oxide (15f)**



Yellow solid,  $R_f = 0.28$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 8/2), mp = 194-196 °C, 185 mg scale reaction (in 9 mL of methanol + 1 mL of water), 90 mg was isolated, 47% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3334, 1718, 1683, 1547, 1326, 1058, 700.

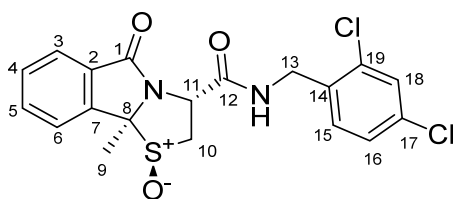
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.71 – 7.64 (m, 2H, Har), 7.57 – 7.48 (m, 5H, Har), 7.46 – 7.38 (m, 2H, Har), 5.20 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-11), 4.57 (dd,  $J$  = 15.3, 6.4 Hz, 1H, H-13), 4.44 (dd,  $J$  = 15.3, 5.9 Hz, 1H, H-13), 3.92 (dd,  $J$  = 14.9, 8.9 Hz, 1H, H-10), 3.68 (dd,  $J$  = 14.9, 8.2 Hz, 1H, H-10), 1.78 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 168.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 140.9 (Cq, C-7), 139.0 (Cq, C-14), 133.8 (CH, C-5), 132.0 (Cq, C-2), 131.0 (q,  $J$  = 32.2 Hz, Cq, C-16), 130.9 (d,  $J$  = 1.5 Hz, C-19), 130.7 (CH, C-4), 129.3 (CH, C-20), 124.4 (q,  $J$  = 3.8 Hz, CH, C-16), 124.6 (q,  $J$  = 273.1 Hz), 124.2 (CH, C-3), 124.1 (q,  $J$  = 5.0 Hz, CH, C-19), 122.9 (CH, C-6), 91.2 (Cq, C-8), 56.3 (CH, C-11), 55.7 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 43.4 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 19.1 ( $\text{CH}_3$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 423.0985, found 423.0994.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = -291.6 (c 0.295 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(2,4-Dichlorobenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide 1-oxide (15h)**



Colorless oil,  $R_f$  = 0.32, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 9/1), 200 mg scale reaction (in 9 mL of methanol + 1 mL of water), 152 mg was isolated, 73% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3333, 1717, 1668, 1529, 1337, 1045 726.

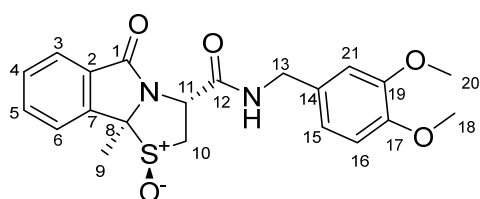
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-3), 7.69 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-5), 7.59 – 7.54 (m, 2H, H-4, H-6), 7.41 – 7.37 (m, 1H, H-15), 7.27 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-18), 7.23 (t,  $J$  = 6.21 Hz, 1H, NH), 7.19 (dd,  $J$  = 8.2, 2.1 Hz, 1H, H-16), 5.20 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-11), 4.73 – 4.41 (m, 2H, H-13), 3.90 (dd,  $J$  = 14.9, 8.9 Hz, 1H, H-10), 3.69 (dd,  $J$  = 14.9, 8.1 Hz, 1H, H-10), 1.77 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 168.8 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 141.0 (Cq, C-7), 134.3 (CH, C-5), 134.2 (Cq, C-14), 133.8 (Cq, C-19), 133.8 (Cq, C-17), 131.2 (CH, C-4), 130.7 (CH, C-18), 130.6 (Cq, C-2), 129.5 (CH, C-15), 127.5 (CH, C-16), 124.4 (CH, C-3), 122.9 (CH, C-6), 91.2 (Cq, C-8), 56.3 (CH, C-11), 55.6 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 41.6 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 19.3 ( $\text{CH}_3$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 423.0331, found 423.0343.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = -222.2 (c 0.230 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide 1-oxide (15k)**



White solid,  $R_f = 0.13$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 9/1), mp = 159-161 °C, 195 mg scale reaction (in 10 mL of methanol), 141 mg was isolated, 67% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3330, 1692, 1671, 1515, 1336, 1023, 693.

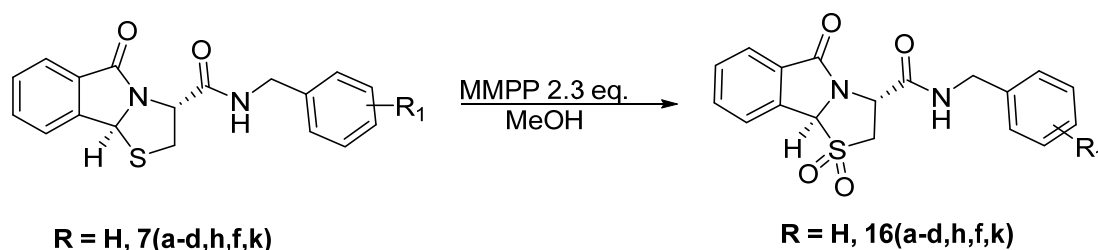
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.70 – 7.62 (m, 2H, H-3, H-5), 7.55 – 7.49 (m, 2H, H-4, H-6), 7.29 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, NH), 6.82 – 6.76 (m, 3H, H-15, H-16, H-21), 5.17 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-11), 4.40 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-13), 3.91 (dd,  $J = 14.9, 8.9$  Hz, 1H, H-10), 3.83 (s, 3H, H-18), 3.80 (s, 3H, H-20), 3.68 (dd,  $J = 14.9, 8.1$  Hz, 1H, H-10), 1.78 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 168.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 149.1 (Cq, C-17), 148.5 (Cq, C-19), 140.8 (Cq, C-7), 133.7 (CH, C-5), 132.1 (Cq, C-2), 130.6 (CH, C-4), 130.2 (Cq, C-7), 124.2 (CH, C-6), 122.8 (CH, C-3), 119.9 (CH, C-15), 111.3 (CH, C-21), 110.9 (CH, C-16), 91.2 (Cq, C-8), 56.3 (CH, C-11), 56.0 (CH<sub>3</sub>, C-18), 55.9 (CH<sub>3</sub>, C-20), 55.8 (CH<sub>2</sub>, C-13), 43.8 (CH<sub>2</sub>, C-10), 19.1 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  431.1271, found 431.1292.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -245.5$  (c 0.280 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

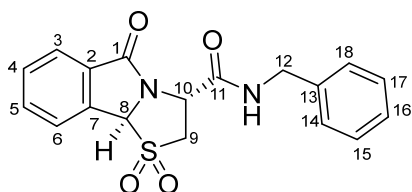
**General procedure for the synthesis of *N*-benzyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamides 1,1-dioxide 1(a-d,h,f,k): GP3**



Compound **7(a-f,h,k,l)** was dissolved in 20 mL of methanol, MMPP (2.3 eq.) was then added. The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was then evaporated under reduced pressure. The crude compound was then dissolved in 30 mL of dichloromethane and 30 mL of a  $\text{NaHCO}_3$  saturated solution. The organic layer was collected and the resulting aqueous layer was extracted twice with 30 mL of dichloromethane. The

combined organic layers were dried on  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and purification on flash chromatography provided compound **16(a-f,h,k,l)**.

**(3R,9bS)-N-benzyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (16a)**



White solid,  $R_f = 0.26$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 144-146 °C, 155 mg scale reaction (in 10 mL of methanol), 118 mg was isolated, 69% yield.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 3338, 1710, 1674, 1533, 1327, 1140, 698.

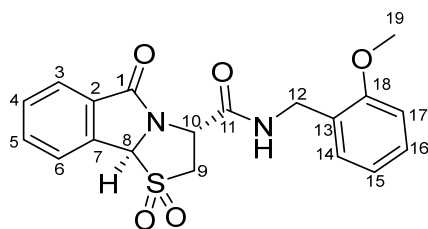
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.79 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-3), 7.71 – 7.58 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 7.37 – 7.22 (m, 6H, NH, Har), 5.66 (s, 1H, H-8), 5.01 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H-10), 4.50 (dd,  $J = 14.9, 6.0$  Hz, 1H, H-12), 4.41 (dd,  $J = 14.9, 5.8$  Hz, 1H, H-12), 4.16 (dd,  $J = 14.0, 8.6$  Hz, 1H, H-9), 3.67 (dd,  $J = 14.0, 8.8$  Hz, 1H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  172.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 167.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 137.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-13), 134.2 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 134.1 (CH, C-5), 131.5 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 131.4 (CH, C-6), 128.9 (x2 CH, C-17, C-15), 127.8 (CH, C-16), 127.7 (x2 CH, C-14, C-18), 125.2 (CH, C-3), 124.4 (CH, C-6), 74.1 (CH, C-8), 53.3 (CH, C-10), 52.3 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 44.1 ( $\text{CH}_2$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 357.0904, found 357.0920.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -118.3$  (c 0.240 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3R,9bS)-N-(2-methoxybenzyl)-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (16b)**



White solid,  $R_f = 0.61$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 83-85 °C, 180 mg scale reaction (in 10 mL of methanol), 160 mg was isolated, 82% yield.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 3363, 1712, 1676, 1516, 1318, 1139, 722.

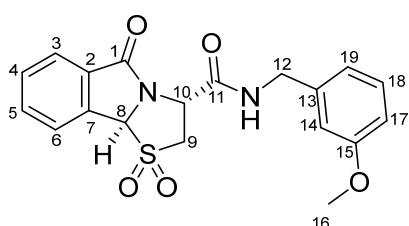
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-3), 7.72 – 7.63 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 7.40 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, NH), 7.33 – 7.26 (m, 1H, H-14), 7.30 – 7.23 (m, 1H, H-16), 6.89 (dd,  $J = 15.0, 7.6$  Hz, 2H, H-15, H-17), 5.62 (s, 1H, H-8), 4.99 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H-11), 4.60 – 4.37 (m, 2H, H-12), 4.23 (dd,  $J = 14.2, 8.7$  Hz, 1H, H-9), 3.85 (s, 3H, H-19), 3.69 (dd,  $J = 14.2, 8.7$  Hz, 1H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 166.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 157.7 (Cq, C-18), 134.2 (Cq, C-2), 134.1 (CH, C-5), 131.7 (Cq, C-7), 131.5 (CH, C-4), 129.7 (CH, C-14), 129.3 (CH, C-13), 125.3 (Cq, C-13), 125.3 (CH, C-3), 124.4 (CH, C-6), 120.8 (CH, C-15), 110.5 (CH, C-17), 74.1 (CH, C-8), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-19), 53.3 (CH, C-10), 52.2 (CH<sub>2</sub>, C-12), 40.4 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 387.1009, found 387.1013.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 100.4$  (c 0.240 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,9bS)-N-(3-methoxybenzyl)-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3- $\alpha$ ]isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (16c)**



White solid,  $R_f = 0.55$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 194-196 °C, 185 mg scale reaction (in 10 mL of toluene), 80 mg was isolated, 39% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3345, 1714, 1670, 1512, 1321, 1146, 701.

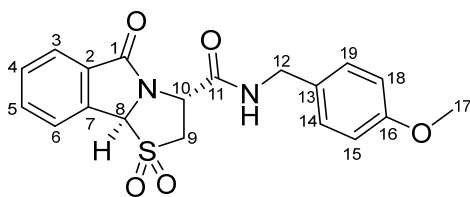
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-3), 7.77 – 7.64 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 7.28 – 7.22 (m, 1H, H-18), 7.23 – 7.18 (bs, 1H, NH), 6.90 – 6.77 (m, 3H, H-14, H-17, H-19), 5.64 (s, 1H, H-16), 5.03 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H-10), 4.56 – 4.40 (m, 2H, H-12), 4.26 (dd,  $J = 14.2, 8.9$  Hz, 1H, H-9), 3.85 – 3.72 (m, 4H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 167.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 160.1 (Cq, C-15), 138.8 (Cq, C-13), 134.3 (x2 Cq, C-2, CH, C-5), 131.6 (x2 Cq, C-7, CH, C-4), 130.1 (CH, C-18), 125.4 (CH, C-3), 124.5 (CH, C-6), 120.0 (CH, C-18), 113.4 (CH, C-14), 113.3 (CH, C-17), 74.1 (CH, C-8), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-16), 53.5 (CH, C-8), 52.2 (CH<sub>2</sub>, C-12), 44.2 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 387.1009, found 421.1035.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -129.0$  (c 0.335 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,9bS)-N-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3- $\alpha$ ]isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (16d)**



Light brown solid,  $R_f = 0.56$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 134-136 °C, 150 mg scale reaction (10 mL of methanol), 150 mg was isolated, 91% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3348, 1715, 1669, 1528, 1321, 1146, 701.



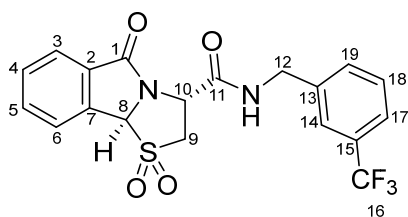
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-3), 7.72 – 7.59 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 7.30 – 7.25 (bs, 1H, NH), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-14, H-19), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-15, H-18), 5.65 (s, 1H, H-8), 4.99 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-10), 4.44 (dd, *J* = 14.6, 5.9 Hz, 1H, H-12), 4.34 (dd, *J* = 14.6, 5.6 Hz, 1H, H-12), 4.17 (dd, *J* = 14.1, 8.6 Hz, 1H, H-9), 3.76 (s, 3H, H-17), 3.69 (dd, *J* = 14.1, 8.6 Hz, 1H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 167.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 159.2 (Cq, C-16), 134.2 (Cq, C-2), 134.1 (CH, C-5), 131.5 (Cq, C-7), 131.4 (CH, C-4), 129.4 (Cq, C-13), 129.2 (x2 CH, C-14, C-19), 125.2 (CH, C-3), 124.4 (CH, C-6), 114.3 (x2 CH C-18, C-15), 74.1 (CH, C-8), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-17), 53.3 (CH, C-10), 52.4 (CH<sub>2</sub>, C-12), 43.6 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 387.1009, found 387.1020.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -209.7 (c 0.220 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-5-oxo-*N*-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (16f)**



White solid, *R*<sub>f</sub> = 0.66, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 188-190 °C, 150 mg scale reaction (in 10 mL of methanol), 110 mg was isolated, 68% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3382, 1721, 1675, 1538, 1330, 1139, 700.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-3), 7.76 – 7.64 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 7.55 – 7.39 (m, 5H, Har, NH), 5.66 (s, 1H, H-8), 5.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-11), 4.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.2, 9.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 14.2, 8.5 Hz, 1H).

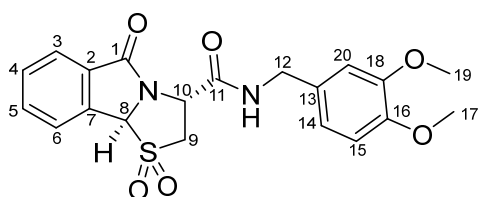
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 167.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 138.4 (Cq, C-13), 134.3 (Cq, C-2), 134.3 (CH, C-5), 131.6 (CH, C-7), 131.5 (CH, C-4), 131.2 (q, *J* = 32.4 Hz, C-15), 131.1 (d, *J* = 1.1 Hz, CH, C-18), 129.5 (CH, C-19), 127.6 (q, *J* = 272.3 Hz, Cq, C-16), 125.4 (CH, C-3), 124.8 (q, *J* = 3.7 Hz, CH, C-14), 124.5 (q, *J* = 3.9 Hz, CH, C-17), 124.5 (CH, C-6), 74.1 (CH, C-8), 53.5 (CH, C-10), 52.0 (CH<sub>2</sub>, C-12), 43.7 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>F</sub> -62.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 425.0777, found 425.0792.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -108.9 (c 0.215 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (16k)**



Light brown solid,  $R_f = 0.24$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 98-100 °C, 200 mg scale reaction (in 10 mL of methanol), 100 mg was isolated, 46% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3339, 1711, 1675, 1514, 1328, 1137, 721.

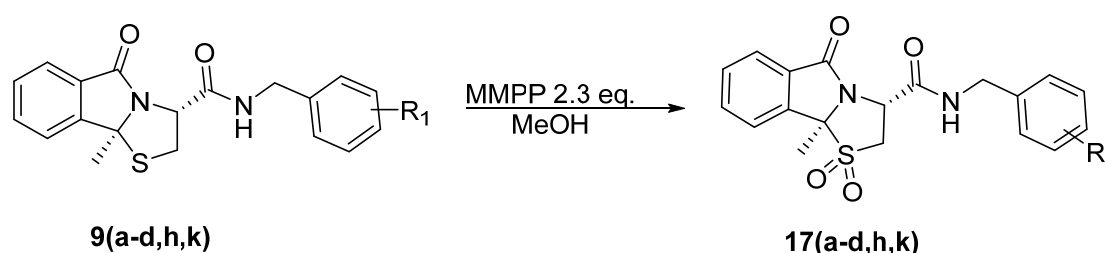
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.77 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-3), 7.70 – 7.57 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 7.32 – 7.28 (bs, 1H, NH), 6.81 – 6.75 (m, 3H, H-14, H-15, H-20), 5.65 (s, 1H, H-8), 5.00 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H-10), 4.43 (dd,  $J = 14.7, 5.9$  Hz, 1H, H-12), 4.35 (dd,  $J = 14.6, 5.7$  Hz, 1H, H-12), 4.15 (dd,  $J = 14.1, 8.5$  Hz, 1H, H-9), 3.80 (d,  $J = 2.1$  Hz, 6H, H-17, H-19), 3.69 (dd,  $J = 14.2, 8.6$  Hz, 1H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 166.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 149.1 (Cq, C-16), 148.6 (Cq, C-18), 134.2 (Cq, C-2), 134.1 (CH, C-5), 131.4 (CH, C-4), 131.4 (Cq, C-7), 129.8 (Cq, C-13), 125.1 (CH, C-3), 124.4 (CH, C-6), 120.0 (CH, C-14), 111.3 (CH, C-20), 111.0 (CH, C-15), 74.1 (CH, C-8), 55.9 (CH<sub>3</sub>, C-17), 55.9 (CH<sub>3</sub>, C-19), 53.3 (CH, C-10), 52.3 (CH<sub>2</sub>, C-12), 43.9 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  439.0934, found 439.0952.

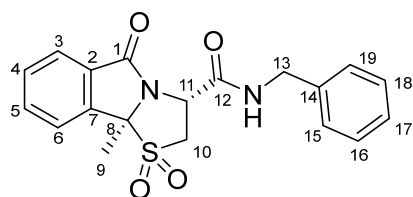
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -77.5$  (c 0.360 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**General procedure for the synthesis of *N*-benzyl-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamides 1,1-dioxide**



**17 (a-d,h,k)** were obtained according to **GP3** using **9(a-d,h,k)** as the corresponding starting material.

**(3*R*,9*bS*)-*N*-benzyl-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (17a)**



White solid,  $R_f = 0.58$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 91-93 °C, 185 mg scale reaction (in 10 mL of methanol), 95 mg was isolated, 47% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, 1715, 1668, 1529, 1322, 1146, 700.

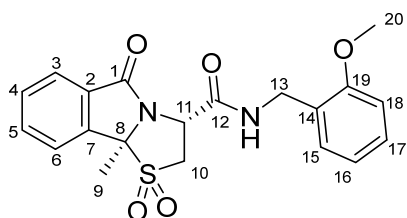
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.80 – 7.74 (m, 1H, H-3), 7.73 – 7.67 (m, 1H, H-6), 7.62 – 7.56 (m, 2H, H-4, H-5), 7.35 – 7.23 (m, 5H, Har), 7.16 – 7.07 (bs, 1H, NH), 5.00 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-11), 4.55 – 4.42 (m, 2H, H-13), 4.35 – 4.26 (m, 1H, H-9), 3.73 – 3.65 (m, 1H, H-9), 1.97 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  172.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 167.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 139.8 (Cq, C-7), 137.5 (Cq, C-14), 134.3 (CH, C-6), 131.2 (CH, C-5), 130.7 (Cq, C-2), 128.9 (x2 CH, C-16, C-18), 127.8 (CH, C-17), 127.7 (x2 CH, C-15, C-19), 125.1 (CH, C-3), 123.1 (CH, C-4), 79.7 (Cq, C-8), 52.0 (CH, C-11), 49.7 (CH<sub>2</sub>, C-13), 44.2 (CH<sub>2</sub>, C-10), 20.5 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 371.1060, found 371.1060.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -113.7$  (c 0.250 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3R,9bS)-N-(2-methoxybenzyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (17b)**



White solid,  $R_f = 0.60$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 92-94 °C, 200 mg scale reaction (in 10 mL of methanol), 150 mg was isolated, 69% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3358, 1712, 1681, 1529, 1321, 1147, 701.

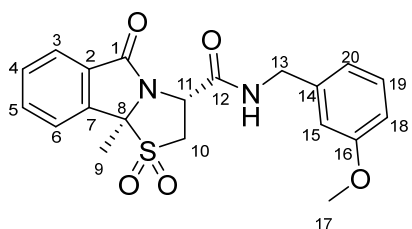
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.83 – 7.79 (m, 1H, H-3), 7.70 – 7.64 (m, 1H, H-5), 7.62 – 7.53 (m, 2H, H-4, H-6), 7.24 – 7.20 (m, 3H, NH, H-15, H-17), 6.85 (dd,  $J = 16.9, 8.0$  Hz, 2H, H-16, H-18), 4.99 – 4.92 (m, 1H), 4.46 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 3H), 3.71 – 3.55 (m, 1H), 1.89 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  171.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 167.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 157.5 (Cq, C-19), 139.7 (Cq, C-7), 134.1 (CH, C-4), 131.1 (CH, C-5), 130.8 (Cq, C-2), 129.5 (CH, C-15), 129.2 (CH, C-19), 125.3 (Cq, C-14), 124.9 (CH, C-6), 123.0 (CH, C-3), 120.7 (CH, C-16), 110.4 (CH, C-18), 79.6 (Cq, C-8), 55.3 (CH<sub>3</sub>, C-20), 51.9 (CH, C-11), 49.7 (CH<sub>2</sub>, C-10), 40.3 (CH<sub>2</sub>, C-10), 20.3 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 401.1166, found 401.1183.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -129.3$  (c 0.290 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(3-methoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (17c)**



White solid,  $R_f = 0.65$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 156-158 °C, 250 mg scale reaction (in 10 mL of methanol), 177 mg was isolated, 65% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3358, 1709, 1689, 1556, 1321, 1148, 693.

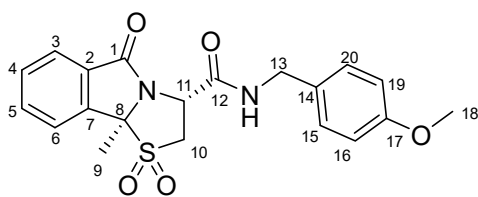
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-3), 7.71 (td,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 7.63 – 7.58 (m, 2H, H-4, H-6), 7.27 – 7.21 (m, 1H, H-19), 7.14 – 7.10 (bst, 1H, NH), 6.85 – 6.79 (m, 3H, H-15, H-18, H-20), 5.01 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H-11), 4.54 – 4.40 (m, 2H, H-13), 4.31 (dd,  $J = 14.2, 8.4$  Hz, 1H, H-10), 3.76 (s, 3H, H-17), 3.70 (dd,  $J = 14.2, 9.5$  Hz, 1H, H-10), 1.99 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_c$  172.0 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 167.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 160.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-16), 139.8 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-14), 139.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 134.3 (CH, C-5), 131.2 (CH, C-4), 130.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 130.0 (CH, C-19), 125.0 (CH, C-3), 123.1 (CH, C-3), 119.8 (CH, C-20), 113.4 (CH, C-15), 113.1 (CH, C-18), 79.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 55.3 ( $\text{CH}_3$ , C-17), 52.0 (CH, C-11), 49.7 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 44.1 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 20.5 ( $\text{CH}_3$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 401.1166, found 401.1182.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -124.2$  (c 0.210 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(4-methoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (17d)**



Beige solid,  $R_f = 0.48$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 91-93 °C, 150 mg scale reaction (in 10 mL of methanol), 120 mg was isolated, 74% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3345, 1714, 1668, 1512, 1321, 1146, 701.

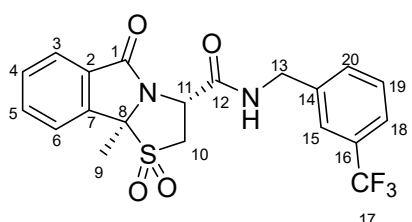
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.79 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-3), 7.70 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.63 – 7.57 (m, 2H, H-4, H-6), 7.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-15, H-20), 7.02 – 6.88 (bs, 1H, NH), 6.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-16, H-19), 4.99 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H-11), 4.42 (dd,  $J = 5.9, 2.6$  Hz, 2H, H-13), 4.32 (dd,  $J = 14.3, 8.5$  Hz, 1H, H-10), 3.77 (s, 3H, H-18), 3.70 (dd,  $J = 14.3, 9.5$  Hz, 1H, H-10), 1.97 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.0 (C<sub>q</sub>=O, C-1), 167.4 (C<sub>q</sub>=O, C-12), 159.3 (C<sub>q</sub>, C-17), 139.8 (C<sub>q</sub>, C-7), 134.3 (CH, C-5), 131.2 (CH, C-4), 130.8 (C<sub>q</sub>, C-2), 129.5 (C<sub>q</sub>, C-14), 129.1 (x2 CH, C-15, C-20), 125.1 (CH, C-3), 123.1 (CH, C-6), 114.3 (x2 CH, C-16, C-19), 79.7 (C<sub>q</sub>, C-8), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-18), 52.0 (CH, C-11), 49.8 (CH<sub>2</sub>, C-13), 43.7 (CH<sub>2</sub>, C-10), 20.6 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 423.0985, found 423.0999.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 53.1 (c 0.300 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,9bS)-9b-methyl-5-oxo-N-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (17f)**



White solid, R<sub>f</sub> = 0.51, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 176-179 °C, 180 mg scale reaction (in 10 mL of methanol), 109 mg was isolated, 56% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3373, 1709, 1688, 1541, 1324, 1128, 702.

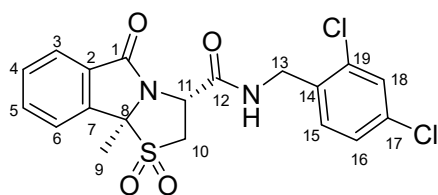
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.73 – 7.66 (m, 2H, H-3, H-5), 7.59 – 7.56 (m, 2H, H-4, H-6), 7.54 – 7.41 (m, 4H, Har), 7.38 – 7.34 (bs, 1H, NH), 5.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H, H-11), 4.61 (dd, J = 15.3, 6.5 Hz, 1H, H-13), 4.44 (dd, J = 15.3, 5.8 Hz, 1H, H-13), 4.29 (dd, J = 14.3, 8.5 Hz, 1H, H-10), 3.71 (dd, J = 14.3, 9.4 Hz, 1H, H-10), 1.96 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.2 (C<sub>q</sub>=O, C-1), 167.8 (C<sub>q</sub>=O, C-12), 139.7 (C<sub>q</sub>, C-7), 138.8 (C<sub>q</sub>, C-14), 134.4 (CH, C-5), 131.2 (CH, C-20), 131.0 (q, J = 32.3 Hz, C<sub>q</sub>, C-16), 130.9 (d, J = 1.5 Hz, CH, C-19), 130.6 (C<sub>q</sub>, C-2), 129.3 (CH, C-4), 124.9 (CH, C-3), 124.5 (q, J = 3.8 Hz, CH, C-15), 124.1 (q, J = 3.8 Hz, CH, C-18), 124.0 (q, J = 272.3 Hz, C<sub>q</sub>, C-17), 123.1 (CH, C-6), 79.7 (C<sub>q</sub>, C-8), 52.0 (CH, C-11), 49.6 (CH<sub>2</sub>, C-13), 43.4 (CH<sub>2</sub>, C-10), 20.4 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ -62.7.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -216.32 (c 0.250 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,9bS)-N-(2,4-dichlorobenzyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (17h)**



White solid, R<sub>f</sub> = 0.29, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 185-187 °C, 200 mg scale reaction (in 10 mL of methanol), 128 mg was isolated, 59% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3362, 1715, 1685, 1319, 1139, 722.

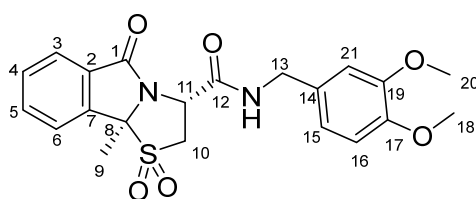
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.70 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.65 – 7.56 (m, 1H, H-6), 7.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-4), 7.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-15), 7.26 – 7.22 (m, 1H, H-18), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-16), 5.01 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-11), 4.61 – 4.43 (m, 2H, H-14), 4.25 (dd, *J* = 14.3, 8.6 Hz, 1H, H-10), 3.70 (dd, *J* = 14.3, 9.4 Hz, 1H, H-10), 1.95 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 167.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 139.8 (Cq, C-7), 134.4 (Cq, C-14), 134.3 (Cq, C-17), 134.3 (Cq, C-19), 133.5 (CH, C-5), 131.2 (CH, C-18), 130.8 (Cq, C-2), 130.6 (CH, C-4), 129.5 (CH, C-15), 127.4 (CH, C-16), 125.0 (CH, C-3), 123.1 (CH, C-6), 79.7 (Cq, C-8), 52.0 (CH, C-11), 49.5 (CH<sub>2</sub>, C-13), 41.6 (CH<sub>2</sub>, C-10), 20.6 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 439.0281, found 439.0296.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -274.7 (c 0.280 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide 1,1-dioxide (17k)**



Beige solid, *R*<sub>f</sub> = 0.38, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 127-129 °C, 195 mg scale reaction (in 9 mL of methanol + 1 mL of water), 137 mg was isolated, 68% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3363, 1710, 1674, 1516, 1321, 1138, 705.

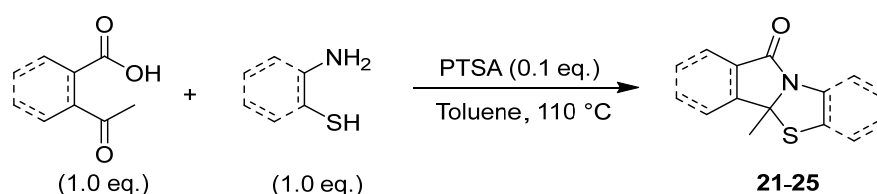
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-3), 7.71 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.60 (td, *J* = 8.0, 7.5, 2.0 Hz, 2H, H-4, H-6), 7.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 6.82 – 6.78 (m, 3H, H-15, H-16, H-21), 4.99 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-11), 4.43 (dd, *J* = 5.9, 3.1 Hz, 2H, H-13), 4.32 (dd, *J* = 14.3, 8.6 Hz, 1H, H-10), 3.84 (s, 3H, H-18), 3.83 (s, 3H, H-20), 3.71 (dd, *J* = 14.2, 9.4 Hz, 1H, H-10), 1.97 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 167.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 149.2 (Cq, C-19), 148.7 (Cq, C-17), 139.8 (Cq, C-7), 134.3 (CH, C-5), 131.3 (CH, C-4), 130.7 (Cq, C-2), 130.0 (Cq, C-14), 125.1 (CH, C-3), 123.1 (CH, C-6), 120.1 (CH, C-15), 111.3 (CH, C-21), 111.0 (CH, C-16), 79.7 (Cq, C-8), 56.0 (CH<sub>3</sub>, C-18), 56.0 (CH<sub>3</sub>, C-20), 52.1 (CH, C-11), 49.7 (CH<sub>2</sub>, C-13), 44.0 (CH<sub>2</sub>, C-10), 20.6 (CH<sub>3</sub>, C-9).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -47.6 (c 0.315 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

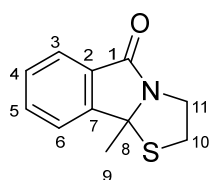
## Products of chapter II

### General procedure for the synthesis of pyrrolo[1,4]thiazolidinones



To a previously stirred solution of the ketone acid (1.0 eq.) and PTSA (0.1 eq.) in toluene, was added the aminothiophenol (1.2 eq.) and the mixture was heated at 110 °C for 16 h. After cooling at room temperature, the solvent was evaporated and purification on flash chromatography was performed to get the corresponding *N,S*-acetals **21-25**.

#### 9*b*-Methyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-*a*]isoindol-5(9*bH*)-one (**21**)



White solid,  $R_f = 0.40$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 64–66 °C, 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 2.02 g was isolated, 84% yield.

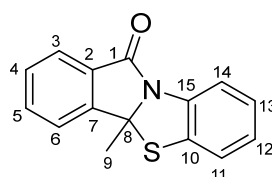
IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1698, 1347, 698.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.76 (dt,  $J = 7.4, 1.0$  Hz, 1H, Har), 7.65 – 7.53 (m, 1H, Har), 7.47 (ddd,  $J = 8.4, 7.5, 1.7$  Hz, 2H, Har), 4.65 – 4.48 (m, 1H, H-10), 3.56 – 3.22 (m, 3H, H-10, H-11), 1.91 (s, 3H, H-9).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  170.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 150.7 (Cq, Car), 133.1 (Cq, Car), 129.3 (CH, Car), 129.0 (CH, Car), 124.4 (CH, Car), 121.8 (CH, Car), 75.7 (Cq, C-8), 43.3 (CH<sub>2</sub>, C-11), 37.8 (CH<sub>2</sub>, C-10), 28.8 (CH<sub>3</sub>, C-9).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 206.0634, found 206.0655.

#### 4*b*-Methylbenzo[4,5]thiazolo[2,3-*a*]isoindol-11(4*bH*)-one (**22**)



Purple solid,  $R_f = 0.55$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 106–108 °C, 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 2.47 g was isolated, 80% yield.

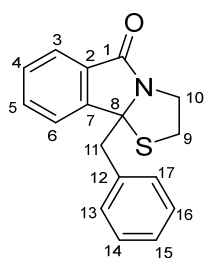
IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1711, 1341, 693.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_{\text{H}}$  7.90 – 7.80 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H, Har), 7.73 – 7.65 (dd,  $J = 7.4, 2.0$  Hz, 1H, Har), 7.61 – 7.51 (m, 1H, Har), 7.51 – 7.41 (m, 2H, Har), 7.20–7.10 (m 2H, Har), 7.11 – 7.00 (m, 1H, Har), 1.97 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_{\text{C}}$  168.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 148.1 (Cq, Car), 136.1 (Cq, Car), 134.9 (Cq, Car), 133.3(CH, Car), 130.8 (Cq, Car), 129.4 (CH, Car), 125.7 (CH, Car), 125.6 (CH, Car), 124.8 (CH, Car), 123.0 (CH, Car), 122.1 (CH, Car), 119.3 (CH, Car), 79.3 (Cq, C-8), 29.9 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 254.0634, found 254.0636.

### 9b-Benzyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (23)



White solid,  $R_f = 0.50$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 111–113°C 1.00 g scale reaction (in 30 mL of toluene), 0.562 g was isolated, 48% yield.

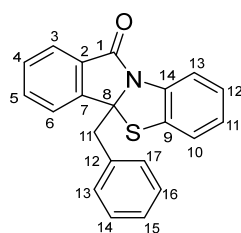
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  / cm<sup>-1</sup>):** 1694, 1324, 701.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_{\text{H}}$  7.65 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Har), 7.56 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H, Har), 7.48 – 7.38 (m, 2H, Har), 7.20 – 7.11 (m, 3H, Har), 7.11– 7.05 (m, 2H, Har), 4.54 – 4.41 (m, 1H, H-10), 3.47 (dd,  $J = 14.0$  Hz, 2H, H-11), 3.38 – 3.28 (m, 1H, H10), 3.28 – 3.17 (m, 2H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_{\text{C}}$  171.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 149.3 (Cq, C-7), 135.2 (Cq, C-2), 132.7 (CH, Car), 130.5 (2CH, Car), 129.9 (Cq, Car), 129.0 (CH, Car), 128.1 (2CH, Car), 127.2 (CH, Car), 124.4 (CH, Car), 122.5 (CH, Car), 79.4 (Cq, C-8), 47.2 (CH<sub>2</sub>, C-11), 44.1 (CH<sub>2</sub>, C-10), 37.7 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 282.0947 found 282.0950.

### 4b-Benzylbenzo[4,5]thiazolo[2,3-a]isoindol-11(4bH)-one (24)



Yellow solid,  $R_f = 0.55$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 5/5), mp = 123–125°C, 2.45 g scale reaction (in 50 mL of xylene with some drop of triethylamine), 1.77 g was isolated, 87% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  / cm<sup>-1</sup>):** 3412, 1717, 702.

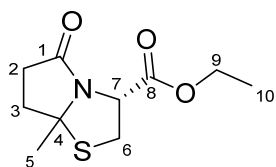
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_{\text{H}}$  7.98 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H, H-3), 7.51 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.12 (m, 4H), 3.99 (s, 2H, H-11).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_{\text{C}}$  204.0 (Cq, C-1), 165.8 (Cq, Car), 153.8 (Cq, Car), 141.4 (Cq, Car), 135.3 (Cq, Car), 134.3 (Cq, Car), 130.6 (Cq, Car), 130.6 (CH, Car), 130.1 (CH, Car), 129.9 (2xCH,



Car), 129.7 (CH, Car), 128.4 (2xCH, Car), 127.8 (CH, Car), 126.9 (CH, Car), 126.6 (CH, Car), 125.7 (CH, Car), 123.7 (CH, Car), 121.7 (CH, Car), 50.2 (CH<sub>2</sub>, C-11).

### Ethyl 7*a*-methyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-*b*]thiazole-3-carboxylate (25)



Orange pasty solid,  $R_f = 0.30$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 3.09 g was isolated, 78% yield.

IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1729, 1701, 1349, 1220.

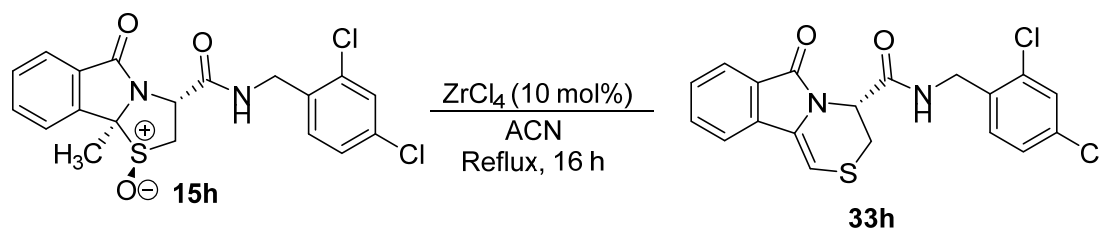
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  4.85 (dd,  $J = 8.7, 5.8$  Hz, 1H, H-7), 4.19 – 3.91 (m, 2H, H-9), 3.45 (dd,  $J = 11.8, 5.8$  Hz, 1H, H-6), 3.35 (dd,  $J = 11.7, 8.8$  Hz, 1H, H-6), 2.70 – 2.50 (m, 1H, H-2), 2.45 – 2.20 (m, 2H, H-2, H-3), 2.17 – 2.04 (m, 1H, H-3b), 1.51 (s, 3H, H-5), 1.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, H-10).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  176.2 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 170.1 (C<sub>q</sub>C=O, C-2), 78.0 (C<sub>q</sub>, C-4), 61.5 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.2 (CH, C-7), 35.8 (CH<sub>2</sub>, C-6), 32.8 (CH<sub>2</sub>, C-3), 31.4 (CH<sub>2</sub>, C-2), 30.2 (CH<sub>3</sub>, C-5), 13.8 (CH<sub>3</sub>, C-10).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 230.0845, found 230.0845.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 44.7$  (c 0.216 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### Synthesis of *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindole-4-carboxamide (33h)



Compound **15h** (100 mg, 0.247 mmol) was dissolved in 2 mL of acetonitrile. 10 mol% of ZrCl<sub>4</sub> (6 mg, 0.025 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred during 16 hours at 80 °C. Purification on flash chromatography was then performed to get **33h**.

White solid,  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 173-175 °C, 100 mg scale reaction, 48 mg was isolated, 52% yield.

IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3393, 1698, 1661, 1206, 690.

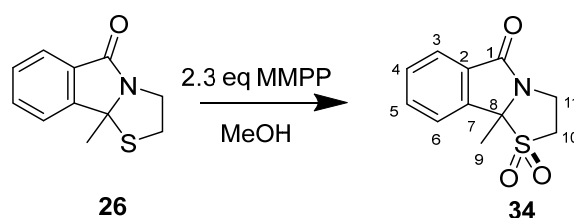
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Har), 7.63 – 7.55 (m, 2H, Har), 7.51 – 7.39 (m, 1H, Har), 7.31 – 7.20 (m, 2H, Har), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, Har), 6.57 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 6.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-9), 5.36 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-11), 4.52 – 4.31 (m, 2H, H-13), 3.61 (dt, *J* = 13.2, 2.2 Hz, 1H, H-10), 3.09 (dd, *J* = 13.0, 3.8 Hz, 1H, H-10).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 168.3 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 166.2 (C<sub>q</sub>C=O, C-12), 134.9 (C<sub>q</sub>, Car), 133.8 (C<sub>q</sub>, Car), 133.7 (C<sub>q</sub>, Car), 132.8 (CH, Car), 130.1 (CH, Car), 129.6 (C<sub>q</sub>, Car), 129.2 (CH, Car), 128.9 (CH, Car), 127.4 (CH, Car), 126.8 (C<sub>q</sub>, Car), 123.7, 119.2, 102.0 (CH, C-9), 52.1 (CH, C-11), 41.2 (CH<sub>2</sub>, C-13), 28.0 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 405.0226, found 405.0241.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -143.6 (c 0.175 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### 9*b*-Methyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-*a*]isoindol-5(9*bH*)-one 1,1-dioxide (**34**)



**GP3** was used to provide compound **34** (125 mg, 54% yield).

White solid, *R*<sub>f</sub> = 0.54, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 8/2), mp = 147-149 °C.

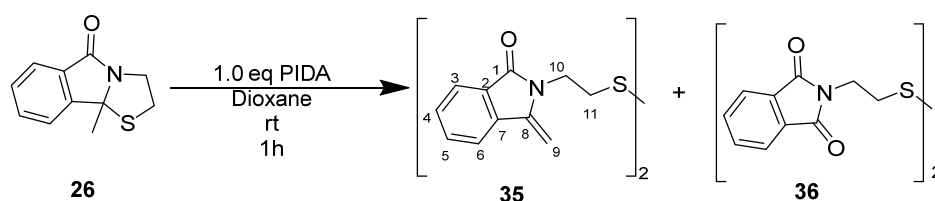
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1701, 1305, 1143, 696.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Har), 7.70 – 7.62 (m, 1H, Har), 7.62 – 7.52 (m, 2H, Har), 4.60 (ddd, *J* = 12.7, 9.1, 5.7 Hz, 1H, H-11), 3.74 (ddd, *J* = 12.8, 8.8, 6.4 Hz, 1H, H-11), 3.64 – 3.38 (m, 2H, H-10), 1.98 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 170.3 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 140.1 (C<sub>q</sub>, Car), 133.5 (CH, Car), 131.5 (C<sub>q</sub>, Car), 130.9 (CH, Car), 124.7 (CH, Car), 123.0 (CH, Car), 79.8 (C<sub>q</sub>, C-8), 50.7 (CH<sub>2</sub>, C-11), 35.9 (CH<sub>2</sub>, C-10), 19.1 (CH<sub>3</sub>, C-9).

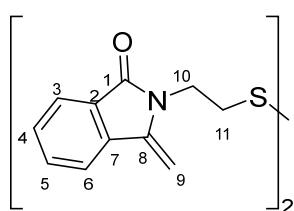
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 238.0532, found 238.0548.

### Additional experiments to understand the mechanism



Compound **26** (500 mg, 2.43 mmol) was dissolved in 15 mL of dioxane. Then, PIDA (785 mg, 2.43 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction was then quenched by adding a sodium thiosulfate solution (0.2M) and the dichloromethane extraction was performed (three times). Organic layers were dried on MgSO<sub>4</sub>, and the solvent removed by reduced pressure. Finally, the mixture was purified using flash chromatography to provide a mixture of compounds **35** and **36**.

### 2,2'-(Disulfanediylobis(ethane-2,1-diyl))bis(3-methyleneisoindolin-1-one) (**35**)



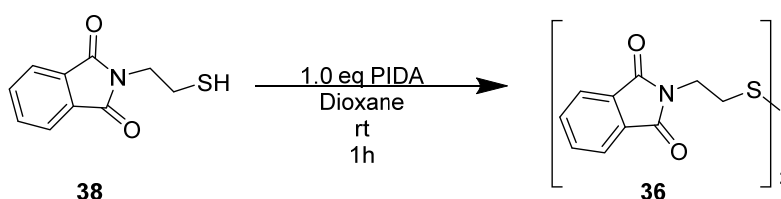
White solid,  $R_f = 0.30$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 120-122 °C, 500 mg scale reaction (in 15 mL of dioxane), 247 mg of the mixture (ratio 8:1, **35**:**36**) were isolated, 44% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.81 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Har), 7.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Har), 7.57 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, Har), 7.49 (td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, Har), 5.20 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H-9), 4.94 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H-9), 4.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-10), 3.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-11).

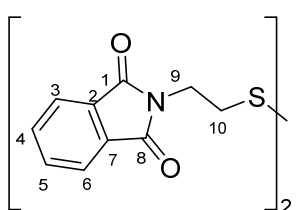
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  167.2 (C<sub>q</sub>=O, C-1), 141.6 (C<sub>q</sub>, C-2), 136.4 (C<sub>q</sub>, C-7), 132.2 (CH, Car), 129.7 (CH, Car), 129.2 (C<sub>q</sub>, Car) 123.3 (CH, Car), 120.1 (CH, Car), 88.9 (CH<sub>2</sub>, C-9), 38.9 (CH<sub>2</sub>, C-10), 35.7 (CH<sub>2</sub>, C-11).

### 2,2'-(Disulfanediylobis(ethane-2,1-diyl))bis(isoindoline-1,3-dione). Minor product (**36**)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  168.2 (C<sub>q</sub>=O, C-1, C-8), 134.1 (2x CH, Car), 132.1 (C<sub>q</sub>, Car), 123.5 (2xCH, Car), 37.1 (CH<sub>2</sub>, C-9), 36.0 (CH<sub>2</sub>, C-10).



### 2,2'-(Disulfanediylobis(ethane-2,1-diyl))bis(isoindoline-1,3-dione) (**36**)



White solid,  $R_f = 0.44$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 136-138 °C, 50 mg scale reaction (in 1mL of dioxane), 42 mg were isolated, 54% yield.

**IR ( $\nu_{max}$  / cm<sup>-1</sup>):** 1708, 1388, 1084, 929, 716.

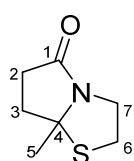
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.83 (dt, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 2H, Har), 7.72 (dt, *J* = 6.2, 3.6 Hz, 2H, Har), 4.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-9), 3.03 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-10).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 168.2 (C<sub>q</sub>C=O, C-1, C-8), 134.1 (2x CH, Car), 132.1 (C<sub>q</sub>, Car), 123.5 (2xCH, Car), 37.1 (CH<sub>2</sub>, C-9), 36.0 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 435.0444, found 435.0451.

NMR <sup>1</sup>H spectral and IR data are in accordance with those previously reported (*J. Org. Chem.*, **1996**, *23*, 8244-8247). The description was here completed by HRMS analysis.

### 7α-Methyltetrahydropyrrolo[2,1-*b*]thiazol-5(6*H*)-one (42)



White solid, *R*<sub>f</sub> = 0.32, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 42-44 °C, 1.00 g scale reaction (in 30 mL of toluene), 0.496 g was isolated, 37% yield.

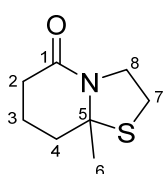
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1695, 1349, 1174.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 4.43 – 4.24 (m, 1H, H-7), 3.19 – 2.89 (m, 3H, H-7, H-6), 2.71 – 2.28 (m, 3H, H-2, H-3), 2.28 – 2.03 (m, 1H, H-2), 1.60 (s, 3H, H-5).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 177.1 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 77.2 (C<sub>q</sub>, C-4), 43.2 (CH<sub>2</sub>, C-7), 33.4 (CH<sub>2</sub>, C-6), 32.7 (CH<sub>2</sub>, C-3), 31.5 (CH<sub>2</sub>, C-2), 31.3 (CH<sub>3</sub>, C-5).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 158.0634, found 158.0636.

### 8α-Methylhexahydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-5-one (43)



Purple oil, *R*<sub>f</sub> = 0.11, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 2.54 g was isolated, 97% yield.

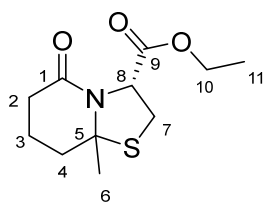
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1635, 1392, 1100.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 4.60 (ddd, *J* = 12.9, 8.0, 5.3 Hz, 1H, H-8), 3.46 (dt, *J* = 12.8, 7.1 Hz, 1H, H-8), 3.16 – 2.97 (m, 2H, H-7), 2.50 – 2.27 (m, 2H, H-2), 2.22 – 2.13 (m, 1H, H-4), 2.04 (td, *J* = 12.9, 12.1, 4.9 Hz, 1H, H-4), 1.93 – 1.81 (m, 2H, H-3), 1.61 (s, 3H, H-6).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 168.1 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 70.3 (C<sub>q</sub>, C-5), 46.6 (CH<sub>2</sub>, C-8), 36.0 (CH<sub>2</sub>, C-4), 30.9 (CH<sub>2</sub>, C-2), 29.9 (CH<sub>2</sub>, C-6), 28.2 (CH<sub>2</sub>, C-7), 18.2 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 172.0791, found 172.0793.

### Ethyl 8α-methyl-5-oxohexahydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyridine-3-carboxylate (44)



Beige solid,  $R_f = 0.18$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 70-72 °C, 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 0.642 g was isolated, 17% yield.

IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1747, 1635, 1389, 1166.

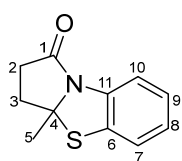
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  5.01 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H-8), 4.34 – 4.09 (m, 2H, H-10), 3.39 (dd,  $J = 12.1, 8.6$  Hz, 1H, H-7), 3.24 (dd,  $J = 12.1, 8.9$  Hz, 1H, H-7), 2.58 – 2.44 (m, 1H, H-2), 2.40 – 2.26 (m, 1H, H-2), 2.26 – 2.14 (m, 1H, H-4), 2.05 – 1.89 (m, 3H, H-4, H-3), 1.69 (s, 3H, H-6), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-11).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  170.8 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-9), 168.2 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 72.1 (Cq, C-5), 62.8 (CH, C-8), 61.7 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 35.7 ( $\text{CH}_2$ , C-4), 30.6 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 30.3 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 29.0 ( $\text{CH}_3$ , C-6), 18.0 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 14.2 ( $\text{CH}_3$ , C-11).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  244.1002, found 244.1015.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -123.3$  (c 0.222 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### **3a-Methyl-3,3a-dihydrobenzo[d]pyrrolo[2,1-b]thiazol-1(2H)-one (45)**



Purple solid,  $R_f = 0.56$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 42-44°C, 1.00 g scale reaction (in 30 mL of toluene), 1.31 g was isolated, 74% yield.

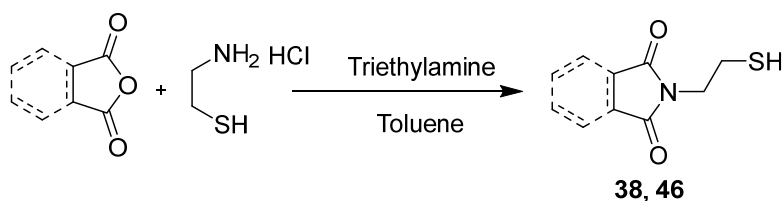
IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1697, 1467, 1363, 761.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.66 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, Har), 7.19 – 7.02 (m, 3H, Har), 2.95 – 2.60 (m, 3H, H, H-2, H-3), 2.47 – 2.35 (m, 1H, H-3), 1.74 (s, 3H, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.2 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 134.1 (Cq, Car), 132.7 (Cq, Car), 125.7 (CH, Car), 125.4 (CH, car), 122.8 (CH, Car), 117.6 (CH, Car), 79.8 (Cq, C-4), 35.1 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 33.7 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 30.5 ( $\text{CH}_3$ , C-5).

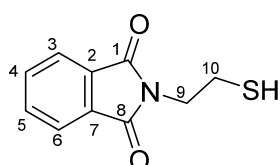
HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  206.0634 found 206.0640.

### **General procedure for the synthesis of mercaptoethylisoindolinediones 38, 46**



The corresponding anhydride (1.0 eq.), triethylamine and cysteamine (1.2 eq.) were dissolved in toluene. Then, the mixture was heated at 110 °C for 16 h. After cooling at room temperature, the solvent was evaporated and purification on flash chromatography was performed to give the corresponding isoindolinedione **38**, **46**.

### 2-(2-Mercaptoethyl)isoindoline-1,3-dione (**38**)



White solide,  $R_f = 0.56$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 81-83 °C, 2 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 1.78 g was isolated, 64% yield.

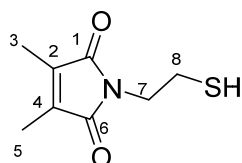
IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 2562, 1708, 1394, 1335, 708.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.86 (dd,  $J = 5.5, 3.1$  Hz, 2H, Har), 7.73 (dd,  $J = 5.5, 3.1$  Hz, Har), 3.88 (dd,  $J = 7.8, 6.5$  Hz, 2H, H-9), 2.83 (td,  $J = 8.4, 7.1$  Hz, 2H, H-10), 1.43 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H, SH).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  168.1 (x2 Cq<sub>C=O</sub>, C-2, C-8), 134.2 (x2 Cq, Car), 132.0 (x2 CH, Car), 123.4 (x2 CH, Car), 40.8 (CH<sub>2</sub>, C-9), 23.0 (CH<sub>2</sub>, C-10).

$^1\text{H NMR}$  spectral data are in accordance with those previously reported (*Tetrahedron*, **1998**, 54, 3169–3280). The description was here completed by  $^{13}\text{C NMR}$ , and IR analyses.

### 1-(2-Mercaptoethyl)-3,4-dimethyl-1H-pyrrole-2,5-dione (**46**)



White solid,  $R_f = 0.57$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 36-38 °C, 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 0.825 g was isolated, 28% yield.

IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 2563, 1698, 1404, 722.

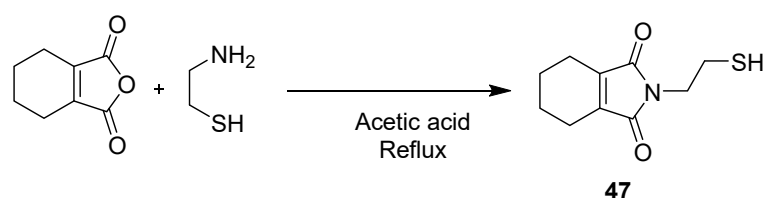
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  3.66 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-7), 2.71 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-8), 1.96 (s, 6H, H-3, H-6), 1.35 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H, SH).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  171.9 (2x Cq<sub>C=O</sub>, C-1, C-6), 137.2 (2x Cq, C-2, C-4), 40.7 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.0 (CH<sub>2</sub>, C-8), 8.7 (2x CH<sub>3</sub>, C-3, C-5)

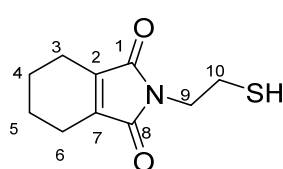
HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>186.0583, found 186.0588.

### General procedure for the synthesis of 2-(2-mercaptoethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (**47**)

4,5,6,7-tetrahydroisobenzofuran-1,3-dione (2.00 g, 13.1 mmol) was dissolved in 60 mL of acetic acid, cysteamine (1.01 g, 13.1 mmol) was then added. The reaction mixture was stirred at 110 °C during 3 h.



After cooling at room temperature, acid acetic was removed under reduced pressure. Finally, flash chromatography purification was performed to get compound **47** (1.59 g, 57% yield).



White solid,  $R_f = 0.55$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 50-52 °C.

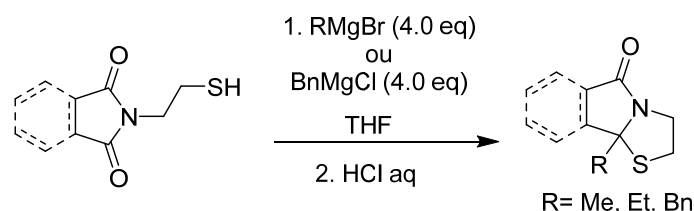
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 2572, 1694, 1396, 728.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  3.65 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-9), 2.71 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-10), 2.33 (q,  $J = 3.2$  Hz, 4H, H-3, H-6), 1.93 – 1.60 (m, 4H, H-4, H-5), 1.36 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H, SH).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  170.9 (2x  $\text{C}_{\text{q}=\text{O}}$ , C-1, C-8), 141.6 (2x  $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2, C-7), 40.4 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 23.1 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 21.3 (x2  $\text{CH}_2$ , C-3, C-6), 20.0 (x2  $\text{CH}_2$ , C-4, C-5).

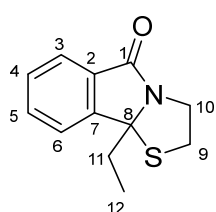
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 212.0740, found 212.0750.

### General procedure for the synthesis of pyrrolo[1,4]thiazolidinones using Grignard reagents 48-52



The corresponding isoindole-1-one was dissolved in distilled THF. Then the corresponding Grignard reagent (4.0 eq.) was added dropwise at room temperature. After 3 h, the reaction was quenched with a 4M HCl aqueous solution at -5°C. The reaction mixture was extracted 3 times with diethyl ether. Organic layers were dried on  $\text{MgSO}_4$  and evaporated to dryness. Purification was performed on flash chromatography to obtain the corresponding pyrrolo[1,4]thiazolidinones **48-52**.

### **9*b*-Ethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-*a*]isoindol-5(9*b*H)-one (48)**



Orange oil,  $R_f = 0.46$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 200 mg scale reaction (in 2 mL of THF), 204 mg was isolated, 96% yield.

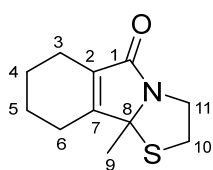
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1698, 1353, 742.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.76 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Har), 7.56 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H, Har), 7.49 – 7.37 (m, 2H, Har), 4.67 – 4.38 (m, 1H, H-10), 3.46 – 3.20 (m, 3H, H-10, H-9), 2.25 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-11), 0.70 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 149.0 (Cq, Car), 133.0 (Cq, Car), 130.4 (CH, Car), 129.0 (CH, Car), 124.5 (CH, Car), 122.0 (CH, Har), 79.6 (Cq, C-8), 43.4 (CH<sub>2</sub>, C-10), 37.4 (CH<sub>2</sub>, C-9), 34.3 (CH<sub>2</sub>, C-11), 9.5 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 220.0791, found 220.0808.

### 9b-Methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydrothiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (49)



Yellow oil,  $R_f = 0.36$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 0.250 g scale reaction (in 3 mL of THF), 0.248 g was isolated, 10% yield.

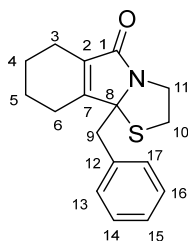
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1694, 1316, 751.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  4.37 (ddd,  $J = 11.9, 6.4, 2.0$  Hz, 1H, H-11), 3.37 – 2.97 (m, 3H, H-11, H-10), 2.28 (ddt,  $J = 11.4, 5.6, 2.8$  Hz, 2H, H-3), 2.16 (dt,  $J = 6.2, 3.2$  Hz, 2H, H-6), 1.85 – 1.74 (m, 2H, H-4), 1.73 – 1.63 (m, 2H, H-5), 1.62 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  175.4 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 162.3 (Cq, C-7), 128.3 (Cq, C-2), 77.7 (Cq, C-8), 44.0 (CH<sub>2</sub>, C-11), 36.8 (CH<sub>2</sub>, C-10), 27.0 (CH<sub>3</sub>, C-9), 22.7 (CH<sub>2</sub>, C-3), 22.2 (CH<sub>2</sub>, C-4), 21.7 (CH<sub>2</sub>, C-5), 20.0 (CH<sub>2</sub>, C-6).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 210.0947, found 210.0961.

### 9b-Benzyl-2,3,6,7,8,9-hexahydrothiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (50)



White solid,  $R_f = 0.49$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 141–143 °C, 0.200 g scale reaction (in 4 mL of THF), 0.150 g was isolated, 28% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1689, 1304, 758.

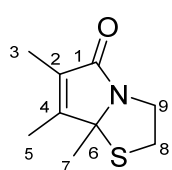
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.26 – 7.10 (m, 5H, Har), 4.24 (ddd,  $J = 11.5, 6.1, 2.1$  Hz, 1H, H-11), 3.22 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, H-9), 3.03 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, H-9), 3.08 – 2.85 (m, 3H, H-11, H-10), 2.43 – 2.22 (m, 2H, H-3), 2.15 – 1.91 (m, 2H, H-6), 1.77 – 1.58 (m, 3H, H-4, H-5), 1.57 – 1.39 (m, 1H, H-5).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  175.8 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 161.2 (Cq, C-7), 135.6 (Cq, C-2), 130.3 (x2 CH, C-13, C-17), 129.6 (Cq, C-13), 128.1 (x2 CH, C-14, C-16), 127.2 (CH, C-15), 81.3 (Cq, C-8), 45.2 (CH<sub>2</sub>, C-9), 44.6 (CH<sub>2</sub>, C-11), 36.5 (CH<sub>2</sub>, C-10), 23.5 (CH<sub>2</sub>, C-3), 22.1 (CH<sub>2</sub>, C-4), 21.5 (CH<sub>2</sub>, C-5), 20.0 (CH<sub>2</sub>, C-6).



**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 286.1260, found 286.1282.

**6,7,7 $\alpha$ -Trimethyl-2,3-dihydropyrrolo[2,1-*b*]thiazol-5(7 $\alpha$ H)-one (51)**



Colorless oil, *R<sub>f</sub>* = 0.40, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 400 mg scale reaction (in 4 mL of THF), 396 mg was isolated, 28% yield.

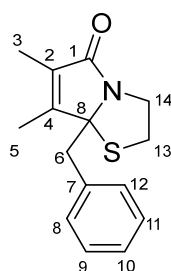
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1694, 1347, 749.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 4.38 (ddd, *J* = 12.1, 6.4, 2.1 Hz, 1H, H-9), 3.30 (ddd, *J* = 12.0, 9.9, 5.8 Hz, 1H, H-9), 3.21 – 3.01 (m, 2H, H-8), 1.99 (s, 3H, H-7), 1.75 (s, 3H, H-3), 1.63 (s, 3H, H-5).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 176.1 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 158.1 (C<sub>q</sub>, C-4), 125.6 (C<sub>q</sub>, C-2), 78.6 (C<sub>q</sub>, C-6), 44.6 (CH<sub>2</sub>, C-9), 36.4 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.1 (CH<sub>3</sub>, C-5), 12.0 (CH<sub>3</sub>, C-7), 8.7 (CH<sub>3</sub>, C-3).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 184.0791, found 180.0797.

**7 $\alpha$ -Benzyl-6,7-dimethyl-2,3-dihydropyrrolo[2,1-*b*]thiazol-5(7 $\alpha$ H)-one (52)**



Yellow oil, *R<sub>f</sub>* = 0.43, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 0.300 g scale reaction (in 3 mL of THF), 0.094 g was isolated, 22% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1693, 1349, 749.

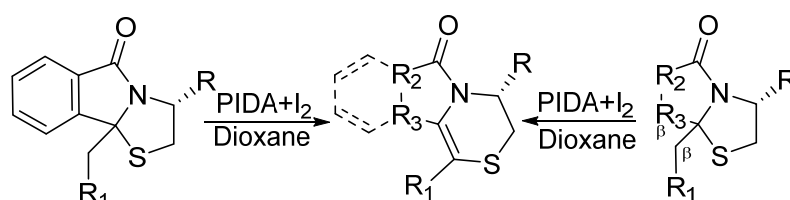
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.25– 7.16 (m, 5H, Har 7-12), 4.27 (ddd, *J* = 11.0, 5.6, 2.6 Hz, 1H, H-14), 3.27 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H-6), 3.05 (d, *J* = 13.9 Hz,

1H, H-6), 3.01 – 2.86 (m, 3H, H-14, H-13), 2.01 (s, 3H, H-3), 1.64 (s, 3H, H-5).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 176.5 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 157.0 (C<sub>q</sub>, C-4), 135.6 (C<sub>q</sub>, C-2), 130.2 (2x CH, C-8, C-12), 128.1 (x2 CH, C-9, C-11), 127.1 (CH, C-10), 126.9 (C<sub>q</sub>, C-7), 82.2 (C<sub>q</sub>, C-8), 45.2 (CH<sub>2</sub>, C-6), 45.1 (CH<sub>2</sub>, C-14), 36.1 (CH<sub>2</sub>, C-13), 12.5 (CH<sub>3</sub>, C-3), 8.6 (CH<sub>3</sub>, C-5).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 260.1104, found 260.1118.

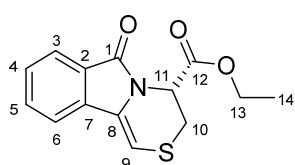
**General procedure for the synthesis of pyrrolo[1,4]thiazolidinones: GP4**



To a solution of the corresponding pyrrolo[1,3]thiazolidinones (1.0 eq.) in dioxane were added PIDA (1.0 eq.) and I<sub>2</sub> (0.5 eq.). The reaction was stirred at room temperature. The reaction was monitored by NMR <sup>1</sup>H. The reaction was then quenched by adding a sodium

thiosulfate solution (0.2M) and the dichloromethane extraction was performed (three times). Organic layers were dried on  $\text{MgSO}_4$ , and the solvent removed by reduced pressure. Finally, the mixture was purified using flash chromatography to provide the corresponding pyrrolo[1,4]thiazolidinones.

### Ethyl 6-oxo-4,6-dihydro-3H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindole-4-carboxylate (19)



Yellow solid,  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 124-127 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16h, 71 mg was isolated, 72% yield.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1687, 1202, 763.

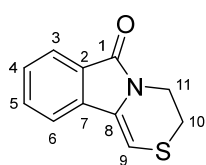
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Har), 7.63 – 7.50 (m, 2H, Har), 7.43 (ddd,  $J = 8.0, 6.5, 1.9$  Hz, 1H, Har), 6.25 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-9), 5.47 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-11), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-13), 3.50 (dt,  $J = 13.1, 2.6$  Hz, 1H, H-10), 3.27 (dd,  $J = 13.1, 3.6$  Hz, 1H, H-10), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-14).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  167.8 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 165.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 135.0 (Cq, C-8), 132.2 (Cq, Car), 130.4 (Cq, Car), 128.6 (CH, Car), 127.4 (Cq, Car), 123.6 (CH, Car), 119.1 (CH, Car), 99.0 (CH, C-9), 62.3 (CH<sub>2</sub>, C-13), 50.8 (CH, C-11) 28.1 (CH<sub>2</sub>, C-10), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C-14).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  276.0689, found 276.0693.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -64.82$  (c 0.218 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 3H-[1,4]Thiazino[3,4-*a*]isoindol-6(4H)-one (31)



White solid,  $R_f = 0.31$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 107-109 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 3h, 67 mg was isolated, 68% yield.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1698, 1351, 1242, 745.

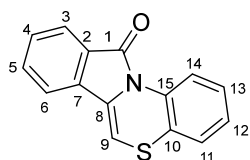
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Har), 7.54 – 7.45 (m, 2H, Har), 7.38 (ddd,  $J = 8.0, 6.4, 2.1$  Hz, 1H, Har), 6.24 (s, 1H, H-9), 4.18 – 4.06 (m, 2H, H-11), 3.15 – 3.03 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 134.7 (Cq, C-8), 131.7 (CH, Car), 130.7 (Cq, Car), 128.3 (CH, Car), 127.8 (Cq, Car), 123.1 (CH, Car), 118.7 (CH, Car), 99.7 (CH, C-9), 39.3 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.0 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  204.0478, found 204.0478.

NMR  $^1\text{H}$  spectral data are in accordance with those previously reported (*Tetrahedron*, **1998**, 54, 3169–3280). The description was here completed by  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, and HRMS analyses and melting point measurement.

### 11*H*-Benzo[5,6][1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-11-one (**32**)



Yellow solid,  $R_f = 0.53$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 174–176 °C 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane), 61 mg was isolated, 61% yield.

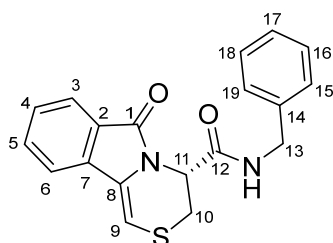
IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1678, 1337, 1314, 738.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  9.03 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Har), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Har), 7.88 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Har), 7.78 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Har), 7.64 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Har), 7.36 – 7.10 (m, 4H, H-9, Har).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}$ ):  $\delta_{\text{C}}$  164.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 133.7 (Cq, C-8), 132.4 (CH, Car), 130.7 (Cq, Car), 129.2 (Cq, Car), 129.1 (CH, Car), 127.9 (CH, Car), 127.0 (CH, Car), 126.6 (Cq, Car), 125.9 (CH, Car), 122.5 (CH, Car), 119.6 (CH, Car), 118.2 (CH, Car), 117.6 (Cq, C-8), 101.5 (CH, C-9).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NOS}$  [M+H]<sup>+</sup> 252.0478, found 252.0499.

### *N*-Benzyl-6-oxo-4,6-dihydro-3*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindole-4-carboxamide (**33a**)



White solid,  $R_f = 0.12$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 163–165 °C 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 77 mg was isolated, 77% yield.

IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 3295, 1685, 1658, 1529, 1348, 748.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.79 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Har), 7.68 – 7.52 (m, 2H, Har), 7.50 – 7.39 (m, 1H, Har), 7.38 – 7.00 (m, 5H, Har), 6.65 – 6.18 (bs, 2H, NH, C-9), 5.37 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-11), 4.50 (dd,  $J = 15.2, 6.3$  Hz, 1H, H-13), 4.33 (dd,  $J = 15.3, 5.7$  Hz, 1H, H-13), 3.64 (dt,  $J = 12.8, 2.3$  Hz, 1H, H-10), 3.08 (dd,  $J = 12.9, 3.9$  Hz, 1H, H-10).

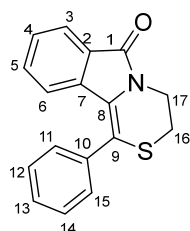
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  168.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 166.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 137.7 (Cq, Car), 135.0 (Cq, C-8), 132.6 (CH, Car), 129.6 (Cq, Car), 128.8 (CH, Car), 128.7 (x2 CH, Car), 127.4 (CH, Car), 127.3 (x2 CH, Car), 126.9 (Cq, Car), 123.7 (CH, Car), 119.2 (CH, Car), 101.9 (CH, C-9), 52.2 (CH, C-11), 43.6 (CH<sub>2</sub>, C-13), 28.1 (CH<sub>2</sub>, C-10).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> 337.1005 found 337.1006.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -138.3$  (c 0.13 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**1-Phenyl-3H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6(4H)-one (39)**

Yellow solid,  $R_f = 0.34$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp= 89-91°C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 3 h, 77 mg was isolated, 78% yield.

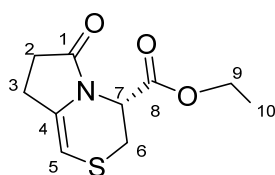


**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1690, 1196, 749.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.81 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-3), 7.59 – 7.41 (m, 5H, Har), 7.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-4), 7.18 (td,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 6.59 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 4.36 – 4.13 (m, 2H, H-17), 3.31 – 3.14 (m, 2H, H-18).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  165.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 136.3 (Cq, C-8), 134.6 (Cq, C-8), 131.4 (CH, C-5), 130.4 (x2 C-12, C-14), 129.5 (CH, Car), 129.0 (x2 C-11, C-15), 128.4 (Cq, Car), 127.8 (CH, C-4), 126.7 (CH, Car), 123.0 (CH, C-3), 121.9 (CH, C-6), 119.5 (Cq, C-9), 39.2 (CH<sub>2</sub>, C-17), 27.7 (CH<sub>2</sub>, C-16).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 280.0791, found 280.0712.

**Ethyl 6-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]thiazine-4-carboxylate (41)**

Yellow oil,  $R_f = 0.28$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 29 mg was isolated, 29% yield.

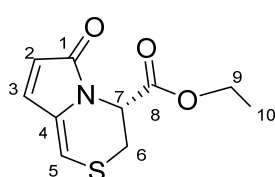
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1713, 1654, 1313, 833.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  5.24 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H, H-5), 5.05 – 4.99 (bd, 1H, H-7), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-9), 3.31 (ddd,  $J = 13.1, 3.1, 1.9$  Hz, 1H, H-6), 2.88 (dd,  $J = 13.1, 3.4$  Hz, 1H, H-6), 2.85 – 2.77 (m, 2H, H-2), 2.75 – 2.34 (m, 2H, H-3), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  175.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-8), 167.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 134.1 (Cq, C-4), 89.0 (CH, C-5), 62.2 (CH<sub>2</sub>, C-9), 52.2 (CH, C-5), 28.7 (CH<sub>2</sub>, C-3), 26.0 (CH<sub>2</sub>, C-6), 24.4 (CH<sub>2</sub>, C-2), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 228.0689, found 228.0705.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.88$  (c 0.400 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

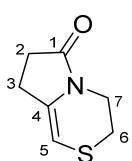
**Ethyl 6-oxo-3,4-dihydro-6H-pyrrolo[2,1-c][1,4]thiazine-4-carboxylate (42)**

Only the minor product is described by  $^1\text{H}$  NMR.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**: 6.97 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H-2), 6.13 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H-3), 6.05 (s, 1H, H-5), 5.26 (t,  $J = 8.6, 3.3$  Hz, 1H, H-7), 4.22 (q,  $J = 7.2, 2\text{H}$ , H-9), 3.45 (ddd,  $J = 13.0, 3.1, 1.9$  Hz, 1H, H-6), 3.10 – 3.05

(m, 1H, H-6), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-10).

### 7,8-Dihydro-3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]thiazin-6(4H)-one (53)



White solid,  $R_f = 0.18$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 49-51 °C  
100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 3 h, 11 mg was isolated, 11% yield.

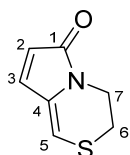
IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1645, 1402, 1353, 867.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  5.02 (s, 1H, H-5), 3.96 – 3.84 (m, 2H, H-7), 2.91 – 2.83 (m, 2H, H-6), 2.77 – 2.69 (m, 2H, H-2), 2.52 – 2.44 (m, 2H, H-3).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  175.0 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 134.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-4), 89.2 (CH, C-5), 41.1 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.9 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 24.3 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 24.1 ( $\text{CH}_2$ , C-6).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 156.0478, found 156.0483.

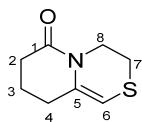
### 3,4-Dihydro-6H-pyrrolo[2,1-c][1,4]thiazin-6-one Minor product (54)



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  6.83 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H-2), 6.03 (s, 1H, H-5), 5.99 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H-3), 3.95 – 3.84 (m, 2H, H-7), 3.08 – 2.97 (m, 2H, H-6).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  168.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 134.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-4), 133.1 (CH, C-3), 121.0 (CH, C-2), 108.8 (CH, C-5), 38.1 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.4 ( $\text{CH}_2$ , C-6).

### 3,4,8,9-Tetrahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazin-6(7H)-one (56)



Yellow solid,  $R_f = 0.34$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 59-61 °C,  
100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 3 h, 15 mg was isolated, 15% yield.

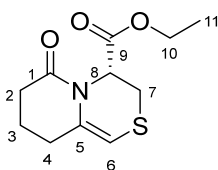
IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1622, 1360, 767.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  5.06 (s, 1H, H-6), 4.16 – 4.03 (m, 2H, H-8), 3.00 – 2.86 (m, 2H, H-7), 2.54 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H-2), 2.48 – 2.40 (m, 2H, H-4), 1.80 (p,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H-3).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  168.2 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 132.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-5), 95.6 (CH, C-6), 39.9 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 33.1 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 31.5 ( $\text{CH}_2$ , C-4), 25.2 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 20.0 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 170.0634, found 170.0641.

### Ethyl 6-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahydropyrido[2,1-c][1,4]thiazine-4-carboxylate (58)



Orange oil,  $R_f = 0.45$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 23 mg was isolated, 23% yield.

IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1745, 1667, 1358, 829.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  5.91 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H, H-8), 5.02 (s, 1H, H-6),

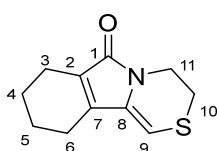
4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-10), 3.34 (ddd,  $J = 13.0, 3.6, 2.2$  Hz, 1H, H-7), 3.02 (dd,  $J = 13.2, 3.3$  Hz, 1H, H-7), 2.71 – 2.44 (m, 4H, H-2, H-4), 1.92 – 1.76 (m, 2H, H-3), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-11).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  168.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-9), 168.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 131.9 (Cq, C-5), 94.4 (CH, C-6), 61.9 (CH<sub>2</sub>, C-10), 50.9 (CH, C-8), 33.1 (CH<sub>2</sub>, C-2), 31.5, 26.3 (CH<sub>2</sub>, C-7), 19.7 (CH<sub>2</sub>, C-3), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C-11).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 242.0845, found 242.0852.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13.7$  (c 0.360 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### 7,8,9,10-Tetrahydro-3H-[1,4]thiazino[3,4- $\alpha$ ]isoindol-6(4H)-one (60)



Yellow solid,  $R_f = 0.28$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 80–82 °C, 60 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 3 h, 36 mg was isolated, 61% yield.

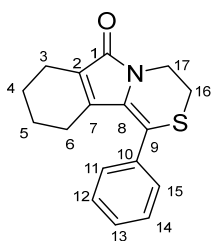
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1666, 1398, 1132, 746.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  5.86 (s, 1H, H-9), 4.00 – 3.87 (m, 2H, H-11), 3.11 – 2.99 (m, 2H, H-10), 2.38 – 2.25 (m, 4H, H-3, H-6), 1.78 – 1.71 (m, 4H, H-4, H-5).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  168.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 140.6 (Cq, C-8), 134.8 (Cq, C-7), 129.0 (Cq, C-2), 101.8 (CH, C-9), 38.5 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.6 (CH<sub>2</sub>, C-10), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>, C-3), 20.2 (CH<sub>2</sub>, C-6).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 208.0791, found 208.0804.

### 1-Phenyl-3,4,7,8,9,10-hexahydro-6H-[1,4]thiazino[3,4- $\alpha$ ]isoindol-6-one (61)



Yellow solid,  $R_f = 0.28$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 175–177 °C, 90 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 3 h, 48 mg was isolated, 54% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1673, 1391, 746.

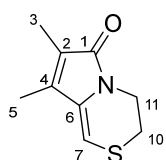
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.37 (s, 5H, Har), 4.08 – 3.98 (m, 2H, H-17), 3.19 – 3.10 (m, 2H, H-16), 2.33 – 2.25 (m, 2H, H-3), 1.67 – 1.55 (m, 4H, H-6, H-4), 1.47 – 1.38 (m, 2H, H-5).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  168.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 140.7 (Cq, C-7), 136.3 (Cq, C-8), 130.7 (Cq, C-10), 130.4 (x2 CH, C-12, C-14), 129.7 (Cq, C-2), 129.3 (CH, C-13), 128.4 (x2 CH, C-11, C-15),

121.3 (Cq, C-9), 38.3 (CH<sub>2</sub>, C-17), 28.3 (CH<sub>2</sub>, C-3), 24.6 (CH<sub>2</sub>, C-6), 22.8 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.7 (CH<sub>2</sub>, C-4), 20.6 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 284.1104, found 284.1110.

### 7,8-Dimethyl-3*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]thiazin-6(4*H*)-one (62)



Yellow solid, *R<sub>f</sub>* = 0.20 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 92-94 °C, 80 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 3 h, 47 mg was isolated, 59% yield.

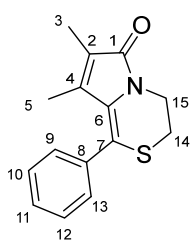
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1663, 1394, 746.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 5.90 (s, 1H, H-7), 4.00 – 3.84 (m, 2H, H-11), 3.14 – 2.93 (m, 2H, H-10), 1.97 (s, 3H, H-5), 1.86 (s, 3H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 169.7 (Cq=C=O, C-1), 136.5 (Cq, C-6), 135.6 (Cq, C-4), 126.1 (Cq, C-2), 101.8 (CH, C-7), 38.6 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.3 (CH<sub>2</sub>, C-10), 9.3 (CH<sub>3</sub>, C-5), 8.5 (CH<sub>3</sub>, C-3).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 182.0634, found 182.0646.

### 7,8-Dimethyl-1-phenyl-3*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]thiazin-6(4*H*)-one (63)



Yellow solid, *R<sub>f</sub>* = 0.30, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 134-136 °C, 90 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 3 h, 62 mg was isolated, 69% yield.

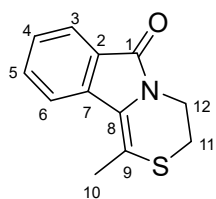
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1671, 1397, 748.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.38 (s, 5H, Har), 4.09 – 3.99 (m, 2H, H-15), 3.19 – 3.09 (m, 2H, H-14), 1.83 (s, 3H, H-3), 1.41 (s, 3H, H-5).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 169.2 (Cq=C=O, C-1), 137.4 (Cq, C-4), 136.6 (Cq, C-8), 131.3 (Cq, C-6), 130.5 (x2, C-10, C-12), 129.3 (CH, C-11), 128.5 (x2 CH, C-9, C-13), 127.4 (Cq, C-2), 121.5 (Cq, C-7), 38.6 (CH<sub>2</sub>, C-15), 28.3 (CH<sub>2</sub>, C-14), 13.1 (CH<sub>3</sub>, C-3), 8.5 (CH<sub>3</sub>, C-5).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 258.0947, found 258.0970.

### 1-Methyl-3*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-6(4*H*)-one (64)



Yellow solid, *R<sub>f</sub>* = 0.31, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 125-127 °C 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 5 h, 52 mg was isolated, 53% yield.

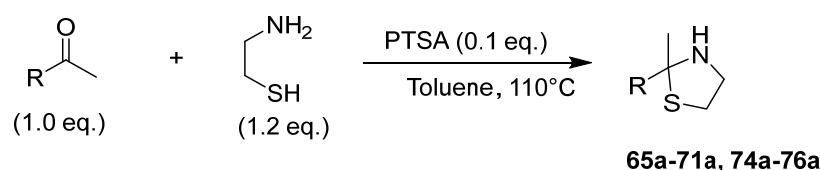
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1681, 1358, 759.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.85 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, Har), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Har), 7.53 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.39 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, Har), 4.18 – 4.05 (m, 2H, H-12), 3.13 – 3.02 (m, 2H, H-11), 2.38 (s, 3H, H-10).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 165.3 (C<sub>q</sub>=O, C-1), 134.7 (C<sub>q</sub>, C-8), 131.8 (CH, Car), 128.4 (C<sub>q</sub>, Car), 127.4 (CH, Car), 126.4 (C<sub>q</sub>, Car), 123.4 (CH, Car), 122.2 (CH, Car), 115.6 (C<sub>q</sub>, C-9), 39.0 (CH<sub>2</sub>, C-12), 27.0 (CH<sub>2</sub>, C-11), 20.0 (CH<sub>3</sub>, C-10).

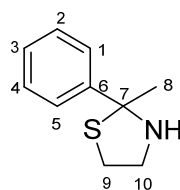
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 218.0634, found 218.0637.

### General procedure for the synthesis of *N,S*-acetal compounds



To a previously stirred solution of ketone (1.0 eq.) and PTSA (0.1 eq.) in toluene, was added the cysteamine (1.2 eq.) before heating the mixture at 110 °C for 16 h. After cooling the reaction at room temperature, the solvent was evaporated and a purification on flash chromatography was performed to get the corresponding *N,S*-acetals **65a-71a, 74a-76a**.

#### **2-Methyl-2-phenylthiazolidine (65a)**



Colorless oil, *R<sub>f</sub>* = 0.44, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 1.28 g was isolated, 43% yield.

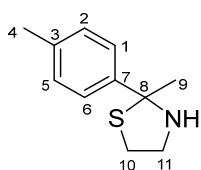
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3296, 1444, 1062, 762, 699.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Har), 7.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Har), 3.59 – 3.42 (m, 1H, H-10), 3.16 – 3.03 (m, 3H, H-10, H-9), 2.27 – 2.18 (bs, 1H, NH), 1.90 (s, 3H, H-8).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 147.4 (C<sub>q</sub>, C-6), 128.0 (x2 CH, C-1, C-5), 126.8 (CH, C-3), 125.9 (x2 CH, C-2, C-4), 82.5 (C<sub>q</sub>, C-7), 51.5 (CH<sub>2</sub>, C-10), 37.4 (CH<sub>2</sub>, C-9), 33.4 (CH<sub>3</sub>, C-8).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> 180.0841, found 180.0850.

#### **2-Methyl-2-(*p*-tolyl)thiazolidine (66a)**



Colorless oil, *R<sub>f</sub>* = 0.34, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 0.97 g was isolated, 34% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3297, 1440, 1064, 817, 721.

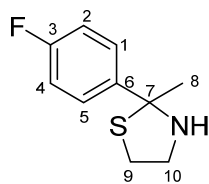


**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.51 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-1, H-6), 7.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-2, H-5), 3.59 – 3.42 (m, 1H, H-11), 3.17 – 2.98 (m, 3H, H-10, H-11), 2.33 (s, 3H, H-4), 2.16 – 2.06 (bs, 1H, NH), 1.87 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  144.5 (Cq, C-3), 136.7 (Cq, C-7), 128.9 (x2 CH, C-2, C-5), 126.1 (x2 CH, C-1, C-6), 82.6 (Cq, C-8), 51.7 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 37.6 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 33.5 ( $\text{CH}_3$ , C-9), 21.1 ( $\text{CH}_3$ , C-4).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 194.0998, found 194.1003.

### 2-(4-Fluorophenyl)-2-methylthiazolidine (67a)



Viscous solid,  $R_f = 0.28$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene) for, 1.21 g was isolated, 42% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3293, 1505, 1219, 836, 722.

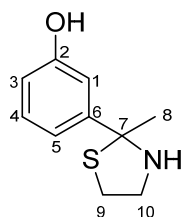
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.71 – 7.51 (m, 2H, H-1, H-5), 7.08 – 6.90 (m, 2H, H-2, H-4), 3.59 – 3.46 (m, 1H, H-10), 3.15 – 2.96 (m, 3H, H-9, H-10), 2.17 – 1.98 (bs, 1H, NH), 1.85 (s, 3H, H-8).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  161.9 (Cq, d,  $J = 245.3$  Hz, C-3), 143.3 (Cq, d,  $J = 3.0$  Hz, C-6), 128.0 (x2 CH, d,  $J = 7.9$  Hz, C-2, C-4), 114.9 (x2 CH, d,  $J = 21.3$  Hz, C-1, C-5), 82.2 (Cq, C-7), 51.6 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 37.7 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 33.6 ( $\text{CH}_3$ , C-8).

**$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{F}}$  -116.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FNS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 198.0747, found 198.0751.

### 3-(2-Methylthiazolidin-2-yl)phenol (68a)



Yellow oil,  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 0.910 g were isolated, 32% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3268 (wide band), 1394, 1230, 834, 789, 700.

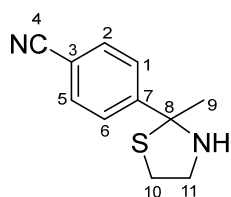
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.15 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H, Har), 7.12 – 7.07 (bs, 1H, Har), 6.75 – 6.64 (m, 1H, NH), 4.93 – 4.65 (bs, 1H, OH), 3.45 (dt,  $J = 11.5, 5.8$  Hz, 1H, H-10), 3.23 – 2.97 (m, 3H, H-9, H-10), 1.85 (s, 3H, H-8).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  155.9 (Cq, C-2), 148.4 (Cq, C-6), 129.7 (CH, Car), 118.5 (CH, Car), 114.5 (CH, Car), 113.1 (CH, Car), 81.9 (Cq, C-7), 51.2 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 36.9 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 33.0 ( $\text{CH}_3$ , C-8).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 196.0791, found 196.0797.

**4-(2-Methylthiazolidin-2-yl)benzonitrile (69a)**

White solid,  $R_f = 0.47$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 111-113 °C, 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 0.654 g were isolated, 23% yield.

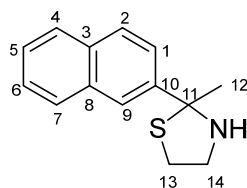


**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3267, 2227, 1500, 1062, 832, 712.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**: 7.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-1, H-6), 7.56 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, H-2, H-5), 3.55 (ddd,  $J = 12.5, 6.0, 3.2$  Hz, 1H, H-11), 3.14 – 3.00 (m, 2H, H-10, H-11), 2.85 (ddd,  $J = 12.7, 8.9, 6.9$  Hz, 1H, H-10), 2.24 – 2.07 (bs, 1H, NH), 1.84 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_c$  153.3 (Cq, C-3), 132.1 (x2 CH, C-2, C-5), 127.0 (x2 CH, C-1, C-6), 119.0 (Cq, C-4), 110.7 (Cq, C-7), 81.8 (Cq, C-8), 51.7 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 38.0 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 33.0 ( $\text{CH}_3$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 205.0794, found 205.0810.

**2-Methyl-2-(naphthalen-2-yl)thiazolidine (70a)**

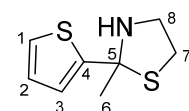
White solide,  $R_f = 0.33$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 102-104 °C (*Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1964**, 2493-2499, 94 °C) 2.00 g scale reaction (in 60 mL of Toluene), 2.09 g was isolated, 77% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3318, 1434, 1065, 757, 665.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_H$  8.09 (s, 1H, Har), 7.87 – 7.76 (m, 3H, Har), 7.70 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H, Har), 7.51 – 7.41 (m, 2H, Har), 3.65 – 3.53 (m, 1H, H-14), 3.18 – 3.04 (m, 3H, H-13, H-14), 2.32 – 2.13 (bs, 1H, NH), 1.97 (s, 3H, H-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_c$  144.6 (Cq, Car), 133.2 (Cq, Car), 132.7 (Cq, Car), 128.3 (CH, Car), 128.1 (CH, Car), 127.6 (CH, Car), 126.2 (CH, Har), 125.9 (CH, Har), 125.4 (CH, Har), 123.8 (CH, Har), 82.7 (Cq, C-11), 51.7 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 37.7 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 33.3 ( $\text{CH}_3$ , C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 230.0998, found 230.1001.

**2-Methyl-2-(thiophen-2-yl)thiazolidine (71a)**

Colorless oil,  $R_f = 0.31$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 1.0 g scale reaction (in 30 mL of Toluene), 1.47 g was isolated, 54% yield.

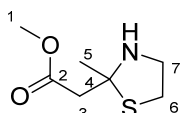
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3301, 1440, 1074, 802, 700.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.28 – 7.07 (m, 2H, H-1, H-3), 7.04 – 6.81 (m, 1H, H-2), 3.66 – 3.43 (m, 1H, H-8), 3.37 – 3.08 (m, 3H, H-8, H-7), 2.42 – 2.23 (bs, 1H, NH), 2.11 – 1.93 (m, 3H, H-6).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  153.0 (Cq, C-4), 126.8 (CH, C-2), 125.3 (CH, C-3), 124.7 (CH, C-1), 78.7 (Cq, C-5), 51.8 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 37.9 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 33.4 ( $\text{CH}_3$ , C-6).

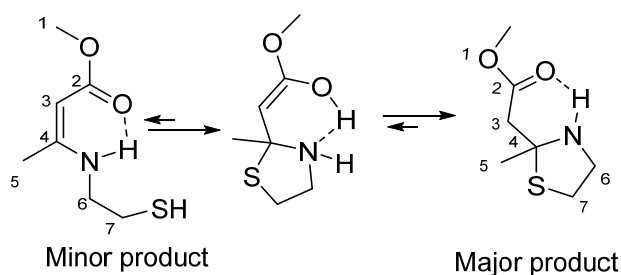
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  186.0406, found 186.0414.

### Methyl 2-(2-methylthiazolidin-2-yl)acetate (74a)



Yellow oil,  $R_f = 0.37$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 2.0 g scale reaction (in 30 mL of Toluene), 1.82 g was isolated, 61% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3310, 1727, 1603, 1436, 1156, 786.



### Major product

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  4.45 (s, 1H, NH), 3.58 (s, 3H, H-1), 3.45 – 3.35 (m, 2H, H-7), 2.71 – 2.57 (m, 2H, H-6), 1.90 (s, 3H, H-5).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  170.9 ( $\text{Cq}_{\text{C}=\text{O}}$ , C-2), 161.3 (Cq, C-4), 83.0 (CH, C-3), 50.1 ( $\text{CH}_3$ , C-1) 46.0 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 25.5 ( $\text{CH}_2$ , C-7) 19.5 ( $\text{CH}_3$ , C-5).

### Minor product

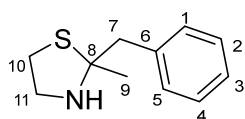
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  3.66 (s, 3H, H-1), 3.45 – 3.35 (m, 1H, H-6), 3.20 (dt,  $J = 12.9, 6.8$  Hz, 1H, H-6), 3.03 (dt,  $J = 10.2, 5.1$  Hz, 1H, H-7), 2.94 – 2.87 (m, 1H, H-7), 2.78 (dd,  $J = 15.1, 2\text{H}$ , H-3), 2.71 – 2.57 (m, 1H, NH), 1.60 (s, 3H, H-1).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.2 ( $\text{Cq}_{\text{C}=\text{O}}$ , C-2), 76.2 (Cq, C-4), 51.7 ( $\text{CH}_3$ , C-1), 51.3 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 45.9 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 37.8 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 31.2 ( $\text{CH}_3$ , C-5).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  176.0740, found 176.0738.

NMR  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectral data are in accordance with those previously reported (*Tetrahedron*, **1998**, 39, 455–458). Equilibrium proposed above was also described in this paper. The description was here completed by IR, and HRMS analysis.

### 2-Benzyl-2-methylthiazolidine (75a)



Yellow solid,  $R_f = 0.20$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 55–57 °C, 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 0.89 g was isolated, 30% yield.

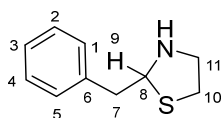
IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 3246, 1450, 1055, 894, 703.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.38 – 7.29 (m, 3H, Har), 7.28 – 7.21 (m, 2H, Har), 3.42 – 3.27 (m, 2H, H-11), 3.19 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H, H-7), 3.08 – 2.96 (m, 2H, H-7, H-10), 2.95 – 2.83 (m, 1H, H-10), 1.92 – 1.84 (bs, 1H), 1.53 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  137.4 (Cq, C-6), 130.9 (x2 CH, C-2, C-4), 128.1 (x2 CH, C-1, C-5), 126.9 (CH, C-3), 79.8 (Cq, C-8), 51.2 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 48.7 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 37.2 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 30.1 ( $\text{CH}_3$ , C-9).

HRMS (ESI $^+$ ): Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  194.0998, found 194.1005.

### 2-Benzylthiazolidine (76a)



Yellow pasty,  $R_f = 0.21$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 2.00 g scale reaction (in 60 mL of toluene), 0.889 g was isolated, 30% yield.

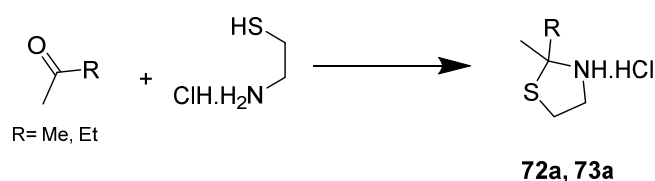
IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 3203, 1453, 947, 745, 696.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.45 – 7.14 (m, 5H, Har), 4.73 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-9), 3.55 – 3.45 (m, 1H, H-7), 3.20 (dd,  $J = 13.8, 6.1$  Hz, 1H, H-7), 3.07 – 2.91 (m, 3H, H-11, H-10), 2.91 – 2.82 (m, 1H, H-10), 1.80 – 1.68 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  138.3 (Cq, C-6), 129.3 (x2 CH, C-2, C-4), 128.5 (x2 CH, C-1, C-5), 126.8 (CH, C-3), 72.4 (CH, C-9), 52.2 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 42.4 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 35.5 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

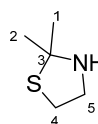
HRMS (ESI $^+$ ): Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  180.0841 found 180.0846.

### General procedure for the synthesis of *N,S*-acetal compounds hydrochloride



To a previously stirred solution of ketone (1.0 eq.) and PTSA (0.1 eq.) in toluene, was added the cysteamine (1.2 eq.) and the mixture was heated at 110 °C for 16h. After cooling at room temperature, the solvent was evaporated and a purification on flash chromatography was performed to get corresponding *N,S*-acetals.

### 2,2-Dimethylthiazolidine hydrochloride (72a)



White solid,  $R_f = 0.62$ , eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), 1.00 g scale reaction (in 50 mL of acetone), 1.25 g was isolated, 93% yield.

IR ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 2972-2375 (wide band), 1575, 1380, 1133.

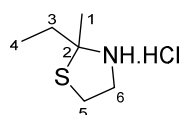
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  10.51 (s, 2H, NH.HCl), 3.79 – 3.68 (m, 2H, H-5), 3.35 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-4), 1.92 (s, 6H, H-1, H-2).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  72.1 (Cq, C-3), 47.3 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 29.8 ( $\text{CH}_2$ , C-4), 28.9 (x2  $\text{CH}_3$ , C-1, C-2).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NS}$  [M+H]<sup>+</sup> 118.0685 found 118.0641.

NMR  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectral data are in accordance with those previously reported (*Chem. Pharma. Bull.*, **1988**, 36, 1110–1116). The description was here completed by IR, and HRMS analysis.

### 2-Ethyl-2-methylthiazolidine hydrochloride (73a)



Orange pasty,  $R_f = 0.64$ , eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), 2.00 g scale reaction (in 100 mL of butan-2-one), 1.51 g was isolated, 52% yield.

IR ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 2972-2484 (wide band), 1713, 1378, 1211.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  10.27 (s, 2H, NH.HCl), 3.87 – 3.64 (m, 2H, H-6), 3.28 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H-5), 2.24 (dq,  $J = 14.6, 7.3$  Hz, 1H, H-3), 2.16 – 2.03 (m, 1H, H-3), 1.83 (s, 3H, H-1), 1.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, H-4).

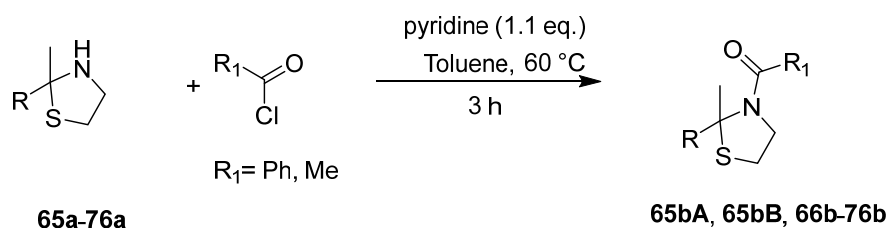
$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  76.9 (Cq, C-2), 47.7 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 34.4 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 29.3 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 26.1 ( $\text{CH}_3$ , C-1), 10.2 ( $\text{CH}_3$ , C-4).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NS}$  [M+H]<sup>+</sup> 132.0841 found 132.0843.

### General procedure for the synthesis of *N,S*-acetals

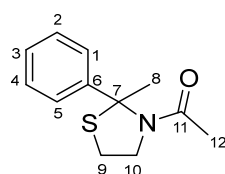
To a solution of *N,S*-acetals **1** (1.0 eq.) in 3 mL of toluene at 60 °C were added pyridine (1.1 eq.) and acetyl chloride (1.1 eq.) and the reaction was allowed to stir for 3 h. After filtration

and concentration under reduced pressure, the resulting mixtures led to pure *N*-acetyl (*N,S*-acetals) compounds after purification on silica gel column chromatography.



\*When mentioned below, NMR spectra were recorded at 50 °C in deuterated acetonitrile in order to simplify the analysis. Indeed, at room temperature, spectra were difficult to interpret due to the presence of rotamers probably.

### 1-(2-Methyl-2-phenylthiazolidin-3-yl)ethanone (65bA)



White solid,  $R_f = 0.43$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 94-96 °C (*Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1964**, 2493-2499, 91 °C), 200 mg scale reaction (in 2 mL of toluene), 220 mg were isolated, 89% yield.

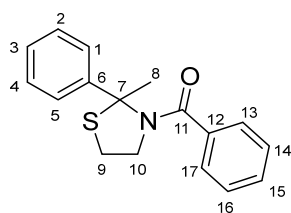
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1635, 1394, 1348, 728, 699.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$  50 °C)**:  $\delta_{\text{H}}$  7.43 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-1, H-5), 7.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-2, H-4), 7.27 (dd,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 1H, H-3), 4.15 (dt,  $J = 12.2, 6.0$  Hz, 2H, H-10), 3.14 (dt,  $J = 12.0, 6.0$  Hz, 1H, H-9), 3.02 (dt,  $J = 12.0, 6.3$  Hz, 1H, H-9), 2.25 (s, 3H, H-8), 2.24 – 1.94 (bs, 3H, H-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 50 °C)**:  $\delta_{\text{C}}$  168.5 (C<sub>q</sub>=O, C-11), 147.0 (C<sub>q</sub>, C-6), 129.1 (x2 CH, C-2, C-4), 127.8 (CH, C-3), 126.1 (x2 CH, C-1, C-5), 75.8 (CH, C-7), 55.5 (CH<sub>2</sub>, C-10), 29.7 (CH<sub>2</sub>, C-9), 27.8 (CH<sub>3</sub>, C-8), 25.5 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 222.0947, found 222.0944.

### (2-Methyl-2-phenylthiazolidin-3-yl)(phenyl)methanone (65bB)



White solid,  $R_f = 0.37$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 114-116 °C (*Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1964**, 2493-2499, 114 °C), 400 mg scale reaction (in 4 mL of toluene), 417 mg was isolated, 66% yield.

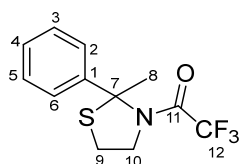
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1634, 1372, 1348, 733, 692.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.50 – 7.09 (m, 10H, Har), 3.99 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-10), 2.91 (ddq,  $J = 17.9, 11.9, 6.0$  Hz, 2H, H-9), 2.30 (s, 3H, H-8).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_c$  168.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 144.6 (Cq, Car), 138.1 (Cq, Car), 129.7 (CH, Car), 128.4 (x2 CH, Car), 128.2 (x2 CH, Car), 127.1 (CH, Car), 126.3 (x2 CH, Car), 124.9 (x2 CH, Car), 75.2 (Cq, C-7), 56.3 (CH<sub>2</sub>, C-10), 29.2 (CH<sub>2</sub>, C-9), 27.3 (CH<sub>3</sub>, C-8).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 284.1104 found 284.1116.

### **2,2,2-Trifluoro-1-(2-methyl-2-phenylthiazolidin-3-yl)ethan-1-one (65bC)**



Orange oil,  $R_f$  = 0.39, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 400 mg scale reaction (in 4 mL of dichloromethane), 264 mg were isolated, 43% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>):** 1690, 1424, 1136, 695, 663.

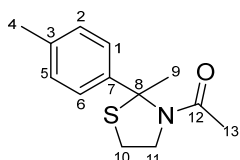
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.42 – 7.20 (m, 5H, Har), 4.28 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, H-9), 3.23 – 3.03 (m, 2H, H-10), 2.25 (s, 3H, H-5).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_c$  153.9 (Cq<sub>C=O</sub>,  $J$  = 36.9 Hz, C-11), 142.7 (Cq, C-1), 128.5 (x2 CH, C-2, C-6), 127.8 (CH, C-4), 124.9 (x2 CH, C-3, C-5), 116.2 (Cq,  $J$  = 288.7 Hz, C-12), 77.3 (Cq, C-7), 52.8 (q,  $J$  = 4.2 Hz, CH<sub>2</sub>, C-9), 29.8 (CH<sub>2</sub>, C-10), 26.3 (CH<sub>3</sub>, C-8).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 276.0664 found 276.0675.

\*This product was synthesized using trifluoroacetic anhydride instead of acid chloride.

### **1-(2-Methyl-2-(p-tolyl)thiazolidin-3-yl)ethanone (66b)**



White solid,  $R_f$  = 0.41, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 7/3), mp = 79-81 °C, 500 mg scale reaction (in 5 mL of toluene), 456 mg were isolated, 75% yield.

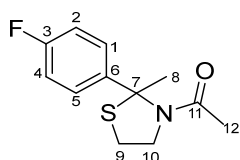
**IR ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>):** 1635, 1393, 1347, 821, 753.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 50 °C):**  $\delta_H$  7.28 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, H-1, H-6), 7.15 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, H-2, H-5), 4.13 (dd,  $J$  = 11.7, 6.1 Hz, 2H, H-11), 3.12 (dt,  $J$  = 12.0, 6.1 Hz, 1H, H-10), 3.00 (dt,  $J$  = 12.0, 6.2 Hz, 1H, H-10), 2.35 (s, 3H, H-4), 2.20 (s, 3H, H-9), 2.18 – 1.91 (bs, 3H, H-13).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 50 °C):**  $\delta_c$  168.5, 155.3, 144.1, 137.4, 129.8, 127.8, 126.2, 125.9, 125.5, 79.7, 75.8, 55.6, 53.1, 38.7, 33.9, 29.7, 27.8, 25.5, 21.3 (NMR <sup>13</sup>C spectra describes the superposition of two rotamers).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 236.1104, found 236.1112.

### **1-(2-(4-Fluorophenyl)-2-methylthiazolidin-3-yl)ethanone (67b)**



White solid,  $R_f = 0.11$  eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 59-61 °C, 500 mg scale reaction (in 5 mL of toluene), 502 mg were isolated, 83% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1635, 1508, 1393, 1349, 1232, 834, 761.

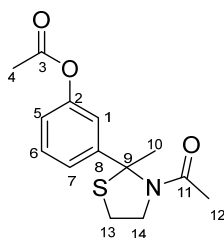
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 50 °C):**  $\delta_{\text{H}}$  7.45 (dd,  $J = 8.6, 5.2$  Hz, 2H, H-2, H-4), 7.08 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-1, H-5), 4.27 – 4.03 (m, 2H, H-10), 3.16 (dt,  $J = 12.0, 6.1$  Hz, 1H, H-9), 3.04 (dt,  $J = 12.0, 6.2$  Hz, 1H, H-9), 2.24 (s, 3H, H-8), 2.18 – 1.92 (bs, 3H, H-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 50 °C):**  $\delta_{\text{C}}$  168.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 162.6 (d,  $J = 243.6$  Hz, Cq, C-3), 143.1 (d,  $J = 3.2$  Hz, 2xCH, C-1, C-5), 128.2 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2x CH, C-2, C-4), 115.6 (d,  $J = 21.6$  Hz, Cq, C-6), 75.3 (Cq, C-7), 55.4 (CH<sub>2</sub>, C-10), 29.7 (CH<sub>2</sub>, C-9), 27.8 (CH<sub>3</sub>, C-8), 25.4 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta_{\text{F}}$  -118.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 240.0853, found 240.0874.

### 3-(3-Acetyl-2-methylthiazolidin-2-yl)phenyl acetate (68b)



White solid,  $R_f = 0.23$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 7/3), mp = 104-106 °C, 500 mg scale reaction (in 5 mL of toluene), 340 mg were isolated, 48% yield.

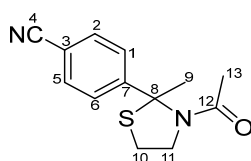
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1748, 1652, 1384, 1212, 700.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 50 °C):**  $\delta_{\text{H}}$  7.32 (dd,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1H, H-6), 7.25 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-7), 7.08 (s, 1H, H-1), 6.96 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-5), 4.24 – 4.04 (m, 2H, H-14), 3.14 (dt,  $J = 11.9, 5.9$  Hz, 1H, H-13), 3.03 (dt,  $J = 12.1, 6.3$  Hz, 1H, H-13), 2.25 (s, 3H, H-4), 2.17 (s, 3H, H-10), 2.13 – 2.01 (bs, 3H, H-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 50 °C):**  $\delta_{\text{C}}$  170.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-3), 152.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 149.2 (Cq, C-2), 130.1 (x2 CH, Car), 123.4 (x2 CH, Car), 121.2 (Cq, C-8), 119.6 (Cq, C-9), 55.4 (CH<sub>2</sub>, C-14), 29.7 (CH<sub>2</sub>, C-13), 27.5 (CH<sub>3</sub>, C-10), 25.3 (CH<sub>3</sub>, C-4), 21.4 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 280.1002, found 280.1019.

### 4-(3-Acetyl-2-methylthiazolidin-2-yl)benzotrile (69b)



Colorless oil,  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 500 mg scale reaction (in 5 mL of toluene), 330 mg were isolated, 55% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2224, 1637, 1392, 1346, 853.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.59 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-2, H-5), 7.43 (d,  $J$

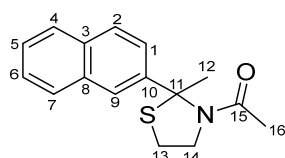


= 8.1 Hz, 2H, H-1, H-6), 4.23 – 4.03 (m, 2H, H-11), 3.15 (dt,  $J = 11.8, 5.9$  Hz, 1H, H-10), 3.04 (dt,  $J = 12.1, 6.4$  Hz, 1H, H-10), 2.21 (s, 3H, H-9), 2.19 – 2.04 (bs, 3H, H-13).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  167.8 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 150.4 (Cq, C-7), 132.2 (x2 CH, C-2, C-5), 125.8 (x2 CH, C-1, C-6), 118.9 (Cq, C-4), 110.8 (Cq, C-1), 74.6 (Cq, C-8), 54.2 (CH<sub>2</sub>, C-13), 29.2 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.8 (CH<sub>3</sub>, C-10), 25.1 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 247.0900, found 247.0907.

### 1-(2-Methyl-2-(naphthalen-2-yl)thiazolidin-3-yl)ethanone (70b)



White solid,  $R_f = 0.23$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 110-112 °C (*Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1964**, 2493-2499, 113 °C), 500 mg scale reaction (in 5 mL of toluene), 484 mg were isolated, 82% yield.

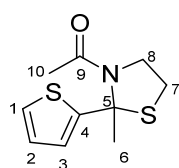
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1635, 1394, 1348, 761.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 50 °C):**  $\delta_{\text{H}}$  7.98 – 7.75 (m, 4H, Har), 7.65 – 7.46 (m, 3H, Har), 4.25 (dt,  $J = 12.0, 6.1$  Hz, 1H, H-14), 4.16 (dt,  $J = 11.1, 6.2$  Hz, 1H, H-14), 3.18 (dt,  $J = 12.1, 6.1$  Hz, 1H, H-13), 3.07 (dt,  $J = 12.0, 6.2$  Hz, 1H, H-13), 2.32 (s, 3H, H-12), 2.25 – 1.99 (bs, 3H, H-16).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 50 °C):**  $\delta_{\text{C}}$  168.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-15), 144.3 (Cq, Car), 134.1 (Cq, Car), 133.5 (Cq, Car), 129.1 (CH, Car), 128.9 (CH, Car), 128.5 (CH, Car), 127.4 (CH, Car), 127.1 (CH, Car), 125.4 (CH, Car), 124.1 (CH, Car), 75.9 (Cq, C-11), 55.5 (CH<sub>2</sub>, C-14), 29.9 (CH<sub>2</sub>, C-13), 27.6 (CH<sub>3</sub>, C-12), 25.4 (CH<sub>3</sub>, C-16).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 272.1104, found 272.1119.

### 1-(2-Methyl-2-(thiophen-2-yl)thiazolidin-3-yl)ethanone (71b)



White solid,  $R_f = 0.12$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 81-83 °C, 500 mg scale reaction (in 5 mL of toluene), 338 mg were isolated, 55% yield.

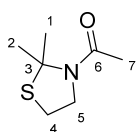
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1638, 1387, 1340, 690.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 50 °C):**  $\delta_{\text{H}}$  7.26 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, H-1), 7.01 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H-3), 6.91 (dd, 1H, H-2), 4.14 (dt,  $J = 11.0, 5.7$  Hz, 1H, H-8), 4.02 (dt,  $J = 10.5, 6.4$  Hz, 1H, H-8), 3.13 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-7), 2.28 (s, 3H, H-6), 2.17 – 1.95 (bs, 3H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 50 °C):**  $\delta_{\text{C}}$  168.8 (Cq<sub>C=O</sub>, C-9), 153.1 (Cq, C-4), 127.4 (CH, C-2), 125.3 (CH, C-3), 124.5 (CH, C-1), 73.0 (Cq, C-5), 55.0 (CH<sub>2</sub>, C-8), 29.8 (CH<sub>2</sub>, C-7), 29.2 (CH<sub>3</sub>, C-6), 25.5 (CH<sub>3</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NOS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 228.0511, found 228.0512.

### 1-(2,2-Dimethylthiazolidin-3-yl)ethan-1-one (72b)



Colorless oil,  $R_f = 0.31$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 500 mg scale reaction (in 5 mL of toluene), 371 mg were isolated, 55% yield.

**Important:** In this case, the starting material is the corresponding *N,S*-acetal hydrochloride.

**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1643, 1390, 1345.

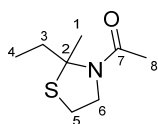
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  3.87 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-4), 2.98 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-3), 2.08 (s, 3H, H-6), 1.82 (s, 6H, H-1, H-2).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  168.1 (C<sub>q</sub>C=O, C-6), 72.3 (C<sub>q</sub>, C-3), 54.0 (CH<sub>2</sub>, C-5), 28.7 (x2 CH<sub>3</sub>, C-1, C-2), 27.9 (CH<sub>2</sub>, C-4), 25.7 (CH<sub>3</sub>, C-7).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NOs [M+H]<sup>+</sup> 160.0791, found 160.0793.

NMR <sup>1</sup>H spectral and IR data are in accordance with those previously reported (*Synthesis*, 1978, 744-746). The description was here completed by HRMS analysis.

### 1-(2-Ethyl-2-methylthiazolidin-3-yl)ethan-1-one (73b)



Colorless oil,  $R_f = 0.20$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 500 mg scale reaction (in 5 mL of toluene), 311 mg were isolated, 47% yield.

**Important:** In this case, the starting material is the corresponding *N,S*-acetal hydrochloride.

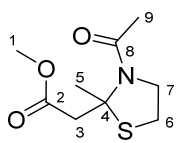
**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1634, 1393, 1347.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  3.85 (dtd,  $J = 16.5, 10.4, 6.1$  Hz, 2H, H-6), 2.93 (pd,  $J = 6.6, 6.1, 5.5, 2.9$  Hz, 2H, H-5), 2.34 (dq,  $J = 14.4, 7.6, 7.1$  Hz, 1H, H-3), 2.08 (s, 3H, H-1), 1.96 (ddt,  $J = 24.5, 14.2, 7.2$  Hz, 1H, H-3), 1.78 (s, 3H, H-8), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-4).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  167.9 (C<sub>q</sub>C=O, C-7), 77.0 (C<sub>q</sub>, C-2), 54.5 (CH<sub>2</sub>, C-6), 32.4 (CH<sub>2</sub>, C-3), 27.9 (CH<sub>2</sub>, C-5), 27.9 (CH<sub>3</sub>, C-1), 25.7 (CH<sub>3</sub>, C-8), 9.9 (CH<sub>3</sub>, C-4).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NOs [M+H]<sup>+</sup> 174.0947, found 174.0957.

### Methyl 2-(3-acetyl-2-methylthiazolidin-2-yl)acetate (74b)



Colorless liquid,  $R_f = 0.41$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 500 mg scale reaction (in 5 mL of toluene), 491 mg were isolated, 80% yield.

IR ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1733, 1642, 1392, 1345, 1179.

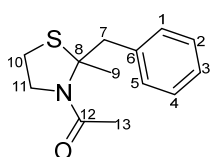
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  3.92 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-7), 3.65 (s, 3H, H-1), 3.59 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, H-3), 3.07 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, H-3), 2.99 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-6), 2.11 (s, 3H, H-5), 1.86 (s, 3H, H-9).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  170.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-2), 168.8 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-8), 71.7 (Cq, C-4), 54.1 ( $\text{CH}_3$ , C-1), 51.6 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 43.1 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 29.0 ( $\text{CH}_3$ , C-5), 28.2 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 25.7 ( $\text{CH}_3$ , C-9).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 218.0845, found 218.0850.

NMR  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectral data are in accordance with those previously reported (*Tetrahedron lett.*, **1998**, 39, 1845-1852). The description was here completed by IR analysis, and HRMS analysis.

### 1-(2-Benzyl-2-methylthiazolidin-3-yl)ethanone (75b)



Colorless oil,  $R_f = 0.39$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 200 mg scale reaction (in 2 mL of toluene), 219 mg were isolated, 89% yield.

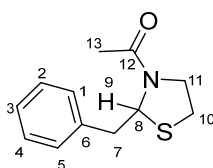
IR ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1645, 1389, 1345, 702.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.28 (m, 5H, Har), 3.88 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H, H-7), 3.70 (td,  $J = 9.2, 6.0$  Hz, 1H, H-11), 3.49 – 3.36 (m, 1H, H-11), 2.97 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H, H-7), 2.56 (ddd,  $J = 10.6, 5.9, 4.2$  Hz, 1H, H-10), 2.11 (s, 3H, H-9), 2.07 – 1.93 (m, 1H, H-10), 1.93 (s, 3H, H-13).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  168.6 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-6), 137.8 (Cq, C-6), 131.0 (x2 CH, C-2, C-4), 127.9 (2x CH, C-1, C-5), 126.7 (CH, C-3), 76.1 (Cq, C-8), 54.3 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 45.3 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.4 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 27.7 ( $\text{CH}_3$ , C-9), 26.0 ( $\text{CH}_3$ , C-13).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 236.1104, found 236.1107.

### 1-(2-Benzylthiazolidin-3-yl)ethanone (76b)



White solid,  $R_f = 0.15$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 75-77 °C, 500 mg scale reaction (in 5 mL of toluene), 434 mg were isolated, 70% yield.

IR ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1630, 1399, 1361, 702.

Major rotamer

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.35 – 7.12 (m, 5H, Har), 5.52 (dd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H, H-9), 3.70 (ddd, *J* = 10.4, 7.6, 6.6 Hz, 1H, H-11), 3.49 (ddd, *J* = 10.7, 6.5, 4.8 Hz, 1H, H-11), 3.17 (dd, *J* = 13.2, 3.3 Hz, 1H, H-7), 3.09 – 2.93 (m, 2H, H-7, H-11), 2.71 (ddd, *J* = 11.3, 7.6, 6.5 Hz, 1H, H-11), 2.10 (s, 3H, H-13).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 168.4 (C<sub>q</sub>C=O, C-12), 137.3 (C<sub>q</sub>, C-6), 130.1 (x2 CH, C-2, C-4), 128.3 (x2 CH, C-1, C-5), 126.8 (CH, C-3), 64.2 (CH, C-8), 50.7 (CH<sub>2</sub>, C-11), 41.9 (CH<sub>2</sub>, C-7), 29.9 (CH<sub>2</sub>, C-10), 23.5 (CH<sub>3</sub>, C-13).

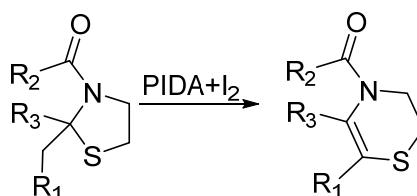
#### Minor rotamer

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.35 – 7.12 (m, 5H, Har), 5.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-9), 4.46 (ddd, *J* = 12.3, 7.2, 5.4 Hz, 1H, H-7), 3.36 (dt, *J* = 12.2, 7.0 Hz, 1H, H-7), 3.09 – 2.93 (m, 2H, H-11), 2.90 – 2.84 (m, 1H, H-10), 2.81 (dd, *J* = 6.6, 4.8 Hz, 1H, H-10), 1.75 (s, 3H, H-13).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 168.6 (C<sub>q</sub>C=O, C-12), 136.8 (C<sub>q</sub>, C-6), 129.6 (x2 CH, C-1, C-5), 128.8 (x2 CH, C-2, C-4), 127.3 (CH, C-3), 64.7 (CH, C-8), 46.6 (CH<sub>2</sub>, C-11), 45.0 (CH<sub>2</sub>, C-7), 29.6 (CH<sub>2</sub>, C-10), 21.9 (CH<sub>3</sub>, C-13).

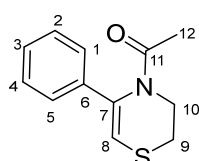
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 222.0947, found 222.0953.

### General procedure for the synthesis of thiazines



To a solution of *N*-acetyl-*N,S*-acetals **65b-76b** (1.0 eq.) in dioxane were added PIDA (1.0 eq.) and I<sub>2</sub> (0.5 eq.). The reaction was stirred at room temperature. The reaction was monitored by <sup>1</sup>H NMR. After full conversions, the reaction was quenched with sodium thiosulfate solution (0.2M) and a dichloromethane extraction was performed (three times). Organic layers were dried on MgSO<sub>4</sub>, and the solvent removed by reduced pressure. Finally, the crude mixture was purified on flash chromatography to provide **65c-76c**.

#### **1-(5-Phenyl-2*H*-1,4-thiazin-4(3*H*)-yl)ethanone (65cA)**



White solid, *R<sub>f</sub>* = 0.42, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 193–195 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 62 mg was isolated, 62% yield.

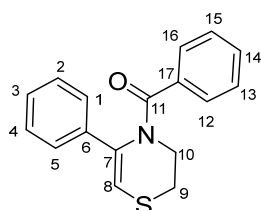
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1664, 1363, 1223, 946, 812, 756, 693.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.40 – 7.26 (m, 5H, Har), 6.15 (s, 1H, H-8), 4.03 – 3.93 (m, 2H, H-10), 3.16 – 3.08 (m, 2H, H-9), 1.70 (s, 3H, H-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.4 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 138.9 (Cq, C-7), 135.9 (Cq, C-6), 129.1 (x2 CH, C-2, C-4), 127.8 (CH, C-3), 124.6 (x2 CH, C-1, C-5), 113.2 (CH, C-8), 40.5 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 28.4 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 24.4 ( $\text{CH}_3$ , C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 220.0791, found 220.0797.

### Phenyl(5-phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)methanone (65cB)



White solid,  $R_f$  = 0.51, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 150-152 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 63 mg was isolated, 63% yield.

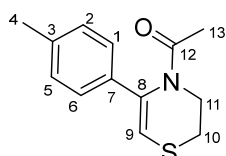
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1635, 1389, 1232, 946, 761, 728, 691.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.37 – 7.28 (m, 2H, Har), 7.20 – 7.07 (m, 3H, Har), 7.06 – 6.85 (m, 5H, Har), 5.96 (s, 1H, H-8), 4.40 – 4.10 (m, 2H, H-10), 3.45 – 3.13 (m, 2H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  170.4 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 139.0 (Cq, Car), 137.2 (Cq, Car), 136.7 (Cq, Car), 130.2 (CH, Car), 128.2 (x2 CH, Car), 127.9 (x2 CH, Car), 127.8 (x2 CH, Car), 127.1 (CH, Car), 125.1 (x2 CH, Car), 110.7 (CH, C-8), 41.5 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 29.4 ( $\text{CH}_2$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 282.0947, found 282.0948.

### 1-(5-(*p*-Tolyl)-2H-1,4-thiazin-4(3H)-yl)ethanone (66c)



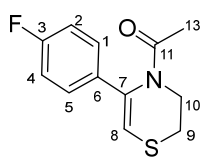
White solid,  $R_f$  = 0.52, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 66-68 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 53 mg was isolated, 53% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1663, 1306, 1220, 945, 806, 773, 697.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.21 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H-1, H-6), 7.15 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H-2, H-5), 6.09 (s, 1H, H-9), 3.97 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H, H-11), 3.97 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H, H-10), 2.34 (s, 3H, H-4), 1.70 (s, 3H, H-13).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.4 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-13), 137.7 (Cq, C-3), 136.2 (Cq, C-7), 136.1 (Cq, C-8), 129.8 (x2 CH, C-2, C-5), 124.6 (x2 CH, C-1, C-6), 112.1 (CH, C-9), 40.6 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 28.4 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 24.4, 21.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 234.0947, found 234.0956.

**1-(5-(4-Fluorophenyl)-2H-1,4-thiazin-4(3H)-yl)ethanone (67c)**

White solid (column chromatography),  $R_f = 0.42$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 45-47°C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 68 mg was isolated, 68% yield.

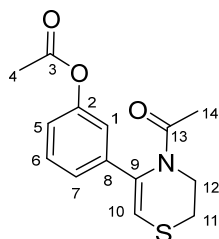
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1658, 1311, 1216, 955, 808, 787, 693.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.30 (dd,  $J = 8.6, 5.4$  Hz, 2H, H-1, H-5), 7.04 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-2, H-4), 6.09 (s, 1H, H-8), 4.05 – 3.90 (m, 2H, H-10), 3.20 – 3.07 (m, 2H, H-9), 1.69 (s, 3H, H-13).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.3 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 162.3 (d,  $J = 247.9$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}}$ , C-3), 135.2 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2xCH, C-1, C-5), 135.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 126.3 (d,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}}$ , C-6), 116.2 (d,  $J = 21.9$  Hz, 2xCH, C-2, C-4), 113.1 (CH, C-8), 40.6 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 28.4 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 24.4 ( $\text{CH}_3$ , C-13).

**$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{F}}$  -113.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FNOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 238.0696, found 238.0711.

**3-(4-Acetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-thiazin-5-yl)phenyl acetate (68c)**

Yellow oil,  $R_f = 0.51$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 59 mg was isolated, 59% yield.

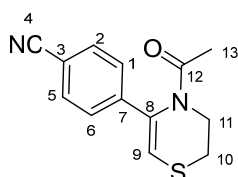
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1762, 1662, 1363, 1200, 927, 796, 731, 696.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.35 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Har), 7.21 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Har), 7.05 – 6.96 (m, 2H, Har), 6.21 (s, 1H, H-10), 3.95 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H,

H-12), 3.11 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H, H-11), 2.29 (s, 3H, H-4), 1.73 (s, 3H, H-14).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.4 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-13), 169.4 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-3), 151.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , Car), 140.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , Car), 134.8 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9), 130.2 (CH, Car), 121.9 (CH, Car), 120.9 (CH, Car), 117.9 (CH, Car), 114.4 (CH, C-10), 40.4 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 28.4 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 24.4 ( $\text{CH}_3$ , C-14), 21.2 ( $\text{CH}_3$ , C-4).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 278.0845, found 278.0862.

**4-(4-Acetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-thiazin-5-yl)benzonitrile (69c)**

Yellow oil,  $R_f = 0.18$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 57 mg was isolated, 57% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2224, 1660, 1374, 1223, 951, 819, 728, 699.

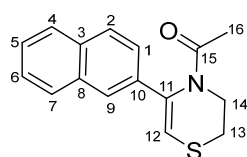
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.6 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-2, H-5), 7.4 (d,  $J =$

7.9 Hz, 2H, H-1, H-6), 6.4 (s, 1H, H-9), 3.9 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H, H-11), 3.1 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H, H-10), 1.7 (s, 3H, H-13).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  170.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 142.9 (Cq, C-7), 133.9 (Cq, C-8), 133.0 (2xCH, C-2, C-5), 124.8 (2xCH, C-1, C-6), 118.6 (Cq, C-4), 117.7 (CH, C-9), 110.9 (Cq, C-3), 40.2 (CH<sub>2</sub>, C-11), 28.2 (CH<sub>2</sub>, C-10), 24.2 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 245.0743, found 245.0763.

### 1-(5-(Naphthalen-2-yl)-2H-1,4-thiazin-4(3H)-yl)ethanone (70c)



White solid,  $R_f = 0.35$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 134-136 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 60 mg was isolated, 60% yield.

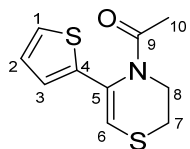
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1660, 1369, 1238, 934, 812, 744, 669.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.88 – 7.78 (m, 3H, Har), 7.77– 7.74 (bs, 1H, Har), 7.54 – 7.41 (m, 3H, Har), 6.30 (s, 1H, H-12), 4.05 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H, H-14), 3.17 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H, H-13), 1.72 (s, 3H, H-16).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.4 (Cq<sub>C=O</sub>, C-15), 136.1 (Cq, Car), 135.9 (Cq, Car), 133.5 (Cq, Car), 132.8 (Cq, Car), 129.0 (CH, Car), 128.1 (CH, Car), 127.8 (CH, Car), 126.8 (CH, Car), 126.2 (CH, Car), 123.0 (CH, Car), 122.7 (CH, Car), 113.9 (CH, C-12), 40.5 (CH<sub>2</sub>, C-14), 28.4 (CH<sub>2</sub>, C-13), 24.4 (CH<sub>3</sub>, C-16).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 270.0947, found 270.0961.

### 1-(5-(Thiophen-2-yl)-2H-1,4-thiazin-4(3H)-yl)ethanone (71c)



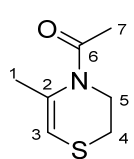
White solid,  $R_f = 0.46$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 133-135 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 53 mg was isolated, 53% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1635, 1366, 1233, 924, 762, 706, 691.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.23 – 1.14 (m, 1H, H-1, H-3), 6.97 (d,  $J = 3.3$  Hz, 2H, H-2), 6.22 (s, 1H, H-6), 3.99–3.89 (m, 2H, H-8), 3.16 – 3.06 (t, 2H, H-7), 1.87 (s, 3H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.6 4 (Cq<sub>C=O</sub>, C-9), 142.8 (Cq, C-4), 130.6 (Cq, C-5), 127.7 (CH, C-3), 124.5 (CH, C-1), 122.6 (CH, C-2), 112.8 (CH, C-6), 40.6 (CH<sub>2</sub>, C-8), 28.4 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.8 (CH<sub>3</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NOS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 226.0355, found 226.0360.

**1-(5-Methyl-2,3-dihydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethan-1-one (72c)**

Yellow solid,  $R_f = 0.32$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 73-75°C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h, 20 mg were isolated, 20% yield.\*

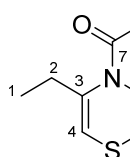
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1652, 1376, 1091, 865, 808.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  5.80 – 5.40 (bs, 1H, H-3), 3.80 – 3.72 (m, 2H, H-5), 3.05 – 2.96 (m, 2H), H-4, 2.12 (s, 3H, H-1), 2.09 (s, 3H, H-7).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  169.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-6), 131.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 110.7 (CH, C-3), 40.7 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 27.5 ( $\text{CH}_2$ , C-4), 23.7 ( $\text{CH}_3$ , C-7), 23.3 ( $\text{CH}_3$ , C-1).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 158.0634, found 158.0634.

Melting point value is in accordance with this previously reported (*Synthesis*, **1978**, *10*, 744-746). The description was here completed by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR and HRMS analyses.

**1-(5-Ethyl-2,3-dihydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethan-1-one (73c)\***

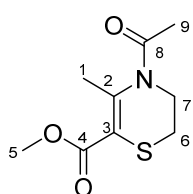
Yellow solid,  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 49-51 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h, 20 mg were isolated, 20% yield. \*This reaction was performed with 2.0 eq of PIDA and 1.0 eq of  $\text{I}_2$ .

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1633, 1413, 1202, 941, 816.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  5.96 – 5.40 (bs, 1H, H-4), 3.74 (dd,  $J = 6.6, 4.5$  Hz, 2H, H-6), 3.02 (dd,  $J = 6.4, 4.5$  Hz, 2H, H-5), 2.54 – 2.35 (bs, 2H, H-2), 2.10 (s, 3H, H-8), 1.05 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, H-1).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  169.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-7), 138.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , c-3), 110.3 (CH, C-4), 41.4 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 29.8 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 27.7 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 23.3 ( $\text{CH}_3$ , C-8), 12.5 ( $\text{CH}_3$ , C-1).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 172.0791, found 172.0798.

**Methyl 4-acetyl-5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-thiazine-6-carboxylate (74c)**

White solid,  $R_f = 0.16$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 79-81 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 34 mg was isolated, 34% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1712, 1655, 1239, 1203, 1187, 870, 770.

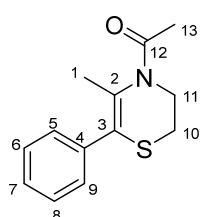


**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  3.78 (s, 3H, H-5), 3.77 – 3.70 (m, 2H, H-7), 3.11 – 3.01 (m, 2H, H-6), 2.42 (s, 3H, H-1), 2.14 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  169.8 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-8), 165.2 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-4), 143.8 (Cq, C-2), 117.1 (Cq, C-3), 52.5 ( $\text{CH}_3$ , C-5), 41.4 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 29.1 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 23.9 ( $\text{CH}_3$ , C-1), 23.8 ( $\text{CH}_3$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  216.0689 found 216.0701.

### 1-(5-Methyl-6-phenyl-2H-1,4-thiazin-4(3H)-yl)ethanone (75c)\*



Orange solid,  $R_f = 0.21$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 92–94 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16 h, 40 mg were isolated, 40% yield.

\*This reaction was performed with 2.0 eq of PIDA and 1.0 eq of  $\text{I}_2$ .

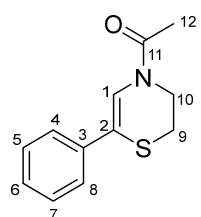
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1656, 1367, 1200, 936, 863, 738, 699.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.40 – 7.31 (m, 5H, Har), 3.93 – 3.82 (m, 2H, H-11), 3.22 – 3.14 (m, 2H, H-10), 2.20 (s, 3H, H-1), 1.95 (s, 3H, H-13).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  170.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 137.8 (Cq, C-3), 129.8 (x2 CH, C-6, C-8), 128.5 (x2 CH, C-5, C-9), 128.4 (CH, C-7), 41.2 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 30.2 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 23.5 ( $\text{CH}_3$ , C-1), 21.5 ( $\text{CH}_3$ , C-13).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  234.0947, found 234.0948.

### 1-(6-Phenyl-2H-1,4-thiazin-4(3H)-yl)ethanone (76c)



Colorless oil,  $R_f = 0.44$  and 0.27 (two spots for two rotamers), eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 300 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 5 h, 211 mg of two rotamers was isolated, 71% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1659, 1608 (2 rotamers), 1388, 1205, 969, 751, 695.

#### Minor product

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.76 (s, 1H, H-1), 7.53 – 7.43 (m, 2H, Har), 7.41 – 7.27 (m, 3H, Har), 4.00 – 3.94 (m, 2H, H-10), 3.16 – 3.11 (m, 2H, H-11), 2.22 (s, 3H, H-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  167.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 138.1 (Cq, Car), 128.6 (2x CH, Car), 127.8 (CH, Car), 126.2 (2x CH, Car), 118.2 (CH, C-1), 116.3 (Cq, C-2), 45.1 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 26.4 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 22.4 ( $\text{CH}_3$ , C-12).

#### Major product

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_{\text{H}}$  7.53 – 7.43 (m, 2H, Har), 7.41 – 7.27 (m, 3H, Har), 6.99 (s, 1H, H-1), 4.13 – 4.06 (m, 2H, H-10), 3.11 – 3.05 (m, 2H, H-9), 2.25 (s, 3H, H-12).

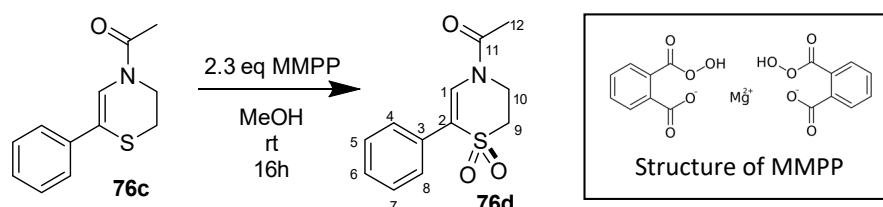
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_{\text{C}}$  168.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 138.2 (Cq, Car), 128.7 (x2 CH, C-5, C-7), 128.1 (CH, C-6), 126.5 (x2 CH, C-4, C-8), 119.5 (CH, C-1), 116.8 (Cq, C-2) 39.6 (CH<sub>2</sub>, C-10), 26.4 (CH<sub>2</sub>, C-9), 21.9 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 220.0791, found 220.0799.

### Applications of our approach

#### 1-(1,1-Dioxido-6-phenyl-2H-1,4-thiazin-4(3H)-yl)ethanone (76d)

**76d** was synthesized by **GP3**.



White solid,  $R_f = 0.44$  eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 8/2), mp = 113-115 °C, 200 mg scale reaction (in 20 mL of methanol), 129 mg were isolated, 56% yield.

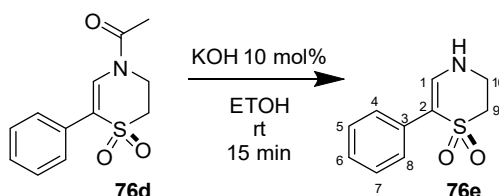
**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1614, 1294, 1283, 1124, 726, 695.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_{\text{H}}$  7.54 – 7.46 (m, 2H, Har), 7.45 – 7.36 (m, 3H, Har), 7.24 – 6.93 (bs, 1H, H-1), 4.72 – 4.18 (m, 2H, H-10), 3.36 – 3.25 (m, 2H, H-9), 2.31 (s, 3H, H-12).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_{\text{C}}$  168.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 131.1 (CH, C-1), 129.7 (Cq, Car), 129.1 (CH, Car), 129.0 (x4 CH, Car), 120.6 (Cq, C-2), 48.8 (CH<sub>2</sub>, C-9), 39.4 (CH<sub>2</sub>, C-10), 21.5 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 252.0698, found 252.0698.

#### 6-Phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-thiazine 1,1-dioxide (76e)



Compound **76d** (50 mg, 0.199 mmol) were dissolved in 2 mL of ethanol, potassium hydroxide (1 mg, 0.020 mmol) was then added. The reaction was monitored by TLC analysis; the mixture was stirred during 15 min at room temperature. The solvent was then evaporated under reduced temperature to get compound **76e** (38 mg, 91% yield).

White solid,  $R_f = 0.23$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 8/2), mp = 144-146 °C, 0.050 g scale reaction (in 2 mL of ethanol), 0.038 g were isolated, 91% yield.

**IR** ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 3372, 1615, 1349, 1251, 1102, 767, 701.

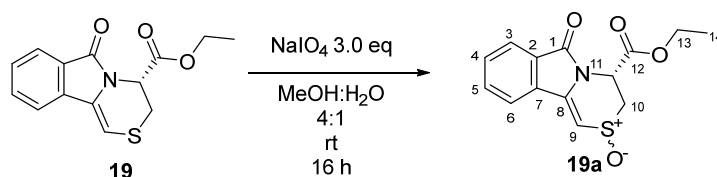
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.49 – 7.42 (m, 2H, Har), 7.31 – 7.28 (m, 2H, Har), 7.31 – 7.28 (m, 1H, Har), 6.81 – 6.72 (bd,  $J = 6.0$  Hz, 1H, H-1), 5.09 – 4.86 (bs, 1H, NH), 3.96 – 3.83 (m, 2H, H-10), 3.32 – 3.20 (m, 2H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  138.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 131.6 (CH, C-1), 128.8 (x2 CH, C-4, C-8), 127.9 (x2 CH, C-5, C-7), 127.3 (CH, C-6), 111.2 (Cq, C-2), 49.2 (CH<sub>2</sub>, C-9), 40.9 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{KNO}_2\text{S}$  [M+K]<sup>+</sup> 248.0142, found 248.0156.

### Ethyl 6-oxo-4,6-dihydro-3H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindole-4-carboxylate 2-oxide (**19a**)

Compound **19** (0.900 g, 3.27 mmol) was dissolved in 60 mL of methanol and 15 mL of water, sodium periodate (2.09 g, 9.82 mmol) was then added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction, the solvent was then evaporated under reduced temperature. The crude compound was then dissolved in 60 mL of dichloromethane and 60 mL of a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$ . The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted twice with 60 mL. The combined organic layers were dried on  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and purification on flash chromatography was done to provide two diastereoisomer compounds **19a** (0.744 g, 78% yield).



The reaction mixture was separated to deliver each diastereoisomer pure which then analysed separately.

$R_f = 0.22$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 8/2),

**IR** ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1711, 1628, 1019, 725, 697.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.91 – 7.83 (m, 1H, H-3), 7.73 – 7.56 (m, 3H, Har), 6.64 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-9), 5.33 (dd,  $J = 5.5, 2.6$  Hz, 1H, H-11), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-13), 4.05 (dt,  $J = 14.4, 2.3$  Hz, 1H, H-10), 2.91 (dd,  $J = 14.4, 5.5$  Hz, 1H, H-10), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-14).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  167.0 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 166.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 139.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 135.1 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 133.4 ( $\text{CH}$ , C-4), 131.9 ( $\text{CH}$ , C-5), 128.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 124.3 ( $\text{CH}$ , C-3), 121.4 ( $\text{CH}$ , C-6), 100.5 ( $\text{CH}$ , C-9), 62.4 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 45.1 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 44.6 ( $\text{CH}$ , C-11), 14.0 ( $\text{CH}_3$ , C-14).

**1 HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  292.0638, found 292.0657.

$[\alpha]_{\text{D}} = -0.72$  (c 0.130 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$R_{\text{f}} = 0.13$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 8/2),

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1721, 1627, 1020, 741, 698.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.87 – 7.81 (m, 1H, H-3), 7.71 – 7.56 (m, 3H, Har), 6.41 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, H-9), 5.17 (dd,  $J = 6.4, 4.2$  Hz, 1H, H-11), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-13), 3.81 – 3.70 (m, 1H, H-10), 3.27 (dd,  $J = 12.7, 4.2$  Hz, 1H, H-10), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-14).

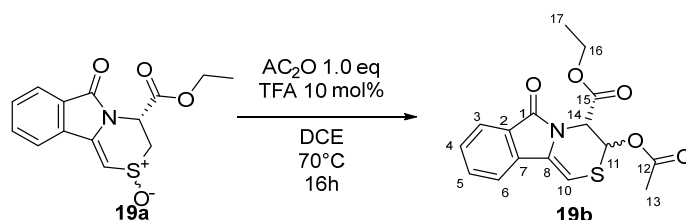
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  167.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 165.6 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 137.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 134.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 133.3 ( $\text{CH}$ , C-4), 131.7 ( $\text{CH}$ , C-5), 128.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 124.2 ( $\text{CH}$ , C-3), 121.2 ( $\text{CH}$ , C-6), 103.6 ( $\text{CH}$ , C-9), 63.0 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 47.9 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 47.6 ( $\text{CH}$ , C-11), 14.1 ( $\text{CH}_3$ , C-14).

**2 HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  292.0638, found 292.0652.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -263.4$  (c 0.214 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Ethyl 3-acetoxy-6-oxo-4,6-dihydro-3H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindole-4-carboxylate (**19b**)

A mixture containing the two diastereoisomers of **19a** (ratio 50:50) (0.100 g, 0.343 mmol) was dissolved in 1 mL of dichloroethane, trifluoroacetic acid (3  $\mu\text{L}$ , 0.039 mmol) and acetic anhydride (32  $\mu\text{L}$ , 0.339 mmol) were then added. The reaction mixture was stirred overnight at 70°C. The solvent was then evaporated under reduced pressure and purification on flash chromatography was performed to get compound **19b** (0.076 g of the mixture containing the two diastereoisomers (ratio (63:27)) were isolated, 67% yield).



Yellow pasty,  $R_{\text{f}} = 0.23$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8).

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1747, 1640 (wide band), 1396, 1198, 808, 750, 663.

Minor product

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.64 – 7.54 (m, 2H, Har), 7.51 – 7.41 (m, 1H, Har), 6.62 (dd, *J* = 3.4, 2.0 Hz, 1H, H-11), 6.10 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-10), 5.48 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-14), 4.35 – 4.16 (m, 2H, H-16), 2.05 (s, 3H, H-13), 1.33 – 1.20 (m, 3H, H-17).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 169.2 (C<sub>qC=O</sub>, C-12), 166.7 (C<sub>qC=O</sub>, C-1), 165.4 (C<sub>qC=O</sub>, C-15), 135.0 (C<sub>q</sub>, Car), 132.5 (CH, Car), 130.0 (C<sub>q</sub>, Car), 129.0 (CH, Car), 127.7 (C<sub>q</sub>, Car), 123.8 (CH, C-3), 119.5 (CH, Car), 94.6 (CH, C-10), 69.0 (CH, C-11), 62.9 (CH<sub>2</sub>, C-16), 55.2 (CH, C-14), 21.1 (CH<sub>3</sub>, C-13), 14.1 (CH<sub>3</sub>, C-17).

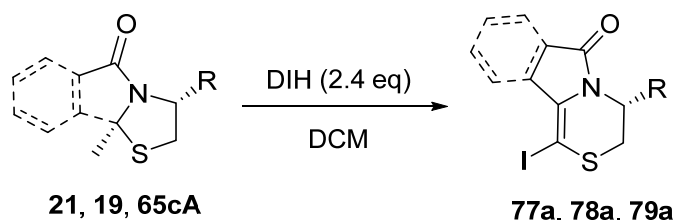
*Minor product*

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.64 – 7.54 (m, 2H, Har), 7.51 – 7.41 (m, 1H, Har), 6.39 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-11), 6.19 (s, 1H, H-10), 5.39 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-14), 4.35 – 4.16 (m, 2H, H-16), 2.17 (s, 3H, H-13), 1.33 – 1.20 (m, 3H, H-17).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 168.9 (C<sub>qC=O</sub>, C-12), 165.8 (C<sub>qC=O</sub>, C-1), 165.4 (C<sub>qC=O</sub>, C-15), 134.9 (C<sub>q</sub>, Car), 132.5 (CH, Car), 130.4 (C<sub>q</sub>, Car), 128.9 (CH, Car), 127.9 (C<sub>q</sub>, Car), 123.7 (CH, C-3), 119.4 (CH, Car), 96.1 (CH, C-10), 69.8 (CH, C-11), 62.3 (CH<sub>2</sub>, C-16), 54.3 (CH, C-14), 20.8 (CH<sub>3</sub>, C-13), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C-17).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 356.0563, found 356.0593.

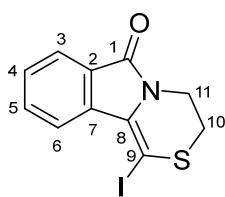
**General procedure to get the iodothiazine compounds 77a, 78a, 79a**



The corresponding *N,S*-acetals **31**, **19** and **65bC** was dissolved in DCM. 2.4 eq of DIH was then added dropwise and the reaction mixture was stirred for 3 hours. An aqueous solution of sodium thiosulfate (0, 2 M) was then added to quench the reaction. After a three times extractions with DCM, the organic layers were collected, dried on MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and purification on chromatography was to get the iodocompounds **76b-78b**.

**1-iodo-3,4-dihydro-6*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-6-one (77a)**

Yellow solid, *R<sub>f</sub>* = 0.60, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 165-167 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dichloromethane), 87 mg was isolated, 54% yield.



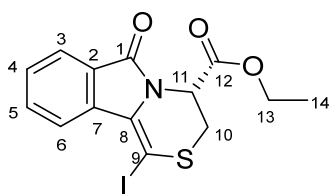
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1666, 1349, 1032, 755, 686.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 7.85 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-3), 7.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-5), 7.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-4), 4.38 – 4.29 (m, 2H, H-11), 3.19 – 3.10 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  165.0 ( $\text{C}_{\text{q}=\text{O}}$ , C-1), 135.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 131.8 (CH, C-3), 130.8 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 129.2 (CH, C-4), 128.8 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 123.5 (CH, C-6), 122.4 (CH, C-3), 61.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9), 39.4 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 31.7 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{INOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 329.9444, found 329.9458.

### ethyl (*R*)-1-iodo-6-oxo-3,4-dihydro-6*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindole-4-carboxylate (78a)



Yellow oil,  $R_f = 0.42$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale reaction (in 3 mL of dichloromethane), 83 mg was isolated, 57% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1743, 1683, 1198, 760, 692.

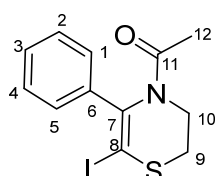
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-6), 7.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.70 – 7.57 (m, 1H, H-5), 7.57 – 7.45 (m, 1H, H-4), 5.74 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-11), 4.24 (qd,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, 2H, H-13), 3.48 (dd,  $J = 13.1, 3.5$  Hz, 1H, H-10), 3.36 (dd,  $J = 13.1, 3.0$  Hz, 1H, H-10), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, H-14).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  167.6 ( $\text{C}_{\text{q}=\text{O}}$ , C-11), 165.1 ( $\text{C}_{\text{q}=\text{O}}$ , C-1), 135.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 132.2 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-5), 130.2 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 129.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-4), 128.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9), 123.9 (CH, C-3), 122.6 (CH, C-6), 62.5 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 60.2 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9), 50.8 (CH, C-11), 33.2 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 14.3 ( $\text{CH}_3$ , C-14).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{INO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 401.9655, found 401.9652.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -295.7$  (c 0.210 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 1-(6-iodo-5-phenyl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-thiazin-4-yl)ethan-1-one (79a)



Yellow solid,  $R_f = 0.68$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 152–154 °C, 70 mg scale reaction (in 2 mL of dichloromethane), 67 mg was isolated, 50% yield.

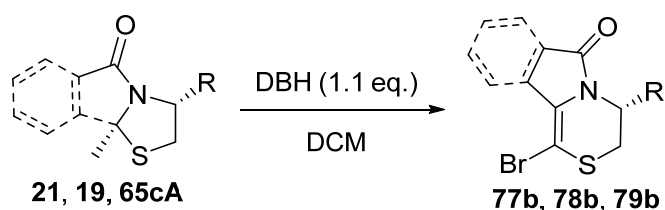
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1663, 1372, 1219, 750, 697.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.43 – 7.28 (m, 5H, Har), 4.17 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H, H-10), 3.26 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H, H-9), 1.59 (s, 3H, H-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  170.6 (Cq  $\text{C}=\text{O}$ , C-11), 139.5 (Cq, C-6), 138.6 (Cq, C-7), 129.5 (x2 CH, C-2, C-4), 128.6 (CH, C-3), 128.2 (x2 CH, C-1, C-5), 79.7 (Cq, C-8), 41.8 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 36.2 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 24.4 ( $\text{CH}_3$ , C-9).

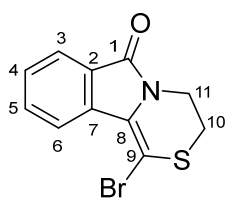
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{INOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 345.9757, found 345.9773.

### General procedure to get the bromothiazine compounds 77b, 78b, 79b



The corresponding *N,S*-acetals **31**, **19** and **65bC** was dissolved in DCM. DBH was then added and the reaction mixture was stirred for 30 min. An aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  saturated was then added to quench the reaction. After a three times extractions with DCM, the organic layers were collected, dried on  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ . The solvent was evaporated and purification on chromatography was performed to get the bromocompounds **77a-79a**.

### **1-Bromo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-6-one (77b)**



Yellow solid,  $R_f = 0.61$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 155-157 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dichloromethane), 121 mg was isolated, 88% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1677, 1352, 1032, 754, 682.

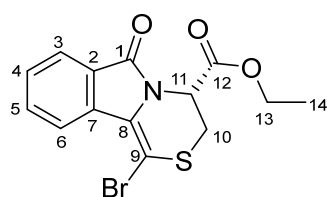
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.44 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 7.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.60 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-5), 7.49 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-4), 4.26 – 4.19 (m, 2H, H-11), 3.26 – 3.18 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.1 (Cq $\text{C}=\text{O}$ , C-1), 134.6 (Cq, C-7), 132.2 (CH, C-5), 129.1 (Cq, C-8), 129.0 (CH, C-4), 128.7 (Cq, C-2), 123.5 (CH, C-3), 123.4 (CH, C-6), 96.8 (Cq, C-9), 39.3 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 30.0 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrNOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 281.9583, found 281.9596.

### **Ethyl (*R*)-1-bromo-6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindole-4-carboxylate (78b)**

Brown oil,  $R_f = 0.66$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 100 mg scale (in 3 mL of dichloromethane), 108 mg was isolated, 85% yield.



IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1747, 1687, 1193, 761, 691.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-6), 7.88 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-3), 7.63 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.51 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H, H-4), 5.60 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-11), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz,

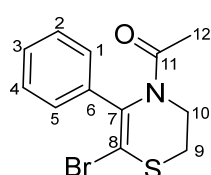
2H, H-13), 3.55 – 3.43 (m, 2H, H-10), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-14).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 165.2 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 134.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 132.6 (CH, C-5), 129.2 (CH, C-4), 128.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 128.2 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 123.8 (CH, C-3), 123.6 (CH, C-6), 95.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9), 62.6 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 50.7 (CH, C-11), 31.6 ( $\text{CH}_2$ , C-10) 14.3 ( $\text{CH}_3$ , C-14).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrNO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 353.9794, found 353.9809.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -177.8$  (c 0.190 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 1-(6-Bromo-5-phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethan-1-one (79b)



Yellow solid,  $R_f = 0.73$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 148–150 °C, 70 mg scale reaction (in 2 mL of dichloromethane), 64 mg was isolated, 55% yield.

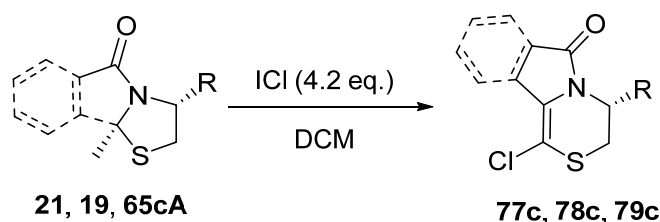
IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1662, 1374, 1219, 779, 705.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.49 – 7.28 (m, 5H, Har), 4.10 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, H-10), 3.31 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H, H-9), 1.61 (s, 3H, H-12).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  170.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 137.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-6), 135.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 129.1 (x2 CH, C-2, C-4), 128.6 (CH, C-3), 128.3 (x2 CH, C-1, C-5), 109.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 41.6 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 34.7 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 24.2 ( $\text{CH}_3$ , C-12).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrNOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 297.9896, found 297.9915.

### General procedure to get the chlorothiazine compounds

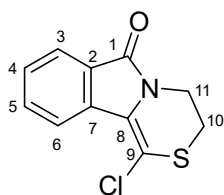


The corresponding *N,S*-acetals **31**, **19** and **65bC** was dissolved in DCM. 4,2 eq of ICl (in a 2.0 M solution of acetic acid) was then added dropwise and the reaction mixture was stirred for 3 hours. An aqueous solution of sodium thiosulfate (0, 2 M) was then added to quench the reaction. After a three times extractions with DCM, the organic layers were collected, dried



on  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ . The solvent was evaporated and purification on chromatography was performed to get the chlorocompounds **77c-79c**.

### 1-Chloro-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (**77c**)



Yellow solid,  $R_f = 0.45$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 158-160 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dichloromethane), 102 mg was isolated, 88% yield.

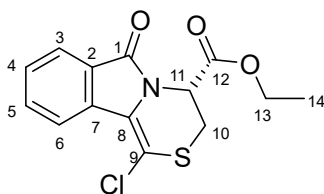
IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1678, 1352, 1034, 751, 685.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.24 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 7.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-3), 7.59 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.47 (td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H, H-4), 4.18 – 4.13 (m, 2H, H-11), 3.26 – 3.20 (m, 2H, H-10).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  165.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 133.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 132.4 (CH, C-5), 128.9 (CH, C-4), 128.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 128.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 123.6 (CH, C-6), 123.5 (CH, C-3), 110.8 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9), 39.2 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 29.0 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClNOS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 238.0088, found 238.0098.

### Ethyl (*R*)-1-chloro-6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindole-4-carboxylate (**78c**)



Yellow oil,  $R_f = 0.64$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 100 mg scale reaction (in 3 mL of dichloromethane), 102 mg was isolated, 91% yield.

IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1747, 1693, 1199, 762, 692.

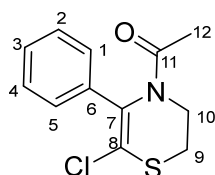
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-6), 7.86 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-3), 7.60 (td,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.48 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H, H-4), 5.50 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-11), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-13), 3.54 (dd,  $J = 13.1, 3.0$  Hz, 1H, H-10), 3.45 (dd,  $J = 13.2, 3.5$  Hz, 1H, H-10), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-14).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.4 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 165.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 134.1 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 132.8 (CH, C-5), 129.0 (CH, C-4), 127.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 127.8 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 123.7 (x2 CH, C-3, C-6), 109.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9), 62.5 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 50.5 (CH, C-11), 30.7 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 14.2 ( $\text{CH}_3$ , C-14).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 310.0299, found 310.0316.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -160.8$  (c 0.260 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 1-(6-Chloro-5-phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethan-1-one (**79c**)



Yellow solid,  $R_f = 0.63$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 151--153°C, 70 mg scale reaction (in 2 mL of dichloromethane), 61 mg was isolated, 54% yield.

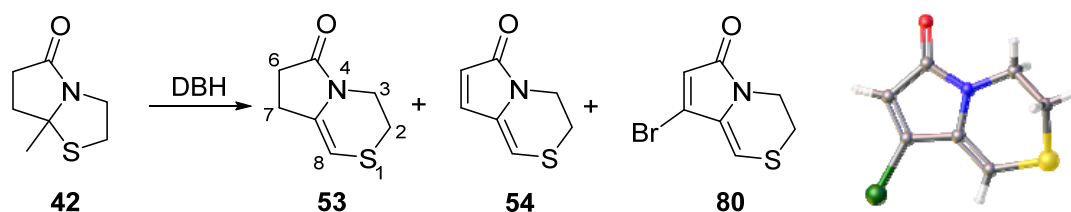
IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1659, 1371, 1218, 775, 705.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.50 – 7.28 (m, 5H, Har), 4.07 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H, H-10), 3.51 – 3.18 (m, 2H, H-9), 1.63 (s, 3H, H-12).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_c$  171.2 ( $\text{C}_{\text{q}=\text{O}}$ , C-11), 136.2 (Cq, C-6), 134.1 (Cq, C-7), 128.8 (x2 CH, C-2, C-4), 128.6 (CH, C-3), 128.5 (x2 CH, C-1, C-5), 121.8 (Cq, C-8), 41.6 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 33.5 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 24.2 ( $\text{CH}_3$ , C-12).

### Synthesis of 3,4-dihydro-6H-pyrrolo[2,1-c][1,4]thiazin-6-one (53) and 8-bromo-3,4-dihydro-6H-pyrrolo[2,1-c][1,4]thiazin-6-one (80)

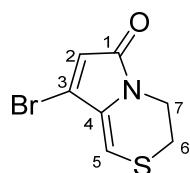
Compound **42** (50 mg, 0.318 mmol) was dissolved in DCM, then DBH (see number of equivalents in the table below) was added and the reaction mixture was stirred during 30 min. After that, a  $\text{NaHCO}_3$  saturated solution was added and a three times extraction with DCM was done. After drying the combined organic layers on  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  and evaporation of solvent, the compounds **42**, **53**, **54** or **80** were recovered after a flash chromatography depending on the number of equivalent of DBH used. The obtained results are mentioned below in the table.



Entrée	Nombre d'éq. de DBH	Temps	Produits <b>42/53/54/80</b> <sup>a</sup> (en %)
1	0,55	30 min	10/26/0/0
2	0,7	30 min	0/39/18/0
3	1,1	30 min	0/4/ 72/12
4	1,4	30 min	0/0/21/41
5	1,6	30 min	0/0/24/56
6	2,0	30 min	Mélange complexe

<sup>a</sup> estimated yield after flash chromatography

### 8-Bromo-3,4-dihydro-6H-pyrrolo[2,1-c][1,4]thiazin-6-one (80)



Yellow solid,  $R_f = 0.56$  eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 127-129 °C.

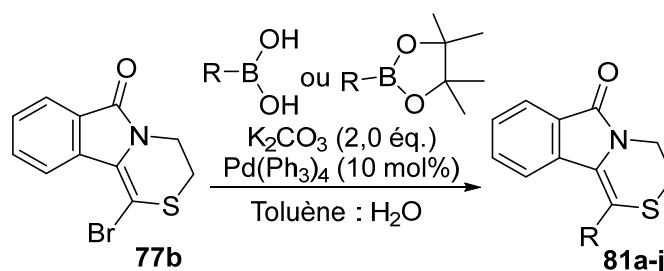
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1699, 1314, 1062, 786.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  6.33 (s, 1H, H-5), 6.26 (s, 1H, H-2), 4.00 – 3.93 (m, 2H, H-7), 3.12 – 3.04 (m, 2H, H-8).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  166.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 133.6 (Cq, C-4), 126.0 (Cq, C-3), 122.0 (CH, C-2), 109.8 (CH, C-5), 38.4 (CH<sub>2</sub>, C-7), 26.4 (CH<sub>2</sub>, C-6).

## Products of Chapter III

### General procedure of thiazino[3,4-*a*]isoindol-6-one (GP5)

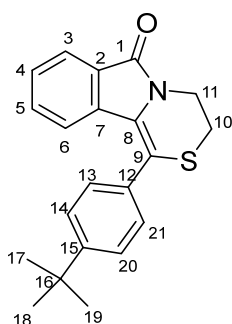


Compound **77a** was dissolved in 1 ml of toluene and 0.1 mL of water. The corresponding boronic acid or boronic ester (1.0 eq.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.0 eq.) and  $\text{Pd(Ph}_3)_4$  (10 mol%) were added under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at  $110^\circ\text{C}$ . The reaction was monitored by NMR  $^1\text{H}$ . After completion of the reaction, purification by flash chromatography was performed to get the compound **81(a-j)**. The reactions were carried out in sealed tubes.

#### 1-Phenyl-3*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-6(4*H*)-one (**39**)=(**81a**)

**81a** is the same compound than **39** already described before.

#### 1-(4-(*Tert*-butyl)phenyl)-3,4-dihydro-6*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-6-one (**81b**)



Yellow solid,  $R_f = 0.63$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp =  $190\text{--}192^\circ\text{C}$ , 50 mg scale reaction, 43 mg was isolated, 72% yield.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1679, 1355, 1296, 976, 760, 694.

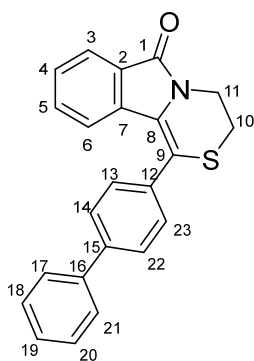
**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.81 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.53 – 7.39 (m, 4H, Har), 7.35 – 7.27 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H, H-4), 7.21 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 6.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-6), 4.38 – 4.16 (m, 2H, H-11), 3.33 –

3.14 (m, 2H, H-10), 1.39 (s, 9H, H-17, H-18, H-19).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.7 (Cq  $\text{C}=\text{O}$ , C-1), 152.8 (Cq, C-12), 134.7 (Cq, C-7), 133.2 (Cq, C-15), 131.4 (CH, C-5), 130.0 (x2 CH, C-13, C-21), 128.4 (Cq, C-2), 127.7 (CH, C-4), 126.6 (Cq, C-8), 126.0 (x2 CH, C-14, C-20), 123.0 (CH, C-3), 122.0 (CH, C-6), 119.9 (Cq, C-9), 39.2 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 35.0 (Cq, C-16), 31.5 (3x  $\text{CH}_3$ , C-17, C-18, C-19), 27.7 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**HRMS (ESI $^+$ ):** Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  336.1417, found 336.1432.

#### 1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-3,4-dihydro-6*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-6-one (**81c**)



Yellow solid,  $R_f = 0.64$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 228-230 °C, 50 mg scale reaction, 59 mg was isolated, 93% yield.

**IR** ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1691, 1357, 1240, 974, 760, 693.

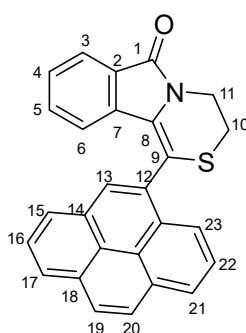
**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.84 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.71 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4H, H-13, H-14, H-22, H-23), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-17, H-21), 7.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-18, H-20), 7.40 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-19), 7.33 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-4), 7.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-5), 6.79 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 4.36

– 4.20 (m, 2H, H-11), 3.34 – 3.19 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.7 (Cq  $\text{C}=\text{O}$ , C-1), 142.2 (Cq, C-15), 140.2 (Cq, C-16), 135.2 (Cq, C-12), 134.6 (Cq, C-8), 131.5 (CH, C-5), 130.9 (x2 CH, C-18, C-20), 129.1 (x2 CH, C-13, C-23), 128.4 (Cq, C-7), 127.9 (Cq, C-2), 127.9 (CH, C-4), 127.6 (x2 CH, C-17, C-21), 127.2 (x2 CH, C-14, C-22), 126.8 (Cq, C-8), 123.1 (CH, C-3), 122.0 (CH, C-6), 119.3 (Cq, C-10), 39.2 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 27.7 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.1104, found 356.1118.

#### 1-(Pyren-4-yl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (81d)



Yellow solid,  $R_f = 0.62$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 279-281 °C, 50 mg scale reaction, 56 mg was isolated, 79% yield.

**IR** ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1678, 1355, 1244, 980, 727, 695.

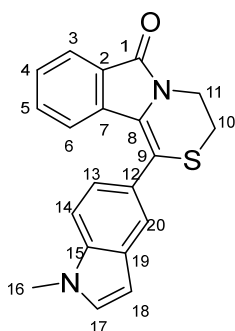
**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.33 – 8.17 (m, 3H, Har), 8.22 – 8.09 (m, 3H, Har), 8.13 – 7.98 (m, 3H, Har), 7.81 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-3), 7.19 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-4), 6.81 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-5), 5.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-

6), 4.44 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H, H-11), 3.43 (q,  $J = 4.6$  Hz, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  166.0 (Cq  $\text{C}=\text{O}$ , C-1), 134.4 (Cq, C-7), 132.2 (Cq, Car), 131.7 (CH, C-5), 131.3 (Cq, Car), 131.1 (Cq, Car), 130.4 (Cq, Car), 130.0 (Cq, Car), 128.8 (Cq, C-8), 128.6 (x2 Cq, Car; CH, Car), 128.4 (CH, Car), 128.4 (Cq, C-2), 127.9 (CH, C-4), 127.4 (CH, Car), 126.5 (CH, Car), 125.8 (CH, Car), 125.8 (CH, Car), 125.3 (Cq, Car), 125.1 (Cq, Car), 124.8 (Cq, Car), 124.4 (CH, Car), 123.0 (CH, C-3), 121.9 (CH, C-6), 116.9 (Cq, C-10), 39.4 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 28.0 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  404.1104, found 404.1119.

#### 1-(1-Methyl-1H-indol-5-yl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (81e)



Yellow solid,  $R_f = 0.27$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 238-240 °C, 50 mg scale reaction, 45 mg was isolated, 55% yield.

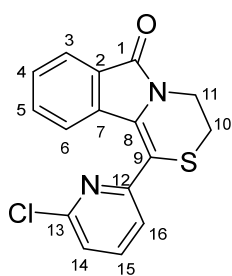
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1671, 1353, 1241, 980, 763, 693.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.85 – 7.78 (m, 2H, H-3, H-20), 7.41 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-14), 7.35 (dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, 1H, H-13), 7.34 – 7.24 (m, 1H, H-4), 7.17 – 7.07 (m, 2H, H-5, H-17), 6.61 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 6.54 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H-18), 4.29 (q,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  165.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 137.2 (Cq, C-15), 134.9 (Cq, C-7), 131.3 (CH, C-5), 130.1 (CH, C-17), 128.8 (Cq, C-15), 128.3 (Cq, C-2), 127.5 (CH, C-4), 127.0 (Cq, C-12), 126.4 (Cq, C-8), 123.8 (CH, C-13), 123.1 (CH, C-20), 122.9 (CH, C-3), 122.1 (CH, C-6), 121.7, 109.8 (CH, C-14), 101.8 (CH, C-18), 39.3 (CH<sub>2</sub>, C-11), 33.2 (CH<sub>3</sub>, C-16), 28.0 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 333.1056, found 333.1072.

#### 1-(6-Chloropyridin-2-yl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (81f)



Yellow solid,  $R_f = 0.54$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 185-187 °C, 50 mg scale reaction, 30 mg was isolated, 54% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1685, 1355, 1237, 973, 767, 696.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.56 (dd,  $J = 4.8, 2.0$  Hz, 1H, H-15), 7.87 – 7.77 (m, 2H, H-3, H-16), 7.43 – 7.33 (m, 2H, H-4, H-14), 7.28 – 7.20 (m, 1H, H-5), 6.28 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-6), 4.36 (ddd,  $J = 13.5, 6.1, 3.7$  Hz, 1H, H-11), 4.19 (ddd,  $J = 13.4, 7.1, 4.0$  Hz, 1H, H-11), 3.37 – 3.20 (m, 2H, H-10).

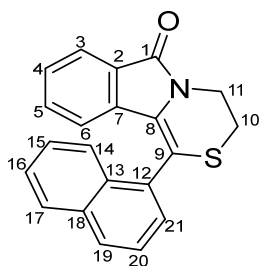
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  165.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 151.8 (Cq, C-12), 150.5 (CH, C-15), 141.2 (CH, C-16), 134.1 (Cq, C-7), 132.1 (CH, C-5), 131.8 (Cq, C-13), 129.0 (Cq, C-8), 128.6 (CH, C-4), 128.4 (Cq, ), 123.4 (CH, C-3), 123.0 (CH, C-14), 121.3 (CH, C-6), 112.4 (Cq, C-9), 39.4 (CH<sub>2</sub>, C-11), 27.5 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 315.0353, found 315.0365.

#### 1-(Naphthalen-1-yl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (81g)

Yellow solid,  $R_f = 0.39$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 175-177 °C, 50 mg scale reaction, 55 mg was isolated, 94% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1694, 1355, 1238, 966, 763, 691.

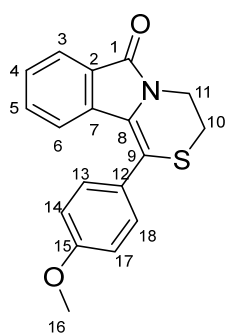


**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.04 – 7.90 (m, 3H, H-14, H-17, H-19), 7.80 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.62 – 7.55 (m, 2H, Har), 7.55 – 7.49 (m, 1H, Har), 7.49 – 7.42 (m, 1H, Har), 7.26 – 7.19 (m, 1H, H-4), 7.03 – 6.93 (m, 1H, H-5), 5.93 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-6), 4.45 (ddd,  $J$  = 13.4, 6.3, 3.7 Hz, 1H, H-11), 4.29 (ddd,  $J$  = 13.4, 7.3, 3.8 Hz, 1H, H-11), 3.47 – 3.26 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  166.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 134.4 (Cq, C-7), 134.0 (Cq, Car), 133.5 (Cq, Car), 131.9 (Cq, Car), 131.7 (CH, C-5), 129.9 (CH, Car), 128.7 (CH, Car), 128.6 (CH, Car), 128.4 (Cq, C-8), 128.3 (Cq, C-2), 127.9 (CH, C-4), 127.1 (CH, Car), 126.7 (CH, Car), 125.9 (CH, Car), 125.2 (CH, Car), 123.0 (CH, C-3), 122.1 (CH, C-6), 116.3 (Cq, C-9), 39.4 (CH<sub>2</sub>, C-9), 27.8 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 330.0947, found 330.096.

#### 1-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (81h)



Yellow solid,  $R_f$  = 0.43, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 182-184 °C, 50 mg scale reaction, 39 mg was isolated, 70% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1698, 1349, 1244, 974, 761, 692.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.81 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.43 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H-13, H-18), 7.31 (td,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H-4), 7.21 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-5), 6.98 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H-14, H-17), 6.71 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-6), 4.29 – 4.19 (m, 2H, H-11), 3.88 (s, 3H, H-16), 3.25 – 3.17 (m, 1H, H-10).

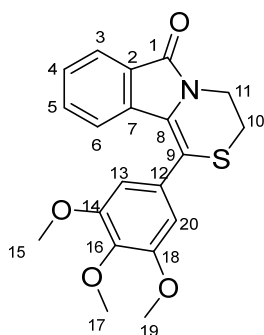
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 160.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-15), 134.6 (Cq, C-7), 131.7 (CH, C-5), 131.4 (x2 CH, C-13, C-18), 128.3 (Cq, C-12), 128.3 (Cq, C-2), 127.7 (CH, C-4), 126.5 (Cq, C-8), 123.0 (CH, C-3), 121.9 (CH, C-6), 119.7 (Cq, C-9), 114.4 (x2 CH, C-14, C-17), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C-16), 39.2 (CH<sub>2</sub>, C-11), 27.7 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 310.0896, found 310.0905.

#### 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (81i)

Yellow solid,  $R_f$  = 0.30, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 153-155 °C, 50 mg scale reaction, 59 mg was isolated, 78% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1676, 1328, 1234, 947, 755, 692.



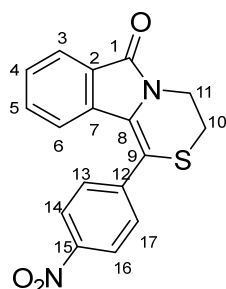
**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.82 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-3), 7.33 (td,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H, H-4), 7.32 – 7.19 (m, 1H, H-5), 6.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-6), 6.74 (s, 2H, H-13, H-20), 4.27 – 4.22 (m, 2H, H-11), 3.94 (s, 3H, H-17), 3.84 (s, 6H, H-15, H-19), 3.25 – 3.20 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 153.7 (Cq, C-15), 139.0 (Cq, C-14, C-18), 134.5 (Cq, C-7), 131.6 (Cq, C-12), 131.5 (CH, C-5), 128.4 (Cq, C-2), 128.0 (CH, C-4), 126.7 (Cq, C-8), 123.1 (CH, C-3), 122.2

(CH, C-6), 119.4 (Cq, C-9), 107.3 (2x CH, C-13, C-20), 61.2 (CH<sub>3</sub>, C-17), 56.4 (2x CH<sub>3</sub>, C-15, C-19), 39.2 (CH<sub>2</sub>, C-9), 27.7 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 370.1108, found 370.1116.

### 1-(4-Nitrophenyl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (81j)



Red solid,  $R_f = 0.45$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 262–264 °C, 50 mg scale reaction (in 60 mL of toluene), 45 mg was isolated, 78% yield.

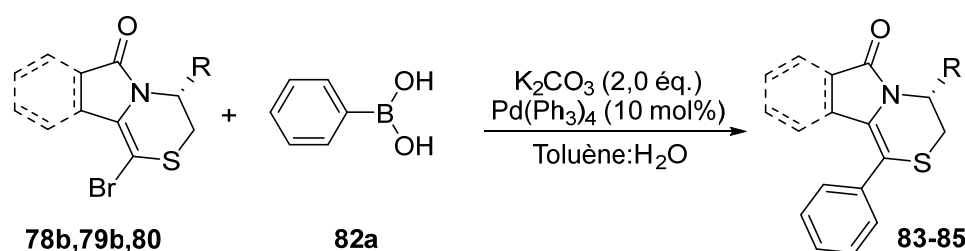
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1688, 1338, 1259, 971, 763, 691.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.34 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-14, H-16), 7.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-3), 7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-13, H-17), 7.38 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-4), 7.27 – 7.21 (m, 1H, H-5), 6.63 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 4.35 – 4.22 (m, 2H, H-11), 3.34 – 3.22 (m, 2H, H-10).

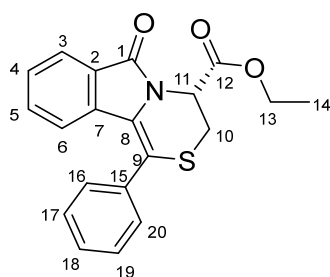
**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 148.4 (Cq, C-15), 143.3 (Cq, C-12), 134.1 (Cq, C-7), 131.8 (2x CH, C-13, C-17), 131.7 (CH, C-5), 128.7 (Cq, C-8), 128.5 (CH, C-4), 127.9 (Cq, C-2), 124.3 (2x CH, C-14, C-16), 123.5 (CH, C-3), 121.7 (CH, C-6), 116.3, 100.1 (Cq, C-9), 39.3 (CH<sub>2</sub>, C-11), 27.6 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 325.0641, found 325.0651.

Compounds **83**, **84**, **85** were synthesized according to GP5 using **78b**, **79b** and **80** as starting materials.





**Ethyl (*R*)-6-oxo-1-phenyl-3,4-dihydro-6*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindole-4-carboxylate (83)**

Yellow solid,  $R_f = 0.61$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 181-183 °C, 50 mg scale reaction in toluene, 30 mg was isolated, 60% yield.

\*This reaction was performed in toluene instead of dioxane.

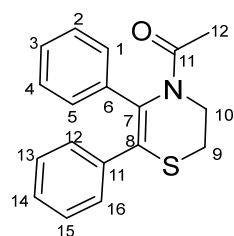
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1740, 1701, 1206, 1018, 748, 698.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  7.84 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.45 (dt,  $J = 15.7, 7.9$  Hz, 5H, Har), 7.33 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-4), 7.25 – 7.18 (m, 1H, H-5), 6.62 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 5.62 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-11), 4.42 – 4.13 (m, 2H, H-13), 3.59 (dd,  $J = 13.0, 3.1$  Hz, 1H, H-10), 3.44 (dd,  $J = 13.0, 3.6$  Hz, 1H, H-10), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-14).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_c$  167.9 (C $_{\text{qC=O}}$ , C-12), 165.9 (C $_{\text{qC=O}}$ , C-1), 135.9 (C $_{\text{q}}$ , C-15), 134.9 (C $_{\text{q}}$ , C-7), 131.8 (CH, C-5), 130.6 (CH, Car), 130.1 (CH, Car), 129.6 (CH, Car), 129.3 (CH, Car), 128.8 (CH, Car), 128.0 (CH, C-4), 128.0 (C $_{\text{q}}$ , Car), 126.2 (C $_{\text{q}}$ , C-8), 123.4 (CH, C-3), 122.1 (CH, C-6), 118.7 (C $_{\text{q}}$ , C-9), 62.3 (CH $_2$ , C-13), 50.6 (CH, C-11), 29.6 (CH $_2$ , C-10), 14.3 (CH $_3$ , C-14).

**HRMS (ESI $^+$ )**: Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$  [M+H] $^+$  352.1002, found 352.1016.

$[\alpha]_D^{25} = -64.2$  (c 0.105 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**1-(5,6-Diphenyl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-thiazin-4-yl)ethan-1-one (84)**

Orange solid,  $R_f = 0.72$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 124-126 °C, 50 mg scale reaction, 46 mg was isolated, 93% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1663, 1371, 691.

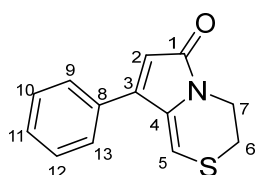
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_H$  7.24 – 7.18 (m, 3H, Har), 7.14 – 7.07 (m, 5H, Har), 7.02 – 6.97 (m, 2H, Har), 4.12 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H, H-10), 3.33 – 3.23 (m, 2H, H-11), 1.64 (s, 3H, H-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_c$  171.6 (C $_{\text{qC=O}}$ , C-1), 138.4 (C $_{\text{q}}$ , Car), 137.9 (C $_{\text{q}}$ , Car), 132.9 (C $_{\text{q}}$ , C-7), 129.7 (x2 CH, Car), 129.0 (x2 CH, Car), 128.4 (x2 CH, Car), 128.2 (x2 CH, Car), 127.9 (CH, Car), 127.3 (CH, Car), 127.0 (C $_{\text{q}}$ , C-8), 40.8 (CH $_2$ , C-10), 31.6 (CH $_2$ , C-9), 24.6 (CH $_3$ , C-12).

**HRMS (ESI $^+$ )**: Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NOS}$  [M+H] $^+$  296.1104, found 296.1115.

**8-Phenyl-3,4-dihydro-6*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]thiazin-6-one (85)**

Light brown solid,  $R_f = 0.44$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 103-105 °C, 50 mg scale reaction, 49 mg was isolated, 99% yield.



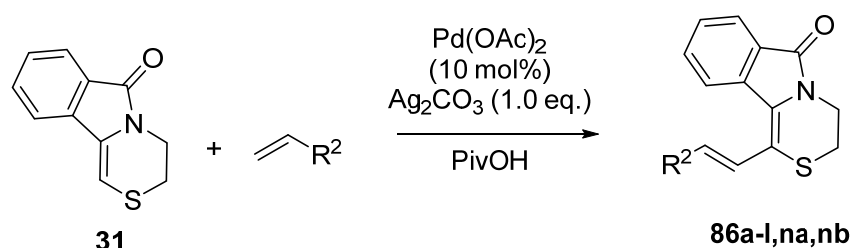
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1665, 1353, 1095, 765, 697.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 – 7.36 (m, 5H, Har), 6.20 (s, 1H, H-5), 6.12 (s, 1H, H-2), 4.10 – 4.00 (m, 2H, H-7), 3.19 – 3.07 (m, 2H, H-6).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  168.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 147.2 (Cq, C-8), 134.0 (Cq, C-3), 131.9 (Cq, C-4), 129.5 (CH, C-11), 129.0 (x2 CH, C-10, C-12), 128.5 (x2 CH, C-9, C-13), 117.6 (CH, C-2), 109.3 (CH, C-5), 38.5 (CH<sub>2</sub>, C-7), 26.2 (CH<sub>2</sub>, C-6).

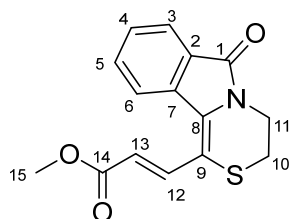
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NOS}$  [M+H]<sup>+</sup> 230.0634, found 230.0640.

### General procedure for the synthesis of thiazino[3,4-a]isoindol-6-one GP6



Thiazine **31**, the corresponding alkene and  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  were dissolved in 1 mL of PivOH previously warmed.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  was then added and the reaction mixture was stirred at 90 °C or 110 °C. The reaction mixture was then purified directly on flash chromatography to get **86(a-l,na,nb)**. The reactions were carried out in sealed tubes.

### **Methyl (*E*)-3-(6-oxo-3,4-dihydro-6*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-1-yl)acrylate (86a)**



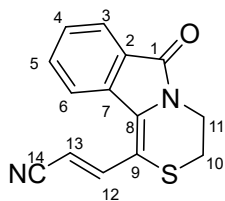
Yellow solid,  $R_f$  = 0.49, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 185-187 °C, 50 mg scale reaction, 63 mg was isolated, 89% yield. (7h, 90 °C)

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1687, 1605, 1568, 1311, 1121, 775, 694.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.28 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H, H-12), 7.85 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H-3, H-6), 7.58 (td,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.46 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-4), 6.32 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H, H-13), 4.20 – 4.09 (m, 2H, H-11), 3.81 (s, 3H, H-15), 3.17 – 3.03 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  167.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-14), 165.8 (Cq, C-1), 138.2 (CH, C-12), 134.0 (Cq, C-7), 133.2 (Cq, C-8), 132.6 (CH, C-5), 129.0 (CH, C-4), 128.4 (Cq, C-2), 124.0 (CH, C-6), 123.7 (CH, C-3), 120.4 (CH, C-13), 114.3 (Cq, C-9), 52.0 (CH<sub>3</sub>, C-15), 40.1 (CH<sub>2</sub>, C-10), 25.7 (CH<sub>2</sub>, C-11).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> 288.0689, found 288.0700.

**(E)-3-(6-Oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-1-yl)acrylonitrile (86b)**

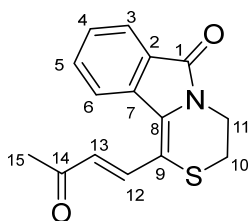
Yellow solid,  $R_f = 0.43$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 214-216 °C, 50 mg scale reaction, 11 mg was isolated, 17% yield. (110°C, 21h)

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 2206, 1731, 1700, 1567, 1291, 1113, 766, 690.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.00 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, H-12), 7.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.81 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-6), 7.66 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-5), 7.54 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-4), 5.83 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, H-13), 4.29 – 4.09 (m, 2H, H-11), 3.23 – 3.07 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 143.4 (CH, C-12), 133.8 (Cq, C-7), 133.7 (CH, C-5), 132.9 (CH, C-4), 129.7 (Cq, C-8), 128.5 (Cq, C-2), 124.2 (CH, C-3), 123.7 (CH, C-6), 118.4 (Cq, CN), 113.1 (Cq, C-9), 98.7 (CH, C-13), 40.3 (CH<sub>2</sub>, C-10), 25.8 (CH<sub>2</sub>, C-11).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 255.0587, found 255.0597.

**(E)-1-(3-Oxobut-1-en-1-yl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (86c)**

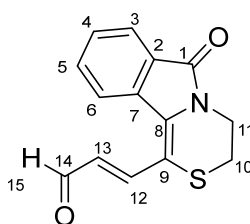
Yellow solid,  $R_f = 0.45$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 201-203 °C, 50 mg scale reaction, 45 mg was isolated, 67% yield. (7h, 90°C)

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1686, 1677, 1357, 1283, 1123, 760, 692.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.23 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, H-12), 7.90 (dd,  $J = 7.8, 4.2$  Hz, 2H, H-3, H-6), 7.64 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.51 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-4), 6.68 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, H-13), 4.29 – 4.11 (m, 2H, H-11), 3.24 – 3.06 (m, 2H, H-10), 2.39 (s, 3H, H-15).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  197.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-14), 165.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 136.2 (CH, C-12), 134.1 (Cq, C-7), 134.0 (Cq, C-8), 132.8 (CH, C-5), 129.2 (CH, C-4), 128.5 (Cq, C-2), 128.2 (CH, C-13), 124.1 (CH, C-6), 123.9 (CH, C-3), 114.7 (Cq, C-9), 40.2 (CH<sub>2</sub>, C-10), 29.4 (CH<sub>2</sub>, C-11), 25.8 (CH<sub>3</sub>, C-15).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 272.0740, found 272.0749.

**(E)-3-(6-Oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-1-yl)acrylaldehyde (86d)**

Yellow solid,  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 259-261 °C, 50 mg scale reaction, 27 mg was isolated, 43% yield. (7h, 90°C)

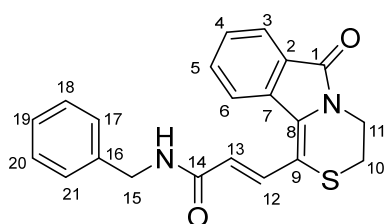
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1682, 1659, 1518, 1319, 1138, 762, 693.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  9.79 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-15), 8.13 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H, H-12), 7.90 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, H-3, H-6), 7.66 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.54 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-4), 6.63 (dd,  $J$  = 15.2, 7.3 Hz, 1H, H-13), 4.25 – 4.12 (m, 2H, H-11), 3.21 – 3.10 (m, 2H, H-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  192.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-14), 165.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 144.5 (CH, C-12), 134.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 134.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 132.8 (CH, C-5), 130.3 (CH, C-13), 129.6 (CH, C-4), 128.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 124.2 (CH, C-6), 123.8 (CH, C-3), 114.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9), 40.3 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 25.7 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  258.0583, found 258.0591.

**(E)-N-Benzyl-3-(6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-1-yl)acrylamide (86e)**



Red solid,  $R_f$  = 0.23, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 208-210 °C, 50 mg scale reaction, 46 mg was isolated, 52% yield. (21h, 110°C)

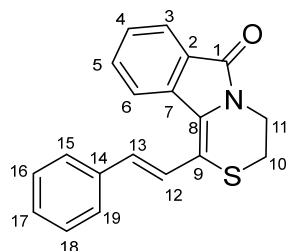
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3299, 1673, 1655, 1543, 1314, 1129, 758, 691.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.39 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H, H-12), 8.03 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H-6), 7.87 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.61 (td,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.48 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-4), 7.40 – 7.27 (m, 5H, Har), 6.36 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H, H-13), 6.06 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, NH), 4.59 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, H-15), 4.24 – 4.11 (m, 2H, H-11), 3.15 – 3.03 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  166.0 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-14), 165.3 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 138.1 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-16), 135.5 (CH, C-12), 134.2 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 132.7 (CH, C-5), 132.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 129.0 (CH, C-4), 128.9 (x2 CH, C-18, C-20), 128.4 (CH, C-19), 128.1 (x2 CH, C-17, C-21), 127.8 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 124.4 (CH, C-6), 123.7 (CH, C-3), 123.2 (CH, C-13), 114.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9), 44.2 ( $\text{CH}_2$ , C-15), 40.1 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 25.9 ( $\text{CH}_2$ , C-11).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  363.1162, found 363.1180.

**(E)-1-Styryl-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (86f)**



Yellow solid,  $R_f$  = 0.52, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 180-182 °C, 50 mg scale reaction, 72 mg was isolated, 95% yield.

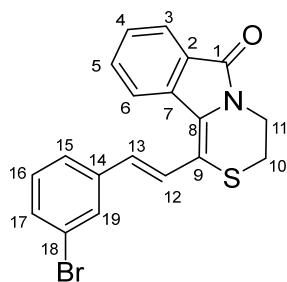
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1671, 1575, 1361, 942, 756, 689.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.90 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.86 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-3), 7.66 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, H-12), 7.62 – 7.56 (m, 1H, H-4), 7.55 – 7.49 (m, 3H, H-5, H-15, H-19), 7.48 – 7.37 (m, 2H, H-16, H-18), 7.35 – 7.29 (m, 1H, H-17), 7.15 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, H-13), 4.28 – 4.13 (m, 2H, H-11), 3.22 – 3.10 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 136.7 (Cq, C-14), 134.5 (Cq, C-7), 133.4 (CH, C-13), 132.0 (CH, C-4), 129.0 (x2 CH, C-16, C-18), 128.6 (CH, C-17), 128.5 (Cq, C-8), 128.4 (Cq, C-2), 128.0 (CH, C-5), 127.0 (x2 CH, C-15, C-19), 123.7 (CH, C-6), 123.3 (CH, C-3), 123.1 (CH, C-12), 118.0 (Cq, C-9), 40.2 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.4 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 306.0947, found 306.0961.

**(E)-1-(3-Bromostyryl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (86g)**



Yellow solid,  $R_f$  = 0.51, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 177-179 °C, 50 mg scale reaction, 90 mg was isolated, 95% yield.

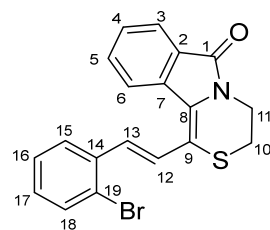
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1696, 1576, 1355, 1156, 755, 690.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.88 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.79 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.64 – 7.56 (m, 3H, H-5, H-17, H-19), 7.47 – 7.37 (m, 3H, H-4, H-12, H-15), 7.26 – 7.19 (m, 1H, H-16), 7.01 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, H-13), 4.24 – 4.12 (m, 2H, H-11), 3.18 – 3.08 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 138.9 (Cq, C-14), 134.3 (Cq, C-7), 132.2 (CH, C-15), 131.6 (CH, C-13), 131.2 (CH, C-4), 130.5 (CH, C-16), 129.7 (CH, C-5), 129.2 (Cq, C-8), 128.4 (Cq, C-2), 128.2 (CH, C-12), 125.4 (CH, C-17), 124.4 (CH, C-19), 123.7 (CH, C-3), 123.3 (CH, C-6), 123.2 (Cq, C-18), 117.3 (Cq, C-9), 40.1 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.3 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrNOS [M+H]<sup>+</sup> 384.0052, found 384.0073.

**(E)-1-(2-Bromostyryl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (86h)**



Yellow solid,  $R_f$  = 0.38, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 204-206 °C, 50 mg scale reaction, 80 mg was isolated, 93% yield.

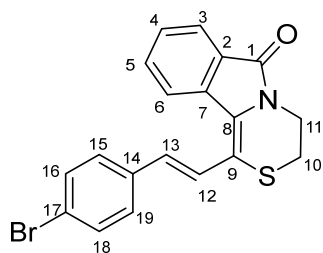
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1674, 1566, 1358, 1129, 751, 687.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.91 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.83 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.69 – 7.55 (m, 4H, Har, H-12), 7.54 – 7.43 (m, 2H, Har, H-13), 7.41 – 7.32 (m, 1H, Har), 7.17 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H, Har), 4.28 – 4.17 (m, 2H, H-11), 3.24 – 3.12 (m, 2H, H-11).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 136.7 (Cq, Car), 134.4 (Cq, Car), 133.5 (CH, Car), 132.1 (CH, Car), 132.0 (CH, Car), 129.6 (CH, Car), 129.3 (Cq, Car), 128.5 (Cq, Car), 128.2 (CH, Car), 127.9 (CH, Car), 127.1 (CH, Car), 125.7 (CH, Car), 124.5 (Cq, Car), 123.8 (CH, Car), 123.3 (CH, Car), 117.9 (Cq, C-9), 40.2 (CH<sub>2</sub>, C-9), 26.4 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 351.0798, found 351.0813.

**(E)-1-(4-Bromostyryl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-6-one (86i)**



Yellow solid,  $R_f = 0.52$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 217-219 °C, 50 mg scale reaction, 87 mg was isolated, 92% yield.

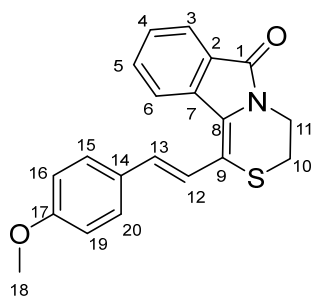
**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1694, 1595, 1360, 1191, 758, 691.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.89 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.80 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 7.69 – 7.53 (m, 2H, H-13, H-5), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-4), 7.45 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-16, H-18), 7.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-15, H-19), 7.04 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, H-12), 4.24 – 4.14 (m, 2H, H-11), 3.20 – 3.09 (m, 2H, H-10).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  165.5 (C<sub>q</sub>=O, C-1), 135.7 (C<sub>q</sub>, C-14), 134.4 (C<sub>q</sub>, C-7), 132.1 (2x CH, C-15, C-19), 132.1 (CH, C-12), 131.9 (CH, C-13), 128.9 (C<sub>q</sub>, C-8), 128.4 (CH, C-5), 128.3 (x2 CH, C-16, C-18), 128.1 (CH, C-4), 123.8 (C<sub>q</sub>, C-2, CH, C-3), 123.2 (CH, C-6), 122.4 (C<sub>q</sub>, C-17), 117.6 (C<sub>q</sub>, C-9), 40.2 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.3 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrNOS [M+H]<sup>+</sup> 384.0052, found 384.0072.

**(E)-1-(4-Methoxystyryl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-6-one (86j)**



White solid,  $R_f = 0.48$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 170-172 °C, 50 mg scale reaction, was isolated, 57% yield.

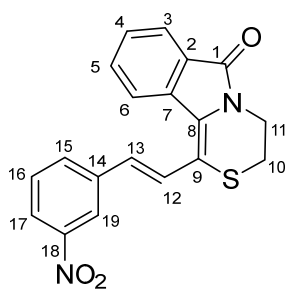
**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1678, 1667, 1335, 1176, 757, 688.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-3), 7.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-6), 7.67 – 7.52 (m, 2H, H-4, H-5), 7.51 – 7.42 (m, 3H, H-16, H-19, H-12), 7.11 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, H-13), 6.94 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-15, H-20), 4.30 – 4.13 (m, 2H, H-11), 3.85 (s, 3H, H-18), 3.24 – 3.06 (m, 2H, H-10).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  165.5 (C<sub>q</sub>=O, C-1), 160.1 (C<sub>q</sub>, C-17), 134.5 (C<sub>q</sub>, C-7), 133.1 (CH, C-13), 132.0 (CH, C-4), 129.6 (C<sub>q</sub>, C-14), 128.4 (x2 CH, C-15, C-20), 128.4 (C<sub>q</sub>, C-2), 127.8 (C<sub>q</sub>, C-8), 127.8 (CH, C-5), 123.7 (CH, C-3), 123.2 (CH, C-6), 121.1 (CH, C-12), 118.5 (C<sub>q</sub>, C-9), 114.5 (x2 CH, C-16, C-19), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C-18), 40.2 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.5 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 336.1053, found 336.1057.

**(E)-1-(3-Nitrostyryl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-6-one (86k)**



Yellow solid,  $R_f = 0.41$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 222-224 °C, 50 mg scale reaction, 71 mg was isolated, 82% yield.

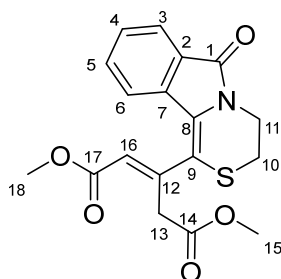
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1673, 1535, 1347, 1128, 758, 689.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.35 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-19), 8.14 (ddd,  $J = 8.2, 2.2, 1.1$  Hz, 1H, H-17), 7.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.87 – 7.73 (m, 3H, H-6, H-15, H-13), 7.64 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.57 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-16), 7.49 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-4), 7.16 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, H-12), 4.33 – 4.11 (m, 2H, H-11), 3.28 – 3.09 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  165.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 149.0 (Cq, C-18), 138.6 (Cq, C-14), 134.3 (Cq, C-7), 132.5 (CH, C-15), 132.4 (CH, C-5), 130.4 (CH, C-12), 130.0 (CH, C-16), 130.0 (Cq, C-8), 128.5 (Cq, C-2), 128.5 (CH, C-4), 126.0 (CH, C-13), 123.9 (CH, C-3), 123.3 (CH, C-6), 122.8 (CH, C-17), 121.4 (CH, C-19), 116.7 (Cq, C-9), 40.2 (CH<sub>2</sub>, C-9), 26.3 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 351.0798, found 351.0813.

#### Dimethyl(*E*)-2-((6-oxo-3,4-dihydro-6*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-1-yl)methylene)succinate (86I)



Orange solid,  $R_f = 0.35$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 137-139 °C, 50 mg scale reaction, 68 mg was isolated, 76% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1734, 1694, 1682, 1346, 1172, 767, 692.

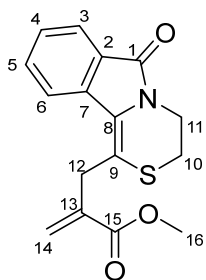
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.84 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-3, H-16), 7.63 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-6), 7.55 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-5), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Hz,

1H, H-4), 4.21 – 4.12 (m, 2H, H-11), 3.87 (s, 3H, H-18), 3.66 (s, 2H, H-13), 3.61 (s, 3H, H-15), 3.19 – 3.08 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  170.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-17), 167.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-14), 165.8 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 136.2 (CH, C-16), 134.1 (Cq, C-7), 132.4 (CH, C-5), 131.4 (Cq, C-12), 129.9 (Cq, C-8), 128.8 (CH, C-4), 128.2 (Cq, C-2), 123.5 (CH, C-3), 123.3 (CH, C-6), 110.8 (Cq, C-9), 52.8 (CH<sub>3</sub>, C-18), 52.2 (CH<sub>3</sub>, C-15), 39.4 (CH<sub>2</sub>, C-11), 34.0 (CH<sub>2</sub>, C-13), 26.6 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 360.0900, found 360.0915.

50 mg scale reaction (in 60 mL of toluene), 7 mg of x, 15 mg of y and 7 mg of the starting material were isolated, 34% yield (2:1).

**Methyl 2-((6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-1-yl)methyl)acrylate (86nb)**

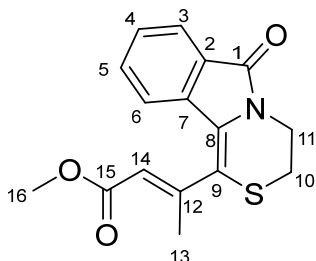
Yellow solid,  $R_f = 0.36$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 98-100 °C, 50 mg scale reaction (in 60 mL of toluene), 7 mg was isolated, 9% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1693, 1631, 1358, 1150, 760, 691.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.56 – 7.47 (m, 2H, H-5, H-6), 7.42 (dq,  $J = 8.0, 4.6$  Hz, 1H, H-4), 6.33 (s, 1H, H-14), 5.67 (s, 1H, H-14), 4.23 – 4.13 (m, 2H, H-12), 3.83 (s, 3H, H-16), 3.74 (t,  $J = 1.8$  Hz, 2H, H-11), 3.18 – 3.09 (m, 2H, H-10).

**$\text{NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  167.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-15), 165.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 135.4 (Cq, C-13), 134.0 (Cq, C-7), 132.2 (CH, C-5), 128.7 (Cq, C-2), 128.4 (Cq, C-8), 128.0 (CH, C-4), 126.6 (CH<sub>2</sub>, C-14), 123.5 (CH, C-3), 122.3 (CH, C-6), 115.7 (Cq, C-9), 52.4 (CH<sub>3</sub>, C-16), 39.4 (CH<sub>2</sub>, C-11), 35.1 (CH<sub>2</sub>, C-12), 27.0 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 302.0845, found 302.0857.

**Methyl (E)-2-methyl-3-(6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-1-yl)acrylate (86na)**

This compound was isolated in mixture with the starting material but the NMR shift concerning it was extracted :

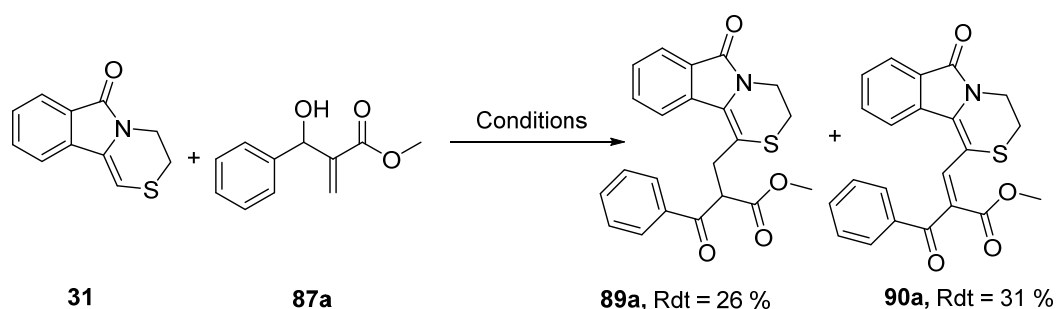
**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.90 – 7.76 (m, 1H, H-3), 7.66 – 7.49 (m, 3H, H-14, Har), 7.48 – 7.39 (m, 1H, Har), 4.28 – 4.11 (m, 2H, H-11), 3.86 (s, 1H, H-16), 3.22 – 3.08 (m, 2H, H-10), 2.04 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, H-13).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  186.5 (Cq, C-12), 168.0 (Cq, C-15), 165.8 (Cq, C-1), 134.4 (Cq, C-7), 133.5 (CH, C-5), 132.3 (CH, C-14), 128.7 (Cq, C-8), 128.5 (CH, C-4), 128.1 (Cq, C-2), 123.3 (CH, C-3), 122.9 (CH, C-6), 112.7 (Cq, C-9), 52.6 (CH<sub>3</sub>, C-16), 39.5 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.7 (CH<sub>2</sub>, C-10), 14.8 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**Applications of the baylis-hillman compound 87.**

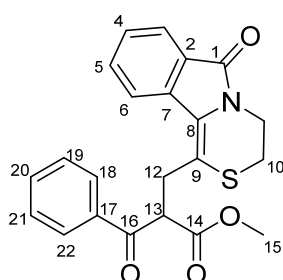
The thiazine **31** (1.0 eq), alkene **87** (1.0 eq) and Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 eq.) were dissolved in 1 mL of PivOH previously warmed. Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) was then added and the reaction mixture was stirred at 90 °C or 110 °C. The reaction mixture was then purified directly on flash chromatography to get **89a** and **90a**.





Conditions : Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 éq.), PivOH

### Methyl 3-oxo-2-((6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-1-yl)methyl)-3-phenylpropanoate (89a)



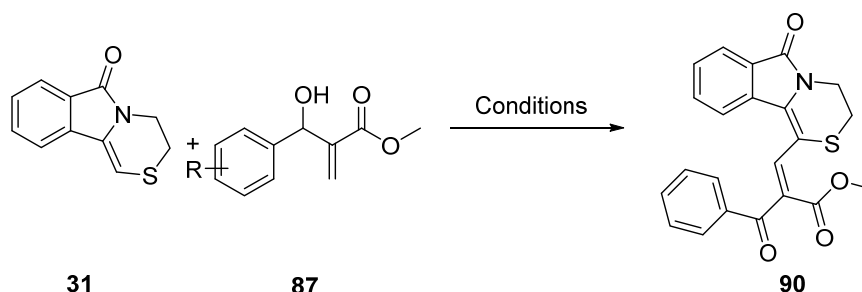
Yellow solid,  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 198-200 °C, 100 mg scale reaction, 51 mg was isolated, 26% yield.

IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1720, 1696, 1665, 1240, 1120, 768, 692.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_H$  7.93 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, Har), 7.89 – 7.83 (m, 2H, Har), 7.60 – 7.53 (m, 2H, Har), 7.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, Har), 4.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-13), 4.03 (ddd,  $J = 7.4, 3.6, 2.4$  Hz, 2H, H-11), 3.63 (s, 3H, H-15), 3.60 – 3.43 (m, 2H, H-12), 3.01 – 2.84 (m, 2H, H-10).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_C$  194.4 (C<sub>q=C=O</sub>, C-16), 169.4 (C<sub>q=C=O</sub>, C-14), 165.4 (C<sub>q=C=O</sub>, C-1), 136.1 (C<sub>q</sub>, C-7), 134.0 (CH, C-5), 132.3 (CH, C-4), 128.9 (2x CH, C-18, C-22), 128.6 (2xCH, C-19, C-21), 128.5 (C<sub>q</sub>, C-2), 128.1 (CH, C-20), 127.9 (C<sub>q</sub>, C-8), 123.5 (CH, C-3), 122.5 (CH, C-6), 116.4 (C<sub>q</sub>, C-9), 52.9 (CH<sub>3</sub>, C-15), 52.7 (CH, C-13), 39.3 (CH<sub>2</sub>, C-11), 32.2 (CH<sub>2</sub>, C-12), 26.5 (CH<sub>2</sub>, C-10).

### General procedure for the product from baylis-Hilman reaction

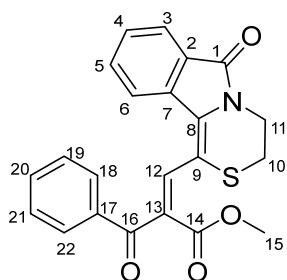


Conditions : Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 éq.), PivOH

The thiazine **31** (1.0 eq), alkene **87a,i,g,k** (3.0 eq) and Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 eq.) were dissolved in 1 mL of PivOH previously warmed. Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) was then added and the reaction mixture

was stirred at 90 °C or 110 °C. The reaction mixture was then purified directly on flash chromatography to get **90a,i,g,k**.

**Methyl 3-oxo-2-((6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-1-yl)methyl)-3-phenylpropanoate (90a)**



Orange solid,  $R_f = 0.31$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 195-197 °C, 56 mg scale reaction, 42 mg was isolated, 57% yield.

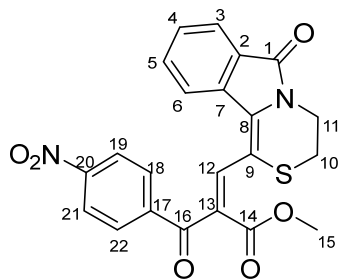
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1724, 1700, 1671, 1261, 1192, 769, 687.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**: 8.49 (s, 1H, H-12), 8.01 – 7.85 (m, 4H, H-3, H-6, H-18, H-22), 7.68 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-4), 7.62 – 7.50 (m, 2H, H-5, H-20), 7.49 – 7.42 (m, 2H, H-19, C-21), 4.11 – 3.98 (m, 2H, H-11), 3.77 (s, 3H, H-15), 2.86 – 2.75 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_c$  194.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-16), (165.9 Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 165.8 (Cq<sub>C=O</sub>, C-14), 137.5 (Cq, C-17), 137.3 (CH, C-12), 134.4 (Cq, C-8), 133.9 (Cq, C-7), 133.8 (CH, C-5), 132.9 (CH, C-4), 132.8 (Cq, C-13), 129.4 (2x CH, C-18, C-22), 129.2 (Cq, C-2), 128.8 (2x CH, C-19, C-21), 128.5 (CH, C-20), 124.4 (CH, C-3), 124.0 (CH, C-6), 111.8 (Cq, C-9), 53.0 (CH<sub>3</sub>, C-15), 40.0 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.3 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 392.0951, found 392.0955.

**Methyl (Z)-2-(4-nitrobenzoyl)-3-(6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-1-yl)acrylate (90i)**



Red solid,  $R_f = 0.26$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 228-230 °C, 50 mg scale reaction, 43 mg was isolated, 40% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1713, 1693, 1665, 1239, 1184, 743, 694.

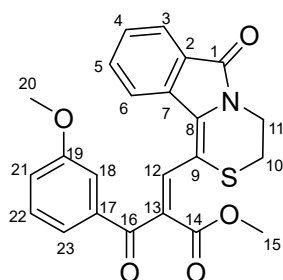
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_H$  8.57 (s, 1H, H-12), 8.33 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-19, H-21), 8.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-18, H-22), 7.93 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-3, H-6), 7.70 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-4), 7.60 – 7.53 (m, 1H, H-5), 4.10 – 4.03 (m, 2H, H-11), 3.78 (s, 3H, H-15), 2.90 – 2.83 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_c$  192.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-16), 165.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 165.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-14), 150.6 (Cq, C-20), 141.9 (Cq, C-17), 138.6 (CH, C-12), 135.6 (Cq, C-8), 133.8 (Cq, C-7), 133.1 (CH, C-5), 131.2 (Cq, C-13), 130.1 (2x CH, C-18, C-22), 129.8 (CH, C-4), 128.5 (Cq, C-2), 124.4 (CH, C-3),

124.2 (CH, C-6), 124.1 (2x CH, C-19, C-21), 110.6 (Cq, C-9), 53.2 (CH<sub>3</sub>, C-15), 40.1 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.3 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 437.0802, found 437.0817.

**Methyl (Z)-2-(3-methoxybenzoyl)-3-(6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-1-yl)-acrylate (90g)**



Red solid, R<sub>f</sub> = 0.37, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 233-235 °C, 50 mg scale reaction, 60 mg was isolated, 58% yield.

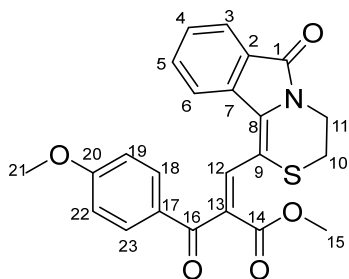
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1724, 1700, 1670, 1241, 1128, 768, 692.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.49 (s, 1H, H-12), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.68 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4), 7.51 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-18), 7.45 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-23), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-22), 7.16 – 7.10 (m, 1H, H-21), 4.10 – 4.01 (m, 2H, H-11), 3.83 (s, 3H, H-20), 3.78 (s, 3H, H-15), 2.89 – 2.79 (m, 2H, H-10).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 193.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-16), 165.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 165.8 (Cq<sub>C=O</sub>, C-14), 160.0 (Cq, C-19), 138.8 (Cq, C-17), 137.2 (CH, C-12), 134.5 (Cq, C-8), 133.9 (Cq, C-7), 132.9 (CH, C-5), 132.8 (Cq, C-13), 129.8 (CH, C-4), 129.4 (CH, C-22), 128.5 (Cq, C-2), 124.4 (CH, C-6), 124.0 (CH, C-3), 122.5 (CH, C-23), 120.7 (CH, C-21), 112.5 (CH, C-18), 111.9 (Cq, C-9), 55.6 (CH<sub>3</sub>, C-20), 53.0 (CH<sub>3</sub>, C-15), 40.0 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.4 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 422.1057, found. 422.1077

**Methyl (Z)-2-(4-methoxybenzoyl)-3-(6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-1-yl)-acrylate (90k)**



Red solid, R<sub>f</sub> = 0.55, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 229-231 °C, 50 mg scale reaction, 45 mg was isolated, 43% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1719, 1701, 1695, 1361, 1242, 765, 691.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.47 (s, 1H, H-12), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.89 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 3H, H-3, H-18, H-23), 7.68 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-4), 6.93

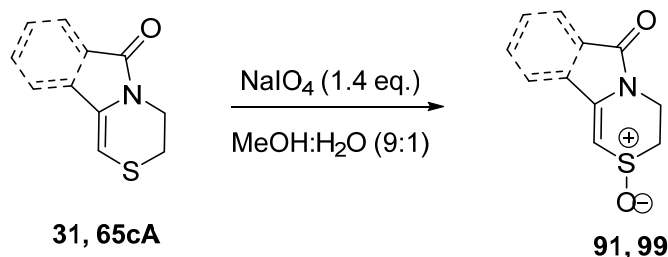
(d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H-19, H-22), 4.08 – 4.01 (m, 2H, H-11), 3.86 (s, 3H, H-21), 3.77 (s, 3H, H-15), 2.89 – 2.78 (m, 2H, H-10).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  192.6 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-16), 166.0 (2x  $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-14, C-1), 164.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-20), 136.7 (CH, C-12), 134.3 (Cq, C-8), 133.9 (Cq, C-7), 132.9 (Cq, C-13), 132.9 (CH, C-5), 131.6 (2 x CH, C-18, C-23), 130.8 (Cq, C-17), 129.3 (CH, C-4), 128.5 (Cq, C-2), 124.4 (CH, C-6), 123.9 (CH, C-3), 114.1 (2x CH, C-19, C-20), 112.1 (Cq, C-9), 55.7 ( $\text{CH}_3$ , C-21), 53.0 ( $\text{CH}_3$ , C-15), 40.0 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 26.4 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

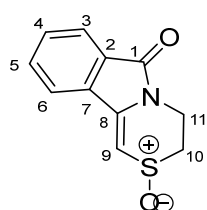
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.1057, found 422.1071

In order to expand the scope of the CH-fonctionnalisation reaction, **91**, **92**, **99** and **100** were synthesized.

**GP2** was applied on **31** and **65cA** to get **91** and **99**.



### 3,4-Dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one 2-oxide (**91**)



Yellow solid,  $R_f = 0.11$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 8/2), mp = 229–231 °C, 500 mg scale reaction, 427 mg was isolated, 79% yield.

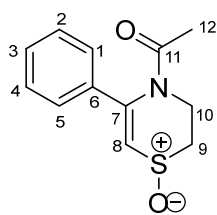
**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1704, 1412, 1245, 1040, 953, 748.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.9 (dd,  $J = 6.1, 2.0$  Hz, 1H, H-3), 7.7 – 7.6 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 6.6 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-9), 4.6 (dt,  $J = 14.1, 3.7$  Hz, 1H, H-11), 4.1 (td,  $J = 13.7, 2.7$  Hz, 1H, H-11), 3.4 – 3.2 (m, 1H, H-10), 2.8 (td,  $J = 13.7, 4.0$  Hz, 1H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 140.6 (Cq, C-8), 134.9 (Cq, C-7), 133.1 (CH, C-4), 131.9 (CH, C-5), 129.0 (Cq, C-2), 124.2 (CH, C-3), 121.1 (CH, C-6), 100.6 (CH, C-9), 44.0 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 28.9 ( $\text{CH}_2$ , C-11).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  220.0427, found 220.0443.

### 1-(1-Oxido-5-phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethan-1-one (**99**)



White solid,  $R_f = 0.11$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 8/2), mp = 111-113 °C, 100 mg scale reaction, 80 mg was isolated, 54% yield.

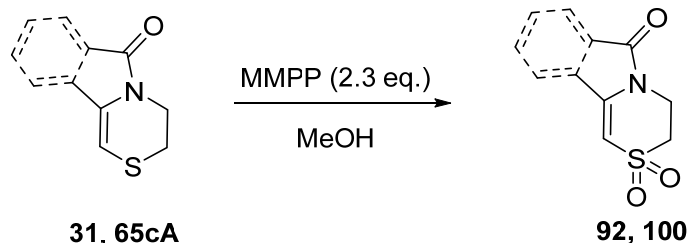
**IR** ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1681, 1031, 760, 697.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.50 – 7.38 (m, 5H, Har), 6.24 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H-8), 5.14 (dt,  $J = 13.4, 3.4$  Hz, 1H, H-10), 3.38 (td,  $J = 13.2, 1.9$  Hz, 1H, H-10), 3.20 (ddt,  $J = 14.5, 4.0, 2.1$  Hz, 1H, H-9), 2.92 (ddd,  $J = 14.5, 12.9, 3.1$  Hz, 1H, H-9), 1.67 (s, 3H, H-12).

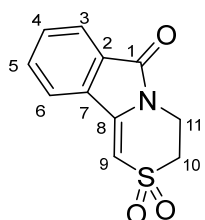
**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  170.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 145.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 137.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-6), 130.8 (CH, C-3), 129.5 ( $\times 2\text{CH}$ , C-2, C-4), 127.1 ( $\times 2\text{CH}$ , C-1, C-5), 116.2 (CH, C-8), 50.1 ( $\text{CH}_3$ , C-12), 35.0 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 25.7 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  236.0740, found 236.0749.

**GP3** was applied on **31**, **65cA** to get **92** and **100**.



### 3,4-Dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one 2,2-dioxide (92)



Yellow solid,  $R_f = 0.74$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 8/2), mp = 229-231 °C, 200 mg scale reaction, 126 mg was isolated, 54% yield.

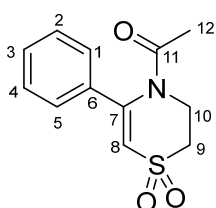
**IR** ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1714, 1350, 1114, 725, 682.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.94 – 7.85 (m, 1H, H-3), 7.73 – 7.61 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 6.38 (s, 1H, H-9), 4.50 – 4.36 (m, 2H, H-11), 3.40 (dd,  $J = 7.4, 5.0$  Hz, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  165.3 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 142.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 133.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 133.5 (CH, Car), 132.5 (CH, Car), 128.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 124.6 (CH, C-3), 121.4 (CH, Car), 102.4 (CH, C-9), 49.0 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 37.1 ( $\text{CH}_2$ , C-11).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  236.0376, found 236.0388.

### 1-(1,1-Dioxido-5-phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethan-1-one (100)



White solid,  $R_f = 0.66$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 8/2), mp = 141-143 °C, 100 mg scale reaction, 99 mg was isolated, 79% yield.

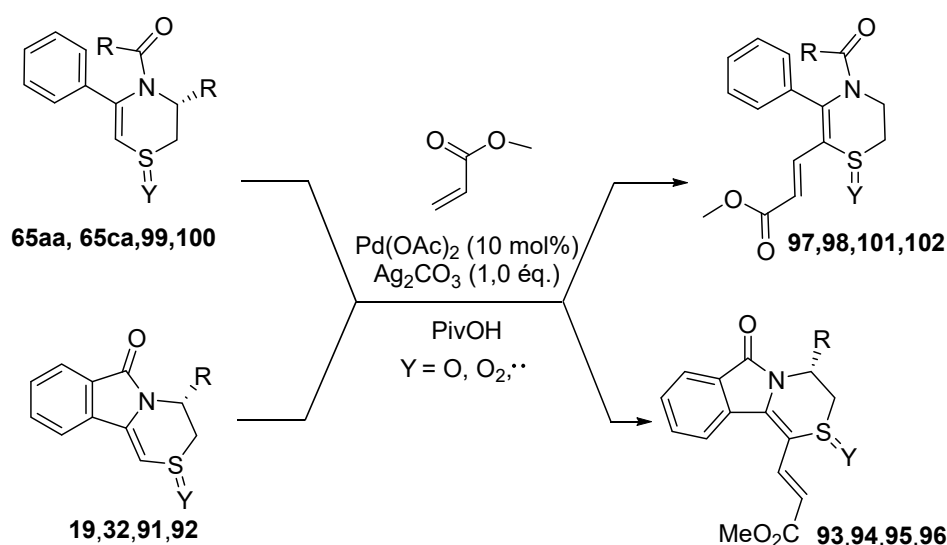
**IR** ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1673, 1346, 1116, 767, 704.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.51 – 7.39 (m, 5H, Har), 6.02 (s, 1H, H-8), 4.60 – 4.50 (m, 2H, H-10), 3.50 – 3.40 (m, 2H, H-11), 1.66 (s, 3H, H-12).

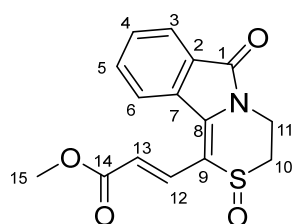
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  170.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 147.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 135.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-6), 131.4 ( $\text{CH}$ , C-3), 129.7 (x2  $\text{CH}$ , C-2, C-4), 126.9 (x2  $\text{CH}$ , C-1, C-5), 114.4 ( $\text{CH}$ , C-8), 54.1 ( $\text{CH}_3$ , C-12), 43.8 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 25.5 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 274.0508, found 274.0524.

GP6 was then applied to **19**, **33a**, **65cA**, **65cB**, **99**, **100** to get compounds **95-98**, **101** and **102**.



### Methyl (*E*)-3-(2-oxido-6-oxo-3,4-dihydro-6*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-1-yl)acrylate (**93**)



Yellow solid,  $R_f = 0.26$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 9/1), mp = 217-219 °C, 50 mg scale reaction, 69 mg was isolated, 99% yield.

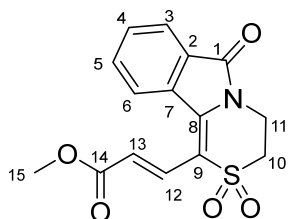
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1699, 1717, 1568, 1313, 1167, 1039, 772, 692.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.27 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, H-12), 7.94 (dd,  $J = 11.5, 7.4$  Hz, 2H, H-3, H-6), 7.73 – 7.60 (m, 2H, H-4, H-5), 6.74 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, H-13), 4.64 (dt,  $J = 14.1, 3.5$  Hz, 1H, H-11), 4.06 (td,  $J = 13.9, 2.5$  Hz, 1H, H-11), 3.83 (s, 3H, H-15), 3.43 (dt,  $J = 14.0, 3.4, 2.3, 1.0$  Hz, 1H, H-10), 2.77 (td,  $J = 13.9, 3.9$  Hz, 1H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  167.0 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-14), 165.6 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 139.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 136.5 ( $\text{CH}$ , C-12), 134.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 133.6 ( $\text{CH}$ , C-5), 131.9 ( $\text{CH}$ , C-4), 129.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 125.8 ( $\text{CH}$ , C-6), 124.8 ( $\text{CH}$ , C-3), 120.5 ( $\text{CH}$ , C-13), 116.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9), 52.2 ( $\text{CH}_3$ , C-15), 43.2 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 28.4 ( $\text{CH}_2$ , C-11).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 304.0638, found 304.0638.

**Methyl (E)-3-(2,2-dioxido-6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-1-yl)acrylate (94)**



Yellow solid,  $R_f = 0.35$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 259-261 °C, 50 mg scale reaction, 69 mg was isolated, 67% yield.

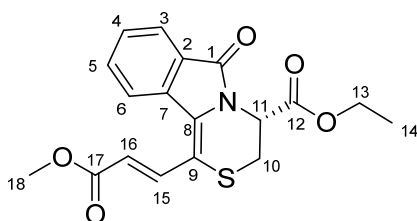
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1731, 1708, 1568, 1321, 1289, 1175, 1109, 754, 685.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.02 – 7.91 (m, 3H, H-12, H-3, H-6), 7.77 – 7.65 (m, 2H, H-4, H-5), 6.92 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, H-13), 4.46 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-11), 3.84 (s, 3H, H-15), 3.50 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  167.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-14), 165.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 140.8 (Cq, C-8), 134.0 (CH, C-5), 133.5 (Cq, C-7), 132.3 (CH, C-4), 129.9 (CH, C-3), 129.1 (Cq, C-2), 126.2 (CH, C-12), 125.1 (CH, C-13), 124.7 (CH, C-6), 116.9 (Cq, C-9), 52.3 (CH<sub>3</sub>, C-15), 49.3 (CH<sub>2</sub>, C-10), 36.7 (CH<sub>2</sub>, C-11).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 320.0587, found 320.0607.

**Ethyl (R,E)-1-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindole-4-carboxylate (95)**



Yellow solid,  $R_f = 0.51$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 150-152 °C, 50 mg scale reaction, 46 mg was isolated, 71% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1731, 1709, 1707, 1568, 1303, 1291, 1109, 754, 692.

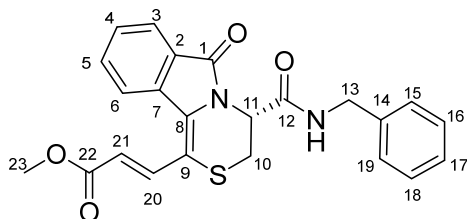
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.32 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, H-15), 7.92 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-3, H-6), 7.65 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-5), 7.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-4), 6.33 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, H-16), 5.54 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H, H-11), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-13), 3.82 (s, 3H, H-18), 3.57 (dd,  $J = 13.2, 3.0$  Hz, 1H, H-10), 3.25 (dd,  $J = 13.2, 3.5$  Hz, 1H, H-10), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-14).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  167.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-17), 167.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 165.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 138.1 (CH, C-15), 134.4 (Cq, C-7), 133.1 (CH, C-5), 132.6 (Cq, C-8), 129.3 (CH, C-4), 128.1 (Cq, C-2), 124.2 (CH, C-3), 124.2 (CH, C-6), 120.8 (CH, C-16), 113.6 (Cq, C-9), 62.5 (CH<sub>2</sub>, C-13), 52.1 (CH<sub>3</sub>, C-18), 51.4 (CH, C-11), 27.8 (CH<sub>2</sub>, C-10), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C-14).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 360.0900, found 360.0915.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -157.8$  (c 0.180 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Methyl (R,E)-3-(4-(benzylcarbamoyl)-6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-1-yl)-acrylate (96)**



White solid,  $R_f = 0.23$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 157-159 °C, 50 mg scale reaction, 68 mg was isolated, 67% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3372, 1697, 1686, 1671, 1528, 1296, 1110, 764, 696.

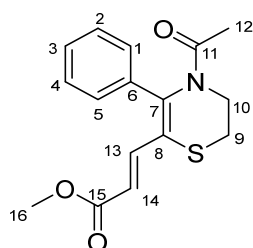
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.23 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, H-20), 7.87 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-3, H-6), 7.64 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.49 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-4), 7.28 – 7.14 (m, 5H, Har), 6.46 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H, NH), 6.37 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, H-21), 5.52 – 5.32 (m, 1H, H-11), 4.49 (dd,  $J = 15.2, 6.1$  Hz, 1H, H-13), 4.38 (dd,  $J = 15.2, 5.8$  Hz, 1H, H-13), 3.79 (s, 3H, H-23), 3.73 (dd,  $J = 10.7, 2.4$  Hz, 1H, H-10), 3.09 (dd,  $J = 13.0, 3.7$  Hz, 1H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  167.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 167.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-22), 166.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 137.7 (CH, C-20), 137.6 (Cq, C-14), 134.3 (Cq, C-7), 133.5 (CH, C-5), 131.6 (Cq, C-8), 129.4 (x2 CH, C-16, C-18), 128.7 (CH, C-4), 127.6 (Cq, C-2), 127.5 (CH, C-17), 127.4 (x2 CH, C-15, C-19), 124.2 (CH, C-3), 124.2 (CH, C-6), 121.7 (CH, C-21), 116.4 (Cq, C-9), 53.0 (CH, C-11), 52.1 (CH<sub>3</sub>, C-23), 43.8 (CH<sub>2</sub>, C-13), 28.0 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 421.1217, found 421.1233.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -282.0$  (c 0.255 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Methyl (E)-3-(4-acetyl-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-thiazin-6-yl)acrylate (97)**



Beige solid,  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 124-126 °C, 50 mg scale reaction, 14 mg (+ 14 mg SM) was isolated, 39% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1703, 1669, 1534, 1339, 1145, 755, 700.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.56 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-14), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 6.18 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, H-12), 4.11 – 4.04 (m, 2H, H-10), 3.72 (s, 3H, H-16), 3.24 (dd,  $J = 6.5, 4.3$  Hz, 2H, H-9), 1.56 (s, 3H, H-11).

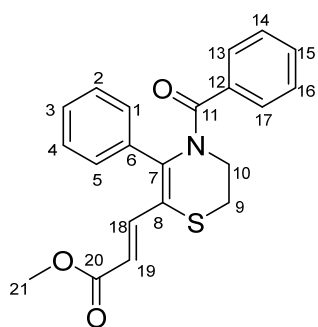
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 167.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-15), 141.9 (CH, C-13), 141.7 (Cq, C-6), 137.1 (Cq, C-7), 129.9 (x2 CH, C-2, C-4), 129.5 (CH, C-3), 129.0 (x2 CH, C-1, C-5),



121.0 (Cq, C-8), 118.7 (CH, C-12), 51.8 (CH<sub>3</sub>, C-16), 40.9 (CH<sub>2</sub>, C-10), 30.3 (CH<sub>2</sub>, C-9), 25.0 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 304.1004, found 304.1016.

### Methyl (*E*)-3-(4-benzoyl-5-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-6-yl)acrylate (**98**)



Orange solid, *R<sub>f</sub>* = 0.65, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 115-117 °C, 50 mg scale reaction, 15 mg (+ 16 mg SM) was isolated, 37% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1708, 1657, 1541, 1347, 1120, 754, 695.

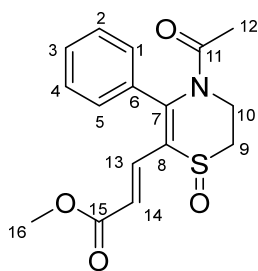
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-18), 7.19 (ddd, *J* = 8.8, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 7H, Har), 6.84 – 6.78

(m, 2H, Har), 6.17 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-19), 4.27 (t, 2H, H-10), 3.68 (s, 3H, H-21), 3.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 171.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 167.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 144.0 (Cq, C-7), 141.6 (CH, C-18), 137.1 (Cq, C-6), 137.1 (Cq, C-12), 130.5 (CH, C-15), 129.8 (x2 CH, C-2, C-4), 128.4 (CH, C-3), 128.1 (x2 CH, C-14, C-16), 128.0 (x2 CH, C-1, C-5), 127.6 (x2 CH, C-13, C-17), 119.2 (Cq, C-8), 118.0 (CH, C-19), 51.7 (CH<sub>3</sub>, C-21), 42.2 (CH<sub>2</sub>, C-10), 31.0 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 365.1086, found 366.1171.

### Methyl (*E*)-3-(4-acetyl-1-oxido-5-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-6-yl)acrylate (**101**)



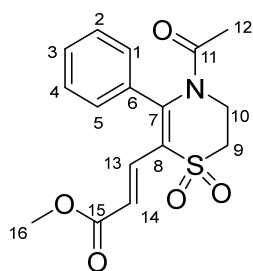
Color sand solid, *R<sub>f</sub>* = 0.12, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 9/1), mp = 203-205 °C, 50 mg scale reaction, 29 mg (+12 mg SM) was isolated, 57% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1685, 1608, 1526, 1319, 1141, 1048, 801, 703.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.56 – 7.48 (m, 3H, Har, H-13), 7.40 – 7.35 (m, 2H, Har), 7.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, Har), 6.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-12), 4.95 (dt, *J* = 13.5, 3.8 Hz, 1H, H-10), 3.83 – 3.76 (m, 1H, H-10), 3.73 (s, 3H, H-16), 3.41 (dt, *J* = 14.4, 3.1 Hz, 1H, H-9), 2.91 (ddd, *J* = 14.0, 12.1, 3.6 Hz, 1H, H-9), 1.59 (s, 3H, H-12).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 171.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 166.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 147.3 (Cq, C-6), 138.8 (CH, C-3), 135.6 (Cq, C-7), 131.4 (CH, C-13), 130.3 (x2 CH, C-2, C-4), 129.4 (x2 CH, C-1, C-5), 125.2 (Cq, C-8), 119.5 (CH, C-14), 51.8 (CH<sub>3</sub>, C-16), 49.0 (CH<sub>2</sub>, C-9), 35.4 (CH<sub>2</sub>, C-10), 25.9 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 320.0951, found 320.0972.

**Methyl (*E*)-3-(4-acetyl-1,1-dioxido-5-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-6-yl)acrylate (102)**

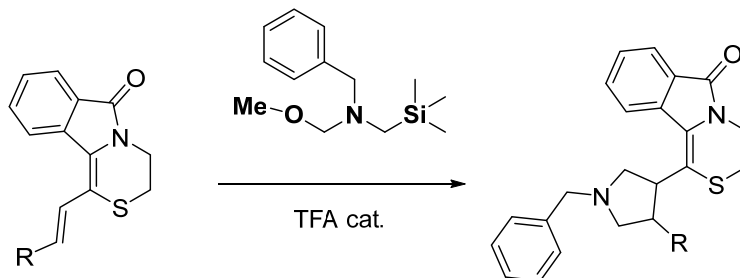
White solid,  $R_f = 0.12$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 189-191 °C, 50 mg scale reaction, 45 mg (1:0.4 SM) was isolated, 64% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1718, 1686, 1535, 1329, 1120, 767, 704.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.56 – 7.43 (m, 3H, Har), 7.36 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, Har), 7.03 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, H-13), 6.75 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, H-14), 4.68 – 4.50 (m, 2H, H-10), 3.70 (s, 3H, H-16), 3.61 – 3.50 (m, 2H, H-9), 1.54 (s, 3H, H-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  171.2 ( $\text{C}_{\text{q}=\text{O}}$ , C-11), 166.9 ( $\text{C}_{\text{q}=\text{O}}$ , C-15), 148.1 (Cq, C-6), 134.3 (Cq, C-7), 133.1 (CH, C-13), 132.1 (CH, C-3), 130.4 (2x CH, C-2, C-4), 129.6 (2x CH, C-1, C-5), 122.4 (CH, C-14), 114.4 (Cq, C-8), 55.5 ( $\text{CH}_3$ , C-16), 51.9 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 43.4 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 25.6 ( $\text{CH}_3$ , C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  336.0900, found 336.092.

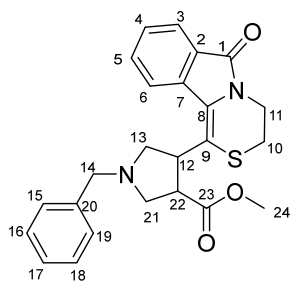
**General procedure for the synthesis of pyrrolidin-3-yl)-3,4-dihydro-6*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-6-one**

The thiazino [3,4-*a*]isoindol-6-one was dissolved in DCM. TFA (0.2 M) and the dipole was added dropwise. The reaction was monitored by TLC. After completion, the solvent was removed and purification on flash chromatography was performed to get the compounds **103a**, **103e**, **103i**.

**Methyl 1-benzyl-4-(6-oxo-3,4-dihydro-6*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylate (103a)**

Yellow oil,  $R_f = 0.43$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 50 mg scale reaction, 68 mg was isolated, 93% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1687, 1666, 1359, 1196, 748, 692.

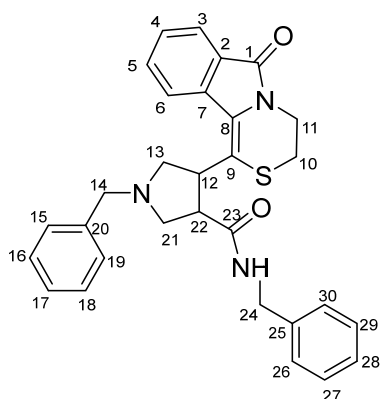


**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.06 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H-6), 7.86 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.64 – 7.51 (m, 1H, H-5), 7.48 – 7.19 (m, 6H, H-4, Har), 4.66 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H-22), 4.29 – 4.14 (m, 1H, H-11), 4.14 – 3.99 (m, 1H, H-11), 3.72 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, H-14), 3.64 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, H-14), 3.62 (s, 3H, H-24), 3.41 (dt,  $J$  = 8.4, 6.2 Hz, 1H, H-12), 3.13 – 2.92 (m, 5H, H-13, H-10, H-21), 2.75 (dd,  $J$  = 9.5, 7.1 Hz, 1H, H-21).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  174.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-23), 165.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 138.5 (Cq, C-20), 134.5 (Cq, C-7), 132.2 (CH, C-5), 128.8 (Cq, C-2), 128.8 (x2 CH, C-15, C-19), 128.4 (x2 CH, C-16, C-18), 127.9 (CH, C-17), 127.3 (Cq, C-8), 127.2 (CH, C-4), 123.4 (CH, C-3), 122.8 (CH, C-6), 122.4 (Cq, C-9), 59.7 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 59.1 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 57.4 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 52.3 ( $\text{CH}_3$ , C-24), 47.8 (CH, C-12), 43.1 (CH, C-22), 39.8 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 26.1 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 421.1580, found 421.1589.

### ***N*,1-Dibenzyl-4-(6-oxo-3,4-dihydro-6*H*-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindol-1-yl)pyrrolidine-3-carboxamide (103e)**



Light yellow solid,  $R_f$  = 0.34, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 164-166 °C, 50 mg scale reaction, 50 mg was isolated, 73% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3292, 1696, 1638, 1361, 1024, 757, 691.

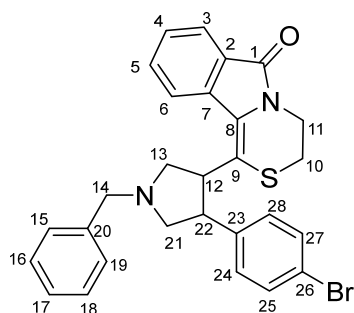
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.88 (dd,  $J$  = 10.6, 7.7 Hz, 2H, H-3, H-6), 7.52 (td,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.42 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-4), 7.33 – 7.26 (m, 5H, Har), 7.24 – 7.15 (m, 3H, Har), 7.15 –

7.05 (m, 2H, Har), 6.57 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H, NH), 4.52 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-22), 4.37 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H, H-24), 4.17 – 4.02 (m, 2H, H-11), 3.77 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 1H, H-14), 3.67 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 1H, H-14), 3.20 – 3.08 (m, 3H, H-12, H-13), 3.08 – 3.00 (m, 2H, H-10), 2.89 (dd,  $J$  = 9.5, 7.6 Hz, 1H, H-21), 2.77 (dd,  $J$  = 9.6, 7.4 Hz, 1H, H-21).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  173.6 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-23), 165.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 138.4 (Cq, C-20), 138.2 (Cq, C-25), 134.3 (Cq, C-7), 132.5 (CH, C-5), 128.8 (x2 CH, Car), 128.7 (x2 CH, Car), 128.6 (x2 CH, Car), 128.1 (CH, Car), 127.7 (x2 CH, Car), 127.7 (CH, Car), 127.5 (Cq, C-2), 127.4 (CH, Car), 123.5 (CH, C-6), 122.7 (CH, C-3), 121.7 (Cq, C-9), 59.6 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 58.6 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 57.6 ( $\text{CH}_2$ , C-21), 50.1 (CH, C-12), 44.6 (CH, C-22), 43.7 ( $\text{CH}_2$ , C-24), 39.7 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 26.1 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 496.2053, found 496.2085.

**1-(1-Benzyl-4-(4-bromobenzyl)pyrrolidin-3-yl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (103i)**



Yellow oil,  $R_f = 0.53$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 50 mg scale reaction, 40 mg was isolated, 60% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1681, 1362, 1010, 757, 692.

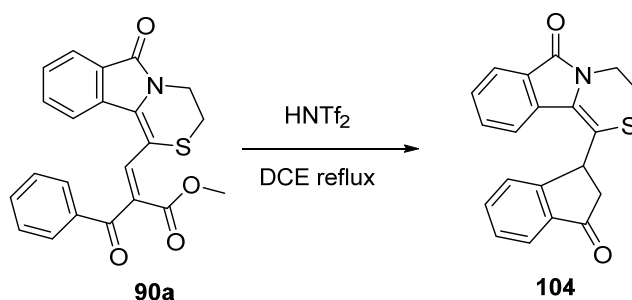
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.85 – 7.75 (m, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 6H), 7.30 – 7.18 (m, 4H), 4.12 (ddt,  $J = 7.8, 5.9, 2.9$  Hz, 3H, H-22, H-11), 3.82 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H, H-14),

3.69 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H, H-14), 3.69 – 3.55 (m, 1H, H-21), 3.26 – 3.14 (m, 1H, H-13), 3.10 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H, H-10), 3.01 (td,  $J = 9.6, 8.8, 6.1$  Hz, 2H, H-12, H-13), 2.82 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H-21).

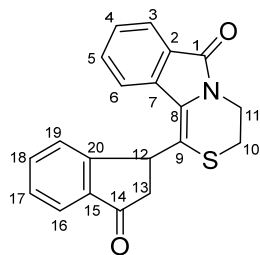
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  165.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 143.3 (Cq, C-23), 138.9 (Cq, C-7), 134.3 (Cq, C-2), 131.9 (CH, C-5), 131.9 (x2 CH, Car), 129.2 (x2 CH, car), 128.8 (x2 CH, Car), 128.6 (CH, Car), 128.5 (x2 CH, Car), 127.8 (CH, Car), 127.3 (CH, Car), 127.3 (Cq, C-8), 123.4 (CH, C-3), 122.0 (Cq, C-9), 122.0 (CH, C-6), 120.5 (Cq, C-26), 61.6 (CH<sub>2</sub>, C-21), 60.3 (CH<sub>2</sub>, C-14), 59.3 (CH<sub>2</sub>, C-13), 50.1 (CH, C-22), 48.5 (CH, C-12), 39.9 (CH<sub>2</sub>, C-11), 26.2 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{OS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 517.0944, found 517.0952.

**Synthesis of 1-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-6-one (104)**



Compound **90a** (50 mg, 0.127 mmol) was dissolved in DCE and  $\text{HNTf}_2$  (36 mg, 0.127 mmol) was added. The reaction mixture was stirred during one night. After cooling at room temperature, the solvent was removed and purification on flash chromatography was performed to get compound **104**.



Light orange solid,  $R_f = 0.22$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7),  
mp = 220-222 °C, 50 mg scale reaction, 40 mg was isolated, 49% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1701, 1681, 1359, 1242, 1148, 762, 691.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.94 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-3), 7.91 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 7.82 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-16), 7.67 – 7.57 (m, 2H, H-5, H-18), 7.54 – 7.45 (m, 3H, H-4, H-17, H-19), 5.40 (dd,  $J = 8.0, 4.1$  Hz, 1H, H-12), 4.44 – 4.33 (m, 1H, H-11), 3.92 (ddd,  $J = 13.4, 7.5, 4.5$  Hz, 1H, H-11), 3.19 (dd,  $J = 19.0, 7.9$  Hz, 1H, H-13), 3.06 – 2.94 (m, 2H, H-10), 2.88 (dd,  $J = 19.0, 4.1$  Hz, 1H, H-13).

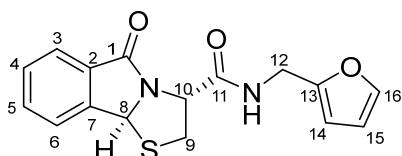
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  204.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-14), 165.3 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 153.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-15), 137.5 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-20), 135.1 (CH, C-18), 134.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-7), 132.4 (CH, C-5), 129.0 (CH, C-17), 129.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-2), 128.4 (CH, C-4), 128.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-8), 126.9 (CH, C-19), 123.9 (2x CH, C-3, C-16), 122.0 (CH, C-6), 121.9 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9), 42.9 ( $\text{CH}_2$ , C-13), 40.6 (CH, C-12), 39.9 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 26.4 ( $\text{CH}_2$ , C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.0896, found 334.0900.

## Products of chapter IV

Compounds **7m** and **7n** were synthesized according to **GP1** using **4** as a starting material.

### (3*R*,9*bS*)-*N*-(furan-2-ylmethyl)-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (**7m**)



Orange solid,  $R_f = 0.42$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 76-78 °C, 200 mg scale reaction, 168 mg was isolated, 70% yield (24h).

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3307, 1695, 1670, 1527, 1355, 1014, 720.

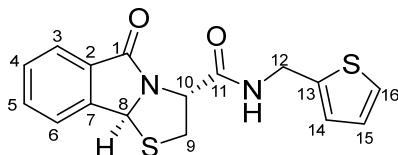
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.73 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Har), 7.57 (q,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Har), 7.48 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Har), 7.35 (bt,  $J = 5.8$  Hz, 1H, NH), 7.33 – 7.29 (m, 1H, Har), 6.28 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 1H, H-15), 6.22 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-16), 5.91 (s, 1H, H-6), 4.82 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-10), 4.52– 4.40 (m, 2H, H-12), 3.96 (dd,  $J = 12.0, 6.7$  Hz, 1H, H-9), 3.59 (dd,  $J = 12.0, 7.6$  Hz, 1H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  172.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 168.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 150.8 (Cq, Car), 144.3 (Cq, Car), 142.4 (CH, Car), 133.4 (CH, Car), 130.5 (Cq, Car), 129.7 (CHAr), 124.7 (CH, Car), 123.5 (CH, Car), 110.5 (CH, Car), 107.7 (CH, Car), 66.9 (CH, C-8), 59.5 (CH, C-10), 38.8 (CH<sub>2</sub>, C-9) 36.8 (CH<sub>2</sub>, C-12).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 315.0798, found 315.0817. (6ppm)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -233.4$  (c 0.235 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### (3*R*,9*bS*)-5-Oxo-*N*-(thiophen-2-ylmethyl)-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (**7n**)



Orange oil,  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 200 mg scale reaction, 178 mg was isolated, 71% yield (48h).

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3304, 1695, 1666, 1519, 1356, 717.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Har), 7.59 – 7.48 (m, 2H, Har), 7.44 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, Har), 7.17 (dd,  $J = 5.1, 1.3$  Hz, 1H, H-16), 6.94 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, H-14), 6.89 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H, H-15), 5.89 (s, 1H, H-8), 4.80 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-10), 4.69 – 4.53 (m, 2H, H-12), 3.91 (dd,  $J = 11.8, 6.4$  Hz, 1H, H-9), 3.55 (dd,  $J = 11.9, 7.5$  Hz, 1H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 168.7 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 144.3 (Cq, Car), 140.5 (Cq, Car), 133.3 (CH, Car), 130.3 (Cq, Car), 129.6 (CH, Car), 126.9 (CH, Car), 126.0 (CH, Car), 125.2 (CH, Car), 124.5 (CH, Car), 123.4 (CH, Car), 66.8 (CH, C-8), 59.4 (CH, C-10), 38.8 (CH<sub>2</sub>, C-9), 38.5 (CH<sub>2</sub>, C-12).

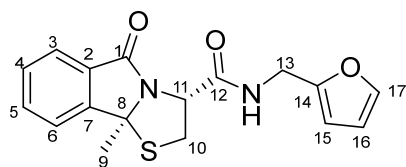
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 331.0569, found 331.0586.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -247.4$  (c 0.325 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Compounds **9m** and **9n** were synthesized according to **GP1** using **5** as a starting material.

**(3R,9bS)-N-(Furan-2-ylmethyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (9m)**

Orange solid, R<sub>f</sub> = 0.44, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 57-59 °C, 200 mg scale reaction, 145 mg was isolated, 62% yield (3 days).



**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3328, 1693, 1670, 1521, 1337, 739.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.66 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, Har), 7.66 – 7.54 (m, 1H, Har), 7.51 – 7.38 (m, 2H, Har), 7.29 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H, Har), 7.27 – 7.25 (bt, 1H, NH), 6.27 (dd,  $J$  =

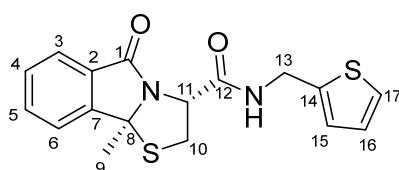
3.2, 1.8 Hz, 1H, H-16), 6.21 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H, H-15), 4.85 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H-11), 4.52 (dd,  $J$  = 15.5, 6.0 Hz, 1H, H-13), 4.43 (dd,  $J$  = 15.5, 5.5 Hz, 1H, H-13), 4.22 (dd,  $J$  = 12.2, 7.4 Hz, 1H, H-10), 3.73 (dd,  $J$  = 12.2, 8.6 Hz, 1H, H-10), 1.89 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  171.8 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.4 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 150.9 (Cq, Car), 149.1 (Cq, Car), 142.3 (CH, Car), 133.6 (CH, Car), 129.5 (CH, Car), 128.8 (Cq, Car), 124.6 (CH, Car), 122.0 (CH, Car), 110.4 (CH, Car), 107.5 (CH, Car), 77.3 (Cq, C-8), 59.2 (CH, C-11), 38.9 (CH<sub>2</sub>, C-10), 36.8 (CH<sub>2</sub>, C-13), 27.7 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 329.0954, found 329.0968

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -270.8$  (c 0.130 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,9bS)-9b-Methyl-5-oxo-N-(thiophen-2-ylmethyl)-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (9n)**



Yellow solid, R<sub>f</sub> = 0.49, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 29-31 °C, 200 mg scale reaction, 221 mg was isolated, 89% yield (3 days).

IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3349, 1698, 1664, 1521, 1329, 732.

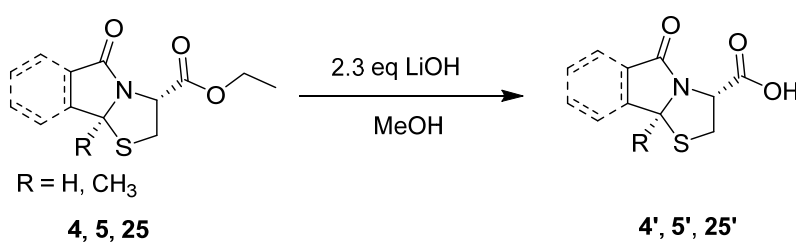
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.59 – 7.50 (m, 2H, Har), 7.43 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Har), 7.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Har), 7.13 (dd,  $J = 5.0, 1.4$  Hz, 1H, H-17), 6.92 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, H-15), 6.86 (dd,  $J = 5.1, 3.4$  Hz, 1H, H-16), 4.77 (t,  $J = 7.7$ , 1H, H-11), 4.70 (dd,  $J = 15.3, 6.4$  Hz, 1H, H-13), 4.53 (dd,  $J = 15.3, 5.4$  Hz, 1H, H-13), 4.17 (dd,  $J = 12.2, 7.5$  Hz, 1H, H-10), 3.69 (dd,  $J = 12.2, 8.7$  Hz, 1H, H-10), 1.88 (s, 3H, H-9).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  171.6 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-2), 148.9 (Cq, Car), 140.6 (Cq, Car), 133.4 (CH, Car), 129.3 (CH, Car), 128.6 (Cq, Car), 126.8 (CH, Car), 125.8 (CH, Car), 125.0 (CH, Car), 124.3 (CH, Car), 121.9 (CH, Car), 77.2 (Cq, C-8), 59.1 (CH, C-11), 38.9 (CH<sub>2</sub>, C-10), 38.4 (CH<sub>2</sub>, C-13), 27.6 (CH<sub>3</sub>, C-9).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  [M+H]<sup>+</sup> 345.0726, found 345.0731.

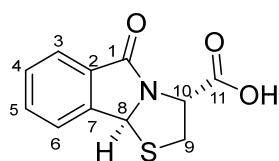
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -201.3$  (c 0.175 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### General procedure for the synthesis of 4', 5' and 25' using 4, 5, 25 as starting materials.



The corresponding ester was dissolved in methanol and lithium hydroxide was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After one night, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in water. A HCl 4M solution was added until formation of white cloud solution. The resulting aqueous solution was then extracted three times with dichloromethane (3x30 mL). The combined organic layers were dried on  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated to dryness under reduced pressure to get compounds **4'**, **5'** and **25'**.

### **(3R,9bS)-5-Oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3- $\alpha$ ]isoindole-3-carboxylic acid (4')**



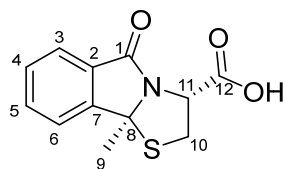
White solid, 1 g scale reaction, 509 mg was isolated, 57% yield.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.88 – 7.85 (m, 1H, Har), 7.60 – 7.54 (m, 3H, Har), 6.05 (s, 1H, H-8), 5.01 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-10), 3.81 (dd,  $J = 12.1, 6.8$  Hz, 1H, H-9), 3.71 (dd,  $J = 12.0, 7.3$  Hz, 1H, H-9).



NMR  $^1\text{H}$  spectral data are in accordance with those previously reported (*Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3949–3955).

**(3R,9bS)-9b-Methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxylic acid (5')**

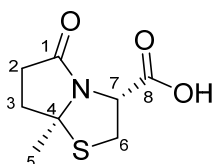


White solid, 1g scale in 30 mL of methanol, 0.899 g was recovered, 76% yield.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.83 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Har), 7.66 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Har), 7.61 – 7.47 (m, 2H, Har), 5.18 (bs, 1H, OH), 5.02 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-11), 4.04 (dd,  $J = 12.2, 7.8$  Hz, 1H, H-10), 3.88 (dd,  $J = 12.4, 8.3$  Hz, 1H, H-10), 1.97 (s, 3H, H-9).

NMR  $^1\text{H}$  spectral data are in accordance with those previously reported (*Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3949–3955).

**(3R,7aS)-7a-Methyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-b]thiazole-3-carboxylic acid (25')**



White solid,  $R_f = 0.65$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 101–103°C, 500 mg scale reaction, 206 mg was isolated, 47% yield.

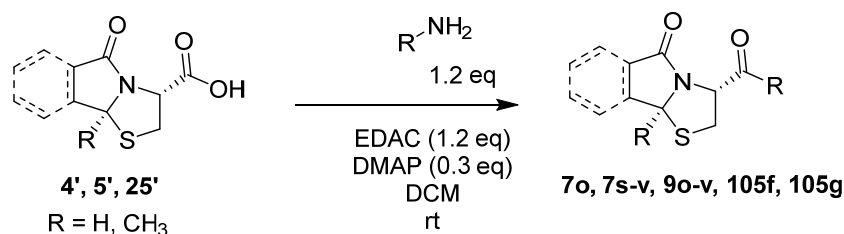
IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 2923, 1657, 1387, 1198, 806.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  4.81 (dd,  $J = 8.4, 6.3$  Hz, 1H, H-7), 3.62 – 3.47 (m, 2H, H-6), 3.46– 3.13(bs, 1H, OH), 2.81 – 2.69 (m, 1H, H-2), 2.45 – 2.16 (m, 3H, H-2, H-3), 1.60 (s, 3H, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta_{\text{C}}$  175.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 171.8 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-8), 78.1 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-4), 58.2 (CH, C-7), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -271.9$  (c 0.226 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

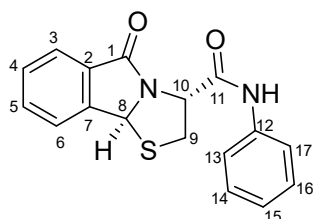
**General procedure for the synthesis of tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamides**



Compound **4'**, **5'** or **25'** was dissolved in dichloromethane, EDAC, DMA, and the corresponding amine were added. The mixture was stirred at room temperature overnight. After the completion of the reaction (reaction monitored by NMR  $^1\text{H}$ ), the solvent was evaporated

under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in dichloromethane and water. The organic layer was recovered and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried on  $\text{MgSO}_4$  and solvent was evaporated under reduce pressure and the crude compound was purified under flash chromatography to get compound **7o**, **7s-v**, **9o-v**, **105f** and **105g**.

**(3*R*,9*bS*)-5-Oxo-*N*-phenyl-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (7o)**



White solid,  $R_f = 0.51$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 66-68 °C, 100 mg scale reaction (in 10 mL of dichloromethane), 97 mg was isolated, 71% yield.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 3315, 1692, 1671, 1524, 1317, 720.

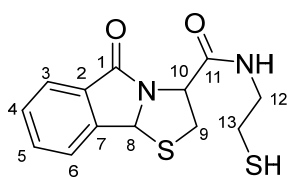
**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  9.15 (s, 1H, NH), 7.82 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Har), 7.66 – 7.45 (m, 5H, Har), 7.30 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Har), 7.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Har), 6.00 (s, 1H, H-8), 4.91 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H10), 4.13 (dd,  $J = 12.3, 7.7$  Hz, 1H, H-9), 3.66 (dd,  $J = 12.3, 7.5$  Hz, 1H, H-9).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.6 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 166.9 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 144.0 (Cq, Car), 137.7 (Cq, Car), 133.5 (CH, Car), 130.7 (Cq, Car), 129.9 (x2CH, Car), 129.1 (CH, Car), 124.8 (CH, Car), 124.7 (CH, Car), 123.6 (CH, Car), 119.9 (x2CH, Car), 67.3 (CH, C-8), 60.1 (CH, C-10), 38.4 ( $\text{CH}_2$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  311.0849, found 311.0863.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -280.9$  (c 0.210 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

***N*-(2-Mercaptoethyl)-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (7s)**



White solid,  $R_f = 0.22$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 105-107 °C, 300 mg scale reaction (in 30 mL of dichloromethane), 117 mg was isolated, 33% yield.

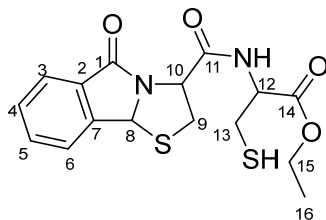
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 3350, 1699, 1665, 1521, 1330, 731.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.83 – 7.72 (m, 1H, Har), 7.66 – 7.54 (m, 1H, Har), 7.56 – 7.43 (m, 2H, Har), 7.39 – 7.26 (bs, 1H, NH), 5.95 (s, 1H, H-8), 4.82 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-10), 3.95 (dd,  $J = 12.0, 6.9$  Hz, 1H, H-9), 3.60 (ddd,  $J = 12.0, 7.5, 2.0$  Hz, 1H, H-9), 3.46 (qd,  $J = 6.5, 3.9$  Hz, 2H, H-12), 2.67 (dt,  $J = 8.6, 6.6$  Hz, 2H, H-13), 1.41 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H, SH).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.2 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 169.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 144.3 (Cq, Car), 133.4 (CH, Car), 130.5 (Cq, Car), 129.8 (CH, Car), 124.7 (CH, Car), 123.6 (CH, Car), 67.0 (CH, C-8), 59.6 (CH, C-10), 42.6 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 38.8 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 24.5 ( $\text{CH}_2$ , C-13).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 295.0569, found 295.0580.

**Ethyl (5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carbonyl)cysteinate (7t)**



Yellow solid,  $R_f = 0.13$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 77-79 °C, 338 mg scale reaction, 140 mg was isolated (in 15 mL of dichloromethane), 21% yield.

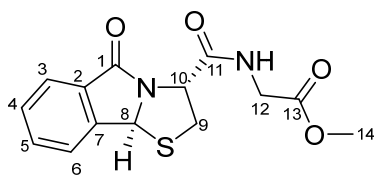
**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3325, 1736, 1701, 1686, 1518, 1022, 722.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.81 – 7.69 (m, 2H, Har), 7.63 – 7.53 (m, 1H, Har), 7.53 – 7.41 (m, 2H, Har, NH), 6.05 (s, 1H, H-8), 5.02 – 4.79 (m, 2H, H-10, H-12), 4.19 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H, H-15), 3.89 (dd,  $J = 11.7, 6.2$  Hz, 1H, H-9), 3.57 (dd,  $J = 11.8, 7.5$  Hz, 1H, H-9), 3.19 (qd,  $J = 14.1, 5.7$  Hz, 2H, H-13), 1.33 – 1.18 (m, 4H, H-16, SH).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 172.0 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 169.8 (C<sub>q</sub>C=O, C-14), 169.3 (C<sub>q</sub>C=O, C-11), 144.7 (C<sub>q</sub>, Car), 133.4 (CH, Car), 130.5 (C<sub>q</sub>, Car), 129.7 (CH, Car), 124.8 (CH, Car), 123.6 (CH, Car), 67.0 (CH, C-8), 62.2 (CH<sub>2</sub>, C-15), 59.5 (CH, C-10), 52.4 (CH, C-12), 40.5 (CH<sub>2</sub>, C-13), 38.9 (CH<sub>2</sub>, C-9), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C-16).

$[\alpha]_D^{25} = -166.6$  (c 0.274 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Methyl ((3R,9bS)-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carbonyl) glycinate (7u)**



White solid,  $R_f = 0.69$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 117-119 °C, 300 mg scale reaction (in 30 mL of dichloromethane), 82 mg was isolated, 21% yield.

**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3356, 1744, 1698, 1667, 1521, 1328, 1209, 731.

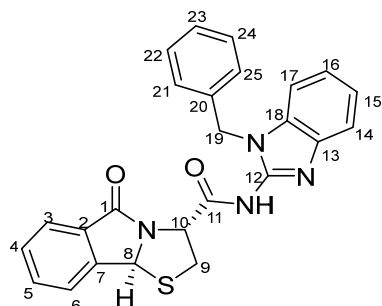
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.53 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.42 (ddd,  $J = 10.4, 6.2, 2.5$  Hz, 3H, H-4, H-6, NH), 5.92 (s, 1H, H-8), 4.87 (dd,  $J = 7.5, 6.3$  Hz, 1H, H-11), 4.11 (dd,  $J = 18.1, 6.2$  Hz, 1H, H-12), 3.95 (dd,  $J = 11.8, 5.0$  Hz, 1H, H-12), 3.87 (dd,  $J = 11.8, 6.3$  Hz, 1H, H-10), 3.66 (s, 3H, H-14), 3.53 (dd,  $J = 11.8, 7.6$  Hz, 1H, H-10).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> δ 172.1 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 170.0 (C<sub>q</sub>C=O, C-13), 169.4 (C<sub>q</sub>C=O, C-11), 144.5 (C<sub>q</sub>, C-2), 133.4 (CH, C-5), 130.3 (C<sub>q</sub>, C-2), 129.7 (CH, C-4), 124.7 (CH, C-3), 123.5 (CH, C-6), 66.8 (CH, C-8), 59.3 (CH, C-10), 52.4 (CH<sub>3</sub>, C-14), 41.3 (CH<sub>2</sub>, C-12), 38.7 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 321.0904, found 321.0913.

$[\alpha]_D^{25} = -325.2$  (c 0.285 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,9bS)-N-(1-Benzyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (7v)**



Pink solid,  $R_f = 0.40$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 119-121 °C, 300 mg scale reaction (in 30 mL of dichloromethane), 301 mg was isolated, 54% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>):** 3356, 1743, 1698, 1667, 1523, 1209, 731.

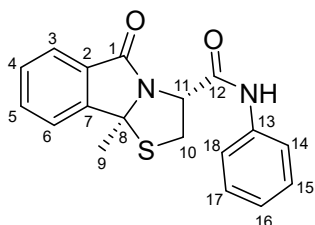
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  7.80 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-3), 7.52 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H-5), 7.46 – 7.34 (m, 3H, H-4, H-4, H-6), 7.32 – 7.20 (m, 4H, Har), 7.18 – 7.11 (m, 1H, Har), 6.15 (s, 1H, H-8), 5.39 (dd,  $J = 7.5, 4.3$  Hz, 1H, H-10), 5.30 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H-19), 3.79 (dd,  $J = 11.0, 4.3$  Hz, 1H, H-9), 3.72 (dd,  $J = 11.0, 7.5$  Hz, 1H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  180.4 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 170.4 (Cq<sub>C=O</sub>, C-11), 153.1 (Cq, C-12), 145.3 (Cq, C-2), 135.4 (Cq, C-7), 132.6 (CH, C-5), 131.4 (Cq, C-13), 129.2 (CH, C-4), 129.2 (CH, Car), 128.9 (2x CH, C-22, C-24), 128.5 (Cq, C-18), 128.1 (CH, C-23), 127.7 (2x CH, C-21, C-25), 124.6 (CH, C-3), 123.6 (CH, C-6), 123.6 (CH, Car), 123.3 (CH, Car), 111.9 (CH, Car), 110.1 (CH, Car), 66.6 (CH, C-8), 61.5 (CH, C-10), 46.0 (CH<sub>2</sub>, C-19), 41.1 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 441.1380, found 441.1385.

$[\alpha]_D^{25} = -311.1$  (c 0.330 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,9bS)-9b-Methyl-5-oxo-N-phenyl-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (9o)**



White solide,  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 121-123 °C, 500 mg scale (in 50 mL of dichloromethane), 424 mg was isolated, 50% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>):** 3301, 1698, 1678, 1529, 1337, 737.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  8.95 (s, 1H, NH), 7.81 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Har), 7.66 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H, Har), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, Har), 7.57 – 7.47 (m, 2H, Har), 7.33 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Har), 7.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Har), 4.92 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-11), 4.41 (dd,  $J = 12.5, 8.2$  Hz, 1H, H-10), 3.76 (dd,  $J = 12.5, 8.4$  Hz, 1H, H-10), 1.96 (s, 3H, H-9).

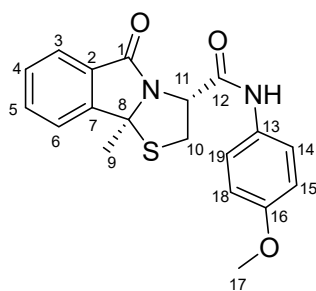
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.4 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 167.2 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-11), 149.2 (Cq, Car), 137.7 (Cq, Car), 133.8 (CH, Car), 129.7 (CH, Car), 129.2 (x2 CH, Car), 129.0 (Cq, Car), 124.8 (CH, Car), 124.7 (CH, Car), 122.2 (CH, Car), 119.9 (x2 CH, Car), 77.5 (Cq, C-8), 60.2 (CH, C-11), 38.1 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 28.0 ( $\text{CH}_3$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  325.1005, found 325.1012

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -271.9$  (c 0.226 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(4-Methoxyphenyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]-isoindole-3-carboxamide (9*p*)**

Light brown solid,  $R_f = 0.59$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 109-111 °C, 300 mg scale reaction (in 30 mL of dichloromethane), 175 mg was isolated, 84% yield.



**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3315, 1695, 1680, 1510, 1321, 742.

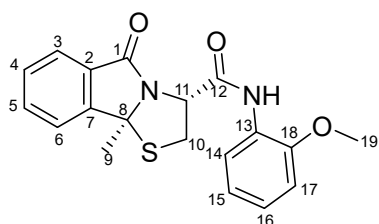
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.81 (s, 1H, NH), 7.78 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Har), 7.65 (td,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 1H, Har), 7.58 – 7.42 (m, 4H, Har), 6.86 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Har), 4.91 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-11), 4.38 (dd,  $J = 12.4, 8.0$  Hz, 1H, H-10), 3.78 (s, 3H, H-17), 3.73 (dd,  $J = 12.4, 8.0$  Hz, 1H, H-10), 1.96 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.2 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 167.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-12), 156.6 (Cq, Car), 149.2 (Cq, Car), 133.7 (CH, Car), 130.8 (Cq, Car), 129.6 (CH, Car), 128.9 (Cq, Car), 124.6 (CH, Car), 122.1 (CH, Car), 121.6 (CH, Car), 114.2 (CH, Car), 77.4 (Cq, Car), 60.0 (CH, C-11), 55.5 ( $\text{CH}_3$ , C-17), 38.4 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 27.9 ( $\text{CH}_3$ , C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  355.1111, found 355.1121.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -311.1$  (c 0.250 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,9*bS*)-*N*-(2-Methoxyphenyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (9*q*)**



Purple solid,  $R_f = 0.59$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 115-117 °C, 500 mg scale reaction (in 50 mL of dichloromethane), 284 mg was isolated, 40% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3375, 1713, 1673, 1526, 1304, 747.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  9.04 (s, 1H, NH), 8.37 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H, Har), 7.86 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Har), 7.66 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H, Har), 7.58 – 7.50 (m, 2H, Har), 7.07 (td,  $J = 7.8,$

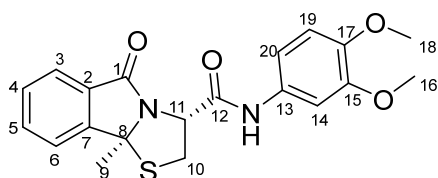
1.7 Hz, 1H, Har), 6.98 (td,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H, Har), 6.87 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H, Har), 5.07 (dd,  $J = 8.6, 7.4$  Hz, 1H, H-11), 4.30 (dd,  $J = 12.3, 7.4$  Hz, 1H, H-10), 3.84 (s, 3H, H-19), 3.81 (dd, 1H, H-10), 1.99 (s, 3H, H-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 167.5 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 149.4 (Cq, Car), 148.5 (Cq, Car), 133.8 (CH, Car), 129.7 (CH, Car), 128.9 (Cq, Car), 127.2 (Cq, Car), 125.0 (CH, Car), 124.5 (CH, Car), 122.1 (CH, Car), 121.1 (CH, Car), 120.1 (CH, Car), 110.3 (CH, Car), 77.5 (Cq, C-8), 60.6 (CH, C-11), 56.0 (CH<sub>3</sub>, C-9), 39.1 (CH<sub>2</sub>, C-10), 28.2 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 355.1111, found 355.1118.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -297.5$  (c 0.215 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3*R*,9*bS*)-N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (9*r*)**



Purple solid,  $R_f = 0.32$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 103-105 °C, 400 mg scale reaction (in 40 mL of dichloromethane), 247 mg was isolated, 37% yield.

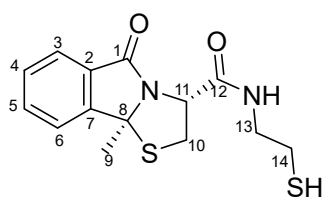
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1691, 1677, 1515, 1214, 1025, 742.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.89 (s, 1H, NH), 7.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Har), 7.63 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Har), 7.50 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, Har), 7.33 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, Har), 6.99 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H, Har), 6.78 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, Har), 4.89 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-11), 4.36 (dd,  $J = 12.4, 8.1$  Hz, 1H, H-10), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (dd,  $J = 12.4, 8.4$  Hz, 1H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.3 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 167.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 149.2 (Cq, Car), 149.1 (Cq, Car), 146.0 (Cq, Car), 133.8 (CH, Car), 131.3 (Cq, Car), 129.7 (CH, Car), 128.9 (Cq, Car), 124.7 (CH, Car), 122.2 (CH, Car), 111.8 (CH, Car), 111.4 (CH, Car), 104.6 (CH, Car), 77.4 (Cq, C-8), 60.1 (CH, C-11), 56.2 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>, C-10), 28.0 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 385.1217, found 385.1220.

**(3*R*,9*bS*)-N-(2-Mercaptoethyl)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxamide (9*s*)**



White solid,  $R_f = 0.61$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 79-81 °C, 300 mg scale reaction (in 30 mL of dichloromethane), 117 mg was isolated, 33% yield.

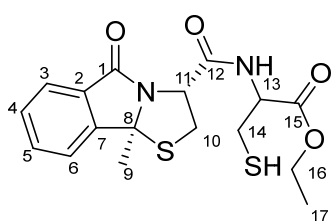
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3337, 1702, 1657, 1519, 1207, 720.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.78 – 7.68 (m, 1H, H-3), 7.62 (td, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.55 – 7.43 (m, 2H, H-4, H-6), 7.31 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 4.81 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-11), 4.16 (dd, *J* = 12.3, 7.8 Hz, 1H, H-10), 3.74 (dd, *J* = 12.3, 8.6 Hz, 1H, H-10), 3.69 – 3.50 (m, 2H, H-13), 3.69 – 3.50 (m, 2H, H-14), 2.84 (td, *J* = 6.4, 1.8 Hz, 1H, SH), 1.92 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 171.9 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 170.0 (C<sub>q</sub>C=O, C-12), 149.0 (C<sub>q</sub>, C-7), 133.7 (CH, C-5), 129.7 (CH, C-4), 129.0 (C<sub>q</sub>, C-2), 124.8 (CH, C-3), 122.1 (CH, C-6), 77.4 (C<sub>q</sub>, c-8), 59.4 (CH, C-11), 39.1 (CH<sub>2</sub>, C-10), 38.8 (CH<sub>2</sub>, C-13), 37.8 (CH<sub>2</sub>, C-14), 28.0 (CH<sub>3</sub>, C-9).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -295.5 (c 0.300 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Ethyl ((3*R*,9*bS*)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carbonyl) cysteinate (9t)**



Green oil, *R*<sub>f</sub> = 0.81, eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), 300 mg scale reaction (in 30 mL of dichloromethane), 118 mg was isolated, 26% yield.

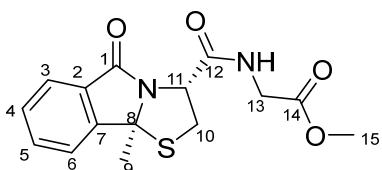
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3309, 1707, 1728, 1676, 1519, 1202, 1022, 722.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ<sub>H</sub> 7.79 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.74 – 7.55 (m, 2H, H-5, H-4), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 4.99 – 4.73 (m, 2H, H-11, H-13), 4.35 – 4.06 (m, 3H, H-16, H-10), 3.76 (ddd, *J* = 12.7, 10.8, 7.4 Hz, 1H, H-10), 3.42 – 3.20 (m, 1H, H-14), 3.20 – 3.01 (m, 1H, H-14), 2.32 – 2.12 (bs, 1H, NH), 1.94 (s, 3H, H-9), 1.28 (dtd, *J* = 9.0, 7.1, 4.2 Hz, 4H, SH, H-17).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 173.6 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 171.8 (C<sub>q</sub>C=O), 169.9 (C<sub>q</sub>C=O), 149.1 (C<sub>q</sub>, C-7), 133.7 (CH, C-5), 129.0 (C<sub>q</sub>, C-2), 124.9 (CH, C-3), 122.1 (CH, C-6), 77.5 (C<sub>q</sub>, C-8), 62.2 (CH<sub>2</sub>, C-16), 59.4 (CH, C-11), 52.3 (CH, C-13), 40.2 (CH<sub>2</sub>, C-14), 39.1 (CH<sub>2</sub>, C-10), 28.0 (CH<sub>3</sub>, C-9), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C-17).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -181.9 (c 0.230 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Methyl ((3*R*,9*bS*)-9*b*-methyl-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrothiazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carbonyl) glycinate (9u)**



Brown solid, *R*<sub>f</sub> = 0.55, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 102-104 °C, 300 mg scale reaction (in 30 mL of dichloromethane), 60 mg was isolated, 16% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3342, 1755, 1686, 1665, 1517, 1207, 753.

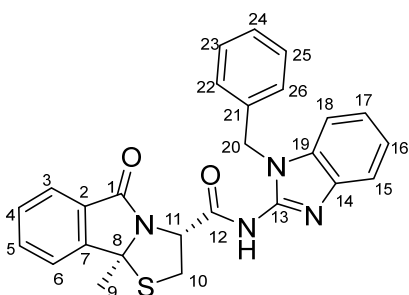
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.77 – 7.68 (m, 1H, Har), 7.68 – 7.55 (m, 1H, Har), 7.53 – 7.41 (m, 2H, Har), 7.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 4.89 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-11), 4.27 – 4.20 (m, 1H, H-10), 4.21 – 4.14 (m, 1H, H-13), 3.94 (dd, *J* = 18.1, 4.8 Hz, 1H, H-13), 3.78 (dd, *J* = 12.4, 8.7 Hz, 1H, H-10), 3.72 (s, 3H, H-15), 1.96 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 171.9 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 170.0 (C<sub>q</sub>C=O, C-14), 169.9 (C<sub>q</sub>C=O, C-12), 149.1 (C<sub>q</sub>, Car), 133.7 (CH, Car), 129.6, 128.9 (C<sub>q</sub>, Car), 124.7 (CH, Car), 122.1 (CH, Car), 77.5 (C<sub>q</sub>, C-8), 59.2 (CH<sub>3</sub>, C-15), 52.5 (CH, C-11), 41.4 (CH<sub>2</sub>, C-13), 39.0 (CH<sub>2</sub>, C-10), 27.9 (CH<sub>3</sub>, C-9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 321.0904, found 321.0913.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -274.7 (c 0.205 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,9bS)-N-(1-Benzyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrothiazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (9v)**



Yellow solid, *R*<sub>f</sub> = 0.43, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 115-117 °C, 300 mg scale reaction (in 30 mL of dichloromethane), 62 mg was isolated, 4% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 3364, 1709, 1701, 1696, 1548, 1214, 746.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 12.03 (s, 1H, NH), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Har), 7.59 – 7.53 (m, 2H, Har), 7.47 (t, *J* = 6.9 Hz,

2H, Har), 7.36 – 7.21 (m, 7H, Har), 7.21 – 7.09 (m, 1H, Har), 5.41 – 5.21 (m, 3H, H-11, H-20), 4.09 (dd, *J* = 11.7, 6.9 Hz, 1H, H-10), 3.92 (dd, *J* = 11.7, 8.7 Hz, 1H, H-10), 1.96 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 181.2 (C<sub>q</sub>C=O, C-1), 170.5 (C<sub>q</sub>C=O, C-12), 153.7 (C<sub>q</sub>, Car), 149.3 (C<sub>q</sub>, Car), 135.5 (C<sub>q</sub>, Car), 132.8 (CH, Car), 130.1 (C<sub>q</sub>, Car), 129.3 (C<sub>q</sub>, Car), 129.2 (CH, Car), 128.9 (2xCH, Car), 128.3 (C<sub>q</sub>, Car), 128.1 (CH, Car), 127.8 (2xCH, Car), 124.5 (CH, Car), 123.5 (2xCH, Car), 121.8 (CH, Car), 111.6 (CH, Car), 110.1 (CH, Car), 77.7 (C<sub>q</sub>, C-8), 62.6 (CH, C-11), 45.9 (CH<sub>2</sub>, C-20), 41.5 (CH<sub>2</sub>, C-10), 28.5 (CH<sub>3</sub>, C-9).

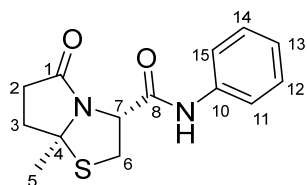
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 455.1536, found 455.1547.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -280.9 (c 0.200 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,7aS)-7a-Methyl-5-oxo-N-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]thiazole-3-carboxamide (105f)**

White solid, *R*<sub>f</sub> = 0.46, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 134-137 °C, 100 mg scale reaction (in 10 mL of dichloromethane), 70 mg was isolated, 51% yield.





**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3289, 1699, 1545, 1337, 1027, 716.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.86 (s, 1H, NH), 7.50 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, Har), 7.29 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Har), 7.08 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Har), 4.85 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-7), 4.08 (dd,  $J = 12.3, 7.5$  Hz, 1H, H-6),

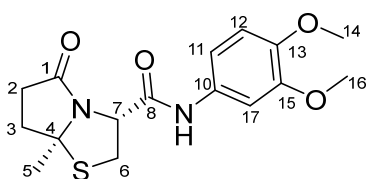
3.44 (dd,  $J = 12.3, 8.7$  Hz, 1H, H-6), 2.83 (ddd,  $J = 17.3, 9.6, 7.6$  Hz, 1H, H-2), 2.64 (ddd,  $J = 17.4, 10.0, 4.5$  Hz, 1H, H-2), 2.48 (ddd,  $J = 13.4, 10.1, 7.6$  Hz, 1H, H-3), 2.26 (ddd,  $J = 13.8, 9.6, 4.5$  Hz, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  177.6 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 167.2 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-8), 137.6 (Cq, Car), 129.0 (2xCH, Car), 124.5 (Cq, Car), 119.9 (2xCH, Car), 78.1 (Cq, C-4), 60.1 (CH, C-7), 34.5 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 32.8 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 32.4 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 30.4 ( $\text{CH}_3$ , C-5).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 277.1005, found 277.1010.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -132.4$  (c 0.175 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3R,7aS)-N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7 $\alpha$ -methyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-b]thiazole-3-carboxamide (105g)**



Purple solid,  $R_f = 0.77$ , eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), mp = 164-166 °C, 100 mg scale reaction (in 10 mL of dichloromethane), 89 mg was isolated, 53% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, 1698, 1665, 1521, 1329, 731.

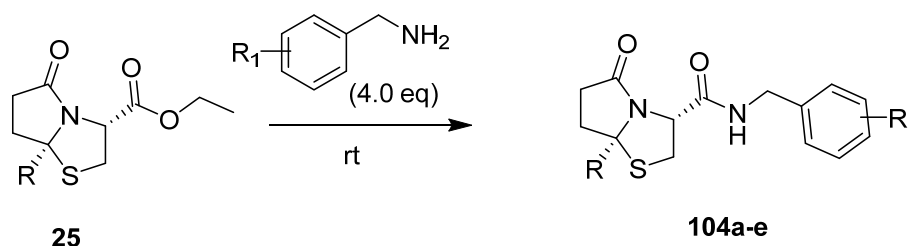
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.75 (s, 1H, NH), 7.31 – 7.23 (m, 1H, Har), 6.92 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H, Har), 6.77 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, Har), 4.83 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7), 4.09 (dd,  $J = 12.4, 7.6$  Hz, 1H, H-6), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45 (dd,  $J = 12.4, 8.6$  Hz, 1H, H-6), 2.85 (ddd,  $J = 17.3, 9.5, 7.6$  Hz, 1H, H-2), 2.66 (ddd,  $J = 17.3, 12.2, 4.5$  Hz, 1H, H-2), 2.50 (ddd,  $J = 13.4, 10.0, 7.7$  Hz, 1H, H-3), 2.27 (ddd,  $J = 13.7, 9.6, 4.5$  Hz, 1H, H-3), 1.69 (s, 3H, H-5).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  177.6 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 167.0 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-8), 149.0 (Cq, Car), 145.9 (Cq, Car), 131.3 (Cq, Car), 111.8 (CH, Car), 111.3 (CH, Car), 104.5 (CH, Car), 78.2 (Cq, C-4), 60.1 (CH, C-7), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 32.8 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 32.5 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 30.5 ( $\text{CH}_3$ , C-5).

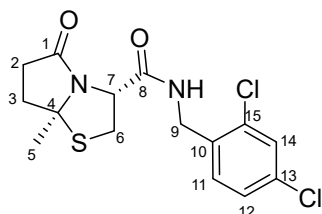
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 337.1217, found 337.1223.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -95.2$  (c 0.185 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Compounds **105a-e** were synthesized according to **GP1** using **25** as starting material.



**(3R,7aS)-N-(2,4-Dichlorobenzyl)-7 $\alpha$ -methyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-*b*]thiazole-3-carboxamide (105a)**



Colorless oil,  $R_f = 0.29$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 200 mg scale reaction, 172 mg was isolated, 55% yield.

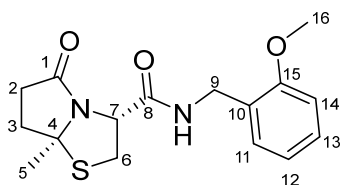
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3312, 1671 (large band), 1524, 1350, 825.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.37 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, Har), 7.33 – 7.24 (m, 1H, Har), 7.21 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H, Har), 7.14 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, Har), 4.85 – 4.72 (bt, 1H, NH), 4.78 ( $J = 8.9, 6.8$  Hz, 1H, H-7), 4.52 (dd,  $J = 15.2, 6.3$  Hz, 1H, H-9), 4.43 (dd,  $J = 15.2, 6.0$  Hz, 1H, H-9), 3.97 (dd,  $J = 12.3, 7.2$  Hz, 1H, H-6), 3.44 (dd,  $J = 12.3, 8.8$  Hz, 1H, H-6), 2.79 (ddd,  $J = 16.9, 9.6, 7.1$  Hz, 1H, H-2), 2.63 (ddd,  $J = 17.4, 10.0, 5.1$  Hz, 1H, H-2), 2.47 (ddd,  $J = 13.5, 10.0, 7.2$  Hz, 1H, H-3), 2.24 (ddd,  $J = 13.4, 9.7, 5.1$  Hz, 1H, H-3), 1.59 (s, 3H, H-5).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  177.8 ( $\text{C}_{\text{q}=\text{O}}$ , C-1), 169.7 ( $\text{C}_{\text{q}=\text{O}}$ , C-8), 134.2 (Cq, Car), 134.1 (Cq, Car), 134.0 (Cq, Car), 130.9 (CH, Car), 129.4 (CH, Car), 127.4 (CH, Car), 78.1 (Cq, C-4), 59.6 (CH, C-7), 41.3 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 34.8 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 32.5 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 32.1 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 30.5 ( $\text{CH}_3$ , C-5).

**HRMS (ESI $^+$ ):** Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  359.0382, found 359.0391.

**(3R,7aS)-N-(2-Methoxybenzyl)-7 $\alpha$ -methyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-*b*]thiazole-3-carboxamide (105b)**



Colorless oil,  $R_f = 0.12$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 500 mg scale reaction, 350 mg was isolated (in 35 mL of dichloromethane), 50% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321, 1693, 1669, 1525, 1348, 1242, 754.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.31 – 7.17 (m, 2H, Har), 6.98 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, NH), 6.90 (dd,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H, Har), 6.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, Har), 4.79 (dd,  $J = 8.9, 6.8$  Hz, 1H, H-7), 4.46 (dd,  $J = 14.6, 6.2$  Hz, 1H, H-9), 4.38 (dd,  $J = 14.6, 5.8$  Hz, 1H, H-9), 3.96 (dd,  $J = 12.1, 6.8$  Hz, 1H, H-6), 3.83 (s, 3H, H-16), 3.41 (dd,  $J = 12.2, 8.9$  Hz, 1H, H-6), 2.75 (ddd,  $J = 16.8, 9.6, 6.8$  Hz, 1H, H-2),

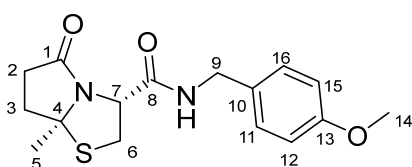
2.60 (ddd,  $J = 17.4, 9.9, 5.5$  Hz, 1H, H-2), 2.44 (ddd,  $J = 13.4, 9.9, 6.8$  Hz, 1H, H-3), 2.19 (ddd,  $J = 13.4, 9.7, 5.5$  Hz, 1H, H-3), 1.55 (s, 3H, H-5).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  177.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-8), 157.5 (Cq, Car), 129.7 (CH, Car), 129.0 (CH, Car), 125.8 (Cq, Car), 120.7 (CH, Car), 110.3 (CH, Car), 78.1 (Cq, C-4), 59.8 (CH, C-7), 55.3 (CH<sub>3</sub>, C-16), 39.8 (CH<sub>2</sub>, C-9), 34.9 (CH<sub>2</sub>, C-6), 32.4 (CH<sub>2</sub>, C-3), 31.9 (CH<sub>2</sub>, C-2), 30.5 (CH<sub>3</sub>, C-5).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 321.1267, found 321.1279.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -231.8$  (c 0.225 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,7aS)-N-(4-Methoxybenzyl)-7 $\alpha$ -methyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-*b*]thiazole-3-carboxamide (105c)**



White solid,  $R_f = 0.28$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 82-84 °C, 500 mg scale reaction, 390 mg was isolated, 56% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3325, 1706, 1666, 1511, 1243, 1029, 650.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, Har), 6.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, Har), 6.81 (bs, 1H, NH), 4.80 (dd,  $J = 8.9, 7.0$  Hz, 1H, H-7), 4.43 (dd,  $J = 14.6, 6.1$  Hz, 1H, H-9), 4.32 (dd,  $J = 14.6, 5.5$  Hz, 1H, H-9), 4.02 (dd,  $J = 12.2, 7.1$  Hz, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H, H-14), 3.46 (dd,  $J = 12.2, 8.9$  Hz, 1H, H-6), 2.76 (ddd,  $J = 16.8, 9.7, 6.9$  Hz, 1H, H-2), 2.61 (ddd,  $J = 17.5, 9.9, 5.4$  Hz, 1H, H-2), 2.46 (ddd,  $J = 13.5, 9.9, 6.9$  Hz, 1H, H-3), 2.21 (ddd,  $J = 13.5, 9.6, 5.5$  Hz, 1H, H-3), 1.61 (s, 3H, H-5).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  178.1 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 169.4 (Cq<sub>C=O</sub>, C-8), 159.2 (Cq, Car), 130.0 (Cq, Car), 129.2 (2xCH, Car), 114.2 (2xCH, Car), 78.1 (Cq, C-4), 59.9 (CH, C-7), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C-14), 43.4 (CH<sub>2</sub>, C-9), 34.9 (CH<sub>2</sub>, C-6), 32.4 (CH<sub>2</sub>, C-3), 32.1 (CH<sub>2</sub>, C-2), 30.6 (CH<sub>3</sub>, C-5).

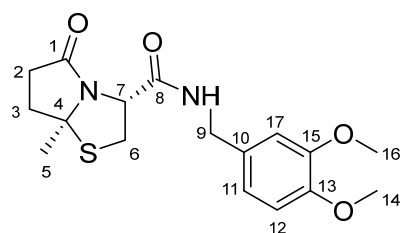
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 321.1267, found 321.1275.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -118.3$  (c 0.275 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3R,7aS)-N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7 $\alpha$ -methyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-*b*]thiazole-3-carboxamide (105d)**

Colorless oil,  $R_f = 0.68$ , eluent (dichloromethane / methanol = 9/1), 200 mg scale reaction, 183 mg was isolated, 60% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3331, 1698, 1665, 1137, 748.



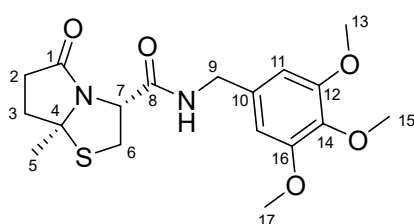
**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  6.93 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, NH), 6.73 (s, 3H, Har), 4.73 (dd,  $J = 8.8, 6.9$  Hz, 1H, H-7), 4.37 (dd,  $J = 14.7, 6.1$  Hz, 1H, H-9), 4.24 (dd,  $J = 14.6, 5.5$  Hz, 1H, H-9), 3.89 (dd,  $J = 12.2, 6.9$  Hz, 1H, H-6), 3.78 (s, 6H, 2x  $\text{OCH}_3$ ), 3.39 (dd,  $J = 12.2, 8.8$  Hz, 1H, H-6), 2.66 (ddd,  $J = 16.6, 9.7, 6.8$  Hz, 1H, H-2), 2.52 (ddd,  $J = 17.3, 9.9, 5.3$  Hz, 1H, H-2), 2.38 (ddd,  $J = 13.4, 9.9, 6.8$  Hz, 1H, H-3), 2.14 (ddd,  $J = 13.3, 9.6, 5.2$  Hz, 1H, H-3), 1.56 (s, 3H, H-5).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  177.8 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 169.3 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-8), 149.0 (Cq, Car), 148.3 (Cq, Car), 130.4 (Cq, Car), 119.8 (CH, Car), 111.1 (CH, Car), 110.9 (CH, Car), 78.0 (Cq, C-4), 59.7 (CH, C-7), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 43.4 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 34.9 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 32.2 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 31.8 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 30.4 ( $\text{CH}_3$ , C-5).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  373.1192, found 373.1213.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -110.5$  (c 0.160 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3R,7aS)-7a-Methyl-5-oxo-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)hexahydropyrrolo[2,1-b]thiazole-3-carboxamide (105e)**



Colorless oil,  $R_f = 0.28$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 7/3), 500 mg scale reaction, 370 mg was isolated, 45% yield (3 days).

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3331, 1695, 1668, 1506, 1328, 1123, 732.

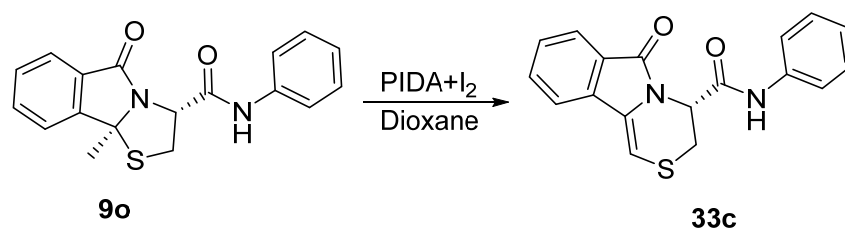
**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6.95– 6.85 (bt, 1H), 6.46 (s, 2H, Har), 4.80 (dd,  $J = 8.8, 7.2$  Hz, 1H, H-9), 4.43 (dd,  $J = 14.8, 6.2$  Hz, 1H, H-9), 4.32 (dd,  $J = 14.8, 5.7$  Hz, 1H, H-6), 4.00 (dd,  $J = 12.3, 7.2$  Hz, 1H, H-6), 3.83 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.47 (dd,  $J = 12.3, 8.8$  Hz, 1H, H-6), 2.76 (ddd,  $J = 16.9, 9.6, 7.1$  Hz, 1H, H-2), 2.62 (ddd,  $J = 17.4, 9.9, 5.3$  Hz, 1H, H-2), 2.47 (ddd,  $J = 13.5, 9.9, 7.1$  Hz, 1H, H-3), 2.22 (ddd,  $J = 13.4, 9.6, 5.3$  Hz, 1H, H-3), 1.63 (s, 3H, H-5).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  178.0 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-1), 169.5 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ , C-8), 153.5 (Cq, Car), 137.4 (Cq, Car), 133.6 (Cq, Car), 104.7 (CH, Car), 78.1 (Cq, C-4), 61.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 60.0 (CH, C-7) 56.2 (2x $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 44.1 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 35.0 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 32.5 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 32.1 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 30.6 ( $\text{CH}_3$ , C-5).

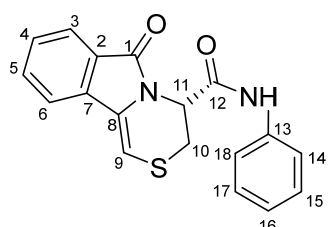
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  381.1479, found 381.1483.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -82.2$  (c 0.210 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**33c** was synthesized using **9o** as starting material according to **GP4**.



### 6-Oxo-N-phenyl-4,6-dihydro-3H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindole-4-carboxamide (**33c**)



Yellow solid,  $R_f = 0.24$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 224-226 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of dioxane) for 16h, 56 mg was isolated, 56% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3255, 1686, 1661, 745.

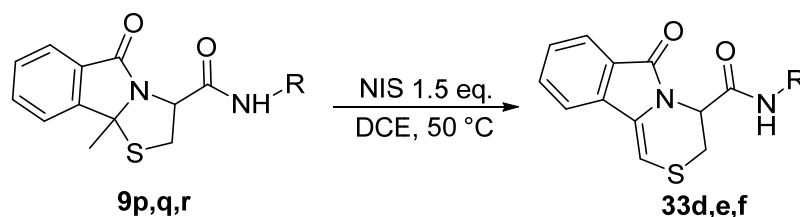
**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.36 (s, 1H, NH), 7.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Har), 7.64 – 7.56 (m, 2H, Har), 7.52 – 7.40 (m, 3H, Har), 7.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H, Har), 7.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Har), 6.49 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-9), 5.51 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H, H-11), 3.66 (dt,  $J = 13.0, 2.1$  Hz, 1H, H-12), 3.16 (dd,  $J = 13.2, 3.9$  Hz, 1H, H-12).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  166.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 166.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 137.3 (Cq, Car), 135.1 (Cq, Car), 132.8 (CH, Car), 129.4 (Cq, Car), 129.0 (x2CH, Car), 128.8 (CH, Car), 126.7 (Cq, Car), 124.8 (CH, Car), 123.7 (CH, Car), 120.4 (x2CH, Car), 119.2 (CH, Car), 102.7 (CH, Car), 52.1 (CH, C-9), 27.5 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> 323.0849 found 323.0858.

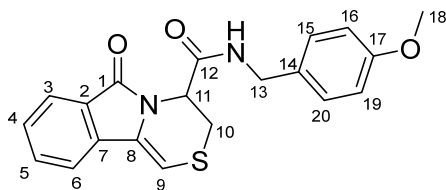
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -376.5$  (c 0.274 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Synthetic procedure to get **33d,e,f**.



Compound **9p**, **9q**, or **9r** was dissolved in DCE. The reaction mixture was stirred overnight at 50°C. After cooling the reaction mixture at room temperature, a 0.2 M solution of sodium thiosulfate was added to quench the reaction and a dichloromethane extraction was performed (three times). Organic layers were dried on  $\text{MgSO}_4$ , and the solvent removed by reduced pressure. Finally, the crude mixture was purified on flash chromatography to provide compound **33d**, **33e** or **33f**.

***N*-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindole-4-carboxamide  
(33d)**



White solid,  $R_f = 0.29$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 91-93 °C, 150 mg scale reaction (in 3 mL of dichloroethane), 114 mg was isolated, 77% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3303, 1661, 1613, 1511, 1241, 749.

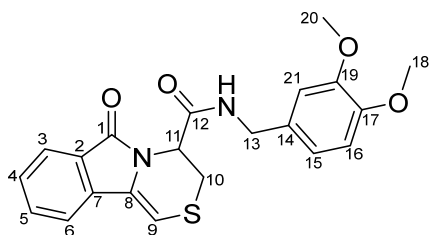
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Har), 7.52 – 7.44 (m, 2H, Har), 7.39 – 7.29 (m, 1H, Har), 7.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Har), 6.68 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Har), 6.41 – 6.26 (m, 2H, Har, NH), 5.26 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H, H-11), 4.33 (dd,  $J = 15.0, 6.2$  Hz, 1H, H-13), 4.18 (dd,  $J = 15.0, 5.6$  Hz, 1H, H-13), 3.63 (s, 3H, H-18), 3.54 (dt,  $J = 12.9, 2.3$  Hz, 1H, H-10), 2.98 (dd,  $J = 12.9, 3.8$  Hz, 1H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  167.9 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 166.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 158.8 (Cq, Car), 134.9 (Cq, Car), 132.6 (CH, Car), 129.8 (Cq, Car), 129.6 (Cq, Car), 128.7 (Cq, Car), 128.6 (2xCH, Car), 126.8 (Cq, Car), 123.6 (CH, Car), 119.1 (CH, Car), 114.0 (2xCH, Car), 101.9 (CH, Car), 55.2 (CH<sub>3</sub>, C-18), 52.1 (CH, C-11), 43.1 (CH<sub>2</sub>, C-13), 28.1 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 367.1111, found 367.1129.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -288.4$  (c 0.275 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

***N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindole-4-carboxamide  
(33e)**



White solid,  $R_f = 0.39$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 105-107 °C, 140 mg scale reaction (in 3 mL of dichloroethane), 87 mg was isolated, 62% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3355, 1698, 1665, 1521, 1329, 732.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-3), 7.59 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H, H-5, H-6), 7.47 (dq,  $J = 8.0, 4.1$  Hz, 1H, H-4), 6.74 (s, 3H, H-15, H-16, H-20), 6.41 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-9), 6.22 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NH), 5.43 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H, H-11), 4.53 (dd,  $J = 15.1, 6.4$  Hz, 1H, H-13), 4.29 (dd,  $J = 15.0, 5.4$  Hz, 1H, H-13), 3.82 (s, 6H, H-18, H-20), 3.72 (dt,  $J = 12.9, 2.3$  Hz, 1H, H-10), 3.13 (dd,  $J = 12.9, 3.8$  Hz, 1H, H-10).

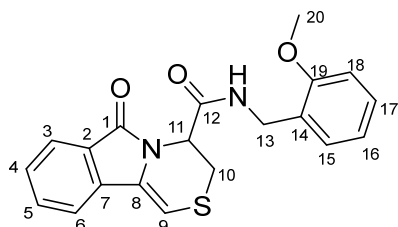
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  168.0 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 166.2 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 149.2 (Cq, C-17), 148.4 (Cq, C-19), 135.0 (Cq, C-7), 132.8 (CH, C-5), 130.3 (Cq, C-14), 129.7 (Cq, C-8), 128.9 (CH, C-4), 126.9 (Cq, C-2), 123.8 (CH, C-3), 119.6 (CH, C-15), 119.3 (CH, C-6), 111.1 (CH, C-21), 110.4 (2x CH, C-21), 101.9 (CH, C-9), 56.0 (CH<sub>3</sub>, C-18), 56.0 (CH<sub>3</sub>, C-20), 52.4 (CH, C-11), 43.4 (CH<sub>2</sub>, C-13), 28.2 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 397.1217, found 397.1222.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -192.3$  (c 0.210 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

***N*-(2-Methoxybenzyl)-6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-*a*]isoindole-4-carboxamide (33f)**

White solid,  $R_f = 0.31$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 67-69 °C, 100 mg scale reaction (in 2 mL of dichloromethane), 72 mg was isolated, 73% yield.



**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3280, 1689, 1651, 1533, 1239, 1025, 747.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Har), 7.66 – 7.55 (m, 2H, Har), 7.52 – 7.40 (m, 1H, Har), 7.24 – 7.13 (m, 2H, Har), 6.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Har), 6.74 (d,  $J = 8.4$

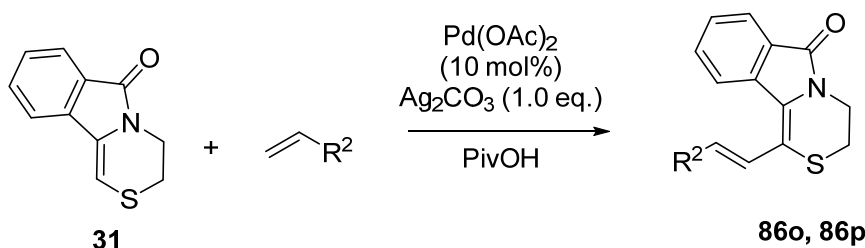
Hz, 1H, Har), 6.61 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, NH), 6.39 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-9), 5.35 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-11), 4.41 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-13), 3.65 (dt,  $J = 12.6, 2.2$  Hz, 1H, H-10), 3.52 (s, 3H, H-20), 3.08 (dd,  $J = 12.9, 3.8$  Hz, 1H, H-10).

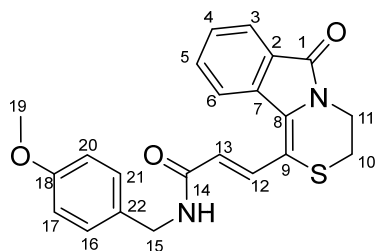
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  167.4 (Cq<sub>C=O</sub>, C-1), 165.8 (Cq<sub>C=O</sub>, C-12), 157.4 (Cq, Car), 134.9 (Cq, Car), 132.6 (CH, Car), 129.3 (Cq, Car), 129.2 (CH, Car), 128.8 (CH, Car), 128.7 (CH, Car), 126.9 (Cq, Car), 125.5 (Cq, Car), 123.6 (CH, Car), 120.7 (CH, Car), 119.1 (CH, Car), 110.1 (CH, Car), 102.1 (CH, C-9), 54.9 (CH<sub>3</sub>, C-20), 52.0 (CH, C-11), 40.2 (CH<sub>2</sub>, 13), 27.9 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 367.1111, found 367.1118.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -269.8$  (c 0.190 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Compounds **86o** and **86p** were synthesized according to **GP6** using **31** as starting material and the corresponding acrylamide.



**(E)-N-(4-Methoxybenzyl)-3-(6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-1-yl)****acrylamide (86o)**

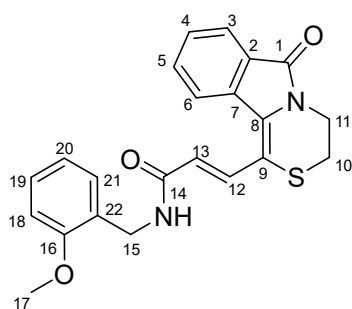
Orange solid,  $R_f = 0.57$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 7/3), mp = 180-182 °C, 50 mg scale reaction, 42 mg was isolated, 44% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3313, 1692, 1640, 748, 691.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.36 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, H-12), 8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Har), 7.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Har), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Har), 6.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Har), 6.36 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, H-13), 6.18 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, NH), 4.51 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H, H-15), 4.20 – 4.12 (m, 2H, H-11), 3.78 (s, 3H, H-19), 3.10 – 3.04 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_c$  165.9 (C $_{\text{qC=O}}$ , C-1), 165.2 (C $_{\text{qC=O}}$ , C-14), 159.2 (C $_{\text{q}}$ , Car), 135.2 (CH, Car), 134.1 (C $_{\text{q}}$ , Car), 132.7 (CH, Car), 132.4 (C $_{\text{q}}$ , Car), 130.2 (C $_{\text{q}}$ , Car), 129.4 (2xCH, Car), 128.9 (CH, Car), 128.3 (C $_{\text{q}}$ , Car), 124.3 (CH, Car), 123.6 (CH, Car), 123.4 (CH, Car), 114.2 (2xCH, Car), 55.4 (CH $_3$ , C-19), 43.6 (CH $_2$ , C-15), 40.0 (CH $_2$ , C-11), 25.9 (CH $_2$ , C-10).

**HRMS (ESI $^+$ ):** Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  [M+H] $^+$  393.1267, found 393.1279.

**(E)-N-(2-Methoxybenzyl)-3-(6-oxo-3,4-dihydro-6H-[1,4]thiazino[3,4-a]isoindol-1-yl)****acrylamide (86p)**

Orange solid,  $R_f = 0.54$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 7/3), mp = 179-181 °C, 50 mg scale reaction, 38 mg was isolated, 40% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3322, 1677, 1656, 758, 690.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_H$  8.33 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, H-12), 8.00 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 7.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.58 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-5), 7.45 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-4), 7.35 – 7.23 (m, 2H, H-21, H-19), 6.97 – 6.85 (m, 2H, H-18, H-20), 6.34 (d,  $J = 14.9$  Hz, 2H, H-13, NH), 4.57 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-15), 4.28 – 4.08 (m, 2H, H-11), 3.87 (s, 3H, H-17), 3.19 – 3.00 (m, 2H, H-10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_c$  165.9 (C $_{\text{qC=O}}$ , C-1), 165.0 (C $_{\text{qC=O}}$ , C-14), 157.7 (C $_{\text{q}}$ , C-16), 135.0 (CH, C-12), 134.1 (C $_{\text{q}}$ , C-2), 132.7 (CH, C-5), 132.3 (C $_{\text{q}}$ , C-8), 130.1 (CH, C-21), 129.1 (CH, C-19), 128.8 (CH, C-4), 128.3 (C $_{\text{q}}$ , C-7), 126.1 (C $_{\text{q}}$ , C-22), 124.3 (CH, C-6), 123.8 (CH, C-13), 123.6 (CH,



C-3), 120.9 (CH, C-19), 114.6 (Cq, C-9), 110.4 (CH, C-21), 100.1 (Cq, C-9), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C-17), 40.0 (CH<sub>2</sub>, C-15), 39.9 (CH<sub>2</sub>, C-11), 25.9 (CH<sub>2</sub>, C-10).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 393.1267, found 393.1278.



## Résumé

La chimie des hétérocycles est un élément central des sciences chimiques qui contribuent fortement à la conception de médicaments ainsi qu'à de nouveaux matériaux de propriétés inédites. Si les hétérocycles azotés de sources naturelles et synthétiques sont les plus largement représentés, les composés aza-soufrés restent relativement peu explorés et par conséquent ils constituent encore une source d'innovation pour l'exploration d'un nouvel espace chimique.

Ce projet de thèse est focalisé en particulier sur les thiazolidines fusionnées ou non porteuses généralement d'un substituant en position acétalique. Parmi nos objectifs dans ce projet est de mieux appréhender la réactivité de ces systèmes *N,S*-acétaliques cycliques peu étudiés de nos jours comparativement aux hétéroanalogues *N,O*- et encore *N,N*-acétaliques.

Au cours de cette étude, nous avons pu déterminer de nouvelles conditions optimales de la transposition de Morin de ces *N,S*-acétals en 1,4-thiazines correspondantes. Elles se déclinent en deux étapes via des sulfoxydes ou directement à partir des sulfures congénères par un processus en cascade original utilisant plusieurs agents. La diversification par la suite de ces systèmes par amidation, couplage  $C_{SP}^2-C_{SP}^2$  et par C-H fonctionnalisation directe a permis d'accéder à plusieurs nouvelles familles de produits dans les propriétés inhibitrices de la farnésyltransférase sont particulièrement prometteuses.

## Abstract

Heterocyclic chemistry is a central element of the chemical sciences that contribute strongly to drug design as well as to new materials with novel properties. While aza-heterocycles from natural and synthetic sources are the most widely represented, aza-sulphur compounds remain relatively unexplored and therefore are still a source of innovation for the exploration of a new chemical space.

This thesis project is focused in particular on thiazolidines fused or not generally carrying a substituent in acetalic position. Among our objectives in this project, is to better understand the reactivity of these cyclic *N,S*-acetal systems scarcely studied compared to their hetero-analogues *N,O*- and *N,N*-acetals.

During this study, we were able to determine new optimal conditions for Morin transposition of these *N,S*-acetals into corresponding 1,4-thiazines. They proceeded in two steps *via* sulfoxides or directly from their sulphides congeners by an original cascade process using several agents. The subsequent diversification of these systems by amidation,  $C_{SP}^2-C_{SP}^2$  coupling and by direct C-H functionalization has allowed access to several new families of compounds with particularly promising inhibitory properties of the farnésyltransferase.

## Mots-clés

Cycloaddition de Meyers, Transposition de Pummerer, Réaction de Suzuki-Miyaura, Réaction en cascade, Halogénéation, Amidation, *N,S*-acétals, 1,4-Thiazines, Couplage métallocatalysé, couplage  $C_{SP}^2-C_{SP}^2$ , C-H activation, Dérivés borés, Inhibiteurs de la farnésyltransférase.