



HAL
open science

Elaboration des oxazines et pipérazines au départ des ,*O*-acétals cycliques.: Une nouvelle approche à des isoindolones fusionnés, des inhibiteurs potentiels de *Candida albicans*

Christine Safi

► **To cite this version:**

Christine Safi. Elaboration des oxazines et pipérazines au départ des ,*O*-acétals cycliques.: Une nouvelle approche à des isoindolones fusionnés, des inhibiteurs potentiels de *Candida albicans*. Chimie organique. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMLH26 . tel-04550060

HAL Id: tel-04550060

<https://theses.hal.science/tel-04550060>

Submitted on 17 Apr 2024

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.

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **CHIMIE**

Préparée au sein de l'**Université Le Havre Normandie**

Elaboration des oxazines et pipérazines au départ des N,O-acétals cycliques. Une nouvelle approche à des isoindolones fusionnés, des inhibiteurs potentiels de Candida albicans

Présentée et soutenue par
CHRISTINE SAFI

Thèse soutenue le 14/04/2023
devant le jury composé de :

M. ALI AL MOURABIT	DIRECTEUR DE RECHERCHE - UNIVERSITE PARIS-SACLAY	Rapporteur du jury
MME SANDRINE BOUQUILLON	PROFESSEUR DES UNIVERSITES - UNIVERSITE REIMS CHAMPAGNE ARDENNE	Rapporteur du jury
M. ALEXANDRE BOUILLON	DIRECTEUR - ENTREPRISE EGNO, ST-JEAN-DE-FOLLEVILLE	Membre du jury
M. DAMIEN PRIM	PROFESSEUR DES UNIVERSITES - UNIVERSITE PARIS-SACLAY	Président du jury
M. ADAM DAICH	PROFESSEUR DES UNIVERSITES - Université Le Havre Normandie	Directeur de thèse
MME ALINA GHINET	MAÎTRE DE CONFERENCES (HDR) - HEI (JUNIA) LILLE	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par **ADAM DAICH** (Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire) et **ALINA GHINET** (HEI (JUNIA) LILLE)



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

Élaboration des oxazines et pipérazines au départ des *N,O*-acétals cycliques.
Une nouvelle approche à des isoindolones fusionnés, des inhibiteurs potentiels de *Candida albicans*

Présentée et soutenue par
Christine SAFI

Thèse soutenue publiquement le 14 Avril 2023
devant le jury composé de

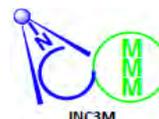
Mme. Sandrine BOUQUILLON	Professeur des Universités à l'Université de Reims, ICMR, UMR CNRS 7312 de l'Université de Reims	Rapporteur
M. Ali AL-MOURABIT	Directeur de Recherche au CNRS ICSN-CNRS UPR 2301, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay	Rapporteur
M. Damien PRIM	Professeur des Universités, Versailles St-Quentin-en-Yvelines, CNRS UMR 8180, Institut Lavoisier de Versailles – ILV, UVSQ	Examineur
M. Alexandre BOUILLON	Directeur de Recherche, Directeur de site Laboratoires EGNO Chimie, Saint Jean de Folleville	Examineur
M. Benoit RIGO	Professeur émérite à HEI (Junia) de Lille, Equipe Chimie Durable et Santé, Junia Hauts-de-France, Lille	Examineur (P. Invité)
Mme. Alina GHINET	Maître de Conférences-HDR à HEI (Junia) de Lille, Equipe Chimie Durable et Santé, Junia Hauts-de-France, Lille	Co-directeur de thèse
M. Adam DAICH	Professeur des Universités, Université Le Havre Normandie, INC3M URCOM-FR 3038 CNRS, Université Le Havre Normandie	Directeur de thèse

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

Normandie Univ., UNILEHAVRE, CNRS 3038, INC3M URCOM-FR 3038 CNRS, 76600 Le Havre.

Thèse codirigée par Alina GHINET, HEI – Junia Hauts-de-France

Laboratoire de Chimie Durable et Santé (Ecole HEI) & Institut Pasteur de Lille, U1167-RID-AGE (CHU), Junia Hauts-de-France, 59000, Lille, France.



Remerciements

Ce projet de thèse a été réalisé à l'Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire (URCOM) de l'Université Le Havre Normandie, sous la direction de Professeur Adam DAÏCH et la codirection de Dr. Alina GHINET de HEI (Junia) de Lille.

La fin de mes trois années de thèse à l'URCOM/Junia arrive, ces meilleures trois années de ma vie qui m'ont fait grandir et évoluer sur le plan professionnel et personnel. Au-delà de tant d'échecs et de difficultés au laboratoire, cette thèse m'a permis de rencontrer des personnes formidables, que je souhaite vivement remercier.

Tout d'abord, je souhaite remercier l'ensemble des membres de jury qui m'ont fait l'honneur d'évaluer mes travaux de thèse : Mme. Sandrine BOUQUILLON et M. Ali AL-MOURABIT, qui ont accepté d'être rapporteurs, M. Damien PRIM et M. Alexandre BOUILLON qui ont accepté d'être examinateurs. Je souhaite également, adresser mes remerciements à M. Benoît RIGO qui m'a fait un grand honneur d'être présent en tant que membre invité.

Je souhaite remercier sincèrement mes directeurs de thèse, sans qui, ma thèse n'aurait pas avancé. Je commence par Adam, qui était présent et à l'écoute depuis le premier jour, ses conseils, ses réponses et son plein engagement m'ont permis d'approfondir au maximum mes travaux afin de pouvoir être fière aujourd'hui du travail réalisé. M. DAÏCH a pris en considération les conditions difficiles dans lesquels se trouve mon pays, le Liban, et la distance avec ma famille. Il était toujours présent à mes côtés pour m'encourager, me remonter le moral et m'aider pendant les temps difficiles. Je souhaite également remercier chaleureusement Alina, malgré les échanges souvent à distance, ses remarques très constructives et enrichissantes ont permis ainsi le progrès de ma thèse.

Un grand merci à tous les membres de l'URCOM sans exception, les membres permanents : Vincent D., Daria, Martin, Mohammed, Catherine T., Laure, Catherine M., Michel, Géraldine, Céline ainsi qu'à Sébastien, le directeur du laboratoire. À ne pas oublier qu'une journée ne pouvait pas bien se commencer sans le « bonjour Christine » de Nicolas, qui se précédait toujours de son joyeux chantonement. Je tiens à remercier également Marie-jo, Déborah, Valérie G., Vincent L. et Faustine, je dis toujours que le laboratoire sans eux ne serait pas le même. De tout mon cœur je remercie Valérie L. et Hélène, qui sont considérées comme les mamans des doctorants !

Passons maintenant aux membres non permanents que j'ai rencontré durant cette thèse et qui ont partagé mon quotidien. L'ancienne génération qui a quitté l'URCOM mais avec qui j'ai passé des moments inoubliables : Sami, Alex, Ismail et Abdel. Les doctorants actuels du laboratoire : Mathieu, Kouceila, David (mon super voisin de bureau), Victor, Fabian, Mohammad, Mira et Axelle.

Il est le moment que j'adresse mes remerciements aux personnes très chères, grâce à qui je ne ressens pas que je suis à l'étranger, je me sens chez moi, entourée d'une famille française. Mon grand merci s'adresse à : Caroline, Aurélie, Charlotte, Charbel, Cécile, Elise et Marie. Je n'oublierai jamais nos soirées, nos pauses, nos nombreuses discussions très enrichissantes (c'est ce qu'on pensait au moins), nos vacances, nos plaintes de la thèse, etc... Grâce à vous, je peux dire que j'ai passé mes meilleures années en France.

Je remercie du fond de mon cœur mes amis libanais en France : Maryam, Jessy, et Joseph. Je tiens également à remercier ma meilleure amie Rita, qui a vécu avec moi le parcours de la licence, au master jusqu'au doctorat, 9 ans d'amitié très fidèle qui durera pour toujours.

Enfin, tout ça n'aurait pas été possible sans mes parents. Ma mère Joséphine, et mon père Georges, qui ont tous les deux sacrifié leur vie pour nous. Depuis que j'étais petite, ma mère disait que la France serait mon avenir, mon futur, elle me disait qu'elle serait à mes côtés pour rendre ce voyage en France possible, afin de découvrir ma vie ailleurs, dans un pays qui valorisera mes capacités, mes diplômes et qui m'ouvrira des opportunités. Je ne savais pas qu'elle avait raison, jusqu'à ce jour... Mon père, quant à lui, m'a soutenue dès le début, m'a encouragée et m'a dit qu'il est et qu'il restera toute sa vie à mes côtés pour que je trouve le bon chemin. Mon père et ma mère sont mes idoles, ces courtes lignes ne suffiront sûrement pas pour les remercier. Je n'oublierais jamais de citer mon petit frère Anthony, ma petite sœur Sabine et ma grande sœur Maria, vous êtes des merveilles dans ma vie. On est une famille de 6 personnes réparties dans 4 pays différents, la distance a fait de nous une famille unie. Pour finir cette longue liste de remerciement, j'offre ma thèse à l'amour de ma vie Nizar, merci de m'avoir supporté et encouragé tout au long de ces années. Tu es et tu seras pour toujours mon soutien dans la vie... 

_____/Fin

Table des Matières

Chapitre 1 : Synthèse Bibliographique

Introduction générale	02
Partie I : Abondance dans la Nature et application biologique des <i>N,X</i>-acétals	04
I.1 <i>N,S</i>-Acétals et ses dérivés	04
I.1.1 Les dérivés des thiazoles	04
I.1.1.1 Dolastatine 10, Urukthapelstatine A et Lyngbyabelline N	04
I.1.1.2 Karamomycines A-C dérivés de 2-Naphtalène-2-yle thiazoles	05
I.1.2 Les dérivés des thiazolidines fusionnées	06
I.1.2.1 Les antibiotiques Pénicillines	06
I.1.3 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse : molécules actives sur le VIH	07
I.1.3.1 Études relation-structure-activité (RSA)	07
I.1.3.2 Synthèse du produit V	08
I.2 <i>N,N</i>-Acétals et ses dérivés	09
I.2.1 Les dérivés de quinazolinone	09
I.2.1.1 L'Alantrypinone et la Serantrypinone : Mode d'action et synthèse	09
I.2.1.2 Synthèse de la Rutaecarpine et ses dérivés	11
I.2.2 Les dérivés de l'hexahydro-pyrimidine	14
I.2.2.1 Mode d'action de Lycopalhine A et Palcernuine	14
I.2.2.2 Mode d'action et biosynthèse de la Vernavosine	14
I.3 Hétérocycles <i>N,O</i>-acétaliques et dérivés	15
I.3.1 Les champignons marins	15
I.3.1.1 Les Asperversiamides	16
I.3.1.2 Les Chrysamides A et C : Mode d'action et biosynthèse	17
I.3.2 Les Armeniaspirols	18
I.3.2.1 Synthèse totale de l'Armeniaspirol A	19
I.4 Conclusion	19
Partie II : Synthèses et Réactivités des <i>N,O</i>-acétals acycliques, endo- et exocycliques	21
II.1 <i>N</i>-Acyles <i>N,O</i>-Acétals Acycliques	21
II.1.1 Exemples des produits naturels bioactifs	21
II.1.2 Synthèses par une réaction de condensation	22
II.1.3 Synthèse à partir des ions <i>N</i> -Acyliminiums	23
II.1.3.1 À partir des énamides	23
II.1.3.2 À partir des allénamides	24
II.1.4 Réactivités des <i>N,O</i> -acétals acycliques	26
II.2 <i>N</i>-Acyles <i>N,O</i>-Acétals Endocycliques : Les γ-lactames	27
II.2.1 Exemples de produits naturels bioactifs	27
II.2.2 Synthèse des α -Alkoxy-lactames endocycliques	28
II.2.3 Réactivité des α -Alkoxy-lactames endocycliques : Elaboration des ions <i>N</i> -acyliminiums	29

II.2.3.1 Réaction d' α -amidoalkylation catalysée par l'or	29
II.2.3.2 Réaction d'alcynylation catalysée par le fer	30
II.2.4 Réactivité des α -hydroxy-lactames endocycliques	31
II.3 N-Acyles N,O-Acétals Exocycliques	32
II.3.1 Synthèses et réactivités des N-alkoxy-lactames	32
II.3.1.1 Alcynylation catalysée par les sels de fer	32
II.3.1.2 À partir de l'acide pyroglutamique	33
II.3.2 Échelle de réactivité des N,O-acétals endocycliques et exocycliques	34
II.4 Conclusion	35
Partie III : Les 1,3-oxazines à 5 chaînons	36
III.1 Généralités sur les oxazolidines	36
III.1.1 Groupements protecteurs	36
III.1.1.1 Synthèse du cycle oxazolidine	36
III.1.1.2 Exemples dans la littérature	37
III.1.2 Oxazolidines en tant que ligands dans la synthèse asymétrique	39
III.1.2.1 Réaction d'addition avec le diéthylzinc : Réaction d'alkylation	40
III.1.2.2 Réaction d'addition avec le diéthylzinc : Réaction d'alkynylation	41
III.1.2.3 Réaction d'oxydation	42
III.1.3 Oxazolidines en tant qu'intermédiaires synthétiques importants	44
III.1.3.1 Synthèse d'un taxoïde : Ortataxel	44
III.1.3.2 Synthèse des Tétrahydroisoquinoléines (THIQ)	46
III.1.3.3 Synthèse des isoquinoléines	47
III.1.3.4 Synthèse des indolizines	48
III.1.4 Oxazolidines dans des composés ayant des activités biologiques	49
III.1.4.1 Les N-Alkyles oxazolidines	49
a) <i>Quinocarcine et tétrazomine</i>	50
b) <i>Naphtyridinomycine</i>	51
III.1.4.2 Les N-Acyles oxazolidines	53
III.2 Préparation et réactivité des N-Acyles 1,3-oxazolidines (1,3-oxazines)	54
III.2.1 N-Acyles oxazolidines non fusionnés : Synthèse et applications	54
III.2.1.1 Auxiliaire chiral dans la réaction d'addition de Michael	54
<i>Auxiliaire chiral attaché à un électrophile</i>	54
<i>Auxiliaire chiral attaché à un nucléophile</i>	55
III.2.1.2 Synthèse d'oxazolidine non fusionnée à activité antiproliférative	56
III.2.2 Synthèse de N-Acyle 1,3-oxazine fusionné à un lactame	57
III.2.2.1 Synthèse par la cyclocondensation de Meyers	57
III.2.2.2 Synthèse par une O-Cyclisation via un Ion N-Acyliminium	57
III.2.3 Oxazolidine fusionnée à un β -lactame : Acide clavulanique	58
III.2.3.1 Rôle et structure	58
III.2.4 Oxazolidine fusionnée à un γ -lactame : γ -Lactames bicycliques	60
III.2.4.1 Réaction de cyclocondensation et applications : Agents pharmaceutiques	60

III.2.4.2 Réaction de cyclocondensation et applications : Précurseurs primordiaux dans la synthèse des produits naturels	61
III.2.4.3 Synthèse à partir des systèmes monocycliques	62
III.2.4.4 Synthèse des γ -lactames bicycliques α,β -insaturés	62
III.2.5 Oxazolidine fusionnée à un γ -lactames : γ -Lactames tricycliques	63
III.2.5.1 Synthèse des γ -lactames bicycliques α,β -insaturés : Réactions de cycloadditions	63
III.2.5.2 Application du produit issu de la cycloaddition	64
III.2.5.3 Oxazolidine fusionnée à une isoindolone : Importance	65
III.2.5.4 Préparation de l'oxazolidine fusionnée à l'isoindolone	65
III.2.5.5 Réactivité des oxazolidines fusionnées à l'isoindolone : Élaboration des ions <i>N</i> -acyliminiums et addition nucléophile	67
III.2.6 Oxazolidine fusionnée à un δ -lactame	69
III.2.6.1 Synthèse par une réaction de cyclocondensation et applications	69
III.2.6.2 Synthèse par un processus tandem	70
III.2.7 1,3-Oxazines à 6 chaînons fusionnées à l'isoindolone	72
III.3 Conclusion	73

Chapitre 2 : Réaction d'amidation, d'amination et d'aza-Michael

I. Réaction d'amidation	77
I.1. État de l'art sur la réaction d'amidation à partir d'un ester	78
I.1.1 Catalyse par des acides de Lewis	78
I.1.2 Catalyse par des bases	79
I.2. Synthèse de la matière première via la cyclocondensation de Meyers	80
I.3. Étude de la réactivité de la fonction ester sur le motif oxazoloisoindole	83
I.3.1 Premier essai de la réaction d'amidation : Sans l'utilisation d'un catalyseur	83
I.3.1.1 Mécanisme proposé pour la formation des amides et les <i>N,N</i> -aminals	85
I.3.2 II nd essai de la réaction d'amidation : Avec l'utilisation d'un catalyseur	86
I.3.2.1 Mécanisme proposé pour la formation du produit 8	88
I.3.2.2 Mécanisme proposé pour la formation du produit 9	89
I.3.3 Troisième essai de la réaction d'amidation	90
I.3.4 Conclusion sur la réaction d'amidation	91
II. Réaction de diamination	93
II.1. État de l'art sur la synthèse des <i>N,N</i> -aminals isoindoliques	93
II.1.1 À partir des ions <i>N</i> -acyliminiums	93
II.1.2 À partir d'une substitution nucléophile	94
II.1.3 À partir d'une réaction de cyclocondensation	95
II.2. Optimisation des conditions réactionnelles	96
II.3. Scope de la réaction	97
II.4. Modification du produit de départ	99
II.5. Mécanisme réactionnel	101
II.6. Modification des amines	102

II.7. Réaction de diamination en utilisant le <i>N,S</i> -acétal	103
II.7.1 Résultats obtenus précédemment avec le tétrachlorure de zirconium	103
II.7.2 Optimisations effectuées avec le trichlorure de fer	104
II.8 Comparaison du motif thiazolidine au motif oxazolidine	105
II.9 Conclusion sur la réaction de diamination	106
III. Réaction d'aza-Michael	106
III.1 État de l'art sur l'accepteur de Michael	107
III.1.1 Réaction de Michael avec des nucléophiles azotés	107
III.2 Addition des amines polyfonctionnelles	108
III.2.1 Anilines polyfonctionnalisées	109
III.2.2 Alkyles amines	110
III.2.3 L'imide en tant que donneur de Michael	111
III.3 Addition des hydrazines	113
III.3.1 Régiosélectivité des hydrazines	113
III.3.2 État de l'art	114
III.3.3 Résultats obtenus	114
III.4 Réaction de coupure	115
III.4.1 Notre inspiration	116
III.4.2 Optimisations de la coupure oxydante	116
III.4.3 Généralisation de la méthode	118
III.4.3.1 <i>Modification des fonctions hydrazines</i>	118
III.4.3.2 <i>Modification de l'accepteur de Michael</i>	118
III.4.4 Mécanisme réactionnel	119
III.5 Conclusion de ce chapitre	120
Chapitre 3 : Transpositions des <i>N,O</i>-acétals	
Préambule	122
I. Inspiration - Transposition de Morin	122
I.1 Conditions de la réaction Morin	122
I.2 Réaction de Morin dans la littérature	123
I.2.1 Réaction en série des thiazolidines	123
I.2.1.1 Mécanisme réactionnel de la réaction Morin	123
I.2.1.2 Réarrangement de Morin avec un agent d'halogénéation	124
I.3 Équivalent de la transposition de Morin à envisager en série oxazolidine	124
II. Réaction d'halogénéation	125
II.1 Résultat préliminaire	125
II.2 État de l'art sur la réaction d'halogénéation des oxazolidines	126
II.2.1 Synthèse des <i>N,O</i> -acétals acycliques halogénés	126
II.2.2 Synthèse des <i>N,O</i> -acétals cycliques halogénés	127
II.3 Optimisation des conditions en série chirale	129
II.3.1 Optimisation de la monobromation des <i>N,O</i> -acétal cyclique	129
II.3.2 Optimisation de la réaction de dibromation	130

II.3.3 Mécanisme de formation du produit monobromé 36a	130
II.3.4 Mécanisme de formation du produit dibromé 38a	131
II.4 Application des conditions réactionnelles en série achirale	132
II.4.1 Premier résultat obtenu	132
II.4.2 Optimisation de la quantité du trichlorure de fer	133
II.4.3 Screening des conditions avec d'autres acides	134
II.4.4 Screening de l'agent d'halogénéation	135
II.4.5 Screening des conditions en changeant le solvant	136
II.4.6 Synthèse du produit 36b sélectivement	137
II.4.7 Mécanisme plausible pour la formation des produits obtenus en série achirale	139
II.4.7.1 Mécanisme proposé pour la formation des produits 36b , 39 et 42	139
II.4.7.2 Mécanisme proposé pour la formation du bromo-énamide 40	140
II.4.8 Réactions supplémentaires	141
II.4.9 Réaction d'élimination à partir du produit morpholinique 39	142
II.4.9.1 Premier essai avec le trichlorure de fer	142
II.4.9.2 Deuxième essai avec l'acide <i>p</i> -toluènesulfonique (APTS)	143
II.4.9.3 Mécanisme proposé pour la transformation du produit 39 en 36b	144
II.5. Scope de la réaction de bromation	144
III. Réactivité des oxazolidines halogénés	146
III.1 Réactivité avec l'acide <i>p</i> -toluènesulfonique (APTS)	146
III.1.1 Screening de la quantité d'APTS à partir du <i>N,O</i> -acétal halogéné	146
III.1.2 Réaction avec l'APTS à partir du <i>N,O</i> -acétal non halogéné	147
III.1.3 Scope de la réaction de tosylation	147
III.1.4 Mécanisme plausible proposé	148
III.2 Réactivité avec l'acide trifluoroacétique	149
III.2.1 Screening de la quantité de TFA à partir du <i>N,O</i> -acétal halogéné	149
III.2.2 Réaction avec le TFA à partir du <i>N,O</i> -acétal non halogéné	150
III.2.3 Mécanisme proposé pour la réaction avec le TFA	150
IV. Fonctionnalisation des β-bromoénamides : Réaction d'Ullmann	151
IV.1 Formation de la liaison C-O catalysée par le cuivre	152
IV.1.1 État de l'art sur le couplage intermoléculaire	152
IV.1.2 État de l'art sur le couplage intramoléculaire	153
IV.1.3 Application de la réaction d'Ullmann sur notre substrat ester bromé 44	154
IV.1.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles	154
IV.1.3.2 Scope de la réaction	157
IV.1.3.3 Mécanisme du couplage intramoléculaire	158
IV.1.3.4 Voie alternative de synthèse du produit 35c	159
IV.2 Formation de la liaison C-N catalysée par le cuivre	160
IV.2.1 État de l'art sur le couplage intramoléculaire	160
IV.2.2 Application de la réaction en cascade sur notre substrat 43	162
IV.2.2.1 État de l'art sur la synthèse du motif isoindolone fusionné à une pipérazine	162

IV.2.2.2 Optimisations des conditions réactionnelles de la réaction en cascade	163
IV.2.2.3 Scope de la réaction en cascade	164
IV.2.2.4 Mécanisme proposé pour la réaction en cascade	169
IV.2.2.5 Application de l'isoindolone fusionnée à une pipérazine	170
V. Conclusion	171

Chapitre 4 : Partie Biologique

Préambule	173
I. <i>Candida albicans</i> (<i>C. albicans</i>)	173
I.1 Description des <i>C. albicans</i>	173
I.2 Les médicaments antifongiques	173
I.2.1 Les polyènes	174
I.2.2 Les azoles	175
I.2.3 Les échinocandines	175
I.2.4 La filastatine	176
I.3 La Farnésyl Transférase (FTase)	177
I.3.1 La prénylation	177
I.3.2 Inhibiteurs de la FTase	178
I.4 Résultats obtenus	179
I.4.1 Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)	179
I.4.1.1 Étude des molécules de la famille I	179
I.4.1.2 Étude des molécules de la famille II	180
I.4.1.3 Étude des molécules de la famille III	181
I.4.2 Mesure de l'impact des antifongiques sur biofilm mature de <i>C. albicans</i>	182
I.4.3 Mesure du pourcentage de la viabilité de <i>C. elegans</i> infectés par <i>C. albicans</i>	183
I.4.4 Mesure de l'effet anti-inflammatoire	184
II. Maladie à prions	184
II.1 Traitements et médicaments	184
II.2 Résultats obtenus	186
III. Conclusion générale du chapitre	186
Concernant les tests d'inhibition des <i>C. albicans</i> :	186
Concernant les tests d'inhibition des maladies à prions :	187
Conclusion générale	188
Perspectives	190

Chapitre 5 : Experimental Part

Experimental Part	191
Résumé/Abstract	256



Abréviations

Solvants

ACN	Acétonitrile	DMA	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
AcOH	Acide acétique	EtOH	Ethanol
DCE	Dichloroéthane	MeOH	Méthanol
DCM	Dichlorométhane	PhMe, Tol	Toluène
THF	Tétrahydrofurane	DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO- <i>d6</i>	Diméthylsulfoxyde deutéré		

Nomenclature

Ar	Aryle	M	Métal
Bt	Benzotriazole	Me	Méthyl
Bz	Benzoyle	Ms	Mésyle
Bn	Benzyle	Nu	Nucléophile
Bu	Butyle	OAc	Acétate
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle	OTf	Triflate
Cbz	Carboxybenzyle	Ph	Phényle
E	Électrophile	R	Groupement alkyle
Et	Éthyl	Ts	Tosyle
GEA	Groupement électroattracteur	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
GED	Groupement électrodonneur	TIPS	Triisopropylsilyle
GP	Groupement partant	TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<i>i</i> -Pr	Isopropyle	TMS	Triméthylsilyle
L	Ligand		

Réactifs chimiques

APTS	Acide paratoluènesulfonique	NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
AIBN	2,2'-Azobis(isobutyronitrile)	NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
BNDHP	1,1'-Binaphthyl-2,2'-diyl- hydrogenophosphate-	NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane	PIDA	Diacétate d'iodobenzène
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]un déc-7-ène	PIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo]- benzène
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4- Benzoquinone	TFA	Acide trifluoroacétique
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate	TFAA	Anhydride trifluoroacétique
EDC	1-Éthyl-3-(3-diméthylamino propyl)-carbodiimide	HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
HMPA	Hexaméthylphosphoramide	TMSOTf	Triflate de triméthylsilyle
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque	TEMPO	2,2,6,6-tetraméthyl- piperidyl 1-oxyl
MMPP	Magnésium monoperoxy- phtalate	TOXYL	2,2,4,4 Tétraméthyloxazo- <i>N</i> -oxyl
LDA	Diisopropylamidure de lithium		
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide		

Unités

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

Biologie

ARN	Acide ribonucléique	GTase I	Protéine géranylgeranyle de type I
Cl ₅₀	Concentration d'un composé Inhibant 50% de l'effet observé	MDM2	Murine double minute 2
CMI	Concentration d'un composé Inhibant 100% de l'effet observé	NMDA	Acide <i>N</i> -méthyl- <i>D</i> -aspartique
E. coli	<i>Escherichia coli</i>	NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer
FTase	Farnésyltransférase	P. aeruginosa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
FPP	diPhosphate de farnésyle	P53	Tumor protein 53
GABA	Acide γ-aminobutyrique	VIH	Récepteur au <i>N</i> -méthyl- <i>D</i> -aspartate
GGPP	diPhosphate de géranylgeranyle		

Divers

3D	3 Dimensions	M	Multiplet
AL	Acide de Lewis	NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
AO	Addition oxydante	Q	Quadruplet
Bs	Broad singlet (singulet large)	Rf	Rapport frontal
CCM/TLC	Chromatographie sur couche mince	RMN	Résonance magnétique nucléaire
d	Doublet	RX	Rayons X
DOS	Diversity-oriented synthesis	HRMS	Spectroscopie de masse à haute résolution
d.r	Excès diastéréoisomérique	s	Singulet
ee	Excès énantiomérique	SN2	Substitution nucléophile d'ordre 2
éq	Equivalents	t	Triplet
ER	Elimination réductrice	ta	Température ambiante
ESI	Electron spray ionization		
IR	Infra rouge		
J	Constante de couplage		

Introduction Générale

Introduction Générale

La chimie des hétérocycles est un domaine central des sciences chimiques qui occupent une place chaque jour plus importante. En particulier, les hétérocycles azotés *N,X*-acétaliques ($X = O, S, N$. Le selenium Se est peu étudié relativement aux autres hétéroatomes dans le cadre de ces systèmes hétérocycliques avec différents degrés d'insaturations) sont parmi les plus intéressants de nos jours puisqu'ils sont largement présents dans la nature,¹ puisqu'ils représentent la clé de voûte de nombreux alcaloïdes et contribuent fortement à la conception de nouveaux médicaments (Figure 1).²

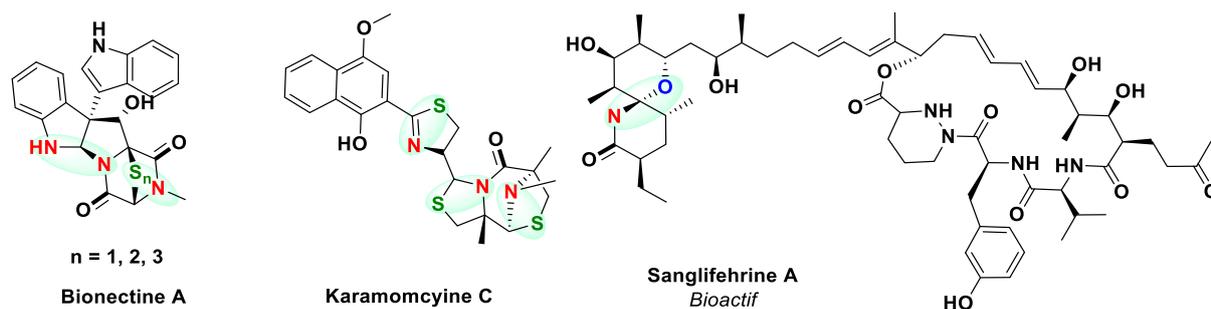


Figure 1 : Exemples des molécules portant le motif *N,X*-acétalique ($X = O, S, N$)

Parmi les exemples de composés hétérocycliques azotés *N,X*-acétaliques, on peut noter les oxazolidines, thiazolidines et les imidazolidines, qui ont été couramment utilisés en raison de leurs activités antifongiques,³ antipyrétiques,⁴ anticancéreuses,⁵ intermédiaires synthétiques avancés, ou encore comme organocatalyseurs.⁶

Très récemment, des travaux portant sur l'étude de la réactivité chimique du motif *N,S*-acétalique en série des thiazolidines fusionnées ou non ont été réalisés dans notre laboratoire au sein de l'équipe du Professeur Adam Daïch.⁷ Dans ce projet de thèse, nous nous intéresserons uniquement à l'étude de la réactivité du motif *N,O*-acétalique des systèmes

¹ (a) Heys, L.; Moore, C. G.; Murphy, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 57–67. (b) Langer, P.; Frackenpohl, J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 801–806.

² (a) Kim, J.; Movassaghi, M. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1159–1171. (b) Shaaban, K. A.; Shaaban, M.; Rahman, H.; Grün-Wollny, I.; Kämpfer, P.; Kelter, G.; Fiebig, H.-H.; Laatsch, H. *Nonomuraea Endophytica. J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 870–877. (c) Sengoku, T.; Miyoshi, A.; Tsuda, T.; Inuzuka, T.; Sakamoto, M.; Takahashi, M.; Yoda, H. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131252. DOI: [10.1016/j.tet.2020.131252](https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131252)

³ Abid, F. M. A.; Jamalis, J.; Chander, S.; Wahab, R. A.; Bhagwat, D. P.; Sankaranarayanan, M. *Chem. Data Collect.* **2019**, *21*, 100219. DOI: [dx.doi.org/10.1016/j.cdc.2019.100219](https://doi.org/10.1016/j.cdc.2019.100219)

⁴ Jiang, X.; Wang, Y.; Zhang, G.; Fu, D.; Zhang, F.; Kai, M.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1787–1796.

⁵ (a) Soares, J.; Raimundo, L.; Pereira, N. A. L.; Monteiro, Â.; Gomes, S.; Bessa, C.; Pereira, C.; Queiroz, G.; Bisio, A.; Fernandes, J.; Gomes, C.; Reis, F.; Gonçalves, J.; Inga, A.; Santos, M. M. M.; Saraiva, L. *Oncotarget* **2015**, *7*, 4326–4343. (b) Barcherini, V.; Almeida, J.; Lopes, E. A.; Wang, M.; Magalhães E Silva, D.; Mori, M.; Wang, S.; Saraiva, L.; Santos, M. M. M. *ChemMedChem* **2021**, *16*, 250–258.

⁶ Chen J-Q, Yu W-L, Wei Y-L, Li T-H, Xu P-F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 243–249.

⁷ Danton, F. Thèse de doctorat : 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

hétérocycliques fusionnés constitués d'un hétérocycle à cinq ou six chaînons comprenant un atome d'oxygène et un atome d'azote en positions 1 et 3, respectivement (**Figure 2**).

Dans cette perspective, nous allons focaliser spécifiquement notre étude sur le motif *N,O*-acétalique à cinq chaînons qui va être le plus valorisé dans cette thèse.

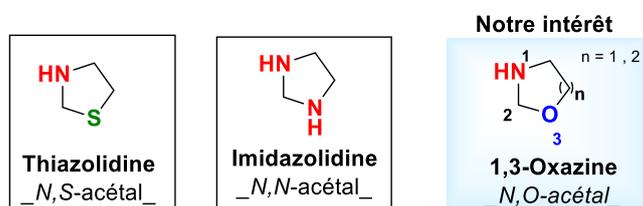


Figure 2 : Dérivés X-Azolidines

Les objectifs de cette thèse sont nombreux et consistent à l'étude de la réactivité des oxazolidines fusionnées sur la conception de petites molécules, en vue de potentielles activités biologiques.

Ce manuscrit est composé de : la synthèse bibliographique, les résultats et discussion et enfin la partie expérimentale.

Concrètement, le chapitre I de synthèse bibliographique sera divisé en trois parties, nous présenterons tout d'abord l'abondance dans la nature et les applications des différents hétérocycles à base de *N,X*-acétal. Ensuite, nous évoquerons diverses synthèses et réactivités des *N,O*-acétals et leurs dérivés (acycliques, endocycliques et exocycliques) présents dans la littérature. À la fin, nous présenterons dans une troisième partie, la plus importante en volume, qui regroupe la synthèse et la réactivité des *N,O*-acétals (1,3-oxazines) à 5 ou 6 chaînons (**Figure 3**).

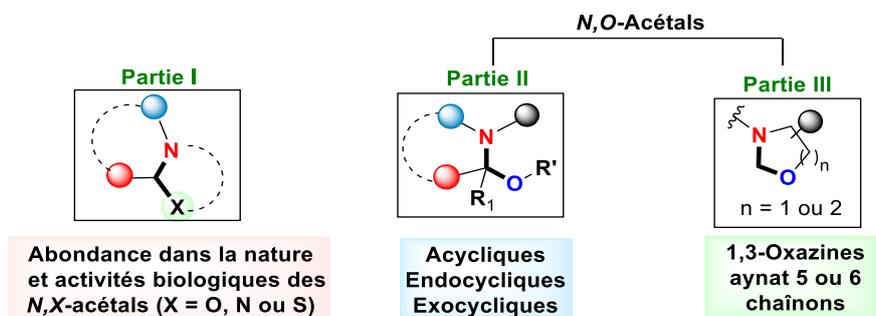


Figure 3 : La composition du chapitre 1

Les parties résultats et discussions sera divisée en trois chapitres (chapitre 2, 3 et 4).

Le chapitre 2 concerne la réaction d'amidation des dérivés oxazolidiniques portant une fonction ester, dans le but de synthétiser des motifs variés et très intéressants constitués de la combinaison de la fonction amide et du cycle oxazolidine. Le chapitre 2 porte aussi sur l'amination des oxazolidines fusionnées pour former des systèmes *N,N*-aminals originaux.

Quant au chapitre 3, il porte sur la mise en place d'une stratégie de synthèse permettant la transposition du cycle oxazolidine à 5 chaînons en dérivé 1,4-oxazine (morpholines à 6 chaînons) et en dérivés 1,4-diazines par des processus métallocatalysés (Figure 4).

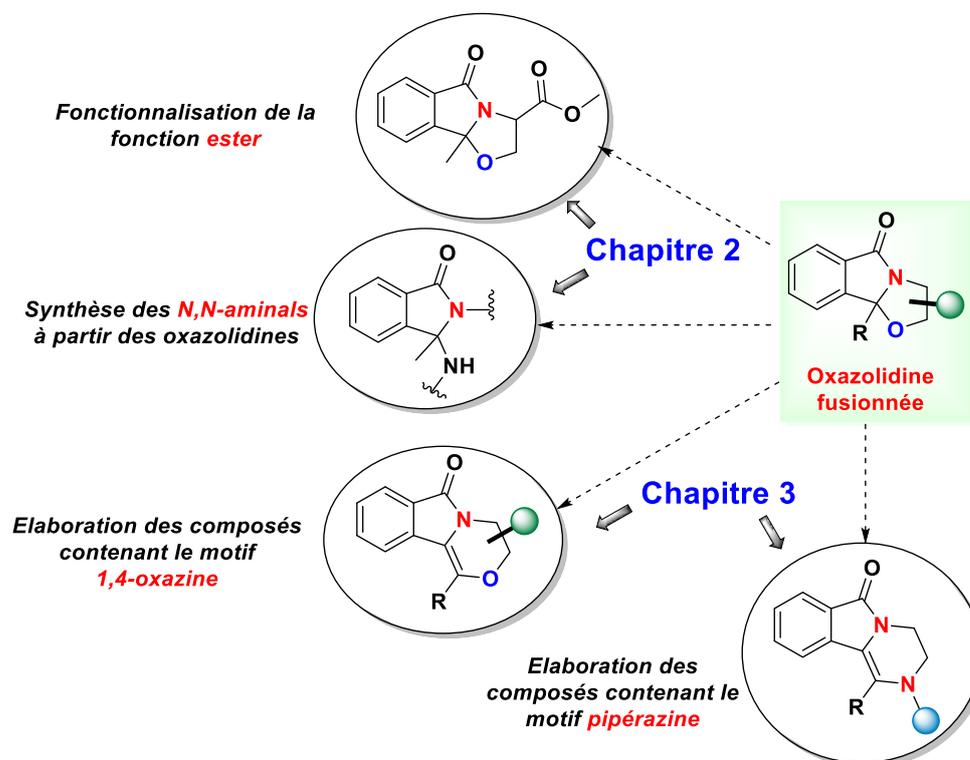


Figure 4 : Composition des chapitres 2 et 3

Enfin, le quatrième chapitre et le dernier de ce manuscrit est dédié aux résultats des évaluations biologiques sur l'inhibition du *Candida albicans* des composés issus de ces travaux.

Chapitre 1 : Synthèse Bibliographique

Partie I : Abondance dans la Nature et application biologique des *N,X*-acétals

I.1 *N,S*-Acétals et ses dérivés

I.1.1 Les dérivés des thiazoles

I.1.1.1 *Dolastatine 10, Urukthapelstatine A et Lyngbyabelline N*

Les dérivés du thiazole ne sont pas rares dans la nature et près de 800 de ces composés ont été isolés dans le passé par extraction, entre autres, des bactéries, champignons et éponges marines.⁸ Des Activités antibiotiques, antivirales, antitumorales et inhibitrices d'enzymes ont été signalées pour beaucoup de thiazoles et thiazolines présents dans la nature. La plupart sont des peptides contenant la motif acide thiazole-4-carboxylique 2-substitué ou ses dérivés comme typiquement la Dolastatine 10, l'Urukthapelstatine A et la Lyngbyabelline A représentés dans la Figure 5.⁹

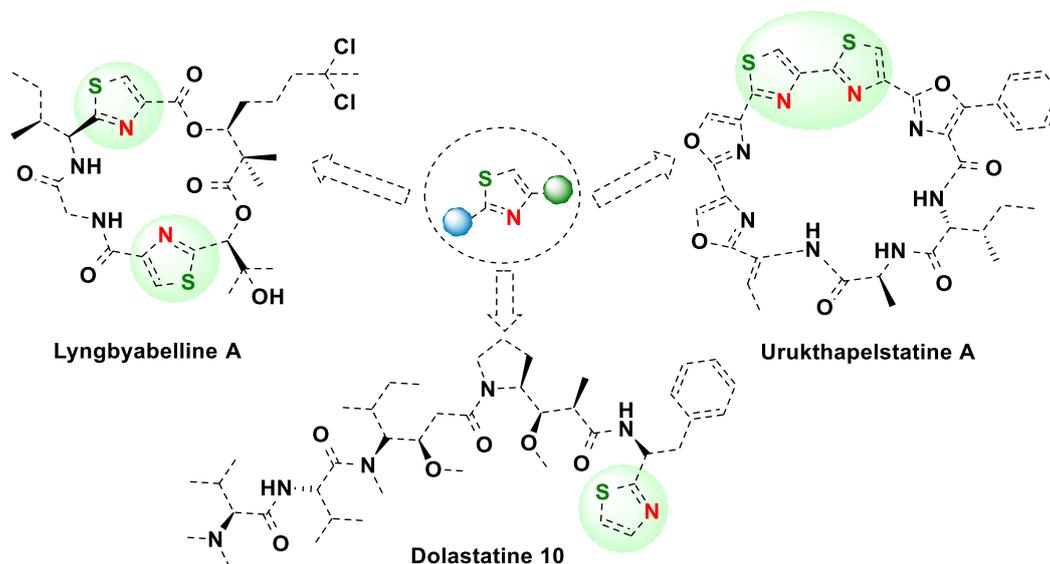


Figure 5 : Composés naturels à base de thiazole

La Lyngbyabelline A a été isolée de la cyanobactérie marine *Lyngbya majuscula* (cyanobactéries filamenteuses) recueillie à Apra Port. Elle présente des propriétés cytotoxiques contre les lignées cellulaires cancéreuses humaines et s'est avérée être un puissant perturbateur du réseau de microfilaments cellulaires.¹⁰

L'Urukthapelstatine A est un peptide cyclique unique à base de polyoxazole-thiazole qui a été découvert par Matsuo *et al.*⁹ C'est un composé cytotoxique puissant isolé des *Thermo-*

⁸ (a) Kapadia, M.; Rolston, K. V. I.; Han, X. Y. *Am. J. Clin. Pathol.* **2007**, *127*, 619–624. (b) Sungthong, R.; Nakaew, N. *J. Basic Microbiol.* **2015**, *55*, 554–565.

⁹ (a) Hamada, Y.; Hayashi, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 931–934. (b) Matsuo, Y.; Kanoh, K.; Imagawa, H.; Adachi, K.; Nishizawa, M.; Shizuri, Y. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 256–260. (c) Choi, H.; Mevers, E.; Byrum, T.; Valeriote, F. A.; Gerwick, W. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5141–5150.

¹⁰ Yokokawa, F.; Sameshima, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4171–4174.

Actinomycetaceae (famille des bactéries Gram positive formant des endospores) et a été détecté lors d'un large dépistage d'antibiotiques. Il présente une cytotoxicité puissante de l'ordre du nanomolaire contre les lignées cellulaires cancéreuses humaines, en particulier les lignées cellulaires du cancer du poumon et de l'ovaire.¹¹

Quant à la Dolastatine 10, c'est un peptide cytostatique contenant plusieurs sous-unités d'acides aminés uniques. Il a été isolé du mollusque marin *Dolabella auricularia* (une espèce de grosse limace de mer). Les études ont démontré que la Dolastatine 10 inhibe la polymérisation de la tubuline.¹²

1.1.1.2 Karamomycines A-C dérivés de 2-Naphtalène-2-yle thiazoles :

Récemment, de nouveaux dérivés de naphthalène-thiazoles ont été découverts dans la nature par Shaaban *et al.*^{2b}

Les Karamomycines A–C sont les premiers dérivés naturels de naphthalène-2-yl-thiazole qui ont été isolés à partir du bouillon de culture d'une souche d'actinomycète terrestre, identifiée comme *Nonomuraea endophytica*.

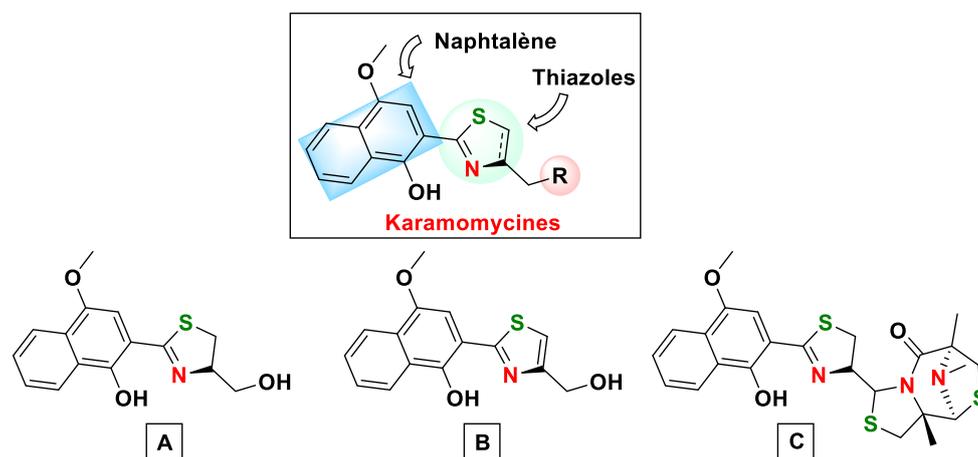


Figure 6 : Les structures des Karamomycines A, B et C

Les actinomycètes sont des bactéries symbiotiques à Gram positif qui présentent un certain nombre de caractéristiques analogues à celles des champignons. Ces bactéries renouvellent les réserves de nutriments de la terre et jouent un rôle fondamental dans la formation de l'humus.¹³ La Figure 6 ci-dessus montre la structure des trois Karamomycines qui sont formées d'un cycle naphthalène et d'un motif thiazole. La structure B diffère des structures A et C par son motif central qui est un dihydrothiazole et qui est la forme oxydée de A.

Après extraction, l'extrait a révélé par chromatographie sur couche mince (CCM), trois couleurs fortement jaune verdâtre des zones fluorescentes. Après une fermentation de la souche et de nouveau une chromatographie, la séparation des métabolites a délivré les

¹¹ Matsuo, Y.; Kanoh, K.; Yamori, T.; Kasai, H.; Katsuta, A.; Adachi, K.; Shin-Ya, K.; Shizuri, Y. *Antibiot.* **2007**, *60*, 251–255.

¹² Bai, R.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 1941–1949.

¹³ Badis, A. *Revue des Régions Arides* **2006**, *NS*, 1167–1176.

Karamomycines **A–C**, les premiers naphtyl-thiazoles naturels. En outre, un précurseur biosynthétique plausible, l'acide 1-hydroxy-4-méthoxy-naphtalène carboxylique **I** a été isolé sous forme de co-métabolite et il a été obtenu sous forme d'une poudre incolore de formule moléculaire $C_{12}H_{10}O_4$. La présence de cet acide a mené les auteurs à proposer une synthèse biologique de la Karamomycine **C** qui est un tricystéinyl-aroyleamide modifié et formé par une synthèse peptidique (**Schéma 1**).

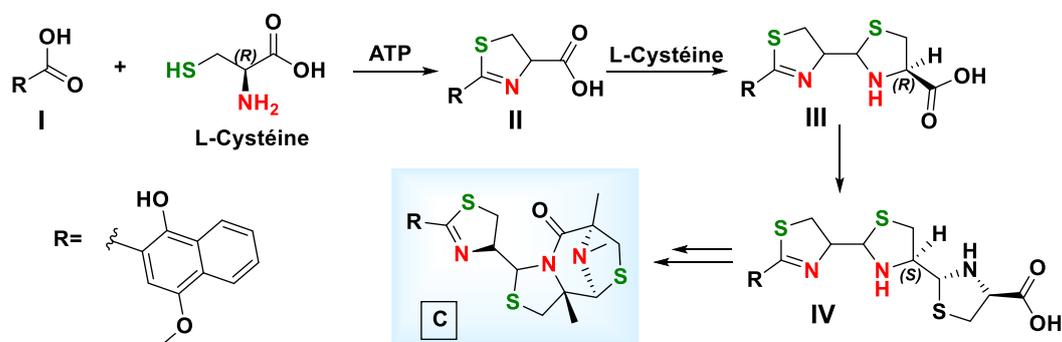


Schéma 1 : Biosynthèse de la Karamomycine C

La première étape est la condensation, catalysée par l'adénosine triphosphate (ATP), avec la *L*-cystéine pour former le dihydrothiazole **II** avec une rétention de la configuration. Ce dernier, avec une deuxième addition de la *L*-cystéine et une réduction de l'imine $C=N$ formée, conduit à l'acide tétrahydrothiazole **III**. Une troisième *L*-cystéine s'est additionnée ensuite de la même façon pour former l'acide **IV**. Selon l'auteur, une formation ultérieure du lactame, suivie d'une *C*-méthylation et *N*-méthylation (deux étapes qui n'étaient pas discutées dans la publication), devrait finalement aboutir à la Karamomycine **C**.

Des tests biologiques portant sur l'activité antiproliférative du composé **C** contre les lignées cellulaires tumorales humaines, ont été conduits, ainsi que des tests sur l'inhibition des bactéries *Candida albicans* et d'autres bactéries, ont montré que ce composé était dans tous les cas inactif.¹⁴

I.1.2 Les dérivés des thiazolidines fusionnées

I.1.2.1 Les antibiotiques Pénicillines

Les antibiotiques sont des médicaments importants dans la médecine moderne, pour les traitements des maladies causées par des bactéries pathogènes, comme par exemple les *Candida albicans*. De plus, ces médicaments sont utilisés aussi bien qu'antiviraux et qu'anticancéreux.¹⁵

Les antibiotiques sont souvent développés à partir de métabolites secondaires produits par des microorganismes. Un des exemples typiques est la pénicilline qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Elle a été découverte, par sérendipité, dans la nature par Alexander Fleming en 1928 à partir d'un champignon qui s'appelle *Penicillium chrysogenum*

¹⁴ Karamomycine C. *The Natural Products Atlas* ; <https://www.npatlas.org/explore/compounds/NPA025083>

¹⁵ (a) Drews, J. *Science* **2000**, 287, 1960–1964. (b) Lewis, K. *Nature* **2012**, 485, 439–440.

et qui est bien connu pour la production des β -lactames tels que : la Pénicilline V et la Pénicilline G.¹⁶ D'autre part, l'Amoxicilline n'est pas un composé naturel, mais synthétisé à partir de la Pénicilline (**Figure 7**).¹⁷

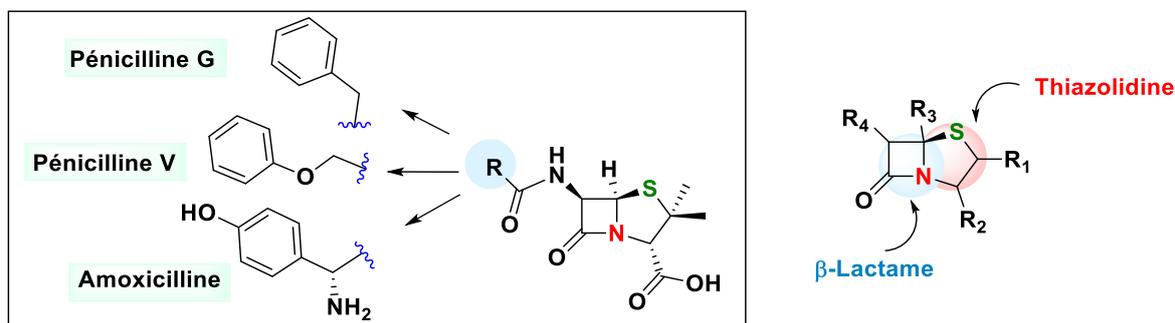


Figure 7 : Structures des pénicillines

Ultérieurement, Ernst Chain et ses collaborateurs ont élargi l'étude chimique de la Pénicilline en 1939.¹⁸ Après sa purification, la Pénicilline a montré une activité antibactérienne *in vivo* chez les souris, les rats et les chats.¹⁹

Le motif principal des Pénicillines est la thiazolidine fusionnée à un β -lactame. Ce dernier étant inclus dans un système bicyclique, l'étape limitante est sa formation repose sur une cyclisation intramoléculaire. De plus, le cycle à quatre chaînons étant très tendu, la synthèse de la Pénicilline au laboratoire présentait au départ quelques difficultés selon Sheehan *et al.*²⁰ Fleming, Florey et Chain ont finalement été récompensés d'un prix Nobel en 1945 pour la découverte de la pénicilline et ses effets curatifs.

I.1.3 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse : molécules actives sur le VIH

I.1.3.1 Études relation-structure-activité (RSA)

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (TI) sont des composés utilisés dans le traitement du VIH. Ils bloquent l'enzyme permettant la synthèse de l'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral, avant son intégration dans le génome de la cellule infectée. Ils regroupent des molécules non naturelles appartenant à des familles différentes dont la famille des thiazolidines fusionnées. Mertens *et al.*²¹ ont reporté une étude de structure-activité des composés dont leurs structures sont présentées dans la **Figure 8**. Ces composés sont à base d'un motif thiazolidine fusionné à un γ -lactame et substitué en position angulaire avec un groupement aromatique ou aliphatique. Ces études ont démontré qu'un substituant aromatique est complètement nécessaire pour une bonne activité inhibitrice de

¹⁶ A. Fleming, H. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.

¹⁷ Weissenburger, H. W. O.; Van der Hoeven, M. G. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 1081–1084.

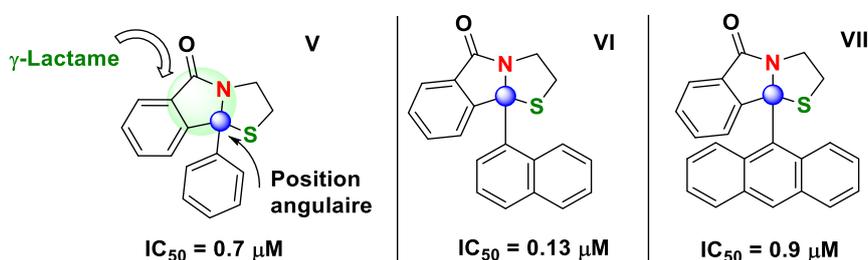
¹⁸ Chain, E. B.; Chain, E. B.; Stoeckel, H. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* **1971**, *179*, 293–319.

¹⁹ Wise, E. M.; Park, J. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1965**, *54*, 75–81.

²⁰ Sheehan, J. C.; Logan, K. R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5838–5839.

²¹ Mertens, A.; Zilch, H.; Koenig, B.; Schaefer, W.; Poll, T.; Kampe, W.; Seidel, H.; Leser, U.; Leinert, H. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2526–2535.

la TI. En revanche, la substitution en position angulaire par des groupements aliphatiques ne donne pas d'activité. Ayant identifié que le phényl en position angulaire du composé **V** est un fragment essentiel, les auteurs ont étudiés d'autres composés en changeant le groupement phényle par des groupements naphtyle (composé **VI**) et anthracène (composé **VII**).



Le produit **VI** est cinq fois plus puissant, avec une concentration d'inhibition à 0.13 µM, que le produit **V** qui a une concentration d'inhibition de 0.7 µM. Le produit **VII** a révélé pour sa part une inhibition proche de celle du composé **V** (0.7 µM). Ces résultats s'expliquent clairement par la présence d'une grande poche hydrophobe pour ces substituants au niveau du site de liaison enzymatique. Les calculs des champs de force du dérivé naphtyle déterminent deux conformations préférentielles du noyau naphtyle. En conclusion, l'amélioration de l'activité de **VI** sur **VII** conduit donc à l'hypothèse que le composé **VI** présente une préférence de conformation du groupe naphtyle en se liant à l'enzyme.

1.1.3.2 Synthèse du produit V

D'après Mertens, la synthèse du composé **V** a été effectuée à partir de l'acide benzophénone-2-carboxylique, à partir d'une réaction de cyclo-condensation avec la cystéine, en chauffant dans le toluène, et en utilisant l'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) comme catalyseur (Voie 1, Schéma 2). Le produit **V** est obtenu sous forme d'un mélange racémique.

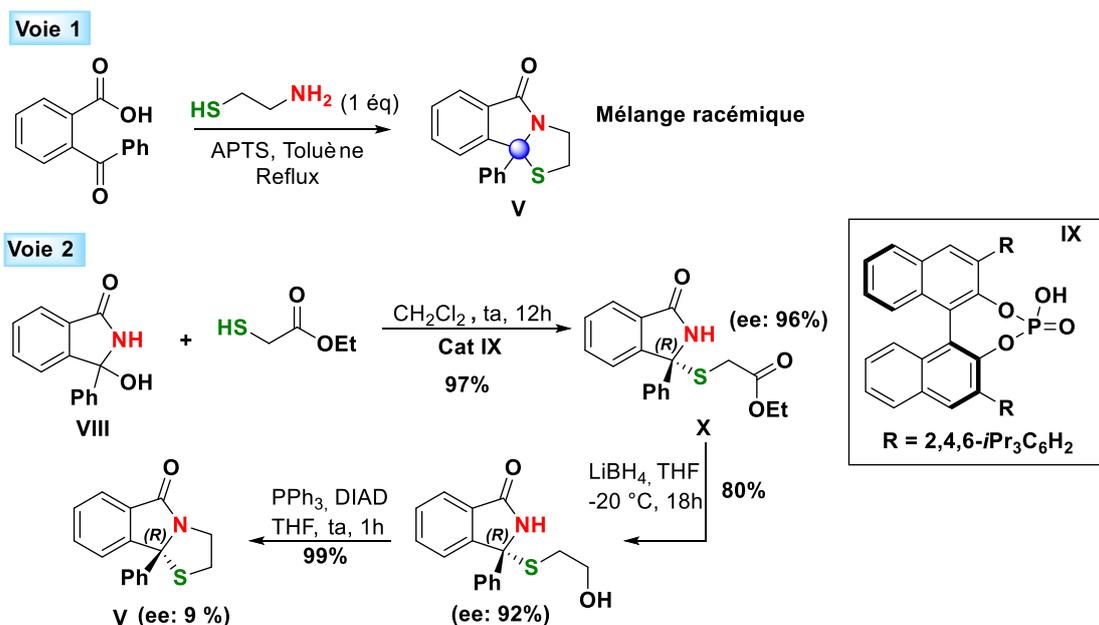


Schéma 2 : Synthèse du produit **V**

En revanche, Unhale *et al.*²² ont proposé une autre voie de synthèse du produit **V** par une réaction énantioenrichie pour obtenir sélectivement l'énantiomère (*R*) (Voie 2, **Schéma 2**). Cette méthode est constituée de 3 étapes, la première commence par la génération d'ion *N*-acyliminium à partir de l'hydroxylactame **VIII** par action du catalyseur **IX**, qui est un acide de Brønsted. L'atome de soufre à son tour attaque le carbone électrophile de l'ion *N*-acyliminium pour former l'énantiomère **X**. La deuxième étape est la réduction de la fonction ester en alcool primaire, suivie enfin par une dernière étape de cyclisation par une réaction de Mitsunobu pour former le produit désiré avec un rendement global et un excès énantiomérique de 92%.

I.2 *N,N*-Acétals et ses dérivés

I.2.1 Les dérivés de quinazolinone

I.2.1.1 *l'Alantrypinone et la Serantrypinone : Mode d'action et synthèse*

Les quinazolinones (quinazolines portant un groupe carbonyle) sont l'une des classes les plus importantes des composés hétérocycliques et se trouvent couramment dans de nombreux produits naturels et pharmaceutiques. Ils regroupent plusieurs alcaloïdes et font l'objet d'une attention considérable en chimie synthétique et médicinale. Nous présentons dans la Figure 9, *l'Alantrypinone* et la *Serantrypinone*, deux exemples des alcaloïdes naturels. Ces deux alcaloïdes ont été isolés de la *Penicillium thymicola* en 1998 à partir de champignons.²³ Les études ont montrés plus tard que ces alcaloïdes insecticides, ont une forte activité de liaison avec les récepteurs d'acide γ -aminobutyrique (GABA).²⁴ Ce dernier est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central chez les mammifères.

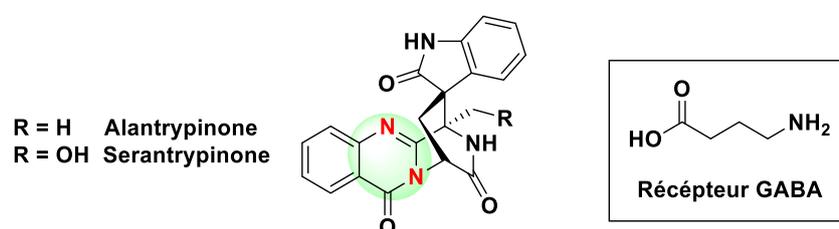


Figure 9 : Structure des composés Alantrypinone, Serantrypinone et le récepteur GABA

L'acide γ -aminobutyrique ou le récepteur GABA est un neuromodulateur reconnu comme étant inhibiteur chez l'adulte mais excitateur lors du développement embryonnaire humain. Il joue un rôle important chez l'adulte en empêchant l'excitation prolongée des neurones. Il possède, par ailleurs un rôle neurotrophique,²⁵ c'est-à-dire qu'il favorise la croissance de

²² Unhale, R. A.; Molleti, N.; Rana, N. K.; Dhanasekaran, S.; Bhandary, S.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 145–151.

²³ (a) Larse, T. O.; Frydenvang, K.; Frisvad, J. C.; Christophersen, C. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1154–1157. (b) Hart, D. J.; Magomedov, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5429–5432. (c) Hart, D. J.; Magomedov, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5892–5899. (d) Romero Ariza, M.; Larsen, T. O.; Petersen, B.; Duus, J.; Christophersen, C.; Barrero, A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *64*, 1590–1592.

²⁴ Watanabe, T.; Arisawa, M.; Narusuye, K.; Alam, M.; Yamamoto, K.; Mitomi, M.; Ozoe, Y.; Nishida, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *17*, 94–110.

²⁵ Ghit, A.; Assal, D.; Al-Shami, A. S.; Hussein, D. E. E. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* **2021**, *19*, 123. DOI: [10.1186/s43141-021-00224-0](https://doi.org/10.1186/s43141-021-00224-0).

certaines neurones. La synthèse de la Serantrypinone commence par la préparation de l'énamide **XI** selon une synthèse décrite en 1999 par Hart *et al.*²⁶ et présentée dans le **Schéma 3** ci-dessous.

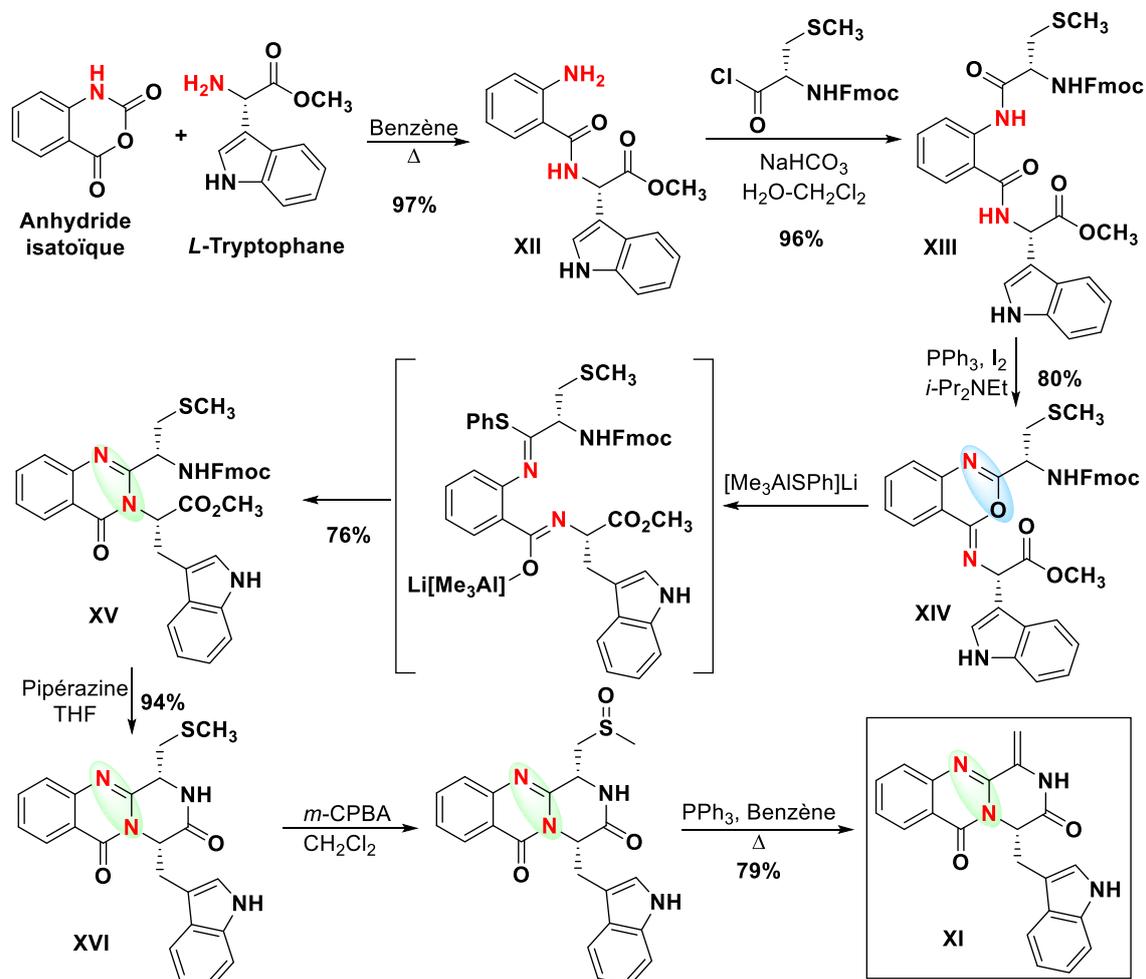


Schéma 3 : Synthèse de l'énamide **XI**

Ce composé est préparé en 6 étapes, dont la première est une simple condensation de l'éthyle *L*-tryptophane ester et l'anhydride isatoïque, pour former le produit **XII** avec un rendement de 97% (**Schéma 3**). Ensuite, la réaction de ce dernier avec le chlorure d'acyle selon les conditions de Schotten-Baumann, a donné l'amide **XIII** avec un rendement de 96%. La cyclisation pour former le dérivé *N,O*-acétal **XIV** a été effectuée avec un rendement de 80%, en utilisant une combinaison de triphényle phosphine et du diiode. Ensuite, le traitement de ce dernier avec un organolithien comme nucléophile a donné le dérivé quinazolinique **XV** avec un rendement de 76% *via* un intermédiaire réactionnel ouvert. La déprotection et la cyclisation, de ce nouvel intermédiaire, a été réalisée avec une pipérazine pour donner le produit **XVI** avec un rendement de 94%. Les deux dernières étapes regroupent l'oxydation du sulfure en sulfoxyde, et le traitement de celui-ci avec la triphényle phosphine, conduit l'énamide désirée **XI** avec un rendement de 79%.

²⁶ Hart, D. J.; Magomedov, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5429–5432.

Après la synthèse de l'énamide **XI** décrite précédemment dans la littérature, *Hart et al.*²⁷ ont décrit, en 2007, la synthèse de la Serantrypinone à partir du composé **XVI** (Schéma 4).

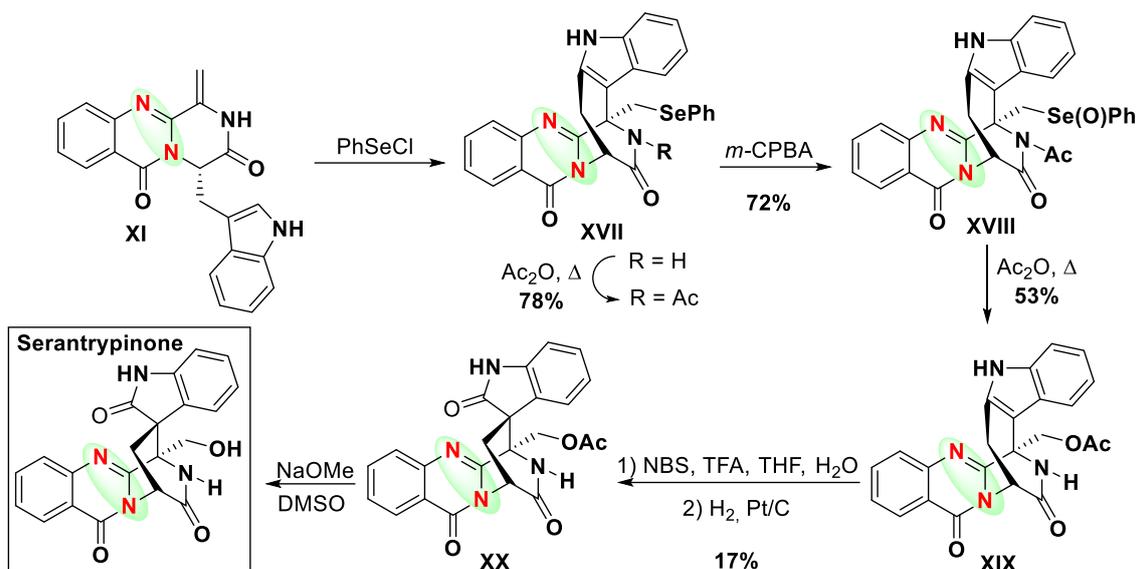


Schéma 4 : Synthèse de la Serantrypinone

Cette synthèse commence par le traitement de l'énamide **XI** avec le chlorure de phénylsélényle dans le dichlorométhane. Une attaque de la double liaison de l'indole a lieu en position 2 pour former l'indole ponté **XVII**, ensuite ce dernier est traité par l'anhydride acétique pour conduire au produit **XVIII** avec un rendement de 78%. Le phénylsélényle est converti en sélénio-oxide avec un rendement de 72% après traitement avec le *m*-CPBA. À la grande surprise des auteurs, le chauffage dans l'anhydride acétique transforme le sélénio-oxide en groupement acétyle avec un rendement de 53% (produit **XIX**). L'avant dernière étape est le réarrangement de **XIX** pour donner le spiroindole **XX** à 17% de rendement après traitement. Enfin, la méthanolyse de l'acétyle a été effectuée avec le méthanoate de sodium dans le DMSO à température ambiante pour former la Serantrypinone (76%).

1.2.1.2 Synthèse de la Rutaecarpine et ses dérivés

La Rutaecarpine appartient à la famille des indoles pyridoquinazolinones.²⁸ Elle constitue une classe importante d'hétérocycle appartenant aux alcaloïdes. Elle est isolée des fruits secs d'*Evodia rutaecarpa*, une herbe médicinale qui est souvent utilisée pour traiter les maux de tête et les douleurs abdominales par la médecine traditionnelle en Chine et au Japon. La Rutaecarpine possède également des actions pharmacologiques dans le traitement de diverses maladies cardiovasculaires.²⁹

Des études ont montré que les analogues de la Rutaecarpine (Figure 10) tels que, Euxylophoricine A, Euxylophoricine C et Evodiamine, possèdent des propriétés anti-

²⁷ Hart, D. J.; Oba, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7069–7071.

²⁸ Kim, S. I.; Lee, S. H.; Lee, E.-S.; Lee, C.-S.; Jahng, Y. *Arch. Pharm. Res.* **2012**, *35*, 785–789.

²⁹ Tian, K.-M.; Li, J.-J.; Xu, S.-W. *Pharmacol. Res.* **2019**, *141*, 541–550.

inflammatoires, antinociceptives, antipyrétiques, analgésiques ainsi que des propriétés inhibitrices de la cyclogénase.³⁰

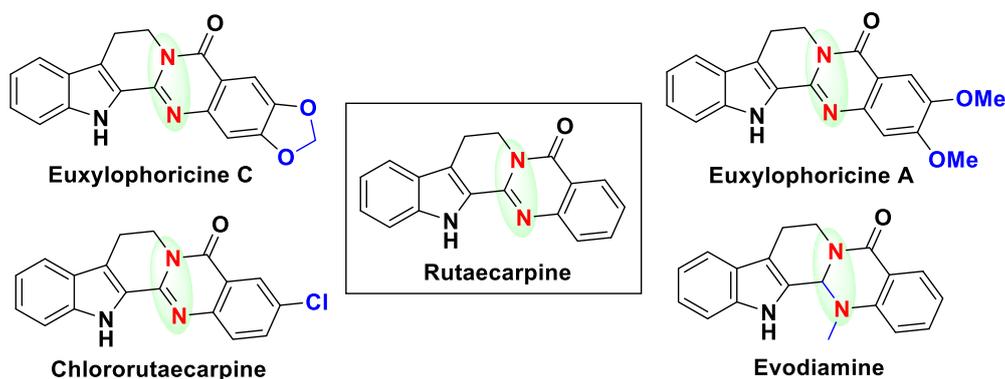


Figure 10 : Structures de Rutaecarpine et ses analogues

L'importance de cet alcaloïde de structure pentacyclique a suscité beaucoup d'intérêts. Ainsi, Robinson et ses collaborateurs ont décrits pour la première fois la synthèse totale de la Rutaecarpine, et depuis, plusieurs voies de synthèse de la Rutaecarpine et ses analogues ont été proposées dans la littérature.³¹ À ce titre, nous présentons dans le Schéma 5 ci-dessous, une analyse rétrosynthétique correspondant à un des exemples de synthèse de la Rutaecarpine, et ses analogues décrite dans la littérature en 2008 par Lee *et al.*²⁹

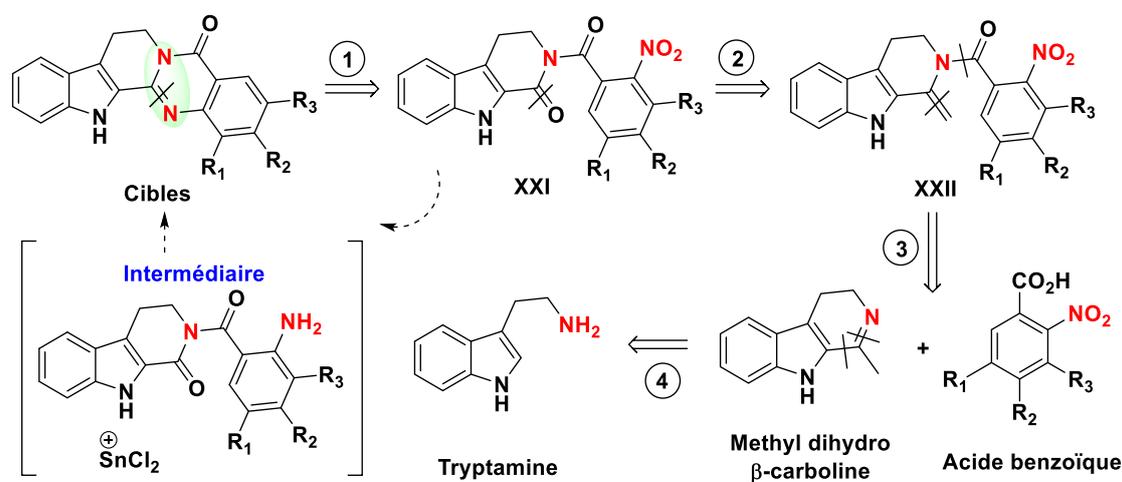


Schéma 5 : Rétrosynthèse de la Rutaecarpine et ses analogues

La formation de l'alcaloïde Rutaecarpine se réalise après une cyclisation monotope du dérivé nitro-β-carboline **XXI**. Cette étape passe par la formation de l'intermédiaire amido-β-carboline après une réduction du groupement nitro. Une réaction de condensation du groupement amine avec une fonction carbonyle de l'amide conduit à la formation du noyau D de la Rutaecarpine. Le Nitro-β-carboline **XXI** peut être facilement préparé en deux étapes.

³⁰ Lee, C.-S.; Liu, C.-K.; Chiang, Y.-L.; Cheng, Y.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 481–484.

³¹ (a) Asahina, Y.; Manske, R. H. F.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1927**, 1708–1710. (b) Kametani, T.; Higa, T.; Loc, C. V.; Ihara, M.; Koizumi, M.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6186–6188. (c) Yang, L. M.; Chen, C. F.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 465–468. (d) Lee, S. H.; Kim, S. I.; Park, J. G.; Lee, E. S.; Jahng, Y. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1555–1559.

La première est une réaction de condensation entre l'acide benzoïque et la β -carboline pour former une double liaison exocyclique (l'énamide **XXII**). Puis, elle est suivie d'une coupure oxydative pour former le carbonyle du produit **XXI**.

Une autre voie de synthèse est décrite dans l'équipe d'Adam Daïch en 2006.³² Celle-ci avait décrit une stratégie synthétique facile à la base d'une simple condensation d'acides aminés avec des imino-thioéthers (**Schéma 6**). La première étape de la synthèse est la préparation de l'imino-*S*-méthyl thioéther **XXIV** à partir du produit **XXIII** par le traitement de ce dernier avec un équivalent d'iodure de méthyle (MeI) dans l'éthanol, en présence de 2% d'hydroxyde de sodium aqueux. Cette réaction est quantitative et sélective du processus de *S*-alkylation en utilisant une quantité stœchiométrique de MeI. En revanche, en utilisant un excès de MeI, le produit issu de la *N*-alkylation de l'azote indolique a été observé dans le mélange réactionnel avec le produit issu de la *S*-alkylation.

Ensuite, après chauffage à reflux de l'imino-*S*-méthyl thioéther **XXIV**, avec les acides aminés correspondants dans l'acide acétique, les produits désirés sont formés avec de bons rendements. En comparant cette méthode avec celle proposée précédemment, cette dernière présente des avantages indéniables par rapport à l'autre en matière d'économie d'étapes, de l'utilisation des réactifs non toxiques et des coûts faibles de ces derniers. Elle peut être adaptée à grande échelle pour accéder facilement et rapidement aux hétérocycles originaux ayant des valeurs pharmaceutiques.

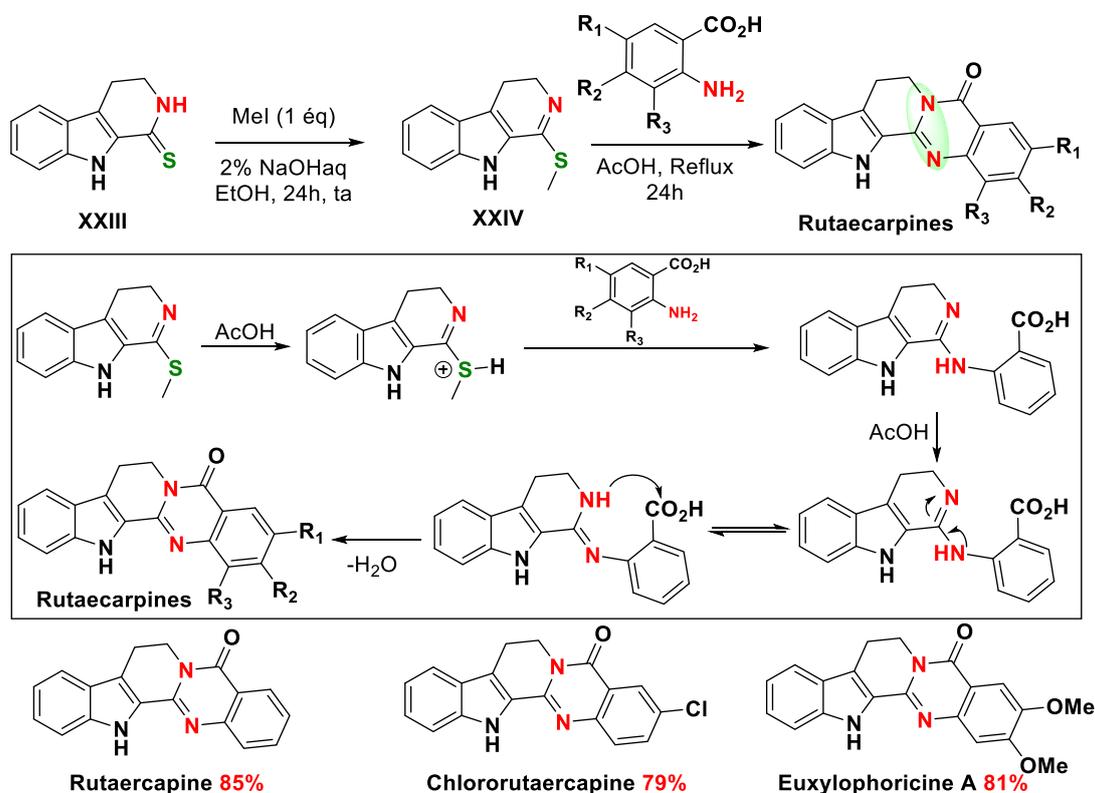


Schéma 6 : Synthèse de la Rutaecarpine et ses analogues

³² Hamid, A.; Elomri, A.; Daïch, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1777–1781 et les références qui y sont citées.

1.2.2 Les dérivés de l'hexahydro-pyrimidine

Le motif hexahydropyrimidine, avec des centres stéréogéniques *N,N*-acétal, se trouve dans les squelettes de nombreux produits naturels. Parmi ces produits, nous citons le Lycopalhine A, la Vernavosine et la Palcernuine (Figure 11).

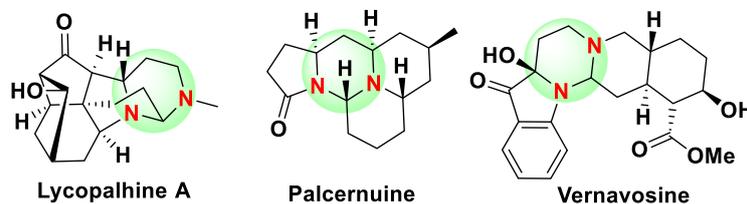


Figure 11 : Structures des composés naturels à base de hexahydropyrimidine

1.2.2.1 Mode d'action de Lycopalhine A et Palcernuine

La Lycopalhine A et la Palcernuine sont des produits naturels (alcaloïdes) qui ont été isolés de *Palhinhaea cernua*.³³ Cette dernière est une espèce de lycopodes (une plante vasculaire appartenant à la classe de lycophytes) présente dans la plupart des régions tropicales dont l'Amérique centrale et l'Amérique du sud. Cette plante a été utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise dans le traitement des contusions, brûlures et rhumatismes.³⁴

1.2.2.2 Mode d'action et biosynthèse de la Vernavosine

La Vernavosine est un alcaloïde isolé de la *Tabernaemontana* malaisienne, une espèce de plantes à fleurs de la famille des Apocynacées qui se trouve dans l'Afrique, l'Asie, l'Amérique du Nord et du Sud. Elle est source de nombreux alcaloïdes indoliques ayant des activités biologiques diverses telles que : inhibiteurs de cholinestérase, activités analgésiques et anti-inflammatoires.³⁵

La Vernavosine a été isolée et obtenue sous forme d'une huile jaune-verte fluorescente. Sa biosynthèse, proposée par Nge *et al.*³⁶ Comme rappelé dans le Schéma 7, commence par le composé β -yohimbine qui faisait partie des alcaloïdes présents dans la plante.

L'oxydation du précurseur β -Yohimbine a donné le pseudoindoxyle alcaloïde **XXV**, qui par une deuxième oxydation a abouti à la formation du dérivé N_4 -oxide **XXVI** qui, avec une fragmentation, a donné l'ion iminium intermédiaire. Une cyclisation de celui-ci a eu lieu après une addition nucléophile de l'azote de l'imine (N_3) sur le carbone électrophile de l'iminium pour former le noyau C de la Vernavosine pentacyclique sous forme de son ion iminium.

³³ (a) Dong, L.-B.; Yang, J.; He, J.; Luo, H.-R.; Wu, X.-D.; Deng, X.; Peng, L.-Y.; Cheng, X.; Zhao, Q.-S. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9038–9040. (b) Tang, Y.; Xiong, J.; Zou, Y.; Nay, B.; Wang, L.-J.; Hu, J.-F. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, 27, 969–973.

³⁴ Dong, L.-B.; Yang, J.; He, J.; Luo, H.-R.; Wu, X.-D.; Deng, X.; Peng, L.-Y.; Cheng, X.; Zhao, Q.-S. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9038–9040.

³⁵ (a) Van Beek, T.A.; Van Gessel, M. A. J. T. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W. ed., John Wiley: New York, **1988**, p. 75. (b) Andrade, M. T.; Lima, J. A.; Pinto, A. C.; Rezende, C. M.; Carvalho, M. P.; Epifanio, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4092–4095. (c) Zocoler, M. A.; Oliveira, A. J. B. de; Sarragiotto, M. H.; Grzesiuk, V. L.; Vidotti, G. J. *Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1372–1377.

³⁶ Nge, C.-E.; Gan, C.-Y.; Lim, K.-H.; Ting, K.-N.; Low, Y.-Y.; Kam, T.-S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 6330–6333.

L'hydrolyse de cet ion iminium en présence d'eau a donné ultimement la Vervanosine portant le fonction N,N-hémiaminal libre.

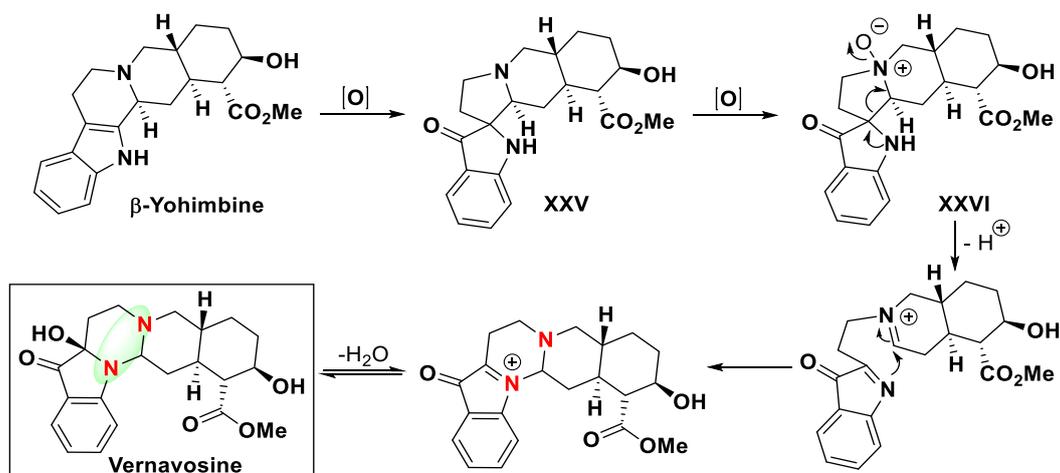


Schéma 7 : Biosynthèse de la Vervanosine

I.3 Hétérocycles N,O-acétaliques et dérivés

I.3.1 Les champignons marins

Les champignons sont une source importante de produits ayant des structures complexes avec des activités pharmaceutiques significatives. C'est la raison pour laquelle l'extraction des produits de champignons est un domaine de recherche stimulant et prometteur au cours des dernières années. A ce titre, ce domaine constitue une source importante pour la découverte de médicaments ayant une activité anti-inflammatoire,³⁷ entre autres.

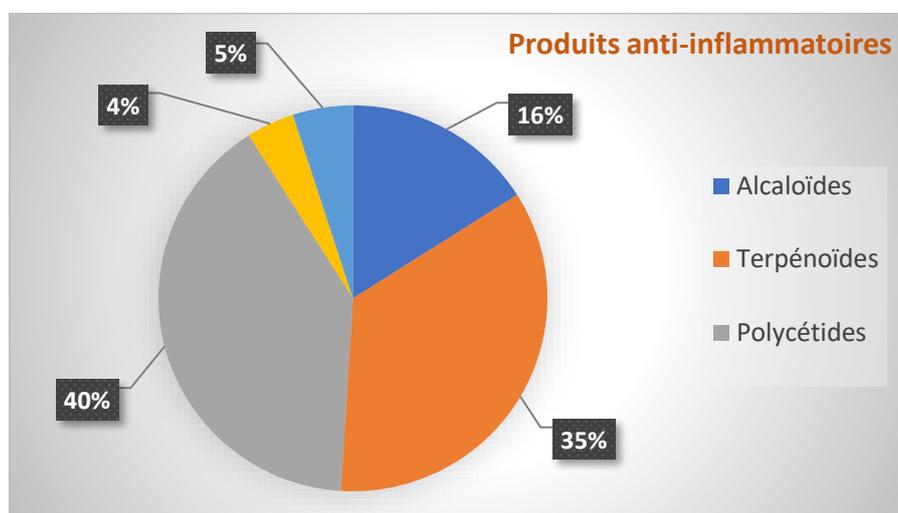


Figure 12 : Composés anti-inflammatoires isolés de champignons marins.³⁵

Les champignons jouent également un rôle écologique important dans le milieu marin. Ils constituent les principaux 'décomposeurs' des éléments ligneux et herbacés grâce à leur capacité à dégrader la lignocellulose et ils contribuent également à la décomposition des

³⁷ Antia, B.S.; Aree, T.; Kasetrathat, C.; Wiyakrutta, S.; Ekpa, O.D.; Ekpe, U.J.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. *Phytochemistry* **2011**, 72, 816–820.

animaux morts.³⁸ De nombreux nouveaux métabolites secondaires, montrant de puissantes activités anti-inflammatoires, ont été découverts de champignons résidants dans ou sur les algues, les sédiments, l'eau et les coraux. Ces composés anti-inflammatoires sont répartis sur cinq types de structures y compris les alcaloïdes (16%), les terpénoïdes, les polycétides, les peptides et d'autres composés (Figure 12).³⁹

1.3.1.1 Les Aspersiamides

Un des champignons les plus puissants et les plus riches en produits intéressants est l'espèce *Aspergillus*. Le dérivé marin *Aspergillus versicolor* contient une série d'alcaloïdes à base d'indole fusionné tels que les Aspersiamides qui ont montré une activité anti-inflammatoire marquée (Figure 13).⁴⁰

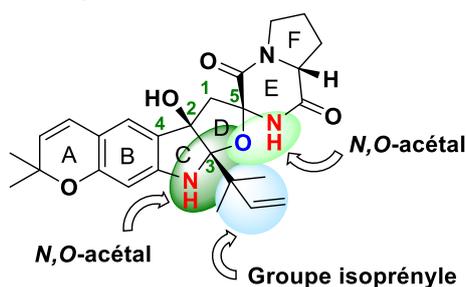


Figure 13 : Structure de l'Aspersiamide I

Un de ces composés les plus représentatifs est l'Aspersiamide I présenté dans la Figure 13. C'est un composé hexacyclique contenant, entre autres, le motif *N,O*-acétalique et le noyau dihydroindole.

L'Aspersiamide I a été isolé par Li *et al.*⁴¹ Le produit ayant un aspect cristallin et incolore (des cristaux cubiques incolores ont été isolés) a une formule moléculaire $C_{26}H_{31}N_3O_5$ qui a été déterminée par l'analyse HRESIMS (High-Resolution ElectroSpray Ionisation Mass Spectrometry). La structure a été confirmée ensuite par une analyse RMN 1H qui a montré les pics caractéristiques des différents groupements. Les couplages par RMN 2D ont confirmé la présence de différents cycles, et l'analyse HMBC a montré que les cycles C et E sont connectés par le carbone C_1 selon le couplage de H_1 avec C_2 , C_3 , C_4 et C_5 .

Sur le plan biologique, ce composé a révélé des propriétés inhibitrices contre les lignées cellulaires cancéreuses (HeLa) avec une concentration d'inhibition de $7.3 \mu M$. Aucune autre activité n'a été observée et révélée par la suite pour ce produit. Les cellulaires cancéreuses (HeLa) proviennent d'un prélèvement de métastases effectué sans consentement sur une patiente Afro Américaine atteinte d'un cancer du col de l'utérus. Elles sont une lignée cellulaire cancéreuse utilisée en biologie cellulaire et en recherche médicale.

³⁸ Ducklow, H.W.; Carlson, C.A. *Adv. Microb. Ecol.* **1992**, *12*, 113–181.

³⁹ Xu, J.; Yi, M.; Ding, L.; He, S. *Marine Drugs* **2019**, *17*, 636. doi.org/10.3390/md17110636

⁴⁰ Li, H.; Sun, W.; Deng, M.; Zhou, Q.; Wang, J.; Liu, J.; Chen, C.; Qi, C.; Luo, Z.; Xue, Y.; Zhu, H.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8483–8492.

⁴¹ Li, H.; Xu, D.; Sun, W.; Yang, B.; Li, F.; Liu, M.; Wang, J.; Xue, Y.; Hu, Z.; Zhang, Y. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 2181–2188.

1.3.1.2 Les Chrysamides A et C : Mode d'action et biosynthèse

Les Chrysamides sont isolées des *Penicillium citrinum* qui sont des champignons des mers profondes de l'océan Indien.⁴² Elles possèdent plusieurs activités biologiques telles que des activités antibactériennes, cytotoxiques et inhibitrices de certaines kinases.⁴³

Les Chrysamides A et C (Figure 14) appartiennent à la famille des composés d'un nitrodimère rarement présents dans la nature et qui ont un squelette dimérique symétrique centré. La Chrysamide A est centrée sur la pipérazine avec un pont étheroxyde et la Chrysamide C est centrée sur un noyau oxazolidine. Elles ont été isolées et caractérisées par Chen *et al.*⁴⁴

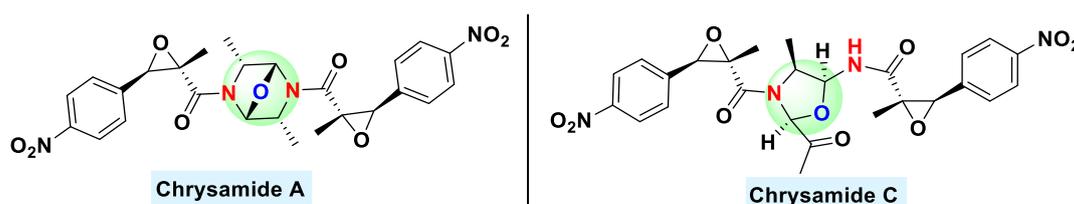


Figure 14 : Structures des Chrysamides A et C

Une biosynthèse a été proposée par les auteurs à partir des précurseurs *L*-phénylalanine et *D*-alanine (Schéma 8).

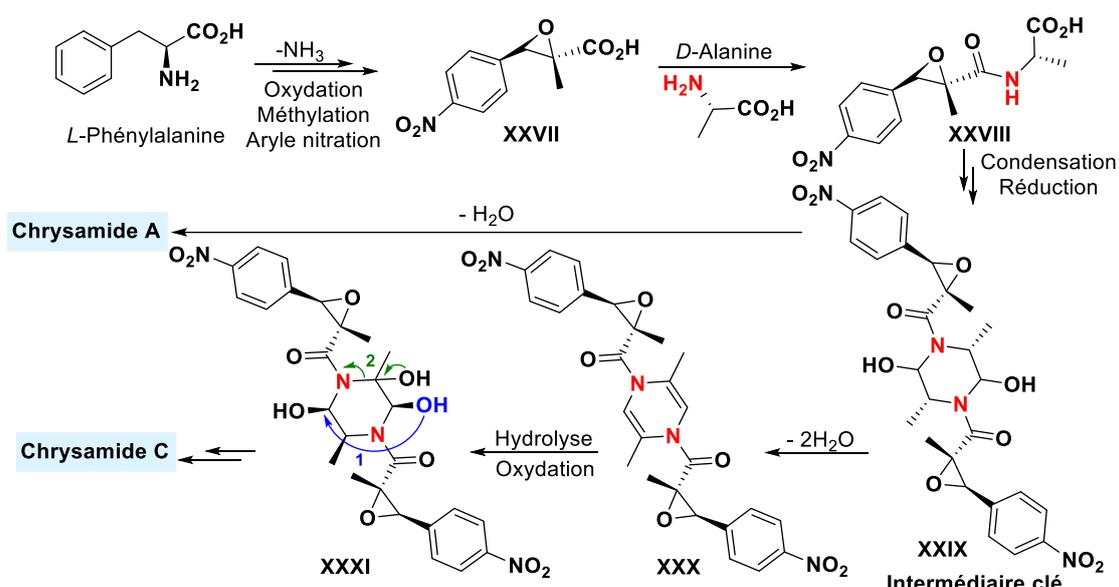


Schéma 8 : Biosynthèse des Chrysamides A et C

Les quatre premières étapes, regroupant la conversion de *L*-phénylalanine en produit **XXVII**, n'ont pas été discutées dans la publication. Par contre, une autre publication montre

⁴² Pimenta, E. F.; Vita-Marques, A. M.; Tininis, A.; Selegim, M. H. R.; Sette, L. D.; Veloso, K.; Ferreira, A. G.; Williams, D. E.; Patrick, B. O.; Dalisay, D. S.; Andersen, R. J.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1821–1832.

⁴³ Yadav, R. R.; Sharma, S.; Joshi, P.; Wani, A.; Vishwakarma, R. A.; Kumar, A.; Bharate, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2948–2952.

⁴⁴ Chen, S.; Wang, J.; Lin, X.; Zhao, B.; Wei, X.; Li, G.; Kaliaperumal, K.; Liao, S.; Yang, B.; Zhou, X.; Liu, J.; Xu, S.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3650–3653.

que ces étapes sont catalysées par plusieurs enzymes.⁴⁵ Le produit **XXVII** est acétylé *via* une réaction de condensation avec la *D*-alanine pour former le produit **XXVIII**. Deux molécules du produit **XXVIII** ont subi une réaction de condensation pour former des dioxopipérazine. Les carbonyles des amides de ce dernier ont été, par la suite, réduits pour donner le produit **XXIX**, qui est l'intermédiaire clé pour former les Chrysamides A et B. Pour former la Chrysamide A, le produit **XXIX** a subi une simple déshydratation d'une molécule d'eau. En revanche, pour former la Chrysamide B, l'ion *N*-acyliminium **XXIX** a subi une déshydratation de deux molécules d'eau pour donner le dérivé de dihydropyrazine **XXX**, qui a été par la suite hydrolysé puis oxydé pour former la trihydroxypipérazine **XXXI**. Un réarrangement pour passer du motif pipérazine au motif oxazolidine a eu lieu pour former ultimement la Chrysamide C.

Structurellement, ces composés démontrent un squelette intéressant, surtout le composé Chrysamide qui possède un squelette symétrique et qui est le premier exemple d'un dimère nitrophényl *trans*-époxyamide trouvé dans la nature.

I.3.2 Les Armeniaspirols

Les Armeniaspirols A-C sont découverts et isolés de *Streptomyces armeniacus* (bactéries filamenteuses à Gram positif non pathogènes isolées de la terre) pour la première fois par Difour *et al.*⁴⁶ Ces composés représentent une nouvelle classe d'antibiotiques naturels ayant le motif *N,O*-acétal tricyclique ayant des cycles spiranniques (Figure 15).

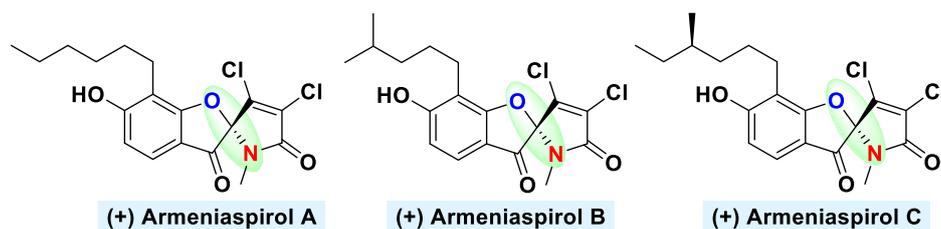


Figure 15 : Structures des Armeniaspirols A, B et C

Ces composés ont déjà été identifiés comme des agents antibactériens contre les bactéries pathogènes à Gram positif.⁴⁷ La croissance des agents pathogènes, comme par exemples *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA), *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline (PRSP) et *E. faecium* résistant à la vancomycine (VRE), a été inhibée avec de basses concentrations de l'ordre du microgramme par millilitre. En revanche ces composés sont inactifs contre les bactéries à Gram négatif (telles que *E. Coli* et *P. aeruginosa*) ainsi que contre les champignons *Candida Albicans*.⁴⁸

⁴⁵ Teng, Y.; Scott, E. L.; Witte-van Dijk, S. C. M.; Sanders, J. P. M. *New Biotechnology* **2016**, *33*, 171–178.

⁴⁶ Dufour, C.; Wink, J.; Kurz, M.; Kogler, H.; Olivan, H.; Sablé, S.; Heyse, W.; Gerlitz, M.; Toti, L.; Nusser, A.; Rey, A.; Couturier, C.; Bauer, A.; Brönstrup, *Chemistry* **2012**.

⁴⁷ Labana, P.; Dornan, M. H.; Lafrenière, M.; Czarny, T. L.; Brown, E. D.; Pezacki, J. P.; Boddy, C. N. *Cell Chem. Biol.* **2021**, *28*, 1703-1715.

⁴⁸ Dufour, C.; Wink, J.; Kurz, M.; Kogler, H.; Olivan, H.; Sablé, S.; Heyse, W.; Gerlitz, M.; Toti, L.; Nußer, A.; Rey, A.; Couturier, C.; Bauer, A.; Brönstrup, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16123–16128.

1.3.2.1 Synthèse totale de l'Armeniaspirol A

Arisetti *et al.*⁴⁹ ont reporté récemment la première synthèse totale de l'Armeniaspirol A (Schéma 9). Celle-ci catalysée par le cuivre, est réalisée en six étapes avec un rendement globale de 20%.

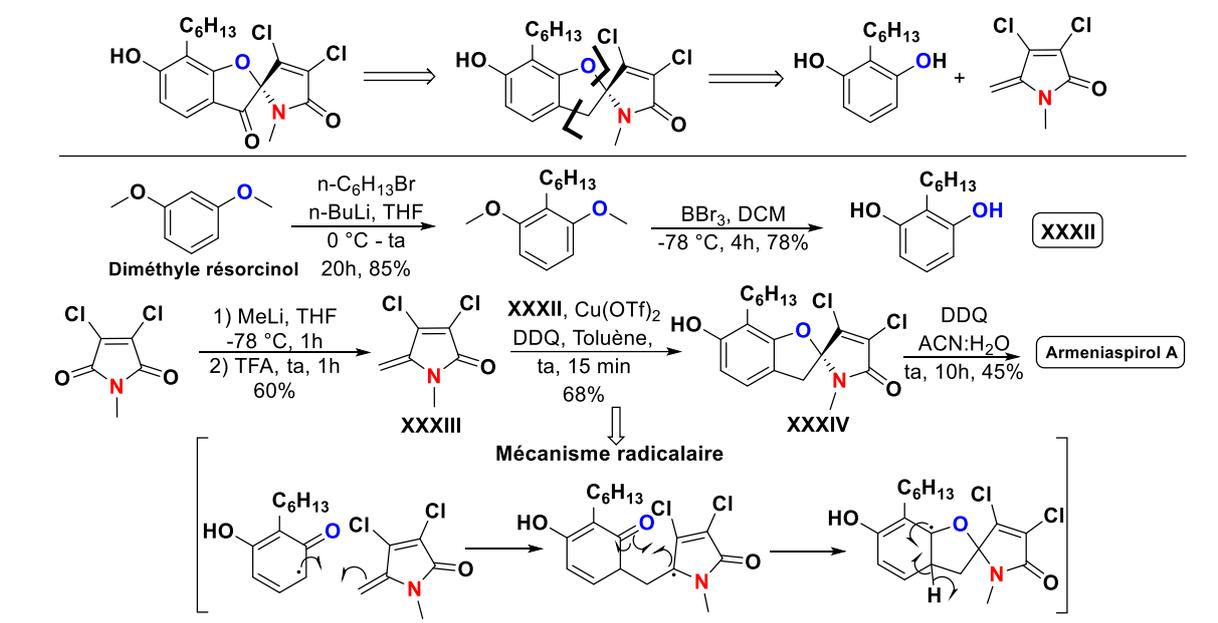


Schéma 9 : Retrosynthèse et synthèse totale de l'Armeniaspirol A

En première étape, l'alkylation du diméthyle résorcinol avec le bromure de n-hexyle a donné le résorcinol alkylé avec un rendement de 85%. Ensuite la déméthylation de ce dernier avec le tribromure de bore a donné l'intermédiaire **XXXII** qui est utilisé par la suite avec un rendement de 78%. En une procédure parallèle, l'énamidone **XXXIII** est préparée, avec un rendement de 60%, par une addition du méthyle lithium sur le carbonyle de la pyrrolidinone *N*-méthylée de départ suivi d'une déshydratation catalysée par le TFA en une heure. Ensuite, une étape de cyclisation basée sur un processus radicalaire considéré comme étape clé est opérée. Celle-ci est basée sur un couplage C-C, consistant en la formation du C-radical phénol intermédiaire, suivie d'une cyclisation pour donner le produit spirannique **XXXIV**. Le rendement est de 68% avec le triflate de cuivre, et est de 45% lorsque le chlorure de fer est utilisé en tant qu'acide de Lewis. Enfin, une simple oxydation avec le DDQ aboutit à la formation de l'Armeniaspirol A sous forme d'un mélange racémique.

1.4 Conclusion

En conclusion de cette première partie de ce chapitre, les *N,X*-acétaliques constituent une partie importante des composés hétérocycliques présents dans la nature. Ils sont caractérisés globalement par des charpentes moléculaires complexes et possèdent dans la majorité des cas diverses activités biologiques d'intérêts (Figure 16).

⁴⁹ Arisetti, N.; Fuchs, H. L. S.; Coetzee, J.; Orozco, M.; Ruppelt, D.; Bauer, A.; Heimann, D.; Kuhnert, E.; Bhamidimarri, S. P.; Bafna, J. A.; Hinkelmann, B.; Eckel, K.; Sieber, S. A.; Müller, P. P.; Herrmann, J.; Müller, R.; Winterhalter, M.; Steinem, C.; Brönstrup, M. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 16023–16034.

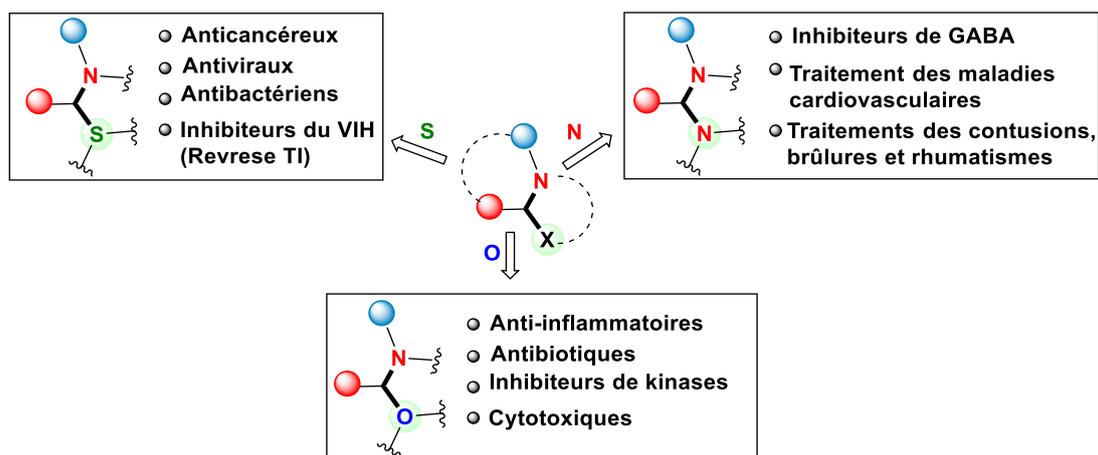


Figure 16 : Récapitulatif de la partie I

Étant donné que nous nous intéressons fortement à étudier les systèmes hétérocycliques *N,O*-acétaliques dans le cadre de cette thèse, nous présenterons dans une deuxième partie de ce chapitre les différentes méthodes de synthèse des *N,O*-acétals acycliques, endocycliques et exocycliques présents dans la littérature. Nous aborderons également leurs réactivités et leurs utilisations en tant qu'intermédiaires clés dans le but d'élaborer des nouvelles molécules intéressantes.

Partie II : Synthèses et Réactivités des *N,O*-acétals acycliques, endocycliques et exocycliques

Le motif *N,O*-acétalique est stable à l'air, à l'eau et à la lumière. En revanche, sous certaines conditions acides, il est bien connu d'être un précurseur important d'intermédiaire actif l'ion iminium comme décrit dans la réaction de Mannich et Pictet-Spengler.⁵⁰ Parmi les *N,O*-acétals les plus intéressants, nous citons ceux liés aux amides et qui sont regroupés en trois catégories (**Figure 17**). Nous présenterons en premier lieu quelques synthèses et ensuite les réactivités existantes et reportées dans la littérature sur les *N*-acyles *N,O*-acétals acycliques, endocycliques et exocycliques.

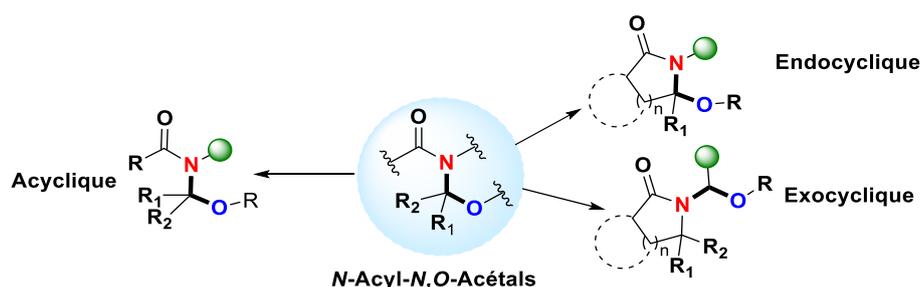


Figure 17 : Structures possibles des *N*-Acyle *N,O*-acétals

II.1 *N*-Acyles *N,O*-Acétals Acycliques

II.1.1 Exemples des produits naturels bioactifs

Le composé « Pederin » et son dérivé « Psymberin » (**Figure 18**) font l'objet de recherches en tant que médicaments anticancéreux. Cette famille de composés est capable d'inhiber la biosynthèse des protéines et de l'ADN dans le but de ralentir la prolifération des cellules cancéreuses.⁵¹ Par ailleurs, le « Psymberin » s'est avéré être très sélectif dans le ciblage des cellules tumorales solides.⁵²

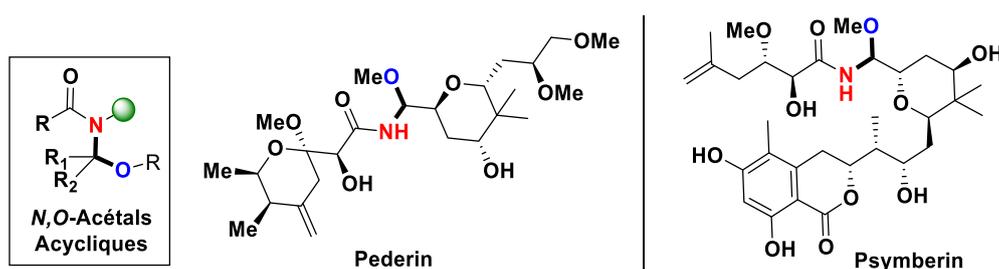


Figure 18 : Structures de Pederin et Psymberin

⁵⁰ Importantes revues sur les iminiums, voir : (a) Wu, P.; Nielsen, T. E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811–7856. (b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628.

⁵¹ (a) Mosey, R. A.; Floreancig, P. E. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 980–995. (b) Piel, J.; Butzke, D.; Fusetani, N.; Hui, D.; Platzer, M.; Wen, G.; Matsunaga, S. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 472–479. (c) Trost, B. M.; Yang, H.; Probst, G. *D. J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 48–.

⁵² (a) Cichewicz, R. H.; Valeriote, F. A.; Crews, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1951–1954. (b) Pettit, G. R.; Xu, J.-P.; Chapuis, J.-C.; Pettit, R. K.; Tackett, L. P.; Doubek, D. L.; Hooper, J. N. A.; Schmidt, J. M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1149–1152.

II.1.2 Synthèses par une réaction de condensation

Il existe plusieurs réactions de synthèse des *N,O*-acétals dans la littérature, dont quelques-unes, intéressantes, seront présentées. Comparé aux composés *N,O*-acétaliques cycliques, les acétals acyliques sont moins stables ce qui rend leur synthèse et isolement difficiles.

La réaction de condensation est une réaction chimique au cours de laquelle deux molécules réagissent entre elles pour former une molécule qu'on appelle le condensat et un sous-produit stable tel que H₂O (le plus fréquemment), HCl, MeOH, l'acide acétique ou une autre molécule de faible poids moléculaire. Les réactions de condensation sont utilisées pour fabriquer des produits pharmaceutiques, tels que les acides aminés, qui sont essentiels à notre corps pour ses fonctions. Un exemple de réaction de condensation est celui, catalysé par une enzyme, entre deux acides aminés pour former un dipeptide. Cette méthode est la plus connue pour synthétiser des molécules *N,O*-acétaliques en général.

Afin de synthétiser les *N,O*-acétals acyliques, la condensation se fait entre un amide et un aldéhyde catalysée par un acide, une base ou autres. En milieu acide, l' α -hydroxylamide généré est en équilibre avec l'imine correspondante qui, en présence d'un alcool, aboutit à la formation de la liaison C-O du *N,O*-acétal ultime (**Schéma 10** : Réaction de condensation).

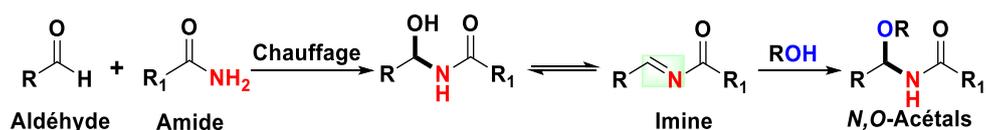


Schéma 10 : Réaction de condensation

À la lumière de ce qui est publié dans la littérature, ces structures uniques peuvent être généralement construites par la méthode de Katritzky nécessitant l'utilisation d'un excès de benzotriazole, utilisé comme groupement partant universel, en chauffant dans le toluène à reflux.⁵³

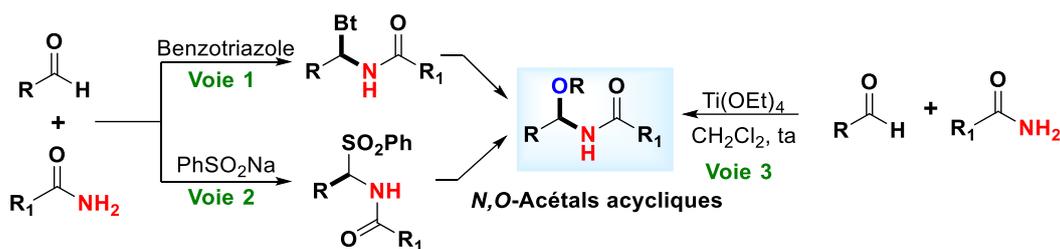


Schéma 11 : Stratégies de synthèse de *N*-acyles *N,O*-acétals acyliques

Ce protocole expérimental simple est formé de deux étapes dont la première est le chauffage dans le toluène de l'amide et l'aldéhyde en présence du benzotriazole pour donner l'adduit qui est traité ensuite lors d'une deuxième étape avec un alcool (alcoolate) pour donner le produit souhaité (voie 1, **Schéma 11**). Une stratégie similaire a été décrite par Murry.⁵⁴

⁵³ Katritzky, A. R.; Denisko, O.; Lang, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8703–8710.

⁵⁴ Murry, J. A.; Frantz, D. E.; Soheili, A.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696–9697.

Celle-ci nécessite l'utilisation d'une sulfone pour générer en milieu basique l' α -sulfonamide comme intermédiaire. Son traitement avec un alcoolate, conduit à la formation du motif *N,O*-acétals (Voie 2, [Schéma 11](#)).

Une troisième stratégie a été décrite par Li *et al.*⁵⁵ en utilisant un faible acide de Lewis, titanium alkoxide (Ti(OEt)₄) par exemple, comme source d'oxygène (EtO) pour former directement le produit désiré en une étape sans la nécessité d'utiliser l'alcoolate comme nucléophile dans une deuxième étape. L'avantage de cette méthode est qu'elle est réalisée à température ambiante en un processus monotope et donne généralement des bons résultats (Voie 3).

II.1.3 Synthèse à partir des ions N-Acyliminiums

Les ions iminiums sont des espèces cationiques très importants dans la synthèse des hétérocycles et constituent des intermédiaires clés très réactifs pour la formation de liaison C-O, C-N, C-S ainsi que de liaison C-C en synthèse organique moderne.⁵⁶ Ils peuvent être générés à partir d'amines en les traitant avec un nucléophile en présence d'un acide (de Lewis ou de Brønsted) ou bien à partir d'énamines en les traitant avec un électrophile. Nous citons les ions *N*-acyliminiums possédant un groupe acyle comme groupement électroattracteur conjugué à l'atome d'azote, ce qui renforce le caractère électrophile de cette fonction. En comparant avec les imines, les ions iminiums (*N*-acyliminiums) sont plus réactifs grâce à l'effet inductif attracteur de la charge positive de l'atome d'azote ([Figure 19](#)).

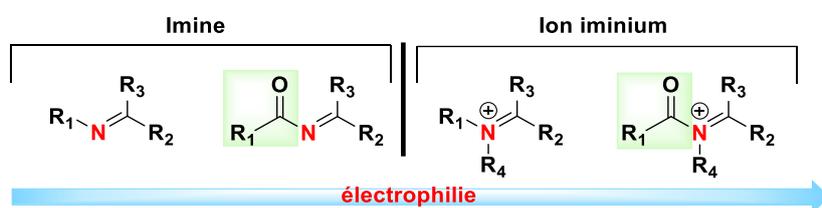


Figure 19 : Électrophilie des imines et ions iminiums (*N*-acyliminiums)

II.1.3.1 À partir des énammides :

Les énammides, dérivés d'énamines correspondants, sont très réactifs, et peuvent réagir *via* leurs doubles liaisons très riches en électrons pour donner ultimement des molécules très fonctionnalisées. Cette richesse d'électrons est due à la délocalisation du doublet de l'azote ce qui rend la double liaison beaucoup plus nucléophile.

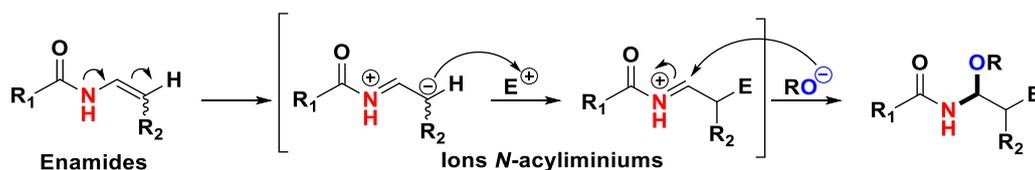


Schéma 12 : Réactivité des énammides

⁵⁵ Li, M.; Luo, B.; Liu, Q.; Hu, Y.; Ganesan, A.; Huang, P.; Wen, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 10–13.

⁵⁶ (a) Yang, T.; Campbell, L.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12070–12071. (b) Kumar Das, D.; Kannaujiya, V. K.; Sadhu, M. M.; Ray, S. K.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15865–15876.

La réaction de fonctionnalisation catalysée des énamides en présence d'un électrophile et d'un alcool comme nucléophile est une méthode de synthèse très connue pour la formation des *N*-acyles *N,O*-acétals substitués. Le traitement de l'énamide avec un électrophile conduit à la formation d'un ion *N*-acyliminium comme intermédiaire, qui réagit avec l'alcool pour donner le produit souhaité (Schéma 12).

Le premier exemple dans la littérature est la fonctionnalisation de l'énamide avec un alcool en présence de XtalFluor-E[®] qui est un composé organosoufré ayant une liaison fortement polarisée entre un atome d'azote et un atome de soufre responsable de sa réactivité. Cette méthode a été décrite par Yi *et al.*⁵⁷ et a abouti à la synthèse quantitative (dans les plupart des cas) des composés *N,O*-acétaliques acycliques (Voie 1, Schéma 13). Une deuxième approche intéressante a été décrite par Xiao-Yan *et al.*⁵⁸ en utilisant un acide de Brønsted, le BNDHP (Voie 2, Schéma 13).

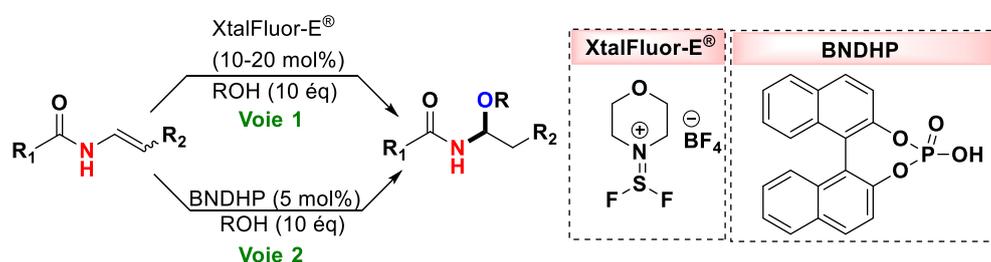


Schéma 13 : Synthèse de *N,O*-acétals par les méthodes de Yi et Xiao-Yan

II.1.3.2 À partir des allénamides :

Les allénamides sont des groupes fonctionnels dérivés des allénamines qui ont été découverts et caractérisés depuis 54 ans par Viehe et ses collaborateurs.⁵⁹ Comme dans le cas des énamines, la délocalisation du doublet non liant de l'atome d'azote rend la double liaison plus riche en électrons qui peut ainsi jouer le rôle d'un nucléophile. En revanche, malgré la présence d'un système de résonance, les allénamines sont très sensibles à l'hydrolyse et ont tendance à se polymériser à basses températures ce qui les rends instables (Schéma 14).

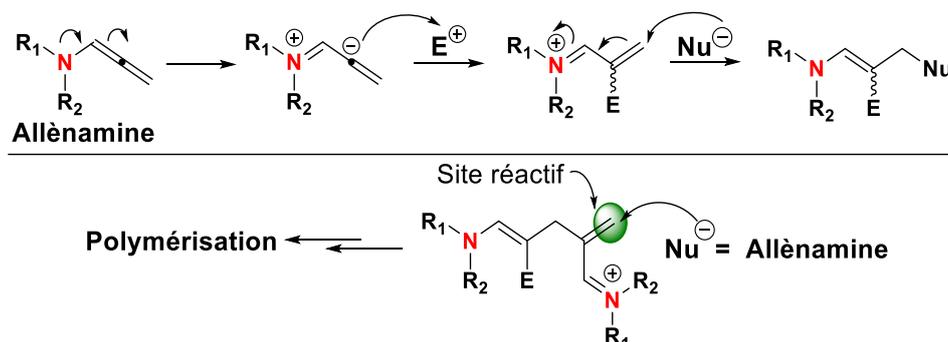


Schéma 14 : Mécanisme de polymérisation des allénamines

⁵⁷ Yi, Y.; Gholami, H.; Morrow, M. G.; Borhan, B. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9570–9574.

⁵⁸ Xiao-Yan, M.; Chang-Fei, Z.; Xinjun, H.; Wei, Z.; Yanli, L. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131085. doi.org/10.1016/j.tet.2020.131085

⁵⁹ Hubert, A. J.; Viehe, H. G. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 228-230.

Les allénamides sont des équivalents des allénamines, ayant une meilleure stabilité grâce à la délocalisation du doublet non liant de l'azote avec le carbonyle et avec la double liaison sous un système $[\pi \sigma \pi]$. Ceci conduit à deux formes de résonances, augmentant ainsi la stabilité de ces espèces. Les allénamides sont des précurseurs synthétiques utilisés pour former des *N,O*-acétals acycliques insaturés selon le mécanisme proposé dans le **Schéma 15**.⁶⁰

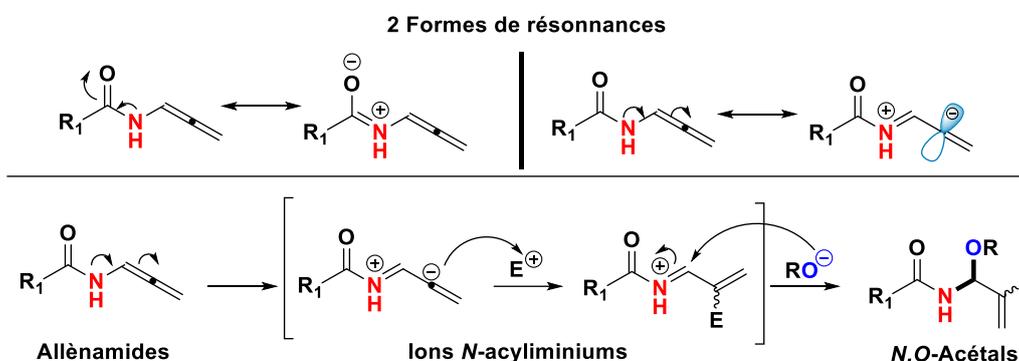


Schéma 15 : Formes limites d'allénamide et mécanisme de synthèse de *N,O*-acétals acycliques insaturés

Dans la littérature, il a été expliqué que la synthèse des *N,O*-acétaliques acycliques à partir des allénamides a toujours été difficile à cause du site très électrophile en position 4. En effet l'addition du nucléophile peut se faire sur cette position pour aboutir à la formation du 1,4-adduit en tant que produit majoritaire (**Schéma 16**).⁶¹

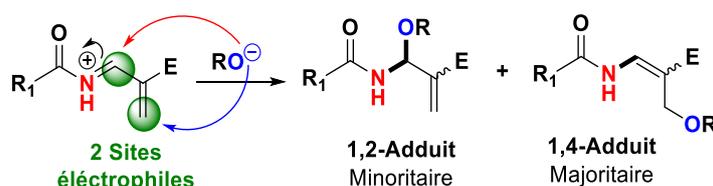


Schéma 16 : Mécanisme d'addition sur les deux sites électrophiles

Pour contourner ce problème, Huang et ses collaborateurs⁶² ont reporté le traitement des allénamides avec 2 équivalents de diacétate d'iodobenzène comme oxydant dans le méthanol pour donner des dérivés *N*-acyles *N,O*-acétals propargyliques avec des rendements allant de 65% à 80% (**Schéma 17**).

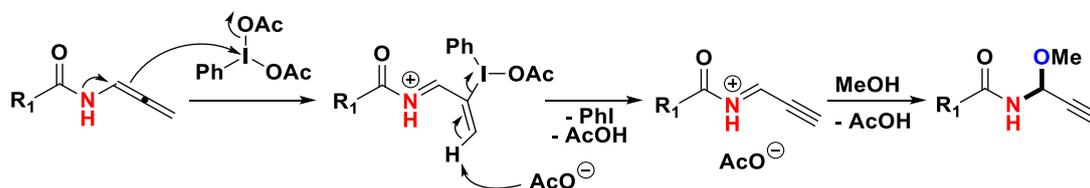


Schéma 17 : Mécanisme proposé par Huang *et al.*

⁶⁰ Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862–4904.

⁶¹ (a) Li, H.; Li, X.; Zhao, Z.; Ma, T.; Sun, C.; Yang, B. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10167–10170. (b) Faustino, H.; Alonso, I.; Mascareñas, J. L.; López, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6526–6530. (c) Wang, Y.; Zhang, P.; Liu, Y.; Xia, F.; Zhang, J. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5564–5570.

⁶² Huang, R.; Xu, P.; Wang, W.; Peng, G.; Yu, H. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151753.

II.1.4 Réactivités des *N,O*-acétals acycliques

En se basant sur ce qui a été évoqué précédemment, la réactivité la plus connue de ces motifs est la génération des ions *N*-acyliminiums en présence d'un acide de Lewis aboutissant ainsi à la synthèse de molécules très intéressantes en pharmacochimie. À ce titre d'exemple, nous présentons la synthèse des oxazoles en utilisant le triflate de calcium comme acide de Lewis (Schéma 18).⁶³ Les oxazoles jouent un rôle important dans la découverte de médicaments, tels que des agents antibactériens et anticancéreux.⁶⁴

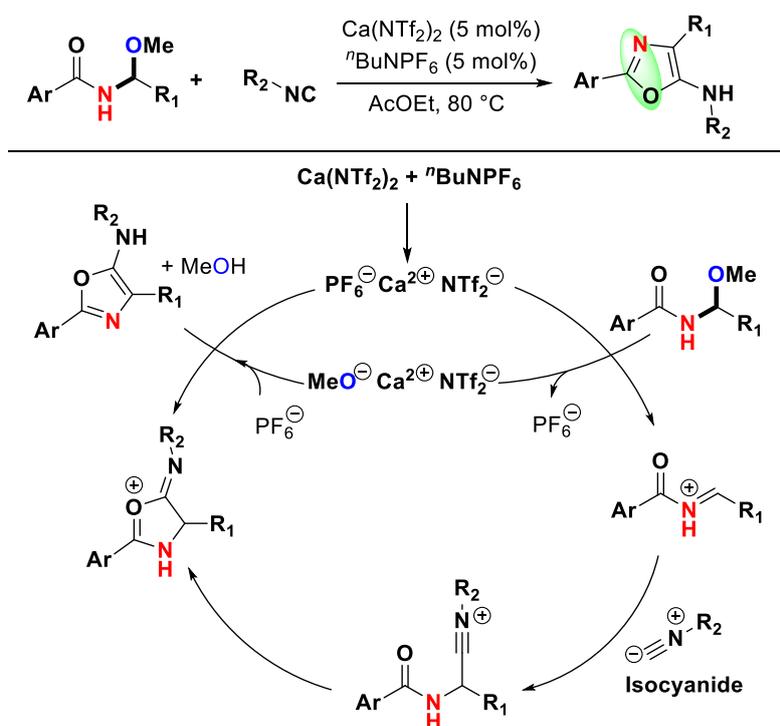


Schéma 18 : Mécanisme de formation d'oxazole proposé par l'auteur

La stratégie, présentée par l'auteur, est le traitement du *N,O*-acétal avec des dérivés d'isocyanide en présence d'une quantité catalytique d'un mélange de $Ca(NTf_2)_2/nBu_4NPF_6$ dans l'acétate d'éthyle et en chauffant à $80\text{ }^\circ C$. La réaction a été accomplie après 30 minutes menant à la formation quantitative de l'oxazole correspondant.

Sur le plan mécanistique (Schéma 18), le catalyseur actif $[CaPF_6NTf_2]$ réagit avec le *N,O*-acétal de départ pour produire un ion *N*-acyliminium en échangeant l'anion PF_6^- avec l'anion MeO^- .

L'ion *N*-acyliminium formé réagit avec le cyanide pour donner l'ion nitrillium, qui subit une cyclisation et une aromatisation pour former le produit désiré en régénérant le catalyseur de départ. Cette méthode est rapide, efficace, propre et peut être généralisée en changeant plusieurs substituants et groupes fonctionnels.

⁶³ Basson, A. J.; McLaughlin, M. G. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 1696–1699.

⁶⁴ (a) Zhang, H.-Z.; Zhao, Z.-L.; Zhou, C.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 444–492. (b) Kumar, D.; Kumar, N. M.; Sundaree, S.; Johnson, E. O.; Shah, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1244–1249.

Nous passons par la suite à la synthèse des motifs *N,O*-acétals endocycliques et à la présentation de leurs différentes réactivités issues de la littérature.

II.2 *N*-Acyles *N,O*-Acétals Endocycliques: Les γ -lactames

Parmi les *N,O*-acétals présents dans la littérature, nous présentons, dans cette partie de bibliographique, les alkoxy- γ -lactames tels que les alkoxy-pyrrolidin-2-ones et les alkoxy-isoindolinones endocycliques (Figure 20).

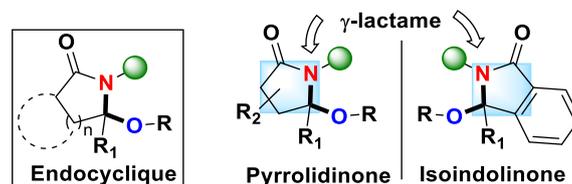


Figure 20 : Structures des alkoxy-pyrrolidin-2-one et l'alkoxy-isoindolinone endocycliques

Le γ -lactame est un hétérocycle présent dans un grand nombre de produits naturels et non naturels ayant diverses activités biologiques telles que des activités anticancéreuses,⁶⁵ anti-inflammatoires,⁶⁶ entes autres.

II.2.1 Exemples de produits naturels bioactifs

Les alkoxy-lactames sont des dérivés de γ -lactame présents dans la nature et possédants également des activités biologiques. A titre d'exemple, la Sessiline (Figure 21) un extrait de l'*Acanthopanax sessiliflorus*, une plante coréenne produisant des fruits.

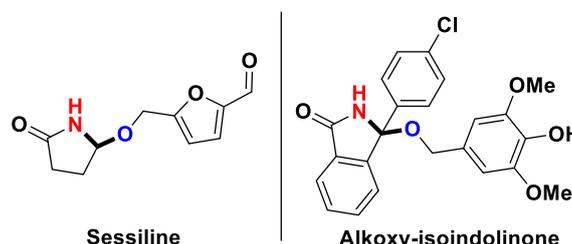


Figure 21 : Structures de la Sessiline et de l'inhibiteur de MDM2-P53

Par ailleurs, la plante *Acanthopanax sessiliflorus* est utilisée dans la médecine traditionnelle pour le traitement du rhumatisme et du diabète.⁶⁷ Elle est ajoutée aussi comme ingrédients dans des nombreux aliments coréens.⁶⁸

Un autre exemple représentatif est un produit à base d'alkoxy-isoindolinone qui est considéré comme un inhibiteur puissant de l'interaction protéine-protéine MDM2-P53.⁶⁹ La protéine p53 est un facteur de transcription qui contrôle de multiples fonctions cellulaires essentielles, comme le cycle et le devenir cellulaires. Par ailleurs, la protéine MDM2 est

⁶⁵ Janecka, A.; Wyrębska, A.; Gach, K.; Fichna, J.; Janecki, T. *Drug Discov.* **2012**, *17*, 561–572.

⁶⁶ Oleksak, P.; Gonda, J.; Nepovimova, E.; Kuca, K.; Musilek, K. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 40745–40794.

⁶⁷ Sanghyun, L.; Jun, J.; Kuk, H. S.; Bak-Kwang, K. *Planta Med.* **2002**, *68*, 939–941.

⁶⁸ Park, J.-K.; Kim, C.-K.; Gong, S.-K.; Yu, A.-R.; Lee, M.-Y.; Park, S.-K. *Nutr. Res. Pract.* **2014**, *8*, 526–532.

⁶⁹ Hardcastle, I. R.; Ahmed, S. U.; Atkins, H.; Calvert, A. H.; Curtin, N. J.; Farnie, G.; Golding, B. T.; Griffin, R. J.; Guyenne, S.; Hutton, C.; Källblad, P.; Kemp, S. J.; Kitching, M. S.; Newell, D. R.; Norbedo, S.; Northen, J. S.; Reid, R. J.; Saravanan, K.; Willems, H. M. G.; Lunec, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1515–1520.

surexprimée dans de nombreux cancers, et la perturbation de l'axe p53-MDM2 est liée à la tumorigenèse (toutes les étapes menant à la formation des tumeurs).

II.2.2 Synthèse des α -Alkoxy-lactames endocycliques

Nous présentons, dans le schéma ci-dessous (Schéma 19), quelques procédures simples et importantes de la synthèse des *N*-alkyl(aryl)- α -alkoxy-lactames en passant par les α -hydroxy-lactames.

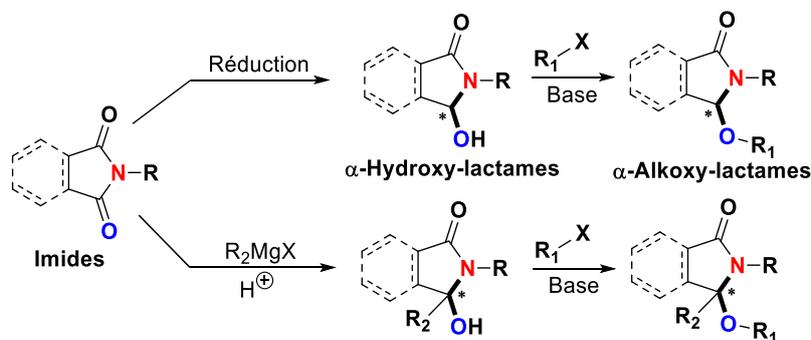


Schéma 19 : Stratégies de synthèse des α -alkoxy-lactames

L'étape déterminante est la mono-réduction sélective d'un des deux carbonyles de la fonction imide particulièrement lorsque celui-ci est dissymétrique. Selon ce qui a été présenté dans la littérature dont les travaux issus de notre laboratoire,⁷⁰ cette réduction de l'imide utilise des hydrures,⁷¹ un métal réducteur,⁷² ou bien un catalyseur à base d'un métal de transition.⁷³ Le tétrahydroborate de sodium ($NaBH_4$) est un des hydrures les plus couramment employés.⁷⁴ Un autre exemple d'hydrure doux et stable utilisé est le polyméthylhydrosiloxane (PMHS).⁷⁵

L'application d'un métal, comme le zinc sous conditions acides, ou d'un catalyseur, à base de ruthénium sous une atmosphère de dihydrogène, aboutit, dans les deux cas, à la réduction sélective d'imides pour obtenir l' α -hydroxy-lactame.⁷⁶

Pour la synthèse des α -hydroxy-lactames substitués en position angulaire, la réaction de l'imide correspondant avec un nucléophile carboné, comme un magnésien, suivi d'un traitement acide contrôlé a été largement décrite dans la littérature.⁷⁷ Ultiment les α -alkoxy-lactames sont formés par une simple réaction de *O*-alkylation.

⁷⁰ Link, J. T.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9135–9138.

⁷¹ Horii, Z.-I.; Iwata, C.; Tamura, Y. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2273–2276.

⁷² Brewster, J. H.; Fusco, A. M. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 501–503.

⁷³ Takebayashi, S.; John, J. M.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12832–12834.

⁷⁴ Horii, Z.-I.; Iwata, C.; Tamura, Y. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2273–2276.

⁷⁵ Ding, G.; Wu, X.; Lu, B.; Lu, W.; Zhang, Z.; Xie, X. *Tetrahedron* **2018**, 74, 1144–1150.

⁷⁶ (a) Brewster, J. H.; Fusco, A. M. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 501–503. (b) Takebayashi, S.; John, J. M.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12832–12834.

⁷⁷ (a) Nishimura, T.; Noishiki, A.; Ebe, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1777–1780. (b) Ruan, Y.; Chen, M.; He, M.; Zhou, X.; Huang, P. *Synth. Commun.* **2006**, 34, 853–861.

II.2.3 Réactivité des α -Alkoxy-lactames endocycliques : Élaboration des ions *N*-acyliminiums

Bien que les acides de Lewis soient très connus pour avoir un rôle d'activation des systèmes π riche pour une addition nucléophile, ils ont aussi le rôle primordial d'activer les systèmes σ , comme dans le cas des ions iminiums. Plusieurs acides de Lewis ont été testés sur les α -hydroxy-lactames ou les α -alkoxy-lactames d'après ce qui a été décrit dans la littérature. Nous évoquerons, dans cette partie, seulement quelques réactions catalysées avec des sels métalliques d'or et de fer dans le but de former des liaisons C-C, C-X.

II.2.3.1 Réaction d' α -amidoalkylation catalysée par l'or

Une étude a été décrite par l'équipe du Professeur Vincent Dalla de l'URCOM, sur l'évaluation de la catalyse à l'or dans la chimie des ions *N*-acyliminiums en vue de comparer sa réactivité et son efficacité avec d'autres sels métalliques (Schéma 20).⁷⁸

Il a été démontré dans cette étude, que ces catalyseurs peuvent se comporter comme acide de Lewis ayant des propriétés oxophiles, dans le cas de la σ -activation, pour générer les intermédiaires très réactifs. Quelques exemples sont présentés en utilisant différents nucléophiles carbonés en une réaction monotope pour former des liaisons C-C avec de bons rendements (Schéma 20).

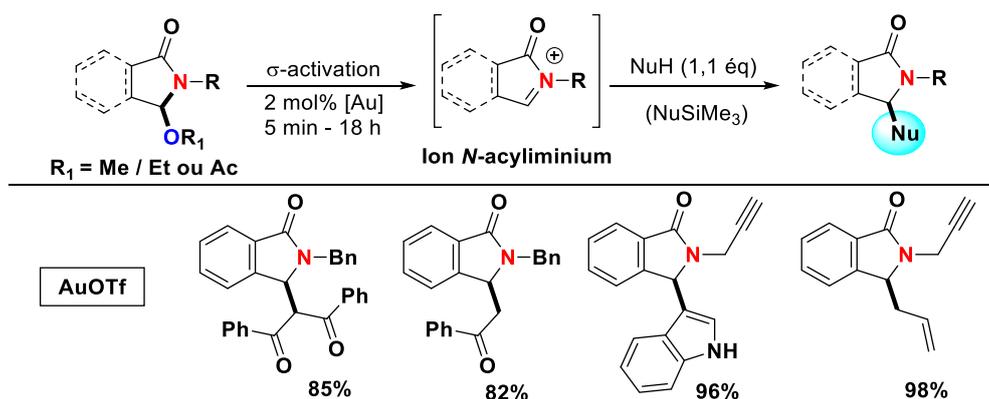
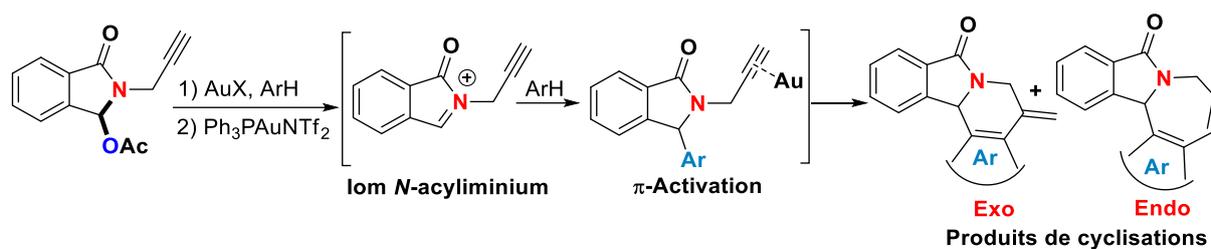


Schéma 20 : Quelques exemples de la réaction d' α -amidoalkylation catalysée par l'or

Par la suite, il a été démontré que l'acide de Lewis à l'or, sans ajout d'un ligand, peut avoir des propriétés carbophiles et oxophiles en parallèle, *via* le développement de réactions en cascade de type Friedel-Crafts/hydroarylation.

Le but recherché est de construire des systèmes polycycliques azotés en une réaction séquentielle à partir des α -acétoxy-lactames. Après l'optimisation de différents catalyseurs à l'or, le couple AuX/Ph₃PAuNTf₂ a donné des résultats prometteurs (avec X = OTf ou NTf₂). Les produits issus de la cyclisation (endo vs. exo) ont été isolés avec des rendements allant de 30 à 70% (Schéma 21).

⁷⁸ Boiaryna, L.; El Mkaddem, M. K.; Taillier, C.; Dalla, V.; Othman, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14192–14200.



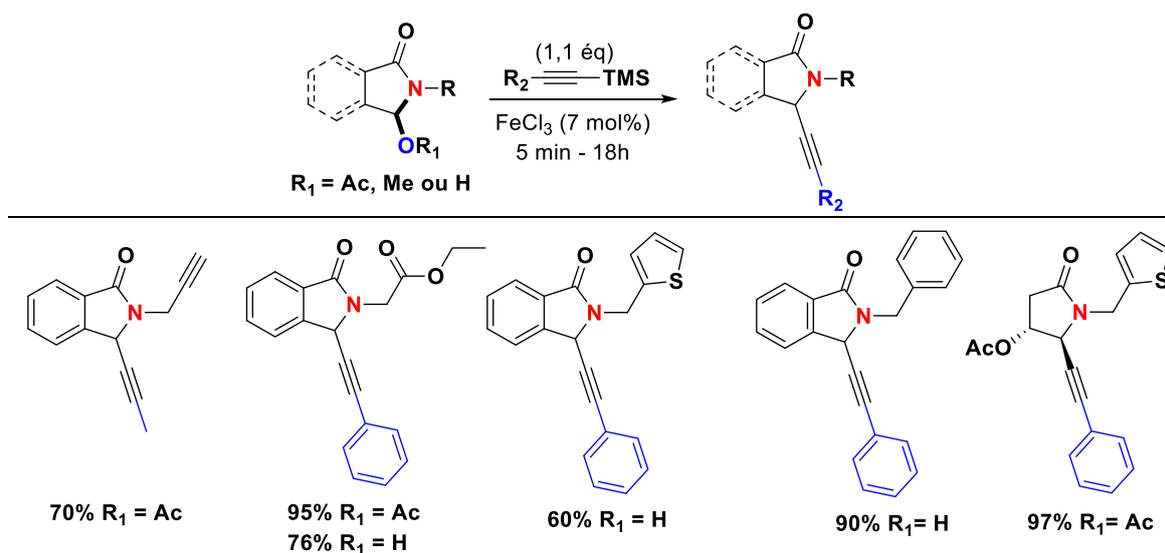
Deux exemples sont présentés dans le **Schéma 21** donnant les 2 produits de cyclisations. Bien que le cycle à 6 chaînons soit plus stable que le cycle à 7 chaînons, il a été montré que la régiosélectivité de la cyclisation dépend fortement de la nature du noyau aromatique. Le cycle à 6 chaînons a été obtenu majoritairement dans le cas de l'indole, par contre le cycle à 7 chaînons a été majoritaire dans le cas du thiophène. Les paramètres directeurs de cette *ex-versus* endo-sélectivité n'a pas été abordée dans la publication.

II.2.3.2 Réaction d'alcynylation catalysée par le fer

Malgré les progrès significatifs présentés dans la méthode ci-dessus, cette approche possède plusieurs limites, telles que :

- (1) La méthode nécessite l'utilisation des α -alkoxy-lactames considérés comme des matières premières pré-fonctionnalisées, alors que l'alkylation directe des α -hydroxy-lactames est préférable pour des prorogatifs liés l'économie d'atome.
- (2) La réaction d'alkylation emploie des catalyseurs coûteux alors que l'utilisation de catalyseurs dans le contexte de la chimie verte serait très souhaitable.

Au sein de notre équipe, Abdallahi *et al.*⁷⁹ ont évalué la catalyse au fer sur l'alcynylation des ions *N*-acyliminiums endocycliques générés *in situ*.



⁷⁹ Abdallahi, S. M.; Ewies, E. F.; El-Shazly, M.; Ould Elemine, B.; Hadou, A.; Moncol, J.; Lawson, A. M.; Daïch, A.; Othman, M. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15440–15449.

Le chlorure de fer est pour sa part connu pour sa faible toxicité, son coût faible et sa grande abondance naturelle et possède des propriétés conformes à la chimie verte. La combinaison de ses propriétés d'activation à la fois de la liaison σ et la liaison π ont été utilisées pour la première fois dans la réaction d'alcynylation d'ions *N*-acyliminiums variés. Cette réactivité a été testée avec les α -hydroxy-, α -méthoxy- et α -acétoxy-lactames et les produits attendus ont été obtenus avec de bons rendements, dont quelques exemples sont présentés dans le **Schéma 22**. De plus, dans le cas de substrats chiraux, une diastéroselectivité de la réaction est observée (97%).

II.2.4 Réactivité des α -hydroxy-lactames endocycliques

Bien que les α -hydroxy-lactames soient moins réactifs que les α -acétoxy-lactames, une étude très intéressante d'une réaction tandem a été réalisée par l'équipe du professeur Adam Daïch au sein de notre équipe pour former les composés hexacycliques pentés avec des bons rendements **XXXVI** (**Schéma 23**).⁸⁰

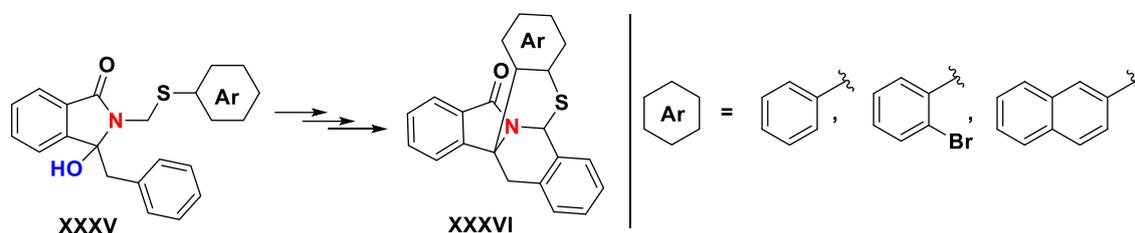


Schéma 23 : Synthèse de *N,S*-acétals polycycliques à partir d' α -hydroxy-lactames

La synthèse du dérivé hydroxy γ -lactame **XXXVa** modèle (Ar = Benzène), précurseurs d'espèces cationiques, a été faite par une substitution nucléophile par le thiophénol du *N*-chlorométhylphthalimide commercial suivie de l'addition régiosélective de l'organomagnésien sur une des deux fonctions carbonyles du phthalimide d'une manière quantitative (**Schéma 24**).

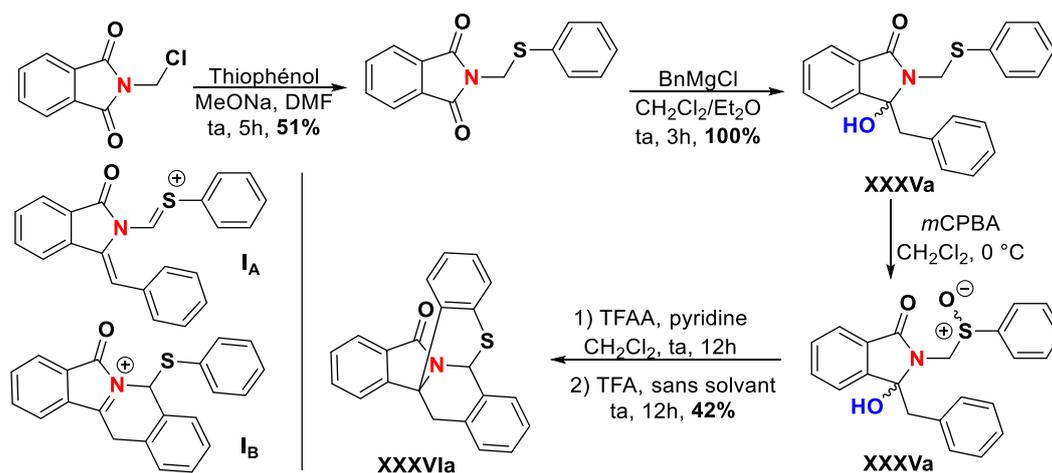


Schéma 24 : Exemple de synthèse d'un produit penté modèle **XXXVla**

Par la suite, le sulfure a été oxydé en sulfoxyde pour donner le produit **XXXVa** sous forme de deux diastéréoisomères. En dernière étape, la réaction est divisée en deux étapes, la

⁸⁰ Hucher, N.; Daïch, A.; Decroix, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1201–1204.

première s'agit de la réaction de Pummerer en utilisant l'anhydride phtalique en milieu basique, la deuxième est le traitement avec l'acide trifluoroacétique.

Le mécanisme proposé par les auteurs est illustré dans le **Schéma 25**. Dans les conditions de Pummerer, l'ion thionium (**I_A**) est formé ainsi que l'ion *N*-acyliminium correspondant par l'acide trifluoroacétique (TFA) libéré dans le milieu réactionnel par cette 1^{ère} réaction. L'ion *N*-acyliminium tétrasubstitué (**I_B**) est généré par protonation de l'énamide formé. Dans cette 1^{ère} réaction de cyclisation, le nucléophile est le noyau phényle du groupe benzyle, qui par attaque ultime par le noyau phényle du thiophénol a conduit au produit hexacyclique **XXXVIa** par une deuxième réaction de π -cyclisation intramoléculaire.

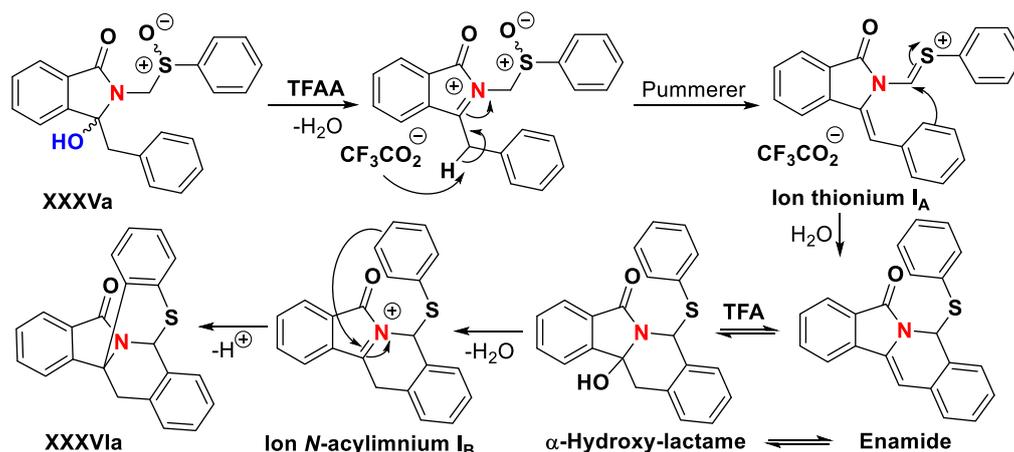


Schéma 25 : Mécanisme de la synthèse du produit modèle XXXVIa

II.3 *N*-Acyles *N,O*-Acétals Exocycliques

Dans le même esprit des *N,O*-acétals endocycliques, nous nous intéressons, à cette fois-ci, à la description de la réactivité des *N*-alkoxy-pyrrolidin-2-ones et des *N*-alkoxy isoindolinones exocycliques peu décrits dans la littérature mais pourvoyeurs potentiels de γ -lactames doués d'une grande importance comme déjà évoqué ultérieurement (**Figure 22**). Les motifs de ce type ne sont pas très décrits dans la littérature, et ils ont une réactivité proche de celle des *N,O*-acétals endocycliques pour la génération des ions *N*-acyliminiums.

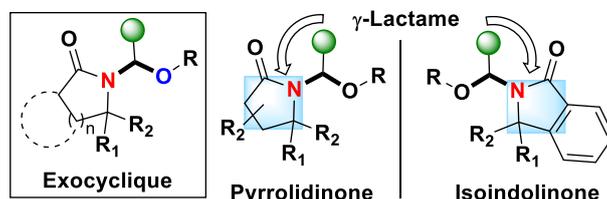
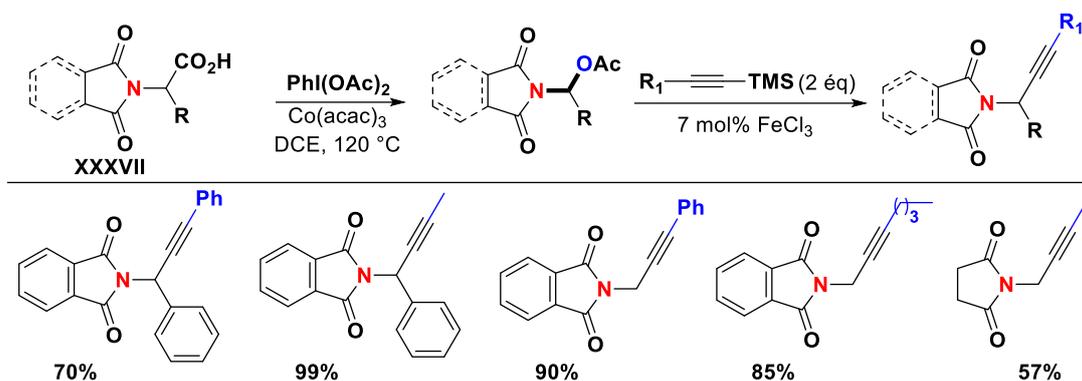


Figure 22: Structures des alkoxy-pyrrolidin-2-one et alkoxy-isoindolinone exocycliques

II.3.1 Synthèses et réactivités des *N*-alkoxy-lactames

II.3.1.1 Alcynylation catalysée par les sels de fer

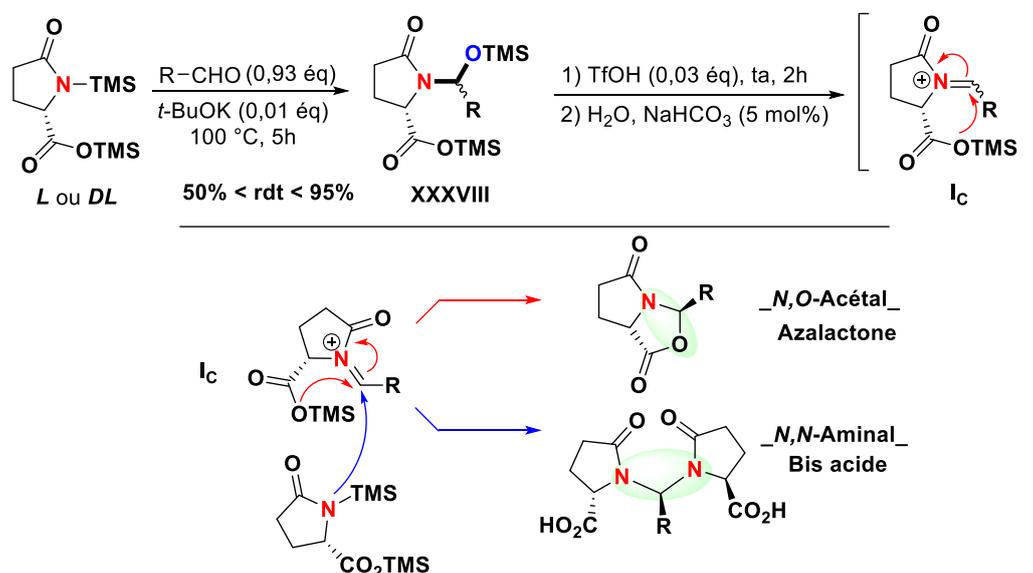
La réaction d'alcynylation catalysée par le fer, déjà présentée dans la page précédente, a été aussi appliquée aux *N*-acétoxy-méthyl-lactames (**Schéma 26**).⁷⁵ Ces derniers ont été préparés en décarboxylation de **XXXVII** avec le PIDA et un acide de Lewis à base de cobalt.

Schéma 26 : Quelques exemples d'alcynylation des *N*-acétoxy-lactames catalysée par le fer

Cette méthode a été élargie en utilisant différents précurseurs exocycliques et différents alcynes silylés, ayant des substituants R_1 aliphatiques ou aromatiques, conduisant aux produits alcynylés avec de bons rendements (Schéma 26, Rdt = 57-99%).

II.3.1.2 À partir de l'acide pyroglutamique :

Ghinet et ses collaborateurs ont envisagé l'élaboration de nouvelles molécules, ayant des propriétés biologiques, à partir de précurseurs d'ions *N*-acyliminums exocycliques en série pyrrolidinone. La matière première utilisée pour cette fin est l'acide pyroglutamique naturel et commercial qui a été protégé ensuite par le groupe TMS sur les sites azoté et oxygéné de celui-ci (Schéma 27).⁸¹

Schéma 27 : Formation de l'acide *O*-bis-TMS pyroglutamique

La première étape consiste en la transformation de l'acide de départ en acide *O*-bis-TMS pyroglutamique **XXXVIII** en le traitant avec un aldéhyde en présence d'une base forte. Le mélange des deux diastéréoisomères formés de l'acide **XXXVIII** a été par la suite transformé en ion *N*-acyliminium intermédiaire dans des conditions acides.

⁸¹ Ghinet, A.; Abuhaie, C.-M.; Homerin, G.; Marzag, H.; Dubois, J.; Lipka, E.; Rigo, B.; Daïch, A. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 10654–10660.

Cet intermédiaire **Ic** a été transformé en azalactone racémique accompagné, dans certains cas, d'acides *N,N'*-bis-méthyl pyrroglutamique en fonction de la nature du groupement R et la chiralité de l'acide de départ.

Par exemple,

- i) Si le groupement R est un groupe phényle, l'azalactone (*N,O*-acétal) est obtenue seule avec un rendement de 35% si le produit de départ est en mélange racémique (*DL*),
- ii) Au contraire, le bis-acide (*N,N*-aminal) a été obtenu sélectivement avec un rendement de 66% si le substrat de départ était chiral non racémique (*L*),
- ii) Si le groupement R est un groupe aliphatique, tel que le groupement tertio-butyle, l'azalactone (*N,O*-acétal) a été obtenue sélectivement avec de bons rendements même si l'acide de départ est racémique ou chiral (*DL* ou *L*).

II.3.2 Échelle de réactivité des *N,O*-acétals endocycliques et exocycliques

Suite aux nombreuses expériences acido-catalysées (acide de Lewis ou acide de Brønsted) effectuées par l'équipe 'synthèse organique' de notre laboratoire URCOM, une échelle de réactivité a pu être établie de façon empirique. Dans la **Figure 23** il est montré les α -alkoxy-lactames des moins réactifs aux plus réactifs vis à vis la formation d'un ion *N*-acyliminium.

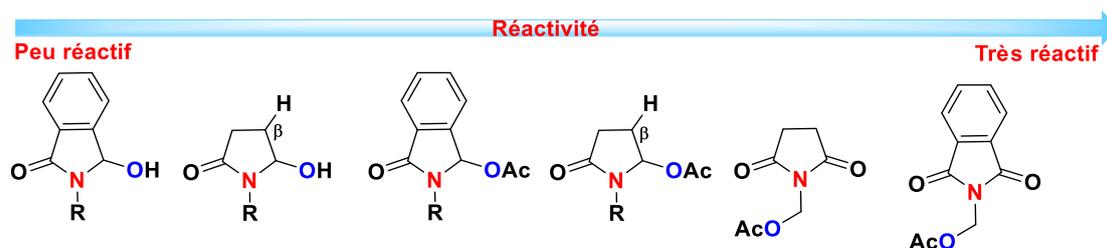


Figure 23 : Échelle de réactivité des *N,O*-acétals endocycliques et exocycliques

Les hémiacétals sont les moins réactifs puisque l'anion hydroxyde libéré dans le milieu est moins stable que l'acétate, qui lui est stabilisé dans le milieu réactionnel par effet mésomère attracteur du groupe carbonyle. Les lactames fusionnés au groupe phényle sont dans tous les cas moins réactifs que les lactames non fusionnés à cause de l'effet mésomère attracteur du noyau phényle ce qui rend la charge positive formée sur l'azote moins réactive. Enfin les précurseurs des ions *N*-acyliminiums en série pyrrolidone offrent souvent des produits secondaires en raison de la présence d'un hydrogène acide en position β de l'atome d'azote du lactame.

Sur cette base ainsi que l'ensemble des résultats obtenus en série des imides, les *N,O*-acétals exocycliques sont plus réactifs que ceux endocycliques puisque les effets électro-attracteurs des deux groupes carbonyles augmente l'électrophilie de l'ion *N*-acyliminium formé *in situ*.

II.4 Conclusion :

Nous avons présenté dans cette partie divers aspects de synthèse et de réactivité des *N*-acyles *N,O*-acétals en présence d'un acide de Lewis ou un acide de Brønsted parfois dans un contexte de la chimie verte.

Les ions *N*-acyliminiums intermédiaires générés dans ces conditions ont été employés souvent dans de bonnes conditions pour former des molécules naturelles ou non très fonctionnalisées avec des applications intéressantes dans le domaine pharmacologique notamment. Cet aperçu très court souligne l'importance de ces espèces cationiques générés *in situ* et en particulier lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en tandem/domino avec d'autres réactions classiques de chimie organique.

La partie III de ce chapitre présente largement l'étude des motifs cycliques *N,O*-acétaliques 1,3-oxazines à 5 chaînons dans la littérature. La focalisation sur ces structures nous est dictée par l'intérêt que nous portons à sur ces structures dans ce projet de thèse.

Partie III : Les 1,3-oxazines à 5 chaînons

III.1 Généralités sur les oxazolidines

Parmi les 1,3-oxazines à quatre ($n = 1$), cinq ($n = 2$), six ($n = 3$) ou sept ($n = 4$) chaînons, nous limiterons notre recherche bibliographique en premier lieu sur les 1,3-oxazines constituées d'un cycle à 5 chaînons (oxazolidines) fusionnées ou non.

Le motif oxazolidine et ses dérivés en général possèdent une grande importance en chimie organique et surtout en chimie médicinale puisqu'ils sont présents dans de nombreux composés ayant des activités biologiques.⁸² En plus, ils sont utilisés comme intermédiaires clés dans la synthèse organique,⁸³ comme ligands en synthèse asymétrique,⁸⁴ et souvent comme groupements protecteurs (Figure 24).⁸⁵

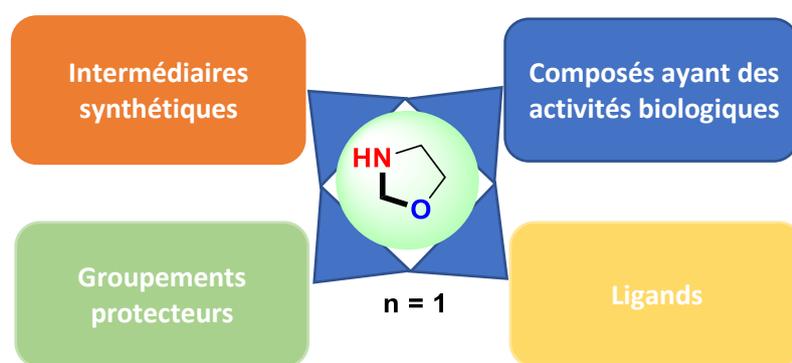


Figure 24 : Utilisation des oxazolidines

III.1.1 Groupements protecteurs

III.1.1.1 Synthèse du cycle oxazolidine

Le noyau oxazolidine est issu de la réaction de cyclocondensation d'un β -amino-alcool avec une fonction carbonyle comme un aldéhyde ou une cétone. Cette réaction, qui correspond formellement à la protection du carbonyle par un amino-alcool, est catalysée ou non, se déroule en chauffant dans un solvant aprotique non miscible à l'eau et en utilisant un appareillage de Dean-Starck pour éliminer l'eau au fur et à mesure de sa formation par

⁸² (a) Deng, S.; Taunton, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 916–917. (b) Momose, Y.; Maekawa, T.; Odaka, H.; Ikeda, H.; Sohda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 100–111. (c) Reddy, M. B.; Neerathilingam, N.; Anandhan, R. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 87–93. (d) Pitt, W. R.; Parry, D. M.; Perry, B. G.; Groom, C. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2952–2963. (e) Prasad, K. R. K.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3770–3771. (f) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Nicholson, R. L.; Sangane, H. J.; Smith, A. D. *Org. Biomol.* **2003**, *1*, 2886–2899.

⁸³ (a) Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7224–7229. (b) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Ciufolini, M. *A. Org. Lett.* **2001**, *3*, 765–767. (c) Yli-Kauhaluoma, J. T.; Janda, K. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4509–4510. (b) Wang, B.; Elageed, E. H. M.; Zhang, D.; Yang, S.; Wu, S.; Zhang, G.; Gao, G. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 278–283.

⁸⁴ (a) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159–232. (b) Goldfuss, B.; Löschmann, T.; Kop-Weiershausen, T.; Neudörfl, J.; Rominger, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 7; doi:10.1186/1860-5397-2-7. (c) Farkas, G.; Császár, Z.; Balogh, S.; Szöllösy, Á.; Gouygou, M.; Bakos, J. *Catal.* **2013**, *36*, 94–97.

⁸⁵ Frontmatter and Index. In *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, **1999**; pp i–xxiii.

l'avancement de la réaction.⁸⁶ La catalyse de cette réaction est réalisée en utilisant des superacides comme par exemple l'acide para-toluène sulfonique (APTS), sa forme ionique le para-toluène sulfonate de pyridinium (PPTS) voir l'acide méthyl sulfonique (MsOH) souvent en quantité catalytique (Figure 25).⁸⁷

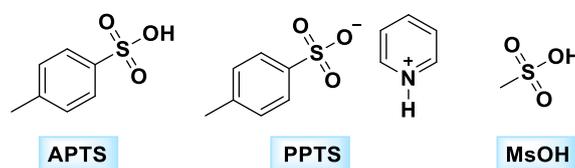


Figure 25 : Les superacides utilisés dans la réaction de cyclocondensation

Le mécanisme réactionnel proposé dans la littérature stipule d'abord la formation de l'imine par condensation de l'amine sur la fonction carbonyle et élimination d'une molécule d'eau. Cette étape peut être réversible si les conditions azéotropiques ne sont pas respectées. La cyclisation se fait ensuite avec l'attaque de l'oxygène sur le carbone électrophile de l'ion iminium formé pour conduire à l'oxazolidine ultimement après cyclisation (Schéma 28).

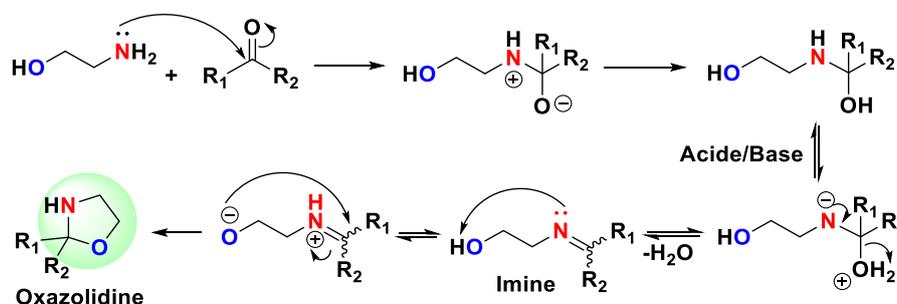


Schéma 28 : Mécanisme de la réaction de formation des oxazolidines dans les conditions azéotropiques.

III.1.1.2 Exemples dans la littérature

En suivant la réaction de cyclocondensation, le β -amino-alcool est considéré comme un groupement protecteur de la fonction carbonyle dans le but de créer un centre stéréogène.

Un exemple typique est exploré dans la littérature par Roth et ses collaborateurs⁸⁸ qui représentent la protection d'une fonction carbonyle d'une cétone par un amino-alcool chiral dans le but de former un carbone quaternaire stéréosélectif.

L' amino-alcool est synthétisé en 3 étapes à partir de la (*S*)- α -pinène commerciale comme présentée dans le Schéma 29. Ensuite, une double condensation de ce dernier avec un céto-acide dans le toluène à chaud en présence de quantités catalytiques de l'acide para-toluène sulfonique a conduit au lactame bicyclique attendu isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 29).

⁸⁶ (a) Kukharev, B. F.; Stankevich, V. K.; Lobanova, N. A.; Klimenko, G. R.; Sadykov, E. Kh. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1027–1029. (b) Kukharev, B. F.; Stankevich, V. K.; Klimenko, G. R.; Kovalyuk, E. N.; Bayandin, V. *Russ. J. Appl. Chem.* **2002**, *75*, 665–666.

⁸⁷ (a) Li, T.-W.; Shang, P.-H.; Cheng, C.-M.; Zhao, Y.-F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 134–137. (b) Anstiss, M.; Clayden, J.; Grube, A.; Youssef, L. H. *Synlett* **2002**, *2002*, 290–294.

⁸⁸ Roth, G. P.; Leonard, S. F.; Tong, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5710–5711.

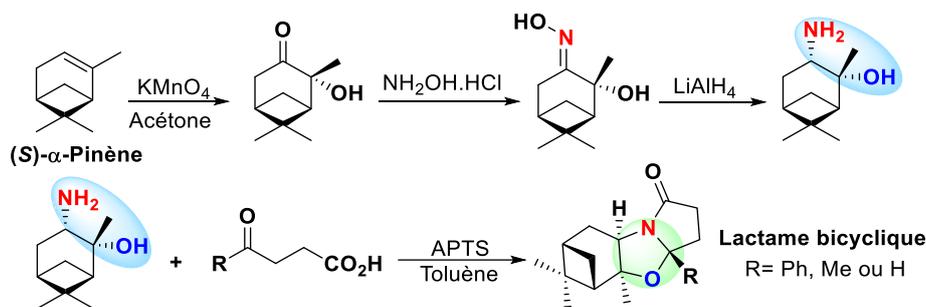


Schéma 29 : Formation du lactame bicyclique

Il convient de noter que la (*S*)- α -pinène et l'inducteur de chiralité dans les différentes étapes de cette séquence réactionnelle. Une stéréochimie totalement contrôlée est observée lors de l'oxydation de la (*S*)- α -pinène en α -hydroxycétone, la réduction de l'oxime en amino-alcool ainsi que lors de la synthèse de *N,O*-acétal tricyclique. En plus de la (*S*)- α -pinène, l'amine-chiral intermédiaire est un inducteur de chiralité. De plus il constitue la source d'azote du *N,O*-acétal tricyclique. Par la suite, ce γ -lactame bicyclique sous forme d'un seul diastéréoisomère a été utilisé pour le contrôle de la diastéréosélectivité complémentaire pour la réaction de dialkylation du carbone en position α de la fonction carbonyle lactamique (Schéma 30).

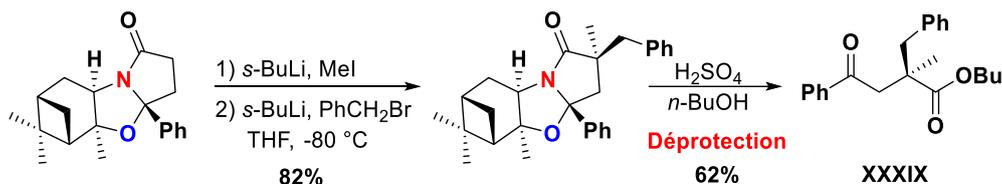


Schéma 30 : Réaction de dialkylation suivie de l'hydrolyse acide

Cette double alkylation en deux étapes séparées est réalisée avec un rendement de 82% pour conduire à un seul diastéréoisomère. Enfin, la déprotection de celui-ci a été faite par une simple hydrolyse en milieu acide pour donner le céto-ester **XXXIX** avec un rendement de 62%.

Un autre exemple représentatif dans la littérature est la bio-hydroxylation des liaisons C-H non activées en utilisant l'oxazolidine à la fois comme groupement protecteur de la cétone et comme directeur de la réaction d'hydroxylation. Dans cette perspective, De Raadt *et al.*⁸⁹ ont décrit une bio-hydroxylation des dérivés spiro-oxazolidines en utilisant le champignon *Beauveria bassiana* ATCC 7159 (Schéma 31).

La configuration du centre stéréogène de l'oxazolidine formée **XL** a été confirmée par analyse RMN 1D et 2D, NOESY notamment, ce qui a facilité la détermination de la stéréochimie du carbone hydroxylé. L'encombrement du groupement *N*-benzoylé, qui est vers l'arrière du plan, et du méthyle, qui est en avant du plan, ont contribué à l'orientation de la réaction d'hydroxylation. Ainsi la réaction a conduit à la formation d'un stéréoisomère **XL-A** hydroxylé

⁸⁹ (a) de Raadt, A.; Fetz, B.; Griengl, H.; Klingler, M. F.; Kopper, I.; Krenn, B.; Münzer, D. F.; Ott, R. G.; Plachota, P.; Weber, H. J.; Braunegg, G.; Mosler, W.; Saf, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 3835–3847. (b) de Raadt, A.; Fetz, B.; Griengl, H.; Florian Klingler, M.; Krenn, B.; Mereiter, K.; Franz Münzer, D.; Plachota, P.; Weber, H.; Saf, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8151–8157.

en position β du carbone spirannique avec un en majorité. La déprotection ultime de ce dernier a conduit à deux régioisomères en proportions non équivalentes chiraux séparables de la cétone hydroxylée.

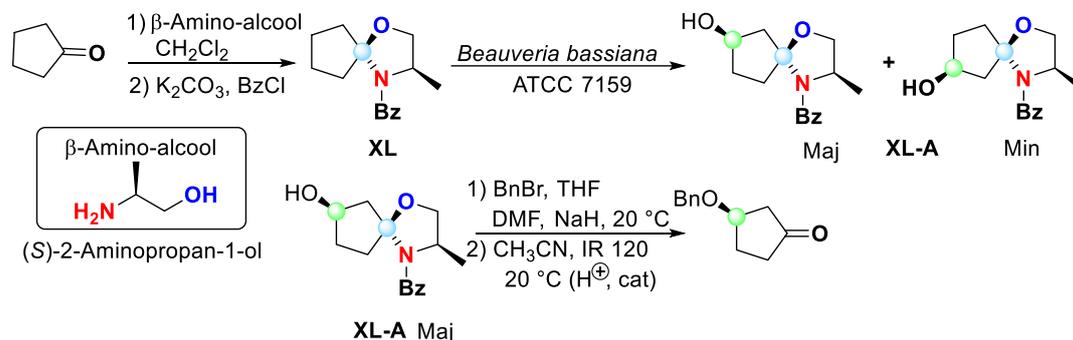


Schéma 31 : Réaction de bio-hydroxylation par biocatalyse

Pour conclure, à travers ces exemples de réactions il paraît que l'oxazolidine employée comme groupement protecteur de la fonction carbonyle exerce également un rôle d'auxiliaire chiral pour augmenter la diastéréosélectivité du produit souhaité, alkylé ou hydroxylé comme mentionné dans les [Schéma 29-31](#) exposés précédemment.

III.1.2 Oxazolidines en tant que ligands dans la synthèse asymétrique

L'activité catalytique et l'énantiosélectivité de la réaction dépendent fortement des propriétés et de la nature du ligand chiral utilisé. Parmi les séries employées pour cette fin, les ligands bidentates ayant deux hétéroatomes donneurs constituent des familles de choix. Parmi celles-ci, citons la famille des oxazolines ([Figure 26](#)),⁹⁰ des imines,⁹¹ des amines,⁹² entre autres.

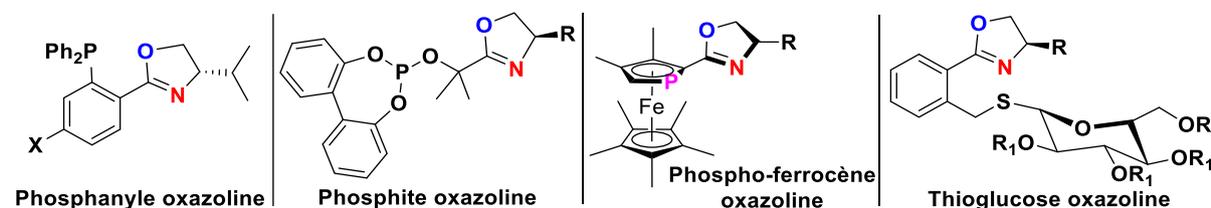


Figure 26 : Exemples de ligands à base d'oxazoline

Les oxazolidines, formes hydratées des oxazolines, appartiennent à cette famille de ligands mais sont très peu décrits dans la littérature. A ce titre, nous présentons dans cette partie quelques exemples des motifs oxazolidiniques utilisés comme ligands dans des réactions importantes telles que l'alkylation, l'alkynylation et l'oxydation.

⁹⁰ (a) Constantine, R. N.; Kim, N.; Bunt, R. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2279–2282. (b) Prétôt, R.; Pfaltz, A. *Angew* **1998**, *110*, 337–339. (c) Shintani, R.; Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3695–3697. (d) Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G.; Reggelin, M.; Huttner, G.; Walter, O.; Zsolnai, L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523–1526. (e) Boog-Wick, K.; Pregosin, P. S.; Trabesinger, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 3254–3264. Irmak, M.; Groschner, A.; Boysen, M. M. K. *Chem. Commun.* **2006**, 177–179.

⁹¹ (a) Saitoh, A.; Misawa, M.; Morimoto, T. *Synlett* **1999**, 483–485. (b) Mbaye, M. D.; Demerseman, B.; Renaud, J.-L.; Bruneau, C. J. *Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2149–2158.

⁹² Kubota, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6689–6692.

III.1.2.1 Réaction d'addition avec le diéthylzinc : Réaction d'alkylation

Des composés à base d'oxazolidine ont été reportés comme étant des ligands très efficaces dans la réaction d'addition énantiosélective du diéthylzinc sur les aldéhydes. Le bis(oxazolidinyleméthyle) bisulfure a été étudié par plusieurs groupes. Le choix de ce dernier est lié à la disponibilité de la matière première chirale (*L*-cystéine) disponible et peu onéreuse, et la facilité de sa préparation en trois étapes (Schéma 32).⁹³ En effet, la *L*-cystéine a été convertie en thiazolidine **XLI**, après traitement avec un aldéhyde, par une réaction de condensation. La deuxième étape est la réduction de la thiazolidine en utilisant la combinaison NaBH₄/I₂ pour donner le disulfure aminoalcool, qui en présence du paraformaldéhyde donne un seul stéréoisomère du bisoxazolidine **L₁** avec un rendement global de 60%.

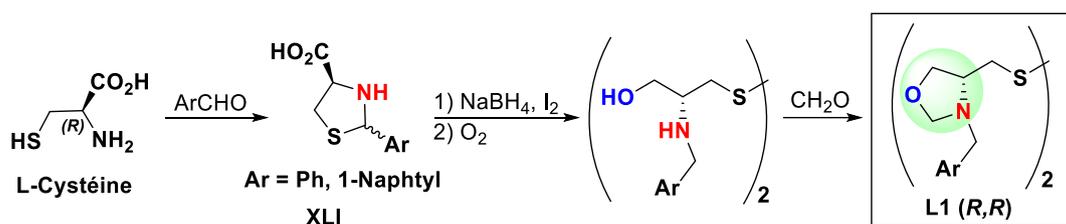


Schéma 32 : Synthèse du ligand **L₁**

Ce ligand **L₁** catalyse la réaction d'addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde en utilisant une quantité (2 mol%). Dans ces conditions, un seul énantiomère de l'alcool est formé avec un rendement de 81% et un excès énantiomérique ee de 99%.

Deux états de transitions sont proposés pour expliquer la stéréosélectivité de la réaction. Le zinc, après avoir réduit *in situ* le disulfure **L₁** en mercaptan correspondant, se trouve complexé par la pince *N,S* de ce dernier pour conduire à un complexe **L₁'** sous deux formes selon l'approche de l'aldéhyde. La conformation la moins congestionnée des deux complexes (à gauche du Schéma) rend ainsi la réaction énantiosélective et conduit au seul alcool isolé (*S*) (Schéma 33).⁹⁴

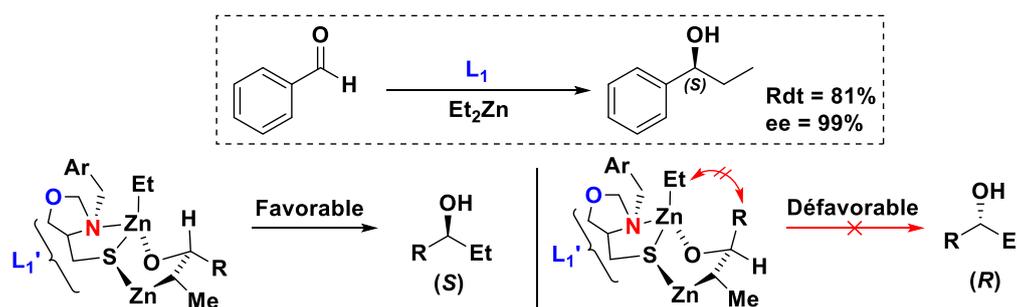
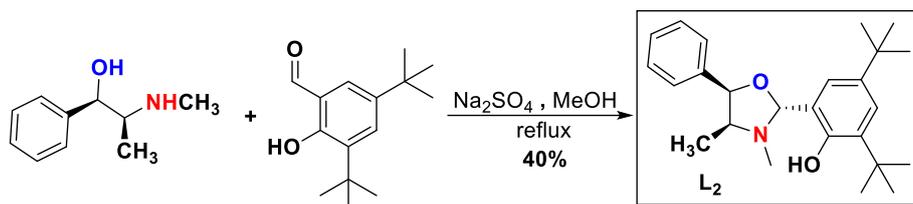


Schéma 33 : Réaction d'alkylation catalysée par **L₁**

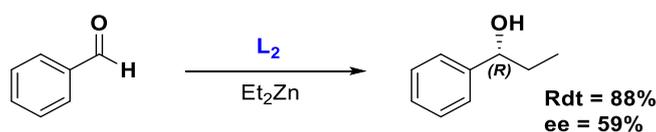
⁹³ (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413–10416. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733–1738.

⁹⁴ (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291–3295. (b) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 2715–2722.

Un autre ligand **L₂**, développé par Parrott *et al.*⁹⁵, dont la synthèse est présentée dans le **Schéma 34**, a été testé sur cette même réaction d'alkylation. Ce composé à base d'oxazolidine est dérivé d'un alcaloïde chiral appelé Ephedrine isolée quant à elle de la plante *Ephedra*.

Schéma 34 : Synthèse du ligand **L₂**

L'application de ce ligand **L₂** à la même réaction d'alkylation avec le diéthylzinc a donné l'alcool attendu mais avec une stéréochimie (*R*) avec un excès énantiomérique modéré de 59% et un rendement global de 88% (**Schéma 35**). L'auteur a montré que l'encombrement sur le groupement phényle de l'aldéhyde de départ ne contrôle pas forcément la stéréochimie de la réaction, par contre, le méthyle porté par l'atome d'azote est le groupe qui assure le stéréocontrôle de la réaction d'addition.

Schéma 35 : Application du ligand **L₂**

Ce ligand **L₂**, encombré sur la position *N,O*-acétalique, n'a pas été un succès dans cette réaction en comparaison avec le bis(oxazolidinyleméthyle) **L₁** présenté dans la page précédente et qui a montré, pour sa part, une plus grande efficacité et énantiosélectivité.

III.1.2.2 Réaction d'addition avec le diéthylzinc : Réaction d'alkynylation

La réaction d'addition d'un alcényle zinc sur les aldéhydes est une méthode très utilisée pour la synthèse des alcools propargyliques naturels bioactifs.⁹⁶

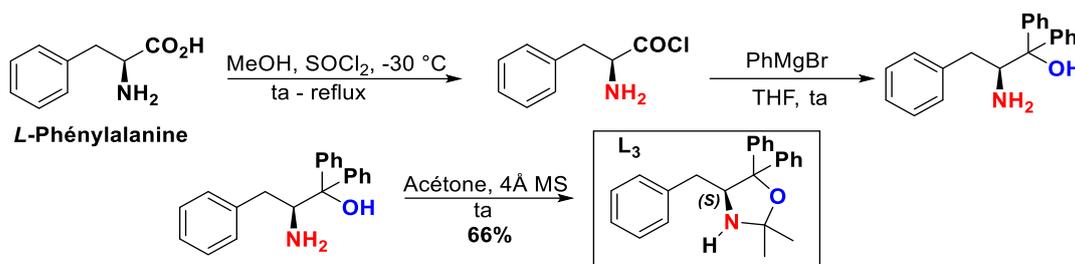
La première réaction de ce type a été reportée par Ishizaki et Hoshino⁹⁷ qui ont utilisé un ligand chiral à base d'un alcool aryle. En outre, le catalyseur bis(oxazolidinyleméthyle) **L₁** a été testé par Braga *et al.*^{90a} comme ligand sur la réaction d'alcénylation avec le zinc mais il n'a pas montré de grandes énantiosélectivités (30 à 60%). Un autre ligand à base d'oxazolidine a été exploré par Kang *et al.*⁹⁸ et qui a montré pour sa part une meilleure énantiosélectivité de la réaction d'addition (**Schéma 36**). Dans cette perspective, la synthèse du ligand **L₃** a été effectuée avec un rendement global de 66%, à partir d'un acide aminé naturel bien connu, la *L*-phénylalanine, en trois étapes dont la troisième est une condensation entre un amoni-alcool chiral et l'acétone en milieu anhydre.

⁹⁵ Parrott, R. W.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 377–382.

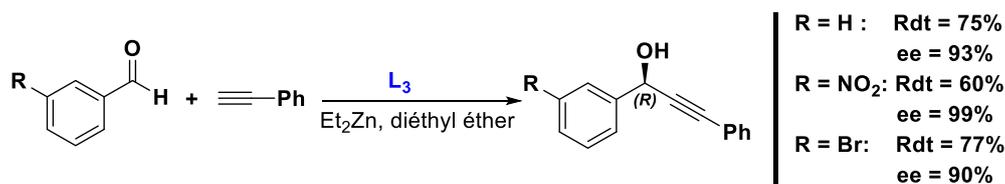
⁹⁶ (a) Trost, B. M.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6131–6141. (b) Corey, E. J.; Cimprich, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151–3152. (c) Roush, W. R.; Sciotti, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6457–6458.

⁹⁷ Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1901–1904.

⁹⁸ Kang, Y.; Wang, R.; Liu, L.; Da, C.; Yan, W.; Xu, Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 863–865.

Schéma 36 : Synthèse du ligand L_3

Quelques exemples de l'application de ce catalyseur L_3 sur la réaction d'alcénylation sont présentés dans le Schéma 37. L'énantiomère (*R*) de l'alcool propargylique est obtenu dans tous les cas avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques.

Schéma 37 : Application du ligand L_3

En résumé, les oxazolidines sont des ligands puissants qui exercent une fois les structures ajustées un stéréocontrôle total de la réaction grâce à leurs coordinations avec le métal zinc. Ils sont faciles à synthétiser et sont dérivés de produits naturels généralement disponibles et peu onéreux ce qui les rend très intéressants et par conséquent très utilisés en synthèse asymétrique.

III.1.2.3 Réaction d'oxydation

L'oxydation sélective d'un alcool est une transformation chimique ayant suscité l'intérêt de plusieurs chimistes pour le développement de méthodes efficaces et variées.⁹⁹ Parmi celles-ci, le protocole catalytique nécessitant l'utilisation d'oxydants terminaux respectueux de l'environnement semble être plus attractive que les autres. À titre d'exemple, le TEMPO et ses dérivés sont des catalyseurs radicalaires à base de 'nitroxyle' qui ont été exploités largement dans les réactions organocatalysées¹⁰⁰ et métallocatalysées.¹⁰¹ La combinaison cuivre/TEMPO a bénéficié d'une attention particulière offrant des procédures impliquant l'oxygène terminal en tant qu'oxydant. Dans cet esprit, le TOXYL est un oxydant à base d'oxazolidine qui se rattache à la famille des nitroxyles radicaux possédant des activités catalytiques similaires à celle du TEMPO.

Une réaction d'oxydation de la fonction alcool en aldéhyde correspondant a été explorée par Gartshore *et al.*¹⁰² en combinant le cuivre, en tant que catalyseur, et le TOXYL comme co-catalyseur. Afin de rendre le TOXYL bifonctionnelle selon l'auteur, un groupement adjacent au

⁹⁹ *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*; Basic Reactions in Organic Synthesis; Springer-Verlag: New York, **2006**.

¹⁰⁰ Ciriminna, R.; Pagliaro, M. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 245–251.

¹⁰¹ Arends, I. W. C. E.; Gamez, P.; Sheldon, R. A. In *Adv. Inorg. Chem.* **2006**, *58*, 235–279.

¹⁰² Gartshore, C. J.; Lupton, D. W. *Adv. Synth.* **2010**, *352*, 3321–3328.

centre radical a été ajouté pour introduire une chiralité sur le catalyseur susceptible d'améliorer l'activité catalytique (Figure 27).

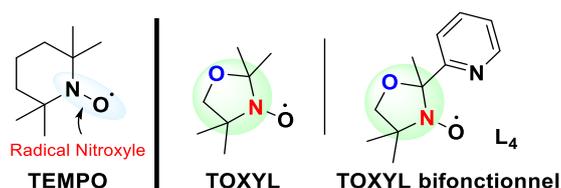


Figure 27 : Structures des co-catalyseurs

Suivant le même protocole de condensation déjà évoqué, l'oxazolidine L_4' a été formée à partir du diméthyl amino-alcool et puis oxydée pour donner le TOXYL bifonctionnel (Schéma 38). L'oxydation a été testée en premier lieu avec le *m*CPBA qui a formé la *N*-oxyde pyridine. Pour résoudre ce problème, l'oxydant a été remplacé par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) accompagné d'une quantité catalytique du tungstate de sodium sans observé la formation du *N*-oxyde.

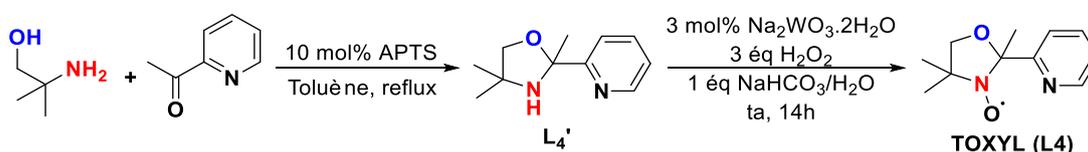


Schéma 38 : Synthèse et application du TOXYL bifonctionnel L_4

L'oxydation à l'air de l'alcool benzylique en benzaldéhyde a été co-catalysée par le TOXYL bifonctionnel L_4 et métallocatalysée par le bromure de cuivre ($CuBr_2$) en milieu basique dans un mélange de solvants.

L'utilisation du TEMPO ou du TOXYL L_4 (seul sans fonctionnalisation) dans ce genre de réaction d'oxydation a nécessité l'utilisation de la 2,2'-dipyridine comme additif (Schéma 39). Dans ces conditions, il résulte une durée de réaction plus longue et une perte significative d'activité, ce qui fait du TOXYL bifonctionnel un meilleur ligand pour cette réaction d'après les mêmes auteurs. Cette réaction d'oxydation a donné lieu à la formation de l'aldéhyde correspondant, l'aldéhyde benzoïque, avec un bon rendement de 95% suivant un cycle catalytique formant un complexe intermédiaire dont la structure proposée est décrite dans le Schéma 39.

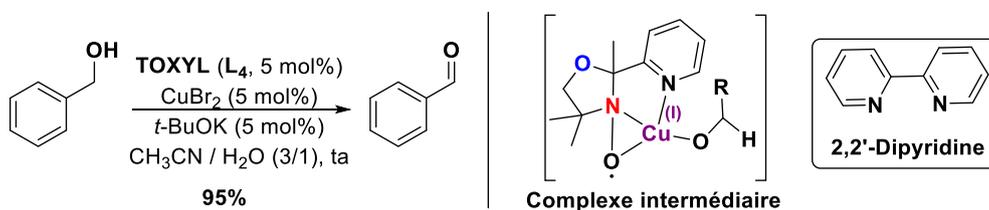


Schéma 39 : Application du ligand L_4

Il convient de souligner que la coordination du cuivre du motif oxazolidine a été confirmée par plusieurs travaux déjà publiés dans la littérature. De même d'autres métaux de transitions

ont tendance aussi à complexer le noyau oxazolidine donnant ainsi lieu à la formation des complexes ou des polymères stables.¹⁰³

III.1.3 Oxazolidines en tant qu'intermédiaires synthétiques importants

III.1.3.1 Synthèse d'un taxoïde : Ortataxel

Les taxoïdes sont des métabolites secondaires dérivant de la nature, des plantes de la famille des *Taxaceae*. Le principal taxoïde pharmacologique est le Paclitaxel (Taxol®) qui est un alcaloïde approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), étant un des plus puissants médicaments anticancéreux.¹⁰⁴ L'application du Paclitaxel se fait uniquement par injection à cause de ses propriétés physicochimiques intrinsèques, de ses affinités enzymatiques et de sa faible solubilité aqueuse.¹⁰⁵ L'Ortataxel est un médicament utilisé en chimiothérapie. Il appartient à la famille des taxoïdes également et est entré en phase II des essais cliniques pour une administration par voie orale, en juin 2009 (Figure 28).¹⁰⁶

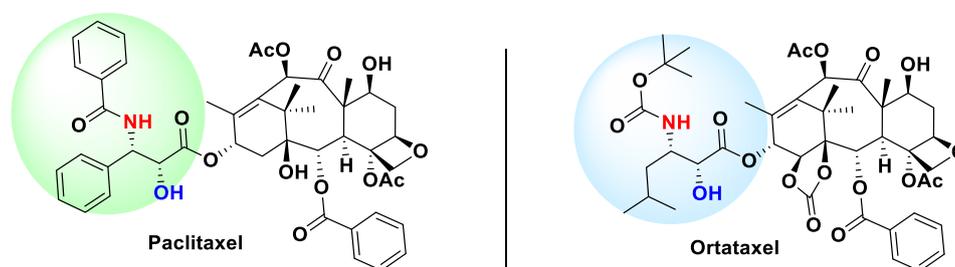


Figure 28 : Structure du Paclitaxel et de l'Ortataxel

Dans le but de synthétiser des analogues du Taxol, Jing *et al.*¹⁰⁷ se sont forcés d'utiliser un protocole nécessitant le passage par l'oxazolidine **XLII** portant la fonction acide carboxylique comme intermédiaire clé. En suivant les méthodes déjà présentes dans la littérature, la synthèse illustrée en Schéma 40 a été proposée. Tout d'abord, l'ester benzylique **XLII-A** a été converti en énolate correspondant par un traitement avec le lithium, suivi d'une addition du sulfamide **XLII-B** pour donner l'ester benzylique de l'isoserine **XLII-C** avec une diastéréosélectivité élevée.

Par la suite, un échange des groupements protecteurs de l'amine a eu lieu, suivi d'une réaction de condensation avec le diméthoxyméthyl-4-méthoxybenzène, pour conduire à l'ester benzylique de l'oxazolidine **XLII-D**. Une dernière étape de réduction catalytique par le

¹⁰³ (a) Fang, L.; Chan, W.-H.; He, Y.-B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 173–176. (b) Mardani, Z.; Golsanamlou, V.; Jabbarzadeh, Z.; Moeini, K.; Carpenter-Warren, C.; Slawin, A. M. Z.; Woollins, J. D. *Halides. J. Korean Chem. Soc.* **2018**, *62*, 372–376.

¹⁰⁴ (a) Potier, P.; Guéritte-Voegelein, F.; Guénard, D. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* **1994**, *36*, 21-23. (b) Chow, L. W.-C.; Xu, B.; Gupta, S.; Freyman, A.; Zhao, Y.; Abbas, R.; Vo Van, M.-L.; Bondarenko, I. *Br. J. Cancer* **2013**, *108*, 1985–1993. (c) Rugo, H. S.; Campone, M.; Amadori, D.; Aldrighetti, D.; Conte, P.; Wardley, A.; Villanueva, C.; Melisko, M.; McHenry, M. B.; Liu, D.; Lee, F.; Pivot, X. *Breast Cancer Res. Treat.* **2013**, *139*, 411–419.

¹⁰⁵ Wenk, M. R.; Fahr, A.; Reszka, R.; Seelig, J. *J. Pharm. Sci.* **1996**, *85*, 228–231.

¹⁰⁶ Beer, M.; Lenaz, L.; Amadori, D. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 1066–1066.

¹⁰⁷ Jing, Y.; Zhou, W.; Li, W.; Zhao, L.; Wang, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 194–203.

couple $H_2 / Pd(OH)_2$ (débenzylation de l'ester) donne l'acide carboxylique de l'oxazolidine correspondant **XLII** avec un rendement de 87%. Ce composé est considéré comme intermédiaire avancé et sera utilisé pour la synthèse de l'Ortataxel qui sera présentée par la suite en **Schéma 41**.

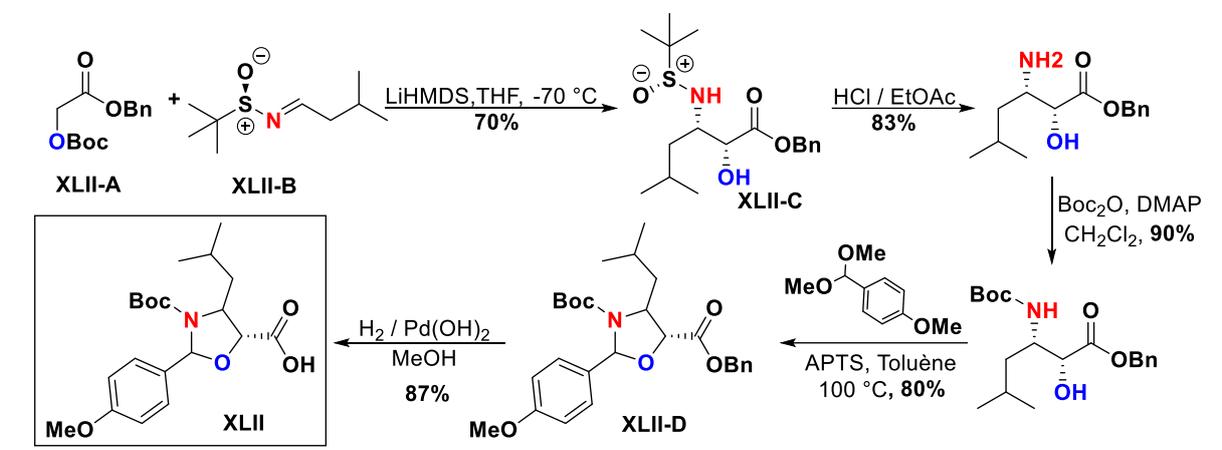


Schéma 40 : Synthèse de l'acide oxazolidinique XLII

Comme montré dans le **Schéma 41**, la synthèse de l'Ortataxel débute par la préparation du composé **XLIII** suivant six étapes que nous ne présentons pas ici. Nous limitons notre bibliographie à l'étape qui nous intéresse (**Schéma 41**). L'estérification de l'acide carboxylique préalablement synthétisé **XLII** avec l'alcool **XLIII** a conduit à la formation l'ester **XLIII-A** qui a été par la suite déprotégé en utilisant le chlorure d'acyle dans le méthanol.

Lors de synthèse séquence synthétique, le passage par le motif oxazolidinique s'est avéré être crucial puisqu'il permet d'éviter les réactions parasites et donc l'obtention de produits secondaires lors de la réaction d'estérification directe d'un acide carboxylique portant une à la fois une fonction amine et une fonction alcool. La déprotection du noyau oxazolidine de l'ester **XLIII-A** qui a été finalement réalisée avec un bon rendement de 90% (**Schéma 41**).

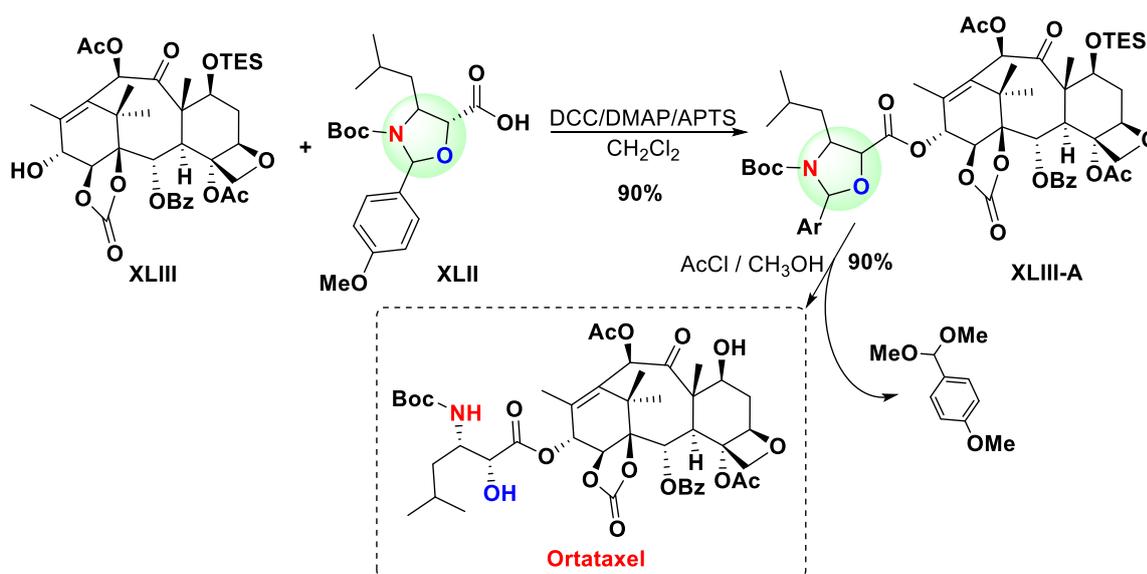


Schéma 41 : Synthèse de l'Ortataxel

III.1.3.2 Synthèse des Tétrahydroisoquinoléines (THIQ)

Les THIQs constituent une grande classe de composés naturels occupant un rôle important en chimie médicinale.¹⁰⁸ Il existe des centaines de synthèses de ces motifs décrites dans la littérature. A titre d'exemple, nous présentons ici une synthèse asymétrique développée par Raghavan *et al.*¹⁰⁹ passant par l'oxazolidine mercure (II) comme intermédiaire. Les auteurs reportent la formation du THIQ par une synthèse diastéréosélective débutant par une cyclisation intramoléculaire d'un imino-alcool pour former l'oxazolidine fusionnée à la THIQ (Schéma 42).

La diastéréosélectivité de la réaction a été contrôlée en position C₁ par le groupement phényle présent sur le cycle oxazolidine en position C₂ (intermédiaire **XLIV-A**). La cyclisation intramoléculaire a été réalisée par une attaque de la fonction imine par l'alcool du côté opposé du groupement phényle pour figer la stéréochimie de la position C₁ de l'oxazolidine. En revanche, la stéréochimie en position C₃ oléfinique est contrôlée par le triflate de mercure puisque la deuxième cyclisation par l'atome d'azote de l'oxazolidine (hydroamination intramoléculaire) a été faite du côté opposé du pont mercure (intermédiaire **XLIV-B**).

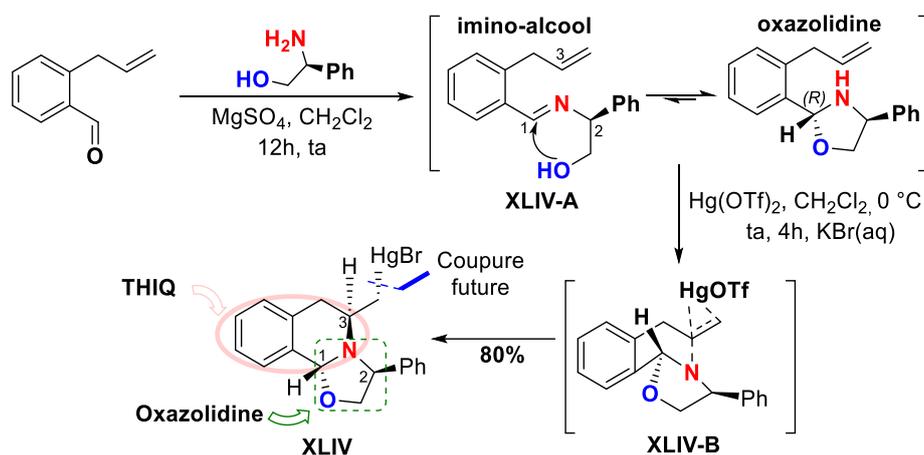


Schéma 42 : Synthèse de l'oxazolidine fusionnée à une THIQ

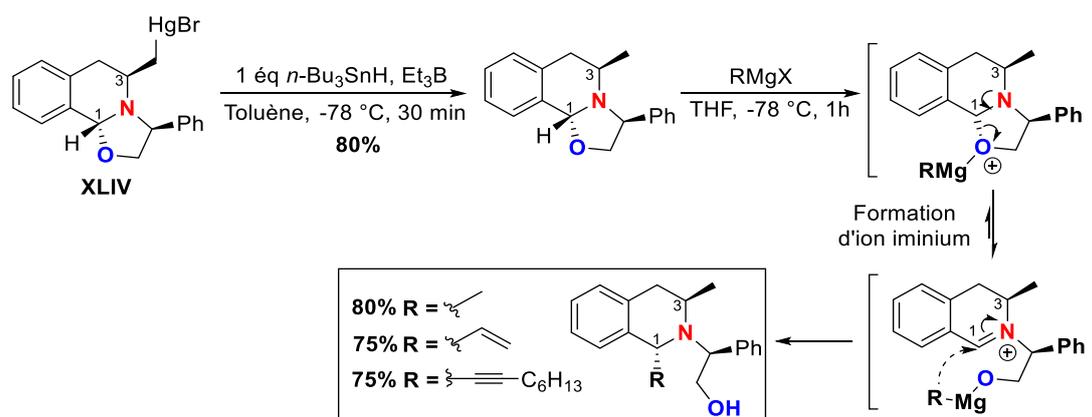


Schéma 43 : Exemple de synthèse des composés THIQs 1,3-trans-substitués

¹⁰⁸ De Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L.; Michael, J. P. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8337–8345.

¹⁰⁹ Raghavan, S.; Senapati, P. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6201–6210.

L'oxazolidine fusionnée à la THIQ **XLIV** sera ensuite traitée par un nucléophile (un organomagnésien) sur la position C₁ d'une manière asymétrique pour recréer après ouverture-fermeture du noyau oxazolidine un centre stéréogène en C₁. Dans cette lignée, la réduction du **XLIV** à l'aide de l'hydruure de tributylétain et le triéthyle borane a fourni le composé méthylé en position C₃. L'introduction d'un nucléophile en position α de l'atome d'azote l'isoquinoléine (position benzylique également) en utilisant un organomagnésien (RMgX) en excès a été réalisée pour former des THIQs *trans* substituées en C₁ et C₃ dont quelques exemples sont présentés dans le **Schéma 43**.

En conclusion, il paraît selon cette étude que le facteur clé de cette réaction a été le contrôle de la stéréochimie relative et absolue des deux carbones en positions C₁ et C₃, dont le rôle important de l'intermédiaire oxazolidine est crucial.

III.1.3.3 Synthèse des isoquinoléines

En 2021, une nouvelle synthèse des isoquinoléines à partir des oxazolidines a été explorée par Xu *et al.*¹¹⁰ Cette étude a apporté une nouvelle réactivité du motif oxazolidine qui se transforme en isoquinoléine suivant des réactions en cascade (**Schéma 44**).

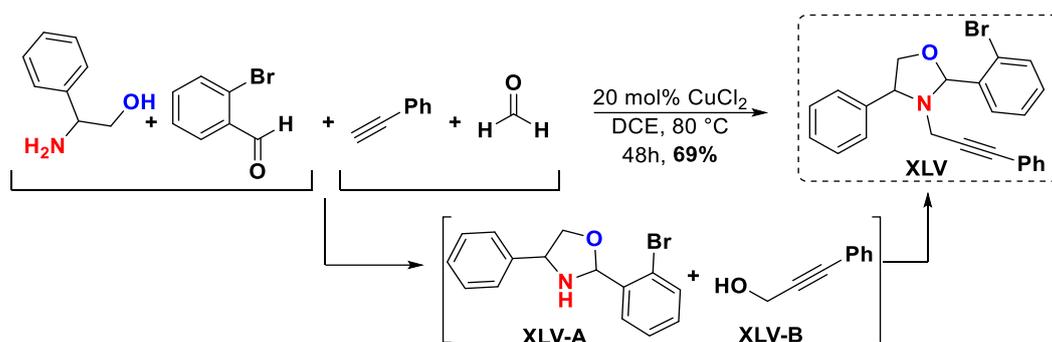


Schéma 44 : Synthèse de l'oxazolidine XXXXV

L'oxazolidine en question a été obtenue par une simple réaction de condensation de l'amino-alcool avec le 2-bromobenzaldéhyde pour former le cycle oxazolidine **XLV-A** comme intermédiaire. Ce dernier réagit avec l'alcool intermédiaire **XLV-B** qui est issu à son tour d'une condensation de l'alcyne avec le formaldéhyde. Cet ordre d'attaque est lié à la force de nucléophilicité et d'électrophilicité. Selon les auteurs, il n'a pas été isolé de produit secondaire qui soit lié à la réaction de l'amino-alcool avec le formaldéhyde.

Le *N*-propargyle oxazolidine **XLV** formé sera utilisé avec la base formiate de sodium (HCO₂Na), dans une deuxième réaction catalysée par le palladium, sous micro-ondes, pour former l'isoquinoléine ciblée (**Schéma 45**). Cette méthode très flexible et pratique démontre une nouvelle réactivité des oxazolidines jamais décrite dans la littérature.

Suivant le cycle catalytique proposé, la 1^{ère} étape commence par une addition oxydante du palladium(0) au 2-bromophényle pour donner l'entité ayant le palladium(II). Une *syn*-insertion du palladium(II) dans la liaison C-C de la triple liaison peut aboutir à la formation de

¹¹⁰ Xu, X.; Feng, H.; Van der Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6578–6582.

l'intermédiaire cyclique **XLV-C**. Ceci engendre un échange du ligand avec le formiate de sodium pour générer l'intermédiaire **XLV-D** qui subit une décarboxylation et une élimination réductrice pour aboutir à l'intermédiaire **XLV-E** et régénérer l'entité active, le palladium(0).

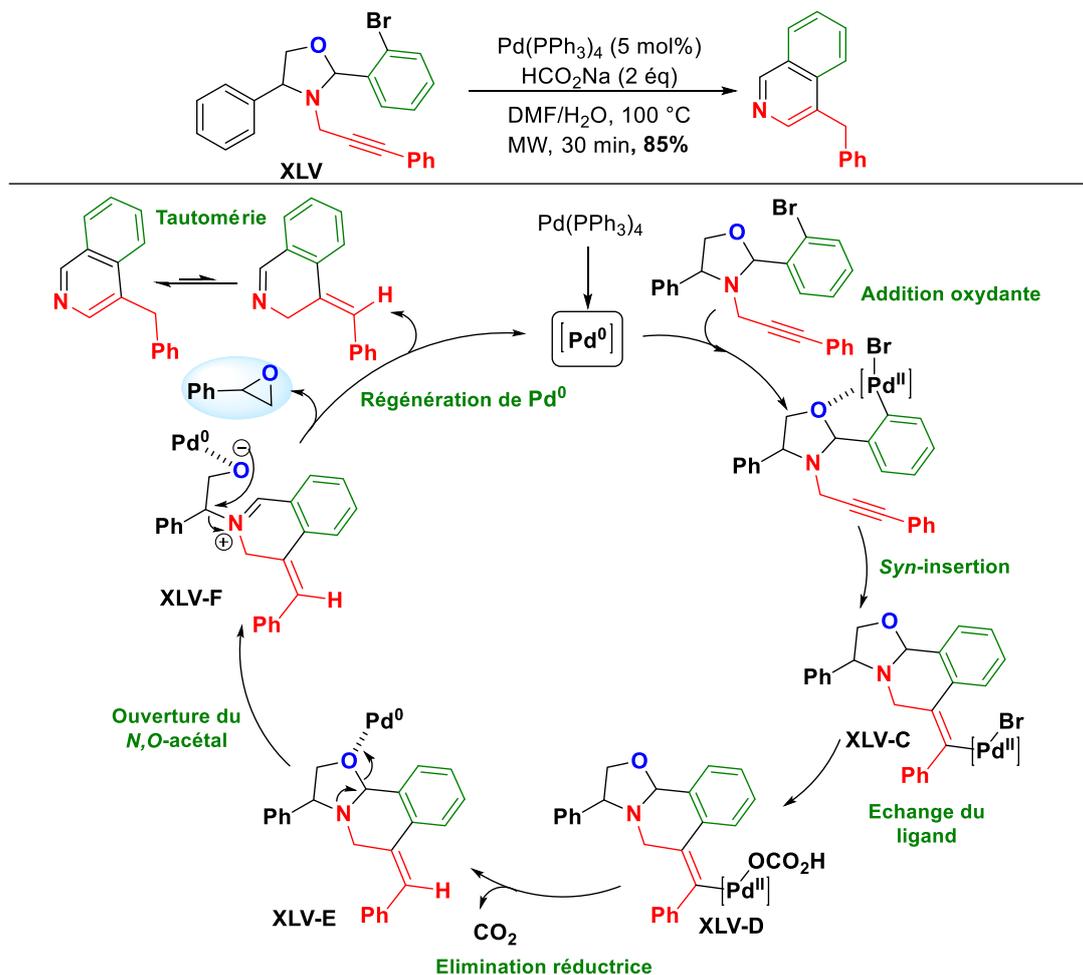


Schéma 45 : Mécanisme catalytique de formation de l'isoquinoléine

L'importance de cette méthode est liée à la tendance de complexation de l'oxygène du cycle oxazolidine par le palladium(0) pour mener à l'ion iminium après clivage de la liaison C-O (intermédiaire **XLV-F**). De plus, l'alcoolate formé complexé n'a pas réattaqué le carbone électrophile de l'ion iminium pour rendre la réaction réversible. En revanche, celui-ci attaque le carbone en position benzylique ce qui provoque le clivage de la liaison C-N et expulsion du phényle époxyde dans le milieu réactionnel qui a été isolé et caractérisé. Cette nouvelle réaction en cascade a été généralisée à plusieurs composés portant différents substituants.

III.1.3.4 Synthèse des indolizines

La même équipe de Xu¹¹¹ s'est inspiré de travaux présentés précédemment pour continuer l'étude des oxazolidines N-propargyliques et de leurs réactivités dans le but d'obtenir d'autres motifs intéressants. En 2022, une nouvelle réactivité a été exploitée par cette équipe en vue

¹¹¹ Xu, X.; Feng, H.; Zhang, X.; Song, L.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, J.; Harvey, J. N.; Van der Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1232–1236.

d'obtenir des dérivés d'indolizines polycycliques. Cette recherche présente une participation du motif oxazolidine par une réaction de cycloaddition [3+2] dipolaire qui n'a pas eu de précédent dans la littérature (**Schéma 46**). La première étape de l'*exo*-cyclisation regroupe les étapes d'addition oxydante, de *syn*-insertion, et d'une élimination réductrice.

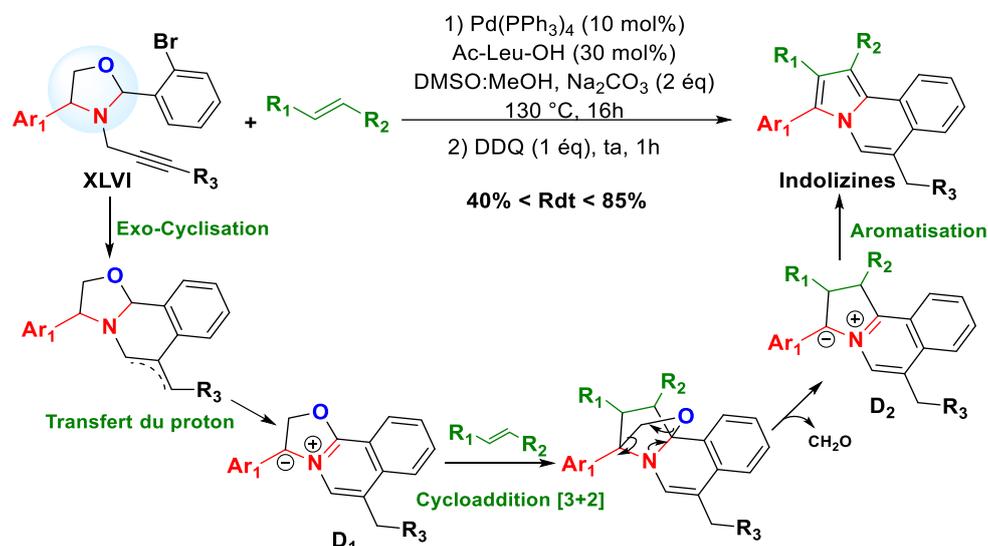


Schéma 46 : Mécanisme de synthèse des indolizines polycycliques fusionnés

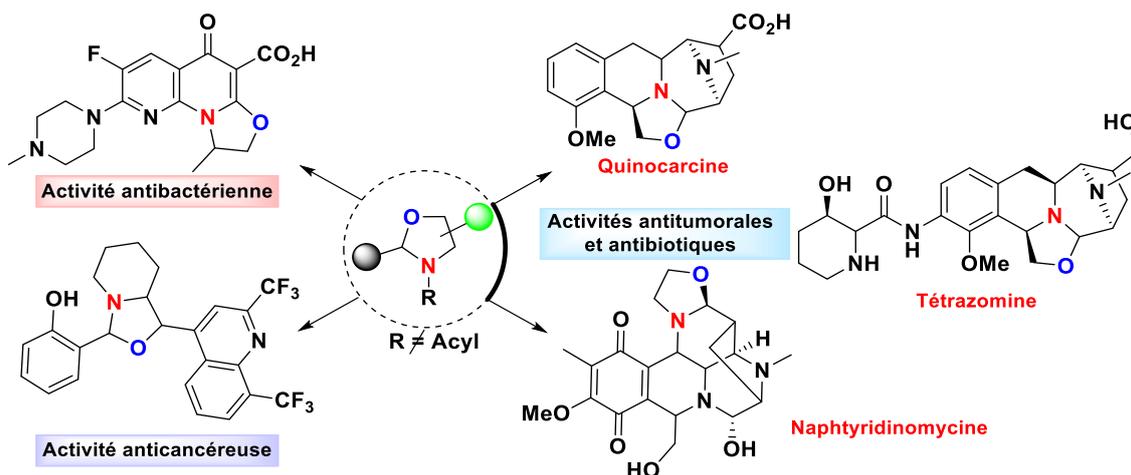
Ces étapes sont les mêmes que celles présentées dans le **Schéma 45** pour former l'intermédiaire équivalent à **XLVI**. La deuxième étape est le transfert de proton pour former le dipôle **D₁** suivi d'une réaction de cycloaddition régiosélective du dipôle synthétisé avec l'alcène correspondant pour donner le composé polycyclique avec le motif oxazolidine sous forme d'un pont. L'élimination du formaldéhyde a engendré la formation d'un autre dipôle **D₂** qui a été isolé et caractérisé avant l'ajout de l'oxydant DDQ. Enfin, ce dernier, une fois ajouté, conduit à une aromatisation pour conduire à des indolizines polycycliques fusionnées. Une bibliothèque de composés indoliziniques a été obtenue avec de bons rendements allant de 40% à 85%.

En conclusion, les stratégies déjà présentées fournissent des protocoles faciles pour la construction des isoquinoléines et indolizéines polycycliques fusionnées qui présentent des groupes fonctionnels à haute tolérance conduisant ainsi à l'élaboration de nombreux composés ayant comme perspective des applications pharmaceutiques.

III.1.4 Oxazolidines dans des composés ayant des activités biologiques

III.1.4.1 Les *N*-Alkyles oxazolidines

De la même manière que le composé Chrysamide que nous avons présenté dans la première partie de ce chapitre, il existe une grande librairie moléculaire, contenant des motifs oxazolidines ayant des activités biologiques significatives. Nous présentons dans la **Figure 29** quelques exemples de cette famille que nous trouvons intéressants. La plupart des composés décrits dans la littérature sont des oxazolidines polycycliques fusionnées et porteuses de plusieurs fonctions.

Figure 29 : Exemples des composés *N*-alkyles oxazolidines ayant des activités biologiques

Activités antitumorales et antibiotiques

a) Quinocarcine et tétrazomine

Les composés quinocarcine et tétrazomine sont des alcaloïdes polycycliques ayant des motifs oxazolidines fusionnés à des tétrahydroisoquinoléines possédant des activités antitumorales et antibiotiques.¹¹² La quinocarcine a été isolée, par Takahashi et Tomita en 1983, de la bactérie *Streptomyces melunovinceus*.¹¹³ L'auteur décrit, qu'à partir d'un bouillon de culture de 18 litres d'une souche de *Streptomyces melunovinceus*, il obtient 90 mg d'une poudre incolore par des procédés chimiques de filtrations, extractions et purifications. La quinocarcine présente de puissantes activités antitumorales contre une variété de tumeurs telles que les lignées cancéreuses, et son sel de citrate avait fait l'objet d'essais cliniques au Japon.¹⁰⁸ La quinocarcine peut subir une auto-réduction dans des conditions anaérobiques conduisant ainsi à la perte du cycle oxazolidine et à la formation des produits quinocarcinol et quinocarcinamide. Ces derniers sont biologiquement inactifs malgré leurs structures chimiques très proches de celle de la quinocarcine (Figure 30). A travers cet exemple, il est montré donc que l'activité biologique peut dépend fortement de la présence du cycle oxazolidine.

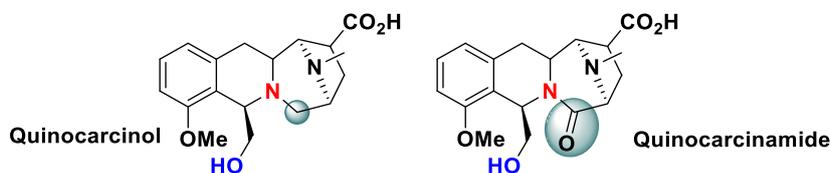


Figure 30 : Structures du quinocarcinol et quinocarcinamide

¹¹² (a) Fujimoto, K.; Oka, T.; Morimoto, M. *Cancer Res.* **1987**, *47*, 1516–1522. (b) Kanamaru, R.; Konishi, Y.; Ishioka, C.; Kakuta, H.; Sato, T.; Ishikawa, A.; Asamura, M.; Wakui, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1988**, *22*, 197–200. (c) Saito, H.; Hirata, T.; Kasai, M.; Fujimoto, K.; Ashizawa, T.; Morimoto, M.; Sato, A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1959–1966. (d) Plowman, J.; Dykers, D. J.; Narayanan, V. L.; Abbott, B. J.; Saito, H.; Hirata, T.; Grever, M. R. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 862–867.

¹¹³ Takahashi, K.; Shimizu, K. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463–467. (b) Takahashi, K.; Tomita, F. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 468–470.

Quant à la Tétrazomine, c'est une structure dérivée de la quinocarcine et possède les mêmes activités antitumorales et antibiotiques.¹¹⁴

b) Naphtyridinomycine

La naphtyridinomycine appartient à la famille des oxazolidines et des tétrahydro-isoquinoléines. Elle a été isolée de la bactérie *Streptomyces lusitanus* et montre également des activités antitumorales et antibiotiques.¹¹⁵ La structure et la stéréochimie de ce composé a été déterminé pour la 1^{ère} fois par Sygusch *et al.*¹¹⁶ Il a été constaté qu'à de faibles concentrations, ce composé inhibe spécifiquement la réplication de l'ADN bactérien, et qu'à des concentrations plus élevées, il empêche également la transcription de l'ARN et la traduction des protéines.

D'autres fonctions cellulaires, telles que la respiration cellulaire, la synthèse des parois cellulaires et l'intégrité des membranes cellulaires ne sont pas affectées par cet antibiotique.¹¹⁷

Activité antibactérienne : Dérivé de l'Acide oxazolo-naphtylepyridine carboxylique

Kondo *et al.*¹¹⁸ ont reporté la synthèse de la naphtypyridine **XLVII**, qui possède une activité antibactérienne (**Schéma 47**).

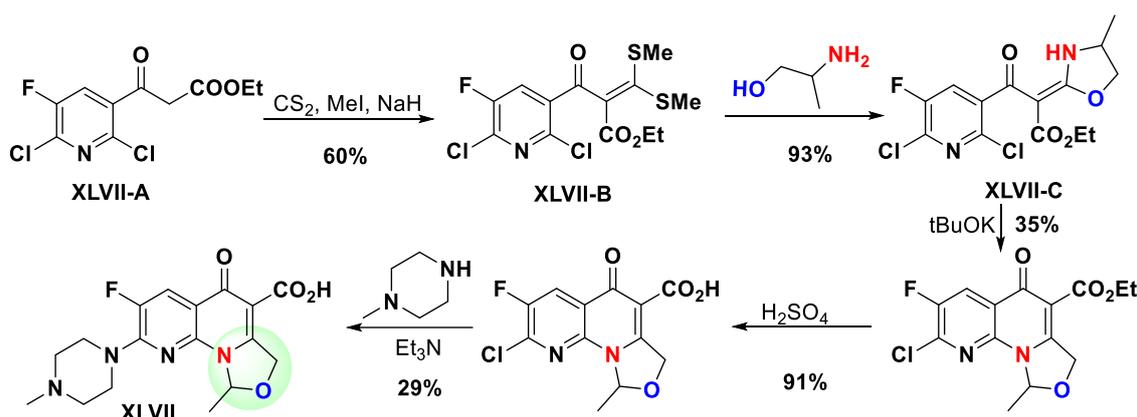


Schéma 47 : Synthèse du produit XLVII

La préparation de ce produit, caractérisé par un groupement électroattracteur (double énone) en position α de l'atome d'azote oxazolinique, est divisée en cinq étapes. Elle débute ainsi par une réaction du 2,6-dichloropyridine **XLVII-A** avec le disulfure de carbone, l'iodure de méthyle et l'hydrure de sodium pour former le dithioacétal **XLVII-B** avec un rendement de 60%. La condensation de ce dernier avec une amino-alcool génère le cycle oxazolidine **XLVII-C** dans de bonnes conditions (93%). Une seconde condensation sous conditions basiques

¹¹⁴ Suzuki, K.; Sato, T.; Morioka, M.; Nagai, K.; Abe, K.; Yamaguchi, H.; Saito, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 479–485.

¹¹⁵ Kluepfel, D.; Baker, H. A.; Piattoni, G.; Sehgal, S. N.; Sidorowicz, A.; Singh, K.; Vézina, C. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 497–502.

¹¹⁶ Sygusch, J.; Brisse, F.; Hanessian, S.; Kluepfel, D. *Tetrahedron Lett* **1974**, *15*, 4021–4023.

¹¹⁷ Singh, K.; Sun, S.; Kluepfel, S. *Dev. Ind. Microbiol.* **1976**, *17*, 209–221.

¹¹⁸ Kondo, H.; Taguchi, M.; Inoue, Y.; Sakamoto, F.; Tsukamoto, G. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2012–2015.

(*t*-BuOK), a abouti par aza-cyclisation intramoléculaire à la formation de la naphthypyridine correspondante avec un rendement faible de 35%. Une réaction de saponification et un remplacement du substituant chlore avec la *N*-méthylpipérazine *via* une substitution nucléophile formelle ont conduit au produit désiré **XLVII** avec un rendement global de 56% sur les deux étapes.

Il convient de noter que selon les tests biologiques, la substitution de l'atome d'oxygène, présent dans le cycle oxazolidine, par un atome de soufre conduit à l'augmentation de l'activité antibactérienne contre les bactéries Gram positif et Gram négatif.

Activité anticancéreuse : Dérivés de la Méfloquine

La Méfloquine, un médicament administré par voie orale, est très importante pour le traitement et la prévention de la malaria. De plus, il a été montré que ce médicament possède également des activités anticancéreuses puissantes.¹¹⁹ Des analogues à base d'oxazolidines ont été synthétisés à partir de la Méfloquine, dont un exemple est présenté dans le **Schéma 48**, et ont été testés et évalués contre des lignées cellulaires cancéreuses.¹²⁰

Une synthèse simple du dérivé oxazolidino-méfloquine **XLVIII** a été réalisée par condensation de l'amino-alcool de la méfloquine avec le 2-hydroxybenzaldéhyde.

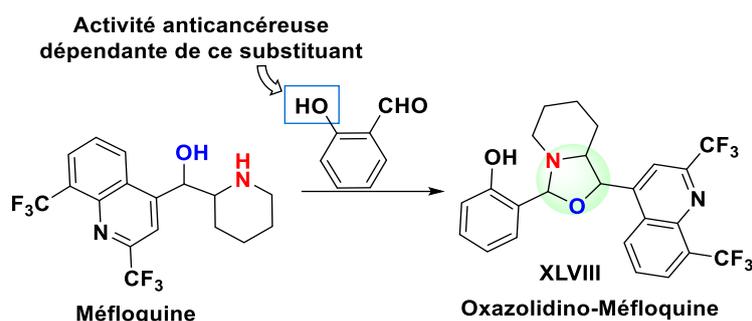


Schéma 48 : Synthèse du produit XLVIII

Ce composé possède des propriétés anticancéreuses importantes comparé aux composés ayant d'autres substituants (à la place de l'hydroxyle) porté par l'aldéhyde benzoïque de départ. L'activité varie en fonction des effets électroniques des substituants. En effet, les groupements électrodonneurs engendrent une meilleure activité anticancéreuse contrairement aux groupements électroattracteurs. Cependant, la meilleure activité décrite a été celle du composé portant le groupement hydroxyle. Ce composé a été testé sur trois lignées cellulaires cancéreuses. Dans certains cas, il présente une activité améliorée par rapport à celle de la Méfloquine elle-même, ce qui démontre l'intérêt encore une fois du cycle oxazolidine. Dans le cas des autres dérivés testés, la Méfloquine présente la meilleure activité bien que très proche de certains cas.

¹¹⁹ Sharma, N.; Thomas, S.; Golden, E. B.; Hofman, F. M.; Chen, T. C.; Petasis, N. A.; Schönthal, A. H.; Louie, S. G. *Cancer Lett.* **2012**, *326*, 143–154.

¹²⁰ Rodrigues, F. A. R.; Bomfim, I. da S.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Goncalves, R. S. B.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; de Souza, M. V. N. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2014**, *83*, 126–131.

III.1.4.2 Les N-Acyles oxazolidines

Après avoir abordé l'activité biologique de quelques composés ayant des motifs *N*-alkyles oxazolidines, nous évoquerons ensuite des composés encore plus intéressants contenant des motifs *N*-acyles oxazolidines (exo- ou endo- cycliques) ayant des activités antibactériennes ou inhibitrices du VIH (Figure 31).

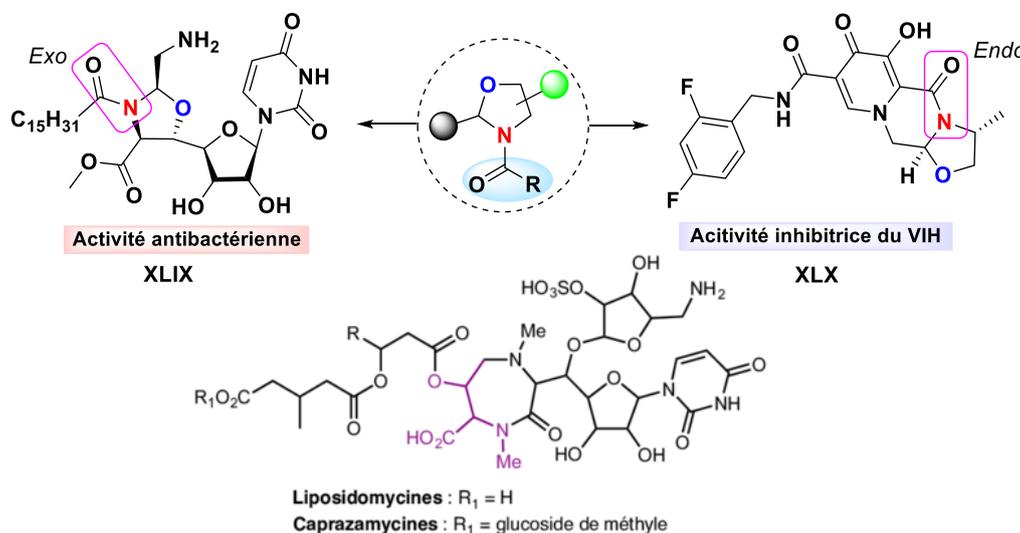


Figure 31 : Exemples de *N*-acyles oxazolidines (exo- ou endo-cycliques) ayant des activités biologiques

Activité antibactérienne

Le produit **XLIX** a été synthétisé par Li *et al.*¹²¹ et est représenté sous forme d'un analogue simplifié d'un nucléoside naturel appelé Caprazamycine (CPZ).¹²² En effet, ce dernier présente une complexité moléculaire et n'est donc pas adapté à l'utilisation dans la préparation d'un grand nombre d'analogues pour l'étude de l'activité antibactérienne.

Les auteurs décrivent donc une simplification rationnelle de la CPZ et plusieurs composés synthétisés ont été testés. Ces produits ont montré une activité antibactérienne contre les bactéries *S. aureus*, *E. faecalis* et *E. faecium* qui présentent une résistance importante aux médicaments classiques. Le remplacement du groupement ester, présent sur le cycle oxazolidine, par un acide carboxylique ne révèle pas d'activité antibactérienne de manière significative. Par contre, le changement du groupement amine, présent sur le cycle oxazolidine, par un groupe azide entraîne une chute drastique de l'activité antibactérienne.

Activité inhibitrice du VIH

Johns *et al.*¹²³ ont découvert le produit tricyclique **XLX** et ses propriétés inhibitrices de l'intégrase du virus de l'immunodéfense humaine de type I. Ce produit appartient à la famille

¹²¹ Ij, K.; Ichikawa, S.; Al-Dabbagh, B.; Bouhss, A.; Matsuda, A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3793–3813.

¹²² Igarashi, M.; Nakagawa, N.; Doi, N.; Hattori, S.; Naganawa, H.; Hamada, M. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 580–583

¹²³ Johns, B. A.; Kawasuji, T.; Weatherhead, J. G.; Taishi, T.; Temelkoff, D. P.; Yoshida, H.; Akiyama, T.; Taoda, Y.; Murai, H.; Kiyama, R.; Fuji, M.; Tanimoto, N.; Jeffrey, J.; Foster, S. A.; Yoshinaga, T.; Seki, T.; Kobayashi, M.; Sato, A.; Johnson, M. N.; Garvey, E. P.; Fujiwara, T. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5901–5916.

des oxazolidines fusionnées à une pipérazin-2-one et est conçu sur la base d'un modèle de chélation à deux métaux du site actif de l'intégrase catalytique. Il a obtenu l'autorisation d'être utilisé en clinique en tant qu'agent administrable par voie orale et a été évalué dans des formulations parentérales pour une injection fréquemment d'une fois par mois ou moins.

Compte tenu de l'importance des *N*-acyles oxazolidines (plus stables que les oxazolidines *N*-alkylées ou non) en chimie médicinale, nous élargirons comme déjà évoqué, dans la suite de ce chapitre, la partie bibliographique sur ces motifs et leurs différentes réactivités en chimie organique.

III.2 Préparation et réactivité des *N*-Acyles 1,3-oxazolidines (1,3-oxazines)

Deux types de *N*-acyles 1,3-oxazolidines(1,3-oxazines) nous intéressent dans notre projet de thèse et donc dans cette partie bibliographique. Le premier est l'oxazolidine non fusionnée et le deuxième est les 1,3-oxazines fusionnées à un lactame à 5 ou 6 chaînons (**Figure 32**). Lors de cette revue,

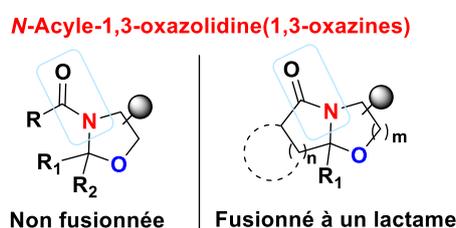


Figure 32 : Structure des *N*-acyles oxazolidines(oxazines)

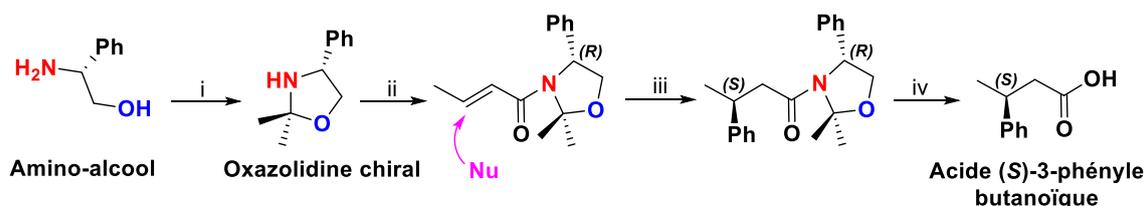
III.2.1 *N*-Acyles oxazolidines non fusionnés : Synthèse et applications

III.2.1.1 Auxiliaire chiral dans la réaction d'addition de Michael

Les *N*-acyles oxazolidines chirales sont largement utilisés en tant qu'auxiliaire chiral pour contrôler la stéréochimie lors de différentes réactions, comme celles d'additions nucléophiles (carbanions, organométalliques, hétéronucléophiles, etc...) par exemples. L'auxiliaire chiral peut être attaché à l'électrophile, comme dans le cas des carbonyles, ou bien aux nucléophiles, comme dans le cas d'un énolate.

Auxiliaire chiral attaché à un électrophile

Il a été reporté dans la littérature que les oxazolidines diversement substituées sont des auxiliaires chiraux très efficaces pour la réaction d'addition de Michael.



Conditions : i) Acétone (1,2 éq), MgSO₄, ta, 3h, **95%**. ii) CH₃CH=CHCOCl (1 éq), Et₃N (1,2 éq), CH₂Cl₂, 0 °C, **75%**. iii) PhLi (2,4 éq), CuI (1,2 éq), Me₃SiCl (1,2 éq), ta, 17h, **92% dr**. iv) 6N H₂SO₄, AcOH, reflux, 4h, **80% ee**.

Schéma 49 : Réaction d'addition de Michael asymétrique

Un exemple typique, décrit par Kanemasa *et al.*,¹²⁴ porte sur l'impact de ce noyau chiral dérivé d'un amino-alcool chiral lors d'addition d'un organométallique sur un accepteur de Michael α - β insaturé (**Schéma 49**).

L'oxazolidine chirale est préparée à partir d'un amino-alcool chiral ((*R*)-2-phénylglycinol) et l'acétone par une réaction de condensation déshydratante. Celle-ci, l'oxazolidine, est ajoutée à l'accepteur de Michael par une attaque nucléophile de sa fonction amine sur le chlorure de crotonyle.

L'auxiliaire chiral permet de déterminer l'approche du réactif organométallique en permettant exclusivement une 1,4-addition, ce qui permet ainsi la formation de l'adduit de Michael avec une bonne diastéréosélectivité. Enfin, l'élimination de l'auxiliaire chiral a été réalisée à reflux avec de l'acide chlorhydrique permettant ainsi d'obtenir la configuration absolue (*S*) de l'acide carboxylique cible.

Auxiliaire chiral attaché à un nucléophile

Kanemasa *et al.*¹²⁵ ont pour leur part poursuivi leurs études sur l'oxazolidine chirale mais cette fois-ci attachée au nucléophile. Celui-ci, sous forme d'énolate du propionamide chiral, a présenté une très bonne diastéréosélectivité lorsque l'attaque est opérée sur les esters ou les amides α - β insaturés (**Schéma 50**).

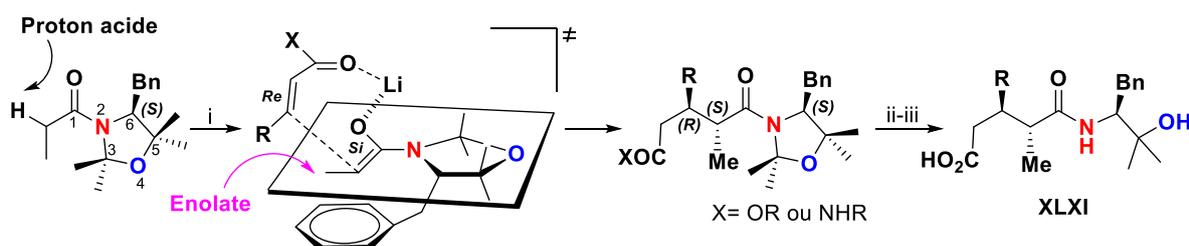


Schéma 50 : Réaction d'addition de Michael diastéréosélective

Selon les auteurs, la réactivité de l'énolate de lithium, dans la réaction d'addition de Michael, est maximale lorsque l'énolate de lithium est en conjugaison avec l'atome d'azote de l'oxazolidine. Ces observations indiquent, dans ce cas-ci, que le cycle oxazolidine et l'énolate sont presque coplanaires. La face *Re* du complexe énolate de lithium est encombrée par le substituant benzylique en position C₆ et donc l'approche de l'accepteur est favorable sur la face *Si* qui est ouverte. En conséquence, dans l'état de transition, l'énolate préfère une conformation *syn*.

Ultimement les produits **XLXI** sont obtenus avec des bons rendements après une réaction de saponification quantitative (NaOH, EtOH, reflux) et une étape d'hydrolyse en milieu acide en employant une quantité précise de du TFA à température ambiante (**Schéma 50**).

¹²⁴ Kanemasa, S.; Suenaga, H.; Onimura, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6949–6954.

¹²⁵ Kanemasa, S.; Nomura, M.; Yoshinaga, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10463–10476.

III.2.1.2 Synthèse d'oxazolidine non fusionnée à activité antiproliférative

Le produit **XLXII** a été ajouté à la liste des produits anticancéreux par Andrade *et al.*¹²⁶ qui a également décrit sa synthèse et l'évaluation de son activité antiproliférative sur des cellules cancéreuses. Parmi plusieurs composés testés, ce produit a été le plus puissant et a été actif sur quatre des cinq lignées cellulaires cancéreuses. Selon les études de relations structure-activité (RSA) menées, il a été noté que le groupement carbamate (*tert*-butoxycarbone) et le cycle oxazolidine sont essentiels à l'activité antiproliférative (**Figure 33**).

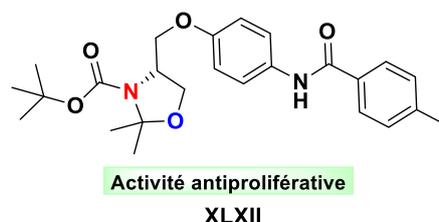
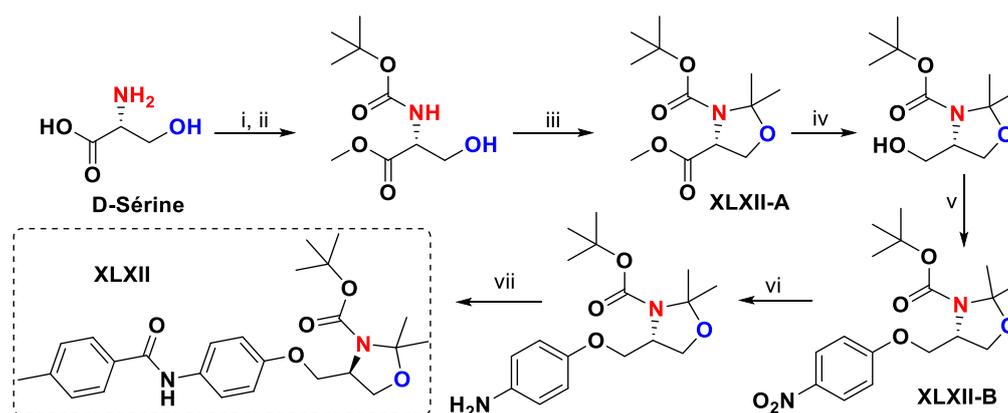


Figure 33 : Structure du produit à activité antiproliférative

La synthèse totale est réalisée en 7 étapes et commence par la protection de la fonction amine de la *D*-sérine chirale avec le groupe *tert*-butoxycarbone (**Schéma 51**).



Conditions : i) Boc_2O , NaOH, $\text{tBuOK}/\text{H}_2\text{O}$. ii) CH_3I , K_2CO_3 , DMF, **76%**. iii) DMP, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, acétone, **77%**. iv) NaBH_4 , THF/MeOH, 0 °C-reflux, **85%**. v) *p*-Nitrophénol, PPh_3 , DIAD, toluène, 80 °C. vi) H_2 , Pd-C, THF. vii) acide paratoluïque, EDC, DMAP, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$, **57%**.

Schéma 51 : Schéma synthétique du produit XLXII

L'acide carboxylique de la *D*-sérine protégé sur son amine, a été converti ensuite en ester méthylique avec un rendement de 76% après traitement avec l'iodure de méthyle et le carbonate de potassium. Une condensation de l'amino-alcool du produit formé avec l'acétone dans les conditions acides a abouti à la formation du cycle oxazolidine **XLXII-A** avec un rendement de 77%. Par la suite, l'ester a été réduit en alcool dans les conditions douces avec le borohydrure de sodium dans le mélange THF/MeOH à une température allant de 0 °C au reflux pour conduire à l'alcool primaire avec un rendement de 85%. Cet alcool à son tour a été substitué par le *para*-nitro phénol suivant les conditions de la réaction de Mitsunobu **XLXII-B**. La fonction nitro a été réduite en amine correspondante et enfin la fonction amine formée a

¹²⁶ Andrade, S. F.; Oliveira, B. G.; Pereira, L. C.; Ramos, J. P.; Joaquim, A. R.; Steppe, M.; Souza-Fagundes, E. M.; Alves, R. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 13–25.

été convertie en amide pour générer le produit final **XLXII** avec un rendement de 57% sur les deux étapes.

III.2.2 Synthèse de *N*-Acyle 1,3-oxazine fusionné à un lactame

Les *N,O*-acétals bicycliques, connus sous le nom de lactames bicycliques, ont été revus par Meyers et al.¹²⁷ qui a montré leurs utilités en synthèse asymétrique, dans le but de construire des hétérocycles azotés naturels ou non naturels (**Figure 34**).

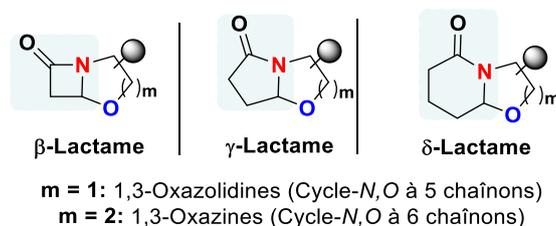


Figure 34 : Structure des lactames bicycliques

III.2.2.1 Synthèse par la cyclocondensation de Meyers

La procédure classique utilisée pour accéder aux lactames bicycliques chiraux est la réaction de cyclodéshydratation ou de cyclocondensation d'un γ -cétoacide et d'un amino-alcool optiquement actif ou non, par simple chauffage sous les conditions azéotropiques conformément à la procédure de Meyers (**Schéma 52**).¹²³ Dans le cas d'un amino-alcool chiral, la réaction avec un γ -cétoacide produit le lactame bicyclique d'une manière diastéréosélective dont la proportion des deux isomères dépend des substituants R et R₁ sur les deux substrats. Dans cette lignée, Penhoa *et al.*¹²⁸ ont montré, qu'après l'activation de la fonction acide (X = Gp, Groupement Partant : sel de pyridinium par exemple), la réaction se produit dans des conditions plus douces (température plus basse), un temps court et une meilleure diastéréosélectivité a été observée. Un exemple typique de la cyclocondensation a déjà été présenté dans le **Schéma 29**.

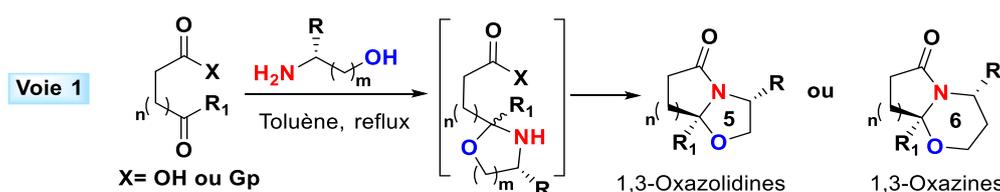


Schéma 52 : Cyclocondensation de Meyers

III.2.2.2 Synthèse par une *O*-Cyclisation via un Ion *N*-Acyliminium

L'illustration dans le **Schéma 53** présente la deuxième voie de synthèse pour obtenir des lactames bicycliques chiraux, selon les travaux de Speckamp¹²⁹, impliquant les ions *N*-acyliminiums comme intermédiaires.

¹²⁷ Romo, D.; Meyers, A. I. Chiral Non-Racemic Bicyclic Lactams. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503–9569.

¹²⁸ Penhoat, M.; Leleu, S.; Dupas, G.; Papamicaël, C.; Marsais, F.; Levacher, V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8385–8389.

¹²⁹ Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367–4416.

La condensation d'un aminoalcool énantiopure avec l'anhydride cyclique ou le diacide carboxylique conduit à la formation de l'imide **LIII-A** qui, après addition d'un réactif de grignard, a formé l'hydroxylactame **LIII-B**. Ce dernier, en milieu acide, génère le lactame bicyclique **LIII-C** substitué par un alkyle ou un groupement aromatique en position angulaire. Dans des conditions différentes, l'imide formé **LIII-A** subi une réduction sélective du carbonyle dans l'éthanol pour donner l'éthoxylactame **LIII-D** qui, après une cyclisation intramoléculaire en milieu acide, a donné le lactame bicyclique substitué par un hydrogène en position angulaire **LIII-E**.

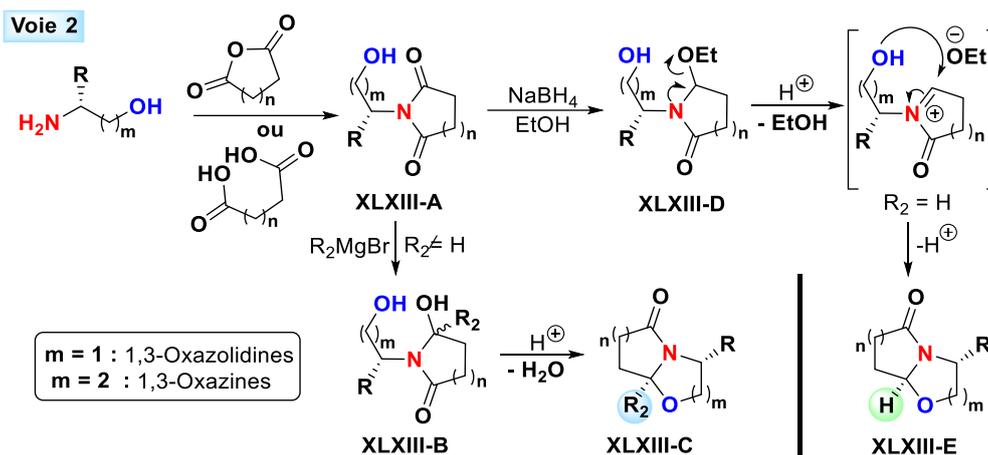


Schéma 53 : Voie de synthèse des lactames bicycliques passant par des espèces *N*-acyliminiums

Globalement cette procédure (**Voie 2**) est moins rapide mais fournit de bons rendements pour les produits substitués avec un atome d'hydrogène en position angulaire ($R_2 = H$) comparativement à ceux où R_2 est différent de H. En revanche les produits pour lesquels $R_2 = H$, sont obtenus avec de rendements moins bons en suivant la méthode de cyclodéshydratation (**Voie 1**) qui nécessite formellement l'utilisation d'aldéhydes.

La force de la méthode (**Voie 2**), est liée également à la limitation imposée par la méthode précédente (**Voie 1**) puisque différents substituants R_2 peuvent être introduits en position angulaire à condition que le réactif de Grignard soit facilement disponible. Par ailleurs, ces deux méthodes peuvent aussi être appliquées à la synthèse de lactames polycycliques.

III.2.3 Oxazolidine fusionnée à un β -lactame : Acide clavulanique

III.2.3.1 Rôle et structure

L'acide clavulanique est un inhibiteur de la β -lactamase. C'est un médicament administré avec des antibiotiques à base de β -lactame comme les pénicillines telles que l'amoxicilline (voir **Figure 7**). La résistance des bactéries aux antibiotiques β -lactamiques est associée à la production de l'enzyme β -lactamase qui a pour rôle d'inactiver l'antibiotique en hydrolysant sa fonction lactame. Dans la longue recherche d'inhibiteurs de la β -lactamase, le premier était l'acide clavulanique naturel isolé de la *Streptomyces clavuligerus* (bactérie à Gram-positif).¹³⁰

¹³⁰ Reading, C.; Cole, M. *Antimicrob.* **1977**, *11*, 852–857.

L'acide clavulanique appartient aux groupes des métabolites Clavams isolés de la même famille de *Streptomyces clavuligerus* et qui contiennent les motifs oxazolidines fusionnées à une β -lactame (Figure 35).

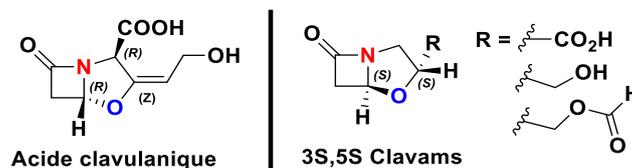


Figure 35 : Exemples de métabolites Clavams produits par les *Streptomyces clavuligerus*

Bien qu'ils partagent des structures proches, l'activité de l'acide clavulanique est différente des autres. Les clavams avec une stéréochimie (3S,5S) ont une activité antimicrobienne, tandis que l'acide clavulanique avec une stéréochimie (3R,5R) a une activité antimicrobienne négligeable.¹³¹

L'activité de la β -lactamase a été décrite pour la première fois en 1940, peu après l'isolement de la Pénicilline, lorsque deux chercheurs du groupe d'Oxford, Abraham et Chain, ont rapportés qu'un extrait d'une souche broyée de *Escherichia coli* a inactivé la Pénicilline.¹³² Cette inactivation est due à une hydrolyse et l'ouverture du cycle β -lactame provoquant ainsi la perte d'activité de la pénicilline. Quant à l'amoxicilline, elle est l'un des antibiotiques, de type pénicilline, qui devient inactif à cause de bactéries résistantes et qui est facilement hydrolysable en son site lactamique (Schéma 54).¹³³

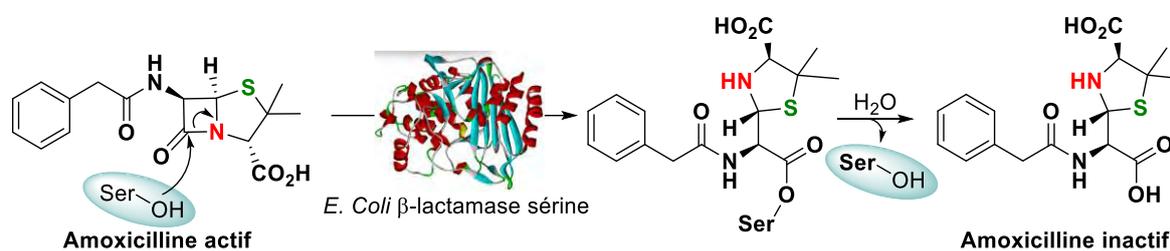


Schéma 54 : Mécanisme d'inactivation de l'amoxicilline par un exemple d'enzyme β -lactamase sérine¹³⁴

L'acide clavulanique est structurellement relié aux antibiotiques pénicillines donc il dispose d'une grande affinité avec le site actif de l'enzyme β -lactamase. Il s'intègre dans son centre catalytique et fonctionne comme inhibiteur.

En le mélangeant avec l'antibiotique, le cycle β -lactame de l'acide clavulanique s'hydrolyse très rapidement avec la fonction hydroxyle de la sérine entraînant ainsi une acylation de l'enzyme à travers la liaison azote-carbonyle et une formation du complexe acyle-enzyme (Schéma 55).¹³⁵

¹³¹ Goomeshi Nobary, S.; Jensen, S. *Can. J. Microbiol.* **2012**, *58*, 413–425.

¹³² Abraham, E. P.; Chain, E. *Nature* **1940**, *146* (3713), 837–837.

¹³³ Brusse-Keizer, M.; VanderValk, P.; van der Zanden, R. W.; Nijdam, L.; van der Palen, J.; Hendrix, R.; Movig, K. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **2015**, *10*, 455–461.

¹³⁴ Drawz, S.; Bonomo, R. *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*, 160–201.

¹³⁵ Page, M. G. P. *Drug. Resist.* **2000**, *3*, 109–125.

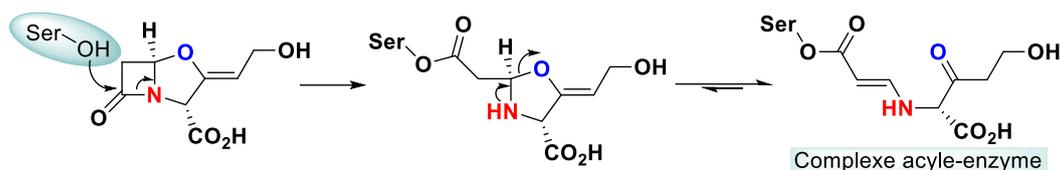


Schéma 55 : Mécanisme d'action de l'acide clavulanique avec l'enzyme

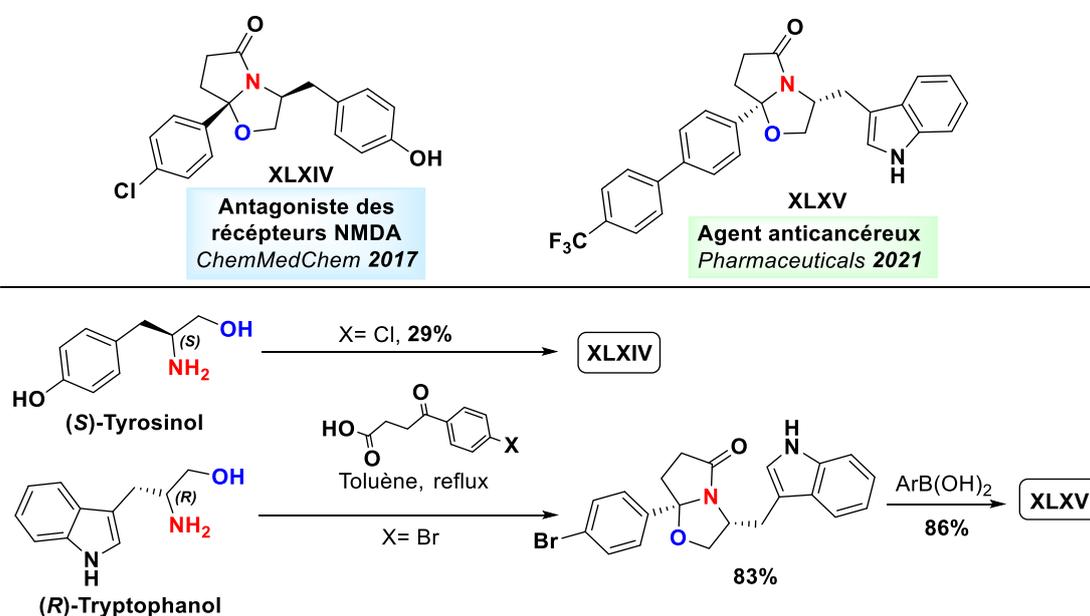
Cette réaction est la même que celle qui se produit au niveau du cycle β -lactame de l'antibiotique. Normalement, le complexe acyle-enzyme formé s'hydrolyse facilement pour relibérer l'enzyme active dans le milieu. En revanche, avec l'acide clavulanique, le complexe est stable et par conséquent l'hydrolyse se fait très lentement.¹³⁶

III.2.4 Oxazolidine fusionnée à un γ -lactame : γ -Lactames bicycliques

Les oxazolidines fusionnées à des γ -lactames bicycliques ont été largement décrites et exploitées pour la première fois par Meyers.¹²³ L'importance de ces systèmes regroupent plusieurs paramètres que nous allons présenter par la suite.

III.2.4.1 Réaction de cyclocondensation et applications : Agents pharmaceutiques

Récemment, les γ -lactames bicycliques ont été signalés comme ayant une bonne et nouvelle activité biologique. En 2017, Espadinha *et al.*¹³⁷ ont découvert un γ -lactame bicyclique énantiopure étant un antagoniste des récepteurs NMDA (*N*-Méthyl-d-aspartate). Ces récepteurs sont indispensables au fonctionnement normal du système nerveux et leur suractivation conduit à des désordres neurologiques graves entraînant ainsi les maladies de Parkinson, Alzheimer, entre autres (Schéma 56).

Schéma 56 : Structure et synthèse des γ -lactames bicycliques

¹³⁶ (a) Williams, J. D. *Int. J. Antimicrob.* **1999**, *12*, S3–S7. (b) Fosse, T. *Med. Mal. Infect.* **1993**, *23*, 42–48.

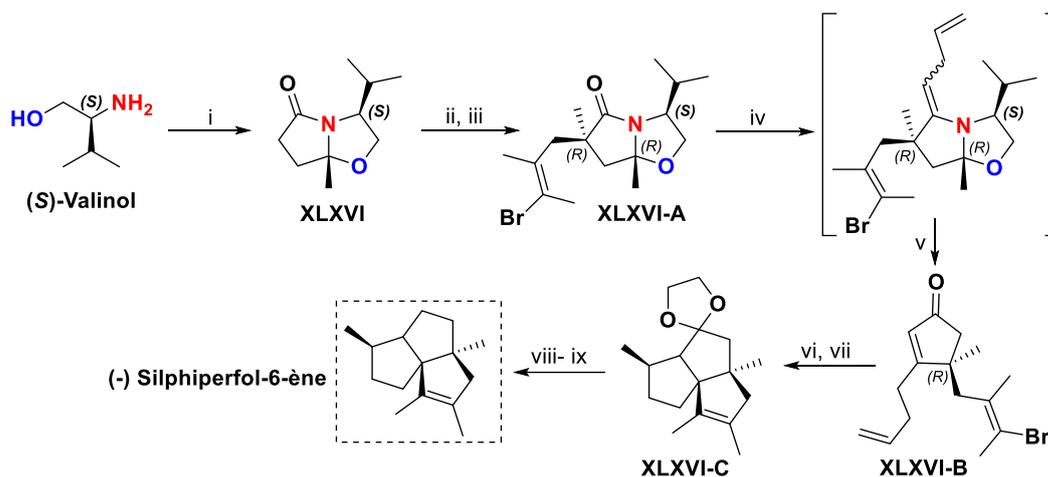
¹³⁷ Espadinha, M.; Dourado, J.; Lajarin-Cuesta, R.; Herrera-Arozamena, C.; Gonçalves, L. M. D.; Rodríguez-Franco, M. I.; de los Rios, C.; Santos, M. M. M. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 537–545.

Les évaluations biologiques ont montré que le produit **XLXIV** est un bon candidat pour le traitement des pathogènes associés à la suractivation de ces récepteurs.

Quatre ans plus tard, la même équipe de recherche a découvert un analogue **XLXV** ayant une structure proche de celle du produit **XLXIV**, en gardant le même noyau bicyclique.¹³⁸ Le produit énantiopure **XLXV** possède des propriétés anticancéreuses contre le cancer gastrique, qui est placé troisième sur la liste des cancers les plus mortels. La synthèse de ces 2 produits suit la même procédure que la réaction de cyclocondensation à partir des amino-alcools chiraux. Un couplage avec l'acide borique de type Suzuki-Miyaura a été nécessaire pour obtenir enfin de séquence le produit **XLXV**.

III.2.4.2 Réaction de cyclocondensation et applications : Précurseurs primordiaux dans la synthèse des produits naturels

Le produit tricyclique, (-)-Silphiperfol-6-ène, est un produit naturel sesquiterpénique isolé des fleurs *Silphium perfoliatum*. Il est synthétisé par Meyers et Lefker à partir d'un lactame bicyclique énantiopure dérivé de la (S)-valinol (**Schéma 57**).¹³⁹



Conditions : i) Acide levulinique, Δ , toluène, **100%**. ii) LDA, 1,3-dibromo-2-méthylbut-2-ène, **84%**. iii) LDA, MeI, **79%**. iv) 3-butényle lithium. v) $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$, 3 éq H_2O , **45%**. vi) éthylène glycol, pyr-APTS, **90%**. vii) Bu_3SnH , AIBN, **53%**. viii) H_2SO_4 , **98%**. ix) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, K_2CO_3 , **61%**.

Schéma 57 : Synthèse du produit (-) Silphiperfol-6-ène

Après la synthèse du composé γ -lactame bicyclique chiral **XLXVI** par la méthode de cyclocondensation discutée précédemment, le cycle lactame a subi une simple méthylation et alkylation en premier lieu en utilisant le 1,3-dibromopentène et l'iodure de méthyle pour donner le lactame disubstitué **XLXVI-A** sous forme de deux diastéréoisomères dont un est majoritaire. Ensuite, l'addition du butényle de lithium, suivi d'un traitement basique et d'une hydrolyse avec l'eau, a abouti à la formation du dérivé cyclopentanone 3,4-disubstitué **XLXVI-B** avec un rendement de 45%. Une réaction de protection de la fonction carbonyle en tant que dioxolane a eu lieu, accompagné ensuite d'une réaction radicalaire pour donner le produit

¹³⁸ Espadinha, M.; Barcherini, V.; Gonçalves, L. M.; Molins, E.; Antunes, A. M. M.; Santos, M. M. M. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 208. DOI : doi.org/10.3390/ph14030208

¹³⁹ Meyers, A. I.; Lefker, B. A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5663–5676

cyclopentanone 3,4,4-trisubstitué **XLXVI-C** protégé. Enfin, la déprotection de la fonction carbonyle et sa réduction par Wolf-Kishner a donné le produit tricyclique (-) Silphiperfol-6-ène avec un excès énantiomérique de 95%.

A souligner que lors de cette synthèse totale, le noyau oxazolidine fusionné **XLXVI** a joué le rôle, à la fois, d'un groupement protecteur et d'un auxiliaire chiral qui est, par la suite, éliminé en milieu acide.

III.2.4.3 Synthèse à partir des systèmes monocycliques

De Kimpe et ses collaborateurs ont développé une méthode originale et diastéréosélective pour accéder à des γ -lactames bicycliques à partir de β -lactames monocycliques.¹⁴⁰

Le β -lactame *cis* a été transformé en γ -lactame bicyclique *trans* majoritaire par traitement avec le tétrafluoroborate d'argent et la pyridine. La formation des deux diastéréoisomères est le résultat de la génération du carbocation β -lactamique qui se transpose instantanément en ion *N*-acyliminium γ -lactamique beaucoup plus stable. Cette transposition est ensuite suivie d'une oxa-cyclisation intramoléculaire avec l'alcool comme nucléophile interne pour conduire aux deux lactames bicycliques diastéréoisomères (**Schéma 58**). Là aussi la stéréochimie de la réaction semble être contrôlée par le groupe RO porté par la pyrrolidinone.

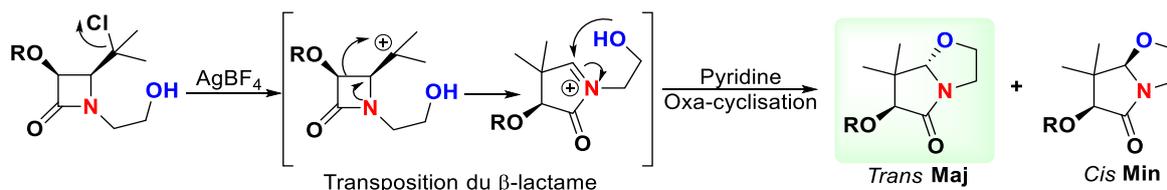


Schéma 58 : Transposition du β -lactame en γ -lactame

III.2.4.4 Synthèse des γ -lactames bicycliques α,β -insaturés

Les γ -lactames bicycliques α,β -insaturés chiraux sont des substrats très intéressants en synthèse asymétrique, dans les réactions de cycloadditions et les oxydations.¹⁴¹ Une procédure de synthèse des γ -lactames bicycliques α,β -insaturés a été explorée par Agami *et al.*¹⁴² Cette approche décrit la transformation diastéréosélective d'un dérivé de 2-pyrrolinone en γ -lactame bicyclique insaturé en 4 étapes (**Schéma 59**).

Le dérivé de 2-pyrrolinone **XLXVII-A** a été préparé à partir d'une réaction du glyoxale avec le composé non-racémique β -énaminocarbonylé.

La deuxième étape est la bromation de l'énamine en position C₃ en utilisant le *N*-bromo-succinimide et en chauffant dans le méthanol. Cette étape conduit à l'élaboration de l'intermédiaire *N*-acyliminium qui peut être traité avec un nucléophile. L'auteur a attendu une cyclisation intramoléculaire de la fonction alcool pour former directement le produit final cyclisé **XLXVII** mais ça n'a pas été le cas puisque le méthoxy présent dans le milieu, provenant

¹⁴⁰ Dekeukeleire, S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1644–1649.

¹⁴¹ Pour une revue dans le domaine, voir : Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9843–9873.

¹⁴² Agami, C.; Beauseigneur, A.; Comesse, S.; Dechoux, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7667–7669.

du méthanol, à son tour a attaqué le carbone de l'ion *N*-acyliminium pour donner le produit **XLXVII-B** sous forme de deux diastéréoisomères. Ces derniers ont été traités avec une base pour avoir, par la suite, une α,β -élimination et obtenir le produit **XLXVII-C** sous forme de deux diastéréoisomères.

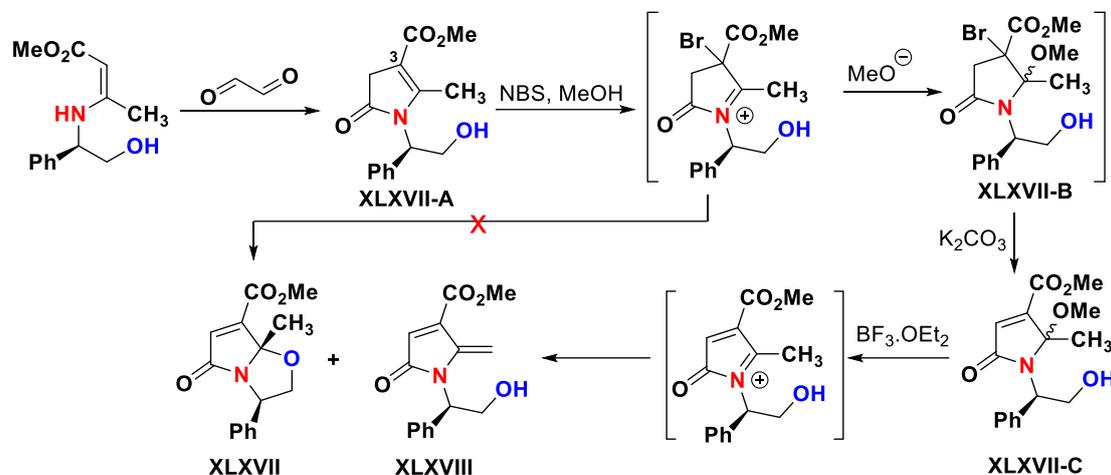


Schéma 59 : Synthèse du lactame bicyclique α,β -insaturé

Enfin les deux diastéréoisomères insaturés **XLXVII-C** ont été traités avec un acide de Lewis, le diéthyléthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), pour donner un seul diastéréoisomère du produit bicyclique **XLXVII**. Celui-ci est issu de l'attaque de la fonction alcool sur l'ion *N*-acyliminium, accompagné d'un produit secondaire **XLXVIII**, issu d'une tautomérisation de l'ion *N*-acyliminium en sa forme énamide après déprotonation. Le lactame bicyclique chiral **XLXVII** est obtenu en majorité et quant à l'énamide correspondant **XLXVIII**, il est obtenu en minorité. L'application de ces dérivés est leur utilisation pour préparer des γ -lactames tricycliques qui sera présentée par la suite.

III.2.5 Oxazolidine fusionnée à un γ -lactame : γ -Lactames tricycliques

III.2.5.1 Synthèse à partir des γ -lactames bicycliques α,β -insaturés : Réactions de cycloadditions

Les γ -lactames bicycliques α,β -insaturés, présentés dans le schéma ci-dessus, présentent comme déjà mentionné une réactivité chimique très intéressante dont la synthèse des γ -lactames tricycliques. Cette réaction a été exploitée par Meyers en 1992 suivant une réaction de cycloaddition sur la double liaison du cycle lactamique avec des ylides d'azométhine chiraux non stabilisés (Schéma 60).¹⁴³

La cycloaddition asymétrique en milieu acide (TFA) a abouti à la formation de deux diastéréoisomères, dont les ratios dépendent de la nature du substituant R_1 qui est en position angulaire (*N,O*-acétalique). Par exemple, l'approche du dipôle du côté *endo* a été favorable pour R_1 en tant que méthyle ou phényle, par contre l'approche du côté *exo* a été favorable lorsque R_1 est un atome d'hydrogène.

¹⁴³ Fray, A. H.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3575–3578.

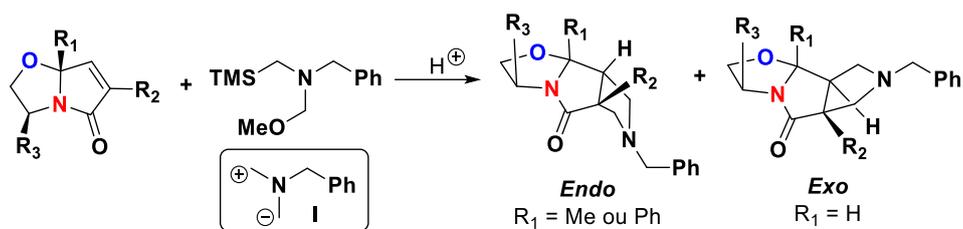


Schéma 60 : Réaction de cycloaddition [2+2] pour la formation des lactames tricycliques

Un autre exemple de cycloaddition [4+2] a été réalisé par la même équipe en utilisant le diène comme dipôle dans une réaction de Diels-Alder (Schéma 61).¹⁴⁴

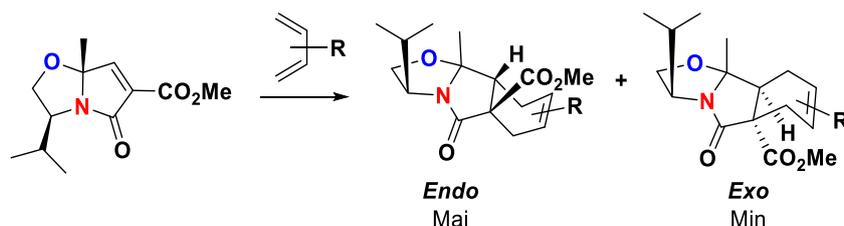
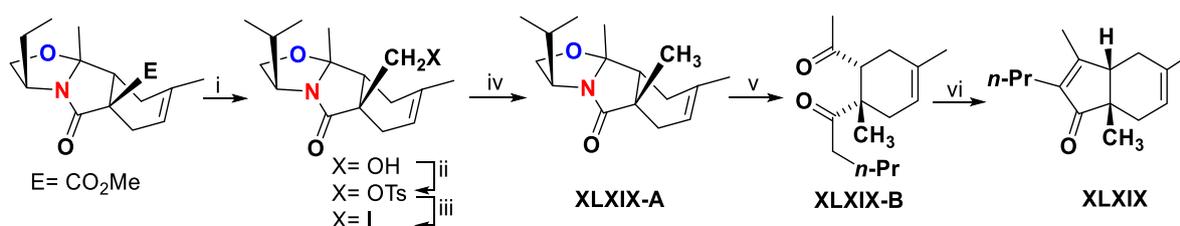


Schéma 61 : Réaction de cycloaddition [4+2] pour la formation des lactames tricycliques

Une diastéréosélectivité élevée a été observée, avec des ratios supérieurs à 150 pour 1, pour une addition en *endo* majoritaire (exo minoritaire). Dans le cas de l'utilisation d'un diène non symétrique, différents régioisomères ont été observés mais toujours avec une sélectivité à l'avantage de l'addition en *endo*.

III.2.5.2 Application du produit issu de la cycloaddition

L'intention de Meyers¹⁴⁰ le long de ses travaux a été de décrire l'utilité de les cycloadduits obtenus par cycloaddition [4+2] pour la formation de cyclopentanones fusionnées naturelles ou non¹⁴⁵ avec une énantiosélectivité élevée (Schéma 62).



Conditions : i) NaBH₄, 95%. ii) TsCl, 99%. iii) NaI, iv) Mg, MeOH, 60%. v) *n*-BuLi, Bu₄NH₂PO₄. vi) NaOEt, 60%.

Schéma 62 : Synthèse du cyclopentanone fusionné

Comme montré dans le Schéma 62, une réduction de l'ester en alcool a été achevée avec un rendement de 95%. L'alcool qui a résulté a été transformé en tosylate, *via* une réaction quantitative, puis substitué par un iode pour former le dérivé iodométhyle dans de bonnes conditions. Une autre réduction de l'iodométhyle en méthyle a été réalisée par traitement au magnésium, dans le méthanol, et a conduit au produit recherché **XLXIX-A** avec un rendement

¹⁴⁴ Meyers, A. I.; Busacca, C. A. *Tetrahedron Lett* **1989**, 30 (50), 6977–6980.

¹⁴⁵ (a) Trost, B. M.; Pinkerton, A. B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1601–1603. (b) Leoni, L. M.; Hamel, E.; Genini, D.; Hsiencheng, S.; Carrera, C. J.; Cottam, H. B.; Carson, D. A. *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, 92, 217–224.

de 60%. La route vers le produit carbocyclique **XLXIX** a été complétée par le traitement de **XLXIX-A** avec le butyllithium. Celui-ci attaque le carbonyle du lactame pour former l'hydroxyle correspondant, non isolé, puis l'acide phosphorique a été ajouté directement pour assurer l'hydrolyse et puis former le produit dicarbonylé **XLXIX-B**. Le traitement avec l'éthanolate de sodium de ce dernier a abouti à la formation de la cétone bicyclique escomptée **XLXIX** énantiopure.

III.2.5.3 Oxazolidine fusionnée à une isoindolone : Importance

Les isoindolones fusionnées ou non sont représentés en grande abondance dans la nature¹⁴⁶ comme les alcaloïdes Nuevammine et Lennoxamine dont les activités biologiques ne sont pas encore révélées à ce jour.¹⁴⁷ Des exemplaires synthétiques constituent en revanche des agents pharmaceutiques tels que la Pagoclone, qui est un composé anxiolytique,¹⁴⁸ et la thiazolidine fusionnée à une isoindolone, qui est un inhibiteur de la transcriptase inverse (**Figure 36**).¹⁷

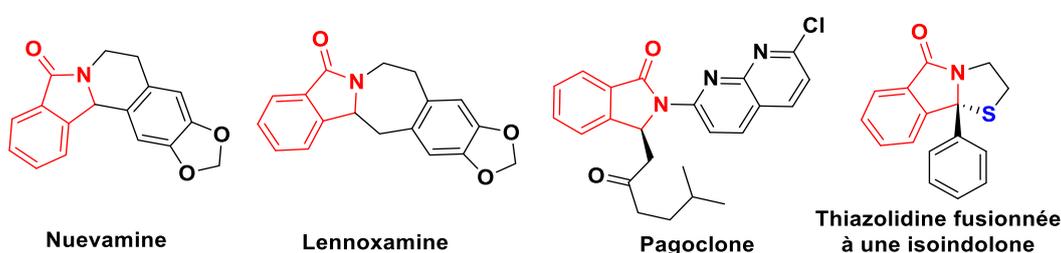


Figure 36 : Composés intéressants ayant des squelettes isoindolones

En combinant toutes les propriétés du motif oxazolidine, que nous avons déjà évoqué, avec les propriétés de l'isoindolone, nous constatons que la fusion de ces deux noyaux est importante à la fois en synthèses organique ainsi que pour les activités pharmacologiques. L'exploitation de ces deux motifs dans la littérature n'est pas très élargie, c'est pourquoi nous y portons un grand intérêt dans ce sujet de thèse.

III.2.5.4 Préparation de l'oxazolidine fusionnée à l'isoindolone :

Un examen minutieux de la littérature révèle que seules trois méthodes générales ont été développées pour accéder à ces systèmes tricycliques ayant un groupement en position angulaire *N,O*-acétalique (**Schéma 63**).

La première méthode est la cyclocondensation de Meyers que nous avons largement évoqué dans ce chapitre. La deuxième méthode est la cyclisation pallado-catalysée entre un amino-alcool (chiral ou racémique) et le 2-bromobenzaldéhyde (substitué ou non) sous une pression de monoxyde de carbone (CO) contrôlée.¹⁴⁹

¹⁴⁶ (a) Choomuenwai, V.; Beattie, K. D.; Healy, P. C.; Andrews, K. T.; Fechner, N.; Davis, R. A. *Phytochemistry* **2015**, *117*, 10–16. (b) Chen Z.L.; Zhu D.Y; *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Academic Press, **1988**.

¹⁴⁷ (a) Couty, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 767–769. (b) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; Hoarau, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1491–1499.

¹⁴⁸ Wada, T.; Fukuda, N. *Psychopharmacology* **1991**, *103*, 314–322.

¹⁴⁹ Cho, C.; Chu, D.; Lee, D.; Shim, S.; Tj, K.; Lim, W. T.; Heo, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4141–4158.

Quant à la troisième méthode, c'est celle développée par Speckamp et ses collaborateurs. Celle-ci impliquant la génération des ions *N*-acyliminiums a été développée plus tard également par l'équipe de Meyers.¹⁵⁰

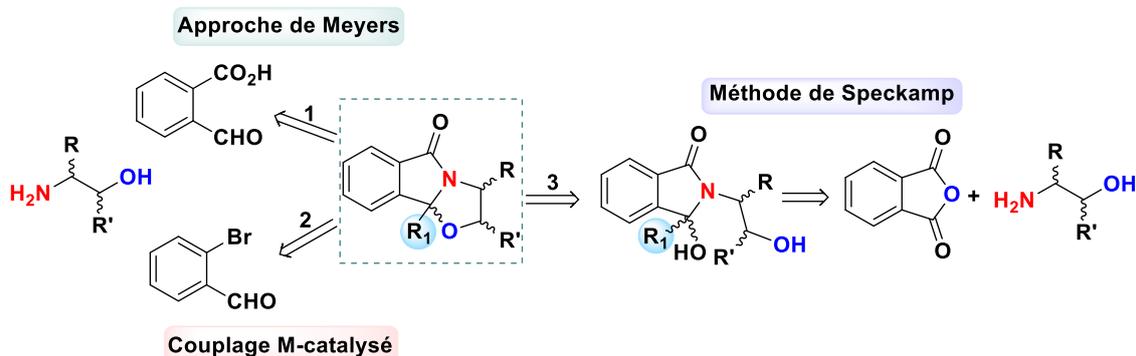


Schéma 63 : Méthodes de synthèses des oxazolidines fusionnées à des isoindolones

Nous allons nous intéresser par la suite à la deuxième méthode concernant le couplage que nous n'avons pas encore abordé dans ce chapitre.

Couplage pallado-catalysé-(2)

Les conditions de cette méthode ont été optimisées ainsi que la pression de CO qui a été réglée à 27 atm pour une meilleure efficacité. La réaction a été réalisée en utilisant des amino-alcools chiraux commerciaux, du palladium(II) et du carbonate de potassium comme base dans le THF. Les rendements en produits **XLXX**, issus d'une double cyclisation intramoléculaire, sont de 43% à 69%. Au contraire, une bonne diastéréosélectivité a été obtenue pour les produits ayant des substituants R en position α no angulaire de l'azote, et une mauvaise diastéréosélectivité pour les produits ayant un groupe R' différent de H en α de l'oxygène (Schéma 64).

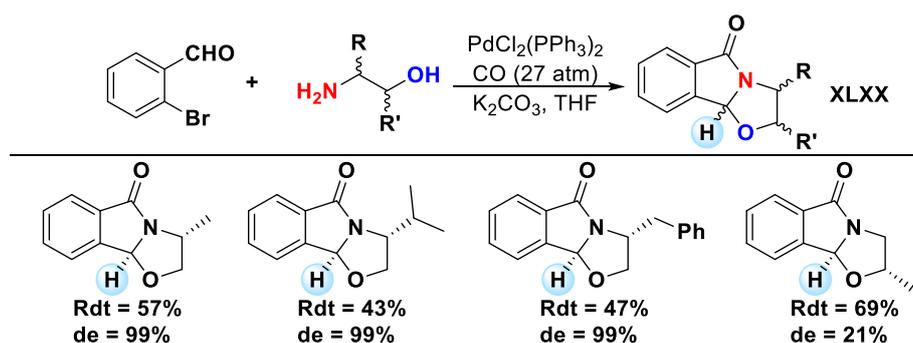


Schéma 64 : Synthèse des oxazolidines fusionnées à des isoindolones *via* un couplage pallado-catalysé

Le mécanisme catalytique proposé débute par la formation de la fonction imine suivie par une oxydation du palladium(0) en palladium(II) *via* une addition oxydante sur la liaison carbone-brome afin de former le complexe aryle brome **XLXX-A** (Schéma 65). Ceci est suivi par une insertion du monoxyde de carbone au niveau de la liaison C_{SP2}-PdBr pour fournir l'intermédiaire aryle-palladium **XLXX-B**. Une aza-cyclisation par l'azote de l'imine sur le

¹⁵⁰ Meyers, A. I.; Lefker, B. A.; Sowin, T. J.; Westrum, L. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4243–4246.

carbonyle activé conduit à l'intermédiaire palladium-alkyle **XLXX-C**. Enfin, une deuxième cyclisation intramoléculaire a eu lieu avec l'oxygène pour fournir le produit désiré **XLXX**.

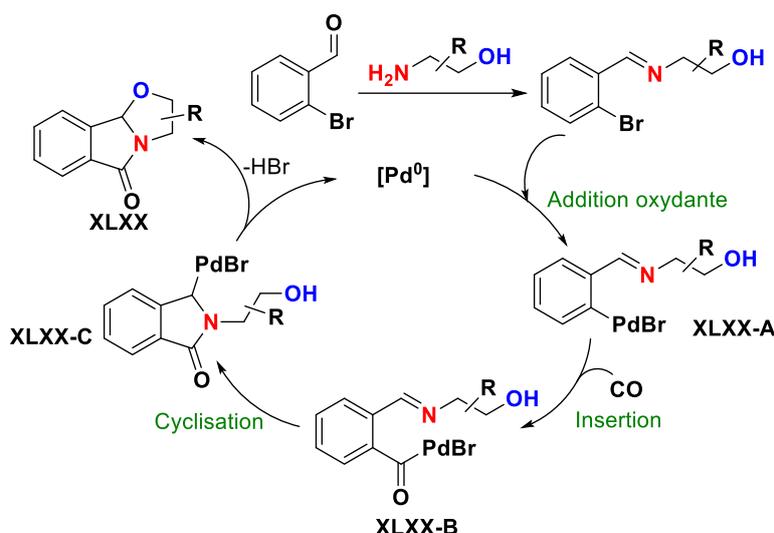


Schéma 65 : Mécanisme du couplage pallado-catalysé

III.2.5.5 Réactivité des oxazolidines fusionnées à l'isoindolone : Élaboration des ions *N*-acyliminiums et addition nucléophile

Addition d'un nucléophile hydrure

Meyers a été le premier chercheur avec son groupe à exploiter la génération des ions *N*-acyliminiums en milieu acide à partir de *N,O*-acétals cycliques.¹⁵¹ Cette approche a été tout d'abord explorée en utilisant un acide de Lewis, qui est responsable de la génération de l'ion *N*-acyliminium intermédiaire suivi du traitement de celui-ci par un nucléophile/réducteur pour donner un alcool-isoindolone chiral. Dans le cas des travaux d'Allin *et al.*,¹⁵² une réaction diastéréosélective a été décrite en utilisant le tétrachlorure de titane comme le meilleur acide de Lewis utilisé et le Et_3SiH pour piéger le cation formé. Il permet d'augmenter l'efficacité et la diastéréosélectivité et de la réaction comparativement aux autres acides (Schéma 66).

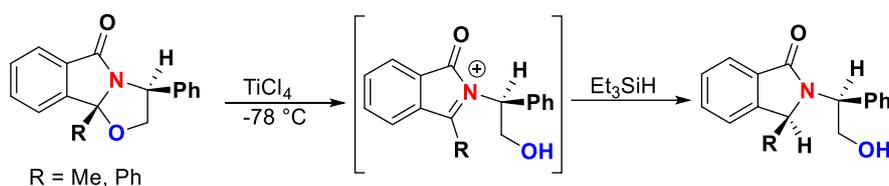


Schéma 66 : Addition d'un nucléophile (hydrure) sur les *N,O*-acétals

Sur la base de ces résultats le tétrachlorure de titane a été, pour longtemps, l'acide de Lewis le plus utilisé dans ce genre de réaction de clivage des *N,O*-acétals.¹⁵³

¹⁵¹ Meyers, A. I.; Burgess, L. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2294–2296.

¹⁵² Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 143–146.

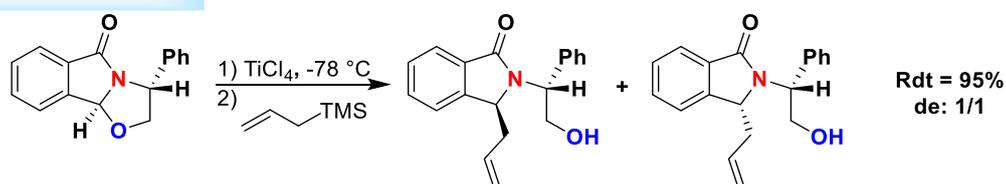
¹⁵³ (a) Hemming, R. A.; Bell, M.; Duffy, L. J.; Bristow, J.; Wallis, J. D.; Allin, S. M.; Bulman Page, P. C. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 121–127. (b) Jiang, L.-J.; Teng, B.; Zheng, J.-F.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 172–175. (c) Bousquet, T.; Fleury, J.-F.; Daïch, A.; Netchitaïlo, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 706–715.

Addition d'un nucléophile carbone

La même équipe d'Allin a testé l'addition de l'allyltriméthylsilane comme nucléophile 'modèle' en utilisant différents acides de Lewis comme le tétrachlorure d'étain (SnCl_4), le diéthyléthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) et le tétrachlorure de titane (TiCl_4). Dans tous les cas, la réaction n'a pas été diastéréosélective en revanche elle a donné un meilleur rendement avec une quantité catalytique de TiCl_4 (Schéma 67, Réaction I).¹⁵⁴

D'autre part, une autre approche a été faite récemment publiée par Xu *et al.*¹⁵⁵ Celle-ci porte sur l'utilisation des alcynes terminaux dans une réaction d'addition nucléophile diastéréosélective (Schéma 67, Réaction II). L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de TiCl_4 engendre, en plus de la génération de l'ion *N*-acyliminium, une halogénéation pour donner la stéréochimie *cis* comme stéréochimie majoritaire de l'alcène.

Réaction I : Allin *et al.*



Réaction II : Xu *et al.*

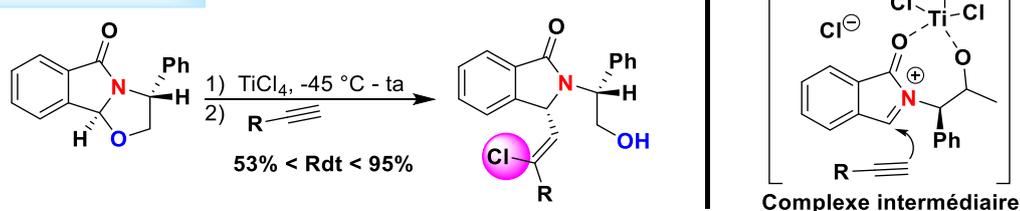


Schéma 67 : Addition d'un nucléophile carbone sur les *N,O*-acétals

L'auteur a expliqué que la diastéréosélectivité a été induite par la coordination du carbonyle avec le titane comme complexe intermédiaire, résultant ainsi d'une attaque du nucléophile du côté le moins encombré. Au contraire, ça n'a pas été le cas dans la Réaction I (travaux d'Allin) malgré l'utilisation du même acide de Lewis.

Une autre étude par l'équipe d'Allin a été réalisée sur le comportement des *N,O*-acétals cycliques chiraux en présence d'un nucléophile carbone interne en position α de l'azote lactamique (Schéma 68) et de plusieurs acides de Lewis.

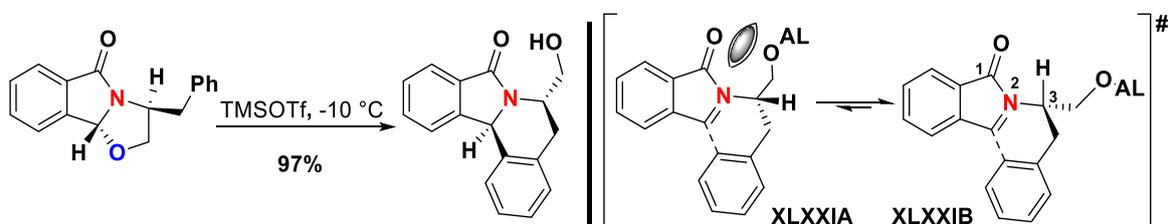


Schéma 68 : Réaction d'addition nucléophile intramoléculaire

¹⁵⁴ Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 141–142.

¹⁵⁵ Xu, W.-K.; Guo, J.-M.; Chen, Z.-D.; Si, C.-M.; Wei, B.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2625–2633.

La diastéréosélectivité de la réaction a été améliorée en utilisant le triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) comme catalyseur et la réaction en revanche n'a pas été diastéréosélective dans le cas du tétrachlorure de titane.¹⁵⁶ Dans l'état de transition proposé, la conformation **XLXXIA** n'est pas favorable en raison d'une gêne stérique comparativement à la fore **XLXXIA** ou les interactions de la fonction carbonyle et le fragment porté R-O-AL sont moindres, ce qui conduit ainsi à un seule diastéréoisomère.

La même équipe d'Allin, a exploitée cette méthode pour la formation de la liaison C-C intramolécule à partir des oxazolidines fusionnées à des δ -lactames dérivés de la (*S*)-tryptophanol.¹⁵⁷ Étant donné que la réactivité du motif oxazolidine ne change pas en fonction de la taille du cycle lactame, Pereira *et al.*¹⁵⁸ ont repris la méthode d'Allin pour synthétiser des composés à activités prometteuses contre la malaria à partir des oxazolidines fusionnées à des γ -lactames (**Schéma 69**).

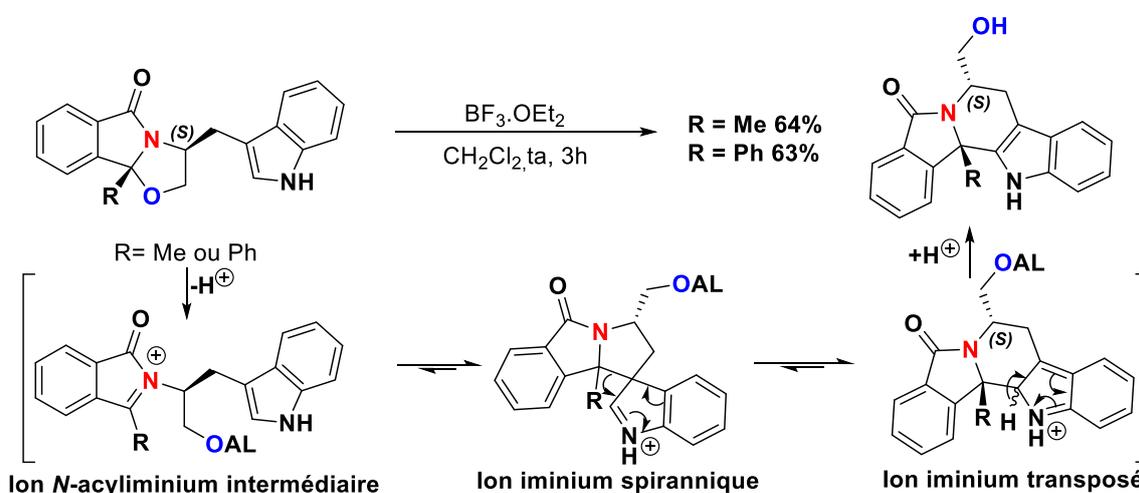


Schéma 69 : Formation de la liaison C-C intramolécule

Une cyclisation intramolécule par la position C₃ de l'indole, plus nucléophile que C₂, a eu lieu suivi d'une transposition pour conduire aux dérivés insoindolones pentacycliques cibles.

III.2.6 Oxazolidine fusionnée à un δ -lactame

III.2.6.1 Synthèse par une réaction de cyclocondensation et applications

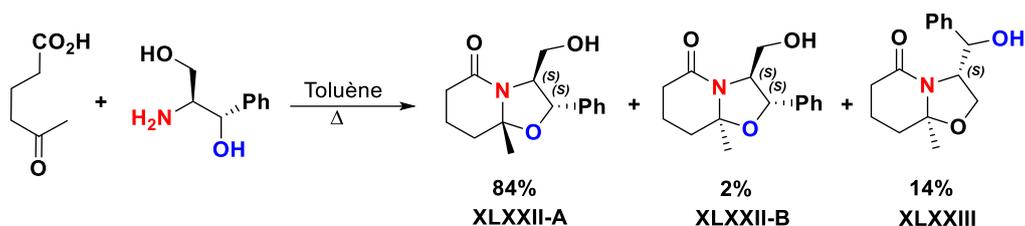
Les *N*-acyles oxazolidines fusionnées à des δ -lactames sont préparés suivant les mêmes procédures déjà présentées précédemment. Un amino-alcool ayant une fonction hydroxyle supplémentaires a été examiné par Meyers *et al.*¹⁵⁹ La réaction de cyclocondensation a abouti à un mélange constitué de trois oxazolidines régioisomères **XLXXII (A et B)** et **XLXXIII** (14%). Le produit **XLXXII-A** est le produit majoritaire (84%) accompagné de son diastéréoisomère **XLXXII-B** à 2% (**Schéma 70**).

¹⁵⁶ Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4905–4908.

¹⁵⁷ Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7103–7105.

¹⁵⁸ Pereira, N. A. L.; Monteiro, Â.; Machado, M.; Gut, J.; Molins, E.; Perry, M. J.; Dourado, J.; Moreira, R.; Rosenthal, P. J.; Prudêncio, M.; Santos, M. M. M. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 2080–2089.

¹⁵⁹ Meyers, A. I.; Lefker, B. A.; Wanner, K. T.; Aitken, R. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1936–1938.

Schéma 70 : Synthèse de l'oxazolidine fusionnée à un δ -lactame en présence d'un alcool compétitif

Le lactame bicyclique majoritaire isolé a été fonctionnalisé en plusieurs étapes dans le but de former des cyclohexénones énantiopures (Schéma 71). Les deux premières étapes de dialkylations pour former XLXXIV-B ont été réalisées en une réaction diastéréosélective grâce au cycle oxazolidine considéré à la fois comme auxiliaire chiral et comme un groupe protecteur de la fonction cétone.

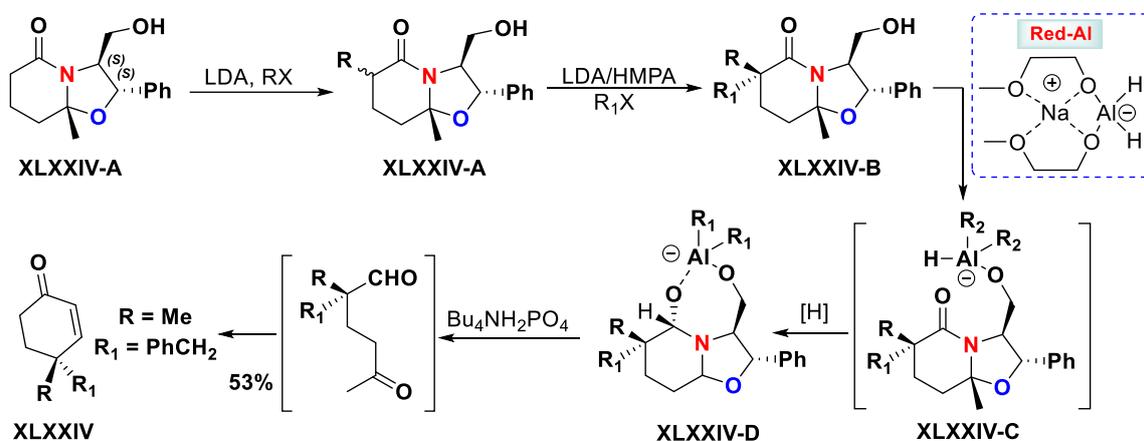


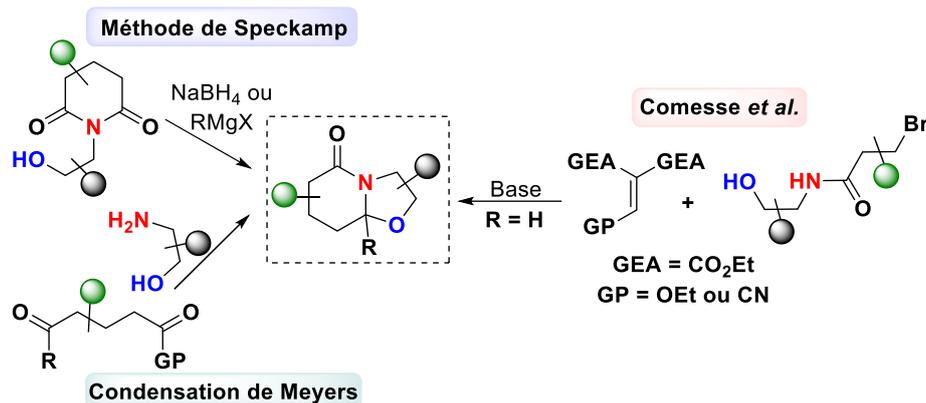
Schéma 71 : Synthèse du dialcyle cyclohexénone chiral

La présence du groupe hydroxyle sur le cycle oxazolidine, a été utilisé avantageusement pour le stéréocontrôle de la réaction de réduction du carbonyl, présent sur le cycle lactamique, en utilisant le Red-AL (bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium) comme agent réducteur.

En conséquence, la réduction est réalisée d'une manière stéréosélective. Concrètement, le premier équivalent de l'hydrure enlève le proton de l'hydroxyle par une simple réaction acide base pour former le complexe XLXXIV-C. Celui-ci en position favorable permet le transfert de son second hydrure à la fonction carbonyle stéréosélectivement. Enfin, l'hydrolyse acide du complexe résultant XLXXIV-C par le phosphate de tétrabutylammonium monobasique ($\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$) a conduit directement à la formation du dialcyle cyclohexénone XLXXIV. Celui-ci est isolé pur avec un rendement global de 53%, en passant par un céto-aldéhyde chiral comme intermédiaire.

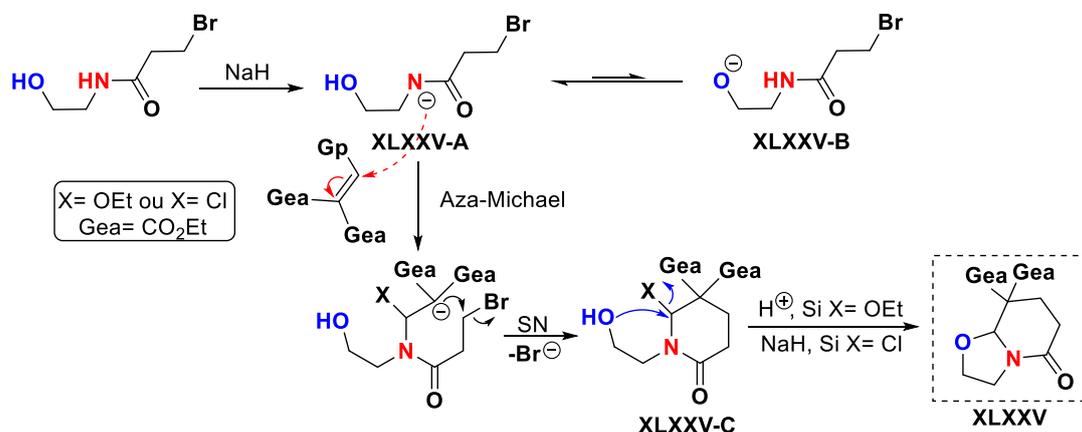
III.2.6.2 Synthèse par un processus tandem

Les mêmes approches synthétiques décrites précédemment sont utilisées pour synthétiser les oxazolidines fusionnées à des δ -lactames telles que la cyclocondensation de Meyers et la méthode de Speckamp (Schéma 72).

Schéma 72 : Les stratégies générales pour synthétiser les δ -lactames oxazolidiniques

Par ailleurs, Comesse et Daïch.¹⁶⁰ ont développé une approche simple et une des plus rapides pour synthétiser les motifs de ce type. Cette nouvelle approche repose sur une séquence tandem de réaction d'aza-Michael et d'une substitution nucléophile intramoléculaire en utilisant des *N*-hydroxyalkyl β -bromoacétamides avec l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle (DEEM) ou l'éthoxyméthylène malonitrile disponibles dans le commerce. Cette méthode peut être appliquée, également, en utilisant des α -bromoacétamides pour accéder aux oxazolidines fusionnées à un γ -lactame.

La route pour accéder donc directement aux bicycliques δ -lactames fonctionnalisés **XLXXV** consiste en une addition-1,4 d'aza-Michael de l'amidate formé **XLXXV-A** qui est en équilibre avec l'alcoolate correspondant **XLXXV-B**. Or, la charge étant plus réactive sur l'azote, l'attaque de celui-ci est ainsi favorisée. Selon les auteurs, deux mécanismes alternatifs sont plausibles (Schéma 73).

Schéma 73 : Mécanisme de formation des δ -lactames oxazolidiniques

En effet, l'attaque nucléophile de l'atome d'azote sur la double liaison est suivie d'une cyclisation intramoléculaire qui est beaucoup plus rapide que la β -élimination du chlorure de sodium (si $X = \text{Cl}$) ou de l'éthanoate de sodium (si $X = \text{OEt}$). La deuxième cyclisation se fait avec

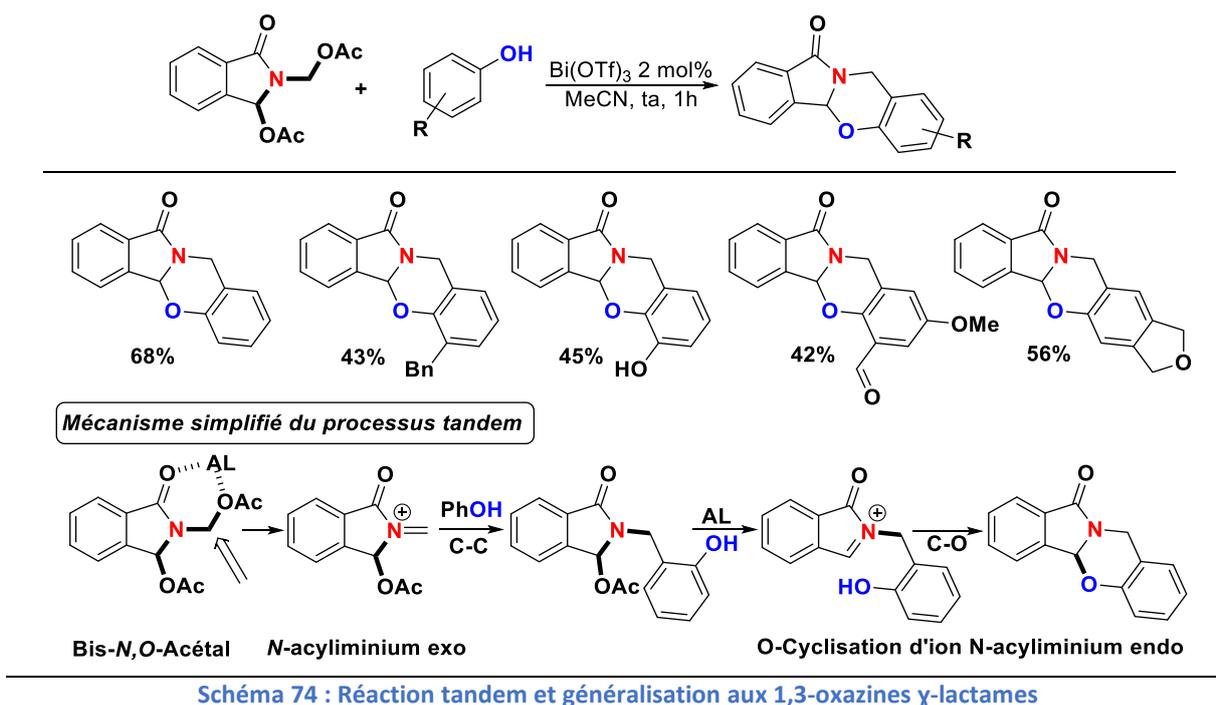
¹⁶⁰ Comesse, S.; Martel, A.; Daïch, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4004.

l'alcool **XLXXV-C** qui attaque la position α de l'azote lactamique. Pour $X = \text{Cl}$, l'attaque se fait directement sans isoler l'alcool **XLXXV-C** puisque le milieu est basique, en revanche, lorsque $X = \text{OEt}$, l'alcool **XLXXV-C** peut être isolé puis est remis en milieu acide pour générer l'ion *N*-acyliminium, qui subit à son tour une oxa-cyclisation pour conduire aux δ -lactames bicycliques attendues. A souligner que des calculs faisant appel aux méthodes des fonctionnelles de la densité (DFT) pour étayer ces mécanismes sont proposés et discutés.

Après avoir présenté largement la synthèse et la réactivité du motif oxazolidine, nous passons à la synthèse des 1,3-oxazines (*N,O*-acétals à 6 chaînons) mais en se contentera uniquement pour des raisons de simplicité de celles qui sont fusionnées au motif isoindolone.

III.2.7 1,3-Oxazines à 6 chaînons fusionnées à l'isoindolone

À part les méthodes de Meyers et de Speckamp, qui pourraient également être appliquées à la synthèse des 1,3-oxazines (*N,O*-acétals à 6 chaînons), notre équipe a développé la préparation des 1,3-oxazines γ -lactames par une réaction tandem au départ de précurseur de bis-ions *N*-acyliminium inédit (**Schéma 74**), le bis-acétoxy γ -lactames endocyclique et exocyclique.¹⁶¹ Ce dernier sont synthétisé en deux étapes à partir du *N*-hydroxyméthylphthalimide commercial par réduction puis acétylation des deux fonctions alcools.



Cette approche pratique et efficace utilise le triflate de bismuth à seulement 2 mol% dans le contexte de la chimie verte. Au bilan on observe une double réaction d' α -amidoalkylation, d'abord intermoléculaire *via* un ion *N*-acyliminium exocyclique pour la formation d'une liaison C-C non réversible. Celle-ci est suivie ensuite par un processus intramoléculaire d'oxa-cyclisation de l'ion *N*-acyliminium endocyclique pour conduire *in fine* selon un processus

¹⁶¹ Aliyenne, A.; Pin, F.; Nimbarte, V. D.; Lawson, A. M.; Comesse, S.; Sanselme, M.; Tognetti, V.; Joubert, L.; Daïch, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3592–3602.

tandem original aux lactames tricycliques contenant la fonction *N,O*-acétal. Dans cette approche inédite, le phénol joue le rôle du nucléophile carboné via le noyau aromatique et d'hétéronucléophile *via* sa fonction hydroxyle.

Ces travaux montrent également qu'au-delà de la généralisation de la séquence 'monotope' à plusieurs phénols substitués, qu'il y a bien une différence de réactivité au sein du bis acétyllactame. En effet, l'ion *N*-acyliminium exocyclique semble se former plus facilement que l'ion *N*-acyliminium endocyclique dans les conditions acides.

Une autre méthode de synthèse élaborée en deux étapes de motifs similaires aux précédents a été décrite récemment par Wu *et al.*¹⁶² (Schéma 75).

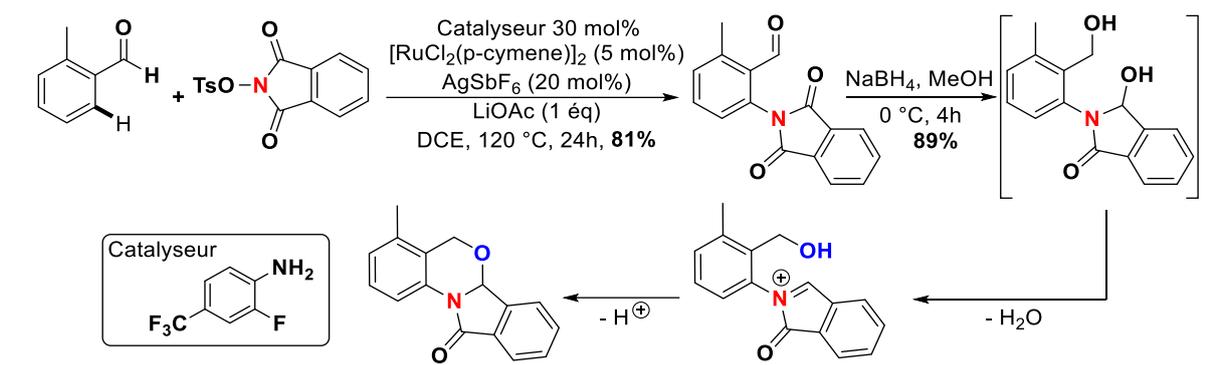


Schéma 75 : Catalyse à ruthénium

La première étape est une ortho imidation intermoléculaire dirigée par C-H activation catalysée au ruthénium (II) [Rh]. L'aniline ajoutée forme transitoirement l'imine avec l'*ortho*-méthylbenzaldéhyde qui jouera ensuite le groupe dirigeant du couplage. La deuxième étape constitue une cyclisation intramoléculaire en utilisant un agent de réduction dans le méthanol. Il y a formation probablement d'un alcool primaire et un α -hydroxy lactame précurseur d'un ion *N*-acyliminium dans le méthanol. Ce dernier fournit dans une ultime étape d'oxa-cyclisation la 1,3-oxazine fusionnée attendue avec un rendement de 89%.

Par ailleurs, sans évoquer en détails des exemples sur la réactivité des 1,3-oxazines (*N,O*-acétals à 6 chaînons, celle-ci est tout à fait semblable à celle des 1,3-oxazolidines. Ils sont également considérés comme précurseurs d'ions *N*-acyliminiums très réactifs en milieu acide.

III.3 Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons évoqué quelques motifs hétérocycliques 1,3-azasoufrés, 1,3-diazoés et 1,3-azaoxygénés de différentes tailles et avec différents degrés d'insaturations. Au-delà de leur abondance dans la nature, leurs synthèses et applications ont été importantes de les rappeler.

La deuxième partie de ce chapitre a été consacrée spécifiquement aux composés 1,3-azaoxygénés acétaliques cycliques et non cycliques. Là aussi, leurs élaborations et applications

¹⁶² Wu, Y.; Liu, N.; Qi, M.; Qiao, H.; Lu, X.; Ma, L.; Zhou, Y.; Zhang, F.-L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3923–3927.

ont été évoquées avec comme références dans certains cas leurs hétérologues azasoufrés acétaliques.

La troisième partie de ce chapitre est de loin la plus proche de nos préoccupations dans le cadre de ce projet de thèse (**Figure 37**). Nous avons exploré quelques généralités sur les différentes utilisations du motif oxazolidine en tant que groupements protecteurs, ligands en synthèse asymétrique et intermédiaires synthétiques importants. Parallèlement à cela, nous avons évoqué quelques exemples de composés naturels ou non naturels portant ces *N,O*-acétals ayant des activités biologiques marquées et/ou prometteuses.

Ensuite, nous nous sommes intéressés à la synthèse et aux différentes réactivités des motifs oxazolidines fusionnés ou non fusionnés, en particulier les *N*-acyles oxazolidines les plus stables mais paradoxalement les moins étudiées. Cette recherche bibliographique nous a montré l'importance de ces motifs en chimie organique et toute la place qu'ils ont déjà et celle qu'ils pourraient en plus en chimie médicinale.

Enfin, les réactivités étudiées dans la littérature étant très limitées, nous proposons, dans le Chapitre 2 de ce manuscrit, d'étudier en détails de nouvelles réactivités de ces systèmes. Une fois réalisée, nous entamerons la fonctionnalisation de certaines plateformes 1,3-acétaliques sur un rationnel avec comme but le ciblage de certains composés ayant des valeurs chimiques et surtout biologiques importantes (**Figure 37**).

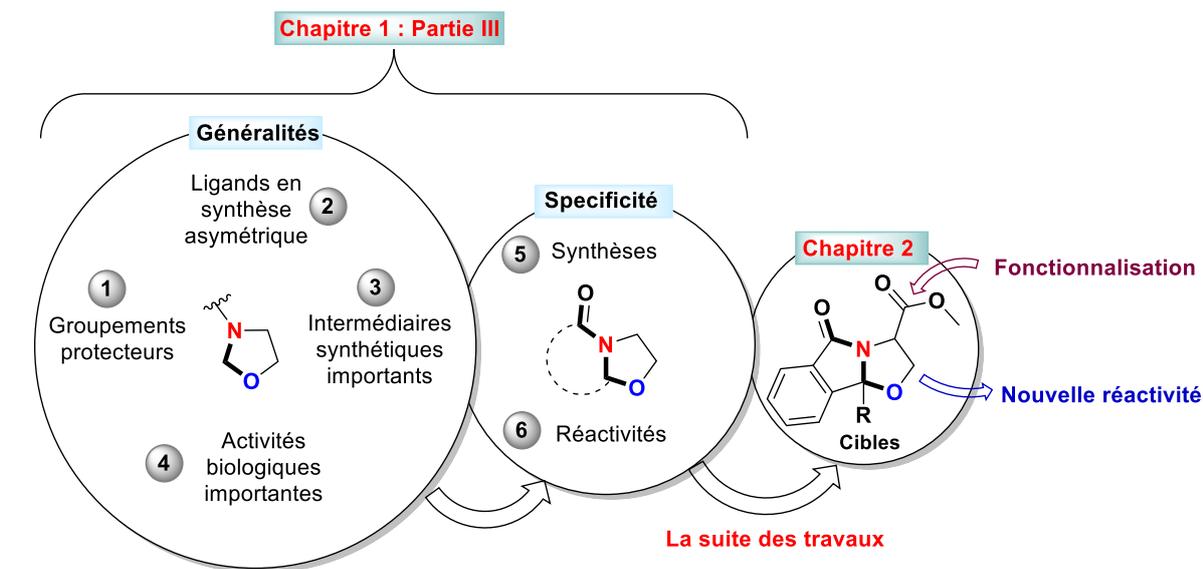


Figure 37 : Récapitulatif de la partie III consacrée aux 1,3-oxazolidines et 1,3-oxazines

Chapitre 2 : Réaction d'amidation, d'amination et d'aza-Michael

I : Réaction d'amidation

L'importance de la formation d'amide est démontrée par la présence du groupe amide dans les produits agrochimiques, polymères et pharmaceutiques.¹⁶³ Spécifiquement, il est présent dans un grand nombre de molécules ayant une activité biologique et à ce titre il est présent dans environ 25 % des médicaments disponibles sur le marché.¹⁶⁴ En conséquence, même si la fonction est connue depuis très longtemps, la formation de la liaison amide est l'une des transformations les plus importantes en synthèse organique moderne. De plus, une étude réalisée en 2016 démontre que la formation de la liaison amide (peptide) est la réaction la plus utilisée en 2014 dans le domaine biologique et dans le développement de médicaments.¹⁶⁵ Compte tenu de cette importance, nous avons choisi de synthétiser une famille de molécules *N,O*-acétaliques I possédant une fonction amide.

Cette réaction, sur ce type de molécules I, n'a pas été décrite dans la littérature à ce jour. Il convient d'ajouter également que les *N,O*-acétals cycliques fusionnés à un lactame I, faisant offices d'objets centraux de ce projet de thèse, possèdent au moins deux sites très réactifs au-delà de la réactivité propre de la fonction ester présente sur ces squelettes. A ce titre, ils sont propices à un clivage, i) en milieu acide du *N,O*-acétal comme évoqué par la travaux d'Allin notamment (Chapitre I)^{156,157} pour générer in situ un ion *N*-acyliminium (IA) et ii) en milieu basique du lactame pour conduire à un amino-acide (IB) comme mentionné dans le Chapitre I également dans le cas des Pénicilles¹³³ et Clavams.¹³⁵

Pendant, la combinaison de la fonction amide avec le motif isoindolone pourrait constituer un système très intéressant en termes de réactivité chimique et d'activité biologique des produits obtenus (Schéma 1).

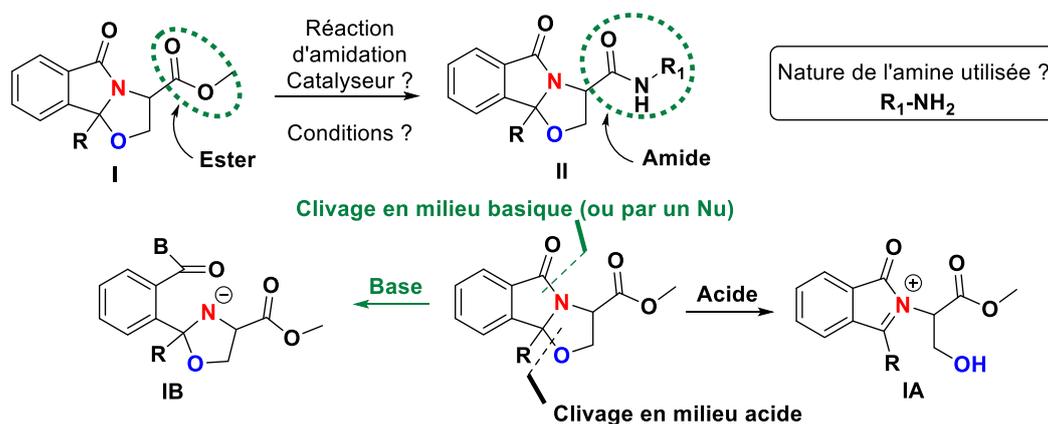


Schéma 1 : Objectif de ce travail

¹⁶³ (a) Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*; Wiley-Interscience: New York, 2000. (b) Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243–2266.

¹⁶⁴ (a) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Selander, N.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2714–2742. (b) Chaudhari, P. S.; Salim, S. D.; Sawant, R. V.; Akamanchi, K. G. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1707–1710.

¹⁶⁵ D. G. Brown, J. Boström, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.

Habituellement, les substrats utilisés pour une réaction d'amidation sont : les acides carboxyliques, les anhydrides, les halogénures d'acyles et les esters. En revanche, l'amidation directe de ces dérivés possède des limitations, telles que, des conditions de réaction difficiles, faible économie d'atomes dans le contexte de procédures éco-compatibles et souvent des difficultés de purification.¹⁶⁶ Ces inconvénients alliés à l'évidente nécessité de sa formation ont favorisé le développement d'un certain nombre d'approches catalytiques de la réaction d'amidation directe avec souvent une recherche d'approches beaucoup plus propres.

Le couplage catalytique des esters avec les amines est une approche donc souhaitable puisque les esters sont généralement plus disponibles dans le commerce et souvent plus économiques que leurs dérivés. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi d'utiliser l'ester comme fonction principale, située en position α de l'azote du cycle oxazolidine. Afin de choisir la méthode et le catalyseur les plus adaptés à notre système polyfonctionnel, nous allons effectuer un court rappel bibliographique des avancées autour de cette réaction.

I.1 État de l'art sur la réaction d'amidation à partir d'un ester

I.1.1 Catalyse par des acides de Lewis

La réaction d'amidation des esters non activés nécessite l'utilisation d'un catalyseur, qui active l'ester et qui le rend la fonction carbonyle plus électrophile.

Le **Tableau 1** recense quelques exemples de réactions catalysées par des acides de Lewis, à base de différents métaux de transitions.



Acide de Lewis	Solvant	Température	Rendement (%)	Références
MgX₂ (50 mol%) ^a	THF	ta	93% < Rdt < 99%	Guo <i>et al.</i> 2001
InI₃ (5 mol%)	Sans solvant	110 - 120 °C	83% < Rdt < 93%	Ranu <i>et al.</i> 2001
Zr(Ot-Bu)₄ (10 mol%)	Toluène	100 °C	7% < Rdt < 99%	Han <i>et al.</i> 2005
DABAL-Me (80 mol%)	Sans solvant	70 - 120 °C	10% < Rdt < 96%	Dubois <i>et al.</i> 2013
La(OTf)₃ (0,05-5 mol%)	Sans solvant	ta - 70 °C	79% < Rdt < 99%	Morimoto <i>et al.</i> 2018
FeCl₃ (15 mol%)	ACN ^b	85 °C	40% < Rdt < 99%	Mkhonazi <i>et al.</i> 2020
ZrCl₄ (5 mol%)	Toluène	110 °C	8% < Rdt < 90%	Homerin <i>et al.</i> 2016
^a X = Cl ou Br.	^b ACN = CH ₃ CN			

Tableau 1 : Acides de Lewis utilisés dans la réaction d'amidation

L'acide de Lewis à base de magnésium (1^{ère} ligne) a été utilisé avec succès pour catalyser des réactions d'amidation sur des diesters aromatiques avec diverses amines primaires et

¹⁶⁶ Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447–2467.

secondaires.¹⁶⁷ De même, les rendements obtenus avec l'iodure d'indium (InI_3 , 2^{ème} ligne) ont été satisfaisants. Cependant, l'utilisation d'un tel acide de Lewis a été efficace sur des esters méthyliques, éthyliques, benzyliques et isopropyliques.¹⁶⁸ Quant au catalyseur $\text{Zr}(t\text{-BuO})_4$ (3^{ème} ligne), il a été testé avec des additifs (tel que le 1-hydroxy-7-azabenzotriazole). Cette méthode a été la plus compatible avec les esters aliphatiques et les amines primaires, secondaires et tertiaires.¹⁶⁹

En 2013, Dubois *et al.*¹⁷⁰ ont décrit l'utilisation du DABAL-Me qui a conduit à un spectre assez large d'amides dans des conditions de micro-ondes. Ainsi, l'utilisation du triflate de lanthane, un acide de Lewis très rare, a abouti à un large scope d'amides dans des conditions sans solvant à partir d'esters éthyliques.¹⁷¹

Dans un travail dédié à cette transformation, l'amidation directe des esters catalysée par le chlorure de fer dans des conditions propres a été explorée (FeCl_3 , 6^{ème} ligne).¹⁷² La réaction est menée sans solvant et s'avère être compatible avec de larges gammes d'amine et d'ester. Les amides désirés formés dans des temps de réaction courts ont été isolés avec des rendements bons à excellents à avec une charge catalytique seulement de 15 mol%.

Enfin, le chlorure de zirconium (ZrCl_4 , 7^{ème} ligne), un autre acide de Lewis considéré comme éco-compatible en plus d'être peu onéreux, a été utilisé avec succès sur l'ester méthylique de l'acide pyroglutamique pour conduire 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.¹⁷³

I.1.2 Catalyse par des bases

Des réactions catalysées par des bases organiques ou minérales sont présentées dans le **Schéma 2**. Les conditions réactionnelles sans solvant à 75 °C ont été explorées par Sabot *et al.*¹⁷⁴ en utilisant une base organique, la triazabicyclodécène (TBD). L'ester méthylique, isopropylique et benzylique ont été utilisés avec des amines primaires et secondaires, pour donner les amides correspondants avec de bons rendements.

En outre, le méthylate de sodium (MeONa), une base minérale, a été décrite comme agent d'amidation par Ohshima *et al.*¹⁷⁵ Cette méthode a permis l'accès à 23 amides avec des

¹⁶⁷ Guo, Z.; Dowdy, E. D.; Li, W.-S.; Polniaszek, R.; Delaney, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1843–1845.

¹⁶⁸ Ranu, B. C; Dutta, P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 297-301.

¹⁶⁹ Han, C.; Lee, J. P.; Lobkovsky, E.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10039–10044.

¹⁷⁰ Dubois, N.; Glynn, D.; McInally, T.; Rhodes, B.; Woodward, S.; Irvine, D. J.; Dodds, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9890-9897.

¹⁷¹ Morimoto, H.; Fujiwara, R.; Shimizu, Y.; Morisaki, K.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2018–2021.

¹⁷² Mkhonazi, B. D.; Shandu, M.; Tshinavhe, R.; Sandile Simelane, B.; Moshapo, P. T. *Molecules* **2020**, *25*, 1040; DOI: [10.3390/molecules25051040](https://doi.org/10.3390/molecules25051040)

¹⁷³ Homerin, G.; Baudalet, D.; Dufrénoy, P.; Rigo, B.; Lipka, E.; Dezitter, X.; Furman, C.; Millet, R.; Ghinet, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1165–1170.

¹⁷⁴ Sabot, C.; Kumar, K. A.; Meunier, S.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 3863–3866.

¹⁷⁵ Ohshima, T.; Hayashi, Y.; Agura, K.; Fujii, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5434–5436.

rendements très faibles à excellents allant de 7 à 99 %. Il est à noter que les pKa des deux bases employées sont proches et ils sont compris entre 15 et 16 (**Schéma 2**).

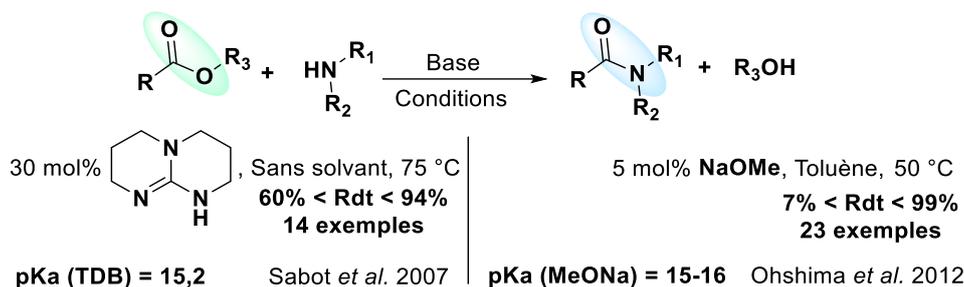


Schéma 2 : Exemples de catalyse basique minérale et organique

Pour résumer, la réaction d'amidation dans la littérature est très large, nous avons limité notre recherche aux quelques réactions qui nous ont parues intéressantes, celles catalysées par des acides de Lewis et par des bases organiques et minérales.

Afin de pouvoir choisir la méthode compatible avec notre substrat modèle, nous avons tout d'abord synthétisé notre matière première en suivant la cyclocondensation de Meyers.

I.2 Synthèse de la matière première via la cyclocondensation de Meyers

La synthèse de la matière première (*N,O*-acétal cyclique fonctionnalisé **3**) a été réalisée par une cyclocondensation de l'acide 2-acétyl benzoïque **1** et le (*R*)-sérinate de méthyle **2a** (sous forme de chlorhydrate) commerciaux (**Schéma 3**).

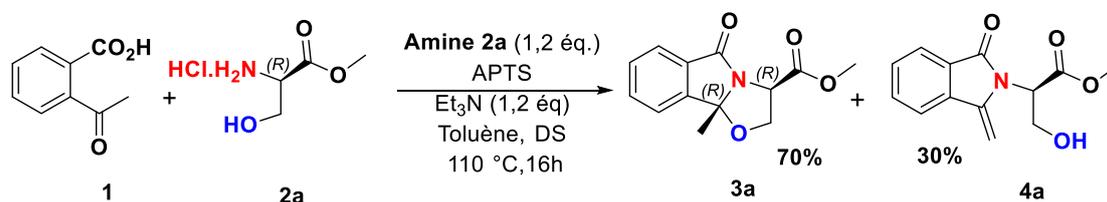


Schéma 3 : Synthèse du produit de départ 3

Les conditions réactionnelles optimales obtenues après un large screening sont l'utilisation de l'acide *para*-toluène sulfonique (APTS) en tant que catalyseur avec l'ajout de la triéthylamine en un léger excès, en chauffant dans le toluène sous conditions azéotropiques. Les quantités d'APTS et de base ont été optimisées et sont présentées dans le **Tableau 2**.

Entr\u00e9e	APTS	Et ₃ N (\u00e9q)	Conversion	Rdt de 3a (%)	Rdt de 4a (%)
1	0 mol%	1,2 \u00e9q	Faible	<<10	<<10
2	10 mol%	0 \u00e9q	Faible	<<10	<<10
3	10 mol%	1,2 \u00e9q	Totale	50%	40%
4	20 mol%	1,2 \u00e9q	Totale	70%	30%
5	30 mol%	1,2 \u00e9q	Totale	69%	30%

Tableau 2 : Optimisation de la quantit\u00e9 d'APTS et de tri\u00e9thylamine

On constate qu'en milieu basique, sans l'utilisation d'une quantité catalytique d'APTS, la conversion a été très faible (entrée 1). Le même résultat a été obtenu sans l'utilisation de la base mais en présence de 10 mol% de l'APTS (entrée 2). Par contre, avec 10 mol% d'APTS ET 1,2 éq de Et₃N, le produit **3a** a été obtenu avec un rendement de 50%, accompagné du produit **4a** avec un rendement de 40% (entrée 3). L'augmentation de la quantité d'APTS à 20 mol% (entrée 4) a permis l'amélioration du rendement pour former le produit tricyclique désiré **3a** (70%), accompagné là aussi de **4a**, mais cette fois-ci avec rendement de 30%. L'augmentation de la quantité utilisée en APTS à 30 mol% n'a pas abouti à aucun changement aussi bien du rendement en produit désiré **3a** que le rendement global de la réaction reste inchangé (69%).

Afin de mieux comprendre le déroulement de la réaction et le rôle de l'APTS, un mécanisme général tenant compte de cette transformation a été proposé pour différents types de substituants R. Il est important de noter que cette méthode est d'autant plus intéressante puisqu'elle est diastéréosélective (**Schéma 4**).

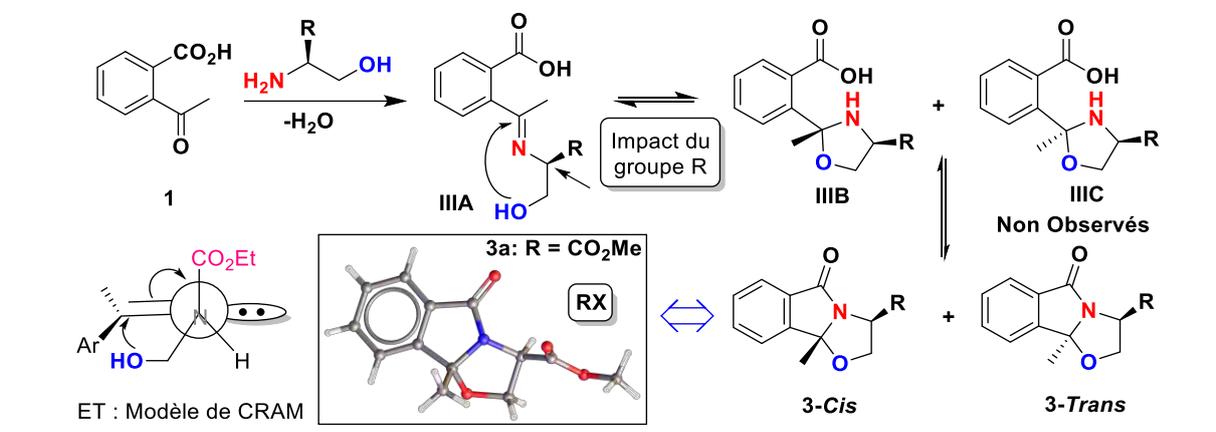


Schéma 4 : Mécanisme proposé pour la formation du produit 3

Tout d'abord, la triéthylamine libère le (*R*)-sérinate de méthyle de son sel par réaction acide base, ce qui rend le doublet de l'azote de l'amine plus réactif. L'imine **III A** est formée ensuite par condensation de la fonction amine avec le carbonyle de la fonction cétone. La fonction alcool à son tour attaque le carbone électrophile de l'imine pour former le cycle oxazolidine. Celui-ci peut être sous deux formes diastéréoisomères **III B** et **III C**, pouvant être en équilibre. Enfin, cycle γ -lactame est obtenu par couplage peptidique classique entre la fonction amine de l'oxazolidine et l'acide carboxylique pour former in fine le *N,O*-acétal lactamique cyclique **3** isolé sous une seule forme diastéréoisomère comme attesté par le cloché RX du produit **3a** (**Schéma 4**).

Considérant le fait qu'on obtient uniquement le diastéréoisomère **3-Cis**, la diastéréosélectivité de la réaction peut être expliquée au niveau de la transformation de l'intermédiaire **III A** en **III B** et/ou **III C**. L'attaque majoritaire de l'alcool sur l'imine peut se faire probablement selon le modèle de CRAM rendant l'attaque de l'alcool plus favorable de la face moins encombrée opposée au groupe R (ester éthylique dans ce cas). Ce raisonnement peut expliquer la non formation de **III C** et donc l'*N,O*-acétal lactamique cyclique **3-Trans**.

Quant à la formation du produit secondaire, l'énamide **4**, il peut être expliqué par deux mécanismes possibles. Le premier passe par la formation de l'imine intermédiaire **IIIA** qui se tautomérise en sa forme énamine (intermédiaire **IIID**) qui se cyclise ensuite pour former le cycle lactamique par couplage peptidique après perte d'une molécule d'eau (**Schéma 5**). La double liaison de la fonction énamide du produit **4** est en conjugaison avec le groupement phényle de l'isoindolone par un effet mésomère donneur ce qui rend ce produit stable et donc difficile à empêcher sa formation.

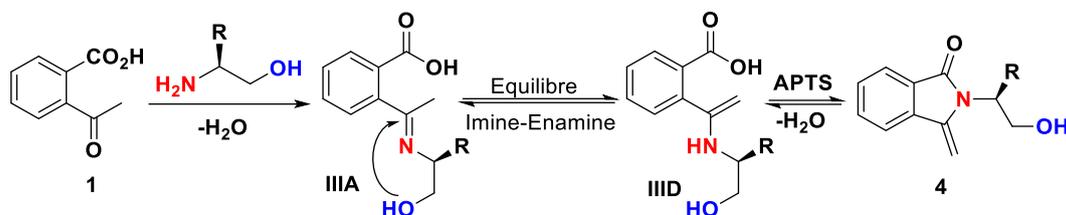


Schéma 5 : Premier mécanisme proposé pour la formation de l'énamide 4

La deuxième proposition mécanistique, est la formation de l'énamide **4** à partir de l'oxazolidine fusionnée cyclique elle-même **3**. Le cycle oxazolidine est fragile en milieu acide comme évoqué dans le chapitre précédent. L'oxygène a tendance à déprotoner l'acide pour former l'intermédiaire **IIIE**, qui à son tour, génère l'ion *N*-acyliminium **IIIF**. Celui-ci par une déprotonation génère ultimement l'énamide **4** (**Schéma 6**).

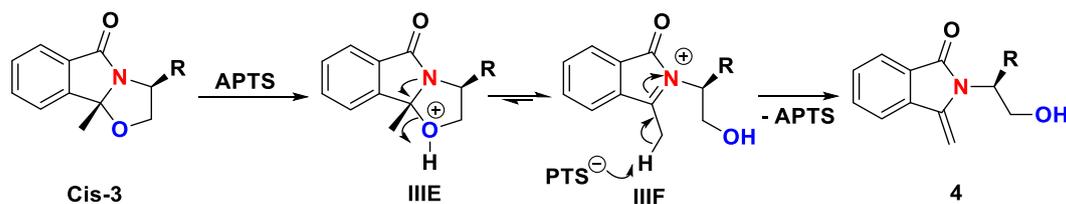


Schéma 6 : Deuxième mécanisme proposé pour la formation de l'énamide 4

Afin de mieux comprendre si ce mécanisme est possible, nous avons testé la transformation du produit **3a** ($R = \text{CO}_2\text{Me}$) en présence d'APS seul. La réaction au départ du *N,O*-acétal **3a** a donné une conversion de 50% de celui-ci en énamide **4a**. La même réaction a été testée mais à cette fois-ci au départ de l'énamide **4a** et à son tour elle a donné une conversion en **3a** aussi de 50%. Ceci montre que les deux produits **3a** et **4a** sont en équilibre en milieu acide. Quant à la quantité d'APS, elle est le facteur qui permet réguler relativement le rapport entre le produit cyclique **3** et l'énamide **4** (**Schéma 7**).

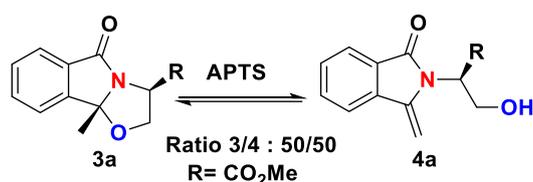


Schéma 7 : Équilibre réactionnel entre le produit 3a et 4a

Le mécanisme pour la transformation de l'énamide **4** en oxazolidine **3** commence par la formation de l'ion *N*-acyliminium **IIIF** par un protonation de la double liaison avec l'APS

(Schéma 8). Compte tenu de l'électrophilie du carbone de la fonction iminium, l'alcool attaque ce dernier pour recycler et former l'intermédiaire III E. La déprotonation de la fonction alcool, avec la base conjuguée, de l'APTS régénère le cycle oxazolidine 3.

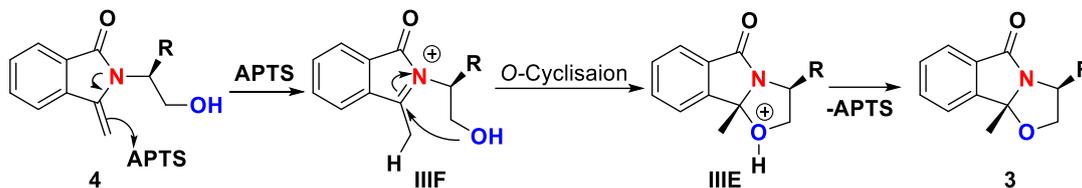


Schéma 8 : Mécanisme proposé pour la transformation du produit 4 en produit 3

Nous avons choisi de continuer dans ces conditions réactionnelles, même si le sous-produit 4, l'énamide-alcool ouvert, est toujours présent. Cependant ce dernier pourra nous intéresser dans la suite du projet.

I.3 Étude de la réactivité de la fonction ester sur le motif oxazoloindole

I.3.1 Premier essai de la réaction d'amidation : Sans l'utilisation d'un catalyseur

Inspiré par les travaux effectués au sein de notre laboratoire par Danton *et al.*¹⁷⁶ sur la réaction d'amidation de la fonction ester du produit thiazolidinoindole (série soufré, Schéma 9), les amides issus de cette réaction (20 exemples au total) ont été testés sur l'inhibition de la farnesyltransférase (FTase), et ont également montré une très bonne activité de l'ordre du nanomolaire (nM) dans certains cas. Les deux exemples les plus actifs avec un IC_{50} , respectivement, de 2,73 et 4,34 nM sont rappelés aussi.

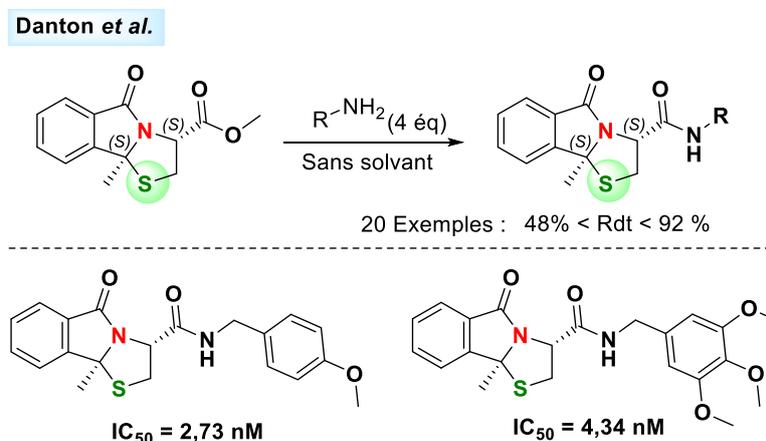


Schéma 9 : Réaction d'amidation de la série soufre et exemples des produits inhibiteurs de la FTase

Nous avons choisi pour notre part d'explorer dans un premier temps, l'ester de l'oxazolidinoindole (série oxygénée) dans les mêmes conditions utilisées par Danton et rappelées plus haut. Notre but, dans un second temps, est de comparer la réactivité chimique et biologique de notre série oxygénée à celle du soufre.

¹⁷⁶ Danton, F.; Othman, M.; Lawson, A. M.; Farce, A.; Lipka-Belloli, E.; Ghinet, A.; Moncol, J.; Dubois, J.; Daïch, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, Soumise.

Nous avons testé tout d'abord la réaction d'amidation dans l'acétonitrile, mais la conversion a été très faible. C'est pourquoi, nous avons envisagé de faire la réaction sans solvant, avec un excès de benzylamine pour augmenter la solubilité du produit de départ à température ambiante.

Dans ces conditions, la réactivité du produit **3a** avec des benzylamines a été différente de celle de la série soufrée. L'amide de l'oxazolidine **5** désiré a été obtenu majoritairement accompagné d'un sous-produit **6** minoritaire identifié comme un composé qui appartient à la famille *N,N*-aminal. Des benzylamines ont été testées en premier lieu, et les principaux résultats de ce premier essai sont regroupés dans le **Schéma 10**. Nous avons remarqué que cette réactivité particulière dépend fortement de l'effet électronique des substituants de la benzylamine utilisée. Ces substituants possèdent des effets mésomères électroattracteurs ou électrodonneurs.

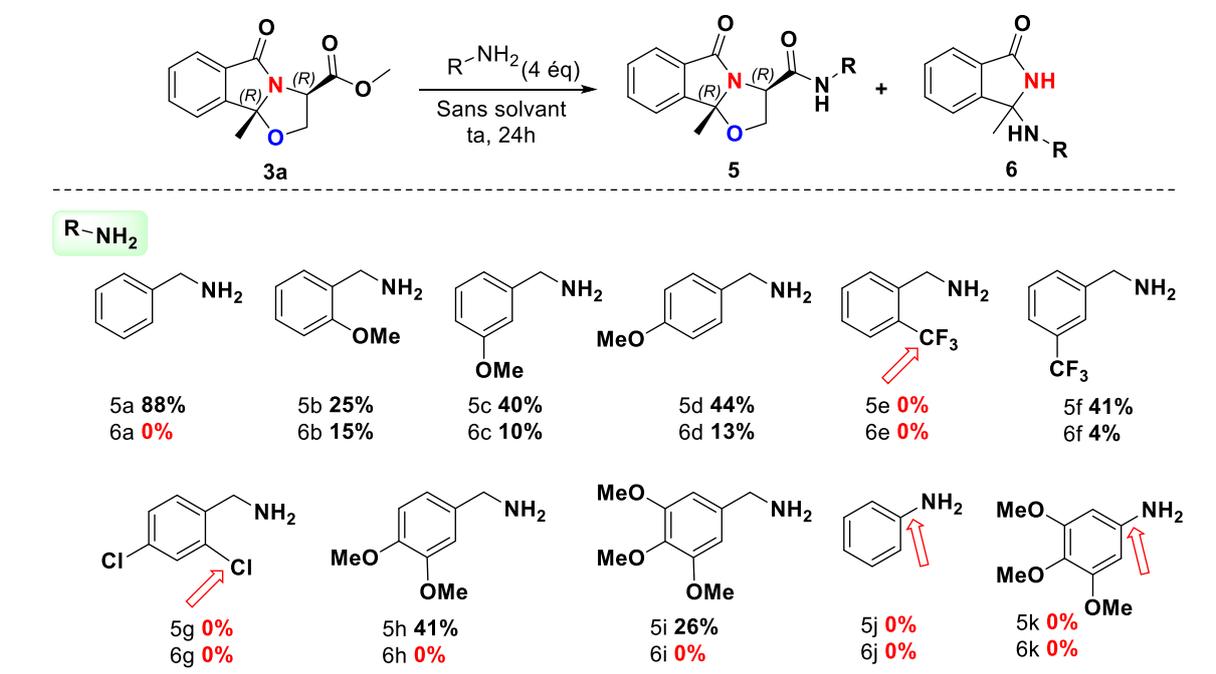


Schéma 10 : Premier essai conduisant à la formation de deux produits 5 et 6

On observe la formation du produit **5** sélectivement, dans le cas de la benzylamine non substituée (**5a**), la diméthoxybenzylamine (**5h**) et la triméthoxybenzylamine (**5i**) avec des rendements allant de 26% à 88%. Dans ces trois cas, la formation du produit **6** n'a pas été observé. En revanche, dans le cas des benzylamines monosubstituées avec le méthoxy, comme un groupement électrodonneur dans différentes positions (**5b**, **5c**, **5d**), l'amide **5** a été obtenu avec des rendements moyens de 25% à 44%, accompagnés de *N,N*-aminal **6**, avec des rendements de 10% à 15%. On peut cependant noter que le caractère électrodonneur n'empêche pas la formation du produit **6**, pourtant dans le cas des amides **5h** et **5i**, le produit **6** n'a pas été observé. La seule explication à cette particularité, est l'encombrement stérique effectué par les groupements méthoxy sur le noyau phényle, évitant ainsi la formation du sous-produit **6**.

Dans le cas des benzylamines substituées par un groupement électroattracteur (trifluorométhyle, **5e** et **5f**), celle avec en position ortho le trifluorométhyle **5e** n'a pas conduit curieusement à aucun produit même après un chauffage prolongé. Par contre, celle le trifluorométhyle en position méta a abouti à la formation de l'amide **5f** avec un rendement de 41% et du produit **6f** avec un rendement de 4%. De même, dans le cas de la benzylamine disubstituée par le groupement chlore en positions ortho et para (**5g**), la réaction n'a pas eu lieu à l'amide attendu. Les explications et ces deux résultats obtenus semblent à priori conformes aux effets stériques des substituants (effet -I ou -M) même si la réaction en série soufrée avait conduit aux amides recherchés près 14 jours de réaction dans les deux cas,¹⁷⁶ ce qui rend la conclusion difficile à faire dans ce cas.

Par ailleurs, étant limité à la série des benzylamines, on peut supposer que nous sommes dans le cas d'amines suffisamment nucléophiles. En effet, la réaction effectuée avec l'aniline et la triméthoxyaniline n'a pas conduit aux amides correspondants **5i** et **5k** attendus. Dans ce cas, on retrouve uniquement le réactif de départ qui n'a pas réagi au bout de 24h de réaction.

Enfin, il faut noter que les sous-produits *N,N*-aminals **6** ne sont pas très stables, de plus ils co-éluent avec les amides voulus **5** lors de purification par la chromatographie sur colonne, et nous avons eu des difficultés à tous les isoler et les caractériser.

1.3.1.1 Mécanisme proposé pour la formation des amides **5** et les *N,N*-aminals **6**

Le mécanisme de la réaction d'amidation constitue une simple addition nucléophile de l'amine suivie d'une élimination d'une molécule de méthanol dans le milieu.

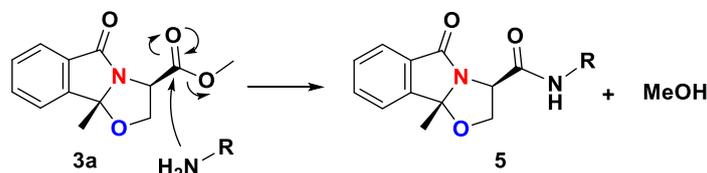


Schéma 11 : Mécanisme de la réaction d'amidation pour former les amides attendus **5**

Par ailleurs, le mécanisme pour former le produit **6** n'a pas encore très clair. Or, sachant qu'il existe plusieurs sites électrophiles sur notre substrat de départ malgré l'absence d'un acide de Lewis générateur d'un ion *N*-acyliminium, le carbone central de la fonction *N,O*-acétal reste électrophile (position angulaire). Ceci est dû à la polarisation de la liaison C-O, montrant ainsi sa fragilité en présence d'un excès de nucléophile fort. Sur cette base, la première étape consiste en une attaque de l'amine sur la position angulaire conduisant à l'ouverture du cycle oxazolidine et à la formation d'un intermédiaire polyfonctionnel **A** (Schéma 12).

En une deuxième étape, l'alcool s'additionne sur le carbone portant la fonction ester, pour libérer l'ester oxirane **7**. Ce dernier n'a pas été isolé directement ni un éventuel dérivé qui pourrait être issu de sa dégradation plutôt favorable dans les conditions réactionnelles. Il faut mentionner que cette proposition reste toujours une hypothèse et que la formation de l'oxirane **7** reste toujours d'actualité pour nous. En se basant sur la littérature, cette réactivité du cycle oxazolidine a été observée, très rarement, et est donc n'est pas tout à fait nouvelle.

En effet, la formation de type d'oxirane a été décrite par Xu et al.¹¹⁰ et sera présentée dans le premier chapitre (partie III, page 55).

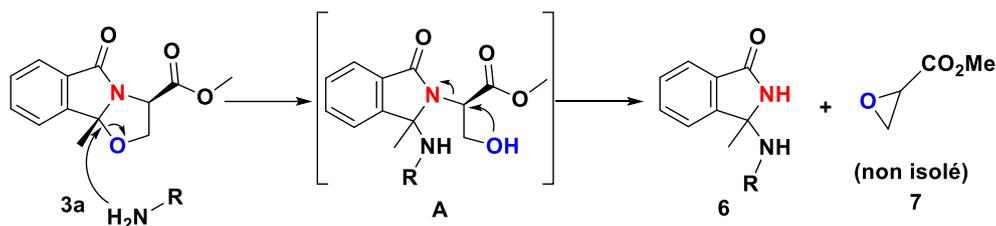


Schéma 12 : Mécanisme proposé pour la formation de produit 6

Les rendements des amides obtenus dans ce premier essai n'ont donc pas été satisfaisants marquant à aussi une différence importante entre les séries soufrée et oxygénée au désavantage de cette dernière. Afin d'apporter de la diversité à la réaction, nous avons essayé d'autres conditions. En se basant sur des premiers 'screenings', nous avons visé l'utilisation d'un acide de Lewis dans le but premier est l'activation de la fonction ester, la rendre plus électrophile, et favoriser ainsi la formation des fonctions amides.

I.3.2 Deuxième essai de la réaction d'amidation : Avec l'utilisation d'un catalyseur

Compte tenu du fait que le tétrachlorure de zirconium n'est pas cher et qu'il est un catalyseur vert, il a été choisi pour catalyser la réaction dans ce deuxième essai. Dans ce cas, une benzylamine enrichie avec le groupement méthoxy en position par a été utilisée comme amine modèle. Après ajout de $ZrCl_4$ en quantité catalytique (10 mol%) il a été nécessaire de chauffer la réaction à 100 °C pendant 3 jours. A notre grande surprise, l'amide attendu **5d** a été formé un rendement de 26% accompagné du produit *N,N*-aminal **8d** avec un rendement de 19%. Le faible rendement général a été très faible à cause probablement d'un chauffage de la réaction longtemps (Schéma 13).

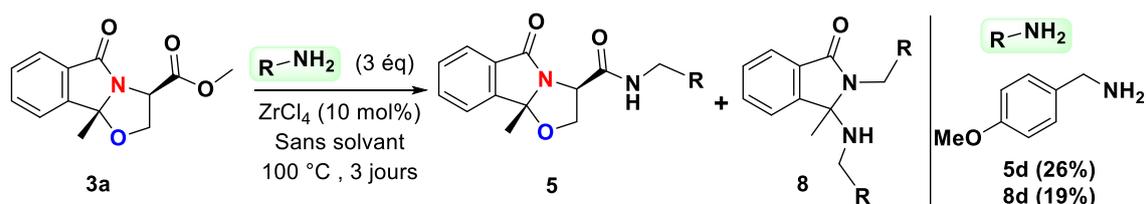
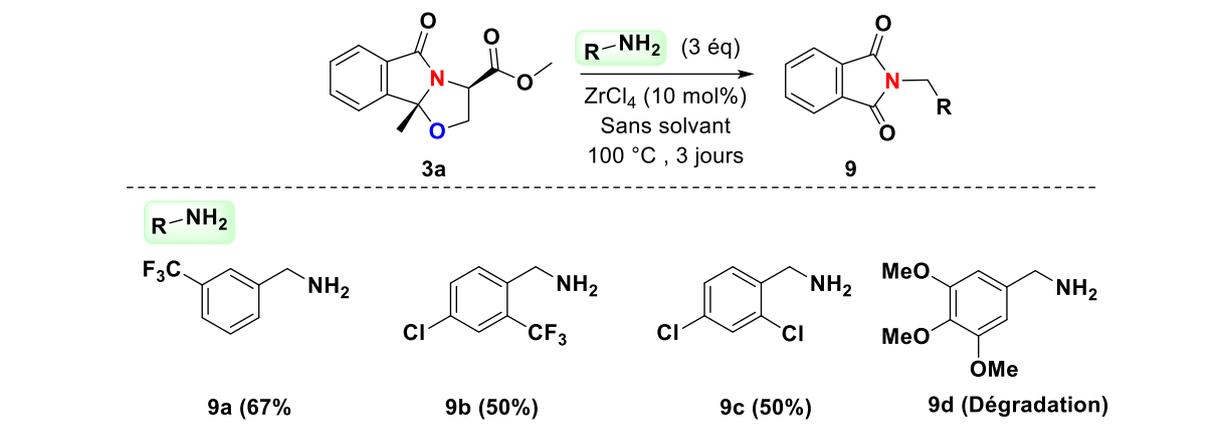


Schéma 13 : Deuxième essai conduisant à la formation des produits 5 et 8

L'importance de cette nouvelle réactivité, considérée comme très particulière, nous a incité à recherché plus loin. Tout d'abord, pour mieux comprendre si cette réactivité est influencée par la force de nucléophilie de la benzylamine, nous avons relancé la réaction en utilisant les mêmes conditions, mais avec la benzylamine (appauvrie en électrons par rapport à l'amine modèle). La réaction a été suivie par RMN, et après 30h chauffage à 100 °C, nous avons trouvé sur le spectre brut, que le produit de départ a totalement réagi et le produit **8** a été formé, accompagné de l'amide **5**. Le brut réactionnel n'a pas été tout à fait clair puisque plusieurs sous-produits ont également été formés et par conséquent le brut n'a pas été totalement exploité.

Notre but, pour comprendre le mécanisme de la réaction, est de voir si l'amide **5** va se convertir en produit *N,N*-aminal **8**. Pour cela, sans isoler les produits, nous avons rajouté 10 mol% de $ZrCl_4$ à la réaction, et continué le chauffage pour pouvoir former sélectivement le produit **8**. Au fur et à mesure du chauffage, le suivi par RMN nous indique l'apparition d'un nouveau produit, qui a été formé complètement après 3 jours de chauffage. Après isolement et caractérisation de ce produit, à notre grande surprise, c'était le phthalimide **9** (Schéma 14).



Cette réaction inédite a été testée avec trois benzylamines substituées par des groupements à effets électroattracteurs pour obtenir des rendements de 50% et 67% (**9a**, **9b**, **9c**). Afin de vérifier si cette réactivité est limitée à ces benzylamines, avec 3 substituants méthoxy (aromatique très enrichi), le produit se dégrade totalement.

Compte tenu de ces réactions qui s'embent reproductibles, des mécanismes plausibles pour la formation des produits **8** et **9** au départ de **3** par action d'amines de type benzylique seront proposés dans la suite. La présence de l'acide de Lewis, met en exergue la réactivité d'un troisième site électrophile qui est le carbonyle de la fonction amide. Donc, au total, on a trois sites électrophiles. En comparant avec la série de thiazolidine, cette dernière contient un seul site électrophile, puisque ces transformations n'ont pas été observées en présence d'un acide de Lewis à part celle de la réaction de l'amidation (Figure 1).

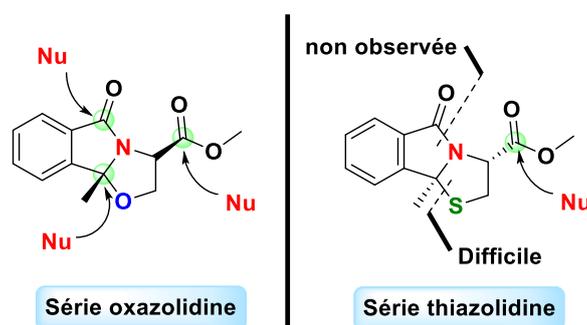
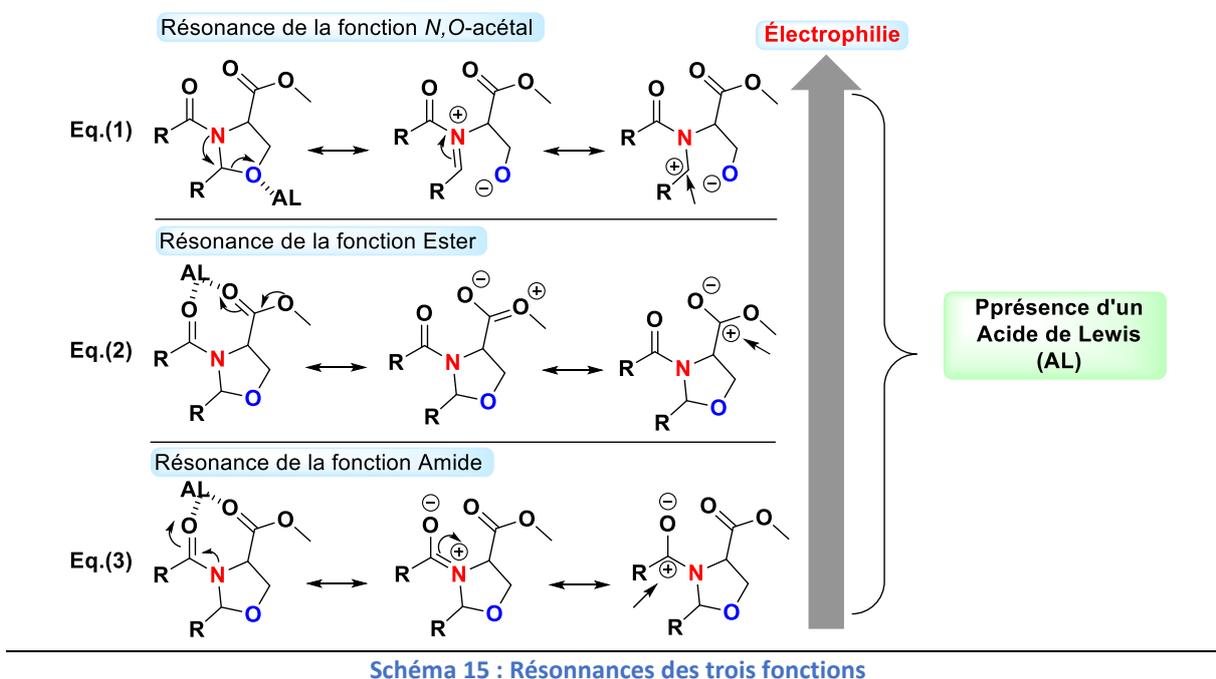


Figure 1 : Comparaison des réactivités de la série oxazolidine et de la série thiazolidine

Un mécanisme plausible général tenant compte de la formation de ces différents produits est proposé. Le point d'ancrage premier semble dépendre du site d'activation favorisé en

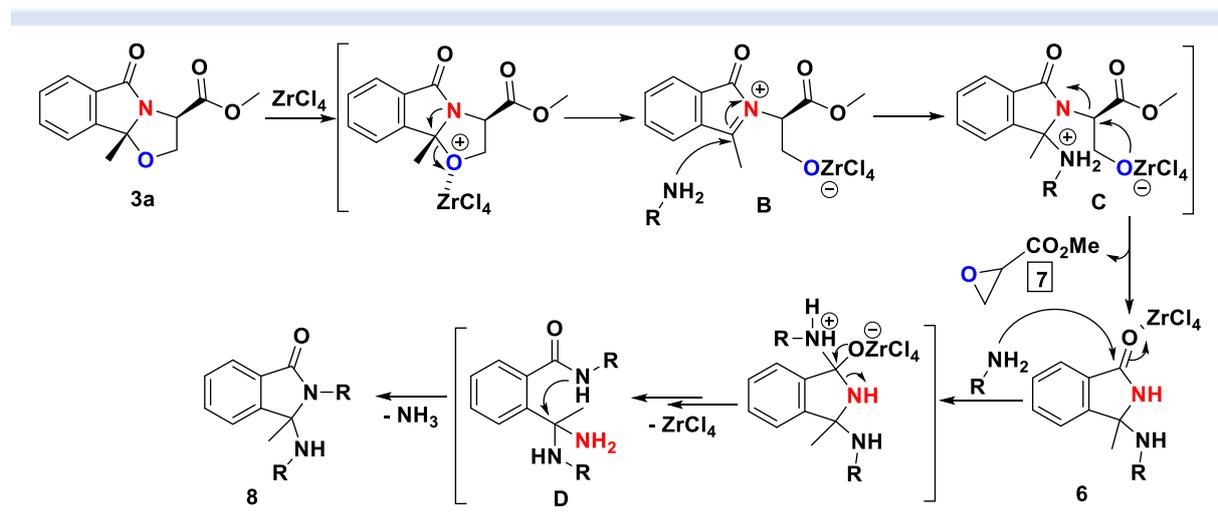
présence d'un acide de Lewis. Nous présentons dans un premier temps la résonance des trois fonctions dans le **Schéma 15** suite à l'activation par l'acide de Lewis. En comparant les dernières formes de résonances, la fonction *N,O*-acétalique est considérée être plus électrophile que la fonction ester, qui est à son tour plus électrophile que la fonction amide en présence d'un acide de Lewis.

Selon la résonance de la fonction ester, une charge négative est présente sur l'oxygène adjacent à la charge positive, cette charge négative exerce un effet électrodonneur inductif, ce qui affaiblit l'électrophilie de la charge positive. Ceci n'est pas présent dans le cas du *N,O*-acétal (**Eq.(1)**), ce qui la rend plus électrophile. En comparant la fonction ester à la fonction amide, la seule différence est la présence d'un atome d'azote en lieu est place de l'oxygène. L'atome d'oxygène exerce un effet électroattracteur inductif sur la charge positive, ce qui résulte à une électrophilie plus forte dans le cas de l'ester (**Eq.(2)**).



1.3.2.1 Mécanisme proposé pour la formation du produit 8

La formation du produit **8** nécessitant au moins deux équivalents d'amines au minimum peut être expliquée par le mécanisme proposé ci-dessous. La première étape est la génération de l'ion *N*-acyliminium (intermédiaire **B**), issu de l'activation de l'oxygène acétalique avec l'acide de Lewis. L'attaque du premier équivalent de l'amine se fait tout d'abord sur une α -aza-amidoalkylation de l'ion *N*-acyliminium pour former l'intermédiaire **C** suivi d'une éliminer l'oxirane ester **7**, comme évoqué précédemment, et donne **6**. L'attaque du deuxième équivalent de l'amine se fait par une transamidation sur le carbonyle de la fonction amide, conduisant ainsi à l'ouverture du cycle lactamique d'abord et à la formation de l'intermédiaire **D**. Le chauffage à 100 °C de ce dernier favorise l'élimination instantanée de l'ammoniac pour former le produit *N,N*-aminal **8** (**Schéma 16**).


 Schéma 16 : Mécanisme proposé pour former le produit *N,N*-aminal **8**

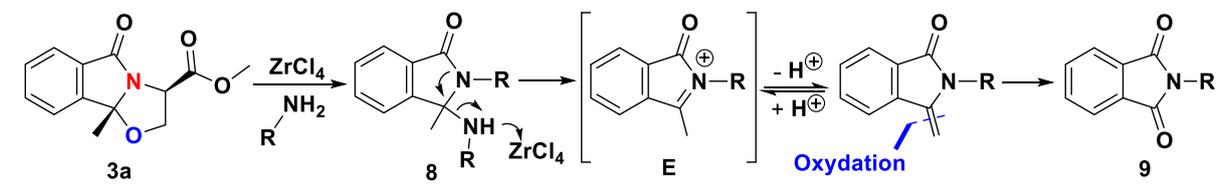
A ajouter qu'il n'a pas été possible ni d'isoler ou observer en RMN, l'oxirane ester **7**. En prenant en considération que nous travaillons en milieu acide avec de hautes températures, l'oxirane se dégrade vraisemblablement dans ces conditions ou bien précipite suite à une complexation avec les sels de zirconium se trouvant dans le milieu réactionnel.

Si on part du fait que l'amide **5**, formé dans le milieu, se transforme en produit *N,N*-aminal **8**, le mécanisme proposé dans le [Schéma 16](#) peut aussi être effectué en commençant par l'amide **5** et non pas par l'ester. En revanche, nous n'avons pas testé sur le plan pratique la transformation de l'amide **5** directement en produit **8**.

1.3.2.2 Mécanisme proposé pour la formation du produit **9**

La transformation de l'ester **3a** en phtalimide **9** est une nouvelle réactivité inédite. En se basant sur tout ce qu'on a discuté précédemment, un mécanisme plausible est proposé. Le *N,N*-aminal **8** préalablement formé, est instabilité en milieu est acide, et sa transformation en ion *N*-acyliminium correspondant est possible (intermédiaire **E** stable). Une déprotonation de celui-ci peut conduire à l'énamidone qui sera par la suite oxydé au niveau de sa fonction éthylène pour former le phtalimide **9** ([Schéma 17](#)).

L'atome d'oxygène apporté pendant l'étape d'oxydation est relié à la présence d'eau dans le milieu. Bien que nous travaillons dans un milieu anhydre, nous soupçonnons que la présence d'eau provient du tétrachlorure de zirconium.


 Schéma 17 : Mécanisme proposé pour former le produit **9**

Afin d'expliquer la formation du phtalimide **9**, $ZrCl_4$ semble être une piste de réflexion puisqu'en présence d'humidité il peut générer le chlorure de zirconyle $ZrOCl_2$ qui sera

probablement sera à l'origine de cette oxydation. Ce réactif, $ZrOCl_2$, est toujours présent sous sa forme octahydraté $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$.¹⁷⁷ Dans la littérature, ce catalyseur, grâce à ses molécules d'eau, accélère les réactions et les rends plus efficaces.¹⁷⁸

Bien qu'il n'y ait eu que 3 exemples de phtalimides synthétisés, cette approche est sans doute à ajouter à l'arsenal classique pour la synthèse de ces imides. Elle se fait en uniquement 2 étapes et employant des substrats considérés comme verts et peu coûteux ce qui la placera sans doute en platon de tête. C'est à ce titre que des études approfondies dédiées à sa génération vont être entreprises prochainement.

À la lumière des résultats déjà obtenu et étant donné que notre but dans cette partie de ce chapitre reste toujours d'obtenir sélectivement les amides désirés, nous avons envisagé un troisième essai. Ce dernier essai nous a mené à la formation des amides désirés sans la présence des autres sous-produits.

I.3.3 Troisième essai de la réaction d'amidation

Les paramètres qui orientent la réaction vers la formation des sous-produits sont : la durée du chauffage, la quantité du catalyseur, sans oublier la quantité de l'amine utilisée. Il nous semble logique, alors, de ne pas chauffer longtemps et de diminuer la quantité du catalyseur et de l'amine (**Schéma 18**).

Afin de trouver des conditions opératoires optimales permettant d'éviter la formation des composés secondaires et en se basant sur les essais précédents, les conditions idéales pour cette réaction semblent être l'utilisation de deux équivalents de l'amine, 10 mol% de $ZrCl_4$ comme catalyseur, en chauffant à 100 °C pour une durée de 18 heures sans l'utilisation d'un solvant.

Dans ces conditions bien mesurées, on observe des rendements satisfaisants allant de 57% jusqu'à 89%, des rendements qui ont améliorés par rapport aux premiers essais. Là encore on remarque que, dans les cas des benzylamines substituées par des groupements électrodonneurs (**5b**, **5c**, **5d**, **5h**, **5i**, **5m**, **5n**, **5o**, **5p**), les rendements obtenus sont mieux que ceux obtenus avec des benzylamines substituées par des groupements à effets électrodonneurs (**5e**, **5g**). Il faut bien noter que dans le cas de la *N*-méthylbenzylamine, le produit de départ n'a pas réagi.

Enfin, il faut noter que la nucléophilie des amines employées semble être un paramètre très important qui influence l'efficacité de la réaction puisque. Les amines secondaires sont inopérantes comparativement aux autres amines qui sont toutes primaires.

¹⁷⁷ (a) Nielsen, R. H.; Wilfing, G. Zirconium and Zirconium Compounds. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, **2010**. (b) Fang, Z.; Dixon, D. A. *J. Phys. Chem.* **2013**, *117*, 7459-7474.

¹⁷⁸ Shirini, F.; Zolfigol, M. A.; Mollarazi, E. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1541-1545.

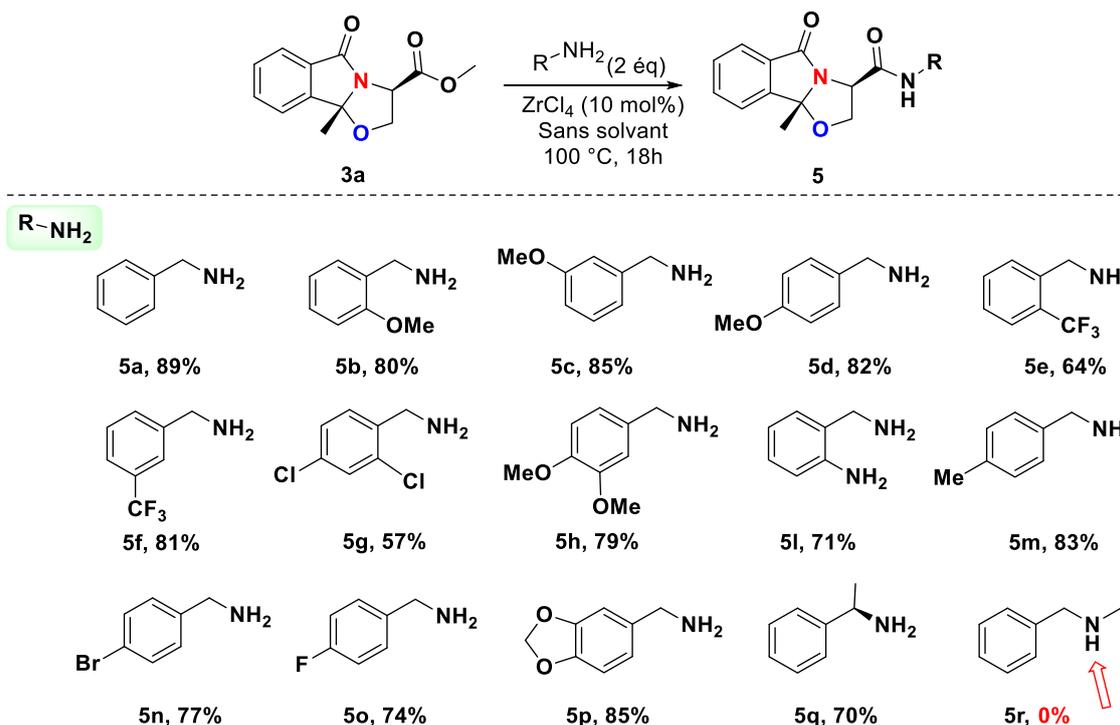
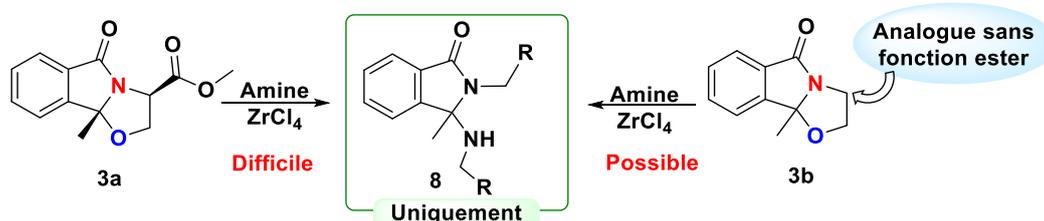


Schéma 18 : Troisième essai de la réaction d'amidation

Les trois sous-produits obtenus, lors de ces trois essais de réaction entre une amine et une oxazolidine fusionné porteuse d'une fonction ester, sont très intéressants. Le produit qui a attiré le plus notre attention est le produit *N,N*-aminal **8** dont certains dérivés obtenus dans des conditions difficiles sont de bons inhibiteurs des interactions protéines-protéines MDM2-P53, entre autres. Nous n'avons pas cherché très loin pour trouver des conditions dans le but de favoriser la formation de type de produits **8** à partir du produit de départ **3a**, puisque nous étions certains, qu'en utilisant le même produit de départ, mais sans la fonction ester, dans ces mêmes conditions, nous allons former le produit *N,N*-aminal **8** uniquement.

Afin de mieux comprendre cette nouvelle réactivité, nous allons dans une deuxième partie, présenter la valorisation de ce produit *N,N*-aminal **8**, synthétisé à partir du produit de départ **3b** via une réaction de diamination (Schéma 19).


 Schéma 19 : Synthèse du produit *N,N*-aminal **8** uniquement

I.3.4 Conclusion sur la réaction d'amidation

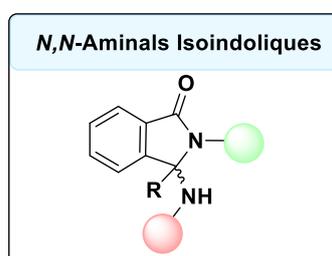
Cette étude nous a tout d'abord permis d'évaluer la réactivité de la fonction ester de la plateforme oxazolidinoindole **3a**. Nous avons démontré que la réaction d'amidation sur ce

substrat ne peut pas être réalisée à température ambiante sans catalyseur pour obtenir l'amide sélectivement. Nous avons également montré que la formation de produits secondaires n'est à priori pas un frein à cette réaction. En effet, les sous-produits, pouvant être des produits principaux en fonction des conditions réactionnelles, nous semblent intéressants et peuvent sans doute être valorisables pour leurs potentialités synthétiques et biologiques. Enfin, des conditions particulières dans un contexte de la chimie verte nous a conduit au développement d'une méthode efficace ce qui nous a permis l'obtention de manière aisée les dipeptides bicycliques seuls et avec des rendements satisfaisants en vue de tests biologiques.

II : Réaction de diamination

Les structures des *N,N*-aminals sont présents dans de nombreux produits naturels et matériaux fonctionnels.¹⁷⁹ Ces motifs ont attiré l'attention de nombreux chercheurs notamment pour la synthèse de molécules bioactives, tel que présenté dans le chapitre 1 (page 10 jusqu'à page 17).

Nous focalisons notre recherche dans cette partie sur les motifs *N,N*-aminals isoindoliques qui ne sont pas nouveaux dans la littérature. Ces motifs, souvent, présentent un groupement R en position angulaire, qui est généralement un groupement aromatique ou un hydrogène. En revanche, il n'existe pas dans la littérature des *N,N*-aminals isoindoliques ayant des groupements alkyles en positions angulaires. Ceci nous a encouragé à poursuivre l'étude concernant ces analogues en vue de leurs potentielles valorisations (**Figure 2**).



R = H ou Ar : Décrits dans la littérature (peu)
R = Alkyle : Non décrits dans la littérature

Figure 2 : Structure générale des *N,N*-aminals isoindoliques

II.1 État de l'art sur la synthèse des *N,N*-aminals isoindoliques

II.1.1 À partir des ions *N*-acyliminiums

La formation la plus connue des *N,N*-aminals isoindoliques est la synthèse à partir des α -hydroxy isoindolones, qui sont des précurseurs des ions *N*-acyliminiums, comme déjà évoqué dans le premier chapitre (partie II). A titre d'exemple, Basson et ses collaborateurs ont décrit la génération des ions *N*-acyliminiums et leurs piégeages avec des nucléophiles azotés pour former des liaisons C-N.¹⁸⁰ Cette méthode est tolérante d'une large de manière intermoléculaire gamme de nucléophiles azotés ayant différentes fonctionnalités et fournit des analogues avec des rendements bons à excellents.

L'originalité de cette méthode est l'utilisation d'un acide de Lewis à base de calcium comme étant un excellent catalyseur pour produire les ions *N*-acyliminiums. L'utilisation de l' α -hydroxy isoindolone ayant un groupement phényle en position angulaire n'a en revanche pas conduit à un grand succès, la conversion maximale du produit de départ a été de 25%.

¹⁷⁹ (a) Li, Y.; Zhang, G.; Yang, G.; Guo, Y.; Di, C. a.; Chen, X.; Liu, Z.; Liu, H.; Xu, Z.; Xu, W.; Fu, H.; Zhang, D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2926. (b) Sohn, J.-H.; Waizumi, N.; Zhong, H. M.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7290. (c) Darras, F. H.; Kling, B.; Heilmann, J.; Decker, M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 914.

¹⁸⁰ Basson, A. J.; McLaughlin, M. G. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 5615–5628.

A noter enfin que la plupart des molécules générées par cette méthode sont celles ayant un hydrogène en position angulaire (**Schéma 20**).

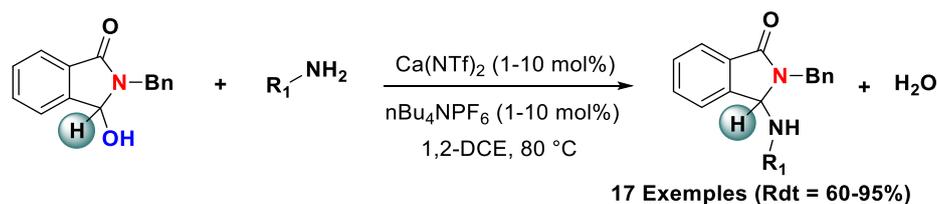


Schéma 20 : Synthèse des analogues *N,N*-aminals catalysée par le calcium

Une deuxième méthode a été développée par Rao *et al.*¹⁸¹ sur le piégeage des ions *N*-acyliminiums avec un nucléophile azoté mais d'une manière indirecte. Le but de cette réaction au départ a été le couplage de Suzuki en utilisant le cuivre et l'acide boronique, pour former une liaison C(sp³)-C(sp²).

Dans ces conditions, en utilisant le diméthylformamide comme solvant, la liaison C-N a été formée d'une façon inattendue et le résultat du couplage C-C n'a pas été observé. Les auteurs ont expliqué par ailleurs que cette réaction n'a pas eu lieu en l'absence d'acide boronique. Ce couplage montre l'importance de l'acide phénylboronique pour la déshydroxylation et la déformylation catalysées par le cuivre. Pour conclure, il a été démontré lors de ce travail que le DMF se comporte comme un réactif équivalent de l'amine R₂R₃NH plus largement (et de la *N,N*-diméthylamine par ailleurs un gaz très toxique en particulier). 20 Exemples de molécules, portant exclusivement un atome d'hydrogène en position angulaire, ont été isolés et décrits avec des rendements allant de 54% jusqu'à 92% (**Schéma 21**).

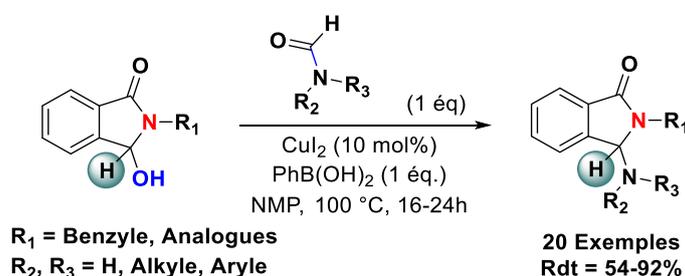


Schéma 21 : Synthèse des analogues *N,N*-aminals par un couplage de Suzuki

II.1.2 À partir d'une substitution nucléophile

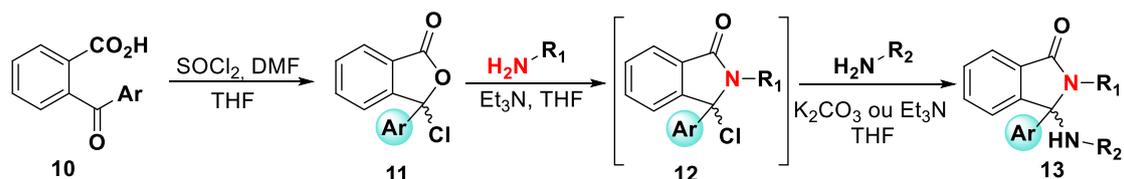
Une troisième méthode, a vocation plus appliquée à la formation des inhibiteurs des interactions protéine-protéine (MDM2-p53),¹⁸² a été reportée par Harcastle *et al.*¹⁸³

¹⁸¹ Rao, H. S. P.; Prabhakaran, J., P.; Kanniyappan, S.; Rao, A. V. B. *J. Chem. Sci.* **2018**, *130*, 74. DOI : doi.org/10.1007/s12039-018-1474-8

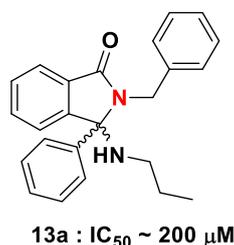
¹⁸² (a) Lane, D. P. *Nature* **1992**, *358*, 15-16. (b) Momand, J.; Zambetti, G. P.; Olson, D. C.; George, D.; Levine, A. *J. Cell* **1992**, *69* (7), 1237-1245. (c) Vousden, K. H.; Lu, X. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 594-604.

¹⁸³ Harcastle, I. R.; Ahmed, S. U.; Atkins, H.; Farnie, G.; Golding, B. T.; Griffin, R. J.; Guyenne, S.; Hutton, C.; Källblad, P.; Kemp, S. J.; Kitching, M. S.; Newell, D. R.; Norbedo, S.; Northen, J. S.; Reid, R. J.; Saravanan, K.; Willems, H. M. G.; Lunec, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6209-6221.

Les adduits *N,N*-aminals ont été élaborés par une synthèse constituée de trois étapes. La première est la conversion de l'acide benzoylbenzoïque **10**, en dérivé de 3-chlorophthalide **11**, sous traitement de chlorure de sulfoxyde. Ensuite, la transformation du composé **11** en **12** a été réalisé par chauffage avec un équivalent d'amine primaire et de la triéthylamine dans le THF. L'auteur décrit l'intermédiaire **12** comme produit instable, et sa transformation a été rapide en produit **13**, après l'ajout d'un équivalent d'une seconde amine. Lors de cette dernière étape est une substitution nucléophile d'une amine en position C₃ est opérée pour éliminer l'acide chlorhydrique et former les *N,N*-aminals **13** (Schéma 22).

Schéma 22 : Synthèse des produits *N,N*-aminals **13**

Les tests biologiques d'une librairie de ces produits ont montré que le produit **13a** possède une bonne activité inhibitrice avec une concentration d'inhibition proche de 200 μM (Figure 3). En fin les composés racémiques obtenus par cette méthode portent des groupements aromatiques en position C₃ (position angulaire) ce qui évite pour ces produits toute réaction d'élimination future de l'amine.

Figure 3 : Composé **13a** ayant des activités inhibitrices

II.1.3 À partir d'une réaction de cyclocondensation

Dans ce travail effectué par Rezaei et ses collaborateurs,¹⁸⁴ une nouvelle application dans le domaine de la chimie des isocyanures a été introduite. Le *N*-isocyaniminotriphénylphosphine **15** a été utilisé en tant que catalyseur non métallique pour la construction de produits *N,N*-aminals de type **16**. Un sous-produit **17** a été observé dérivant du solvant qui a joué le rôle d'un nucléophile dans ce cas. En remplaçant le méthanol par le dichlorométhane, le produit **17** n'a plus été observé.

Cette approche est la plus proche de la nôtre, mais l'auteur ici n'a utilisé que des dérivés de benzaldéhyde. En revanche, il n'a pas cherché remplacer la fonction aldéhyde par un acétyle pour substituer la position C₃, des isoindolones obtenus, par un groupe méthyle.

¹⁸⁴ Rezaei, A.; Ramazani, A.; Ahankar, H.; Ganjeie, B.; Joo, S. W. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 952–957.

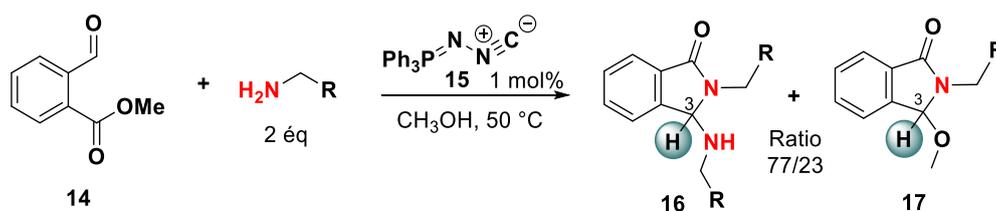


Schéma 23 : Synthèse des produits 16 et 17

A souligner que dans tous les exemples évoqués, deux amines différentes sont utilisées, sauf dans cette dernière méthode, une seule amine a été utilisée en excès aboutissant ainsi à la formation des *N,N*-aminals.

II.2 Optimisation des conditions réactionnelles

Dans la suite de notre travail, le produit de départ **3b** qui nous avons choisi a été synthétisé par une réaction de cyclocondensation. C'est la même synthèse présentée précédemment, mais sans l'utilisation de la triéthylamine, étant donné que l'aminoalcool de départ n'est pas sous forme de chlorhydrate (Schéma 24). Nous avons décidé de commencer notre étude en choisissant la *p*-méthoxybenzylamine comme amine modèle en vue d'avoir une sonde simple pour les analyses RMN ^1H .

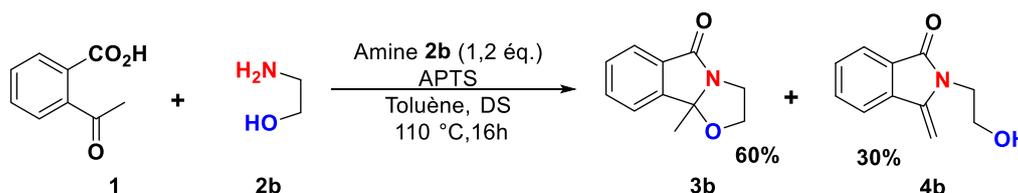
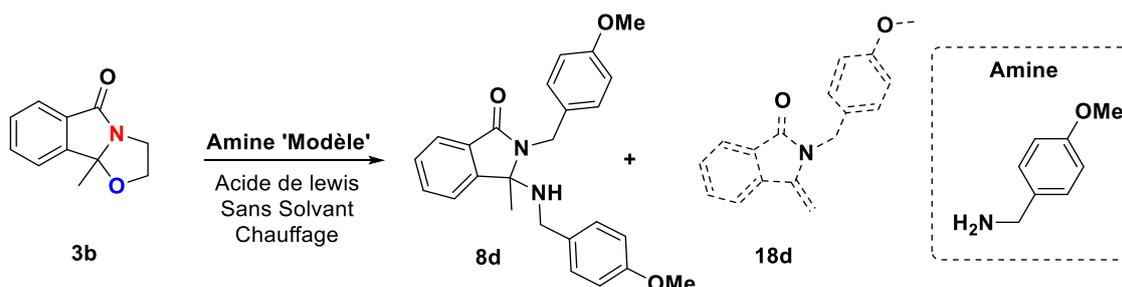


Schéma 24 : Synthèse du produit de départ 3b

Les résultats du 'screening' des conditions de la réaction sont regroupés dans le tableau ci-dessous. Sans l'utilisation d'un acide de Lewis, la réaction a abouti à une conversion très faible du produit de départ (entrée 1). Ensuite, en utilisant 10 mol% de chlorure de zirconium ZrCl_4 , la réaction n'a pas eu lieu à température ambiante, mais en chauffant à 130°C . Une conversion de 56% vers le *N,N*-aminal **8d** a été observée dans ce cas (entrée 3). Nous avons augmenté la quantité du ZrCl_4 à 15 mol% pour avoir une meilleure conversion et pour diminuer la durée de la réaction de 48h à 30h. Dans ces conditions (entrée 4), la conversion n'a pas été complète, et c'est la raison pour laquelle nous avons utilisé 20 mol% de ZrCl_4 dans la suite. Un produit secondaire, l'énamide **18d**, a été observé et aucune trace du produit *N,N*-aminal désiré **8d** n'a été observée (entrée 5).



Entrée	Acide de Lewis	Amine	Température	Temps	Ratio ^b	Rdt en %
1	--	2,5 éq.	ta à 130 °C	48h	73/27/0	-- ^a
2	ZrCl ₄ (10 mol%)	3 éq	ta	24h	Pas de réaction	0%
3	ZrCl ₄ (10 mol%)	3 éq	130 °C	48h	44/56/0	-- ^a
4	ZrCl ₄ (15 mol%)	3 éq	130 °C	30h	13/87/0	80%
5	ZrCl ₄ (20 mol%)	3 éq	130 °C	24h	0/0/100	-- ^a
6	Ca(NTf ₂) ₂ (10 mol%)	3 éq	130 °C	16h	0/100/0	80%
7	Fe(OTf) ₃ (10 mol%)	3 éq	130 °C	16h	0/100/0	78%
8	FeI ₂ (10 mol%)	3 éq	130 °C	30h	0/100/0	62%
9	Bi(OTf) ₃ (10 mol%)	3 éq	130 °C	16h	0/0/100	-- ^a
10	FeCl₃ (10 mol%)	3 éq	130 °C	20h	0/100/0	88%
11	FeCl ₃ (20 mol%)	3 éq	130 °C	30h	0/100/0	67%

^a Produit non isolé, ^b Déterminé par RMN

Tableau 3 : Optimisation des conditions réactionnelles pour former l'énamide 8

Pour améliorer la conversion vers le produit désiré **8d** uniquement, plusieurs acides de Lewis dits également verts ont été testés à base de calcium, fer et bismuth. Une conversion complète a été observée dans tous les cas, avec des rendements allant de 62% à 88%. Le rendement idéal a été obtenu avec 10 mol% du chlorure de fer (entrée 10). Enfin, 20 mol% de ce dernier ont été testés dans le but d'améliorer le rendement, mais cet essai n'a pas été satisfaisant.

II.3 Scope de la réaction

Afin d'apporter de tester cette réactivité particulière de cette réaction avec des amines différentes, ainsi que dans la perspective de la diversité moléculaire, les conditions optimisées précédentes sont alors appliquées à différentes amines diversement substituées. Ainsi, l'utilisation de benzylamines substituées a donné des résultats fructueux et qui sont regroupés dans le **Schéma 25** ci-dessous.

Les benzylamines non substituées ou substituées par des groupements électrodonneurs dans différentes positions ont donnés des bons rendements (dans les cas de **8a,8c,8d,8e,8f**). Des rendements acceptables ont été également enregistrés dans le cas des amines diméthoxylées **8b** et triméthoxylées **8g**.

Le meilleur rendement, de 90%, a été obtenu curieusement en utilisant la 2-(aminométhyl)-pyridine (**8j**). En revanche, dans le cas de benzylamines substituées par des groupements électroattracteurs les résultats obtenus n'ont pas été satisfaisants. En effet, avec la 2-trifluorométhyl-benzylamine et la 2,4-dichlobenzylamine, les *N,N*-aminals obtenus **8H** et **8i** ont été isolés avec des rendements de 46 et 31%, respectivement.

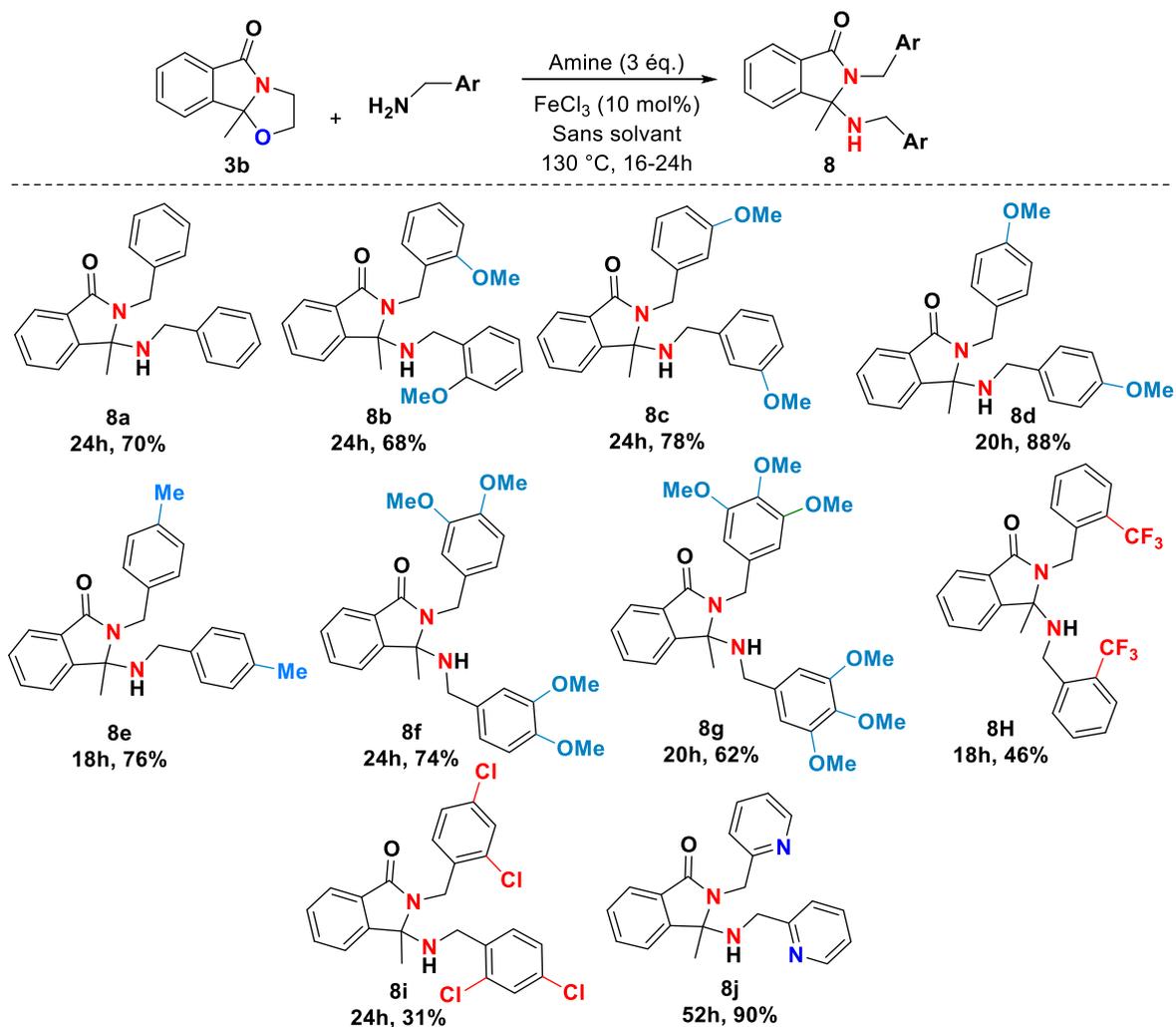


Schéma 25 : Diversification avec des benzamines substituées

Nous avons envisagé ensuite de tester cette réaction également avec des aryléthylamines substituées ou non et les résultats sont regroupés dans le Schéma 26.

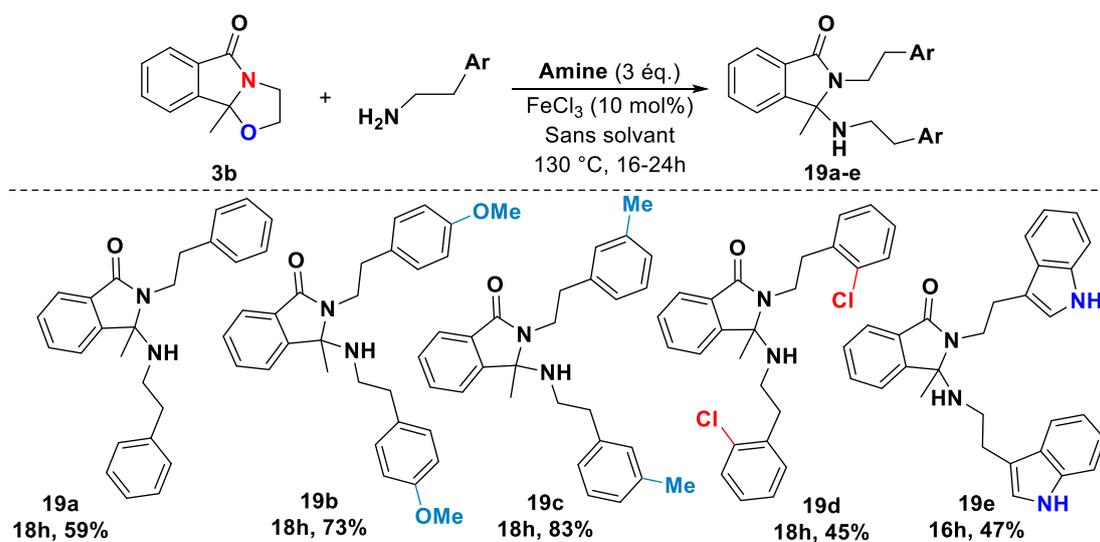


Schéma 26 : Diversification avec des éthylamines aromatiques

Comme le montre la schéma, l'application des mêmes conditions optimisées conduits aux *N,N*-aminals avec de bons rendements dans le cas des produits **19b** et **19c**. La 2-phényléthylamine a donné un rendement acceptable de 69% (**19a**), par contre, la substitution du phényle par un groupement chloro (**19d**), a donné un mauvais moyen de 45%. Le changement du groupement phényle par le groupement indole (**19e**) n'a pas amélioré l'efficacité de la réaction et un rendement moyen de 47% a été observé également dans ce cas.

Pour démontrer les limites de cette méthode, nous avons rassemblé dans le Schéma 27 les amines utilisées avec lesquelles la réaction a été infructueuse. Le produit désiré dans ces cas, n'a pas été observé, par contre, seul le produit **4b** a été formé. Ceci indique que ces amines n'ont pas été suffisamment nucléophiles pour pouvoir attaquer l'ion *N*-acyliminium formé dans le mécanisme réactionnel.

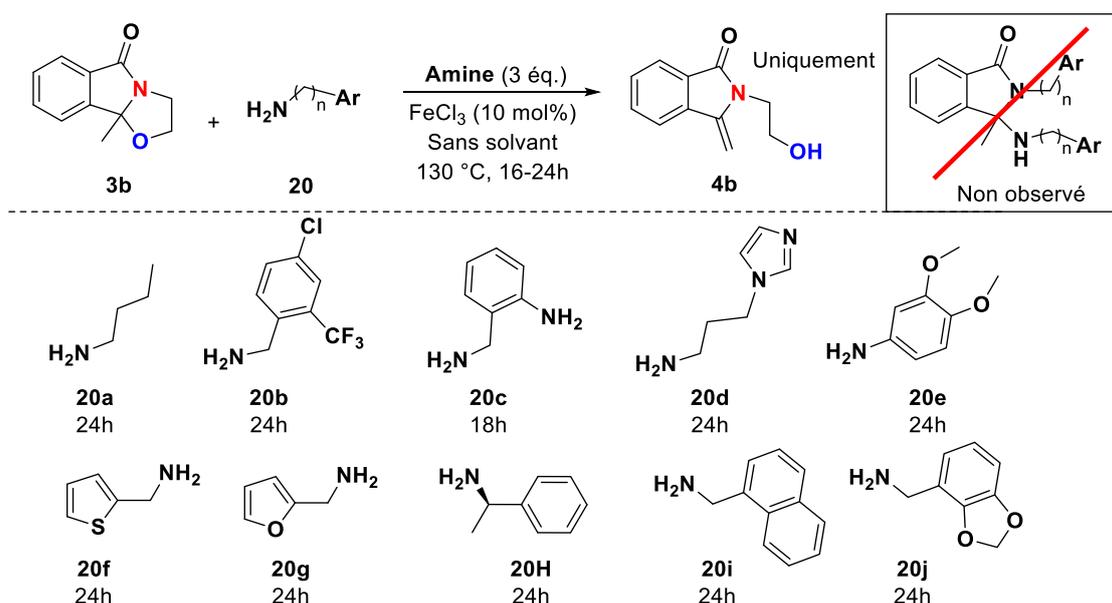


Schéma 27 : Les amines avec lesquelles le produit désiré n'a été pas observé et seul l'énamide est formé

Ce comportement de réaction nous a étonné dans le cas des amines **20a**, **20c**, **20d**, **20f**, **20g**, **20h**, **20i** et **20j** puisqu'elles sont considérées comme nucléophiles forts et capable de réagir alors qu'il pourrait être compréhensible dans les cas des amines **20b** et **20e**, appauvries en électrons. Il est possible également que ces amines soient additionnées sur l'ion *N*-acyliminium intermédiaire formé *in situ* en milieu acide (FeCl₃) que les *N,N*-aminals résultants s'engagent dans une réaction d'élimination très compétitive dans ce cas pour donner l'énamide **4b** dans tous les cas.

II.4 Modification du produit de départ

En utilisant le même protocole de synthèse évoqué précédemment pour la préparation de la matière première *N,O*-acétalique **3b**, nous avons préparé d'autres matières premières *N,O*-acétalique (**3'** (Ph), **3''** (H) et **3** (Bn)) en modifiant les substituants en position angulaire en vue de mesurer l'impact de la substitution portée par cette position sur le cours de la réaction.

Les conditions de la réaction de double amination ont été testées sur ces substrats en **3'**, **3''** et **3c** utilisant la *p*-méthoxybenzylamine. Nous avons remarqué que la réaction avec le groupement phényle en position angulaire (**3''**) n'a pas eu lieu vraisemblablement en raison de l'encombrement stérique. Par ailleurs, lorsqu'un atome d'hydrogène est en position angulaire, la réaction a donné le produit désiré **21a** avec un rendement de 80% au bout de 7 heures de chauffage. Dans le cas du groupement benzyle en position angulaire (**3c**), la réaction en revanche a donné le produit **4c** (70%) attendu en raison de la stabilité de l'énamide. Étant donné que la double liaison formée est stabilisée avec les deux groupements phényles, ce produit est considéré comme très stable et la réaction n'avance plus après sa formation (**Schéma 28**).

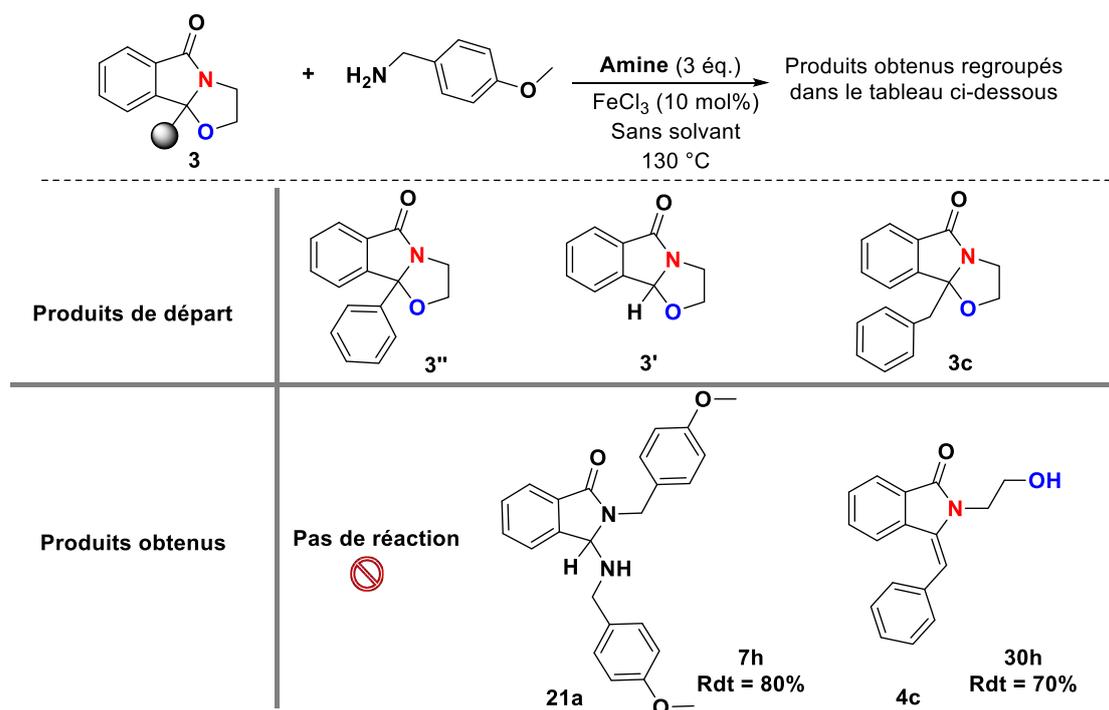


Schéma 28 : Résultats obtenus avec les substrats **3'**, **3''** et **3c**

La présence d'un groupe phényle sur le cycle oxazolidine en position α de l'atome de l'azote lactamique (**3d**) à cette fois-ci devrait nous permettre à priori de mieux comprendre le mécanisme réactionnel. Après différents conditions liées au changement de la qualité d'amine employée, 5 équivalents de l'amine ont été nécessaires pour avoir une conversion complète et un rendement de 80% en produit *N,O*-aminal **8d**.

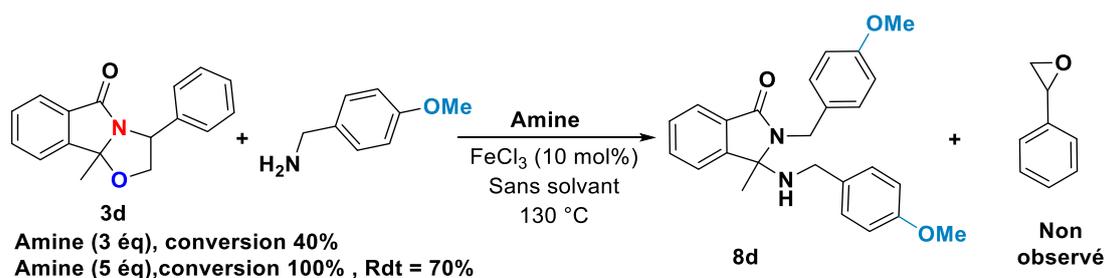


Schéma 29 : Résultat obtenu avec le *N,O*-acétal **3d**

Un examen détaillé du milieu réactionnel au départ de **3d**, nous a permis d'isoler et d'identifier l'oxirane possible sous-produit généré dans le milieu et confirmer le mécanisme réactionnel. Ce dernier n'a pas été observé, et nous soupçonnons qu'il n'était pas stable dans le milieu en présence du trichlorure de fer et de la benzylamine qui est en excès (**Schéma 29**).

II.5 Mécanisme réactionnel

Nous proposons le même mécanisme réactionnel abordé précédemment (**Schéma 30**).

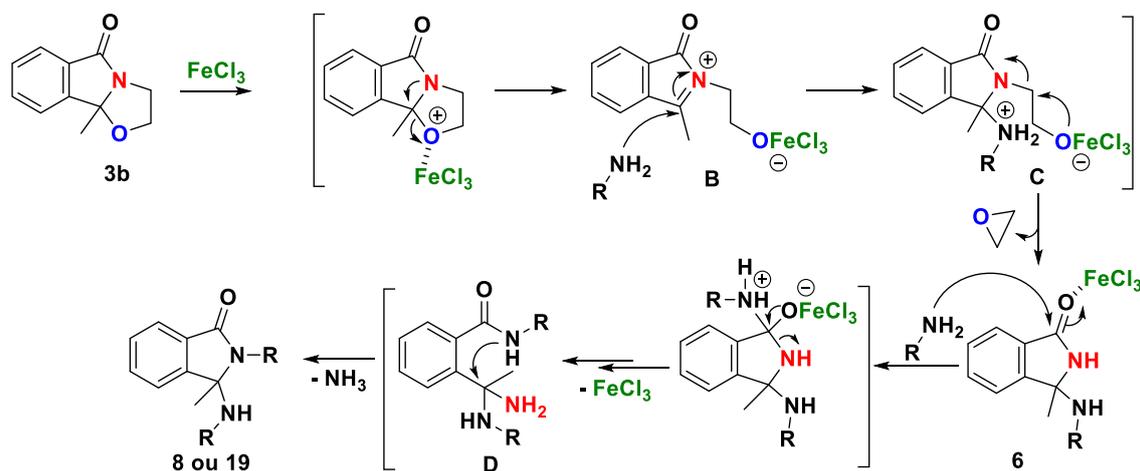


Schéma 30 : Mécanisme proposé

L'énamide **4b** peut être formé après une déprotonation au niveau de l'intermédiaire **B** ou bien de l'intermédiaire **C**. La formation du produit **4b** confirme notre hypothèse liée au fait que le site électrophile de la fonction *N,O*-acétal réagit en premier. Si l'amine n'est pas suffisamment nucléophile, la réaction s'arrête au niveau de la formation de l'énamide **4b**, qui est stabilisé par les effets mésomères du lactame et du noyau phényle (**Schéma 31**).

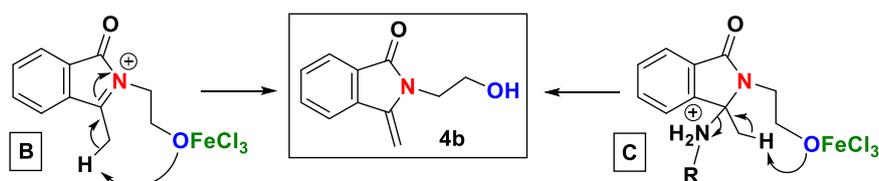


Schéma 31 : Mécanisme proposé pour la formation du produit 4b

Quant au produit **18**, observé comme sous-produit lors de l'optimisation des conditions de notre réaction, il peut être formé en suivant le mécanisme ci-dessous (**Schéma 32**). Le *N,N*-aminal **8** est un précurseur d'un ion *N*-acyliminium **E** qui subit à son tour une déprotonation.

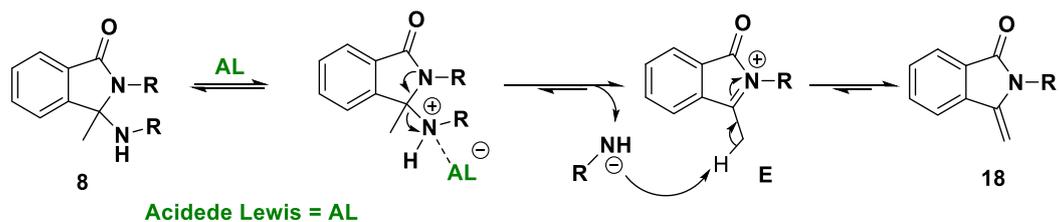


Schéma 32 : Mécanisme proposé pour la formation du sous-produit 18

II.6 Modification des amines

Cette méthode a montré une bonne efficacité dans certains cas. En revanche son inconvénient semble être lié est l'utilisation d'une seule amine pour faire la double amination. Ainsi, dans le but de former des *N,N*-aminals avec deux amines différentes (R et R₁), nous avons voulu tester tout d'abord la réaction dans les mêmes conditions, en utilisant deux amines différentes (**Schéma 33**).

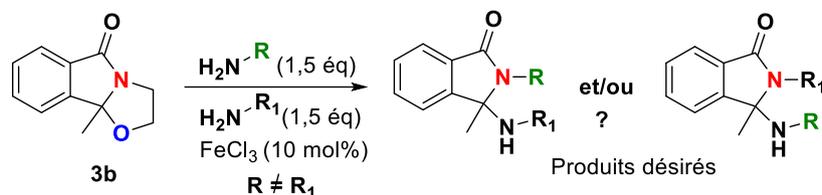


Schéma 33 : Réaction à tester par la suite

Au départ, nous avons testé deux benzylamines différentes, une électron-enrichie et une seconde électron-appauvrie. Les réactifs ont été mélangés et la réaction a été chauffée à 130 °C pour 30 heures conformément aux conditions de la réaction. La conversion n'a pas été complète et plusieurs produits secondaires ont été formés dans le brut réactionnel, dont le produit *N,N*-aminal **8d** est obtenu en majorité.

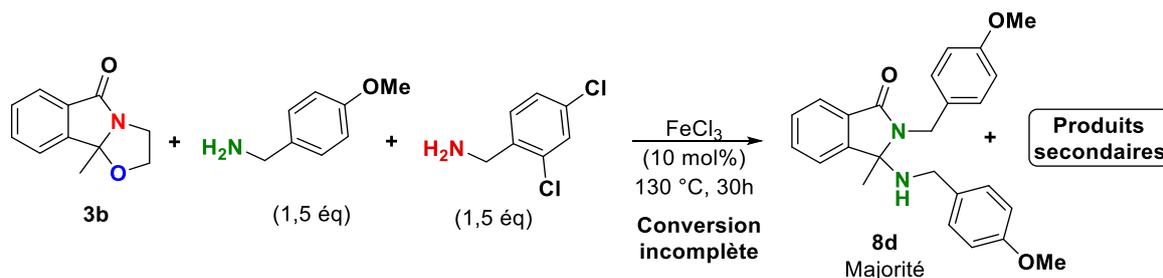


Schéma 34 : Utilisation des deux amines différentes

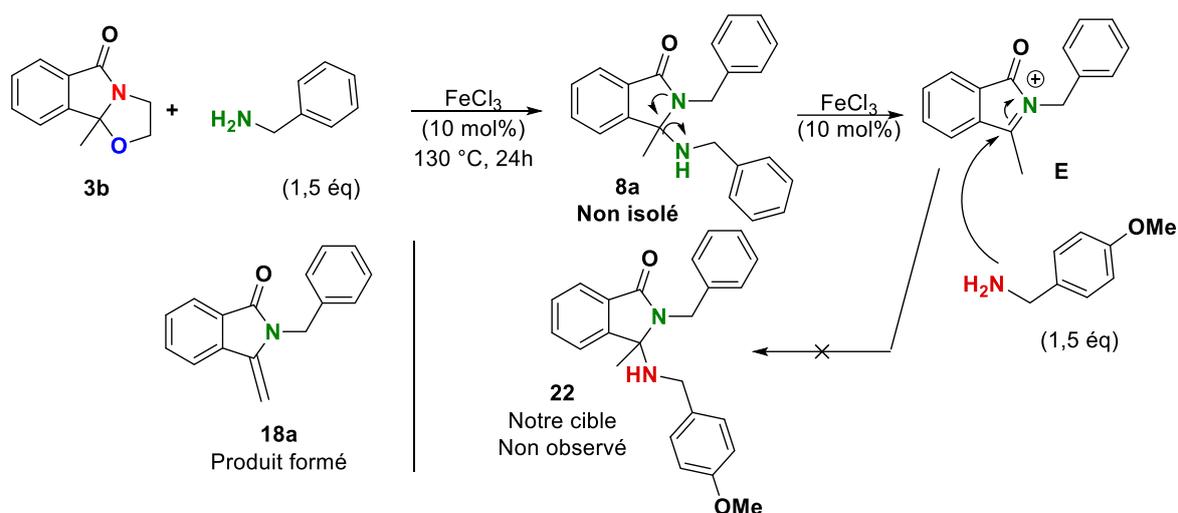
La *p*-méthoxybenzylamine, ayant une forte nucléophilie, a réagi avec la moitié du produit de départ pour donner le *N,N*-aminal **8d** et la réaction n'a plus avancée après (**Schéma 34**).

Le mélange de tous les réactifs en même temps n'a pas abouti au produit escompté. Nous avons envisagé, alors, de changer le raisonnement et réaliser une réaction séquentielle et non pas une réaction monotope (**Schéma 35**).

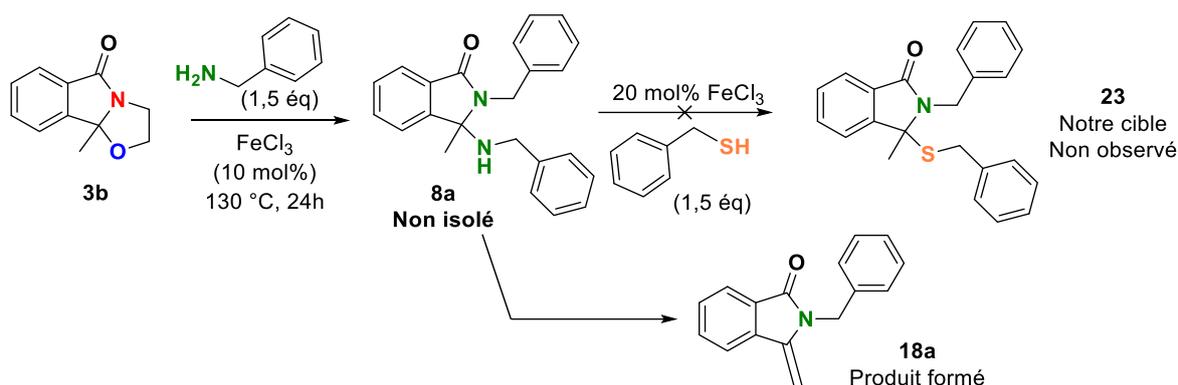
Au niveau pratique, cette réaction séquentielle a été infructueuse. En effet, le produit *N,N*-aminal **22** n'a pas été observé. Par contre, la présence du groupe méthyle en position angulaire a permis, après la formation classique de l'intermédiaire **E** au départ du *N,N*-aminal **8a** non isolé, la formation de l'énamide **18a** qui n'a subi aucune transformation par la suite.

Étant donné que l'ion *N*-acyliminium **E** est en équilibre avec sa forme énamide **18a** en milieu acide, nous avons tout d'abord pensé à augmenter la quantité de FeCl₃ pour pouvoir déplacer l'équilibre vers la formation de l'intermédiaire **E**. Malheureusement, même avec l'augmentation à 20 mol% voire 30% de la quantité de fer, la réaction s'arrête toujours après

la formation de l'énamide **18a**. La formation de ce produit ne dépend pas que de la quantité d'acide de Lewis, mais aussi de la force du nucléophile utilisé.



Afin de vérifier la force de la nucléophilie au niveau de cette réaction, nous avons alors employé le benzylmercaptan, qui à priori a une nucléophilie plus forte que celles des benzylamines (**Schéma 36**).



Au regard des différents essais réalisés avec des nucléophiles différents, la réaction semble toujours s'arrêter à la formation du produit **18a** qui est considéré comme stable. En conséquence, l'étude de la réactivité avec d'autres nucléophiles a été abandonnée.

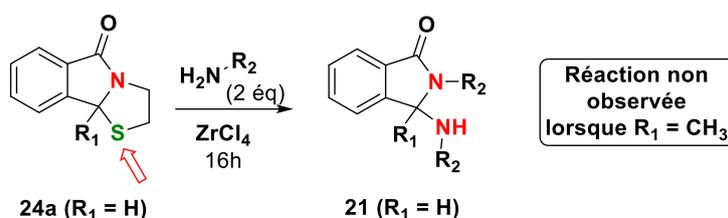
II.7 Réaction de diamination en utilisant le *N,S*-acétal

II.7.1 Résultats obtenus précédemment avec le tétrachlorure de zirconium

Cette réactivité particulière a été testée sur le produit de départ *N,S*-acétal **24a**. Dans les travaux précédents de la thèse de Fanny Danton,⁷ cette transformation a été observée avec un faible taux de conversion dans le cas des thiazolidinoindoles portant par un atome d'hydrogène en position angulaire. Des optimisations tenant compte de plusieurs paramètres

ont été réalisées par Danton, afin d'améliorer le taux de conversion du produit *N,S*-acétalique **24a** en composé *N,S*-aminal **21** (Tableau 4).

L'augmentation de la température de 100 °C à 150 °C sans solvant (entrées 3 et 4) a permis d'augmenter la conversion de la réaction de 20% à 40%. Compte tenu de ces observations, et ne pouvant pas chauffer au-delà de 150 °C, un chauffage à 200 °C sous micro-ondes a été testé, la conversion maximale obtenue n'a jamais dépassée 40%, même lorsque 4 équivalents d'amine ont été utilisés.



Entrée	ZrCl ₄	Solvant	Température	Conversion ^b
1	5 mol%	Acétonitrile	100 °C	20%
2 ^a	5 mol%	Acétonitrile	100 °C	13%
3	5 mol%	Sans solvant	100 °C	20%
4	5 mol%	Sans solvant	150 °C	40%
5	5 mol%	DMF	150 °C	40%
6	10 mol%	Sans solvant	150 °C	40%
7	25 mol%	Sans solvant	150 °C	40%
8	40 mol%	Sans solvant	150 °C	40%

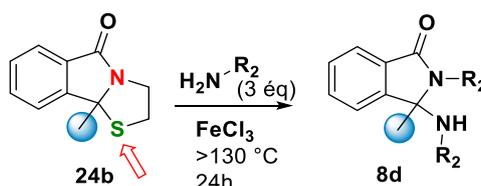
^a Sous ballon d'oxygène, ^b Conversion indiquée a été quantifiée par RMN

Tableau 4 : Optimisations pour obtenir le composé *N,N*-aminal **21 à partir du *N,S*-acétal **24****

De notre côté, nous avons envisagé de tester cette réactivité sur ce même motif mais substitué avec un groupe méthyle en position angulaire. Notre étude sera focalisée sur l'utilisation du trichlorure de fer comme catalyseur.

II.7.2 Optimisations effectuées avec le trichlorure de fer

En espérant obtenir le *N,N*-aminal **8d** désiré, nous avons commencé notre étude en chauffant au-delà de 130 °C, toujours sans solvant, et en utilisant le trichlorure de fer qui n'a pas été testé précédemment sur le motif *N,S*-acétal. L'augmentation de la quantité de l'acide de Lewis de 20 à 50 mol%, a changé légèrement la conversion de 16 à 25% ce qui est totalement insatisfaisant (Tableau 5).



Entrée	FeCl ₃	Conversion ^a
1	20 mol%	16%
2	30 mol%	20%
3	40 mol%	22%
4	50 mol%	25%

^a Quantifiée par RMN

Tableau 5 : Optimisation avec le trichlorure de fer en utilisant le motif *N,S*-acétal 24b

Compte tenu des différentes optimisations opérées, la réaction de clivage-cyclisation semble être équilibrée et un chauffage drastique semble être nécessaire comparativement à la série des *N,O*-acétals. Les investigations autour de cette synthèse furent très intéressantes, cependant, nous rencontrons des difficultés pour la réalisation de cette réaction, et par conséquent cette étude sur le *N,S*-acétal a donc été abandonnée.

II.8 Comparaison du motif thiazolidine au motif oxazolidine

En comparant le motif thiazolidine (liaison C-S) au motif oxazolidine (liaison C-O), nous avons pu remarquer que la génération des ions *N*-acyliminiums dépend de l'énergie de dissociation de la liaison C-X (X = S ou O). En se basant sur la littérature et en comparant les deux liaisons, l'énergie de dissociation de la liaison C-S (1,81–2,55 Å) est de 65 Kcal/mol tandis que celle de la liaison C-O (1,43–2,15 Å) est de 85,5 kcal/mol.¹⁸⁵ Cette différence d'énergie est due également à la taille de l'hétéroatome, plus il est grand plus la liaison est longue, ce qui facilite sa dissociation. En raisonnant sur l'énergie de liaison, la génération des ions *N*-acyliminiums doit être plus facile pour les *N,S*-acétals. Cependant, ce n'est pas le cas puisque l'intermédiaire iminium se forme plus facilement et rapidement avec les *N,O*-acétals.

Nous supposons compte tenu de la variation de l'électronégativité de ces liaisons, que la coupure de la liaison C-X dépend de l'électronégativité de l'hétéroatome X. La liaison C-O est covalente polaire, par contre, la liaison C-S est une liaison covalente 'presque' apolaire, ce qui provoque ainsi une coupure hétérolytique plus difficilement dans ce dernier cas (**Figure 4**).

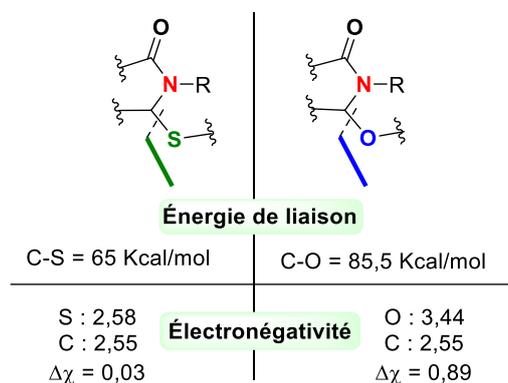


Figure 4 : Comparaison des liaisons C-S et C-O

¹⁸⁵ Moldoveanu, S. C. 1 - General Information about Pyrolysis. In *Analytical Pyrolysis of Natural Organic Polymers (11nd Edition)*; Elsevier, 2021; Vol. 20, pp 3–27.

II.9 Conclusion sur la réaction de diamination

Nous avons exploré la réaction de diamination en suivant un processus particulier jamais décrit dans la littérature. La réaction a été généralisée pour obtenir divers produits *N,N*-aminés qui seront ensuite évalués dans le domaine biologique.

Dans la suite de nos travaux sur l'étude de la réactivité de l'oxazolidine fusionnée à l'isoindolone, nous envisageons d'étudier la réactivité de la fonction ester sur un cycle 1,3-oxazine à 6 chaînons. En fonction de ce qui a été abordé dans la littérature, la réaction de cyclocondensation est la plus utilisée pour synthétiser ce type de motifs. De notre côté, afin d'apporter une innovation synthétique dans ce domaine, nous avons choisi de former ces substrats **25** en exploitant une réaction d'aza-Michael, comme une nouvelle méthode intéressante en vue d'obtenir des produits de ce type (Figure 5). L'accepteur de Michael qu'on a choisi est le 3-benzoylacrylate d'éthyle curieusement non décrit pour ce genre de réaction. Plus généralement, la réactivité de cet accepteur de type aroylacrylate n'a pas été beaucoup décrite dans la littérature.

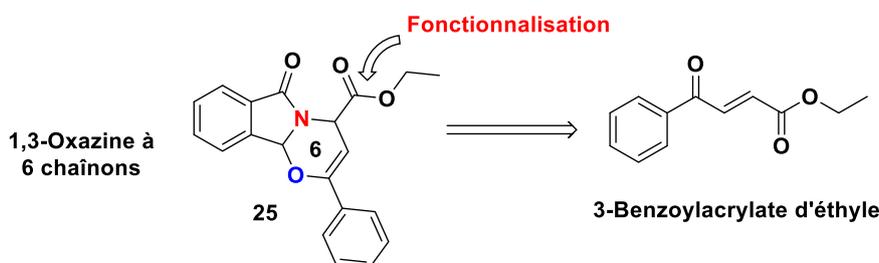


Figure 5 : Schéma rétrosynthétique envisagé pour accès aux *N,O*-acétals à 6 chaînons

III : Réaction d'aza-Michael

Afin d'obtenir le composé désiré **25**, nous proposons la rétrosynthèse suivante au départ l'aroylacrylate **26** facilement accessible (Schéma 37).

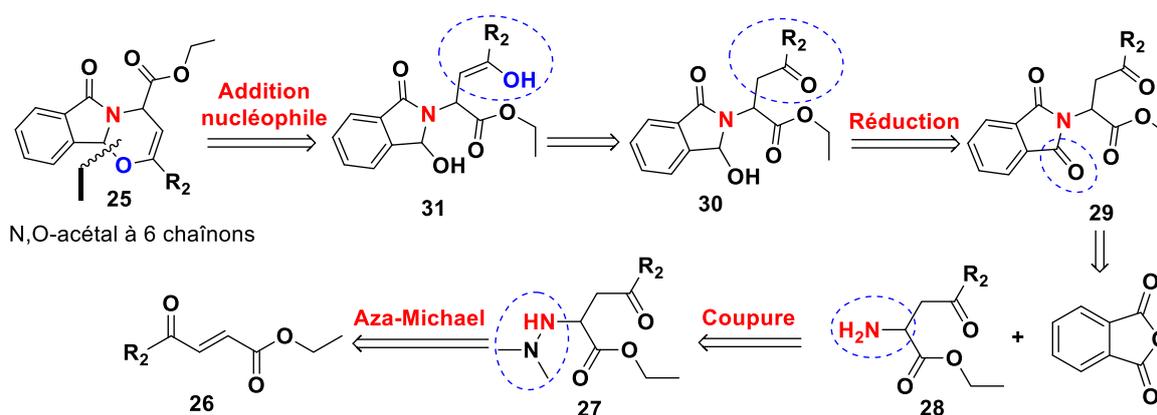


Schéma 37 : Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse des produits 1,3-oxazines **25**

Une première réaction d'aza-Michael a été envisagée avec la *N,N*-diméthylhydrazine pour former le produit d'addition **27**. Une coupure de la liaison N-N nous mène à la formation de

l' amino-ester **28**, qui est traité avec l'anhydride phtalique dans les conditions azéotropiques pourrait donner l'imide **29**. Une réduction sélective d'un des deux carbonyles de la fonction imide générerait un α -hydroxy lactame qui peut se cycliser en milieu acide *via* un ion *N*-acyliminium et une fonction énol pour conduire au composé recherché **25**.

Avant de tester ce schéma réactionnel, et afin de mieux comprendre la réactivité de l'accepteur **26**, nous présenterons un état de l'art rapide sur les résultats des réactions de Michael décrites dans la littérature sur ce composé.

III.1 État de l'art sur l'accepteur de Michael

L'addition d'un nucléophile sur l'accepteur de Michael se fait sur le carbone le plus électrophile de l'alcène qui est appauvri en électron par le groupement électroattracteur. Notre accepteur dispose deux groupements électroattracteurs des deux côtés de la fonction l'alcène (Figure 6).

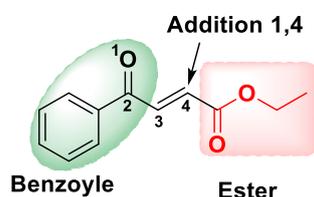


Figure 6: Addition nucléophile 1,4

Prenant en compte que le groupement benzoyle possède un effet électroattracteur plus fort que l'effet de l'ester, nous supposons que l'addition du nucléophile se fait sur le carbone en position C₄ qui devient plus appauvri en électron que le carbone en position C₃.

III.1.1 Réaction de Michael avec des nucléophiles azotés

Un exemple d'une addition d'aza-Michael organocatalysée a été décrite par Chen et ses collaborateurs en utilisant de l'indole comme nucléophile azoté (la position C₃ de l'indole étant bloquée par une fonction aldéhyde).¹⁸⁶ Malgré l'utilisation du prolinol *O*-silylé **L**₁ pour induire la chiralité, l'énantiosélectivité n'a pas été observée et le produit d'addition a été obtenu sous forme racémique avec un rendement de 85% (Schéma 38).

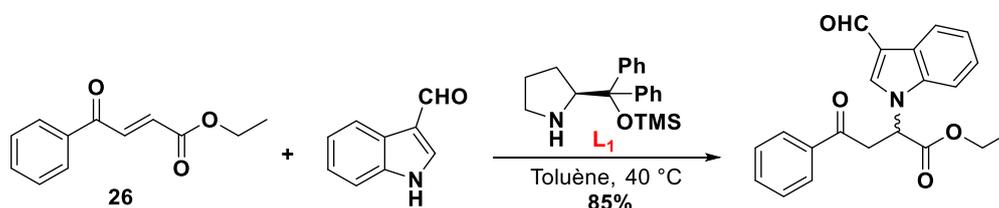


Schéma 38 : Addition d'aza-Michael avec le nucléophile indole

Une autre réaction d'aza-Michael asymétrique très intéressante a été exploitée par Cai *et al.*¹⁸⁷ Cette méthode a pour objectif la synthèse diastérosélective des *anti*-iodoamines. Le

¹⁸⁶ Chen, Y.-C.; Xu, C.-J.; Du, W.; Albrecht, Ł. *Synthesis* **2020**, 52, 2650–2661.

¹⁸⁷ Cai, Y.; Liu, X.; Li, J.; Chen, W.; Wang, W.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14916–14921.

système catalytique appliqué utilise le *p*-toluènesulfonamide comme source d'azote et le *N*-iodosuccinimide comme source d'iode. Le triflate de scandium a été utilisé comme catalyseur, accompagné du ligand chirale **L**₂. En plus d'un excellent rendement (96%), la réaction d'addition semble produire facilement des composés avec une très bonne diastéréosélectivité (**Schéma 39**).

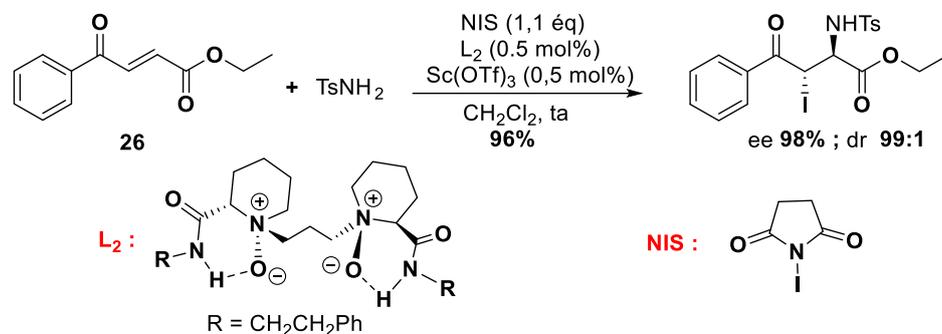


Schéma 39 : Synthèse de l'anti-iodoamine

Un troisième exemple d'addition de Michael organocatalysée a été détaillée dans la littérature par Kang *et al.*¹⁸⁸ Le catalyseur utilisé dans la synthèse du β -amino-cétone est le carbène *N*-hétérocyclique **L**₃. L'aniline comme nucléophile a conduit à la formation d'un adduit racémique désiré avec un rendement de 76% (**Schéma 40**).

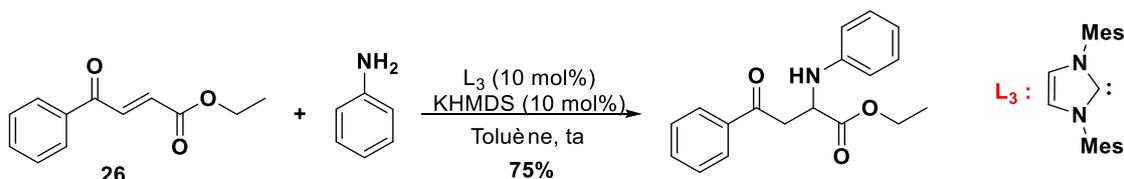


Schéma 40 : Addition d'aza-Michael par le nucléophile aniline

À notre connaissance, les réactions d'aza-Michael qu'on a décrites sont les seules qui existent dans la littérature. L'addition nucléophile d'un azote sur l'accepteur α,β -insaturés **26** de type acrylate reste toujours une réaction intéressante et un challenge attractif.

Dans cette perspective et avec comme objectif ultime la synthèse des 1,3-oxazines de type **25**, nous avons décidé d'explorer d'abord l'accepteur dans une réaction d'aza-Michael avec des nucléophiles azotés différents, en utilisant des acides de Lewis non toxiques.

III.2 Addition des amines polyfonctionnelles

Puisqu'on a une fonction ester électrophile sur l'accepteur de Michael **26**, le but de cet essai est de mieux comprendre la réactivité de l'accepteur **26** qui a un caractère bis-électrophile vis-à-vis d'un nucléophile en présence ou en absence d'un acide de Lewis. A noter également que pour ce type de réactions d'aza-Michael, l'utilisation d'un acide de Lewis sur n'a pas été abordé dans la littérature.

¹⁸⁸ Kang, Q.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6715–6720.

Le travail a démarré avec la synthèse d'aza-Michael en utilisant des amines aromatiques polyfonctionnelles ou en utilisant des amines non aromatiques. Note premier essai a été testé dans le dichlorométhane à température ambiante sans l'utilisation d'un acide de Lewis. Nous avons constaté que l'avancement de la réaction est très lent et par conséquent nous avons chauffé le mélange réactionnel à 40 °C. Notre intérêt premier a été l'obtention de l'adduit de Michael sélectivement, mais dans quelques cas, des produits secondaires ont été formés.

III.2.1 Anilines polyfonctionnalisées

Après des premiers essais, nous avons constaté que l'utilisation des anilines aromatiques comme donneur de Michael ne nécessite pas l'utilisation d'un catalyseur.

L'addition de l'*o*-phénylènediamine n'a pas été sélective en faveur du produit issue d'une monoaddition. Dans ce cas, l'adduit de Michael **32a** a été obtenu avec un rendement de 16%, accompagné majoritairement du la benzopyrazine **32'a** avec un rendement de 60%. Celle-ci résulte d'un couplage peptique intramoléculaire entre les fonctions amine et ester. Ce produit formé nous semble très intéressant, puisque les cycles pipérazines de ce type sont très importants en chimie médicinale.¹⁸⁹ Quant à l'addition du *m*-phénylènediamine, elle a conduit au monoadduit de Michael **32b** avec un rendement de 36%. Le produit secondaire obtenu dans ce cas est le 'dimère' **32'b** qui a été isolé avec un rendement de 18% (**Tableau 6**).

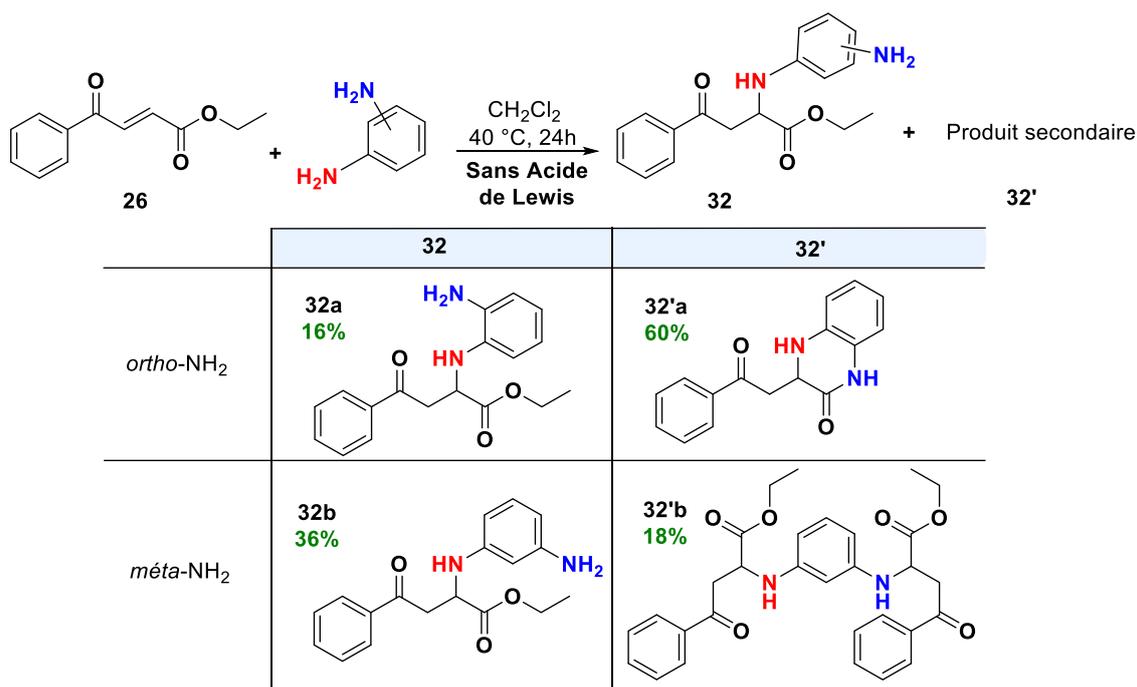


Tableau 6 : Utilisation des nucléophiles aminoanilines

D'autres anilines diverses telles que l'*o*-aminophénol, la 5-aminoindole et la 1-amino-antraquinone ont été testées. La réaction a conduit exclusivement aux produits désirés **32c**

¹⁸⁹ Su, D.-i.; Markowitz, M. K.; Murphy, K. L.; Wan, B.-L.; Zrada, M. M.; Harrell, C. M.; O'Malley, S. S.; Hess, J. F.; Ransom, R. W.; Chang, R. S.; Wallace, M. A.; Raab, C. E.; Dean, D. C.; Pettibone, D. J.; Freidinger, R. M.; Bock, M. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *14*, 6045–6048.

et **32d** sans la présence du produit secondaire. Par ailleurs, la réaction avec une aniline très affaiblie en électrons telle que la 1-amino-antraquinone, aucune réaction n'est observée. Dans ce cas, nous avons ajouté un acide de Lewis ($ZrCl_4$) au milieu réactionnel pour catalyser la réaction, mais le produit de départ n'a subi aucune évolution (**Schéma 41**).

Il est intéressant de noter par ailleurs que la réaction tolère une fonction phénol et une fonction amine supplémentaire. De même, la réaction d'aza-Michael sur l'énone est totalement privilégiée comparativement à une plausible réaction d'axa-Michael (avec l'*o*-aminophénol) et de Michael tout court via une C-addition de l'indole par sa position C₃ plus nucléophile (avec la 5-aminoindole). Dans ce dernier cas, il n'a pas été isolé non plus le produit d'addition de l'azote indolique.

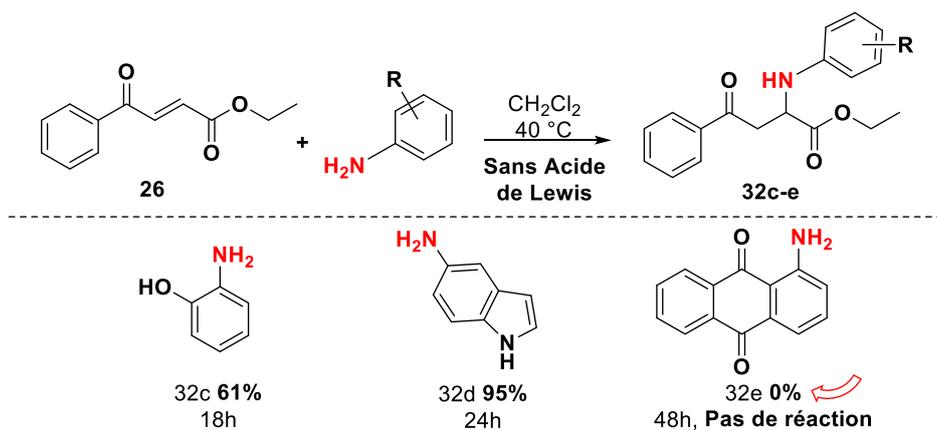


Schéma 41 : Utilisation des anilines substituées

III.2.2 Alkyles amines

Comme prévu, les alkyles amines ont montré une bonne réactivité en tant que donneur de Michael. De bons rendements ont été obtenus pour les adduits **32f**, **32g** et **32H**. Le seul inconvénient de ces produits est leurs instabilités, la réaction de rétro-Michael qui régénère le produit de départ **26** a été observée très rapidement après l'isolement des produits. Donc la caractérisation complète n'a pas pu être faite convenablement (**Schéma 42**).

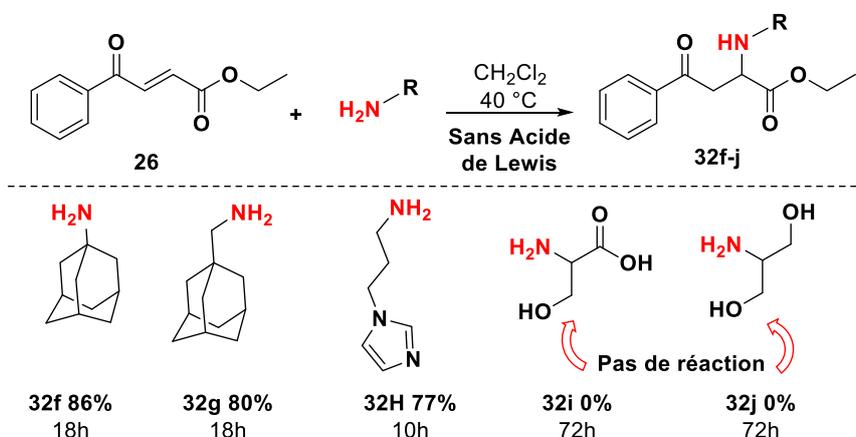


Schéma 42 : Utilisation des alkyles amines

En revanche, la réaction n'a pas été fructueuse pour les aminoalcools fonctionnalisés. Les produits **32i** et **32j** attendus n'ont pas été formés malgré le chauffage à 40 °C pour 72 heures. De même, nous avons testé cette réaction avec le tétrachlorure de zirconium comme acide de Lewis, mais aucun avancement n'a été observé.

III.2.3 L'imide en tant que donneur de Michael

Comme montré dans le schéma retrosynthétique proposé précédemment (**Schéma 37**), l'imide **29** est primordial dans cette transformation. Nous avons pensé à le synthétiser directement à partir de l'accepteur de Michael **26** sans passer par l'étape d'addition des hydrazines. Nous étions conscients qu'on allait avoir des difficultés sur cette addition directe des imides à cause de leurs faibles nucléophilies.

À notre connaissance, il existe un seul exemple dans la littérature, sur la synthèse des β -imidocétones par une réaction de Michael. Cette dernière a été reportée par Wei *et al.*¹⁹⁰ qui se base sur la transformation des chalcones, par un processus tandem, en combinant la bromosuccinimide (NBS) et le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) comme base.

L'ensemble du processus implique la bromoamination et la débromation en tandem (**Schéma 43**). La NBS joue un rôle fournissant à la fois le brome électrophile et la source d'azote nucléophile. Le DBU fonctionne en tant que base qui génère l'énolate, et en tant que promoteur nucléophile qui active la NBS. Nous avons testé ces conditions sur notre accepteur **26** en espérant obtenir le produit **29**, malheureusement la réaction n'a pas avancé et le produit souhaité n'a pas été observé.

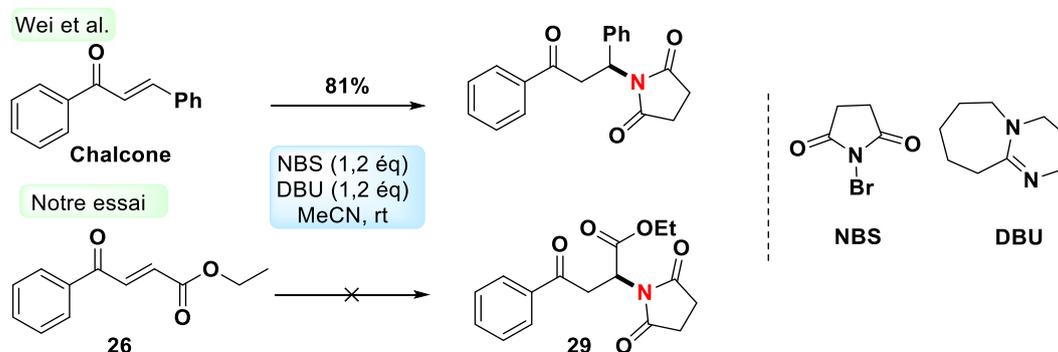


Schéma 43 : β -Imidation des chalcones en utilisant la NBS et le DBU

Ensuite, nous avons testé l'addition directe du succinimide et le phthalimide sur l'énone **26**. Notre premier essai a été lancé dans l'acétonitrile à 0 °C en utilisant la succinimide et l'hydrure de sodium en tant que base forte, pour générer la succinimidate. Dans cet essai, nous avons pu constater la formation de plusieurs produits secondaires, et le produit souhaité a été formé sous forme de traces.

Pour limiter ceci, nous avons utilisé dans la suite des conditions basiques plus douces. Le carbonate de potassium seul avec la succinimide n'a pas pu transformer le produit de départ,

¹⁹⁰ Wei, Y.; Lin, S.; Liang, F.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 852–855.

même en chauffant à 60 °C. En revanche, l'ajout du $ZrCl_4$ a orienté la réaction et le produit **29a** souhaité a été obtenu avec un très bon rendement (81%). Après quelques optimisations, nous avons conclu que l'utilisation de 4 mol% de l'acide de Lewis et de 40 mol% de K_2CO_3 ont été suffisants pour obtenir le résultat désiré. Cette réaction a donné un rendement de 57% dans le cas du phtalimide (**29b**), qui possède une fonction amide plus appauvrie en électrons que dans le cas du succinimide (**Schéma 44**).

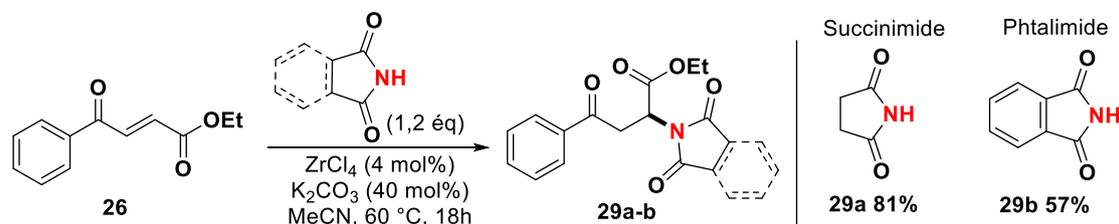


Schéma 44 : Synthèse du produit 29

Finalement, après l'obtention du produit **29**, nous nous sommes recentrés sur le but initialement défini, qui est la formation du *N,O*-acétal **25** (**Schéma 37**). L'étape la plus compliquée pour poursuivre notre étude est la réduction sélective d'un des deux carbonyles de la fonction imide. La présence des groupements fonctionnels carbonylés additionnels rend cette monoréduction très difficile.

Selon la bibliographie qu'on a déjà présenté dans le premier chapitre, il a été démontré que cette réduction régiosélective est possible par le tétrahydroborate de sodium dans un alcool comme solvant. En utilisant ce dernier avec le produit **29b** ou **29a** suivant des conditions bien décrites dans la littérature dont les nôtres, le produit de départ a été consommé rapidement, mais seul un mélange complexe a été obtenu sans pouvoir isolé l' α -hydroxy lactame désiré (**Schéma 45**). Par ailleurs, le traitement en milieu acide du brut réactionnel, espérant la génération à la fois l'ion *N*-acyliminium et de l'énol pouvant se former par un équilibre tautomère, n'a pas été couronné de succès non plus. Aucun piégeage *in situ* de l'ion *N*-acyliminium par l'énol pouvant donner le *N,O*-acétal attendu n'est observé.

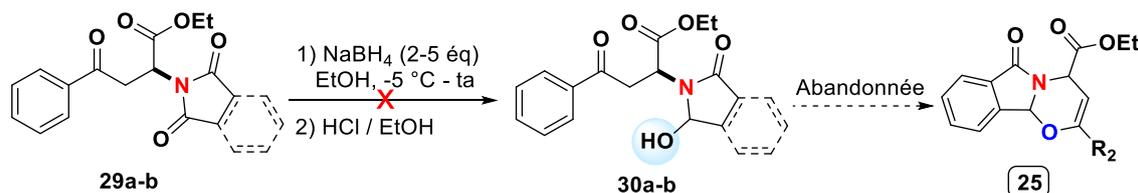


Schéma 45 : L'étape de la monoréduction

Suite à ces résultats, il s'est révélé que l'accès au produit **25** à partir du produit **29** n'est pas possible. Nous avons donc décidé d'abandonner l'accès à ce produit par cette approche.

Avec l'ensemble des résultats obtenus de la réaction d'aza-Michael, et pour pouvoir publier rapidement le travail sur l'exploitation de l'accepteur **25**, nous avons envisagé de poursuivre cette réaction d'aza-Michael en testant cette fois-ci les hydrazines en tant que *N*-nucléophiles comme déjà prévu.

III.3 Addition des hydrazines

III.3.1 Régiosélectivité des hydrazines

La présence des deux atomes d'azote ayant un caractère nucléophile compétitif, nous incite à nous intéresser aux hydrazines. La particularité de la structure de l'hydrazine est due à la différence de nucléophilie des deux azotes. Cette dernière dépend de la nature des groupements R et R₁ et de l'acidité ou de la basicité du milieu.

- **Si R et R₃ sont ≠ H :**

Pour un azote N₂ tertiaire, si R et R₃ sont des groupements électroattracteurs, l'attaque se fait préférentiellement avec l'azote N₁. Cependant, si R ou R₃ ont des effets électrodonneurs, l'azote N₂ sera considéré comme plus nucléophile, mais son doublet électronique enrichi va augmenter la réactivité de l'azote N₁ à cause de l'effet alpha qui dépend des conditions réactionnelles.¹⁹¹ Nous partons sur le fait que la formation du produit **B** se fait en majorité, or la structure du produit **A** est plus stable que celle du produit **B**. On en conclut donc que la voie 1 est cinétique, contrairement à la voie 2 qui est thermodynamique (**Schéma 46**).

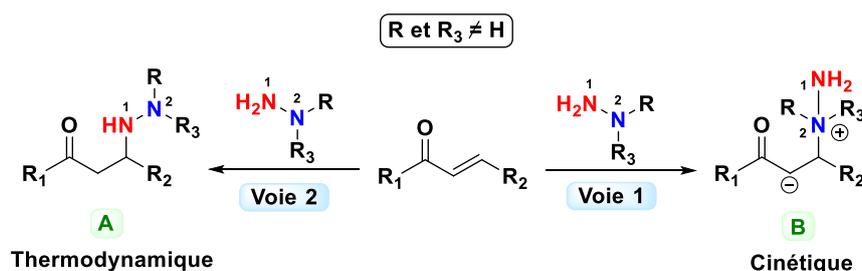


Schéma 46 : Réactivité des hydrazines dans le cas de N₂ tertiaire

- **Si R = H et R₃ ≠ H**

Le même raisonnement s'applique dans le cas d'un azote N₂ secondaire. Nous ne sommes pas dans la mesure d'indiquer quel produit nous favorisons théoriquement. Les deux produits **C** et **D** sont considérés comme stables, donc leur formation va dépendre, peut-être, de l'effet électronique du groupement R₃ et de la présence ou non d'un encombrement stérique (**Schéma 47**).

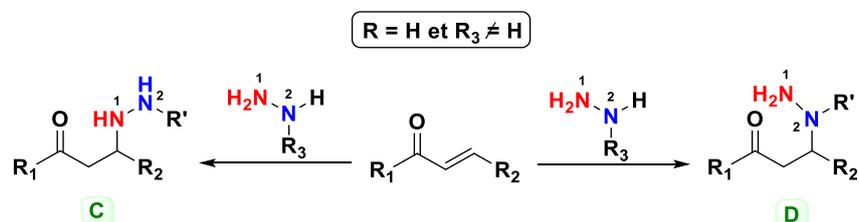


Schéma 47 : Réactivité des hydrazines dans le cas de N₂ secondaire

¹⁹¹ (a) Hoz, S.; Buncel, E. *Isr. J. Chem.* **1985**, 26, 313–319. (b) Um, I.-H.; Im, L.-R.; Buncel, E. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8571–8577. (c) Buncel, E.; Um, I.-H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7801–7825. (d) Grekov, A. P.; Veselov, V. Y. *Russ. Chem. Rev.* **1978**, 47, 631–648. (e) Fina, N. J.; Edwards, J. O. *Int. J. Chem. Kinet.* **1973**, V, 1–26.

III.3.2 État de l'art

L'utilisation des hydrazines dans une réaction d'aza-Michael employant un acide de Lewis est peu connue dans la littérature. Un seul exemple décrivant l'addition énantiosélective des hydrazides a été exploité en 2011 par Jiang et ses collaborateurs.¹⁹² L'auteur explique qu'en utilisant le triflate de scandium en tant qu'acide de Lewis, l'attaque a été favorisée par l'azote N₁. La conjugaison du doublet non liant de l'azote N₂ avec le carbonyle le rend moins nucléophile par rapport au doublet non liant de l'azote N₁.

Par ailleurs, en ajoutant le ligan **L₄** au catalyseur triflate, la réaction conduit à un seul énantiomère du composé d'addition désiré (**Schéma 48**).

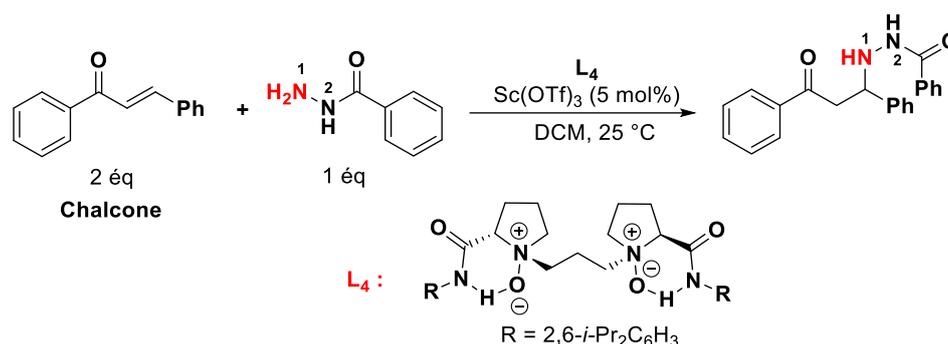


Schéma 48 : Addition régiosélective et énantiosélective des hydrazides

III.3.3 Résultats obtenus

Nous avons utilisé des conditions classiques pour l'addition des hydrazines sur l'accepteur de Michael **26a**. Nous avons commencé un premier essai en chauffant à 40 °C l'énone **26** avec la *N,N*-diméthylhydrazine dans le dichlorométhane. Un mauvais rendement de 20% de l'adduit **27a** a été obtenu. Nous avons pensé que cette faible transformation était due à l'absence d'un catalyseur. Un autre essai a été alors réalisé en ajoutant le tétrachlorure de zirconium, mais le même comportement a été observé. Après plusieurs essais, nous avons remarqué que la présence d'un solvant gêne la réaction et que *in fine*, on n'a pas besoin ni de chauffage ni de catalyseur. L'agitation à température ambiante sans solvant a amélioré le rendement jusqu'à 97%. Ces conditions ont finalement été généralisées avec d'autres dérivés d'hydrazines et d'hydrazides (**Schéma 49**).

Les premiers exemples sont réalisés avec des hydrazines ayant un azote tertiaire, substitué avec des groupements à effets inductifs électrodonneurs. Ainsi les produits **27a** (*N,N*-diméthylhydrazine), **27b** (*N*-méthyl-*N*-aminopipérazine), **27c** (*N*-aminomorpholine) sont obtenus avec des rendements à peu près qualitatifs. Nous avons testé par la suite une hydrazine possédant un azote secondaire substitué par un noyau phényle. Ce dernier désactive l'activité électronique de son azote adjacent par un effet mésomère électroattracteur. Cet affaiblissement du caractère électrophile du premier azote, explique

¹⁹² Jiang, J.; Cai, Y.; Chen, W.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4016–4018.

clairement le faible rendement de 21% obtenu pour l'adduit de la phénylhydrazine **27d**. La dernière réaction dans la série d'hydrazine a été testée en ajoutant deux substituants nitro sur le cycle phényle (2,4-dinitrophénylhydrazine). Dans ces conditions, le produit de départ n'a pas réagi et l'adduit **27e** recherché n'a pas pu être obtenu.

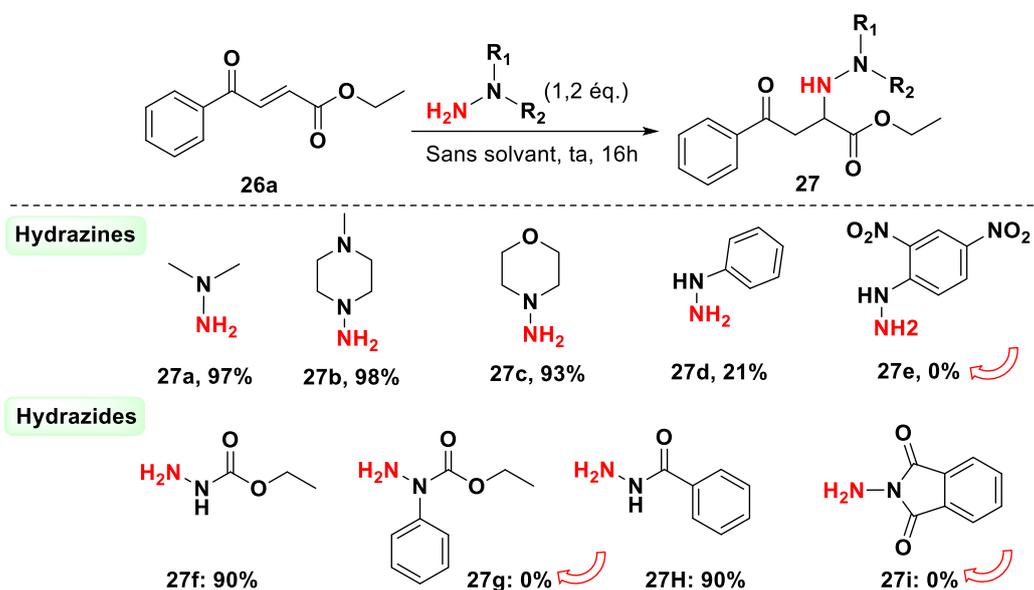


Schéma 49 : Exemple d'addition des hydrazines

Dans le cadre de composés diazotés, notre second choix s'est porté sur l'examen des actions des hydrazides. Dans ces structures, il existe une délocalisation du doublet de l'atome d'azote secondaire avec le carbonyle. La nucléophilie de l'azote primaire n'est a priori pas affectée dans le cas des azotes secondaires et les produits **27f** et **27H** ont été obtenus avec des rendements de 90% dans les deux cas. En transformant l'azote secondaire en azote tertiaire avec des groupements électroattracteurs, la réaction n'a pas avancé et les produits **27g** et **27i** n'ont pas été obtenus.

Avec les produits d'additions en main, nous avons décidé de continuer notre étude en testant la réaction de coupure de la liaison N-N de la fonction hydrazine/hydrazone dans le but de générer la fonction amine libre (produit **28**, Schéma 50).

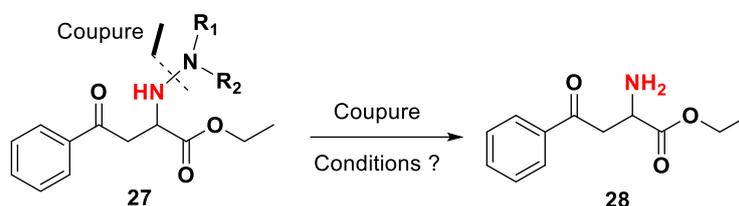


Schéma 50 : Réaction de coupure à envisager

III.4 Réaction de coupure

Le clivage d'une liaison N-N de la fonction hydrazine est une méthode très connue dans la littérature, pour la préparation des amines énantiopures, notamment. Cette réaction de

réduction a été effectuée dans la plupart des cas par un métal, soit sous une atmosphère de dihydrogène ou en utilisant des conditions acides.¹⁹³

III.4.1 Notre inspiration

Pour trouver une méthode innovante, simple et efficace, nous avons fait appel au réactif monoperoxyphthalate de magnésium (MMPP). Ce dernier est un oxydant qui a été utilisé précédemment dans notre laboratoire comme agent de coupure (**Schéma 51**).

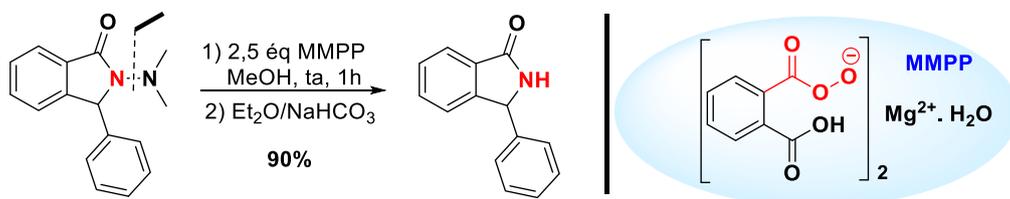


Schéma 51: Réaction de coupure effectuée précédemment avec MMPP

Ce travail a été effectué par Dr. Jean-François Fleury, sous la direction de Professeur Adam Daïch.¹⁹⁴ La réaction a donné un rendement de 90%, mais pour l'instant, ces travaux n'ont pas été publiés. En revanche, quelques exemples d'utilisation du MMPP pour la déprotection des hydrazines sont déjà décrits décrite dans la littérature.^{193h}

Nous avons commencé notre étude en appliquant ces mêmes conditions à notre substrat **27a**, mais la réaction ne s'est pas déroulée telle que nous l'espérions. À notre grande surprise, alors que la conversion du substrat de départ est complète, le seul produit obtenu est l'énaminone **33a** et non pas l'amine attendue **28** (**Schéma 52**).

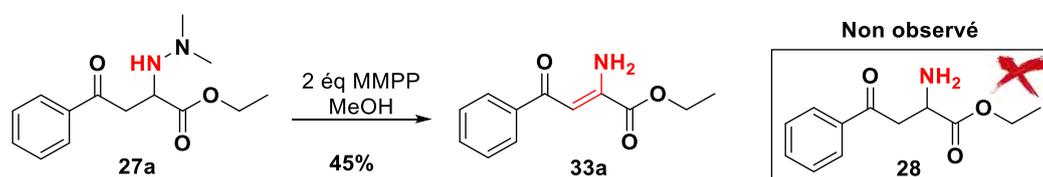


Schéma 52: Application du MMPP au substrat 27a

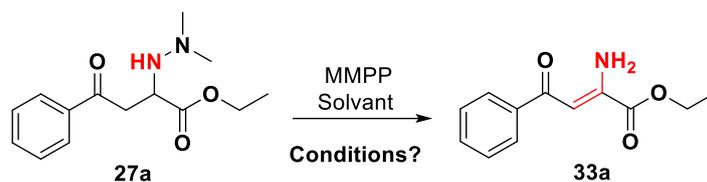
III.4.2 Optimisations de la coupure oxydante

Cette réaction tandem de coupure/oxydation semble néanmoins être très intéressante, nous avons alors décidé d'aller plus loin dans cette étude pour mieux comprendre cette

¹⁹³ (a) Díez, E.; Prieto, A.; Simon, M.; Vázquez, J.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synthesis* **2006**, 540–550. (b) Baker, W. R.; Condon, S. L. Dipeptide Isosteres. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3277–3284. (c) Bataille, P.; Paternò, M.; Brown, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2181–2192. (d) Enders, D.; Funk, R.; Klatt, M.; Raabe, G.; Hovestreydt, E. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 418–421. (e) Chandrakumar, N. S.; Yonan, P. K.; Stapelfeld, A.; Savage, M.; Rorbacher, E.; Contreras, P. C.; Hammond, D. J. *Med. Chem.* **1992**, *35*, 223–233. (f) Zhang, Y.; Tang, Q.; Luo, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4977–4982. (g) Nicolas, I.; Kisseljova, K.; Bauchat, P.; Baudy-Floc'h, M. *Synlett* **2011**, *2011*, 327–330. (h) Deniau, E.; Enders, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2581–2588.

¹⁹⁴ Fleury, J. F. Synthèse de structures polyhétérocycliques analogues de l'alcaloïde nuévamine par utilisation d'ions *N*-acyliminiums et acyliums. Thèse de doctorat de l'Université La Havre Normandie, **2008**.

particularité. Nous avons en premier lieu visé l'augmentation du rendement de la réaction. Les optimisations des solvants et de la quantité de MMPP ont été réalisées et les résultats de ces travaux sont présentées dans le **Tableau 7**.



Entrée	Solvant	MMPP	Température	Temps	Rdt isolé
1	MeOH	2 éq	ta	1h	45%
2	EtOH	2 éq	ta	0,5h	51%
3	ACN	2 éq	ta	2h	41%
4	DCM	2 éq	50 °C	3h	48%
5	DCE	2 éq	70 °C	4h	45%
6	Toluène	2 éq	90 °C	6h	45%
7	1,4-dioxane	2 éq	70 °C	4h	73%
8	THF	2 éq	70 °C	2h	75%
9	THF	2 éq	ta	2h	77%
10	THF	1 éq	ta	2h	50%

Tableau 7: Optimisations de la réaction coupure/oxydation

Nous avons testé la réaction avec plusieurs solvants en gardant toujours 2 équivalents de MMPP, et les réactions ont été lancées à température ambiante avant de chauffer à reflux. Nous avons constaté qu'en utilisant des solvants très polaires protiques ou aprotiques (entrées 1, 2 et 3) des mauvais rendements ont été obtenus.

En passant à des solvants 'moins' polaires aprotiques (entrées 4 et 5), le comportement de la réaction a été le même et aucune amélioration n'est observée. Le changement par un solvant apolaire n'a pas affecté le cours de la réaction, et le produit **33a** est obtenu avec un rendement moyen de 45% après 6 heures de chauffage (entrée 6). Les solvants à base d'éthers à caractère basique donc (entrées 7 et 8) ont donné des résultats satisfaisants. Dans ces deux cas, le milieu était hétérogène contrairement aux cas des solvants très polaires, et par conséquent il a été nécessaire de chauffer le milieu réactionnel pour essayer de l'homogénéiser le milieu, ce qui s'est traduit par un avancement important de la réaction et des rendements de 73 et 75%, respectivement, pour le produit **33a**.

Cependant, nous nous sommes rendus compte que la réaction avançait même si le milieu était hétérogène, et qu'on n'avait pas besoin de chauffer finalement le milieu (entrée 9, 77%). Un dernier essai avec 1 équivalent de MMPP a été testé dans le THF, un rendement de 50% a été observé, ce qui nous mène à conclure que la réaction a besoin de 2 équivalents de MMPP.

III.4.3 Généralisation de la méthode

III.4.3.1 Modification des fonctions hydrazines

Ensuite, en utilisant les meilleures conditions trouvées précédemment (entrée 9), nous avons testé la réaction en utilisant trois différentes hydrazines. Les rendements de l'énaminone **33a** étaient satisfaisants dans les cas des substrats **27b** (*N*-méthyl-*N*-aminopipérazine), **27c** (*N*-aminomorpholine) (Schéma 53). Au contraire, le produit **33a** n'a pas pu être obtenu dans le cas du produit de départ **27f** ce qui pourra nous donner une idée sur le mécanisme de la réaction de cette transformation.

Nous proposons que l'oxydation avec MMPP se fait sur l'azote tertiaire pour donner la fonction *N*-oxyde, mais dans le cas d'un azote secondaire, cette oxydation est difficile à être réalisée.

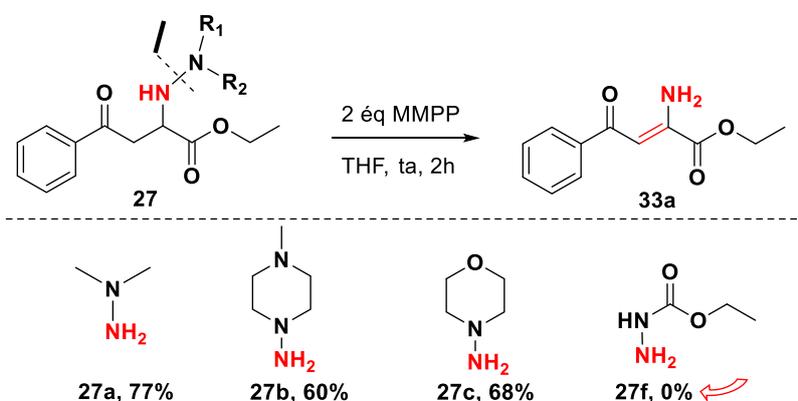


Schéma 53: Exemplification avec d'autres hydrazines

Dans la suite et dans le but d'élargir cette étude à d'autres accepteurs de Michael, nous avons synthétisé trois autres accepteurs de Michael, en gardant toujours la fonction ester et en ajoutant d'autres substituants sur le groupement benzoyle qui peuvent être fonctionnalisés postérieurement.

III.4.3.2 Modification de l'accepteur de Michael

Une synthèse classique des substrats **26b**, **26c** et **26d** a été effectuée dans le but de voir l'impact des substituants sur le rendement de la réaction (Schéma 54).

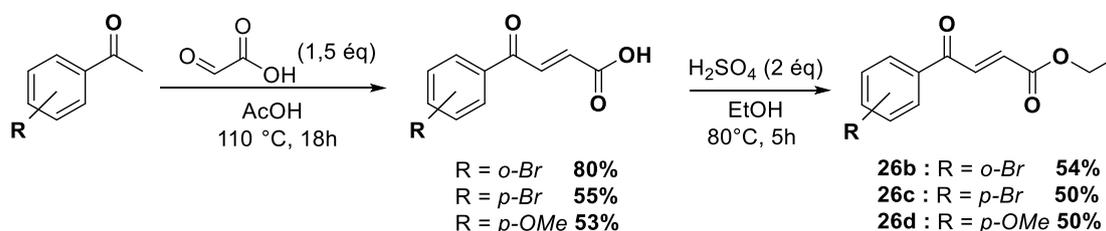


Schéma 54: Synthèse des acrylates d'éthyle 26a-c

La réaction de coupure oxydante a été testée sur ces trois substrats **26b-d** en utilisant la *N,N*-diméthylhydrazine comme hydrazine modèle (Schéma 55). L'étape d'addition d'aza-

Michael a donné des rendements moyens avec des dérivés bromobenzoyles (produits **27j** et **27k**). Un très bon rendement de 80% a été obtenu dans le cas du *p*-méthoxyphényle (produit **27l**). Concernant la réaction de coupure oxydante, des rendements acceptables ont été obtenus pour les produits **33b** et **33c**. Par contre, un rendement moyen de 41% a été obtenu dans le cas de l'énaminone **33d**.

Compte tenu du faible nombre de cas étudié (quatre au total), nous ne sommes en mesure d'indiquer l'influence des effets électroniques sur la réaction, puisque nous n'avons pas pu synthétiser un produit substitué avec un groupement électroattracteur. Ces tests nous ont néanmoins permis de vérifier que notre réaction est bien faisable et généralisable à d'autres substrats. Des études continuent avec cette réaction en vue son potentielle synthétique et son capacité d'ouvrir la porte à des amino-esters, amino-acides et amino-alcools β -carbonylés fonctionnalisés qui ne manquent certainement pas d'intérêts.

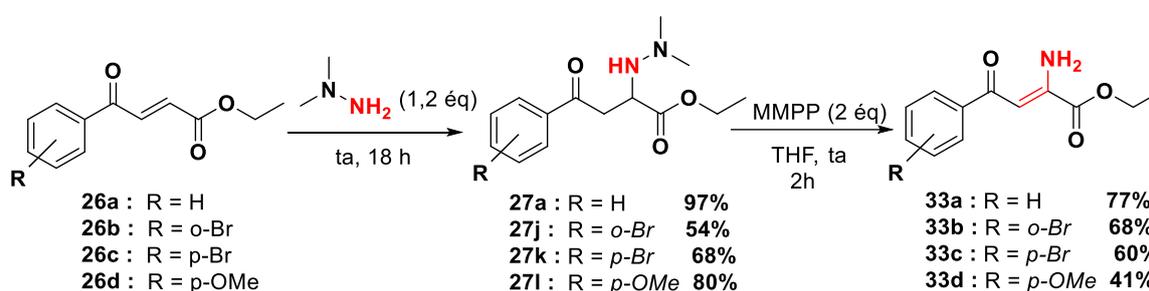


Schéma 55: Application de la réaction d'aza-Michael et coupure oxydante

En arrivant à la fin de notre étude, nous étions curieux de savoir si cette démarche est réalisable en un processus séquentiel sans l'isolement de l'adduit de Michael **27**. Après l'ajout de l'hydrazine, nous avons suivi la réaction par RMN jusqu'à la formation complète de l'adduit de Michael, ensuite le MMPP a été ajouté. Un rendement global de 60% a été obtenu pour l'énaminone **33a**, cela signifie que la réaction est plus efficace en deux étapes qui a donné un rendement global de 87% (Schéma 56).

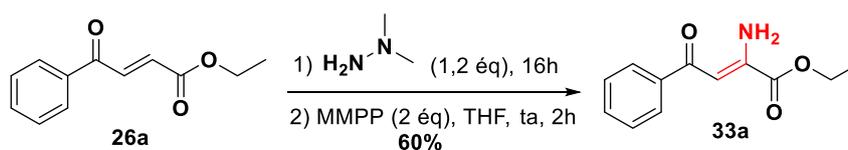


Schéma 56: Application de la réaction en un processus séquentiel

III.4.4 Mécanisme réactionnel

Devant cette réactivité intéressante et nouvelle, nous nous sommes intéressés à proposer un mécanisme réactionnel plausible. Étant donné que le MMPP est un agent d'oxydation, nous proposons premièrement une oxydation de l'azote tertiaire pour donner l'amine-N-oxyde (intermédiaire **A**). Ensuite, l'oxygène de la fonction N-oxyde pourra déprotoner l'hydrogène acide qui se trouve en position α . Cette déprotonation entraîne la formation de l'intermédiaire **B**, qui forme l'imine **C** en éliminant l'amine oxyde. À la fin, l'imine **C** est en équilibre avec sa forme énamine **33** qui est plus stable (Schéma 57).

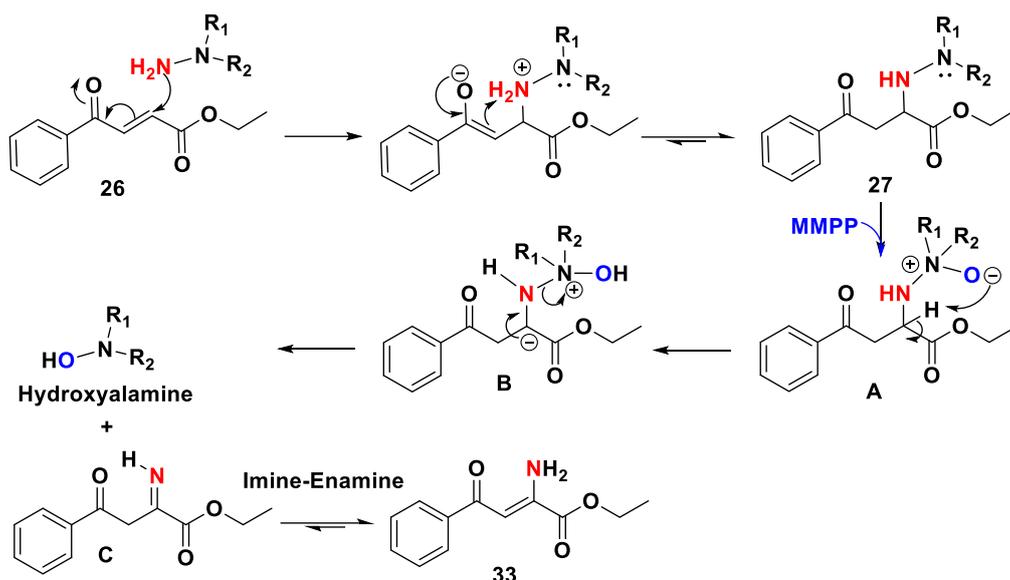


Schéma 57: Mécanisme plausible de la réaction d'aza-Michael et coupure oxydante

III.5 Conclusion de ce chapitre

À travers ce chapitre nous nous sommes consacrés à la réactivité des oxazolidines fusionnées à l'isoindole dans le contexte de la chimie verte.

Nous avons étudié la réaction d'amidation, catalysée par le tétrachlorure de zirconium, de la fonction ester du substrat *N,O*-acétyliques fusionné et 14 exemples ont été synthétisés. Ces produits seront évalués biologiquement au CHU de Lille grâce à la collaboration établie entre l'équipe URCOM et celle du Dr. Alina Ghinet et du Dr. Benoît Rigo (JUNIA, grande école d'ingénieur) partenaire de ce projet. Les résultats obtenus avec ces produits ainsi que la description de la cible biologique seront détaillés dans le chapitre IV.

Nous avons ensuite étudié la réactivité des cycles oxazolidines lors d'une réaction de diamination catalysée par le trichlorure de fer. 16 Composés *N,N*-aminés d'une structure inédite ont été obtenus lors de cette réaction catalysée et seront également évalués biologiquement.

Dans une approche exploratoire pour accéder aux 1,3-axazines à 6 chaînons, un accepteur de Michael de type acrylate a été évalué par une réaction d'aza-Michael. Même si la cible ultime n'a pas été atteinte, l'adduit de Michael, dans le cas des hydrazines, a néanmoins été valorisé par une réaction de coupure oxydante sans précédent dans la littérature. Là aussi, les 25 amines, hydrazines et énamines fonctionnalisés obtenus seront valorisés dans un future proche.

Chapitre 3 : Transpositions des *N,O*-acétals

Préambule

Dans le cadre de l'étude de réactivité du cycle oxazolidine fusionné, notre premier objectif de ce chapitre a été la transposition du cycle oxazolidine à 5 chaînons en cycle morpholine et en pipérazine à 6 chaînons inconnus jusqu'alors (**Schéma 58**).

Avant de commencer cette étude, nous présentons au départ un petit aperçu justifiant notre choix.

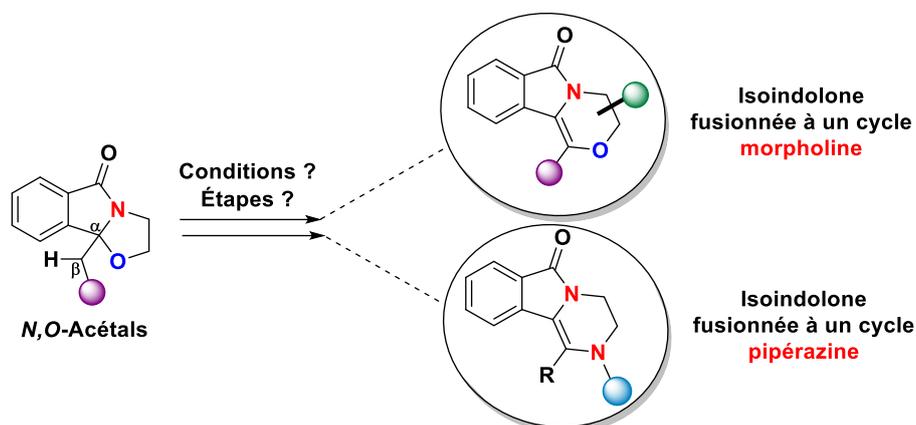


Schéma 58 : Objectifs de la transposition des *N,O*-acétals

I : Inspiration - Transposition de Morin

I.1 Conditions de la réaction Morin

En 1963, Morin *et al.*¹⁹⁵ se sont intéressés au développement d'une voie chimique permettant la transformation d'un cycle 1,3-thiazolidine à un cycle dihydro-1,3-thiazine (**Schéma 59**). Cette démarche se base sur un traitement acide de la forme oxydée d'un dérivé de la Pénicilline V obtenu par oxydation contrôlée, en dérivé Céphalosporine correspondant.

Au cours des années, cette réaction a été appelée réarrangement de Morin. Concrètement, cette réaction est un cas particulier de la réaction de Pummerer dite 'interrompue'. Elle est permise après activation de la fonction sulfoxyde par un acide ou un anhydride.

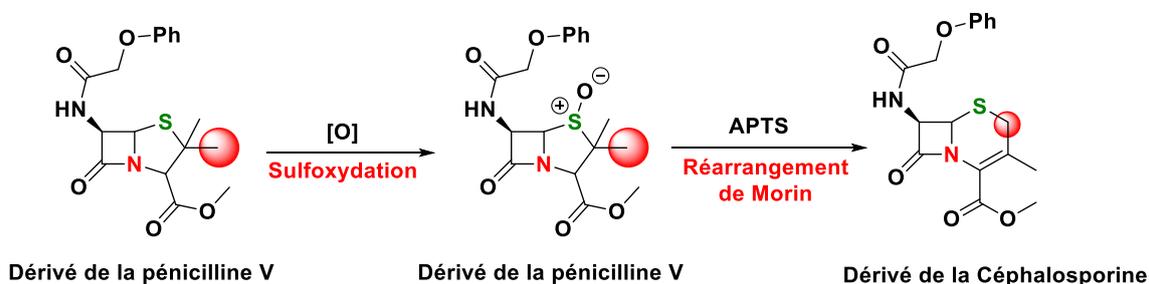


Schéma 59 : Réaction de Morin en 1963

¹⁹⁵ Morin, R. B.; Jackson, B. G.; Mueller, R. A.; Lavagnino, E. R.; Scanlon, W. B.; Andrews, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1896–1897.

I.2 Réaction de Morin dans la littérature

I.2.1 Réaction en série des thiazolidines

Plusieurs chercheurs ont repris cette réaction pour l'appliquer largement à la série des thiazolidines et l'améliorer.¹⁹⁶ Nous présentons un exemple exploité par Hori *et al.*¹⁹⁷ dans la littérature sur la série benzothiazoline. Il a été démontré que le réarrangement de Morin est effectif avec l'anhydride triflique à basse température pour donner la benzothiazine avec un rendement de 32% (Schéma 60).

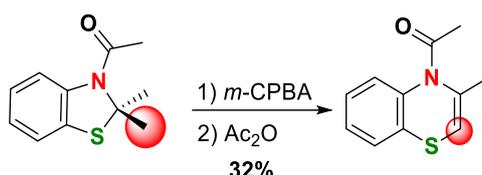


Schéma 60 : Conditions appliquées par Hori *et al.*

Sur la base des données de la littérature, la réaction a été réalisée en deux étapes jusqu'à l'année 2019. Une étude très récente a été publiée par Danton *et al.*¹⁹⁸ dans le cadre d'une thèse effectuée dans notre laboratoire. Cette étude a montré qu'il était possible de réaliser la réaction de Morin en une seule étape sur des dérivés thiazolidines fusionnés à un lactame de type **24**. La réaction est réalisée avec succès en présence de la combinaison du PIDA avec le diiode pour donner le composé **34** selon un processus monotope avec un rendement de 68% (Schéma 61). Lors de ce processus monotope, la cation I^+ est l'agent électrophile issu du PIDA et I_2 qui catalyse cette réaction. Quant au PIDA, il joue le rôle à la fois d'oxydant et de générateur de base nécessaire à la réaction.

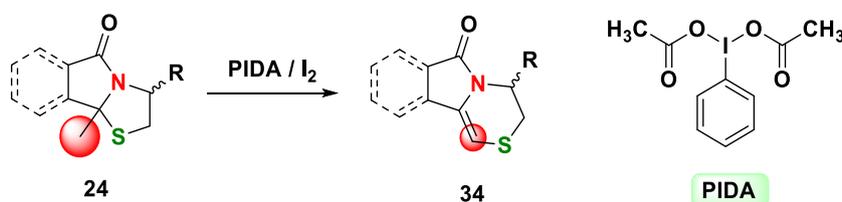


Schéma 61 : Réaction de Morin effectuée par Danton *et al.*

I.2.1.1 Mécanisme réactionnel de la réaction Morin

Du point de vue mécanistique, l'auteur explique que la réaction débute par l'activation de l'atome de soufre du *N,S*-acétal **24a** sous forme d'ion iodosulfénium (intermédiaire **A**). L'anion acétate libéré par la PIFA permet la déprotonation de l'hydrogène en position β du soufre et azote qui est devenu acide. Ceci conduit à l'ouverture du cycle et à la formation de l'intermédiaire **B**. L'acide acétique relibère ainsi le PIDA dans le milieu pour générer l'énamide **C** qui se dimérise pour donner le disulfure **D** (Schéma 62).

¹⁹⁶ Cooper, R. D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5010–5011.

¹⁹⁷ Hori, M.; Kataoka, T.; Shimizu, H.; Imai, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1982–1994.

¹⁹⁸ Danton, F.; Othman, M.; Lawson, A. M.; Moncol, J.; Ghinet, A.; Rigo, B.; Daïch, A. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25*, 6113–6118.

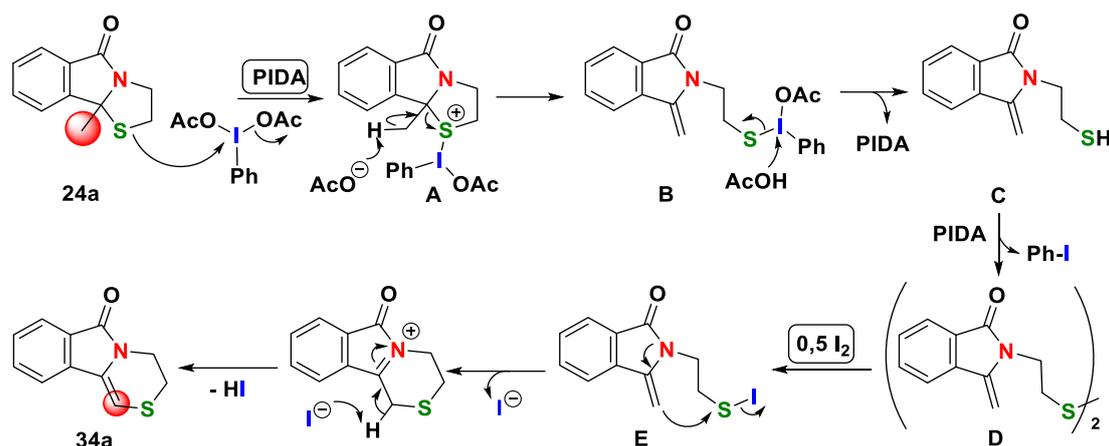


Schéma 62 : Mécanisme proposé par Danton et al.

Ensuite, l'intermédiaire clé **E** est formé par réduction à l'aide du diiode, ce qui permet l'activation de l'atome de soufre par la liaison S-I pour rendre la cyclisation intramoléculaire favorable. L'ion iodure généré après cyclisation joue le rôle d'une base pour former finalement la 1,4-thiazine **34a** conjuguée souhaitée et un équivalent de l'acide iodhydrique (HI). A noter que seul un-demi équivalent de I_2 est nécessaire la transformation.

1.2.1.2 Réarrangement de Morin avec un agent d'halogénéation

Des expériences complémentaires ont été réalisées par les auteurs pour prouver le rôle du diiode. L'auteur a pensé à ce stade que l'utilisation d'un agent d'halogénéation judicieusement choisi pourrait conduire à la formation de l'intermédiaire clé **E** en une seule étape. Dans ce cas, la simplification du mécanisme proposé va permettre un processus robuste et plus efficace. Cette proposition a été très satisfaisante et l'application des réactifs classiques d'halogénéation a conduit à la formation des 1,4-thiazines souhaitées. Le meilleur rendement obtenu est de 93% en utilisant le chlorure d'iode (ICl) en tant qu'agent d'halogénéation (Schéma 63).

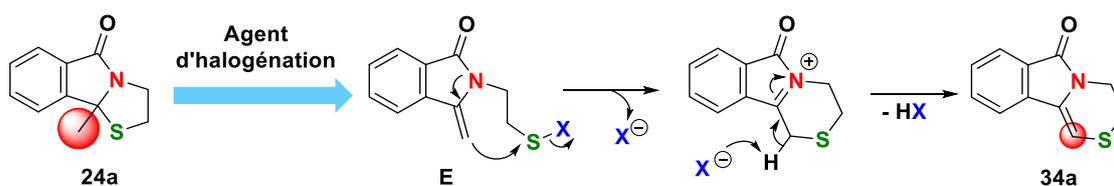


Schéma 63 : Transposition de Morin avec des réactifs d'halogénéations

Le travail réalisé en série *N,S*-acétal a été complet et nous a servi comme point de départ pour notre étude. Cependant une extension du cycle à 5 en cycle à 6 de la même façon n'existe pas dans la littérature en série des oxazolidines.

1.3 Équivalent de la transposition de Morin à envisager en série oxazolidine

Nous avons donc eu l'idée d'envisager un équivalent du réarrangement de Morin mais en série des oxazolidines pour la première fois (Schéma 64).

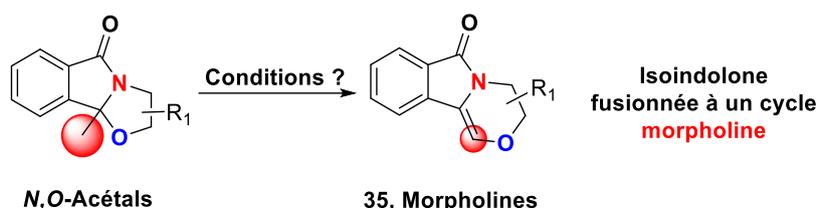
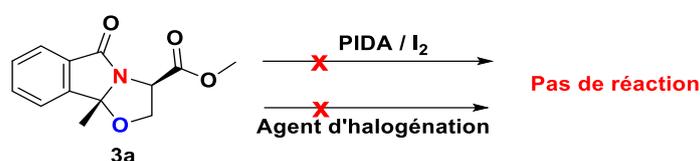


Schéma 64 : Équivalent de la transposition de Morin à envisagée

Pour débiter nos travaux, nous avons choisi d'appliquer en premier lieu les conditions de Danton discutées précédemment en utilisant la combinaison PIDA/I₂ sur notre substrat modèle **3a**. Ensuite en deuxième lieu, nous avons choisi de tester le comportement des oxazolidines vis-à-vis d'autres agents d'halogénéation. L'application des deux approches n'a pas été fructueuse puisque aucun avancement de la réaction n'a été observé dans les deux cas (Schéma 65).

Schéma 65 : Application de PIDA/I₂ et d'un agent d'halogénéation

Compte tenu de ces échecs, il nous est apparu intéressant d'utiliser un réactif halogéné (NBS, NIS) en combinaison avec un acide pour activer la liaison C-O du *N,O*-acétal **3a**.

II : Réaction d'halogénéation

II.1 Résultat préliminaire

Nous avons entamé le 1^{er} essai en utilisant 1,2 équivalents de la *N*-bromosuccinimide (NBS) en tant qu'agent d'halogénéation. Le mélange du produit **3a** avec la NBS dans le dichlorométhane a été agité à température ambiante en premier lieu. Aucun avancement n'a été observé. Ensuite, nous avons chauffé à reflux, mais toujours aucune réaction n'est observée. Nous avons par la suite fait appel à un acide de Lewis pour en espérant ouvrir le cycle oxazolidine et faire avancer la réaction. À ce stade, nous avons lancé un deuxième essai en utilisant 10 mol% de tétrachlorure de zirconium (ZrCl₄), notre acide de Lewis dit propre habituel. Le mélange réactionnel a été chauffé ensuite à reflux et après 18 heures de réaction, une conversion de 54% a été observée (Schéma 66). A souligner qu'à température ambiante, nous n'avons remarqué aucun avancement de la réaction.

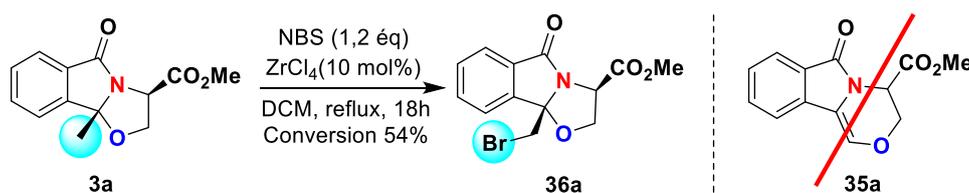


Schéma 66 : Premier essai de la réaction d'halogénéation

L'analyse du produit de la réaction montre que le dérivé de la morpholine **35a** n'a pas été observé. Par contre, le seul produit de la réaction observé et isolé semble être le composé bromométhylé **36a** issu de la réaction d'halogénéation du groupement méthyle en position *N,O*-acétalique angulaire C₃. Afin de savoir l'importance de ce type de produits pour pouvoir continuer notre étude, nous avons cherché dans la littérature des dérivés de ce type. Nous présenterons donc dans la suite, une courte partie relative à l'état de l'art des dérivés *N,O*-acétaliques halogénés.

II.2 État de l'art sur la réaction d'halogénéation des oxazolidines

L'halogénéation du méthyle présent en position C₃ des *N*-acyl-*N,O*-acétals, en série acyclique ou cyclique à 5 chaînons, est peu décrite dans littérature. À notre connaissance, il n'existe que 4 exemples qui décrivent la synthèse des *N,O*-acétals acycliques halogénés. Cependant, il n'existe que deux exemples concernant la synthèse des *N,O*-acétals cycliques halogénés. Nous focaliserons notre recherche sur les *N,O*-acétals cycliques qui sont proches de notre cas d'étude (Figure 7).

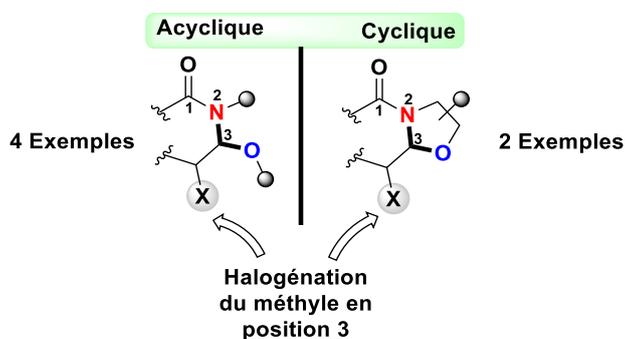


Figure 7 : *N,O*-acétals acycliques et cycliques halogénés

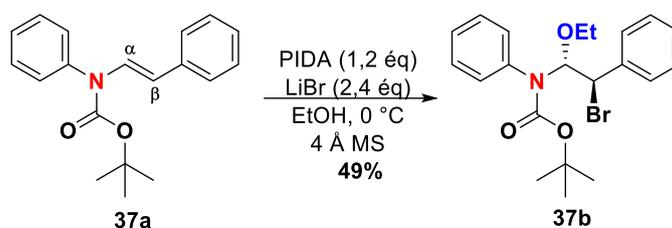
II.2.1 Synthèse des *N,O*-acétals acycliques halogénés

Nous présenterons dans cette partie deux exemples qui nous semblent très intéressants pour notre étude. Les deux synthèses ont été effectuées à partir d'énamides en les traitant avec un agent d'halogénéation en présence d'un nucléophile oxygéné, un alcool souvent. Ceci constitue la méthode de synthèse des *N,O*-acétals acycliques déjà soulignée dans la page 27 du premier chapitre.

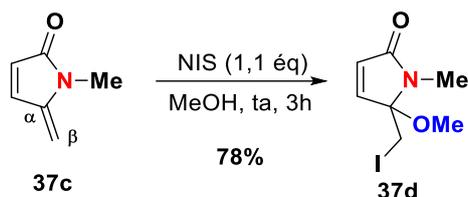
Une première étude a été publiée en 2013 sur l'éthoxybromation 'diastéréosélective' des dérivés de ce type (Schéma 67).¹⁹⁹ La transformation de l'énamide **37a** en produit **37b** a nécessité l'utilisation du bromure de lithium comme source de brome nucléophile. Le mélange de ce dernier avec le PIDA permet de générer Br⁺ en tant qu'électrophile. Quant à l'éthanol, il joue le rôle d'un nucléophile. Les auteurs expliquent que cette approche remplace l'utilisation du dibrome toxique et de la *N*-bromosuccinimide qui ont été d'ailleurs, jusqu'à présent, principalement limités aux dérivés cycliques de l'énamide.²⁰⁰

¹⁹⁹ Nocquet-Thibault, S.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1842–1845.

²⁰⁰ Alix, A.; Lalli, C.; Retailleau, P.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10389.

Sch\u00e9ma 67 : \u00c9tude effectu\u00e9e par Nocquet-Thibault *et al.*

En suivant le m\u00eame principe mais en utilisant la *N*-iodosuccinimide (NIS) comme source d'iode \u00e9lectrophile, une m\u00e9thoxyiodation a \u00e9t\u00e9 d\u00e9crite par Kalaitzakis *et al.*²⁰¹

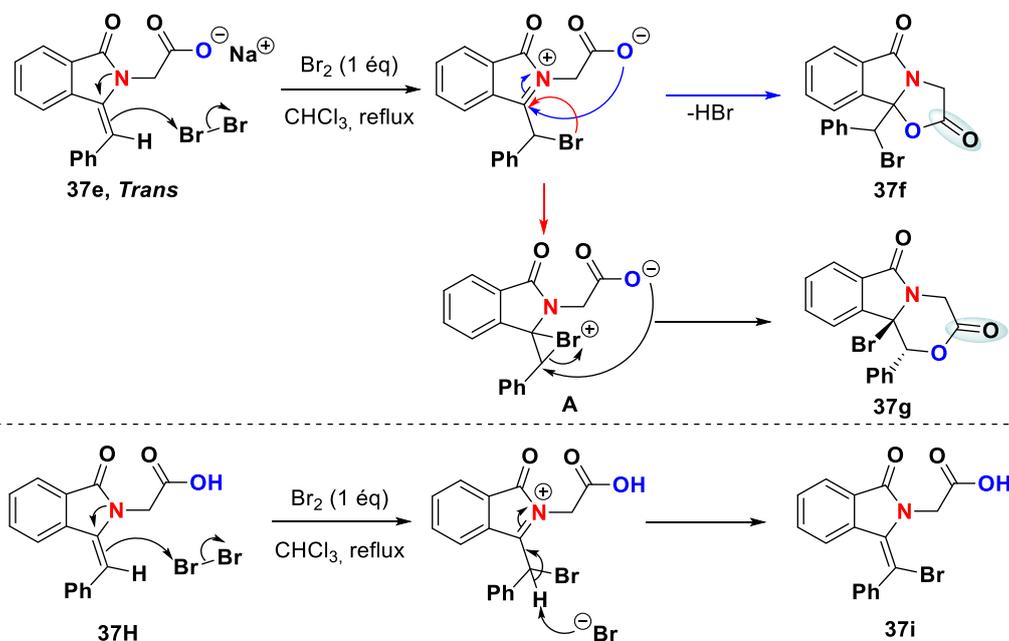
Sch\u00e9ma 68 : M\u00e9thoxyiodation effectu\u00e9e par Kalaitzakis *et al.*

La strat\u00e9gie a \u00e9t\u00e9 appliqu\u00e9e avec succ\u00e8s \u00e0 l'\u00e9namide lactamique **37c** pour donner le produit halog\u00e9n\u00e9 **37d** avec un rendement de 78% (Sch\u00e9ma).

II.2.2 Synth\u00e8se des *N,O*-ac\u00e9tals cycliques halog\u00e9n\u00e9s

Les deux exemples uniques dans la litt\u00e9rature pr\u00e9sentant la synth\u00e8se des d\u00e9riv\u00e9s *N,O*-ac\u00e9tals cycliques halog\u00e9n\u00e9s sont illustr\u00e9s dans le Sch\u00e9ma 69.

Scartoni *et al.*

Sch\u00e9ma 69 : Premier exemple sur la synth\u00e8se des *N,O* ac\u00e9tals cycliques halog\u00e9n\u00e9s

²⁰¹ Kalaitzakis, D.; Bosveli, A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200322.

La 1^{ère} synthèse, accomplie directement à partir de l'énamides acyclique **37e (Trans)**, a été décrite en 1979 par Scartoni *et al.*²⁰³ Dans les conditions employées (1 éq de Br₂, CHCl₃), un dérivé d'oxazolidinone **37f** à 5 chaînons, accompagné d'un dérivé d'oxazine à 6 chaînons halogéné **37g**, ont été obtenus à partir de l'ion carboxylate **37e** lorsqu'il est traité avec le dibrome dans le chloroforme à reflux.

Les auteurs n'ont pas proposé de mécanisme plausible pour former les deux dérivés **37f** et **37g**. Nous proposons pour notre part que la formation du dérivé **37f**, composé d'un *N,O*-acétals à 5 chaînons, résulte d'une réaction de *O*-cyclisation intramoléculaire de l'ion *N*-acyliminium intermédiaire issu de la bromation de l'énamide (flèches couleurs bleu). Quant au produit **37g**, il pourrait être synthétisé en passant par la formation du pont bromonium **A** pouvant être issu également de l'ion *N*-acyliminium intermédiaire.

Souhaitant la synthèse d'une 1,4-oxazine à 6 chaînons (morpholine) fusionnée, cette étude nous semble être très importante. Partant de l'acide **37h**, la cyclisation intramoléculaire n'a pas été observée et un seul stéréoisomère **37i**, correspondant à l'énamide halogéné, a été formé (**Schéma 70**).

Le deuxième exemple dans la littérature est présenté par Romo *et al.*²⁰⁴ Un dérivé de lactamique dibromé **37k** a été formé à partir de l'oxazolidine **37j** (**Schéma 70**). Bien que l'auteur n'ait pas discuté sur quelle bromation a été effectuée en premier, nous présentons ci-dessous un mécanisme possible de la bromation du méthyle en position C₃ angulaire. Le but de l'auteur était la bromation sur le cycle lactamique pour engendrer une β-élimination et former une double liaison. Cette idée n'a pas été couronnée de succès et a été abandonnée après la bromation inattendue du méthyle en position angulaire C₃. Par conséquent, cette étude n'a pas été explorée plus largement dans la littérature. Il faut noter que, dans ce cas, le cycle à 6 chaînons n'a pas été formé comme dans l'exemple précédent, nous ne sommes pas dans la mesure d'indiquer si cela est dû à l'utilisation de l'énamide **37e** en tant que substrat de départ, ou bien à la présence de l'acétate qui a joué le rôle du nucléophile interne pour former la lactone **37g** (**Schéma 70**).

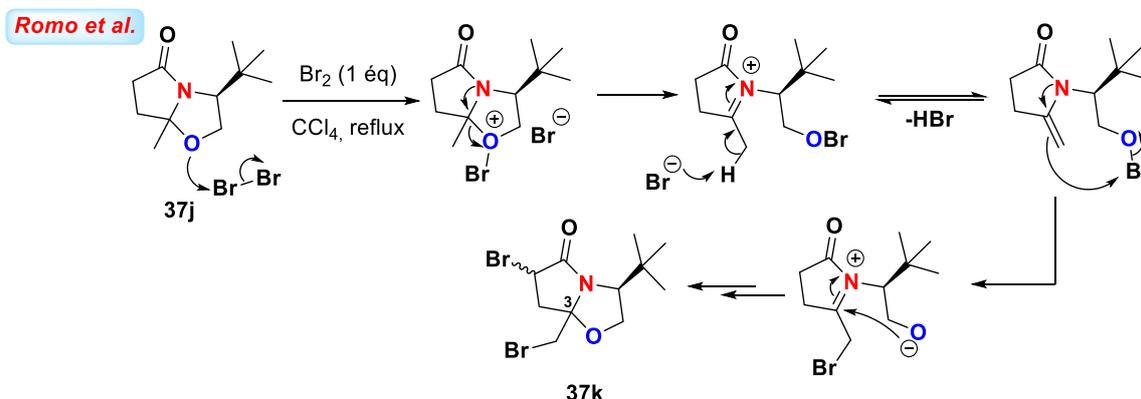


Schéma 70 : Deuxième exemple sur la synthèse des *N,O*-acétals cycliques halogénés

²⁰³ Scartoni, V.; Fiaschi, R.; Catalano, S.; Morelli, I.; Marsili, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1547–1551.

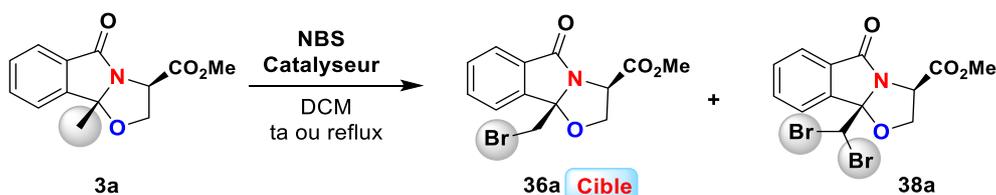
²⁰⁴ Romo, D.; Romine, J. L.; Midura, W.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4951–4994.

Après cette recherche bibliographique, nous avons décidé d'exploiter plus largement l'étude de la bromation du méthyle en position angulaire de nos substrats *N,O*-acétaliques. Nous espérons qu'à travers cette étude nous pourrions répondre, par la suite, à plusieurs questions posées sur la cyclisation compétitive pour former des cycles à 5 ou à 6 chaînons.

II.3 Optimisation des conditions en série chirale

II.3.1 Optimisation de la monobromation des *N,O*-acétal cyclique.

Suite aux résultats préliminaires que nous avons obtenu, un petit examen des conditions de la réaction de bromation (quantité de la *N*-bromosuccinimide et nature et quantité du catalyseur acide) a été réalisé, et les résultats sont regroupés dans le tableau (Tableau 8).



Entrée	NBS	Catalyseur	T °C	Temps	Ratio ^a (3a/36a/38a)	Rdt (36a)
1	1,2 éq	--	50 °C	18h	100/0/0	--
2	1,2 éq	ZrCl ₄ (5 mol%)	50 °C	18h	45/54/0	ND
3	1,2 éq	ZrCl ₄ (10 mol%)	50 °C	18h	42/54/3	ND
4	1,2 éq	AcOH (1 éq)	50 °C	20h	0/100/0	40%
5	1,2 éq	TFA (10 mol%)	ta	18h	0/100/0	50%
6	1,2 éq	APTS (10 mol%)	ta	18h	0/71/29	ND
7	1,2 éq	FeCl ₃ (10 mol%)	ta	1h	0/82/8	ND
8	1 éq	FeCl₃ (10 mol%)	ta	1h	0/100/0	85%

^a Conversion indiquée a été quantifiée par RMN. ND = Non déterminé

Tableau 8 : Optimisation de la réaction de monobromation

Toutes les réactions ont été effectuées dans le dichlorométhane sec, en commençant toujours l'agitation à température ambiante. Si nous remarquons que la réaction n'avance pas à température ambiante, nous lançons le chauffage à reflux. Après avoir obtenu des conversions non totales avec les deux premières conditions (entrée 1 et 2), nous avons testé la réaction avec 10 mol% de ZrCl₄ pour obtenir une conversion complète. Cette augmentation de la quantité de catalyseur a abouti à la formation d'un sous-produit avec une conversion de 3% (entrée 3). Ce produit a été analysé comme étant l'oxazolidine dibromée **38a**.

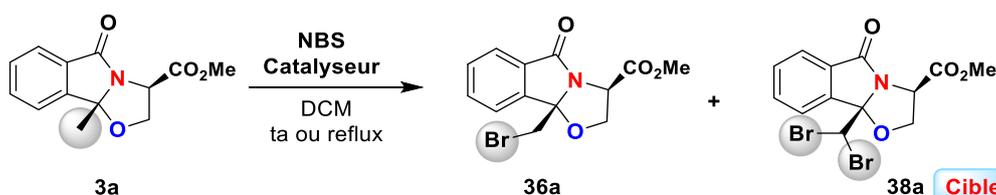
Nous avons continué notre étude avec 1,2 équivalents de NBS mais cette fois-ci en testant des acides de Brønsted. L'acide acétique (AcOH) a été utilisé en quantité stœchiométrique pour avoir une conversion complète après 20 heures de chauffage et 40% de rendement a été obtenu pour le produit **36a** (entrée 4). Le même comportement a été observé avec l'acide trifluoroacétique (TFA) mais avec l'augmentation du rendement jusqu'à 50% (entrée 5). Ce

rendement insuffisant nous a conduit à utiliser un acide de Brønsted plus fort comme l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) (entrée 6). Le résultat n'a pas été fructueux avec cet acide puisque le produit issu de la dibromation a été formé avec une conversion de 29%.

Compte tenu de ces résultats, nous sommes donc revenus à l'utilisation d'un acide de Lewis. Dans cette perspective, nous nous sommes inspirés des résultats que nous avons obtenus dans le chapitre précédent avec le trichlorure de fer. L'utilisation de 10 mol% de FeCl₃ avec 1,2 équivalents de NBS a donné une conversion complète au bout de seulement une heure d'agitation à température ambiante. Cependant, 8% du sous-produit **38a** a été observé (entrée 7). En diminuant la quantité de NBS à 1 équivalent, nous obtenons à notre grande satisfaction uniquement le produit monobromé recherché **36a** avec un rendement satisfaisant de 85% (entrée 8).

II.3.2 Optimisation de la réaction de dibromation

Après avoir synthétisé exclusivement le produit monobromé **36a** avec un très bon rendement, nous souhaitons trouver les conditions optimales qui nous permettent d'obtenir uniquement le produit dibromé **38a** (Tableau 9).



Entrée	NBS	Catalyseur	T °C	Temps	Ratio ^a (36a/38a)	Rdt (38a)
1	2 éq	APTS (10 mol%)	50 °C	18h	70/30	ND
2	2 éq	FeCl ₃ (10 mol%)	50 °C	18h	49/51	ND
3	2 éq	FeCl ₃ (20 mol%)	50 °C	18h	0/100	80%

^a Conversion indiquée a été quantifiée par RMN. ND = Non déterminé

Tableau 9 : Optimisation de la dibromation

Logiquement, le produit **38a** est obtenu à partir du produit monobromé **36a**, donc nous avons besoin à priori de 2 équivalents de NBS pour engendrer la réaction de dibromation. La transformation du produit **36a** en **38a** n'a pas été possible à température ambiante, nous avons chauffé le mélange à reflux mais cela n'a pas été suffisant même avec 10 mol% de catalyseur (entrée 1 et 2). Le seul facteur qui joue un rôle primordial dans la formation du produit **38a** a été la quantité du catalyseur. En augmentant la quantité de FeCl₃ à 20 mol%, nous obtenons exclusivement du produit escompté **38a** avec rendement de 80% (entrée 3).

II.3.3 Mécanisme de formation du produit monobromé **36a**

Le mécanisme proposé dans le Schéma 71 débute par la complexation de l'atome d'oxygène avec le FeCl₃ pour conduire à l'ion *N*-acyliminium **B**. Une déprotonation du groupe méthyle de cette espèce cationique conduit à l'intermédiaire **C** stable. Ensuite, La double liaison de la fonction énamide attaque le brome électrophile de la NBS pour former l'ion *N*-

acyliminium bromé **D**. Un pont brominium **E** pourra alors être formé, suivi d'une cyclisation intramoléculaire sur le carbone le plus substitué du pont bromonium de l'intermédiaire **E**, pour aboutir à la formation du produit monobromé **36a**. Enfin un cliché de diffraction des rayons *X* d'un monocristal de ce produit confirme la structure et la stéréochimie du produit obtenu **3a**, montrant ainsi la rétention de la configuration au cours de la réaction de bromation (**Schéma 71**).

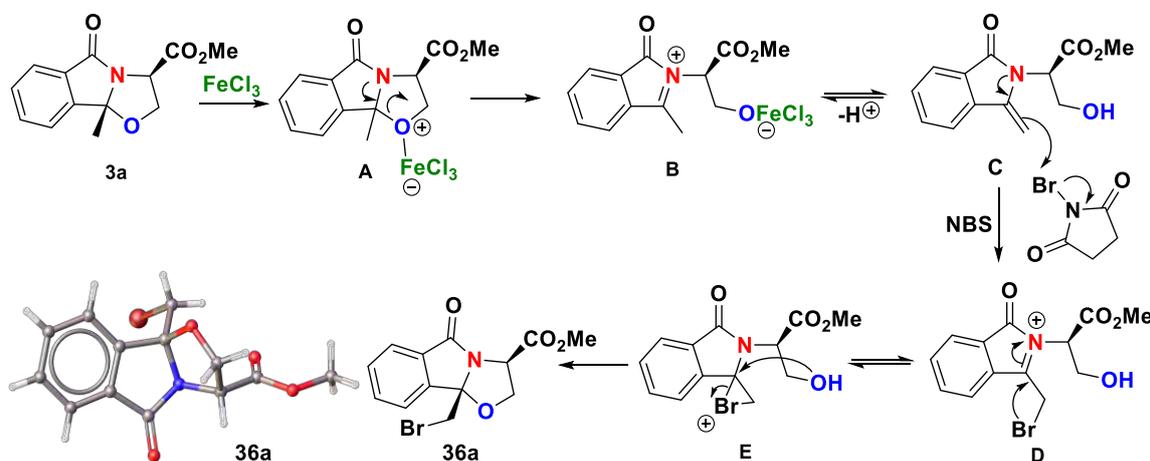


Schéma 71 : Mécanisme proposé pour la formation du produit monobromé **36a**

II.3.4 Mécanisme de formation du produit dibromé **38a**

Notre proposition pour engendrer la dibromation du *N,O*-acétal **3a** commence par le produit monobromé **36a** dont la formation est expliquée dans le **Schéma 71**.

La complexation de ce dernier **36a** par l'acide de Lewis conduit à l'ion *N*-acyliminium halogéné **G** qui, à son tour, se déprotonne pour donner l'énamide-alcool halogéné **H** (**Schéma 72**). La bromation de ce dernier par un deuxième équivalent de NBS conduit à la formation de l'ion *N*-acyliminium dibromé **I**. Enfin, un équilibre peut se produire entre l'iminium **I** et le pont bromonium **J**, suivi d'une cyclisation intramoléculaire comme précédemment génère le produit dibromé désiré **38a** (**Schéma 72**).

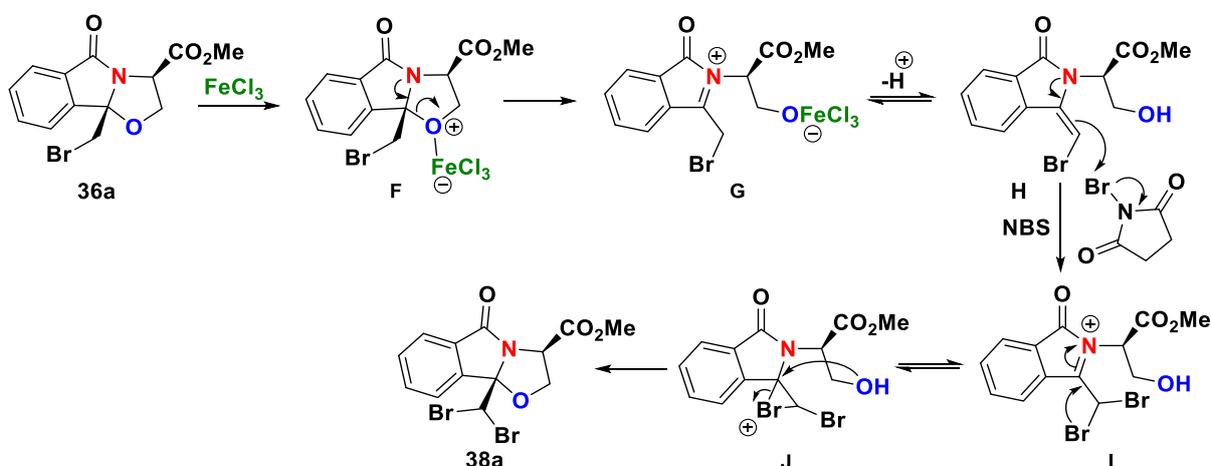


Schéma 72 : Mécanisme proposé pour la formation du produit dibromé **38a**

II.4 Application des conditions réactionnelles en série achirale

II.4.1 Premier résultat obtenu

Après les résultats satisfaisants obtenus avec le *N,O*-acétal **3a** en série chirale, nous avons décidé de tester cette réaction avec le *N,O*-acétal **3b** en série racémique ayant également une structure simplifiée. En appliquant les meilleures conditions à ce substrat, nous étions surpris d'avoir une réactivité différente.

En effet, un sous-produit issu de la réaction de monobromation a été obtenu en plus du produit bromométhylé classique **36b**. L'analyse par RMN 2D n'a pas pu permettre de distinguer entre les deux régioisomères et confirmer lequel correspond au cycle 5 chaînons et celui correspondant au cycle à 6 chaînons. En revanche, l'analyse par diffraction des rayons X du produit **36b** confirme la structure *N,O*-acétalique d'un cycle à 5 chaînons bromé au niveau du méthyle angulaire. Malheureusement, il a été difficile de cristalliser le produit **39** à cause de sa faible solubilité et par conséquent la structure morpholinique proposée pour ce sous-produit **39** reste une proposition à ce stade (**Schéma 73**).

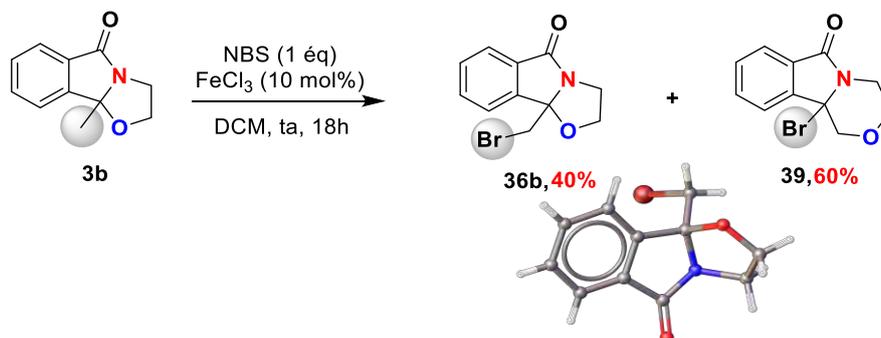


Schéma 73 : Application des conditions sur le produit racémique **3b**

Le produit à 6 chaînons **39** a été obtenu avec une conversion de 60% du produit de départ **3b**, ceci indique qu'il est majoritaire par rapport au produit bromométhylé classique **36b**. Sachant que le dérivé morpholinique **35a** est toujours notre cible, la réaction d'élimination de l'atome de brome présent en position angulaire du produit **39** devrait permettre de former une double liaison (**Schéma 74**). Dans la suite, nous envisageons une réaction tandem de bromation et élimination du produit *N,O*-acétalique **3b** en un processus monotope pour conduire au produit cible **35a**.

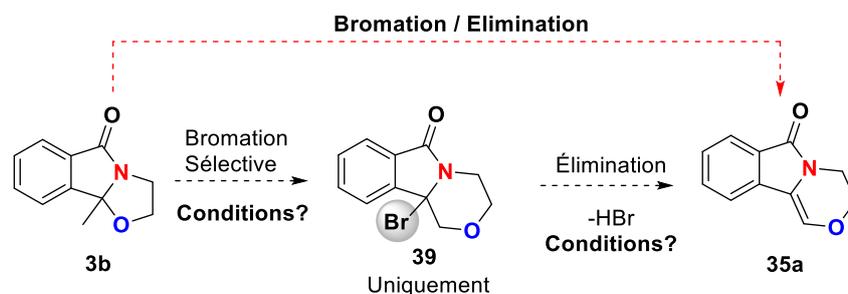


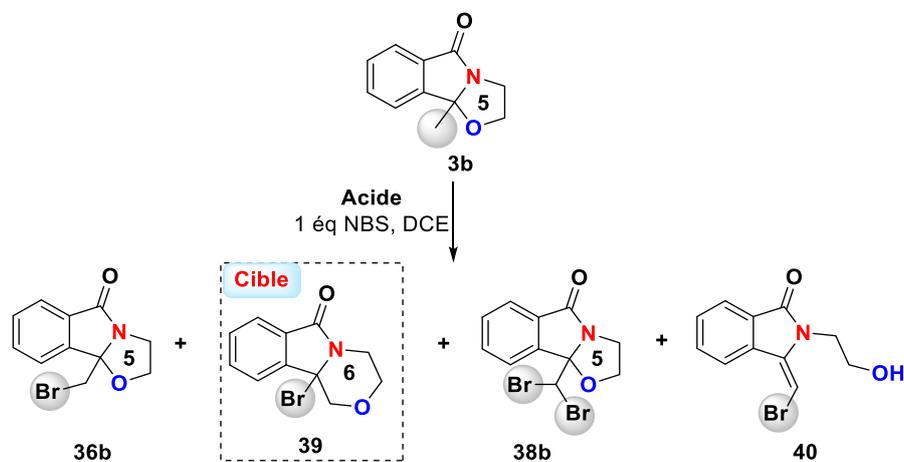
Schéma 74 : Élimination du brome pour former le produit morpholinique **35a**

Pour pouvoir réaliser cette élimination, nous avons commencé à optimiser la quantité du trichlorure de fer et la température du milieu réactionnel, puisque ces deux facteurs favorisent l'élimination du brome. Pour cela, nous avons remplacé le dichlorométhane par le dichloroéthane pour pouvoir chauffer le milieu à plus de 50 °C.

II.4.2 Optimisation de la quantité du trichlorure de fer

Comme déjà évoqué, avec 1 équivalent de NBS, 10 mol% de FeCl₃ et à température ambiante, nous remarquons la présence du produit à 5 chaînons **36b** accompagné du cycle à 6 chaînons **39** (entrée 1, [Tableau 10](#)). Afin de pouvoir éliminer le brome du produit **39**, nous avons chauffé tout d'abord le mélange à 50 °C pour 1 heure. Nous avons dans ce cas aperçu la présence du produit supplémentaire **38b** qui correspond à l'oxazolidine dibromé (entrée 2). Malheureusement, le produit issu de l'élimination n'a pas été observé.

Ensuite, nous avons augmenté la quantité de FeCl₃ jusqu'à 20 mol% pour favoriser la réaction d'élimination. À température ambiante, nous avons favorisé la formation, majoritairement, du cycle à 6 chaînons **39** avec une conversion de 88%. Le produit monobromé **36b** et le dibromé **38b** ont été présents sous formes de traces (entrée 3). Ensuite, en gardant la quantité de FeCl₃ à 20 mol%, nous avons chauffé à 90 °C pour 24 heures dans le but d'éliminer le brome du produit **39**. D'une manière inattendue, un nouveau produit a été formé correspondant à l'énamide bromé **40**, sous forme d'un seul stéréoisomère *Trans*. Enfin, le chauffage à 90 °C n'a pas été favorable à la réaction d'élimination puisque nous avons également favorisé la formation du produit dibromé **38b**.



Entrée	FeCl ₃	T °C	Temps	Ratio ^a 36b/39/38b/40	Rdt 39
1	10 mol%	ta	1h	40/60/0/0	ND
2	10 mol%	50 °C	1h	30/58/12/0	ND
3	20 mol%	ta	18h	9/88/3/0	70%
4	20 mol%	90 °C	24h	36/38/12/14	ND

^a Conversion indiquée a été quantifiée par RMN. ND = Non déterminé

Tableau 10 : Optimisation des conditions avec FeCl₃

A travers ces résultats, l'élimination du brome dans un processus monotope n'a pas été possible et par conséquent ces résultats n'ont pas été satisfaisants. Le seul résultat acceptable a été la formation du produit morpholinique **39** majoritairement avec un rendement de 70% (entrée 3). Ceci nous permet ensuite d'isoler ce produit et de tester la réaction d'élimination directement.

Malgré les résultats obtenus, nous avons continué l'optimisation des conditions pour mieux comprendre le déroulement de la réaction et les facteurs directeurs de la formation des différents sous-produits. L'étude, ensuite, sera faite avec des acides de Lewis différents du trichlorure de fer.

II.4.3 Screening des conditions avec d'autres acides

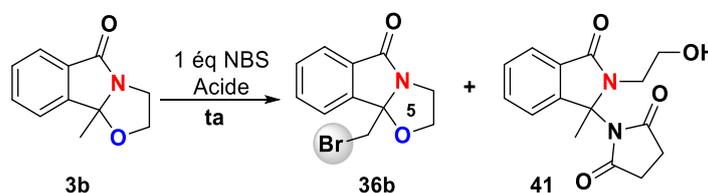
Les réactions, avec les acides présents dans le **Tableau 11** ci-dessous, ont donné des résultats proches de ceux obtenus avec le trichlorure de fer (FeCl_3). Lors de ces essais de la réaction de bromation, nous avons gardé l'agitation à température ambiante en utilisant 1 équivalent de NBS et 10 mol% de l'acide de Lewis. Dans tous les cas, nous n'avons pas pu obtenir une conversion complète vers le cycle bromé à 6 chaînons **39**. À ce stade, le meilleur résultat reste celui obtenu avec FeCl_3 .

Entrée	Acide (10 mol%)	Temps	Ratio ^a 36b/39/38b/40
1	$\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$	5h	33/67/0/0
2	APTS	18h	40/50/10/0
3	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	4,5h	20/74/4/2
4	AlBr_3	1h	15/65/11/9

^a Conversion indiquée a été quantifiée par RMN

Tableau 11 : Optimisation des conditions avec d'autres acides

Dans la continuité dans le screening des acides, un comportement différent a été obtenu avec le triflate de cuivre (II), l'iodure de fer (II) et le triflate de scandium (III). Ces résultats sont illustrés dans le **Tableau 12** ci-dessous.



Entrée	Acide (10 mol%)	Temps	Ratio ^a 3b/36b/41
1	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	1h	0/18/82
2	FeI_2	24h	45/0/55
3	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	4h	0/0/100

^a Conversion indiquée a été quantifiée par RMN

Tableau 12 : Résultats obtenus avec ces acides

Le cycle morpholinique bromé **39** n'a pas été observé dans ces 3 cas. Par contre, dans le cas du triflate de cuivre (entrée 1), le *N,O*-acétal bromé **36b** a été formé accompagné d'un nouveau sous-produit identifié comme étant le *N,N*-aminal **41**. Ce dernier résulte de l'attaque de la succinimide sur l'ion *N*-acyliminium intermédiaire généré *in situ*. Ce produit a aussi été observé avec le diiodure de fer sans la formation du produit **36b** ou son équivalent iodé (entrée 2). Malgré une durée d'agitation de 24h avec le fer (II), il n'a jamais été possible d'avoir conversion totale contrairement au cas du fer (III). Enfin, une conversion complète du substrat **3b** vers le *N,N*-aminal **41** a été observée avec le triflate de scandium sans aucune trace du produit bromé **36b** (entrée 3).

Un dernier acide de Lewis a été testé qui est l'acétate de palladium (II). Un résultat complètement nouveau a été obtenu en revanche une conversion incomplète du substrat **3b** et une réaction très lente ont eu lieu. Le produit de départ a été converti à 24% en produit **42**. Ce résultat imprévu nous permet par la suite de mieux comprendre le mécanisme réactionnel (Schéma 75).

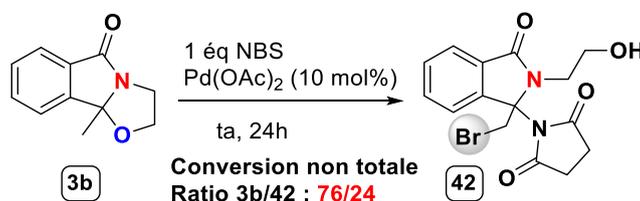


Schéma 75 : Réaction avec l'acétate de palladium

II.4.4 Screening de l'agent d'halogénéation

Dans le but de mieux comprendre l'impact de la nature et taille de l'halogène sur la réaction, nous avons testé plusieurs agents d'halogénéation avec 20 mol% de FeCl₃ dans le dichloroéthane pour 18 heures et toujours sous agitation (Tableau 12). L'utilisation des sources d'un halogène électrophile comme le NBS, NCS et NIS (Figure 8), a conduit à des résultats totalement identiques aux précédents.

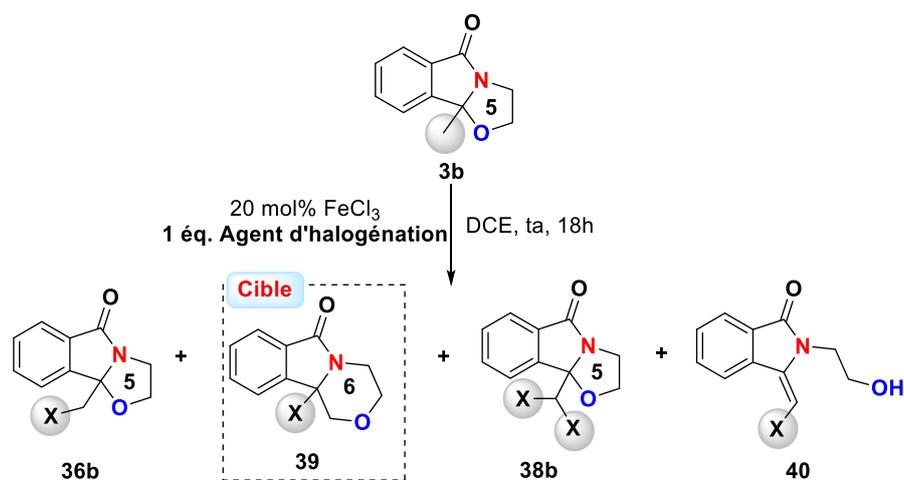


Figure 8 : Structure de NCS, NBS et NIS

Nous obtenons dans ces 3 premiers cas (entrée 1, 2 et 3) un mélange des produits **36b**, **39** et **38b** avec des ratios différents. Le produit **40** a été observé sous forme de trace uniquement dans le cas du NCS.

Ce résultat nous mène à conclure que la formation sélective du cycle morpholinique à 6 chaînons **39** ne dépend pas tout à fait de la taille de l'halogène. En effet, le meilleur résultat a toujours été obtenu avec le NBS alors que le brome dispose d'une taille plus grande que le chlore et plus petite que l'iode.

Des mélanges complexes inexploitable ont été obtenus dans le cas du dibrome et du diiode (entrée 4 et 5). Enfin, la réaction n'a pas eu lieu dans le cas du monochlorure d'iode.



Entrée	Agent d'halogénéation	Ratio ^a 36b/39/38b/40
1	NCS	30/57/0/13
2	NBS	9/88/3/0
3	NIS	33/61/6/0
4	Br ₂	Mélanges complexes
5	I ₂	Mélanges complexes
6	ICI	Pas de réaction

^a Conversion indiquée a été quantifiée par RMN

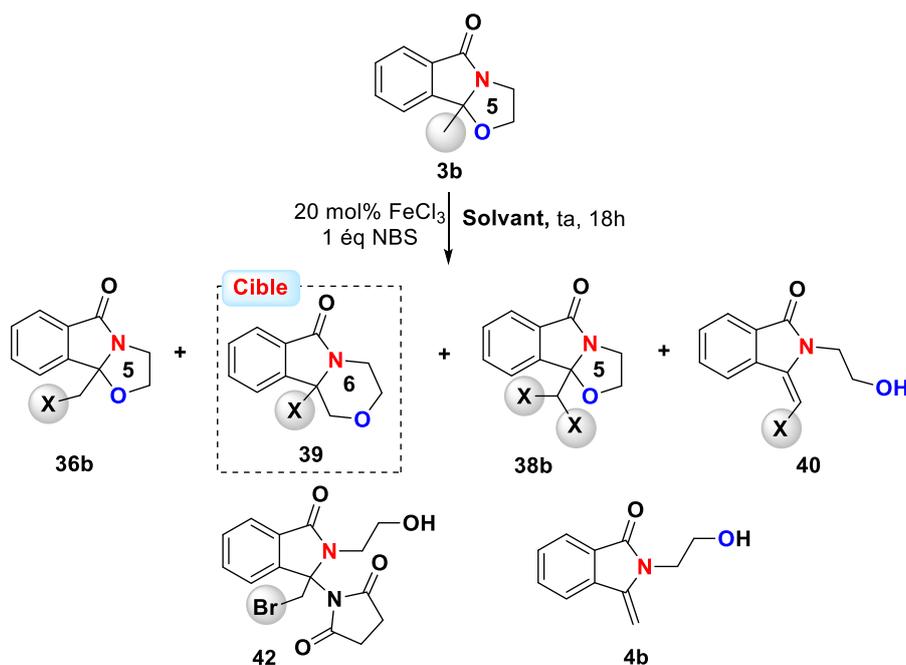
Tableau 13 : Screening de l'agent d'halogénéation

Compte tenu de l'ensemble de résultats, il ne nous manque le screening des conditions réactionnelles en changeant le solvant, étant donné que ce dernier pouvait avoir un grand impact sur l'avancement de la réaction.

II.4.5 Screening des conditions en changeant le solvant

Compte tenu des conditions précédentes, nous avons fixé 1 équivalent de NBS en tant qu'agent d'halogénéation, 20 mol% de trichlorure de fer en tant qu'acide de Lewis et nous avons fait des tests dans différents solvants (Tableau 14).

La réaction dans le toluène et le 1,4-dioxane a donné des résultats proches (entrée 1 et 2). On observe que le produit morpholinique **39** est majoritaire. Par contre, la réaction dans le THF a donné un mélange complexe de plusieurs produits et le résultat a été difficilement exploitable. Des résultats différents ont été obtenus dans le cas de l'acétonitrile et du méthanol (entrée 4 et 5). Uniquement les produits **42** et **4b** ont été obtenus dans les deux cas avec des ratios 50/50. Le même résultat obtenu dans les deux cas est bien logique puisque les deux solvants sont polaires avec des constante diélectrique (ϵ) et moment dipolaires (μ) proches. Par conséquent, la polarité des solvants utilisés affecte évidemment le déroulement de la réaction.



Entrée	Solvant	Constate diélectrique ϵ^{D}	Ratio ^a 36b/39/38b/40
1	Toluène	2,38 (0,43 D)	32/55/10/3
2	1,4-Dioxane	2,21 (0,45 D)	26/62/0/12
3	THF	7,58 (1,75 D)	Mélanges complexes
4	ACN	36,6 (3,92 D)	Produits 42 + 4b
5	MeOH	32,7 (1,70 D)	Produits 42 + 4b

^a Conversion indiquée a été quantifiée par RMN

^a Moment dipolaire μ en Debye entre parenthèse

Tableau 14 : Screening des solvants

Bien que le dérivé bromé de la morpholine **39** est le produit qui nous ciblons et qu'on a réussi à synthétiser majoritairement avec un rendement de 70%, nous étions curieux de voir comment il est possible d'orienter la réaction sélectivement vers la formation du produit **36b**.

II.4.6 Synthèse du produit **36b** sélectivement

Afin d'orienter la réaction vers la formation du dérivé bromométhylé **36b**, nous avons envisagé l'ajout d'un additif au milieu réactionnel. Nous avons pensé à une base de Lewis azotée ayant des valeurs de pKa différents telles que le DBU, le DABCO, la pyrrolidine et l'acétamide (Figure 9).

	DABCO	DBU	Pyrrolidine	Acétamide
pKa(H ₂ O)	09,8*	11,9	11,3	15,1
pKa(DMSO)	09,8	12,0*	44,0	25,5
* Sel d'ammonium				

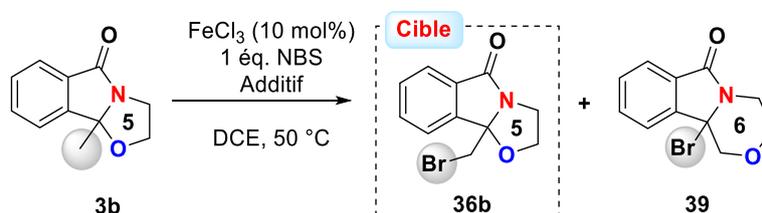
Figure 9 : Structures des bases de Lewis utilisées

Notre étude a commencé à température ambiante avec 10 mol% de FeCl₃. Dans ces conditions, nous n'avons observé de conversion du réactif vers le produit bromé **36b**, et par conséquent nous avons décidé de porter la réaction par la suite à 50 °C (Tableau 15).

L'utilisation du DBU a donné uniquement le produit morpholinique **39** avec un très faible rendement de 10% (entrée 1). Aucun avancement n'a été observé dans le cas du DABCO et de la pyrrolidine (entrée 2 et 3). Nous avons considéré que ce comportement était normal puisque le DABCO et la pyrrolidine, ayant un doublet d'azote électroenrichi, peuvent réagir avec le NBS et neutraliser également l'acide de Lewis. Suite à ce résultat, nous avons envisagé l'utilisation d'une base de Lewis ayant une nucléophilie plus faible au niveau de l'atome d'azote notre choix s'est porté sur l'acétamide.

Nous avons utilisé au début 2 équivalents d'acétamide pour comparer avec les autres bases de Lewis (entrée 4), nous avons remarqué que le produit **36b** a été formé uniquement avec un rendement de 60%. Toutefois, la diminution de la quantité d'acétamide à 0,1 équivalent (entrée 5), abouti à la formation d'un mélange de deux produits **36b** et **39** avec un ratio 60/40. Cependant, l'utilisation de 0,5 équivalent d'acétamide, a donné sélectivement le produit bromométhylé désiré **36b** avec un rendement 55% (entrée 6). A noter que la diminution de la quantité d'acétamide entraîne une perte de rendement probablement. Suite à ces observations, nous avons augmenté la quantité d'acétamide de 1 équivalent à 3 équivalents. Ce changement a abouti à la formation exclusive du produit **36b** avec un rendement de 85%.

Nous en concluons, de ces résultats très satisfaisants, que nous avons trouvé les conditions optimums qui rendent la réaction complètement régiosélective.



Entrée	Additif	Temps	Ratio ^a 36b/39	Rdt de 36b
1	DBU (2 éq)	1h	0/100	--
2	DABCO (2 éq)	24h	Pas de réaction	--
3	Pyrrolidine (2 éq)	4h	Pas de réaction	--
4	Acétamide (2 éq)	3h	100/0	60%
5	Acétamide (0,1 éq)	1h	60/40	26%
6	Acétamide (0,5 éq)	3h	100/0	55%
7	Acétamide (1 éq)	3h	100/0	56%
8	Acétamide (3 éq)	3h	100/0	85%

^a Conversion indiquée a été quantifiée par RMN

Tableau 15 : Résultats obtenus lors de l'utilisation d'une base de Lewis

À la lumière de l'ensemble de ces résultats obtenus nous pouvons maintenant proposer un mécanisme plausible pour accéder à tous les produits et les sous-produits obtenus lors de cette réaction largement exploitée.

II.4.7 Mécanisme plausible pour la formation des produits obtenus en série achirale

II.4.7.1 Mécanisme proposé pour la formation des produits 36b, 39 et 42

À la lumière des résultats obtenus, nous proposons en premier lieu un mécanisme pour former le produit bromométhylé **36b**, transposé **39** et le *N,N*-aminal **42** ci-dessous (Figure 10).

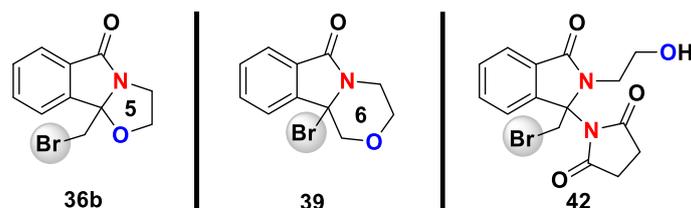


Figure 10 : Structures des produits 36b, 39 et 42

La première étape du mécanisme jusqu'à la formation de l'intermédiaire clé **D** est identique à celle expliqué précédemment (Schéma 76).

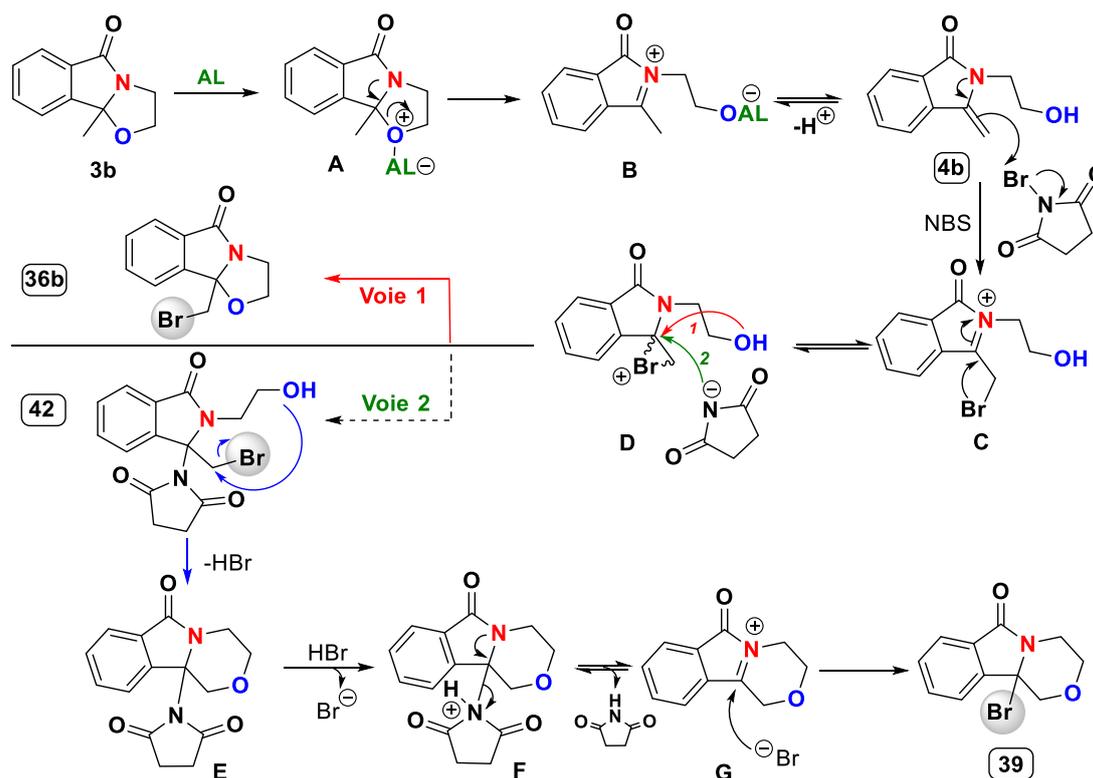


Schéma 76 : Mécanisme proposé pour la formation des produits 36b, 39 et 42

À partir de ce pont bromonium intermédiaire clé **D**, deux voies peuvent être suivies. La première voie pourra être accomplie par l'attaque de la fonction alcool du côté le plus substitué du pont brominium (flèche pleine), pour conduire à la formation du dérivé bromométhylé **36b** par une *O*-cyclisation intramoléculaire. Quant à la deuxième voie, elle

pourra être réalisée par l'attaque de l'anion succinimide sur le pont bromonium (flèche en pointillé), toujours du côté le plus substitué pour aboutir à la formation du *N,N*-aminal **42**.

Par ailleurs, la formation du produit morpholinique **42** peut être envisagée à partir du produit *N,N*-aminal **42**. Pour que cela soit effectué, la fonction alcool pourra attaquer le carbone halogéné afin de libérer dans le milieu réactionnel l'acide bromhydrique (HBr) et la morpholine fusionnée et substituée **E**. Cette dernière, n'étant pas stable à cause de la présence du groupement succinimide volumineux en position angulaire, pourra générer rapidement en milieu acide l'ion *N*-acyliminium **G**. L'anion bromure présent dans le milieu, jouant le rôle d'un nucléophile, engendrera la formation ultime du produit morpholinique **39**.

Après ces propositions mécanistiques, nous avons pu mieux comprendre la raison pour laquelle la réaction a été régiosélective vers la formation du produit bromométhylé **36b** après l'ajout d'un additif tel que l'acétamide (**Schéma 77**). Une réaction acido-basique équilibrée possible pourra avoir lieu dans le milieu réactionnel entre l'acétamide ($pK_a = 15,1- 16,75$) et la succinimide ($pK_a = 9,5 - 9,9$), empêchant l'attaque nucléophile de la succinimide et favorisant ainsi la réaction conduisant à la formation sélective du produit bromométhylé escompté **36b** (voie 1).

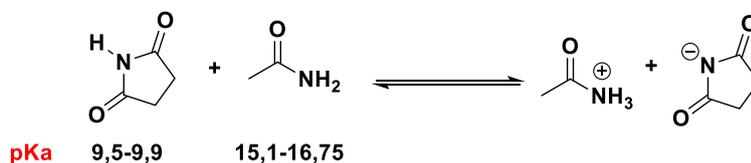
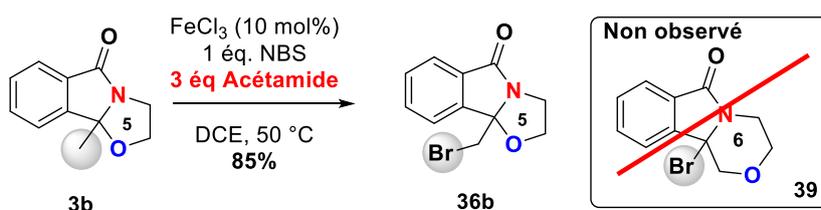


Schéma 77 : Réaction acido-basique entre la succinimide et l'acétamide

II.4.7.2 Mécanisme proposé pour la formation du bromo-énamide **40**

La formation du bromo-énamide **40** correspondant à l'énamide halogéné, pourra être effectué en suivant le mécanisme proposé ci-dessous (**Schéma 78**).

Deux voies sont possibles selon cette démarche. La première consiste en la formation du bromo-énamide **40** directement à partir du produit de départ **3b** via l'ion *N*-acyliminium **B** généré *in situ* en milieu acide, suivi d'une déprotonation pour former l'énamide stable **4b**. La succinimide formée pourra jouer alors le rôle d'une base pour élaborer l'énamide halogéné **40** et l'expulsion d'un équivalent de la succinimide.

La deuxième voie consiste à la formation du bromo-énamide **40** à partir du cycle oxazolidine halogéné **36b**. Il faut bien noter que la formation du produit dibromé **38b** ne peut s'effectuer qu'à partir du bromo-énamide **40**. Par conséquent, la présence de ce produit est primordiale pour engendrer la réaction de dibromation.

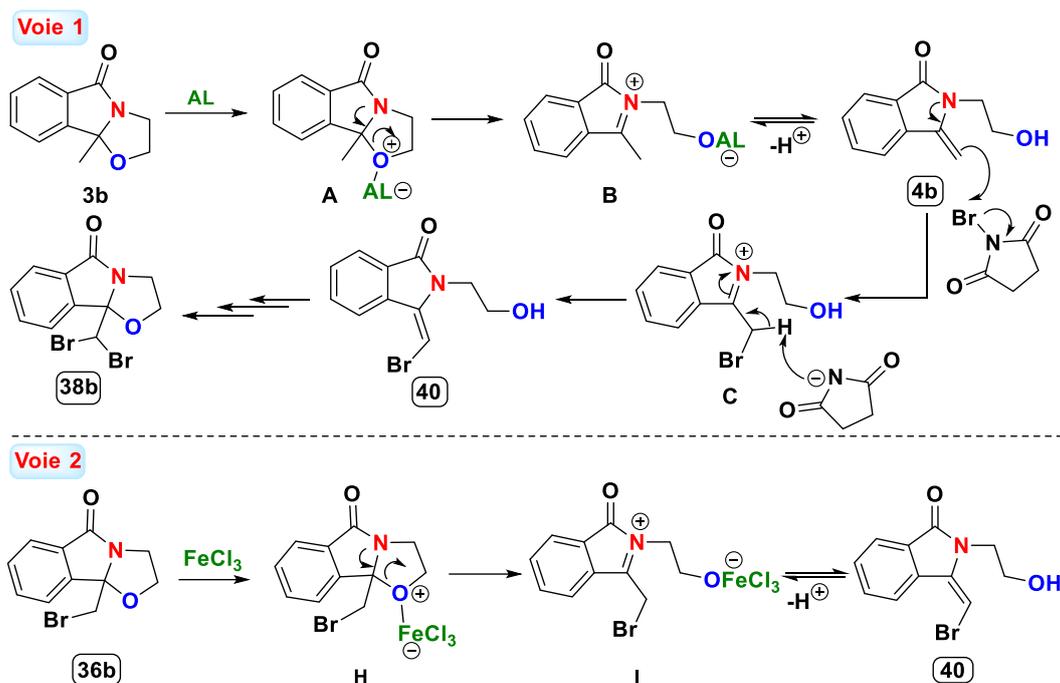
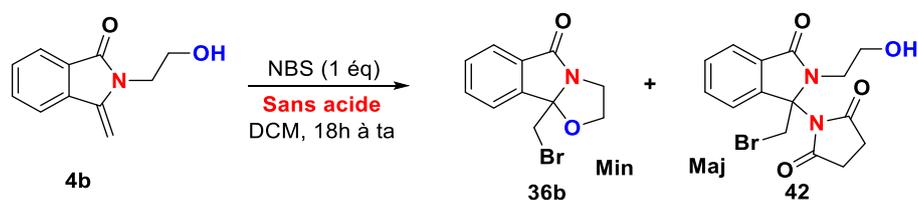


Schéma 78 : Mécanisme proposé pour la formation du bromoénamide 40

II.4.8 Réactions supplémentaires

Dans le but de mieux comprendre la réactivité des *N,O*-acétals fusionnés, nous avons opté pour faire la réaction de bromation directement à partir de l'énamide non halogéné **4b**. Étant considéré comme la forme ouverte du *N,O*-acétal **3b**, cette démarche nous évite d'utiliser un acide. Le premier essai a été testé avec 1 équivalent de NBS dans le dichlorométhane à température ambiante, sans l'utilisation d'un acide (Schéma 79).

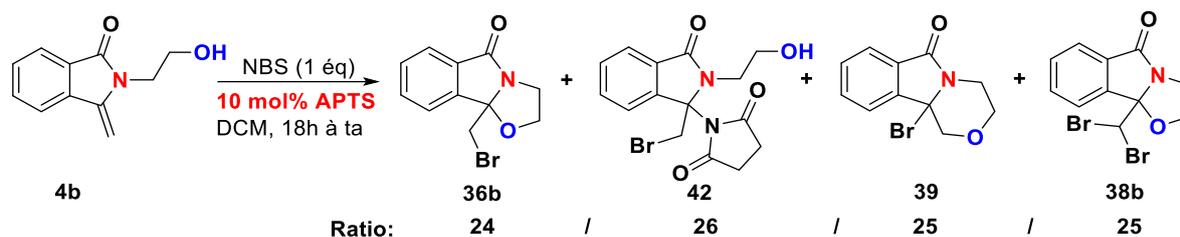
Dans ces conditions, la réaction a donné lieu à deux produits. Le premier, formé en minorité, correspond au cycle à 5 chaînons bromométhylé **36b**. Quant au deuxième, il est formé en majorité, correspond au *N,N*-aminal **42**. A noter que sans l'utilisation d'un acide, la formation du cycle à 6 chaînons morpholinique **39** n'a pas été observée.

Schéma 79 : Bromation de l'énamide **4b** sans acide ajouté

Le deuxième essai a été fait avec l'ajout d'un acide au milieu réactionnel. Nous avons choisi d'ajouter de l'APTS pour faciliter la quantification par RMN contrairement au FeCl_3 qui est paramagnétique.

Nous remarquons, qu'en présence d'acide, on aboutit également à la formation des produits bromométhylé **36b** et *N,N*-aminal **42** accompagnés des produits morpholinique **39** et dibromé **38b** qui n'étaient pas présents dans le premier essai (Schéma 80). Les 4 produits ont été formés avec des proportions presque équivalentes. Cet résultat montre que la formation

du produit **39** dépend fortement de la présence de l'acide et pourra être obtenu à partir du produit *N,N*-aminal **42** ou bien à partir du produit bromométhylé **36b**.

Schéma 80 : Bromation du produit **4b** avec acide ajouté

II.4.9 Réaction d'élimination à partir du produit morpholinique **39**

Après l'insuccès de la réaction tandem de bromation et d'élimination pour produire le dérivé morpholine **35a**, nous avons envisagé l'élimination du brome directement du produit *N,O*-acétalique **39** comme seconde alternative (Schéma 81).

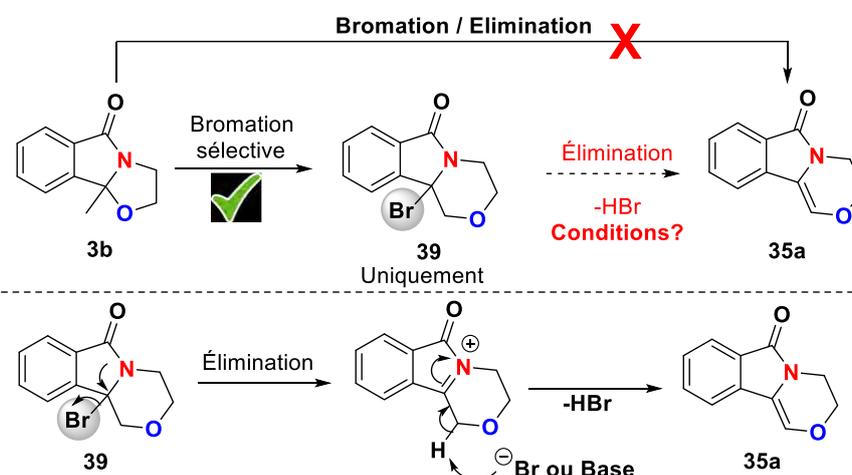
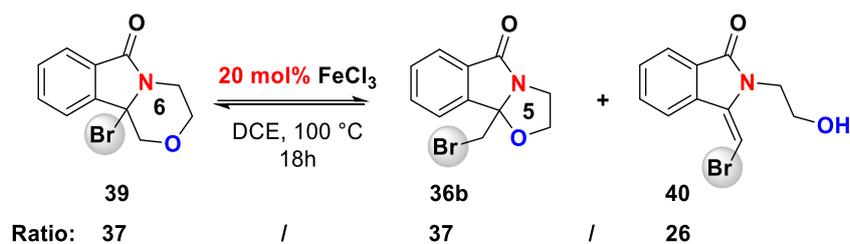


Schéma 81 : Élimination du brome à envisager

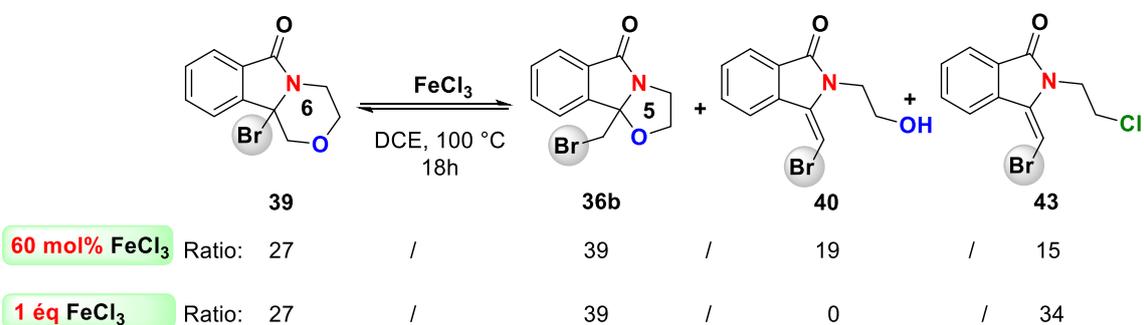
II.4.9.1 Premier essai avec le trichlorure de fer

Pour trouver les conditions d'élimination du brome, nous avons commencé notre étude en utilisant des bases fortes telles que le *tert*-butylate de potassium et l'hydruide de sodium. Dans ces conditions basiques, la réaction n'a pas eu lieu et seul le produit de départ morpholinique **39** a été récupéré intact à la fin de réaction.

Par la suite, nous avons opté pour l'emploi du FeCl_3 en chauffant à $100\text{ }^\circ\text{C}$. Nous espérons que celui-ci pourra provoquer la réaction d'élimination *via* d'abord la formation d'un ion *N*-acyliminium quaternaire suivie ensuite d'une déprotonation de celui-ci. Ainsi, le premier test a été effectué avec 20 mol% de FeCl_3 (Schéma 82). Nous avons été surpris de la formation du produit bromométhylé **36b** accompagné de l'énamide bromé **40**. La réaction n'a pas été totale, le produit de départ morpholinique **39** a été converti à seulement 63% sans aucun avancement même après 18h de chauffage. Ce résultat indique qu'il existe potentiellement un équilibre entre le produit morpholinique **39** et le produit bromométhylé **36b** dans les conditions acides.

Schéma 82 : Réaction avec 20 mol% de FeCl_3

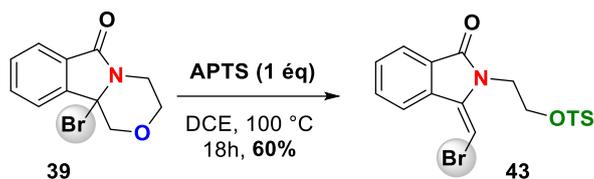
Pour contourner ce problème et faire déplacer l'équilibre à droite, nous avons augmenté la quantité de FeCl_3 à 60 mol% (Schéma 83). La réaction a toujours été incomplète mais le produit de départ, cette fois-ci, a été converti à 73%. De nouveau un autre produit dihalogéné **43** surprenant a été obtenu. Celui-ci semble être issu d'une substitution nucléophile du groupement hydroxy de l'énamide bromé **40** par un atome de chlore.

Schéma 83 : Réaction avec 60 mol% et 1 équivalent de FeCl_3

En augmentant la quantité de FeCl_3 jusqu'à 1 équivalent, l'énamide bromé **40** n'a pas été observé, mais converti totalement en produit chloré **43**. Le FeCl_3 , dans ce cas, a été la source du chlore puisqu'il a été utilisé en quantité stœchiométrique. Dans les deux cas, la conversion du produit de départ morpholinique **39** n'a pas été totale.

II.4.9.2 Deuxième essai avec l'acide *p*-toluènesulfonique

En continuant dans cette étude, nous avons utilisé cette fois-ci l'APTS en quantité stœchiométrique à la place du FeCl_3 pour voir le comportement du produit morpholinique **39**. Nous observons une conversion totale du substrat **39** vers la formation d'un autre nouveau produit tosylé **43**. Ce résultat, très impressionnant par ailleurs, est issu de la tosylation de la fonction OH de l'énamide bromé **40** qui a été totalement convertie en tosylate correspondant **43** avec un rendement de 60% (Schéma 84).

Schéma 84 : Réaction du dérivé morpholinique **39** avec 1 équivalent d'APTS

Cette réaction de tosylation a été effectuée sous l'effet du chauffage à 100 °C. Nous avons relancé la même réaction mais à température ambiante, et en suivant le brut réactionnel par

RMN du, nous remarquons, qu'à température ambiante, le produit morpholinique **39** se converti partiellement en son régioisomère bromométhylé **36b** par un intéressant processus de contraction de cycle. En chauffant progressivement, nous observons à cette fois-ci la présence de l'énamide bromé **40**. Après 18h de chauffage, nous récupérons uniquement le stéréoisomère tosylé **43** du milieu réactionnel. Ces différents comportements, montrent que le produit **39** est en équilibre avec son régioisomère **36b** en milieu acide (**Schéma 85**).

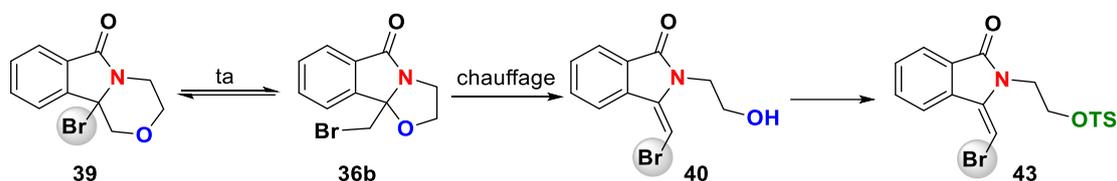


Schéma 85 : Suivi de la réaction avec 1 équivalent d'APTS

Compte tenu de l'importance de ces résultats à priori reproductibles, il nous est apparu opportun de trouver un moyen pour valoriser les produits bromés **36b** et **39**. L'élimination du brome du produit **39** n'a pas été facile à réaliser effectuée, et par conséquent, en fonction des résultats obtenus, nous allons chercher une autre voie d'accès au dérivé **35a**.

II.4.9.3 Mécanisme proposé pour la transformation du produit **39** en **36b**

Bien que nous ayons espéré que l'acide de Lewis complexe le brome, il y a une forte possibilité que cette complexation se fasse avec l'oxygène pour former l'intermédiaire **J** (**Schéma 86**). Le carbone en alpha de l'atome d'oxygène étant très électrophile, une attaque du brome pourra s'effectuer pour former un pont bromonium **K**. Pour former le produit bromométhylé **36b**, l'alcool pourra cycliser directement *via* une attaque sur le pont bromonium du côté le plus substitué (flèche en pointillé), ou bien une attaque de l'alcool sur l'ion *N*-acyliminium **L** pouvant être issu lui aussi du pont bromonium **K** (flèche continue).

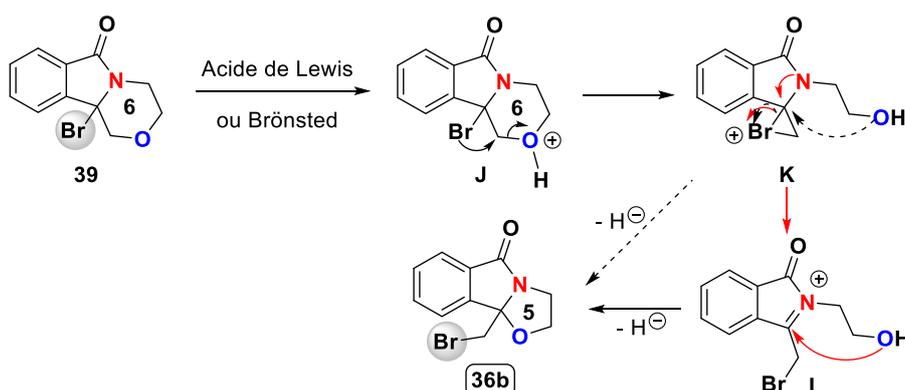


Schéma 86 : Mécanisme proposé pour la transformation du cycle à 6 en cycle à 5

II.5 Scope de la réaction de bromation

Une série de produit de *N,O*-acétaliques de départ **3** chiraux ou racémique différemment substitués ont été synthétisés suivant les conditions opératoires présentées précédemment dans le chapitre 2.

La réaction de bromation a été diversifiée avec substrats de départ **3** différents, en changeant les substituants sur le cycle oxazolidine ou bien en changeant les groupement **R** en position C₃ angulaire (**Schéma 87**).

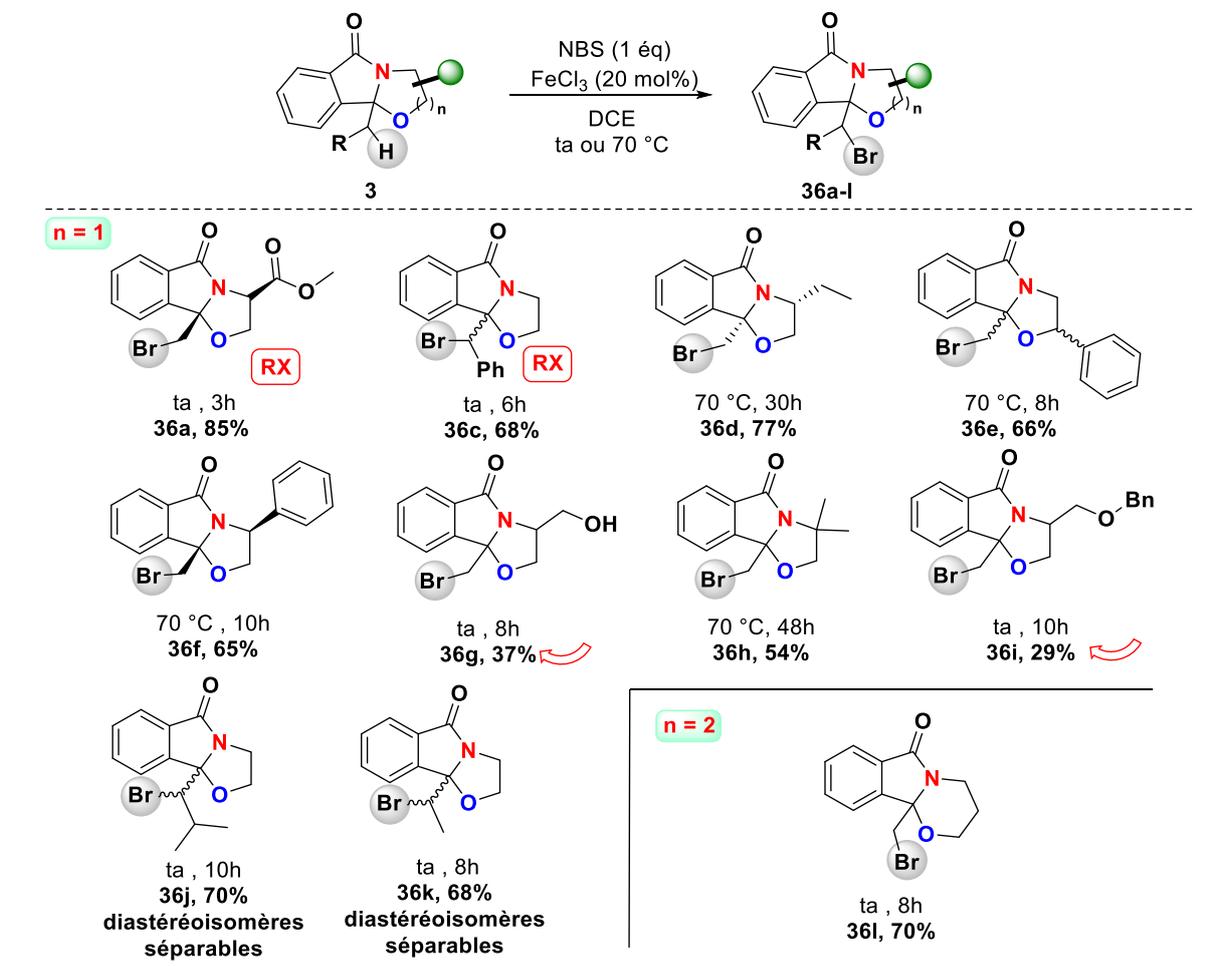


Schéma 87 : Diversification de la réaction de bromation

Les conditions sélectionnées ont été appliquées sur différents produits **3** chiraux pour donner un seul diastéréoisomère bromé dans chaque cas (**36a**, **36d**, **36f**). L'application des conditions avec des produits de départ racémiques a donné lieu à deux diastéréoisomères inséparables dans le cas des produits **36c** et **36e**. Au contraire, des diastéréoisomères séparables ont été obtenus dans le cas des produits **36j** et **36k**.

De mauvais rendements ont été obtenus en revanche pour les produits **36i** et **36g**. Ce résultat indique que la présence d'un autre alcool (ou éther) sur la molécule gêne le déroulement de la réaction probablement par complexation avec le fer. Dans tous les autres cas, les produits sont obtenus avec des rendements moyens à bons.

Il est très important de noter que dans ces cas, présentés ci-dessus ($n = 1$), le cycle à 6 bromé n'a pas été observé, uniquement le cycle à 5 chaînons bromé a été obtenu. Ces résultats montrent que la présence des substituants sur le *N,O*-acétal de départ **3** oriente la réaction vers la formation du régiosomère à 5 chaînons. Un seul exemple a été testé pour $n = 2$ qui a donné sans aucun problème majeur le produit attendu **36l** avec un rendement de 70%.

Enfin la structure chimique des produits obtenus ainsi que leur stéréochimie ont été établis comme montré dans la **Figure 11** par analyse aux Rayons X des monocristaux des deux produits **36a** et **36c** après plusieurs recristallisations.

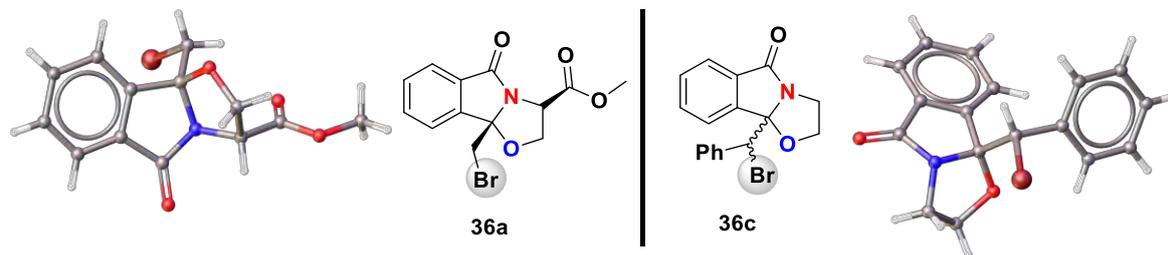


Figure 11 : RX des produits **36a** et **36c**

III : Réactivité des oxazolidines halogénés

Nous avons obtenu précédemment le produit bromo-tosylé **43** considéré comme étant un produit très particulier et très intéressant. À la lumière de cette réactivité inédite, nous avons envisagé d'étudier cette réaction pour mieux comprendre cette réactivité particulière du cycle oxazolidine montré dans le **Schéma 88**.

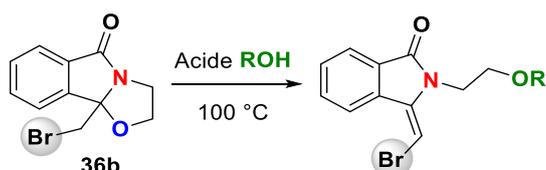


Schéma 88 : Réaction de substitution à envisager

III.1 Réactivité avec l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS)

III.1.1 Screening de la quantité d'APTS à partir du *N,O*-acétal halogéné

La réaction de tosylation de la fonction alcool a été décrite dans la littérature en utilisant toujours le chlorure de *p*-toluènesulfonyle. Notre réaction de tosylation a été la première à être effectuée avec l'acide paratoluène sulfonique, mais nous avons souhaité augmenter son efficacité en apportant une amélioration au rendement de 60% déjà obtenu avec 1 équivalent d'APTS. Dans cette perspective, l'augmentation de la quantité d'APTS jusqu'à 1,3 équivalents abouti à l'augmentation du rendement jusqu'à 66%. Ce rendement a diminué jusqu'à 49% en utilisant 2 équivalents d'APTS (**Schéma 89**).

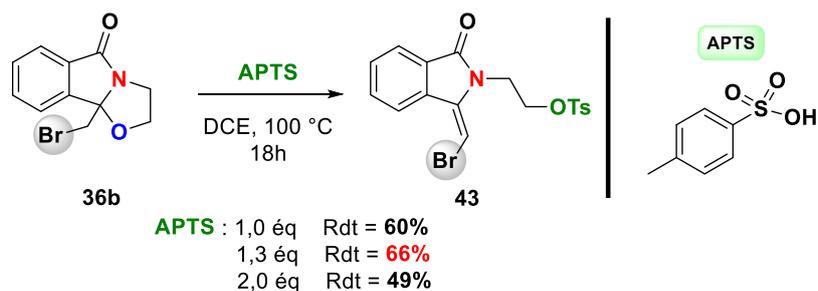
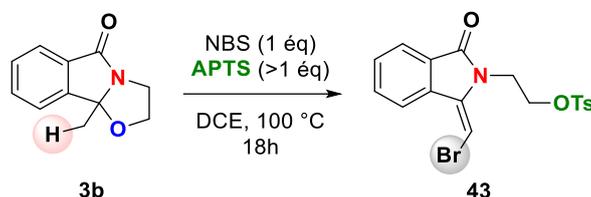


Schéma 89 : Amélioration du rendement de la réaction de tosylation

III.1.2 Réaction avec l'APTS à partir du *N,O*-acétal non halogéné

Dans une démarche d'une économie d'étapes, nous avons envisagé cette réaction à partir du produit non bromé **3b** directement selon un processus tandem (Tableau 16) ou le produit bromométhylé **36b** sera donc un intermédiaire clé de cette réaction.



Entrée	APTS	Rdt isolé de 43
1	1,3 éq	9%
2	2 éq	26%
3	3 éq	34%

Tableau 16 : Optimisation de la réaction tandem de bromation / tosylation

Dans ce contexte, cette idée a été envisageable mais avec un rendement maximum de 34% en utilisant 3 équivalents d'APTS qu'il n'a pas été possible d'améliorer par le prolongement du temps de la réaction et l'augmentation de la température de celle-ci.

En guise de conclusion alors, en réalisant la réaction en deux étapes nous augmentons la quantité du produit tosylé **43** puisque le rendement global de la réaction en deux étapes est de 76% (Schéma 90). L'importance de cette réaction n'est pas seulement la tosylation avec l'APTS, mais aussi la stéréosélectivité de la réaction qui conduit uniquement au stéréoisomère *trans*. Le produit avec une configuration *cis* a été obtenu en trace et son isolation a été très délicate.

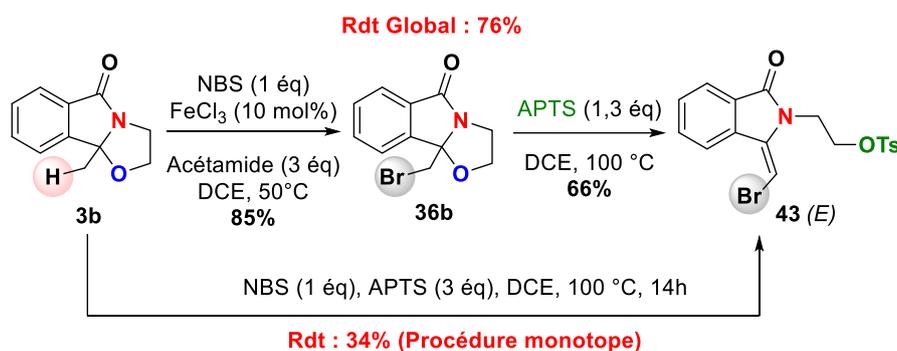


Schéma 90 : Rendements obtenus pour la réaction en une étape et en deux étapes

III.1.3 Scope de la réaction de tosylation

Des résultats décevants ont été obtenus lors de la diversification de cette réaction de tosylation en deux étapes. La réaction n'a pas eu lieu avec des *N,O*-acétals **36** ayant des substituants sur le cycle oxazolidine ou de 6 chaînons (produits **43a**, **43d**, **43e** et **43f**). En revanche, la substitution avec un groupement phényle en position angulaire a donné deux stéréoisomères avec un rendement de 50% (produit **43c**).

Cependant, la substitution avec un deuxième brome en position angulaire n'a pas donné lieu à une réaction non plus (**43g**). Un résultat non satisfaisant similaire a été obtenu pour les *N,O*-acétals à 6 chaînons ($n = 2$, **43h**). Parmi ces exemples testés, cette réaction de tosylation s'avère être limitée aux deux produits **43b** et **43c** (Schéma 91). Elle est très sensible à la taille de *N,O*-acétal ainsi que la substitution sur celui-ci.

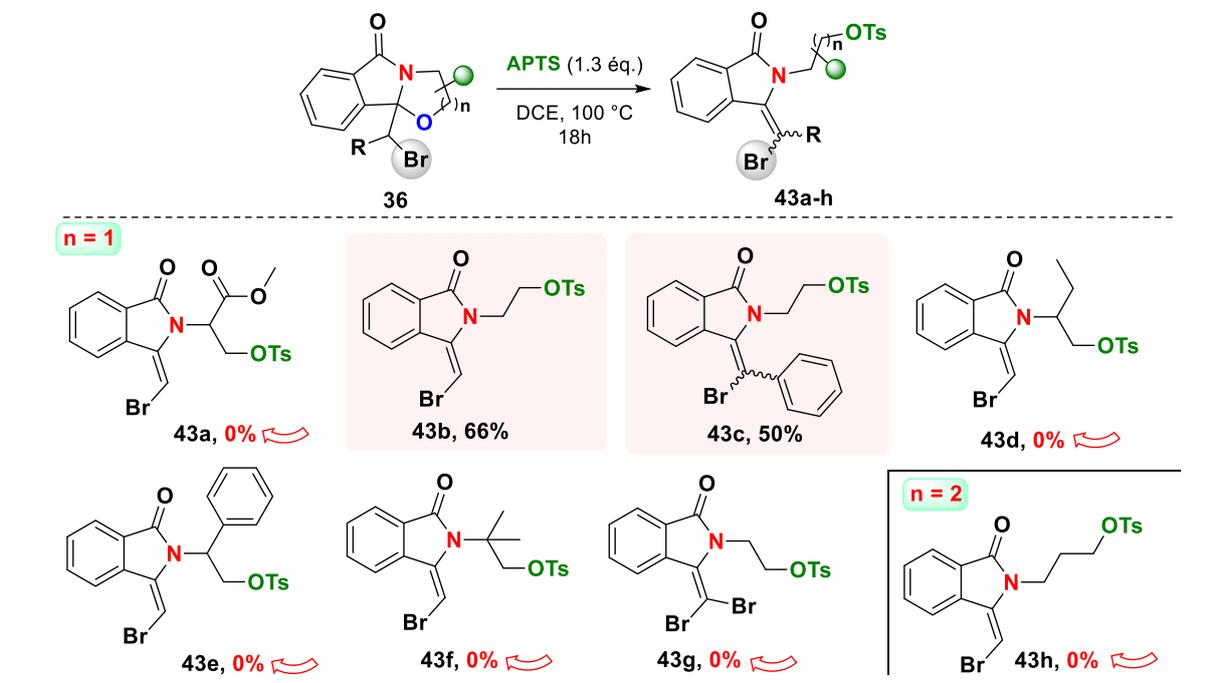
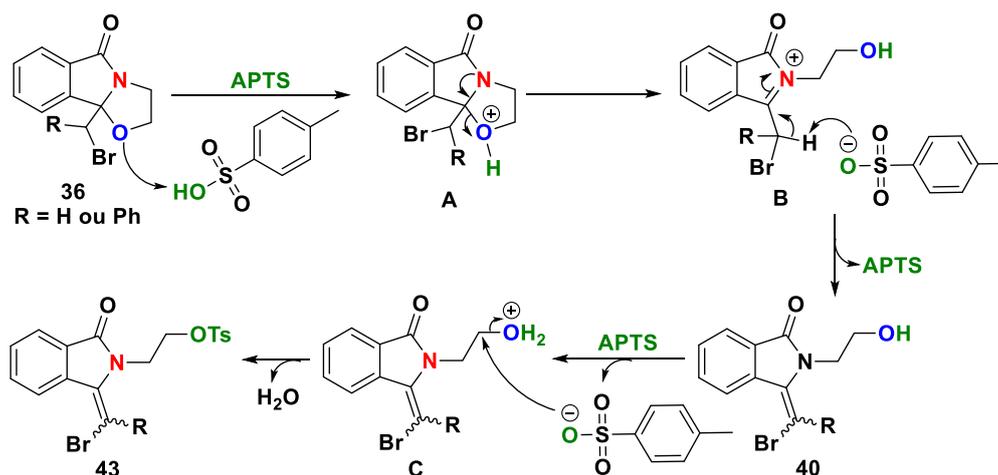


Schéma 91 : Scope de la réaction de tosylation

III.1.4 Mécanisme plausible proposé

Bien que cette réaction connaisse plusieurs limitations, nous proposons le mécanisme ci-dessous pour la formation du produit tosylé **43** (Schéma 92).

Schéma 92 : Mécanisme proposé pour la formation du produit **43**

La protonation de l'oxygène du cycle oxazolidine avec l'APTS donne l'intermédiaire **A**, qui se transforme en ion N-acyliminium **B** beaucoup plus stable. L'hydrogène acide présent sur le carbone en β de l'atome d'azote pourra être déprotoné avec la base sulfonate pour générer

l'énamide correspondant **40**. Ensuite, l'oxygène de la fonction alcool déprotone l'acide APTS dans une réaction acide base pour devenir un bon groupe partant. Enfin, l'anion sulfonate joue le rôle d'un nucléophile dans cette étape en attaquant le carbone électrophile pour générer de l'eau dans le milieu et former le produit tosylé **43**.

En discutant de l'étape de protonation de l'alcool pour former l'intermédiaire **C**, cette étape est bien en compétition avec la protonation de la double liaison (énamide) pour redonner l'ion iminium **B** et ainsi reformer le produit de départ **36**. Nous avons constaté que, sous l'effet du chauffage à haute température et d'un léger excès d'APTS, l'équilibre est déplacé vers la protonation de l'alcool et la formation de l'intermédiaire **C** engendrant ainsi la sulfonation (**Schéma 93**).

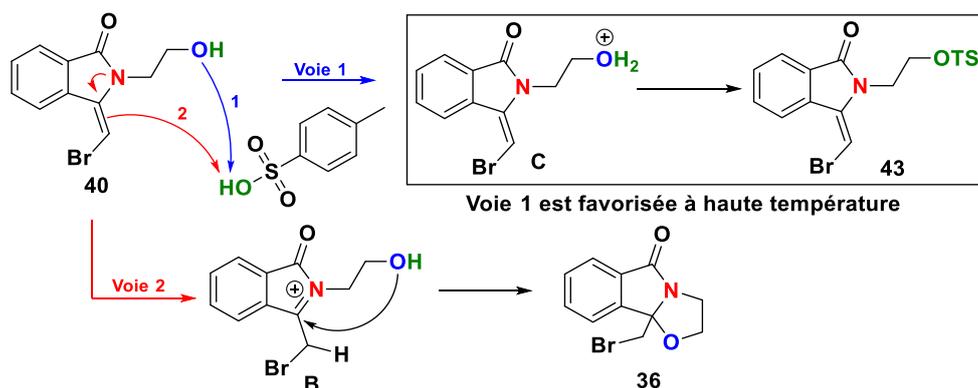


Schéma 93 : Compétition des deux protonations possibles

III.2 Réactivité avec l'acide trifluoroacétique

III.2.1 Screening de la quantité de TFA à partir du *N,O*-acétal halogéné

Dans le même esprit que la réaction précédente, la réactivité a été testée avec un autre acide fort tel que l'acide trifluoroacétique (TFA). La conversion incomplète du produit bromé **36b** a conduit à un mélange de deux stéréoisomères **44** (*Trans*) et **44'** (*Cis*). L'augmentation de la quantité de TFA jusqu'à 5 équivalents n'a pas provoqué une conversion complète. Pour avoir une quantité suffisante de TFA, nous l'avons utilisé en tant que solvant en chauffant à reflux en l'absence de tout autre solvant. Dans ces conditions, une conversion complète a été observée et le produit **44** (stéréoisomère *trans*) est obtenu avec un rendement de 80% après deux heures de chauffage à reflux. Le stéréoisomère *cis* a été obtenu en minorité avec 13% de rendement (**Schéma 94**).

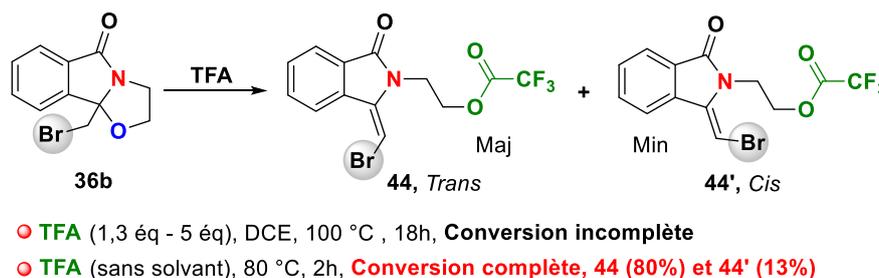


Schéma 94 : Premiers essais avec le TFA

III.2.2 Réaction avec le TFA à partir du *N,O*-acétal non halogéné

Nous avons utilisé les conditions sélectionnées ci-dessus pour tester la réaction en une étape à partir du *N,O*-acétal non halogéné **3b**.

L'utilisation de 1 équivalent de NBS dans le TFA a abouti à la formation de l'ester bromé **44** directement après deux heures de chauffage. Un rendement très satisfaisant de 74% a été obtenu. Le *N,O*-acétal bromométhyle **36b** est considéré comme l'intermédiaire clé de cette réaction (Schéma 95).

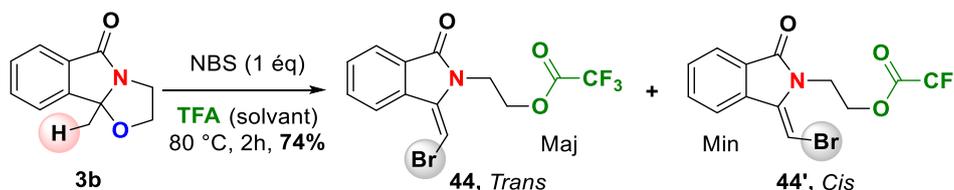


Schéma 95 : Réaction avec le TFA à partir du *N,O*-acétal non halogéné

III.2.3 Mécanisme proposé pour la réaction avec le TFA

Sur les mêmes bases expliquées précédemment, nous proposons le mécanisme suivant pour la réaction tandem de bromation et de trifluoroacétylation.

En effet, le même séquence mécanistique que celle proposée précédemment avec l'APTS pourra être adoptée en utilisant le TFA pour générer d'abord l'ester bromé **40**. Ce dernier est en équilibre avec le cycle *N,O*-acétal **36b** en milieu acide comme démontré précédemment. L'équilibre est bien entendu déplacé vers la formation de l'énamide bromé ouverte **40** à haute température ce qui est le cas ici (80 °C). La dernière étape de déplacement de l'eau de l'intermédiaire **G** via le trifluoroacétate conduira à la formation de l'ester bromé **44** (*Trans/Cis*) (Schéma 96). A noter enfin que la réaction avec l'acide TFA a montré une efficacité plus élevée que celle avec l'APTS.

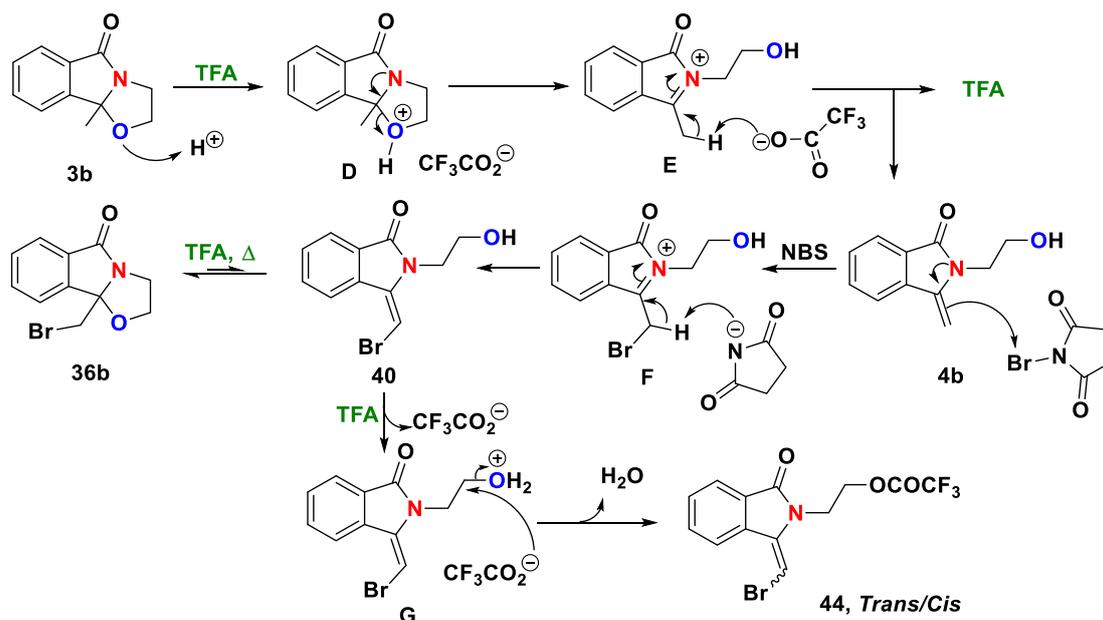


Schéma 96 : Mécanisme proposé pour la réaction tandem de bromation / acétylation

IV : Fonctionnalisation des β -bromoénamides : Réaction d'Ullmann

Dans la suite de ce projet, nous allons fonctionnaliser et valoriser les deux β -bromo-énamides **43** et **44** préalablement synthétisés et discutés. En effet ces deux produits nous offrent des opportunités de fonctionnalisation de la liaison C(sp²)-Br et la liaison C(sp³)-OR (**Figure 12**).

Notre objectif dans cette partie est de développer un couplage d'Ullmann (réaction de Jordan-Ullmann-Goldberg) intramoléculaire à partir du dérivé bromé **44** pour former une liaison C(sp²)-O et à partir du dérivé **43** pour former une liaison C(sp²)-N.

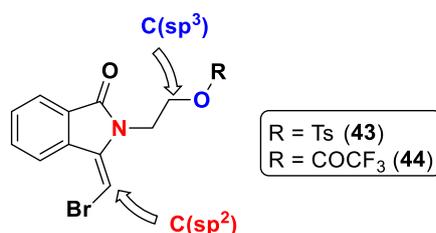


Figure 12 : Les deux plateformes à étudier

La formation des liaisons C-N et C-O a été longtemps considérée comme un challenge synthétique important en chimie organique. Depuis un siècle, le développement de méthodes catalytiques, basées sur des complexes organométalliques, ont permis de nombreuses avancées dans ce domaine.

Parmi les stratégies développées, la réaction d'Ullmann, pour la synthèse de diaryles symétriques utilisant du cuivre (Cu) à partir d'aryles halogénés, est l'une des principales réactions de couplage catalysée par des métaux de transition.²⁰⁵ Suite au premier rapport de la réaction élémentaire de formation de liaison C-C médiée par le cuivre, Ullmann, Jordan et Goldberg ont rapporté la construction de la liaison C-X (X = O, N, S) en utilisant le même catalyseur à base du cuivre.²⁰⁶

De plus, la réaction d'Ullmann a eu un gain d'intérêt avec le plein développement de la chimie du cuivre en vue de développer des alternatives efficaces aux réactions métallo-catalysées, palladocatalysées notamment. En effet, le besoin d'un système catalytique moins cher, durable et avec un métal abondant pour catalyser les réactions de couplages a permis l'utilisation plus fréquente la catalyse au cuivre.

²⁰⁵ (a) Whitesides, G. M.; Fischer, W. F. Jr.; San Filippo, J. Jr.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871–4882. (b) Haldón, E.; Álvarez, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2009**, *28*, 3815–3821. (c) Sherborne, G. J.; Adomeit, S.; Menzel, R.; Rabeah, J.; Brückner, A.; Fielding, M. R.; Willans, C. E.; Nguyen, B. N. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7203–7210. (d) Zhang, Y.; Zheng, T.-L.; Cheng, F.; Dai, K.-L.; Zhang, K.; Ma, A.-J.; Zhang, F.-M.; Zhang, X.-M.; Wang, S.-H.; Tu, Y.-Q. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 3878–3884.

²⁰⁶ (a) Ullmann, F. *Liebigs Ann.* **1904**, 332, 38–81. (b) Ullmann, F.; Sponagel, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211–2212. (c) Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691–1692.

IV.1 Formation de la liaison C-O catalysée par le cuivre

IV.1.1 État de l'art sur le couplage intermoléculaire

Le couplage au cuivre selon la stratégie d'Ullmann entre deux aromatiques (phénols/halogénures d'aryles) a été le sujet de plusieurs études.²⁰⁷ Cependant, les travaux de recherche impliquant des partenaires non aromatiques sont beaucoup plus récents et rares.

La formation de liaisons C–O catalysée par le cuivre entre partenaires non aromatiques a été encore moins étudiée. Pour autant que nous le sachions, le groupe de recherche de Buchwald a été le premier à montrer que le couplage impliquant des alcools allyliques aliphatiques et des iodures de vinyle peut conduire à des allyles d'éthers vinyliques avec des rendements élevés (Schéma 97).²⁰⁸ Les conditions appliquées sont 10 mol% d'iodure de cuivre et 20 mol% de la 1,10-phénanthroline utilisée comme ligand.

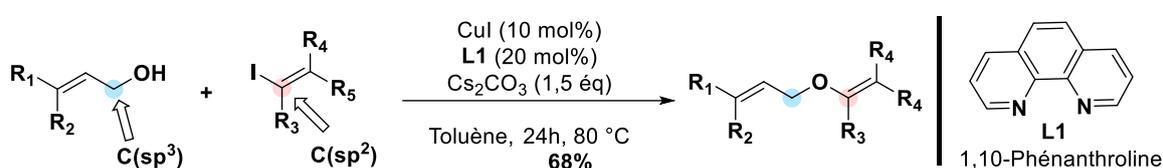


Schéma 97 : Formation de la liaison C-O par l'équipe de Buchwald

Bien que nous nous intéressions à la fonctionnalisation des β -bromoénamides, une étude sur un dérivé β -iodoénamide a été publiée en 2016 par Ricard *et al.*²⁰⁹ Le couplage a été catalysé par le cuivre en utilisant 50 mol% de d'iodure de cuivre et 80 mol% de 1,2-diméthyléthylènediamine (DMEDA) en tant que ligand (Schéma 98).

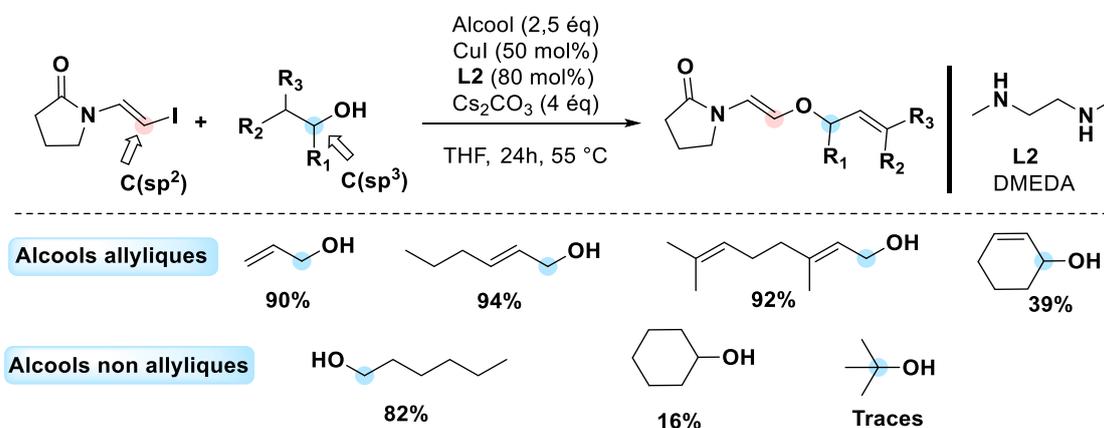


Schéma 98 : Couplage des alcools avec un dérivé de β -iodoénamide

La réaction a donné des rendements allant de 90% jusqu'à 94% en utilisant des alcools allyliques non cycliques. En revanche ces conditions sont moins efficaces avec les alcools

²⁰⁷ (a) Gujadhur, R. K.; Bates, C. G.; Venkataraman, V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315–4317. (b) Buck, E.; Song, Z. J.; Tschäen, D.; Dormer, P. G.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1623–1626. (c) Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164–5173.

²⁰⁸ Nordmann, G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4978–4979.

²⁰⁹ Ricard, S.; Sanapo, G. F.; Rahem, N.; Daoust, B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5066–5073.

allyliques cycliques (rendement de 39% avec le cyclohexénol). L'application d'un alcool aliphatique non allylique a donné un bon rendement de 82%. Au contraire, l'alcool cyclique non allylique a donné un très faible rendement de 16%. Malgré l'utilisation des alcools portés par des carbones C(sp³), cette étude a bien confirmé que ce couplage est très efficace pour les alcools primaires, moins efficaces pour les alcools secondaires et non efficace pour les alcools tertiaires.

IV.1.2 État de l'art sur le couplage intramoléculaire

Après ce grand succès de la stratégie d'Ullmann sur les couplages intermoléculaires, la préparation d'hétérocycles par des couplages intramoléculaires a encore moins été exploitée dans la littérature. Fang et Li ont rapporté pour leur part une formation inhabituelle d'un noyau à 4 chaînons par la mise en œuvre d'un couplage intramoléculaire catalysé par le cuivre (**Schéma 99**).²¹⁰

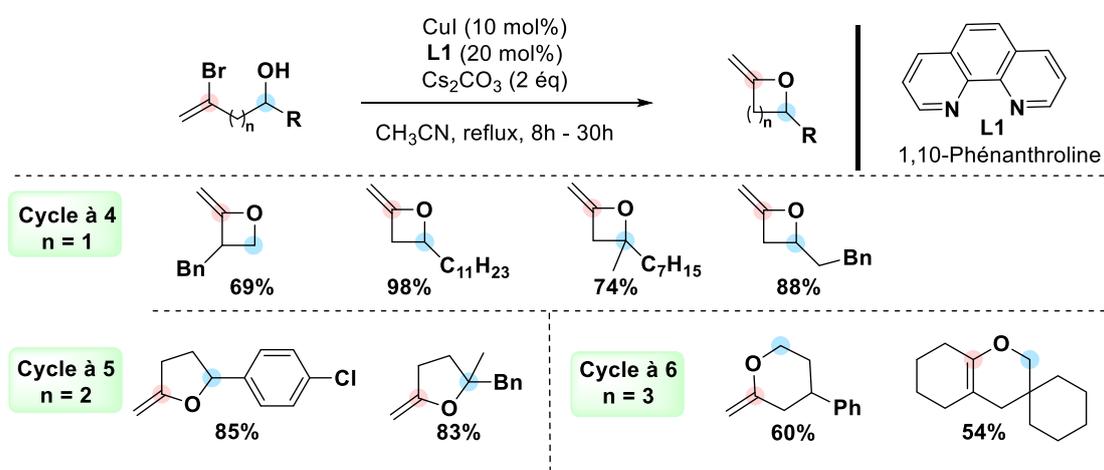


Schéma 99 : Quelques exemples des travaux de Fang et Li.

La cyclisation intramoléculaire de l'alcool et le bromure de vinyle est non seulement un processus efficace conduisant à la synthèse pratique des 2-méthylèneoxétanes, mais elle est fondamentalement préférée également aux autres modes de cyclisation dont la cyclisation radicalaire (5-exo, 6-exo et 6-endo).

Une autre publication a été faite en 2019 sur la cyclisation intramoléculaire d'un alcool aliphatique porté par un carbone C(sp³).²¹¹ dans celle-ci, une construction énantiosélective efficace catalysée par le cuivre de chromanes chiraux contenant un carbone quaternaire et 3,4-dihydropyranes a été décrite. Le couplage C–O dissymétrique a été activé par la diméthylcyclohexane-1,2-diamine chirale utilisée en tant que ligand. La méthode a abouti à la formation des produits souhaités avec de bons rendements et avec une énantiosélectivité faible à très élevée (**Schéma 100**).

²¹⁰ Fang, Y.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8092–8093.

²¹¹ Cai, J.; Wang, Z.-K.; Usman, M.; Lu, Z.-W.; Hu, X.-D.; Liu, W.-B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8852–8856.

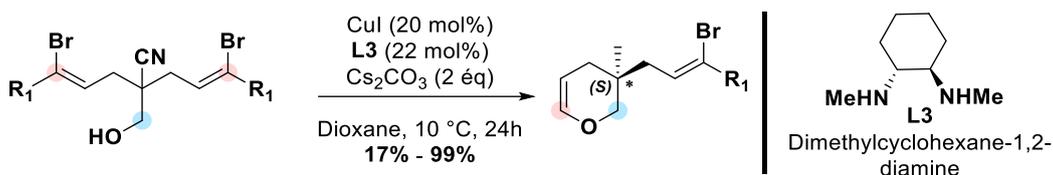


Schéma 100 : Cyclisation intramoléculaire asymétrique effectuée par Cai et al.

IV.1.3 Application de la réaction d'Ullmann sur notre substrat ester bromé 44

En s'inspirant de ces travaux, nous souhaiterions appliquer ces méthodes de couplages intramoléculaires à notre β -bromoénamide **44** afin de former le composé cible **35b**. L'idée de départ a été d'engendrer la cyclisation intramoléculaire à partir de la forme alcool non protégé au départ de l'énamide bromé **40**.

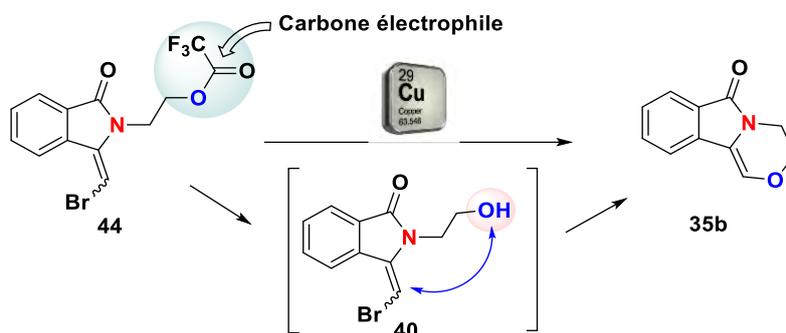


Schéma 101 : Couplage intramoléculaire à envisager

Cette cyclisation classique n'apportera pas de nouveauté à tout ce qui a été présenté dans la littérature. Pour cela, et dans le but d'apporter une innovation synthétique à l'arsenal existant, nous avons envisagé le couplage intramoléculaire à partir de l'énamide ayant un alcool protégé **44** (Schéma 101). Notre étude a commencé en choisissant le DMEDA en tant que ligand L₁ et l'iodure de cuivre comme source de métal. Nous avons choisi d'utiliser au début 1,5 équivalents de DMEDA à cause du caractère binucléophile des diamines. Étant donné que la fonction trifluoroacétyle contient un carbonyle très électrophile, nous avons pensé que le DMEDA pourrait jouer un rôle d'agent de déprotection (hydrolyse de l'ester), qui aboutira à la génération de l'alcool bromé **40** *in situ* (Schéma 102), ainsi qu'un rôle de ligand. Pour ces deux raisons, le DMEDA a été utilisé en excès dans les premiers essais.

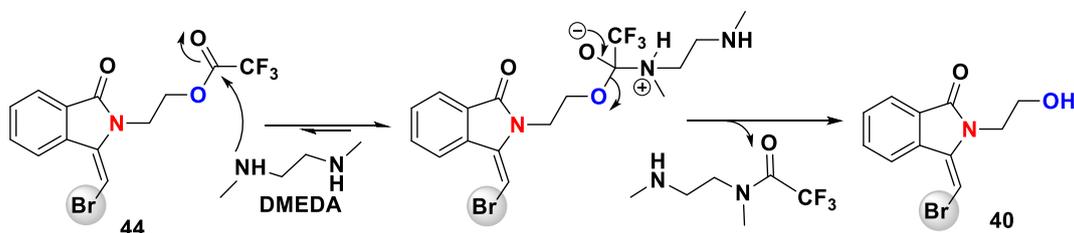


Schéma 102 : Hypothèse proposée pour l'hydrolyse de l'ester et génération de la fonction alcool

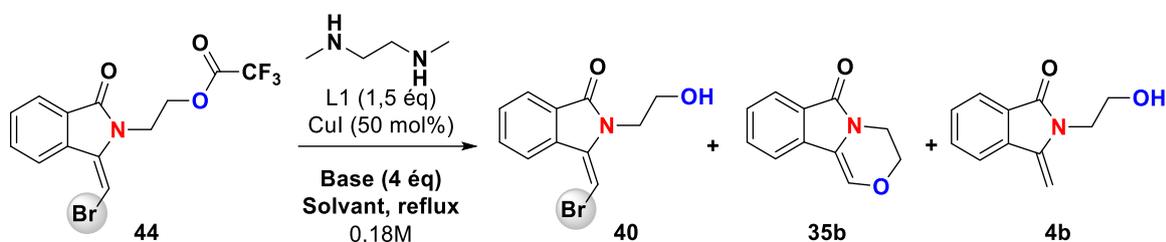
IV.1.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles

Des optimisations des conditions de la réaction (la nature de la base ainsi que celle du solvant), ont été réalisées et les résultats préliminaires sont illustrés dans le Tableau 17.

Lors de ces essais, nous étions très heureux d'obtenir enfin le produit désiré **35b**. Nous avons remarqué également la présence de l'énamide non bromé **4b** dans certains cas. Il faut noter que l'utilisation d'une quantité de 50 mol% d'iodure de cuivre a été primordiale. Le couplage n'a pas été observé en utilisant des quantités inférieures à 50 mol%.

Nous avons commencé l'optimisation avec l'utilisation du carbonate de césium qui est le plus utilisé traditionnellement lors des couplages d'Ullmann avec les alcools. Dans la plupart des cas, une conversion complète du produit **44** en alcool bromé **40** a été observée. L'utilisation des solvants THF et DCE (entrée 1 et 2) n'a pas abouti à une cyclisation complète de l'alcool **40** en produit **35b** malgré le chauffage à reflux pour 18h. Cependant, l'alcool **40** a été converti totalement dans le toluène (entrée 3).

Dans la suite, en fixant le toluène et en changeant la base, la cyclisation intramoléculaire n'a pas été observée avec la triéthylamine et l'acétate de potassium (entrée 5 et 6). Un résultat similaire a été obtenu avec le carbonate de potassium et le phosphate de potassium (entrée 7 et 8) avec lesquels le produit **35b** a été obtenu en minorité.



Entrée	Base	Solvant	Temps	Ratio ^a 44/40/35b/4b
1	Cs ₂ CO ₃	THF	18h	0/73/22/5
2	Cs ₂ CO ₃	DCE	18h	0/60/22/18
3	Cs₂CO₃	Toluène	6h	0/0/88/12
4	Cs ₂ CO ₃	ACN	18h	0/0/81/19
5	Et ₃ N	Toluène	18h	48/52/0/0
6	KOAc	Toluène	18h	0/100/0/0
7	K ₂ CO ₃	Toluène	18h	0/65/27/8
8	K ₃ PO ₄	Toluène	18h	0/91/7/2

^a Conversion indiquée a été quantifiée par RMN

Tableau 17 : Optimisation des conditions réactionnelles du couplage d'Ullmann

En revenant aux conditions de l'entrée 5, nous observons que le produit de départ n'a pas été converti totalement, ce qui nous semble anormal étant donné que la même quantité de DMEDA a été utilisée dans tous les cas. Ce résultat confirme que notre hypothèse émise concernant le DMEDA n'a pas été correcte et qu'à priori ce ligand DMEDA n'est pas responsable de la génération de l'alcool **40** dans le milieu. Une autre hypothèse pourrait alors être proposée et consiste à attribuer cette responsabilité de cette déprotection à la base.

Afin de valider notre nouvelle hypothèse, nous avons testé la réaction de l'ester bromé **44** avec uniquement du carbonate de césium. Nous avons obtenu alors l'alcool bromé **40** avec une conversion complète. En testant la même réaction mais uniquement avec le DMEDA, une conversion faible en produit **40** a été observé (**Schéma 103**).

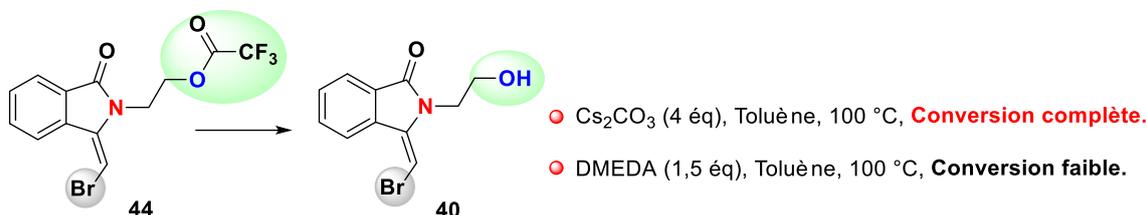


Schéma 103 : Réactions supplémentaires pour confirmer notre hypothèse

En se basant sur la littérature, nous avons trouvé des publications évoquant l'hydrolyse de la fonction trifluoroacétyle avec l'hydrogénocarbonate.²¹² Le comportement du carbonate de potassium doit être similaire à celui de l'hydrogénocarbonate de potassium. Malgré le fait que l'on ne travaille pas en milieu acide, la protonation de l'alcoolate et du trifluoroacétate pourrait être effectuée avec des traces d'eau présentes dans le milieu puisqu'on ne travaille pas sous conditions anhydres et le solvant utilisé n'a pas été distillé.

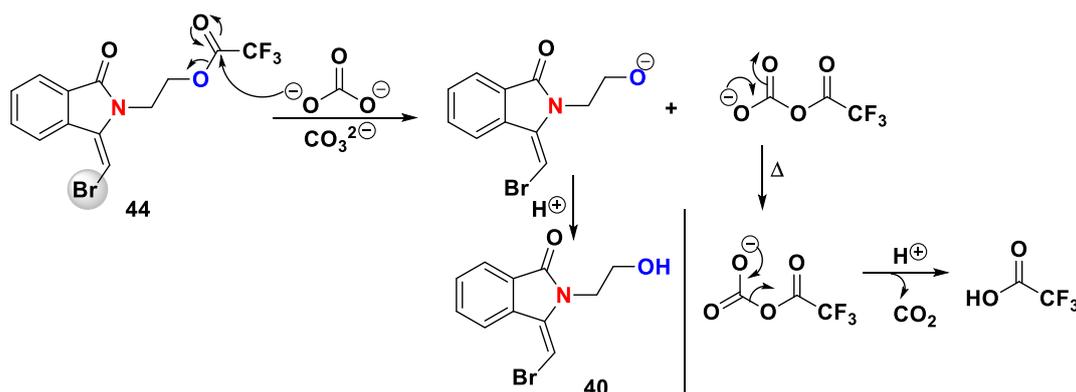


Schéma 104 : Génération de l'alcool 40 à partir de l'ester bromé 44 par le carbonate

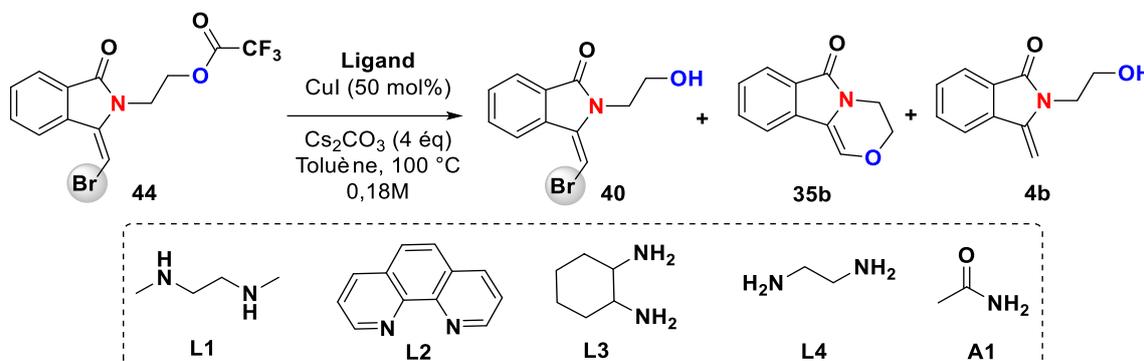
En poursuivant les optimisations, nous avons par la suite testé l'effet de différents ligands bidentates. En tenant compte que le ligand n'est pas responsable de l'hydrolyse de l'ester (trifluoroacétyle), la réaction n'aura pas besoin d'une quantité de 1,5 équivalents. Pour cela, nous avons commencé avec 50 mol% de DMEDA en utilisant le carbonate de césium et le toluène comme solvant (**Tableau18**).

Le but de ces optimisations est de convertir le produit de départ uniquement vers la formation de la morpholine recherchée **35b** sans la formation du sous-produit énamide **4b**. L'utilisation de 50 mol% de L₁ n'a pas été suffisante pour accomplir la cyclisation (entrée 1). Nous avons donc augmenté la quantité des ligands jusqu'à 1 équivalent (entrée 2, 3, 4 et 5).

²¹² Quelques exemples : (a) Boeykens, M. ; De Kimpe, N. ; Abbaspour Tehrani, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6973–6985. (b) Kiuru, E.; Ahmed, Z.; Lönnberg, H.; Beigelman, L.; Ora, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 950–959. (c) Chen, J.-L. ; Chen, B.-G.; Li, B.; Yang, F.; Su, X.-C. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 4291–4294. (d) Shinkai, S.; Nakashima, N.; Kunitake, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 840–845.

Dans tous les cas, nous n'obtenons pas une cyclisation complète de l'intermédiaire **40**. En plus, le sous-produit énamide **4b** a été présent avec tous les ligands sauf lorsque la 1,10-phénanthroline a été utilisée comme ligand (L₂, entrée 3).

Nous avons également fait un test avec 50 mol% de DMEDA en ajoutant l'acétamide comme additif (entrée 6). Cet essai a donné uniquement le cycle recherché **35b** mais hélas avec un faible rendement de 26%.



Entrée	Ligand	Temps	Ratio ^a 40/35b/4b	Rdt de 35b
1	L1 (0,5 éq)	24h	46/54/5	ND
2	L1 (1 éq)	24h	46/49/5	ND
3	L2 (1 éq)	16h	30/70/0	40%
4	L3 (1 éq)	24h	6/81/13	50%
5	L4 (1 éq)	5h	13/69/18	49%
6	L1 (0,5 éq) + A1 (1 éq)	24h	0/100/0	26%
7	L1 (1,5 éq)	6h	0/88/12	57%
8	L2 (1,5 éq)	10h	19/81/0	50%
9	L2 (1,8 éq)	8h	0/100/0	65%

^a Conversion indiquée a été quantifiée par RMN. ND = non déterminé

Tableau 18 : Screening du ligand

Le ligand L₂ est le seul qui contient des amines tertiaires, ceci indique que la formation du sous-produit énamide **4b** dépend de la présence du ligand contenant un hydrogène acide. Pour cette raison, nous avons augmenté la quantité du ligand L₂ qui semble mieux convenir. dans ces conditions, nous obtenons une conversion complète de l'alcool bromé **40** en morpholine **35b** avec 1,8 équivalents de L₂ (entrée 9). Le rendement maximal qu'on a pu obtenir est de 65%, et par conséquent les meilleures conditions sont celles de l'entrée 9.

IV.1.3.2 Scope de la réaction

Compte tenu du fait que ces résultats ont été faits à la fin de ma thèse, nous n'avons pas pu faire plus de 3 exemples pour l'instant (**Schéma 105**). Cette exemplification sera complétée dans la suite du projet.

Du fait que l'ester bromé **44** a été obtenu propre à partir du *N,O*-acétal fusionné **3**, nous avons décidé de ne pas l'isoler, et le scope de la réaction a été fait directement à partir du cycle oxazolidine **3**. Donc la réaction de transposition a été effectuée en 2 étapes, sans isoler le produit de la première étape. Faute de temps, la généralisation de la réaction a été réalisé avec seulement 3 produits dont deux correspondent à la transposition du cycle à 5 en cycle à 6 avec des rendements de 65 et 40%, respectivement pour les produits **35b** et **35c**. De même, la transposition du *N,O*-acétal à 6 chaînons en 1,4-oxazépine à 7 chaînons a été effectué (**35d**) avec succès avec un rendement acceptable de 60%.

Cette méthode sans précédent dans la littérature peut être considéré comme une transposition de type Morin mais en série oxygéné (Oxa-Morin). A l'évidence des études complémentaires seront envisagées dans le cadre d'un projet qui continue en vue de sa généralisation et l'accès à une large librairie molécules de morpholines, oxazépines et des *N,O*-hétérocycles de rang supérieur qui ne manquent certainement pas d'intérêts biologiques.

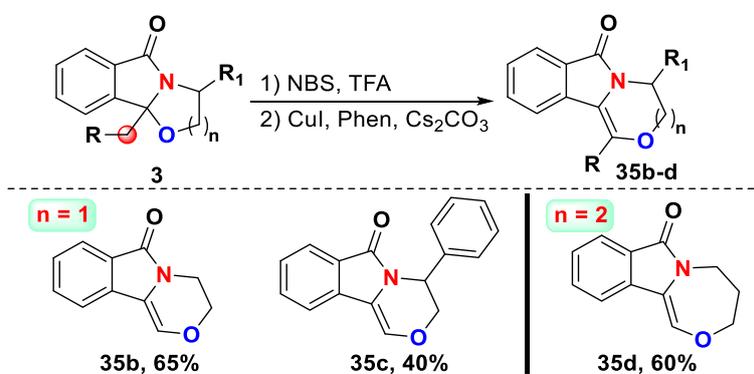


Schéma 105 : Scope de la réaction de transposition 'Oxa-Morin'

IV.1.3.3 Mécanisme du couplage intramoléculaire

Le mécanisme de la réaction débute par l'hydrolyse de l'ester bromé **44** en présence de Cs_2CO_3 pour donner l'alcool bomo-énamide **40** (Schéma 106).

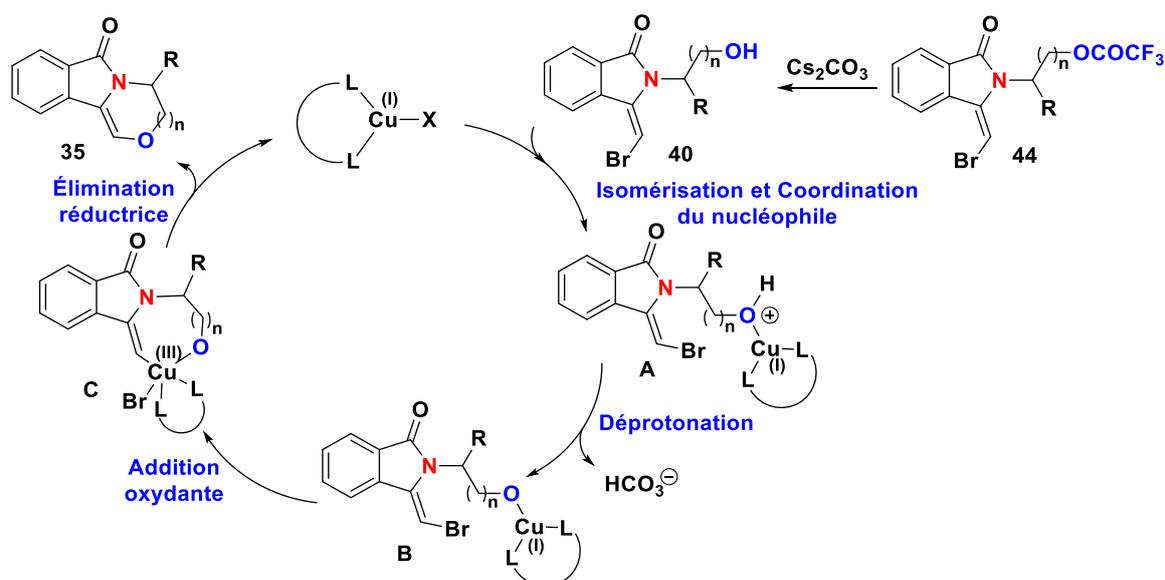


Schéma 106 : Mécanisme proposé pour le couplage intramoléculaire

Il s'ensuit ensuite une isomérisation de la double liaison du produit **40** et une coordination de la fonction alcool avec le cuivre pour conduire à l'intermédiaire **A**. L'hydrogène de l'alcool rendu acide pourra être déprotoné pour générer l'intermédiaire **B**. Une oxydation du cuivre (I) en cuivre (III) pourra être faite par une addition oxydante de la liaison C(sp²)-Br sur le métal pour fournir l'intermédiaire cyclique **C**. Enfin, une élimination réductrice aboutit à la formation du dérivé morpholine recherché **35** (Schéma 106).

Un mécanisme possible pour la formation de l'énamide alcool **4b** minoritaire a également été proposé dans le Schéma 107. La transformation commence par l'addition oxydante de la liaison C(sp²)-Br sur le cuivre sans l'intervention de l'alcool pour donner l'intermédiaire **D**. Ensuite, une protonation en intermédiaire **E** suivie d'une élimination réductrice au niveau de ce dernier pourra avoir lieu pour donner l'énamide alcool **4b**.

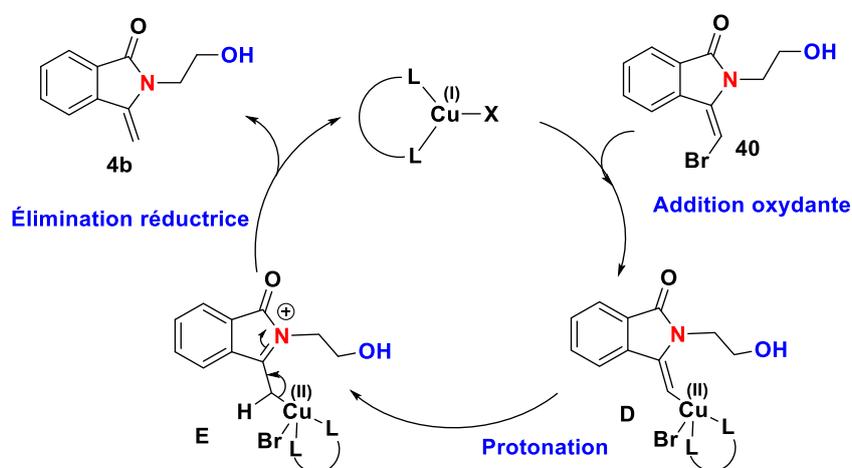


Schéma 107 : Proposition du mécanisme pour la formation du sous-produit énamide **4b**

Dans ce processus, la source de proton nécessaire à la formation de l'énamide **4b** peut provenir d'un ligand ayant des amines primaires ou secondaires contenant ainsi des hydrogènes considérés comme acides.

IV.1.3.4 Voie alternative de synthèse du produit **35c**

Pour pouvoir confirmer chimiquement la structure du produit morpholinique **35**, nous avons envisagé dans le cadre d'un travail exploratoire une synthèse univoque du dérivé de la morpholine **35c** (Schéma 108).

La lactone **F** sous forme d'un seul diastéréoisomère a été synthétisée en deux étapes avec un rendement global de 73% à partir du diéthyle α -bromohomophthalate et un amino-alcool chiral, la (*S*)-(+)-2-phénylglycinol suivi d'une lactonisation de l'alcool ester est qui en résulte (ratio 35/65) avec un rendement de 65%. Une réduction sélective de la fonction carbonyle de la lactone a été réalisée en utilisant le triéthylborohydrure de lithium pour donner la forme hémiacétal **G**. Enfin, une déshydratation a eu lieu avec l'APTS pour générer le produit souhaité morpholinique **35c** avec un rendement de 40%. Le spectre RMN obtenu a été identique à celui obtenu lors de la transposition décrite précédemment, ce qui confirme bien la structure du produit morpholinique **35c**.

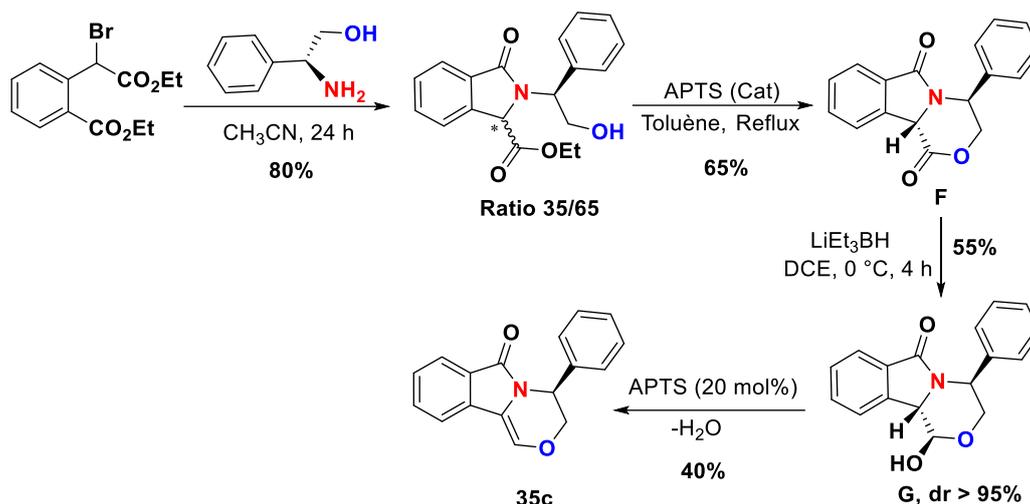


Schéma 108 : Voie alternative 'asymétrique' de la synthèse du dérivé morpholine 35c

IV.2 Formation de la liaison C-N catalysée par le cuivre

L'introduction d'un groupe amino de manière contrôlée a été largement étudiée par les chimistes et a été rapportée pour la première fois par Ullmann et Goldberg il y a plus de cent ans.²¹³ Ils ont été les premiers à utiliser le métal cuivre avec des quantités stœchiométriques pour activer les (pseudo)halogénures d'aryles afin qu'ils réagissent avec les nucléophiles aminés. Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la formation de liaisons C-N. Dans les années 1990, Buchwald et Hartwig ont indépendamment développé la *N*-arylation catalysée par une quantité catalytique de cuivre en utilisant des ligands appropriés à base de diamine ou de phosphine (Schéma).²¹⁴

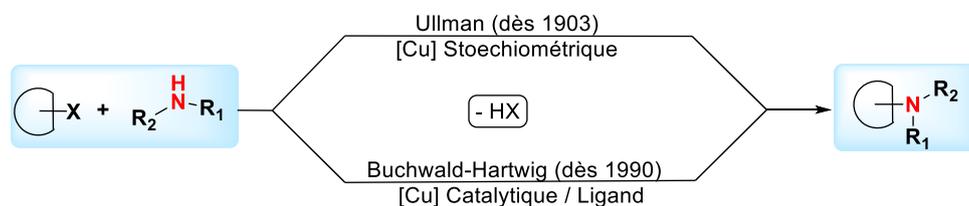


Schéma 109 : Stratégies pour la formation de liaison C-N catalysée par le cuivre

IV.2.1 État de l'art sur le couplage intramoléculaire

Parmi les milliers d'exemples présents dans la littérature, nous nous intéressons à ceux qui décrivent le couplage intramoléculaire avec les β -halogéno-énamides. Un examen détaillé de la littérature au niveau du couplage intramoléculaire avec les β -halogéno-énamides, montre curieusement que cette réaction n'a été pas exploré .

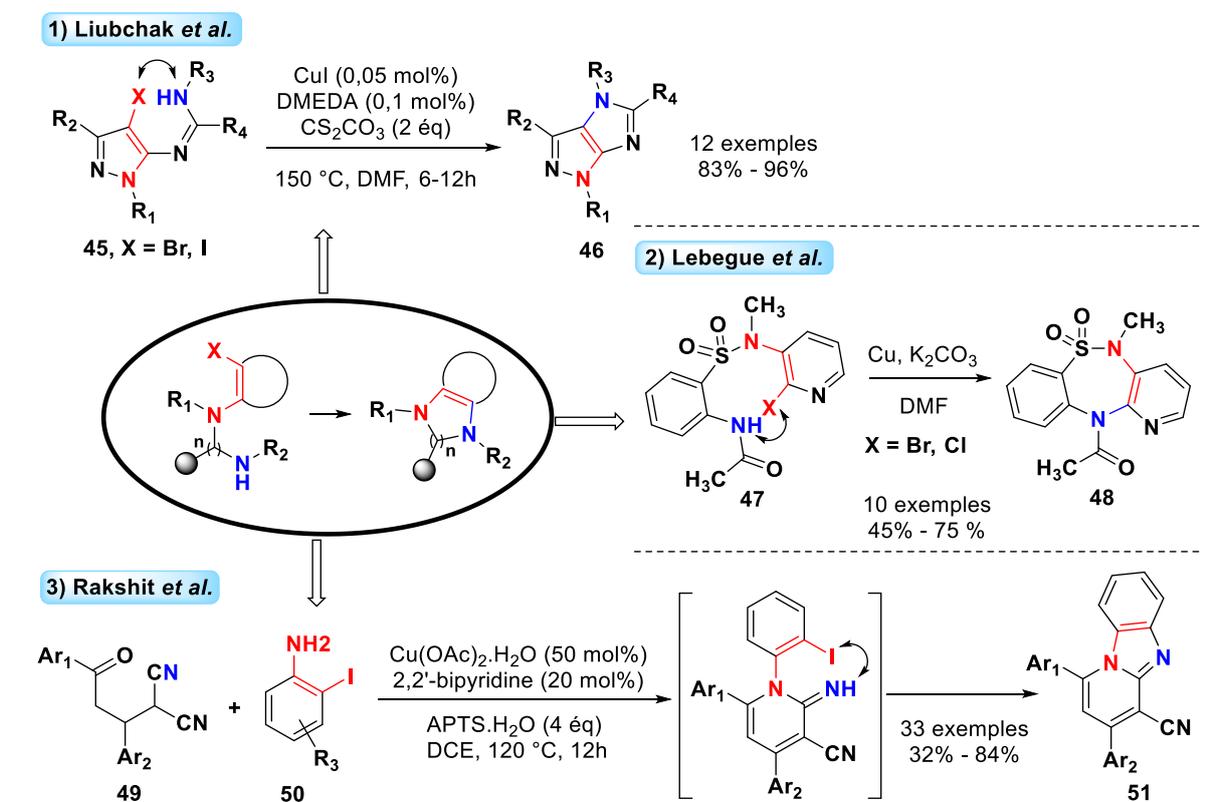
Cependant, plusieurs exemples décrivant le couplage intramoléculaire des aryles aminés avec des β -halogéno-énamines ont été rapportés dans la littérature. À titre d'exemple, les

²¹³ (a) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1903**, 36, 2382–2384. (b) Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691–1692.

²¹⁴ (a) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1534–1544. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2010**, 2, 27–50.

cyclisations intramoléculaires présentées dans le **Schéma 110**. Le premier exemple décrit les travaux de Liubchak et ses collaborateurs qui ont élaboré une nouvelle approche synthétique pour la construction d'imidazo-pyrazoles **46**.²¹⁵ Ils ont proposé la cyclisation dans des conditions de couplage croisé catalysé par le cuivre en utilisant 0,05 mol% de CuI, 0,1 mol% de DMEDA et un excès de K₂CO₃ dans le DMF comme solvant sous micro-ondes et sous un chauffage conventionnel.

Le second exemple illustre les travaux de Lebegue *et al.*²¹⁶ qui porte sur la synthèse des dérivés de thiadiazépines qui ont des activités antitumorales marquées. Dans le but de synthétiser ces dérivés, le passage par la synthèse du tricycle *N*-acylé **48** a été primordiale pour de futures fonctionnalisations. Ce dernier a été issu d'une cyclisation intramoléculaire de l'amide-bromé **47** sous l'action du Cu(0).²¹⁸



Le troisième exemple montre la synthèse d'un système hétérocyclique à base de la benzoimidazopyridine **51**.²¹⁸ La réaction, favorisée par le Cu(II), a été développée via une addition-cyclisation suivie d'un couplage C-N de type Ullmann entre les *o*-iodoanilines **50** et les γ-cétodinitriles **49**. Ce protocole génère une large bibliothèque moléculaire avec des rendements de 32 à 84%.

²¹⁵ Liubchak, K.; Tolmachev, A.; Nazarenko, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3365–3372.

²¹⁶ (a) Lebegue, N.; Gallet, S.; Flouquet, N.; Carato, P.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Léonce, S.; Pierré, A.; Chavatte, P.; Berthelot, P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7363–7373. (b) Lebegue, N.; Gallet, S.; Flouquet, N.; Carato, P.; Giraudet, S.; Berthelot, P. *Heterocycles* **2004**, *63*, 2457.

²¹⁸ Rakshit, A.; Dhara, H. N.; Alam, T.; Dahiya, A.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17504–17510.

IV.2.2 Application de la réaction en cascade sur notre substrat 43

La plupart des exemples présents dans la littérature explorent un couplage avec des β -halogéno-énamines ayant la double liaison endocyclique. Notre substrat modèle **43** qu'on souhaite étudier dans le cadre de cette réaction, comporte une double liaison exocyclique mais conjugué, ce qui rend le couplage innovant et à ce titre il représente ainsi un nouveau challenge dans le domaine de la synthèse des hétérocycles.

Par ce processus, une réaction en cascade a été envisagée pour synthétiser une cible tricyclique **52** constituée d'un bicycle isoindolone fusionné à une pipérazine (**Schéma 111**).

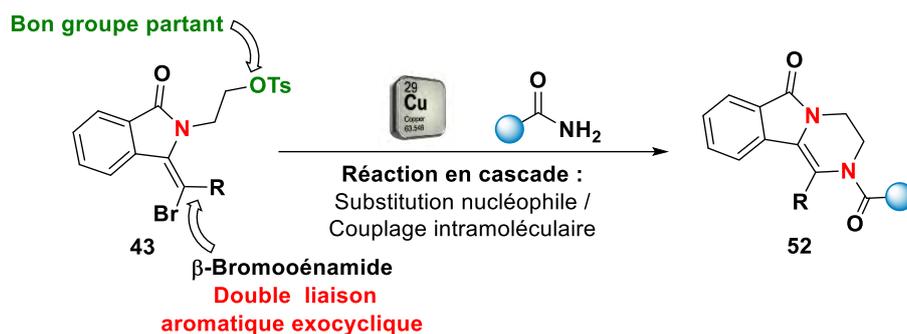
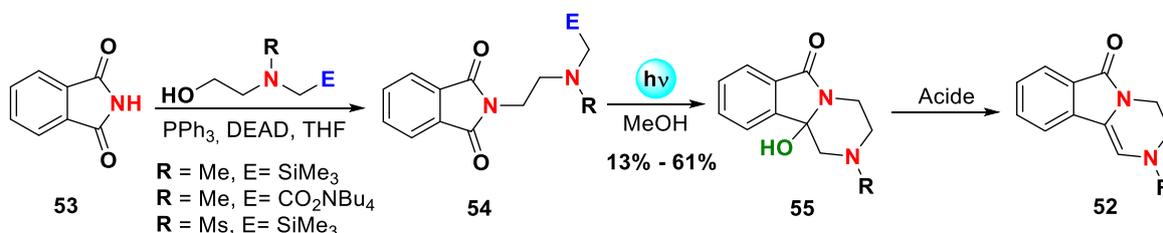


Schéma 111 : Formation de liaison C-N via une réaction en cascade à envisager

IV.2.2.1 État de l'art sur la synthèse du motif isoindolone fusionné à une pipérazine

La structure de la 1,4-diazine tricyclique **52** n'est pas nouvelle dans le domaine des hétérocycles. En revanche elle a déjà été décrite une fois dans la littérature par une méthode photochimique. En effet, Yoon et ses collaborateurs ont publié en 2003 une étude en utilisant la technique du transistor à un électron (SET) (**Schéma 112**).²¹⁹



L'imide **54** a été synthétisé aisément par la réaction de Mitsunobu. Ce dernier, sous l'effet photochimique une cyclisation s'est produite pour fournir l'hydroxy pipérazine **55**. Enfin, une élimination du groupement hydroxy en position angulaire a été réalisée sous des conditions acides pour donner le produit **52**. Le **Schéma 113** illustre le mécanisme radicalaire proposé pour la formation du l'hydroxy lactame **55** et le mécanisme de l'élimination du groupement hydroxy pour générer la pipérazine **52**.

²¹⁹ (a) Yoon, U.; Jin, Y.; Oh, S.; Park, C. H.; Park, J.; Campana, C.; Cai, X.; Duesler, E.; Mariano, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10664–10671. (b) Yoon, U. C.; Kwon, H. C.; Hyung, T. G.; Choi, K. H.; Oh, S. W.; Yang, S.; Zhao, Z.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1110–1124. (c) Su, Z.; Mariano, P. S.; Falvey, D. E.; Yoon, U. C.; Oh, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10676–10686.

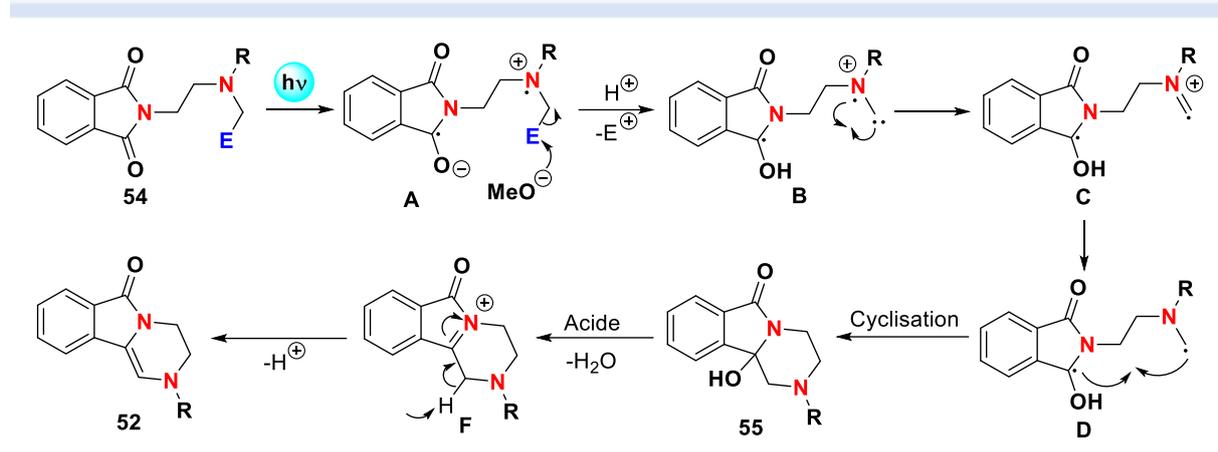


Schéma 113 : Mécanisme radicalaire et d'élimination

Malgré le succès qu'a eu cette méthode, elle présente trois désavantages. De nombreux produits secondaires certes minoritaires ont été formés. La méthode n'a pas pu être généralisée pour fournir une bibliothèque de composés. Enfin, elle présente une faible efficacité puisque le rendement maximal obtenu ne dépasse pas 61%.

Nous présentons dans la suite, notre méthode en cascade qui illustre un couplage intramoléculaire indirect en vue de former les pipérazines de type **52**.

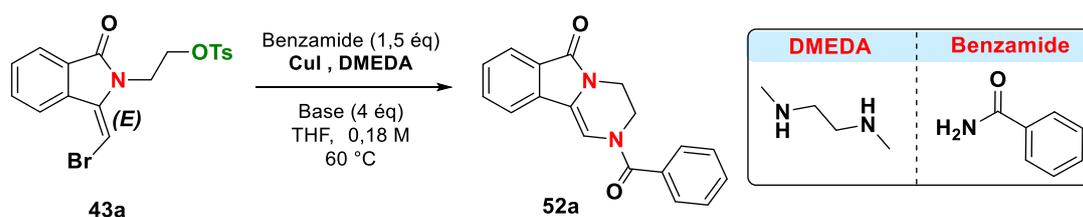
IV.2.2.2 Optimisations des conditions réactionnelles de la réaction en cascade

Une première optimisation a été effectuée avec l'énamide bromé *trans* **43a** afin de trouver la bonne quantité du catalyseur (CuI), du ligand (DMEDA) ainsi que la base convenable à ce couplage (Tableau 19).

Notre étude a commencé en chauffant le mélange réactionnel à reflux dans le THF et en utilisant le carbonate de césium comme base. La quantité de 10 mol% de CuI et de DMEDA n'a pas été suffisante pour avoir une réaction (entrée 1). En augmentant de 10 mol% jusqu'à 20 mol% et 30 mol%, on observe toujours une très faible conversion (entrée 2 et 3). Cependant, une conversion complète a été observée en utilisant 50 mol% de CuI et de DMEDA, mais le rendement isolé a été très faible (entrée 4).

Ensuite, en maintenant 50 mol% de CuI et 50 mol% de DMEDA, nous avons testé d'autres bases. Le produit de départ n'a pas réagi en utilisant le carbonate d'argent ou le carbonate de sodium (entrée 5 et 6).

L'utilisation du phosphate de potassium a donné une conversion totale avec un rendement de 36% du produit **52a** (entrée 7). Néanmoins, la meilleure base parmi ces essais a été le carbonate de potassium qui a donné un rendement 65% (entrée 8).

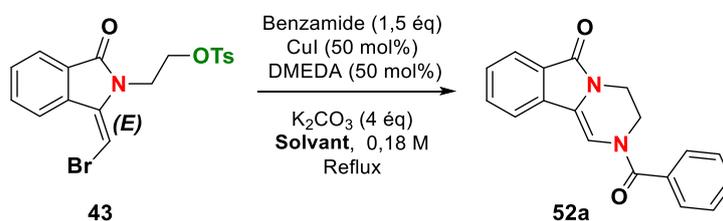


Entrée	CuI	DMEDA	Base	Temps	Rdt isolé
1	10 mol%	10 mol%	Cs ₂ CO ₃	36h	Pas de réaction
2	20 mol%	20 mol%	Cs ₂ CO ₃	36h	Conversion faible
3	30 mol%	30 mol%	Cs ₂ CO ₃	36h	< 5%
4	50 mol%	50 mol%	Cs ₂ CO ₃	18h	30%
5	50 mol%	50 mol%	Ag ₂ CO ₃	36h	Pas de réaction
6	50 mol%	50 mol%	Na ₂ CO ₃	36h	Pas de réaction
7	50 mol%	50 mol%	K ₃ PO ₄	18h	36%
8	50 mol%	50 mol%	K₂CO₃	36h	65%

Tableau 19: Optimisation de la quantité du catalyseur, du ligand et de la base

Une deuxième optimisation a été effectuée afin de connaître l'effet du solvant sur l'efficacité de la réaction (Tableau 20). La nature du solvant s'avère être la plus importante puisque l'utilisation du dioxane ou du toluène au lieu du THF conduit à une augmentation du rendement de la cible **52a**. Ceci montre que le chauffage à reflux dans le THF n'a pas été suffisant, un chauffage plus fort a été donc nécessaire.

Quant aux DCE (64%) et l'ACN (69%), ils ont donné des rendements corrects similaires à celui obtenu par le THF (65%) (entrée 1 et 2). Toutefois, un bon rendement de 76% a été obtenu avec le dioxane (entrée 3). Enfin, un excellent rendement de 98% a été obtenu dans le toluène menant ainsi à une réaction presque quantitative (entrée 4).



Entrée	Solvant	Temps	Rdt isolé
1	DCE	8h	64%
2	ACN	6h	69%
3	1,4-Dioxane	6h	76%
4	Toluène	4h	98%

Tableau 20 : Optimisation du solvant

IV.2.2.3 Scope de la réaction en cascade

Les conditions sélectionnées ont été ainsi utilisées pour exemplifier la réaction et obtenir une série d'isoindolo-pipérazines **52** (Schéma 114). Une première généralisation a été faite avec des benzamides substitués sur le cycle phényle. En utilisant des benzamides monosubstitués avec un substituant ayant un effet électrodonneur par mésomère, de très bons rendements allant de 70% à 98% ont été obtenus (**52a**, **52b**, **52c**, **52d**).

Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant des benzamides disubstitués. Des rendements moins bons ont été obtenus en présence d'un groupe amino sur le cycle phényle. En comparant l'*o*-aminobenzamide (**52b**) avec les autres benzamides, le rendement obtenu a été de 70%. Cependant, l'ajout d'un chlore en position méta a augmenté le rendement de la réaction jusqu'à 92% (**52e**). Au regard de ce résultat les effets électroniques ne semblent pas impacter fortement le cours de la réaction.

Les groupements fluore et trifluorométhane, qui possèdent des effets électroattracteurs, n'ont pas diminué l'efficacité de la réaction. Un bon rendement inattendu de 71% a été obtenu dans ce cas (**52g**). Un seul benzamide trisubstitué par des groupements méthoxy a donné un rendement satisfaisant de 80% (**52i**). Dans ce cas, on peut bien comprendre que les effets électroniques donneurs des méthoxy ont renforcé la nucléophilie de la fonction amide même si le rendement obtenu n'est le meilleur de la série.

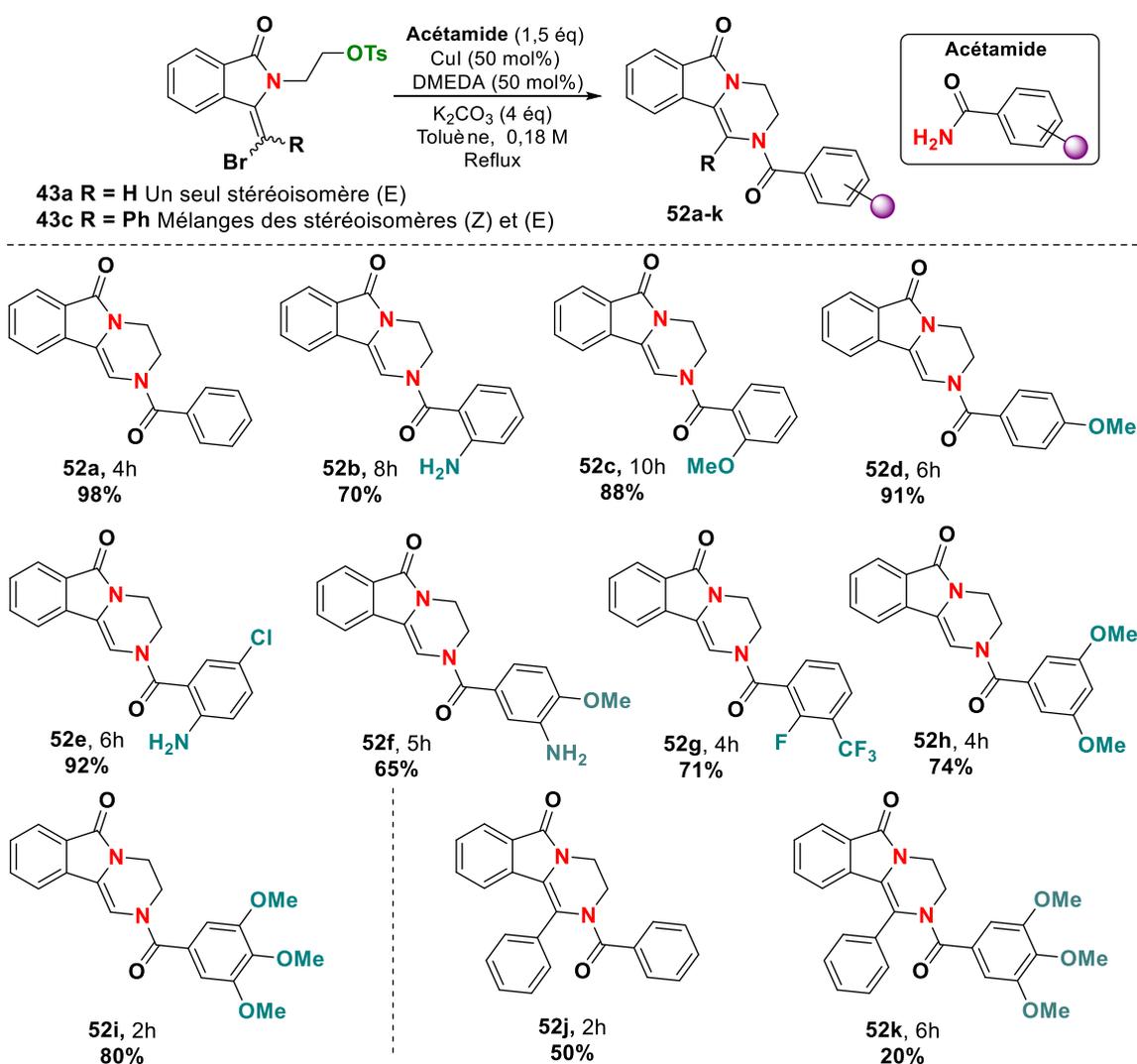


Schéma 114 : Exemplification du tandem avec des benzamides substitués

La réaction avec le produit de départ **43c** (R= Ph) a donné des rendements faibles. Dans le cas du produit **52j**, on peut, bien entendu, expliquer que, durant le mécanisme réactionnel, l'isomérisation de l'alcène de la fonction énamide a été difficile à être effectuée du fait que le

cycle phényle sur l'alcène est volumineux. Dans le cas du produit **52k**, deux facteurs peuvent être évoqués comme responsables de ce faible rendement. Le premier est l'isomérisation de l'énamide et le deuxième est l'encombrement stérique engendré par les groupements méthoxy. L'isomérisation sera mieux expliquée dans la partie de la présentation du mécanisme réactionnel.

Le **Schéma 115** illustre une 2^{nde} série d'exemples qui a été réalisée avec des alkyles amides. Un rendement moyen a été obtenu avec l'acétamide (**52l**, **68%**). Au contraire, de très bons rendements ont été obtenus avec le propionamide (**52m**, **87%**) et le butyramide (**52n**, **91%**). Pareillement, la réaction a été fructueuse avec le cyclohexane carboxamide (**52o**) qui a donné un rendement de 79%. Similairement aux cas antérieurs, un rendement moyen de 53% a été obtenu pour le produit **52p** qui est issu de la réaction du β -phényl-énamide **43c** avec l'acétamide.

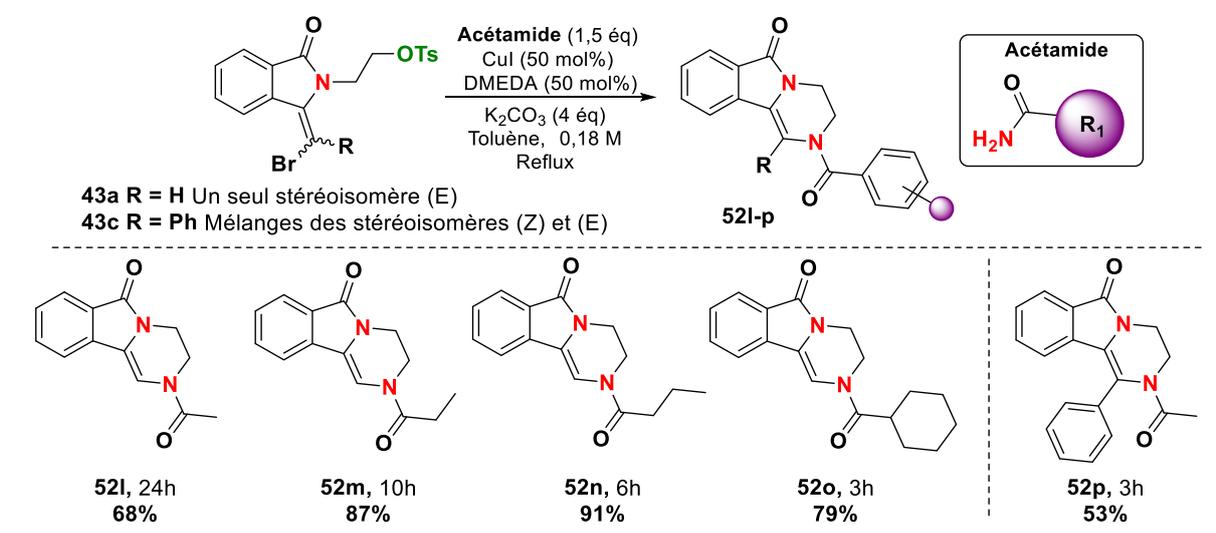


Schéma 115 : Exemple avec les alkyles amides

En prenant en compte que les aryles acétamides sont très chers dans le commerce, 5 exemples ont été synthétisés suivant un protocole récent dans la littérature (**Schéma 116**).²²⁰ Cette méthode décrit une nouvelle stratégie pour la synthèse des amides primaires en utilisant de l'imidazole, peu coûteux et facilement disponible comme catalyseur, et l'urée comme source d'azote.

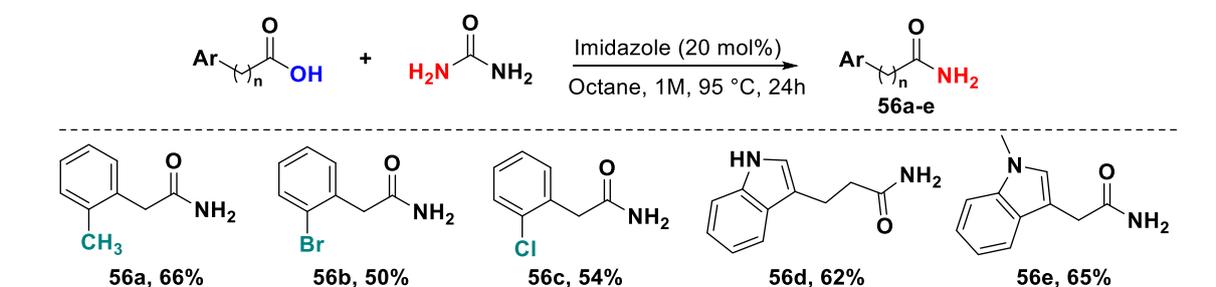


Schéma 116 : Synthèse des acétamides particuliers

²²⁰ Chhatwal, A. R.; Lomax, H. V.; Blacker, A. J.; Williams, J. M. J.; Marcé, P. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5808–5818.

A souligner que cette transformation évite l'utilisation de l'ammoniac, d'un agent de couplage et d'un agent d'activation de l'acide qui sont parfois indispensables à la réaction. A l'aide de cette méthode, nous avons synthétisé des phényles acétamides et des indoles acétamides avec des rendements corrects allant de 50 à 66%. Il faut noter que la synthèse de ces amides **56a-56e** n'a pas été réalisée dans la publication de Chhatwal *et al.*²²⁰ utilisée comme référence dans notre cas.

Les aryles acétamides préalablement synthétisés ont été engagés dans la réaction en cascade et les résultats sont présentés dans le **Schéma 117**.

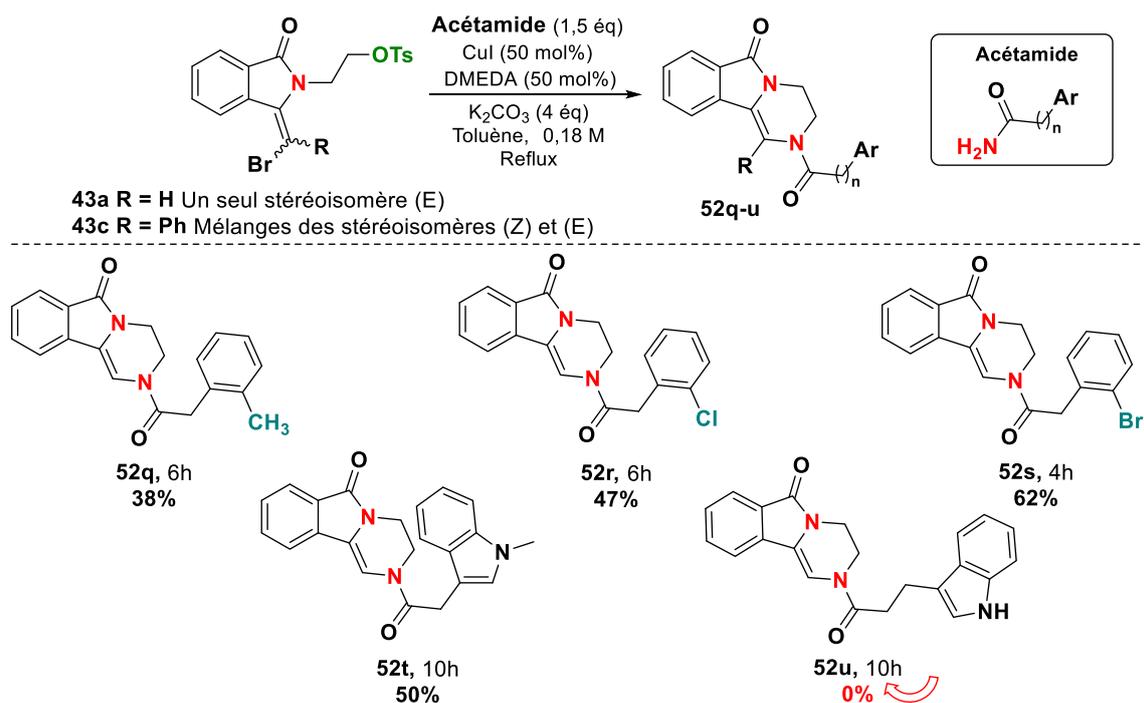


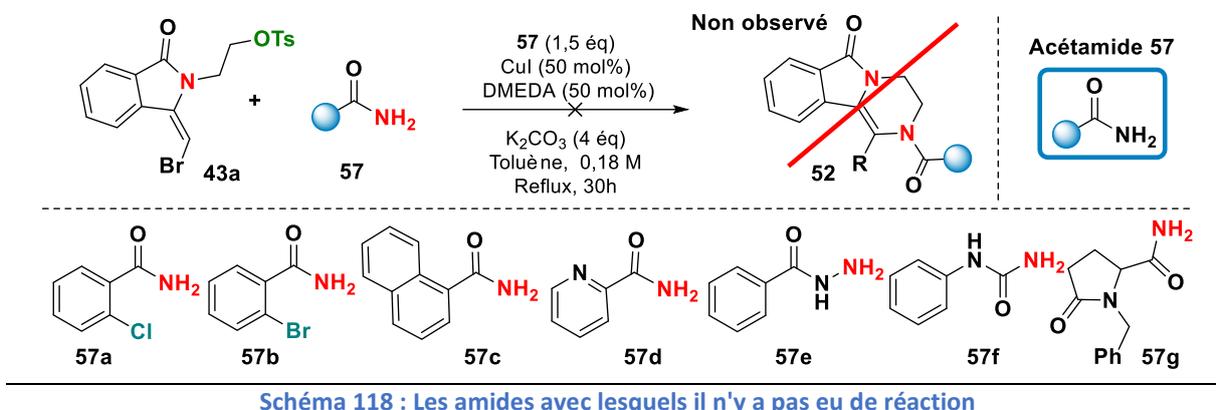
Schéma 117 : Exemple avec les aryles acétamides

Les rendements obtenus sont globalement plus faibles qu'auparavant. Dans le cas des phényles acétamides, le chlore et le méthyle en position ortho n'ont pas donné des bons rendements (**52q**, **52r**). En revanche, la substitution avec le brome a donné un rendement plus élevé (**52s**). La réaction avec l'indole acétamide N-protégé a donné un rendement de 50% (**52t**), par contre, la réaction a été infructueuse avec l'indole non protégé (**52u**).

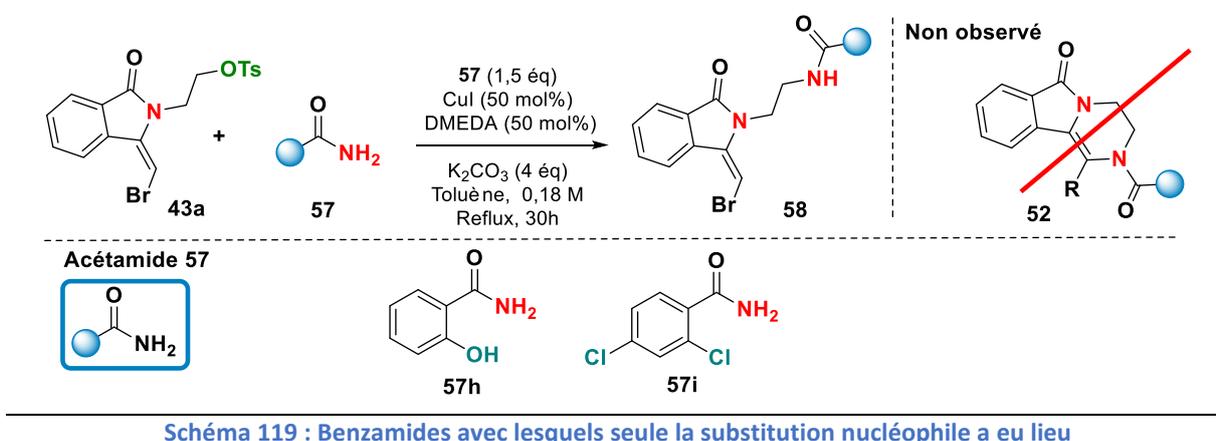
Bien que ces résultats aient été très satisfaisants, nous présentons dans la suite les structures des amides avec lesquels le produit de départ n'a pas réagi et où la réaction n'a pas eu lieu (**Schéma 118**).

Avec les trois amides aromatiques substitués ou non (**57a**, **57b** et **57c**), la réactivité de celle-ci semble être gênée par la présence d'un substituant volumineux en position ortho voire ortho et métha. Le résultat avec la pyridine amide (**57d**) semble curieux et nous pouvons expliquer cet échec par une réactivité potentiellement parasite qui pourrait avoir lieu avec le doublet de l'azote du cycle pyridine plus basique. Les résultats obtenus avec l'hydrazide **57e** et l'urée **57f** confirment bien que la présence d'un autre azote réactif rend la réaction

inopérante. Le dernier exemple à base de pyrrolidine **57g** correspond à un amide particulier non aromatique. En effet, la présence d'un hydrogène acide en alpha de la fonction amide peut être engagé selon une réaction acido-basique avec le carbonate de potassium, rendant ainsi l'amide inactif vis-à-vis de la réaction du couplage.

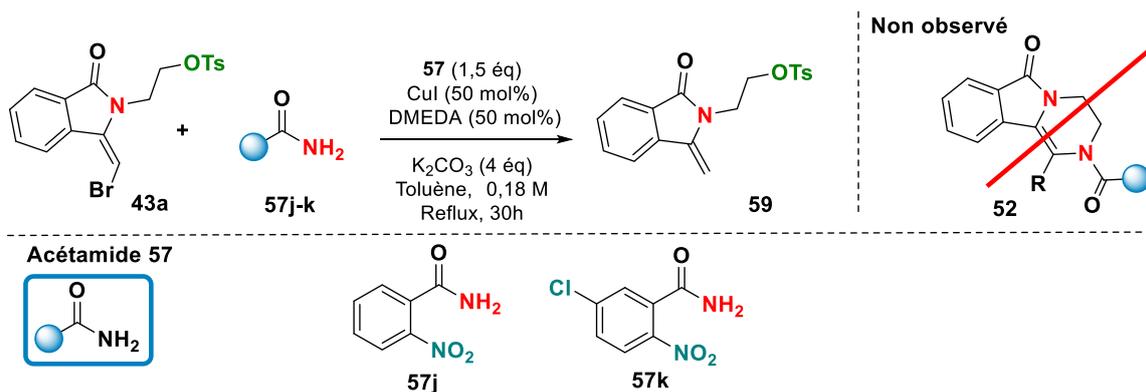


D'autres benzamides amides ont également été testés, avec lesquels le bromo-énamide **43a** a réagi pour donner uniquement le produit **58** issu d'une simple substitution nucléophile. Ceci montre que ces amides ont été suffisamment nucléophiles pour substituer le groupement tosylé, mais pas suffisamment disponible pour accomplir la deuxième étape qui est le couplage métallocatalysé (**Schéma 119**). Néanmoins, l'inertie des amides aromatique **57a-d** vis-à-vis même de cette réaction de substitution nucléophile est intrigante. La substitution en position ortho du benzamide ainsi que la nature du substituant semblent impacter fortement le cours de cette réaction.



Ensuite, un comportement totalement différent et inédit a été observé avec des *o*-nitro benzamides. Le seul produit observé à la fin de la réaction est l'énamide tosylé débromé **59**. Ces résultats montrent que l'amide, dans ces cas, n'a pas joué le rôle d'un nucléophile mais plutôt une source d'hydrogène acide.

Des liaisons hydrogènes peuvent avoir lieu entre les oxygènes de la fonction nitro et les hydrogènes de l'amide. Ces fortes interactions intramoléculeaires augmentent l'acidité de ces hydrogènes et diminuent ainsi le caractère nucléophile de l'atome d'azote (**Schéma 120**).

Schéma 120 : *o*-Nitrobenzamides avec lesquels seul l'énamide débromé 59 a été formé

IV.2.2.4 Mécanisme proposé pour la réaction en cascade

Le mécanisme proposé commence par une substitution nucléophile du groupement tosylé par la fonction amide sous l'action de la base pour donner l'amide bromé **58**. Ensuite, l'intervention du métal fournit l'intermédiaire **A** qui, à son tour, s'isomérisse pour donner l'intermédiaire **B**. Dans cette étape, l'isomérisation pourrait être difficile pour $R = Ph$ et c'est probablement la raison pour laquelle nous avons obtenu des rendements plus faibles dans ce cas. Ensuite, l'addition oxydante de la liaison C-Br sur le cuivre (I) aboutit à la formation de l'intermédiaire **C** ayant le métal oxydé Cu (III). Enfin, une simple élimination réductrice génère le produit tricyclique désiré **52** (Schéma 121).

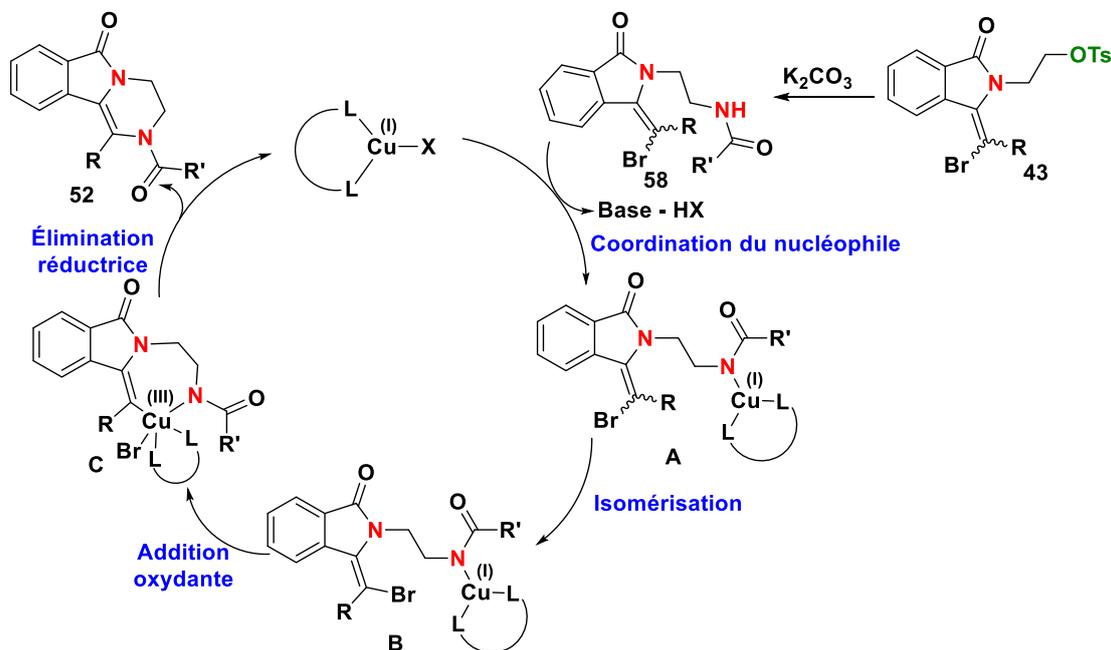


Schéma 121 : Cycle catalytique proposé pour la réaction en cascade

Quant au mécanisme de formation de l'énamide tosylé **59** obtenu avec les *o*-nitrobenzamides, il est proposé dans le Schéma 122. Une oxydation du métal Cu(I) en Cu(II) pourra être effectuée avec une insertion du cuivre sur la liaison C-Br (intermédiaire **D**). Le benzamide, dans ce cas, pourra jouer le rôle d'un acide et sera déprotoné par la double liaison de l'intermédiaire **D** pour fournir l'ion *N*-acyliminium stable **E**. Une dernière étape

d'élimination réductrice pourra régénérer le Cu(I) et produire l'énamide tosylé isolé **59** (Schéma 122).

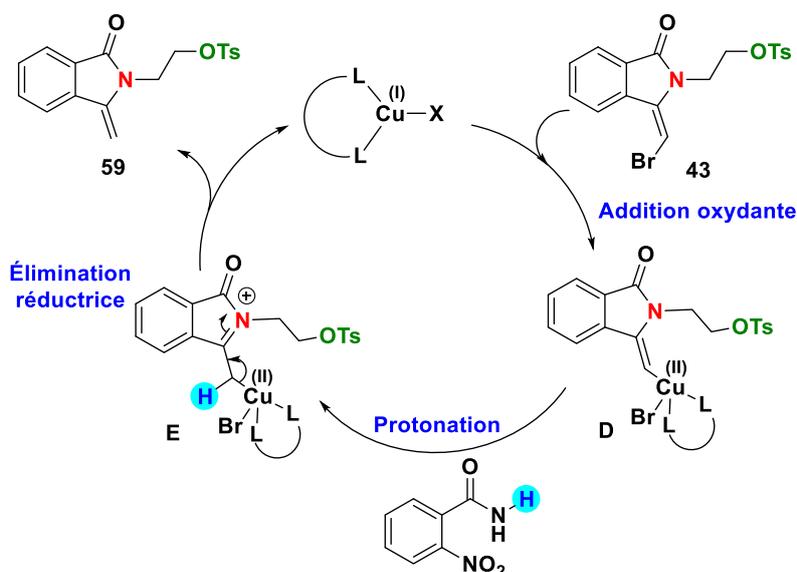


Schéma 122 : Cycle catalytique proposé pour la formation de l'énamide tosylé **59**

IV.2.2.5 Application de l'isoindolone fusionnée à une pipérazine

Afin d'illustrer les nouvelles perspectives et potentialités que nous offre l'isoindolone fusionnée à une pipérazine, on a envisagé une application simple rapide par cyclisation intramoléculaire afin de mieux appréhender la réactivité de la double liaison présente sur le cycle pipérazine (Schéma 123).

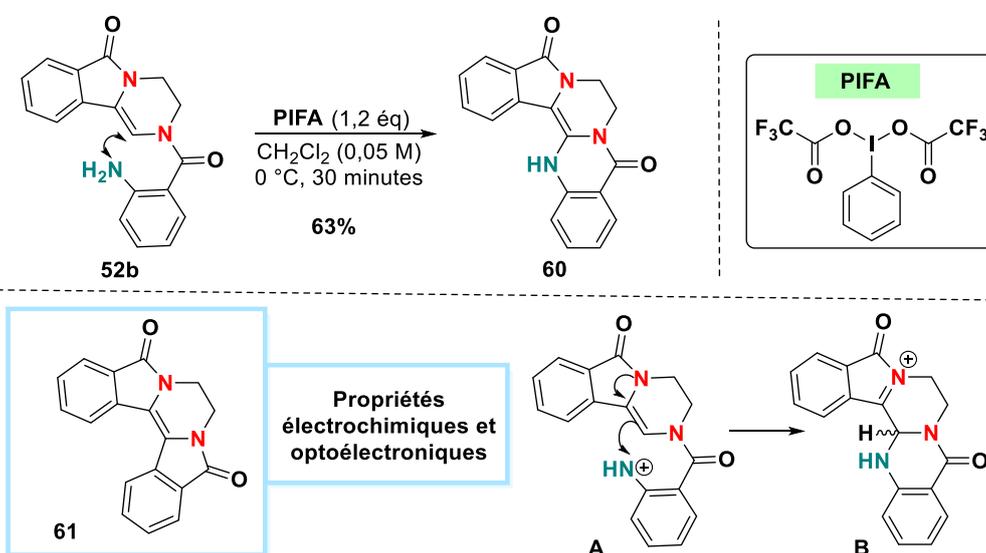


Schéma 123 : Cyclisation intramoléculaire en vue de la formation d'un diamide pentacyclique

Nous avons voulu tirer parti des fonctionnalités amino et énamide présentes au sein de la pipérazine fusionnée **52b**. Dans cette lignée, la formation du diamide pentacyclique **60** a été réalisé avec un rendement de 63%, en traitant la pipérazine **52b** avec le bis(trifluoroacétoxy)-iodobenzène (PIFA). L'action du PIFA sur la fonction amine inverse la réactivité de l'atome

d'azote en le rendant électrophile.²²¹ L'attaque de l'énamide ensuite sur celui-ci **A** conduirait à l'ion *N*-acyliminium polycyclique stable **B**, qui par déprotonation ultime, produirait le composé pentacyclique **60**.

A noter que la structure chimique du diamide pentacyclique obtenu ressemble, entre autres, à celle du produit **61** symétrique connu pour ses propriétés électrochimiques et optoélectroniques.²²² Il est important de noter également que ce produit **60** contient le noyau quinazoline qui constitue la base de nombreux produits pharmaceutiques agrochimiques et vétérinaires et à ce titre, des travaux supplémentaires vont être entrepris sur cette nouvelle plateforme hétérocyclique en vue des futures études de relation structure-activité (RSA).

V : Conclusion

Nous avons réussi dans ce chapitre à :

- ✓ Développer une méthode simple et efficace dans le contexte de la chimie verte permettant la bromation des *N,O*-acétals fusionnés au niveau du méthylène en position acétalique angulaire en utilisant la catalyse au fer. 12 Exemples ont été synthétisés avec des rendements allant de 29% à 85%.
- ✓ Valoriser des *N,O*-acétals bromométhylés en une nouvelle stratégie pour générer des énamides β -halogénés avec de bons rendements.
- ✓ Valoriser les énamides précédents par leur fonctionnalisation et engagement dans des réactions en cascade totalement inédites en vue d'obtenir des dérivés de la morpholine par une réaction de type Oxa-Morin monotope (3 Exemples pour l'instant) et des dérivés de la pipérazine par le tandem SN/couplage d'Ullman (20 Exemples). Au cours de ces investigations, une réaction de tosylation des *N,O*-acétals fusionnés a été mise au point pour la première fois en milieu acide en employant l'APTS.
- ✓ Valoriser les dérivés de la pipérazine par l'accès à des systèmes pentacycliques intéressants en une étape.

Les produits issus de ce chapitre seront évalués biologiquement au CHU de Lille (Service de Parasitologie Mycologie) grâce à la collaboration établie entre l'équipe de l'URCOM et le groupe du Dr. Alina Ghinet et du Dr. Benoît Rigo (JUNIA, grande école d'ingénieur) partenaire de ce projet. Les résultats obtenus avec ces produits, ainsi que la description de la cible biologique seront détaillés dans le chapitre IV.

²²¹ Pour un exemple d'action du PIFA sur les amines, voir : Tellitu, I.; Serna, S.; Herrero, M. T.; Moreno, I.; Domínguez, E. ; San Martín, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1526–1529 et les références qui y sont citées.

²²² Marques, C. S.; Cruz, H.; Lawrence, S. E.; Gago, S.; Ramalho, J. P. P.; Morgado, J.; Branco, L. C.; Burke, A. J. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 14893–14896.

Chapitre 4 : Partie Biologique

Préambule

Come évoqué dans le différentes parties précédentes, cette étude sera consacrée à l'évaluation biologique des produits synthétisés dans les chapitres 2 et 3. Afin de mieux visualiser l'impact des modifications structurales opérées sur ces composés, nous allons les séparer en trois familles (**Figure 13**).

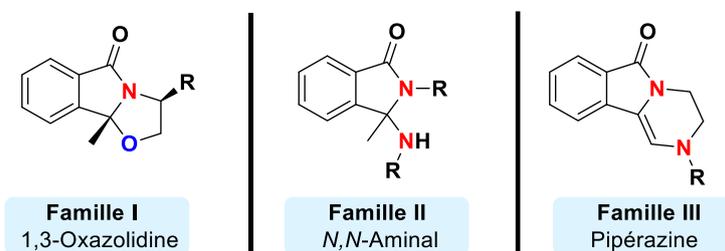


Figure 13 : Structures des molécules appartenant aux familles I, II et III

I : *Candida albicans* (*C.albicans*)

I.1 Description des *C.albicans*

Candida albicans est un champignon cosmopolite d'importance médicale majeure. Il figure parmi les levures issues de la famille *Sacharomycetaceae*. La levure *C. albicans* fait partie de la flore intestinale normale chez l'homme. Elle est présente naturellement dans les muqueuses du corps humain, à savoir dans la bouche, les intestins, l'œsophage ainsi que sur la peau et les muqueuses génitales. En cas de déficit immunitaire, des déséquilibres hormonaux ou des traitements antibiotiques répétés manqueraient, ce champignon microscopique risque de se développer anormalement et de causer une infection grave appelée 'candidose' au niveau des muqueuses.

À l'échelle mondiale, l'incidence des candidoses est évaluée à 300 000 cas chaque année. Ces infections fongiques sont par ailleurs associées à un taux de mortalité élevé, compris entre 30 et 50%, du fait de la difficulté de soigner les personnes qui y sont atteintes.²²³

I.2 Les médicaments antifongiques

Malgré l'impact dangereux de la candidose sur la santé humaine, seules quelques classes de médicaments antifongiques sont actuellement disponibles pour traiter ces infections potentiellement mortelles.

En général, le développement de nouveaux agents antifongiques a été lent et globalement insuffisant en grande partie en raison de la nature eucaryote des cellules fongiques, des défis associés à la perméabilité des composés à travers la membrane cellulaire fongique, et enfin de l'intérêt limité des industries pharmaceutiques pour le développement de nouveaux

²²³ (a) Wang, Y. *Virulence* **2015**, *6*, 307–308. (b) Bonhomme, J.; d'Enfert, C. *Curr Opin Microbiol* **2013**, *16*, 398–403. (c) Calderone, R.; Odds, F. C.; Boekhout, T. *FEMS Yeast Res* **2009**, *9*, 971–972. (d) Dantas, A. da S.; Day, A.; Ikeh, M.; Kos, I.; Achan, B.; Quinn, J. *Biomolecules* **2015**, *5*, 142–165. (e) Erdogan, A.; Rao, S. S. C. *Curr Gastroenterol Rep* **2015**, *17*, 16. (f) Kadosh, D. *Curr. Opin. Microbiol.* **2019**, *52*, 27–34.

antifongiques.²²⁴ En fait, aucune nouvelle classe d'antifongiques n'est entrée en étude clinique depuis les années 2000. C'est pour cela que le renouvellement de l'arsenal de défense contre un agent pathogène est primordial.

Enfin, pour résumer il existe trois familles distinctes d'antifongiques connues sur le marché pharmaceutique que nous présenterons : les polyènes, les azoles et les échinocandines.

I.2.1 Les polyènes

Les polyènes sont des molécules amphiphiles naturelles qui représentent la plus ancienne classe de médicaments antifongiques utilisés pour le traitement des infections fongiques systémiques. Introduit sur le marché pharmaceutique dans les années 1950, le polyène le plus couramment utilisé est l'amphotéricine B (Figure 14). Il présente une activité puissante contre un large spectre d'espèces fongiques pertinentes, y compris les *Candida albicans*. Il est utilisé pour traiter les candidoses buccales, vaginales et digestives.²²⁵

Le mode d'action de l'amphotéricine B débute par sa fixation sur l'ergostérol, un stérol cristallin synthétisé par des levures à partir de sucres ou dérivé de l'ergot du seigle, composant des membranes des cellules fongiques. Il se forme ainsi des complexes lipidiques qui s'intercalent dans les membranes cellulaires fongiques en formant des canaux par lesquels vont s'échapper les ions et les molécules. Cette action provoque finalement la mort des composants intracellulaires.²²⁶ Cependant, ce modèle a été remis en question par des études structurales et biophysiques relativement récentes, qui ont révélé que l'amphotéricine B forme des agrégats extra membranaires qui entraînent l'extraction de l'ergostérol des membranes cellulaires fongiques, agissant comme un fongicide.²²⁷

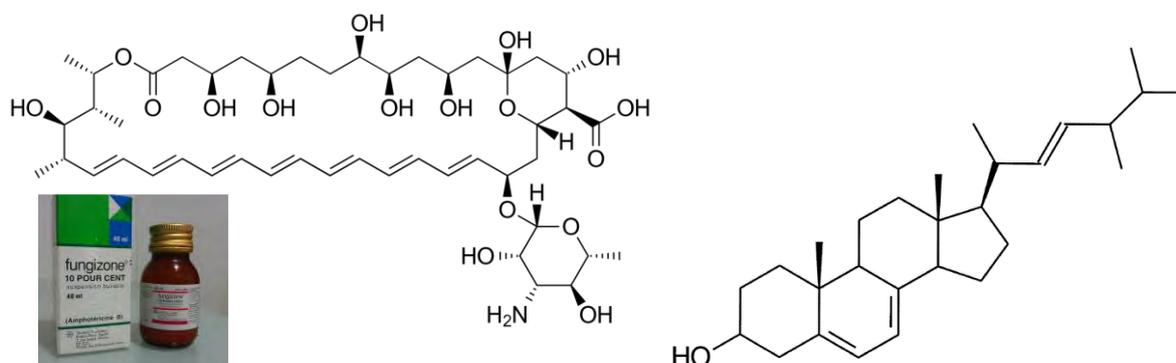


Figure 14 : Structure de l'Amphotéricine B et de l'Ergostérol

Malgré son large spectre d'activité antifongique, l'utilisation clinique de l'amphotéricine B a été défavorisée, principalement en raison d'une faible biodisponibilité par voie orale et pour

²²⁴ (a) Roemer, T.; Krysan, D. J. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2014**, 4, No. a019703. (b) Revie, N. M.; Iyer, K. R.; Robbins, N.; Cowen, L. E. *Curr. Opin. Microbiol.* **2018**, 45, 70–76. (c) Perlin, D. S.; Rautemaa-Richardson, R.; Alastruey-Izquierdo, A. *Lancet Infect. Dis.* **2017**, 17, E383–E392.

²²⁵ Robbins, N.; Wright, G. D.; Cowen, L. E. *Microbiol. Spectr.* **2016**, 4, No. FUNK-0002-2016

²²⁶ Ostrosky-Zeichner, L.; Casadevall, A.; Galgiani, J. N.; Odds, F. C.; Rex, J. H. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, 9, 719–27.

²²⁷ Anderson, T. M.; Clay, M. C.; Cioffi, A. G.; Diaz, K. A.; Hisao, G. S.; Tuttle, M. D.; Nieuwkoop, A. J.; Comellas, G.; Maryum, N.; Wang, S. *Nat. Chem. Biol.* **2014**, 10, 400–6.

des raisons des effets toxiques dépendant de l'hôte à cause de la présence de similitudes structurales entre l'ergostérol et le cholestérol.²²⁸

I.2.2 Les azoles

Introduits dans les années 1980, les azoles ont été les médicaments les plus développés dans le domaine médical. Ces composés synthétiques sont constitués d'hétérocycles azotés. Ils exercent une activité antifongique en bloquant la synthèse de l'ergostérol. L'inhibition de l'enzyme responsable de la biosynthèse de l'ergostérol entraîne des perturbations dans la stabilité et la perméabilité de la membrane cellulaire fongique.²²⁹ Contrairement à d'autres antifongiques, de nombreux médicaments dits 'azolés' possèdent une biodisponibilité orale exceptionnelle et sont disponibles en formulations orales et intra-veineuses.²³⁰

Cependant, un inconvénient important des azoles est leur potentiel élevé d'interactions avec d'autres médicaments, car ils inhibent également les enzymes du cytochrome P450 des mammifères qui sont responsables du métabolisme des médicaments. Une limitation supplémentaire est que les azoles inhibent uniquement la croissance de *Candida* sans tuer ces agents pathogènes, ceci impose une forte pression de sélection et de développement des médicaments antifongiques. La sensibilité aux azoles varie considérablement selon les espèces de *Candida*. Pour le Fluconazole, produit 'azolé' le plus couramment utilisé, *C. albicans* est généralement sensible et moins résistant (Figure 15).²³¹ Pour contourner cette limitation, le développement de nouveaux azoles possédant une plus grande spécificité pour les enzymes fongiques est actuellement en cours.²³²

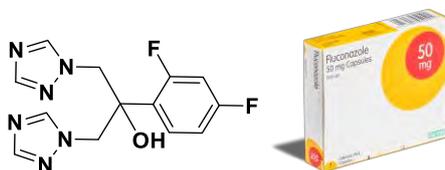


Figure 15 : Structure du Fluconazole

I.2.3 Les échinocandines

La famille la plus récente des médicaments antifongiques anti-*Candida* utilisée en thérapie est celle des échinocandines, dérivés de produits naturels composés d'un noyau cyclique hexapeptidique (exemple : Caspofungine, Figure 16). En effet les échinocandines exercent une activité antifongique en se liant de manière non compétitive à une sous-unité catalytique de

²²⁸ Agarwal, A. K.; Rogers, P. D.; Baerson, S. R.; Jacob, M. R.; Barker, K. S.; Cleary, J. D.; Walker, L. A.; Nagle, D. G.; Clark, A. M. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 34998–35015.

²²⁹ Perfect, J. R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2017**, *16*, 603–616.

²³⁰ Allen, D.; Wilson, D.; Drew, R.; Perfect, J. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2015**, *13*, 787–798

²³¹ Berkow, E. L.; Lockhart, S. R. *Infect. Drug Resist.* **2017**, *10*, 237–245.

²³² (a) Wiederhold, N. P.; Patterson, H. P.; Tran, B. H.; Yates, C. M.; Schotzinger, R. J.; Garvey, E. P. *J. Antimicrob. Chemother.* **2018**, *73*, 404–408. (b) Warrilow, A. G.; Parker, J. E.; Price, C. L.; Nes, W. D.; Garvey, E. P.; Hoekstra, W. J.; Schotzinger, R. J.; Kelly, D. E.; Kelly, S. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 4530–4538. (c) Warrilow, A. G.; Hull, C. M.; Parker, J. E.; Garvey, E. P.; Hoekstra, W. J.; Moore, W. R.; Schotzinger, R. J.; Kelly, D. E.; Kelly, S. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 7121–7127.

la (1,3)- β -D-glucane synthase. Le blocage de la biosynthèse du (1,3)- β -glucane, un polysaccharide prédominant dans la cellule fongique, aboutit à une perturbation de l'intégrité de la paroi cellulaire et à un déséquilibre de la pression osmotique, aboutissant à un effet fongicide.²³³ Actuellement, les échinocandines sont très recommandées comme traitement compte tenu de leur activité puissante anti-*Candida*.

Les principaux avantages des échinocandines comprennent leur excellent profil d'innocuité, une plus grande sélectivité fongique et un faible potentiel d'interactions médicamenteuses.²³⁴ Cependant, comme les polyènes, les échinocandines présentent une mauvaise absorption orale et, par conséquent, leur utilisation clinique est limitée à l'administration intraveineuse.²³⁵

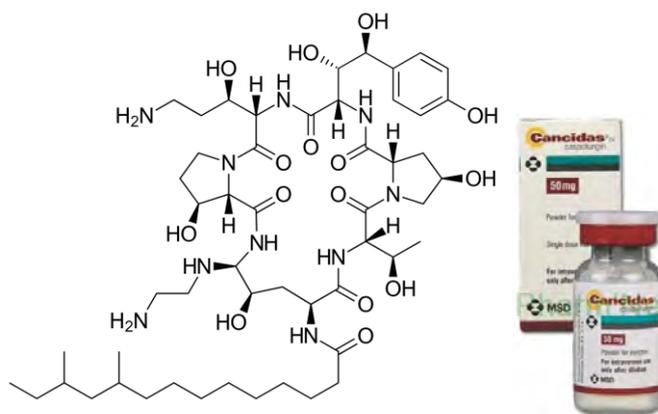


Figure 16 : Structure de la Caspofungine

I.2.4 La filastatine

Le développement des agents antifongiques nécessite le ciblage de la virulence fongique puisqu'en principe cette thérapie ne vise simplement qu'à ralentir la multiplication du micro-organisme.²³⁶ La morphologie de la levure est importante pour faciliter les événements d'adhésion et de transmission précoces de l'infection à *C. albicans*. L'état filamentueux est responsable des dommages physiques aux tissus et de l'évasion immunitaire.

L'état filamentueux est régulé par de nombreux complexes de signalisation cellulaire. L'identification et l'analyse de petites molécules, ciblant les composants essentiels à ces complexes, a été prometteuse pour découvrir de nouveaux agents anti-virulence.

A titre d'exemple, le composé appelé communément Filastatine (petite molécule aza-hétérocyclique) inhibe la croissance filamentueuse, la formation de biofilm et la pathogenèse *in vivo*.²³⁷ Cette molécule simple diazinique a été découverte en 2013 et appartient à la famille des pipérazines non fusionnées qui ressemblent à la structure de notre famille III (Figure 17).

²³³ Letscher-Bru, V.; Herbrecht, R. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, 51, 513–521.

²³⁴ Patil, A.; Majumdar, S. *J. Pharm. Pharmacol.* **2017**, 69, 1635–1660.

²³⁵ Denning, D. W. *Lancet* **2003**, 362, 1142–1151.

²³⁶ Noble, S. M.; French, S.; Kohn, L. A.; Chen, V.; Johnson, A. D. *Nat. Genet.* **2010**, 42, 590–598.

²³⁷ Fazly, A.; Jain, C.; Dehner, A. C.; Issi, L.; Lilly, E. A.; Ali, A.; Cao, H.; Fidel, P. L., Jr.; Rao, R. P.; Kaufman, P. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, 110, 13594–13599.

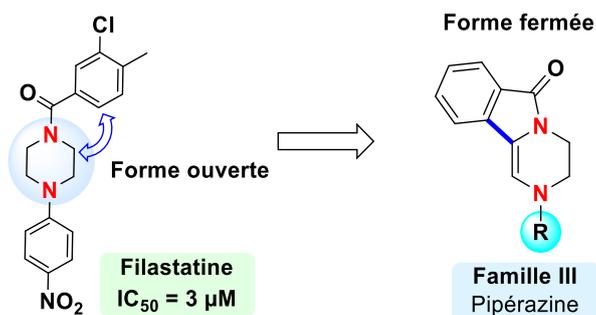


Figure 17 : Structure de la filastatine

I.3 La Farnésyl Transférase (FTase)

Dans le but de développer des agents antifongiques qui inhibent la virulence des champignons, des études ont montré que l'enzyme Farnésyltransférase (FTase) contribue à la virulence ainsi qu'à la morphogénèse et au contrôle du cycle cellulaire chez les pathogènes fongiques.²³⁸

L'analyse initiale des inhibiteurs de la FTase humaine développés comme agents thérapeutiques anticancéreux, notamment la Manumycine A et le Tipifarnib, a révélé une puissante activité antifongique (Figure 18).²³⁹

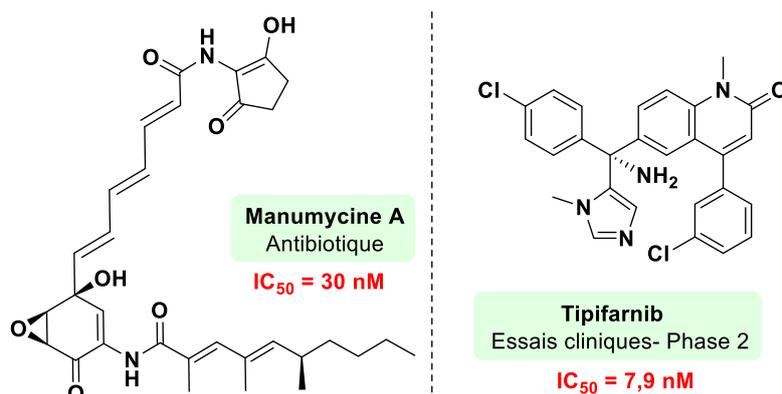


Figure 18 : Inhibiteurs puissants de la FTase ayant des activités antifongiques

I.3.1 La prénylation

De très nombreuses protéines jouant un rôle essentiel dans de nombreux processus cellulaires (croissance, différenciation, morphologie, etc...), requièrent, pour être activées, une, voire plusieurs modifications post-traductionnelles.

Il existe une centaine de modifications post-traductionnelles, toutes catalysées par des enzymes. L'inhibition de l'une de ces enzymes permettrait d'inactiver leurs protéines substrats, induisant un effet bénéfique antiprolifératif.

²³⁸ Fortwendel, J. R.; Juvvadi, P. R.; Rogg, L. E.; Asfaw, Y. G.; Burns, K. A.; Randell, S. H.; Steinbach, W. J. *Eukaryot. Cell.* **2012**, 11, 966-977.

²³⁹ (a) Hast, M. A.; Nichols, C. B.; Armstrong, S. M.; Kelly, S. M.; Hellinga, H. W.; Alspaugh, J. A.; Beese, L. S. *J. Biol. Chem.* **2011**, 286, 35149-35162. (b) Pour une revue récente et intéressante portant sur les inhibiteurs du *Candida Albicans*, voir : Lee, Y.; Puumala E.; Robbins, N.; Cowen, L. E. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 3390-3411.

La prénylation des protéines est une modification post traductionnelle des protéines découverte pour la première fois dans des champignons en 1978²⁴⁰ puis confirmée 10 ans plus tard dans des cellules de mammifères.²⁴¹ La prénylation est une modification irréversible de la protéine qui consiste en l'ajout covalent de fragments isoprénoïdes de 15 ou 20 carbones dont la nature du groupement fixé dépend de l'enzyme impliquée (**Schéma 124**).

Cette opération est catalysée par trois enzymes : la protéine farnésyltransférase (FTase), la protéine géranylgeranyltransférase de type I (GGTase-I) et la protéine géranylgeranyltransférase 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).²⁴² En première étape, le FPP se lie à l'enzyme E (FTase) pour former le complexe E-FPP. Ensuite, le soufre de la cystéine va se lier au premier carbone du FPP afin de libérer par substitution nucléophile le diphosphate (OPP⁻) qui est un très bon groupe partant.

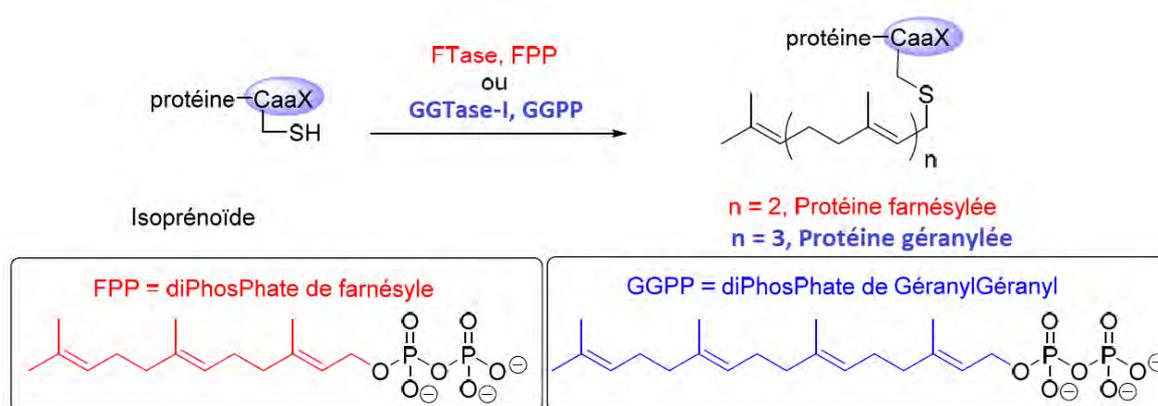


Schéma 124 : Réaction de prénylation d'une protéine

En raison de l'importance de l'inhibition de la FTase, soulignée plus haut dans les infections fongiques, son inhibition est également très importante dans le domaine du traitement du cancer, dans les domaines antiparasitaires et celui des laminopathies, comme le syndrome de Hutchinson-Gilford (Progéria). Plusieurs inhibiteurs de la FTase issus de nos deux groupes ont été publiés et d'autres sont en cours de test.

I.3.2 Inhibiteurs de la FTase

À part les inhibiteurs de la FTase très connus dans la littérature dont le Tipifarnib,²⁴³ une nouvelle bibliothèque de molécules *N,S*-acétaliques a été synthétisée dans notre laboratoire comme mentionné précédemment dans le chapitre 2 (**Figure 19**).

²⁴⁰ Kamiya, Y.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Takahashi, N.; Abe, K.; Tsuchiya, E.; Fukui, S.; Kitada, C.; Fujino, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1978**, *83*, 1077–1083.

²⁴¹ Wolda, S. L.; Glomset, J. A. *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 5997–6000.

²⁴² Reiss, Y.; Goldstein, J. L.; Seabra, M. C.; Casey, P. J.; Brown, M. S. *Cell* **1990**, *62*, 81–88.

²⁴³ 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.

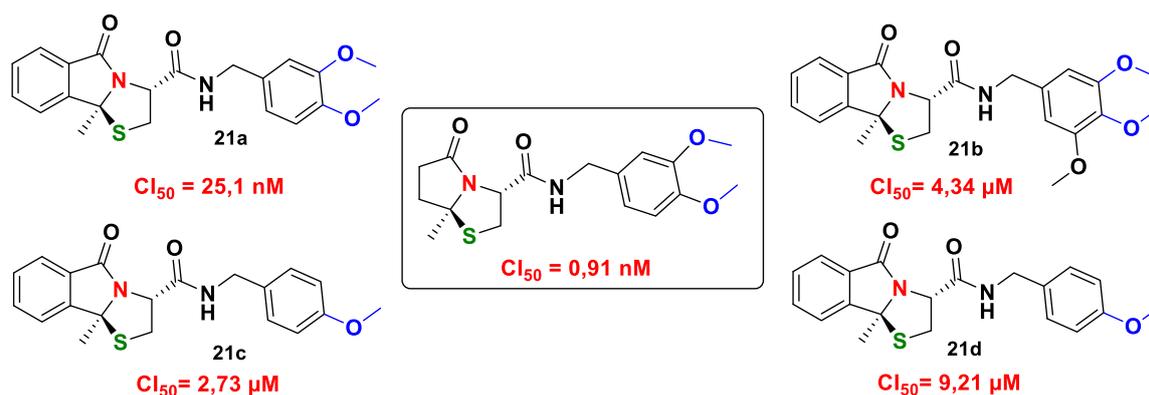


Figure 19 : Nouveaux inhibiteurs de la FTase

L'étude de relation structure-activité (RSA) a bien montré que le groupement méthyle situé au niveau de la position angulaire (N,S-acétalique) semble conduire à de meilleures activités, et la substitution du groupement benzyle au niveau de la fonction amide par un groupement phényle a entraîné une diminution de l'activité inhibitrice.

Nous avons construit notre famille I sur cette base en gardant le groupement méthyle et le benzyle dans nos molécules mais en changeant l'atome de soufre par un atome oxygène. Des analogues ouverts contenant un atome d'azote en lieu et place d'un oxygène (Famille II) sont également envisagés.

Les trois familles I (N,O-acétals cycliques), II (N,N-aminals non cycliques) et III (1,4-diazines fusionnées) ont été étudiées *in vivo* dans le but de découvrir de nouveaux agents antifongiques. Les tests biologiques ont été effectués par M. Louis CAMAIONI dans le cadre d'un stage dirigé par le Dr Samir JAWHARA au CHU de l'Université de Lille.

I.4 Résultats obtenus

I.4.1 Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

La CMI a été identifiée pour chaque molécule ayant présenté une élimination de l'activité des levures avec 99% d'inhibition de la croissance cellulaire.

Les valeurs de CMI sont très importantes pour connaître le pouvoir antifongique d'une molécule. En effet, une molécule avec une CMI très élevée n'est pas très intéressante pour la conception d'un médicament. Cependant, une CMI très faible est très intéressante puisque seulement une petite quantité du composé suffirait pour inhiber efficacement la prolifération de *Candida albicans* dans l'organisme vivant tout en limitant les effets secondaires sur ce dernier.

I.4.1.1 Étude des molécules de la famille I

Parmi 17 molécules testées de la famille I, il existe 6 molécules qui ont montré une inhibition de 99% avec des valeurs CMI comprises entre 92,8 et 975,9 μ g/mL (Figure 20).

Bien que ces molécules aient un pouvoir d'inhibition avec une concentration très élevée, elles sont quand même considérées comme des agents antifongiques contre les *C. albicans*.

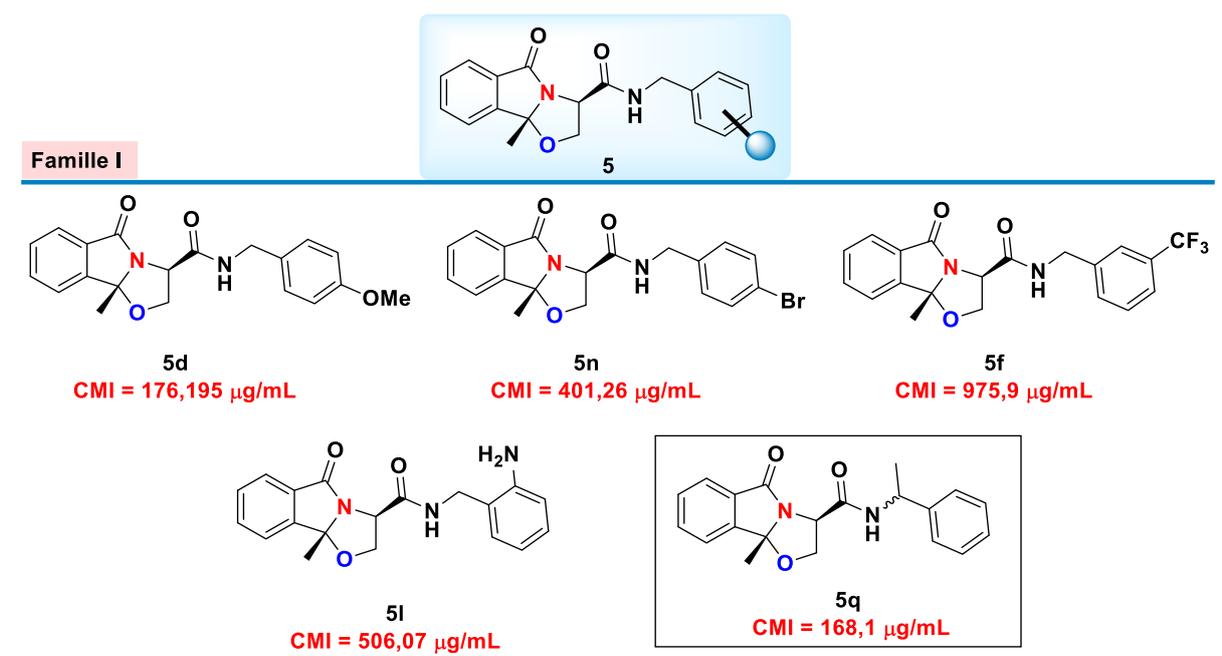


Figure 20 : Valeurs de CMI des molécules de la famille I

Le sixième produit de la famille I ayant une activité inhibitrice est le composé **5s** dont la synthèse est présenté dans le **Schéma 125**. Il appartient à la famille des oxazolidines ayant une fonction éther à la place de la fonction amide. Selon les tests biologiques, ce produit possède la CMI la plus intéressante et la plus basse comparée à celles des autres molécules.

Ces résultats obtenus montrent clairement que la fonction amide n'est pas essentielle pour améliorer l'activité antifongique.

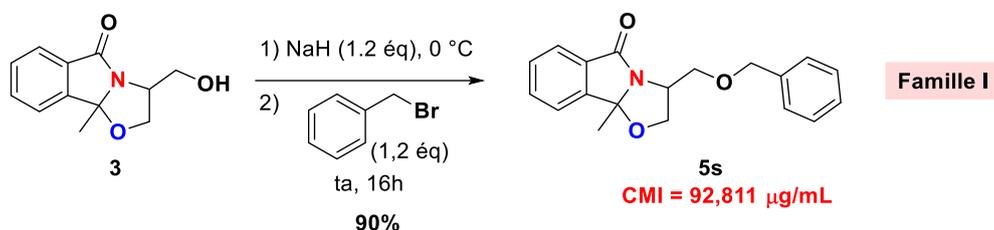


Schéma 125 : Changement du linker amide par un groupement éther : synthèse du composé 5s

1.4.1.2 Étude des molécules de la famille II

Les CMI de cette deuxième famille (*N,N*-aminals ouverts) varient entre 170 et 250 µg/mL. Nous avons remarqué qu'elles sont bien plus basses que celles de la première famille sauf pour les produits *N,O*-acétalique éthéré **5s** (**Schéma 125**) et *N,O*-acétalique portant la fonction amide **5q** (produit encadré dans la **Figure 20**).

Les deux composés *N,N*-aminals **8a** et **8j** (encadrés dans la **Figure 21**) présentent les CMI les plus basses de cette famille de composés. Nous remarquons également que l'ajout d'un groupement polaire sur le cycle phényle (groupe benzyle de l'amide) diminue les propriétés inhibitrices de la molécule. En revanche, les molécules possédant une polarité plus faible sont celles qui présentent une meilleure activité inhibitrice (**Figure 21**).

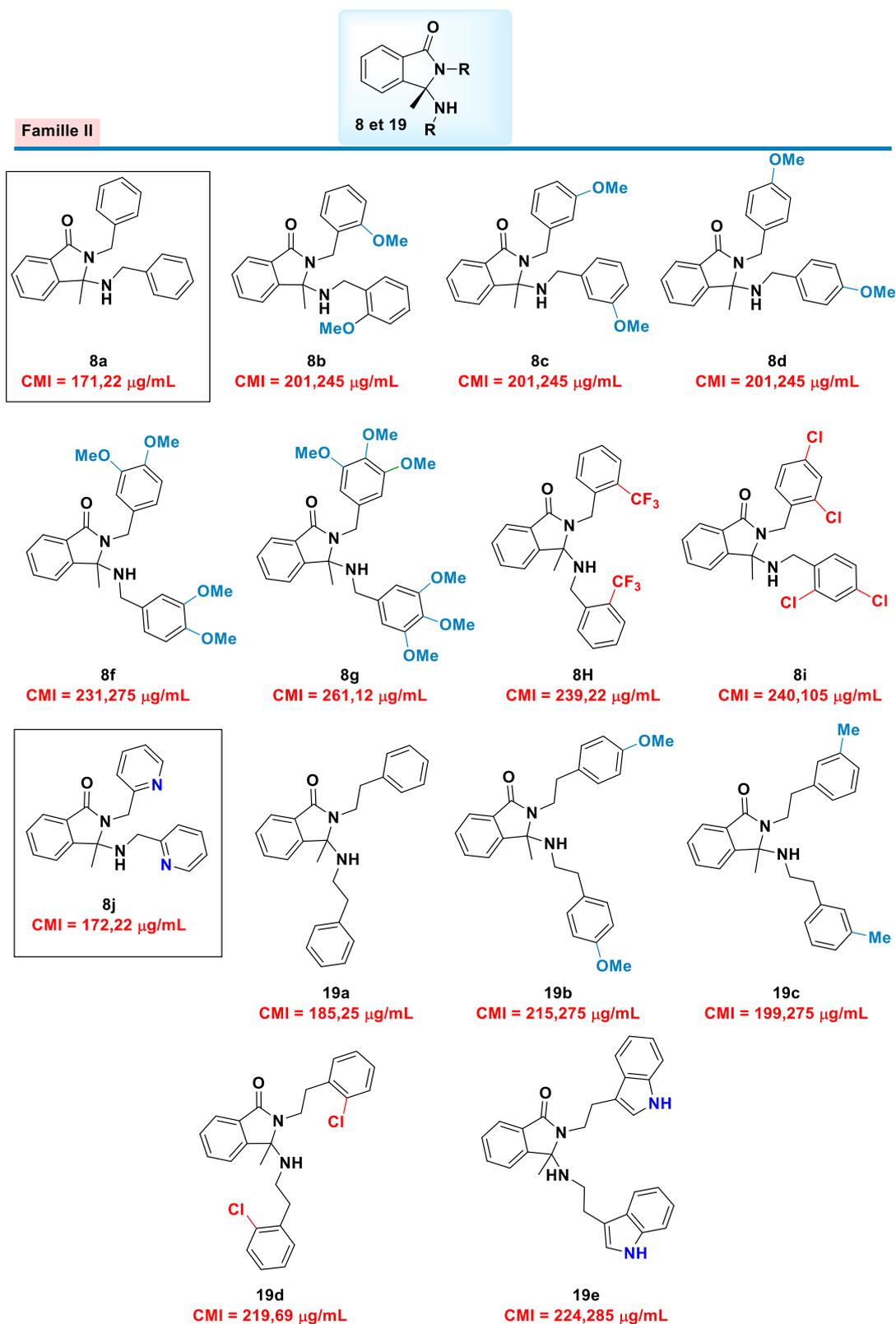


Figure 21 : Valeurs de CMI des molécules de la famille II

1.4.1.3 Étude des molécules de la famille III

Le même raisonnement s'applique pour la **famille III**. La polarité de la molécule augmente avec la concentration CMI, entraînant ainsi une diminution d'activité inhibitrice. Un autre facteur peut jouer un rôle dans la diminution de l'activité est le groupement phényle. En

changeant le phényle par un méthyle ou un éthyle (composés **52l** et **52m**), nous obtenons de meilleures activités (**Figure 22**).

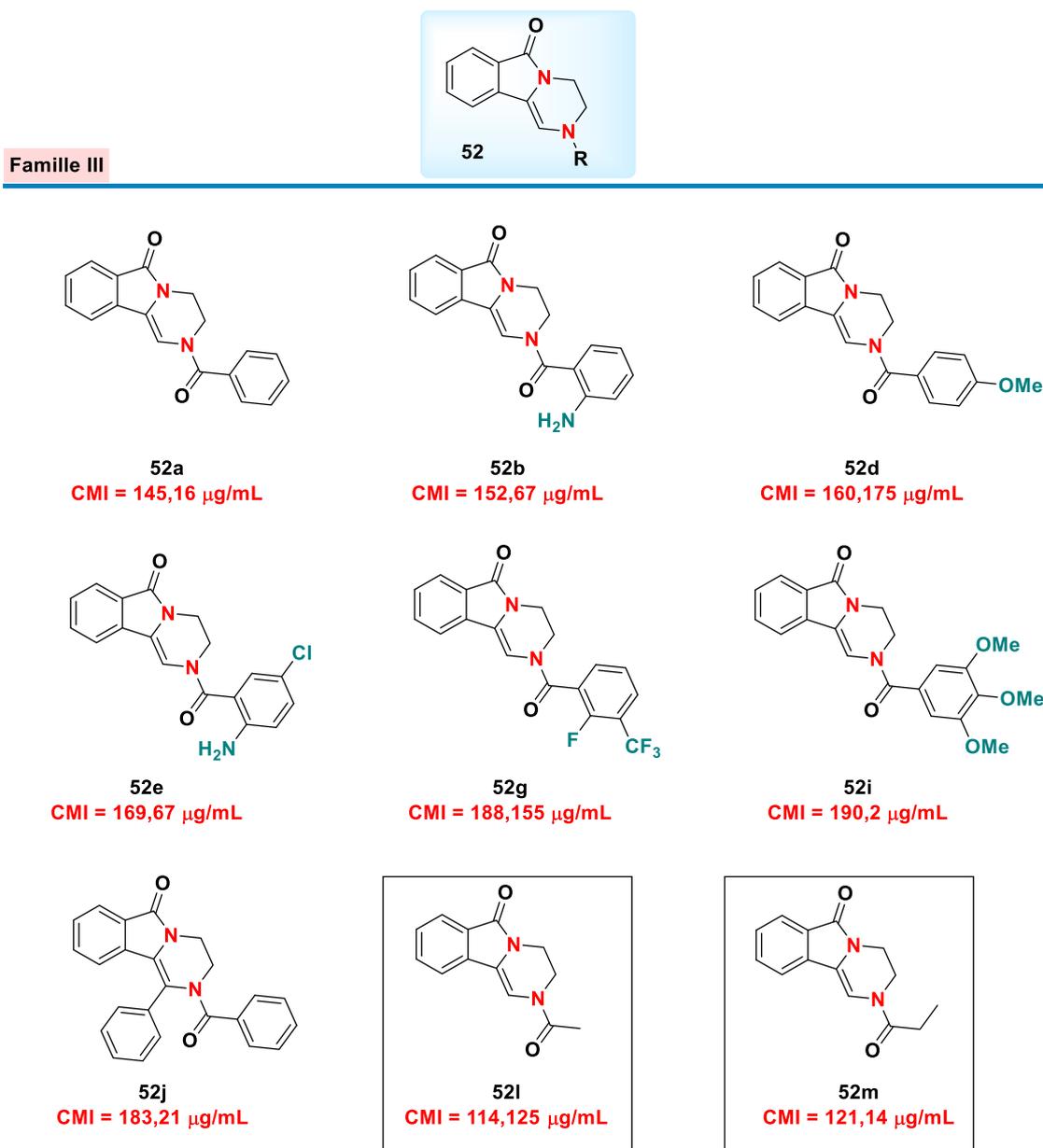
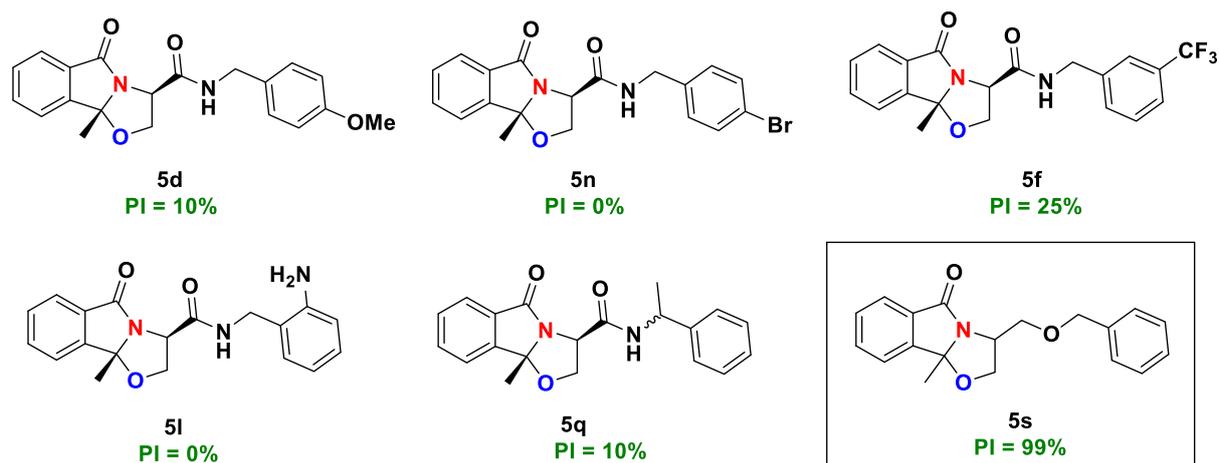


Figure 22 : Valeurs de CMI des molécules de la famille III

1.4.2 Mesure de l'impact des antifongiques sur biofilm mature de *C. albicans*

C. albicans a la capacité de se développer sur une plaque polystyrène à fond plat jusqu'à la formation d'un biofilm. Seules les molécules de la **famille I** ont été testées sur un biofilm mature de *C. albicans*.

Les pourcentages d'inhibitions (PI) de ces molécules ont été calculés et sont présentés dans la **Figure 23**. De manière intéressante, le composé *N,O*-acétalique étheré **5s** (**Schéma 125**) a induit une inhibition totale des *C. albicans* dans ces conditions (99% inhibition). Jusqu'à maintenant, ce produit possède la CMI la plus basse et l'inhibition la plus élevée et par conséquent c'est le meilleur de la **famille I**.

Figure 23 : Mesure de l'impact des molécules sur biofilm mature de *C.albicans*

1.4.3 Mesure du pourcentage de la viabilité de *C.elegans* infectés par *C.albicans*

Les molécules les plus actives identifiées jusqu'ici ont fait l'objet d'une évaluation *in vivo* (Tableau 21). Les molécules peuvent être intéressantes d'un point de vue activité antifongique, mais peuvent être également toxiques pour les organismes vivants. Pour cette raison, des tests de cytotoxicité ont été réalisés et aucune molécule n'a présenté une toxicité cellulaire. Les molécules ont été testées ensuite sur *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), des petits vers 'modèles' qui appartiennent à la famille des nématodes de l'ordre des *Rhabditidae*. Un pourcentage de viabilité des *C.elegans* a été mesuré pour les antifongiques suite à une infection par *C. albicans* (Tableau 21).

Molécule	% de viabilité à $10^{-5}M$	% de viabilité à $5 \times 10^{-5}M$
5f	50	0
5d	0	0
5n	0	0
5q	0	0
5l	0	0
5s	0	0
8c	0	0
19e	50	75
19c	30	10
8h	30	0
52a	10	0

Tableau 21 : Pourcentage de viabilité des vers infectés par *C.albicans*

Malheureusement, parmi nos composés testés, le composé **19e** a été le seul qui a permis 75% la survie des nématodes à une concentration de 5×10^{-5} mol/L. Les molécules **19c**, **8h**, **52a** et **5f** réussissent à protéger les vers, mais dans une moindre mesure puisque la survie des vers infectés est inférieure à 50% pour les deux concentrations testées.

I.4.4 Mesure de l'effet anti-inflammatoire

Une étude a été effectuée pour déterminer l'effet anti-inflammatoire de nos molécules possédant des effets antifongiques. Il est par ailleurs bien connu que les molécules ayant une basse CMI n'ont aucun effet anti-inflammatoire. Au contraire, les molécules ayant une CMI élevée, peuvent présenter un fort pouvoir anti-inflammatoire. Le test sur l'inhibition de NF- κ B a été ainsi réalisé à une concentration de 5×10^{-5} mol/L.

Les molécules qui ont montrés une activité anti-inflammatoire sont :

- **Famille I** (*N,O*-acétals cycliques) : Les molécules **5f**, **5n** et **5q**. Aucune activité anti-inflammatoire n'a été remarquée pour le produit **5s** qui possède la CMI la plus basse parmi tous nos composés.
- **Famille II** (*N,N*-aminals non cycliques) : Les molécules **8b**, **19c**, **19e** et **19b**.
- **Famille III** (1,4-diazines fusionnées) : Le composé **52i** est le seul à avoir une activité anti-inflammatoire parmi ceux de cette famille. Son activité est considérée très faible par rapport aux autres composés.

II : Maladie à prions

Les maladies à prions sont des troubles neurodégénératifs qui affectent à la fois les animaux et les humains.²⁴⁴ Ils appartiennent à la catégorie générale des maladies cérébrales appelées protéinopathies, qui incluent la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, etc...

La plus connue de ces maladies est le Creutzfeldt-Jakob (MJC). Elles sont dues au mauvais repliement de la protéine prion normale (PrP^C) dans les conformères associés à la maladie (PrP^{Sc}). Ceci est considéré comme l'événement étiologique critique qui sous-tend les maladies à prions. Ces isoformes mal repliés sont liés à la fois à la transmission de la maladie et à la neurotoxicité.²⁴⁵

II.1 Traitements et médicaments

Il n'existe aucun moyen connu à ce jour pour guérir les maladies à prions, mais les scientifiques travaillent pour développer des traitements.

En utilisant à la fois des tests non cellulaires et cellulaires, les chercheurs ont testé des milliers de composés et ont identifié des centaines de molécules qui inhibent la formation de la forme anormale de la protéine prion. Des tests plus poussés, sur les inhibiteurs les plus actifs, ont révélé plusieurs composés qui peuvent prolonger la vie de la personne atteinte de MJC si les traitements commencent peu de temps après l'infection.

²⁴⁴ Ladogana, A.; Puopolo, M.; Croes, E. A.; Budka, H.; Jarius, C.; Collins, S.; Klug, G. M.; Sutcliffe, T.; Giulivi, A.; Alperovitch, A.; Delasnerie-Laupretre, N.; Brandel, J. P.; Poser, S.; Kretzschmar, H.; Rietveld, I.; Mitrova, E.; Cuesta, J. d. P.; Martinez-Martin, P.; Glatzel, M.; Aguzzi, A.; Knight, R.; Ward, H.; Pocchiari, M.; van Duijn, C. M.; Will, R. G.; Zerr, I. *Neurology* **2005**, 64, 1586–1591.

²⁴⁵ Collins, S.; Boyd, A.; Lee, J. S.; Lewis, V.; Fletcher, A.; McLean, C. A.; Law, M.; Kaldor, J.; Smith, M. J.; Masters, C. L. *Neurology* **2002**, 59, 1365–1371.

Quelques composés provoquant une puissante clairance *in vitro* de la PrP^{Sc} ont été évalués cliniquement pour le traitement du MJC, mais avec peu de succès à ce jour (Figure 24).

La Quinacrine, un médicament anti-malaria, n'a pas démontré d'effet bénéfique clair lorsqu'elle a été administrée à des patients atteints de la maladie.²⁴⁶ Cette découverte a été confirmée par l'étude plus récente qui a conclu que la Quinacrine n'affectait pas de manière significative l'évolution clinique de la maladie à prions.²⁴⁷ Ces échecs cliniques ont hypothétiquement été attribués à un profil pharmacocinétique défavorable du médicament.²⁴⁸ Dans d'autres études, il a été montré que la Flupirtine ralentissait la propagation du MJC, mais elle ne prolonge pas de manière significative la durée de vie.²⁴⁹

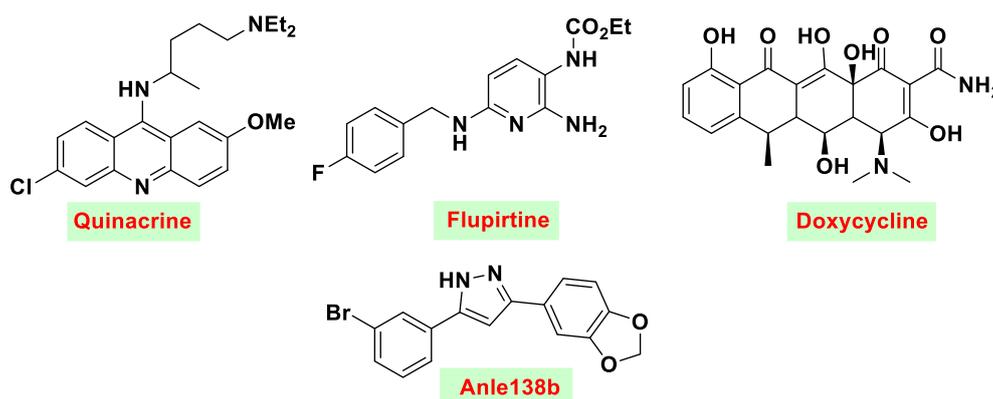


Figure 24 : Agents thérapeutiques potentiels dans la maladie à prion humaine.

Il a été constaté que le traitement à la Doxycycline réduisait l'infection des prions et offrait la perspective d'une durée de vie significativement plus longue des patients.²⁵⁰ D'autre part, il a été démontré que la molécule Anle138b bloque la formation d'agrégats pathologiques de la protéine prion PrP^{Sc}.²⁵¹

Les essais cliniques de la plupart de ces molécules n'ont pas pu établir d'amélioration de la durée de vie,²⁵² soulignant la nécessité encore de développer de nouvelles molécules conçues spécifiquement pour traiter la MJC.

²⁴⁶ Furukawa, H.; Mitsuo, T.; Masashi, N.; Tatsuo, Y. *Nippon Rinsho* **2002**, *60*, 1649–1657.

²⁴⁷ Collinge, J.; Gorham, M.; Hudson, F.; Kennedy, A.; Keogh, G.; Pal, S.; Rossor, M.; Rudge, P.; Siddique, D.; Spyer, M.; Thomas, D.; Walker, S.; Webb, T.; Wroe, S.; Darbyshire, J. *Lancet Neurol.* **2009**, *8*, 334–344.

²⁴⁸ Gayard, V.; Picard-Hagen, N.; Viguie, C.; Laroute, V.; Andreoletti, O.; Toutain, P.-L. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 386–393.

²⁴⁹ Otto, M.; Cepek, L.; Ratzka, P.; Doehlinger, S.; Boekhoff, I.; Wiltfang, J.; Erle, E.; Pergande, G.; Ellers-Lenz, B.; Windl, O.; Kretschmar, H. A.; Poser, S.; Prange, H. *Neurology* **2004**, *62*, 714–718.

²⁵⁰ Forloni, G.; Salmona, M.; Marcon, G.; Tagliavini, F. *Drug Targets* **2009**, *9*, 23–30.

²⁵¹ Wagner, J.; Ryazanov, S.; Leonov, A.; Levin, J.; Shi, S.; Schmidt, F.; Prix, C.; Pan-Montojo, F.; Bertsch, U.; Mitteregger-Kretschmar, G.; Geissen, M.; Eiden, M.; Leidel, F.; Hirschberger, T.; Deeg, A. A.; Krauth, J. J.; Zinth, W.; Tavan, P.; Pilger, J.; Zweckstetter, M.; Frank, T.; Bähr, M.; Weishaupt, J. H.; Uhr, M.; Urlaub, H.; Teichmann, U.; Samwer, M.; Bötzel, K.; Groschup, M.; Kretschmar, H.; Griesinger, C.; Giese, A. *Acta Neuropathol.* **2013**, *125*, 795–813.

²⁵² Haik, S.; Marcon, G.; Mallet, A.; Tettamanti, M.; Welaratne, A.; Giaccone, G.; Azimi, S.; Pietrini, V.; Fabreguettes, J. R.; Imperiale, D.; Cesaro, P.; Buffa, C.; Aucan, C.; Lucca, U.; Peckeu, L.; Suardi, S.; Tranchant, C.; Zerr, I.; Houillier, C.; Redaelli, V.; Vespignani, H.; Campanella, A.; Sellal, F.; Krasnianski, A.; Seilhean, D.; Heinemann, U.; Sedel, F.; Canovi, M.; Gobbi, M.; Di Fede, G.; Laplanche, J. L.; Pocchiari, M.; Salmona, M.; Forloni, G.; Brandel, J. P.; Tagliavini, F. *Lancet Neurol.* **2014**, *13*, 150–158.

II.2 Résultats obtenus

Les molécules issues de cette thèse ont été testées par le Dr Cécile VOISSET de l'Inserm, Laboratoire de Génétique, Génomique et Biotechnologies (CHRU, EFS) de l'Université de Brest Occidentale (UBO).

La technique est l'utilisation des prions de levure, un modèle non toxique pour l'investigateur qui permet la réalisation d'un criblage à haut débit dans le but de rechercher des molécules à visées thérapeutiques. Les souches de levures contenant le prion [PSI+] ou [URE3] forment des colonies blanches, tandis que les cellules [PSI-] ou [URE3-0] forment des colonies rouges. Parmi nos molécules, le produit **52g** a montré une activité qui limite la propagation des deux prions étudiés (**Figure 25**). Après l'étape de criblage, notre molécule a été sélectionnée pour le test direct sur la molécule PrP^{Sc} pathogène avec des concentrations 0,5, 1,8, 6 et 20 micromolaires. Une activité intéressante a été remarquée à partir de la concentration 6 micromolaire.

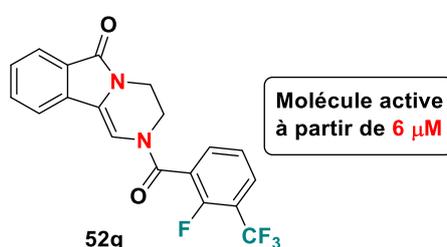


Figure 25 : Molécule ayant une activité contre les maladies à prion

III : Conclusion générale du chapitre

Nous résumons dans le schéma ci-dessous (**Figure 26**) le nombre de produits testés classés par famille.

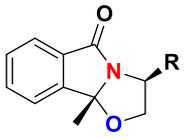
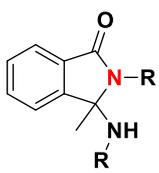
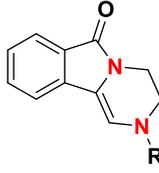
Famille I 1,3-Oxazolidine (<i>N,N</i> -acétal)	Famille II <i>N,N</i> -aminal	Famille III Pipérazine (1,4-diazines)
 <p style="text-align: center;">17 Molécules testées</p> <p>6 Produits actifs contre <i>C.albicans</i> dont 3 produits sont anti-inflammatoires.</p>	 <p style="text-align: center;">15 Molécules testées</p> <p>12 Produits actifs contre <i>C.albicans</i> dont 4 anti-inflammatoires.</p>	 <p style="text-align: center;">10 Molécules testées</p> <p>9 Produits actifs contre <i>C.albicans</i> dont 1 anti-inflammatoire. 1 Produit actif contre maladie à prion.</p>

Figure 26 : Résumé des tests biologiques

Concernant les tests d'inhibition des *C.albicans* :

Malgré les CMI élevées obtenues, nous observons quand même une inhibition à 99% des *C. albicans*. Parmi les molécules testées des trois familles nous obtenons au total 30 produits

qui ont la capacité d'inhiber les *C.albicans* avec des CMI comprises entre : 92,8 et 975,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pour la **famille I**, 171 et 261 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pour la **famille II**, 114 et 190 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pour la **famille III**.

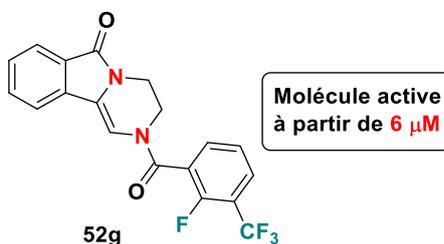
Les résultats encourageants dans cette partie sont les propriétés anti-inflammatoires que possèdent certains de nos molécules. Ces dernières ont clairement une dualité d'action, ce qui apporte une synergie d'activité pour combattre l'infection fongique provoquée par *C. albicans*.

De plus, cette étude nous renseigne sur de nombreuses RSA :

- La polarité de la molécule augmente avec la concentration CMI, entraînant ainsi une diminution de l'inhibition des *C. albicans*.
- La fonction éther à la place de la fonction amide dans la **famille I** (*N,O*-acétal fusionné) donne de meilleures activités.
- Des améliorations des activités ont été observées pour le groupement R = alkyles dans la **famille III**.

Concernant les tests d'inhibition des maladies à prions :

25 Produits ont été testés dont 1 appartenant à la **famille III** qui montre une très bonne activité. Ce résultat est très encourageant car parmi les 1596 molécules criblées à l'Université de Brest, 3 hits ont été identifiés à ce jour dont un issu de ce travail de thèse, correspond à le produit **52g**.



Conclusion générale

Ce manuscrit décrit le travail de recherche portant sur la réactivité de composés *N,O*-acétaliques essentiellement cycliques. Nous avons développé des nouvelles méthodologies de synthèse des dérivés *N,N*-aminés, 1,4-oxazines, et 1,4-diazines tous fusionnés au motif isoindolone. Nous avons ainsi étudié la fonctionnalisation de la fonction ester pour former des amides.

À la fin de ce travail de 3 ans, il convient de rappeler les principaux résultats obtenus :

- ✓ Après avoir trouvé les conditions optimales pour synthétiser l'oxazolidine ester de départ **3a** chirale, plusieurs essais ont été effectués avec celle-ci pour trouver les conditions de la réaction d'amidation qui donnent l'amide oxazolidinique recherché **5** sélectivement. Nous avons ainsi remarqué que la réaction ne nécessite pas l'utilisation d'un solvant même si le milieu réactionnel est chauffé à 100 °C (**Schéma 1**).

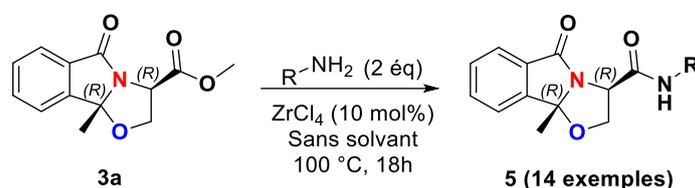


Schéma 1 : Réaction d'amidation sélective

- ✓ Après la réaction d'amidation, nous nous sommes intéressés à une nouvelle réactivité des *N,O*-acétals fusionnés racémique de départ pour former des dérivés *N,N*-aminés ouverts. Cette synthèse, jamais réalisée avec les *N,O*-acétals cycliques, a été catalysée par le Fer(III) dans un contexte de la chimie verte. Cette étude nous a montré la supériorité de la catalyse au fer comparativement à d'autres métaux (**Schéma 2**).

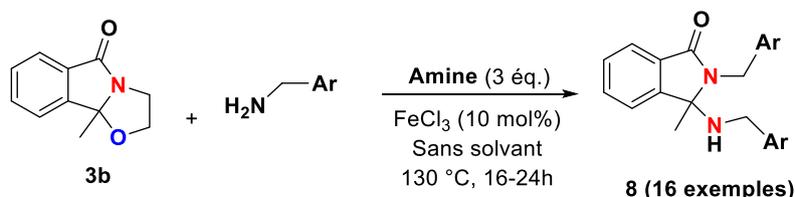


Schéma 2 : Réaction d'amination catalysée au Fer(III)

- ✓ Une réaction de bromation des *N,O*-acétals cycliques chiraux ou non a été exploitée en utilisant également le Fer(III). Elle a été diversifiée en synthétisant 11 exemples (**Schéma 3**). L'insertion du brome sur le méthyle en position angulaire acétalique nous a ouvert beaucoup de perspectives dont certaines ont montré un grand potentiel.

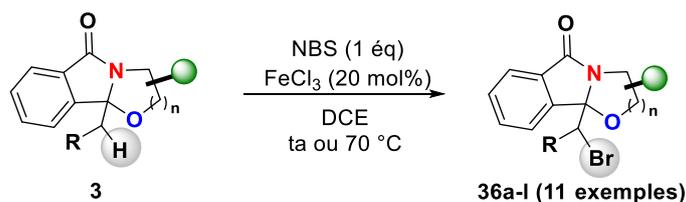
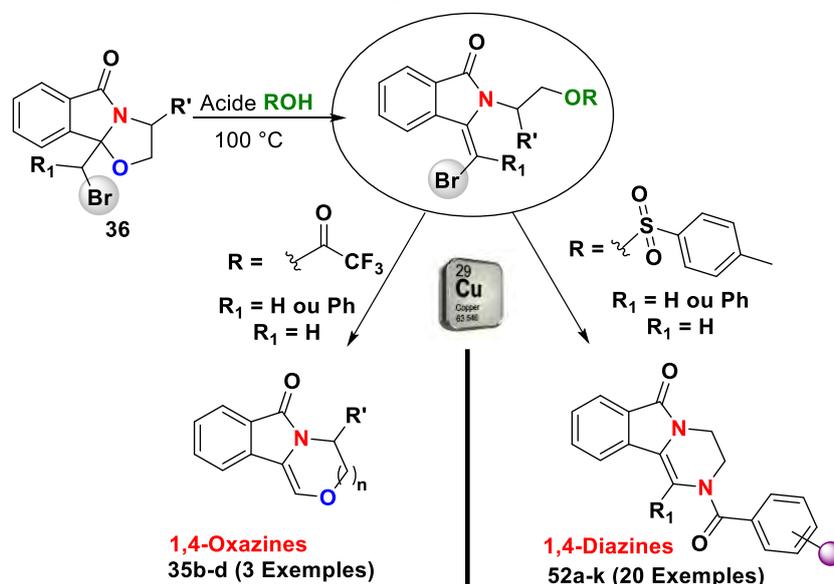


Schéma 3 : Réaction de bromation des *N,O*-acétals fusionnés

- ✓ Une des perspectives que nous avons envisagé a été l'application du *N,O*-acétal cyclique bromé **36** avec un superacide tels que l'APTS et le TFA. Un couplage intramoléculaire catalysé par le cuivre a été mis en place et a permis de mettre en avant une nouvelle réaction tandem consistant en l'extension du cycle oxazolidine à 5 chaînons en dérivés à 6 chaînons. 3 Exemples des dérivés 1,4-oxazines en revanche 20 exemples des 1,4-thiazines ont été synthétisés.



Ces études nous ont permis de tirer de nombreux enseignements sur les nouvelles réactivités de nos *N,O*-acétals fusionnés chiraux ou non.

La seule réactivité de ces *N,O*-acétals dans la littérature a été l'élaboration de l'ion *N*-acyliminium intermédiaire stable suivi d'une attaque nucléophile de manière intermoléculaire ou intramoléculaire. Par conséquent, notre recherche ajoute à la famille des *N,O*-acétals, des nouvelles réactions, tandems notamment, en vue d'obtenir une nouvelle classe des hétérocycles ayant un potentiel synthétique évident et surtout des applications biologiques prometteuses.

Pour finir, nous avons étudié le potentiel inhibiteur de plusieurs de nos molécules préalablement synthétisées sur l'inhibition des *Candida albicans* et sur le traitement des maladies à prions. Cette étude a été permise grâce à une collaboration avec le groupe du Dr. Alina GHINET de HEI de Junia Hauts de France partenaire de ce travail, le Dr. Samir JAWHARA du CHU de l'Université de Lille ainsi que le Dr Cécile VOISSET de l'Inserm, Laboratoire de Génétique, Génomique et Biotechnologies (CHRU, EFS) de l'Université de Brest Occidentale (UBO). Il est intéressant de noter que plusieurs molécules ont conduit à des activités intéressantes.

Perspectives

Le projet développé dans le cadre de cette thèse apporte plusieurs idées intéressantes en tant que perspectives. Certaines envisagées au cours de nos recherches n'ont pas pu être explorées par faute de temps dont la crise sanitaire n'a pas facilité les choses. Par exemple, la partie portant sur la transposition des oxazolidines en dérivés 1,4-oxazines (Oxa-Morin) sera exemplifiée prochainement pour pouvoir publier ce résultat très intéressant.

Une première perspective est issue de notre intérêt pour la diversité moléculaire des 1,4-oxazines et 1,4-diazines peu décrites dans la littérature. La mise en place d'une réaction de C-H activation catalysée par de métaux de transition, voir le fer, dans le contexte de la chimie verte est une idée intéressante qui donnera accès à une large librairie de molécule à base de ces motifs, important pour des futures études de RSA (**Schéma 5**).



Schéma 5 : Réaction de C-H activation catalysée par le fer

Une deuxième idée consistait en le développement d'une approche synthétique permettant la transposition et l'extension du cycle aza-azolidine en 1,4-diazines en une seule étape en utilisant aussi également la catalyse au fer. Cette transposition pourra être l'équivalent de la transposition de Morin en série azoté qui est bien connue en série soufré.

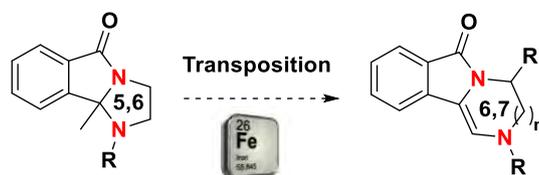


Schéma 6 : Transposition des N,N-acétals en 1,4-diazines

Une troisième perspective est l'application du couplage intramoléculaire en cascade avec amines halogénés **I** ou des d'autre nucléophiles tels que des bis hétéronucléophiles **II**. Ces approches pourront aboutir à la formation des nouveaux dérivés polyhétérocycliques, qui auront potentiellement diverses intérêts chimiques et biologiques (**Schéma 7**).

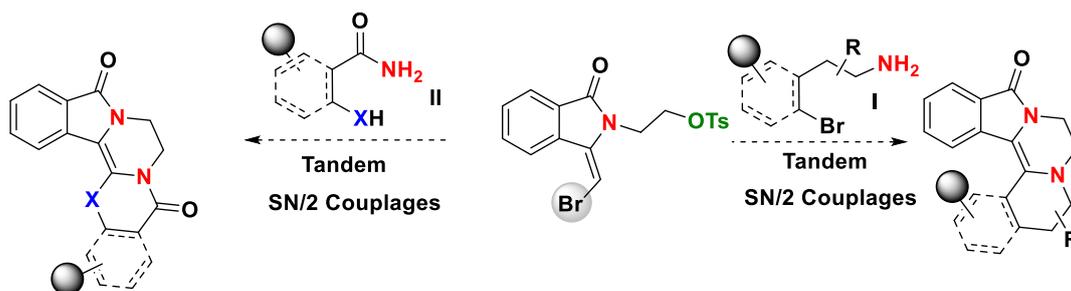


Schéma 7 : Réactions tandems avec des nucléophiles halogénés et bis-hétéronucléophiles

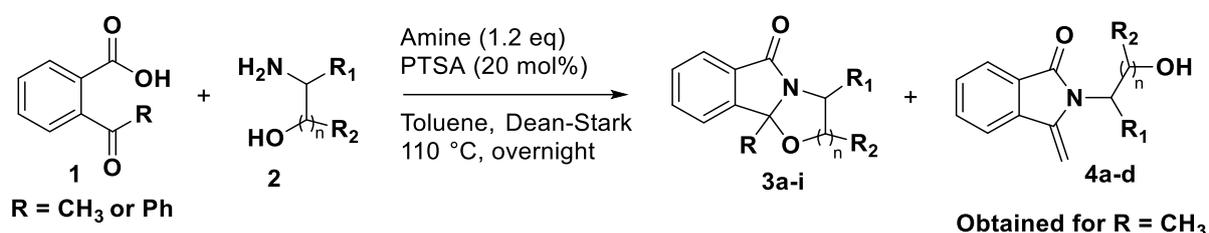
Chapter 5. Experimental Part

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 (1H: 300 MHz, 13C: 75 MHz) in deuterated chloroform (CDCl₃), deuterated acetonitrile (CD₃CN) or deuterated dimethyl sulfoxide (C₂D₆O_S) 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 (SiO₂) (30 to 50 μ m) from Macherey- Nagel was used as the solid phase and a mixture of cyclohexane / ethyl acetate or dichlormethane / 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.

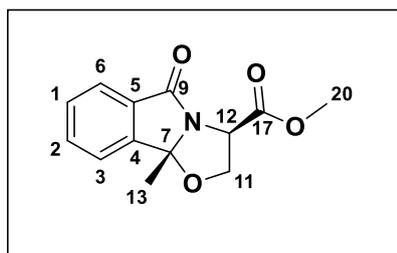
Synthesis of starting products

General procedure for the synthesis of oxazolo isoindolone compounds (3a-i)



To a solution of acetyl benzoic acid **1** (1 eq) and paratoluene sulfonic acid (20 mol%) in toluene, was added the correspondent amine **2** (1.2 eq). The mixture was heated at 110 °C by using a Dean-Stark apparatus overnight. After cooling to the room temperature, the solvent was evaporated and a purification on flash chromatography was performed to get the corresponding *N,O*-acetals **3a-i** separated of the corresponding side products **4a-d**.

Methyl (3R,9bR)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxylate (3a)



White solid, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 155 °C, 200 mg scale, 211 mg was isolated, 70% yield.

IR (ν_{max} / cm⁻¹): 2923, 1745, 1713, 1615, 1467, 1442, 1355, 1343, 1325, 1273, 1220.

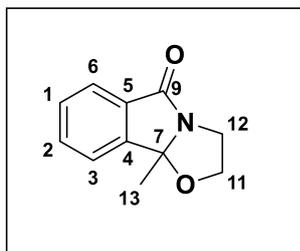
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (dt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H-6), 7.68 – 7.60 (m, 1H, H-2), 7.59 – 7.50 (m, 2H, H-1-3), 4.82 (dd, $J = 8.4, 6.3$ Hz, 1H, H-12), 4.59 – 4.41 (m, 2H, H-11), 3.84 (s, 3H, H-20), 1.78 (s, 3H, H-13).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173.52 (C-17), 171.22 (C-9), 146.79 (C-4), 133.78 (C-6), 130.95 (C-5), 130.56 (C-2), 124.72 (C-1), 122.45 (C-3), 99.86 (C-7), 72.15 (C-11), 56.21 (C-12), 52.99 (C-20), 21.89 (C-3).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.0922 found 248.0918

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -182$ (0.3 g/100 mL, CH_2Cl_2)

9b-Methyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a] isoindol-5(9bH)-one (3b)



White solid, $R_f = 0.50$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 200 mg scale, 138 mg was isolated, 60% yield.

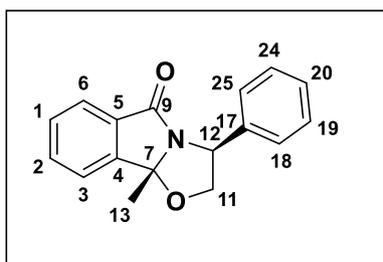
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 2979, 1705, 1615, 1467, 1443 1376, 1353, 1323, 1242.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.62 – 7.45 (m, 3H, H-1-2-3), 4.22 (ddd, $J = 17.7$ Hz, 1H, H-11), 4.17 – 3.98 (m, 2H, H-11-12), 3.49 – 3.34 (m, 1H, H-12), 1.69 (s, 3H, H-13).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173.55 (C-9), 147.22 (C-5), 133.25 (C-6), 131.61 (C-4), 130.11 (C-2), 124.20 (C-1), 122.27 (C-3), 98.16 (C-7), 69.35 (C-11), 41.97 (C-12), 22.33 (C-13).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190.0868 found 190.0866

(3S,9bR)-9b-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (3c)



White solid, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 128 °C, 200 mg scale, 234 mg was isolated, 72% yield.

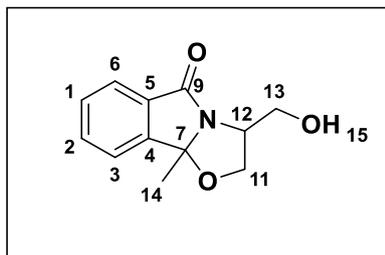
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 2984, 1707, 1669, 1612, 1495, 1465, 1377, 1348, 1309, 1275, 1229.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 7.69 – 7.51 (m, 3H, H-2-1-3), 7.40 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H, H-18-25-24-19), 7.32 (q, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-20), 5.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 4.83 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-11), 4.37 (dd, $J = 8.7, 7.0$ Hz, 1H, H-12), 1.73 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.37 (C-9), 147.03 (C-4), 140.34 (C-5), 133.45 (C-6), 131.68 (C-17), 130.45 (C-2), 128.86 (C-18-25), 127.59 (C-1), 125.78 (C-24-19), 124.58 (C-3), 122.34 (C-20), 99.31 (C-7), 76.17 (C-12), 58.27 (C-11), 22.29 (C-13).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.1181 found 266.1179

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +120$ (0.2 g/100 mL, CH_2Cl_2)

3-(Hydroxymethyl)-9b-methyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (3d)

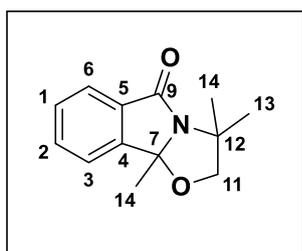
White solid, White solid, $R_f = 0.40$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 130 °C, 200 mg scale, 187 mg was isolated, 70% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3485, 2936, 2877, 1703, 1614, 1468, 1360, 1347, 1326, 1292, 1238.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 7.58 – 7.51 (m, 1H, H-2), 7.49 – 7.39 (m, 2H, H-1-3), 4.44 – 4.33 (m, 1H, H-13), 4.21 – 4.10 (m, 2H, H-13-11), 3.85 – 3.72 (m, 2H, H-11-12), 3.16 (s, 1H, H-15), 1.69 (s, 3H, H-14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 175.07 (C-9), 147.49 (C-4), 133.54 (C-6), 131.25 (C-5), 130.30 (C-2), 124.44 (C-1), 122.34 (C-3), 99.08 (C-7), 71.82 (C-13), 63.77 (C-11), 57.84 (C-12), 22.74 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₂H₁₃NO₃ [M+H]⁺ 220.0973 found 220.0962

3,3,9b-Trimethyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a] isoindol-5(9bH)-one (3e)

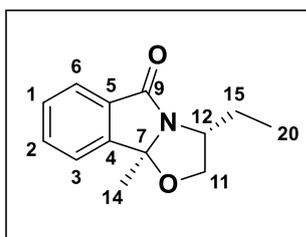
Colorless oil, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 103 °C, 1g scale, 133 mg was isolated, 10% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2975, 1700, 1612, 1463, 1387, 1379, 1354, 1345, 1315, 1268, 1233, 1206.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74 – 7.71 (m, 1H, H-6), 7.60 – 7.53 (m, 1H, H-2), 7.49 (dd, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 2H, H-1-3), 4.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-11), 4.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-11), 1.73 (s, 3H, H-14), 1.59 (s, 3H, H-14), 1.57 (s, 3H, H-13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.60 (C-9), 147.25 (C-4), 133.46 (C-5), 132.80 (C-6), 130.00 (C-2), 124.11 (C-3), 121.78 (C-1), 100.19 (C-7), 75.15 (C-11), 59.66 (C-12), 28.10 (C-14), 24.54 (C-13), 23.86 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₃H₁₅NO₂ [M+H]⁺ 218.1181 found 218.1186

(3R,9bS)-3-Ethyl-9b-methyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a] isoindol-5(9bH)-one (3f)

Colorless oil, $R_f = 0.50$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 1g scale, 133 mg was isolated, 10% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2962, 1704, 1615, 1459, 1445, 1380, 1346, 1354, 1319, 1271, 1238, 1228.

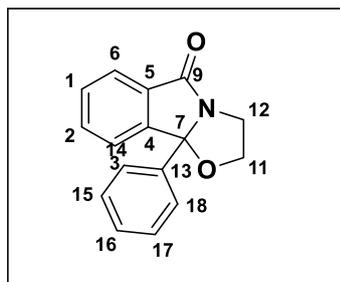
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (dt, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 7.65 – 7.58 (m, 1H, H-2), 7.58 – 7.48 (m, 2H, H-3-1), 4.49 – 4.39 (m, 1H, H-11), 4.11 – 3.99 (m, 2H, H-11-12), 1.90 – 1.64 (m, 5H, H-15-14), 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-20).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.27 (C-9), 147.26 (C-4), 133.17 (C-6), 131.84 (C-5), 130.19 (C-2), 124.33 (C-1), 122.14 (C-3), 98.74 (C-7), 75.11 (C-11), 57.51 (C-12), 28.71 (C-15), 22.98 (C-14), 11.39 (C-20).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218.1181 found 218.1186

$[\alpha]_D^{25}$ = -114.3 (0.55 g/100 mL, CH_2Cl_2)

9b-Phenyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (3g)



White solid, R_f = 0.57 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 149 °C, 2g scale, 2g was isolated, 90% yield.

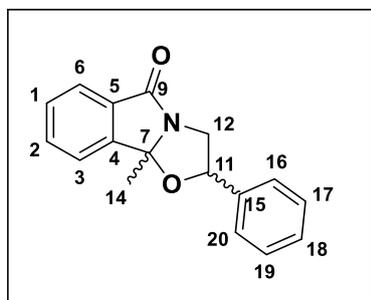
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 2904, 1717, 1610, 1493, 1466, 1448, 1349, 1328, 1287, 1252, 1224.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83 – 7.75 (m, 1H, H-6), 7.65 – 7.54 (m, 2H, H-2-14), 7.53 – 7.43 (m, 2H, H-1-15), 7.38 (q, J = 6.2 Hz, 3H, Har), 7.32 – 7.27 (m, 1H, Har), 4.37 (q, J = 9.9, 8.5 Hz, 1H, H-11), 4.12 (h, J = 6.0 Hz, 2H, H-11-12), 3.34 – 3.18 (m, 1H, H-12).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.01 (C-9), 146.83 (C-4), 138.03 (C-5), 133.29 (C-6), 131.23 (C-13), 130.20 (C-2), 128.89 (C-15-17), 125.84 (C-3-18), 124.38 (C-1), 123.64 (C-14), 100.48 (C-7), 70.29 (C-11), 41.60 (C-12).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.1024 found 252.1026

9b-Methyl-2-phenyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (3h)



Yellow oil, R_f = 0.55 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 2 g scale, 2.4g was isolated, 74% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 2980, 1713, 1612, 1496, 1455, 1466, 1376, 1348, 1328, 1305, 1243.

Mixture of inseparable diastereoisomers: ratio (Maj/Min): 70/30

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) Maj: δ 7.84 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.64 (qd, J = 3.7, 3.2, 1.8 Hz, 3H, H-3-2-1), 7.39 (d, J = 3.7 Hz, 5H, Har), 4.88 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H, H-11), 4.55 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H, H-12), 3.27 (dd, J = 11.9, 9.7 Hz, 1H, H-12), 1.90 (s, 3H, H-14).

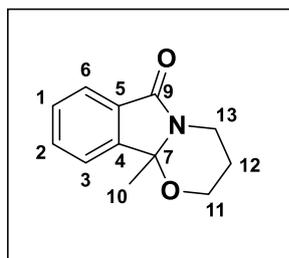
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) Min: δ 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-6), 7.59 – 7.51 (m, 3H, H-3-2-1), 7.36 – 7.29 (m, 2H, H-20-16), 7.22 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 2H, H-17-19), 7.09 – 7.04 (m, 1H, H-18), 5.57 (dd, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H, H-11), 4.02 (dd, J = 11.5, 5.3 Hz, 1H, H-12), 3.88 (dd, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H, H-12), 1.85 (d, J = 2.6 Hz, 3H, H-14).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173.77 (C-9, Maj), 172.92 (C-9, Min), 148.40 (C-4, Maj), 146.78 (C-4, Min), 140.25 (C-5, Min), 138.43 (C-5, Maj), 133.68 (C-6, Maj), 133.25 (C-6, Min), 131.74 (C-15, Min), 131.35 (C-15, Maj), 130.29 (C-2, Min), 130.10 (C-2, Maj), 128.79 (C-16-20, Maj),

128.69 (C-16-20, Min), 128.52 (C-3, Maj), 128.29 (C-3, Min), 126.23 (C-17-19, Maj), 125.94 (C-17-20, Min), 124.44 (C-1, Min), 124.27 (C-1, Maj), 122.54 (C-18, Maj + Min), 99.29 (C-7, Min), 98.49 (C-7, Maj), 83.59 (C-11, Min), 82.39 (C-11, Maj), 50.84 (C-12, Maj), 49.18 (C-12, Min), 25.15 (C-14, Maj), 21.82 (C-14, Min).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{17}H_{15}NO_2$ $[M+H]^+$ 266.1181 found 266.1186

10b-Methyl-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[2,3-a]isoindol-6(10bH)-one (3i)



White solid, $R_f = 0.50$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 126 °C, 2g scale, 1.8 g was isolated, 75% yield.

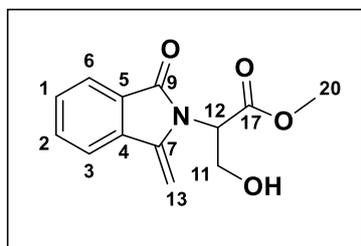
IR (vmax / cm⁻¹): 2956, 1695, 1614, 1468, 1448, 1396, 1377, 1351, 1290, 1267, 1214.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 7.62 – 7.46 (m, 3H, H-1-2-3), 4.44 (dd, $J = 13.6, 5.4$ Hz, 1H, H-11), 4.16 (td, $J = 12.3, 2.5$ Hz, 1H, H-11), 3.93 (dd, $J = 12.0, 4.9$ Hz, 1H, H-13), 3.27 (ddd, $J = 13.6, 12.6, 3.8$ Hz, 1H, H-13), 1.89 – 1.70 (m, 4H, C-12-10), 1.64 – 1.54 (m, 1H, H-12).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.46 (C-9), 147.60 (C-4), 132.31 (C-6), 131.28 (C-5), 129.71 (C-2), 123.89 (C-1), 121.41 (C-3), 87.92 (C-7), 61.84 (C-11), 35.18 (C-13), 25.28 (C-10), 18.77 (C-12).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{12}H_{13}NO_2$ $[M+H]^+$ 204.1024 found 204.1030

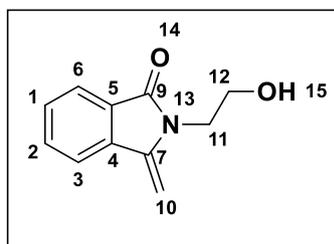
Methyl 3-hydroxy-2-(1-methylene-3-oxoisoindolin-2-yl)propanoate (4a)



White solid, $R_f = 0.35$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 130°C, 200 mg scale, 90 mg was isolated, 30% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H-6), 7.67 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H, H-2), 7.59 (tt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H, H-3), 7.49 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, H-1), 5.25 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-13), 4.89 – 4.81 (m, 2H, H-13-12), 4.28 (dd, $J = 12.0, 4.7$ Hz, 1H, H-11), 4.13 (dd, $J = 12.1, 6.1$ Hz, 1H, H-11), 3.74 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-20).

2-(2-Hydroxyethyl)-3-methyleneisoindolin-1-one (4b)



White solid, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 120°C, 200 mg scale, 69 mg was isolated, 30% yield.

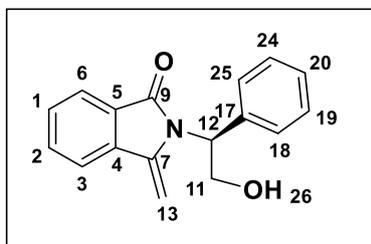
IR (vmax / cm⁻¹): 3340, 2935, 1770, 1674, 1641, 1616, 1470, 1394, 1362, 1288, 1260, 1206.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-2), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-3), 5.23 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-10), 4.96 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-10), 3.91 (dq, $J = 15.8, 5.6, 5.0$ Hz, 4H, H-11-12), 2.85 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.32 (C-9), 142.16 (C-7), 136.45 (C-4), 132.18 (C-6), 129.65 (C-2), 129.10 (C-5), 123.19 (C-3), 120.01 (C-1), 89.50 (C-10), 61.09 (C-12), 42.58 (C-11).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₁H₁₁NO₂ [M+H]⁺ 190.0868 found 190.0874.

(S)-2-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-3-methyleneisoindolin-1-one (4c)



White solid, R_f = 0.36 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 128 °C, 200 mg scale, 82 mg was isolated, 25% yield.

IR (ν_{max} / cm⁻¹): 3316, 2933, 1774, 1673, 1638, 1613, 1492, 1474, 1452, 1371, 1342, 1245, 1208.

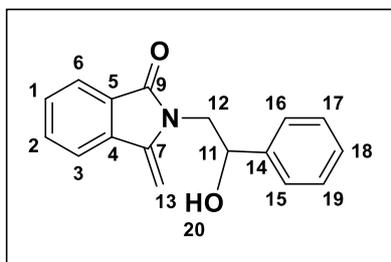
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-6), 7.62 – 7.52 (m, 2H, H-2-3), 7.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-1), 7.26 (m, 5H, Har), 5.27 (dd, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 1H, H-12), 5.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-13), 4.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-13), 4.54 (dt, *J* = 12.2, 7.6 Hz, 1H, H-11), 4.27 (dt, *J* = 12.3, 4.8 Hz, 1H, H-11), 4.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-26).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.98 (C-9), 141.87 (C-7), 137.53 (C-4), 136.43 (C-5), 132.41 (C-6), 129.68 (C-2), 128.94 (C-17), 128.80 (C-18-25), 127.80 (C-3), 126.91 (C-19-24), 123.33 (C-1), 119.87 (C-20), 91.94 (C-13), 63.63 (C-12), 60.56 (C-11).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₇H₁₅NO₂ [M+H]⁺ 266.1181 found 266.1186

[α]_D²⁵ = -173.3 (1.05 g/100 mL, CH₂Cl₂)

2-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-3-methyleneisoindolin-1-one (4d)



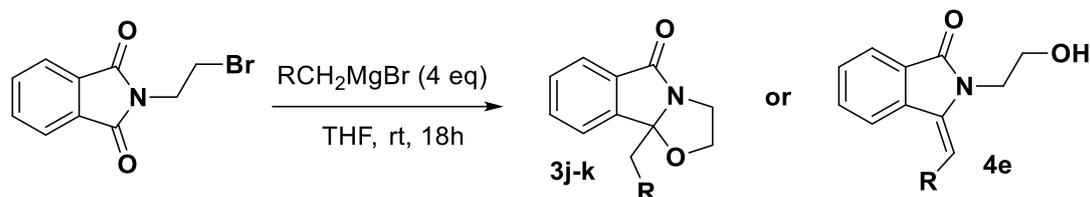
White solid, R_f = 0.36, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 154 °C, 2 g scale, 0.812g was isolated, 25% yield.

IR (ν_{max} / cm⁻¹): 3438, 1683, 1641, 1492, 1452, 1424, 1396, 1365, 1338, 1318, 1280, 1302, 1255.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-2), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-1), 7.46 (dd, *J* = 13.3, 7.1 Hz, 3H, H-3-17-19), 7.38 – 7.26 (m, 3H, H-15-16-18), 5.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-13), 5.08 (dd, *J* = 8.1, 3.7 Hz, 1H, H-11), 4.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-13), 4.05 (dd, *J* = 14.6, 8.1 Hz, 1H, H-12), 3.94 (dd, *J* = 14.6, 3.7 Hz, 1H, H-12), 3.64 (s, 1H, H-20).

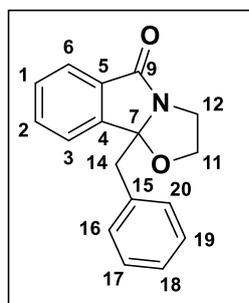
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.67 (C-9), 142.07 (C-4), 141.69 (C-5), 136.44 (C-7), 132.21 (C-6), 129.59 (C-2), 128.82 (C-14), 128.61 (C-17-19), 127.99 (C-1), 125.95 (C-15-16), 123.24 (C-3), 120.01 (C-18), 89.80 (C-13), 73.14 (C-11), 48.23 (C-12).

General procedure for the synthesis of oxazolo isoindolone compounds (3j-k) using Grignard reagents



The corresponding isoindolone was dissolved in distilled THF. Then the corresponding Grignard reagent (4 eq) was added dropwise at room temperature. After 18h, the reaction was quenched with 4M HCl aqueous solution at $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was extracted 3 times with diethylether. Organic layers were dried on MgSO_4 and evaporated to dryness. Purification was performed on flash chromatography to obtain the corresponding oxazolidine.

9b-Benzyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (3j)²⁵³



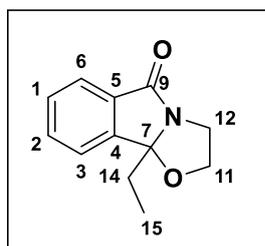
Yellow oil, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 300 mg, 157 mg was isolated, 50% yield.

IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 2899, 1710, 1613, 1496, 1466, 1455, 1363, 1324, 1308, 1244.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, acetone- d_6): δ 7.47-7.72 (m, 4H, Har), 7.12-7.26 (m, 5H, Har), 4.17 (m, 1 H, H-11), 3.98 (m, 2H, H-11-12), 3.44 (d, $J = 14$ Hz, 1H, H-14), 3.30 (d, $J = 14$ Hz, 1H, H-14), 3.14 (m, 1H, H-12).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, acetone- d_6): δ 43.4 (C-14), 174.9 (C-9), 148.7 (C-4), 137.6 (C-5), 134.7 (C-Har), 134.0 (C-15), 132.5 (2C-Har), 131.9 (C-Har), 129.7 (2C-Har), 128.5 (C-Har), 125.3 (C-Har), 125.2 (C-Har), 102.4 (C-7), 71.3 (C-11), 44.5 (C-12), 43.4 (C-14).

9b-Ethyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (3k)



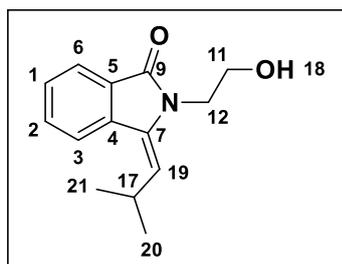
Yellow oil, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 300 mg, 82 mg was isolated, 34% yield.

IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 2886, 1700, 1615, 1460, 1393, 1326, 1298, 1235.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 – 7.81 (m, 2H, H-2-6), 7.75 – 7.70 (m, 1H, H-1-3), 3.88 (q, $J = 3.3$ Hz, 2H, H-14), 2.89 (dd, $J = 9.5, 4.1$ Hz, 1H, H-11), 2.82 – 2.72 (m, 1H, H-11), 2.24 – 2.13 (m, 1H, H-12), 2.03 (dd, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H, H-12), 0.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-15).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 168.47 (C-9), 142.86 (C-4), 132.38 (C-6), 132.10 (C-5), 129.77 (C-2), 123.75 (C-3), 122.00 (C-1), 96.36 (C-7), 59.20 (C-11), 40.97 (C-12), 28.03 (C-14), 7.42 (C-15).

²⁵³ Ananimoghadam, O.; Mumtaz, S.; Nietsch, A.; Saya, G.; Motti, C. A.; Wang, J.; Junk, P. C.; Qureshi, A. M.; Oelgemöller, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2833–2841.

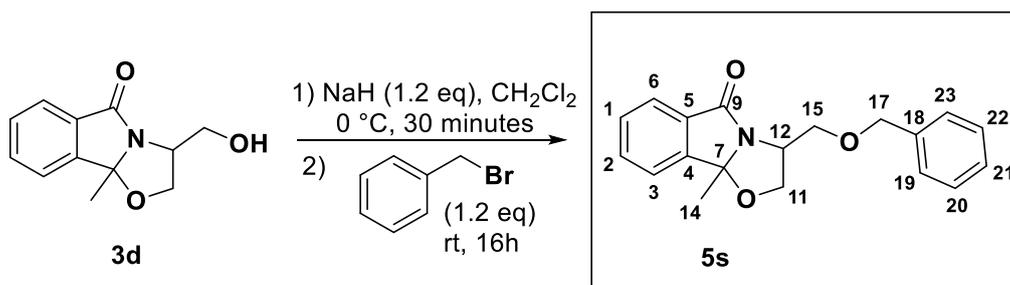
9b-Isobutyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (4e)

Yellow oil, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 300 mg, 60 mg was isolated, 22% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3397, 2870, 1715, 1651, 1615, 1468, 1410, 1343, 1269.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (dd, $J = 7.8, 3.6$ Hz, 2H, H-2-6), 7.57 – 7.48 (m, 1H, H-3), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 5.41 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-19), 3.92 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-11), 3.82 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-12), 3.29 (ddq, $J = 13.2, 9.5, 7.2, 6.6$ Hz, 1H, H-17), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, H-20-21).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.29 (C-9), 135.26 (C-4), 133.48 (C-5), 131.93 (C-6), 130.15 (C-7), 128.57 (C-2), 123.32 (C-3-19), 120.51 (C-1), 60.62 (C-12), 42.00 (C-11), 26.72 (C-17), 23.45 (C-20-21).

Synthesis of 3-((benzyloxy)methyl)-9b-methyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (5s)

A solution of compound **3d** in dichloromethane was cooled to 0 °C, sodium hydride (12 eq) was added in portions for 15 mins. After agitation for additional 30 mins, benzyl bromide (1.2 eq) was added and the reaction was stirred at room temperature for 16h. The mixture was filtered through celite and washed 3 times with a saturated solution of chloride ammonium. Organic layers were dried on MgSO₄, and the solvent was evaporated. A purification on flash chromatography was performed to get the corresponding *N,O*-acétals **5s** as a colorless oil.

$R_f = 0.40$ eluent (ethyl acetate / Cyclohexane = 1/9), 300 mg, 381 mg was isolated, 90% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 1713, 1614, 1467, 1454, 1347, 1320, 1236.

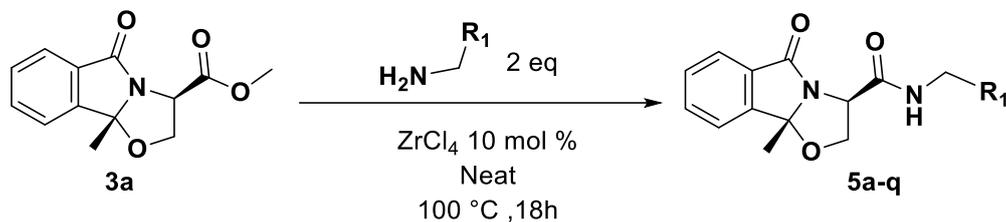
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (dt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H-6), 7.54 – 7.47 (m, 1H, H-2), 7.46 – 7.38 (m, 2H, H-1-3), 7.26 (m, 4H, H-19-23-20-22), 7.24 – 7.16 (m, 1H, H-21), 4.54 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, H-17), 4.37 – 4.29 (m, 1H, H-12), 4.28 – 4.23 (m, 1H, H-11), 4.23 – 4.15 (m, 1H, H-11), 3.73 (dd, $J = 9.7, 4.3$ Hz, 1H, H-15), 3.62 (dd, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 1H, H-15), 1.65 (s, 3H, H-14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.44 (C-9), 147.40 (C-4), 137.91 (C-18), 133.34 (C-6), 131.52 (C-5), 130.22 (C-2), 128.51 (C-19-23), 127.85 (C-21), 127.80 (C-20-22), 124.40 (C-3), 122.27 (C-1), 99.02 (C-7), 73.53 (C-17), 72.59 (C-11), 71.21 (C-15), 55.12 (C-12), 22.70 (C-14).

HRMS (ESI⁺): Calculated for C₁₉H₁₉NO₃ [M+H]⁺ 310.1443 found 310.1437

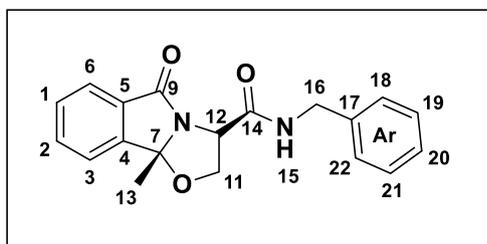
Products of chapter II

Synthesis of tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5a-q)



Compound oxazolidinone **3a** (1 eq) and correspondent benzylamine (2 eq) were mixed together, 10 mol% $ZrCl_4$ was added and the mixture was heated at 100 °C for 18h. The mixture was filtered through a pad of celite and purified on flash chromatography to afford compounds **5a-q**.

N-Benzyl-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5a)



White solid, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 125 °C, 100 mg scale, 115 mg was isolated, 88% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3253, 1714, 1651, 1544, 1363, 1321.

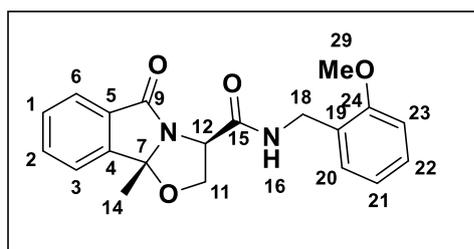
1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.68 – 7.61 (m, 1H, H-2), 7.59 – 7.50 (m, 2H, H1-3), 7.30 (q, $J = 6.5, 5.7$ Hz, 5H, H-ar), 6.96 (s, 1H, H-15), 4.71 – 4.61 (m, 3H, H-11-12), 4.61 – 4.56 (m, 1H, H-16), 4.42 (dd, $J = 14.8, 5.4$ Hz, 1H, H-16), 1.70 (s, 3H, H-13).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.82 (C-9), 170.01 (C-14), 147.02 (C-4), 137.77 (C-17), 134.16 (C-6), 130.64 (C-2), 130.49 (C-5), 128.89 (C-19-21), 127.75 (C-18-22-20), 124.75 (C-1), 122.58 (C-3), 99.35 (C-7), 71.96 (C-16), 57.54 (C-12), 43.71 (C-11), 21.79 (C-13).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{19}H_{18}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 323.1395 found 323.1395

$[\alpha]_D^{25} = -108.45$ (0.5 g/100 mL, CH_2Cl_2)

(3R,9bR)-N-(2-Methoxybenzyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5b)



Yellow oil, $R_f = 0.30$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale, 114 mg was isolated, 80% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3336, 2938, 1710, 1651, 1523, 1469, 1350, 1241.

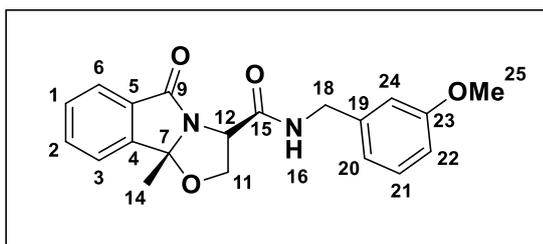
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 – 7.72 (m, 1H, H-6), 7.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 7.58 – 7.46 (m, 3H, Har), 7.14 – 7.01 (m, 1H, H-16), 6.95 – 6.76 (m, 3H, Har), 4.65 – 4.57 (m, 2H, H-11), 4.53 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 2H, H-18), 4.47 – 4.38 (m, 1H, H-12), 3.81 (s, 1H, H-29), 1.64 (s, 1H, H-14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.69 (C-9), 169.67 (C-15), 157.63 (C-24), 147.12 (C-4), 134.08 (C-6), 130.58 (C-Har), 129.80 (C-Har), 129.15 (C-Har), 125.73 (C-5), 124.73 (C-Har), 122.54 (C-Har), 120.80 (C-Har), 110.42 (C-Har), 99.32 (C-19), 90.07 (C-7), 72.04 (C-11), 57.67 (C-12), 55.39 (C-29), 39.77 (C-18), 21.74 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₀H₂₀N₂O₄ [M+H]⁺ 353.1501 found 353.1507

[α]_D²⁵ = -120.1 (0.5 g/100 mL, CH₂Cl₂)

N-(3-Methoxybenzyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5c)



Orange oil, R_f = 0.33 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale, 141 mg was isolated, 85% yield

IR (ν_{max} / cm⁻¹): 3335, 2935, 1713, 1664, 1528, 1348, 1316, 1263.

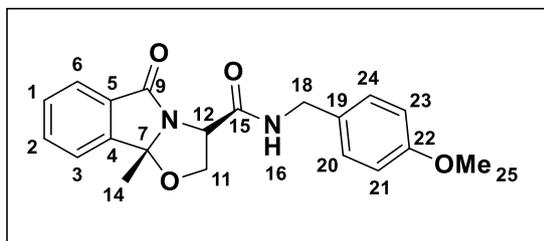
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74 – 7.68 (m, 1H, H-6), 7.64 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H-2), 7.58 – 7.48 (m, 2H, H-3-1), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-24), 7.00 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-16), 6.88 – 6.74 (m, 3H, H-20-21-22), 4.59 (ddd, *J* = 20.3, 10.1, 5.6 Hz, 3H, H-11-12-18), 4.37 (dd, *J* = 14.8, 5.4 Hz, 1H, H-18), 3.77 (s, 3H, H-25), 1.71 (s, 3H, H-14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.64 (C-9), 169.99 (C-15), 159.90 (C-23), 146.89 (C-4), 139.30 (C-5), 134.02 (C-6), 130.51 (C-2), 130.38 (C-19), 129.79 (C-21), 124.58 (C-1), 122.48 (C-3), 119.79 (C-20), 113.17 (C-24), 113.09 (C-22), 99.28 (C-7), 71.90 (C-11), 57.40 (C-12), 55.20 (C-25), 43.51 (C-18), 21.65 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₀H₂₀N₂O₄ [M+H]⁺ 353.1501 found 353.1506

[α]_D²⁵ = -149.16 (0.45 g/100 mL, CH₂Cl₂)

N-(4-Methoxybenzyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5d)



Yellow oil, R_f = 0.30 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale, 115 mg was isolated, 82% yield.

IR (ν_{max} / cm⁻¹): 3334, 2934, 1708, 1654, 1520, 1467, 1348, 1244.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76 – 7.69 (m, 1H, H-6), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-2), 7.58 – 7.48 (m, 2H, H-1-3), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-20-24), 6.90 (s, 1H, H-16), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-21-23), 4.64 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, H-11), 4.61 – 4.48 (m, 2H, H-12, H-18), 4.34 (dd, *J* = 14.6, 5.2 Hz, 1H, H-18), 3.77 (s, 3H, H-25), 1.69 (s, 3H, H-14).

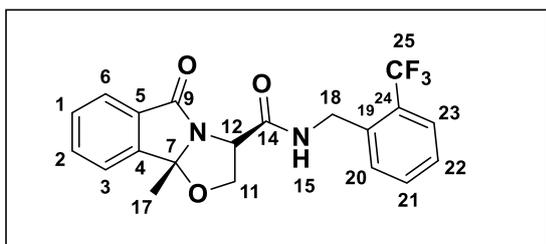
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.76 (C-9), 169.88 (C-15), 159.19 (C-22), 147.00 (C-4), 134.12 (C-6), 130.60 (C-2), 130.49 (C-5), 129.85 (C-19), 129.14 (C-20-24), 124.70 (C-1), 122.55 (C-3),

114.25 (C-21-23), 99.33 (C-7), 71.97 (C-11), 57.52 (C-12), 55.38 (C-25), 43.19 (C-12), 21.78 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{20}H_{20}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 353.1501 found 353.1502

$[\alpha]_D^{25} = -100.1$ (0.45 g/100 mL, CH_2Cl_2)

9b-Methyl-5-oxo-N-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5e)



White solid, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 140 °C, 100 mg scale, 100 mg isolated, 64% yield.

IR (vmax / cm^{-1}): 3282, 1723, 1709, 1661, 1542, 1356, 1314, 1250, 1158.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6), 7.63 (m, 2H, H-2-3), 7.59 – 7.48 (m, 4H-

Har), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-1), 7.05 (s, 1H, H-15), 4.71 – 4.65 (m, 3H, H-12-11), 4.65 – 4.52 (m, 3H, H-11-18), 1.65 (s, 3H, H-17).

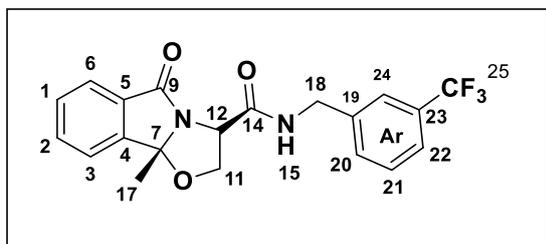
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.85 (C-9), 170.07 (C-15), 147.01 (C-4), 136.03 (q, $J=6$ Hz, C-24), 134.16 (C-6), 132.51 (d, $J=3$ Hz, C-20), 130.62 (C-2), 130.48 (C-21), 130.38 (C-5), 128.25 (q, $J=30.4$ Hz, C-25), 127.90 (C-3), 126.26 (C-19), 126.17 (q, $J=5.7$ Hz, C-23), 124.75 (C-1), 122.56 (C-22), 99.37 (C-7), 71.81 (C-11), 57.55 (C-12), 40.29 (q, $J=2.3$ Hz, C-18), 21.66 (C-17).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -59.54.

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{20}H_{17}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$ 391.1269 found 391.1270

$[\alpha]_D^{25} = -147.35$ (0.35 g/100 mL, CH_2Cl_2)

9b-Methyl-5-oxo-N-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5f)



Orange oil, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale, 126 mg isolated, 81% yield.

IR (vmax / cm^{-1}): 3342, 1714, 1662, 1527, 1350, 1345, 1160.

1H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 7.60 (m,

2H, H-6-2), 7.44 (m, 6H, H-1-3-Ar), 4.67 (dd, $J = 15.4, 7.0$ Hz, 1H, H-11), 4.63 – 4.50 (m, 3H, H-12-18), 4.39 (dd, $J = 15.2, 5.4$ Hz, 1H, H-11), 1.69 (s, 3H, H-17).

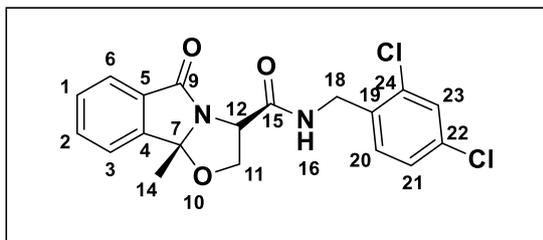
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.78 (C-9), 170.27 (C-14), 146.87 (C-4), 139.10 (C-19), 134.12 (C-6), 131 (q, C-23), 130.97 (C-2), 130.55 (C-3), 130.29 (C-5), 129.27 (C-1), 124.53 (d, $J=12$ Hz, C-21), 124.39 (d, $J=15$ Hz, C-22), 124.21 (d, $J=15$ Hz, C-24), 124 (q, C-25) 122.55 (C-20), 99.34 (C-7), 71.82 (C-11), 57.30 (C-12), 42.96 (C-18), 21.50 (C-17).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -62.65.

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.1269 found 391.1260

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -122.2 (0.5 g/100 mL, CH_2Cl_2)

N-(2,4-Dichlorobenzyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5g)



White solid, R_f = 0.33 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 176 °C, 100 mg scale, 90 mg isolated, 57% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3280, 1714, 1648, 1532, 1354, 1319, 1247.

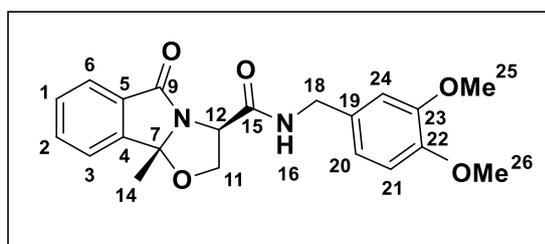
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.80 – 7.75 (m, 1H, H-6), 7.70 – 7.62 (m, 1H, H-2), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H-3-1), 7.39 – 7.32 (m, 2H, H-23-20), 7.23 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H-21), 7.09 (s, 1H, H-16), 4.69 – 4.55 (m, 4H, H-12-18-11), 4.48 (dd, J = 15.0, 5.8 Hz, 1H, H-11), 1.68 (s, 3H, H-14).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.97 (C-9), 170.15 (C-15), 147.08 (C-4), 134.39 (C-24-22), 134.27 (C-6), 133.88 (C-19), 131.11 (C-20), 130.72 (C-2), 130.44 (C-5), 129.57 (C-23), 127.60 (C-21), 124.85 (C-3), 122.64 (C-1), 99.42 (C-7), 71.81 (C-11), 57.56 (C-12), 41.25 (C-18), 21.82 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.0616 found 391.0621

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -106.75 (0.4 g/100 mL, CH_2Cl_2)

N-(3-Methoxy-4-methylbenzyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5h)



Yellow oil, R_f = 0.23 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), 100 mg scale, 152 mg was isolated, 79% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3340, 2936, 1709, 1655, 1515, 1348, 1319, 1264, 1234.

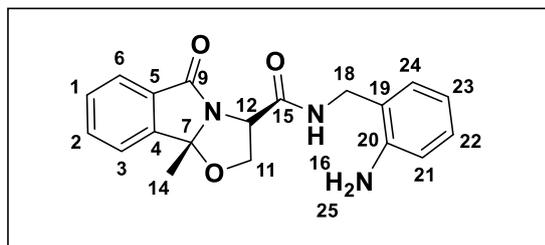
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.68 – 7.60 (m, 1H, H-2), 7.57 – 7.48 (m, 2H, H-3-1), 6.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H, H-16), 6.85 – 6.71 (m, 4H, H-20-21-24), 4.63 (q, J = 5.8 Hz, 2H, H-11), 4.59 – 4.53 (m, 1H, H-12), 4.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H, H-18), 4.34 (dd, J = 14.7, 5.3 Hz, 1H, H-18), 3.85 (s, 3H, H-25), 3.84 (s, 3H, H-26), 1.69 (s, 3H, H-14).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.81 (C-9), 169.97 (C-15), 149.25 (C-22), 148.62 (C-23), 146.98 (C-4), 134.17 (C-6), 130.64 (C-2), 130.43 (C-5), 130.28 (C-19), 124.72 (C-1), 122.56 (C-3), 120.07 (C-20), 111.34 (C-24), 111.03 (C-21), 99.34 (C-7), 71.96 (C-11), 57.58 (C-12), 55.96 (C-25-26), 43.53 (C-18), 21.80 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.1606 found 383.1555

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -73.25 (0.5 g/100 mL, CH_2Cl_2)

N-(2-Aminobenzyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5l)



White solid, $R_f = 0.23$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 135 °C, 100 mg scale, 95 mg isolated, 71% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3349, 2925, 1713, 1648, 1528, 1348, 1316, 1240.

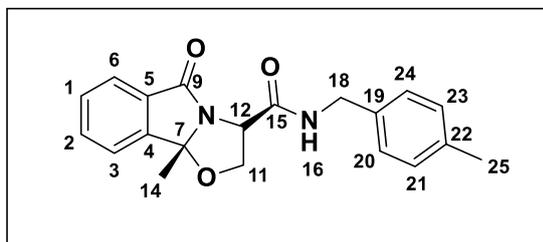
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 7.73 – 7.67 (m, 1H, H-6), 7.63 (t, 1H, H-2), 7.51 (m, 2H, H-1-3), 7.07 (m, 3H, H-22-24-16), 6.71 – 6.60 (m, 2H, H-21-23), 4.60 (m, 4H, H-12-18-11), 4.28 (dd, $J = 14.7, 5.2$ Hz, 1H, H-11), 3.90 (s, 2H, H-25), 1.64 (s, 3H, H-14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.77 (C-9), 170.58 (C-15), 146.99 (C-4), 145.17 (C-20), 134.14 (C-6), 130.64 (C-2), 130.60 (C-24), 130.40 (C-5), 129.42 (C-22), 124.69 (C-3), 122.54 (C-1), 121.53 (C-19), 118.28 (C-23), 116.06 (C-21), 99.45 (C-7), 72.11 (C-11), 57.46 (C-12), 40.92 (C-18), 21.46 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₉H₁₉N₃O₃ [M+H]⁺ 338.1504 found 338.1505

$[\alpha]_D^{25} = -200.5$ (0.3 g/100 mL, CH₂Cl₂)

9b-Methyl-N-(4-methylbenzyl)-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5m)



Orange oil, $R_f = 0.40$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale, 111 mg isolated, 83% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 1365, 1714, 1648, 1535, 1516, 1351, 1317, 1247.

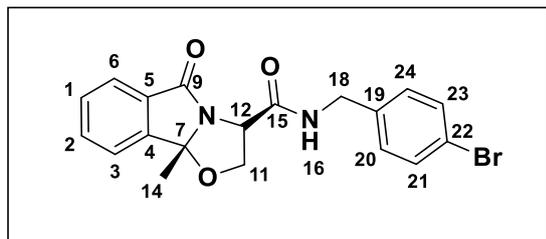
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H, H-6), 7.64 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H-2), 7.59 – 7.48 (m, 2H, H-1-3), 7.14 (q, $J = 8.0$ Hz, 4H, H-20-21-23-24), 6.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-16), 4.64 (td, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 2H, H-18), 4.61 – 4.50 (m, 2H, H-11-12), 4.36 (dd, $J = 14.7, 5.2$ Hz, 1H, H-18), 2.31 (s, 3H, H-25), 1.70 (s, 3H, H-14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.62 (C-9), 169.88 (C-15), 146.89 (C-4), 137.28 (C-22), 134.69 (C-19), 134.01 (C-6), 130.50 (C-2), 130.41 (C-5), 129.42 (C-20-24), 127.68 (C-21-22), 124.57 (C-3), 122.47 (C-1), 99.26 (C-7), 71.94 (C-11), 57.39 (C-12), 43.37 (C-18), 21.65 (C-25), 21.11 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₀H₂₀N₂O₃ [M+H]⁺ 337.1552 found 337.1559

$[\alpha]_D^{25} = -112.7$ (0.5 g/100 mL, CH₂Cl₂)

N-(4-Bromobenzyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5n)



Yellow solid, $R_f = 0.40$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 137 °C, 100 mg scale, 123 mg isolated, 77% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3372, 1706, 1690, 1524, 1352, 1303, 1248.

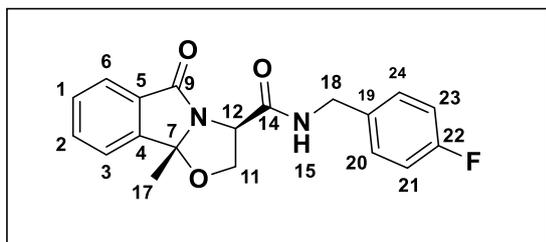
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 7.67 – 7.57 (m, 2H, H-6-2), 7.55 – 7.43 (m, 2H, H-1-3), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-20-24), 7.22 (s, 1H, H-16), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-20-24), 4.63 – 4.53 (m, 3H, H-12-18), 4.52 – 4.45 (dd, $J = 15, 6$ Hz, 1H, H-11), 4.32 (dd, $J = 15.0, 5.6$ Hz, 1H, H-11), 1.68 (s, 3H, H-14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.67 (C-9), 170.04 (C-15), 146.84 (C-4), 136.94 (C-22), 134.07 (C-6), 131.80 (C-20-24), 130.52 (C-2), 130.30 (C-5), 129.35 (C-21-23), 124.50 (C-3), 122.50 (C-1), 121.43 (C-19), 99.27 (C-7), 71.85 (C-11), 57.31 (C-12), 42.87 (C-18), 21.64 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₉H₁₇BrN₂O₃ [M+H]⁺ 401.0500 found 401.0498

[α]_D²⁵ = -57.85 (0.8 g/100 mL, CH₂Cl₂)

N-(4-Fluorobenzyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5o)



Yellow solid, $R_f = 0.40$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 120 °C, 100 mg scale, 136 mg isolated, 74% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3357, 1692, 1650, 1509, 1360, 1351, 1215.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 7.65 – 7.57 (m, 2H, H-6-H-2), 7.55 – 7.42 (m, 2H, H-1-3), 7.21 (m, 3H, H-15-21-23), 6.96 (m, 2H, H-20-24), 4.64 – 4.46 (m, 4H, H-12-11-18), 4.34 (dd, $J = 14.9, 5.6$ Hz, 1H, H-11), 1.67 (s, 3H, H-17).

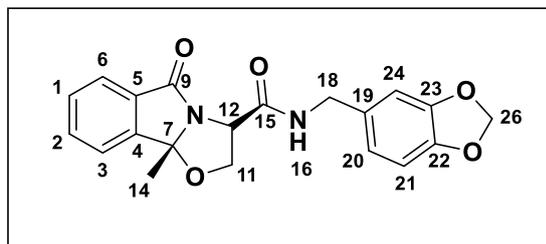
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.66 (C-9), 169.99 (C-14), 162.155 (d, C-22), 146.86 (C-4), 134.05 (C-6), 133.71 (C-19), 130.50 (C-2), 130.32 (C-5), 129.42 (C-21), 129.31 (C-23), 124.52 (C-20), 122.49 (C-3), 115.71 (C-24), 115.42 (C-1), 99.26 (C-7), 71.87 (C-11), 57.34 (C-12), 42.80 (C-18), 21.57 (C-17).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -114.73.

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₉H₁₇FN₂O₃ [M+H]⁺ 341.1301 found 341.1306

[α]_D²⁵ = -183.1 (0.35 g/100 mL, CH₂Cl₂)

N-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-9b-methyl-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5p)



Yellow oil, $R_f = 0.23$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), 100 mg scale, 125 mg isolated, 85% yield.

IR (ν_{\max} / cm^{-1}): 3340, 2897, 1714, 1662, 1526, 1489, 1348, 1317, 1244.

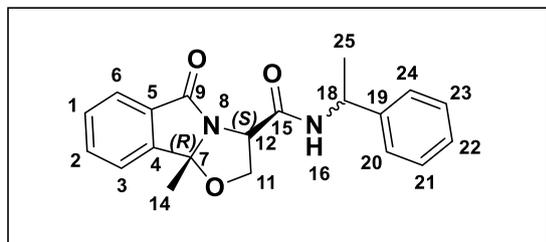
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.63 – 7.55 (m, 1H, H-6-2), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-3), 7.44 (td, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H, H-1), 7.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-16), 6.72 (s, 1H, H-24), 6.68 (s, 2H, H-20-21), 5.86 (s, 2H, H-26), 4.61 – 4.48 (m, 3H, H-18-12), 4.42 (dd, $J = 14.7, 6.4$ Hz, 1H, H-11), 4.25 (dd, $J = 14.6, 5.4$ Hz, 1H, H-11), 1.67 (s, 3H, H-14).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.51 (C-9), 169.84 (C-15), 147.84 (C-23), 146.95 (C-22), 146.77 (C-4), 133.93 (C-6), 131.60 (C-19), 130.41 (C-2), 130.31 (C-5), 124.42 (C-3), 122.41 (C-1), 120.96 (C-20), 108.21 (C-24-21), 101.03 (C-26), 99.20 (C-7), 71.88 (C-11), 57.26 (C-12), 43.30 (C-18), 21.53 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.1293 found 367.1290

$[\alpha]_D^{25} = -145.9$ (0.4 g/100 mL, CH_2Cl_2)

9b-Methyl-5-oxo-N-((S)-1-phenylethyl)-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxamide (5q)



Colorless oil, $R_f = 0.40$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale, 94 mg isolated, 70% yield.

Mixture of inseparable diastereoisomers: ratio (dia 1 / dia 2: 50/50)

IR (ν_{\max} / cm^{-1}): 3335, 1713, 1657, 1522, 1349, 1319, 1240.

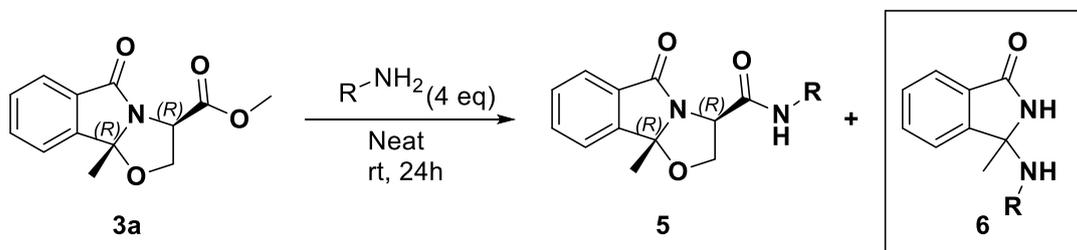
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.80 – 7.73 (m, 1H, H-6), 7.71 – 7.61 (m, 1H, H-2), 7.56 (ddd, $J = 10.1, 7.8, 4.6$ Hz, 2H, H-3-1), 7.33 (dd, $J = 13.7, 4.1$ Hz, 5H, H-20-21-22-23-24), 6.87 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, 1H, H-16), 5.25 – 5.11 (m, 1H, H-12), 4.71 – 4.48 (m, 3H, H-11-18), 1.79 (s, 2H, H-14), 1.59 (s, 1H, H-14), 1.54 (dd, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 3H, H-25).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.85 (C-9, dia 2), 174.81 (C-9, dia 1), 169.17 (C-15, dia 1), 169.09 (C-15, dia 2), 147.10 (C-4, dia 1), 147.02 (C-4, dia 2), 142.99 (C-4, dia 2), 142.58 (C-4, dia 1), 134.15 (C-6, dia 1), 134.14 (C-6, dia 2), 130.62 (C-2, dia 1 + dia 2), 130.54 (C-19, dia 1), 130.51 (C-19, dia 2), 128.87 (C-20-24, dia 1), 128.80 (C-20-24, dia 2), 127.61 (C-3, dia 1), 127.55 (C-3, dia 2), 126.17 (C-21-23, dia 1), 126.07 (C-21-23, dia 2), 124.73 (C-22, dia 1 + dia 2), 122.59 (C-1, dia 1), 122.56 (C-1, dia 2), 99.34 (C-7, dia 1), 99.28 (C-7, dia 2), 71.86 (C-11, dia 1 + dia 2),

57.58 (C-12, dia 1), 57.48 (C-12, dia 2), 49.08 (C-18, dia 2), 49.07 (C-18, dia 1), 22.03 (C-14, dia 1), 21.96 (C-14, dia 2), 21.86 (C-25, dia 1), 21.71 (C-25, dia 2).

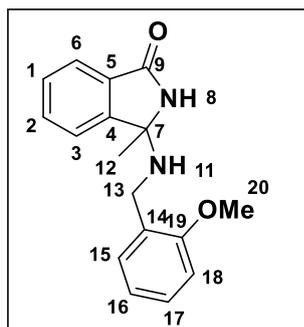
HRMS (ESI+): Calculated for $C_{20}H_{20}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 337.1552 found 337.1549

Synthesis of benzylamino-3-methylisindolin-1-one compounds (6b-f)



Compound oxazolidine **3a** (1 eq) and correspondent benzylamine (4 eq) were mixed together and stirred at room temperature for 24h. The mixture was filtered through a pad of celite and purified on flash chromatography to afford compounds **5** and **6**.

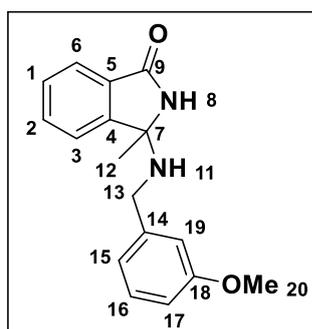
3-((2-Methoxybenzyl)amino)-3-methylisindolin-1-one (6b)



Yellow oil, $R_f = 0.35$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale, 17 mg isolated, 15% yield.

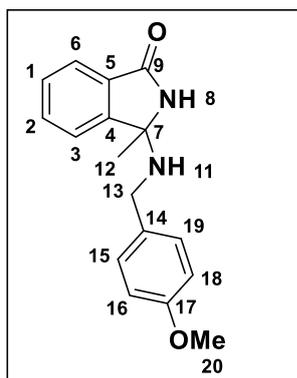
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, Har), 7.67 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, Har), 7.60 – 7.48 (m, 2H, Har), 7.21 (td, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H, Har), 7.07 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H, Har), 6.91 – 6.79 (m, 2H, Har), 3.78 (s, 3H, H-20), 1.83 (s, 3H, H-12).

3-((3-Methoxybenzyl)amino)-3-methylisindolin-1-one (6c)



Orange oil, $R_f = 0.34$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale, 11 mg was isolated, 10% yield.

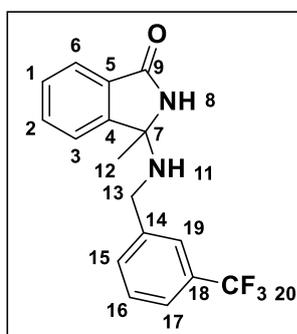
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, Har), 7.67 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, Har), 7.60 – 7.50 (m, 2H, Har), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Har), 6.85 – 6.69 (m, 3H, Har), 3.78 (s, 3H, H-20), 3.54 (s, 1H, H-8), 2.31 (s, 1H, H-11), 1.85 (s, 3H, H-12).

3-((4-Methoxybenzyl)amino)-3-methylisoindolin-1-one (6d)

Yellow oil, $R_f = 0.30$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale, 15 mg was isolated, 13% yield.

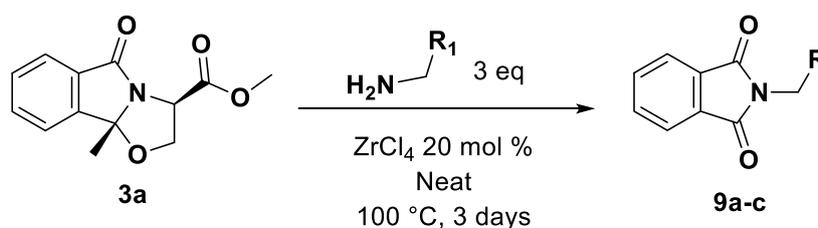
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 7.60 – 7.50 (m, 2H, Har), 7.45 (ddd, $J = 7.4, 5.8, 2.6$ Hz, 1H, Har), 7.26 (m, 2H, H-16-18), 6.84 – 6.74 (m, 2H, H-15-19), 4.59 – 4.38 (m, 2H, H-13), 3.75 (s, 3H, H-20), 3.25 (s, 1H, H-11), 1.53 (s, 3H, H-12).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 167.27 (C-9), 158.85 (C-17), 148.36 (C-4), 132.60 (C-6), 130.81 (C-5), 130.34 (C-14), 129.67 (C-2), 129.42 (C-16-18), 123.57 (C-3), 121.72 (C-1), 113.96 (C-15-19), 89.17 (C-7), 55.37 (C-20), 41.33 (C-13), 24.94 (C-12).

3-Methyl-3-((3-(trifluoromethyl)benzyl)amino)isoindolin-1-one (6f)

Orange oil, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 100 mg scale, 5 mg isolated, 4% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Har), 7.63 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, Har), 7.58 – 7.51 (m, 1H, Har), 7.50 – 7.42 (m, 3H, Har), 7.41 – 7.34 (m, 2H, Har), 3.83 (s, 1H, H-18), 3.42 (s, 1H, H-11), 2.60 (s, 2H, H-13), 1.85 (s, 3H, H-12).

Synthesis of Benzylisoindoline-1,3-dione compounds (9a-c)

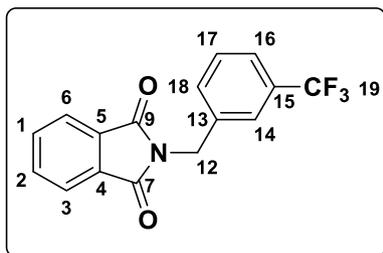
Compound oxazolidinone **3a** (1 eq) and correspondent benzylamine (3 eq) were mixed together, 20 mol% ZrCl_4 was added and the mixture was heated at 100 °C for 3 days. The mixture was filtered through a pad of celite and purified on flash chromatography to afford compounds **9a-c**.

2-(3-(Trifluoromethyl)benzyl)isoindoline-1,3-dione (9a)²⁵⁴

Orange solid, $R_f = 0.25$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 120 °C, 100 mg scale, 83 mg isolated, 67% yield.

²⁵⁴ Kapoor, M.; Chand-Thakuri, P.; Young, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7980–7989.

IR (vmax / cm⁻¹): 1769, 1708, 1614, 1427, 1395, 1356, 1324, 1202.

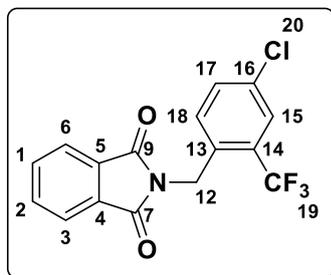


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-3-6), 7.71 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-1-2), 7.68 (s, 1H, H-14), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-16), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-18), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-17), 4.88 (s, 2H, H-12).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.99 (C-7-9), 137.34 (C-4-5), 134.28 (C-3-6), 132.13 (C-18), 132.06 (C-13), 131.17 (d, *J* = 32.4 Hz, C-15), 129.33 (C-17), 125.51 (q, *J* = 3.8 Hz, C-14), 124.87 (q, *J* = 3.8 Hz, C-16), 123.61 (C-1-2), 122.21 (q, *J* = 272.4 Hz, C-19), 41.23 (C-12).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.59.

2-(2-Chloro-4-(trifluoromethyl)benzyl)isoindoline-1,3-dione (9b)



Orange solid, *R_f* = 0.23 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 128 °C, 100 mg scale, 81 mg isolated, 50% yield.

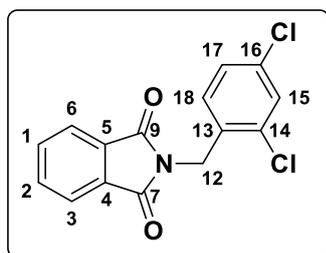
IR (vmax / cm⁻¹): 1770, 1706, 1600, 1575, 1537, 1490, 1423, 1400, 1365, 1330, 1304, 1268.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H-3-6), 7.78 (td, *J* = 5.2, 2.1 Hz, 2H, H-1-2), 7.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-15), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 2H, H-17), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-18), 5.04 (s, 2H, H-12).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.93 (C-7-9), 134.53 (2C-Har), 133.71 (C-14), 133.20 (d, *J* = 1.2 Hz, C-14), 133.19 (C-16), 132.22 (C-17), 131.95 (C-13), 129.11 (2C-Har), 126.72 (q, *J* = 5.9 Hz, C-15), 123.79 (2C-Har), 123.49 (d, *J* = 274.4 Hz, C-19), 37.77 (q, *J* = 3.5 Hz, C-12).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -60.61.

2-(2,4-Dichlorobenzyl)isoindoline-1,3-dione (9c)²⁵⁵



Orange solid, *R_f* = 0.33 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 170 °C, 100 mg scale, 62 mg isolated, 50% yield.

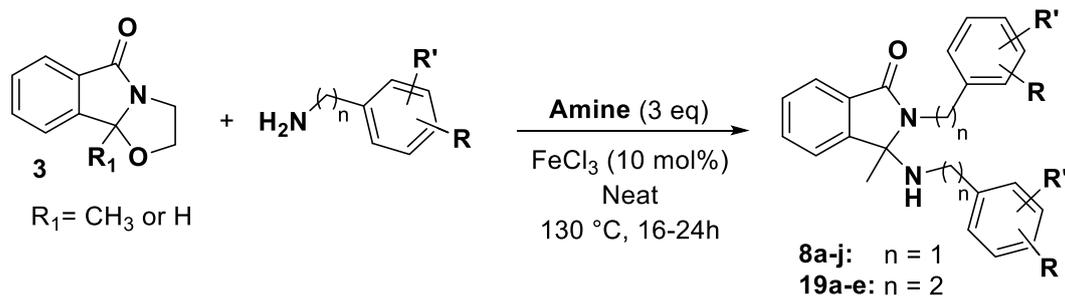
IR (vmax / cm⁻¹): 1773, 1700, 1611, 1588, 1566, 1468, 1421, 1395, 1382, 1349, 1323, 1267.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H-3-6), 7.74 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H-1-2), 7.38 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-15), 7.17 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, H-17-18), 4.93 (s, 2H, H-12).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.90 (C-7-9), 134.38 (C-3-6), 134.20 (C-14), 133.92 (C-16), 132.17 (C-13), 131.99 (C-4-5), 129.98 (C-18), 129.60 (C-15), 127.32 (C-17), 123.67 (C-1-2), 39.02 (C-12).

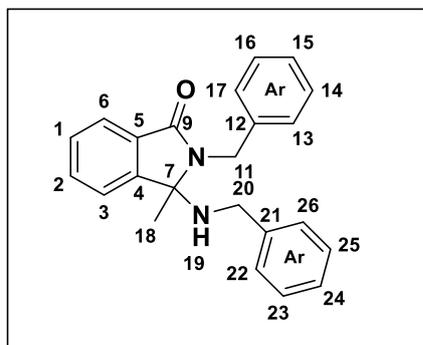
²⁵⁵ Gracheva, I. N.; Ioffina, D. I.; Tochilkin, A. I.; Gorkin, V. Z. *Pharm Chem J* **1991**, *25*, 160–165.

Synthesis of (Benzylamino)-3-methylisoindolin-1-one compounds



To a mixture of benzylamine (3 eq) and oxazolidinone **3** (1 eq) was added 10 mol% of iron chloride. The medium was heated at 130 °C. After completion of the reaction as shown on TLC, the mixture was filtered through a pad of celite and purified on flash chromatography to afford compounds **8a-j** or **19a-e**.

2-Benzyl-3-(benzylamino)-3-methylisoindolin-1-one (**8a**)



White solid, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 135 °C, 24h, 50 mg scale, 60 mg was isolated, 70% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3287, 1660, 1603, 1495, 1470, 1430, 1401, 1359, 1273, 1233.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 – 7.94 (m, 1H, H-6), 7.67 – 7.60 (m, 1H, H-2), 7.59 – 7.49 (m, 4H, H-1-3-Har), 7.42 – 7.24 (m, 6H, Har), 7.07 – 7.00 (m, 2H, Har), 4.85 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, H-11), 4.68 (d, 2H, $J = 15.3$ Hz, H-11), 3.02 (d, 2H, $J = 12.6$ Hz, H-20), 2.93 (d, 2H, $J = 12.6$ Hz, H-20), 2.04 (s, 1H, H-19), 1.57 (s, 3H, H-18).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.87 (C-9), 147.72 (C-4), 139.54 (C-12), 138.55 (C-21), 132.23 (C-6), 131.93 (C-5), 129.07 (C-2), 128.70 (C-16-14), 128.39 (C-23-25), 128.36 (C-17-13), 128.16 (C-22-26), 127.45 (C-3), 127.14 (C-1), 123.67 (C-15), 121.82 (C-24), 79.63 (C-7), 46.37 (C-11), 41.91 (C-20), 27.02 (C-18).

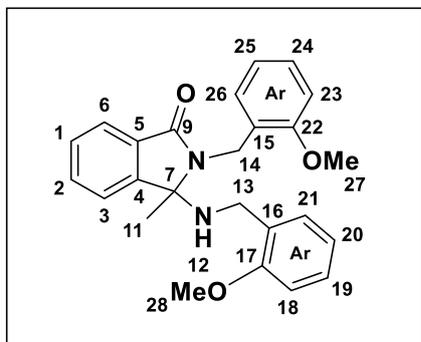
HRMS (ESI+): Calculated for C₂₃H₂₂N₂O [M+H]⁺ 343.1810 found 343.1820

2-(2-methoxybenzyl)-3-((2-methoxybenzyl)amino)-3-methylisoindolin-1-one (**8b**)

White solid, $R_f = 0.33$, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 140 °C, 24h, 50 mg scale, 72 mg was isolated, 68% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3321, 2921, 2841, 1683, 1603, 1589, 1492, 1466, 1441, 1394, 1379, 1301, 1285, 1242.

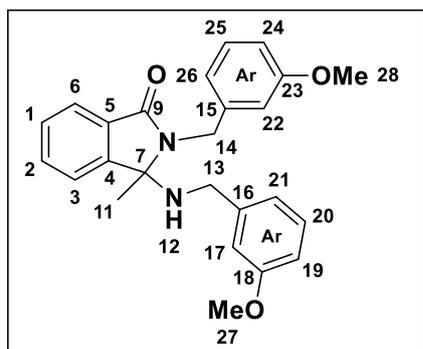
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-6), 7.60 – 7.54 (m, 1H, H-2), 7.53 – 7.46 (m, 3H, H-1-3-Har), 7.20 (q, J = 6.5 Hz, 2H, Har), 6.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Har), 6.82 (dd, J = 11.5, 7.7 Hz, 3H, Har), 4.81 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-14), 4.68 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-14), 3.86 (s, 3H, H-27), 3.81 (s, 3H, H-28), 3.17 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H-13), 2.79 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H-13), 2.57 (s, 1H, H-12), 1.47 (s, 3H, H-11).



^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.96 (C-9), 157.45 (C-22), 156.65 (C-17), 147.78 (Cq), 132.29 (Cq), 131.90 (C-Har), 130.20 (C-Har), 129.61 (C-Har), 128.88 (C-Har), 128.35 (2C-Har), 127.85 (Cq), 126.53 (Cq), 123.41 (C-Har), 122.11 (C-Har), 121.04 (C-Har), 120.54 (C-Har), 110.20 (2C-Har), 79.78 (C-7), 55.41 (C-27), 55.12 (C-28), 41.92 (C-14), 35.16 (C-13), 26.91 (C-11).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.2021 found 403.2012

2-(3-Methoxybenzyl)-3-((3-methoxybenzyl)amino)-3-methylisoindolin-1-one (8c)



Yellow oil, R_f = 0.33, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 24h, 50 mg scale, 83 mg was isolated, 78% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3307, 2936, 2835, 1692, 1560, 1585, 1489, 1466, 1435, 1389, 1350, 1309, 1260.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92 – 7.87 (m, 1H, H-6), 7.60 – 7.54 (m, 1H, H-2), 7.52 – 7.45 (m, 2H, H-3-1), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H, Har), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Har), 7.06 – 7.00 (m, 2H, Har), 6.82 – 6.76 (m, 1H, Har), 6.72 (dd, J = 8.0, 2.2

Hz, 1H, Har), 6.61 – 6.54 (m, 2H, Har), 4.74 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-14), 4.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-14), 3.76 (s, 3H, H-28), 3.75 (s, 3H, H-27), 2.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-13), 2.85 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-13), 2.01 (s, 1H, H-12), 1.53 (s, 3H, H-11).

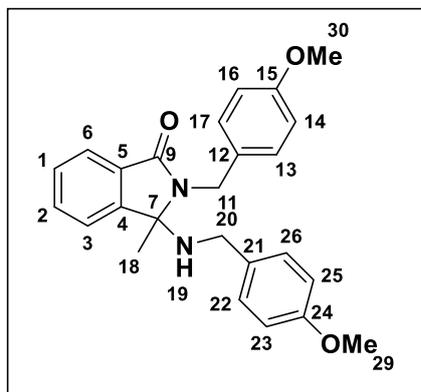
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.80 (C-9), 159.89 (C-18), 159.62 (C-23), 147.68 (Cq), 141.19 (Cq), 140.08 (Cq), 132.21 (C-Har), 131.87 (Cq), 129.67 (C-Har), 129.34 (C-Har), 129.05 (C-Har), 123.65 (C-Har), 121.83 (C-Har), 120.65 (C-Har), 120.38 (C-Har), 113.95 (C-Har), 113.77 (C-Har), 112.95 (C-Har), 112.40 (C-Har), 79.62 (C-7), 55.31 (C-27-28), 46.33 (C-14), 41.87 (C-13), 26.95 (C-11).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.2021 found 403.2022

2-(4-Methoxybenzyl)-3-((4-methoxybenzyl)amino)-3-methylisoindolin-1-one (8d)

Yellow oil, R_f = 0.33, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 20h, 50 mg scale, 94 mg was isolated, 88% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3307, 2932, 2836, 1672, 1611, 1586, 1512, 1466, 1439, 1390, 1355, 1302, 1250.

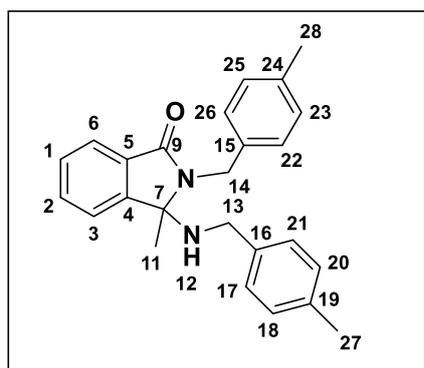


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-6), 7.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-2), 7.52 – 7.43 (m, 2H, H-3-1), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-17-13), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-22-26), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-14-16), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-23-25), 4.70 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-11), 4.57 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-11), 3.77 (s, 3H, H-30), 3.75 (s, 3H, H-29), 2.88 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-20), 2.79 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-20), 2.03 (s, 1H, H-19), 1.50 (s, 3H, H-18).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 167.81 (C-9), 159.02 (C-15), 158.76 (C-24), 147.74 (C-4), 132.18 (C-6), 131.95 (C-5), 131.67 (C-12), 130.65 (C-21), 129.71 (C-13-17), 129.33 (C-22-26), 129.02 (C-2), 123.62 (C-3), 121.80 (C-1), 114.05 (C-14-16), 113.74 (C-23-25), 79.62 (C-7), 55.36 (C-29-30), 45.73 (C-11), 41.34 (C-20), 27.04 (C-18).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.2021 found 403.2024

3-Methyl-2-(4-methylbenzyl)-3-((4-methylbenzyl)amino)isoindolin-1-one (8e)



Yellow oil, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 18h, 50 mg scale, 74 mg was isolated, 76% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6), 7.62 – 7.54 (m, 1H, H-2), 7.50 (m, 2H, H-1-3), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-22-26), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-17-21), 7.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-18-20), 6.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-23-25), 4.73 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-14), 4.61 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-14), 2.91 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-13), 2.81 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-13), 2.33 (s, 3H, H-28), 2.30 (s, 3H, H-27), 1.97 (s,

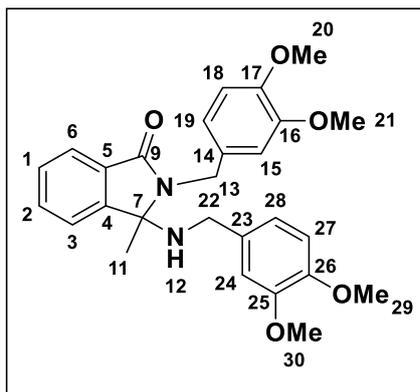
1H, H-12), 1.51 (s, 3H, H-11).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 167.78 (C-9), 147.74 (Cq), 137.06 (Cq), 136.70 (Cq), 136.51 (Cq), 135.48 (Cq), 132.14 (C-Har), 131.97 (Cq), 129.34 (2C-Har), 128.99 (C-Har-17-21), 128.39 (C-23-25), 128.11 (C-18-20), 123.61 (C-Har), 121.80 (C-Har), 79.64 (C-7), 46.03 (C-14), 41.63 (C-13), 27.02 (C-11), 21.19 (C-27-28).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.2123 found 371.2128

2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-3-((3,4-dimethoxybenzyl)amino)-3-methylisoindolin-1-one (8f)

Yellow oil, $R_f = 0.40$, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 24h, 50 mg scale, 90 mg was isolated, 74% yield.



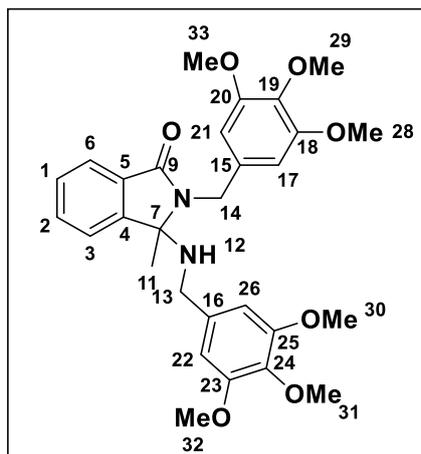
IR (vmax / cm⁻¹): 3314, 2935, 2835, 1672, 1608, 1593, 1513, 1464, 1419, 1389, 1355, 1258, 1234.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, Har), 7.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, Har), 7.49 (s, 2H, H-15-24), 7.07 (s, 1H, Har), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Har), 6.79 – 6.66 (m, 2H, Har), 6.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Har), 4.63 (q, *J* = 14.9 Hz, 2H, H-22), 3.82 (s, 12H, H-20-21-29-30), 2.85 (q, *J* = 12.5 Hz, 2H, H-13), 1.96 (s, 1H, H-12), 1.53 (s, 3H, H-11).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.24 (C-9), 149.69 (C-16), 149.30 (C-17), 148.94 (C-25), 148.61 (C-26), 148.18 (Cq), 132.67 (C-Har), 132.62 (C-Har), 132.37 (Cq), 131.62 (C-Har), 129.49 (C-Har), 124.10 (Cq), 122.27 (C-Har), 121.03 (C-Har), 120.56 (C-Har), 112.31 (C-Har), 111.87 (C-Har), 111.50 (C-Har), 111.41 (C-Har), 80.09 (C-7), 56.51 (C-20), 56.47 (C-21), 56.41 (C-29), 56.36 (C-30), 46.65 (C-13), 42.23 (C-12), 27.49 (C-11).

HRMS (ESI⁺): Calculated for C₂₇H₃₀N₂O₅ [M+H]⁺ 463.2233 found 463.2248

3-Methyl-2-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-3-((3,4,5-trimethoxybenzyl)amino)isoindolin-1-one (8g)



(8g)

Yellow oil, R_f = 0.30, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 20h, 50 mg scale, 86 mg was isolated, 62% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3317, 2938, 1673, 1591, 1506, 1459, 1421, 1389, 1351, 1327, 1234.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 7.59 – 7.52 (m, 1H, H-2), 7.48 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1-3), 6.69 (s, 2H, H-17-21), 6.21 (s, 2H, H-11-26), 4.67 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-14), 4.55 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-14), 3.79 (s, 18H, H-28-29-33-30-31-32), 2.94 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-13), 2.83 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-13), 2.00 (s, 1H, H-12), 1.56 (s, 3H, H-11).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.83 (C-9), 153.36 (C-18-20), 153.19 (C-23-25), 147.63 (Cq), 137.44 (C-q), 137.07 (Cq), 135.30 (C-19), 134.15 (C-24), 132.23 (C-Har), 131.79 (C-Har), 129.11 (C-Har), 123.67 (C-Har), 121.87 (C-Har), 105.51 (C-17-21), 104.90 (C-22-26), 79.61 (C-7), 60.92 (C-29), 60.87 (C-31), 56.27 (C-28-30), 56.16 (C-32-33), 46.78 (C-14), 42.23 (C-13), 27.03 (C-11).

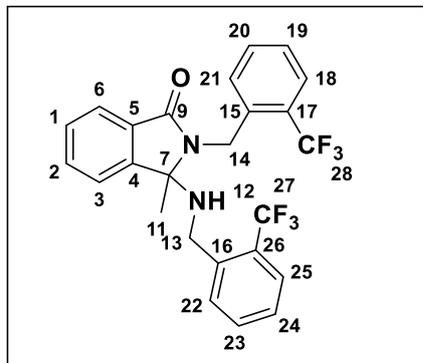
HRMS (ESI⁺): Calculated for C₂₉H₃₄N₂O₇ [M+H]⁺ 523.2444 found 523.2431

3-Methyl-2-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-3-((2-(trifluoromethyl)benzyl)amino)isoindolin-1-one (8h)

Yellow oil, R_f = 0.30, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 18h, 50 mg scale, 58 mg was isolated, 46% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3314, 2986, 2931, 1682, 1609, 1585, 1494, 1469, 1458, 1430, 1397, 1363, 1310, 1270.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-6), 7.68 – 7.61 (m, 2H, Har), 7.60 (s, 1H, Har), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Har), 7.48 – 7.40 (m, 2H, Har), 7.32 (q,



J = 7.9 Hz, 2H, Har), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Har), 5.04 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-14), 4.72 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-14), 3.27 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-13), 3.06 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-13), 2.14 (s, 1H, H-12), 1.41 (s, 3H, H-11).

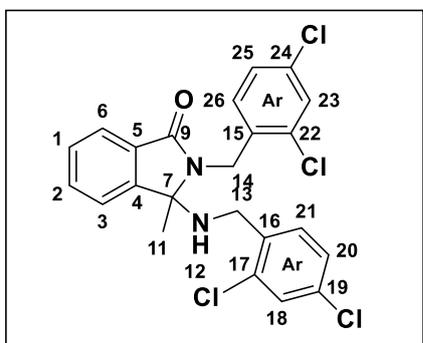
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.44 (C-9), 147.58 (C-4), 137.99 – 137.84 (m, C-Har), 137.44 – 137.34 (m, C-Har), 132.52 (C-Har), 132.36 (C-16), 132.02 (C-15), 131.64 (C-5), 131.37 (C-Har), 129.69 (C-Har), 129.38 (C-Har), 128.46 (d, *J* = 30.1 Hz, C-17), 127.36 (C-Har), 127.21 (C-Har),

126.34 (d, *J* = 23.4 Hz, C-26), 126.05 – 125.59 (m, 2C-Har), 123.83 (C-Har), 122.11 (C-Har), 79.69 (C-7), 42.94 (d, *J* = 1.9 Hz, C-14), 37.37 (q, *J* = 2.9 Hz, C-13), 26.84 (C-11).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₅H₂₀F₆N₂O [M+H]⁺ 479.1558 found 479.1552

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -59.17.

2-(2,4-Dichlorobenzyl)-3-((2,4-dichlorobenzyl)amino)-3-methylisoindolin-1-one (8i)



Yellow oil, *R*_f = 0.40 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 24h, 50 mg scale, 40 mg was isolated, 31% yield.

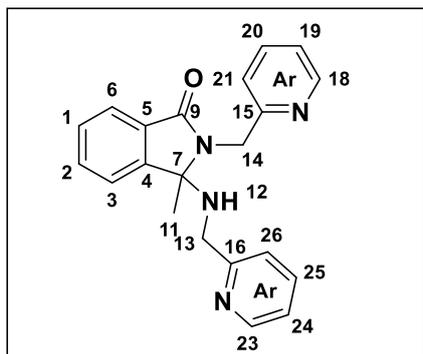
IR (vmax / cm⁻¹): 3312, 2979, 2930, 1679, 1616, 1588, 1562, 1469, 1426, 1379, 1350, 1310, 1258.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 7.61 – 7.52 (m, 2H, H-2-3), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Har), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-1), 7.33 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Har), 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Har), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H,

Har), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, Har), 6.89 (dd, *J* = 8.3, 1H, Har), 4.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-14), 3.09 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H-13), 2.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H-13), 2.26 (s, 1H, H-12), 1.51 (s, 3H, H-11).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.96 (C-9), 147.32 (Cq), 135.59 (Cq), 134.62 (Cq), 134.33 (Cq), 133.85 (Cq), 133.62 (Cq), 133.33 (Cq), 132.51 (C-Har), 131.55 (Cq), 131.32 (C-Har), 130.83 (C-Har), 129.39 (C-Har), 129.28 (C-Har), 129.17 (C-Har), 127.81 (C-Har), 127.18 (C-Har), 123.81 (C-Har), 122.04 (C-Har), 79.45 (C-7), 43.67 (C-14), 37.99 (C-13), 26.77 (C-11).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₃H₁₈Cl₄N₂O [M+H]⁺ 479.0251 found 479.0238

3-Methyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)-3-((pyridin-2-ylmethyl)amino)isoindolin-1-one (8j)

Colorless oil, $R_f = 0.33$, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 52h, 50 mg scale, 88 mg was isolated, 90% yield.

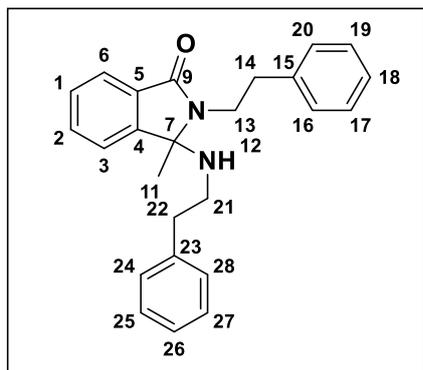
IR (vmax / cm⁻¹): 3319, 3053, 2924, 1693, 1615, 1592, 1570, 1469, 1435, 1388, 1353, 1314, 1273.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, Har), 8.39 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, Har), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Har), 7.61 – 7.42 (m, 6H, Har), 7.12 – 7.03 (m, 2H, Har), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Har), 4.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-13), 4.69 (d,

$J = 15.6$ Hz, 1H, H-13), 3.18 – 3.04 (m, 2H, H-14), 2.83 (s, 1H, H-12), 1.58 (s, 3H, H-11).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.82 (C-9), 158.39 (C-16), 158.22 (C-15), 149.07 (C-Har), 148.88 (C-Har), 147.82 (Cq), 136.88 (C-Har), 136.28 (C-Har), 132.27 (C-Har), 131.70 (Cq), 129.07 (C-Har), 123.63 (C-Har), 123.24 (C-Har), 122.36 (C-Har), 122.23 (C-Har), 122.07 (C-Har), 121.92 (C-Har), 79.61 (C-7), 47.15 (C-14), 44.08 (C-13), 26.72 (C-11).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₁H₂₀N₄O [M+H]⁺ 345.1715 found 345.1726

3-Methyl-2-phenethyl-3-(phenethylamino)isoindolin-1-one (19a)

Yellow oil, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 18h, 50 mg scale, 58 mg was isolated, 59% yield.

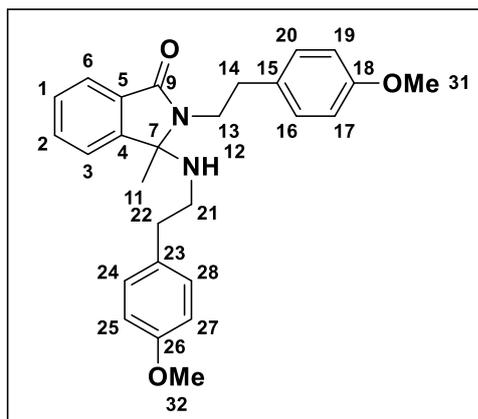
IR (vmax / cm⁻¹): 3311, 2927, 2852, 1670, 1602, 1496, 1454, 1468, 1393, 1359, 1320, 1249.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6), 7.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, Har), 7.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, Har), 7.36 – 7.27 (m, 3H, Har), 7.25 – 7.14 (m, 6H, Har), 7.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, Har), 3.58 (ddd, $J = 13.2, 10.7, 4.8$ Hz, 1H,

H-13), 3.23 – 3.11 (m, 1H, H-13), 3.05 (td, $J = 11.4, 10.4, 4.7$ Hz, 1H, H-14), 2.94 (td, $J = 12.7, 11.5, 5.9$ Hz, 1H, H-14), 2.58 (hept, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-22), 2.28 (dt, $J = 11.4, 7.1$ Hz, 1H, H-21), 2.10 (dt, $J = 11.3, 6.7$ Hz, 1H, H-21), 1.75 (s, 1H, H-12), 1.44 (s, 3H, H-11).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.79 (C-9), 147.76 (Cq), 139.53 (Cq), 139.51 (Cq), 132.15 (Cq), 131.90 (C-Har), 129.01 (2C-Har), 128.92 (C-Har), 128.77 (2C-Har), 128.62 (4C-Har), 126.50 (C-Har), 126.49 (C-Har), 123.30 (C-Har), 121.65 (C-Har), 79.03 (Cq), 43.00 (C-13), 40.44 (C-14), 36.23 (C-22), 35.09 (C-21), 26.45 (C-11).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₅H₂₆N₂O [M+H]⁺ 371.2123 found 371.2076

2-(4-Methoxyphenethyl)-3-((4-methoxyphenethyl)amino)-3-methylisoindolin-1-one (19b)

Yellow oil, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 18h, 50 mg scale, 83 mg was isolated, 73% yield.

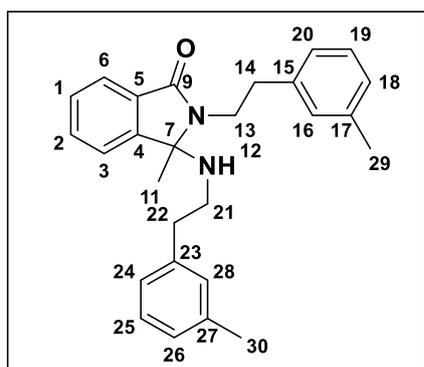
IR (vmax / cm⁻¹): 3312, 2932, 2835, 1671, 1611, 1583, 1511, 1466, 1440, 1393, 1359, 1314, 1301, 1250.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6), 7.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 7.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-3), 7.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-1), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-16-20), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-17-19), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-24-28), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz,

2H, H-25-27), 3.79 (s, 3H, H-31), 3.73 (s, 3H, H-32), 3.53 (ddd, $J = 13.7, 10.7, 5.2$ Hz, 1H, H-13), 3.14 (ddd, $J = 13.6, 10.3, 6.4$ Hz, 1H, H-13), 2.92 (ddd, $J = 16.6, 10.4, 5.7$ Hz, 2H, H-14), 2.53 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-22), 2.24 (dt, $J = 11.2, 7.1$ Hz, 1H, H-21), 2.07 (dd, $J = 11.3, 6.3$ Hz, 1H, H-21), 1.83 (s, 1H, H-12), 1.45 (s, 3H, H-11).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.67 (C-9), 158.22 (C-18), 158.21 (C-26), 147.74 (Cq), 132.10 (Cq), 131.80 (C-Har), 131.51 (Cq), 131.41 (Cq), 129.84 (C-16-20), 129.63 (C-24-28), 128.81 (C-Har), 123.18 (C-Har), 121.62 (C-Har), 113.95 (C-17-19-25-27), 78.97 (C-7), 55.31 (C-31), 55.25 (C-32), 43.10 (C-13), 40.54 (C-14), 35.16 (C-22), 34.10 (C-21), 26.42 (C-11).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₇H₃₀N₂O₃ [M+H]⁺ 431.2334 found 431.2329

3-Methyl-2-(3-methylphenethyl)-3-((3-methylphenethyl)amino)isoindolin-1-one (19c)

Colorless oil, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 18h, 50 mg scale, 87 mg was isolated, 83% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3305, 2928, 2864, 1672, 1609, 1589, 1536, 1487, 1467, 1436, 1393, 1362, 1257.

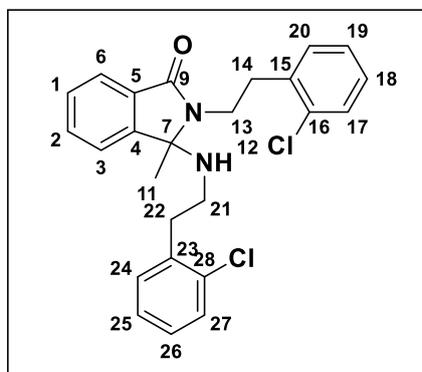
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6), 7.58 – 7.50 (m, 1H, Har), 7.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Har), 7.36 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 7.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Har), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H, Har), 6.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Har), 6.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, Har), 3.64 – 3.51 (m, 1H, H-13), 3.10 (dtt, $J = 27.7, 11.1, 5.2$ Hz, 3H, H-13-14), 2.87 (td, $J = 12.4, 11.4, 5.1$ Hz, 1H, H-22), 2.56 (hept, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-22), 2.36 (s, 3H, H-29), 2.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, H-21, H-30), 2.10 (dt, $J = 12.8, 6.6$ Hz, 1H, H-21), 1.87 (s, 1H, H-12), 1.49 (s, 3H, H-11).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.70 (C-9), 147.73 (Cq), 139.37 (Cq), 139.32 (Cq), 138.19 (Cq), 138.14 (Cq), 132.13 (Cq), 131.83 (C-Har), 129.71 (C-Har), 129.41 (C-Har), 128.85 (C-Har), 128.48 (C-Har), 128.42 (C-Har), 127.19 (2C-Har), 125.91 (C-Har), 125.77 (C-Har), 123.23 (C-

Har), 121.65 (C-Har), 79.01 (C-7), 42.90 (C-13), 40.46 (C-14), 36.00 (C-22), 35.07 (C-21), 26.49 (C-11), 21.46 (C-29), 21.37 (C-30).

HRMS (ESI+) : Calculated for $C_{27}H_{30}N_2O$ $[M+H]^+$ 399.2436 found 399.2429

2-(2-Chlorophenethyl)-3-((2-chlorophenethyl)amino)-3-methylisoindolin-1-one (19d)



White solid, $R_f = 0.40$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 128 °C, 18h, 50 mg scale, 52 mg was isolated, 45% yield.

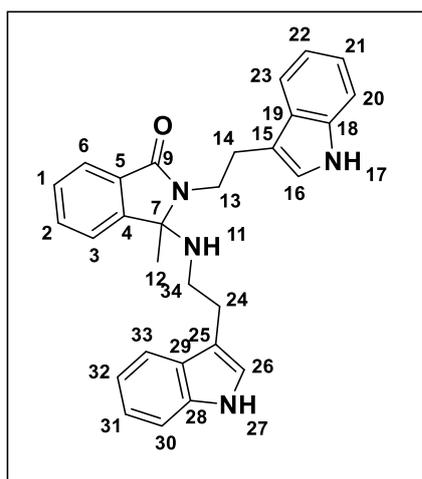
IR (vmax / cm⁻¹): 3320, 2922, 2858, 1726, 1666, 1616, 1596, 1496, 1475, 1445, 1371, 1356, 1323, 1292, 1274.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6), 7.61 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H, Har), 7.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Har), 7.44 (td, $J = 7.8, 7.3, 4.2$ Hz, 3H, Har), 7.36 – 7.24 (m, 3H, Har), 7.15 (tdd, $J = 7.7, 6.4, 2.3$ Hz, 3H, Har), 3.62 (ddd, $J = 11.1, 9.4, 4.4$ Hz, 1H, H-13), 3.31 (dddd, $J = 25.9, 14.4, 10.7, 6.3$ Hz, 3H, H-13-14), 2.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-22), 2.41 (dt, $J = 11.5, 7.3$ Hz, 1H, H-21), 2.18 (dt, $J = 12.8, 7.8$ Hz, 1H, H-21), 1.96 (s, 1H, H-12), 1.56 (s, 3H, H-11).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.87 (C-9), 147.72 (Cq), 137.21 (Cq), 137.02 (Cq), 134.16 (2Cq), 132.09 (Cq), 131.93 (C-Har), 131.60 (C-Har), 130.79 (C-Har), 129.57 (C-Har), 129.56 (C-Har), 128.91 (C-Har), 128.12 (C-Har), 127.80 (C-Har), 127.19 (C-Har), 126.79 (C-Har), 123.24 (C-Har), 121.75 (C-Har), 79.15 (C-7), 41.66 (C-13), 38.26 (C-14), 34.17 (C-22), 32.81 (C-21), 26.31 (C-11).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{25}H_{24}Cl_2N_2O$ $[M+H]^+$ 439.1343 found 439.1328

2-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)-3-methylisoindolin-1-one (19e)



White solid $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 160 °C, 16h, 50 mg scale, 56 mg was isolated, 47% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3407, 3288, 2923, 2853, 1667, 1617, 1470, 1457, 1470, 1398, 1356, 1339, 1229.

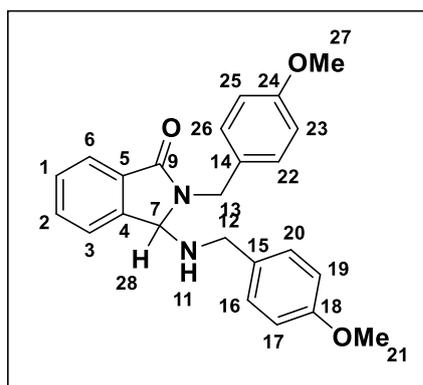
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H, H-17), 8.02 (s, 1H, H-27), 7.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6), 7.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Har), 7.51 (ddd, $J = 14.6, 7.3, 1.3$ Hz, 2H, Har), 7.46 – 7.40 (m, 1H, Har), 7.39 – 7.32 (m, 2H, Har), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Har), 7.21 (s, 1H, Har), 7.19 – 7.08 (m, 2H, Har), 7.06 – 6.99 (m, 1H, Har), 6.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Har), 6.80

(d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Har), 3.60 – 3.49 (m, 1H, H-13), 3.25 – 3.09 (m, 2H, H-13-14), 3.08 – 2.94 (m, 1H, H-14), 2.76 (h, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-24), 2.37 (dt, $J = 10.8, 7.1$ Hz, 1H, H-34), 2.19 (dt, $J = 10.9, 6.2$ Hz, 1H, H-34), 1.90 (s, 1H, H-11), 1.50 (s, 3H, H-12).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.94 (C-9), 147.95 (Cq), 136.44 (Cq), 136.41 (Cq), 132.21 (Cq), 131.90 (Cq), 128.90 (Cq), 127.54 (Cq), 127.36 (Cq), 123.23 (C-Har), 122.11 (C-Har), 122.05 (3C-Har), 121.77 (C-Har), 119.46 (C-Har), 119.40 (C-Har), 119.06 (C-Har), 118.84 (C-Har), 113.49 (C-Har), 113.47 (C-Har), 111.31 (C-Har), 111.26 (C-Har), 79.26 (C-7), 41.95 (C-13), 39.13 (C-14), 26.68 (C-24), 25.59 (C-34), 24.74 (C-12).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.2341 found 449.2353

2-(4-Methoxybenzyl)-3-((4-methoxybenzyl)amino)isoindolin-1-one (21a)



Yellow oil, R_f = 0.33, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 7h, 50 mg scale, 87 mg was isolated, 80% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3319, 2908, 2835, 1678, 1611, 1585, 1511, 1466, 1440, 1403, 1356, 1302, 1250.

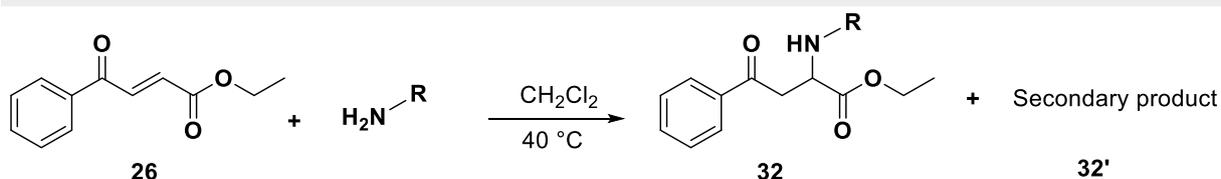
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-6), 7.52 (m, 3H, H-1-2-3), 7.31 – 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-22-26), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-16-20), 6.81 (t, J = 8.9 Hz, 4H, H-23-25-17-19), 5.31 (s, 1H, H-28), 5.11 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H-13), 4.30 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H-13), 3.76 (s, 6H, H-

21-27), 3.31 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-12), 3.19 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-12).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.72 (C-9), 159.11 (C-24), 158.84 (C-18), 143.11 (Cq), 132.86 (Cq), 131.90 (Cq), 131.41 (Cq), 129.66 (C-22-26), 129.47 (C-20-16), 129.39 (C-Har), 129.20 (C-Har), 123.51 (C-Har), 123.28 (C-Har), 114.18 (C-23-25), 113.82 (C-17-19), 72.07 (C-7), 55.32 (C-28), 44.89 (C-13), 42.70 (C-12).

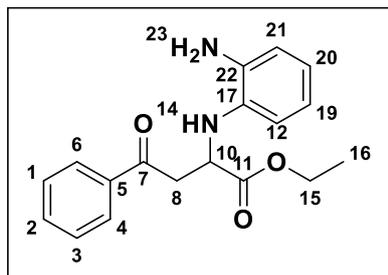
HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.1865 found 389.1868

Synthesis of Aza-Michael adducts (32a-h)



To a mixture of Michael acceptor **26** in dichloromethane, the corresponding amine (1.5 eq) was added. The medium was heated at 40 °C until completion of the reaction as shown on TLC. The mixture was purified on flash chromatography to afford compounds **32a-h**.

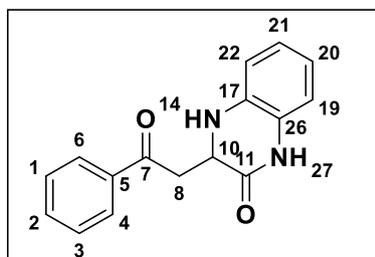
Only products **32a** and **32b** were accompanied with secondary product **32'a-b**.

Ethyl 2-((2-aminophenyl)amino)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32a)

Yellow oil, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), 24h, 200 mg scale reaction, 49 mg was isolated, 16% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.08 – 8.01 (m, 1H, H-4-6), 7.48 (qd, $J = 4.6, 2.2$ Hz, 4H, H-12-19-20-21), 7.05 (td, $J = 6.9, 2.0$ Hz, 2H, H-1-3), 6.97 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H, H-2), 4.61 – 4.49 (m, 1H, H-10), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-15), 3.50 (dd, $J = 13.5, 4.1$ Hz, 1H, H-8), 2.86 (dd, $J = 13.5, 11.1$ Hz, 1H, H-8), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-16).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 198.30 (C-7), 172.18 (C-11), 136.97 (Cq), 132.91 (Cq), 128.44 (C-Har), 128.30 (2C-Har), 128.04 (C-Har), 127.84 (C-Har), 126.91 (C-Har), 124.59 (Cq), 121.72 (C-Har), 121.21 (C-Har), 66.11 (C-10), 61.59 (C-15), 31.47 (C-8), 13.90 (C-16).

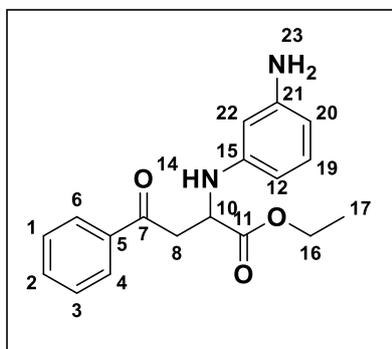
3-(2-Oxo-2-phenylethyl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-one (32'a)

Yellow solid, $R_f = 0.50$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), 24h, mp = 162 °C, 200 mg scale reaction, 156 mg was isolated, 60% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3379, 3049, 2903, 1671, 1617, 1596, 1517, 1505, 1449, 1397.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Har), 7.65 (s, 1H, H-27), 7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Har), 7.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Har), 6.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Har), 6.77 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Har), 6.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Har), 4.85 (s, 1H, H-14), 4.54 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-8), 3.92 (d, $J = 18.4 ; 2.0$ Hz, 1H, H-8), 3.34 (dd, $J = 18.4 ; 10.4$ Hz, 1H, H-10).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 198.8 (C-7), 168.6 (C-11), 136.3 (Cq), 133.9 (C-Har), 133.3 (Cq), 128.9 (2C-Har), 128.3 (2C-Har), 125.1 (Cq), 124.3 (C-Har), 119.6 (C-Har), 115.6 (C-Har), 114.6 (C-Har), 52.7 (C-10), 40.7 (C-8).

Ethyl 2-((3-aminophenyl) amino)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32b)

Yellow oil, $R_f = 0.36$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), 24h, 200 mg scale reaction, 110 mg was isolated, 36% yield.

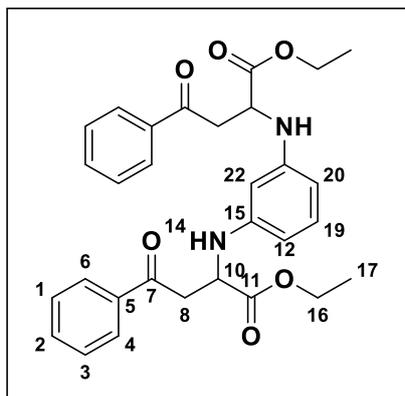
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3369, 2981, 1728, 1681, 1596, 1448, 1208.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 2H, H-4-6), 7.60 – 7.51 (m, 1H, H-2), 7.51 – 7.39 (m, 2H, H-1-3), 6.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-19), 6.11 (dt, $J = 7.9, 2.5$ Hz, 2H, H-12-20), 6.04 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-22), 4.58 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-10), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-16), 3.91 (s, 2H, H-23), 3.64 – 3.44 (dd, $J = 5.3$ Hz, 3.1 Hz, 2H, H-8), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-17).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 197.49 (C-7), 172.94 (C-11), 147.61 (C-15), 147.36 (C-21), 136.48 (C-5), 133.50 (C-2), 130.23 (C-19), 128.69 (C-4-6), 128.16 (C-1-3), 106.17 (C-12), 104.60 (C-20), 100.72 (C-22), 61.52 (C-16), 52.98 (C-10), 40.96 (C-8), 14.12 (C-17).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.1552, found 313.1555

Diethyl 2,2'-(1,3-phenylenebis(azanediy))bis(4-oxo-4-phenylbutanoate) (32'b)



Orange oil, R_f = 0.33 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 24h, 200 mg scale reaction, 88 mg was isolated, 18% yield.

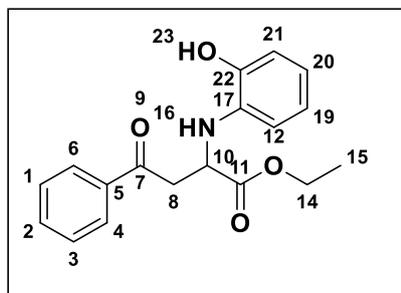
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3384, 2926, 1731, 1682, 1448, 1211.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 2H), 6.04 (dt, J = 4.1, 2.2 Hz, 1H), 4.57 (td, J = 5.2, 2.5 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.55 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 197.5 (C-7), 172.9 (C-11), 147.7 (Cq), 136.6 (Cq), 133.6 (C-Har), 130.4 (C-Har), 128.8 (C-Har), 128.3 (C-Har), 104.5 (C-Har), 99.1 (C-Har), 99.0 (C-Har), 61.6 (C-16), 53.1 (C-10), 41.0 (C-8), 14.2 (C-17).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517.2339, found 517.2346

Ethyl 2-((2-hydroxyphenyl)amino)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32c)



Orange oil, R_f = 0.33 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 48h, 200 mg scale reaction, 188 mg was isolated, 61% yield.

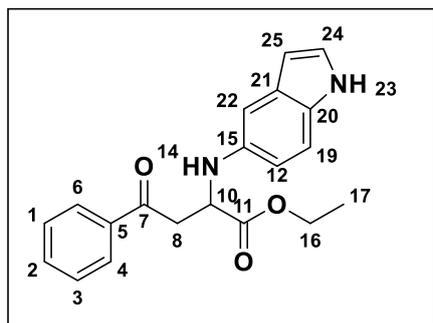
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3383, 2982, 1727, 1679, 1448, 1270.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (dt, J = 7.2, 1.4 Hz, 2H, H-4-6), 7.63 – 7.55 (m, 1H, H-2), 7.46 (ddd, J = 8.3, 6.5, 1.4 Hz, 2H, H-1-3), 6.95 – 6.68 (m, 4H, H-12-19-20-21), 4.48 (t, J = 5.9 Hz,

1H, H-10), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H, H-14), 3.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H, H-8), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 197.84 (C-7), 173.72 (C-11), 147.97 (C-22), 136.30 (C-17), 133.95 (C-5), 133.86 (C-2), 128.83 (C-4-6), 128.34 (C-1-3), 122.45 (C-19), 120.64 (C-20), 118.87 (C-21), 115.83 (C-12), 61.81 (C-14), 55.18 (C-10), 41.36 (C-8), 14.15 (C-15).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.1392, found 314.1406

Ethyl 2-((1H-indol-5-yl)amino)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32d)

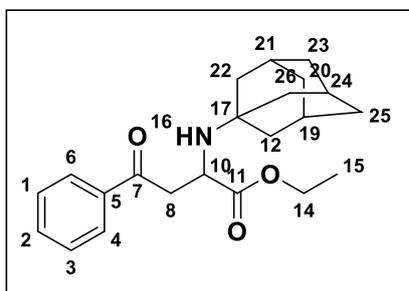
Orange oil, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 72h, 200 mg scale reaction, 300 mg was isolated, 96% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3394, 2981, 1725, 1677, 1627, 1597, 1581, 1512, 1465, 1448, 1368.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H, H-23), 7.99 – 7.89 (m, 2H, H-4-6), 7.61 – 7.51 (m, 1H, H-2), 7.44 (dd, $J = 8.2$, 6.8 Hz, 2H, H-1-3), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-19), 7.08 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-24), 6.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-25), 6.70 (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1H, H-12), 6.39 (ddd, $J = 3.1$, 2.0, 0.9 Hz, 1H, H-22), 4.68 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-10), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-16), 3.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-8), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-17).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 197.83 (C-7), 173.58 (C-11), 140.16 (C-5), 136.59 (C-20), 133.48 (C-2), 130.97 (C-21), 128.70 (C-4-6), 128.18 (C-1-3), 124.88 (C-24), 113.29 (C-19), 112.00 (C-12), 104.48 (C-25), 101.68 (C-22), 61.45 (C-16), 55.20 (C-10), 41.09 (C-8), 14.14 (C-17).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₀H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺ 337.1552, found 337.1556

Ethyl 2-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)amino)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32f)

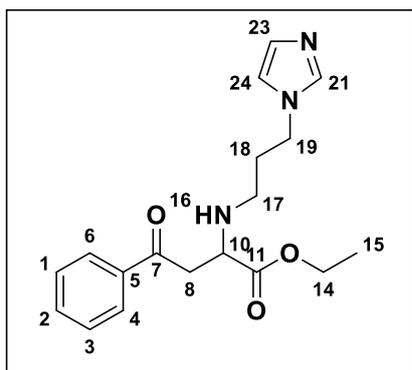
Yellow oil, $R_f = 0.4$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 18h, 200 mg scale reaction, 300 mg was isolated, 86% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2903, 2848, 1731, 1686, 1449, 1209.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.88 – 7.83 (m, 2H, H-4-6), 7.50 – 7.42 (m, 1H, H-2), 7.36 (dd, $J = 8.2$, 6.7 Hz, 2H, H-1-3), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-14), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-10), 3.14 (dd, $J = 6.3$, 4.4 Hz, 2H, H-8), 1.99 – 1.89 (m, 3H, Adamantan), 1.64 – 1.35 (m, 12H, Adamantan), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 197.59 (C-7), 176.30 (C-11), 137.06 (C-5), 133.06 (C-2), 128.53 (C-4-6), 128.20 (C-1-3), 61.02 (C-14), 51.00 (C-17), 50.14 (C-10), 44.58 (C-8), 42.91 (3CH₂-Adamantan), 36.55 (3CH₂-Adamantan), 29.54 (3CH-Adamantan), 14.12 (C-15).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₂H₃₀NO₃ [M+H]⁺ 356.2225, found 356.2209

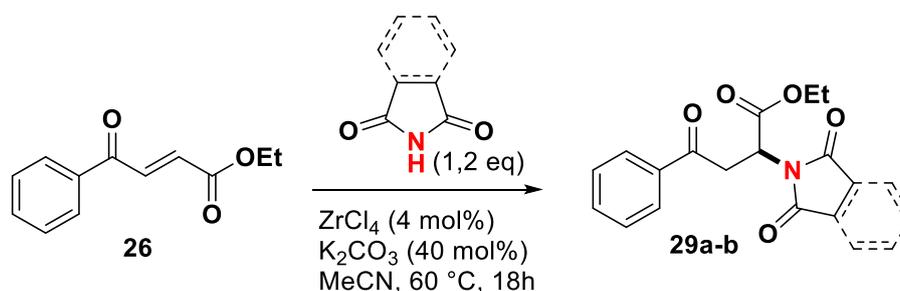
Ethyl 2-((3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)amino)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32h)

Orange oil, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 72h, 200 mg scale reaction, 300 mg was isolated, 93% yield.

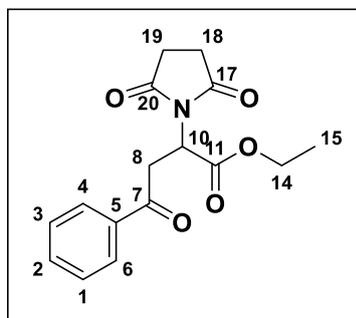
IR (vmax / cm⁻¹): 3316, 2938, 1727, 1682, 1448, 1212.

¹H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8.03 – 7.93 (m, 2H, H-4-6), 7.64 – 7.57 (m, 2H, H-21-2), 7.53 – 7.45 (m, 2H, H-1-3), 7.10 (q, $J = 1.9, 1.4$ Hz, 1H; H-24), 6.95 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-23), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-14), 4.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-17), 3.77 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-10), 3.41 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-8), 2.68 (dt, $J = 11.7, 6.7$ Hz, 1H, H-18), 2.47 (dt, $J = 11.8, 6.7$ Hz, 1H, H-18), 1.89 (dt, $J = 8.0, 6.7$ Hz, 2H, H-19), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-15).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₈H₂₄N₃O₃ [M+H]⁺ 330.1818, found 330.1810

Synthesis of Aza-Michael adducts (29a-b)

To a mixture of Michael acceptor **26** in acetonitrile, the corresponding succinimide (1.2 eq) was added. Then, zirconium chloride (4 mol%) and potassium carbonate (40 mol%) were added. The medium was heated at 60 °C for 18h. The mixture was filtered through celite and purified on flash chromatography to get the corresponding aza-Michael adducts **29a-b**.

Ethyl 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (29a)

White solid, $R_f = 0.35$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 113 °C, 200 mg scale reaction, 265 mg was isolated, 89% yield.

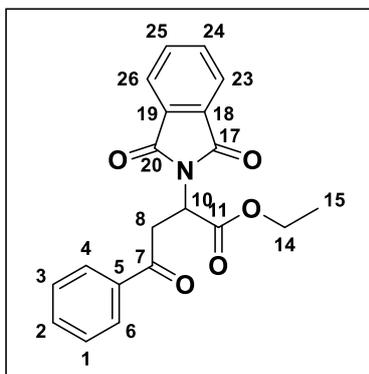
IR (vmax / cm⁻¹): 1778, 1730, 1685, 1673, 1403, 1223, 1779.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.97 – 7.88 (m, 2H, H-4-6), 7.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 7.44 (dd, $J = 8.3, 6.7$ Hz, 2H, H-1-3), 5.49 (dd, $J = 8.2, 5.5$ Hz, 1H, H-10), 4.28 – 4.06 (m, 2H, H-14), 3.94 (dd, $J = 18.0, 5.5$ Hz, 1H, H-8), 3.70 (dd, $J = 18.0, 8.3$ Hz, 1H, H-8), 2.71 (s, 4H, H-18-19), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.89 (C-7), 176.34 (C-17-20), 168.38 (C-11), 136.17 (C-5), 133.60 (C-2), 128.75 (C-4-6), 128.19 (C-1-3), 62.31 (C-14), 48.50 (C-10), 36.97 (C-8), 28.14 (C-18-19), 14.08 (C-15).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.1185, found 304.1180

Ethyl 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (29b)



Yellow solid, R_f = 0.4 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 128 °C, 200 mg scale reaction, 196 mg was isolated, 57% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 1776, 1748, 1685, 1679, 1387, 1276, 1182.

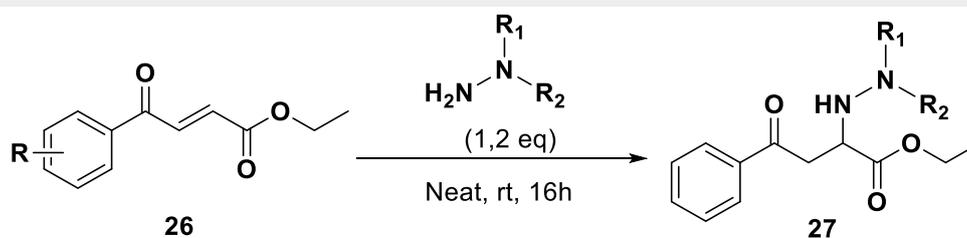
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.99 – 7.90 (m, 2H, H-4-6), 7.82 (dt, J = 7.5, 3.8 Hz, 2H, H-16-23), 7.70 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-24-25), 7.58 – 7.49 (m, 1H, H-2), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-1-3), 5.69 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H, H-10), 4.19 (qt, J = 7.2, 3.6 Hz, 2H, H-14), 4.06 (dd, J = 18.1, 5.5 Hz, 1H, H-8), 3.84 (dd, J = 18.1,

8.2 Hz, 1H, H-8), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 195.85 (C-7), 168.96 (C-11), 167.47 (C-17-20), 136.17 (C-5), 134.25 (C-24-25), 133.55 (C-2), 131.81 (C-18-19), 128.70 (C-4-6), 128.20 (C-1-3), 123.60 (C-23-26), 62.31 (C-14), 47.89 (C-10), 37.89 (C-8), 14.08 (C-15).

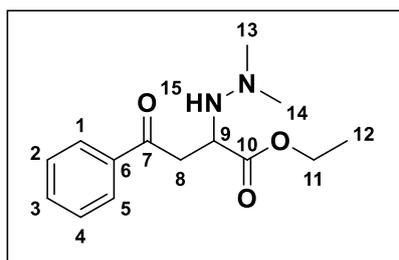
HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352.1185, found 352.1178

Synthesis of Aza-Michael adducts (27a-h)



To the Michael acceptor **26**, the corresponding hydrazine or hydrazide (1.2 eq) was added. The medium was stirred at room temperature for 16h. The mixture was then purified on flash chromatography to get the corresponding aza-Michael adducts **27a-h**.

Ethyl 2-(2,2-dimethylhydrazineyl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (27a)



Orange oil, R_f = 0.23 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), 200 mg scale reaction, 243 mg was isolated, 94% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 2982, 2772, 1733, 1683, 1448, 1287.

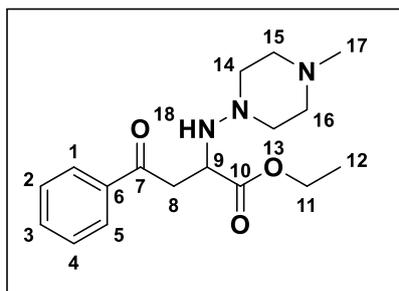
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.89 – 7.82 (m, 2H, H-1-5), 7.49 – 7.40 (m, 1H, H-3), 7.35 (dd, J = 8.3, 6.7 Hz, 2H, H-2-4), 4.21

– 3.97 (m, 3H, H-11-9), 3.39 – 3.16 (m, 2H, H-8), 2.94 (s, 1H, H-15), 2.30 (s, 6H, H-13-14), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-12).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 197.49 (C-7), 173.07 (C-10), 136.94 (C-6), 133.20 (C-3), 128.64 (C-1-5), 128.09 (C-2-4), 61.19 (C-9), 57.70 (C-11), 47.75 (C-13-14), 39.87 (C-8), 14.19 (C-12).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.1552, found 265.1560

Ethyl 2-((4-methylpiperazin-1-yl)amino)-4-oxo-4-phenylbutanoate (27b)



Orange oil, $R_f = 0.23$ eluent (methanol / dichloromethane = 1/9), 200 mg scale reaction, 311 mg was isolated, 99% yield.

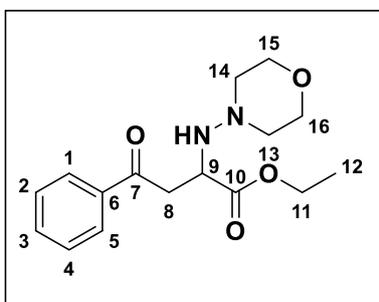
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 2938, 2797, 1732, 1682, 1448, 1284.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.95 – 7.86 (m, 2H, H-1-5), 7.55 – 7.46 (m, 1H, H-3), 7.40 (dd, $J = 8.2, 6.6$ Hz, 2H, H-2-4), 4.25 – 4.19 (m, 1H, H-9), 4.14 (ddt, $J = 10.8, 7.3, 3.5$ Hz, 2H, H-11), 3.27 (dd, $J = 13.7, 6.0$ Hz, 2H, H-8), 2.99 – 2.16 (m, 7H, H-13-14-15-16), 2.11 (m, 4H, H-13'-17), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-12).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 197.12 (C-7), 172.73 (C-10), 136.97 (C-6), 133.05 (C-3), 128.55 (C-1-5), 128.14 (C-2-4), 61.12 (C-11), 57.35 (C-9), 54.7 (C-13-14-15), 55.32 (C-16) 45.62 (C-8), 39.73 (C-17), 14.17 (C-12).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.1974 found 320.1982

Ethyl 2-(morpholinoamino)-4-oxo-4-phenylbutanoate (27c)



Orange oil, $R_f = 0.3$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 200 mg scale reaction, 280 mg was isolated, 93% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 2961, 2856, 1733, 1682, 1449, 1279.

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN): δ 8.03 – 7.94 (m, 2H, H-1-5), 7.66 – 7.55 (m, 1H, H-3), 7.50 (dd, $J = 8.3, 6.7$ Hz, 2H, H-2-4), 4.24 – 4.17 (m, 1H, H-9), 4.17 – 4.09 (q, 2H, H-11), 3.39 (td, $J = 7.0, 6.4, 3.3$ Hz, 4H, H-13-16), 3.29 (dd, $J = 6.1, 4.9$ Hz, 2H, H-8),

2.60 (dt, $J = 9.7, 4.5$ Hz, 2H, H-15), 2.49 (dt, $J = 10.1, 4.6$ Hz, 2H, H-14), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-12).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN): δ 198.27 (C-7), 173.65 (C-10), 138.13 (C-6), 133.96 (C-3), 129.57 (C-1-5), 129.00 (C-2-4), 67.29 (C-15-16), 61.60 (C-11), 58.21 (C-9), 56.99 (C-13-14), 40.73 (C-8), 14.50 (C-12).

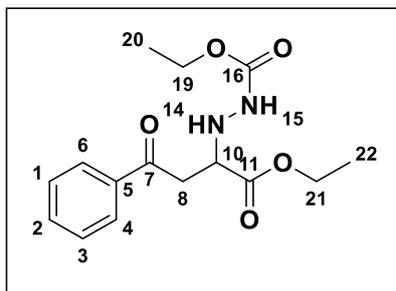
HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.1658, found 307.1657

Ethyl 2-(1-ethoxy-1,4-dioxo-4-phenylbutan-2-yl)hydrazine-1-carboxylate (27f)

Orange oil, $R_f = 0.3$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), 200 mg scale reaction, 271.2 mg was isolated, 90% yield.

IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 3315, 2982, 1721, 1684, 1598, 1449, 1215.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.97 – 7.86 (m, 2H, H-4-6), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-2), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-1-3), 6.82 (s, 1H, H-15), 4.54 (s, 1H, H-14), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-19), 4.13 – 4.01 (m, 3H, H-21-10), 3.54 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H, H-8), 1.20 (dt, $J = 10.3, 7.1$ Hz, 3H, H-22).

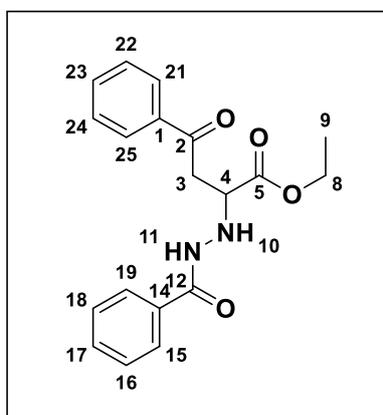


$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 197.09 (C-16), 172.39 (C-11), 157.02 (C-7), 136.09 (C-5), 133.25 (C-2), 128.43 (C-4-6), 127.92 (C-1-3), 61.17 (C-19), 61.13 (C-21), 59.11 (C-10),

39.21 (C-8), 14.30 (C-20), 13.87 (C-22).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.1450, found 309.1442

Ethyl 2-(2-benzoylhydrazineyl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (27h)



Orange oil, $R_f = 0.3$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), 200 mg scale reaction, 300 mg was isolated, 90% yield.

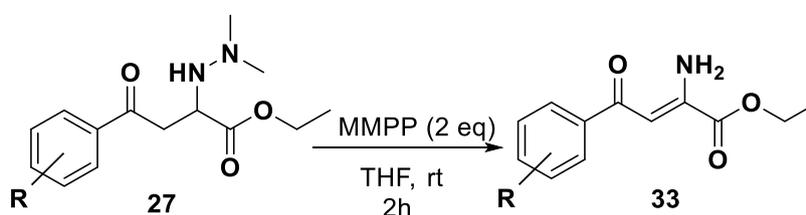
IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 3283, 2982, 1730, 1682, 1646, 1449, 1212.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ 8.68 (s, 1H, H-11), 8.01 – 7.92 (m, 2H, H-19-15), 7.79 – 7.71 (m, 2H, H-18-16), 7.66 – 7.57 (m, 1H, H-17), 7.57 – 7.37 (m, 5H, H-21-25-22-24-23), 5.01 (s, 1H, H-10), 4.23 – 4.06 (m, 3H, H-8-4), 3.69 – 3.36 (m, 2H, H-3), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN) δ 198.34 (C-12), 172.73 (C-2), 167.78 (C-5), 137.49 (C-14), 134.26 (C-17), 133.82 (C-1), 132.58 (C-23), 129.58 (C-15-19), 129.39 (C-21-25), 128.91 (C-16-18), 128.01 (C-22-24), 61.90 (C-8), 59.87 (C-4), 40.15 (C-3), 14.40 (C-9).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.1501, found 341.1488

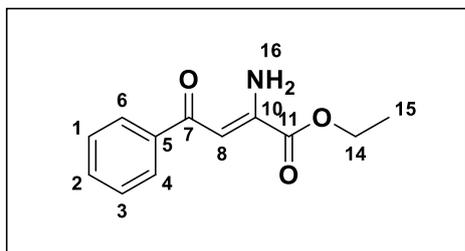
Synthesis of enamide compounds 33a-d



To a solution of the corresponding aza-Michael adduct **27** (1 eq) in THF, magnesium monoperoxyphthalate (2 eq) was added. The medium was stirred at room temperature for 2h. THF was then evaporated, and dichloromethane was added. The mixture was then washed 3 times with a saturated solution of sodium bicarbonate. Organic layers were dried on MgSO_4 ,

and the solvent was evaporated. A purification on flash chromatography was performed to get the corresponding enamide **33**.

Ethyl (Z)-2-amino-4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (**33a**)



Yellow solid, $R_f = 0.23$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 75 °C, 100 mg scale reaction, 64 mg was isolated, 77% yield.

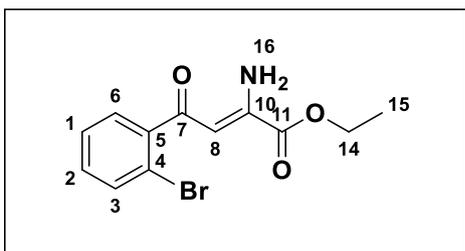
IR (vmax / cm⁻¹): 3438, 3243, 1714, 1622, 1582, 1528, 1281, 1245.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.47 (s, 1H, H-16), 7.95 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2H, H-4-6), 7.55 – 7.40 (m, 3H, H-1-2-3), 6.65 (s, 1H, H-8), 6.06 (s, 1H, H-16), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-14), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 191.87 (C-7), 163.96 (C-11), 147.58 (C-10), 139.35 (C-5), 131.93 (C-2), 128.54 (C-4-6), 127.53 (C-1-3), 93.30 (C-8), 62.80 (C-14), 14.21 (C-15).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₂H₁₃NO₃ [M+H]⁺ 220.0973, found 220.0976

Ethyl (Z)-2-amino-4-(2-bromophenyl)-4-oxobut-2-enoate (**33b**)



Yellow Solid, $R_f = 0.23$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 83 °C, 60 mg scale reaction, 35 mg was isolated, 68% yield.

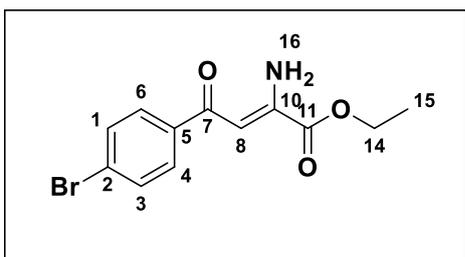
IR (vmax / cm⁻¹): 3474, 3322, 1718, 1624, 1585, 1523, 1250, 1240.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.33 (s, 1H, H-16), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 7.45 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, H-2), 7.35 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H-3), 7.28 – 7.20 (m, 1H, H-1), 6.28 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-8), 6.14 (s, 1H, H-16), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-14), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 194.20 (C-7), 163.69 (C-11), 147.42 (C-10), 142.61 (C-5), 133.64 (C-6), 131.02 (C-3), 129.10 (C-2), 127.41 (C-1), 119.39 (C-4), 97.03 (C-8), 62.94 (C-14), 14.18 (C-15).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₂H₁₂BrNO₃ [M+H]⁺ 298.0078, found 298.0081

Ethyl (Z)-2-amino-4-(4-bromophenyl)-4-oxobut-2-enoate (**33c**)



Yellow Solid, $R_f = 0.23$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 82 °C, 60 mg scale reaction, 31 mg was isolated, 60% yield.

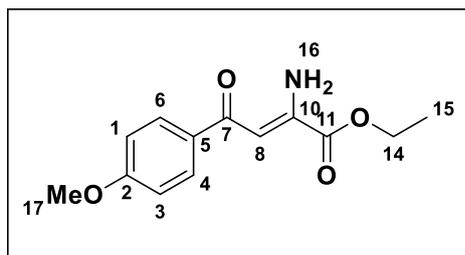
IR (vmax / cm⁻¹): 3413, 3267, 1718, 1626, 1585, 1533, 1276, 1248.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.48 (s, 1H, H-16), 7.85 – 7.77 (m, 2H, H-4-6), 7.61 – 7.54 (m, 2H, H-1-3), 6.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H, H-8), 6.09 (s, 1H, H-16), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-14), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 190.59 (C-7), 163.78 (C-11), 148.00 (C-10), 138.15 (C-5), 131.82 (C-4-6), 129.16 (C-1-3), 126.85 (C-2), 92.88 (C-8), 62.96 (C-14), 14.26 (C-15).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.0078, found 298.0079

Ethyl (Z)-2-amino-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-enoate (33d)



Yellow solid, R_f = 0.23 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), mp = 80 °C, 80 mg scale reaction, 32 mg was isolated, 41% yield.

IR (vmax / cm^{-1}): 3421, 3266, 1717, 1616, 1599, 1579, 1280, 1246.

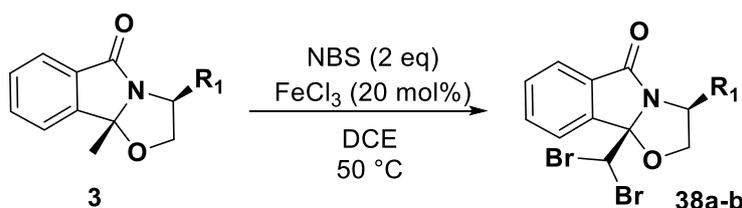
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.38 (s, 1H, H-16), 7.97 – 7.90 (m, 2H, H-4-6), 6.97 – 6.89 (m, 2H, H-1-3), 6.61 (s, 1H, H-8), 5.95 (s, 1H, H-16), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-14), 3.85 (s, 3H, H-17), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 190.70 (C-7), 164.11 (C-11), 162.77 (C-2), 147.07 (C-10), 132.21 (C-5), 129.63 (C-4-6), 113.74 (C-1-3), 93.18 (C-8), 62.70 (C-14), 55.50 (C-17), 14.22 (C-15).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250.1079, found 250.1078

Products of chapter III

Synthesis of dihalogenomethyl- tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxylate (38a-b)

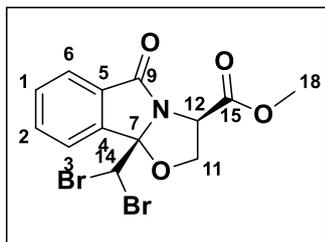


To a solution of oxazolidine **3** (1 eq) in dichloroethane, NBS (2 eq) and FeCl_3 (20 mol%) were added. The reaction mixture was heated at 50 °C for 18h. The mixture was washed 3 times with a saturated solution of sodium bicarbonate. Organic layers were dried on MgSO_4 , and the solvent was evaporated. A purification on flash chromatography was performed to get the corresponding *N,O*-acetals **38a-b** dibrominated.

Methyl (3R,9bS)-9b-(dibromomethyl)-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxylate (38a)

Yellow solid, R_f = 0.45 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 156 °C, 100 mg scale, 131 mg was isolated, 80% yield.

IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 2987, 2902, 1718, 1707, 1613, 1465, 1352, 1322, 1226.



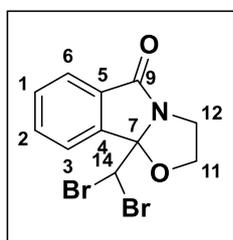
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 7.83 (dd, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H, H-2), 7.70 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 7.62 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, H-1), 6.36 (s, 1H, H-14), 4.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-12), 4.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-11), 3.87 (s, 3H, H-18).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 172.64 (C-15), 171.10 (C-9), 142.87 (C-4), 133.85 (C-6), 132.54 (C-5), 131.53 (C-2), 124.71 (C-3), 124.28 (C-1), 101.85 (C-7), 73.96 (C-11), 56.88 (C-12), 53.37 (C-14), 45.57 (C-18).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.9133 found 403.9140

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.5$ (0.4 g/100 mL, CH_2Cl_2)

9b-(Dibromomethyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (38b)



White solid, $R_f = 0.50$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 154 °C, 100 mg scale, 137 mg was isolated, 75% yield.

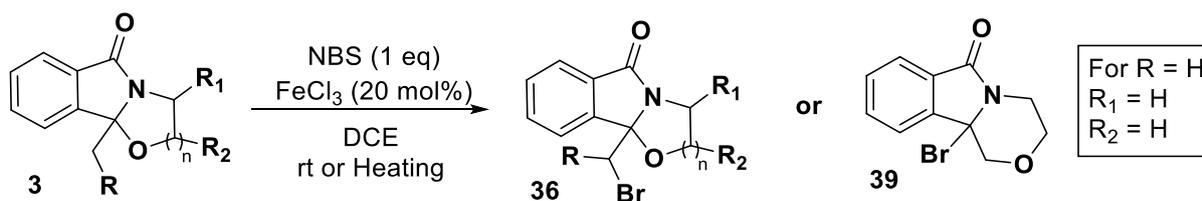
IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 2987, 2902, 1717, 1614, 1466, 1353, 1322, 1227.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 7.85 – 7.78 (m, 1H, H-2), 7.66 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 7.59 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H-1), 5.97 (s, 1H, H-14), 4.45 (td, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H, H-11), 4.27 – 4.18 (m, 1H, H-11), 4.16 – 4.05 (m, 1H, H-12), 3.74 (ddd, $J = 11.1, 8.6, 7.4$ Hz, 1H, H-12).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.49 (C-9), 143.74 (C-4), 133.60 (C-6), 132.94 (C-5), 131.23 (C-2), 124.57 (C-3), 123.38 (C-1), 101.00 (C-7), 71.71 (C-11), 46.53 (C-14), 44.38 (C-12).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.9078 found 345.9083

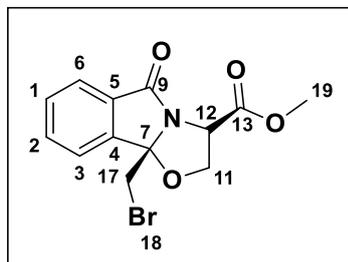
Synthesis of monobromomethyl- tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxylate



To a solution of oxazolidinone **3** (1 eq) in dichloroethane, NBS (1 eq) and FeCl_3 (20 mol%) were added. The reaction mixture was heated or stirred at room temperature. After completion of the reaction as shown on TLC, the mixture was washed 3 times with a saturated solution of sodium bicarbonate. Organic layers were dried on MgSO_4 , and the solvent was evaporated.

A purification on flash chromatography was performed to get the corresponding *N,O*-acetals **36** brominated.

Methyl (3*S*,9*bS*)-9*b*-(bromomethyl)-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahydrooxazolo[2,3-*a*]isoindole-3-carboxylate (36a)



rt for 3h, white solid, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 140 °C, 200 mg scale, 224 mg was isolated, 85% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2983, 1749, 1720, 1613, 1467, 1439, 1350, 1342, 1316, 1298, 1251, 1221.

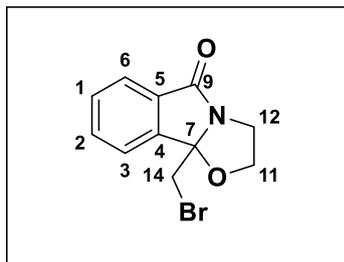
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 7.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 7.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 7.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 4.92 – 4.84 (m, 1H, H-12), 4.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-11), 3.94 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-17), 3.85 (s, 4H, H-17-19).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.04 (C-13), 170.96 (C-9), 144.25 (C-4), 133.91 (C-6), 131.62 (C-5), 131.12 (C-2), 124.80 (C-1), 123.05 (C-3), 100.03 (C-7), 73.13 (C-11), 56.55 (C-12), 53.16 (C-20), 32.40 (C-17).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₃H₁₂BrNO₄ [M+H]⁺ 326.0027 found 326.0016

[α]_D²⁵ = -207.8 (0.35 g/100 mL, CH₂Cl₂)

9*b*-(Bromomethyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-*a*]isoindol-5(9*bH*)-one (36*b*)



50 °C for 3h, white solid, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 117 °C, 200 mg scale, 241 mg was isolated, (85% yield with 3 eq of acetamide added to the reaction).

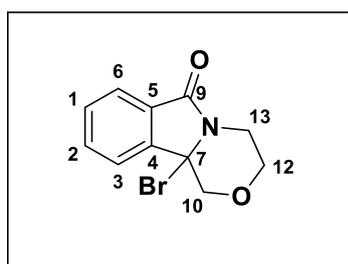
IR (vmax / cm⁻¹): 2987, 1717, 1614, 1466, 1353, 1322, 1227.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (dt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H-6), 7.67 – 7.62 (m, 2H, H-1-3), 7.56 (ddt, $J = 9.1, 7.6, 4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.34 (td, $J = 7.7, 3.1$ Hz, 1H, H-11), 4.21 (ddd, $J = 11.2, 7.2, 3.1$ Hz, 1H, H-11), 4.11 – 4.00 (m, 1H, H-11), 3.78 (s, 2H, H-14), 3.58 (ddd, $J = 11.3, 8.4, 7.4$ Hz, 1H, H-12).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.58 (C-9), 144.80 (C-4), 133.56 (C-6), 132.32 (C-5), 130.90 (C-2), 124.57 (C-3), 122.79 (C-1), 98.65 (C-7), 70.64 (C-11), 43.39 (C-12), 34.00 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₁H₁₀BrNO₂ [M+H]⁺ 267.9973 found 267.9973

10*b*-Bromo-1,3,4,10*b*-tetrahydro-6*H*-[1,4]oxazino[3,4-*a*]isoindol-6-one (39*a*)



rt for 18h, white solid, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 220 °C, 200 mg scale, 198 mg was isolated, 70% yield.

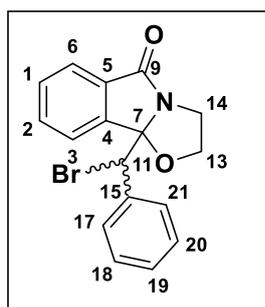
IR (vmax / cm⁻¹): 2898, 1702, 1611, 1465, 1444, 1362, 1323, 1243, 1221.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 7.66 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H, H-2), 7.58 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H-3), 7.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-1), 4.68 – 4.53 (m, 1H, H-12), 3.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 3.82 – 3.73 (m, 1H, H-12), 3.71 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 3.10 – 3.00 (m, 1H, H-13), 2.98 – 2.87 (m, 1H, H-13).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.45 (C-9), 141.08 (C-4), 132.82 (C-6), 132.62 (C-5), 130.65 (C-2), 123.97 (C-3), 121.65 (C-1), 94.21 (C-4), 60.79 (C-10), 38.01 (C-12), 32.01 (C-13).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.9973 found 267.9982

9b-(Bromo(phenyl)methyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (36c)



rt for 6h, white solid, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 145 °C, 200 mg scale, 247 mg was isolated, 68% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 2900, 1705, 1611, 1594, 1492, 1454, 1463, 1395, 1363, 1325, 1307, 1233, 1213.

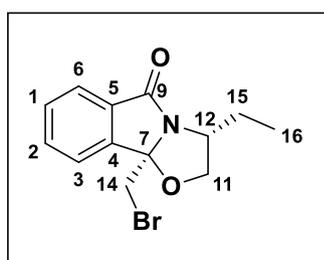
Mixture of two inseparable diastereoisomers dia 1 et dia 2, ratio 50/50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6, dia 1), 7.78 – 7.73 (m, 1H, H-6, dia 2), 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-2, dia 1), 7.60 – 7.56 (m, 2H, H-3, dia 1 + dia 2), 7.55 (m, 4H, Har), 7.48 – 7.43 (m, 2H, Har), 7.42 – 7.37 (m, 2H, Har), 7.33 (p, $J = 2.7$ Hz, 3H, Har), 7.24 – 7.18 (m, 2H, Har), 5.34 (s, 1H, H-11, dia 1), 5.33 (s, 1H, H-11, dia 2), 4.35 (td, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H, H-13, dia 1), 4.13 – 3.90 (m, 5H, H-13-14, dia 1 + dia 2), 3.30 – 3.12 (m, 2H, H-13-14, dia 1 + dia 2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.26 (C-9, dia 1), 173.76 (C-9, dia 2), 146.11 (C-4, dia 1 + dia 2), 136.97 (C-5, dia 2), 136.77 (C-5, dia 1), 133.15 (C-6, dia 1), 133.07 (C-6, dia 2), 132.47 (C-15, dia 1), 132.21 (C-15, dia 2), 130.56 (C-2, dia 1), 130.48 (C-2, dia 2), 129.99 (C-17-21, dia 1), 129.48 (C-17-21, dia 2), 129.12 (C-19, dia 1), 128.89 (C-19, dia 2), 128.27 (C-18-20, dia 1), 128.13 (C-18-20, dia 2), 124.32 (C-3, dia 2), 124.26 (C-3, dia 1), 123.94 (C-1, dia 2), 123.49 (C-1, dia 1), 102.04 (C-7, dia 1), 101.40 (C-7, dia 2), 71.12 (C-13, dia 2), 70.90 (C-13, dia 1), 58.10 (C-11, dia 2), 56.60 (C-11, dia 1), 44.91 (C-14, dia 2), 44.78 (C-14, dia 1).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.0286 found 344.0284

(3R,9bR)-9b-(Bromomethyl)-3-ethyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (36d)



70 °C for 30h, colorless oil, $R_f = 0.50$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 200 mg scale, 210 mg was isolated, 77% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 2966, 1710, 1614, 1466, 1425, 1355, 1302, 1276, 1221.

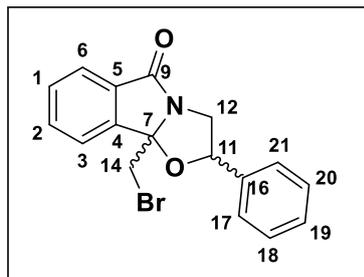
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H, H-6), 7.64 (ddd, $J = 8.5, 7.1, 3.6$ Hz, 2H, H-2-3), 7.55 (qd, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 1H, H-1), 4.46 (dd, $J = 8.3, 7.0$ Hz, 1H, H-11), 4.18 – 4.00 (m, 2H, H-11-12), 3.90 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H,

H-14), 3.69 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-14), 1.74 (ddt, $J = 20.9, 13.6, 6.3$ Hz, 2H, H-15), 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-16).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173.94 (C-9), 144.27 (C-4), 133.31 (C-6), 132.72 (C-5), 130.83 (C-2), 124.38 (C-3), 122.57 (C-1), 99.15 (C-7), 75.89 (C-11), 57.64 (C-12), 33.00 (C-14), 28.71 (C-15), 11.36 (C-16).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -379.4$ (0.2 g/100 mL, CH_2Cl_2)

9b-(Bromomethyl)-2-phenyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (36e)



70 °C for 8h, colorless oil, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 200 mg scale, 171 mg was isolated, 66% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 2962, 1710, 1611, 1495, 1456, 1466, 1355, 1328, 1304, 1248, 1210.

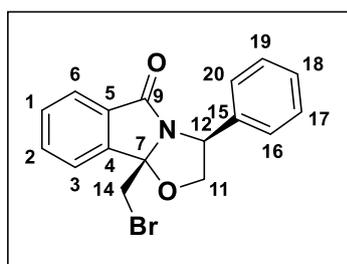
Mixture of two inseparable diastereoisomers dia 1 et dia 2, ratio 50/50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90 – 7.78 (m, 2H, H-6, dia 1 + dia 2), 7.76 – 7.71 (m, 1H, H-2, dia 1), 7.71 – 7.53 (m, 5H, Har, dia 1 + dia 2), 7.50 – 7.30 (m, 6H, Har, dia 1 + dia 2), 7.18 (dp, $J = 5.9, 2.1$ Hz, 2H, Har, dia 1 + dia 2), 7.02 – 6.92 (m, 2H, Har, dia 1 + dia 2), 5.68 (dd, $J = 7.6, 4.4$ Hz, 1H, H-11, dia 1), 4.92 (dd, $J = 9.9, 5.5$ Hz, 1H, H-11, dia 2), 4.52 (dd, $J = 12.0, 5.6$ Hz, 1H, H-12, dia 2), 4.14 – 3.99 (m, 2H, H-12, dia 1), 3.98 – 3.81 (m, 4H, H-14, dia 1 + dia 2), 3.45 (dd, $J = 12.0, 9.9$ Hz, 1H, H-12, dia 2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173.75 (C-9, dia 1), 172.69 (C-9, dia 2), 145.48 (C-4, dia 1), 144.27 (C-4, dia 2), 140.15 (C-5, dia 2), 137.27 (C-5, dia 1), 133.80 (C-6, dia 1), 133.45 (C-6, dia 2), 132.20 (C-16, dia 2), 132.11 (C-16, dia 1), 130.91 (C-2, dia 2), 130.82 (C-2, dia 1), 128.82 (C-17-21, dia 1), 128.79 (C-17-21, dia 2), 128.68 (C-19, dia 1), 128.25 (C-19, dia 2), 126.35 (C-18-20, dia 1), 125.56 (C-18-20, dia 2), 124.63 (C-3, dia 2), 124.49 (C-3, dia 1), 122.88 (C-1, dia 1), 122.82 (C-1, dia 2), 99.68 (C-7, dia 2), 98.49 (C-7, dia 1), 84.88 (C-11, dia 2), 82.96 (C-11, dia 1), 51.86 (C-12, dia 1), 50.12 (C-12, dia 2), 35.11 (C-14, dia 1), 33.43 (C-14, dia 2).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.0286 found 344.0278

(3S,9bS)-9b-(Bromomethyl)-3-phenyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (36f)



70 °C for 10h, white solid, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 158 °C, 200 mg scale, 169 mg was isolated, 65% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 2897, 1718, 1661, 1483, 1494, 1466, 1423, 1384, 1355, 1321, 1227.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H, H-6), 7.73 – 7.67 (m, 2H, H-2-3), 7.62 (qd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 1H, H-1), 7.48 – 7.38 (m, 4H, H-16-17-19-

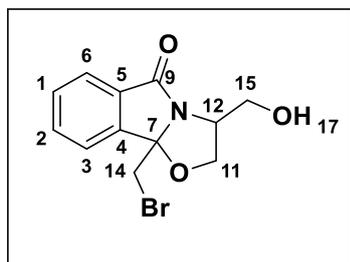
20), 7.37 – 7.30 (m, 1H, H-18), 5.44 (dd, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1H, H-11), 4.83 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-12), 4.43 (dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 1H, H-11), 3.83 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-14), 3.56 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-14).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.11 (C-9), 144.22 (C-4), 139.76 (C-15), 133.62 (C-6), 132.51 (C-5), 131.03 (C-2), 129.05 (C-16-20), 127.91 (C-3), 125.55 (C-17-19), 124.63 (C-1), 122.71 (C-18), 99.74 (C-7), 76.82 (C-11), 58.39 (C-12), 32.31 (C-14).

HRMS (ESI⁺): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.0286 found 344.0290

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.5$ (0.4 g/100 mL, CH_2Cl_2)

9b-(Bromomethyl)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (36g)



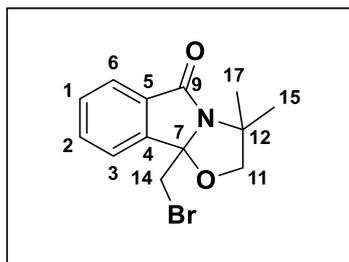
rt for 8h, colorless oil, $R_f = 0.40$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 200 mg scale, 101 mg was isolated, 36% yield.

IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 3480, 2949, 1700, 1613, 1467, 1356, 1321, 1300, 1235.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, H-6), 7.68 – 7.62 (m, 2H, H-2-3), 7.61 – 7.52 (m, 1H, H-1), 4.53 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-11), 4.39 – 4.31 (m, 1H, H-11), 4.28 (dd, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H, H-12), 4.01 (dd, $J = 11.7, 3.9$ Hz, 1H, H-15), 3.94 (s, 2H, H-14), 3.74 (dd, $J = 11.8, 3.9$ Hz, 1H, H-15), 2.44 (s, 1H, H-17).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.89 (C-9), 144.41 (C-4), 133.72 (C-6), 132.44 (C-5), 130.99 (C-2), 124.62 (C-3), 122.71 (C-1), 99.50 (C-7), 72.14 (C-11), 62.70 (C-15), 57.99 (C-12), 32.81 (C-14).

9b-(Bromomethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (36h)



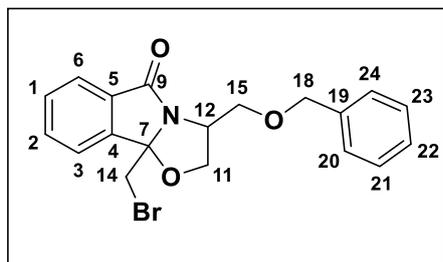
70 °C for 48h, white solid, $R_f = 0.57$ eluent (Ethyl acetate / Cyclohexane = 1/9), mp = 130 °C, 200 mg scale, 147 mg was isolated, 54% yield.

IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 2969, 2889, 1695, 1612, 1466, 1360, 1343, 1325, 1325, 1306, 1266, 1230.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.79 – 7.67 (m, 2H, H-6-2), 7.64 – 7.47 (m, 2H, H-3-1), 4.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-11), 4.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-11), 3.96 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-14), 3.61 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-14), 1.58 (s, 6H, H-15-17).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.60 (C-9), 144.24 (C-4), 134.38 (C-5), 132.83 (C-6), 130.69 (C-2), 124.10 (C-3), 122.67 (C-1), 99.92 (C-7), 83.93 (C-11), 60.18 (C-12), 33.94 (C-14), 28.00 (C-15), 24.43 (C-17).

3-((Benzyloxy)methyl)-9b-(bromomethyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (36i)



rt for 10h, yellow oil, $R_f = 0.40$ eluent (ethyl acetate / Cyclohexane = 1/9), 200 mg scale, 73 mg was isolated, 29% yield.

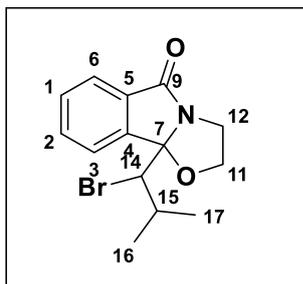
IR (vmax / cm⁻¹): 2863, 1713, 1613, 1467, 1454, 1354, 1322, 1297, 1246, 1218.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H, H-6), 7.71 – 7.60 (m, 2H, H-2-3), 7.56 (td, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H, H-1), 7.26 (m, 5H, H-24-20-21-22-23), 4.72 – 4.54 (m, 2H, H-18), 4.50 – 4.33 (m, 3H, H-11-12), 3.94 (dd, $J = 1.3$ Hz, 2H, H-14), 3.88 – 3.77 (dd, $J = 10.1, 4.1$ Hz, 1H, H-15), 3.72 (dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 1H, H-15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.30 (C-9), 144.63 (C-4), 137.71 (C-19), 133.49 (C-6), 132.50 (C-5), 130.87 (C-2), 128.65 (C-20-24), 128.06 (C-22), 128.00 (C-21-23), 124.52 (C-3), 122.77 (C-1), 99.43 (C-7), 73.93 (C-11), 72.53 (C-18), 70.19 (C-15), 55.62 (C-12), 32.78 (C-14).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₉H₁₈BrNO₃ [M+H]⁺ 388.0548 found 388.0552

9b-(1-Bromo-2-methylpropyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (36j)



First diastereoisomer

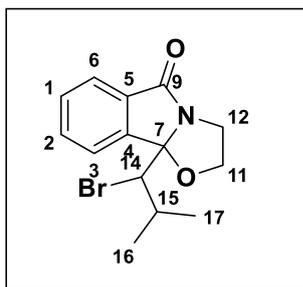
rt for 10h, white solid, $R_f = 0.60$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 125 °C, 50 mg scale, 27 mg was isolated, 40% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2969, 1718, 1608, 1465, 1390, 1371, 1344, 1319, 1275, 1237, 1202.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81 – 7.74 (m, 1H, H-6), 7.67 – 7.59 (m, 1H, H-2), 7.58 – 7.49 (m, 2H, H-3-1), 4.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-14), 4.39 (td, $J = 7.2, 2.2$ Hz, 1H, H-11), 4.17 (ddd, $J = 10.8, 6.6, 2.2$ Hz, 1H, H-11), 3.97 – 3.73 (m, 2H, H-12), 1.44 (pd, $J = 6.5, 2.1$ Hz, 1H, H-15), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-16), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-17).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.28 (C-9), 146.63 (C-4), 133.63 (C-6), 132.00 (C-5), 130.67 (C-2), 124.77 (C-3), 122.55 (C-1), 101.81 (C-7), 70.47 (C-11), 68.07 (C-14), 45.70 (C-12), 30.53 (C-15), 23.41 (C-16), 18.30 (C-17).

[α]_D²⁵ = -90.7 (0.7 g/100 mL, CH₂Cl₂)

9b-(1-Bromo-2-methylpropyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (36j)**Second diastereoisomer**

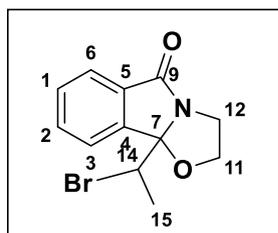
rt for 10h, white solid, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 127 °C, 50 mg scale, 20 mg was isolated, 30% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2938, 1708, 1611, 1461, 1390, 1373, 1365, 1321, 1270, 1239, 1219.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (dd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.80 – 7.73 (m, 1H, H-2), 7.57 (dtd, $J = 16.3, 7.4, 1.4$ Hz, 2H, H-3-1), 4.35 – 4.27 (m, 2H, H-14-11), 4.15 (ddd, $J = 10.3, 7.3, 3.0$ Hz, 1H, H-11), 4.06 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-12), 2.05 (pd, $J = 6.6, 2.3$ Hz, 1H, H-15), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-16), 0.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-17).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.76 (C-9), 145.62 (C-4), 133.09 (C-6), 132.44 (C-5), 130.72 (C-2), 125.20 (C-3), 124.41 (C-2), 100.60 (C-7), 69.82 (C-11), 65.68 (C-14), 43.44 (C-12), 29.45 (C-15), 23.37 (C-16), 18.87 (C-17).

$[\alpha]_D^{25} = -104.4$ (0.6 g/100 mL, CH₂Cl₂)

9b-(1-Bromoethyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (36k)**First diastereoisomer**

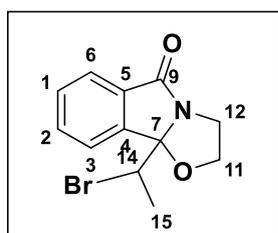
rt for 8h, white solid, $R_f = 0.58$ eluent (Ethyl acetate / Cyclohexane = 1/9), mp = 120 °C, 50 mg scale, 27 mg was isolated, 39% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2990, 1710, 1608, 1464, 1443, 1344, 1314, 1282, 1239, 1210.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6), 7.59 (dq, $J = 13.9, 7.5, 7.0, 1.4$ Hz, 3H, H-3-2-1), 4.59 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-14), 4.39 (td, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 1H, H-11), 4.19 (ddd, $J = 11.1, 7.1, 2.4$ Hz, 1H, H-11), 3.99 (dt, $J = 9.4, 7.4$ Hz, 1H, H-12), 3.75 (ddd, $J = 11.1, 9.2, 7.4$ Hz, 1H, H-12), 1.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.18 (C-6), 145.39 (C-4), 133.57 (C-6), 132.56 (C-5), 130.74 (C-2), 124.69 (C-3), 122.66 (C-1), 101.70 (C-7), 70.89 (C-11), 52.06 (C-14), 44.96 (C-12), 21.22 (C-15).

$[\alpha]_D^{25} = +90.75$ (0.1 g/100 mL, CH₂Cl₂)

9b-(1-Bromoethyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (36k)**Second diastereoisomer**

rt for 8h, white solid, $R_f = 0.54$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), mp = 122 °C, 50 mg scale, 20 mg was isolated, 29% yield.

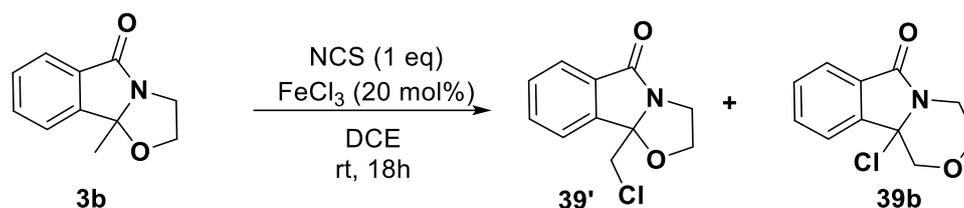
IR (vmax / cm⁻¹): 2923, 1700, 1611, 1467, 1451, 1359, 1313, 1293, 1244, 1218, 1202.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2), 7.64 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 7.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-1), 4.46 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-14), 4.33 (td, $J = 7.7, 3.1$ Hz, 1H, H-11), 4.18 (ddd, $J = 10.5, 7.1, 3.1$ Hz, 1H, H-11), 4.08 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-12), 3.45 (dt, $J = 11.0, 7.7$ Hz, 1H, H-12), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-15).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.01 (C-9), 144.57 (C-4), 133.40 (C-6), 132.76 (C-5), 130.78 (C-2), 124.45 (C-3), 124.05 (C-1), 70.24 (C-11), 50.10 (C-14), 43.81 (C-12), 21.26 (C-15).

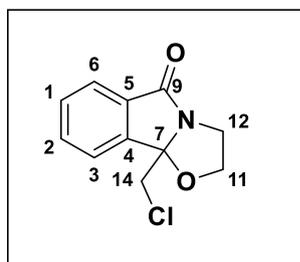
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -108.6$ (0.35 g/100 mL, CH_2Cl_2)

Synthesis of monochloromethyl-tetrahydrooxazolo[2,3-a]isoindole-3-carboxylate



To a solution of oxazolidinone **3b** (1 eq) in dichloroethane, N-chlorosuccinimide (1 eq) and iron chloride (20 mol%) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18h. The mixture was washed 3 times with a saturated solution of sodium bicarbonate. Organic layers were dried on MgSO_4 , and the solvent was evaporated. A purification on flash chromatography was performed to get the corresponding *N,O*-acetals chlorinated **39'** and **39b**.

9b-(Chloromethyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-one (39')



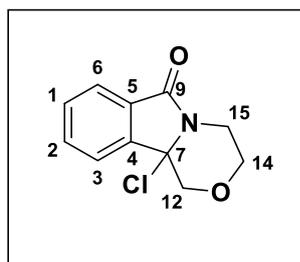
rt for 24h, yellow oil, $R_f = 0.55$ eluent (Ethyl acetate / Cyclohexane = 1/9), 70 mg scale, 17 mg was isolated, 20% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 7.64 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H, H-2-3), 7.61 – 7.53 (m, 1H, H-1), 4.34 (td, $J = 7.6, 3.1$ Hz, 1H, H-11), 4.22 (ddd, $J = 11.3, 7.2, 3.1$ Hz, 1H, H-11), 4.12 – 4.02 (m, 1H, H-12), 3.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, H-14), 3.57 (ddd, $J = 11.2, 8.4, 7.4$

Hz, 1H, H-12).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.66 (C-9), 144.56 (C-4), 133.60 (C-6), 132.35 (C-5), 130.93 (C-2), 124.62 (C-3), 122.92 (C-1), 99.01 (C-4), 70.69 (C-11), 46.39 (C-12), 43.52 (C-14).

10b-Chloro-1,3,4,10b-tetrahydro-6H-[1,4]oxazino[3,4-a]isoindol-6-one (39b)



rt for 24h, yellow oil, $R_f = 0.45$ eluent (Ethyl acetate / Cyclohexane = 1/9), 70 mg scale, 52 mg was isolated, 60% yield.

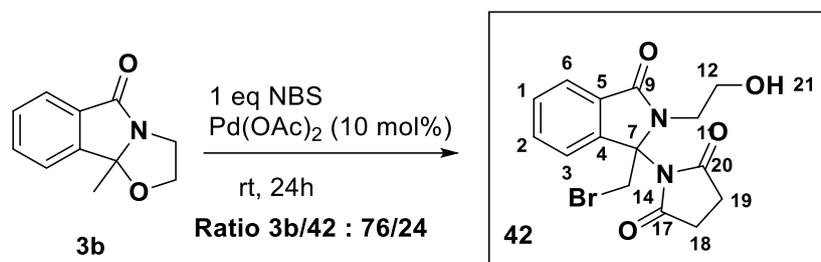
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 7.70 – 7.62 (m, 1H, H-3), 7.58 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 7.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-1), 4.69 – 4.50 (m, 1H, H-14), 4.03 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-12), 3.86

(d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-12), 3.77 (ddd, $J = 13.2, 9.6, 2.8$ Hz, 1H, H-14), 3.07 (td, $J = 9.5, 8.3, 5.1$ Hz, 1H, H-15), 2.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.52 (C-9), 140.77 (C-4), 132.82 (C-6), 132.65 (C-5), 130.67 (C-2), 124.03 (C-3), 121.81 (C-1), 94.69 (C-7), 60.21 (C-14), 43.92 (C-12), 38.04 (C-15).

Additional experiments to understand the mechanism

1-(1-(Bromomethyl)-2-(2-hydroxyethyl)-3-oxoisindolin-1-yl)pyrrolidine-2,5-dione (42)



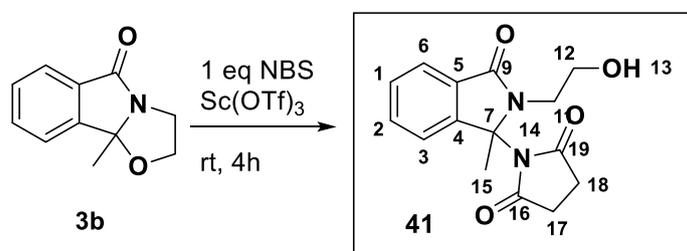
To a solution of oxazolidinone **3b** (1 eq) in dichloroethane, NBS (1 eq) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24h. The mixture was washed 3 times with a saturated solution of sodium bicarbonate. Organic layers were dried on MgSO_4 , and the solvent was evaporated. A purification on flash chromatography was performed to get the product **42** as yellow oil.

$R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 50 mg scale, 10 mg was isolated, 10% yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.82 – 7.75 (m, 1H, H-6), 7.54 (qd, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 2H, H-2-3), 7.49 – 7.41 (m, 1H, H-1), 4.64 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-14), 4.42 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-14), 3.96 – 3.86 (m, 1H, H-12), 3.81 (dd, $J = 3.9, 2.4$ Hz, 1H, H-12), 3.78 – 3.67 (m, 1H, H-11), 3.38 (ddd, $J = 13.5, 9.3, 2.4$ Hz, 1H, H-11), 2.97 (s, 1H, H-21), 2.61 (s, 4H, H-18-19).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 177.36 (C-18-19), 168.99 (C-9), 143.99 (C-4), 132.30 (C-6), 131.98 (C-5), 129.80 (C-2), 123.39 (C-3), 121.11 (C-1), 78.75 (C-7), 60.74 (C-12), 43.18 (C-11), 34.81 (C-14), 28.61 (C-18-19).

Synthesis of 1-(2-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-oxoisindolin-1-yl)pyrrolidine-2,5-dione (41)



To a solution of oxazolidinone **3b** (1 eq) in dichloroethane, NBS (1 eq) and $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10 mol%) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4h. The mixture was washed 3 times with a saturated solution of sodium bicarbonate. Organic layers were dried

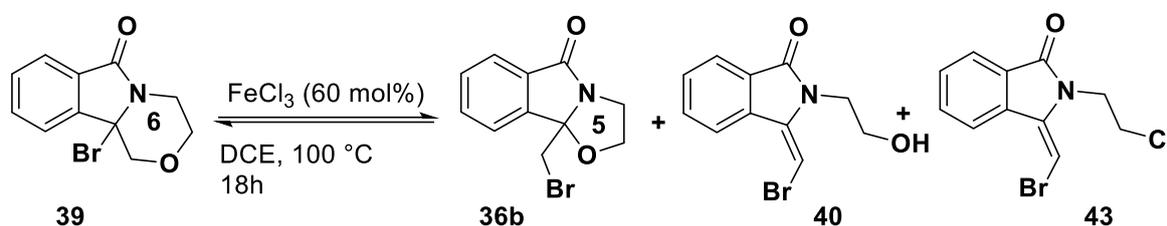
on MgSO_4 , and the solvent was evaporated. A purification on flash chromatography was performed to get the product **41** as yellow oil.

$R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 50 mg scale, 38 mg was isolated, 50% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.90 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 2H), 4.53 (ddd, $J = 14.8, 13.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.69 (ddd, $J = 13.0, 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 14.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 9.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

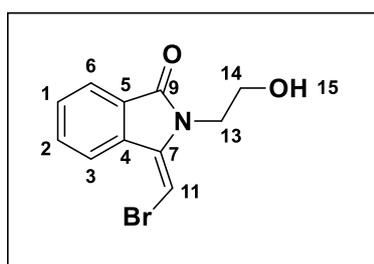
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 177.82 (C-26-19), 167.75 (C-9), 144.50 (C-4), 132.33 (C-6), 131.30 (C-5), 129.69 (C-2), 123.71 (C-3), 121.78 (C-1), 92.58 (C-7), 58.90 (C-12), 37.78 (C-11), 29.62 (C-17-19), 23.08 (C-15).

Synthesis of (E)-3-(bromomethylene) isoindolinone **40** and **43**



To a solution of oxazolidine **39** (1 eq) in dichloroethane, 60 mol% of FeCl_3 were added. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 18h. The mixture was washed 3 times with a saturated solution of sodium bicarbonate. Organic layers were dried on MgSO_4 , and the solvent was evaporated. A purification on flash chromatography was performed to get the products **36b**, **40** and **40'**.

(E)-3-(Bromomethylene)-2-(2-hydroxyethyl)isoindolin-1-one (**40**)



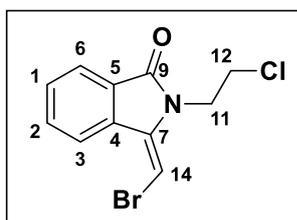
Yellow oil, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 50 mg scale, 11 mg was isolated, 15% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3377, 2926, 1700, 1614, 1469, 1391, 1360, 1301, 1247.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6), 7.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2), 7.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-3), 7.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-1), 6.35 (s, 1H, H-11), 3.93 (dd, $J = 10.6, 4.3$ Hz, 4H, H-13-14), 2.00 (s, 1H, H-15).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN): δ 166.77 (C-9), 138.80 (C-4), 135.77 (C-5), 133.26 (C-6), 131.42 (C-7), 131.09 (C-2), 125.19 (C-3), 123.95 (C-1), 88.77 (C-11), 60.31 (C-14), 42.98 (C-13).

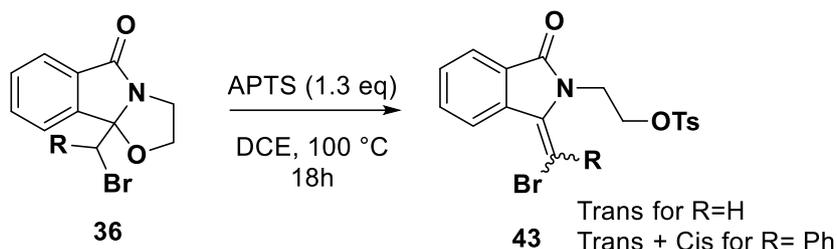
HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.9973 found 267.9989

(E)-3-(Bromomethylene)-2-(2-chloroethyl)isoindolin-1-one (40')

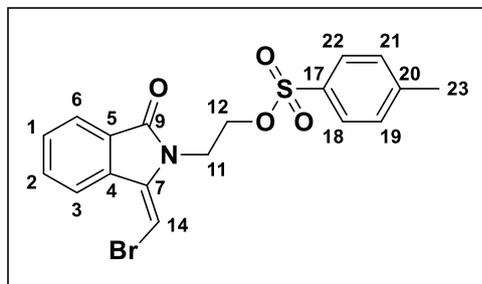
Yellow oil, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 1/9), 50 mg scale, 8 mg was isolated, 10% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.86 – 7.80 (m, 1H, H-6), 7.61 – 7.48 (m, 3H, H-1-2-3), 4.46 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-11), 3.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-12).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.9634 found 285.9647

Synthesis of 3-oxoisoindolin-2-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate

To a solution of compound **36** in dichloroethane, 1.3 eq of APTS was added. The mixture was heated at 100 °C for 18h. The solvent was evaporated. A purification on flash chromatography was performed to get the corresponding compounds **43b-c**.

(E)-2-(1-(Bromomethylene)-3-oxoisoindolin-2-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (43b)

Yellow solid, mp = 115 °C, $R_f = 0.40$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 200 mg scale, 208 mg was isolated, 66% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3094, 2960, 1712, 1626, 1596, 1493, 1473, 1386, 1353, 1331, 1304, 1249.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): δ 8.49 – 8.43 (m, 1H, H-6), 7.70 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H, H-2-3), 7.64 – 7.60 (m, 1H, H-1), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-18-22) 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-19-21), 6.21 (s, 1H, H-14), 4.26 (t, $J = 5.5$, 2H, H-12), 3.94 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H-11), 2.19 (s, 3H, H-23)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN): δ 166.34 (C-9), 146.18 (C-17-4), 137.75 (C-7), 135.57 (C-5), 133.44 (C-6), 132.91 (C-20), 131.18 (C-2), 130.64 (C-18-22), 128.36 (C-19-21), 125.20 (C-3), 124.04 (C-1), 88.56 (C-14), 68.48 (C-12), 39.02 (C-11), 21.71 (C-23).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.0061 found 422.0060

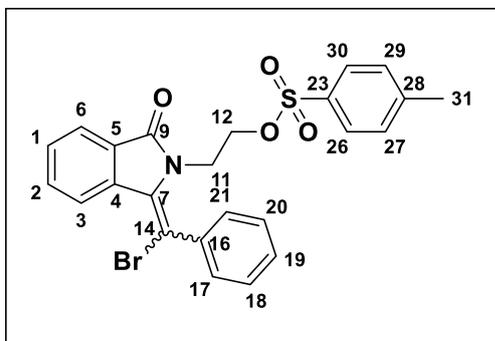
2-(1-(Bromo(phenyl)methylene)-3-oxoisoindolin-2-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (43c)

Yellow solid, mp = 130 °C, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 200 mg scale, 186 mg was isolated, 50% yield.

IR (ν_{\max} / cm^{-1}): 3341, 2952, 1712, 1619, 1594, 1472, 1435, 1350, 1336, 1294, 1258.

Mixture of two inseparable diastereoisomers, Ratio *Cis* / *Trans*: 68 / 32

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) *Cis*: δ 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-26-30), 7.51 – 7.45 (m, 5H, Har), 7.38 (dt, J = 11.3, 6.9 Hz, 6H, Har), 4.70 (t, J = 5.9 Hz, 2H, H-12), 4.43 (t, J = 5.9 Hz, 2H, H-11), 2.34

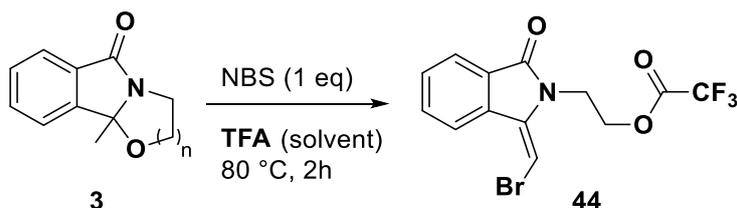


(s, 3H, H-32). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) *Trans*: δ 8.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-ar), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Har), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Har), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Har), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Har), 7.13 – 7.04 (m, 4H, Har), 5.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 3.79 (t, J = 5.4 Hz, 2H, H-12), 3.50 (t, J = 5.5 Hz, 2H, H-11), 2.32 (s, 3H, H-31).

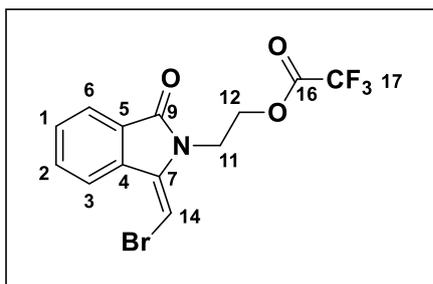
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) *Cis* + *Trans*: δ 168.82 (C-9, *Cis*), 168.05 (C-9, *Trans*), 144.85 (C-23, *Cis*), 144.75 (C-23, *Trans*), 140.59 (C-4, *Cis*), 139.80 (C-4, *Trans*), 137.21 (C-5, *Cis*), 137.11 (C-5, *Trans*), 134.64 (C-7, *Cis* + *Trans*), 133.51 (C-28, *Trans*), 132.83 (C-28, *Cis*), 132.60 (C-6, *Trans*), 132.31 (C-6, *Cis*), 130.08 (C-3-2, *Trans*), 129.99 (C-3-2, *Cis*), 129.87 (C-17-21, *Trans*), 129.85 (C-17-21, *Cis*), 129.80 (C-26-30, *Trans*), 129.57 (C-26-30, *Cis*), 129.35 (C-16, *Trans*), 129.12 (C-18, *Trans* + *Cis*), 129.03 (C-20, *Trans* + *Cis*), 128.09 (C-16, *Cis*), 127.99 (C-27-29, *Cis*), 127.76 (C-27-29, *Trans*), 125.23 (C-1, *Trans*), 123.83 (C-19, *Trans*), 123.51 (C-1, *Cis*), 123.35 (C-1, *Cis*), 105.71 (C-14, *Trans*), 103.53 (C-14, *Cis*), 67.54 (C-12, *Cis*), 66.48 (C-12, *Trans*), 40.14 (C-11, *Cis*) 40.06 (C-11, *Trans*), 21.82 (C-31, *Trans*), 21.76 (C-31, *Cis*).

HRMS (ESI+) : Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 498.0374 found 498.0372

Synthesis of bromomethylene-3-oxoisindolin-2-yl)alkyl 2,2,2-trifluoroacetate



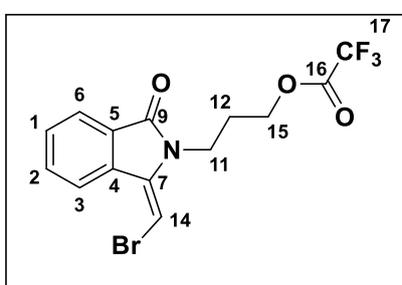
To a mixture of the corresponding compound **3**, NBS (1 eq) was added. The mixture was heated at 80 °C for 2 hours. TFA was evaporated, and a purification on flash chromatography was performed to get the corresponding compound **44**.

(E)-2-(1-(Bromomethylene)-3-oxoisindolin-2-yl)ethyl 2,2,2-trifluoroacetate (44a)

Yellow oil, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 200 mg scale, 285 mg was isolated, 74% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (dt, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.57 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).

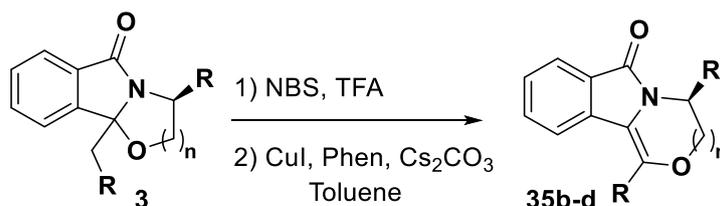
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 166.18 (C-9), 157.33 (q, $J = 43.0$ Hz, C-16), 137.55 (C-4), 134.90 (C-5), 132.77 (C-6), 130.43 (C-2), 129.74 (C-7), 124.72 (C-3), 123.84 (C-1), 114.43 (q, $J = 285.6$ Hz, C-17), 87.35 (C-14), 65.36 (C-12), 37.94 (C-11).

(E)-3-(1-(Bromomethylene)-3-oxoisindolin-2-yl)propyl 2,2,2-trifluoroacetate (44b)

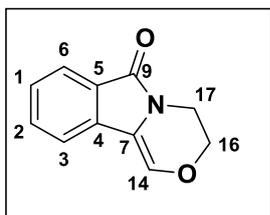
Yellow oil, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 2/8), 200 mg scale, 298 mg was isolated, 80% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 7.86 (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H, H-2), 7.66 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 7.57 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H-1), 6.14 (s, 1H, H-14), 4.40 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-15), 3.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-11), 2.15 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-12).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 166.23 (C-9), 157.38 (d, $J = 42.5$ Hz, C-16), 137.54 (C-4), 134.81 (C-5), 132.56 (C-6), 130.37 (C-2), 130.06 (C-7), 124.66 (C-3), 123.76 (C-1), 114.55 (d, $J = 285.7$ Hz, C-17), 86.51 (C-14), 65.48 (C-15), 36.04 (C-11), 27.06 (C-12).

General procedure for the synthesis of oxazines 35b-d

To a solution of the corresponding compound **3** in TFA, NBS (1 eq) was added. The mixture was heated at 80 °C for 2 hours. TFA was evaporated, toluene was added (0.18 M) and the solution was degazed under argon. CuI (50 mol%), 1,10-Phenanthroline (1.8 eq) and cesium carbonate (4 eq) were added. The mixture was heated at 100 °C until completion of the reaction monitored by TLC. The mixture was filtered through celite and purified on flash chromatography to get the corresponding compounds **35b-d**.

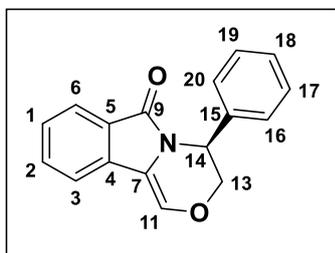
3,4-Dihydro-6H-[1,4]oxazino[3,4-a]isoindol-6-one (35b)

Yellow solid, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 128 °C, 50 mg scale, 32 mg was isolated, 65% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 1690, 1615, 1476, 1408, 1375, 1358, 1342, 1279, 1241, 1216, 1202.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 – 7.80 (m, 1H, H-6), 7.56 – 7.46 (m, 2H, H-2-3), 7.41 (dq, $J = 8.1, 4.2$ Hz, 1H, H-1), 6.93 (s, 1H, H-14), 4.28 (dd, $J = 5.4, 4.3$ Hz, 2H, H-16), 3.99 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, H-17).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.74 (C-9), 134.21 (C-4), 131.51 (C-6), 128.81 (C-5), 128.27 (C-14), 127.82 (C-2), 123.73 (C-3), 119.38 (C-7), 118.67 (C-1), 65.63 (C-16), 38.51 (C-17).

(S)-4-Phenyl-3,4-dihydro-6H-[1,4]oxazino[3,4-a]isoindol-6-one (35c)

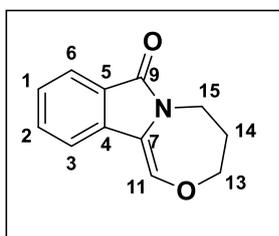
Yellow solid, $R_f = 0.35$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 135 °C, 50 mg scale, 20 mg was isolated, 40% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 1671, 1615, 1496, 1467, 1454, 1399, 1362, 1339, 1249, 1207.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (dt, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 7.61 – 7.52 (m, 2H, H-2-3), 7.43 (ddd, $J = 8.2, 6.4, 1.9$ Hz, 1H, H-1), 7.36 – 7.27 (m, 4H, H-16-20-17-19), 7.25 – 7.21 (m, 1H, H-18), 7.03 (s, 1H, H-11), 5.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-14), 4.55 (dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H, H-13), 4.32 (dd, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H, H-13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.47 (C-9), 138.14 (C-4), 134.11 (C-5), 131.76 (C-6), 128.94 (C-16-20), 128.75 (C-15), 128.39 (C-11), 128.12 (C-2), 128.03 (C-3), 126.47 (C-17-19), 124.04 (C-1), 119.62 (C-7), 118.91 (C-18), 70.87 (C-13), 52.12 (C-14).

$[\alpha]_D^{25} = -88.4$ (0.3 g/100 mL)

4,5-Dihydro-3H,7H-[1,4]oxazepino[3,4-a]isoindol-7-one (35d)

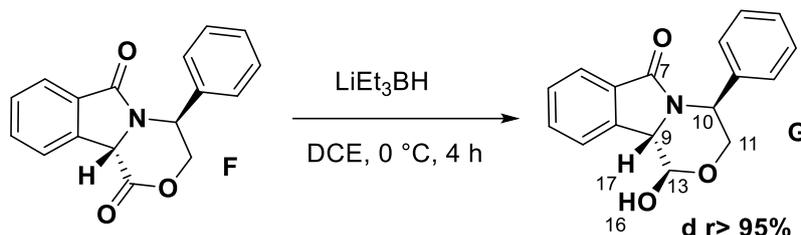
Yellow oil, $R_f = 0.35$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 50 mg scale, 30 mg was isolated, 60% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 1770, 1670, 1613, 1468, 1415, 1396, 1371, 1353, 1239.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dt, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 7.54 – 7.44 (m, 2H, H-2-3), 7.36 (ddd, $J = 8.0, 6.3, 1.9$ Hz, 1H, H-1), 6.79 (s, 1H, H-11), 4.36 – 4.26 (m, 2H, H-13), 4.04 – 3.94 (m, 2H, H-15), 2.22 (ttt, $J = 5.5, 4.0, 2.6$ Hz, 2H, H-14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.61 (C-9), 137.69 (C-4-5-7), 131.42 (C-6), 128.14 (C-11), 127.17 (C-2), 123.46 (C-3), 117.44 (C-1), 73.38 (C-13), 44.18 (C-15), 28.81 (C-14).

Synthesis of (1R,4S,10bS)-1-hydroxy-4-phenyl-1,3,4,10b-tetrahydro-6H-[1,4]oxazino[3,4-a]isoindol-6-one



To a solution of compound **F** (1 eq) in dichloroethane anhydrous, 2 eq of Lithium triethylborohydride (LTBH) were added slowly for 15 minutes at 0 °C. The mixture was stirred for 4h at 0 °C. The reaction was then quenched with 0.5 mL of methanol. The solvent was evaporated under vacuum, and dichloromethane was added. The mixture was then washed 3 times with a solution of sodium bicarbonate in water (3M). Organic layers were dried on MgSO_4 , and the solvent was evaporated. A purification on flash chromatography was performed to get the compound **G** as a white solid.

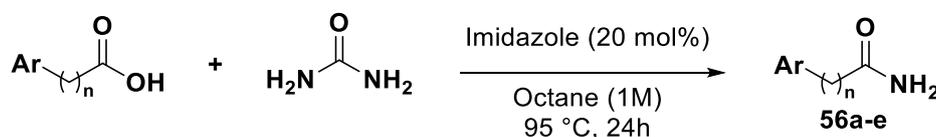
R_f = 0.40 eluent (Ethyl acetate / Cyclohexane = 5/5), mp = 180 °C, 50 mg scale, 28 mg was isolated, 55% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3281, 1675, 1658, 1618, 1451, 1419, 1290

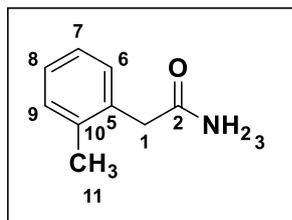
¹H NMR (300 MHz, MeOD): δ 7.88 – 7.83 (m, 1H, Har), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Har), 7.63 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.56 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Har), 7.41 – 7.33 (m, 2H, Har), 7.32 – 7.24 (m, 1H, Har), 5.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-13), 4.62 (dd, J = 12.3, 1.3 Hz, 1H, H-10), 4.35 (s, 2H, H-11), 3.95 (dd, J = 12.3, 4.1 Hz, 1H, H-9).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD): δ 169.25 (C-7), 143.26 (Cq), 139.95 (Cq), 133.20 (C-Har), 133.08 (Cq), 130.10 (C-Har), 129.80 (2C-Har), 128.65 (C-Har), 128.29 (2C-Har), 125.44 (C-Har), 124.44 (C-Har), 99.14 (C-13), 68.45 (C-11), 61.25 (C-9), 52.13 (C-10).

Synthesis of acetylamide 56a-e



Phenylacetic acid (1 eq), urea (1.5 eq) and imidazole (0.2 eq) and octane (1M) were added to a carousel tube. The reaction mixture was stirred at 95 °C for 24 hours. After being allowed to cool to room temperature, the reaction mixture was dissolved in ethyl acetate and extracted with 1M solution of NaHCO_3 (x2). The aqueous layers were combined and extracted with ethyl acetate. The organic fractions were combined and dried over MgSO_4 . The solvent was removed in vacuo on a rotary evaporator to yield the pure primary amides **56a-e**.

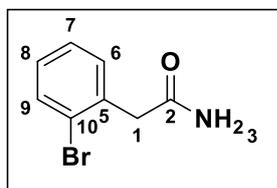
2-(o-Tolyl)acetamide (56a)

White solid, mp = 135 °C, 100 mg scale, 66 mg was isolated, 66% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3384, 3194, 1688, 1606, 1459, 1412, 1398

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.39 (s, 1H, H-3), 7.15 (td, *J* = 7.4, 6.8, 4.7 Hz, 4H, Har), 6.89 (s, 1H, H-3), 3.56 (s, 2H, H-1), 2.22 (s, 3H, H-11).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 172.08 (C-2), 136.62 (10), 135.10 (C-5), 130.24 (C-Har), 129.85 (C-Har), 126.81 (C-Har), 125.75 (C-Har), 39.05 (C-1), 19.13 (C-11).

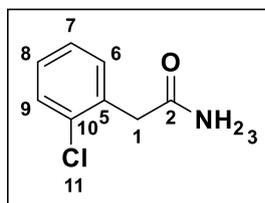
2-(2-Bromophenyl)acetamide (56b)²⁵⁶

White solid, mp = 140 °C, 100 mg scale, 50 mg was isolated, 50% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3387, 3182, 1662, 1617, 1440, 1414, 1397

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Har), 7.46 (s, 1H, H-3), 7.39 – 7.27 (m, 2H, Har), 7.22 – 7.12 (m, 1H, Har), 6.99 (s, 1H, H-3), 3.56 (s, 2H, H-1).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 170.84 (C-2), 136.14 (C-10), 132.19 (C-Har), 132.08 (C-Har), 128.54 (C-Har), 127.51 (C-Har), 124.56 (C-5), 42.10 (C-1).

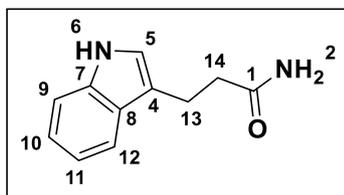
2-(2-Chlorophenyl)acetamide (56c)

White solid, mp = 150 °C, 100 mg scale, 54 mg was isolated, 54% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3381, 3180, 1661, 1619, 1476, 1446, 1416, 1400

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.47 (s, 1H, H-3), 7.43 – 7.38 (m, 1H, Har), 7.38 – 7.32 (m, 1H, Har), 7.31 – 7.23 (m, 2H, Har), 6.98 (s, 1H, H-3), 3.55 (s, 2H, H-1).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ 170.88 (C-2), 134.39 (C-10), 133.62 (C-5), 132.06 (C-Har), 128.91 (C-Har), 128.31 (C-Har), 126.93 (C-Har), 39.61 (C-1).

3-(1H-Indol-3-yl)propenamide (56d)²⁵⁷

White solid, mp = 125 °C, 100 mg scale, 62 mg was isolated, 62% yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.75 (s, 1H, H-6), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Har), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H,

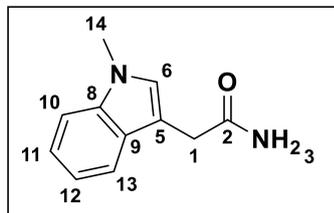
²⁵⁶ Jaiswal, Y.; Kumar, Y.; Kumar, A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6809–6820.

²⁵⁷ Zeeli, S.; Weill, T.; Finkin-Groner, E.; Bejar, C.; Melamed, M.; Furman, S.; Zhenin, M.; Nudelman, A.; Weinstock, M. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 4004–4019.

H-2), 7.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Har), 6.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 6.76 (s, 1H, H-2), 2.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-14), 2.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-13).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ 174.04 (C-1), 136.22 (Cq), 127.04 (Cq), 122.05 (C-Har), 120.87 (C-Har), 118.33 (C-Har), 118.11 (C-Har), 113.96 (Cq), 111.29 (Cq), 35.95 (C-14), 20.83 (C-13).

2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)acetamide (56e)²⁵⁸



White solid, mp = 127 °C, 100 mg scale, 65 mg was isolated, 65% yield.

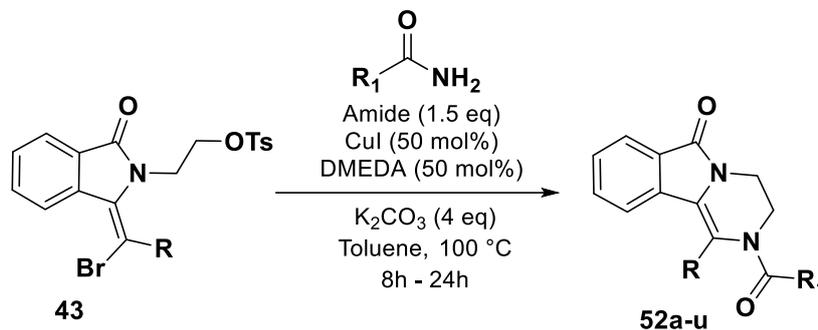
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3436, 3185, 1625, 1475, 1378, 1294, 1255, 838, 746, 647

^1H NMR (300MHz, DMSO): δ 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Har), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Har), 7.31 – 7.33 (s, 1H, H-3), 7.17 (s, 1H, H-6), 7.12 (m, 1H, Har), 7.01 (m, 1H, Har), 6.84 (s, 1H, H-3), 3.74 (s, 3H, H-14), 3.45 (s, 2H, H-1).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): 174.48 (C-2), 137.25 (Cq), 128.37 (C-Har), 127.42 (Cq), 122.35 (C-Har), 119.76 (C-Har), 118.95 (C-Har), 109.65 (C-Har), 107.73 (Cq), 32.97 (C-1), 32.93 (C-14).

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 189.1022 found 189.1025

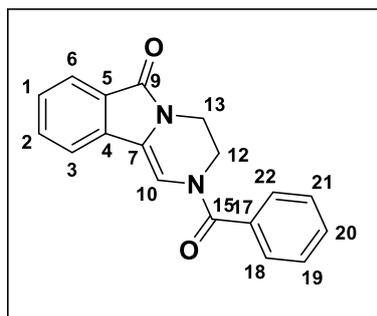
General procedure for the synthesis of piperazines compounds 52a-u



The corresponding amide (1.5 eq) was added to a solution of compound **43** (1 eq) in toluene (0.18 M). The solution was degassed under argon and then CuI (0.5 eq), 1,2-dimethylethylenediamine (0.5 eq) and cesium carbonate (4 eq) were added. The mixture was heated at 100 °C until completion of the reaction monitored by TLC. The mixture was filtered through celite and purified on flash chromatography to get the corresponding piperazine compounds **52a-u**.

In some cases, 2 rotamers were observed on NMR. We determine the pics corresponding to the minor rotamer with “Min” and the pics corresponding to the major rotamer with “Maj”.

²⁵⁸ Zhu, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10815–10818.

2-Benzoyl-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52a)

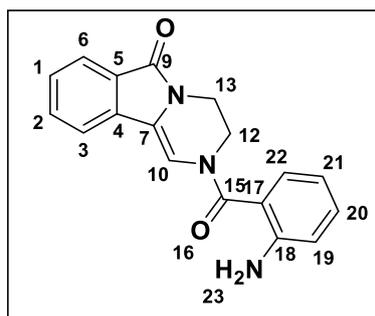
Yellow solid, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 182 °C, 5h, 100 mg scale, 67.4 mg was isolated, 98% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2057, 1982, 1633, 1575, 1394, 1295, 1260, 1216.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.62 (s, 2H, Har), 7.59 – 7.38 (m, 6H, Har), 6.75 (s, 1H, H-10), 4.08 (s, 4H, H-12-13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.98 (C-9), 164.26 (C-15), 134.42 (C-5), 133.76 (C-4), 131.71 (C-Har), 131.45 (C-Har), 129.47 (C-7-17), 128.86 (C-Har), 128.56 (C-Har), 123.82 (C-Har), 119.08 (C-Har), 38.18 (H-12-13).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₈H₁₄N₂O₂ [M+H]⁺ 291.1133 found 291.1136

2-(2-Aminobenzoyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52b)

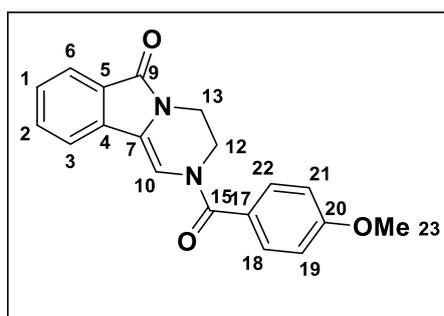
White solid, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 210 °C, 8h, 100 mg scale, 67.4 mg was isolated, 70% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2926, 2058, 1995, 1982, 1679, 1620, 1576, 1385.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.52 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, Har), 7.44 (dt, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H, Har), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Har), 7.06 (s, 1H, H-10), 6.83 – 6.71 (m, 2H, Har), 4.73 (s, 2H, H-23), 4.07 (s, 4H, H-12-13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.16 (C-9), 164.28 (C-15), 153.30 (C-18), 147.86 (C-5), 142.53 (C-17), 134.51 (C-4), 132.56 (C-Har), 131.73 (C-Har), 129.83 (C-Har), 129.49 (C-7), 128.52 (C-Har), 123.85 (C-Har), 119.19 (C-Har), 117.38 (C-Har), 117.22 (C-Har), 38.29 (C-12-13).

HRMS (ESI+): Calculated for C₁₈H₁₅N₃O₂ [M+H]⁺ 306.1242 found 306.1238

2-(4-Methoxybenzoyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52d)

White solid, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 190 °C, 6h, 47 mg scale, 33 mg was isolated, 91% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2954, 1695, 1611, 1622, 1416, 1386, 1329.

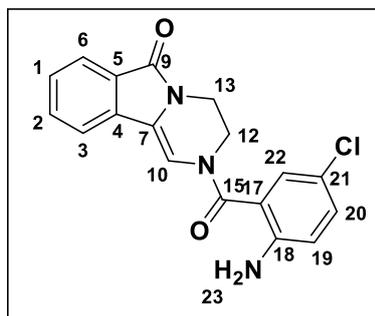
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.49 (s, 2H, Har), 7.47 – 7.38 (m, 1H, Har), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 3H, Har, H-10), 4.07 (s, 4H, H-12-13), 3.88 (s, 3H, H-23).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 168.79 (C-9), 164.19 (C-15), 162.20 (C-20), 134.47 (C-4), 131.66 (C-Har), 130.94 (C-Har), 129.45 (C-7), 128.43 (C-Har), 125.69 (C-17), 123.81 (C-Har), 119.06 (C-Har), 114.07 (C-Har), 55.61 (C-23), 38.25 (C-12-13).

C-5 was not visible on ^{13}C

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.1239 found 321.1234

2-(2-Amino-5-chlorobenzoyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52e)



White solid, R_f = 0.40 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 220 °C, 6h, 47 mg scale, 35 mg was isolated, 92% yield.

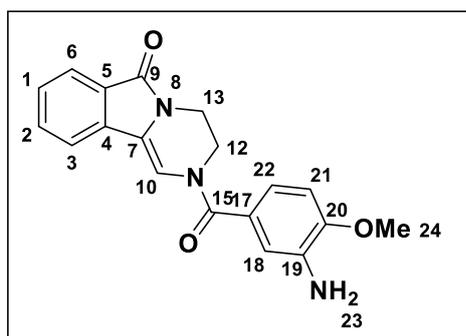
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3452, 3352, 1702, 1679, 1610, 1587, 1485, 1384.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H, Har), 7.45 (td, J = 6.5, 5.3, 3.2 Hz, 1H, Har), 7.25 – 7.18 (m, 2H, Har), 7.00 (s, 1H, H-10), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Har), 4.69 (s, 2H, H-23), 4.05 (s, 4H, H-12-13).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 167.68 (C-9), 164.29 (C-15), 146.12 (C-18), 134.37 (C-4-5), 132.37 (C-Har), 131.84 (C-Har), 129.47 (C-7-17), 128.92 (C-Har), 128.72 (C-Har), 123.86 (C-Har), 121.94 (C-21), 119.31 (C-Har), 118.62 (C-Har), 38.18 (C-12-13).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.0852 found 340.0861

2-(3-Amino-4-methoxybenzoyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52f)



White solid, R_f = 0.33 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 205 °C, 5h, 47 mg scale, 24 mg was isolated, 65% yield.

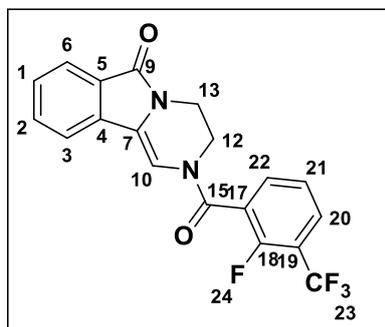
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3442, 3345, 1686, 1615, 1578, 1417, 1385.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.50 (s, 2H, Har), 7.43 (dd, J = 7.6, 4.2 Hz, 1H, Har), 7.01 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2Har, H-10), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Har), 4.03 (d, J = 15.5 Hz, 5H, H-23-12-13), 3.92 (s, 3H, H-24).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 169.30 (C-9), 164.20 (C-15), 149.68 (C-20), 136.65 (C-19), 134.54 (C-5), 131.62 (C-Har), 129.43 (C-7), 128.34 (C-Har), 126.13 (C-17), 123.79 (C-Har), 119.10 (C-Har), 114.91 (C-Har), 109.71 (C-Har), 55.78 (C-24), 38.25 (C-12-13).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{19}H_{17}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 336.1348 found 336.1356

2-(2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)benzoyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52g)



White solid, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 150 °C, 4h, 47 mg scale, 30 mg was isolated, 71% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 1695, 1676, 1638, 1460, 1410, 1338, 1302, 1325.

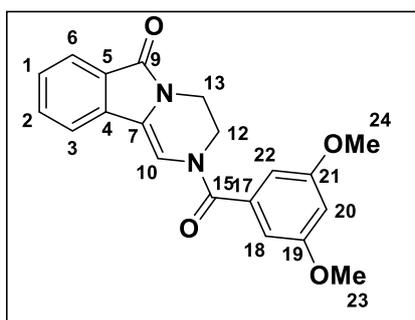
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 – 7.67 (m, 4H, Har), 7.64 – 7.57 (m, 1H, Har), 7.54 – 7.38 (m, 3H, Har), 6.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-10), 4.23 (s, 1H, H-12), 4.14 – 4.04 (m, 1H, H-12), 3.98 (s, 1H, H-13), 3.82 (s, 1H, H-13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.40 (C-9, Maj), 164.38, (C-9, Min), 163.04 (C-15, Maj), 162.61 (C-15, Min), 134.44 (Cq, Maj), 134.09 (Cq, Min), 133.96 (t, $J = 3.7$ Hz, C-Har, Maj + Min), 132.15 (C-Har, Min), 131.86 (C-Har, Maj), 129.88 (m, C-20), 129.59 (Cq, Min), 129.51 (Cq, Maj), 129.09 (C-Har, Min), 129.00 (C-Har, Maj), 125.32 (d, $J = 4.4$ Hz, C-Har, Min), 125.09 (d, $J = 4.4$ Hz, C-Har, Maj) 124.34 (Cq, Maj), 124.22 (Cq, Min), 123.97 (C-Har, Min), 123.91 (C-Har, Maj), 122.38 (Cq, Maj + Min), 120.36 (Cq, Maj), 120.33 (Cq, Min), 120.02 (Cq, Maj+ Min), 119.72 (C-Har, Min), 119.08 (C-Har, Maj), 105.43 (C-10, Min), 104.73 (C-10, Maj), 44.57 (d, $J = 3.5$ Hz, C-12, Min), 40.24 (C-12, Maj), 38.24 (C-13, Min), 37.92 (C-13, Maj).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{19}H_{12}F_4N_2O_2$ $[M+H]^+$ 377.0913 found 377.0909

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -61.25 (d, $J = 13.0$ Hz, F-23, rotamer 1), -61.34 (d, $J = 12.9$ Hz, F-23, rotamer 2), -114.34 (q, $J = 12.9$ Hz, F-24, rotamer 1), -115.83 (d, $J = 12.9$ Hz, F-24, rotamer 2).

2-(3,5-Dimethoxybenzoyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52h)



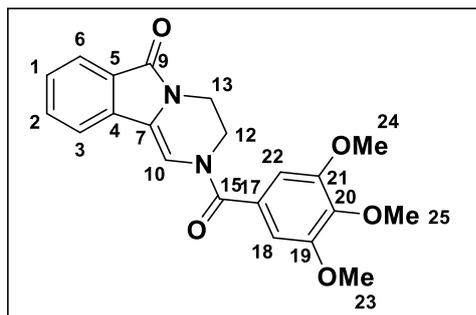
Orange oil, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), 4h, 47 mg scale, 29 mg was isolated, 74% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3092, 2927, 1691, 1638, 1584, 1456, 1414, 1395.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.46 (s, 3H, Har), 6.79 (s, 1H, H-10), 6.72 (s, 2H, Har), 6.61 (s, 1H, Har), 4.09 (s, 4H, H-12-13), 3.83 (s, 6H, H-23-24).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.32 (C-9), 161.11 (C-15-19-21), 135.60 (C-5), 134.43 (C-17), 131.77 (C-Har), 129.49 (C-4-7), 128.61 (C-Har), 123.86 (C-Har), 119.10 (C-Har), 106.57 (C-Har), 103.50 (C-Har), 55.77 (C-23-24), 38.15 (C-12), 29.84 (C-13).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{20}H_{18}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 351.1344 found 351.1337

2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52i)

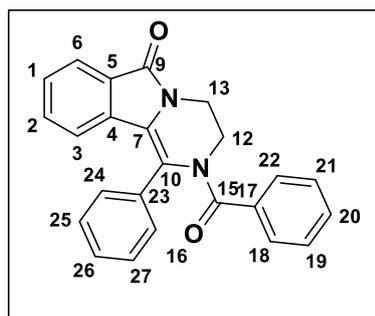
Yellow solid, $R_f = 0.30$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 6/4), mp = 210 °C, 2h, 47 mg scale, 34 mg was isolated, 80% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3090, 2966, 2924, 1692, 1616, 1580, 1462, 1417, 1396.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.63 – 7.48 (m, 2H, Har), 7.44 (dt, $J = 8.1, 4.2$ Hz, 1H, Har), 6.83 (s, 3H, 2Har, H-10), 4.08 (s, 4H, H-12-13), 3.92 (s, 3H, H-25), 3.88 (s, 6H, H-23-24).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.71 (C-9), 164.24 (C-15), 153.47 (C-13-14-25), 140.67 (Cq), 134.40 (Cq), 131.81 (C-Har), 129.46 (Cq), 128.83 (Cq), 128.61 (C-Har), 123.86 (C-Har), 119.05 (C-Har), 106.13 (C-Har), 61.12 (C-25), 56.52 (C-23-24), 38.15 (C-12-13).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₁H₂₀N₂O₅ [M+H]⁺ 381.1450 found 381.1445

2-Benzoyl-1-phenyl-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52j)

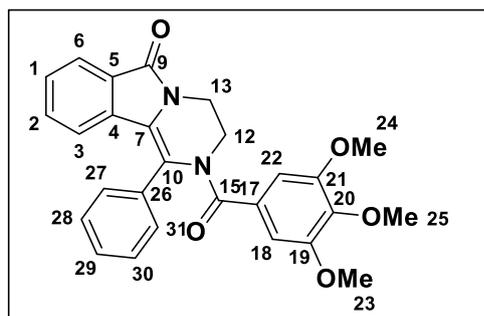
Yellow solid, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 220 °C, 2h, 47 mg scale, 18 mg was isolated, 50% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 1695, 1655, 1628, 1607, 1580, 1407, 1373, 1346.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 7.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Har), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, Har), 7.25 – 7.13 (m, 8H, Har), 6.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Har), 4.28 – 4.21 (m, 2H, H-12), 4.16 – 4.09 (m, 2H, H-13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.88 (C-9), 164.03 (C-15), 136.21 (Cq), 134.17 (Cq), 134.13 (Cq), 131.11 (C-Har), 130.33 (C-Har), 129.71 (C-Har), 129.28 (Cq), 128.35 (C-Har), 128.19 (C-Har), 128.06 (C-Har), 127.85 (C-Har), 127.65 (C-Har), 123.32 (Cq), 123.20 (C-Har), 121.80 (Cq), 121.12 (C-Har), 43.70 (C-12), 39.88 (C-13).

HRMS (ESI+): Calculated for C₂₄H₁₈N₂O₂ [M+H]⁺ 367.1446 found 367.1435

1-Phenyl-2-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52k)

Yellow solid, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 5/5), mp = 210 °C, 6h, 50 mg scale, 9 mg was isolated, 20% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2995, 2964, 2924, 1697, 1654, 1626, 1587, 1503, 1445, 1336, 1367.

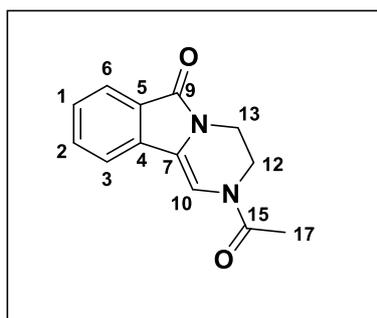
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Har), 7.25 – 7.14 (m, 5H, Har),

6.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Har), 6.45 (s, 2H, Har), 4.29 – 4.22 (m, 2H, H-12), 4.19 – 4.10 (m, 2H, H-13), 3.80 (s, 3H, H-25), 3.73 (s, 6H, H-23-24).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.89 (C-9), 164.51 (C-15), 152.99 (Cq), 140.24 (Cq), 134.64 (Cq), 134.48 (Cq), 131.99 (Cq), 131.62 (C-Har), 130.26 (C-Har), 129.69 (Cq), 128.74 (C-Har), 128.70 (C-Har), 128.47 (C-Har), 123.66 (C-Har), 123.62 (Cq), 122.10 (Cq), 121.55 (C-Har), 105.70 (C-Har), 60.94 (C-25), 56.42 (C-23-24), 43.96 (C-12), 40.27 (C-13).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.1763 found 457.1777

2-Acetyl-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52l)



Yellow solid, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 175 °C, 24h, 47 mg scale, 16.5 mg was isolated, 65% yield.

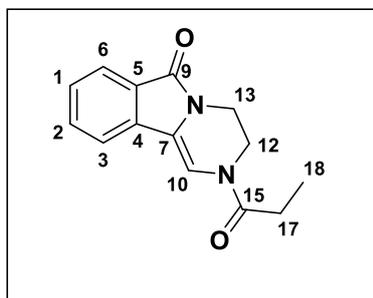
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 1772, 1688, 1677, 1466, 1396, 1380, 1329, 1293.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (dd, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H, H-6), 7.66 – 7.51 (m, 2H, Har), 7.50 – 7.40 (m, 1H, Har), 6.84 (s, 1H, H-10), 4.04 (dt, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 2H, H-12), 3.94 (td, $J = 8.0, 7.1, 4.0$ Hz, 2H, H-13), 2.37 (s, 2H, H-17), 2.32 (s, 2H, H-17).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.13 (C-9, Maj), 167.88 (C-9, Min), 164.46 (C-15, Min), 164.33 (C-15, Maj), 134.78 (Cq, Min), 134.36 (Cq, Maj), 131.90 (C-Har, Min), 131.76 (C-Har, Maj), 129.59 (Cq, Maj), 129.32 (Cq, Min), 128.63 (C-Har, Maj), 128.48 (C-Har, Min), 123.94 (C-Har, Maj), 123.74 (C-Har, Min), 122.02 (Cq, Min), 121.23 (Cq, Maj), 119.39 (C-Har, Min), 118.80 (C-Har, Maj), 106.22 (C-Har, Maj), 105.58 (C-Har, Min), 43.64 (C-12, Maj), 39.12 (C-12, Min), 38.09 (C-13, Min), 38.05 (C-13, Maj), 22.08 (C-17, Min), 21.64 (C-17, Maj).

HRMS (ESI+): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229.0977 found 229.0983

2-Propionyl-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52m)



Yellow solid, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 178 °C, 24h, 47 mg scale, 16.5 mg was isolated, 65% yield.

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 1694, 1677, 1652, 1460, 1399, 1319, 1293, 1249.

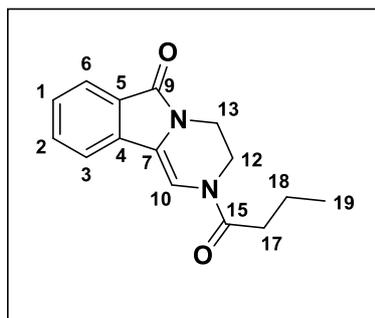
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (dd, $J = 7.3, 3.9$ Hz, 1H, H-6), 7.66 – 7.51 (m, 2H, Har), 7.45 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, Har), 6.88 (s, 1H, Har), 4.08 – 3.97 (m, 2H, H-12), 3.97 – 3.87 (m, 2H, H-13), 2.59 (dq, $J = 22.8, 7.3$ Hz, 2H, H-17), 1.31 – 1.18 (m, 3H, H-18).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171.42 (C-9, Maj), 171.20 (C-9, Min), 164.42 (C-15, Min), 164.29 (C-15, Maj), 134.41 (Cq), 131.83 (C-Har, Min), 131.70 (C-Har, Maj), 129.57 (Cq, Maj), 129.26

(Cq, Min), 128.53 (C-Har, Maj), 128.36 (C-Har, Min), 123.91 (C-Har, Maj), 123.70 (C-Har, Min), 121.75 (Cq, Min), 121.05 (Cq, Maj), 119.34 (C-Har, Min), 118.74 (C-Har, Maj), 105.97 (C-Har, Min), 105.76 (C-Har, Maj), 42.72 (C-12, Min), 39.23 (C-12, Maj), 38.13 (C-13), 27.31 (C-17, Min), 26.86 (C-17, Maj), 9.05 (C-18).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{14}H_{14}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 243.1133 found 243.1134

2-Butyryl-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52n)



Orange oil, $R_f = 0.50$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), 6h, 47 mg scale, 26 mg was isolated, 91% yield.

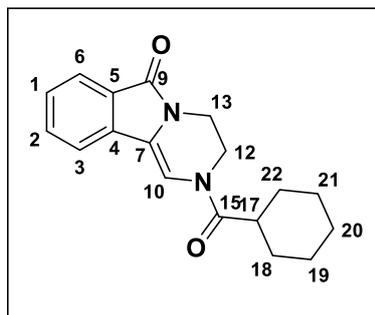
IR (vmax / cm^{-1}): 1693, 1678, 1650, 1459, 1396, 1361, 1327, 1263.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 – 7.78 (m, 1H, H-9), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Har), 7.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 7.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, Har), 6.88 (s, 1H, H-10), 4.09 – 3.95 (m, 2H, H-12), 3.93 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-13), 2.53 (dt, $J = 21.7, 7.4$ Hz, 2H, H-17), 1.84 – 1.67 (m, 2H, H-18), 1.02 (td, $J = 7.4, 3.5$ Hz, 3H, H-19).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.64 (C-9, Maj), 170.42 (C-9, Min), 164.39 (C-15, Min), 164.26 (C-15, Maj), 134.82 (Cq, Min), 134.40 (Cq, Maj), 131.81 (C-Har, Min), 131.67 (C-Har, Maj), 129.54 (Cq, Maj), 129.24 (Cq, Min), 128.50 (C-Har, Maj), 128.34 (C-Har, Min), 123.87 (C-Har, Maj), 123.67 (C-Har, Min), 121.77 (Cq, Min), 121.00 (Cq, Maj), 119.32 (C-Har, Min), 118.76 (C-Har, Maj), 105.92 (C-Har, Min), 105.88 (C-Har, Maj), 42.86 (C-12, Min), 39.14 (C-12, Maj), 38.13 (C-13), 35.83 (C-17, Min), 35.37 (C-17, Maj), 18.35 (C-18, Min), 18.28 (C-18, Maj), 14.01 (C-19, Maj), 13.97 (C-19, Min).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{15}H_{16}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 257.1290 found 257.1295

2-(Cyclohexanecarbonyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52o)



White solid, $R_f = 0.55$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 165 °C, 3h, 47 mg scale, 26 mg was isolated, 79% yield.

IR (vmax / cm^{-1}): 2916, 1849, 1702, 1686, 1634, 1587, 1407, 1362, 1330, 1254.

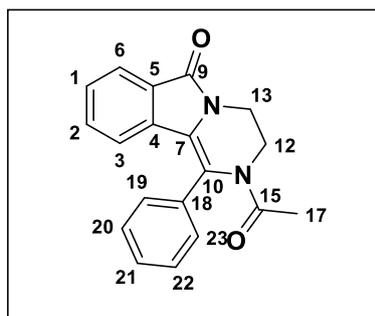
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-6), 7.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, Har), 7.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, Har), 7.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, Har), 6.91 (s, 1H, H-10), 4.06 – 3.98 (m, 2H, H-12), 3.97 – 3.89 (m, 2H, H-13), 2.80 – 2.55 (m, 1H, H-17), 1.94 – 1.69 (m, 5H, H-cHex), 1.58 (q, $J = 11.3, 10.8$ Hz, 2H, H-cHex), 1.35 (dt, $J = 32.4, 17.8$ Hz, 3H, H-cHex).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.02 (C-9, Maj), 173.52 (C-9, Min), 164.20 (C-15), 134.84 (Cq, Min), 134.43 (Cq, Maj), 131.79 (C-Har, Min), 131.62 (C-Har, Maj), 129.56 (Cq, Maj), 129.22 (Cq,

Min), 128.49 (C-Har, Maj), 128.31 (C-Har, Min), 123.88 (C-Har, Maj), 123.66 (C-Har, Min), 121.95 (Cq, Min), 121.07 (Cq, Maj), 119.31 (C-Har, Min), 118.80 (C-Har, Maj), 106.32 (C-Har, Min), 105.76 (C-Har, Maj), 42.84 (C-12, Min), 41.23 (C-17, Min), 41.11 (C-17, Maj), 39.29 (C-12, Maj), 38.32 (C-13, Min), 38.24 (C-13, Maj), 29.34 (C-18-22, Maj), 29.26 (C-18-22, Min), 25.79 (C-19-20-21).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{18}H_{20}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 297.1603 found 297.1599

2-Acetyl-1-phenyl-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52p)



Yellow solid, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), mp = 160 °C, 3h, 80 mg scale, 26 mg was isolated, 53% yield.

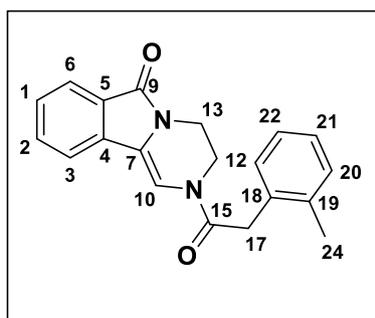
IR (vmax / cm^{-1}): 1695, 1667, 1627, 1576, 1450, 1403, 1369, 1341, 1318, 1301.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.58 – 7.48 (m, 5H, Har), 7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Har), 7.30 – 7.21 (m, 1H, Har), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Har), 4.21 – 4.14 (m, 2H, H-12), 4.01 – 3.92 (m, 2H, H-13), 1.67 (s, 3H, H-17).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.24 (C-9), 164.54 (C-15), 135.07 (Cq), 134.66 (Cq), 131.56 (C-Har), 130.42 (C-Har), 129.93 (Cq), 129.86 (C-Har), 129.32 (C-Har), 128.76 (C-Har), 123.66 (C-Har), 123.17 (Cq), 122.56 (Cq), 121.70 (Cq), 41.98 (C-12), 40.35 (C-13), 25.41 (C-17).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{19}H_{16}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 305.1290 found 305.1298

2-(2-(o-Tolyl)acetyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52q)



Yellow oil, $R_f = 0.45$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 6h, 47 mg scale, 13 mg was isolated, 38% yield.

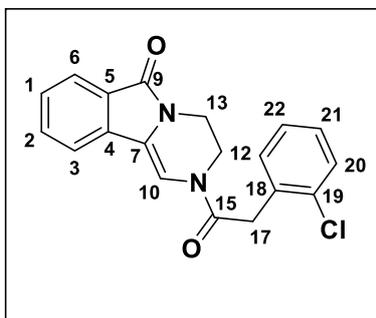
IR (vmax / cm^{-1}): 2925, 1668, 1586, 1459, 1412, 1392, 1333, 1291, 1256.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 – 7.80 (m, 1H, H-6), 7.67 – 7.51 (m, 2H, Har), 7.43 (dt, $J = 15.9, 7.7$ Hz, 1H, Har), 7.26 – 7.05 (m, 4H, Har), 4.16 – 4.02 (m, 2H, H-12), 4.00 – 3.79 (m, 4H, H-13-17), 2.33 (s, 3H, H-24).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.63 (C-9, Maj), 168.10 (C-9, Min), 164.33 (C-15), 136.72 (Cq), 134.75 (Cq, Min), 134.33 (Cq, Maj), 132.53 (Cq, Maj), 132.24 (Cq, Min), 131.91 (C-Har, Min), 131.77 (C-Har, Maj), 130.84 (C-Har, Min), 130.74 (C-Har, Maj), 129.59 (Cq), 129.44 (C-Har), 128.69 (C-Har, Min), 128.54 (C-Har, Maj), 127.76 (C-Har), 126.67 (C-Har, Min), 126.61 (C-Har, Maj), 123.96 (C-Har, Maj), 123.76 (C-Har, Min), 121.51 (Cq), 119.42 (C-Har, Min), 118.82 (C-Har, Maj), 105.80 (C-Har, Min), 105.62 (C-Har, Maj), 43.35 (C-12, Min), 39.53 (C-12, Maj), 39.24 (C-13, Min), 38.63 (C-13, Maj), 38.20 (C-17, Maj), 38.09 (C-17, Min), 19.89 (C-24).

HRMS (ESI+) : Calculated for $C_{20}H_{18}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 319.1446 found 319.1449

2-(2-(2-Chlorophenyl)acetyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52r)



Yellow oil, R_f = 0.40 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 6h, 47 mg scale, 18 mg was isolated, 47% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2926, 1665, 1590, 1459, 1414, 1393, 1360, 1292, 1258.

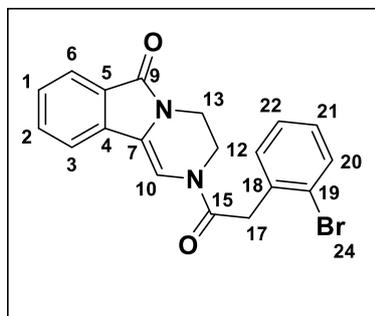
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H, H-6), 7.67 – 7.52 (m, 2H, Har), 7.50 – 7.40 (m, 2H, Har), 7.39 – 7.31 (m, 1H, Har), 7.31 – 7.21 (m, 2H, Har), 6.98 (s, 1H, H-10),

4.11 – 3.89 (m, 4H, H-12-13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.94 (C-9), 164.38 (C-15), 134.37 (Cq), 134.05 (Cq), 132.18 (Cq), 131.94 (C-Har, Min), 131.84 (C-Har, Maj), 131.11 (C-Har, Maj), 130.67 (C-Har, Min), 129.88 (C-Har, Min), 129.84 (C-Har, Maj), 129.58 (Cq), 129.15 (C-Har), 128.73 (C-Har, Maj), 128.60 (C-Har, Min), 127.49 (C-Har, Maj), 127.30 (C-Har, Min), 123.94 (C-Har, Maj), 123.77 (C-Har, Min), 121.68 (Cq), 119.45 (C-Har, Min), 118.95 (C-Har, Maj), 105.74 (C-Har, Min), 105.56 (C-Har, Maj), 43.31 (C-12, Min), 39.62 (C-13, Maj), 38.67 (C-13, Min), 38.26 (C-13, Maj), 38.11 (C-17).

HRMS (ESI+): Calculated for $C_{19}H_{15}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 339.0900 found 339.0894

2-(2-(2-Bromophenyl)acetyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52s)



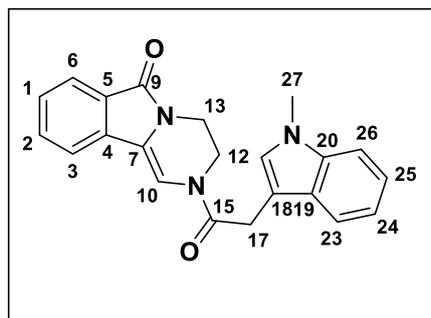
Yellow oil, R_f = 0.40 eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 4h, 47 mg scale, 26 mg was isolated, 62% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2926, 1648, 1600, 1569, 1459, 1414, 1392, 1360, 1291, 1257.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.65 – 7.51 (m, 3H, Har), 7.45 (t, J = 6.6 Hz, 1H, Har), 7.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H, Har), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Har), 6.98 (s, 1H, H-10),

4.12 – 4.00 (m, 3H, H-12-13), 3.99 – 3.86 (m, 3H, H-13-17).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.93 (C-9, Maj), 167.70 (C-9, Min), 164.36 (C-15), 134.72 (Cq, Min), 134.37 (Cq, Maj), 134.01 (Cq, Maj), 133.86 (Cq, Min), 133.13 (C-Har, Maj), 133.00 (C-Har, Min), 131.93 (C-Har, Min), 131.83 (C-Har, Maj), 131.10 (C-Har, Maj), 130.70 (C-Har, Min), 129.57 (Cq), 129.34 (C-Har), 128.71 (C-Har, Maj), 128.59 (C-Har, Min), 128.12 (C-Har, Maj), 128.09 (C-Har, Min), 124.73 (Cq), 123.92 (C-Har, Maj), 123.76 (C-Har, Min), 122.51 (Cq, Min), 121.68 (Cq, Maj), 119.44 (C-Har, Min), 119.00 (C-Har, Maj), 105.72 (C-Har, Min), 105.64 (C-Har, Maj), 43.34 (C-12, Min), 41.34 (C-13, Min), 40.92 (C-12, Maj), 39.61 (C-12, Maj), 38.11 (C-17).

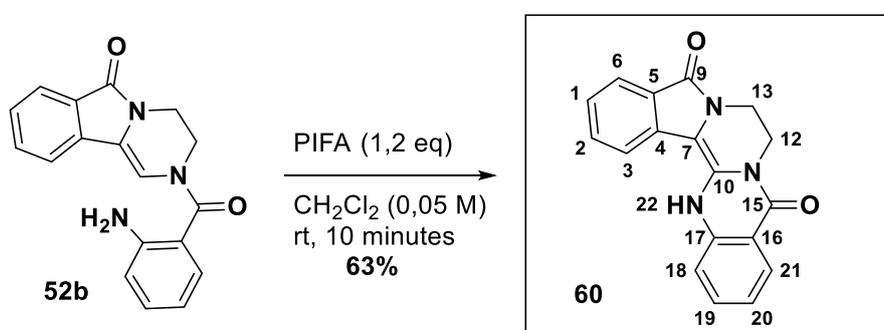
2-(2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)acetyl)-3,4-dihydropyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (52u)

Yellow oil, $R_f = 0.33$ eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 3/7), 10h, 30 mg scale, 17 mg was isolated, 50% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 2928, 1686, 1650, 1587, 1474, 1463, 1409, 1394, 1361, 1330, 1292, 1255.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, Har), 7.70 – 7.63 (m, 1H, Har), 7.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, Har), 7.51 – 7.38 (m, 2H, Har), 7.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, Har), 7.18 (dt, $J = 14.0, 7.4$ Hz, 1H, Har), 7.04 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, Har), 6.99 (s, 1H, H-10), 4.08 (s, 2H, H-12), 4.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-13), 3.98 – 3.81 (m, 3H, H-13-17), 3.78 (s, 3H, H-27).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.37 (C-9, Maj), 169.03 (C-9, Min), 164.30 (C-15), 137.16 (Cq, Min), 137.09 (Cq, Maj), 134.76 (Cq, Min), 134.38 (Cq, Maj), 131.85 (C-Har, Min), 131.67 (C-Har, Maj), 129.52 (Cq, Maj), 129.30 (Cq, Min), 128.51 (C-Har, Maj), 128.43 (C-Har, Min), 127.52 (C-Har, Maj), 127.29 (Cq), 127.15 (C-Har, Min), 123.84 (C-Har, Maj), 123.70 (C-Har, Min), 122.36 (C-Har, Min), 122.25 (C-Har, Maj), 121.12 (Cq), 119.66 (C-Har, Maj), 119.36 (C-Har, Min), 118.84 (C-Har, Maj), 118.74 (C-Har, Min), 118.45 (C-Har), 109.77 (C-Har, Maj), 109.67 (C-Har, Min), 106.40 (Cq, Maj), 106.35 (C-Har, Maj), 106.14 (Cq, Min), 106.04 (C-Har, Maj), 43.50 (C-12, Min), 39.45 (C-12, Maj), 38.12 (C-13), 33.00 (C-27), 31.99 (C-17, Maj), 31.19 (C-17, Min).

7,8-dihydro-5H-isoindolo[1',2':3,4]pyrazino[2,1-b]quinazoline-5,10(15H)-dione (60)

To a solution of piperazine **52b** in dichloromethane (0.05M), 1.2 eq of Iodosobenzene bis(trifluoroacetate) (PIFA) were added. The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. The mixture was filtered through celite and purified on flash chromatography to get compound **60** as a white solid.

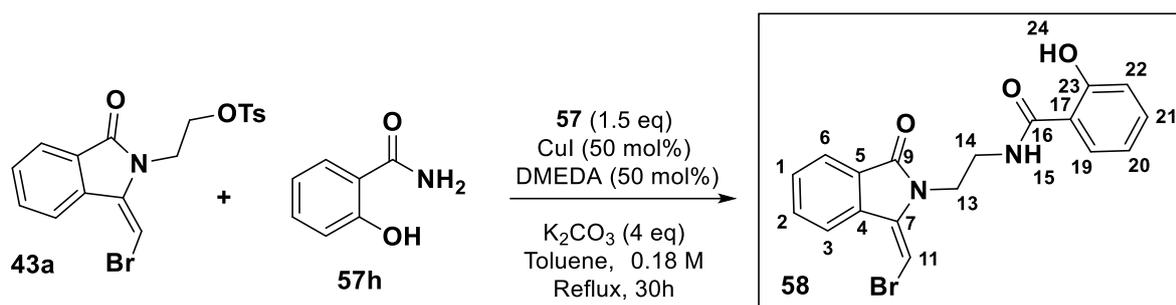
$R_f = 0.33$, eluent (ethyl acetate / cyclohexane = 4/6), mp = 210 °C, 10 minutes, 40 mg scale, 25 mg was isolated, 63% yield.

IR (vmax / cm⁻¹): 3065, 2941, 1770, 1702, 1666, 1608, 1564, 1472, 1436, 1393, 1373, 1311, 1236.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, Har), 7.83 (s, 1H, NH-22), 7.80 (dt, $J = 7.1, 3.6$ Hz, 2H, Har), 7.76 – 7.69 (m, 3H, Har), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Har), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Har), 4.35 – 4.27 (m, 2H, H-12), 4.20 – 4.12 (m, 2H, H-13).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.15 (C-9), 161.21 (C-15), 147.72 (C-10), 146.15 (C-4-17), 134.56 (C-5-16), 134.42 (C-18-21), 131.77 (C-Har), 127.68 (C-Har), 127.36 (C-Har), 126.91 (C-Har), 123.72 (C-19-20), 121.98 (C-7), 45.82 (C-12), 36.70 (C-13).

Synthesis of (E)-N-(2-(1-(bromomethylene)-3-oxoisindolin-2-yl)ethyl)-2-hydroxybenzamide (58)



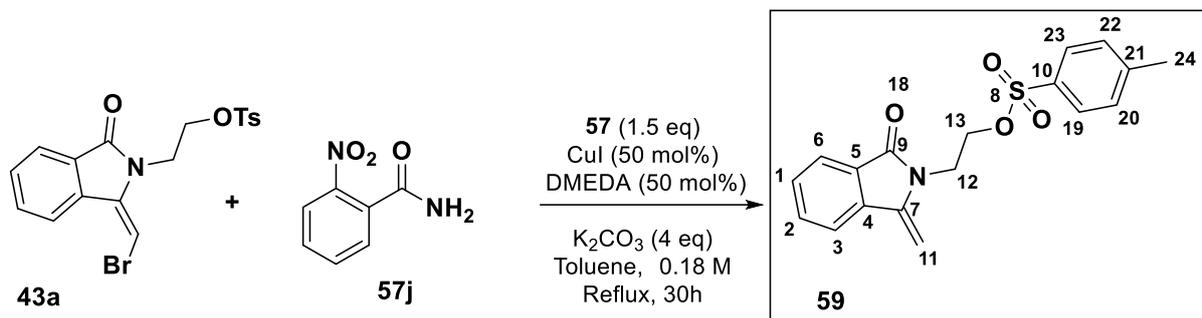
The corresponding amide **57h** (1.5 eq) was added to a solution of compound **43a** (1 eq) in toluene (0.18 M). The solution was degazed under argon and then CuI (0.5 eq), 1,2-dimethylethylenediamine (0.5 eq) and cesium carbonate (4 eq) were added. The mixture was heated at 100 °C for 30h. The mixture was filtered through celite and purified on flash chromatography to get the corresponding piperazine compounds **58** as a white solid.

$R_f = 0.33$, eluent (Ethyl acetate / Cyclohexane = 3/7), mp = 185 °C, 40 mg scale, 19 mg was isolated, 52% yield.

IR (vmax / cm^{-1}): 3460, 3067, 1690, 1650, 1599, 1537, 1453, 1399, 1346.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Har), 8.20 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H, Har), 7.92 – 7.85 (m, 1H, Har), 7.75 (s, 1H, H-15), 7.71 – 7.64 (m, 1H, Har), 7.60 (ddt, $J = 7.5, 4.1, 2.1$ Hz, 1H, Har), 7.43 (ddd, $J = 8.7, 7.4, 1.9$ Hz, 1H, Har), 6.23 (s, 1H, H11), 5.76 (s, 1H, H-24), 4.33 (s, 4H, H-13-14).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.76 (C-16), 166.47 (C-9), 156.59 (C-23), 137.60 (C-4), 134.76 (C-5), 133.27 (C-Har), 133.08 (C-Har), 132.87 (C-Har), 130.63 (C-Har), 129.86 (C-7), 124.77 (C-Har), 123.93 (C-Har), 121.85 (C-Har), 121.41 (C-17), 111.82 (C-Har), 86.82 (C-11), 65.80 (C-13), 39.17 (C-14).

2-(1-Methylene-3-oxoisindolin-2-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (**59**)

The corresponding amide **57j** (1.5 eq) was added to a solution of compound **43a** (1 eq) in toluene (0.18 M). The solution was degazed under argon and then CuI (0.5 eq), 1,2-dimethylethylenediamine (0.5 eq) and cesium carbonate (4 eq) were added. The mixture was heated at 100 °C for 30h. The mixture was filtered through celite and purified on flash chromatography to get the corresponding piperazine compounds **59** as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76 – 7.71 (m, 1H, H-6), 7.68 – 7.63 (m, 3H, H-19-23-2), 7.59 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 7.49 (td, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H, H-1), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-20-22), 5.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-11), 4.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-11), 4.28 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-13), 4.02 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-12), 2.28 (s, 3H, H-24).

IR (vmax / cm⁻¹): 2927, 1776, 1749, 1710, 1678, 1596, 1467, 1388.

Résumé

La chimie des hétérocycles est un élément central des sciences chimiques qui contribue 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 représentés, les composés aza-oxygénés 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 1,3-oxazolidines fusionnées porteuses généralement d'un substituant méthyle en position acétalique angulaire. L'objectif principal de ce projet est de développer une nouvelle réactivité de ces systèmes *N,O*-acétaliques cycliques fusionnés au noyau isoindolone qui sont peu étudiés de nos jours comparativement aux hétéroanalogues *N,S*-acétals et encore *N,N*-aminals.

Au cours de cette étude, nous avons pu déterminer de nouvelles conditions optimales d'élaboration des composés 1,4-oxazines et pipérazines au départ de ces *N,O*-acétals. Elles se déclinent par une première étape de bromation des cycles oxazolidines en position acétalique, suivie par une réaction de tosylation ou par une trifluoroacétylation. Les composés obtenus sont ensuite fonctionnalisés par un couplage cuivre-catalysé de type Ullmann pour donner les 1,4-oxazines et pipérazines fusionnées. Cette stratégie a permis d'accéder à trois nouvelles familles de produits possédants des activités anti-*Candida* et anti-Prion 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-oxygen 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 fused oxazolidines, bearing generally a methyl substituent in acetalic (angular) position. The main goal of this project is to develop a new aspects of reactivity of these cyclic *N,O*-acetals that are less studied nowadays compared to their heteroanalogues *N,S*-acetals and *N,N*-aminals.

During these studies, we were able to determine new optimal conditions for the production of 1,4-oxazines and piperazines from *N,O*-acetals fused to isoindolone. The general approach starts with a bromination of oxazolidine ring in the acetalic position, followed by a tosylation or by a trifluoroacetylation. The obtained compounds are then functionalized by a copper-catalyzed coupling using Ullmann type process in tandem process to give oxazines and piperazines in question. This strategy has provided access to several three families of compounds with promising anti-*Candida* and anti-Prion activities.

Mots-clés

Cycloaddition de Meyers, Réaction en cascade, Halogénéation, Amidation, Amination, Aza-Michael, *N,O*-acétals, *N,N*-aminals, 1,4-Oxazines, Pipérazines, Fer, Zirconium, Ullmann, Couplage métallo-catalysé, Couplage C_{sp^2} - C_{sp^2} , *Candida albicans*, inhibiteurs de la farnésyltransférase (FTase), maladie à prions.