**UNIVERSITÉ LILLE 1**

**UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE**

**U.F.R DE CHIMIE**

THÈSE

Pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE 1

**Discipline : Molécules et Matière Condensée**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Romain SALLIO**

le 07 Novembre 2014

# NOUVELLES TECHNIQUES D'ELABORATION STEREOSELECTIVE D'AZAHETEROCYCLES ASSISTEES PAR CATALYSE. APPLICATION A LA SYNTHESE DE PRODUITS NATURELS ET/OU BIOACTIFS

Directeur de thèse : Pr. Eric DENIAU

Jury :

Rapporteurs : Isabelle GILLAIZEAU, Professeur, ICOA, Orléans
Jean-François BRIERE, Chargé de recherche CNRS, COBRA, Rouen

Examinateurs : Francine AGBOSSOU, Directeur de recherche CNRS, UCCS, Lille
Adam DAICH, Professeur, URCOM, Le Havre
Eric DENIAU, Professeur, EA-CMF, Lille
Stéphane LEBRUN, Maître de conférences, EA-CMF, Lille
Christophe MICHON, Chargé de recherche CNRS, UCCS, Lille (Membre invité)

© 2014 Tous droits réservés.

© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

*“Faudra remplacer tous les « pas de chance » par de l’intelligence.”*
Jean-Jacques Goldman

*“La science avance pas à pas et nous dépendons tous de l’œuvre de nos prédécesseurs”*
Ernest Rutherford

© 2014 Tous droits réservés.

© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

# REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée au sein du Laboratoire de Chimie Moléculaire et Formulation dirigé par le professeur Jean-Marie AUBRY que je remercie de m'avoir accueilli dans son laboratoire ainsi que le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche.

Je tiens à remercier vivement Monsieur Eric DENIAU, professeur de l'université de Lille 1, de m'avoir permis d'effectuer ce travail au sein de son équipe de recherche, de m'avoir communiqué son enthousiasme et ses précieux conseils. La porte de son bureau toujours ouverte, il s'est constamment avéré être enthousiaste et disponible pour répondre à mes diverses interrogations.

J'adresse également mes remerciements au docteur Stéphane LEBRUN pour son encadrement au quotidien. Au cours de ces trois années, j'ai pu profiter de son expérience dans les différents domaines de la chimie organique ainsi que de ses nombreux conseils dans la réalisation de ce projet mais aussi dans le cadre des enseignements. Je garderais aussi un souvenir agréable de nos discussions scientifiques ainsi que footballistiques.

J'exprime ma gratitude à Madame Isabelle GILLAIZEAU, professeur de l'université d'Orléans, et à Monsieur Jean-François BRIERE, chargé de recherche au CNRS, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de consacrer une partie de leur emploi du temps pour juger ce travail.

Je remercie également Madame Francine AGBOSSOU-NIEDERCORN, directrice de recherche au CNRS, de m'avoir accueilli dans son équipe, l'axe Catalyse et Chimie Moléculaire de l'Unité de Catalyse et Chimie du Solide (UCCS), dans le cadre d'une collaboration avec mon laboratoire d'accueil. Je lui témoigne ma reconnaissance d'avoir accepté d'être membre du jury pour cette thèse.

Je tiens aussi à remercier le professeur Adam DAICH de l'université du Havre, rencontré à l'occasion des JNOEJC, d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Je remercie également Monsieur Christophe MICHON, chargé de recherche au CNRS et membre de l'UCCS, pour son encadrement et sa disponibilité dans le cadre de la collaboration avec cette unité de recherche mais aussi pour avoir accepté de siéger dans ce jury en tant que membre invité.

Mes remerciements s'adressent aussi à notre bretonne, Mélanie DUBOIS, technicienne chimiste et assistante de prévention au sein du laboratoire pour ses conseils, son aide technique et sa bonne humeur.

Je témoigne également ma reconnaissance à Messieurs Axel COUTURE et Pierre GRANDCLAUDON qui ont su me faire profiter de leur expérience acquise tout au long d'une riche carrière scientifique.

Un grand merci à l'ensemble des personnes côtoyées durant ces trois années et plus particulièrement à Vangelis AGOURIDAS, Christophe BERINI, Céline DELABRE, Tracy DONNE, Mathieu DUBAN, David DUMOULIN, Malika SOLTANE, à l'équipe du professeur



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

Philippe COTELLE ainsi qu'à Kaotar, Michael et William's, stagiaires au laboratoire qui ont participé à ce travail.

J'ai aussi une pensée pour les doctorants de l'UCCS croisés au cours de mes fréquents passages au sein de leur laboratoire et notamment Marc-Antoine, Yann, Florian, Alexis et Alexandre.

Je remercie également mes compères de la chimie itinérante et tout particulièrement Sophie PICART, Christel PIERLOT et Olivier MIGNOTTE qui donnent beaucoup de leur énergie afin d'éveiller l'intérêt pour la chimie chez les collégiens et lycéens.

Je me dois aussi de remercier Xavier LAURENT et Rémy AVERLANT, avec qui j'ai eu l'occasion de reformer et animer le club des jeunes de la Société Chimique de France pour la section Nord Pas de Calais Picardie. Mes amitiés s'adressent également à Quentin « le lémurien », Adeline et Jean-Charles dit « Jicé », pour leur soutien et la patience dont ils ont fait preuve, avec Xavier, pour m'initier aux règles du rugby ainsi qu'à Romain de Lyon, ami fidèle depuis l'époque de l'IUT.

Enfin, je ne saurais terminer ces remerciements sans oublier mes parents, Bernard et Sylvie, ainsi que mon frère, Alexandre, pour leur soutien indéfectible et pour avoir toujours cru en moi. Une part de ma réussite leur revient et pour cela je vous exprime toute ma gratitude.



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

# SOMMAIRE

**REMERCIEMENTS** ..... **1**

**SOMMAIRE** ..... **3**

**ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES** ..... **11**

**INTRODUCTION GENERALE** ..... **15**

I) LES AMINES CYCLIQUES SUBSTITUEES EN POSITION 2 ..... 16

*1) Amines cycliques de type pyrrolidine* ..... *17*

*2) Amines cycliques de type pipéridine* ..... *19*

*3) Amines cycliques de type azépane* ..... *21*

II) GENERALITES SUR LES ISOINDOLINONES ..... 22

III) NOTRE PROJET ..... 26

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES A L'INTRODUCTION ..... 28

**CHAPITRE I : SYNTHESE ASYMETRIQUE D'AMINES CYCLIQUES SUBSTITUEES EN POSITION 2 – APPLICATION A LA SYNTHESE TOTALE DE LA (*S*)-ANABASINE ET DE PIPERIDINES SUBSTITUEES EN POSITION 2,6** ..... **31**

I) RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR L'OBTENTION D'AMINES CYCLIQUES CHIRALES SUBSTITUEES EN POSITION 2 ..... 32

*1) Synthèses à partir de composés issus du pool chiral* ..... *32*

*2) Synthèses utilisant des réactifs ou des catalyseurs chiraux* ..... *34*

*3) Synthèses faisant appel aux auxiliaires chiraux* ..... *37*

*4) Notre projet* ..... *40*

II) LES AMINOVINYL PHOSPHATES : NOUVELLE CLASSE DE « BRIQUES SYNTHETIQUES » DANS LA PREPARATION D'AMINES CYCLIQUES ..... 41

*1) Synthèse des phosphates vinyliques* ..... *41*

a) Réaction de Perkow ..... 41

b) Réaction de phosphatation ..... 41

*2) Réactivité des phosphates vinyliques* ..... *42*

a) Dans les réactions de substitution nucléophile ..... 42

b) Formation d'alcynes terminaux, d'allènes et de β-cétophosphates ..... 42

c) Dans les réactions de couplage pallado-catalysées ..... 43

d) Autres réactions ..... 45

e) Réactions en cascade ..... 46



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

*Sommaire*

III) PREMIERE APPROCHE SYNTHETIQUE : UTILISATION DE LA CATALYSE HOMOGENE ..... 46
*1) Synthèse d'énamides et d'ènecarbamates cycliques ..... 47*
a) Rappels bibliographiques ..... 47
b) Synthèse des précurseurs des énamides et ènecarbamates ..... 49
c) Séquence phosphatation – couplage de Suzuki ..... 50
*2) Hydrogénation catalytique asymétrique ..... 52*
a) Rappels bibliographiques ..... 52
b) Résultats ..... 57
IV) SECONDE APPROCHE SYNTHETIQUE : UTILISATION D'UN AUXILIAIRE CHIRAL – SYNTHESE DE PIPERIDIN-2-ONES ARYLEES EN POSITION 6 ..... 62
*1) Applications du SAMP en synthèse asymétrique ..... 63*
*2) Synthèse des ènehydrazides ..... 65*
a) Synthèse du SAMP et fixation de la copule ..... 65
b) Synthèse des ènehydrazides ..... 66
*3) Obtention des pipéridin-2-ones ..... 67*
a) Réduction diastéréosélective des ènehydrazides ..... 67
b) Clivage de la copule ..... 68
V) APPLICATION DE LA METHODE A D'AUTRES MODELES ..... 70
*1) Variation de la taille du cycle ..... 70*
a) Cas du cycle à 5 chaînons ..... 71
b) Cas du cycle à 7 chaînons ..... 72
*2) Connexion d'autres substituants sur le carbone en α de l'atome d'azote lactamique 73*
a) Additions de chaines éthyléniques ou alkyles ..... 73
b) Addition de groupements hétéroaryles ..... 75
c) Déprotection des différents substrats ..... 77
*3) Synthèse totale de la (S)-anabasine ..... 78*
a) Rappels bibliographiques sur la synthèse asymétrique de la (*S*)-anabasine ..... 78
b) Synthèse de l'ènehydrazide ..... 81
c) Obtention de l'anabasine ..... 83
d) Bilan et perspectives ..... 84
VI) SYNTHESE DE PIPERIDINES 2,6-DISUBSTITUEES ..... 84
*1) Rappels bibliographiques ..... 85*
*2) Application de notre concept synthétique à la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées ..... 89*
a) Protection du lactame – Synthèse de l'ènehydrazide ..... 90
b) Accès aux pipéridines 2,6-disubstituées ..... 91
VII) CONCLUSION ET PERSPECTIVES ..... 94



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES AU CHAPITRE 1 ..... 95

**CHAPITRE II : SYNTHESE D'ISOINDOLINONES SUBSTITUEES EN POSITION 3 PAR REACTION D'AZA-MICHAEL INTRAMOLECULAIRE ENANTIOSELECTIVE ORGANOCATALYSEE .....100**

I) RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES SYNTHESES D'ISOINDOLINONES SUBSTITUEES EN POSITION 3..... 103

*1) Synthèses stéréosélectives de 3-alkyl et de 3-aryl isoindolinones ..... 103*

a) Voie a ..... 103

b) Voie b ..... 107

c) Voie c ..... 107

d) Voie d ..... 108

e) Voie e ..... 109

*2) Voies d'accès aux isoindolinones substituées en position 3 par une chaine acétyle . 110*

II) NOTRE PROJET ..... 116

III) SYNTHESE DU BENZAMIDE 60A ..... 117

*1) Synthèse du bromoester 56 et de l'acrylamide 57a ..... 117*

*2) Couplage de Heck : synthèse de l'ester 58a ..... 118*

*3) Accès au benzamide 60a ..... 118*

IV) RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA REACTION D'AZA-MICHAEL ORGANOCATALYSEE..... 119

*1) Description générale et champ d'application de la réaction d'aza-Michael ..... 119*

*2) Organocatalyse asymétrique ..... 120*

*3) Généralités sur la réaction d'aza-Michael intramoléculaire asymétrique organocatalysée ..... 122*

*4) Réactions d'aza-Michael utilisant des catalyseurs de transfert de phase ..... 125*

V) OBTENTION DES ISOINDOLINONES 3-SUBSTITUEES PAR REACTION D'AZA-MICHAEL INTRAMOLECULAIRE ASYMETRIQUE ORGANOCATALYSEE ..... 127

*1) Essais préliminaires ..... 127*

*2) Optimisation des différents paramètres expérimentaux pour la réaction d'aza-Michael ..... 129*

*3) Etude de l'influence des substituants, de la stéréochimie et du contre-ion du catalyseur ..... 130*

*4) Etude des catalyseurs oligomériques ..... 134*

*5) Optimisation du catalyseur trimérique ..... 136*

VI) APPLICATION A D'AUTRES MODELES ..... 139

*1) Application du système catalytique à différents substrats contenant une chaine acétamide ..... 139*

a) Influence du groupement $R^1$ ..... 139



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

b) Influence de la nature de l'accepteur de Michael (variation des substituants $R^2$ et $R^3$) ..... 142

c) Influence de la substitution sur le noyau benzénique de l'isoindolinone ..... 144

*2) Application du système catalytique aux isoindolinones contenant une chaine acétate ..... 146*

VII) CONCLUSION ET DEVELOPPEMENTS ..... 150

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES AU CHAPITRE 2 ..... 153

**CHAPITRE III : SYNTHESE DIASTEREOSELECTIVE D'ISOINDOLINONES SUBSTITUEES EN POSITION 3 PAR UTILISATION COMBINEE D'ORGANOCATALYSEURS ET D'AUXILIAIRES CHIRAUX – APPLICATION A LA SYNTHESE DE LA (*S*)-PAZINACLONE ..... 157**

I) RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA REACTION D'AZA-MICHAEL INTRAMOLECULAIRE S'APPUYANT SUR L'UTILISATION D'UN AUXILIAIRE CHIRAL ..... 159

II) VOIE DE SYNTHESE DIASTEREOSELECTIVE D'ISOINDOLINONES CONTENANT UNE CHAINE ACETATE ..... 159

*1) Utilisation d'un auxiliaire chiral (SMP) ..... 160*

*2) Utilisation de l'auxiliaire chiral de type α-méthylbenzyle ..... 162*

III) VOIE DE SYNTHESE DIASTEREOSELECTIVE D'ISOINDOLINONES CONTENANT UNE CHAINE ACRYLAMIDE ..... 164

*1) Synthèse du benzamide précurseur ..... 164*

*2) Synthèse de l'isoindolinone par réaction d'aza-Michael intramoléculaire ..... 165*

a) Optimisation des conditions réactionnelles ..... 167

b) Optimisation de la structure du catalyseur ..... 167

*3) Extension de notre système catalytique à d'autres modèles ..... 172*

a) Synthèse des benzamides ..... 172

b) Réaction d'aza-Michael intramoléculaire ..... 173

*4) Utilisation d'un autre auxiliaire chiral : le (R)-4-méthoxy-α-méthylbenzyle ..... 175*

*5) Détermination de la configuration absolue du carbone asymétrique en position 3 des isoindolinones obtenues au chapitre 2 ..... 177*

IV) APPLICATION DE NOTRE METHODOLOGIE A LA SYNTHESE TOTALE DE LA (*S*)-PAZINACLONE ..... 181

*1) Rappels bibliographiques ..... 182*

*2) Notre projet ..... 184*

a) Première stratégie envisagée ..... 185

b) Seconde stratégie envisagée ..... 186

c) Clivage de la copule et obtention de la (S)-pazinaclone ..... 187

V) CONCLUSION ..... 190

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES AU CHAPITRE 3 ..... 191

**CONCLUSION GENERALE ..... 193**



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

**EXPERIMENTAL PART ..... 195**

GENERAL: ..... 196

A) EXPERIMENTAL PART RELATING TO THE FIRST CHAPTER: ..... 197

I- SYNTHESIS OF THE AMIDE AND THE CARBAMATES 13-16: ..... 197

*1-1) Synthesis of the imide and the acylated lactams 1-4: ..... 197*

1-1-1) Procedure for the preparation of the *N*-Boc lactams **1-2**: ..... 197

1-1-2) Procedure for the preparation of 2-Oxopiperidine-1-carboxylic acid phenyl ester **3**: ..... 198

1-1-3) Procedure for the preparation of 1-Benzylpiperidine-2,6-dione **4**: ..... 199

*1-2) Synthesis of the enamide and enecarbamates 8-11: ..... 201*

1-2-1) Procedure for the preparation of aminovinylphosphates **5,6,7** and **12**: ..... 201

1-2-2) Procedure for the preparation of enecarbamates **8-9**: ..... 201

1-2-3) Procedure for the preparation of the enecarbamate **10**: ..... 203

1-2-4) Procedure for the preparation of the enamide **11**: ..... 204

*1-3) Hydrogenation of the enamide and enecarbamates 8-11 into 13-16: ..... 205*

1-3-1) Typical procedure for the racemic hydrogenation: ..... 205

1-3-2) Typical procedure for the catalytic hydrogenation: ..... 205

II- SYNTHESIS OF THE SAMP (22) AS CHIRAL AUXILIARY: ..... 208

*2-1) Synthesis of (S)-2-hydroxymethylpyrrolidine (17): ..... 208*

*2-2) Synthesis of (S)-1-formyl-2-hydroxymethylpyrrolidine (18): ..... 209*

*2-3) Synthesis of (S)-1-formyl-2-methoxymethylpyrrolidine (19): ..... 209*

*2-4) Synthesis of (S)-2-methoxymethylpyrrolidine (20): ..... 210*

*2-5) Synthesis of (S)-2-methoxymethyl-1-nitrosopyrrolidine (21): ..... 210*

*2-6) Synthesis of (S)-1-amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (SAMP) (22): ..... 211*

III- SYNTHESIS OF THE 6-ARYLATED PIPERIDIN-2-ONES 28A-F: ..... 211

*3-1) Synthesis of enehydrazides 25a-f: ..... 212*

3-1-1) Procedure for the preparation of 1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)piperidine-2,6-dione **23**: ..... 212

3-1-2) Procedure for the preparation of aminovinylphosphate **24**: ..... 213

3-1-3) Procedure for the preparation of enehydrazides **25a-f**: ..... 213

*3-2) Hydrogenation of enehydrazides 25a-f – Synthesis of cyclic hydrazides 27a-f: ..... 217*

*3-3) Synthesis of 6-arylated piperidin-2-ones 28a-f: ..... 221*

IV- SYNTHESIS OF CYCLIC AMINES 38, 43A-B & 47: ..... 224

*4-1) Synthesis of hydrazides 35a-b & cyclic amine 38: ..... 224*

4-1-1) Procedure for the preparation of hydrazimide **31** and **32** ..... 224

4-1-2) Procedure for the preparation of aminovinylphosphate **33**: ..... 226



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

4-1-3) Procedure for the preparation of enehydrazides **34a-b**: ..... 226
4-1-4) Procedure for the preparation of cyclic hydrazides **35a-b**:..... 228
4-1-5) Procedure for the preparation of cyclic amine **38**: ..... 229
*4-2) Synthesis of enehydrazides 39a-c: ..... 230*
4-2-1) Procedure for the preparation of enehydrazide **39a**: ..... 230
4-2-2) Procedure for the preparation of enehydrazide **39b**: ..... 231
4-2-3) Procedure for the preparation of enehydrazide **39c**: ..... 232
*4-3) Synthesis of cyclic amines 43a-b: ..... 233*
4-3-1) Procedure for the preparation of enehydrazides **41a-c**:..... 233
4-3-2) General procedure for the preparation of cyclic hydrazides **42a-c**: ..... 235
4-3-3) General procedure for synthesis of heteroaryl cyclic amines **43a-b**:..... 237
*4-4) Synthesis of (S)-Anabasine 44: ..... 239*
4-4-1) Procedure for synthesis of heterocyclic boronate **45**: ..... 239
4-4-2) Synthesis of 1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H[2,3']bipyridinyl-6-one (**44**):..... 239
4-4-3) Synthesis of (*S*)-1-((S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H[2,3']bipyridinyl-6-one (**46**):..... 240
4-4-4) Synthesis of (*S*)-Anabasine (**47**): ..... 241
V-SYNTHESIS OF 2,6-DIARYLPIPERIDINES 53-55:..... 242
*5-1) Synthesis of the N-Boc lactams 48-49:..... 243*
*5-2) Synthesis of enecarbamates 51a-d: ..... 244*
5-2-1) Procedure for the preparation of aminovinylphosphates **50a-b**: ..... 244
5-2-2) Procedure for the preparation of enecarbamates **51a-d**:..... 245
*5-3) Synthesis of carbamates 52a-d: ..... 247*
*5-4) Synthesis of 2,6-diarylpiperidines 53-55: ..... 250*
B) EXPERIMENTAL PART RELATING TO THE SECOND CHAPTER: ..... 252
I- SYNTHESIS OF 3-ACETAMIDOISOINDOLINONES 65A-G, 66A-69A AND 80-81:..... 252
*1-1) Synthesis of benzoic acid tert-butyl esters 58a-g: ..... 252*
1-1-1) Procedure for the preparation of 2-Bromobenzoic acid tert-butyl ester **56**: . 252
1-1-2) Procedure for the preparation of acrylamides **57a-g**:..... 253
1-1-3) Procedure for the preparation of acid tert-butyl esters **58a-g**: ..... 256
*1-2) Synthesis of benzamide derivatives 60a-g & 61a-64a: ..... 260*
1-2-1) Procedure for the preparation of benzamide derivatives **60a-63a:** ..... 260
1-2-2) Procedure for the preparation of benzamide derivative **64a**: ..... 263
1-2-3) Procedure for the preparation of benzamide derivatives **60b-g**: ..... 264
*1-3) Synthesis of isoindolinones 65a-g & 66a-69a: ..... 268*
*1-4) Synthesis of isoindolinones 80-81: ..... 275*



© 2014 Tous droits réservés.

1-4-1) Procedure for the preparation of benzaldehydes **70 & 72:** ..... 275
1-4-2) Procedure for the preparation of bromobenzaldehydes **71 & 73:** ..... 276
1-4-3) Procedure for the preparation of benzaldehyde derivatives **74-75:** ..... 278
1-4-4) Procedure for the preparation of benzamide derivatives **78-79**: ..... 279
1-4-5) Procedure for the preparation of isoindolinones **80-81**: ..... 281
II- SYNTHESIS OF ISOINDOLINONES 89-93 AND 98A-C: ..... 283
*2-1) Synthesis of isoindolinones 89-93: ..... 283*
2-1-1) Procedure for the preparation of 2-((*E*)-2-Ethoxycarbonylvinyl)benzoic acid tert-butyl ester **82**: ..... 283
2-1-2) Procedure for the preparation of isoindolinones **89-93**: ..... 284
*2-2) Synthesis of isoindolinones 98a-c: ..... 288*
2-2-1) Procedure for the preparation of *N*-Phenyl-2-trimethylsilanylbenzamide **95**: ..... 288
2-2-2) Procedure for the preparation of benzamide derivatives **97a-c**: ..... 289
2-2-3) Procedure for the preparation of isoindolinones **98a-c:** ..... 291
C) EXPERIMENTAL PART RELATING TO THE THIRD CHAPTER: ..... 293
I- SYNTHESIS OF ISOINDOLINONES 102 & 109: ..... 293
*1-1) Synthesis of isoindolinone 102: ..... 293*
1-1-1) Procedure for the preparation of (*E*)-3-[2-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylcarbamoyl)phenyl]acrylic acid benzyl ester **101**: ..... 293
1-1-2) Procedure for the preparation of [2-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]acetic acid benzyl ester **102**: ..... 294
*1-2) Synthesis of isoindolinone 109: ..... 295*
1-2-1) Procedure for the preparation of *N*-((*R*)-1-Phenylethyl)-2-trimethylsilanylbenzamide **105**: ..... 295
1-2-2) Procedure for the preparation of (*E*)-3-[2-((*R*)-1-Phenylethylcarbamoyl)phenyl]acrylic acid benzyl ester **107**: ..... 296
1-2-3) Procedure for the preparation of [3-Oxo-2-((R)-1-phenylethyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]acetic acid benzyl ester **109**: ..... 297
II- SYNTHESIS OF 3-ACETAMIDOISOINDOLINONES 113A,B,F,G, 115A, 121A & 122A: ..... 298
*2-1) Synthesis of isoindolinones 113a,b,f,g: ..... 298*
2-1-1) Procedure for the preparation of benzamides **111a,b,f,g**: ..... 298
2-1-2) Procedure for the preparation of isoindolinones **113a,b,f,g**: ..... 301
*2-2) Synthesis of isoindolinone 115a: ..... 304*
2-2-1) Procedure for the preparation of benzamide **114a**: ..... 304
2-2-2) Procedure for the preparation of isoindolinone **115a**: ..... 305
*2-3) Synthesis of isoindolinone 121a: ..... 306*



© 2014 Tous droits réservés.

2-3-1) Procedure for the preparation of 2-Bromo-4,5-dimethoxybenzoic acid tert-butyl ester **117**: ..... 306
2-3-2) Procedure for the preparation of acid tert-butyl ester **118a**: ..... 307
2-3-3) Procedure for the preparation of benzamide **120a**: ..... 308
2-3-4) Procedure for the preparation of isoindolinone **121a**: ..... 310
*2-4) Synthesis of isoindolinone 122a:* ..... *311*
III- SYNTHESIS OF PAZINACLONE 135: ..... 312
*3-1) First strategy:* ..... *312*
3-1-1) Procedure for the preparation of 1-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)propenone **123**: ..... 312
3-1-2) Procedure for the preparation of 2-[(E)-3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-oxopropenyl]benzoic acid tert-butyl ester **124**: ..... 313
3-1-3) Procedure for the preparation of benzamide derivatives **127-128**: ..... 314
*3-2) Second strategy:* ..... *316*
3-2-1) Procedure for the preparation of 2-[(E)-3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-oxopropenyl]benzaldehyde **129**: ..... 316
3-2-2) Procedure for the preparation of benzamide derivative **127**: ..... 318
3-2-3) Procedure for the preparation of isoindolinone **130**: ..... 319
3-2-3) Procedure for the preparation of isoindolinone **131**: ..... 320
*3-3) Synthesis of 2,7-Dichloro[1.8]naphthyridine 134:* ..... *321*
3-3-1) Procedure for the preparation of 7-Amino[1.8]naphthyridin-2-ol **132**: ..... 321
3-3-2) Procedure for the preparation of [1.8]Naphthyridine-2,7-diol **133**: ..... 322
3-3-3) Procedure for the preparation of 2,7-Dichloro[1.8]naphthyridine **134**: ..... 323
*3-3) Synthesis of pazinaclone 135:* ..... *323*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

# ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

**A**

**Ac** : Acétyle

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ADP** : Adénosine diphosphate

**Ar** : Aromatique

**Aux*** : Auxiliaire chiral

**B**

**BINAP** : 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl

**BINOL** : 1,1'-Bi-2-naphtol

**Boc** : *tert*-butoxycarbonyle

**BOP** : (Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate

**Bn** : Benzyle

**br.**: broad (pic élargi en RMN)

**Bu** : Butyle

**C**

**CAN** : Nitrate d'ammonium cérique

**Cat.**: Catalyseur

**Cbz** : Carbobenzyloxy

**Cdk4** : Cyclin-dependent kinase 4

**CGRP** : Calcitonin Gene-Related Peptide

**$CI_{50}$** : Concentration inhibitrice à 50%

**COD** : Cyclooctadiène

**Cp** : Cyclopentadienyl

**Cy** : Cyclohexyle

**D**

**d** : doublet (RMN)



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

**dd** : doublet dédoublé (RMN)

**DBU** : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

**DCC** : *N*,*N'*-dicyclohexylcarbodiimide

**DCE** : Dichloroéthane

**DDATHF** : Acide 5,10-Dideazatetrahydrofolique

**DEAD** : Diethyl azocarboxylate

**DIBAL** : Hydrure de diisobutylaluminium

**DMAP** : 4-Diméthylaminopyridine

**DME** : Diméthoxyéthane

**DMF** : Diméthylformamide

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde

**dppf** : 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène

## E

**E** : Electrophile

**ed** : excès diastéréomérique

**EDCI** : 1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

**ee** : excès énantiomérique

**éq** : équivalent

**Et** : Ethyle

## G

**GABA** : Acide gamma-aminobutyrique

**GEA** : Groupement électroattracteur

**GP** : Groupement protecteur

## H

**$H_{arom}$** : Proton aromatique (RMN)

**HetAr** : Hétéroaromatique

**HMDS** : Bis(triméthylsilyl)amidure

**HOBt** : Hydroxybenzotriazole



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

**HPLC** : Chromatographie Liquide Haute Performance

**I**

***i*Pr** : Isopropyle

**L**

**LDA** : Diisopropylamidure de lithium

**M**

**m** : multiplet (RMN)

**Me** : Méthyle

**MMPP** : Monoperoxyphtalate de Magnésium

**MOM** : Méthoxyméthyle

**Ms** : Mésylate

**P**

**PARP-1** : Poly(ADP-ribose)polymerase-1

**PDE-5** : Phosphodiesterase-5

**PFP** : Acide pentafluoropropionique

**Ph** : Phényle

**pH** : potentiel hydrogène

**PMP** : *p*-Methoxyphenyl

**Q**

**q** : quadruplet (RMN)

**R**

**RCM** : Ring Closure Metathesis

**Rdt** : Rendement

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire

**S**

**s** : singulet (RMN)

**SAMP** : (*S*)-1-Amino-2-(Méthoxyméthyl)Pyrrolidine



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

**SMP** : (*S*)-2-(Méthoxyméthyl)Pyrrolidine

**T**

**t** : triplet (RMN)

**t.a.** : temperature ambiante

**TBS** : *t*-Butyldimethylsilyl

**Tf** : Triflate

**TFA** : Acide trifluoroacétique

**THF** : Tétrahydrofurane

**THP** : Tétrahydropyrane

**TMS** : Triméthylsilyle

**Ts** : Tosylate



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

# INTRODUCTION GENERALE



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

Le monde vivant est une source très explorée de molécules organiques naturelles à haut potentiel thérapeutique. De nombreuses firmes pharmaceutiques mènent de très larges investigations aussi bien dans le monde animal que végétal, terrestre ou aquatique, pour isoler et caractériser des structures moléculaires originales et examiner ensuite leurs activités biologiques afin de découvrir de nouveaux chefs de file thérapeutiques précurseurs de nouveaux médicaments.

Par le nombre de produits décrits, leur diversité structurale et l'éventail de leurs activités pharmacologiques, les alcaloïdes et plus généralement les composés hétérocycliques azotés constituent un des groupes les plus importants de substances naturelles d'intérêt thérapeutique. En particulier les systèmes hétérocycliques azotées à 5, 6 ou 7 chaînons fusionnés ou non avec une unité benzénique et intégrant un centre stéréogénique carboné en alpha de l'atome d'azote occupent une place de choix et sont considérées comme des structures privilégiées en pharmacochimie. C'est notamment le cas des amines cycliques substituées en position 2 (**I**) et des isoindolinones substituées en position 3 (**II**) qui ont suscité l'intérêt croissant de nombreux groupes de recherche ces vingt dernières années (*Figure 1*).

*Figure 1*

Nous nous proposons donc, dans cette partie introductive, de mettre en évidence le rôle majeur joué par ces différentes structures dans les propriétés d'un large éventail de produits naturels et/ou à activité biologique puis, à partir de cet inventaire, de cibler un certain nombre de modèles nécessitant la mise au point de voies d'accès originales stéréosélectives, efficaces et d'une portée aussi large que possible.

## I) Les amines cycliques substituées en position 2

Les amines cycliques à 5, 6 et 7 chainons sont des composés azotés de structure relativement simple mais très intéressants en raison de leurs activités biologiques ainsi que leurs occurrences au sein de nombreuses molécules naturelles et/ou pharmaceutiques. Il est important de mentionner qu'en 2010 pas moins de 33 dérivés de la pyrrolidine (cycle à 5) ou de la pipéridine (cycle à 6) figurent sur la liste des 200 médicaments les plus prescrits sur le



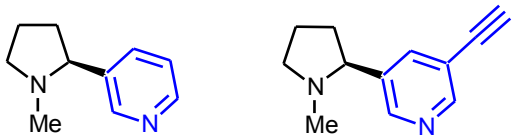
© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

marché américain.[1] Ainsi, devant la forte représentation de ces structures au sein des produits naturels et/ou à activité biologique, nous avons choisi de limiter cette étude aux amines cycliques substituées en position 2.

## 1) Amines cycliques de type pyrrolidine

Un premier type de cibles concerne les dérivés de la pyrrolidine substitués en position 2. En effet, cette structure hétérocyclique à 5 chainons se retrouve dans un grand nombre de composés biologiquement actifs. C'est notamment le cas de la nicotine **III** qui possède des propriétés de stimulation du système nerveux et peut s'avérer efficace dans le traitement des maladies de Parkinson, d'Alzheimer et du syndrome de la Tourette. Néanmoins, elle peut causer, comme pour un bon nombre d'alcaloïdes, un risque de dépendance ainsi que des dysfonctionnements du système digestif et/ou cardiovasculaire. Le SIB-1508y **IV** dérive de la nicotine par la présence d'un alcyne vrai sur le fragment pyridine et possède la faculté d'être un anti-Parkinsonien.[2] (*Figure 2*)




**III** **IV**

*Figure 2*

La crispine A (*Figure 3*) a été isolée pour la première fois en 2002 à partir d'un chardon mongolien, le *Carduus crispus* ; l'intérêt pour ce modèle est en plein développement notamment pour son activité cytotoxique et son rôle potentiel d'antidépresseur.[3]

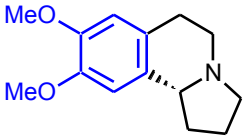



*Figure 3*

[1] Mitchell, E.A., Peschuilli, A., Lefevre, N., Meerpoel, L., Maes, B.U.W., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10092-10142
[2] Girard, S., Robins, R.J., Villiéras, J., Lebreton, J., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9245-9249
[3] Gurram, M., Gyimóthy, B., Wang, R., Lam, S.Q., Ahmed, F., Herr, R.J., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1605-1613



© 2014 Tous droits réservés.

Dans le milieu naturel, nous pouvons aussi retrouver cette structure pyrrolidine au sein de l'irniine (*Figure 4*). Cette molécule extraite de l'*Arisarum vulgare* était utilisée autrefois dans le cadre de la médecine traditionnelle pour traiter les maladies respiratoires.[4]

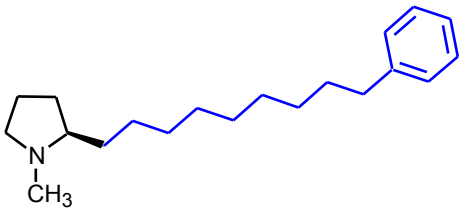
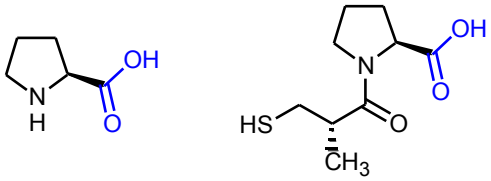



*Figure 4*

De même, il est intéressant de remarquer que le motif pyrrolidine est présent dans un acide aminé bien connu, la L-proline **V** et par conséquent se retrouve naturellement comme élément constituant d'un grand nombre de protéines. L'industrie pharmaceutique l'a mis en évidence, notamment dans le cas du captopril **VI** qui est employé dans le traitement de l'hypertension artérielle.[5] (*Figure 5*)




**V** **VI**

*Figure 5*

La littérature scientifique décrit d'autres exemples de composés de structure analogue présentant des propriétés pharmacologiques diverses. C'est par exemple le cas du GSK23A **VII** qui est un inhibiteur d'une enzyme (la dipeptidylpeptidase IV) jouant un rôle dans la régulation de l'insuline.[6] Cette molécule fait donc l'objet de tests cliniques dans le cadre du traitement du diabète de type II. Enfin, une autre illustration de la variété du champ d'action de ce type de composés réside dans les travaux de Berger et al.[7] datant de 2005 sur la synthèse d'une nouvelle classe de molécules **VIII** potentiellement actives dans le traitement du glioblastome, une tumeur au cerveau quasiment incurable.

---

[4] Rakba, N., Melhaoui, A., Rissel, M., Morel, I., Loyer, P., Lescoat, G., *Toxicon*, **2000**, *38*, 1389-1402

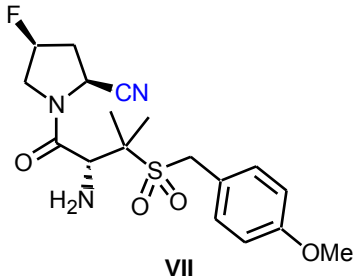
[5] Brunner, H.R., Gavras, H., Turini, G.A., Waeber, B., Chappuis, P., McKinstry, D.N., *Clinical Science and Molecular Medicine*, **1978**, *55*, 293S-295S

[6] Haffner, C.D., McDougald, D.L., Reister, S.M., Thompson, B.D., Conlee, C., Fang, J., Bass, J., Lenhard, J.M., Croom, D., Secosky-Chang, M.B., Tomaszek, T., McConn, D., Wells-Knecht, K., Johnson, P.R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5257-5261

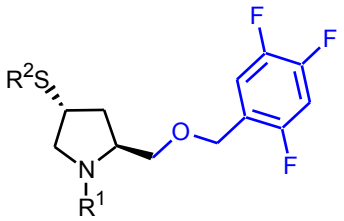
[7] Berger, Y., Dehmlow, H., Blum-Kaelin, D., Kitas, E.A., Löffler, B.M., Aebi, J.D., Juillerat-Jeanneret, L., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 483-498



© 2014 Tous droits réservés. 




**VII**

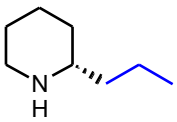



**VIII**

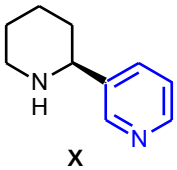
*Figure 6*

## 2) Amines cycliques de type pipéridine

Les pipéridines substituées en position 2 sont les termes supérieurs, à six chaînons, des pyrrolidines. L'intérêt pour ces composés est attesté par le fait qu'entre 1993 et 2003, plus de 12000 dérivés de la pipéridine ont été étudiés dans le cadre de tests cliniques et précliniques.[8] Quelques membres éminents en font l'illustration notamment la (*S*)-coniine **IX** et la (*S*)-anabasine **X** (*Figure 7*). La (*S*)-coniine,[9] de par sa simplicité, est souvent utilisée pour démontrer la validité d'une nouvelle méthodologie de synthèse. C'est un poison très toxique, responsable notamment de la mort de Socrate, extrait de la plante *Conium maculatum* (ciguë) et d'autres espèces tropicales.[10] L'anabasine quant à elle, est un alcaloïde du tabac que l'on trouve dans le *Nicotiana glauca* et qui possède la particularité d'être un agoniste potentiel des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, un neurotransmetteur impliqué dans les processus de mémoire et d'apprentissage.[11]




**IX**




**X**

*Figure 7*

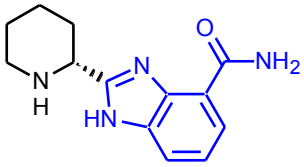
Le benzimidazole **XI** (*Figure 8*) est quant à lui un produit de synthèse présentant une activité inhibitrice de la poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1), une enzyme qui facilite la réparation de l'ADN et qui, par conséquent, contribue parfois au développement de résistances lors d'un traitement contre le cancer.[12]

---

[8] Felpin, F.X., Lebreton, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3693-3712
[9] Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2473-2476
[10] Reynolds, T., *Phytochemistry*, **2005**, *66*, 1399-1406
[11] Schmeltz, I., Hoffmann, D., *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 295-311
[12] Penning, T.D., Zhu, G.D., Gandhi, V.B., Gong, J., Thomas, S., Lubisch, W., Grandel, R., Wernet, W., Park, C.H., Fry, E.H., Liu, X., Shi, Y., Klinghofer, V., Johnson, E.F., Donawho, C.K., Frost, D.J., Bontcheva-Diaz, V., Bouska, J.J., Olson, A.M., Marsh, K.C., Luo, Y., Rosenberg, S.H., Giranda, V.L., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 6965-6975



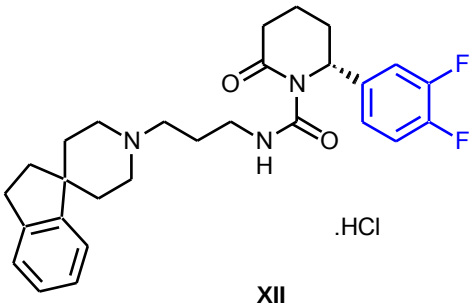
© 2014 Tous droits réservés. 



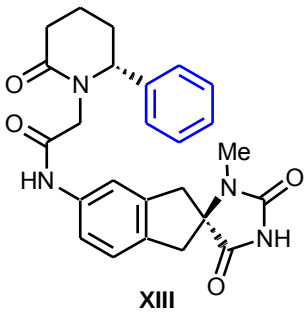

**XI**

*Figure 8*

Les précurseurs de type lactame à ces pipéridines, les pipéridin-2-ones substituées en position 6 présentent eux aussi des activités pharmacologiques intéressantes. C'est notamment le cas de l'acylpipéridone **XII** qui possède la faculté d'être un antagoniste du récepteur α1a pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.[13] Nous pouvons aussi évoquer le spiro indane **XIII**, un antagoniste des récepteurs CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), impliqué dans le traitement ou la prévention de la migraine.[14] (*Figure 9*)




**XII**




**XIII**

*Figure 9*

Enfin, on peut aussi mentionner le fait que le motif pipéridine avec un centre chiral en alpha de l'azote se retrouve dans un grand nombre de produits naturels à la structure plus complexe comme par exemple la réserpine **XIV** qui est un alcaloïde obtenu à partir d'une racine de *Rauwolfia serpentia* et qui est caractérisé par des propriétés antipsychotiques et antihypertenseurs.[15] De même, une multitude de produits pharmacologiques de synthèse intègrent la structure pipéridine en leur sein. C'est le cas du tadalafil **XV** commercialisé sous le nom de Cialis® et employé en particulier pour traiter les troubles de l'érection par inhibition de l'enzyme phosphodiesterase de type 5 (PDE-5).[16]

---

[13] Evans, B.E., Gilbert, K.F., Brit. Pat. Appl., GB 2355263, 2001, *Chem. Abstr.*, **2001**, *135*, 166833

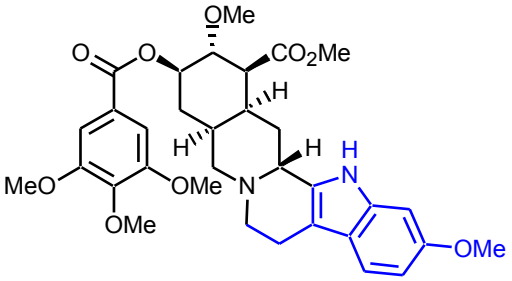
[14] Wood, M.R., Gallicchio, S.N., Selnick, H.G., Zartman, C.B., Bell, I.M., Stump, C.A., U.S. Pat. Appl., US 20070265225, 2007, *Chem. Abstr.*, **2007**, *147*, 541857

[15] (a) Lucas, R.A., *Prog. Med. Chem.*, **1963**, *3*, 146-186. (b) Davies, D.L., Shepherd, M., *Lancet*, **2005**, *269*, 117-120

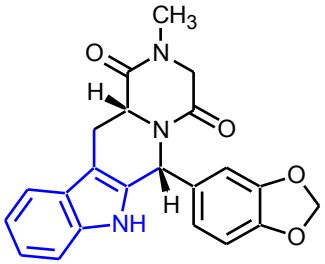
[16] Gresser, U., Gleiter, C.H., *Eur. J. Med. Res.*, **2002**, *7*, 435-446



© 2014 Tous droits réservés.




**XIV**

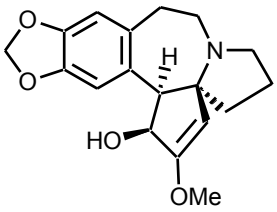



**XV**

*Figure 10*

## 3) Amines cycliques de type azépane

En ce qui concerne les amines cycliques à 7 chainons substituées en position 2, dans la grande majorité des cas, on les retrouve au sein de structures plus élaborées notamment de type bicyclique. C'est par exemple le cas de la céphalotaxine **XVI** (*Figure 11*). La céphalotaxine est issue du *Cephalotaxus* et est un agent antiviral ainsi qu'un précurseur de composés à l'activité anti-leucémique.[17]




**XVI**

*Figure 11*

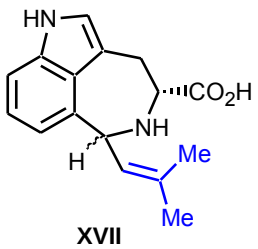
Le motif azépine se retrouve aussi au sein d'une autre famille moléculaire, les 2-benzazépines. C'est le cas par exemple de l'acide clavicipitique **XVII** (*Figure 12*) qui est un alcaloïde occupant une part importante dans la synthèse de produits biologiquement actifs dérivés de l'ergot.[18]

[17] Weinreb, S.M., Semmelhack, M.F., *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 158-164

[18] (a) King, G.S., Mantle, P.G., Szczyrbak, C.A., Waight, E.S., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, 215-218. (b) Robbers, J.E., Otsuka, H., Floss, H.G., Arnold, E.V., Clardy, J., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1117-1121. (c) Zhelifonova, V.P., Kulakovskaya, T.V., Kozlovskii, A.G., *Microbiology*, **2003**, *72*, 152-156



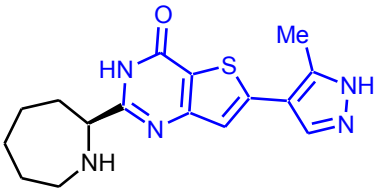
© 2014 Tous droits réservés.




**XVII**

*Figure 12*

Néanmoins, la littérature présente aussi des cas plus rares de composés biologiquement actifs reposant sur une structure azépine simple comme pour le composé **XVIII** (*Figure 13*), qui a été décrit récemment en tant qu'agent thérapeutique employé dans la lutte contre le cancer.[19]




**XVIII**

*Figure 13*

Ainsi, nous avons pu mettre en évidence la forte présence au sein des produits naturels et/ou à activité biologique des amines cycliques substituées en position 2 à 5,6 et 7 chainons. A ce stade, il est essentiel de préciser l'importance du contrôle de la stéréochimie du carbone chiral situé en alpha de l'atome d'azote et, à cet égard, il s'avère particulièrement intéressant d'étudier la mise en place de nouvelles méthodologies de synthèse asymétrique généralisables à un ensemble d'amines cycliques substituées en position 2.

## II) Généralités sur les isoindolinones

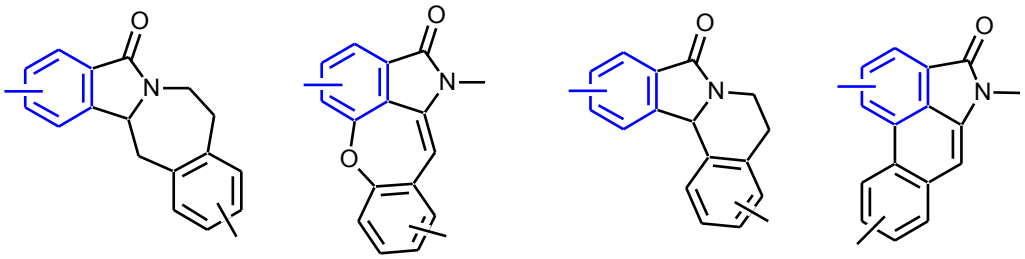
La structure isoindolinone représente un élément de base d'une multitude de composés organiques et en particulier d'alcaloïdes possédant une architecture complexe comme les isoindolobenzazépines (**XIX**), les aristocularines (**XX**), les dihydroisoindoloisoquinolines (**XXI**) et les aristolactames (**XXII**).[20] (*Figure 14*)

[19] Homma, M., Miyazaki, T., Ogura, Y., Kurasawa, O., PCT. Int. Appl., WO 2011102399, **2011**

[20] (a) Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., Hoarau, C., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3128-3132. (b) Kundu, N.G., Khan, M.W., Mukhopadhyay, R., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12361-12376. (c) Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., Hoarau, C., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1491-1499. (d) Deniau, E., Enders, D., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2347-2350



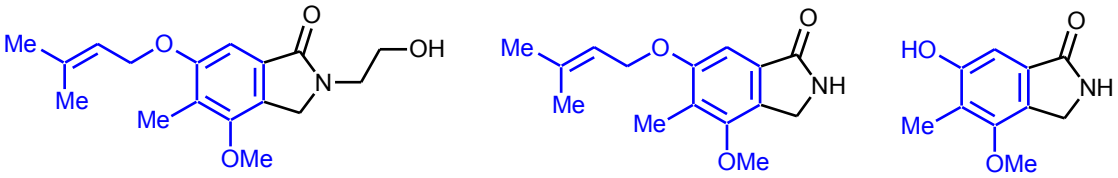
© 2014 Tous droits réservés.



**XIX** **XX** **XXI** **XXII**

*Figure 14*

Le motif isoindolinone se retrouve aussi dans des alcaloïdes possédant une action herbicide entre autres comme pour la porritoxine **XXIII**, la zinnimidine **XXIV** et la cichorine **XXV** (*Figure 15*). Ces dernières ont été isolées à partir du fungus *Aternaria porri*,[21] champignon à l'origine de la moucheture noire de la ciboule et de l'oignon causée par la production de diverses phytotoxines.[22]



**XXIII** **XXIV** **XXV**

*Figure 15*

Néanmoins, parmi cette classe de molécules, celles comportant un substituant sur le carbone situé en alpha de l'azote lactamique font partie des plus intéressantes en termes d'applications pharmacologiques. Outre les composés de la figure 14, la taliscanine (*Figure 16*) est un représentant exemplaire de ce type. Elle est extraite de plantes faisant partie de la famille des *Aristolochiaceae*,[23] et possède des applications potentielles pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, de l'impuissance ainsi que des accidents vasculaires cérébraux.

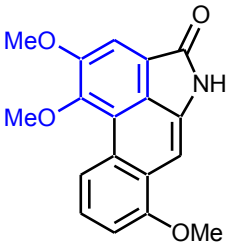


*Figure 16*

[21] (a) Horiuchi, M., Maoka, T., Iwase, N., Ohnishi, K., *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1204-1205. (b) Rikisaku, S., KeiiChiro, O., Yoshiyuki, M., Shigemi, N., *Phytochemistry*, **1995**, *38*, 495-498. (c) Stierle, A., Hershenhorn, J., Gary, S., *Phytochemistry*, **1993**, *32*, 1145-1150

[22] Cotty, P.J., Misaghi, I.J., *Phytopathology*, **1984**, *74*, 785-788

[23] Priestap, H.A., *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 849-852



© 2014 Tous droits réservés. 

Ces entités chimiques se retrouvent également au cœur d'autres composés utilisés dans le domaine de la chimie thérapeutique comme par exemple la pazinaclone (DN-2327) **XXVI**, employée pour lutter contre l'anxiété[24] ou encore l'AKS 186 **XXVII** inhibiteur potentiel de la vasoconstriction induite par l'analogue A2 (U-46619) du thromboxane.[25] (*Figure 17*)

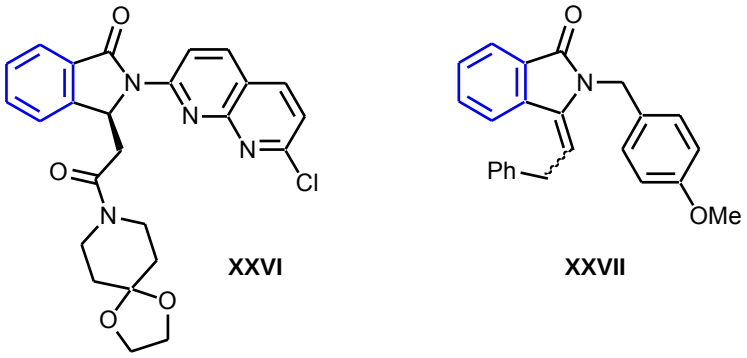



*Figure 17*

Le motif isoindolinone est aussi présent dans d'autres substrats à activité biologique et ayant une structure hautement condensée plus complexe comme la batracycline,[26] un inhibiteur néoplasique. (*Figure 18*)

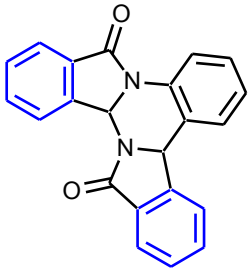


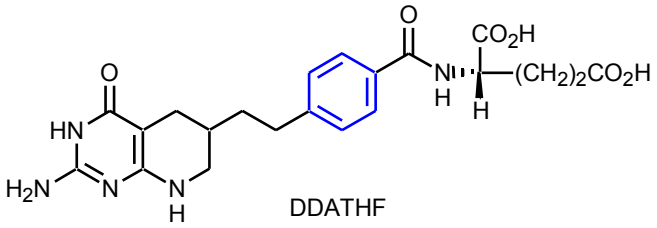

*Figure 18*

Nous pouvons aussi noter la présence du noyau phtalimidine dans des analogues rigidifiés de produits pharmacologiques. En effet, la présence de cette structure cyclique permet d'entrainer une contrainte conformationnelle qui peut alors être utilisée comme « tenseur » pour la mise au point de nouveaux médicaments. A ce titre, nous pouvons citer l'exemple de l'analogue isoindolinonique du DDATHF, un agent antitumoral particulièrement actif sur une souche de cellules humaines (CCRF-CEM).[27] Il a été observé que malgré une rigidification du système par rapport au benzamide, selon la mesure de la concentration inhibitrice médiane $CI_{50}$ mesurée pour l'isoindolinone, l'activité biologique n'avait été réduite que de moitié. (*Figure 19*)

[24] Goto, G., Fukuda, N., Eur. Pat. Appl. 1994, 602, 814, *Chem. Abstr.,* **1994**, *121*, 134102
[25] Achinami, K., Ashizawa, N., Kobayashi, F., Jpn Patent JP 03, 133, 955, 1991, *Chem. Abstr.,***1991**, *115*, 255977
[26] Plowman, J., Paull, K.D., Atassi, G., Harisson, S., Dykes, D., Kabbe, N., Varayan, V.L., Yoder, O., *Inves. New Drugs*, **1988**, *6*, 147
[27] Taylor, E.C., Jennings, L.D., Mao, Z., Hu, B., Jun, J.G., Zhou, P., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5392-5403

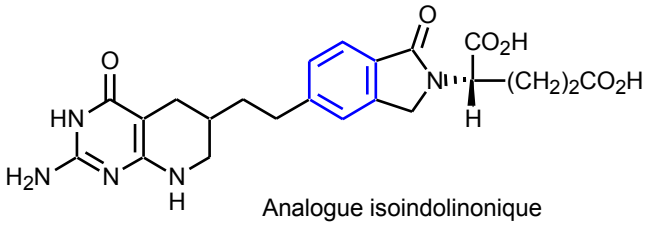


© 2014 Tous droits réservés. 




DDATHF

$CI_{50}$=16 nM

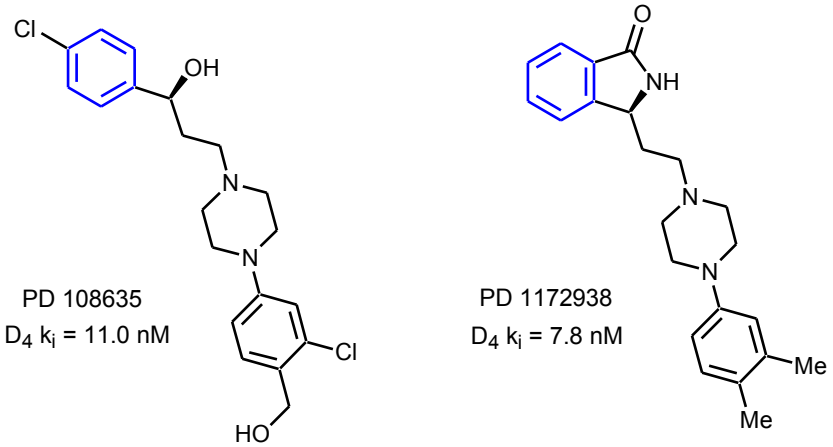



Analogue isoindolinonique

$CI_{50}$=31 nM

*Figure 19*

De même, le PD 1172938 est un exemple d'isoindolinone substituée sur le carbone numéro 3 qui peut être utilisé en tant que « mime » d'une molécule contenant un alcool benzylique, le PD 108635.[28] Cette analogie en fait un anti-schizophrène potentiel puisque des tests biologiques ont permis de montrer une meilleure affinité de cette molécule avec le récepteur $D_4$ de la dopamine, cible pour le traitement de la schizophrénie. (*Figure 20*)




PD 108635

$D_4$ $k_i$ = 11.0 nM

PD 1172938

$D_4$ $k_i$ = 7.8 nM

*Figure 20*

Cet examen bibliographique met en évidence l'importance de la structure de type isoindolinone au sein des molécules d'intérêt pharmacologique. En particulier, les modèles contenant un substituant sur le carbone en alpha de l'azote lactamique représentent un intérêt croissant dans ce domaine d'activité. La mise au point et le développement de

[28] Belliotti, T.R., Brink, W.A., Kesten, S.R., Rubin, J.R., Wustrow, D.J., Zoski, K.T., Whetzel, S.Z., Corbin, A.E., Pugsley, T.A., Heffner, T.G., Wise, L.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 1499-1502



© 2014 Tous droits réservés.

nouvelles techniques d'élaboration de ce type de composés constituent donc des éléments d'intérêt majeur pour la communauté scientifique.

## III) Notre projet

Le travail qui m'a été confié dans le cadre de cette thèse a eu pour objectif la mise au point de nouvelles méthodologies de synthèse asymétrique de composés cycliques azotés, structures de base de nombreux produits naturels et/ou à activité biologique comme on l'a vu dans cette partie introductive. A ce titre, il a été ciblé deux grandes familles moléculaires que sont les amines cycliques substituées en position 2 et les phtalimidines (isoindolinones) possédant un substituant sur le carbone asymétrique en position 3.

Dans un premier temps, nous développerons deux approches synthétiques permettant l'accès aux pipéridin-2-ones arylées en position 6. Elles seront toutes les deux basées sur la réduction stéréosélective de la double liaison endocyclique de divers énamides et ènecarbamates cycliques. La première fera appel à une réaction d'hydrogénation énantiosélective effectuée en présence de catalyseurs métalliques intégrants des ligands chiraux. La seconde technique reposera quant à elle sur une réaction de réduction diastéréosélective basée sur un transfert de chiralité intramoléculaire induit par la présence dans nos précurseurs d'un auxiliaire chiral dérivant de la proline : le SMP. Il sera alors possible de faire varier la nature des substituants ainsi que la taille du cycle pour généraliser la méthodologie à la synthèse d'amines cycliques substituées en position 2. Une fois le procédé mis au point, nous vérifierons la validité de la méthode par la synthèse totale d'un produit naturel, la (-)-anabasine (*Schéma 1*).

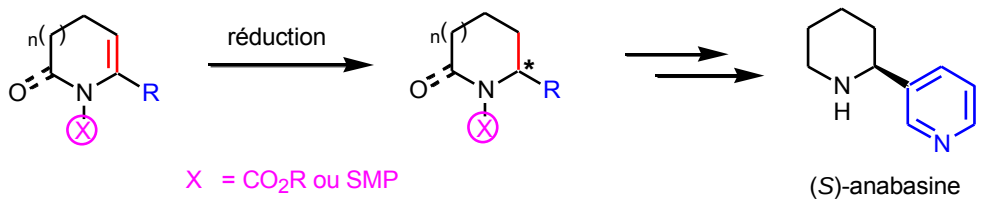



*Schéma 1*

Par la suite, nous concentrerons nos efforts sur le développement d'une nouvelle voie de synthèse asymétrique d'isoindolinones substituées en position 3. Cette étude fera l'objet des chapitres 2 et 3. La stéréosélectivité sera apportée cette fois par l'utilisation d'organocatalyseurs au cours d'une réaction d'aza-Michael intramoléculaire, constituant l'étape clé du processus synthétique mis en place (*Schéma 2*). Une optimisation du système catalytique permettra d'obtenir de hautes valeurs de stéréosélectivité. Le troisième chapitre sera également consacré à la validation des différents concepts établis précédemment par la synthèse totale de la (*S*)-pazinaclone.



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

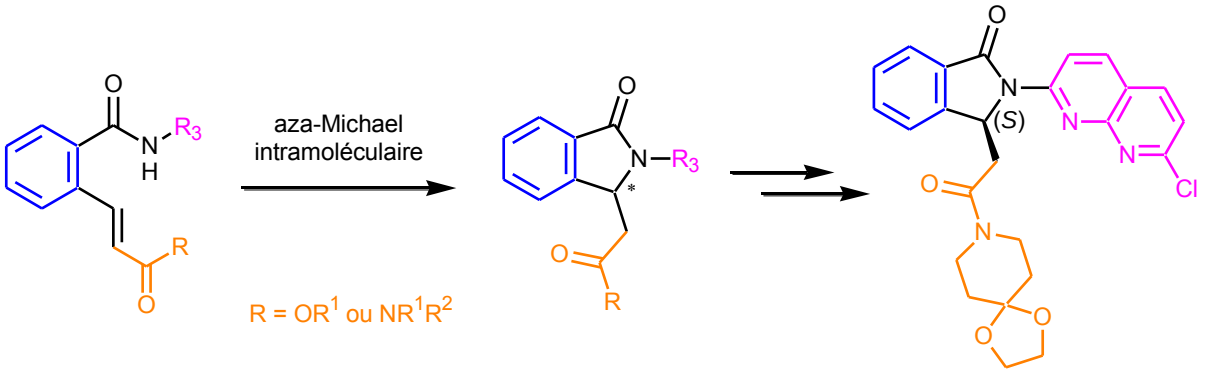



*Schéma 2*

L'ensemble de ces travaux ont fait l'objet de collaborations avec d'autres laboratoires de recherche, notamment l'équipe du Professeur I. Gillaizeau de l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'université d'Orléans en ce qui concerne la réduction diastéréosélective d'ènehydrazides présentée au chapitre 1. Les résultats mettant en œuvre la catalyse homogène ainsi que l'organocatalyse ont été réalisés avec les docteurs Christophe Michon et Francine Agbossou-Niedercorn de l'Unité de Catalyse et de Chimie du Solide de Lille 1 dans le cadre d'un projet émergent Etat – Région portant sur les « techniques catalytiques d'assemblage de pyrrolidines et pipéridines fonctionnalisées chirales par réactions métallo-catalysées et/ou hydrogénation asymétrique ».



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## Références bibliographiques relatives à l'introduction

1. Mitchell, E.A., Peschuilli, A., Lefevre, N., Meerpoel, L., Maes, B.U.W., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10092-10142
2. Girard, S., Robins, R.J., Villiéras, J., Lebreton, J., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9245-9249
3. Gurram, M., Gyimóthy, B., Wang, R., Lam, S.Q., Ahmed, F., Herr, R.J., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1605-1613
4. Rakba, N., Melhaoui, A., Rissel, M., Morel, I., Loyer, P., Lescoat, G., *Toxicon*, **2000**, *38*, 1389-1402
5. Brunner, H.R., Gavras, H., Turini, G.A., Waeber, B., Chappuis, P., McKinstry, D.N., *Clinical Science and Molecular Medicine*, **1978**, *55*, 293S-295S
6. Haffner, C.D., McDougald, D.L., Reister, S.M., Thompson, B.D., Conlee, C., Fang, J., Bass, J., Lenhard, J.M., Croom, D., Secosky-Chang, M.B., Tomaszek, T., McConn, D., Wells-Knecht, K., Johnson, P.R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5257-5261
7. Berger, Y., Dehmlow, H., Blum-Kaelin, D., Kitas, E.A., Löffler, B.M., Aebi, J.D., Juillerat-Jeanneret, L., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 483-498
8. Felpin, F.X., Lebreton, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3693-3712
9. Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2473-2476
10. Reynolds, T., *Phytochemistry*, **2005**, *66*, 1399-1406
11. Schmeltz, I., Hoffmann, D., *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 295-311
12. Penning, T.D., Zhu, G.D., Gandhi, V.B., Gong, J., Thomas, S., Lubisch, W., Grandel, R., Wernet, W., Park, C.H., Fry, E.H., Liu, X., Shi, Y., Klinghofer, V., Johnson, E.F., Donawho, C.K., Frost, D.J., Bontcheva-Diaz, V., Bouska, J.J., Olson, A.M., Marsh, K.C., Luo, Y., Rosenberg, S.H., Giranda, V.L., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 6965-6975
13. Evans, B.E., Gilbert, K.F., Brit. Pat. Appl., GB 2355263, 2001, *Chem. Abstr.*, **2001**, *135*, 166833
14. Wood, M.R., Gallicchio, S.N., Selnick, H.G., Zartman, C.B., Bell, I.M., Stump, C.A., U.S. Pat. Appl., US 20070265225, 2007, *Chem. Abstr.*, **2007**, *147*, 541857
15. (a) Lucas, R.A., *Prog. Med. Chem.*, **1963**, *3*, 146-186. (b) Davies, D.L., Shepherd, M., *Lancet*, **2005**, *269*, 117-120
16. Gresser, U., Gleiter, C.H., *Eur. J. Med. Res.,* **2002**, *7*, 435-446
17. Weinreb, S.M., Semmelhack, M.F., *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 158-164
18. Kaneko, T., Wong, H., Doyle, T.W., Rose, W.C., Bradner, W.T., *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 388-392



© 2014 Tous droits réservés. 

19. (a) King, G.S., Mantle, P.G., Szczyrbak, C.A., Waight, E.S., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, 215-218. (b) Robbers, J.E., Otsuka, H., Floss, H.G., Arnold, E.V., Clardy, J., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1117-1121. (c) Zhelifonova, V.P., Kulakovskaya, T.V., Kozlovskii, A.G., *Microbiology*, **2003**, *72*, 152-156
20. Homma, M., Miyazaki, T., Ogura, Y., Kurasawa, O., PCT. Int. Appl., WO 2011102399, **2011**
21. (a) Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., Hoarau, C., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3128-3132. (b) Kundu, N.G., Khan, M.W., Mukhopadhyay, R., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12361-12376. (c) Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., Hoarau, C., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1491-1499. (d) Deniau, E., Enders, D., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2347-2350
22. (a) Horiuchi, M., Maoka, T., Iwase, N., Ohnishi, K., *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1204-1205. (b) Rikisaku, S., KeiiChiro, O., Yoshiyuki, M., Shigemi, N., *Phytochemistry*, **1995**, *38*, 495-498. (c) Stierle, A., Hershenhorn, J., Gary, S., *Phytochemistry*, **1993**, *32*, 1145-1150
23. Cotty, P.J., Misaghi, I.J., *Phytopathology*, **1984**, *74*, 785-788
24. Priestap, H.A., *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 849-852
25. Goto, G., Fukuda, N., Eur. Pat. Appl. 1994, 602, 814, *Chem. Abstr.,* **1994**, *121*, 134102
26. Achinami, K., Ashizawa, N., Kobayashi, F., Jpn Patent JP 03, 133, 955, 1991, *Chem. Abstr.,***1991**, *115*, 255977
27. Plowman, J., Paull, K.D., Atassi, G., Harisson, S., Dykes, D., Kabbe, N., Varayan, V.L., Yoder, O., *Inves. New Drugs*, **1988**, *6*, 147
28. Taylor, E.C., Jennings, L.D., Mao, Z., Hu, B., Jun, J.G., Zhou, P., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5392-5403
29. Belliotti, T.R., Brink, W.A., Kesten, S.R., Rubin, J.R., Wustrow, D.J., Zoski, K.T., Whetzel, S.Z., Corbin, A.E., Pugsley, T.A., Heffner, T.G., Wise, L.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 1499-1502



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

# CHAPITRE I :

## Synthèse asymétrique d'amines cycliques substituées en position 2 – Application à la synthèse totale de la (*S*)-anabasine et de pipéridines substituées en position 2,6



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

Notre projet a porté dans un premier temps sur le développement d'une nouvelle voie de synthèse asymétrique d'amines cycliques substituées en position 2 et de leurs précurseurs lactamiques. (*Figure 1-1*). Dans un deuxième temps, de façon à valider la méthode développée, nous envisagerons son application à la synthèse totale d'un alcaloïde appartenant à la famille des pipéridines, l'anabasine.

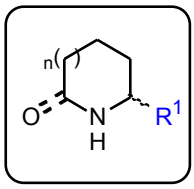



*Figure 1-1*

Nous allons donc tout d'abord dresser un état de l'art concernant les diverses voies de synthèses stéréosélectives qui ont été développées pour accéder à cette famille de composés.

## I) Rappels bibliographiques sur l'obtention d'amines cycliques chirales substituées en position 2

Dans l'état actuel de nos connaissances, et après un examen minutieux de la littérature, il existe différentes méthodologies de synthèse efficaces permettant d'accéder à l'unité hétérocyclique ciblée avec contrôle du centre stéréogénique en alpha de l'atome d'azote. Nous allons ici décrire les principaux exemples.

Nous pouvons les classer en trois catégories différentes :

- les synthèses asymétriques à partir de substrats issus du pool chiral
- les méthodes reposant sur l'utilisation de réactifs énantiomorphes
- les techniques basées sur l'emploi d'un auxiliaire chiral.

### 1) Synthèses à partir de composés issus du pool chiral

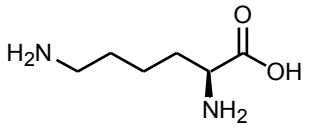
En ce qui concerne les différentes voies de synthèse asymétrique à partir de substrats issus du pool chiral, nous pouvons citer les travaux de Irie et al., où les auteurs ont effectué la synthèse de pipéridines naturelles, comme par exemple la (-)-sédamine, à partir d'un dérivé de la L-lysine (*Figure 1-2*) par oxydation électrochimique à l'aide d'une électrode de platine.[1] (*Schéma 1-1*)

[1] Irie, K., Aoe, K., Tanaka, T., Saito, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.,* **1985**, 633-635



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr




L-lysine

*Figure 1-2*

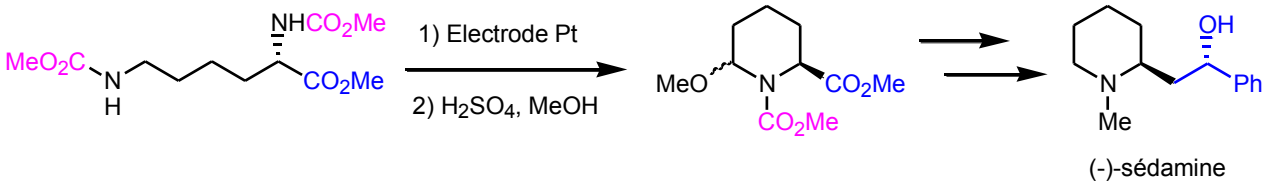



*Schéma 1-1*

La L-proline intégrant un noyau pyrrolidine constitue également un précurseur de choix pour l'élaboration d'amines cycliques chirales substituées en position 2. Bhat et Tilve[2] ont en effet développé une voie de synthèse originale permettant l'accès à divers alcaloïdes pyrrolidiniques à partir de cet acide aminé représentée sur le schéma 1-2. Après deux étapes consistant à protéger l'atome d'azote et à réduire la fonction acide carboxylique de la L-proline, l'aldéhyde obtenu a été engagé dans une réaction de Henry puis dans une réaction de Nef pour conduire aux cétones homologues, précurseurs de nombreux alcaloïdes pyrrolidiniques (*Schéma 1-2*).

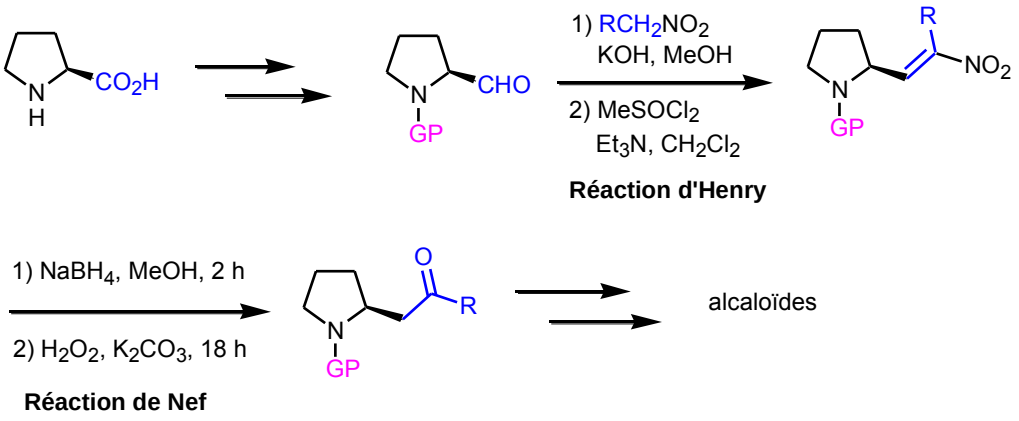



*Schéma 1-2*

Il faut noter que les sucres peuvent aussi être employés pour la synthèse asymétrique de pyrrolidines et de pipéridines polysubstituées et notamment sur la position 2 qui nous intéresse plus particulièrement.[3]

[2] Bhat, C., Tilve, S.G., *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 6129-6143

[3] (a) Bailey, P.D., Millwood, P.A., Smith, P.D., *Chem. Commun.*, **1998**, 633-640. (b) Bashyal, B.P., Chow, H.F., Fellows, L.E., Fleet, G.W.J., *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 415-422



© 2014 Tous droits réservés.

## 2) Synthèses utilisant des réactifs ou des catalyseurs chiraux

Le centre stéréogénique présent dans les produits ciblés peut également être créé à partir d'un précurseur achiral en ayant recours à l'utilisation d'un réactif ou d'un catalyseur chiral. Nous pouvons, par exemple, évoquer la fonctionnalisation directe d'amines cycliques saturées par $\alpha$-aminoalkylation électrophile asymétrique[4] (*Schéma 1-3*). Cette réaction peut, par exemple, être effectuée en présence de *s*-butyllithium qui, associé à une amine chirale, la spartéine[5], va venir arracher de façon énantiosélective un proton au pied de l'atome d'azote pour conduire à une espèce organolithiée énantioenrichie extrêmement réactive. Cette dernière sera susceptible de réagir avec une grande diversité d'électrophiles pour conduire aux amines cycliques ciblées.

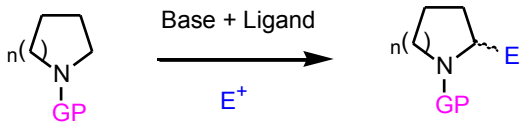



*Schéma 1-3*

Il est également possible d'effectuer la fonctionnalisation directe de la position benzylique d'une tétrahydroisoquinoléine à l'aide d'un catalyseur à base de cuivre associé à un ligand chiral de type bisoxazoline.[6] Ce dernier va induire la formation d'un intermédiaire de type iminium qui va ensuite subir une addition nucléophile énantiosélective en présence d'un alcyne monosubstitué (*Schéma 1-4*).

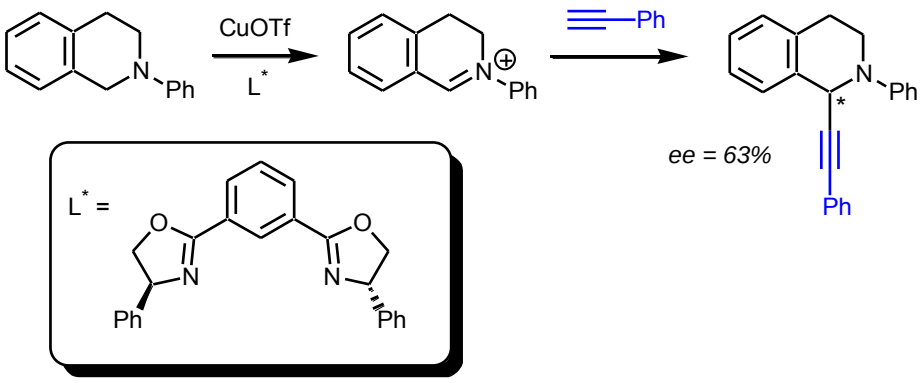



*Schéma 1-4*

[4] Mitchell, A.E., Peschiulli, A., Lefevre, N., Meerpoel, L., Maes, U.W., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10092-10142
[5] O'Brien, P., *Chem. Comm.*, **2008**, 655-667
[6] Li, Z., Li, C.J., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4997-4999



© 2014 Tous droits réservés.

Diverses amines cycliques chirales substituées en position 2 ont pu également être synthétisées à partir des imines correspondantes par réduction de la double liaison carbone-carbone endocyclique. A titre d'exemple, Fan[7] et son équipe ont développé une voie de synthèse efficace permettant d'accéder à cette famille de composés qui s'appuie en étape clé sur une réaction d'hydrogénation asymétrique effectuée en présence d'un catalyseur métallique à base de ruthénium. (*Schéma 1-5*)

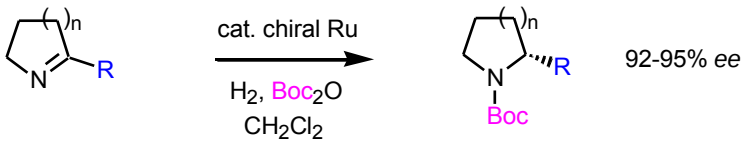



*Schéma 1-5*

Diverses imines cycliques à six chaînons ont également été engagées dans des réactions d'allylboration asymétrique. Chong[8] et collaborateurs ont notamment décrit l'addition d'allylboronates dérivants du binol sur ces composés. Cette méthode, bien qu'élégante, reste cependant cantonnée à la synthèse de pipéridines allylées en position 2 (*Schéma 1-6*).

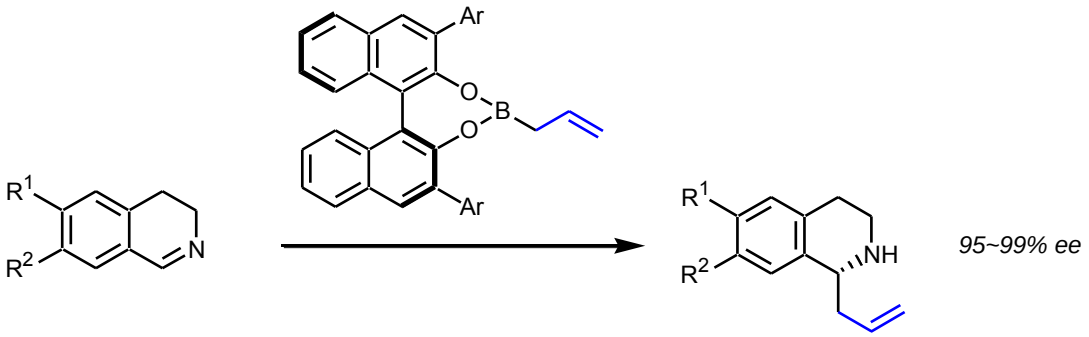



*Schéma 1-6*

Une voie de synthèse originale permettant d'accéder à ces amines cycliques chirales a été développée par Hoveyda et Schrock[9] et s'appuie sur une réaction de métathèse par fermeture de cycle asymétrique effectuée en présence d'un catalyseur à base de molybdène. (*Schéma 1-7*)

[7] Chen, F., Ding, Z., Qin, J., Wang, T., He, Y., Fan, Q.H., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4348-4351
[8] Chong, J.M., Wu, T.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9646-9647
[9] (a) Deiters, A., Martin, S.F., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2199-2238. (b) Dolman, S.J., Sattely, E.S., Hoveyda, A.H., Schrock, R.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6991-6997



© 2014 Tous droits réservés.

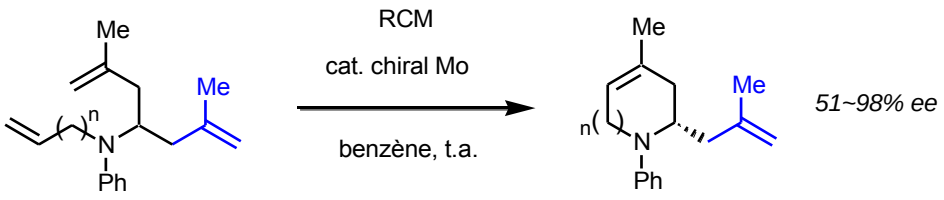



*Schéma 1-7*

Nous pouvons aussi évoquer l'addition nucléophile asymétrique de diéthylzinc sur des imines activées générées *in situ* par élimination d'acide sulfinique à partir d'une amine intégrant un groupement tosyle en position 2.[10] Après cette étape d'addition catalysée au cuivre, les intermédiaires obtenus ont été cyclisés en milieu basique pour conduire aux pyrrolidines et aux pipéridines désirées (*Schéma 1-8*).

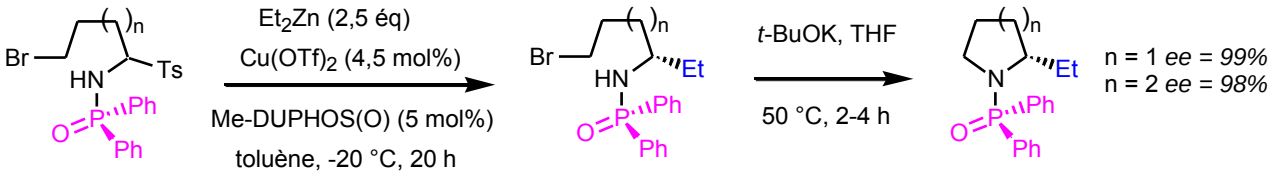



*Schéma 1-8*

L'hydrogénation catalytique asymétrique des imines acycliques constitue également une méthode de choix permettant d'accéder aux amines chirales. Dans ce contexte, Cheemala et Knochel[11] ont réalisé la synthèse d'une nouvelle classe de catalyseurs à base d'iridium (I) intégrants des ligands ferrocéniques et les ont engagés dans diverses réactions d'hydrogénation asymétrique de *N*-phénylimines fonctionnalisées par un groupement ester. La déprotection des anilines chirales ainsi obtenues en présence de CAN provoque finalement l'annélation du système pour conduire à diverses pipéridinones énantioenrichies. (*Schéma 1-9*)

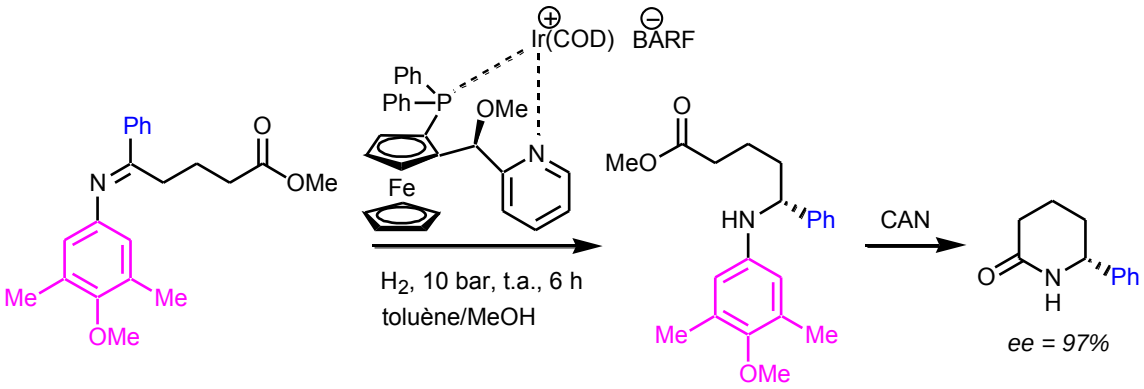



*Schéma 1-9*

[10] Bonnaventure, I., Charette, A.B., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4968-4976
[11] Cheemala, M.N., Knochel, P., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3089-3092



© 2014 Tous droits réservés.

Toujours dans le domaine de la catalyse asymétrique, l'équipe de Carretero[12] a utilisé un complexe de cuivre pour catalyser la réaction de Mannich entre un diènolate silylé et différentes *N*-(2-thiényl)sulfonylimines. Une réaction d'hydrogénation suivie d'un traitement au magnésium dans le méthanol permet la déprotection de la sulfonamide et la cyclisation concomitante du produit (*Schéma 1-10*).

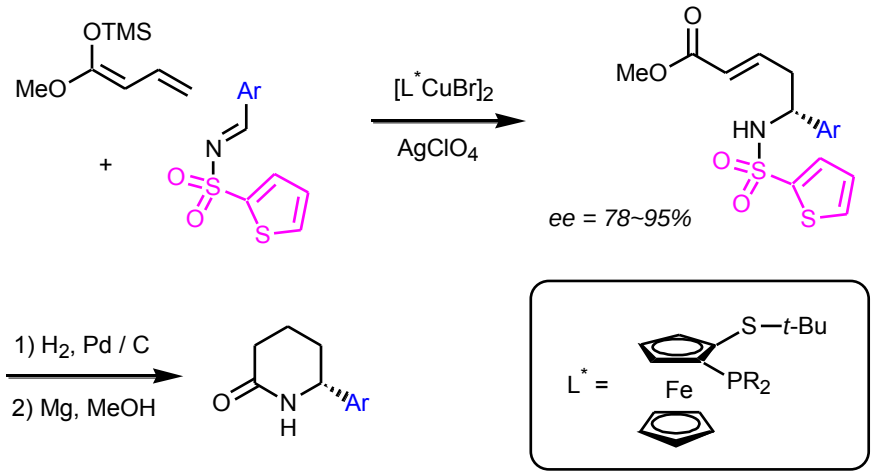



*Schéma 1-10*

## 3) Synthèses faisant appel aux auxiliaires chiraux

Enfin, en ce qui concerne l'utilisation d'auxiliaires chiraux dans les processus synthétiques d'amines cycliques substituées en position 2, il est intéressant de mentionner une méthode élaborée par l'équipe de Royer et Husson reposant sur la condensation du (*R*)-phénylglycinol sur différents composés 1,5-dicarbonylés pour entrainer la formation d'une oxazolidine chirale.[13] La présence du groupement nitrile en α de l'azote permet d'accéder à un large panel de pipéridines et de pipéridinones chirales substituées sur cette position. Ces dernières étant obtenues après ouverture du cycle oxazolidine à l'aide de différents agents oxydants ou réducteurs et clivage de la copule par hydrogénolyse.[14] (*Schéma 1-11*)

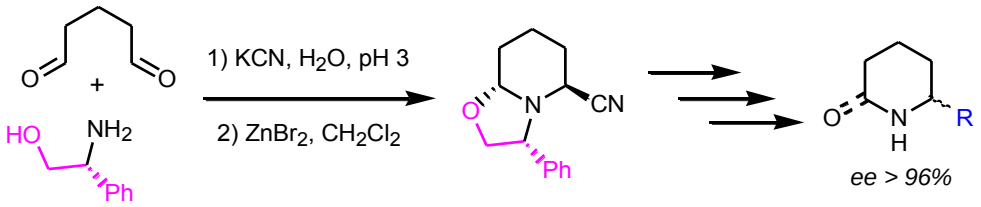



*Schéma 1-11*

[12] Gonzáles, A.S., Arrayás, R.G., Rivero, M.R., Carretero, J.C., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4335-4337
[13] Bonin, M., Grierson, D.S., Royer, J., Husson, H.P., *Org. Synth.*, **1991**, *70*, 54-59
[14] (a) Husson, H.P., Royer, J., *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, *28*, 383-394. (b) François, D., Poupon, E., Kunesch, N., Husson, H.P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4823-4829



© 2014 Tous droits réservés.

Dans le même esprit, l'équipe de Katritzky[15] a développé une méthodologie relativement proche en remplaçant la fonction nitrile par un groupement benzotriazole. Les résultats obtenus se sont malheureusement avérés plus aléatoires en termes de diastéréosélectivité.

Dans un autre registre, l'équipe de Vasse et Szymoniak[16] s'est appuyée sur une réaction d'amination réductrice intramoléculaire asymétrique effectuée à partir d'une aminocétone intégrant un auxiliaire chiral de type α-méthylbenzyle pour accéder aux pipéridines chirales substituées en position 2 avec une bonne diastéréosélectivité. (*Schéma 1-12*)

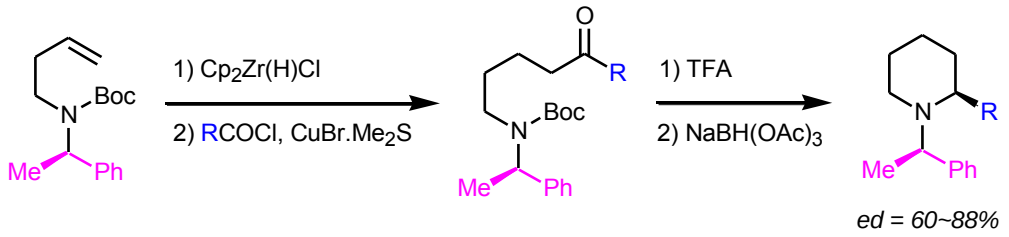



*Schéma 1-12*

L'addition diastéréosélective de composés organométalliques sur des sels de pyridinium chiraux[17] constitue également une approche intéressante pour la synthèse de pipéridines chirales substituées en position 2 (*Schéma 1-13*). Cette voie de stratégie originale a notamment été mise à profit pour réaliser la synthèse totale de divers alcaloïdes tels que la (+)-julifloridine.

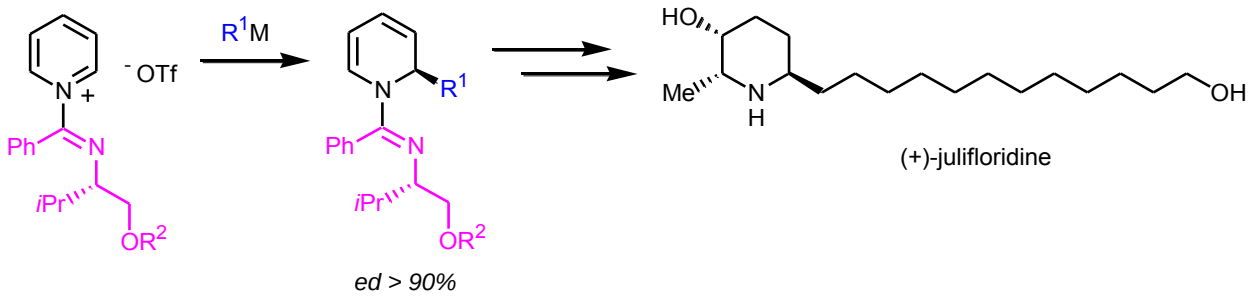



*Schéma 1-13*

[15] Katritzky, A.R., Qiu, G., Yang, B., Steel, P.J., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6699-6703
[16] Coia, N., Mokhtari, N., Vasse, J.L., Szymoniak, J., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6292-6295
[17] (a) Lemire, A., Charette, A.B., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2747-2750. (b) Charette, A.B., Grenon, M., Lemire, A., Pourashraf, M., Martel, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11829-11830



© 2014 Tous droits réservés.

La synthèse d'amines énantioenrichies via des réactions d'addition nucléophile diastéréosélectives effectuées sur des sulfinimines chirales a connu un développement considérable ces dernières années. L'équipe de Davis[18] a notamment développée une nouvelle voie d'accès aux pipéridinones substituées en position 2 qui s'appuie sur l'addition d'énolates d'esters sur diverses sulfinimines aromatiques (*Schéma 1-14*).

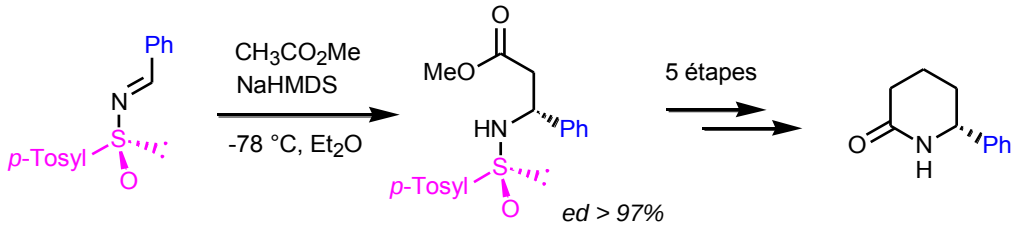



*Schéma 1-14*

Davies et son équipe[19] ont également mis au point une stratégie de synthèse originale reposant sur une réaction d'aza-Michael diastéréosélective intermoléculaire entre un amide de Weinreb α-β insaturé et une amine lithiée chirale. Les β-amino amides synthétisés sont alors réduit en présence de DIBAL-H pour conduire aux aldéhydes correspondants qui sont ensuite engagés directement dans une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons. Les esters insaturés ainsi obtenus sont finalement réduits et déprotégés pour conduire aux pipéridinones ciblées. (*Schéma 1-15*)

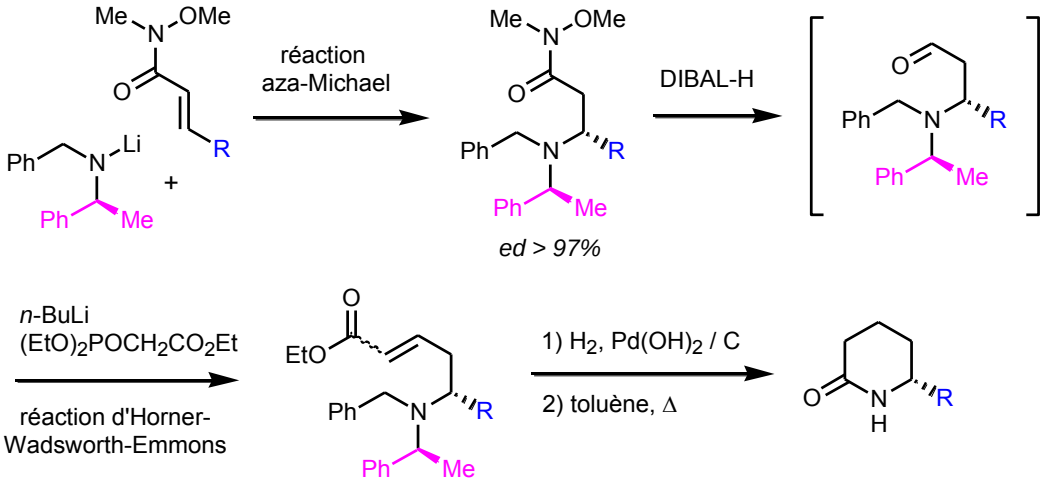



*Schéma 1-15*

[18] (a) Davis, F.A., Szewczyk, J.M., *Tetrahedron Lett.,* **1998**, *39*, 5951-5954. (b) Davis, F.A., Chao, B., Fang, T., Szewczyk, J.M., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1041-1043

[19] Burke, A.J., Davies, S.G., Garner, A.C., McCarthy, T.D., Roberts, P.M., Smith, A.D., Rodriguez-Solla, H., Vickers, R.J., *Org. Biomol. Chem.,* **2004**, *2*, 1387-1394



© 2014 Tous droits réservés.

## 4) Notre projet

Le travail qui m'a été confié dans le cadre de la préparation de ce doctorat a eu pour objet la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse asymétrique d'amines cycliques substituées en position 2. Pour y parvenir nous nous appuierons sur la réactivité des phosphates d'énols hétérocycliques qui constituent une nouvelle classe de « briques moléculaires » actuellement au cœur de développements méthodologiques originaux autorisant l'accès vers des systèmes azotés d'architecture élaborée.

Le schéma de rétrosynthèse ci-dessous reprend par le détail la stratégie de synthèse que nous envisageons de développer. (*Schéma 1-16*).

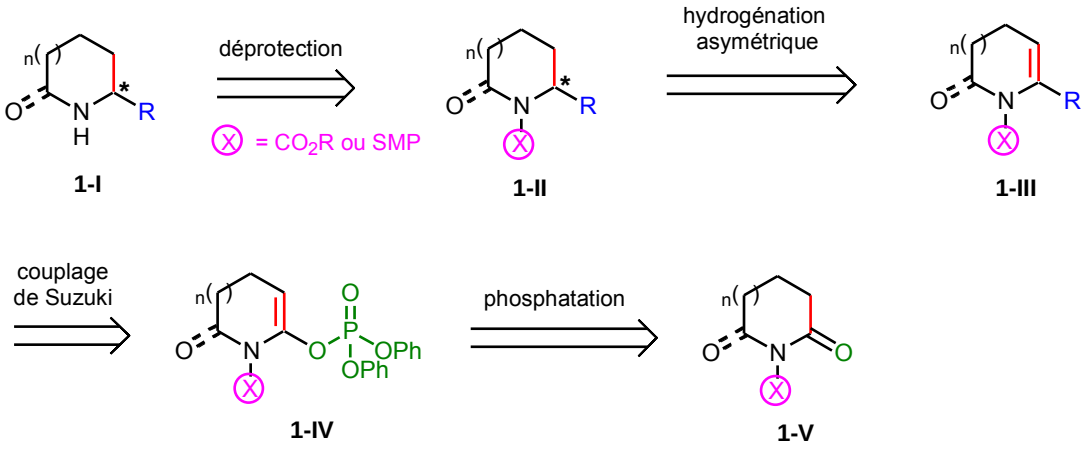



*Schéma 1-16*

Les modèles ciblés **1-I** seront obtenus après déprotection des lactames ou des carbamates chiraux **1-II**. Ces intermédiaires devraient pouvoir être accessibles à partir des énamides et ènecarbamates **1-III** via deux approches complémentaires, toutes deux basées sur la réduction stéréosélective de la double liaison carbone-carbone endocyclique. La première s'appuiera sur une réaction d'hydrogénation énantiosélective effectuée au moyen de catalyseurs chiraux sous pression d'hydrogène tandis que la seconde approche reposera sur une réduction diastéréosélective basée sur l'utilisation d'un auxiliaire chiral dérivant de la proline : le SAMP. Les composés **1-III** seront, quant à eux, synthétisés via un couplage pallado-catalysé de Suzuki entre les aminovinyl phosphates **1-IV**, issus des précurseurs **1-V**, et divers acides boroniques.

Les aminovinyl phosphates constituent donc des intermédiaires de première importance pour la mise au point de notre stratégie et il convient de commencer par un bref examen sur la synthèse et la réactivité de ces composés.



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## II) Les aminovinyl phosphates : nouvelle classe de « briques synthétiques » dans la préparation d'amines cycliques

Les aminovinyl phosphates constituent une classe d'intermédiaires réactionnels très intéressante notamment pour leurs capacités de couplage supérieures aux triflates et se trouvent, de ce fait, actuellement au cœur de développements méthodologiques originaux autorisant l'accès à de nombreux systèmes azotés d'architecture élaborée. Nous allons tout d'abord évoquer succinctement la synthèse de ces espèces, puis nous détaillerons leur réactivité.

### 1) Synthèse des phosphates vinyliques

#### *a) Réaction de Perkow*

Cette réaction dérive de la réaction de Michaelis-Arbuzov et consiste à faire réagir un triaryl ou un trialkylphosphite sur un composé carbonylé α-halogéné[20]. Cette technique est cependant limitée par la préparation des halogénures de départ et par le contrôle de la régio- et de la stéréosélectivité (*Schéma 1-17*).

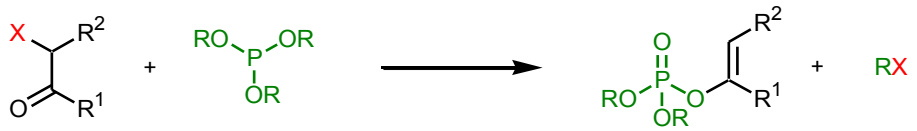



*Schéma 1-17*

#### *b) Réaction de phosphatation*

La principale voie de synthèse des phosphates de vinyle va consister à condenser un énolate obtenu par déprotonation d'un dérivé carbonylé avec un chlorophosphate de dialkyle ou de diaryle. Nous pouvons noter que les phosphates de diaryle sont plus stables, plus réactifs et obtenus avec de meilleurs rendements que leurs équivalents dialkylés (*Schéma 1-18*)

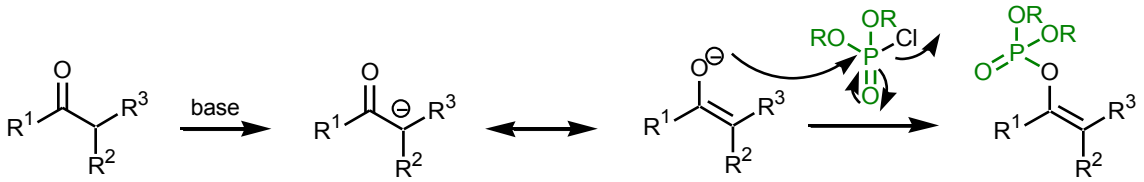



*Schéma 1-18*

[20] Lichtenthaler, F.W., *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 607-649



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## 2) Réactivité des phosphates vinyliques

### *a) Dans les réactions de substitution nucléophile*

Le groupement phosphate possède la particularité d'être un bon nucléofuge, il peut donc être engagé dans des réactions de substitution nucléophile notamment avec des organocuprates de lithium,[21] des thiols[22] ou encore de l'iodotriméthylsilane.[23] (*Schéma 1-19*)

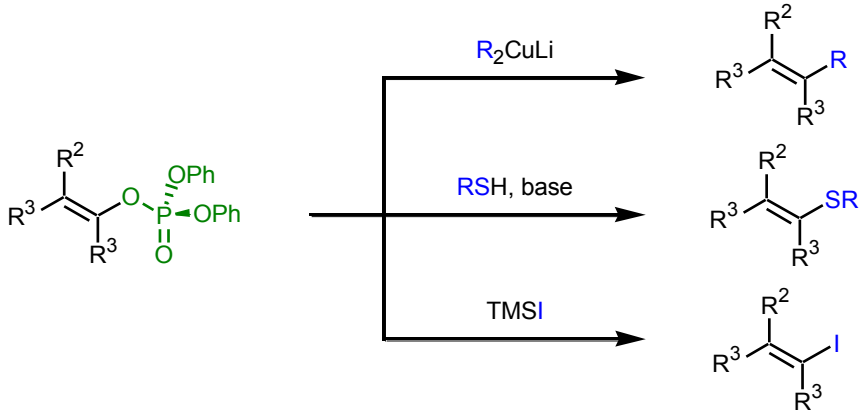



*Schéma 1-19*

### *b) Formation d'alcynes terminaux, d'allènes et de β-cétophosphonates.*

En présence d'une base dans le milieu et à basse température, le phosphate vinylique est déprotonné, il peut alors y avoir différents cas de figure (*schéma 1-20*).

[21] Blaszczak, L., Winkler, J., O'Kuhn, S., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 4405-4408

[22] (a) Salzmann, T.N., Ratcliffe, R.W., Christensen, B.G., Bouffard, F.A., *J. Am. Chem. Soc.,* **1980**, *102*, 6161-6163. (b) Pyun, D.K., Kim, B.J., Jung, H.J., Kim, J.H., Lee, J.S., Lee, W.K., Lee, C.H., *Chem. Pharm. Bull*, **2002**, *50*, 415-418

[23] (a) Lee, K., Wiemer, D.F., *Tetrahedron Lett.,* **1993**, *34*, 2433-2436. (b) Frutos, R.P., Johnson, M., *Tetrahedron Lett.,* **2003**, *44*, 6509-6511



© 2014 Tous droits réservés.

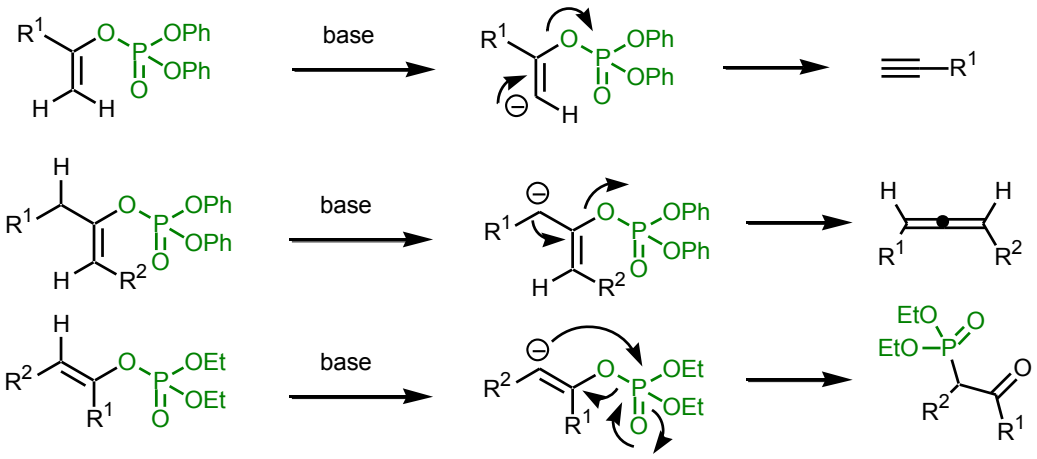



*Schéma 1-20*

En effet, dans le cas où l'insaturation se trouve en position terminale, une élévation de la température permet l'élimination du phosphate et par conséquent l'obtention d'un alcyne vrai. En revanche, si la double liaison est substituée alors il y a formation d'allènes. Dans certains cas, nous pouvons aussi observer un réarrangement de Wiemer qui conduit à l'obtention de β-cétophosphonates.

### *c) Dans les réactions de couplage pallado-catalysées*

Les couplages métallo-catalysés sont actuellement des réactions chimiques en plein essor, qui ont donnés lieu à de nombreux prix Nobels (Suzuki, Heck, Negishi, …).

Généralement ces réactions de couplage font intervenir des dérivés halogénés ou des triflates. Or en 1980, Oshima[24] découvre que les phosphates peuvent être utilisés comme agents de couplage dans les réactions catalysées au palladium. Depuis, les phosphates d'énol sont de plus en plus utilisés en lieu et place des groupements triflates et halogénés pour ce type de manipulation. (*Schéma 1-21*).

[24] Takai, K., Oshima, K., Nozaki, H., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2531-2534



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

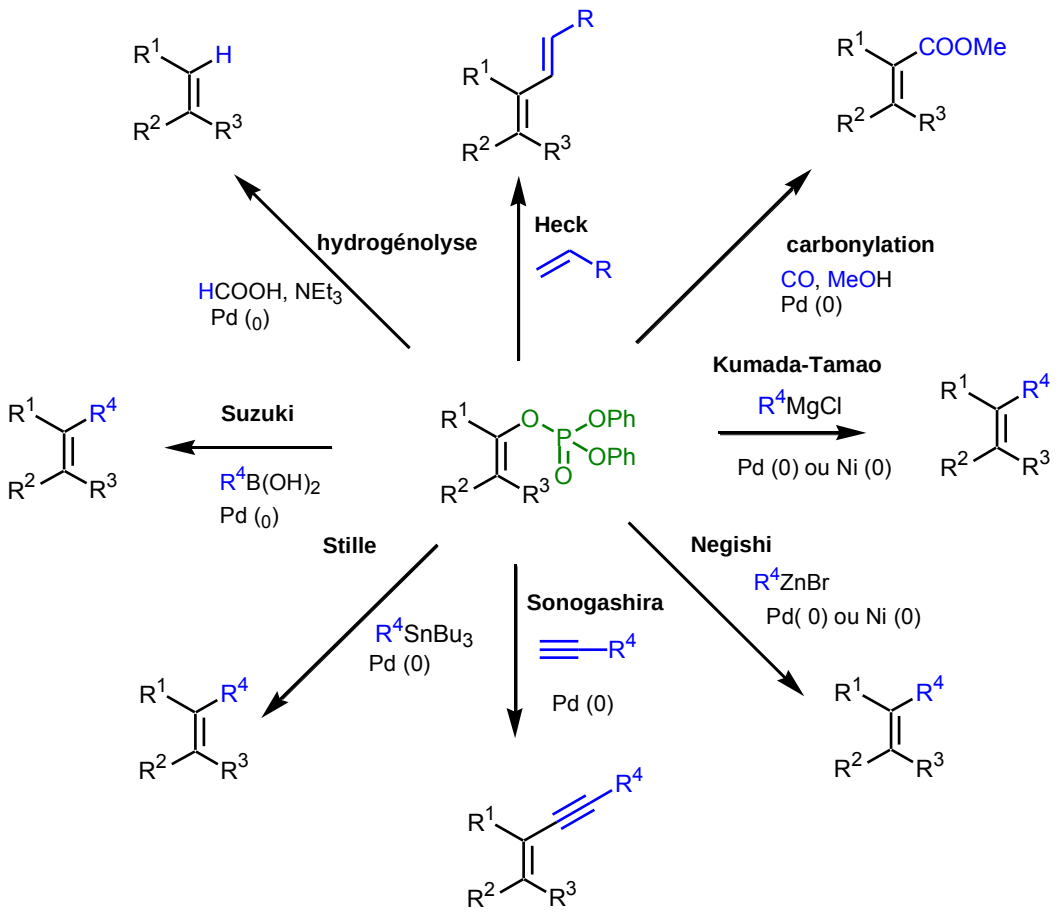



*Schéma 1-21*

Depuis une dizaine d'année, l'équipe de G. Coudert[25] a largement contribué à l'étude de la réactivité des phosphates vinyliques notamment vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées. Ils ont notamment été les premiers à décrire les couplages de type Suzuki-Miyaura sur des phosphates vinyliques issus de lactames et ont montré qu'il était possible d'accéder à partir de telles espèces à un ensemble extrêmement diversifié de systèmes polycycliques azotés à visée thérapeutique. (*Schéma 1-22*)

[25] (a) Lepifre, F., Buon, C., Rabot, R., Bouyssou, P., Coudert, G., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6373-6376. (b) Lepifre, F., Buon, C., Bouyssou, P., Coudert, G., *Heterocyclic Commun.*, **2000**, *6*, 397-402



© 2014 Tous droits réservés.

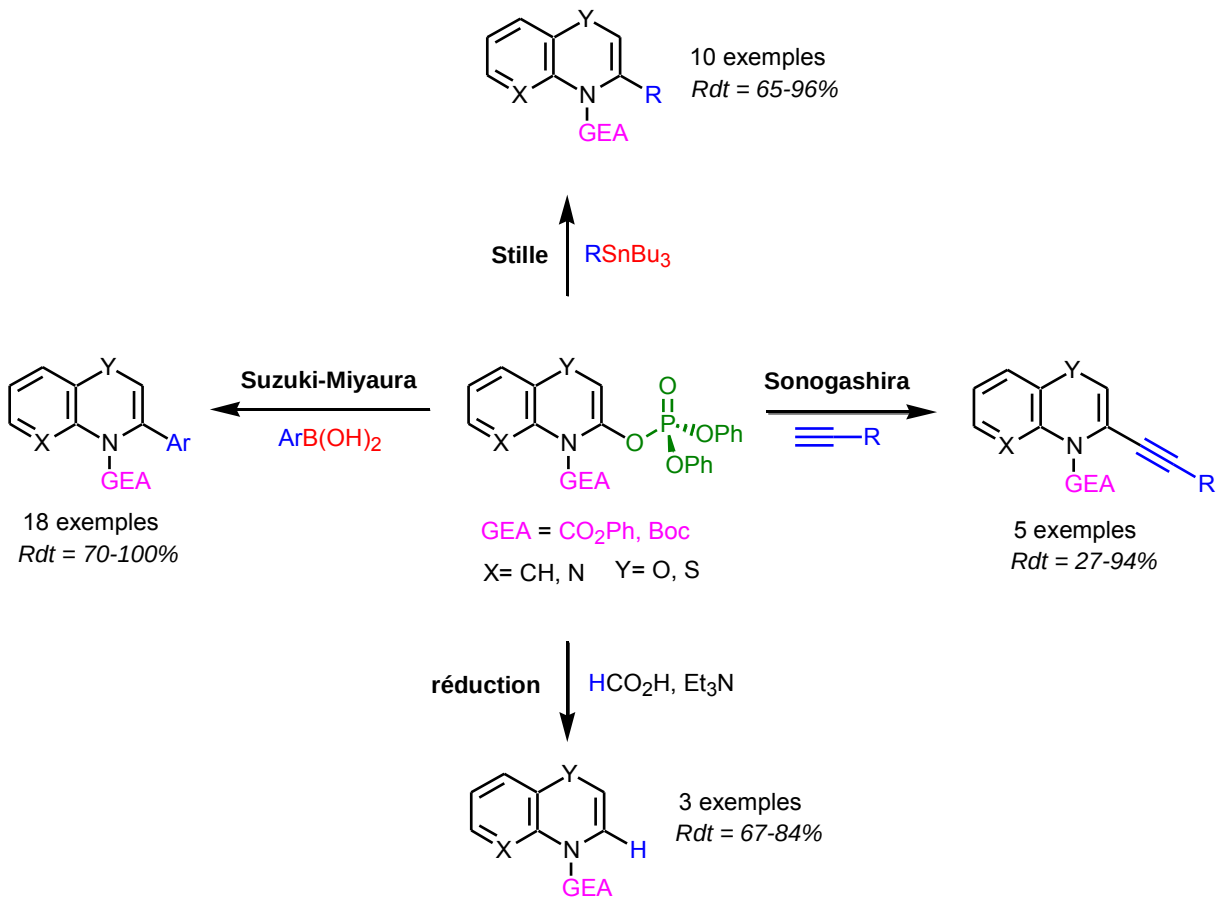



*Schéma 1-22*

Suite aux travaux de pionnier de G. Coudert, l'équipe dirigée par I. Gillaizeau a considérablement étendue le domaine d'application de cette nouvelle méthodologie permettant la formation de liaisons carbone-carbone à la synthèse d'une très grande variété de systèmes hétérocycliques azotés.[26]

*d) Autres réactions*

Les phosphates vinyliques ont également été impliqués dans d'autres types de réaction comme par exemple des cycloadditions de Diels-Alder[27] ou encore des réactions de métathèse cyclisante notamment grâce à l'apport d'un catalyseur de Grubbs de seconde génération.[28] (*Schéma 1-23*)

[26] (a) Mousset, D., Gillaizeau, I., Sabatié, A., Bouyssou, P., Coudert, G., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5993-5999. (b) Chaignaud, M., Gillaizeau, I., Ouhamou, N., Coudert, G., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8059-8066. (c) Claveau, E., Gillaizeau, I., Blu, J., Bruel, A., Coudert, G., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4832-4836. (d) Gigant, N., Chausset-Boissarie, L., Gillaizeau, I., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 816-819

[27] Calogeropoulou, T., Wiemer, D.F., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2295-2299

[28] Whitehead, A., Moore, J., Hanson, P., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4275-4277



© 2014 Tous droits réservés.

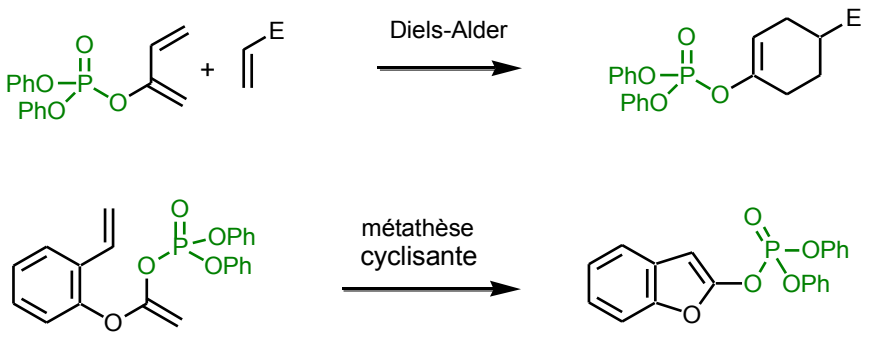



*Schéma 1-23*

*e) Réactions en cascade*

Fuwa[29] a montré qu'il était possible d'impliquer les phosphates vinyliques dans divers processus réactionnels en cascade. Dans l'exemple ci-dessous, la synthèse de tétrahydrocarbazoles poly-substitués a pu être réalisée en enchaînant un couplage de Heck et une cycloaddition [4+2] de Diels-Alder. (*Schéma 1-24*)

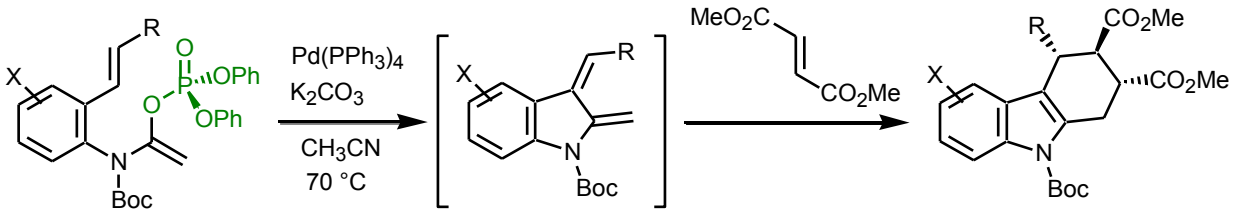



*Schéma 1-24*

## III) Première approche synthétique : utilisation de la catalyse homogène

Dans l'optique de développer une voie d'accès efficace permettant la synthèse d'une grande variété d'amines cycliques substituées en position 2 énantioenrichies, nous avons opté pour une première approche consistant en étape clé à effectuer une réaction d'hydrogénation asymétrique métallo-catalysée d'énamides ou d'ènecarbamates cycliques. En effet, l'hydrogénation asymétrique des *N*-acylénamines a été largement décrite dans la littérature au moyen de catalyseurs homogènes à base de rhodium ou de ruthénium et s'effectue en général très facilement à basse pression, à température ambiante et avec une

[29] Fuwa, H., Sasaki, M., *Chem. Comm.*, **2007**, 2876-2878



© 2014 Tous droits réservés.

très bonne stéréosélectivité. Il faut cependant noter que l'hydrogénation d'énamides ou d'ènecarbamates possédant une double liaison carbone-carbone endocyclique non fonctionnalisée est une réaction peu décrite dans la littérature et constitue un champ d'investigation peu exploré et particulièrement intéressant.

La première partie de ce chapitre sera consacrée à la description des voies de synthèse ayant permis l'obtention de nos énamides et ènecarbamates cycliques à partir des phosphates vinyliques via des réactions de couplage croisé pallado-catalysées. Nous décrirons ensuite l'étude consacrée à la réduction de ces composés azotés cycliques fortement conjugués par hydrogénation asymétrique.

## 1) Synthèse d'énamides et d'ènecarbamates cycliques

### *a) Rappels bibliographiques*

Après un examen de la littérature, il existe relativement peu de voies de synthèse permettant l'accès à ces systèmes hétérocycliques azotés insaturés. La première repose sur une réaction de cycloaddition carbonylante à partir d'une cyclopropylimine en présence de monoxyde de carbone et d'un catalyseur au ruthénium.[30] (*Schéma 1-25*). L'utilisation de monoxyde de carbone et le fait que les rendements obtenus dépendent très fortement des substituants présents dans l'imine de départ rendent cette technique peu attractive.

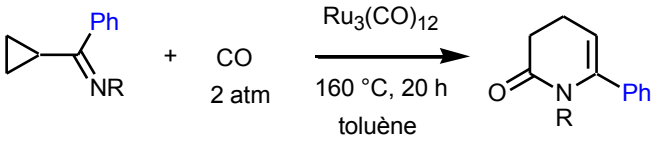



*Schéma 1-25*

Lesniak et Pasternak[31] ont quant à eux réalisé la thermolyse d'acrylénamides, elles-mêmes isolées à partir d'une réaction de *N*-acylation entre une imine et un chlorure d'acide. Cette réaction à haute température permet la cyclisation par un processus de réarrangement thermique. (*Schéma 1-26*)

[30] Kamitani, A., Chatani, N., Morimoto, T., Murai, S., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9230-9233
[31] Lesniak, S., Pasternak, B., *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 875-880



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

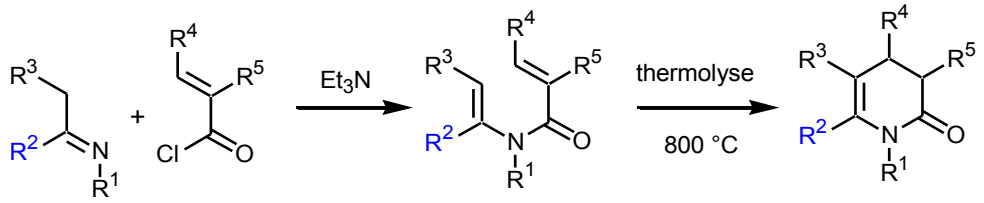



*Schéma 1-26*

Un autre moyen d'obtention de ce noyau pipéridinique α-β insaturé a été décrit par l'équipe de Jabin.[32] Ici, le challenge a été d'isoler les 3,4-dihydro-1*H*-pyrindin-2-ones à partir d'une réaction tandem addition de Michael – azacyclisation sur des imines chirales. La présence d'un inducteur asymétrique connecté à l'atome d'azote a notamment permis de synthétiser des composés atropoisomériques pouvant avoir des applications en synthèse asymétrique en tant que ligands chiraux ou organocatalyseurs. (*Schéma 1-27*)

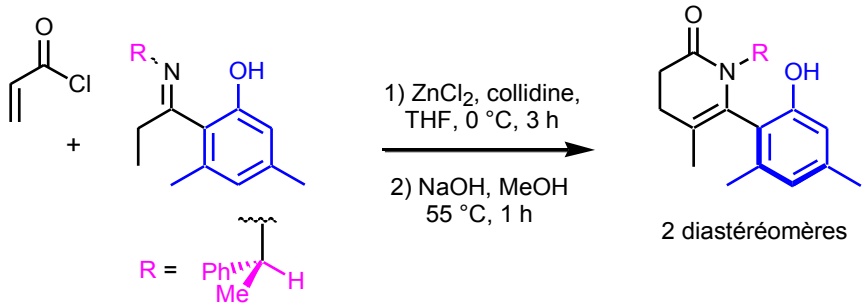



*Schéma 1-27*

Les énamides cycliques peuvent aussi être synthétisés en enchaînant une addition de Michael et une lactamisation à partir d'acides arylacétiques et de *N*-tosyl imines α-β insaturées. Cette réaction permettant d'obtenir des dihydropyridones polysubstituées de manière asymétrique se fait en présence d'un catalyseur : le benzotétramisole et d'un agent activant : le chlorure de triméthylacétyle.[33] (*Schéma 1-28*)

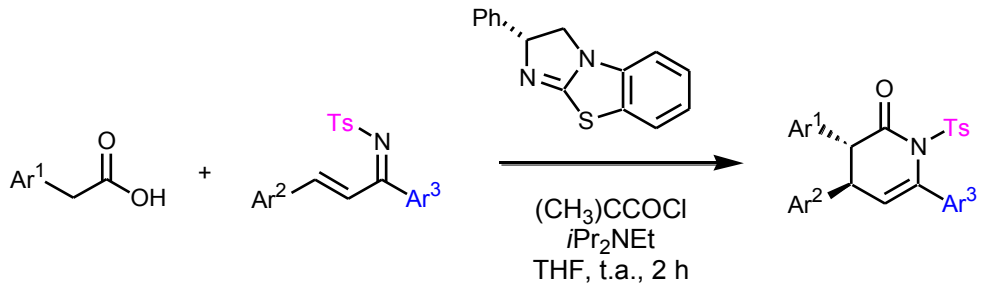



*Schéma 1-28*

[32] Le Gac, S., Monnier-Benoit, N., Doumampouom Metoul, L., Petit, S., Jabin, I., *Tetrahedron : Asymmetry,* **2004**, *15*, 139-145

[33] Simal, C., Lebl, T., Slawin, A.M.Z., Smith, A.D., *Angew. Chem.*, **2012**, *51*, 3653-3657



© 2014 Tous droits réservés.

Précédemment dans ce chapitre, nous avons évoqué la possibilité de réaliser des réactions de couplage pallado-catalysées à partir des aminovinyl phosphates. L'équipe du professeur Coudert[34] a notamment démontré que l'on pouvait s'appuyer sur la réactivité de ces espèces électrophiles pour accéder à un certain nombre d'ènecarbamates cycliques. (*Schéma 1-29*)

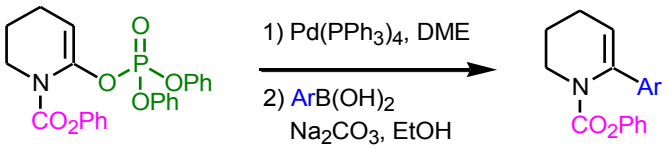



*Schéma 1-29*

L'efficacité et la grande souplesse de cette réaction nous a donc conduit à envisager son application à la synthèse de nos énamides et ènecarbamates.

### *b) Synthèse des précurseurs des énamides et ènecarbamates*

Afin de mener notre étude à bien, nous avons réalisé la synthèse de quatre modèles représentés ci-dessous qui diffèrent par la taille du cycle et par la nature du groupement protecteur connecté à l'atome d'azote. L'influence de ces paramètres sur la réaction d'hydrogénation pourra ainsi être évaluée dans une certaine mesure. (*Figure 1-3*)

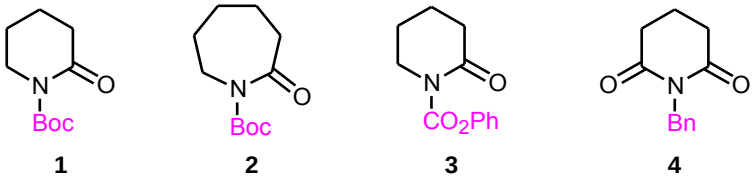



*Figure 1-3*

Notre étude a nécessité dans un premier temps la synthèse de lactames à 6 ou 7 chaînons protégés sous forme de carbamates de tertiobutyle ou de phényle (*Schéma 1-30*). Ces carbamates cycliques ont été obtenus par réaction entre le δ-valérolactame ou l'ε-caprolactame avec l'anhydride de Boc en présence de DMAP (*Schéma 1-30*). Il faut noter que l'azépinone protégée a été obtenue avec un rendement modeste probablement dû à un encombrement plus important et donc une réactivité moindre des cycles à sept chaînons.

[34] Lepifre, F., Clavier, S., Bouyssou, P., Coudert, G., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6969-6975



© 2014 Tous droits réservés.

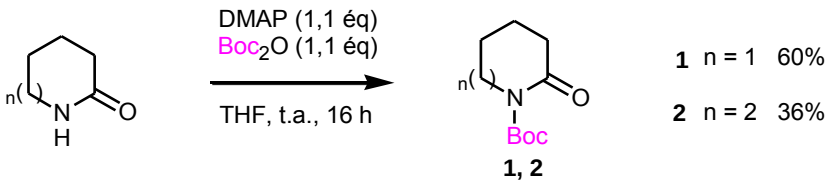



*Schéma 1-30*

Pour obtenir le carbamate de phényl à 6 chaînons **3**, le δ-valérolactame a dans un premier temps été déprotoné en présence de *n*-butyllithium pour donner l'amidure correspondant qui a ensuite été acylé par ajout de chloroformiate de phényle pour conduire à la pipéridinone protégée **3**. (*Schéma 1-31*)

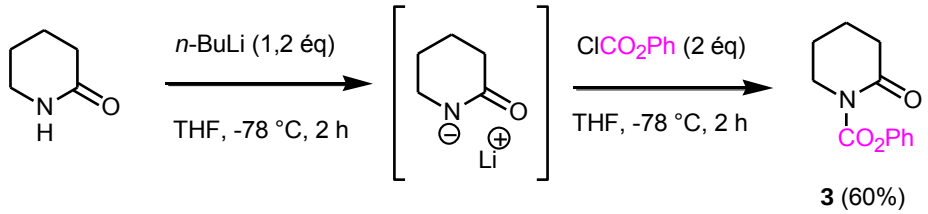



*Schéma 1-31*

Afin d'étudier l'influence de la présence d'un groupement carbonyle endocyclique sur la réaction d'hydrogénation asymétrique, nous avons également synthétisé l'imide *N*-benzylé **4**. Celui-ci a été obtenu en deux temps en ouvrant l'anhydride glutarique avec de la benzylamine en présence de triéthylamine puis en refermant le cycle par ajout de chlorure d'acétyle. (*Schéma 1-32*)

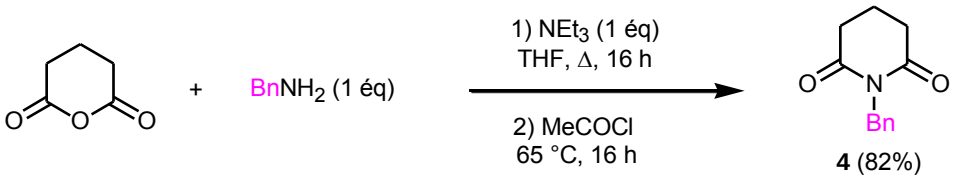



*Schéma 1-32*

*c) Séquence phosphatation – couplage de Suzuki*

Après avoir protégé l'azote hétérocyclique de nos lactames à 6 ou 7 chaînons, l'étape suivante a consisté à synthétiser les phosphates vinyliques correspondants en présence de KHMDS et de chlorophosphate de diphényle à basse température (*Schéma 1-33*). Les phosphates vinyliques obtenus ont ensuite été engagés dans un couplage pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura dans des conditions relativement similaires à celles utilisées par



© 2014 Tous droits réservés.

l'équipe de G. Coudert[26a,34] pour conduire aux ènecarbamates désirés (*Tableau 1-1*). Nous pouvons préciser que les rendements donnés pour la séquence phosphatation – couplage de Suzuki ont été calculés à partir de la quantité de lactame de départ.

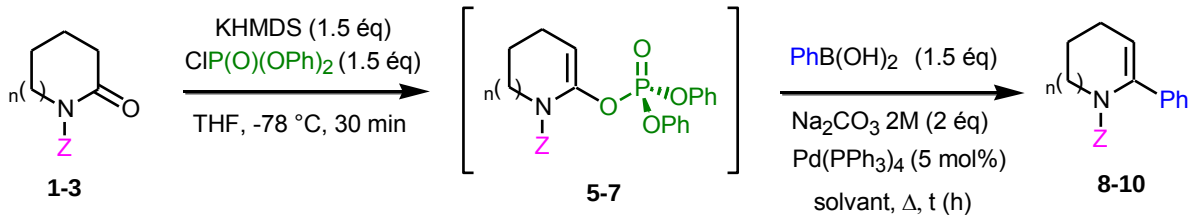



*Schéma 1-33*

| Composé | Z | n | Solvant | Temps (h) | Rdt (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **8** | **Boc** | **1** | **THF** | **2** | **45** |
| **9** | **Boc** | **2** | **THF** | **2** | **57** |
| **10** | **$CO_2Ph$** | **1** | **DME** | **0,5** | **62** |

*Tableau 1-1*

Afin de compléter notre étude, nous avons envisagé la synthèse d'un énamide cyclique protégé par un groupement benzyle, c'est d'ailleurs ce dernier modèle qui nous a semblé potentiellement le plus intéressant. En effet, à la différence des ènecarbamates précédemment synthétisés, ces énamides intégrants un groupement carbonyle endocyclique devraient nous permettre d'accéder à diverses pipéridinones énantioenrichies et de ce fait augmenter considérablement le potentiel de la méthode développée. Le groupement carbonyle endocyclique pourra notamment soit être réduit, soit servir de point d'ancrage pour accéder aux pipéridines disubstituées en position 2 et 6.

Ici encore l'aminovinyl phosphate **12** a directement été impliqué dans l'étape suivante sans purification préalable et le couplage de Suzuki a fait l'objet d'une recherche d'optimisation des conditions réactionnelles (*Schéma 1-34 – Tableau 1-2*). En effet, nous avons pour commencer repris les conditions expérimentales utilisées pour la synthèse des ènecarbamates. Malheureusement nous n'avons observé aucune trace du produit souhaité. Devant cet échec, nous avons changé la nature de la base, du catalyseur et du solvant et nous avons fait varier le temps de réaction. Suite à cette optimisation, nous avons obtenu l'énamide **11** avec un rendement satisfaisant de 70% en effectuant la réaction de couplage à reflux dans le dioxane pendant 16 h en présence d'hydroxyde de baryum et de $Pd(PPh_3)_4$.



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

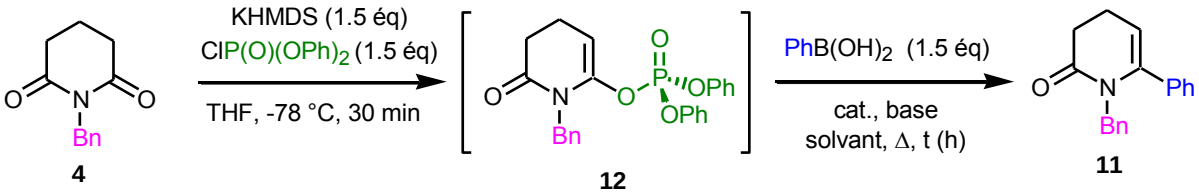



*Schéma 1-34*

| Essai | Catalyseur | Base | Solvant | Temps (h) | Rdt (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Pd(PPh_3)_4$ | $Na_2CO_3$ 2M | THF | 2 | 0 |
| 2 | $Pd(PPh_3)_4$ | $Cs_2CO_3$ | DMF | 3 | 10 |
| 3 | $Pd(PPh_3)_4$ | $K_3PO_4$ | 1,4-dioxane | 4 | 35 |
| 4 | $Pd(PPh_3)_4$ | $K_3PO_4$ | 1,4-dioxane | 16 | 60 |
| 5 | $PdCl_2(PPh_3)_2$ | $K_3PO_4$ | 1,4-dioxane | 16 | 41 |
| 6 | $Pd(PPh_3)_4$ | $Ba(OH)_2$ | 1,4-dioxane | 16 | 70 |

*Tableau 1-2*

## 2) Hydrogénation catalytique asymétrique

### *a) Rappels bibliographiques*

Le développement de la catalyse asymétrique dans le domaine de la chimie organique est relativement récent. La découverte, en 1972, du catalyseur de Wilkinson[35] (rhodium (I)) pour réduire une double liaison tout en donnant une énantiosélectivité sur le centre asymétrique créé a entraîné un intérêt croissant pour ce domaine.

Kagan[36] montrera que l'utilisation de diphosphines comme ligands chélatants donne de meilleurs résultats pour les hydrogénations mais aussi pour d'autres réactions catalysées, ceci a donné naissance à une première génération de ligands pour le rhodium (I) (DIOP par exemple). Par la suite, Knowles[37] a développé une seconde génération de phosphines (DIPAMP) qui sera utilisée notamment pour la synthèse de la L-DOPA. Cette découverte va alors permettre l'apparition de centaines de nouveaux ligands de ce type.

[35] Osborn, J.A., Jardine, F.H., Young, J.F., Wilkinson, G., *J. Chem. Soc. A*, **1966**, 1711-1732
[36] Dang, T.P., Kagan, H.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6429-6433
[37] Vineyard, B.D., Knowles, W.S., Sabacky, M.J., Bachman, G.L., Weinkauff, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5946-5952



© 2014 Tous droits réservés.

Pourtant au milieu des années 1980, Ikariya[38] puis par la suite Noyori[39] vont montrer qu'un autre métal peut être utilisé pour les hydrogénations d'alcènes : le ruthénium (II). Celui-ci utilise comme ligands principalement de la BINAP ou des dérivés. Les deux métaux peuvent être complémentaires, car là où le ruthénium (II) possède un champ d'action plus large (il peut d'ailleurs aussi réduire les fonctions cétones), pour le rhodium (I), il existe beaucoup plus de ligands qui peuvent se coordiner avec ce dernier. Récemment, une troisième génération de ligands pour le rhodium (I) a vu le jour, elle a été développée par le groupe de Burk[40] et contient notamment les ligands de type DUPHOS. Au cours des dernières années, en plus des phosphines bidentates, de nouvelles phosphines monodentates sont apparues et se sont avérées être très efficaces pour les hydrogénations.

Quelques-uns des principaux ligands développés sont présentés ci-dessous :

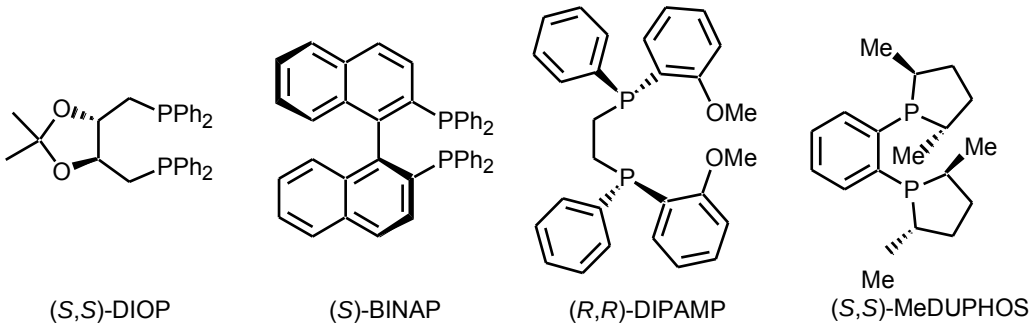



*Figure 1-4*

L'hydrogénation catalytique asymétrique des énamides est une réaction particulièrement attractive d'un point de vue synthétique et a permis d'accéder à une grande variété d'amines chirales intégrant un centre stéréogénique en $\alpha$ et/ou en $\beta$ de l'azote.[41] On peut citer à titre d'exemple la synthèse de tétrahydro-β-carbolines réalisée par l'équipe de Beller[42] qui repose en étape clé sur la réduction énantiosélective d'un énamide exocyclique effectuée en présence d'un catalyseur à base de rhodium (I) associé à différents ligands chiraux pour en étudier l'influence sur la stéréosélectivité (*Schéma 1-35*). Ce catalyseur très performant en termes de stéréosélectivité leur a permis d'atteindre des valeurs d'excès énantiomériques de 99% et a été aussi utilisé pour l'hydrogénation de 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazines.[43]

[38] Ikariya, T., Ishii, Y., Kawano, H., Arai, T., Saburi, M., Yoshikawa, S., Akutagawa, S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 922-924
[39] Ohta, T., Takaya, H., Noyori, R., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7189-7192
[40] Nugent, W.A., Rajanbabu, T.V., Burk, M.J., *Science*, **1993**, *259*, 479-483
[41] Gopalaiah, K., Kagan, H. B., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599-4657
[42] Enthaler, S., Erre, G., Junge, K., Addis, D., Kadyrov, R., Beller, M., *Chem. Asian J.,* **2008**, *3*, 1104-1110
[43] Zhou, Y.G., Yang, P.Y., Han, X.W., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1679-1683



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

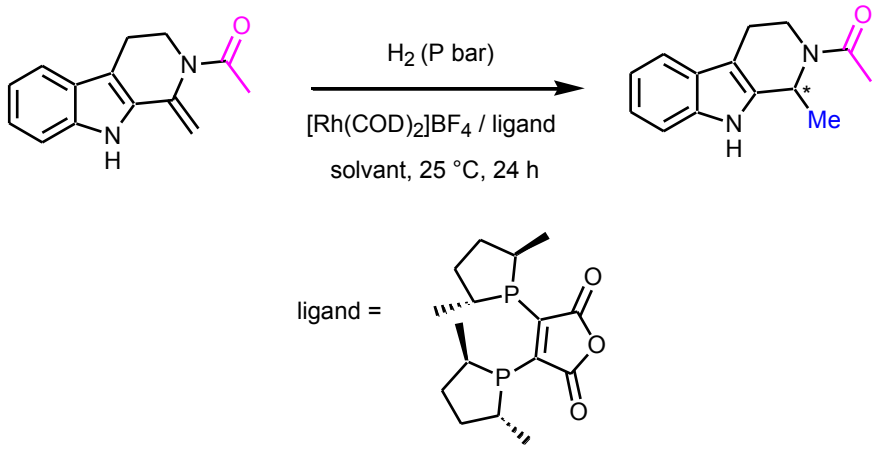



*Schéma 1-35*

D'autres types de catalyseur au rhodium (I) peuvent être utilisés, comme par exemple un catalyseur au rhodium (I) neutre le $[Rh(COD)Cl]_2$ qui a donné de bons résultats avec des énantiosélectivités allant jusqu'à 97%. Néanmoins, lorsque cette réaction a été étendue à d'autres *N*-tosyloxazolidinones, les excès énantiomériques mesurés ont montré de grandes variations selon les substrats avec des énantiosélectivités pouvant diminuer de manière conséquente en fonction des modèles.[44] (*Schéma 1-36*)

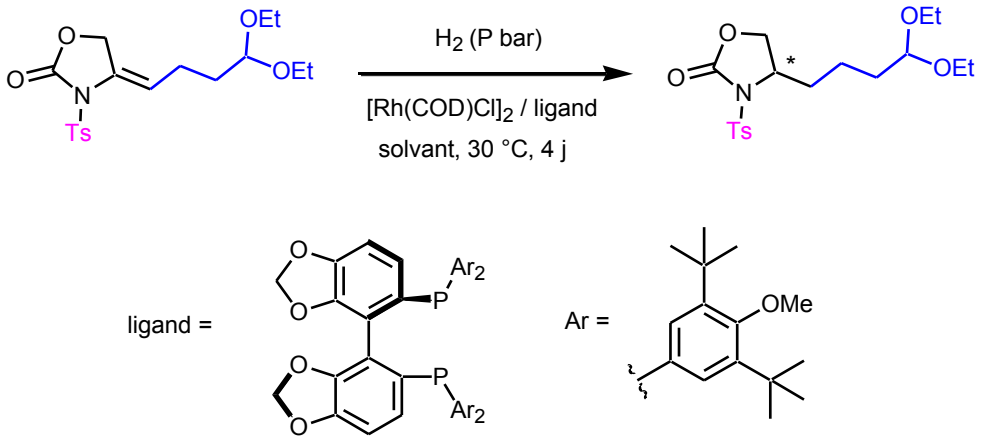



*Schéma 1-36*

Des exemples de catalyse au rhodium (I) pour l'hydrogénation d'énamides possédant une double liaison endocyclique ont aussi été décrits dans la littérature. Nous pouvons notamment évoquer les travaux de l'équipe de Rossen sur la réduction asymétrique de tétrahydropyrazines.[45]

[44] Shen, Z., Lu, X., Lei, A., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 9237-9246

[45] Rossen, K., Weissman, S.A., Sager, J., Reamer, R.A., Askin, D., Volante, R.P., Reider, P.J., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6419-6422



© 2014 Tous droits réservés.

En effet, l'utilisation d'un complexe Rh-BINAP pour cette réaction d'hydrogénation a permis la synthèse de pipérazines substituées avec des excès énantiomériques atteignant 99%. (*Schéma 1-37*)

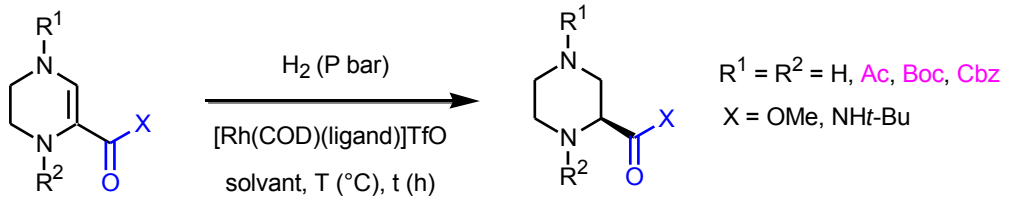



*Schéma 1-37*

Un mécanisme général pour l'hydrogénation des énamides en présence de rhodium (I) a été décrit dans la littérature[46] et peut être représenté de la façon suivante :

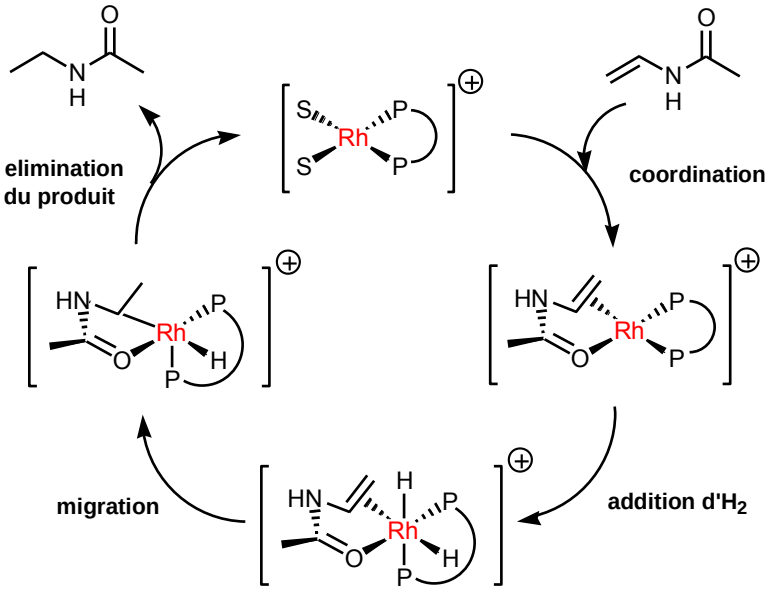



*Schéma 1-38*

D'autres métaux peuvent aussi être utilisés pour l'hydrogénation des énamides, Noyori[47] a, par exemple, réalisé la synthèse d'un catalyseur à base de ruthénium (II) (*Figure 1-5*) qui s'est montré particulièrement efficace pour accéder aux 1-benzyltétrahydroisoquinoleines énantioenrichies. Il faut d'ailleurs noter que dans cet exemple les catalyseurs à base de ruthénium se sont avérés plus performant en termes de stéréosélectivité que leurs homologues à base de rhodium. (*Schéma 1-39*)

[46] Schiaffino, L., Ercolani, G., *J. Phys. Org. Chem.*, **2011**, *24*, 2722-2730

[47] Noyori, R., Ohta, M., Hsiao, Y., Kitamura, M., Ohta, T., Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7117-7119



© 2014 Tous droits réservés.

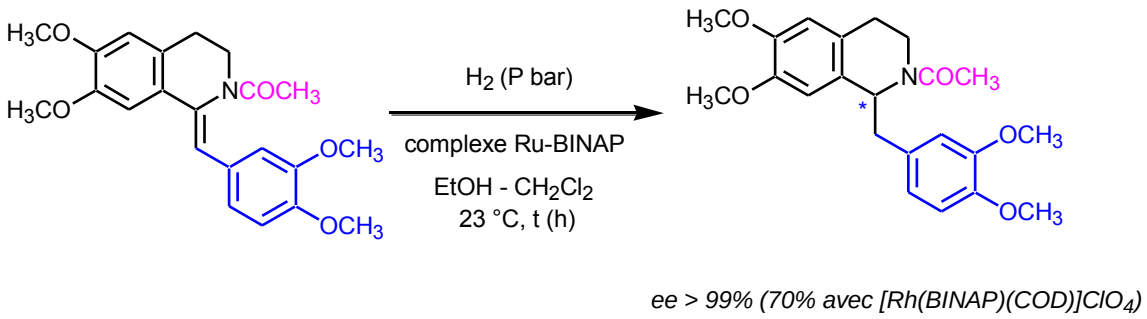
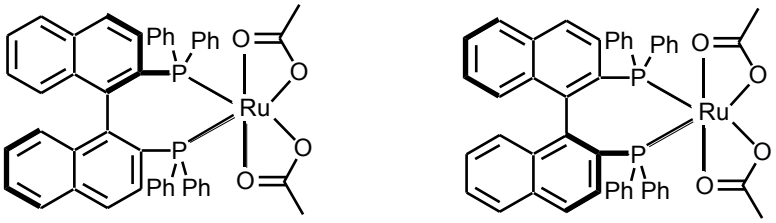



*Schéma 1-39*




configuration (*R*) configuration (*S*)

*Figure 1-5*

Comme nous venons de le voir, le rhodium (I) et le ruthénium (II) sont deux métaux qui ont largement été utilisés pour l'hydrogénation asymétrique de nombreux énamides[48] mais l'iridium (I) peut aussi être employé. Nous pouvons par exemple, citer les travaux de Beller[49] qui s'est servi d'un catalyseur à base d'iridium (I) pour réduire des énamides non fonctionnalisés. L'association de ce catalyseur avec un ligand type phosphoramide chirale a permis d'obtenir des excès énantiomériques allant jusqu'à 88% même si les auteurs ont observé une forte variabilité des résultats selon le modèle choisi. (*Schéma 1-40*)

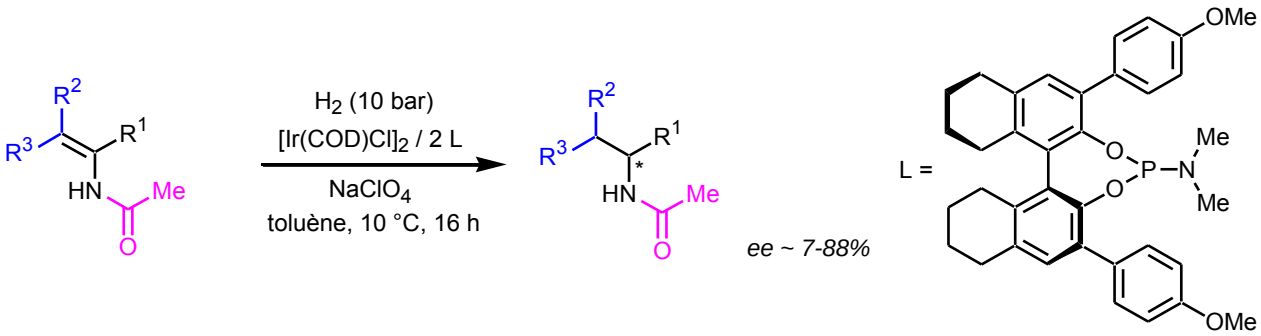



*Schéma 1-40*

[48] Tang, W.J., Zhang, X.M., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3029-3070

[49] Erre, G., Enthaler, S., Junge, K., Addis, D., Beller, M., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 1437-1441



© 2014 Tous droits réservés.

Nous pouvons constater, à travers ces quelques exemples, que pour l'hydrogénation des énamides en catalyse asymétrique homogène, il y a trois grandes classes de catalyseurs articulés autour de trois métaux : le rhodium (I), le ruthénium (II) et l'iridium (I). Nous allons donc maintenant détailler les résultats obtenus sur nos modèles en utilisant différents types de catalyseurs homogènes chiraux à base de ces métaux. Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec l'équipe dirigée par le Dr. Francine Agbossou-Niedercorn de l'Unité de Catalyse et de Chimie du Solide qui possède une grande expérience dans le domaine de la catalyse homogène et plus particulièrement des réactions d'hydrogénation catalytique asymétrique d'alcènes ou de dérivés carbonylés.[50]

Les travaux décrits dans ce mémoire font en quelque-sorte suite à ceux effectués dans le cadre d'une précédente collaboration avec cette équipe qui portaient sur la réduction asymétrique d'ènecarbamates comportant une double liaison exocyclique à l'aide de catalyseurs au ruthénium.[51] Cette première étude avait notamment mis en évidence l'importance de la géométrie de l'énecarbamate de départ dans ce genre de réaction car seul les isomères de configuration (*Z*) avaient pu être hydrogénés, les isomères (*E*) s'étant révélés inertes vis-à-vis de l'hydrogénation catalytique asymétrique (*Schéma 1-41*).

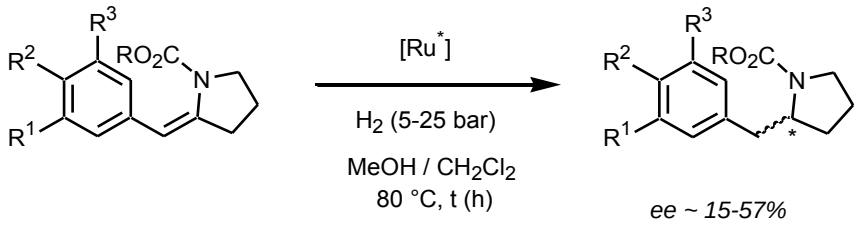
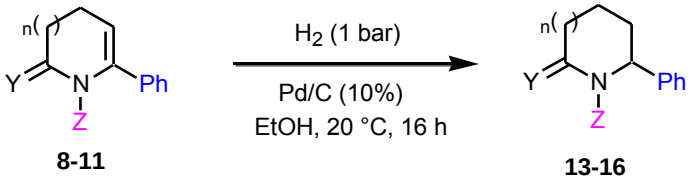



*Schéma 1-41*

*b) Résultats*

Dans un premier temps, les ènecarbamates **8-10** et l'énamide **11** synthétisés ont été hydrogénés quantitativement en présence de palladium sur charbon pour accéder aux composés cycliques racémiques **13-16**. (*Schéma 1-42 – Tableau 1-3*)




**8-11** **13-16**

*Schéma 1-42*

[50] (a) Maj, A.M., Suisse, I., Méliet, C., Agbossou-Niedercorn, F., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2010**, *21*, 2010-2014. (b) Maj, A.M., Pietrusiewicz, K.M., Suisse, I., Agbossou, F., Mortreux, A., *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *626*, 157-160. (c) Maj, A.M., Pietrusiewicz, K.M., Suisse, I., Agbossou, F., Mortreux, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 831-835

[51] Couture, A., Deniau, E., Lebrun, S., Grandclaudon, P., Carpentier, J.F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1403-1408



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

| Composé | Z | Y | n | Rdt (%) |
|---|---|---|---|---|
| **13** | **Boc** | **$H_2$** | **1** | **100** |
| **14** | **Boc** | **$H_2$** | **2** | **100** |
| **15** | **$CO_2Ph$** | **$H_2$** | **1** | **100** |
| **16** | **Bn** | **O** | **1** | **100** |

*Tableau 1-3*

Suite à ces résultats, nous avons focalisé notre attention sur l'hydrogénation catalytique asymétrique de nos substrats en étudiant l'influence des différents paramètres susceptibles de jouer sur la stéréosélectivité de la réaction. L'étude de la littérature consacrée à ce type de réaction réalisée précédemment nous a montré que trois métaux de transition pouvaient être utilisés pour effectuer nos réactions d'hydrogénation asymétrique : l'iridium (I), le ruthénium (II) et le rhodium (I).

En ce qui concerne la catalyse à l'iridium (I), nous nous sommes basés sur les travaux de Zhou[52] qui a décrit l'hydrogénation d'énamines cycliques à 5 chaînons *N*-alkylés en utilisant des catalyseurs à base d'iridium (I) avec de bons rendements et de bonnes stéréosélectivités. Malheureusement, dans notre cas, les résultats se sont avérés décevants puisque l'utilisation de l'iridium (I) dans différentes conditions n'a pas permis de réduire les ènecarbamates **8** et **10** et a donné un faible rendement ainsi qu'une absence de stéréosélectivité pour l'énamide **11**. (*Schéma 1-43 – Tableau 1-4*)

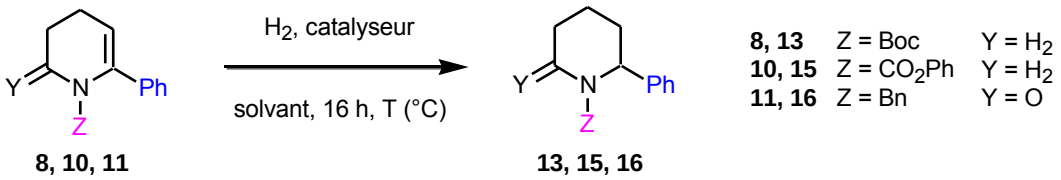



*Schéma 1-43*

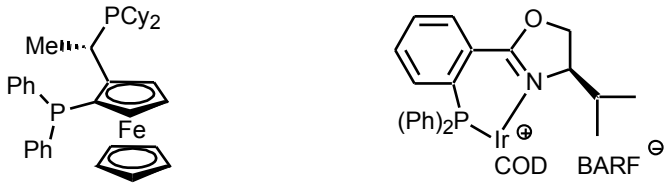
[52] Hou, G.H., Xie, J.H., Yan, P.C., Zhou, Q.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 1366-1367



© 2014 Tous droits réservés.

| Essai | Composé | Catalyseur | Add. | Solvant | P ($H_2$) (bar) | T (°C) | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 13 | (*R*)-(*S*)-Josiphos (2,2%) + $[IrCODCl]_2$ (2.2%) | $I_2$ (5%) | THF | 50 | 20 | 0 | - |
| 2 | 13 | (*R*)-(*S*)-Josiphos (2,2%) + $[IrCODCl]_2$ (2.2%) | $I_2$ (5%) | THF | 50 | 60 | 0 | - |
| 3 | 13 | (*R*)-(*S*)-Josiphos (2,2%) + $[IrCODCl]_2$ (2.2%) | $I_2$ (5%) | $CH_2Cl_2$ | 50 | 20 | 0 | - |
| 4 | 15 | (*R*)-(*S*)-Josiphos (2,2%) + $[IrCODCl]_2$ (2.2%) | $I_2$ (5%) | THF | 20 | 20 | 0 | - |
| 5 | 15 | (*R*)-(*S*)-Josiphos (2,2%) + $[IrCODCl]_2$ (2.2%) | $I_2$ (5%) | $CH_2Cl_2$ | 20 | 20 | 0 | - |
| 6 | 15 | (*R*)-PHOX-IrCODBARF (1%) | - | $CH_2Cl_2$ | 50 | 20 | 0 | - |
| 7 | 15 | (*R*)-PHOX-IrCODBARF (1%) | - | TCE | 50 | 70 | 0 | - |
| 8 | 16 | (*R*)-(*S*)-Josiphos (2,2%) + $[IrCODCl]_2$ (2.2%) | $I_2$ (5%) | THF | 20 | 20 | 10 | < 5 |

*Tableau 1-4*




(*R*)-(*S*)-Josiphos (*R*)-PHOXIrCODCl

*Figure 1-6*

Devant ces résultats peu encourageants, nous avons décidé de changer de métal et de porter nos efforts sur des catalyseurs à base de ruthénium (II). Malheureusement les essais d'hydrogénation effectués sur le carbamate **10** et l'énamide **11** se sont avérés infructueux, les composés **10**, **11** s'étant révélés pratiquement inertes vis-à-vis des conditions expérimentales testées (*Schéma 1-44 – Tableau 1-5*)

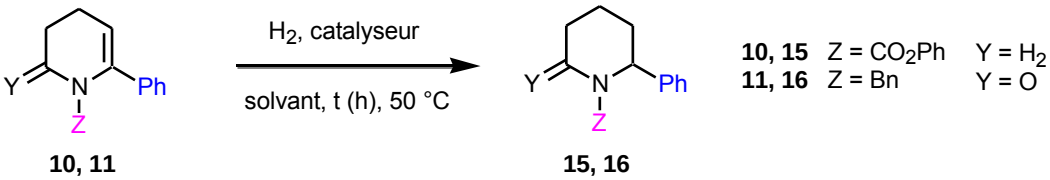



*Schéma 1-44*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

| Essai | Composé | Catalyseur | Solvant | P ($H_2$) (bar) | t (h) | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 15 | (*S*)-BINAP-Ru$(OAc)_2$ (2%) | MeOH | 45 | 64 | 0 | - |
| 2 | 16 | (*S*)-BINAP-Ru$(OAc)_2$ (2%) | MeOH | 55 | 16 | 10 | < 5 |
| 3 | 16 | (*S*)-BINAP-Ru$(OAc)_2$ (2%) | $CH_2Cl_2$ | 55 | 16 | 5 | < 5 |

*Tableau 1-5*

Pour compléter notre étude, nous avons finalement testé un certain nombre de catalyseurs à base de rhodium (I). Nous avons alors remarqué une augmentation de la réactivité pour la réduction de nos substrats. En effet, l'utilisation du $[RhCOD]_2BF_4$ avec la (*R*)-BINAP comme ligand sur les ènecarbamates **8** et **9** a permis d'obtenir des rendements de 50% que ce soit pour le cycle à 6 ou pour le cycle à 7 chaînons. Pour l'ènecarbamate **10**, celui-ci a même atteint la valeur de 60% avec une pression d'hydrogène moins élevée. En ce qui concerne l'énamide **11**, nous avons observé aussi une meilleure réactivité puisqu'ici le rendement s'élève à 22%.

Néanmoins, pour tous ces modèles, aucune énantiosélectivité n'est observée, ce qui nous a conduits à envisager l'utilisation d'une autre source de rhodium (I) pour effectuer la réduction de l'ènecarbamate **8**. Cette réduction effectuée en présence de $[Rh(OH)COD]_2$ et d'une phosphine chirale (la (*R*)-(*R*)-Walphos) a cependant donné un rendement moins élevé puisque la valeur est descendue à 30% sans que la stéréosélectivité soit augmentée. (*Schéma 1-45 – Tableau 1-6*)

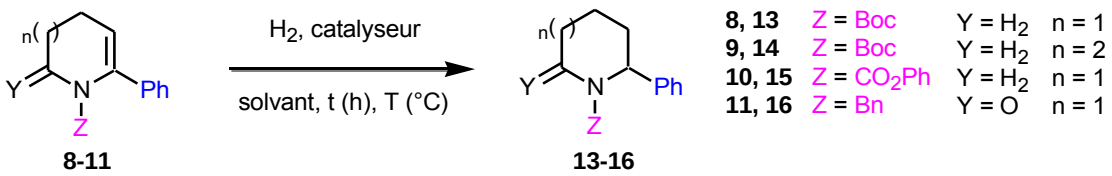


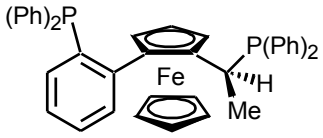

*Schéma 1-45*



© 2014 Tous droits réservés.

| Essai | Composé | Catalyseur | Add. | Solvant | P ($H_2$) (bar) | t (h) | T (°C) | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 13 | (*R*)-BINAP (1%) + $Rh(COD)_2BF_4$ (1%) | - | *i*PrOH | 100 | 64 | 70 | 50 | < 5 |
| 2 | 14 | (*R*)-BINAP (1%) + $Rh(COD)_2BF_4$ (1%) | - | *i*PrOH | 100 | 64 | 70 | 50 | < 5 |
| 3 | 15 | (*R*)-BINAP (1%) + $Rh(COD)_2BF_4$ (1%) | - | *i*PrOH | 50 | 64 | 70 | 60 | < 5 |
| 4 | 16 | (*R*)-BINAP (1%) + $Rh(COD)_2BF_4$ (1%) | - | MeOH | 50 | 16 | 60 | 22 | < 5 |
| 5 | 16 | (*R*)-BINAP (1%) + $Rh(COD)_2BF_4$ (1%) | $Cs_2CO_3$ (60%) | MeOH | 50 | 16 | 60 | 23 | < 5 |
| 6 | 13 | (*R*)-BINAP (5%) + $[Rh(OH)COD]_2$ (1%) | - | EtOH | 65 | 16 | 70 | 15 | < 5 |
| 7 | 13 | (*R*)-(*R*)-Walphos (5%) + $[Rh(OH)COD]_2$ (1%) | - | *i*PrOH | 115 | 64 | 70 | 30 | < 5 |

*Tableau 1-6*




(*R*)-(*R*)-Walphos

*Figure 1-7*

En conclusion, les essais réalisés en catalyse asymétrique homogène ont permis de montrer que la nature du métal était déterminante. En effet, les meilleurs rendements ont été obtenus grâce à l'utilisation de catalyseurs au rhodium (I) mais malheureusement aucune stéréosélectivité n'a été observée quel que soit le catalyseur. L'étude de la littérature nous montre que dans le cas du rhodium (I), pour être actif, le catalyseur doit se coordiner avec la double liaison C=C et la fonction carbonyle de notre énamide.[53] Or, il se peut que pour des raisons liées à la géométrie particulière de nos modèles, il ne soit pas possible d'avoir une coordination efficace du métal.

Les travaux de Nicolaou[54] sur l'hydrogénation des ènecarbamates cycliques vont dans ce sens car dans les modèles étudiés un groupement carbonyle supplémentaire présent sous la forme d'une fonction ester permet une meilleure coordination du rhodium (I) et d'atteindre de très bons rendements de réduction même si la stéréosélectivité observée reste modeste. (*Schéma 1-46*)

[53] Brown, J.M., Parker, D., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2722-2730
[54] Nicolaou, K.C., Shi, G.Q., Namoto, K., Bernal, F., *Chem. Commun.*, **1998**, 1757-1758



© 2014 Tous droits réservés.

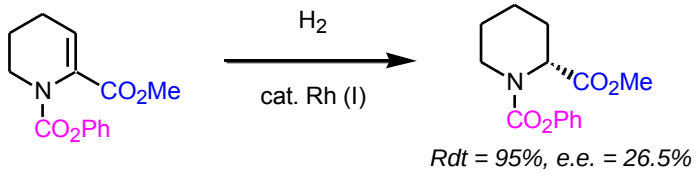



*Schéma 1-46*

## IV) Seconde approche synthétique : utilisation d'un auxiliaire chiral – Synthèse de pipéridin-2-ones arylées en position 6

Pour contourner les difficultés rencontrées lors de la réduction de nos modèles par hydrogénation catalytique asymétrique tout en restant fidèle à notre stratégie, nous avons modifié notre approche synthétique en nous appuyant cette fois sur une réaction d'hydrogénation diastéréosélective effectuée sur des énamides cycliques intégrant un auxiliaire chiral connecté à l'atome d'azote.

Parmi les nombreux auxiliaires chiraux potentiellement utilisables, nous avons focalisé notre attention sur une hydrazine chirale dérivant de la proline développée par l'équipe du professeur D. Enders, la (*S*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine plus communément appelé SAMP. (*Figure 1-8*).

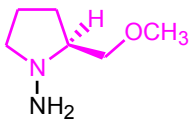



*Figure 1-8*

Les auxiliaires chiraux de type hydrazine se sont révélés très intéressants pour la synthèse de composés azotés énantio- ou diastéréopurs de par la combinaison d'une grande réactivité associée à une haute régio- et stéréo-sélectivité.[55] De plus, ce type de substrats se caractérise par une grande stabilité qui permet notamment la purification des molécules synthétisées par chromatographie ou distillation. Enfin, un autre avantage de l'utilisation de ce type de copule réside dans les conditions de clivage qui s'avèrent être non racémisantes.[56] Pour l'ensemble de ces raisons, nous avons donc choisi d'utiliser le SAMP comme auxiliaire chiral dans notre stratégie de synthèse. Nous allons donc, dans un premier temps, faire quelques rappels sur des applications antérieures du SAMP en synthèse asymétrique.

[55] (a) Corey, E.J., Enders, D., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 3-6. (b) Corey, E.J., Enders, D., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 11-14

[56] Enders, D., Peters, R., Wortmann, L., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 157-169



© 2014 Tous droits réservés.

## 1) Applications du SAMP en synthèse asymétrique

Un premier exemple d'utilisation du SAMP en synthèse asymétrique que nous pouvons évoquer est l'alkylation de lactames en position 2.[57] L'utilisation d'une base forte comme le LDA permet d'arracher le proton en α du carbonyle du lactame et permet l'alkylation. Le clivage de la liaison N-N de la copule se fait par addition de lithium dans l'ammoniac liquide. (*Schéma 1-47*)

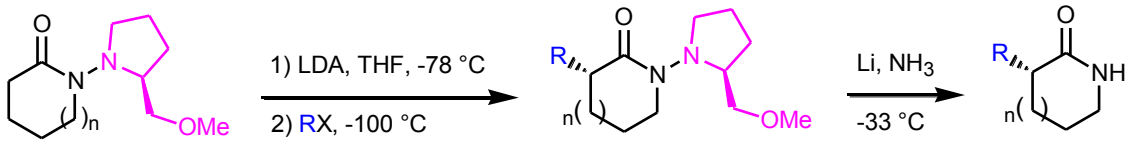



*Schéma 1-47*

Les bonnes valeurs de diastéréosélectivités obtenues lors de cette α-alkylation peuvent s'expliquer par une chélation intramoléculaire du lithien avec d'une part l'azote pyrrolidinique et le groupement méthoxy du SAMP. L'attaque se fera donc sur la face la moins encombrée. (*Figure 1-9*)

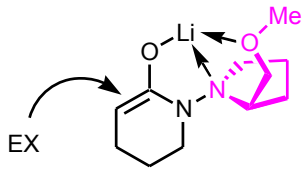



*Figure 1-9*

Au sein du laboratoire,[58] le SAMP a également été impliqué dans différentes stratégies de synthèse et notamment pour l'obtention de 6-alkyl et arylpipéridin-2-ones énantiopures. L'étape clé réside dans la création et le contrôle du centre stéréogénique en α de l'atome d'azote qui ont été assurés par le biais d'une addition nucléophile 1,2 hautement diastéréosélective sur des SAMP-hydrazones. La formation du cycle pipéridinique a quant à elle été assurée par une réaction de métathèse cyclisante appliquée aux diènehydrazides. (*Schéma 1-48*).

[57] Enders, D., Gröbner, R., Raabe, G., Runsink, J., *Synthesis*, **1996**, *8*, 941-948
[58] Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2473-2476



© 2014 Tous droits réservés.

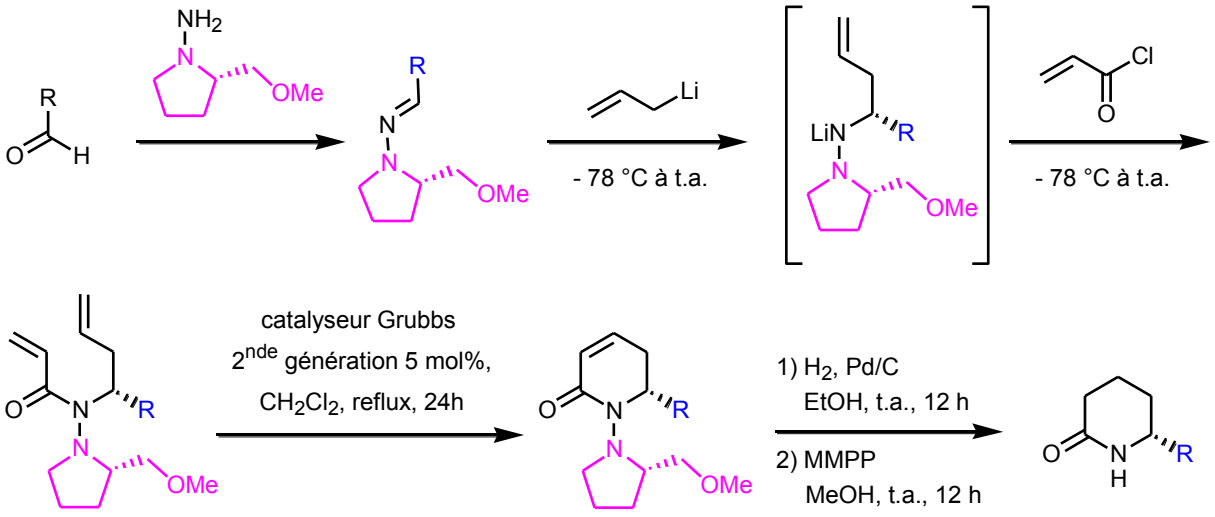



*Schéma 1-48*

En s'inspirant de ces différents travaux et en restant fidèle au même auxiliaire chiral, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse originale de pipéridin-2-ones arylées en position 6. Le concept synthétique repose ici essentiellement sur l'hydrogénation asymétrique d'ènehydrazides chiraux **1-VIII**. L'assemblage initial de ces composés a été assuré, quand à lui, par une séquence phosphatation – couplage de Suzuki-Miyaura à partir de l'imide **1-X**. (*Schéma de rétrosynthèse 1-49*)

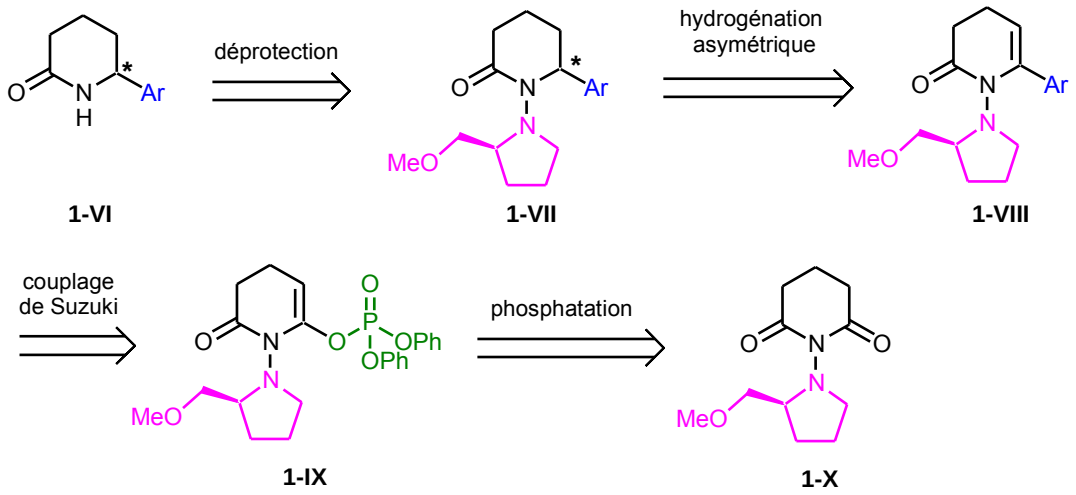



*Schéma de rétrosynthèse 1-49*



© 2014 Tous droits réservés.

## 2) Synthèse des ènehydrazides

### *a) Synthèse du SAMP et fixation de la copule*

La mise en place de notre stratégie a nécessité dans un premier temps la synthèse de notre auxiliaire chiral. Bien que ce produit soit commercial, il est nettement plus intéressant de le synthétiser au laboratoire à grande échelle pour des raisons de coût. Cette synthèse a été effectuée en six étapes à partir de la (*S*)-proline. Cette séquence réactionnelle a consisté à réaliser en trois étapes la *O*-alkylation du prolinol **17** obtenu par réduction poussée de la proline. Une nitrosation opérée à l'aide du nitrite de tertiobutyle suivie de la réduction du groupement nitroso par le $LiAlH_4$ conduit finalement à l'hydrazine ciblée **22** (**SAMP**) avec un rendement global avoisinant les 60%. (*Schéma 1-50*). La mesure du pouvoir rotatoire permet de vérifier la pureté optique de notre copule ainsi synthétisée. Nous pouvons aussi préciser que l'énantiomère du SAMP, le RAMP, est accessible à partir de l'acide (*R*)-glutamique mais le coût de ce dernier est nettement plus élevé que pour la (*S*)-proline.

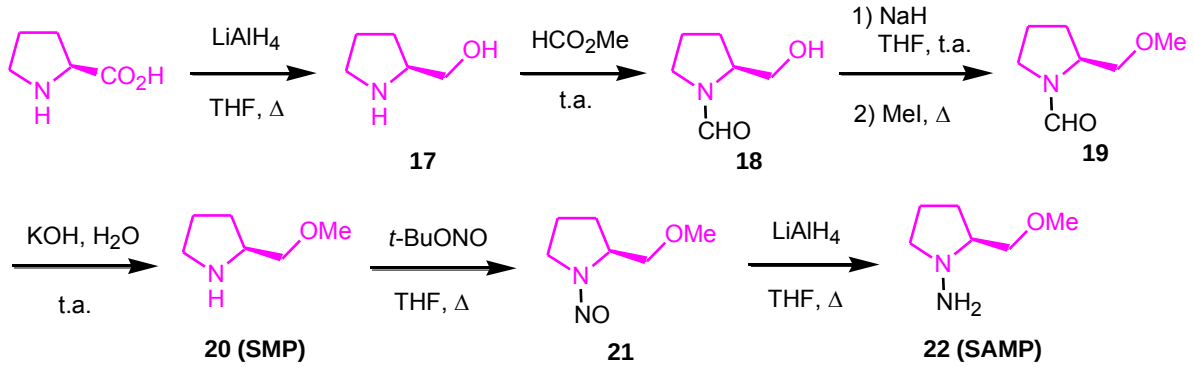



*Schéma 1-50*

Une fois l'auxiliaire chiral en main, nous l'avons inséré dans nos modèles en le condensant avec l'anhydride glutarique. L'ajout d'acétate de sodium et d'anhydride acétique dans le milieu réactionnel permet l'étape de fermeture du cycle et la formation de l'imide chiral **23** avec un rendement de 83%. (*Schéma 1-51*).

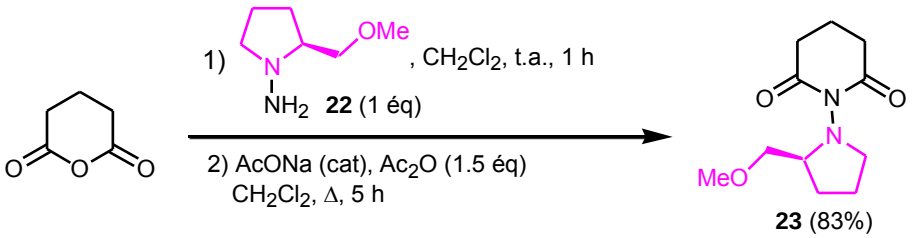



*Schéma 1-51*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

*b) Synthèse des ènehydrazides*

Les ènehydrazides ont été synthétisés comme précédemment en enchaînant une réaction de phosphatation et couplage de Suzuki (*Schéma 1-52*). Le phosphate vinilyque **24** a tout d'abord été obtenu par déprotonation de l'imide **23** au KHMDS en présence de chlorophosphate de diphényle à -78 °C puis a directement été engagé dans la réaction de couplage suivante pour conduire aux ènehydrazides **25a-f**. (*Schéma 1-52 – Tableau 1-7*).

Le tableau 1-7 résume les différents groupements aryles que nous avons branchés sur notre modèle par cette technique. Nous pouvons remarquer que la réactivité est relativement bonne quel que soit le substituant présent sur le cycle aromatique. En effet, des résultats similaires ont été observés qu'il s'agisse de groupements électroattracteurs (composé **25b**) ou électrodonneurs (composés **25c, 25d, 25e et 25f**).

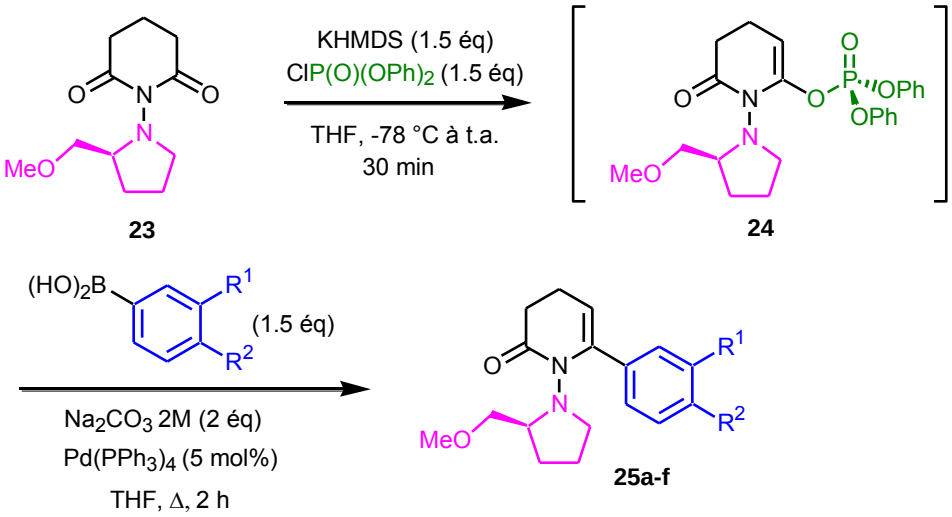



*Schéma 1-52*

| Composé | $R^1$ | $R^2$ | Rdt (%) |
|---|---|---|---|
| **25a** | **H** | **H** | **72** |
| **25b** | **H** | **F** | **65** |
| **25c** | **H** | **OMe** | **70** |
| **25d** | **OMe** | **H** | **63** |
| **25e** | **OMe** | **OMe** | **76** |
| **25f** | **$OCH_2O$** | | **75** |

*Tableau 1-7*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## 3) Obtention des pipéridin-2-ones

### *a) Réduction diastéréosélective des ènehydrazides*

En s'appuyant sur les travaux développés au laboratoire sur la synthèse asymétrique de 5-arylmethylpyrrolidin-2-ones[59] et par Kibayashi et al. sur l'addition stéréosélective de nucléophiles sur des ions *N*-acyliminium,[60] nous avons envisagé qu'un haut degré de diastéréosélectivité pourrait être obtenu lors de la réduction des ènehydrazides **25a-f** via leurs sels de *N*-acylhydrazonium **26a-f** par une source d'hydrure. Pour cela, un premier essai de réduction a été envisagé par traitement avec du triéthylsilane associé à de l'acide trifluoroacétique à basse température. (*Schéma 1-53*)

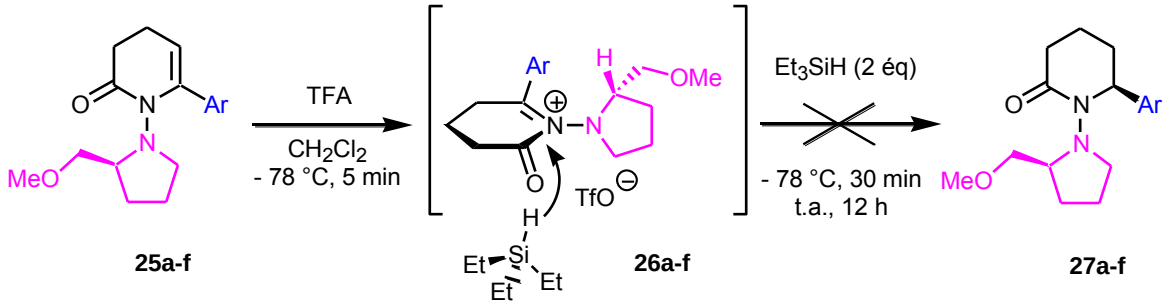



*Schéma 1-53*

Malheureusement, cette réduction chimique n'a pas donné les résultats escomptés puisque seule la formation de produits de dégradation a pu être observée, probablement due à une instabilité de nos modèles en milieu acide fort. Pour contourner cette difficulté, nous nous sommes alors appuyés sur une seconde méthode de réduction basée sur une réaction d'hydrogénation catalytique qui se fait en présence de palladium sur charbon et de formiate d'ammonium comme source d'hydrogène. (*Schéma 1-54 – Tableau 1-8*).

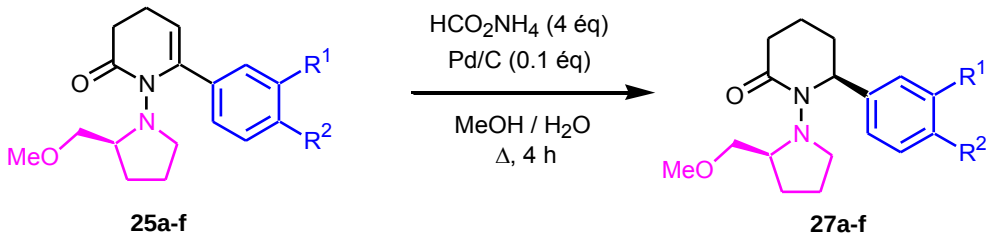



*Schéma 1-54*

[59] Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Tetrahedron : Asymmetry,* **2003**, *14*, 2625-2632
[60] (a) Suzuki, H., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6114-6122. (b) Yamazaki, N., Suzuki, H., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6161-6164



© 2014 Tous droits réservés.

| Composé | $R^1$ | $R^2$ | Rdt (%) | ed (%) |
|---|---|---|---|---|
| **27a** | **H** | **H** | **89** | **> 96** |
| **27b** | **H** | **F** | **86** | **> 96** |
| **27c** | **H** | **OMe** | **87** | **> 96** |
| **27d** | **OMe** | **H** | **72** | **> 96** |
| **27e** | **OMe** | **OMe** | **92** | **> 96** |
| **27f** | **$OCH_2O$** | | **81** | **> 96** |

*Tableau 1-8*

Dans le tableau précédent, les excès diastéréomériques (ed) des produits réduits **27a-f** ont été déterminés par analyse des spectres RMN $^1$H des bruts réactionnels. Nous pouvons donc voir à la lecture de ces données que cette méthode de réduction a donné des résultats très intéressants pour la conversion avec des rendements isolés supérieurs à 70%.

De plus, nous pouvons observer la formation quasi-exclusive d'un seul diastéréomère. Cette excellente diastéréosélectivité est probablement due à une addition antipériplanaire de l'hydrogène sur la face la moins encombré du conformère le plus stable de nos ènehydrazides. (*Figure 1-10*).

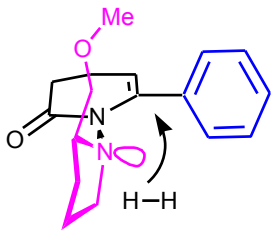



*Figure 1-10*

*b) Clivage de la copule*

La dernière étape pour l'obtention des piperidin-2-ones arylées en position 6 a consisté à cliver la copule chirale tout en évitant une racémisation des produits. Pour cela, nous avons effectué cette opération en conditions oxydantes grâce à l'utilisation d'un peracide, le MonoPeroxyPhtalate de Magnésium (MMPP)[61] (*Schéma 1-55 – Tableau 1-9*).

[61] (a) Fernandez, R., Ferrete, A., Lassaletta, J.M., Llera, J.M., Monge, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2893-2897. (b) Fernandez, R., Ferrete, A., Lassaletta, J.M., Llera, J.M., Martin-Zamora, E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 831-833



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

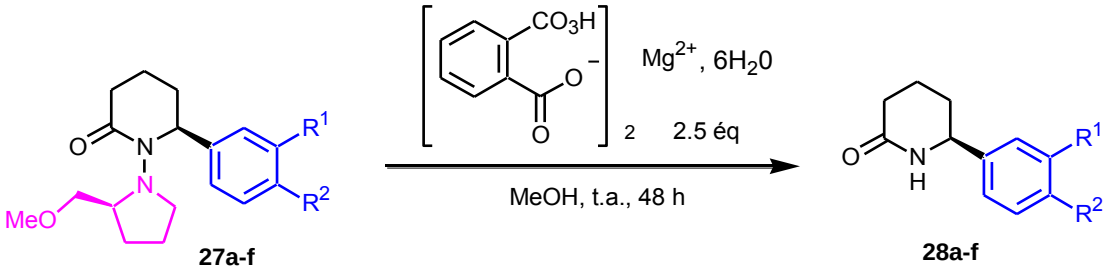



*Schéma 1-55*

| Composé | $R^1$ | $R^2$ | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|---|
| **28a** | **H** | **H** | **88** | **> 96** |
| **28b** | **H** | **F** | **85** | **> 96** |
| **28c** | **H** | **OMe** | **83** | **> 96** |
| **28d** | **OMe** | **H** | **82** | **> 96** |
| **28e** | **OMe** | **OMe** | **90** | **> 96** |
| **28f** | **$OCH_2O$** | | **86** | **> 96** |

*Tableau 1-9*

Le tableau 1-9 montre que nous avons obtenu de bons rendements pour cette étape de clivage de l'auxiliaire chiral. De plus, la non-racémisation de la technique a pu être vérifiée par comparaison du pouvoir rotatoire du produit **28a** avec son homologue énantiomériquement pur décrit dans la littérature. Nous pouvons d'ailleurs en déduire que la configuration absolue de notre carbone asymétrique est *S* {$[\alpha]_D^{20}$ = -58.0 (c = 0.54, $CHCl_3$) ; lit.[19,58] pour le *R*, $[\alpha]_D^{20}$ = +58.2 (c = 1.0, $CHCl_3$)}.

Le mécanisme de cette réaction repose sur l'oxydation sélective de l'atome d'azote du groupement SMP en *N*-oxyde par le peracide. Cette oxydation va induire le clivage de la copule chirale via un mécanisme concerté à six centres pour conduire aux lactames énantiomériquement pures ciblés après tautomérisation de la lactime obtenue intermédiairement. (*Schéma 1-56*)

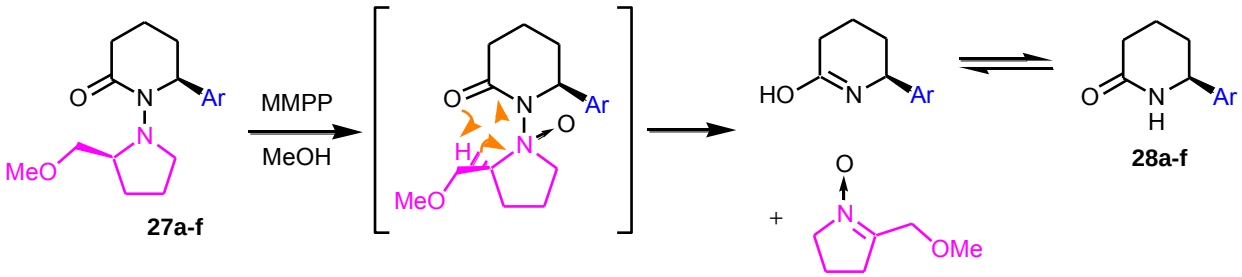



*Schéma 1-56*



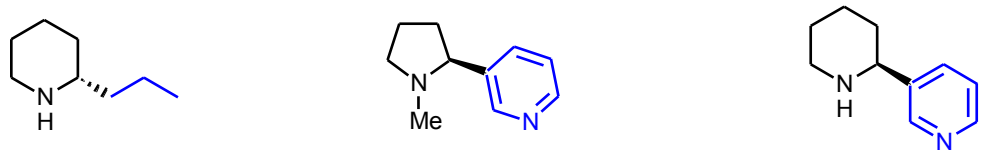
© 2014 Tous droits réservés.

Ainsi, nous avons mis au point une nouvelle méthode de synthèse asymétrique de piperidin-2-ones arylés en position 6. Celle-ci nous a permis d'obtenir différents modèles avec de bons rendements et d'excellentes stéréosélectivités (excès supérieurs à 96%). Dans le prochain paragraphe, nous allons étudier la validité et l'adaptabilité de notre méthode à d'autres types de substrats.

## V) Application de la méthode à d'autres modèles

La méthode que nous avons développée précédemment nous a permis d'accéder rapidement et efficacement aux piperidin-2-ones arylées en position 6 énantiomériquement pures. Nous avons cherché à généraliser et à étendre notre stratégie à d'autres types d'amines cycliques substituées en position 2. Nous pouvons notamment faire varier la taille du cycle (structure de type pyrrolidine ou azépane) ainsi que la nature des substituants connectés en α de l'atome d'azote. En effet, il serait intéressant de remplacer les groupements arylés introduits par des groupements hétéroarylés ou par des chaînes alkykes pour en étudier l'influence sur la stéréosélectivité de l'étape de réduction.

De plus le potentiel de la méthode s'en trouverait grandement augmenté, ce type de substituant se retrouvant dans un certain nombre de produits naturels tels que la coniine, la nicotine ou encore l'anabasine. (*Figure 1-11*)




(*S*)-coniine (*S*)-nicotine (*S*)-anabasine

*Figure 1-11*

### 1) Variation de la taille du cycle

Nous avons commencé par faire varier la taille du cycle en ciblant la synthèse de systèmes à 5 et à 7 chaînons. La première étape de la synthèse a nécessité la formation des imides **31-32** par condensation des anhydrides **29-30** avec le SAMP en suivant les conditions expérimentales décrites pour l'imide à 6 chaînons **23**. Il faut noter que l'anhydride **30**, contrairement à l'anhydride succinique (cycle à 5) et l'anhydride glutarique (cycle à 6) n'est pas commercialisé. Il a donc fallu le synthétiser à partir de l'acide adipique.[62] Le tableau 1-10 montre que quel que soit la taille du cycle, les imides **31** et **32** sont obtenus avec de bons rendements. (*Schéma 1-57 – Tableau 1-10*)

[62] Hicks, T.A., Smith, C.E., Williamson, W.R.N., Day, E.H., *J. Med. Chem.*, **1979**, *22*, 1460-1464



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

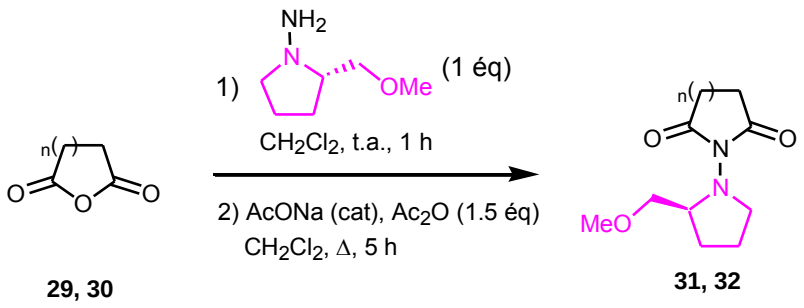



*Schéma 1-57*

| Réactif | Produit | n | Rdt (%) |
|---|---|---|---|
| **29** | **31** | **1** | **80** |
| **30** | **32** | **3** | **78** |

*Tableau 1-10*

*a) Cas du cycle à 5 chaînons*

De façon à accéder aux ènehydrazides chiraux à 5 chaînons nous avons engagé comme précédemment l'imide **31** dans une séquence phosphatation – couplage de Suzuki. Malheureusement dans cas nous n'avons pas observé la formation de l'ènehydrazide souhaité mais celle d'un substrat diarylé. (*Schéma 1-58*)

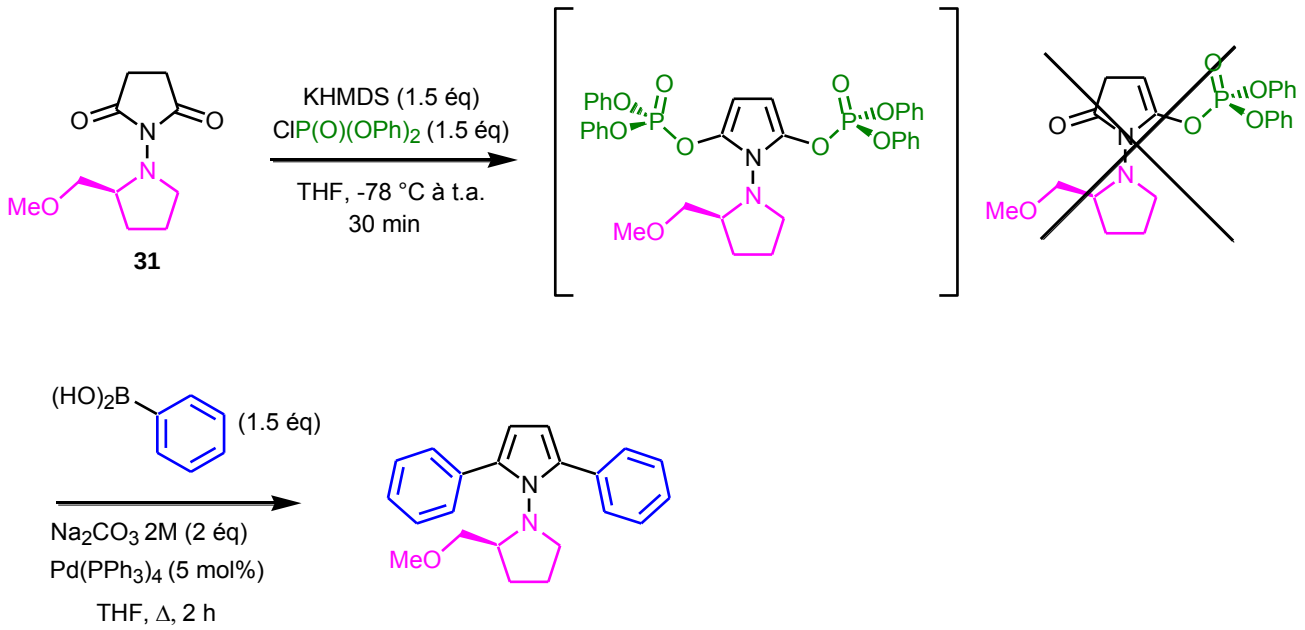



*Schéma 1-58*



© 2014 Tous droits réservés.

On peut facilement expliquer l'obtention de ce 2,5-diphénylpyrrole par la formation intermédiaire d'un diphosphate aromatique extrêmement stable qui va se former préférentiellement lors de l'étape de phosphatation. Nous avons ensuite essayé de minimiser la formation de ce diphosphate en faisant varier les quantités de base et de réactif mais sans succès, nous avons, par conséquent, décidé d'abandonner la synthèse des pyrrolidines chirales par cette technique.

### *b) Cas du cycle à 7 chaînons*

En revanche, en ce qui concerne les cycles à 7 chaînons, nous n'avons pas observé de différences notables avec leurs homologues pipéridiniques jusqu'à l'obtention des hydrazides. En effet, nous avons obtenu, pour les deux modèles synthétisés **35a** et **35b**, de très bons rendements pour le couplage et la réduction ainsi que des diastéréosélectivités supérieures à 96% dans les deux cas. (*Schéma 1-59*)

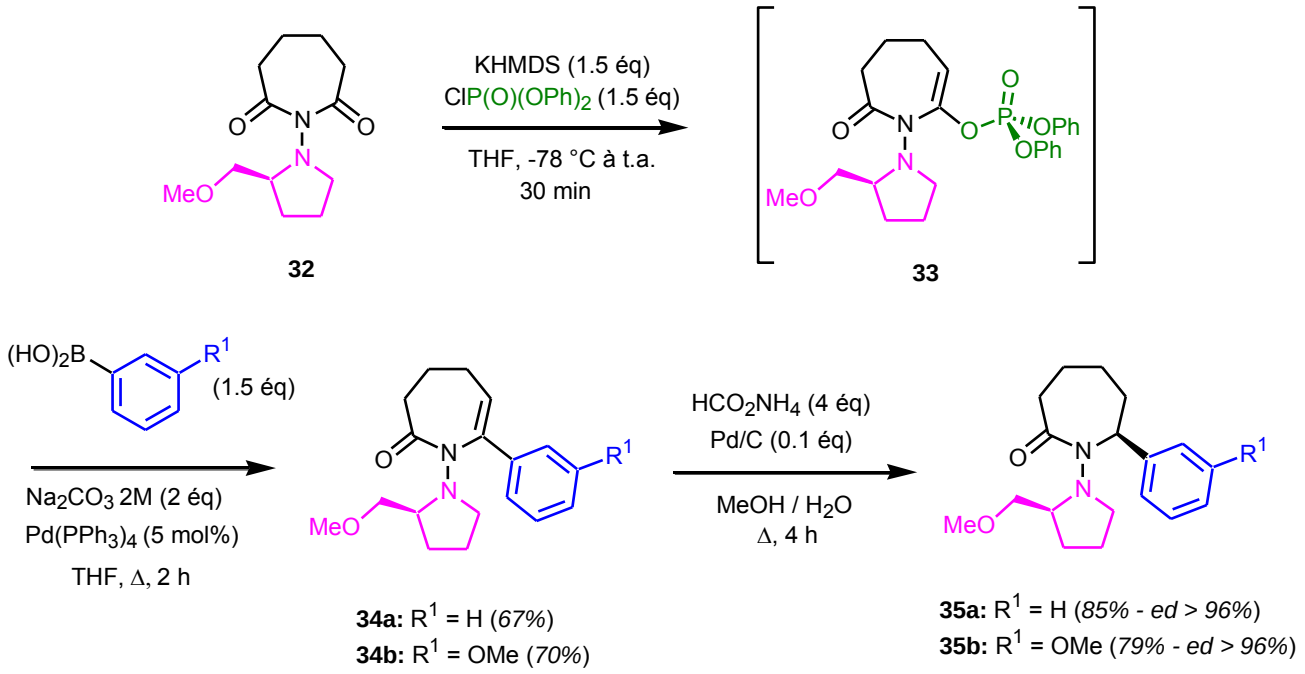



*Schéma 1-59*

Par contre, lors de la dernière étape de clivage de la copule, nous avons rencontré quelques difficultés avec l'utilisation du MMPP. En effet, dans le cas des cycles à 7 au lieu d'obtenir le lactame **36** comme attendu, nous avons observé un phénomène de suroxydation et avons obtenu l'imine cyclique **37**. (*Schéma 1-60*)



© 2014 Tous droits réservés.

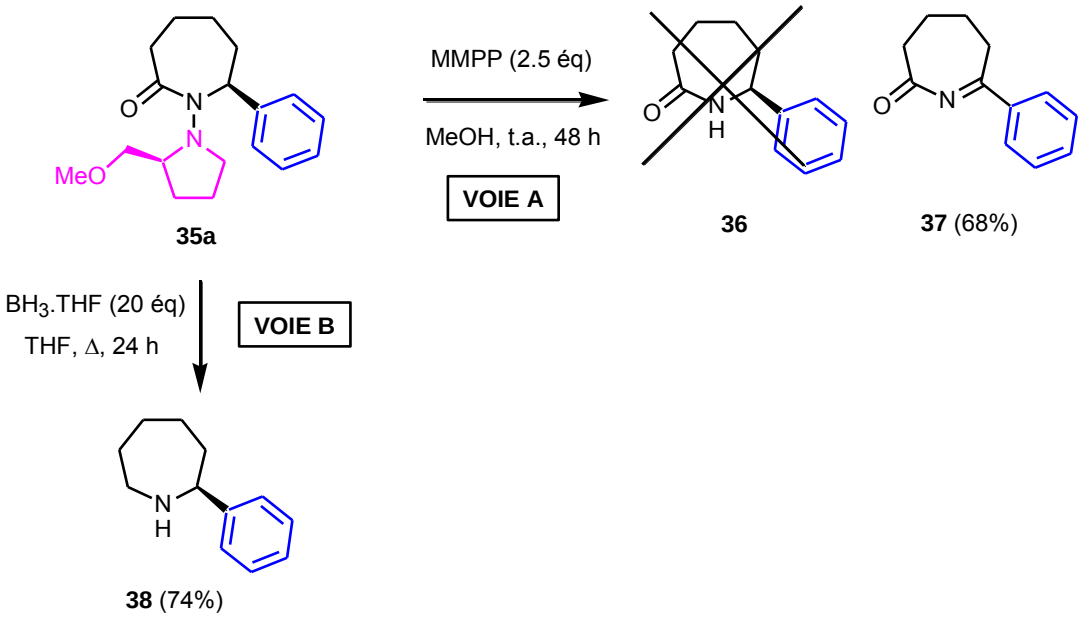



*Schéma 1-60*

Pour éviter les problèmes de suroxydation liés à l'emploi du MMPP, nous avons opté pour une autre technique permettant le clivage de la liaison azote-azote des hydrazides en conditions réductrices à l'aide du complexe borane-THF. Contrairement au MMPP, le borane va hydrogénolyser la fonction hydrazine et réduire de manière concomitante la fonction carbonyle pour conduire à l'amine cyclique **38**. La comparaison du pouvoir rotatoire de l'azépane **38** obtenu avec celui décrit dans la littérature nous a permis de vérifier sa configuration absolue et que la méthode utilisée était non racémisante pour nos substrats.[63] (*Schéma 1-60*)

## 2) Connexion d'autres substituants sur le carbone en α de l'atome d'azote lactamique

### *a) Additions de chaines éthyléniques ou alkyles*

Pour la suite de notre étude, après avoir modifié la taille du cycle lactamique, nous avons cherché à connecter des substituants alkyles et éthyléniques de façon à accéder à une gamme plus diversifiée d'ènehydrazides et à étendre le domaine d'application de notre stratégie de synthèse. Pour brancher ces différents substituants, nous avons eu recours à plusieurs types de couplages pallado-catalysés.

[63] Willoughby, C.A., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8952-8965



© 2014 Tous droits réservés.

En s'inspirant de ces différents travaux, nous avons connecté sur notre aminovinyl phosphate **24** un groupement éthylénique par couplage de Suzuki-Miyaura, un groupement vinylique par couplage de Stille (utilisation d'un stannique) et un groupement benzylique par couplage de Negishi (utilisation d'un zincique). (*Schéma 1-61 – Tableau 1-11*)

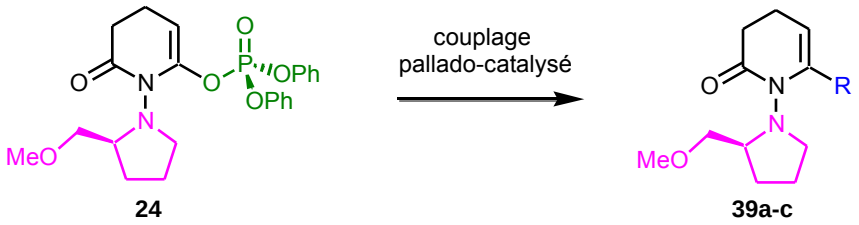



*Schéma 1-61*

Les ènehydrazides obtenus **39a-c** ont été synthétisés avec des rendements satisfaisants (entre 54 et 62%) indépendant de la nature du couplage de Suzuki, de Stille ou de Negishi effectué.

| Composé | Type de couplage | Co-réactif | Conditions réactionnelles | Rdt (%) |
|---|---|---|---|---|
| **39a** | **Suzuki** | $(HO)_2B$ **(1.5 éq)** | **$Na_2CO_3$ 2M (2 éq)<br>$Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%)<br>THF, Δ, 2 h** | **62** |
| **39b** | **Stille** | $Bu_3Sn$ **(1.5 éq)** | **LiCl (3 éq)<br>$Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%)<br>THF, Δ, 16 h** | **59** |
| **39c** | **Negishi** | BrZn Ph **(2 éq)** | **$PdCl_2(PPh_3)_2$<br>(5 mol%)<br>DMF, t.a., 16 h** | **54** |

*Tableau 1-11*

La fonctionnalisation de la position 2 de nos systèmes ayant été couronnée de succès, nous avons poursuivi notre étude en réduisant les ènehydrazides synthétisés pour vérifier l'impact de cette fonctionnalisation sur la stéréosélectivité de la réaction. (*Schéma 1-62 – Tableau 1-12*)



© 2014 Tous droits réservés.

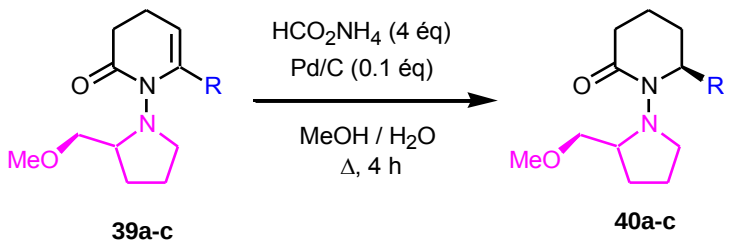



*Schéma 1-62*

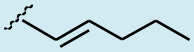
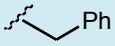
| Composé | R | Rdt (%) | ed (%) |
|---|---|---|---|
| **40a** |  | **83** | **20** |
| **40b** | | **81** | **0** |
| **40c** |  Ph | **84** | **0** |

*Tableau 1-12*

La réduction a été effectuée en présence de formiate d'ammonium et d'une quantité catalytique de palladium sur charbon dans le méthanol à reflux pendant 4 heures. Ces conditions expérimentales ont permis d'obtenir les hydrazides **40a-c** avec de très bons rendements (81 à 84%) mais malheureusement avec une baisse significative de l'excès diastéréomérique (20% pour le composé **40a** et 0% pour les composés **40b** et **40c**). De plus, il est intéressant de noter que pour les composés **40a** et **40b**, nous observons une hydrogénation de la double liaison du substituant en plus de notre insaturation endocyclique.

Les résultats obtenus nous amène à penser que l'encombrement stérique des substituants connectés en alpha de l'azote conditionne fortement la stéréosélectivité de la réduction.

### *b) Addition de groupements hétéroaryles*

La réduction des ènehydrazides connectés à un groupement aliphatique ou éthylénique s'étant avérée faiblement stéréosélective, nous avons cherché à introduire dans nos modèles divers groupements hétéroaromatiques potentiellement plus intéressant en termes d'application en synthèse. Ces derniers ont l'avantage de se trouver dans un grand nombre de produits naturels tels que l'anabasine ou la nicotine mais aussi dans un très grand nombre de produits possédant des propriétés pharmacologiques multiples et variées. C'est le cas notamment des 3 composés suivants **1-XI, 1-XII** et **1-XIII**. (*Figure 1-12*)



© 2014 Tous droits réservés.

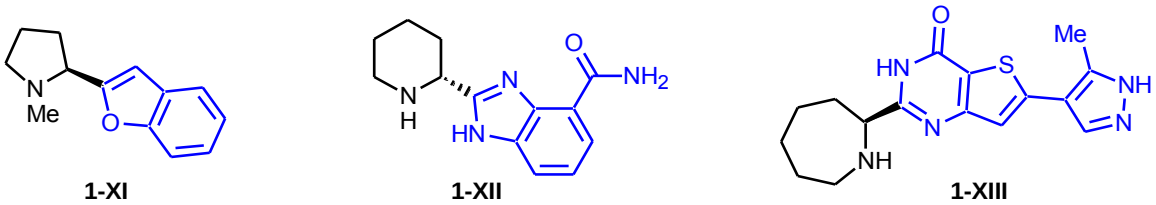



*Figure 1-12*

Par conséquent, nous avons tenté d'appliquer la stratégie développée précédemment à la synthèse d'amines cycliques à 6 et 7 chaînons connectées en position 2 à une unité hétéroaromatique en collaboration avec l'équipe dirigée par le Professeur I. Gillaizeau de l'université d'Orléans. Les phosphates vinyliques **24** et **33** ont tout d'abord été engagés dans un couplage de Suzuki effectué en présence d'acides boroniques hétéroaromatiques pour conduire aux ènehydrazides **41a-c**. Les ènehydrazides obtenus ont ensuite été réduits dans des conditions similaires à celles précédemment décrites pour conduire aux hydrazides chiraux **42a-c** avec une bonne stéréosélectivité. (*Schéma 1-63 – Tableau 1-13*)

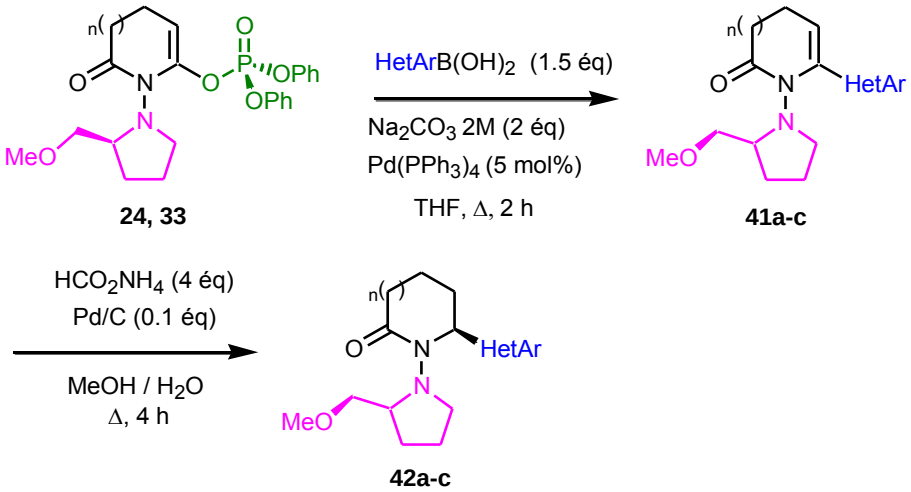



*Schéma 1-63*



© 2014 Tous droits réservés.

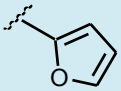
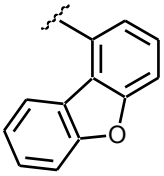
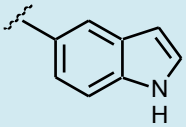
| Composé | n | R | Rdt (%) | Composé | Rdt (%) | ed (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **41a** | **1** |  | **49** | **42a** | **85** | **84** |
| **41b** | **2** |  | **72** | **42b** | **86** | **> 96** |
| **41c** | **2** |  | **53** | **42c** | **79** | **> 96** |

*Tableau 1-13*

Le tableau 1-13, nous permet de voir que là encore nous observons une bonne réactivité pour l'enchainement phosphatation – couplage de Suzuki. De plus, pour l'étape de réduction asymétrique nous pouvons remarquer une bonne stéréosélectivité pour ces modèles, en particulier pour les composés **42b** et **42c** où l'on n'observe, en RMN, la présence que d'un seul diastéréomère. Pour le substrat **41a** connecté à un furane, la réaction s'est avérée un peu moins stéréosélective, l'hydrazide **42a** ayant été obtenu avec un excès de 84%. Ayant montré précédemment que la taille du cycle n'avait pas d'influence particulière sur la stéréosélectivité de la réaction, on peut expliquer les résultats obtenus par un plus faible encombrement du noyau furane par rapport aux autres substituants testés. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus précédemment et démontrent l'importance de l'encombrement stérique du substituant présent en position 2 sur la stéréosélectivité observée lors de l'étape de réduction.

### *c) Déprotection des différents substrats*

Les hydrazides chiraux **42a,b** ont été finalement traités par un excès de borane à reflux dans le THF pour conduire aux amines cycliques énantioenrichies **43a,b** avec de bons rendements. (*Schéma 1-64 – Tableau 1-14*).

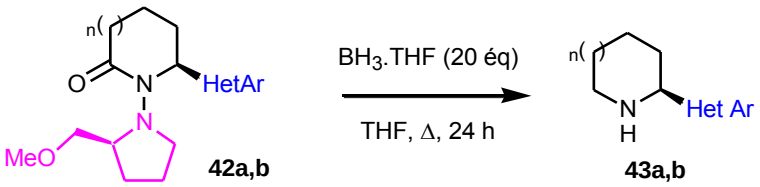



*Schéma 1-64*



© 2014 Tous droits réservés.

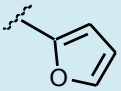
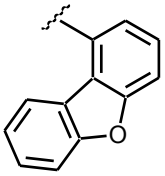
| Composé | n | HetAr | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|---|
| **43a** | **1** |  | **69** | **84** |
| **43b** | **2** |  | **79** | **> 96** |

*Tableau 1-14*

Dans le but de démontrer toute la potentialité de notre méthodologie, nous avons envisagé de l'appliquer à la synthèse totale de la (*S*)-anabasine.

## 3) Synthèse totale de la (*S*)-anabasine

### *a) Rappels bibliographiques sur la synthèse asymétrique de la (S)-anabasine*

La (*S*)-anabasine est un produit naturel issu du tabac arborescent (*Nicotiana glauca*) faisant partie de la famille des alcaloïdes. (*Figure 1-13*). Cette molécule possède la particularité d'être un agoniste potentiel des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine[64], un neurotransmetteur impliqué dans les processus de mémoire et d'apprentissage.

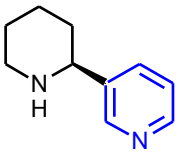


*Figure 1-13*

Un regard sur la structure de ce composé nous montre qu'il s'agit d'une pipéridine substituée par un groupement 3-pyridyle en position 2. Cependant, malgré la relative simplicité de cette molécule, peu d'articles décrivent la synthèse asymétrique de la (-)-anabasine dans la littérature. On peut citer les travaux effectués par l'équipe de Lebreton[65] qui s'appuient sur la formation d'un azide homoallylique chiral obtenu en trois étapes à partir du 3-pyridinecarboxaldéhyde. L'utilisation de chlorure d'étain hydraté permet la réduction de cet azide en amine, cette dernière est alors protégée par un groupement carbamate Cbz

[64] Schmeltz, I., Hoffmann, D., *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 295-311
[65] Felpin, F.X., Girard, S., Vo-Thanh, G., Robins, R.J., Villiéras, J., Lebreton, J., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6305-6312



© 2014 Tous droits réservés.

puis impliquée dans une substitution nucléophile en présence de bromure d'allyle. Par la suite, une réaction de métathèse cyclisante est réalisée sur le diène, le produit ainsi cyclisé est alors réduit et déprotégé par hydrogénation au palladium pour donner la (*S*)-anabasine avec un excès de 92%. (*Schéma 1-65*)

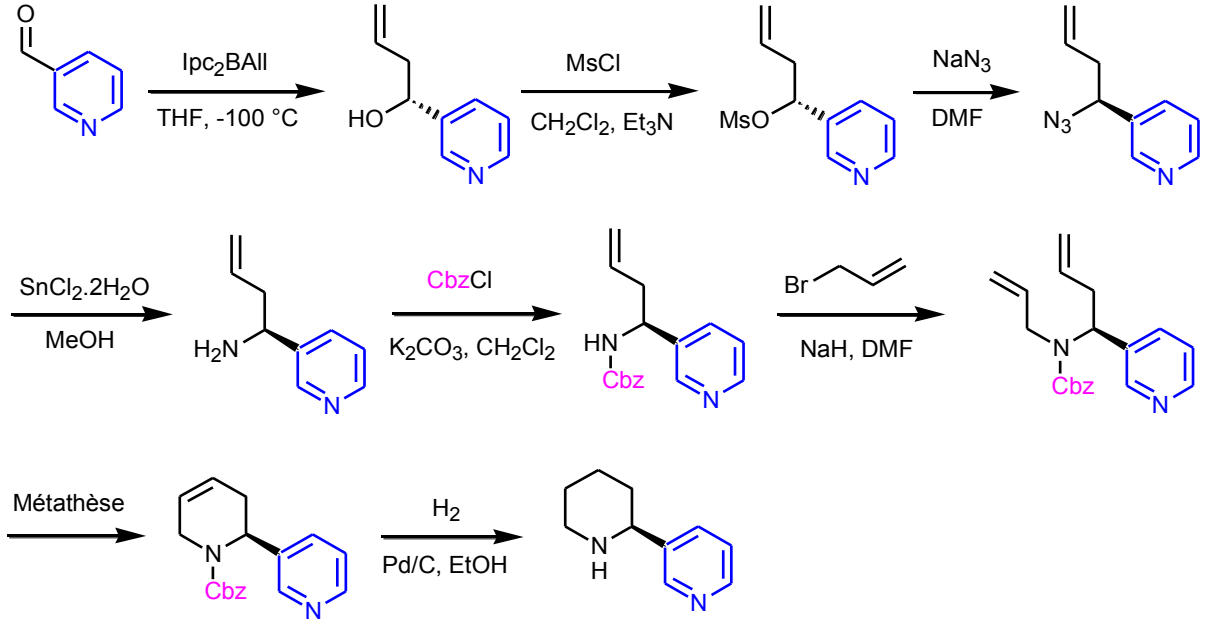



*Schéma 1-65*

Une autre voie de synthèse a été élaborée par Amat et Bosch[66] qui s'appuie sur la technique développée par Husson et que nous avons décrite au paragraphe **I.3** de ce chapitre. Ici, la formation du lactame se fait par cyclocondensation du (*R*)-phénylglycinol avec un céto-acide approprié. Le composé bicyclique formé est alors réduit de façon diastéréosélective puis déprotégé pour conduire à la (*S*)-anabasine énantioenrichie. (*Schéma 1-66*)

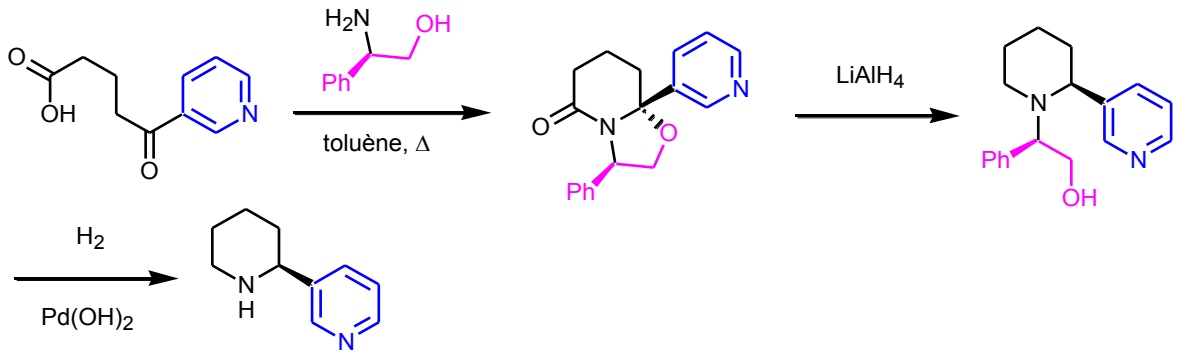



*Schéma 1-66*

[66] (a) Amat, M., Cantó, M., Llor, N., Bosch, J., *Chem. Comm.*, **2002**, 526-527. (b) Amat, M., Bassas, O., Llor, N., Cantó, M., Pérez, M., Molins, E., Bosch, J., *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 7872-7881



© 2014 Tous droits réservés.

La fonctionnalisation directe d'amines cycliques a également été utilisée pour obtenir la (*S*)-anabasine par Beng et Gawley.[67] Le produit de départ est la pipéridine protégée par un groupement Boc qui est mise en présence d'une base forte afin de déprotoner le carbone en α de l'atome d'azote. Le lithien obtenu est ensuite converti en zincique puis engagé dans un couplage de Negishi effectué en présence de 3-bromopyridine et d'un ligand chiral. Finalement la déprotection du carbamate obtenu au TFA conduit à la (*S*)-anabasine avec un excès énantiomérique de 80%. (*Schéma 1-67*)

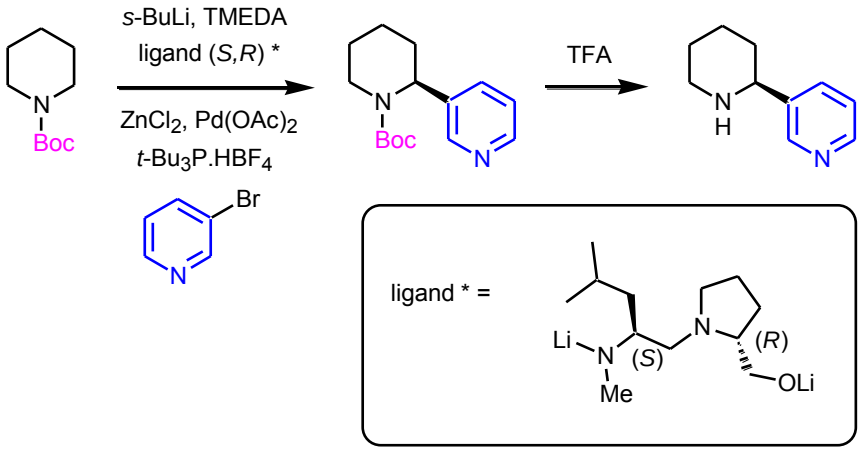



*Schéma 1-67*

Enfin, une méthodologie originale ayant permis la synthèse totale de la (*S*)-anabasine, repose en étape clé sur une réaction de Mukaiyama – Mannich organocatalysée entre une imine et un éther d'énol silylé. L'équipe de Schneider[68] a dans un premier temps optimisé cette réaction par l'utilisation de différents acides BINOL-phosphoriques chiraux pour obtenir un excès énantiomérique de 92%. L'insaturation restante est réduite grâce à l'utilisation du réactif de Stryker puis une réduction de l'ester par le DIBAL-H permet une cyclisation du composé. Il reste néanmoins une partie qui reste sous la forme d'un alcool linéaire, une cyclisation de Mitsunobu permettant de convertir cet alcool en la pipéridine voulue. La déprotection est quant à elle réalisée en milieu oxydant à l'aide de CAN et fournit la (*S*)-anabasine avec un excès de 92%. (*Schéma 1-68*)

[67] Beng, T.K., Gawley, R.E., *Org. Lett.,* **2011**, *13*, 394-397
[68] Giera, D.S., Sickert, M., Schneider, C., *Synthesis,* **2009**, 3797-3802



© 2014 Tous droits réservés.

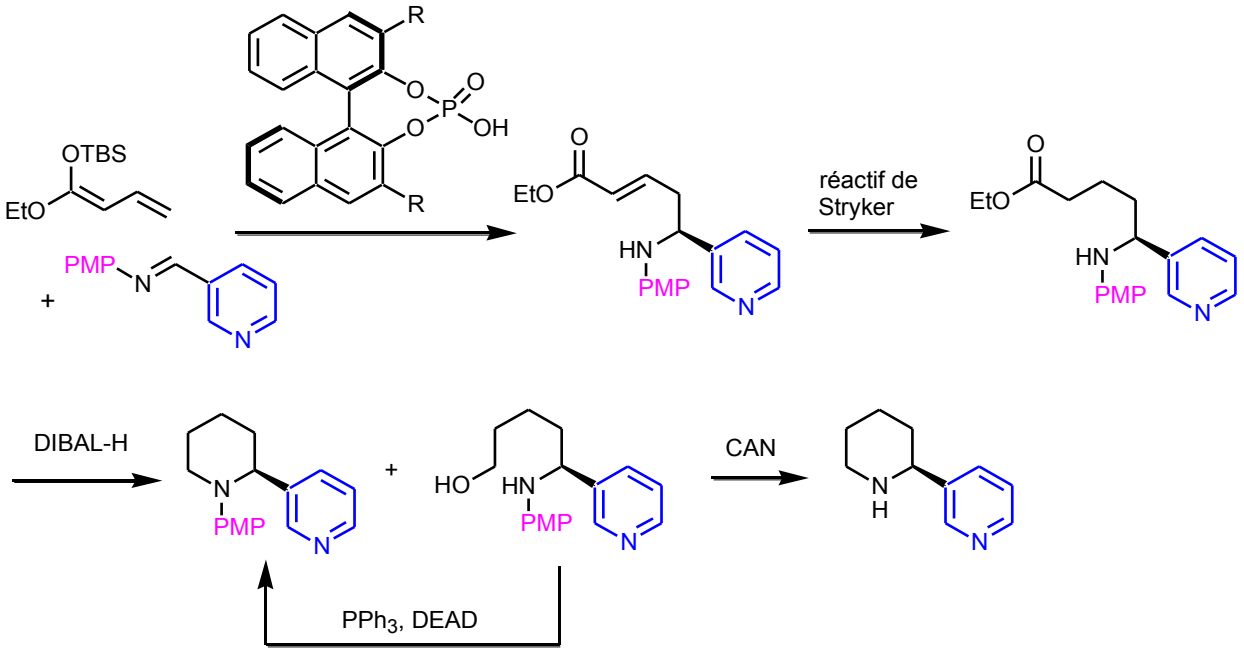



*Schéma 1-68*

*b) Synthèse de l'ènehydrazide*

La première étape consistant à obtenir l'ènehydrazide **44**, nous avons tenté de coupler l'aminovinyl phosphate **24** avec l'acide 3-pyridinylboronique. Malheureusement nous n'avons pas observé la formation du produit de couplage attendu quelles que soient les conditions réactionnelles misent en œuvre. Devant ce manque de réactivité nous avons également tenté d'effectuer un couplage de Stille mais sans plus de résultats. (*Schéma 1-69 – Tableau 1-15)*

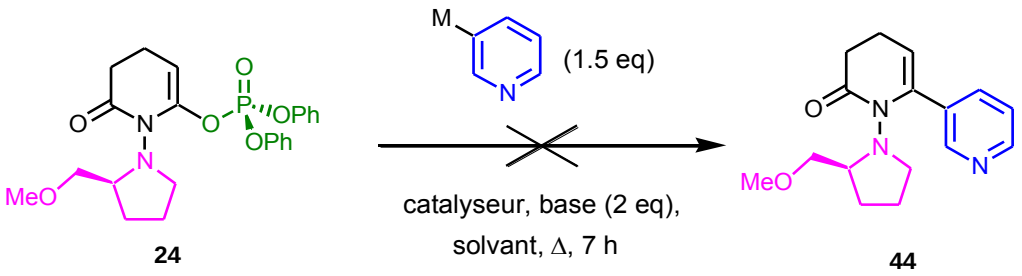



*Schéma 1-69*



© 2014 Tous droits réservés.

| Entrée | M | Catalyseur | Base ou additif | Solvant |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $B(OH)_2$ | $Pd(PPh_3)_4$ | $Na_2CO_3$ | THF, $H_2O$ |
| 2 | $B(OH)_2$ | $PdCl_2(PPh_3)_2$ | $Na_2CO_3$ | DME, $H_2O$ |
| 3 | $B(OH)_2$ | $PdCl_2(PPh_3)_2$ | $Cs_2CO_3$ | DMF |
| 4 | $B(OH)_2$ | $Pd(PPh_3)_4$ | $K_3PO_4$ | dioxane |
| 5 | $SnBu_3$ | $Pd(PPh_3)_4$ | LiCl | THF |

*Tableau 1-15*

Les stanniques et les acides boroniques pauvres en électrons se prêtant difficilement aux réactions de couplages avec les phosphates vinyliques, il nous a fallu revoir notre stratégie de synthèse en nous appuyant sur les travaux d'Occhiato.[69] En effet, pour pallier le manque de réactivité de notre phosphate vinylique chiral électrophile, nous allons procéder à une inversion de polarité de celui-ci «umpolung» en le convertissant en un boronate nucléophile. Cette réaction qui s'appuie sur un couplage pallado-catalysé entre l'aminovinyl phosphate **24** et le bis(pinacolato)diborane commercial a due dans un premier temps être optimisée en faisant varier les conditions réactionnelles. *(Schéma 1-70 – Tableau 1-16)*

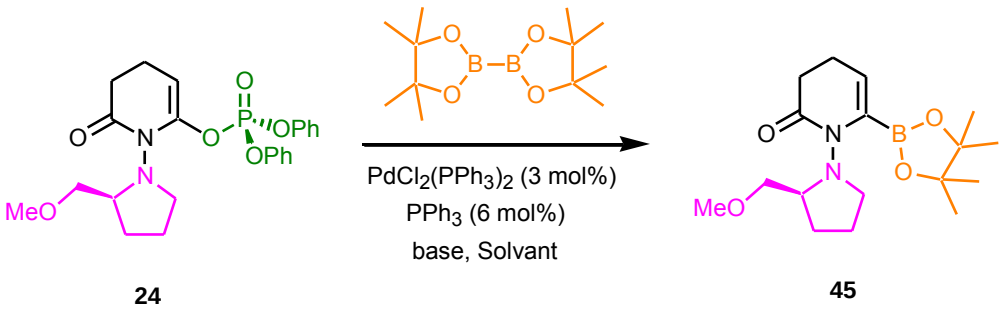



*Schéma 1-70*

| Essai | Base | Solvant | Temps | T (°C) | Rdt[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $K_2CO_3$ | dioxane | 5 h | reflux | 0% |
| 2 | $Ba(OH)_2$ | dioxane | 3 h | 90 °C | 15% |
| 3 | $K_3PO_4$ | dioxane | 3 h | 90 °C | 0% |
| 4 | $Na_2CO_3$ | dioxane | 5 h | 90 °C | 0% |
| 5 | $Ba(OH)_2$ | dioxane | 16 h | 90 °C | 18% |
| 6 | $Ba(OH)_2$ | DMF | 5 h | 90 °C | 35% |

[a]Rdt après colonne chromatographique

*Tableau 1-16*

[69] (a) Occhiato, E.G., Lo Galbo, F., Guarna, A., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7324-7330. (b) Ferrali, A., Guarna, A., Lo Galbo, F., Occhiato, E.G., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5271-5274



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

Le tableau précédent nous montre que les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant le DMF comme solvant et l'hydroxyde de baryum comme base (essai 6). Néanmoins, les rendements isolés s'avèrent être assez faibles, ceci s'expliquant par une dégradation du produit lors de la purification sur colonne. En effet, en ce qui concerne l'essai 6, nous avons remarqué que le rendement avant purification sur colonne est nettement plus important puisqu'il atteint dans ce cas la valeur de 68% (contre 35% après purification). L'étape suivante a consisté à réaliser l'addition d'un groupement 3-pyridyle sur notre modèle. Pour cela nous avons opté pour un couplage de type Suzuki-Miyaura entre la 3-bromopyridine et notre aminovinyl boronate **45** selon les conditions décrites par Hesp et al.[70] L'ènehydrazide **44** a dans ces conditions été obtenu avec un rendement de 56% calculé à partir de l'imide **23**. (*Schéma 1-71*)

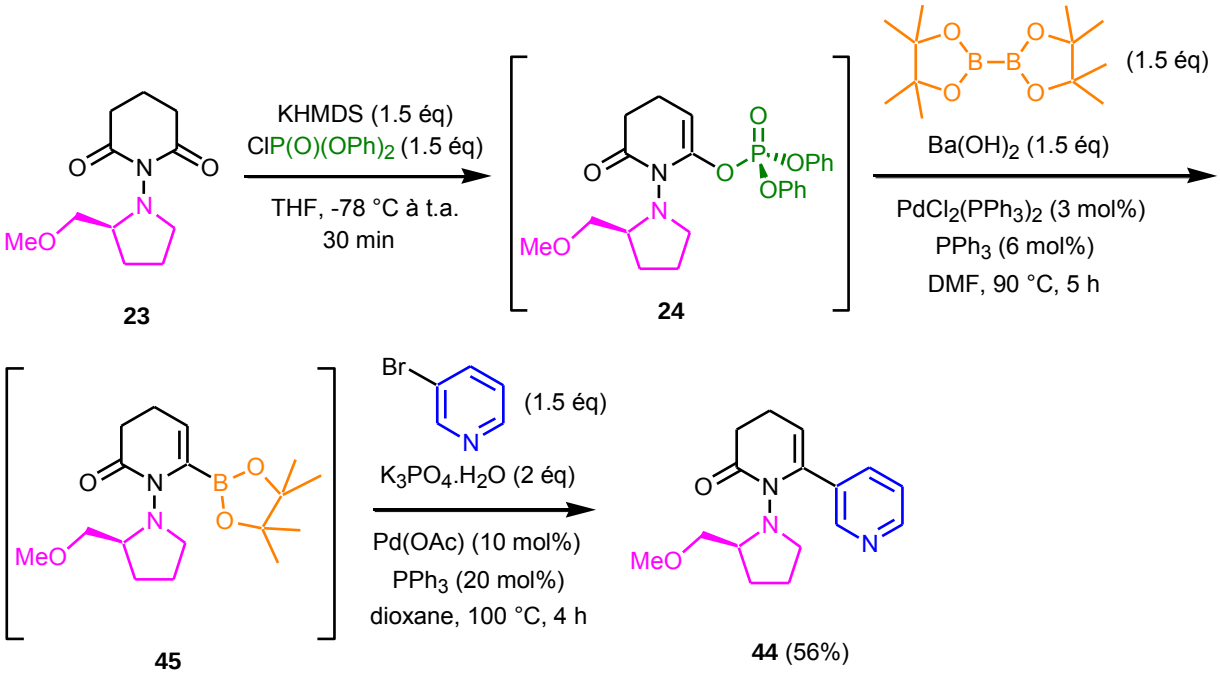



*Schéma 1-71*

### *c) Obtention de l'anabasine*

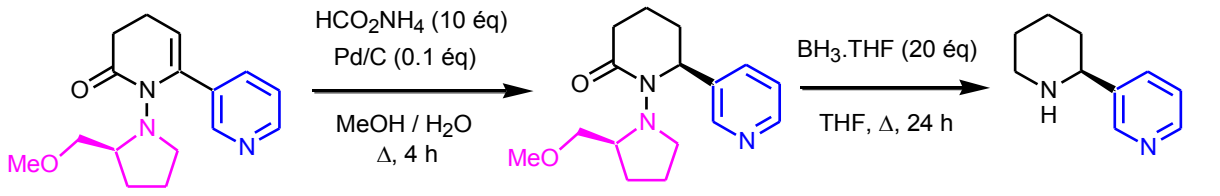
Après avoir optimisé la synthèse de l'ènehydrazide **44**, nous l'avons réduit à l'aide de formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon pour conduire à l'hydrazide cyclique **46** avec un rendement de 77%. L'hydrazide **46** a pu alors être isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère comme en atteste l'analyse du spectre RMN $^1$H, ce qui démontre une fois de plus tout le potentiel de cette approche. Finalement le clivage de l'auxiliaire chiral effectué à l'aide d'une solution de $BH_3$.THF nous a permis d'isoler la (*S*)-anabasine **47** énantiopure avec un rendement de 64% (*Schéma 1-72*).

[70] Hesp, K.D., Fernando, D.P., Jiao, W., Londregan, A.T., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 413-415



© 2014 Tous droits réservés.

La comparaison de son pouvoir rotatoire avec celui décrit dans la littérature[65] nous a de plus permis de confirmer sa pureté optique et la configuration absolue du carbone asymétrique créé.




**44** **46** (77% - de > 96%) **47** (64% - ee > 96%)

*Schéma 1-72*

La (*S*)-anabasine a donc été synthétisée en 6 étapes à partir de l'anhydride glutarique avec un rendement global de 23% et un excès énantiomérique supérieur à 96%.

### *d) Bilan et perspectives*

Dans cette partie, nous avons mis à profit la forte réactivité des aminovinyl phosphates couplée à l'utilisation d'une copule chirale (SMP) pour la synthèse de diverses lactames et amines cycliques énantiomériquement enrichies. Nous avons alors appliqué ce processus à la synthèse totale de la (*S*)-anabasine. Toujours dans le but de démontrer la potentialité de notre concept synthétique, nous avons envisagé de développer une nouvelle voie de synthèse asymétrique vers des pipéridines disubstituées en position 2 et 6.

## VI) Synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées

Au sein de cette famille de composés que représentent les pipéridines, il existe aussi des modèles disubstitués de part et d'autre de l'azote qui constituent le squelette d'un grand nombre de produits naturels et synthétiques. Nous pouvons citer, à titre d'exemple, la (-)-lasubine ou encore la (-)-solenopsine A qui possèdent des propriétés antibactériennes, antimycosiques et anti-HIV.[71] (*Figure 1-14*)

[71] (a) Agami, C., Couty, F., Evano, G., Darro, F., Kiss, R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2062-2070. (b) Chalard, P., Remuson, R., Gelas-Mialhe, Y., Gramain, J.C., Troin, Y., *Tetrahedron: Asymmetry,* **1998**, *9,* 4361-4368



© 2014 Tous droits réservés. 

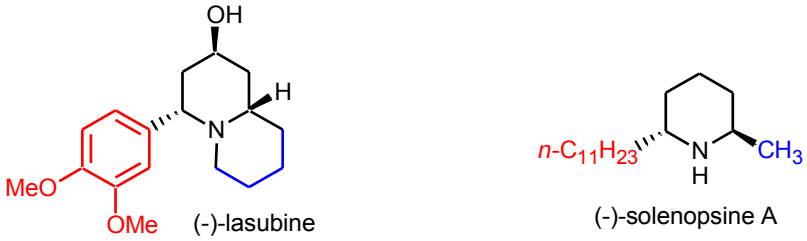



*Figure 1-14*

La synthèse des pipéridines 2,6-disubstituées constitue un champ d'investigation particulièrement intéressant pour les chimistes organiciens et un examen approfondi de la littérature nous a permis de recenser un très grand nombre de synthèses stéréosélectives de ces composés.

## 1) Rappels bibliographiques

De nombreuses méthodes de synthèse d'amines cycliques décrites précédemment dans ce chapitre ont pu être appliquées pour l'obtention de pipéridines 2,6-disubstituées. Nous pouvons notamment évoquer la fonctionnalisation directe d'amines cycliques saturées[72] (*cf Schéma 1-3, p. 26*), la séquence hydrozirconation/transmétallation/acylation sur des aminoalcènes protégés[16] (*cf Schéma 1-12, p. 30*), l'addition du phénylglycinol (*R* ou *S*) comme auxiliaire chiral[14a,15] (*cf Schéma 1-11, p. 29*), l'utilisation de sels de pyridinium portant une copule chirale sur l'azote[17] (*cf Schéma 1-13, p. 30*) ou encore l'ajout du sel de lithium de la (*R*)-*N*-benzyl-α-methylbenzylamine (base chirale) sur un ester α,β-insaturé qui permet d'accéder rapidement à un amide de Weinreb, précurseur des pipéridines.[73] (*cf Schéma 1-15, p. 31*)

Une autre voie d'accès fait appel à l'utilisation de sulfinamides asymétriques obtenues à partir de sulfinimines chirales. (*cf Schéma 1-14, p. 31*) L'équipe de Davis[74] a engagé ces composés dans différents processus de cyclisation pour la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées. En effet, un examen de la littérature nous montre que la plupart des méthodologies de synthèse asymétrique de ces substrats s'appuie sur une réaction de cyclisation de composés portant un ou plusieurs centres chiraux.

[72] Beak, P., Lee, W.K., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1109-1117
[73] Abrunhosa-Thomas, I., Roy, O., Barra, M., Besset, T., Chalard, P., Troin, Y., *Synlett*, **2007**, 1613-1615
[74] (a) Davis, F.A., Rao, A., Carroll, P.J., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3855-3857. (b) Davis, F.A., Xu, H., Zhang, J., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2046-2052



© 2014 Tous droits réservés.

On peut citer par exemple, les travaux de Rutjes[75] où le motif pipéridine est obtenu via une réaction de Mannich asymétrique effectuée en présence d'acide (+)-camphorsulfonique à partir d'une imine chirale. Cette imine a quant à elle été synthétisée à partir d'acétone, de veratraldehyde et de *p*-anisidine grâce à une réaction de Mannich organocatalysée en présence de proline. (*Schéma 1-73*) Un autre exemple de synthèse de pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées reposant sur une étape de cyclisation par réaction de Mannich intramoléculaire a été reporté par Troin[76] et son équipe.

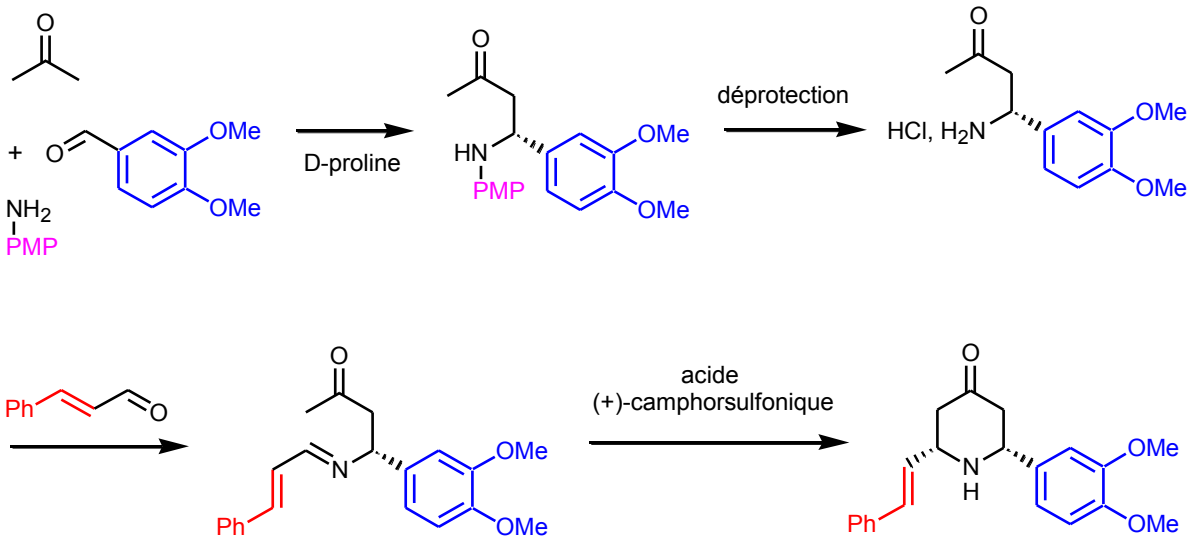



*Schéma 1-73*

Un autre procédé a été mis au point par Makabe[77] à partir d'une molécule contenant deux alcynes terminaux, le 1,5-hexadiyne. Ce dernier a tout d'abord été impliqué dans un enchaînement réactionnel en 13 étapes pour donner l'aminoalcool allylique qui en présence de palladium chlore (II) a permis d'isoler, grâce à une réaction d'hydroamination, une pipéridine 2,6-disubstituée protégée par un groupement Boc. (*Schéma 1-74*) Meguro et Yamamoto ont également montré que cette réaction d'hydroamination intramoléculaire était aussi possible sur les allènes.[78]

[75] Verkade, J.M.M., Van der Pijl, F., Willems, M.M.J.H.P., Quaedflieg, P.J.L.M., Van Delft, F.L., Rutjes, F.P.J.T., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3207-3210

[76] Ciblat, S., Besse, P., Canet, J.L., Troin, Y., Veschambre, H., Gélas, J., *Tetrahedron: Asymmetry,* **1999**, *10*, 2225-2235

[77] Makabe, H., Kong, L.K., Hirota, M., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 27-29

[78] Meguro, M., Yamamoto, Y., *Tetrahedron Lett.,* **1998**, *39*, 5421-5424



© 2014 Tous droits réservés.

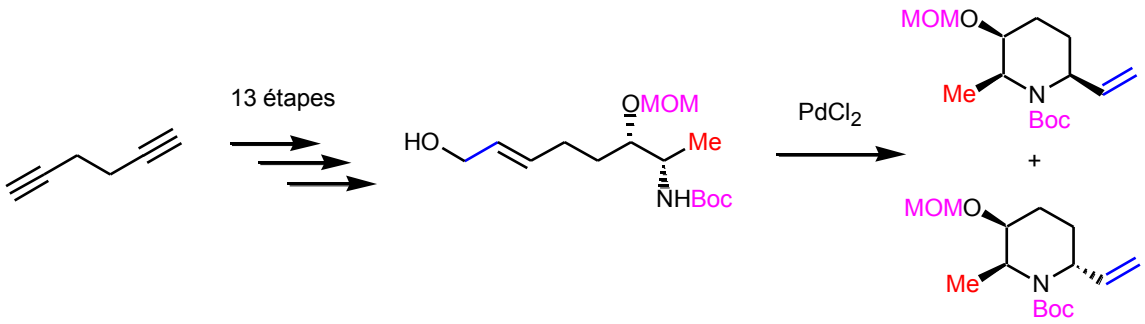



*Schéma 1-74*

Une autre manière de bâtir l'unité pipéridinique par création d'une liaison C-N repose sur une réaction d'aza-Michael asymétrique intramoléculaire. De nombreuses synthèses totales de produits naturels particulièrement élégantes font appel à cette méthodologie. La synthèse totale de la (-)-andrachcinidine[79] décrite dans le schéma 1-75 ci-dessous en constitue un très bel exemple.

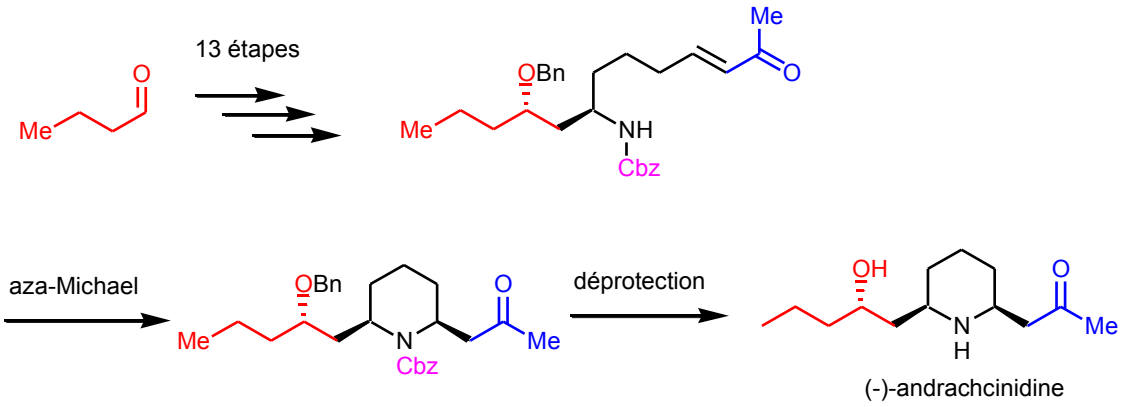



*Schéma 1-75*

D'autres voies de synthèse s'appuient en étape clé sur une amination réductrice intramoléculaire asymétrique. La stéréosélectivité peut être notamment induite par la présence d'un centre chiral dans les substrats de départ,[80] mais aussi grâce à la catalyse enzymatique comme l'a montré l'équipe de Kroutil[81] (*Schéma 1-76*)

[79] Krishna, P.R., Reddy, B.K., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2013**, *24*, 758-763

[80] (a) González-Gómez, J.C., Foubelo, F., Yus, M., *Synlett*, **2008**, 2777-2780 (b) Kumar, R.S.C., Sreedhar, E., Reddy, G.V., Babu, K.S., Rao, J.M., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2009**, *20*, 1160-1163

[81] Simon, R.C., Fuchs, C.S., Lechner, H., Zepeck, F., Kroutil, W., *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 3397-3402



© 2014 Tous droits réservés.

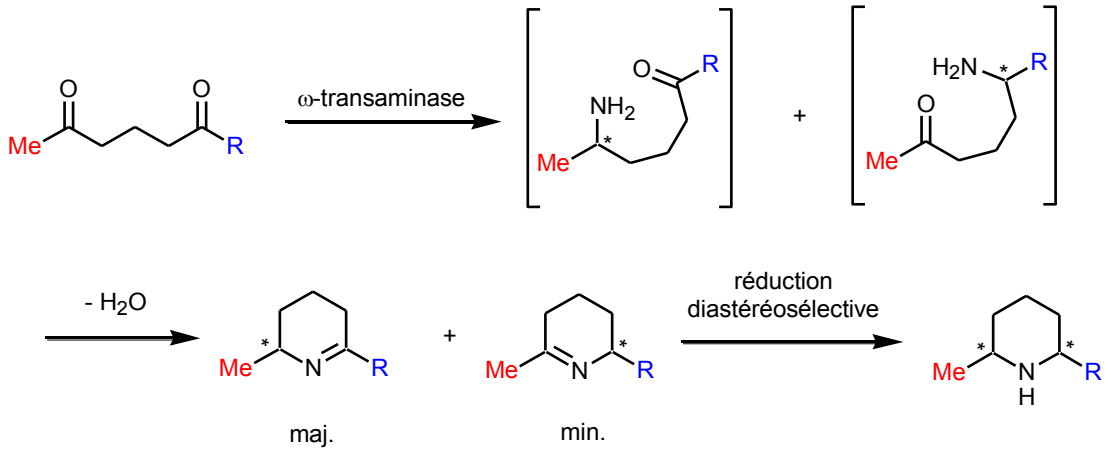



*Schéma 1-76*

D'autres méthodes plus originales sont aussi décrites dans la littérature. Nous pouvons notamment évoquer une réaction de cycloaddition entre une nitrone chirale et un alcène monosubstitué[82] qui va entraîner la formation d'une oxazoline. Le traitement de cette dernière en milieu oxydant va alors permettre l'ouverture du cycle et la formation d'une pipéridine 2,6-*trans*-disubstituée. (*Schéma 1-77*)

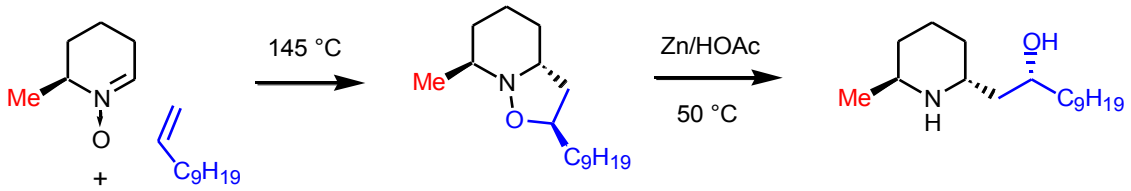



*Schéma 1-77*

Singh et Han[83] ont quant à eux fait appel à une réaction tandem de réarrangement d'Overman suivie d'une amidomercuration intramoléculaire sur des imidates allyliques. Au cours de cette réaction, un intermédiaire de type amide va être formé et c'est le groupement porté par l'azote de cet amide qui va induire la stéréochimie cis / trans lors de la cyclisation. (*Schéma 1-78*)

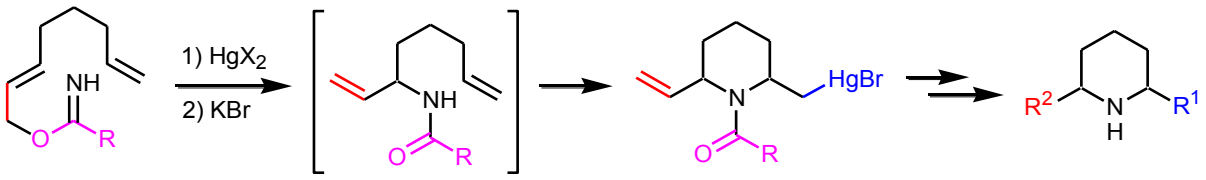



*Schéma 1-78*

[82] Chackalamannil, S., Wang, Y., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 11203-11210
[83] Singh, O.V., Han, H., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3067-3070



© 2014 Tous droits réservés.

Enfin, nous pouvons évoquer les travaux de Dobbs et Guesné[84] sur l'utilisation de la réaction d'aza-silyl-Prins pour la préparation de pipéridines 2,6-*trans*-disubstituées. Ici, un aldéhyde va réagir avec une amine allylique silylée en présence d'un acide de Lewis, le trichlorure d'indium, pour former une tetrahydropyridine *trans*-substituée. La réduction de cette dernière par hydrogénation permet l'accès aux composés ciblés. (*Schéma 1-79*)

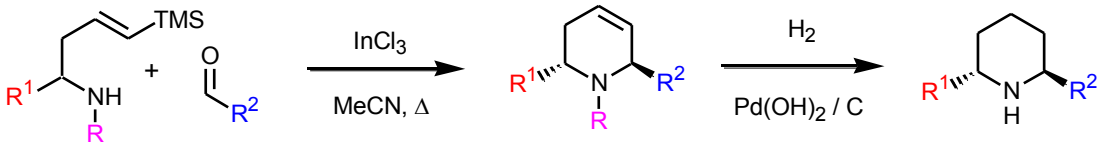



*Schéma 1-79*

## 2) Application de notre concept synthétique à la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées

Pour accéder aux pipéridines 2,6-disubstituées, nous avons tout d'abord envisagé de partir des hydrazides chiraux obtenus précédemment et au lieu de les déprotéger, nous avons cherché à effectuer directement un deuxième enchainement phosphatation – couplage de Suzuki. Après avoir fait varier les quantités de base et de chlorophosphate ainsi que le temps de réaction, nous n'avons malheureusement pas réussi à isoler le phosphate d'énol désiré (*Schéma 1-80*). On peut raisonnablement imputer cet échec à un manque de stabilité de ces phosphates vinyliques du à l'absence d'un groupement électroattracteur connecté à l'azote hétérocyclique.

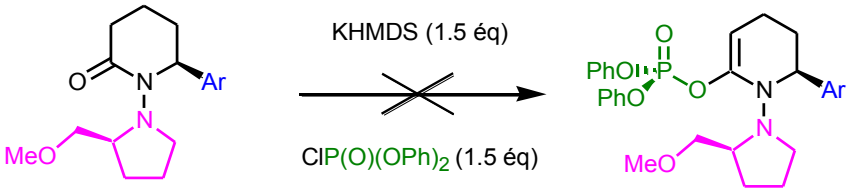



*Schéma 1-80*

Après un examen de la littérature,[85] nous avons décidé de modifier notre approche et de partir des pipéridinones 6-arylés **1-VI** synthétisées au paragraphe **IV.3** que nous avons protégées à l'aide d'un carbamate de type Boc (*Schéma de rétrosynthèse 1-81*). L'enchainement phosphatation – Suzuki sur les produits **1-XVII** devrait alors être possible grâce à la présence de la seconde fonction carbonyle apportée par le groupement protecteur. La réduction asymétrique des composés **1-XVI** suivie d'une étape ultime de déprotection devrait, par la suite, permettre d'obtenir les pipéridines 2,6-disubstituées **1-XIV**.

[84] Dobbs, A.P., Guesné, S.J.J., *Synlett*, **2005**, 2101-2103
[85] Bouet, A., Cieslikiewicz, M., Lewinski, K., Coudert, G., Gillaizeau, I., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 498-503



© 2014 Tous droits réservés.

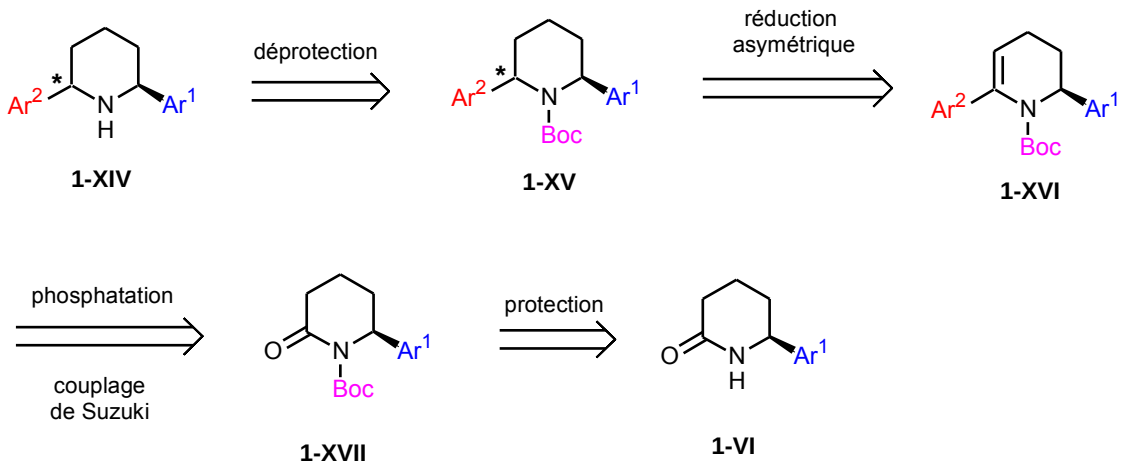



*Schéma de rétrosynthèse 1-81*

*a) Protection du lactame – Synthèse de l'ènecarbamate*

La première étape du processus réactionnel a consisté à protéger notre lactame. Les modèles **28a** et **28d** synthétisés au paragraphe **IV.3** nous ont servi de substrats de départ. Ces pipéridinones ont pu être protégées en présence de $Boc_2O$ et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) avec de bons rendements. (*Schéma 1-82*)

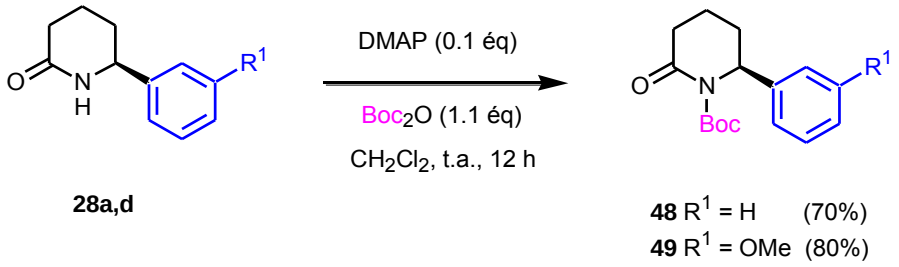



*Schéma 1-82*

Une fois l'azote lactamique protégé sous forme de carbamate de tertiobutyle, nous avons de nouveau engagé les composés **48** et **49** dans une séquence phosphatation – couplage de Suzuki-Miyaura en utilisant les conditions opératoires établies précédemment pour les composés **25a-f**. Un traitement des carbamates **48** et **49** par une base (KHMDS) et le chlorophosphate de diphényle a permis d'obtenir les aminovinyl phosphates intermédiaires qui n'ont pas été isolés et ont directement été engagés dans la réaction pallado-catalysée de Suzuki-Miyaura. L'utilisation de divers acides boroniques aromatiques en présence de carbonate de sodium et de $Pd(PPh_3)_4$ dans le THF à reflux a conduit à la formation des ènecarbamates **51a-d** avec de très bons rendements de conversion compris entre 68 et 84% sur 2 étapes. (*Schéma 1-83 – Tableau 1-17*)



© 2014 Tous droits réservés.

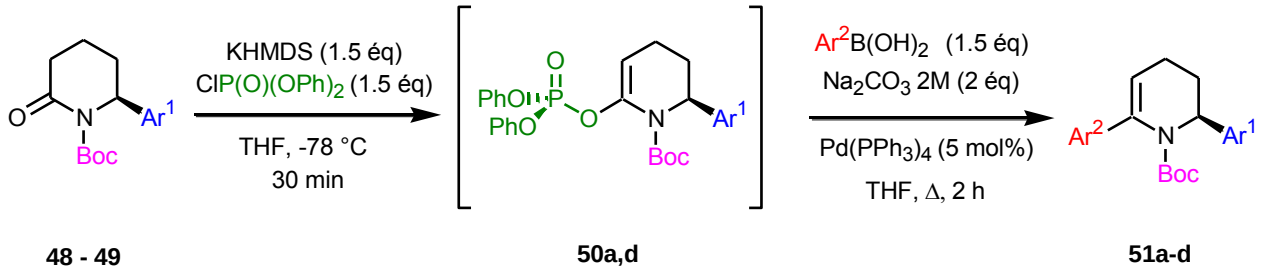



*Schéma 1-83*

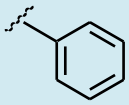
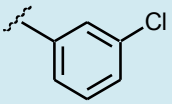
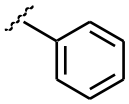
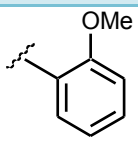
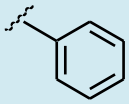
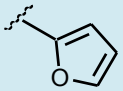
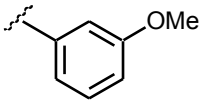
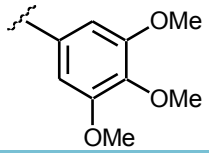
| Composé | $Ar^1$ | $Ar^2$ | Rdt (%) |
|---|---|---|---|
| **51a** |  |  | **74** |
| **51b** |  |  | **84** |
| **51c** |  |  | **71** |
| **51d** |  |  | **68** |

*Tableau 1-17*

*b) Accès aux pipéridines 2,6-disubstituées*

Pour obtenir les pipéridines 2,6-disubstituées de manière stéréosélective, l'étape de réduction revêt, comme dans le cas des modèles monosubstitués, une importance capitale. Nous avons effectué cette réduction dans des conditions similaires, à savoir l'utilisation de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon à reflux dans un mélange eau – méthanol. (*Schéma 1-84 – Tableau 1-18*)

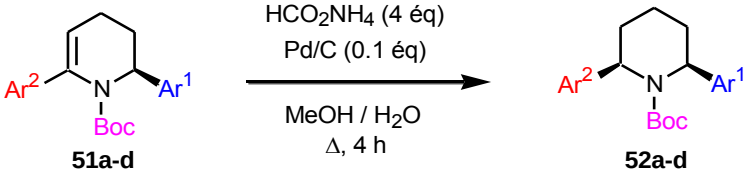



*Schéma 1-84*



© 2014 Tous droits réservés.

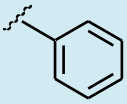
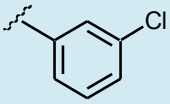
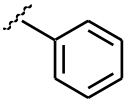
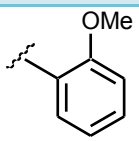
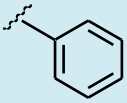
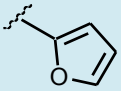
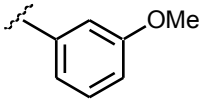
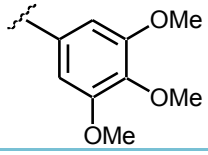
| Composé | $Ar^1$ | $Ar^2$ | Rdt (%) | ed (%) |
|---|---|---|---|---|
| **52a** |  |  | **65** | **> 96** |
| **52b** |  |  | **51** | **> 96** |
| **52c** |  |  | **57** | **84** |
| **52d** |  |  | **59** | **> 96** |

*Tableau 1-18*

L'examen du tableau précédent montre que nous obtenons pour cette réduction de bons rendements ainsi que des excès diastéréomériques, déterminés par analyse RMN $^1$H du brut réactionnel, très intéressants. Ces derniers sont, en effet, supérieurs à 96% pour les composés **52a, 52b** et **52d** comportant deux substituants aryles. Néanmoins, nous observons un excès diastéréomérique légèrement plus faible (de 84%) pour le modèle **52c** contenant un groupement furane. Cette dernière valeur reste malgré tout cohérente avec celle obtenue dans le cas des substrats monosubstitués possédant un groupement hétéroaryle **42a-c** (paragraphe **V.2.b**) et s'explique par le fait que le furane est moins volumineux que les autres substituants étudiés.

Devant ces résultats observés pour la stéréosélectivité, nous pouvons donc proposer un modèle pour cette étape de réduction se basant sur une addition de l'hydrogène antipériplanaire avec attaque sur la face la moins encombrée du substrat et permettant d'obtenir une diastéréosélectivité cis. (*Figure 1-15*)

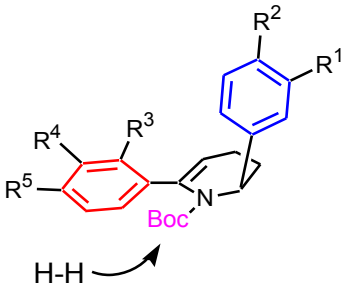



*Figure 1-15*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

Enfin, la dernière étape pour la synthèse des pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées, réside dans la déprotection de l'azote pipéridinique. Nous avons choisi d'effectuer cette opération uniquement sur les composés **52a**, **52b** et **52d** obtenus avec des excès supérieurs à 96%. La réaction a été réalisée à l'aide d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 3 heures. L'avantage de cette technique est la non-racémisation de nos composés finaux **53**, **54** et **55**. La comparaison de la valeur du pouvoir rotatoire du composé **53** avec celui décrit dans la littérature[16] nous a permis de préciser la configuration du second centre chiral formé (*R*) ce qui valide le modèle établi précédemment. (*Schéma 1-85 – Tableau 1-19*)

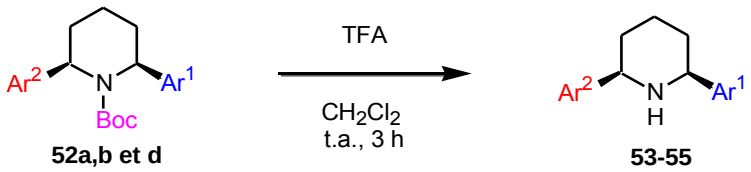



*Schéma 1-85*

Nous pouvons donc en conclure que nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse asymétrique de pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées à partir de l'anhydride glutarique en 10 étapes avec de bons rendements et de bonnes stéréosélectivités sur nos différents modèles **53-55**.

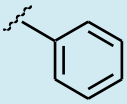
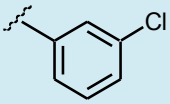
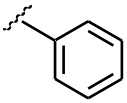
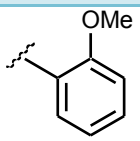
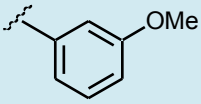
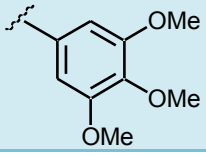
| Composé | $Ar^1$ | $Ar^2$ | Rdt (%) | ed (%) |
|---|---|---|---|---|
| **53** |  |  | **70** | **> 96** |
| **54** |  |  | **78** | **> 96** |
| **55** |  |  | **72** | **> 96** |

*Tableau 1-19*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## VII) Conclusion et perspectives

Le travail mentionné au sein de ce chapitre a porté sur la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse asymétrique d'amines cycliques substituées en position 2 et en particulier des dérivés pipéridiniques. Deux stratégies différentes ont été étudiées. La première repose sur l'hydrogénation énantiosélective d'énamides et d'ènecarbamates à l'aide de catalyseurs chiraux tandis que l'autre approche consiste à réduire de manière diastéréosélective des ènehydrazides chiraux. Ici, l'asymétrie est apportée par l'utilisation d'un auxiliaire chiral, le SMP.

La première approche n'a malheureusement pas donné les résultats escomptés puisque l'étape d'hydrogénation des énamides et des énecarbamates a été effectuée avec des rendements moyens et une absence de stéréosélectivité.

La réduction des énehydrazides a quant à elle donné des résultats très intéressants puisque nous avons alors observé de bons rendements ainsi que d'excellentes diastéréosélectivités (supérieures à 96% dans la plupart des cas). Le clivage non racémisant de l'auxiliaire chiral a ainsi permis l'accès aux pipéridin-2-ones arylées en position 6. Par la suite, cette stratégie a été étendue à la synthèse de différentes amines cycliques substituées en position 2 en travaillant notamment sur la taille du cycle et la nature du substituant. Cette méthodologie a aussi permis la synthèse d'un produit naturel, la (*S*)-anabasine et l'accès aux pipéridines 2,6-*cis*-disubsituées.

En termes de perspectives, cette nouvelle stratégie de synthèse asymétrique devrait permettre l'intégration de chaines acyles en α de l'atome d'azote hétérocyclique. La fonction cétone ainsi introduite pourrait être alors réduite, ce qui créerait un second centre asymétrique et permettrait donc d'élargir la gamme des produits ciblés (*Schéma 1-86*).

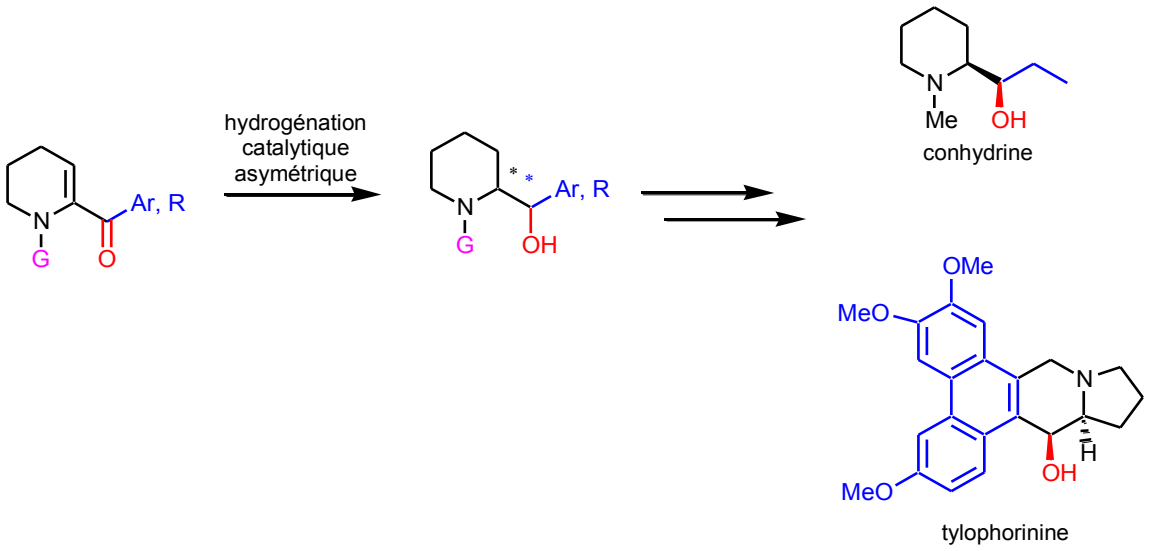



*Schéma 1-86*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## Références bibliographiques relatives au chapitre 1

1. Irie, K., Aoe, K., Tanaka, T., Saito, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.,* **1985**, 633-635
2. Bhat, C., Tilve, S.G., *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 6129-6143
3. (a) Bailey, P.D., Millwood, P.A., Smith, P.D., *Chem. Commun.*, **1998**, 633-640. (b) Bashyal, B.P., Chow, H.F., Fellows, L.E., Fleet, G.W.J., *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 415-422
4. Mitchell, A.E., Peschiulli, A., Lefevre, N., Meerpoel, L., Maes, U.W., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10092-10142
5. O'Brien, P., *Chem. Comm.*, **2008**, 655-667
6. Li, Z., Li, C.J., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4997-4999
7. Chen, F., Ding, Z., Qin, J., Wang, T., He, Y., Fan, Q.H., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4348-4351
8. Chong, J.M., Wu, T.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9646-9647
9. (a) Deiters, A., Martin, S.F., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2199-2238. (b) Dolman, S.J., Sattely, E.S., Hoveyda, A.H., Schrock, R.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6991-6997
10. Bonnaventure, I., Charette, A.B., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4968-4976
11. Cheemala, M.N., Knochel, P., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3089-3092
12. Gonzáles, A.S., Arrayás, R.G., Rivero, M.R., Carretero, J.C., *Org. Lett.,* **2008**, *10*, 4335-4337
13. Bonin, M., Grierson, D.S., Royer, J., Husson, H.P., *Org. Synth.*, **1991**, *70*, 54-59
14. (a) Husson, H.P., Royer, J., *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, *28*, 383-394. (b) François, D., Poupon, E., Kunesch, N., Husson, H.P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4823-4829
15. Katritzky, A.R., Qiu, G., Yang, B., Steel, P.J., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6699-6703
16. Coia, N., Mokhtari, N., Vasse, J.L., Szymoniak, J., *Org. Lett.,* **2011**, *13*, 6292-6295
17. (a) Lemire, A., Charette, A.B., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2747-2750. (b) Charette, A.B., Grenon, M., Lemire, A., Pourashraf, M., Martel, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11829-11830
18. (a) Davis, F.A., Szewczyk, J.M., *Tetrahedron Lett.,* **1998**, *39*, 5951-5954. (b) Davis, F.A., Chao, B., Fang, T., Szewczyk, J.M., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1041-1043
19. Burke, A.J., Davies, S.G., Garner, A.C., McCarthy, T.D., Roberts, P.M., Smith, A.D., Rodriguez-Solla, H., Vickers, R.J., *Org. Biomol. Chem.,* **2004**, *2*, 1387-1394
20. Lichtenthaler, F.W., *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 607-649
21. Blaszczak, L., Winkler, J., O'Kuhn, S., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 4405-4408



© 2014 Tous droits réservés. 

22. (a) Salzmann, T.N., Ratcliffe, R.W., Christensen, B.G., Bouffard, F.A., *J. Am. Chem. Soc.,* **1980**, *102*, 6161-6163. (b) Pyun, D.K., Kim, B.J., Jung, H.J., Kim, J.H., Lee, J.S., Lee, W.K., Lee, C.H., *Chem. Pharm. Bull*, **2002**, *50*, 415-418
23. (a) Lee, K., Wiemer, D.F., *Tetrahedron Lett.,* **1993**, *34*, 2433-2436. (b) Frutos, R.P., Johnson, M., *Tetrahedron Lett.,* **2003**, *44*, 6509-6511
24. Takai, K., Oshima, K., Nozaki, H., *Tetrahedron Lett.,* **1980**, *21*, 2531-2534
25. (a) Lepifre, F., Buon, C., Rabot, R., Bouyssou, P., Coudert, G., *Tetrahedron Lett.,* **1999**, *40*, 6373-6376. (b) Lepifre, F., Buon, C., Bouyssou, P., Coudert, G., *Heterocyclic Commun.*, **2000**, *6*, 397-402
26. (a) Mousset, D., Gillaizeau, I., Sabatié, A., Bouyssou, P., Coudert, G., *J. Org. Chem.,* **2006**, *71*, 5993-5999. (b) Chaignaud, M., Gillaizeau, I., Ouhamou, N., Coudert, G., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8059-8066. (c) Claveau, E., Gillaizeau, I., Blu, J., Bruel, A., Coudert, G., *J. Org. Chem.,* **2007**, *72*, 4832-4836. (d) Gigant, N., Chausset-Boissarie, L., Gillaizeau, I., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 816-819
27. Calogeropoulou, T., Wiemer, D.F., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2295-2299
28. Whitehead, A., Moore, J., Hanson, P., *Tetrahedron Lett.,* **2003**, *44*, 4275-4277
29. Fuwa, H., Sasaki, M., *Chem. Comm.*, **2007**, 2876-2878
30. Kamitani, A., Chatani, N., Morimoto, T., Murai, S., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9230-9233
31. Lesniak, S., Pasternak, B., *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 875-880
32. Le Gac, S., Monnier-Benoit, N., Doumampouom Metoul, L., Petit, S., Jabin, I., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2004**, *15*, 139-145
33. Simal, C., Lebl, T., Slawin, A.M.Z., Smith, A.D., *Angew. Chem.*, **2012**, *51*, 3653-3657
34. Lepifre, F., Clavier, S., Bouyssou, P., Coudert, G., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6969-6975
35. Osborn, J.A., Jardine, F.H., Young, J.F., Wilkinson, G., *J. Chem. Soc. A*, **1966**, 1711-1732
36. Dang, T.P., Kagan, H.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6429-6433
37. Vineyard, B.D., Knowles, W.S., Sabacky, M.J., Bachman, G.L., Weinkauff, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5946-5952
38. Ikariya, T., Ishii, Y., Kawano, H., Arai, T., Saburi, M., Yoshikawa, S., Akutagawa, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 922-924
39. Ohta, T., Takaya, H., Noyori, R., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7189-7192
40. Nugent, W.A., Rajanbabu, T.V., Burk, M.J., *Science*, **1993**, *259*, 479-483
41. Gopalaiah, K., Kagan, H. B., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599-4657
42. Enthaler, S., Erre, G., Junge, K., Addis, D., Kadyrov, R., Beller, M., *Chem. Asian J.,* **2008**, *3*, 1104-1110
43. Zhou, Y.G., Yang, P.Y., Han, X.W., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1679-1683



© 2014 Tous droits réservés. 

44. Shen, Z., Lu, X., Lei, A., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 9237-9246
45. Rossen, K., Weissman, S.A., Sager, J., Reamer, R.A., Askin, D., Volante, R.P., Reider, P.J., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6419-6422
46. Schiaffino, L., Ercolani, G., *J. Phys. Org. Chem.*, **2011**, *24*, 2722-2730
47. Noyori, R., Ohta, M., Hsiao, Y., Kitamura, M., Ohta, T., Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7117-7119
48. Tang, W.J., Zhang, X.M., *Chem. Rev.,* **2003**, *103*, 3029-3070
49. Erre, G., Enthaler, S., Junge, K., Addis, D., Beller, M., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 1437-1441
50. (a) Maj, A.M., Suisse, I., Méliet, C., Agbossou-Niedercorn, F., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2010**, *21*, 2010-2014. (b) Maj, A.M., Pietrusiewicz, K.M., Suisse, I., Agbossou, F., Mortreux, A., *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *626*, 157-160. (c) Maj, A.M., Pietrusiewicz, K.M., Suisse, I., Agbossou, F., Mortreux, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 831-835
51. Couture, A., Deniau, E., Lebrun, S., Grandclaudon, P., Carpentier, J.F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1403-1408
52. Hou, G.H., Xie, J.H., Yan, P.C., Zhou, Q.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 1366-1367
53. Brown, J.M., Parker, D., *J. Org. Chem.,* **1982**, *47*, 2722-2730
54. Nicolaou, K.C., Shi, G.Q., Namoto, K., Bernal, F., *Chem. Commun.*, **1998**, 1757-1758
55. (a) Corey, E.J., Enders, D., *Tetrahedron Lett.,* **1976**, *17*, 3-6. (b) Corey, E.J., Enders, D., *Tetrahedron Lett.,* **1976**, *17*, 11-14
56. Enders, D., Peters, R., Wortmann, L., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 157-169
57. Enders, D., Gröbner, R., Raabe, G., Runsink, J., *Synthesis*, **1996**, *8*, 941-948
58. Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2473-2476
59. Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Tetrahedron : Asymmetry,* **2003**, *14*, 2625-2632
60. (a) Suzuki, H., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6114-6122. (b) Yamazaki, N., Suzuki, H., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6161-6164
61. (a) Fernandez, R., Ferrete, A., Lassaletta, J.M., Llera, J.M., Monge, A., *Angew. Chem.*, **2000**, *39*, 2893-2897. (b) Fernandez, R., Ferrete, A., Lassaletta, J.M., Llera, J.M., Martin-Zamora, E., *Angew. Chem.*, **2002**, *41*, 831-833
62. Hicks, T.A., Smith, C.E., Williamson, W.R.N., Day, E.H., *J. Med. Chem.*, **1979**, *22*, 1460-1464
63. Willoughby, C.A., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8952-8965
64. Schmeltz, I., Hoffmann, D., *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 295-311



© 2014 Tous droits réservés. 

65. Felpin, F.X., Girard, S., Vo-Thanh, G., Robins, R.J., Villiéras, J., Lebreton, J., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6305-6312
66. (a) Amat, M., Cantó, M., Llor, N., Bosch, J., *Chem. Comm.,* **2002**, 526-527. (b) Amat, M., Bassas, O., Llor, N., Cantó, M., Pérez, M., Molins, E., Bosch, J., *Chem. Eur. J.,* **2006**, *12*, 7872-7881
67. Beng, T.K., Gawley, R.E., *Org. Lett.,* **2011**, *13*, 394-397
68. Giera, D.S., Sickert, M., Schneider, C., *Synthesis,* **2009**, 3797-3802
69. (a) Occhiato, E.G., Lo Galbo, F., Guarna, A., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7324-7330. (b) Ferrali, A., Guarna, A., Lo Galbo, F., Occhiato, E.G., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5271-5274
70. Hesp, K.D., Fernando, D.P., Jiao, W., Londregan, A.T., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 413-415
71. (a) Agami, C., Couty, F., Evano, G., Darro, F., Kiss, R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2062-2070. (b) Chalard, P., Remuson, R., Gelas-Mialhe, Y., Gramain, J.C., Troin, Y., *Tetrahedron: Asymmetry,* **1998**, *9*, 4361-4368
72. Beak, P., Lee, W.K., *J. Org. Chem.,* **1993**, *58*, 1109-1117
73. Abrunhosa-Thomas, I., Roy, O., Barra, M., Besset, T., Chalard, P., Troin, Y., *Synlett*, **2007**, 1613-1615
74. (a) Davis, F.A., Rao, A., Carroll, P.J., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3855-3857. (b) Davis, F.A., Xu, H., Zhang, J., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2046-2052
75. Verkade, J.M.M., Van der Pijl, F., Willems, M.M.J.H.P., Quaedflieg, P.J.L.M., Van Delft, F.L., Rutjes, F.P.J.T., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3207-3210
76. Ciblat, S., Besse, P., Canet, J.L., Troin, Y., Veschambre, H., Gélas, J., *Tetrahedron : Asymmetry,* **1999**, *10*, 2225-2235
77. Makabe, H., Kong, L.K., Hirota, M., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 27-29
78. Meguro, M., Yamamoto, Y., *Tetrahedron Lett.,* **1998**, *39*, 5421-5424
79. Krishna, P.R., Reddy, B.K., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2013**, *24*, 758-763
80. (a) González-Gómez, J.C., Foubelo, F., Yus, M., *Synlett*, **2008**, 2777-2780 (b) Kumar, R.S.C., Sreedhar, E., Reddy, G.V., Babu, K.S., Rao, J.M., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2009**, *20*, 1160-1163
81. Simon, R.C., Fuchs, C.S., Lechner, H., Zepeck, F., Kroutil, W., *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 3397-3402
82. Chackalamannil, S., Wang, Y., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 11203-11210
83. Singh, O.V., Han, H., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3067-3070
84. Dobbs, A.P., Guesné, S.J.J., *Synlett*, **2005**, 2101-2103
85. Bouet, A., Cieslikiewicz, M., Lewinski, K., Coudert, G., Gillaizeau, I., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 498-503



© 2014 Tous droits réservés. 

© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

# CHAPITRE II :

## Synthèse d'isoindolinones substituées en position 3 par réaction d'aza-Michael intramoléculaire énantiosélective organocatalysée



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

L'unité isoindolinone (2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones) encore appelée phtalimidine, constitue un élément structural de première importance pour les chimistes organiciens et a suscité, de ce fait, un intérêt croissant pour de nombreux groupes de recherche depuis ces quinze dernières années. Une telle entité que l'on peut considérer comme étant une structure privilégiée se trouve en effet engagée dans toute une série d'alcaloïdes et/ou de produits biologiquement actifs comme nous avons pu le voir en introduction. (*Figure 2-1*)

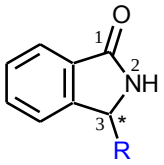



*Figure 2-1*

Un certain nombre de produits naturels sont construits sur la base d'une unité isoindolinone et possèdent un centre stéréogénique au niveau du carbone 3 de l'unité hétérocyclique. C'est le cas notamment de la chilenine, de la lennoxamine ou encore de la nuevamine. (*Figure 2-2*) Assez curieusement ces divers alcaloïdes n'ont été extraits de végétaux de la famille des Berbéris[1] que sous forme racémique. Cette racémisation tient probablement à la biogénèse de ces alcaloïdes[2] qui seraient issus directement ou indirectement de protoberbérines ou de berbérines par des enchaînements de réactions impliquant des réarrangements et des processus d'oxydoréduction.

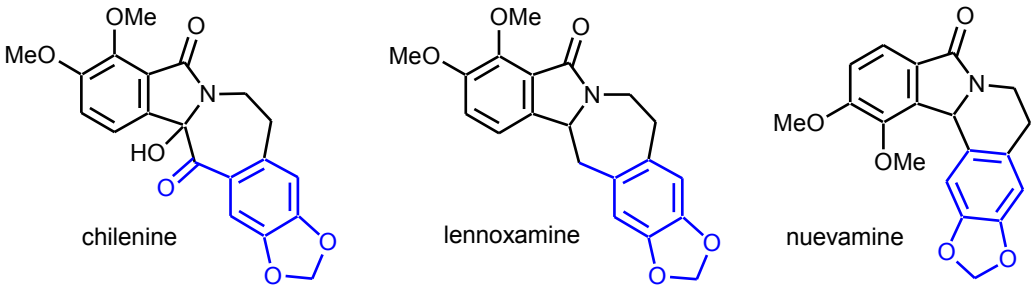



*Figure 2-2*

Nous retrouvons aussi ce motif isoindolinone en tant que structure de base dans de nombreux produits de synthèse possédant des activités pharmacologiques et biologiques extrêmement variées. Dans ce cas, et contrairement aux alcaloïdes précités, la configuration absolue du carbone 3 se révèle être d'une importance capitale pour l'activité de ces phtalimidines dans le domaine de la chimie thérapeutique.

---

[1] Suau, R., Posadas, N., Silva, V., Valpuesta, M., *Phytochemistry*, **1998**, *49*, 2545-2549

[2] (a) Valencia, E., Freyer, A.J., Shamma, M., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 599-602. (b) Fajardo, V., Elango, V., Cassels, B.K., Shamma, M., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 39-42



© 2014 Tous droits réservés.

Par exemple, le (*S*)-PD-172938 (*Figure 2-3*) qui est un antipsychotique potentiel possédant un carbone asymétrique en position 3 de configuration (*S*) a une activité 5,4 fois plus importante que son homologue de configuration (*R*) sur le récepteur dopaminergique $D_4$.[3] La molécule **2-I** (*Figure 2-3*), anti-cancéreux potentiel, qui elle est de configuration (*R*) est un inhibiteur de la kinase Cdk4, cette dernière jouant un rôle dans le cycle cellulaire. L'activité de ce composé est 4,5 fois plus importante que son énantiomère de configuration (*S*).[4]

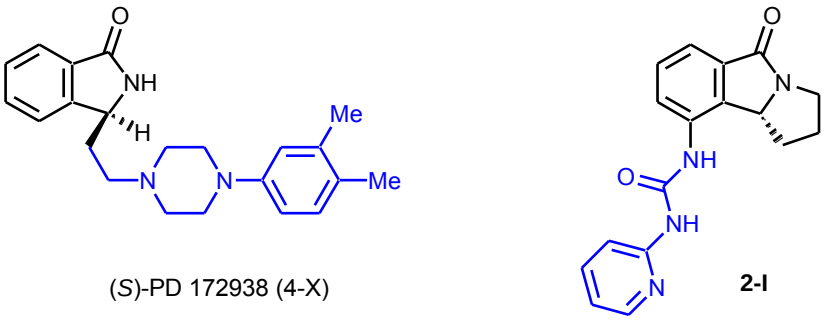



*Figure 2-3*

Ces isoindolinones chirales alkylées en position 3 ont également été utilisées en tant qu'auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique. La (*R*)-3-méthylisoindolinone a notamment été engagée par Oppolzer et al.[5] dans une réaction de cycloaddition de Diels-Alder stéréosélective. (*Schéma 2-1*)

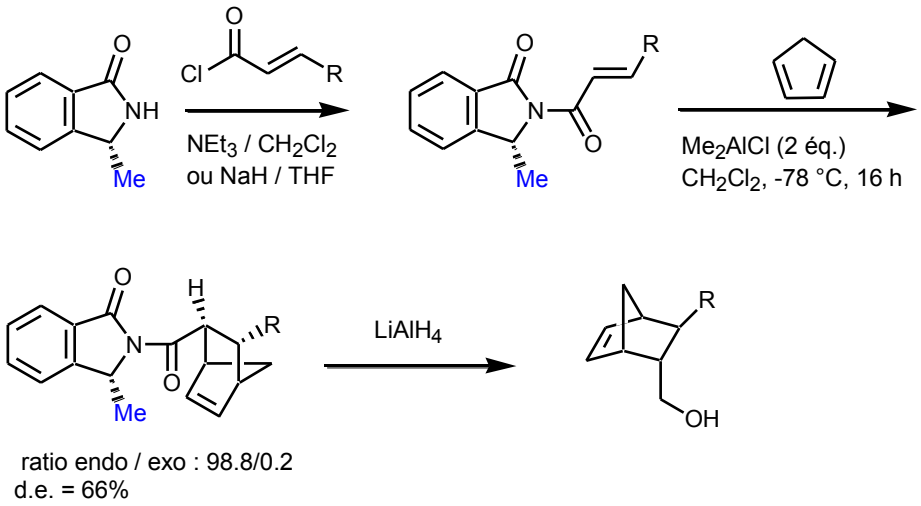



*Schéma 2-1*

[3] Belliotti, T.R., Brink, W.A., Kesten, S.R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 1499-1502

[4] Honma, T., Hayashi, K., Aoyama, T., Hashimoto, N., Machida, T., Fukasawa, K., Iwama, T., Ikeura, C., Ikuta, M., Suzuki-Takahashi, I., Iwasawa, Y., Hayama, T., Nishimura, S., Morishima, H., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4615-4627

[5] Oppolzer, W., Wills, M., Kelly, M.J., Signer, M., Blagg, J., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5015-5018



© 2014 Tous droits réservés.

Le contrôle de la configuration du carbone asymétrique en position 3 du cycle lactamique de ces isoindolinones va donc s'avérer essentiel dans l'échafaudage de telles structures. A ce titre, différentes voies de synthèse stéréosélectives ont été développées au cours des dernières années et nous allons, dans un premier temps, faire l'état de l'art sur les différentes stratégies permettant d'accéder à ces lactames bicycliques chirales.

## I) Rappels bibliographiques sur les synthèses d'isoindolinones substituées en position 3

### 1) Synthèses stéréosélectives de 3-alkyl et de 3-aryl isoindolinones

De nombreuses méthodes faisant appel à l'utilisation d'un auxiliaire chiral, ici noté X, ont été développées. Nous les avons classées selon le type de réaction permettant la création du centre stéréogénique. Le schéma suivant résume donc ces différentes voies de synthèse qui vont être décrites par la suite. (*Schéma 2-2*)

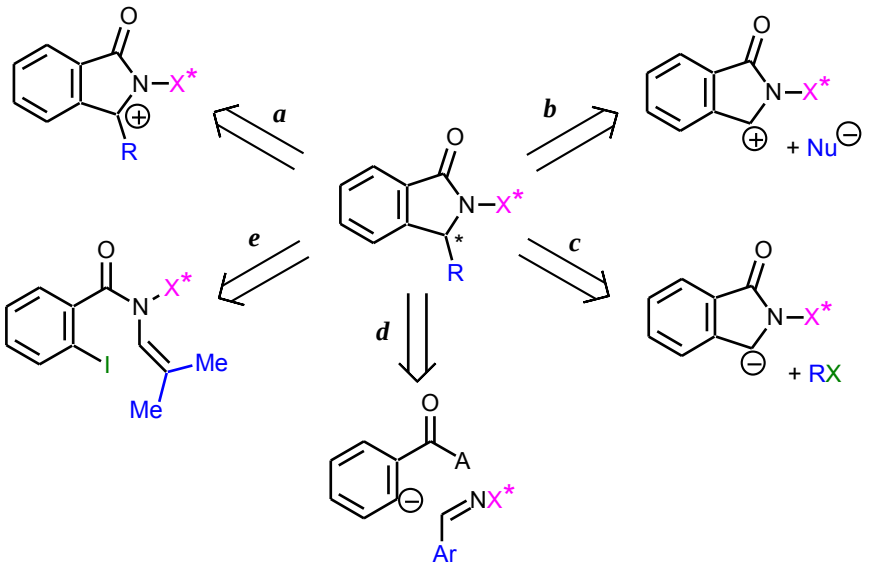



*Schéma 2-2*

#### *a) Voie a*

La première voie de synthèse décrite, notée *a* sur le schéma précédent, est basée sur la réduction diastéréosélective d'un sel d'iminium ou d'hydrazonium, contrôlée par la présence d'un auxiliaire chiral connecté à l'atome d'azote lactamique. L'introduction de la

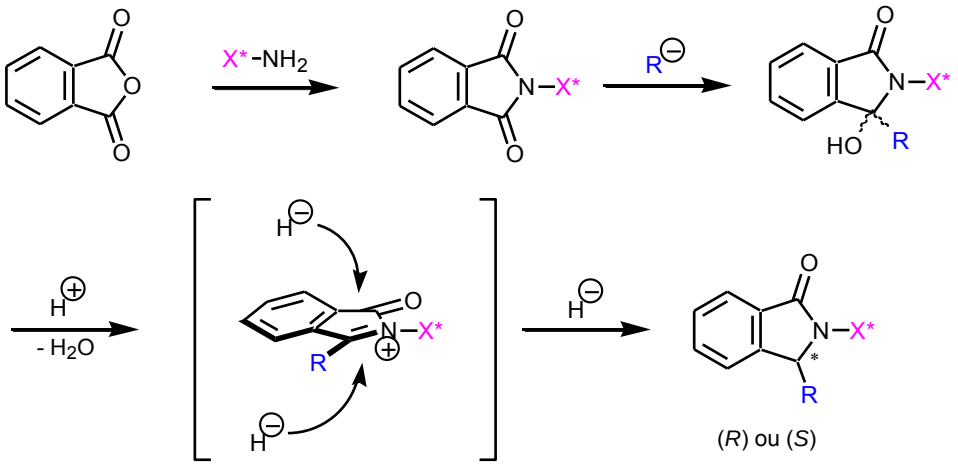


© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

copule chirale est réalisée lors de la condensation entre l'anhydride phtalique et une amine primaire chirale.

L'addition d'un dérivé organométallique suivie d'une déshydratation effectuée en milieu acide va conduire ensuite à la formation d'un sel d'iminium qui sera réduit de manière diastéréosélective en présence d'un donneur d'hydrure. Au cours de cette réaction la copule chirale va orienter l'attaque de l'hydrure qui va se faire préférentiellement sur la face la moins encombrée du sel d'iminium pour conduire au diastéréoisomère majoritaire. (*Schéma 2-3*)




addition préférentielle sur une des deux faces en fonction de la copule chirale

*Schéma 2-3*

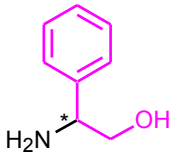
Le schéma précédent nous montre alors l'importance du choix de la copule pour effectuer cette réduction et au jour d'aujourd'hui, trois copules chirales ont été utilisées. La première d'entre elles est le phénylglycinol, (*Figure 2-4*) qui a été largement utilisé en synthèse asymétrique.[6] En effet, celle-ci possède l'avantage d'être facilement synthétisable à partir de la phénylglycine à faible coût et peut être facilement clivée par différentes méthodes de déprotection non réductive.[7]

[6] Groaning, M., Meyers, A.I., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9843-9873

[7] (a) Chakraborty, T.K., Reddy, G.V., Hussain, K.A., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7597-7600. (b) Spero, D.M., Kapadia, S.R., *J. Org. Chem.,* **1997**, *62*, 5537-5541. (c) Pridgen, L.N., Mokhallalati, M.K., Wu, M.J., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1237-1241. (d) Chen, L., Trilles, R.V., Tilley, J.W., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8715-8718. (e) Chakraborty, T.K., Hussain, K.A., Reddy, G.V., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9179-9190. (f) Delorme, D., Berthelette, C., Lavoie, R., Roberts, E., *Tetrahedron : Asymmetry,* **1998**, *9*, 3963-3966. (g) Blanchet, J., Bonin, M., Micouin, L., Husson, H.P., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6423-6426. (h) Chang, Z.Y., Coates, R.M., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3475-3483. (i) Mehmandoust, M., Marazano, C., Das, B.C., *Chem. Commun.,* **1989**, 1185-1187. (j) Agami, C., Couty, F., Evano, G., *Tetrahedron Lett.,* **1999**, *40*, 3709-3712.



© 2014 Tous droits réservés.




phénylglycinol
(*R*) ou (*S*)

*Figure 2-4*

Néanmoins, lorsque cet auxiliaire est connecté à une isoindolinone, les différentes méthodes de clivage[8] employées classiquement s'avèrent être racémisantes de manière totale ou partielle. Ceci est dû au fait que le carbone asymétrique en position 3 est facilement épimérisable en milieu acide, basique ou réducteur. (*Schéma 2-4*)

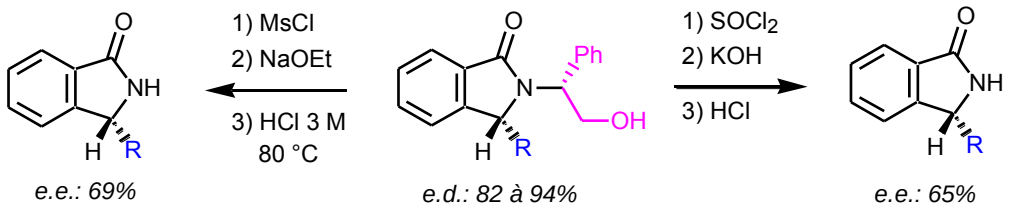



*Schéma 2-4*

Une variante de cette réaction a été développée par Allin et al[9] dans laquelle le phénylglycinol a été fusionné au cycle lactamique lors de la construction de l'isoindolinone sous forme d'une oxazoline chirale. Les excès diastéréomériques sont assez proches de ceux obtenus dans les synthèses précédemment décrites. Là encore, les problèmes de racémisation liés au clivage de ce type d'auxiliaire se posent avec la même acuité. (*Schéma 2-5*)

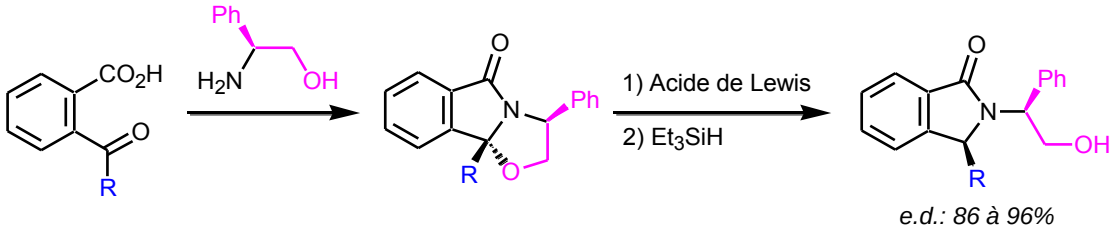



*Schéma 2-5*

Pour éviter les problèmes liés à la racémisation lors de l'étape de déprotection, Chen et al. [10] préconisent l'emploi d'un phénylglycinol modifié intégrant un groupement benzyloxy

[8] (a) Fains, O., Vernon, J.M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8265-8266. (b) Nyzam, V., Belaud, C., Zammatio, F., Villieras, J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1835-1843

[9] Allin, S.M., Northfield, C.J., Page, M.I., Slawin, A.M.Z., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 143-146

[10] Chen, M.D., Zhou, X., He, M.Z., Ruan, Y.P., Huang, P.Q., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1651-1657



© 2014 Tous droits réservés.

en position 4 permettant un clivage dans des conditions oxydantes plus douces (nitrate d'ammonium cérique, CAN) et fournissant l'isoindolinone substituée en position 3 avec un rendement de 63 à 90% et un excès énantiomérique de 92 à 97% selon les modèles. (*Schéma 2-6*)

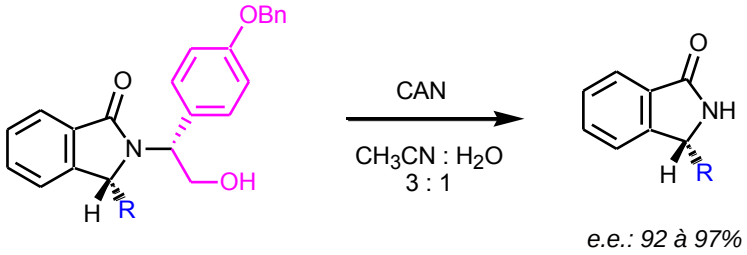



*Schéma 2-6*

Le SAMP, accessible comme nous l'avons vu dans le premier chapitre de ce mémoire à partir de la L-proline, permet au même titre que les copules chirales précédentes, de réaliser une réaction d'addition d'hydrure stéréosélective. La réduction des sels d'hydrazonium obtenus par déshydratation en milieu acide d'isoindolinones hydroxylées en position 3 donne de très bons excès diastéréoisomériques (supérieurs à 96%)[11] mais surtout le clivage de la copule effectué en milieu oxydant à l'aide de monopéroxyphtalate de magnésium (MMPP) n'entraîne aucune racémisation du produit. (*Schéma 2-7*)

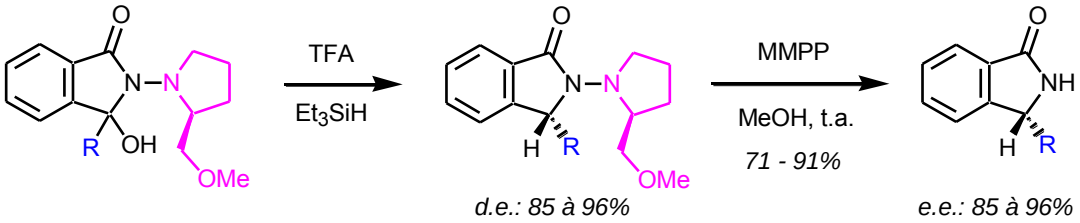



*Schéma 2-7*

Cette voie de synthèse, bien que donnant de bons résultats en termes de stéréosélectivité reste néanmoins cantonnée à la synthèse d'isoindolinones non substituées sur la partie aromatique. Pour pallier ce problème, une voie de synthèse alternative des 3-hydroxyphtalimidines polysubstituées a été développée au laboratoire[12] qui repose sur une cyclisation anionique de type Pahram effectuée à partir d'un imide. (*Schéma 2-8*)

[11] Deniau, E., Enders, D., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2003**, *14*, 2253-2258
[12] Deniau, E., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2008**, *19*, 2735-2740



© 2014 Tous droits réservés.

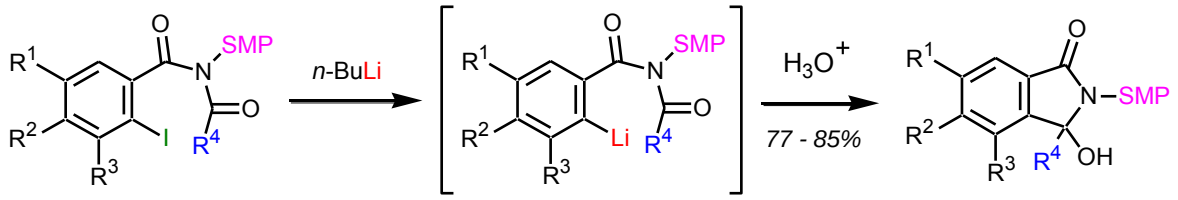



*Schéma 2-8*

*b) Voie b*

La voie *b* (*cf Schéma 2-2, p. 94*) s'appuie également sur la réactivité des sels d'iminium ou d'hydrazonium mais elle inverse l'ordre de la séquence réactionnelle. Le phtalimide intégrant la copule chirale est tout d'abord réduit en 3-hydroxyisoindolinone puis le centre stéréogénique est créé par addition nucléophile diastéréosélective d'un organométallique, sur le sel d'iminium généré en milieu acide. Les méthodes basées sur ce principe s'appuient sur l'utilisation des mêmes auxiliaires chiraux que précédemment, c'est-à-dire le phénylglycinol[13] et le SAMP.[14] Il est à noter que, comparativement à la voie *a*, la réaction fournira l'isoindolinone substituée en position 3 de configuration opposée. (*Schéma 2-9*)

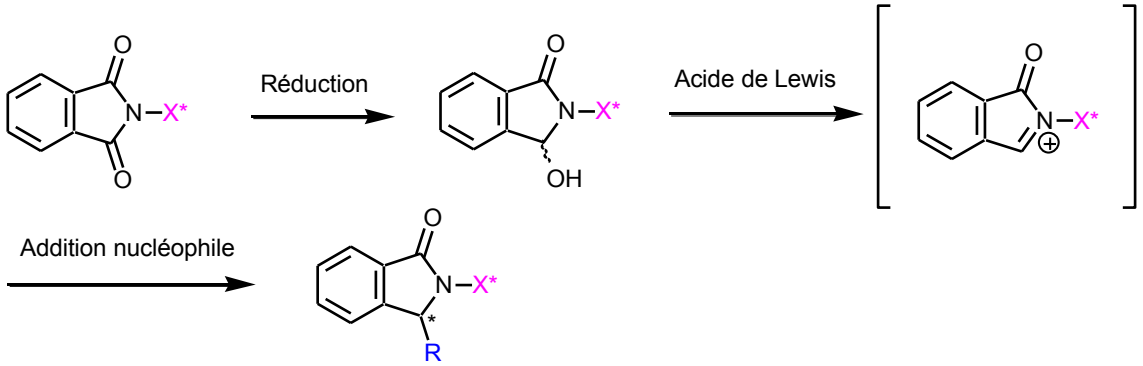



*Schéma 2-9*

*c) Voie c*

La voie de synthèse *c* quant à elle, repose sur une réaction d'alkylation électrophile de la position benzylique de l'isoindolinone. La diastéréosélectivité de cette réaction d'alkylation est assurée par la présence d'une copule chirale connectée à l'atome d'azote. Le

[13] (a) Okamoto, K.I., Umeo, N., Okamyo, S., Tanaka, K., Kita, H., *Chem. Lett.*, **1993**, *22*, 221-224. (b) Allin, S.M., Northfield, C.J., Page, M.I., Slawin, A.M.Z., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 141-142

[14] Deniau, E., Enders, D., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 875-881



© 2014 Tous droits réservés.

phénylglycinol[15] a tout d'abord été utilisé pour effectuer cette réaction d'alkylation avec les problèmes de déprotection récurrents décrits précédemment. Jugeant que les résultats obtenus avec le phénylglycynol étaient moyens et que les conditions de déprotection étaient dures ou pénibles, Comins et al[16] ont préconisé l'utilisation du (+)-*trans*-2-(α-cumyl)cyclohexanol (TCC) qui présente l'avantage de pouvoir être clivé dans des conditions douces sans racémisation du produit obtenu en présence de méthylate de magnésium. (*Schéma 2-10*)

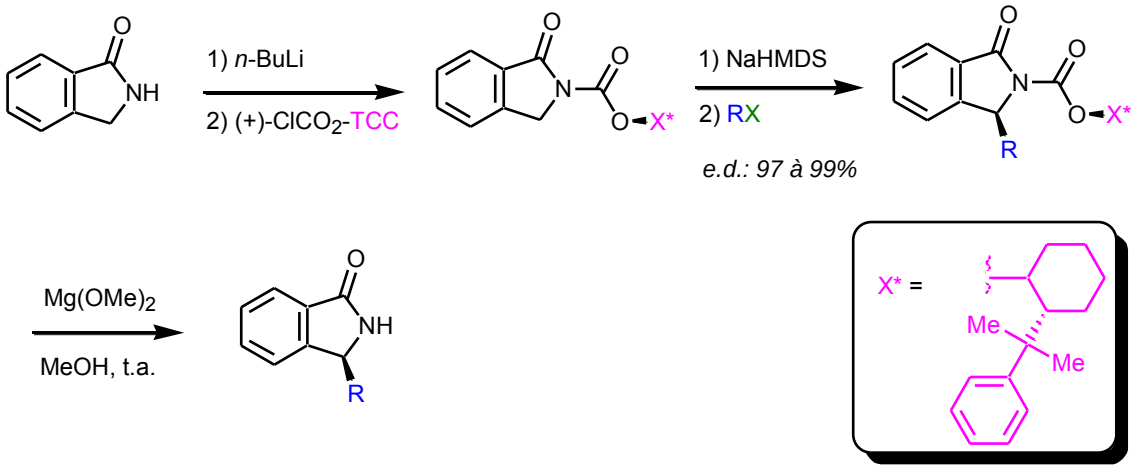



*Schéma 2-10*

*d) Voie d*

En ce qui concerne la voie *d*, le centre stéréogénique est créé en même temps que le noyau isoindolinone via l'addition stéréocontrôlée d'une espèce aryllithiée aromatique, possédant un groupement amide en *ortho*, sur une hydrazone chirale. Une réaction de *trans*-amidification intramoléculaire de l'anion obtenu intermédiairement va alors permettre la formation du cycle lactamique. Finalement, l'hydrazide chiral pourra être clivé à l'aide du MMPP comme nous l'avons déjà évoqué pour conduire aux isoindolinones chirales ciblées sans racémisation (*Schéma 2-11*). Néanmoins, cette voie de synthèse comporte un inconvénient majeur puisqu'elle se limite aux hydrazones non énolisables et par conséquent ne permet pas d'intégrer des substituants alkyles en position 3 du noyau isoindolinone.[17]

[15] Pérard-Viret, J., Prangé, T., Tomas, A., Royer, J., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5103-5108
[16] Comins, D.L., Schilling, S., Zhang, Y., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 95-98
[17] (a) Campbell, J.B., Dedinas, R.F., Trumbower-Walsh, S.A., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6205-6211. (b) Enders, D., Braig, V., Raabe, G., *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 1528-1535



© 2014 Tous droits réservés.

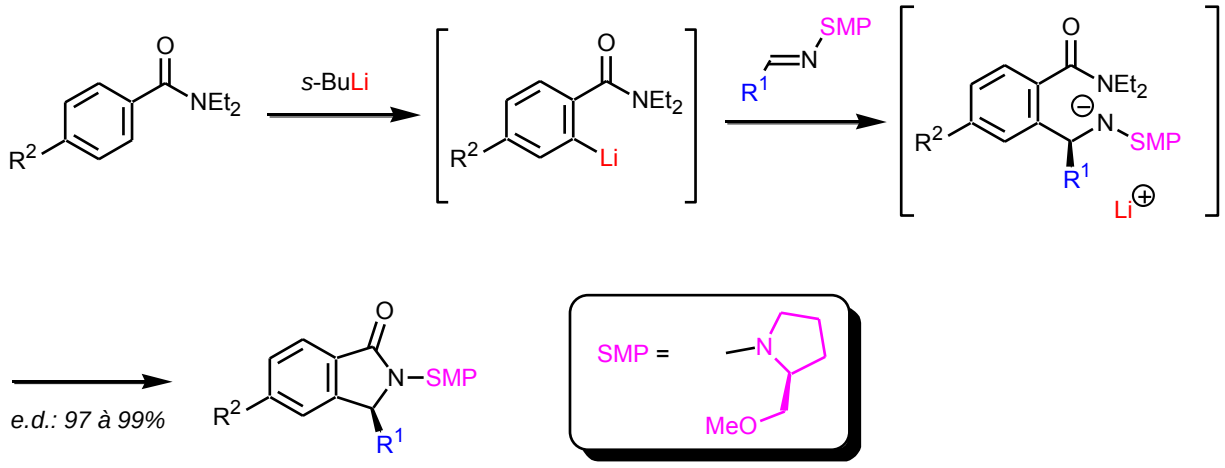



*Schéma 2-11*

*e) Voie e*

La voie *e* représentée ci-dessous constitue la dernière méthode permettant d'accéder aux isoindolinones chirales non racémiques et repose sur une réaction de Heck intramoléculaire diastéréosélective.[18] Ici encore, c'est une copule de type SMP qui rend cette cyclisation asymétrique. (*Schéma 2-12*)

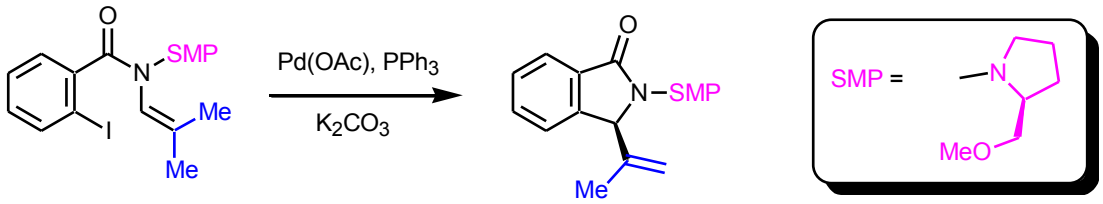



*Schéma 2-12*

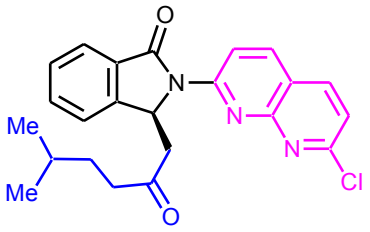
Les méthodologies de synthèse décrites jusqu'ici ont permis la connexion de substituants aryles et/ou alkyles de manière asymétrique sur le carbone 3 de l'unité isoindolinone. Néanmoins, de nombreuses molécules biologiquement actives difficilement atteignables par les méthodes précédemment décrites ont la particularité de posséder une chaîne fonctionnalisée intégrant un groupement carbonyle. C'est notamment le cas de la (*S*)-pagoclone et de la (*S*)-pazinaclone (*Figure 2-7*), potentiellement actives dans le traitement des troubles de l'anxiété et qui font, à l'heure actuelle, l'objet de tests précliniques en tant qu'agoniste partiel sur le site benzodiazépinique du récepteur $GABA_A$.[19]

[18] Grigg, R., Dorrity, M.J.R., Malone, J.F., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3075-3076

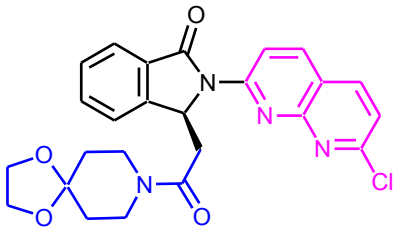
[19] Bourzat, J.D., Capet, M., Cotrel, C., Labaudiniere, R., Pitchen, P., Roussel, G., U.S. Patent 4,960,779, **1990**



© 2014 Tous droits réservés.



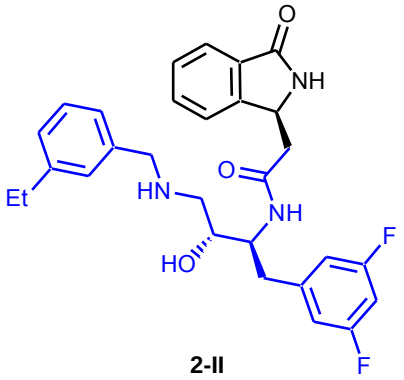

(*S*)-pagoclone




(*S*)-pazinaclone

*Figure 2-7*

Plus récemment, de nouvelles molécules appartenant à cette famille d'isoindolinones ont été décrites dans la littérature comme par exemple le composé **2-II** (*Figure 2-8*) qui est un agent inhibiteur de l'enzyme β-sécrétase, responsable de la formation du peptide amyloïde Aβ et par conséquent des plaques séniles. Cette molécule pourrait donc s'avérer être efficace dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.[20]




**2-II**

Inhibiteur de la β-sécrétase

*Figure 2-8*

L'intérêt majeur que présente cette famille de molécules en chimie médicinale a donc incité divers groupes de recherche à mettre au point de nouvelles voies d'accès spécifiques à ces isoindolinones possédant une chaine acétyle en position 3. Un examen bibliographique se révèle nécessaire afin de dresser un tableau des différentes voies de synthèse ayant permis l'accès à ces composés.

## 2) Voies d'accès aux isoindolinones substituées en position 3 par une chaine acétyle

[20] Gailunas, A., Hom, R., John, V., Maillard, M., Chrusciel, R.A., Fisher, J., Jacobs, J., Freskos, J.N., Brown, D.L., Fobian, Y.M., PCT Int. Appl., WO 2003006423, 2003, *Chem. Abstr.*, **2003**, 58051



© 2014 Tous droits réservés.

Une première réaction d'annélation permettant de créer le cycle lactamique de l'unité isoindolinone a été étudiée par Zhu et Falck. Elle a consisté à faire réagir un *N*-benzoylsulfonamide avec divers acrylates en présence d'un complexe de rhodium $[RhCl_2Cp^*]_2$.[21] (*Schéma 2-13*)

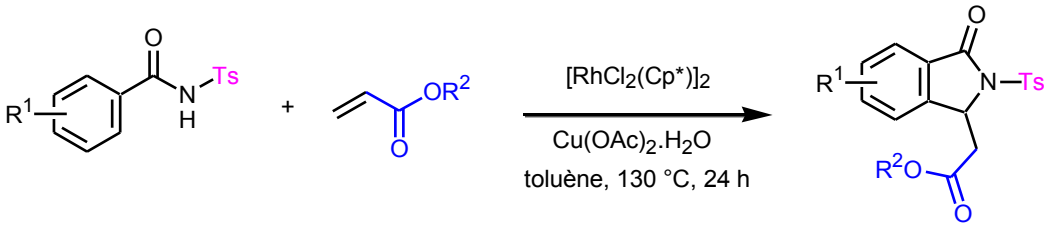



*Schéma 2-13*

Les mêmes auteurs ont par ailleurs montré la possibilité d'effectuer cette réaction d'annélation en milieu oxydant en utilisant l'acétate de palladium comme catalyseur.[22] (*Schéma 2-14*)

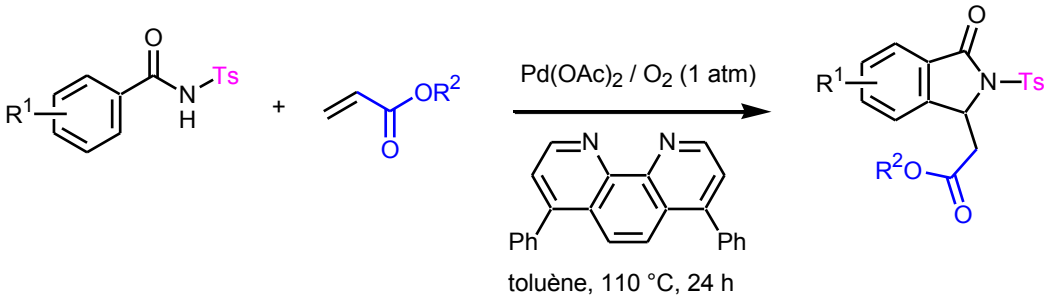



*Schéma 2-14*

Une autre voie d'accès à ce type d'isoindolinones a été développée par Zhou et al.[23] Cette stratégie repose sur une réaction d'annélation effectuée sur des oximes *o*-méthylées catalysée au rhodium (III) pour donner un intermédiaire appartenant à la famille des 3-méthylèneisoindolin-1-ones. Après une réaction d'hydrogénation suivie de l'hydrolyse de l'ester présent sur la chaîne alkyle, l'acide obtenu est couplé avec la 1-méthylpipérazine pour donner l'amide biologiquement actif ciblé. (*Schéma 2-15*)

[21] Zhu, C., Falck, J.R., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9192-9199
[22] Zhu, C., Falck, J.R., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1214-1217
[23] Zhou, B., Hou, W., Yang, Y., Li, Y., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 4701-4706



© 2014 Tous droits réservés.

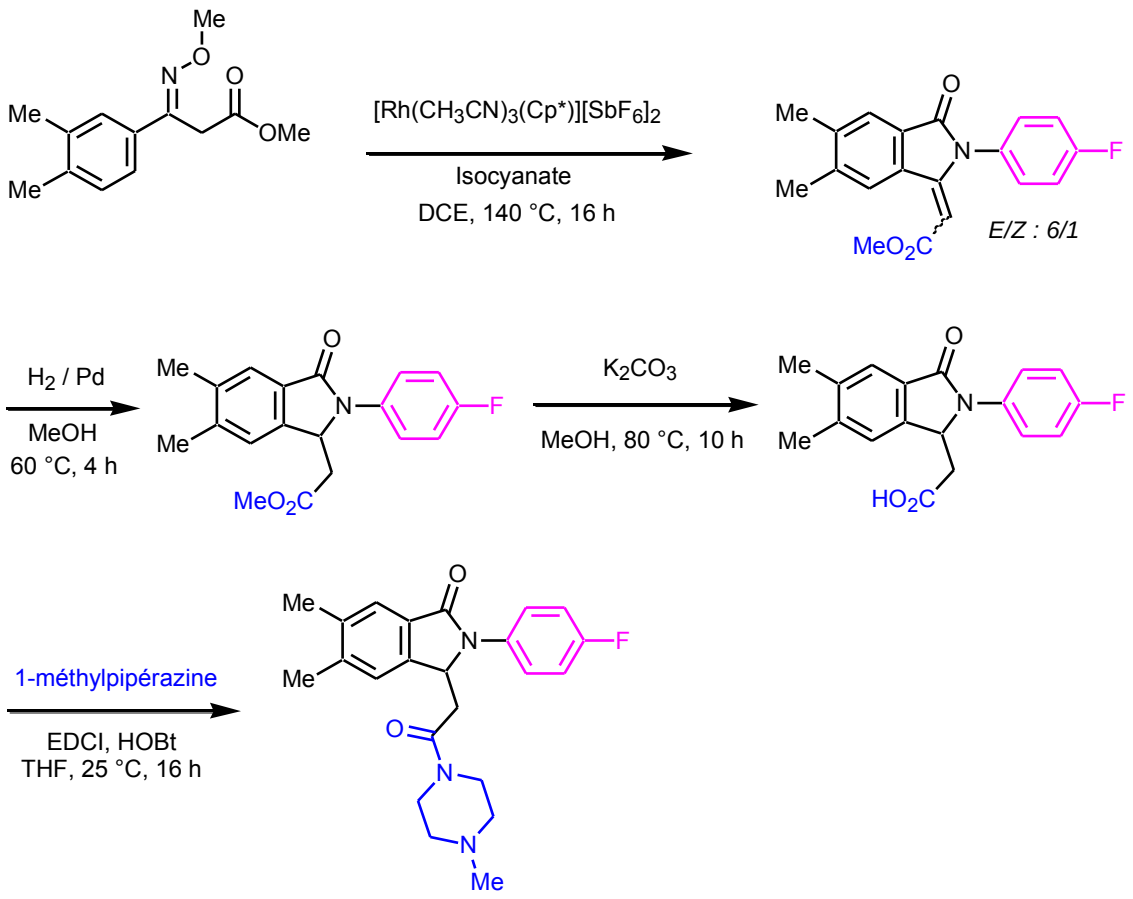



*Schéma 2-15*

Une autre approche pour l'obtention des isoindolinones substituées en position 3 par une chaine acétyle consiste à effectuer une réaction tandem aldolisation – cyclisation entre le 2-cyanobenzaldéhyde et différents malonates ou malonamides. Massa et son équipe[24] ont montré le role essentiel du carbonate de potassium comme base afin de permettre le réarrangement de l'intermédiaire iminophthalane suivi d'une addition d'aza-Michael. (*Schéma 2-16*)

[24] Petronzi, C., Collarile, S., Croce, G., Filosa, R., De Caprariis, P., Peduto, A., Palombi, L., Intintoli, V., Di Mola, A., Massa, A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 5357-5365



© 2014 Tous droits réservés.

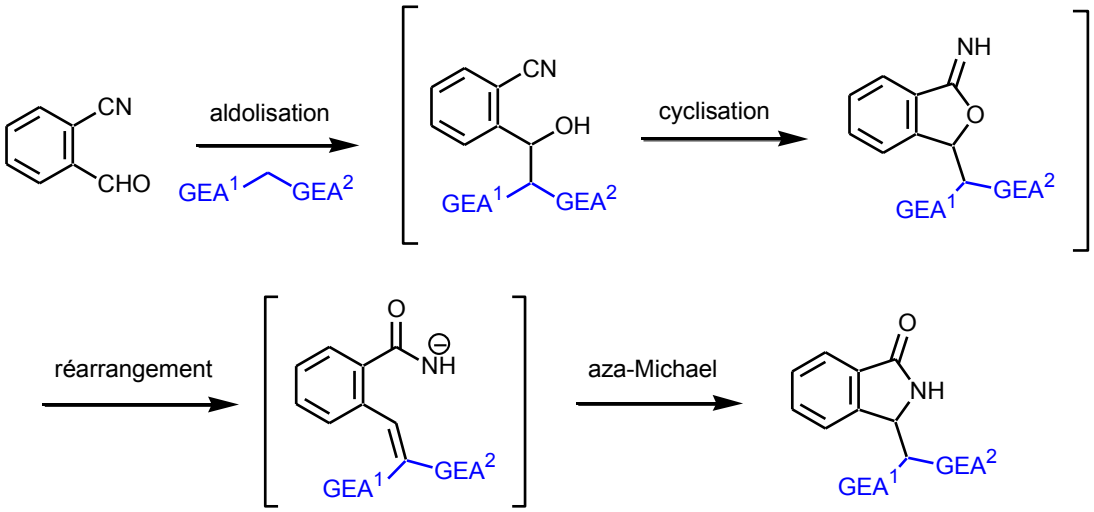



*Schéma 2-16*

Kanamitsu et al.[25] ont travaillé sur une approche alternative pour l'accès aux isoindolinones à partir d'un anhydride phtalique disubstitué symétrique. (*Schéma 2-17*)

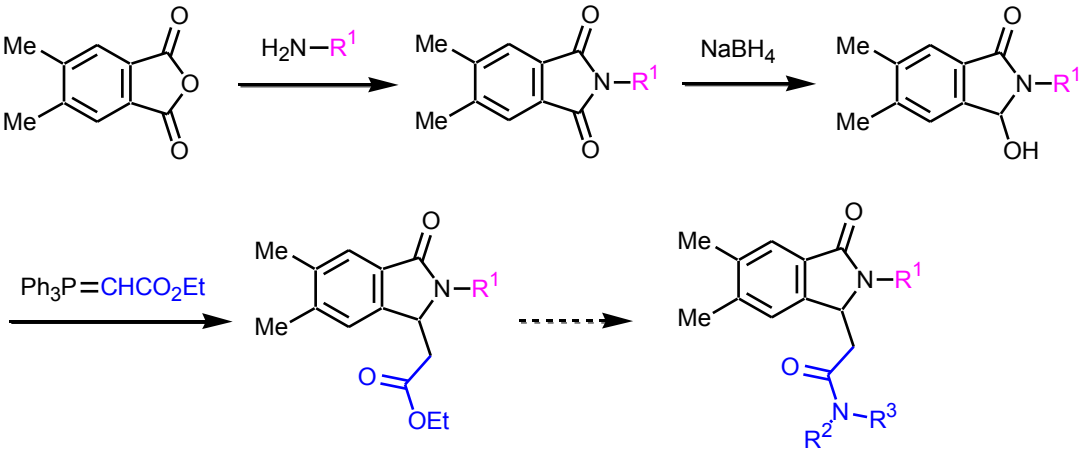



*Schéma 2-17*

Cet anhydride a dans un premier temps été condensé avec une amine primaire pour conduire au phtalimide correspondant qui a ensuite été réduit en 3-hydroxyisoindolinone. Cet intermédiaire réactionnel va finalement réagir avec un ylure de phosphore fonctionnalisé pour conduire à une isoindolinone substituée en position 3 par une chaîne ester via une réaction d'aza-Michael intramoléculaire. (*Schéma 2-17*)

[25] Kanamitsu, N., Osaki, T., Itsuji, Y., Yoshimura, M., Tsujimoto, H., Soga, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, *55*, 1682-1688



© 2014 Tous droits réservés.

L'équipe de Grigg[26] a par ailleurs réalisé un enchaînement de réactions en tandem constitué d'étapes de carbonylation, d'amination et d'addition de Michael pour obtenir les isoindolinones ciblées. Les auteurs ont montré que deux chemins réactionnels étaient possibles suivant l'ordre selon lequel les différentes étapes étaient effectuées. (*Schéma 2-18*)

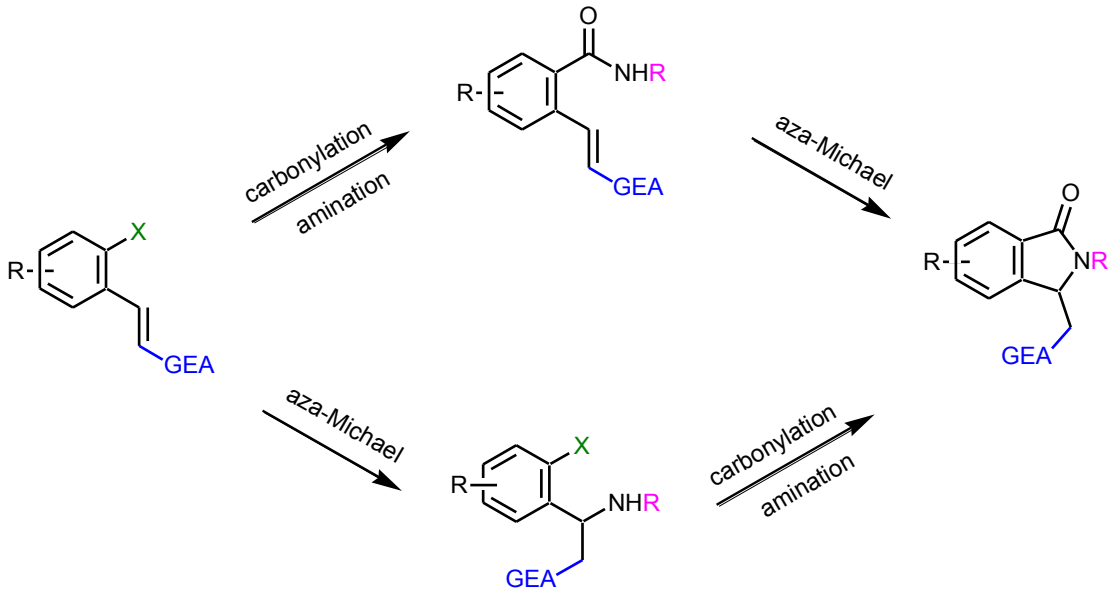



*Schéma 2-18*

Enfin, il est intéressant aussi de mentionner les travaux de Nageshwar Rao et al.[27] sur une réaction multi-composante catalysée au cobalt (II). En effet, quand une cétone (ou un céto-ester) est mise en présence de benzaldéhyde, substitué ou non, d'acétonitrile, de chlorure d'acétyle et de chlorure de cobalt (II), il y a alors formation d'une β-acetamido cétone (ou d'un β-acetamido ester). Lorsque cette réaction multi-composante est effectuée avec le 2-carbométhoxybenzaldéhyde, les auteurs ont alors observé, en plus du produit classique, l'apparition d'une isoindolinone protégée. Une hydrolyse réalisée à l'aide d'hydroxyde de lithium permet de transformer la β-acetamido cétone formée en isoindolinone. (*Schéma 2-19*)

[26] Gai, X., Grigg, R., Khamnaen, T., Rajviroongit, S., Sridharan, V., Zhang, L., Collard, S., Keep, A., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7441-7443

[27] Nageshwar Rao, I., Prabhakaran, E.N., Das, S.K., Iqbal, J., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4079-4082



© 2014 Tous droits réservés.

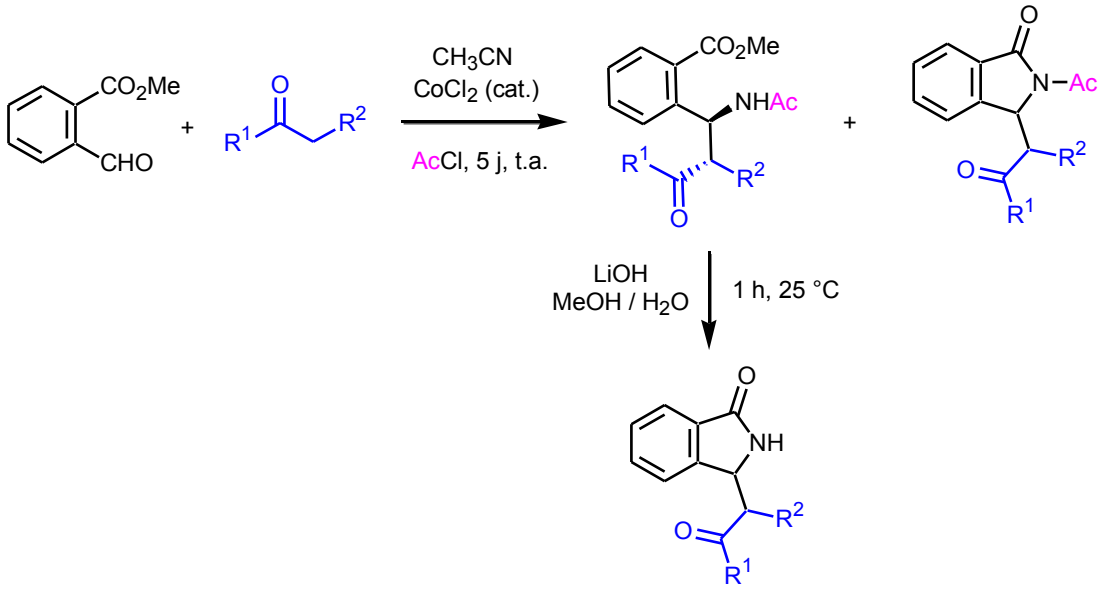



*Schéma 2-19*

L'ensemble des méthodes que nous venons de décrire pour la synthèse d'isoindolinones contenant une chaine acétyle en position 3 montre bien que la synthèse de ces composés constitue un champ d'investigation particulièrement intéressant pour les chimistes organiciens. Cependant, aucune des méthodes de synthèse décrites précédemment ne permet le contrôle du centre stéréogénique présent en position 3 du noyau isoindolinone. A ce jour, il n'existe, à notre connaissance, qu'une seule voie d'accès stéréosélective à ces composés. Celle-ci a consisté à effectuer une hydrogénation catalytique asymétrique de 3-alkoxycarbonylméthylène isoindolinones puis à transformer les esters chiraux obtenus en amides en deux étapes.[28] (*Schéma 2-20*)

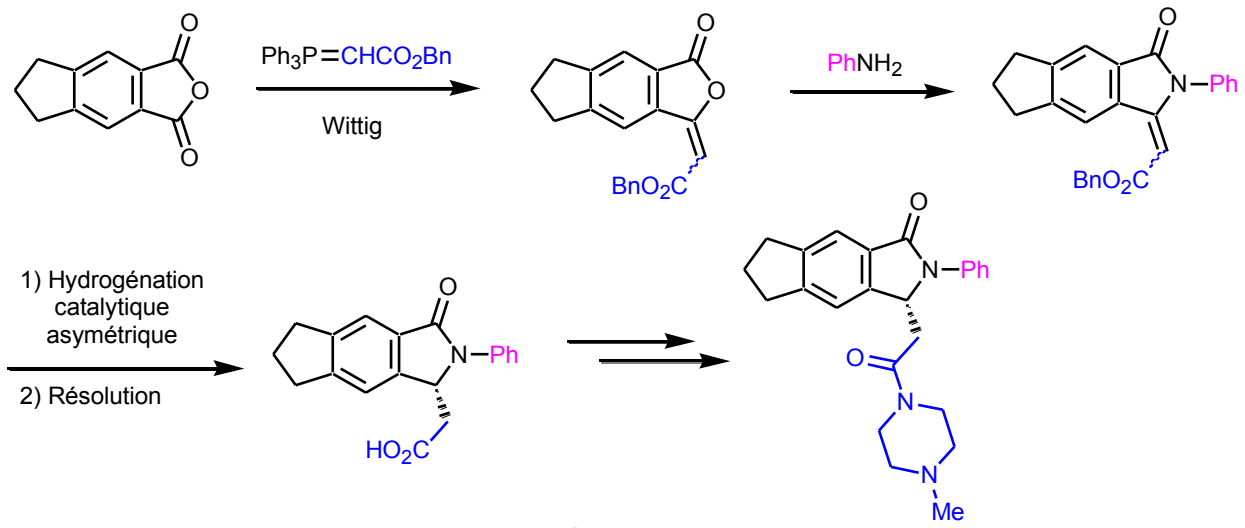



*Schéma 2-20*

[28] Nishimura, M., Sugawara, N., Nigorikawa, Y., Inomiya, N., Ueda, K., Ishii, A., Kanemitsu, N., Jpn Pat. JP 2010241770, 2010, *Chem. Abstr.*, **2010**, *153*, 580344



© 2014 Tous droits réservés.

## II) Notre projet

Comme nous venons de le voir, il existe de nombreuses méthodes permettant d'accéder aux isoindolinones substituées en position 3 énantioenrichies. Elles restent cependant, pour la plupart, cantonnées à la synthèse de modèles « relativement simples » et semblent difficilement transposables à l'élaboration de modèles plus sophistiqués intégrant une chaîne fonctionnalisée de type ester ou amide. Dès lors, l'élaboration d'une voie de synthèse asymétrique efficace permettant d'accéder à ces composés d'intérêt nous a semblé être un challenge intéressant. La stratégie que nous nous proposons de développer pour relever ce défi synthétique est résumée par le schéma de rétrosynthèse suivant où apparaissent les principaux partenaires impliqués dans l'assemblage des isoindolinones ciblées. (*Schéma 2-21*)

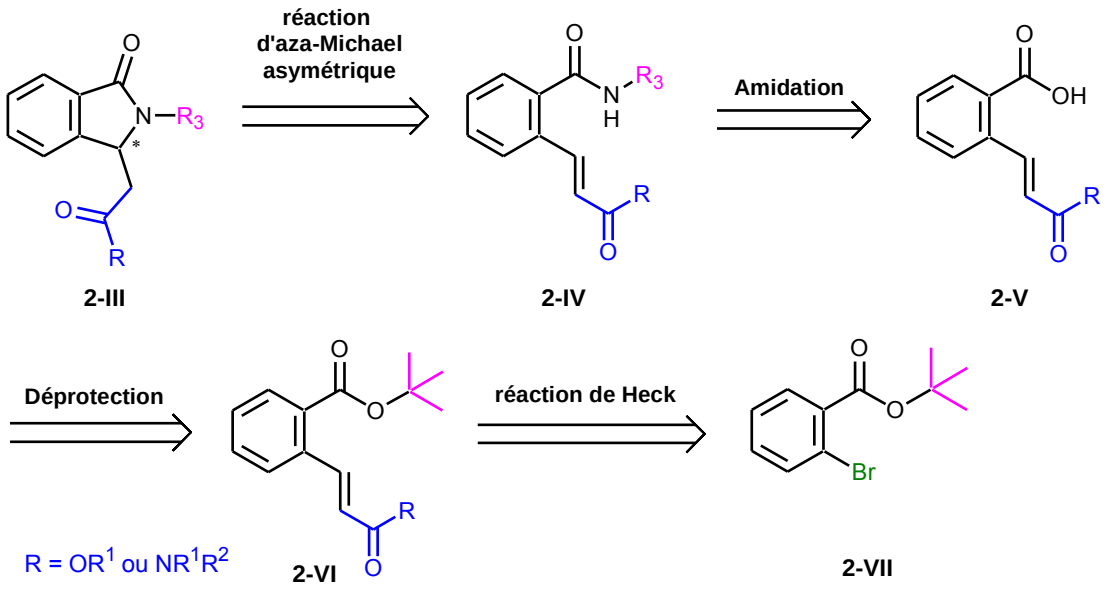



*Schéma de rétrosynthèse 2-21*

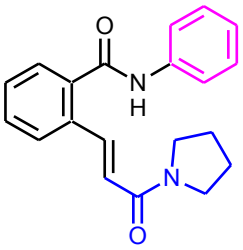
L'étape clé de notre processus réactionnel repose sur une réaction d'aza-Michael intramoléculaire énantiosélective à partir des benzamides **2-IV** qui devrait permettre, de façon concomitante, la formation du noyau isoindolinone et le contrôle du centre stéréogénique situé en position 3. Les benzamides **2-IV** seront quant à eux obtenus grâce à une réaction d'amidation entre les acides benzoïques **2-V** et différentes amines primaires. Enfin, les acides **2-V** seront préparés en deux étapes à partir du 2-bromoester **2-VII** en enchaînant une réaction de couplage pallado-catalysée de Heck effectuée en présence de divers acrylates ou acrylamides et une étape de déprotection.



© 2014 Tous droits réservés.

## III) Synthèse du benzamide modèle 60a

Afin de mettre au point la réaction d'aza-Michael intramoléculaire, nous avons choisi de travailler sur le benzamide **60a** qui nous servira de modèle pour la suite de notre étude. Cet amide insaturé dépouillé de tout substituant sur la partie aromatique, comporte un groupement phényl sur l'atome d'azote et un accepteur de Michael intégrant un cycle pyrrolidinique. (*Figure 2-9*)




**60a**

*Figure 2-9*

### 1) Synthèse du bromoester 56 et de l'acrylamide 57a

Avant d'effectuer la réaction de couplage difficilement compatible avec la présence d'une fonction acide carboxylique dans notre modèle, Il a d'abord fallu protéger cette dernière sous forme d'un ester de tertiobutyle. Il faut noter que le choix du groupement protecteur a principalement été dicté par la présence d'une double liaison fonctionnalisée relativement fragile dans l'amide ciblé. L'acide 2-bromobenzoïque a donc été estérifié en présence de DCC, de DMAP et de *t*-butanol pour conduire au 2-bromobenzoate de tertiobutyle **56** avec un rendement de 78% après purification. (*Schéma 2-22*)

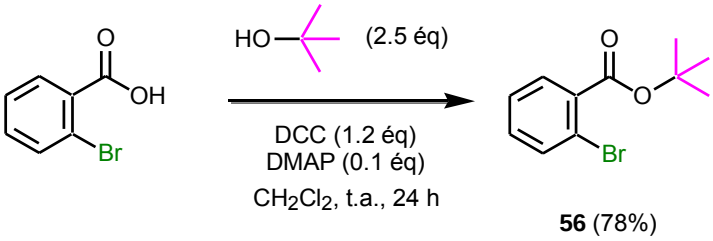



*Schéma 2-22*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

L'acrylamide **57a** second partenaire dans l'élaboration du benzamide **60a** a, quant à lui, été synthétisé par acylation de la pyrrolidine en présence de chlorure d'acryloyle selon une réaction de type Schotten-Baumann. (*Schéma 2-23*)

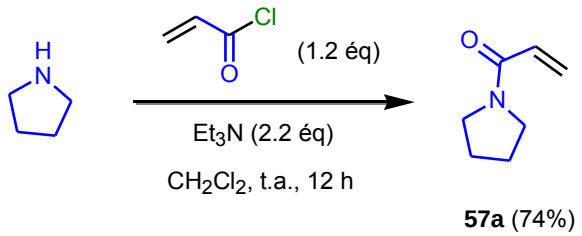



*Schéma 2-23*

## 2) Couplage de Heck : synthèse de l'ester 58a

Pour connecter l'accepteur de Michael à notre modèle nous nous sommes appuyés sur une réaction de couplage de Heck effectuée entre le bromo ester **56** et l'acrylamide pyrrolidinique **57a**. Cette réaction effectuée dans le DMSO en présence d'acétate de palladium, de dppf et de triéthylamine a conduit à la formation du produit de couplage attendu avec un rendement satisfaisant. (*Schéma 2-24*)

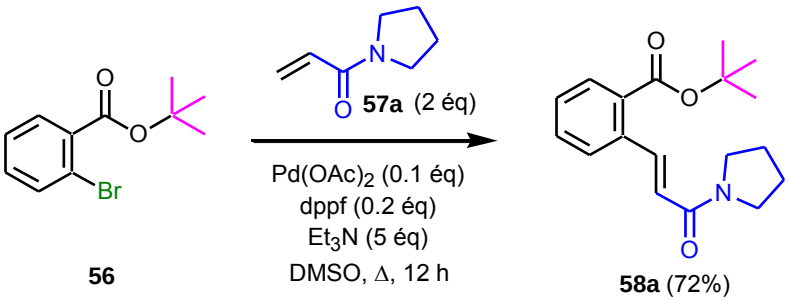


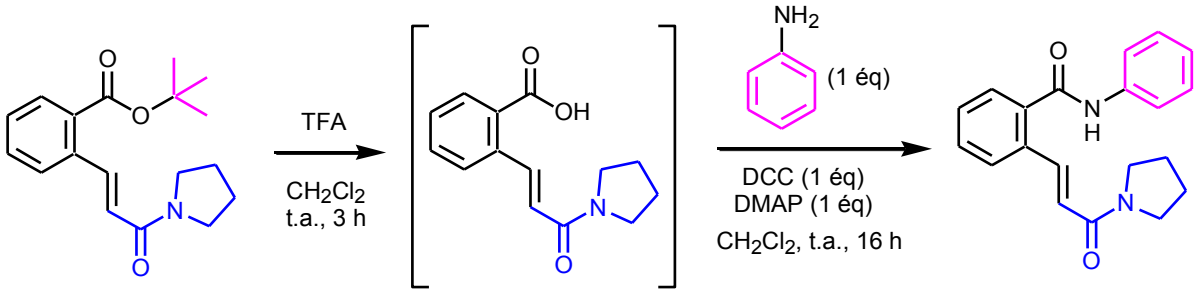

*Schéma 2-24*

## 3) Accès au benzamide 60a

La libération de la fonction acide carboxylique a ensuite été effectuée en traitant l'ester de tertiobutyle **58a** par de l'acide trifluoroacétique. L'acide benzoïque **59a** obtenu a finalement été couplé à l'aniline en présence de DCC et de DMAP, sans étape de purification préalable, pour conduire au benzamide **60a**. (*Schéma 2-25*)



© 2014 Tous droits réservés.




**58a** **59a** **60a** (67%)

*Schéma 2-25*

Le benzamide **60a** nécessaire à la mise au point de la réaction d'aza-Michael asymétrique qui constitue l'étape clé de notre stratégie de synthèse a donc été obtenu en 4 étapes à partir de l'acide 2-bromobenzoïque commercial avec un rendement global de 38%. Nous allons donc par la suite, nous consacrer à l'étude de la réaction d'aza-Michael par catalyse asymétrique dans le but d'obtenir les isoindolinones énantioenrichies ciblées. Il convient alors de faire en premier lieu un examen bibliographique de l'état de l'art à propos de cette réaction.

## IV) Rappels bibliographiques sur la réaction d'aza-Michael organocatalysée

### 1) Description générale et champ d'application de la réaction d'aza-Michael

La réaction dite d'*aza-Michael* consiste en l'addition formelle d'un composé azoté nucléophile sur un composé électophile α,β-insaturé aussi appelé accepteur de Michael. La réaction d'aza-Michael permet d'accéder à une grande variété de dérivés β-amino-carbonylés et consiste à créer une nouvelle liaison carbone-azote. De ce fait son champ d'application est très large en chimie organique et il n'est pas étonnant de constater les efforts de méthodologie qui ont été développés jusqu'à présent.[29] En effet, il existe pléthore de nucléophiles azotés tels que les amines, les oximes, les carbamates, les azotures, les hydrazines ou encore les hétérocycles azotés qui peuvent être additionnés sur des accepteurs α,β-insaturés, à leur tour pouvant porter une large variété de fonctions de type aldéhyde, cétone, ester, amide, nitro ou encore sulfone.[29,30]

[29] Rulev, A.Y., *Russ. Chem. Rev.*, **2011**, *80*, 197-218

[30] (a) Vicario, J.L., Badìa, D., Carrillo, L., Etxebarria, J., Reyes, E., Ruiz, N., *Org. Prep. Proc. Int.*, **2005**, *37*, 513-538. (b) Fustero, S., Monteagudo, S., Sanchez-Rosello, M., Flores, S., Barrio, P., del Pozo, C., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9835-9845



© 2014 Tous droits réservés.

Ces réactions ont été le plus souvent rendues possible grâce à des systèmes catalytiques acides ou basiques mais elles fonctionnent parfois aussi sans ajout d'additifs[31] et donc suivant des systèmes plus simples, voire même en milieu aqueux ou sans solvant.[32] D'énormes efforts ont également été réalisés dans le développement de versions asymétriques de la réaction d'aza-Michael et ce principalement au départ du « *pool* » chiral.[29,33] Les exemples en catalyse asymétrique sont quant à eux plus récents mais apparaissent de façon exponentielle dans la littérature[33,34] L'approche la plus courante encore utilisée aujourd'hui reste cependant celle développée par Davies qui utilise l'addition d'amidures chiraux comme équivalents d'ammoniaque.[35]

Dans le cadre de notre étude, nous avons plus particulièrement focalisé notre attention sur la version intramoléculaire asymétrique de la réaction d'aza-Michael qui devrait nous permettre d'accéder en peu d'étapes à des structures cycliques chirales fonctionnalisées. Une étude approfondie de la littérature nous montre que divers systèmes organocatalytiques ont été employés[33,34b,36] pour effectuer ce type de transformation et il nous a semblé intéressant de faire en préambule quelques rappels sur l'organocatalyse asymétrique.

## 2) Organocatalyse asymétrique

La synthèse de molécules chirales représente toujours, à l'heure actuelle, un enjeu majeur, en particulier, pour l'élaboration de molécules biologiquement actives. C'est pourquoi les chimistes organiciens développent des outils pour accéder à ces structures complexes de manière efficace et sélective. Dans ce contexte, l'une des voies explorées est la conception de nouveaux catalyseurs organiques et/ou organométalliques chiraux qui permettent de conduire, sélectivement, à la formation de composés hautement fonctionnalisés énantiopurs. Cependant, l'utilisation de composés organométalliques complexes montre de nombreuses limites notamment en termes de coût, de déchets et de retraitement des métaux. Au cours de ces dix dernières années, l'essor grandissant de l'organocatalyse[37] a permis d'apporter une solution alternative moins couteuse et plus en accord avec le concept de chimie éco-compatible.[38]

---

[31] Medina, F., Duhal, N., Michon, C., Agbossou-Niedercorn, F., *C.R. Chimie*, **2013**, *16*, 311-317

[32] (a) Ranu, B.C., Banerjee, S., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 141-143. (b) Bandyopadhyay, D., Mukherjee, S., Turrubiartes, L.C., Banik, B.K., *Ultrason. Sonochem.*, **2012**, *19*, 969-973

[33] Krishna, P.R., Sreeshailam, A., Srinivas, R., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9657-9672

[34] (a) Lykke, L., Monge, D., Nielsen, M., Jorgensen, K.A., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13330-13334. (b) Enders, D., Wang, C., Liebich, J., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11058-11076

[35] Davies, S.G., Smith, A.D., Price, P.D., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2833-2891

[36] (a) Wang, J., Li, P., Choy, P.Y., Chan, A.S.C., Kwong, F.Y., *ChemCatChem*, **2012**, *4*, 917-925. (b) Amara, Z., Caron, J., Joseph, D., *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, *30*, 1211-1225

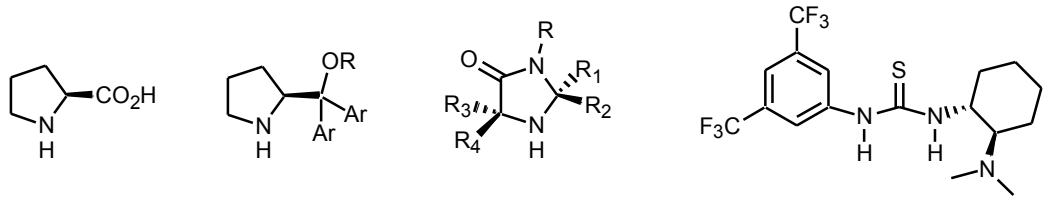
[37] MacMillan, D.W.C., *Nature*, **2008**, *455*, 304-308

[38] Anastas, P., Eghbali, N., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 301-312



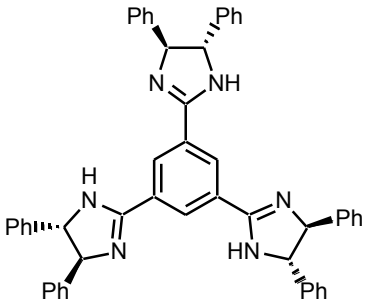
© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

Ces organocatalyseurs, de structures variées, notamment des composés azotés[39] mais aussi des catalyseurs à transfert de phase,[40] (figure 2-10) provenant souvent du "pool chiral" sont de petites molécules organiques qui permettent d'augmenter la vitesse de diverses transformations chimiques de manière sélective à l'image de la catalyse enzymatique en milieu biologique.[41]

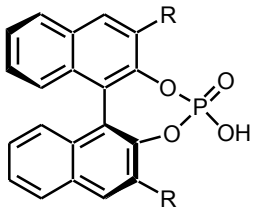



Proline et dérivés

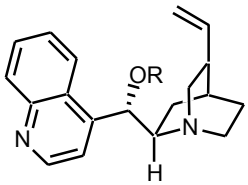
TUC (amino urée)



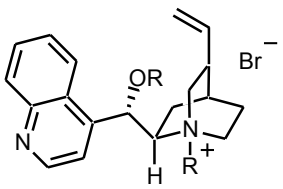

Trisimidazoline




Acide phosphorique




Cinchonine et dérivés




Sel de cinchonine et dérivés

*Figure 2-10*

[39] (a) Lv, J., Wu, H., Wang, Y., *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2073-2083. (b) Guo, H.M., Yuan, T.F., Niu, H.Y., Liu, J.Y., Mao, R.Z., Li, D.Y., Qu, G.R., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 4095-4098. (c) Uria, U., Reyes, E., Vicario, J.L., Badia, D., Carrillo, L., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 336-339. (d) Chen, Y.K., Yoshida, M., MacMillan, D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9328-9329

[40] (a) Wang, L., Shirakawa, S., Maruoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5327-5330. (b) Nelson, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 1583-1585

[41] (a) Schenker, S., Zamfir, A., Freund, M., Tsogoeva, S.B., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2209-2222. (b) Nielsen, M., Worgull, D., Zweifel, T., Gschwend, B., Bertelsen, S., Jorgensen, K.A., *Chem. Comm.*, **2011**, *47*, 632-649



© 2014 Tous droits réservés.

## 3) Généralités sur la réaction d'aza-Michael intramoléculaire asymétrique organocatalysée[42]

Depuis les premiers travaux d'Ihara et al.[43] sur la réaction d'aza-Michael intramoléculaire organocatalysée, cette réaction d'annélation connait un essor considérable. On peut citer un premier exemple dans lequel les auteurs ont réalisé la synthèse asymétrique de tétrahydroisoquinolines à partir de dérivés de la dopamine en utilisant des imidazolidinones chirales comme catalyseur avec de bons rendements et des énantiosélectivités modérées. (*Schéma 2-26*)

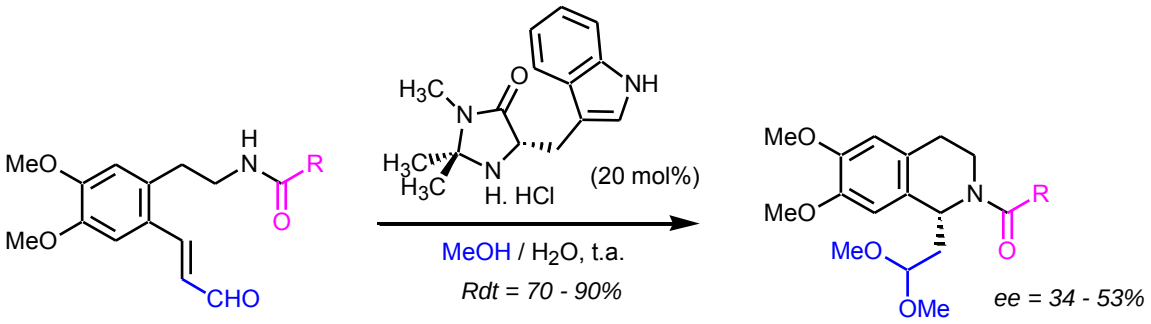



*Schéma 2-26*

L'équipe de Fustero[44] a quant à elle, effectuée la réaction d'aza-Michael intramoléculaire à l'aide d'une autre famille d'organocatalyseurs, les diarylprolinol protégés par un groupement TMS. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le catalyseur de Jørgensen qui a permis d'accéder à de nombreux hétérocycles à 5 et 6 chainons. Carter et al. ont par la suite amélioré le procédé en n'employant pas d'additif acide pour rendre ce système catalytique compatible avec des substrats plus sensibles.[45] (*Schéma 2-27*)

[42] Sánchez-Roselló, M., Aceña, J.L., Simón-Fuentes, A., del Pozo, C., *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, DOI: 10.1039/c4cs00156g

[43] Takasu, K., Maiti, S., Ihara, M., *Heterocyles,* **2003**, *59*, 51-55

[44] (a) Fustero, S., Jimenez, D., Moscardo, J., Catalán, S., Del Pozo, C., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5283-5286. (b) Fustero, S., Moscardo, J., Jimenez, D., Perez-Carrion, M.D., Sanchez-Rosello, M., Del Pozo, C., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9868-9872

[45] Carlson, E.C., Rathbone, L.K., Yang, H., Collett, N.D., Carter, R.G., *J. Org. Chem.,* **2008**, *73*, 5155-5158



© 2014 Tous droits réservés.

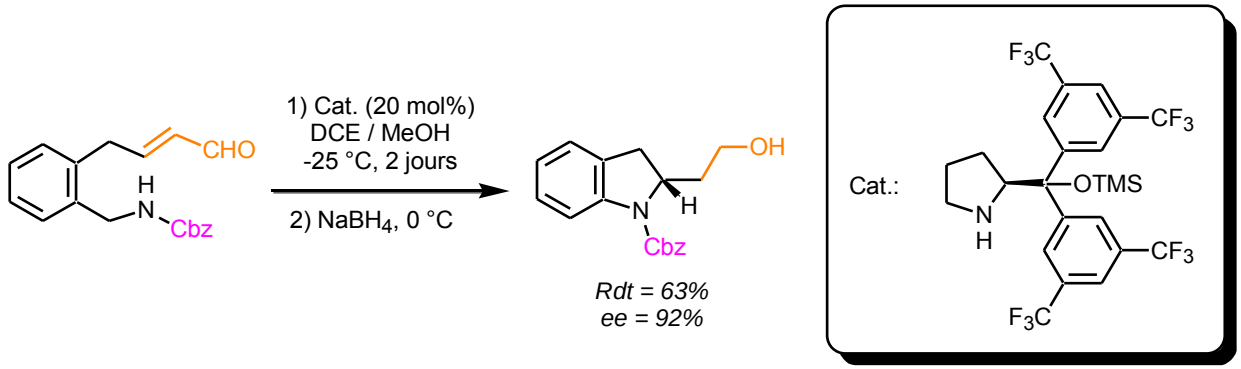



*Schéma 2-27*

Hong et al.[46] ont fait appel à cette famille de catalyseurs dans le but de synthétiser des pipéridines 2,6-disubstituées de manière cis ou trans en s'appuyant sur une réaction d'aza-Michael intramoléculaire diastéréosélective effectuée à partir de tosylamides chiraux. Les auteurs ont pu noter que l'utilisation d'un catalyseur de configuration *R* entrainait la formation du composé cis de manière majoritaire et inversement que le catalyseur *S* donnait le produit trans. (*Schéma 2-28*)

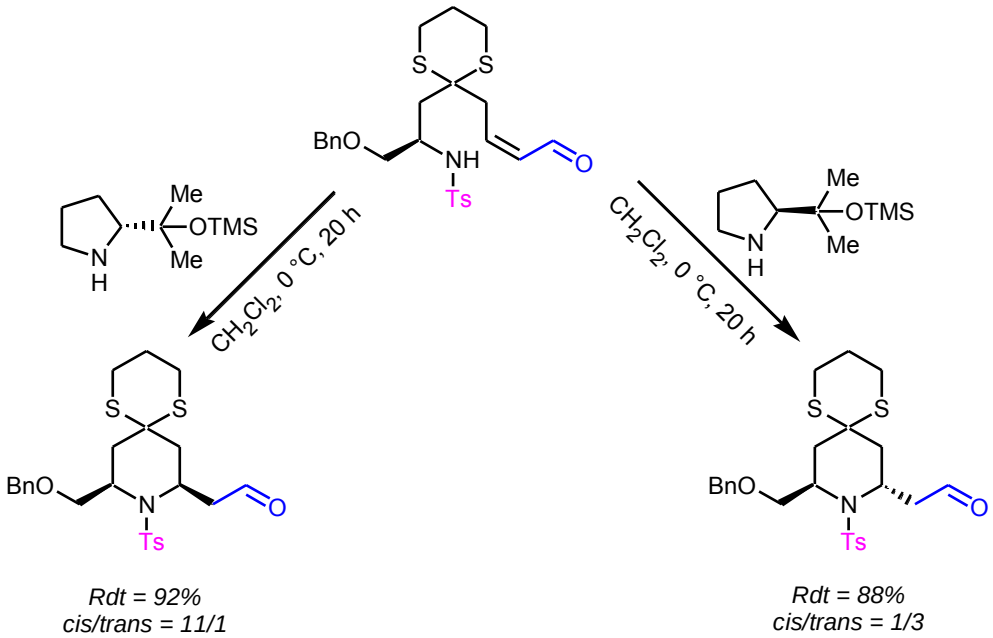



*Schéma 2-28*

[46] Ying, Y., Kim, H., Hong, J., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 796-799



© 2014 Tous droits réservés.

Les équipes de Fan[47] et de Fustero[48] ont également mis à contribution la réaction d'aza-Michael intramoléculaire asymétrique pour effectuer la cyclisation de carbamates d'énones pour accéder à des hétérocycles à 5 et 6 chainons substitués en position 2. Pour cela, les auteurs ont utilisé, pour catalyser la réaction, des diamines chirales dérivant de la cinchonine et de la quinine.

Par ailleurs, pour que ce système catalytique fonctionne, la présence d'un acide de Brønsted s'est avérée nécessaire pour permettre la formation de l'intermédiaire iminium résultant de la réaction entre l'amine primaire du catalyseur et la fonction énone du substrat. (*Schéma 2-29*)

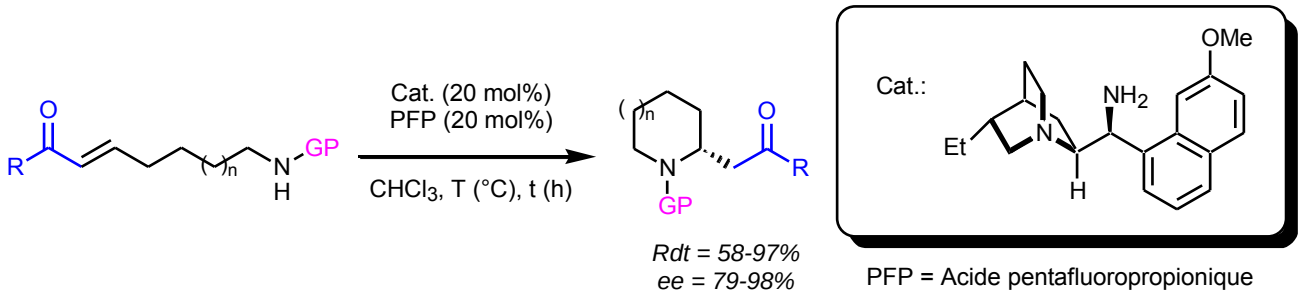



*Schéma 2-29*

En 2010, les travaux de You et al.[49] ont permis de mettre au point une nouvelle méthode d'alkylation d'indoles ne possédant pas de groupements électroattracteurs grâce à une réaction d'aza-Michael intramoléculaire faisant appel à l'utilisation d'acides phosphoriques chiraux comme catalyseurs. (*Schéma 2-30*). Cette équipe a aussi appliqué cette technique pour la cyclisation des 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones.[50]

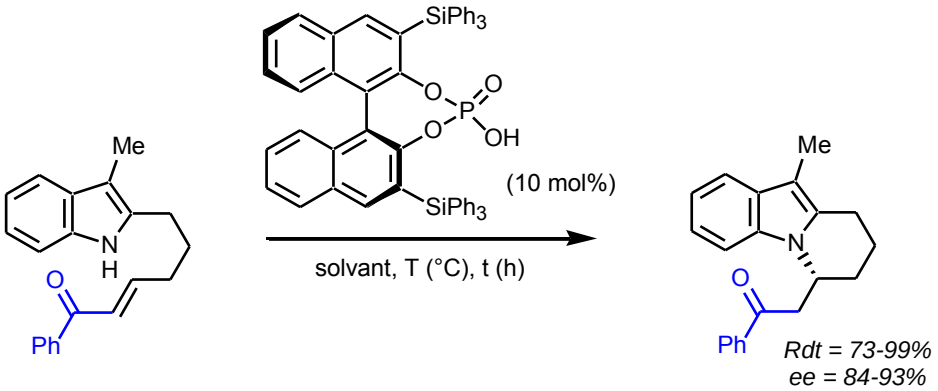



*Schéma 2-30*

[47] Liu, J.D., Chen, Y.C., Zhang, G.B., Li, Z.Q., Chen, P., Du, J.Y., Tu, Y.Q., Fan, C.A., *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 2721-2730
[48] Fustero, S., Del Pozo, C., Mulet, C., Lazaro, R., Sanchez-Rosello, M., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 14267-14272
[49] Cai, Q., Zheng, C., You, S.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 8666-8669
[50] Feng, Z., Xu, Q.L., Dai, L.X., You, S.L., *Heterocycles,* **2010**, *80*, 765-771



© 2014 Tous droits réservés.

Par ailleurs, Gu et You[51] ont exploré un autre catalyseur basé sur les acides de Brønsted pour la réaction d'aza-Michael intramoléculaire. En effet, ici les auteurs ont effectué la réaction d'aza-Michael sur des cyclohexadiènones dans le but de synthétiser des dérivés énantioenrichis de la pyrrolidine et de la morpholine. Pour cela, le catalyseur employé est une thiourée dérivant de la cinchonine et permet d'obtenir de bons rendements et d'excellentes stéréosélectivités. (*Schéma 2-31*)

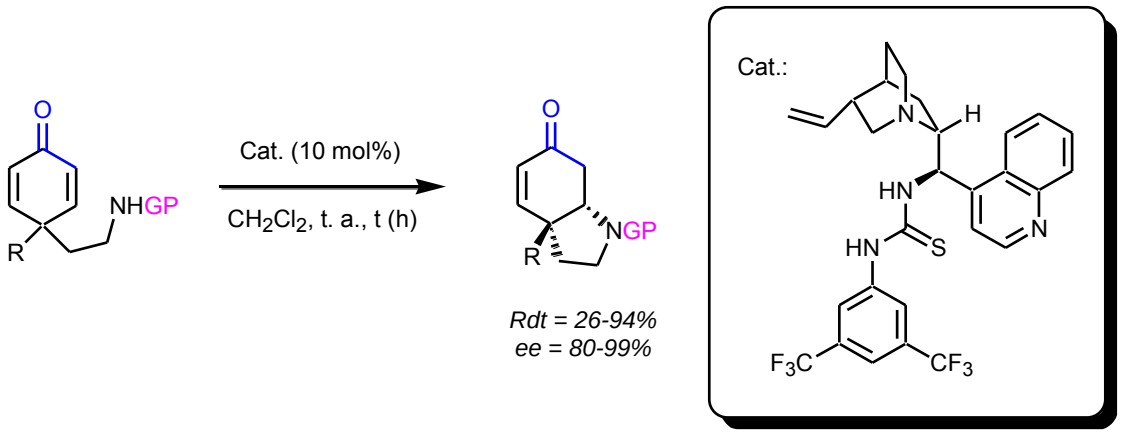



*Schéma 2-31*

## 4) Réactions d'aza-Michael utilisant des catalyseurs de transfert de phase

La catalyse par transfert de phase est une méthode employée dans un grand nombre de réactions asymétriques. Elle repose généralement sur l'utilisation de sels d'ammonium quaternaire (sels de cinchonine, catalyseur de Maruoka, …) ou d'éthers couronnes comme entités catalytiques.[52] En ce qui concerne la réaction d'aza-Michael, l'équipe de V. Levacher et J.F. Brière[53] a effectué la synthèse énantiosélective de pyrazolines par ce procédé. En effet, un enchainement réactionnel addition de Michael suivie d'une cyclocondensation entre une hydrazine et une chalcone en présence d'un catalyseur de type sel d'ammonium quaternaire va permettre l'obtention du produit ciblé. (*Schéma 2-32*)

[51] Gu, Q., You, S.L., *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 1519-1522

[52] (a) Shirakawa, S., Maruoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 4312-4348. (b) Jew, S.S., Park, H.G., *Chem. Commun.*, **2009**, 7090-7103. (c) Hashimoto, T., Maruoka, K., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5656-5682

[53] (a) Mahé, O., Dez, I., Levacher, V., Brière, J.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 7072-7075. (b) Mahé, O., Dez, I., Levacher, V., Brière, J.F., *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 3946-3954



© 2014 Tous droits réservés.

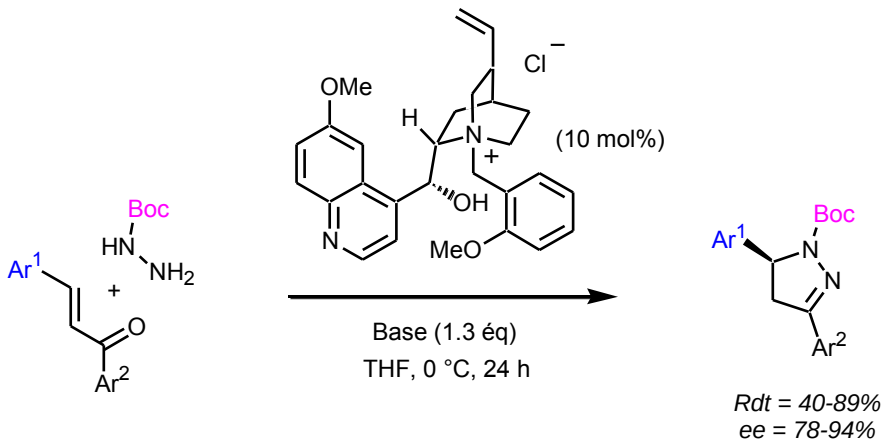



*Schéma 2-32*

De même, Wang et al.[40a] ont utilisé les sels d'ammonium quaternaire dans des réactions d'amination de nitrooléfines pour la synthèse de composés 1,2-diazotés. (*Schéma 2-33*)

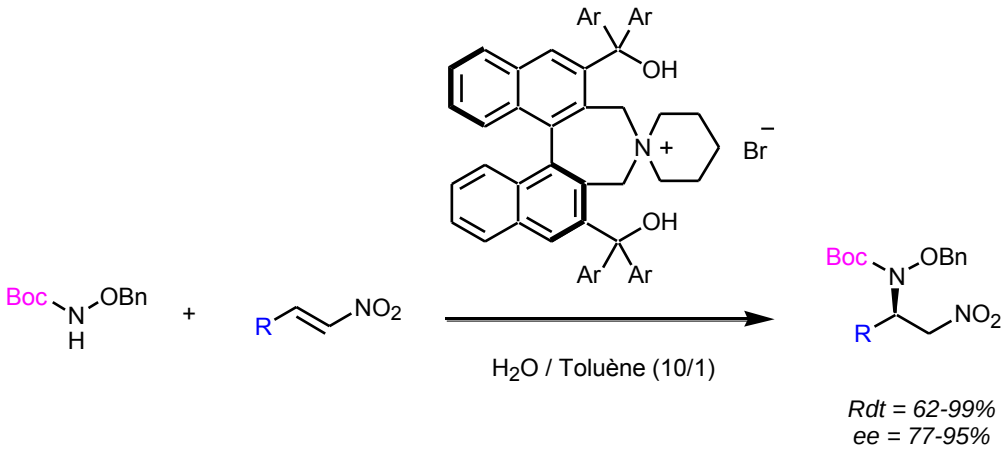



*Schéma 2-33*

Les réactions évoquées précédemment concernent des processus intermoléculaires et pour ce qui est des additions d'aza-Michael intramoléculaires nous pouvons évoquer les travaux de Bandini et al.[54] sur les cyclisations d'indoles. Il faut souligner que cette synthèse asymétrique de pyrazinoindol-1-ones effectuée en transfert de phase constitue un exemple rare de réaction d'aza-Michael intramoléculaire catalysée par des sels de cinchoninium. (*Schéma 2-34*)

[54] (a) Bandini, M., Eichholzer, A., Tragni, M., Umani-Ronchi, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3238-3241. (b) Bandini, M., Bottoni, A., Eichholzer, A., Miscione, G.P., Stenta, M., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 12462-12473



© 2014 Tous droits réservés.

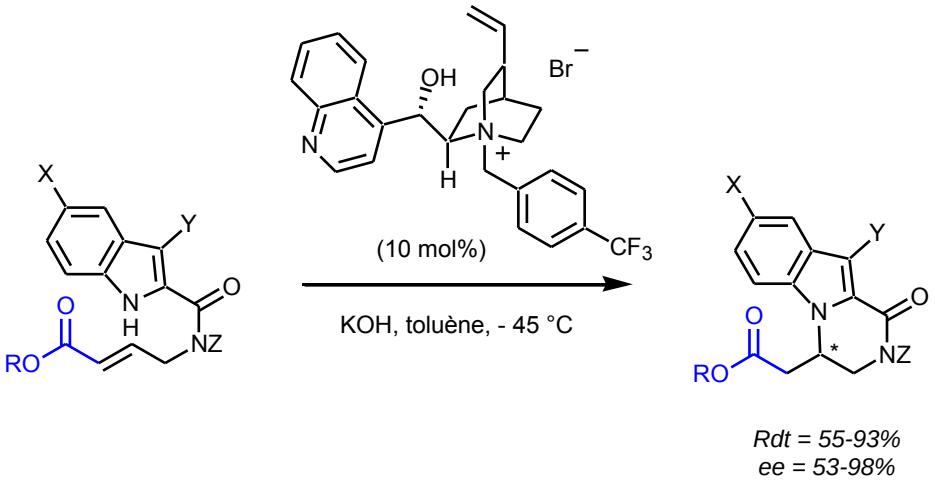



*Schéma 2-34*

De cette étude bibliographique, il ressort qu'il serait particulièrement intéressant de développer une nouvelle voie de synthèse asymétrique d'isoindolinones basée sur une réaction d'aza-Michael asymétrique organocatalysée. Nous avons dans un premier temps effectué un travail exploratoire pour déterminer quelle famille d'organocatalyseur serait la plus efficace pour effectuer ce type de cyclisation.

## V) Obtention des isoindolinones 3-substituées par réaction d'aza-Michael intramoléculaire asymétrique organocatalysée

### 1) Essais préliminaires

Une étude préliminaire nous a permis de déterminer le type de catalyseurs que nous allons employer pour notre système catalytique. L'utilisation d'un triflate de magnésium ou de cuivre avec un ligand de type oxazoline[55] a montré une absence totale de réactivité comme c'est aussi le cas pour un organocatalyseur, le TUC (*Figure 2-11*). Nous avons également testé un carbène hétérocyclique dérivant d'un sel d'imidazolium mais sans succès. Nous avons alors envisagé de faire appel à une cinchonine, nous avons alors obtenu un rendement intéressant de 75% mais avec une absence de stéréosélectivité. Pour pallier ce manque de stéréosélectivité nous avons alors focalisé notre attention sur les sels d'ammonium correspondants qui se sont révélés plus performant dans certaines réactions d'alkylation.[54a]

[55] Sibi, M.P., Soeta, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4522-4523



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

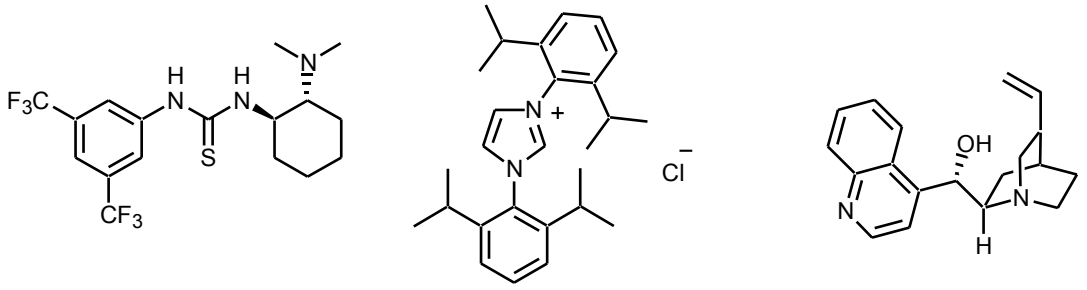



*Figure 2-11*

Afin de poursuivre notre étude, un premier catalyseur (**cat. 1**) a été synthétisé par réaction de la cinchonine avec du bromure de benzyle selon la technique décrite par l'équipe de Jeong.[56] (*Schéma 2-35*)

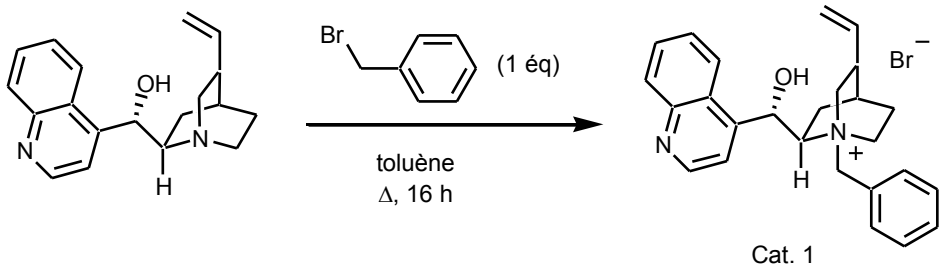



*Schéma 2-35*

L'utilisation de ce catalyseur de transfert de phase en présence de carbonate de césium dans le toluène nous a permis d'isoler l'isoindolinone **65a** avec un bon rendement et un excès énantiomérique de 21% (*Schéma 2-36*).

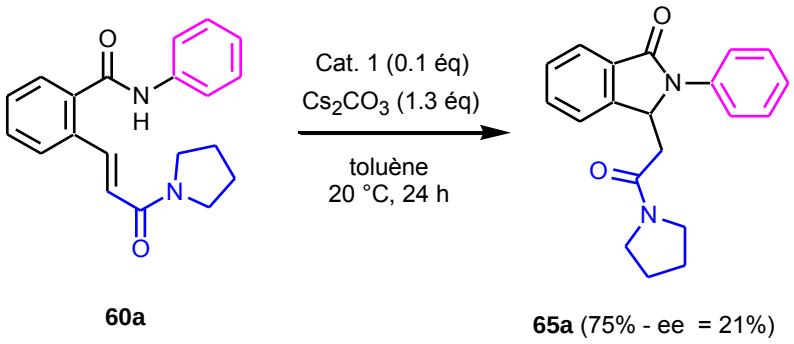



*Schéma 2-36*

[56] Ku, J.M., Yoo, M.S., Park, H.G., Jew, S.S., Jeong, B.S., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8099-8103



© 2014 Tous droits réservés.

Ces organocatalyseurs étant faciles d'accès, peu couteux et aisément fonctionnalisables, nous avons, sur la base de ce résultat encourageant, poursuivi notre étude en étudiant l'influence de divers paramètres expérimentaux sur la stéréosélectivité et le rendement de la réaction.

## 2) Optimisation des différents paramètres expérimentaux pour la réaction d'aza-Michael

Après avoir montré que le système catalytique formé avec les sels de cinchonine pouvait être utilisé pour notre réaction d'aza-Michael, nous avons cherché à optimiser les conditions réactionnelles pour ce système catalytique. Différents facteurs (nature de la base, du solvant, de la température, du temps de réaction, …) pouvant influencer la réactivité et surtout la sélectivité de la réaction ont été étudiés. Dans un premier temps, nous avons réalisé un suivi de la réaction au cours du temps par CCM et nous avons ainsi pu déterminer que la conversion était totale au bout de 24 heures. Par la suite, nous avons fait varier la base, le solvant ainsi que la température de la réaction tout en gardant le sel de cinchonine **cat.1** (*Schéma 2-35*) comme catalyseur. (*Schéma 2-37 – Tableau 2-1*)

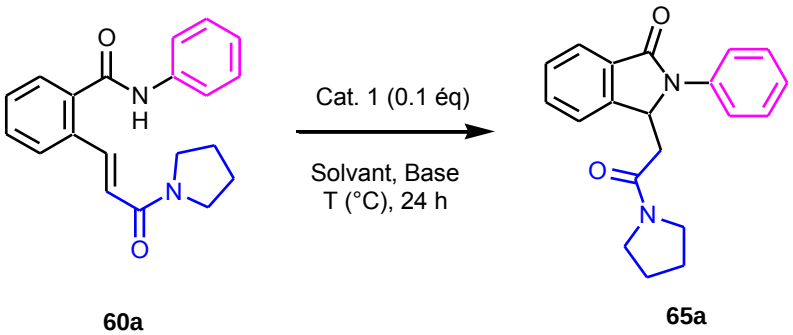



*Schéma 2-37*

| Essai | Base (1.3 éq) | Solvant | T (°C) | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Cs_2CO_3$ | toluène | 20 | 75 | 21 |
| 2 | $K_3PO_4$ | toluène | 20 | 19 | - |
| 3 | DBU | toluène | 20 | 78 | 6 |
| 4 | KOH (50% aq) | toluène | 20 | 80 | 4 |
| 5 | $Cs_2CO_3$ | THF | 20 | 76 | 7 |
| 6 | $Cs_2CO_3$ | $CH_2Cl_2$ | 20 | 73 | 3 |
| 7 | $Cs_2CO_3$ | toluène | 0 | 75 | 0 |

*Tableau 2-1*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

L'analyse de ce tableau montre que l'utilisation du phosphate de potassium (essai 2) à la place du carbonate de césium (essai 1) comme base, entraine une forte baisse de la réactivité. Par contre, lors de l'emploi d'une base organique telle que le DBU ou d'une base forte en solution aqueuse (KOH 50% aq) nous observons un maintien de la réactivité mais une diminution sensible de la stéréosélectivité (essais 3 et 4). En ce qui concerne l'influence du solvant, nous observons que c'est avec le toluène que nous obtenons le meilleur excès énantiomérique (essais 1, 5 et 6). Enfin, à propos de la température, nous remarquons qu'une diminution de cette dernière n'entraine pas de chute de la réactivité mais provoque une absence d'énantiosélectivité (essai 7). Après avoir optimisé la base, le solvant et la température, nous nous sommes intéressés à la structure même de l'organocatalyseur.

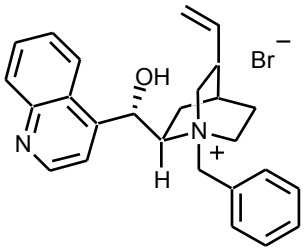
### 3) Etude de l'influence des substituants, de la stéréochimie et du contre-ion du catalyseur

En ce qui concerne l'optimisation de notre catalyseur, nous avons étudié l'influence de plusieurs paramètres notamment sa stéréochimie ou encore l'effet du contre-ion et des différents substituants. Sur la figure suivante (*Figure 2-12*), nous vous avons représenté les divers catalyseurs que nous avons utilisés pour notre étude et dont les résultats sont résumés dans le tableau 2-2 (*Schéma 2-38 – Tableau 2-2*).

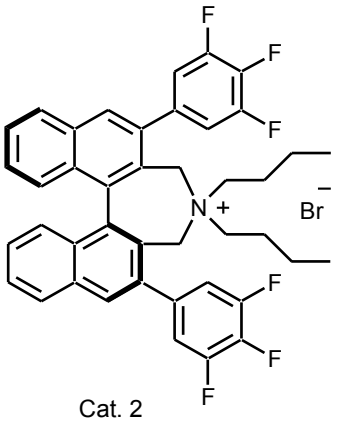


© 2014 Tous droits réservés.

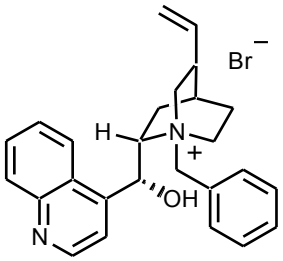
doc.univ-lille1.fr



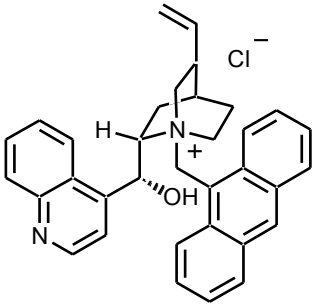

Cat. 1



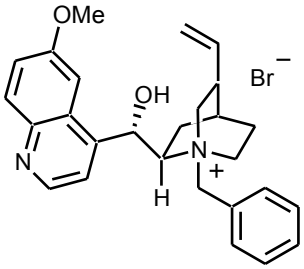

Cat. 2



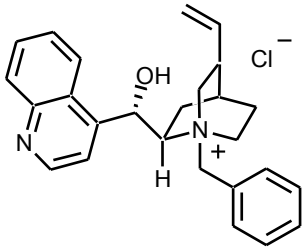

Cat. 3



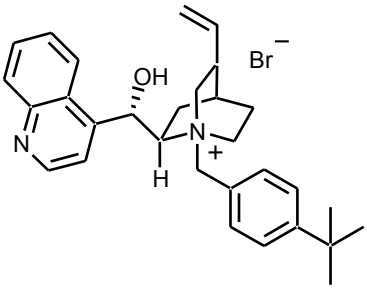

Cat. 4



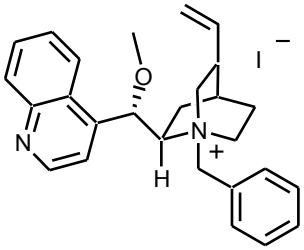

Cat. 5



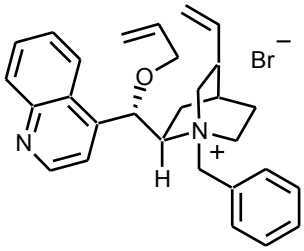

Cat. 6



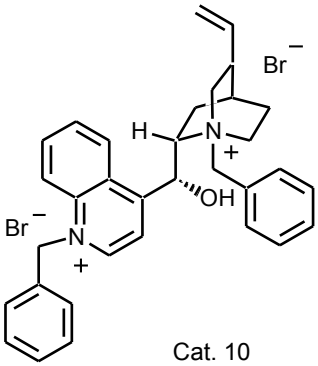

Cat. 7




Cat. 8




Cat. 9




Cat. 10

*Figure 2-12*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

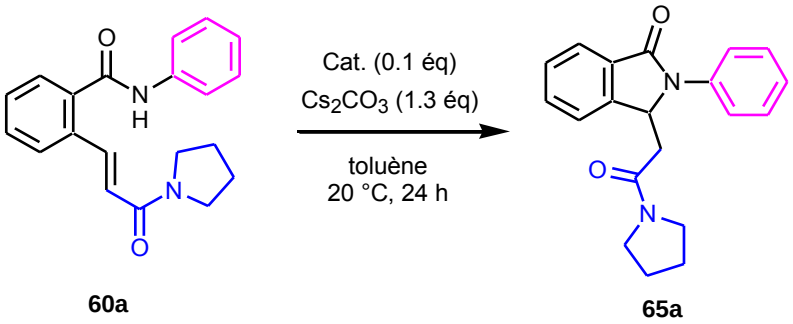



*Schéma 2-38*

| Essai | Cat | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 75 | 21 |
| 2* | 2 | 77 | 20 |
| 3 | 3 | 73 | 3 |
| 4 | 4 | 70 | 8 |
| 5 | 5 | 75 | 13 |
| 6 | 6 | 75 | 0 |
| 7 | 1 + NaI (10 mol %) | 78 | 18 |
| 8 | 1+ $NaBF_4$ (10 mol %) | 72 | 21 |
| 9 | 7 | 77 | 20 |
| 10 | 8 | 80 | 0 |
| 11 | 9 | 74 | 21 |
| 12 | 7 (0.3 éq) | 72 | 18 |
| 13 | 10 | 69 | 0 |

*Réaction réalisée à 0 °C

*Tableau 2-2*

Nous avons dans un premier temps, réalisé un essai avec le catalyseur de Maruoka, qui est un autre type de sel d'ammonium quaternaire mais les résultats obtenus se sont révélés assez similaires à ceux observés avec le sel de cinchoninium (essais 1 et 2). Par la suite, nous avons montré que l'utilisation des sels de cinchonidinium (essais 3 et 4) ainsi que d'un sel de quinidinium (essai 5) entrainait une diminution de l'énantiosélectivité. Il s'avère donc essentiel de travailler avec des sels de cinchoninium et pour la suite de l'étude nous avons dans un premier temps, cherché à évaluer l'effet du contre-ion et des substituants sur la sélectivité de la réaction d'aza-Michael.

En ce qui concerne cet effet du contre-ion, le tableau 2-2 montre que la substitution de l'ion bromure par un ion iodure (essai 7) ou un ion tétrafluoroborate (essai 8) par ajout d'un adduit ne donne lieu à aucun changement sur la réactivité et la stéréosélectivité de la réaction. En revanche, lorsque le contre-ion est un chlorure nous observons une perte totale d'énantiosélectivité (essai 6).



© 2014 Tous droits réservés.

Nous avons ensuite étudié l'influence des différents substituants connectés au catalyseur sur la stéréosélectivite de la réaction. La méthylation de la fonction alcool entraine une perte totale de stéréosélectivité (essai 10) alors qu'une allylation permet de maintenir une faible énantiosélectivité (essai 11). Enfin, l'ajout d'un groupement *tert*-butyle volumineux en para sur le groupement benzyle présent sur l'azote cationique ne montre là aussi aucune influence sur l'énantiosélectivité de la réaction (essai 9). Il est intéressant de noter qu'avec ce dernier catalyseur un autre essai (essai 12) a été réalisé en augmentant la charge catalytique à 30 mol% mais que cela s'est avéré sans effet sur notre réaction.

Un catalyseur bis-cationique intégrant un groupement benzyle sur l'azote ponté et un second sur le cycle quinoléine a également été testé (**cat. 10**) mais sans succès puisqu'une absence totale de stéréosélectivité a été observée (essai 13).

En nous basant sur les travaux de Dixon,[57] nous avons, pour la suite de notre étude, cherché à mesurer l'effet provoqué par le remplacement de la fonction alcool par un carbamate, une urée ou une thiourée dans nos sels de cinchoninium sur la sélectivité de la réaction d'aza-Michael (*Figure 2-13*). Le carbamate (**cat. 11**) n'a pas permis d'augmenter la stéréosélectivité de la réaction de manière significative (essai 1), l'urée (**cat. 12**) et la thiourée (**cat. 13**) ont provoqué une chute de celle-ci comme en témoigne les excès énantiomériques très faibles obtenus (essais 2 et 3). (*Schéma 2-39 – Tableau 2-3*)

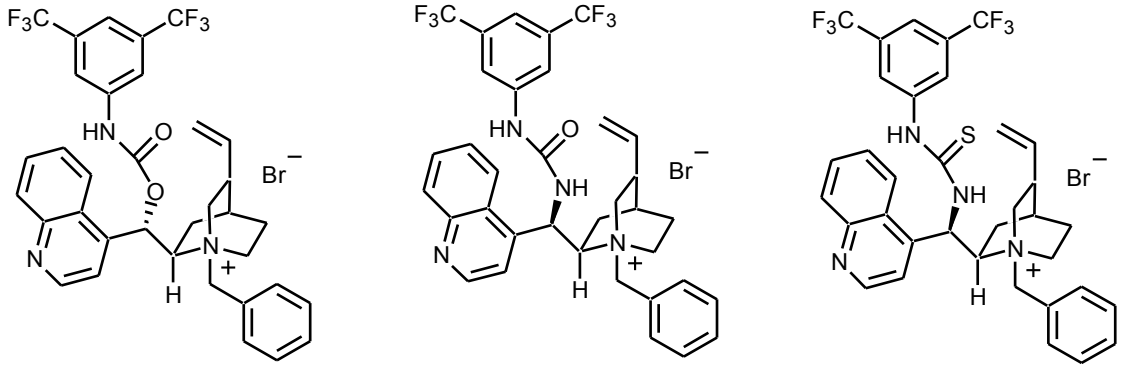


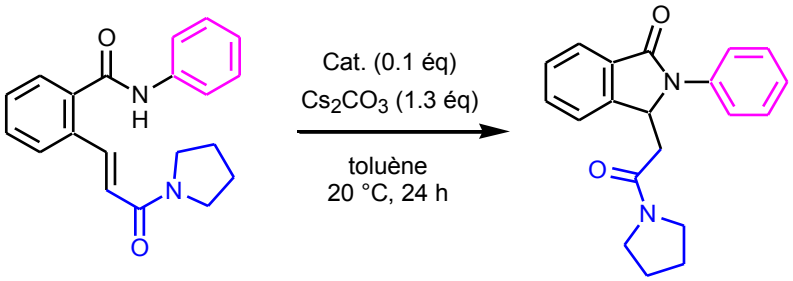

*Figure 2-13*

[57] Johnson, K.M., Rattley, M.S., Sladojevich, F., Barber, D.M., Nuñez, M.G., Goldys, A.M., Dixon, D.J., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2492-2495



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr




**60a** **65a**

*Schéma 2-39*

| Essai | Cat | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|
| **1** | **11** | **78** | **23** |
| **2** | **12** | **82** | **5** |
| **3** | **13** | **79** | **8** |

*Tableau 2-3*

Malgré les différentes modifications structurelles effectuées sur les sels de cinchoninium monomériques, nous avons observé un plafonnement de l'énantiosélectivité lors de la réaction d'aza-Michael à une valeur légèrement supérieure à 20%, c'est pourquoi nous avons décidé de modifier notre approche et de nous intéresser aux sels de cinchoninium oligomériques.

## 4) Etude des catalyseurs oligomériques

En ce qui concerne les sels de cinchoninium oligomériques, Park et son équipe[52b,58] ont travaillé sur ce type de catalyseurs notamment pour effectuer des réactions d'alkylation d'imines possédant un ester en β. Suivant le protocole de synthèse élaboré par ces chercheurs, nous avons synthétisé toute une série de catalyseurs oligomériques (*Figure 2-14*) que nous avons testés sur notre substrat **60a**. (*Schéma 2-40 – Tableau 2-4*)

[58] (a) Jew, S.S., Jeong, B.S., Yoo, M.S., Huh, H., Park, H.G., *Chem. Commun.*, **2001**, 1244-1245. (b) Park, H.G., Jeong, B.S., Yoo, M.S., Park, M.K., Huh, H., Jew, S.S., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4645-4648. (c) Park, H.G., Jeong, B.S., Yoo, M.S., Lee, J.H., Park, M.K., Lee, Y.J., Kim, M.J., Jew, S.S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3036-3038. (d) Jew, S.S., Yoo, M.S., Jeong, B.S., Park, I.Y., Park H.G., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4245-4248. (e) Kim, S., Lee, J., Lee, T., Park, H.G., Kim, D., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2703-2706



© 2014 Tous droits réservés.

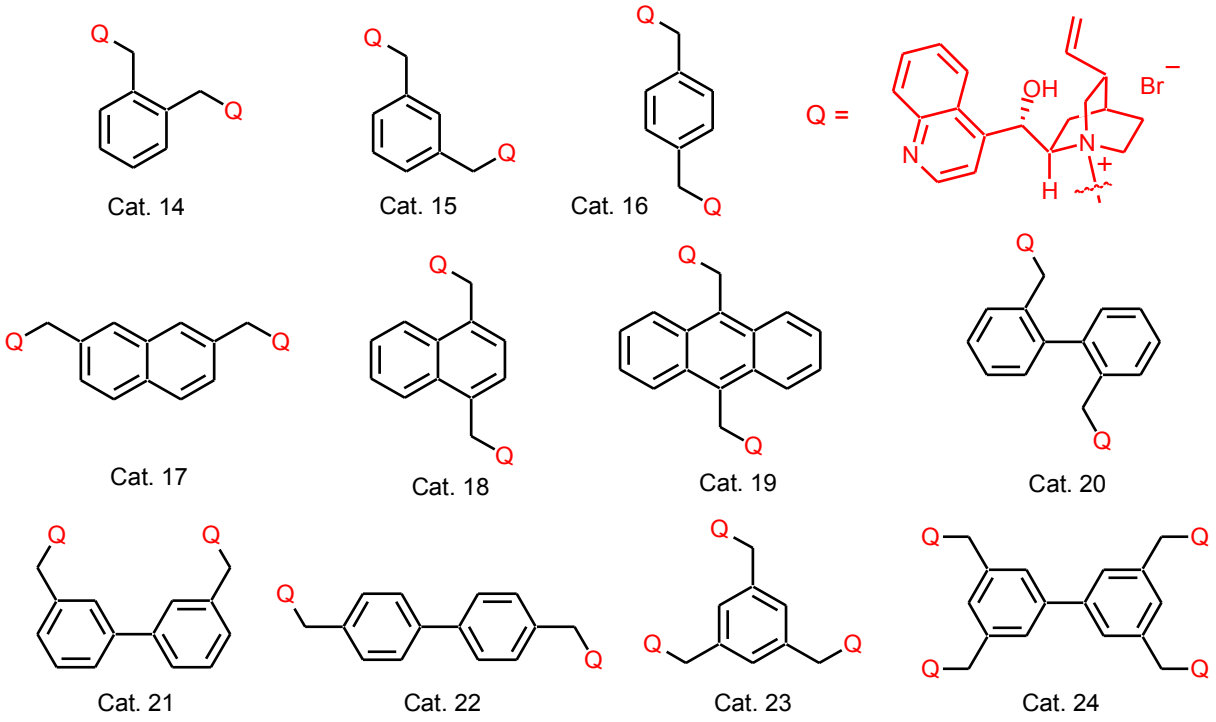



*Figure 2-14*

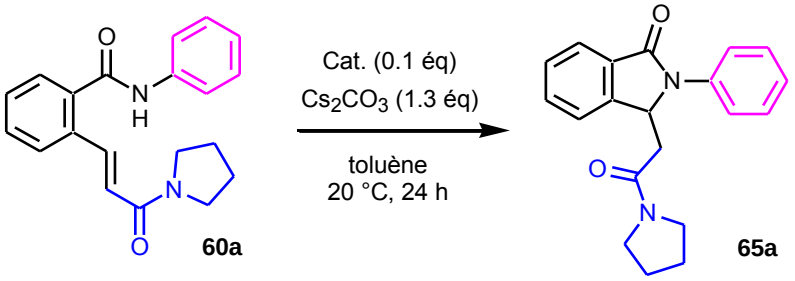



*Schéma 2-40*

Nous avons tout d'abord travaillé sur des sels de cinchoninium dimériques reliés à un noyau benzénique. Lorsque les deux motifs cationiques sont connectés en ortho (**cat. 14**) ou en para (**cat. 16**), nous observons une diminution de l'énantiosélectivité par rapport aux unités monomériques (essais 1 et 3) alors que lorsque la connexion se fait en méta (**cat. 15**) nous observons une augmentation sensible de l'excès énantiomérique (45% - essai 2).

Par la suite, nous avons testé d'autres sels de cinchoninium dimériques bâtis autour d'une unité aromatique naphtalénique ou anthracénique. L'intégration d'un noyau naphtalénique s'est accompagnée d'une faible augmentation de la stéréosélectivité (essais 4 et 5) tandis que l'introduction d'un motif anthracényle a fait chuter celle-ci (essai 6). En ce qui concerne les dimères de sels de cinchoninium construits à partir d'un noyau biphényle, ici aussi les substitutions en position ortho et para ont entrainé une faible stéréosélectivité (essais 7 et 9) alors que le composé substitué en méta a permis d'obtenir un excès énantiomérique encourageant de 41% (essai 8).



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

| Essai | Cat | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 75 | 21 |
| 1 | 14 | 79 | 17 |
| 2 | 15 | 75 | 45 |
| 3 | 16 | 71 | 12 |
| 4 | 17 | 82 | 32 |
| 5 | 18 | 78 | 32 |
| 6 | 19 | 70 | 10 |
| 7 | 20 | 75 | 6 |
| 8 | 21 | 76 | 41 |
| 9 | 22 | 73 | 6 |
| 10 | 23 | 78 | 76 |
| 11 | 24 | 80 | 32 |

*Tableau 2-4*

Les résultats très intéressants obtenus avec les dimères substitués en méta nous ont incités à poursuivre dans cette voie et à tester un sel de cinchoninium trimérique construit autour d'un noyau benzénique substitué en position 1, 3, 5 (**cat. 23**). A notre grande satisfaction, cet organocatalyseur a permis la formation de l'isoindolinone désirée avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique de 76% (essai 10). Par contre, un dernier essai a été réalisé avec un tétramère de sel de cinchonine (**cat. 24**) mais ici la stéréosélectivité s'est avérée être moins importante (essai 11). Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par l'équipe de Park[59] qui a mise en évidence l'importance des interactions entre plusieurs unités cinchoniniums permettant de figer les conformations adoptées par ces dernières.

Ces différents tests effectués avec plusieurs catalyseurs oligomériques ont montré que le trimère de cinchoninium était le plus efficace en termes de stéréosélectivité. Nous avons donc cherché à optimiser cet organocatalyseur en retravaillant sur les conditions réactionnelles ainsi que sur sa structure.

## 5) Optimisation du catalyseur trimérique

Les résultats obtenus avec le trimère de cinchoninium nous ont incités à tester d'autres catalyseurs de ce type (*Figure 2-15*) mais construits autour d'une unité cinchonidine (**cat. 25**), quinidine (**cat. 26**), cinchonine hydrogéné (**cat. 27**) et d'une cinchonine comportant une fonction éther allylique (**cat. 28**). Malheureusement toutes ces modifications n'ont pas permis d'améliorer nos résultats puisque dans tous les cas, malgré une bonne réactivité, une chute de la stéréosélectivité a été observée, les excès énantiomériques mesurés étant compris entre 10 et 35%. (*Schéma 2-41 – Tableau 2-5*)

[59] Lee, J.H., Yoo, M.S., Jung, J.H., Jew, S.S., Park, H.G., Jeong, B.S., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7906-7915



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

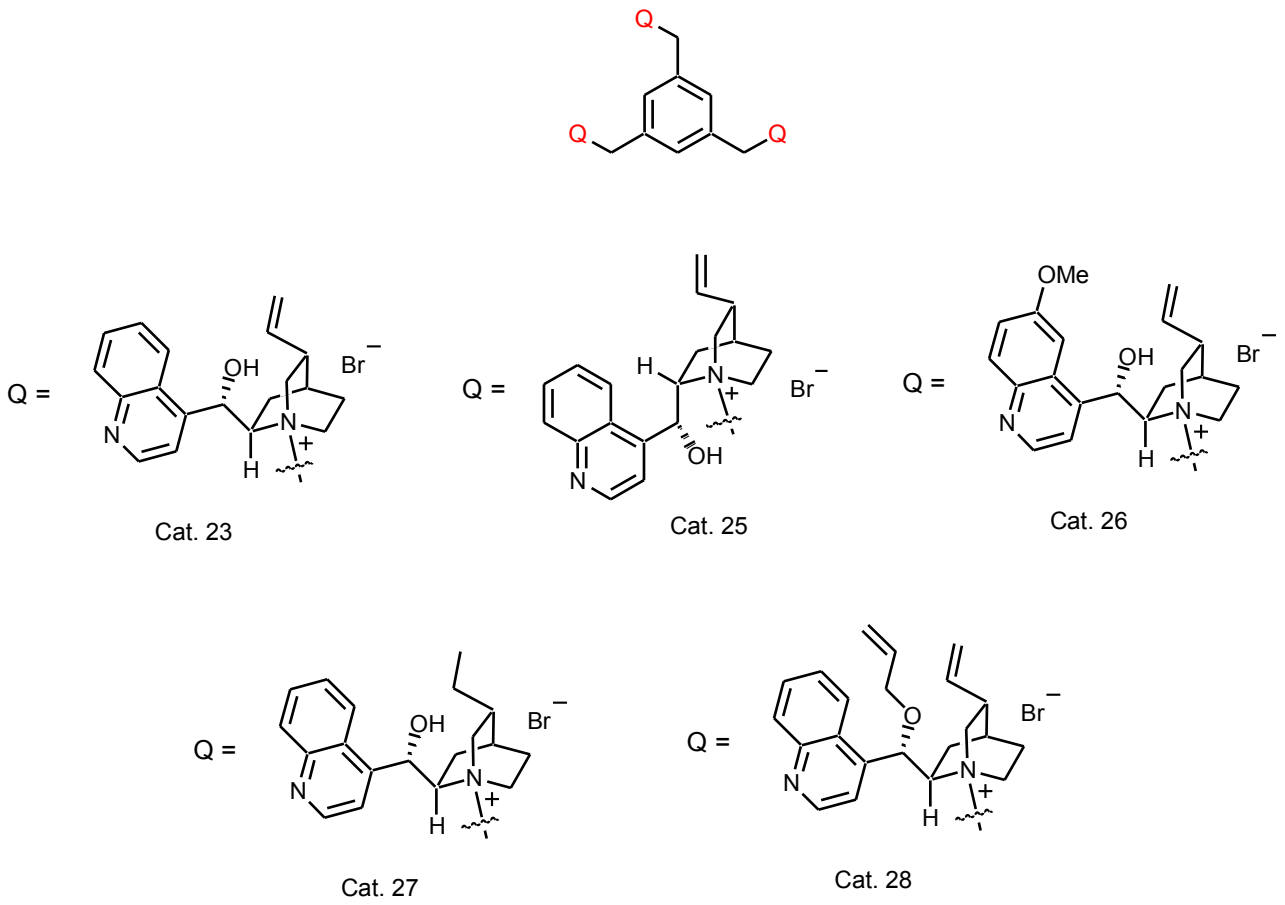



*Figure 2-15*

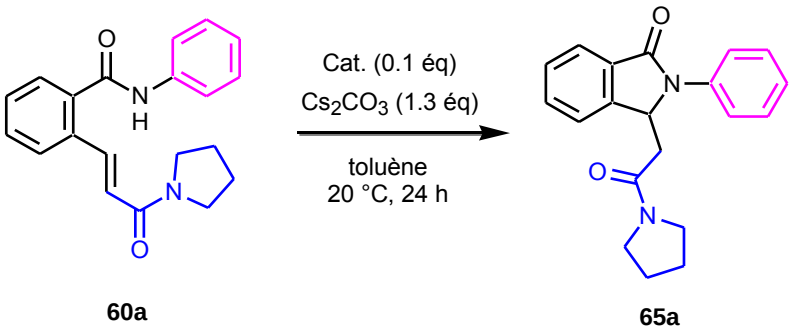



*Schéma 2-41*

| Essai | Cat | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|
| 0 | 23 | 78 | 76 |
| 1 | 25 | 83 | 29 |
| 2 | 26 | 77 | 32 |
| 3 | 27 | 78 | 35 |
| 4 | 28 | 79 | 10 |

*Tableau 2-5*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

Même si les résultats obtenus précédemment sur la modification de notre trimère se sont avérés décevants, ils ont cependant permis de mettre en évidence l'importance de la chiralité du sel d'ammonium utilisé sur la stéréosélectivité de la réaction. Il apparait également indispensable de disposer d'une fonction alcool libre capable de former des liaisons hydrogène et permettre ainsi d'augmenter les interactions entre le catalyseur et le substrat.

En ce qui concerne l'optimisation des conditions réactionnelles, les résultats répertoriés dans le tableau 2-6 confirment que la meilleure base reste le carbonate de césium. L'utilisation du carbonate de potassium a montré une absence de réactivité (essai 1) et celle de l'hydroxyde de potassium en milieu aqueux (solution à 50%) s'est accompagnée d'une faible énantiosélectivité (essai 2). Il faut noter que, pour ce dernier essai, l'ajout d'un surfactant (Triton X), a entrainé une perte totale de stéréosélectivité (essai 3). Le changement de solvant s'est révélé également néfaste puisque l'utilisation de DMF ou de dichlorométhane a engendré une forte diminution des excès énantiomériques mesurés (essais 4 et 5). Enfin, l'augmentation de la température (essai 7) ou de la charge catalytique (essai 6) n'a pas eu d'effet significatif sur la réactivité ou l'énantiosélectivité de la réaction (*Schéma 2-42 - Tableau 2-6*)

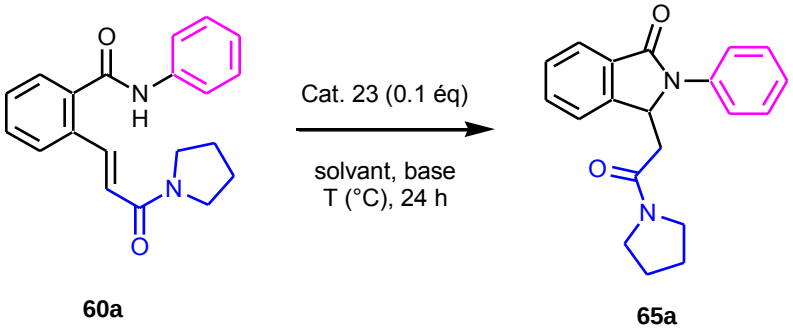



*Schéma 2-42*

| Essai | Base | Solvant | Charge cat. | T (°C) | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | $Cs_2CO_3$ | toluène | 0.1 éq | 20 | 78 | 76 |
| 1 | $K_2CO_3$ | toluène | 0.1 éq | 20 | 0 | - |
| 2 | KOH (50% aq) | toluène | 0.1 éq | 20 | 73 | 30 |
| 3 | KOH (50% aq) + Triton X (5%) | toluène | 0.1 éq | 20 | 65 | 0 |
| 4 | $Cs_2CO_3$ | DMF | 0.1 éq | 20 | 75 | 5 |
| 5 | $Cs_2CO_3$ | $CH_2Cl_2$ | 0.1 éq | 20 | 73 | 2 |
| 6 | $Cs_2CO_3$ | toluène | 0.3 éq | 20 | 72 | 18 |
| 7 | $Cs_2CO_3$ | toluène | 0.1 éq | 50 | 79 | 74 |

*Tableau 2-6*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

# VI) Application à d'autres modèles

## 1) Application du système catalytique à différents substrats contenant une chaine acétamide

Après avoir optimisé un système catalytique permettant d'accéder à l'isoindolinone énantioenrichie ciblée **65a** via une réaction d'aza-Michael intramoléculaire asymétrique effectuée à partir de notre substrat « test » **60a**, nous avons souhaité explorer le potentiel de notre organocatalyseur trimérique en le testant sur une large gamme de benzamides. Pour cela, nous avons dans un premier temps, fait varier la nature du substituant $R^1$ connecté à l'azote de la fonction benzamide, puis celle de l'accepteur de Michael ($R^2$ et $R^3$), et enfin nous avons étudié l'influence de la présence de substituants ($R^4$ et $R^5$) sur l'unité benzénique. (*Figure 2-16*)

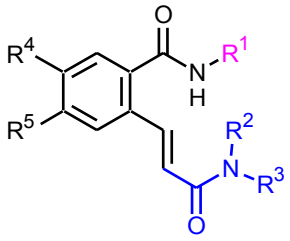



*Figure 2-16*

### *a) Influence du groupement $R^1$*

Dans un premier temps, nous avons concentré nos efforts sur l'étude de l'influence du substituant $R^1$ connecté à l'azote. Pour cela, nous sommes partis du composé **58a** déjà utilisé pour la synthèse du benzamide « test » **60a** (*cf Schéma 2-25, p.17*).

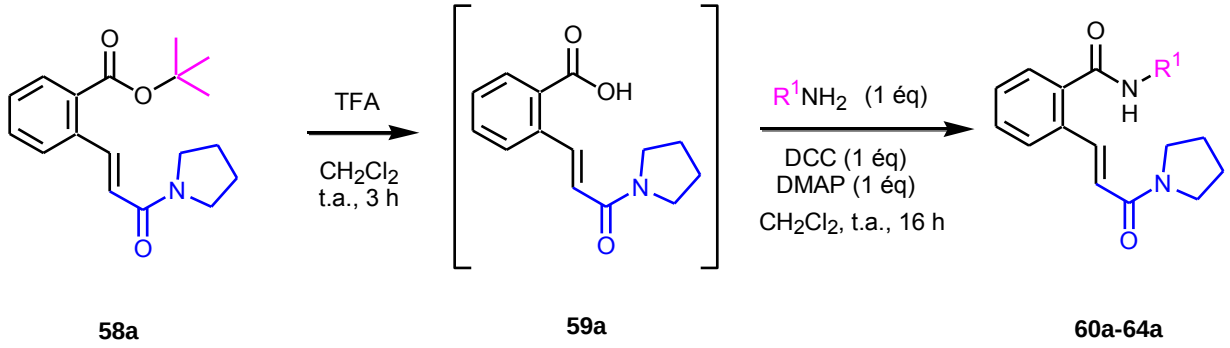



*Schéma 2-43*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

Une fois l'acide **59a** obtenu par déprotection de l'ester **58a** à l'aide de TFA, celui-ci a été directement engagé dans une réaction de couplage avec différentes amines primaires pour conduire aux benzamides correspondants **60a-64a**. (*Schéma 2-43 – Tableau 2-7*)

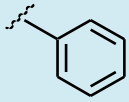
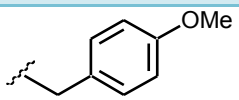
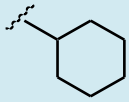
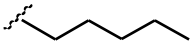
| Composé | $R^1$ | Rdt (%) |
|---|---|---|
| **60a** |  | **67** |
| **61a** |   | **70** |
| **62a** |  | **73** |
| **63a** |  | **76** |

*Tableau 2-7*

Les rendements obtenus pour les composés **60a-63a** sont tout à fait corrects quelle que soit l'amine utilisée (entre 67 et 76%). La synthèse du benzamide **64a** s'est avérée plus problématique car dans les conditions de couplage utilisées précédemment, nous avons observé la formation exclusive de l'isoindolinone **69a** (*Schéma 2-44*).

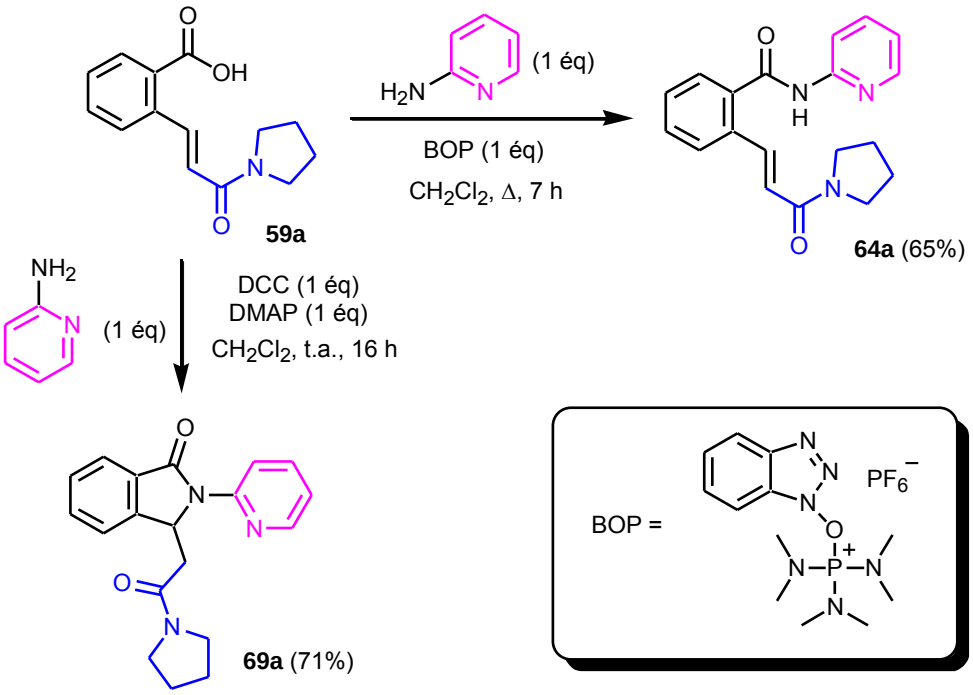


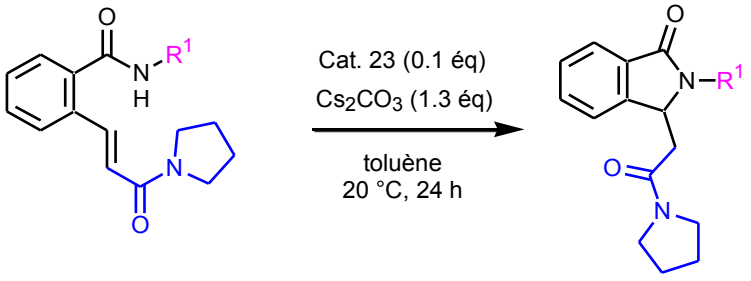

*Schéma 2-44*



© 2014 Tous droits réservés.

Pour contourner cette difficulté probablement liée à l'utilisation de réactifs basiques pouvant favoriser la cyclisation de nos substrats, nous avons fait appel au réactif de Castro, le BOP, qui nous a permis d'isoler l'amide **64a** désiré avec un rendement de 65%. (*Schéma 2-44*)

Les différents benzamides synthétisés **60a-64a** ont ensuite été engagé dans la réaction d'aza-Michael en présence du système catalytique que nous avons optimisé précédemment. Il faut tout d'abord noter que le remplacement du groupement phényle par une chaîne alkyle, un groupement *para*-méthoxybenzyle ou pyridinyle (composés **66a, 68a, 69a**) s'est accompagné d'une forte baisse de l'énantiosélectivité. Même si elle reste conséquente, cette diminution de l'excès s'est avérée être moins importante avec un substituant cyclohexyle plus volumineux (composé **67a**). Nous pouvons donc en conclure que la présence du groupement phényle sur l'azote lactamique se révèle être indispensable pour le maintien d'une bonne stéréosélectivité (*Schéma 2-45 – Tableau 2-8*). Des interactions de type pi-pi stacking entre ce groupement phényle et un des noyaux aromatiques du catalyseur pourraient permettre de rationnaliser ces résultats.




**60a-64a** **65a-69a**

*Schéma 2-45*

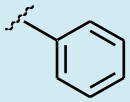
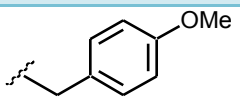
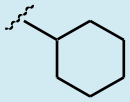
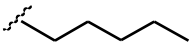
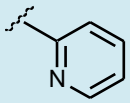
| Composé | $R^1$ | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|
| **65a** |  | **78** | **76** |
| **66a** |  | **77** | **24** |
| **67a** |  | **80** | **48** |
| **68a** |  | **72** | **14** |
| **69a** |  | **72** | **4** |

*Tableau 2-8*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

*b) Influence de la nature de l'accepteur de Michael (variation des substituants $R^2$ et $R^3$)*

Nous avons ensuite étudié l'influence de la nature de l'accepteur de Michael sur la stéréosélectivité de la réaction en variant les substituants du groupement amide connecté en bout de chaîne. Dans cette optique, nous avons donc synthétisé toute une série d'acrylamides **57b-g** diversement substituées selon la méthode déjà décrite au paragraphe III.1 (*Schéma 2-46 – Tableau 2-9*)

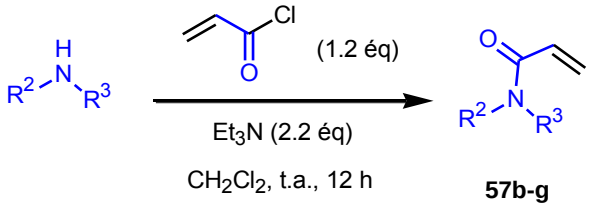



*Schéma 2-46*

| Composé | $R^2$ | $R^3$ | Rdt (%) |
|---|---|---|---|
| **57b** | $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ | | **80** |
| **57c** | **Bn** | **Bn** | **78** |
| **57d** | **Cy** | **Cy** | **86** |
| **57e** | **Ph** | **Ph** | **82** |
| **57f** | ***i*Pr** | ***i*Pr** | **75** |
| **57g** | **H** | **Bn** | **85** |

*Tableau 2-9*

Une fois les acrylamides **57b-g** synthétisées, ces derniers ont été engagées dans une réaction pallado-catalysée de Heck pour conduire aux esters **58b-g**. Les benzamides **60b-g** ont finalement été synthétisés après clivage du groupement protecteur en présence de TFA et couplage des acides **59b-g** formés avec l'aniline (*Schéma 2-47 – Tableau 2-10*)



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

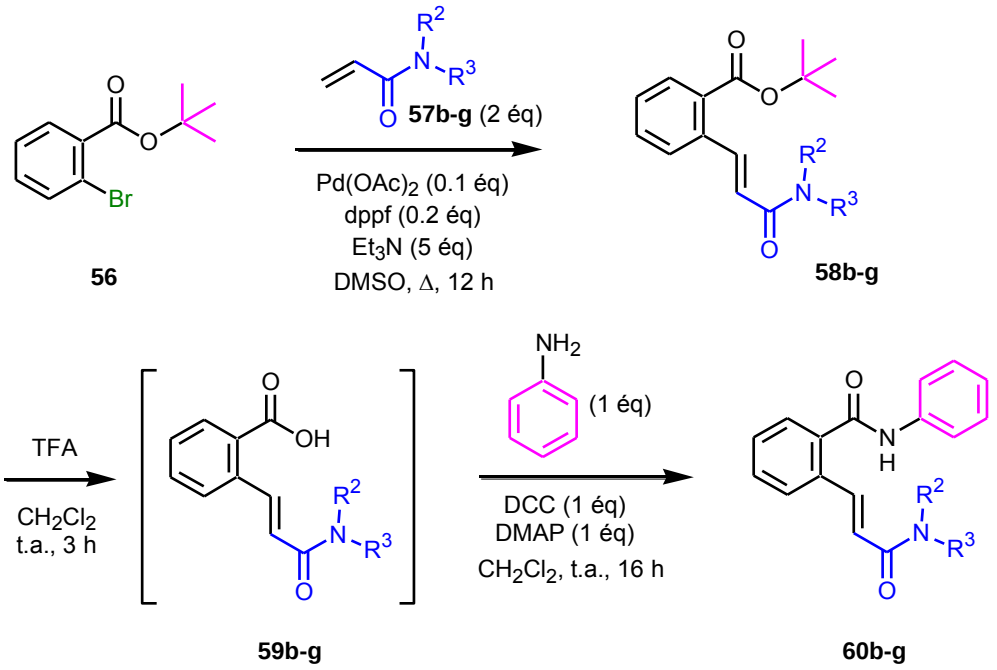



*Schéma 2-47*

| Composé | $R^2$ | $R^3$ | Rdt Heck (%) | Composé | Rdt amidation (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 58b | $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ | | 66 | 60f | 70 |
| 58c | Bn | Bn | 67 | 60g | 69 |
| 58d | Cy | Cy | 69 | 60h | 76 |
| 58e | Ph | Ph | 76 | 60i | 60 |
| 58f | *i*Pr | *i*Pr | 81 | 60j | 72 |
| 58g | H | Bn | 72 | 60k | 75 |

*Tableau 2-10*

Notre système catalytique a alors été testé sur les composés **60b-g** pour conduire aux isoindolinones **65b-g**. (*Schéma 2-48 – Tableau 2-11*)

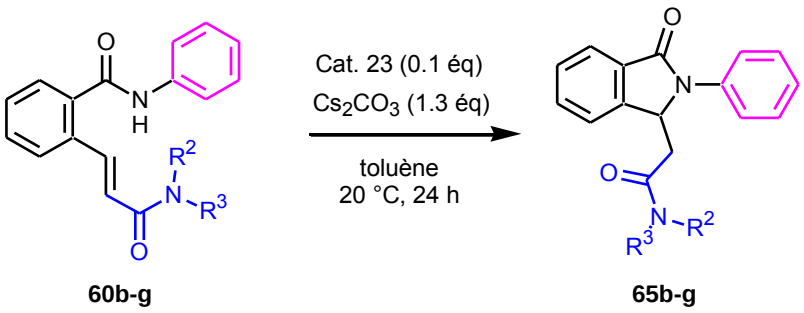



*Schéma 2-48*



© 2014 Tous droits réservés.

| Composé | $R^2$ | $R^3$ | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|---|
| **65b** | $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ | | **80** | **61** |
| **65c** | **Bn** | **Bn** | **71** | **74** |
| **65d** | **Cy** | **Cy** | **75** | **86** |
| **65e** | **Ph** | **Ph** | **83** | **10** |
| **65f** | ***i*Pr** | ***i*Pr** | **77** | **81** |
| **65g** | **H** | **Bn** | **66** | **49** |

*Tableau 2-11*

Nous remarquons, à la lecture de ce tableau que quels que soient les substituants ($R^2$ et $R^3$) connectés sur l'azote du groupement acétamide les excès énantiomériques restent satisfaisants (ee entre 61 et 86%) à l'exception de deux modèles (composés **65e** et **65g**).

Pour le composé **65e**, le faible excès énantiomérique de 10% peut s'expliquer par le fait que les deux groupements phényles appauvrissent la double liaison carbone-carbone de l'accepteur de Michael et en augmente ainsi la réactivité vis-à-vis des attaques nucléophiles. En effet, il faut noter qu'au cours de la réaction d'amidation (formation du benzamide **65e**) nous avons déjà observé qu'une partie du benzamide se cyclisait spontanément pour conduire à l'isoindolinone **65e**. Dans ces conditions où l'on observe une « réaction de fond », l'organocatalyseur introduit dans le milieu réactionnel n'a pas le temps d'interagir avec le substrat ce qui en limite considérablement l'efficacité.

En ce qui concerne le composé **65g**, la présence d'un amide secondaire ($R^4$ = H et $R^5$ = Bn) moins volumineux en lieu et place d'un amide tertiaire provoque une légère diminution de la sélectivité avec un excès énantiomérique mesuré de 49%. Il semblerait donc que l'encombrement stérique généré au niveau de l'atome d'azote de l'accepteur de Michael joue un rôle important dans la stéréosélectivité de la réaction.

### *c) Influence de la substitution sur le noyau benzénique de l'isoindolinone*

Pour que notre étude soit complète, nous avons cherché à évaluer l'influence que pouvait avoir la substitution de la partie aromatique de nos benzamides par des groupements électro-donneurs sur la stéréosélectivité de la réaction. Pour y parvenir nous avons réalisé la synthèse de deux modèles intégrants un ou deux groupements alkoxy sur les positions 3 et 4 du cycle benzénique.

Dans un premier temps le 3-hydroxybenzaldéhyde et l'isovaniline ont été benzylés puis bromés[60] pour conduire aux 2-bromobenzaldéhydes **71** et **73**. (*Schéma 2-49*)

[60] (a) Huang, S., Petersen, T.B., Lipshutz, B.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14021-14023. (b) Reddy, J.M., Kumar, K.V., Raju, V., Bhaskar, B.V., Himabindu, V., Bhattacharya, A., Sundaram, V., Banerjee, R., Reddy, G.M., Bandichhor, R., *Synth. Commun.*, **2008**, *38*, 2138-2149



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

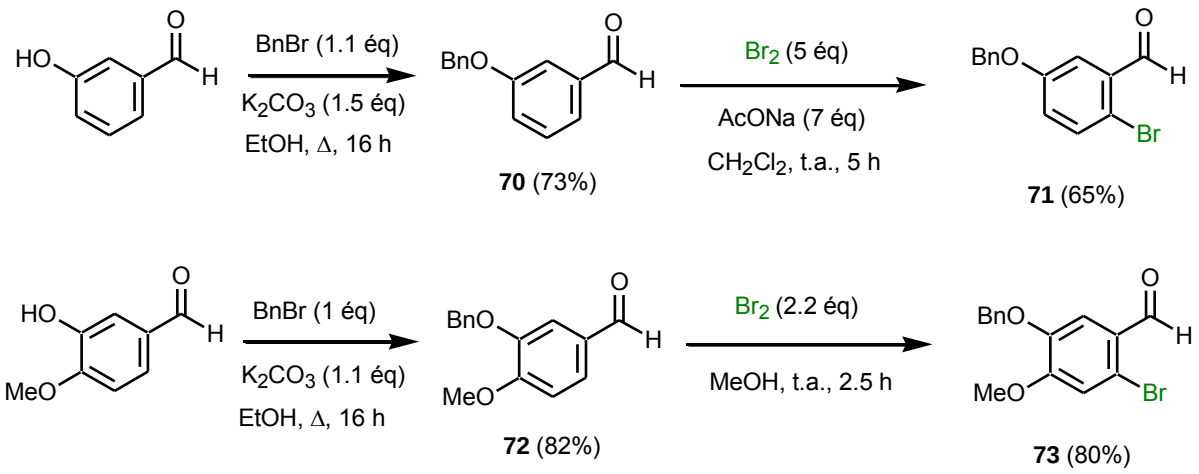



*Schéma 2-49*

A ce stade et de façon à raccourcir la séquence réactionnelle permettant la synthèse des benzamides **78-79**, nous avons directement engagé les dérivés bromés aromatiques **71** et **73** dans une réaction de couplage de Heck puis nous avons oxydé la fonction aldéhyde des produits **74** et **75** obtenus en acide carboxylique à l'aide de chlorite de sodium en présence d'acide sulfamique. Finalement le couplage des acides **76** et **77** avec l'aniline a fourni les benzamides **78** et **79** désirés. (*Schéma 2-50*)

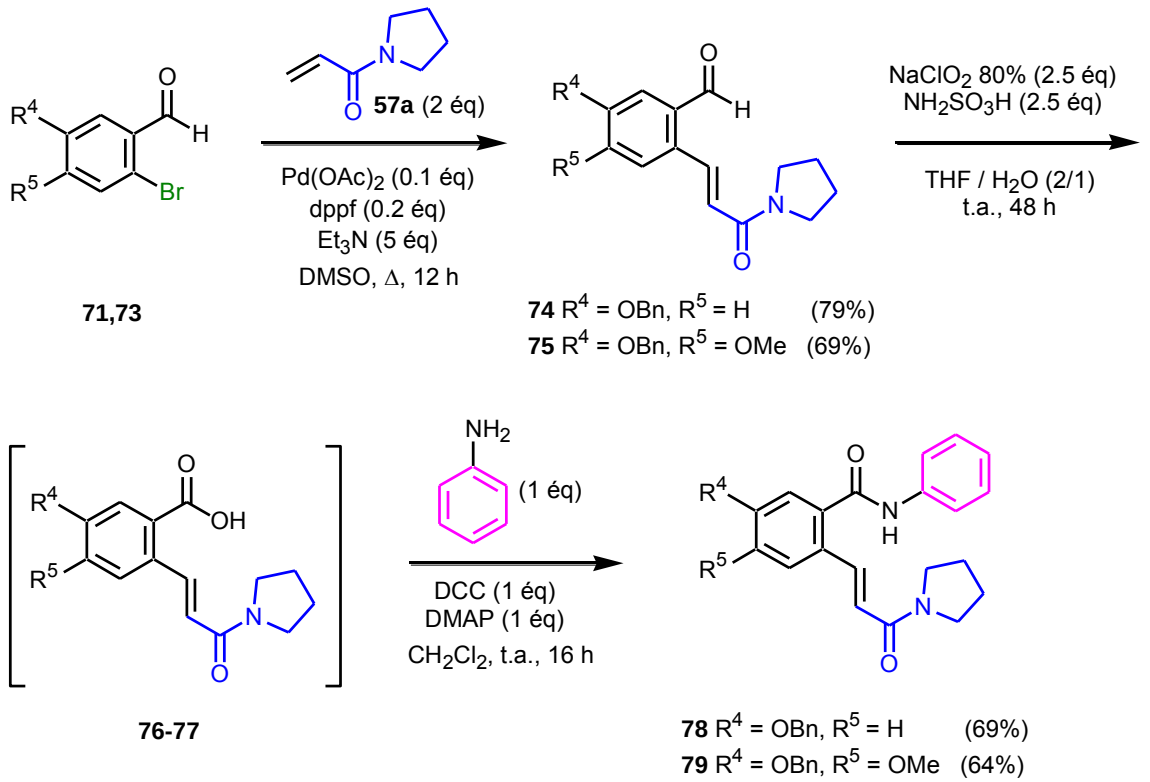



*Schéma 2-50*



© 2014 Tous droits réservés.

Les benzamides **78-79** ont alors été engagés dans la réaction d'aza-Michael intramoléculaire en présence de l'organocatalyseur trimérique (**cat. 23**) dans les conditions réactionnelles optimisées précédemment. (*Schéma 2-51 – Tableau 2-12*)

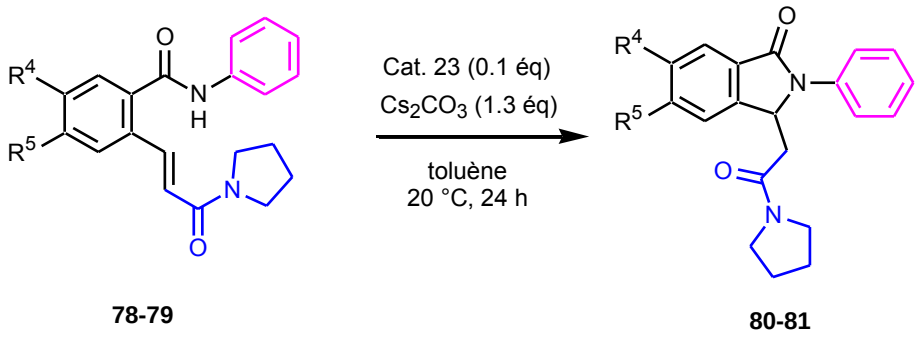



*Schéma 2-51*

| Composé | $R^4$ | $R^5$ | Rdt | ee |
|---|---|---|---|---|
| **65a** | **H** | **H** | **78%** | **76%** |
| **80** | **OBn** | **H** | **72%** | **66%** |
| **81** | **OBn** | **OMe** | **80%** | **86%** |

*Tableau 2-12*

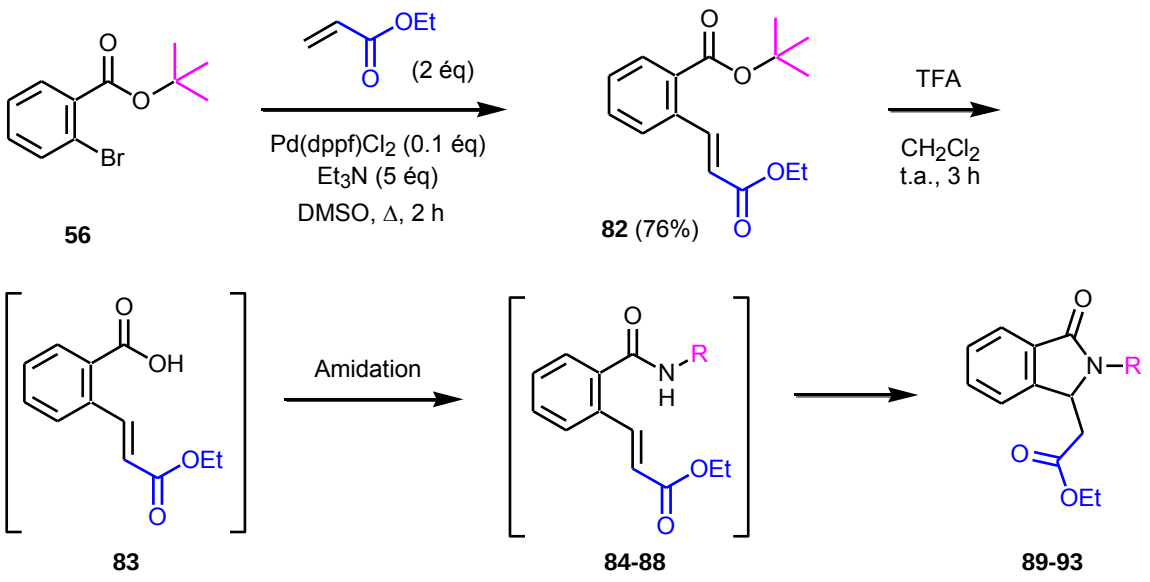
Là encore le tableau 2-12 montre que l'excès énantiomérique mesuré sur les isoindolinones **80-81** demeure correct quels que soient les substituants connectés sur le noyau aromatique avec un excès de 66% pour le composé **80** et un excès de 86% pour le composé **81**. L'encombrement stérique et les effets donneurs des substituants introduits semblent donc avoir un effet modéré sur la stéréosélectivité de notre réaction.

**2) Application du système catalytique aux isoindolinones contenant une chaine acétate**

Pour la suite de notre étude, nous avons souhaité travailler sur des modèles contenant une chaine acétate en lieu et place de la chaine acétamide. En effet, l'avantage offert par ce groupement fonctionnel et qu'il peut être impliqué dans un bon nombre de réactions et ainsi permettre d'étendre le panel de produits ciblés. La synthèse des benzamides **84-88** a commencé comme précédemment par un couplage de Heck entre l'ester *ortho*-bromé **56** et de l'acrylate d'éthyle en lieu et place de l'acrylamide. L'ester **82** a ensuite été traité par de l'acide trifluoroacétique pour conduire à l'acide **83** qui a directement été engagé dans un processus d'amidation en présence d'une amine ou d'une hydrazine primaire. (*Schéma 2-52*)



© 2014 Tous droits réservés.




*Conditions pour l'amidation:* **A**: 1) $SOCl_2$, toluène, Δ, 3 h 2) $RNH_2$ (2 éq), $Et_3N$ (2 éq), $CH_2Cl_2$, t.a., 16 h
**B**: $RNH_2$ (1 éq), DCC (1 éq), DMAP (1 éq), $CH_2Cl_2$, t.a., 16 h
**C**: $RNH_2$ (1 éq), BOP (1 éq), $CH_2Cl_2$, Δ, 7 h

*Schéma 2-52*

Malheureusement, nous n'avons pas réussi à isoler les benzamides **84-88** qui se sont cyclisés spontanément pour conduire aux isoindolinones **89-93** quelles que soient les conditions d'amidation utilisées (*Schéma 2-52*, *tableau 2-13*). Seules les hydrazines ont permis d'isoler les benzamides ouverts **86** et **87** avec des rendements très faibles.

| Essai | Conditions amidation | R | Rdt benzamide (%) | Rdt Isoindolinone (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | A | Ph | 0 | 60 |
| 2 | A | Allyl | 0 | 65 |
| 3 | A | $N(CH_3)_2$ | 15 | 70 |
| 4 | A | $NPh_2$ | 18 | 58 |
| 5 | A | Boc | 0 | 67 |
| 6 | B | Ph | 0 | 54 |
| 7 | C | Ph | 0 | 51 |

*Tableau 2-13*

Quel que soit le groupement présent sur l'azote lactamique, nous observons une réaction domino d'amidation suivie d'une addition d'aza-Michael. La réactivité accrue des accepteurs de Michael de type acrylate par rapport aux acrylamides correspondants vis à vis des attaques nucléophiles peut expliquer ces résultats.



© 2014 Tous droits réservés.

Pour pallier ces problèmes de cyclisation spontanée, nous avons alors modifié notre stratégie de synthèse en nous inspirant des travaux de Rauf et Brown.[61] Ces derniers, ont en effet réalisé des couplages pallado-catalysés sur des benzamides *ortho*-silylés dans le but de brancher des chaines esters α,β-insaturées dans des conditions douces. (*Schéma 2-53*)

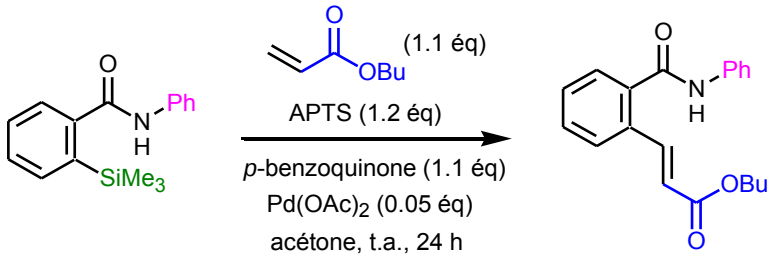



*Schéma 2-53*

Par conséquent, nous avons aménagé notre stratégie de synthèse afin d'y intégrer cette réaction. Le dérivé silylé **95** obtenu via une réaction de métallation *ortho*-dirigée a ensuite été engagé dans un couplage pallado-catalysé dans les conditions décrites par Rauf et Brown. A notre grande satisfaction, cette variante de la réaction de Heck nous a permis d'isoler les trois modèles **97a-c** ciblés incorporant une fonction ester de type *n*-butyle, *tert*-butyle ou benzyle. (*Schéma 2-54*)

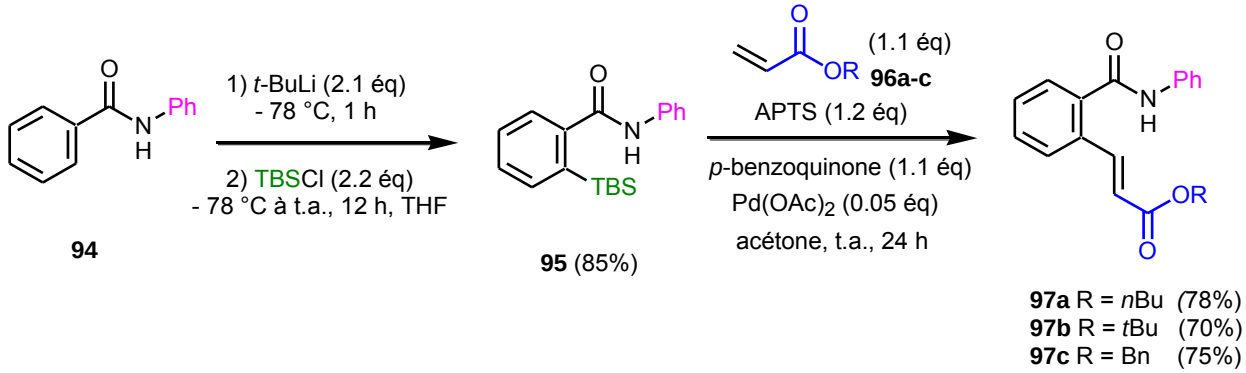



*Schéma 2-54*

Ces trois benzamides ont été à leur tour engagés dans une réaction d'aza-Michael intramoléculaire pour conduire aux isoindolinones **98a-c**. (*Schéma 2-55 – Tableau 2-14 – Figure 2-17*)

[61] Rauf, W., Brown, J.M., *Synlett*, **2009**, 3103-3106



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

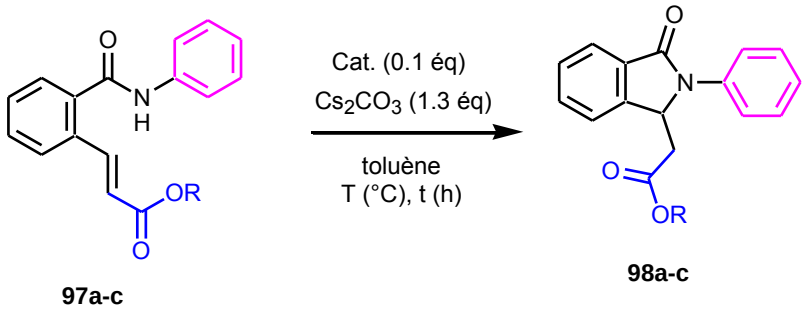



*Schéma 2-55*

| Essai | R | Catalyseur | Temps | T (°C) | Rdt (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | *n*Bu | 23 | 3 h | 20 | 80 | 10 |
| 2 | *n*Bu | 15 | 3 h | 20 | 70 | 3-5 |
| 3 | *n*Bu | 23 | 7 h | - 10 | 70 | 2-4 |
| 4 | *n*Bu | 7 | 3 h | 20 | 75 | 2 |
| 5 | *n*Bu | 3 | 3 h | 20 | 86 | 0 |
| 6 | *n*Bu | 8 | 3 h | 20 | 79 | 0 |
| 7 | *t*Bu | 23 | 3 h | 20 | 82 | 8 |
| 8 | Bn | 23 | 3 h | 20 | 80 | 9 |

*Tableau 2-14*

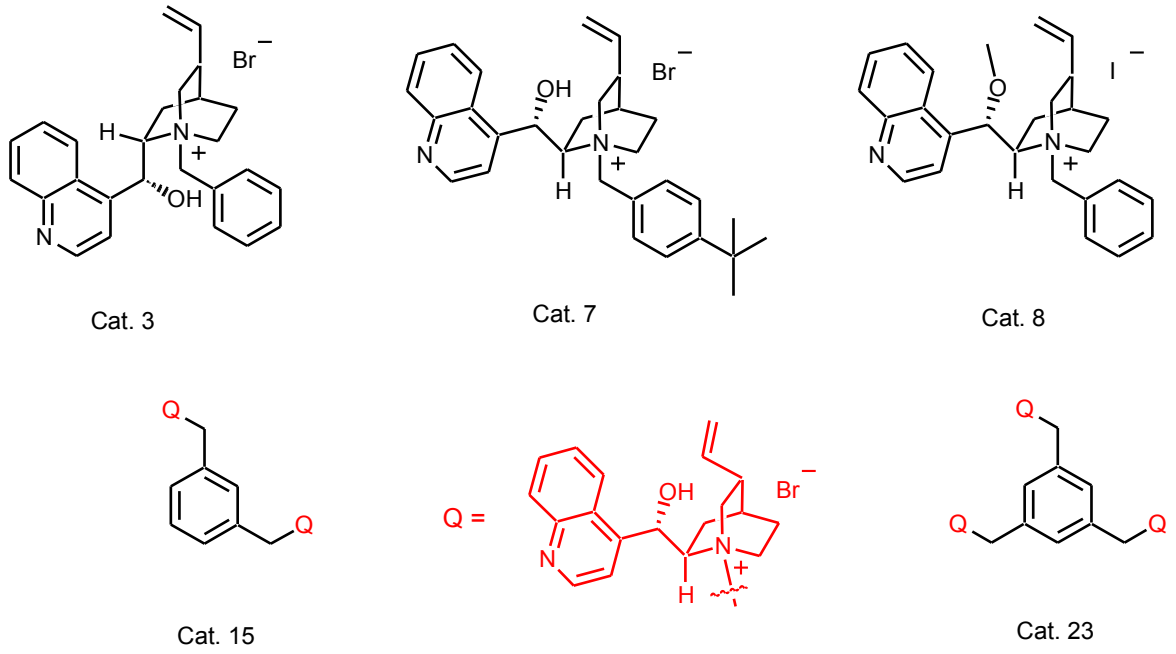



*Figure 2-17*



© 2014 Tous droits réservés.

Les premiers essais d'optimisation de cette réaction ont été effectués sur le modèle **97a** incorporant une chaine acétate de butyle (essais 1 à 6). Nous avons constaté tout d'abord que la réaction de cyclisation était plus rapide que dans le cas des composés **60a-g** comportant une chaine acétamide (3 h au lieu de 24 h).

Ensuite, nous avons testé différents organocatalyseurs en travaillant à une température de 20 °C et en utilisant systématiquement le carbonate de césium comme base et le toluène comme solvant. Nous avons constaté dans tous les cas de figure un très bon rendement de conversion mais des excès énantiomériques particulièrement faibles. Le meilleur résultat ayant été obtenu avec le catalyseur trimérique (**cat. 23**) (essai 1). Nous avons également remarqué qu'une diminution de la température (T = -10 °C) n'avait pas d'influence sur la sélectivité de la réaction (essai 3).

Enfin, la variation de la nature de la fonction ester (essais 8 et 9) ne s'est pas accompagnée d'une amélioration de la stéréosélectivité, les excès énantiomériques obtenus étant de 8 et 9%.

## VII) Conclusion et développements

Un examen critique de la méthodologie développée permet de mettre en évidence un certain nombre d'avantages et d'inconvénients :

- Dans ce chapitre, nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse d'isoindolinones énantioenrichies, incorporant en position 3 une chaîne de type acétamide ou acétate, basée sur une réaction d'aza-Michael intramoléculaire énantiosélective organocatalysée par des sels de cinchoninium sous forme oligomérique.

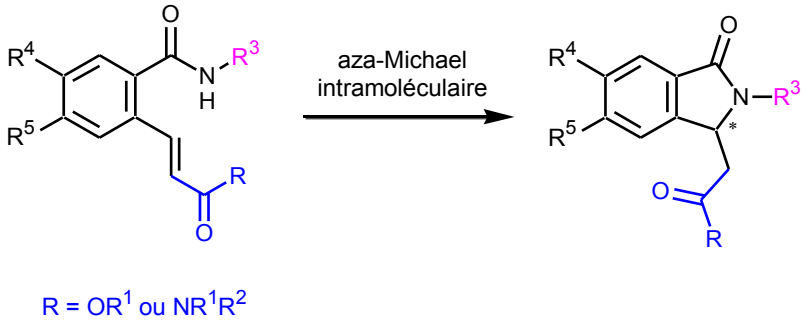



*Schéma 2-56*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- Pour mieux comprendre le mode d'action des sels de cinchoninums, nous pouvons évoquer un modèle décrit par l'équipe de Park[59,62] proposé pour rendre compte de l'énantiosélectivité observée dans le cadre d'une réaction d'alkylation (*Figure 2-18*).

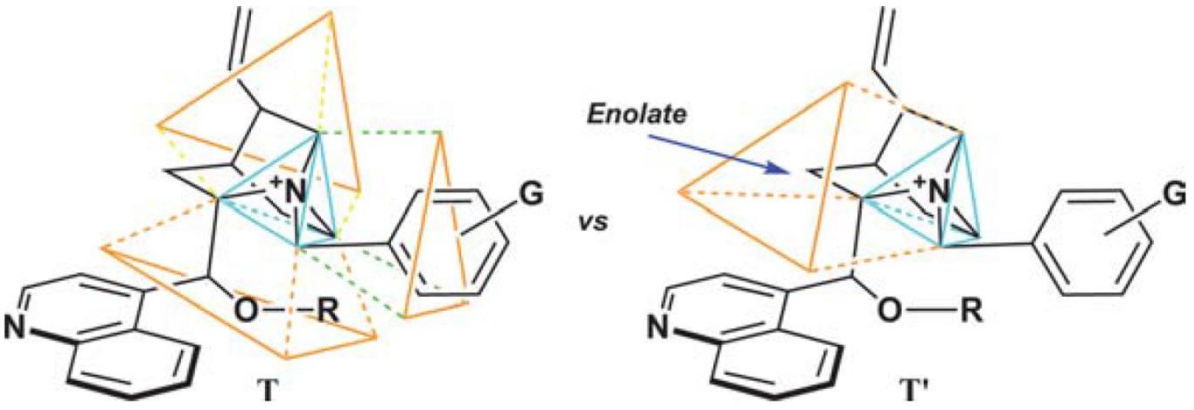



*Figure 2-18*

Sur cette représentation, nous pouvons noter le fait que les quatre atomes de carbone adjacents à l'atome d'azote ponté forment un tétraèdre. Les catalyseurs à transfert de phase dérivant des sels de cinchoninium se structurent généralement autour de cette forme tétraédrique. Ainsi, lors de l'approche d'une espèce anionique vers l'azote cationique, trois faces du tétraèdre **T** bloquent cette union tandis que la dernière face libre (visible sur le tétraèdre **T'**) autorise le rapprochement entre les deux entités chimiques et induit par conséquent l'asymétrie. Ainsi, nous pouvons raisonnablement penser que ce modèle s'applique également dans notre cas. Néanmoins, des études de modélisation moléculaire seront nécessaires pour déterminer avec exactitude le positionnement du substrat par rapport au catalyseur lors d'une réaction d'aza-Michael intramoléculaire et justifier l'efficacité des catalyseurs oligomériques.

- Dans le cas des modèles porteurs sur l'azote lactamique d'un groupement $R^3$ = Ph, les excès énantiomériques obtenus sont satisfaisants. Nous avons vérifié à travers les différentes isoindolinones synthétisées que le contrôle du centre stéréogénique créé lors de la réaction d'annélation n'était pas tributaire de la nature des substituants $R^4$ et $R^5$ présents sur l'unité aromatique ni des substituants $R^1$ et $R^2$ connecté sur l'azote de la chaine acétamide tertiaire, les excès variant entre 61 et 86%.

- La principale limite de cette voie de synthèse est qu'elle reste cantonnée à l'élaboration de modèles *N*-arylés, l'insertion de substituants autres qu'un groupement phényle provoquant une chute importante de l'excès énantiomérique (ee compris selon les modèles entre 4 et 48%). Les benzamides intégrant un accepteur de Michael de type acrylate ont également donné des résultats décevants, les excès énantiomériques mesurés n'ayant pas dépassé les 10%.

[62] (a) Corey, E.J., Xu, F., Noe, M.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12414-12415. (b) Corey, E.J., Bo, Y., Busch-Petersen, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 13000-13001

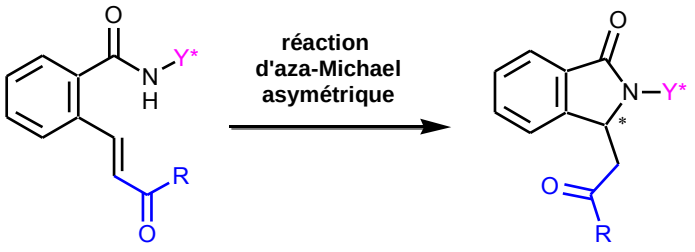


© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- A ces différentes limites s'ajoute le fait que nous n'avons pas réussi à déterminer la configuration absolue du carbone asymétrique en position 3 du noyau isoindolinone généré lors de la réaction d'aza-Michael.

- Pour contourner ces différentes limitations, tout en restant fidèle à notre stratégie de synthèse, nous avons envisagé d'incorporer un auxiliaire chiral dans nos modèles. Les effets combinés de cet auxiliaire et d'un organocatalyseur devrait notamment permettre un meilleur contrôle de la stéréosélectivité de la réaction d'aza-Michael et d'étendre notre stratégie à la synthèse d'autres modèles. (*Schéma 2-57*)




R = $OR^1$ ou $NR^1R^2$

Y* = Auxiliaire chiral

*Schéma 2-57*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## Références bibliographiques relatives au chapitre 2

1. Suau, R., Posadas, N., Silva, V., Valpuesta, M., *Phytochemistry*, **1998**, *49*, 2545-2549
2. (a) Valencia, E., Freyer, A.J., Shamma, M., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 599-602. (b) Fajardo, V., Elango, V., Cassels, B.K., Shamma, M., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 39-42
3. Belliotti, T.R., Brink, W.A., Kesten, S.R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **1998**, *8*, 1499-1502
4. Honma, T., Hayashi, K., Aoyama, T., Hashimoto, N., Machida, T., Fukasawa, K., Iwama, T., Ikeura, C., Ikuta, M., Suzuki-Takahashi, I., Iwasawa, Y., Hayama, T., Nishimura, S., Morishima, H., *J. Med. Chem.,* **2001**, *44*, 4615-4627
5. Oppolzer, W., Wills, M., Kelly, M.J., Signer, M., Blagg, J., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5015-5018
6. Groaning, M., Meyers, A.I., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9843-9873
7. (a) Chakraborty, T.K., Reddy, G.V., Hussain, K.A., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7597-7600. (b) Spero, D.M., Kapadia, S.R., *J. Org. Chem.,* **1997**, *62*, 5537-5541. (c) Pridgen, L.N., Mokhallalati, M.K., Wu, M.J., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1237-1241. (d) Chen, L., Trilles, R.V., Tilley, J.W., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8715-8718. (e) Chakraborty, T.K., Hussain, K.A., Reddy, G.V., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9179-9190. (f) Delorme, D., Berthelette, C., Lavoie, R., Roberts, E., *Tetrahedron : Asymmetry,* **1998**, *9*, 3963-3966. (g) Blanchet, J., Bonin, M., Micouin, L., Husson, H.P., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6423-6426. (h) Chang, Z.Y., Coates, R.M., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3475-3483. (i) Mehmandoust, M., Marazano, C., Das, B.C., *Chem. Commun.,* **1989**, 1185-1187. (j) Agami, C., Couty, F., Evano, G., *Tetrahedron Lett.,* **1999**, *40*, 3709-3712
8. (a) Fains, O., Vernon, J.M., *Tetrahedron Lett.,* **1997**, *38*, 8265-8266. (b) Nyzam, V., Belaud, C., Zammatio, F., Villieras, J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1835-1843
9. Allin, S.M., Northfield, C.J., Page, M.I., Slawin, A.M.Z., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 143-146
10. Chen, M.D., Zhou, X., He, M.Z., Ruan, Y.P., Huang, P.Q., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1651-1657
11. Deniau, E., Enders, D., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2003**, *14*, 2253-2258
12. Deniau, E., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2008**, *19*, 2735-2740



© 2014 Tous droits réservés. 

13. (a) Okamoto, K.I., Umeo, N., Okamyo, S., Tanaka, K., Kita, H., *Chem. Lett.*, **1993**, *22*, 221-224. (b) Allin, S.M., Northfield, C.J., Page, M.I., Slawin, A.M.Z., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 141-142
14. Deniau, E., Enders, D., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 875-881
15. Pérard-Viret, J., Prangé, T., Tomas, A., Royer, J., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5103-5108
16. Comins, D.L., Schilling, S., Zhang, Y., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 95-98
17. (a) Campbell, J.B., Dedinas, R.F., Trumbower-Walsh, S.A., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6205-6211. (b) Enders, D., Braig, V., Raabe, G., *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 1528-1535
18. Grigg, R., Dorrity, M.J.R., Malone, J.F., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3075-3076
19. Bourzat, J.D., Capet, M., Cotrel, C., Labaudiniere, R., Pitchen, P., Roussel, G., U.S. Patent 4,960,779, **1990**
20. Gailunas, A., Hom, R., John, V., Maillard, M., Chrusciel, R.A., Fisher, J., Jacobs, J., Freskos, J.N., Brown, D.L., Fobian, Y.M., PCT Int. Appl., WO 2003006423, 2003, *Chem. Abstr.*, **2003**, 58051
21. Zhu, C., Falck, J.R., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9192-9199
22. Zhu, C., Falck, J.R., *Org. Lett.,* **2011**, *13*, 1214-1217
23. Zhou, B., Hou, W., Yang, Y., Li, Y., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 4701-4706
24. Petronzi, C., Collarile, S., Croce, G., Filosa, R., De Caprariis, P., Peduto, A., Palombi, L., Intintoli, V., Di Mola, A., Massa, A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 5357-5365
25. Kanamitsu, N., Osaki, T., Itsuji, Y., Yoshimura, M., Tsujimoto, H., Soga, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, *55*, 1682-1688
26. Gai, X., Grigg, R., Khamnaen, T., Rajviroongit, S., Sridharan, V., Zhang, L., Collard, S., Keep, A., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7441-7443
27. Nageshwar Rao, I., Prabhakaran, E.N., Das, S.K., Iqbal, J., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4079-4082
28. Nishimura, M., Sugawara, N., Nigorikawa, Y., Inomiya, N., Ueda, K., Ishii, A., Kanemitsu, N., Jpn Pat. JP 2010241770, 2010, *Chem. Abstr.*, **2010**, *153*, 580344
29. Rulev, A.Y., *Russ. Chem. Rev.*, **2011**, *80*, 197-218
30. (a) Vicario, J.L., Badìa, D., Carrillo, L., Etxebarria, J., Reyes, E., Ruiz, N., *Org. Prep. Proc. Int.*, **2005**, *37*, 513-538. (b) Fustero, S., Monteagudo, S., Sanchez-Rosello, M., Flores, S., Barrio, P., del Pozo, C., *Chem. Eur. J.,* **2010**, *16*, 9835-9845
31. Medina, F., Duhal, N., Michon, C., Agbossou-Niedercorn, F., *C.R. Chimie*, **2013**, *16*, 311-317
32. (a) Ranu, B.C., Banerjee, S., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 141-143. (b) Bandyopadhyay, D., Mukherjee, S., Turrubiartes, L.C., Banik, B.K., *Ultrason. Sonochem.*, **2012**, *19*, 969-973



© 2014 Tous droits réservés.

33. Krishna, P.R., Sreeshailam, A., Srinivas, R., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9657-9672
34. (a) Lykke, L., Monge, D., Nielsen, M., Jorgensen, K.A., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13330-13334. (b) Enders, D., Wang, C., Liebich, J., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11058-11076
35. Davies, S.G., Smith, A.D., Price, P.D., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2833-2891
36. (a) Wang, J., Li, P., Choy, P.Y., Chan, A.S.C., Kwong, F.Y., *ChemCatChem*, **2012**, *4*, 917-925. (b) Amara, Z., Caron, J., Joseph, D., *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, *30*, 1211-1225
37. MacMillan, D.W.C., *Nature*, **2008**, *455*, 304-308
38. Anastas, P., Eghbali, N., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 301-312
39. (a) Lv, J., Wu, H., Wang, Y., *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2073-2083. (b) Guo, H.M., Yuan, T.F., Niu, H.Y., Liu, J.Y., Mao, R.Z., Li, D.Y., Qu, G.R., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 4095-4098. (c) Uria, U., Reyes, E., Vicario, J.L., Badia, D., Carrillo, L., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 336-339. (d) Chen, Y.K., Yoshida, M., MacMillan, D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9328-9329
40. (a) Wang, L., Shirakawa, S., Maruoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5327-5330. (b) Nelson, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 1583-1585
41. (a) Schenker, S., Zamfir, A., Freund, M., Tsogoeva, S.B., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2209-2222. (b) Nielsen, M., Worgull, D., Zweifel, T., Gschwend, B., Bertelsen, S., Jorgensen, K.A., *Chem. Comm.*, **2011**, *47*, 632-649
42. Sánchez-Roselló, M., Aceña, J.L., Simón-Fuentes, A., del Pozo, C., *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, DOI: 10.1039/c4cs00156g
43. Takasu, K., Maiti, S., Ihara, M., *Heterocyles,* **2003**, *59*, 51-55
44. (a) Fustero, S., Jimenez, D., Moscardo, J., Catalán, S., Del Pozo, C., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5283-5286. (b) Fustero, S., Moscardo, J., Jimenez, D., Perez-Carrion, M.D., Sanchez-Rosello, M., Del Pozo, C., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9868-9872
45. Carlson, E.C., Rathbone, L.K., Yang, H., Collett, N.D., Carter, R.G., *J. Org. Chem.,* **2008**, *73*, 5155-5158
46. Ying, Y., Kim, H., Hong, J., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 796-799
47. Liu, J.D., Chen, Y.C., Zhang, G.B., Li, Z.Q., Chen, P., Du, J.Y., Tu, Y.Q., Fan, C.A., *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 2721-2730
48. Fustero, S., Del Pozo, C., Mulet, C., Lazaro, R., Sanchez-Rosello, M., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 14267-14272
49. Cai, Q., Zheng, C., You, S.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 8666-8669
50. Feng, Z., Xu, Q.L., Dai, L.X., You, S.L., *Heterocycles,* **2010**, *80*, 765-771
51. Gu, Q., You, S.L., *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 1519-1522



© 2014 Tous droits réservés. 

52. (a) Shirakawa, S., Maruoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 4312-4348. (b) Jew, S.S., Park, H.G., *Chem. Commun.*, **2009**, 7090-7103. (c) Hashimoto, T., Maruoka, K., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5656-5682
53. (a) Mahé, O., Dez, I., Levacher, V., Brière, J.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 7072-7075. (b) Mahé, O., Dez, I., Levacher, V., Brière, J.F., *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 3946-3954
54. (a) Bandini, M., Eichholzer, A., Tragni, M., Umani-Ronchi, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3238-3241. (b) Bandini, M., Bottoni, A., Eichholzer, A., Miscione, G.P., Stenta, M., *Chem. Eur. J.,* **2010**, *16*, 12462-12473
55. Sibi, M.P., Soeta, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4522-4523
56. Ku, J.M., Yoo, M.S., Park, H.G., Jew, S.S., Jeong, B.S., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8099-8103
57. Johnson, K.M., Rattley, M.S., Sladojevich, F., Barber, D.M., Nuñez, M.G., Goldys, A.M., Dixon, D.J., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2492-2495
58. (a) Jew, S.S., Jeong, B.S., Yoo, M.S., Huh, H., Park, H.G., *Chem. Commun.*, **2001**, 1244-1245. (b) Park, H.G., Jeong, B.S., Yoo, M.S., Park, M.K., Huh, H., Jew, S.S., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4645-4648. (c) Park, H.G., Jeong, B.S., Yoo, M.S., Lee, J.H., Park, M.K., Lee, Y.J., Kim, M.J., Jew, S.S., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2002**, *41*, 3036-3038. (d) Jew, S.S., Yoo, M.S., Jeong, B.S., Park, I.Y., Park H.G., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4245-4248. (e) Kim, S., Lee, J., Lee, T., Park, H.G., Kim, D., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2703-2706
59. Lee, J.H., Yoo, M.S., Jung, J.H., Jew, S.S., Park, H.G., Jeong, B.S., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7906-7915
60. (a) Huang, S., Petersen, T.B., Lipshutz, B.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14021-14023. (b) Reddy, J.M., Kumar, K.V., Raju, V., Bhaskar, B.V., Himabindu, V., Bhattacharya, A., Sundaram, V., Banerjee, R., Reddy, G.M., Bandichhor, R., *Synth. Commun.*, **2008**, *38*, 2138-2149
61. Rauf, W., Brown, J.M., *Synlett*, **2009**, 3103-3106
62. (a) Corey, E.J., Xu, F., Noe, M.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12414-12415. (b) Corey, E.J., Bo, Y., Busch-Petersen, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 13000-13001



© 2014 Tous droits réservés.

# CHAPITRE III :

## Synthèse diastéréosélective d'isoindolinones substituées en position 3 par utilisation combinée d'organocatalyseurs et d'auxiliaires chiraux – Application à la synthèse de la (*S*)-pazinaclone



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

Dans le chapitre précédent, nous avons constaté que l'efficacité du système catalytique mis au point pour la réaction d'aza-Michael intramoléculaire dépendait fortement de la nature du substrat de départ. Nous avons notamment pu observer une chute brutale de l'énantiosélectivité dans les cas où le substituant connecté à l'atome d'azote du benzamide n'était par un groupement phényle et surtout avec les accepteurs de Michael de type acrylate. Il faut également noter que très peu d'isoindolinones chirales substituées en position 3 par une chaîne acétamide ont été décrites dans la littérature et qu'il ne nous a pas été possible de déterminer la configuration absolue du carbone asymétrique créé par comparaison du pouvoir rotatoire spécifique d'un de nos modèles avec celui d'un composé de référence.

Pour contourner ces difficultés tout en restant fidèle à notre méthodologie de synthèse, nous avons envisagé d'introduire un auxiliaire chiral dans nos modèles et de combiner son effet à celui d'un organocatalyseur. Cette association originale, peu étudiée, devrait permettre un meilleur contrôle de la stéréosélectivité de la réaction et de bénéficier des avantages déjà évoqués liés à l'utilisation d'un auxiliaire chiral. Comme le montre le schéma de rétrosynthèse suivant (*Schéma 3-1*), l'auxiliaire chiral (Y*) sera introduit sur l'atome d'azote lactamique lors de la réaction d'amidation à partir des acides **3-III**. La stratégie de synthèse pour accéder aux acides **3-III** reste en tout point identique à celle développée dans le chapitre 2 de ce mémoire à savoir un enchainement réaction de Heck à partir des esters bromés **3-V** suivie d'une étape de déprotection des esters **3-IV**. Une réaction d'aza-Michael intramoléculaire effectuée à partir des benzamides **3-II** devrait permettre d'accéder aux isoindolinones **3-I**.

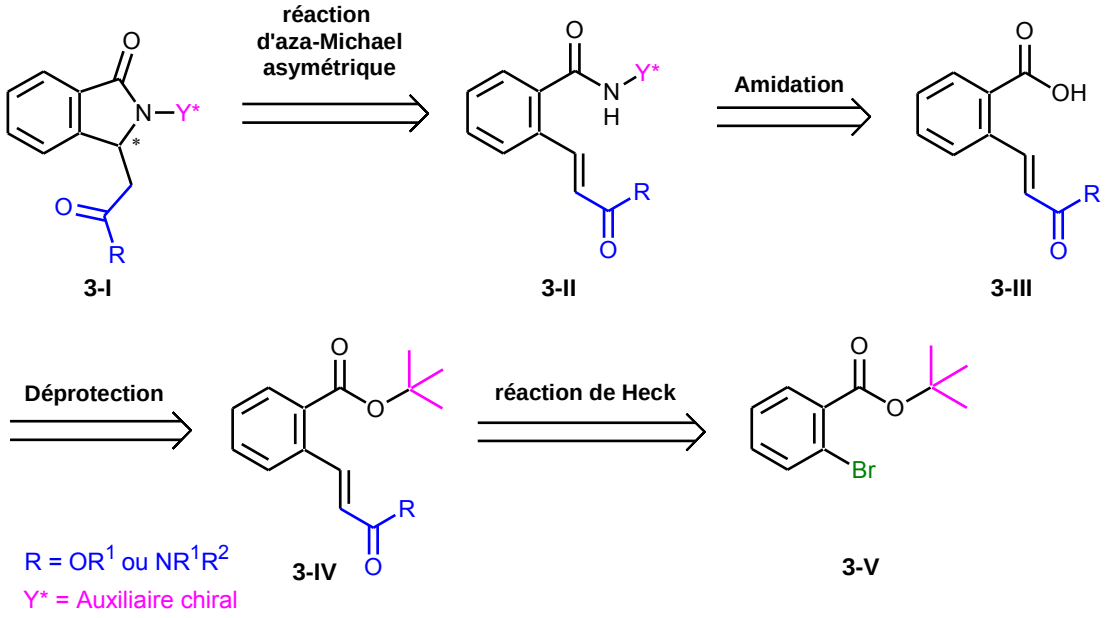



*Schéma 3-1*



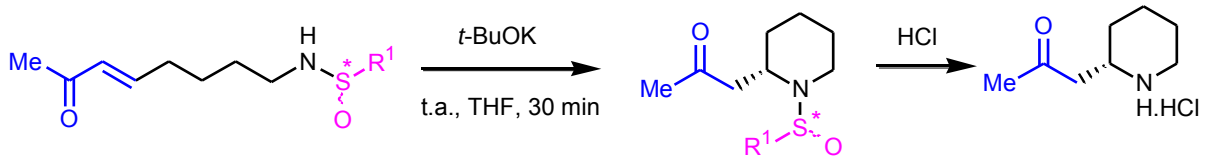
© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

Un examen de la littérature montre que d'autres auteurs ont fait appel avec succès aux auxiliaires chiraux pour effectuer des réactions d'aza-Michael intramoléculaires stéréosélectives. Nous allons donc dans un premier temps, faire un rappel sur l'état de l'art en ce qui concerne ce type de réactions.

## I) Rappels bibliographiques sur la réaction d'aza-Michael intramoléculaire s'appuyant sur l'utilisation d'un auxiliaire chiral

Au sein du chapitre 2, nous avons fait le point sur les réactions d'aza-Michael intramoléculaires asymétriques organocatalysées. Le contrôle de l'asymétrie peut également être obtenu via un transfert de chiralité effectué à l'aide d'un auxiliaire chiral comme en témoignent les travaux de l'équipe de Fustero[1] qui a réalisé la cyclisation de *N*-sulfinyl amines chirales pour accéder à diverses pipéridinones énantioenrichies fonctionnalisées en position 2 après clivage de la copule effectué par hydrolyse acide. (*Schéma 3-2*)




*Rdt = 78%*
*ed = 76%*

*Schéma 3-2*

Les résultats encourageants obtenus par cette équipe nous ont donc incités à tester ce type d'approche pour accéder à un vaste panel d'isoindolinones chirales fonctionnalisées en position 3 par des chaînes esters ou amides en introduisant un auxiliaire chiral dans nos benzamides de départ.

## II) Voie de synthèse diastéréosélective d'isoindolinones contenant une chaine acétate

Les auxiliaires chiraux de prédilection au laboratoire et qui ont été utilisés lors de cette étude sont de type SMP ((*S*)-méthylprolinol) et α-méthylbenzyle. Ce sont des agents temporaires d'activation à haut degré d'induction asymétrique, facile à connecter et à éliminer.

[1] Fustero, S., Monteagudo, S., Sánchez-Roselló, M., Flores, S., Barrio, P., Del Pozo, C., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9835-9845

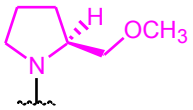


© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## 1) Utilisation d'un auxiliaire chiral (SMP)

Dans un premier temps, nous avons porté notre choix sur le groupe SMP déjà employé dans le premier chapitre 1 et qui a largement fait ces preuves en tant qu'auxiliaire chiral de choix pour la synthèse d'isoindolinones[2] (*Figure 3-1*).




(*S*)-méthylprolinol

*Figure 3-1*

La validité de notre approche reposait en partie sur notre capacité à élaborer une voie de synthèse efficace de l'hydrazide **101** dans des conditions suffisamment douces pour ne pas provoquer sa cyclisation spontanée. Pour y parvenir nous nous sommes appuyés sur la séquence réactionnelle décrite dans le chapitre 2 (p. 138) utilisée pour la synthèse des benzamides **97a-c** fonctionnalisés par des accepteurs de Michael de type acrylates (*Schéma 3-3*)

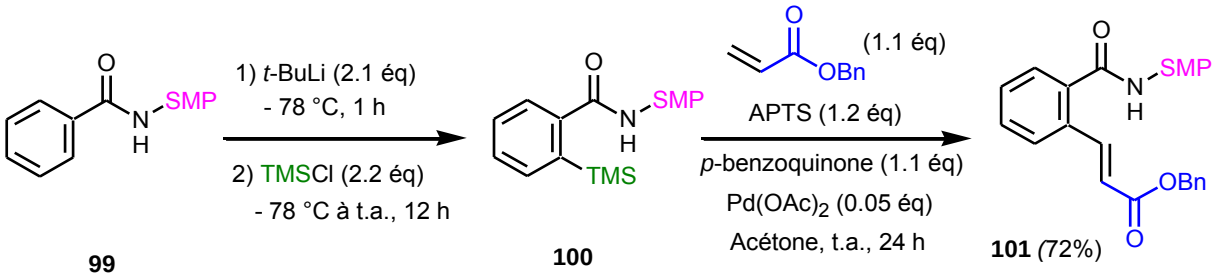



*Schéma 3-3*

Une fois le benzamide **101** en main, nous avons immédiatement tenté de le cycliser en reprenant les conditions réactionnelles établies dans le chapitre précédent à savoir l'utilisation de carbonate de césium dans le toluène à température ambiante. Dans ces conditions, l'isoindolinone **102** a été isolée après un temps de réaction de 3 heures avec un rendement correct. (*Schéma 3-4 – Tableau 3-1 – essai 1*)

[2] (a) Deniau, E., Enders, D., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2003**, *14*, 2253-2258. (b) Deniau, E., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2008**, *19*, 2735-2740. (c) Deniau, E., Enders, D., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 875-881. (d) Enders, D., Braig, V., Raabe, G., *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 1528-1535. (e) Grigg, R., Dorrity, M.J.R., Malone, J.F., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3075-3076



© 2014 Tous droits réservés.

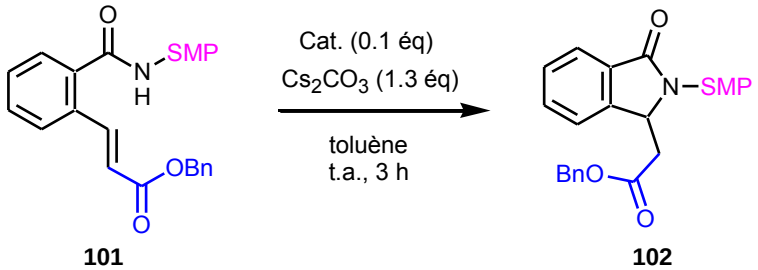



*Schéma 3-4*

| Essai | Catalyseur | Rdt (%) | ed (%) |
|---|---|---|---|
| 1 | - | 74 | 33 |
| 2 | 1 | 81 | 31 |
| 3 | 7 | 71 | 29 |
| 4 | 8 | 73 | 34 |
| 5 | 23 | 69 | 31 |

*Tableau 3-1*

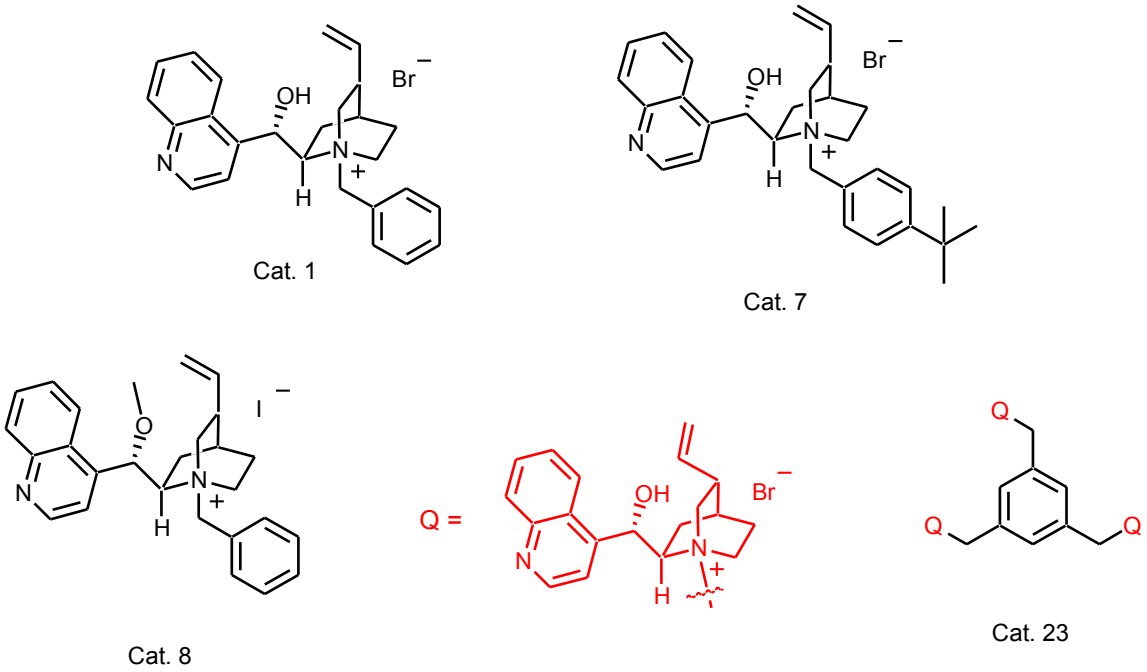



*Figure 3-2*

Le tableau 3-1 montre que la présence d'une copule chirale de type SMP sur l'atome d'azote a permis d'obtenir l'isoindolinone **102** avec un excès diastéréomérique relativement modeste de 33% (les excès diastéréomériques ont été mesurés par analyse du brut réactionnel par spectroscopie RMN du proton). Cependant, si l'on compare ce résultat avec celui obtenu dans le chapitre 2 (p.139) avec l'utilisation d'un organocatalyseur à base de sel de cinchoninium (cat. 23), on observe une augmentation sensible de la stéréosélectivité qui passe de 9 à 33%.



© 2014 Tous droits réservés.

Devant ce résultat encourageant, nous avons essayé de rajouter dans le milieu un organocatalyseur à base de sel de cinchoninium (10 mol% des catalyseurs 1, 7, 8 et 23) afin d'étudier l'effet cumulé de l'auxiliaire chiral et de l'organocatalyseur sur la stéréosélectivité de la réaction (essais 2 à 5). Malheureusement, quel que soit l'organocatalyseur utilisé, nous n'avons observé aucune augmentation de l'excès diastéréomérique.

## 2) Utilisation de l'auxiliaire chiral de type α-méthylbenzyle

Devant ces résultats relativement décevants probablement dus à un manque d'interaction entre l'auxiliaire chiral et l'organocatalyseur, nous avons décidé de le remplacer par un groupement α-méthylbenzyle (*Figure 3-3*).

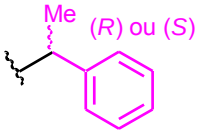



*Figure 3-3*

Ici encore la première étape a consisté à synthétiser les benzamides **106-107** à partir de la méthode de Rauf et Brown décrite au chapitre 2. Ils ont été obtenus en 2 étapes avec un rendement global respectivement de 48 et 53% (*Schéma 3-5*).

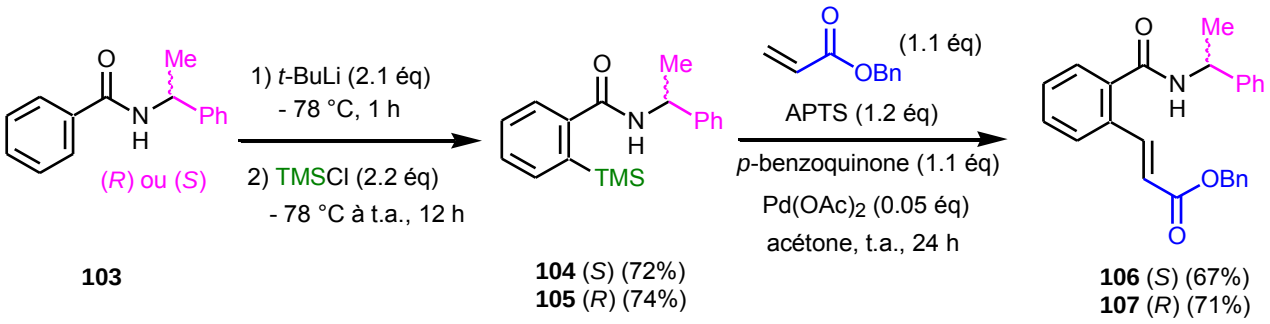



*Schéma 3-5*

La cyclisation de ces benzamides **106-107** a été réalisée toujours dans les mêmes conditions en présence de carbonate de césium comme base dans le toluène à température ambiante pendant 3 heures pour donner les isoindolinones **108-109** (*Schéma 3-6 – Tableau 3-2*).



© 2014 Tous droits réservés.

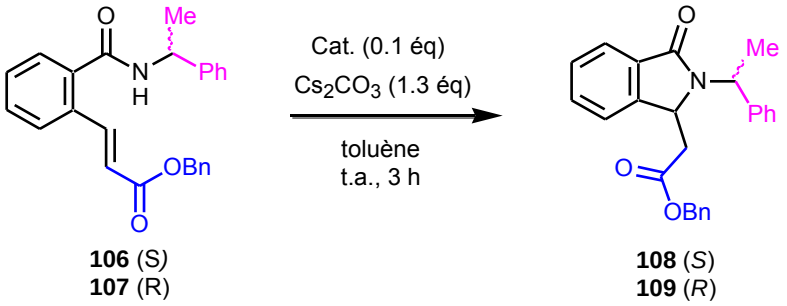



*Schéma 3-6*

| Essai | Configuration | Catalyseur | Rdt (%) | ed (%) |
|---|---|---|---|---|
| **1** | **(*S*)** | **-** | **73** | **28** |
| **2** | **(*R*)** | **-** | **68** | **26** |
| **3** | **(*S*)** | **1** | **70** | **31** |
| **4** | **(*R*)** | **1** | **73** | **30** |
| **5** | **(*S*)** | **23** | **69** | **27** |
| **6** | **(*R*)** | **23** | **71** | **28** |

*Tableau 3-2*

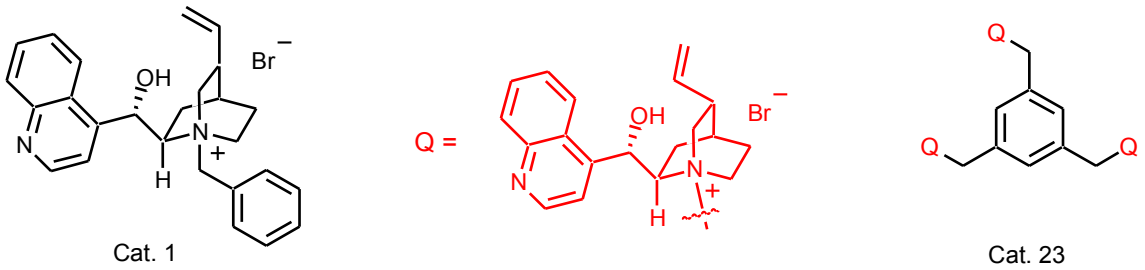



*Figure 3-4*

A la lecture du tableau 3-2, on constate ici aussi une légère augmentation de la stéréosélectivité en présence de l'auxiliaire chiral par rapport aux résultats du chapitre 2 puisque l'on passe d'un excès de 9% à une valeur approchant 30% quel que soit la configuration de la copule utilisée (essais 1 et 2). Par contre, nous avons également constaté que l'ajout de sels de cinchoninium monomériques (essais 3 et 4) ou oligomériques (essais 5 et 6) était sans effet sur la diastéréosélectivité de la réaction d'aza-Michael.

Nous pouvons donc en conclure que la présence d'une copule chirale de type SMP ou α-méthylbenzyle induit une légère augmentation de la stéréosélectivité pour les substrats contenant une chaine acétate. Néanmoins, cette amélioration reste assez faible et l'ajout d'organocatalyseurs de type sels de cinchoninium s'est révélé sans effet sur la stéréosélectivité de la réaction d'aza-Michael.



© 2014 Tous droits réservés.

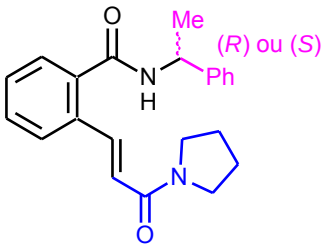
doc.univ-lille1.fr

## III) Voie de synthèse diastéréosélective d'isoindolinones contenant une chaine acrylamide

Comme nous venons de le voir, l'introduction d'un auxiliaire chiral dans les benzamides comportant un accepteur de Michael de type acrylate s'est accompagnée d'une amélioration sensible de la stéréosélectivité de la réaction par rapport à l'utilisation d'un organocatalyseur seul. Nous avons ensuite changé la nature de l'accepteur de Michael en remplaçant les acrylates par des acrylamides moins réactifs et plus encombrés afin d'en évaluer l'effet sur le contrôle stérique de la réaction et de généraliser notre méthode à d'autres substrats d'intérêts.

### 1) Synthèse du benzamide précurseur

Dans un premier temps, nous avons réalisé la synthèse d'un précurseur « type » pour la réaction d'aza-Michael intramoléculaire intégrant un auxiliaire chiral de type α-méthylbenzyle sur l'atome d'azote du benzamide et une fonction amide tertiaire avec un motif pyrrolidine sur la partie accepteur de Michael. (*Figure 3-5*)




**110a-111a**

*Figure 3-5*

Pour obtenir ces composés **110a-111a**, nous avons employé la même méthodologie que pour la synthèse du benzamide **60a** au chapitre 2 (p.108-109). L'auxiliaire chiral a donc été introduit par le biais d'une réaction d'amidation entre l'acide carboxylique et l'α-méthylbenzylamine. Il est important de noter que dans le cadre de cette nouvelle approche, nous avons testé les deux configurations absolues de la copule chirale. (*Schéma 3-7*)



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

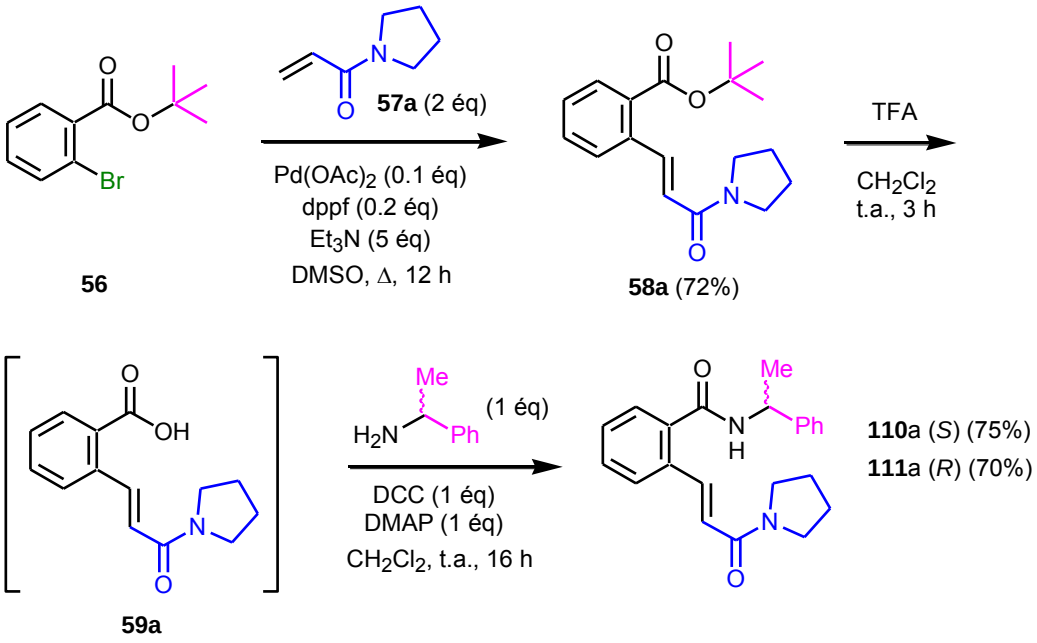
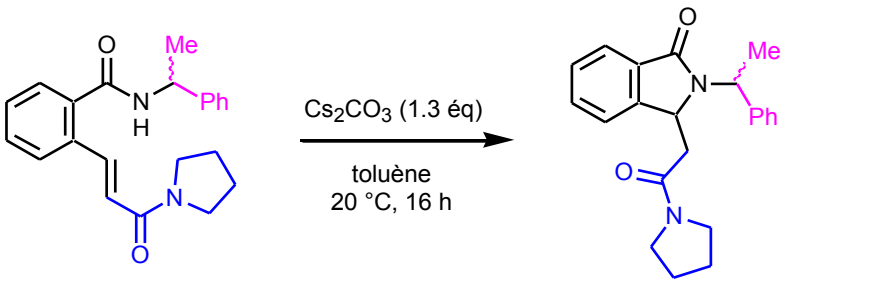



*Schéma 3-7*

## 2) Synthèse de l'isoindolinone par réaction d'aza-Michael intramoléculaire

Nous avons ensuite engagé les benzamides précurseurs **110a-111a** dans la réaction d'aza-Michael intramoléculaire en reprenant les conditions expérimentales précédemment utilisées dans le chapitre 2. (*Schéma 3-8*) Nous avons obtenus respectivement des excès diastéréomériques de 40% et de 38% à partir des copules de configuration *S* et *R*. La différence observée peut s'expliquer par le manque de précision de la méthode de mesure des excès diastéréomériques qui ont été évalués à partir des spectres RMN proton des bruts réactionnels.




**110**a (*S*)

**111a** (*R*)

**112***a* (*S*) Rdt = *78%* ed = *40%*

**113a** (*R*) Rdt = *74%* ed = *38%*

*Schéma 3-8*



© 2014 Tous droits réservés.

Les excès diastéréomériques mesurés étant relativement moyens, nous avons par la suite effectué cette réaction de cyclisation en ajoutant un catalyseur de transfert de phase de type sel de cinchoninium. Nous avons tout d'abord utilisé le catalyseur 1 (*Figure 3-6*) et nous avons alors observé à notre grande surprise un effet « match » entre l'espèce catalytique et l'auxiliaire chiral. Cet effet « match » se caractérise par une association mutuellement profitable entre deux entités chimiques chirales lors de la réaction d'aza-Michael permettant ainsi une augmentation de la stéréosélectivité par rapport à la réaction réalisée avec la présence de l'auxiliaire chiral seul.[3] Nous pouvons aussi remarquer que cet effet est plus important avec la copule de configuration *R* qu'avec la copule de configuration *S*. (*Schéma 3-9*)

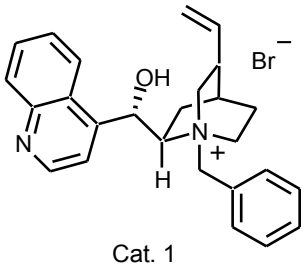
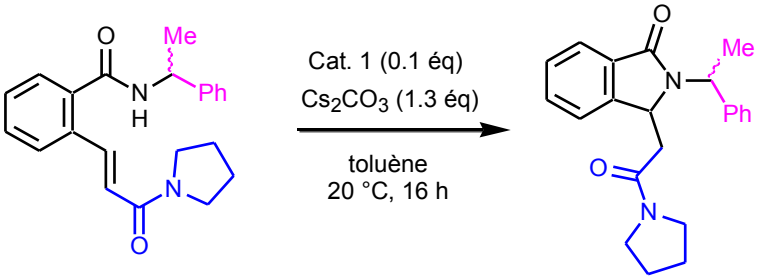



*Figure 3-6*




**110a** (*S*) **112a** (*S*) Rdt = *75%* ed = *54%*

**111a** (*R*) **113a** (*R*) Rdt = *76%* ed = *66%*

*Schéma 3-9*

A la vue de ces premiers résultats assez encourageants, nous avons cherché à optimiser les conditions réactionnelles en faisant varier les différents paramètres de la réaction d'aza-Michael (base, solvant, température, configuration absolue de l'auxiliaire chiral et structure de l'organocatalyseur).

[3] Eliel, E.L., Wilen, S.H., Mander, L.N., In *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience Publication, **1994**, 967-969



© 2014 Tous droits réservés.

### *a) Optimisation des conditions réactionnelles*

Pour la recherche des conditions réactionnelles optimales pour la réaction d'aza-Michael intramoléculaire nous avons utilisé l'α-méthylbenzyle de configuration *S* et nous avons fait varier la nature de la base, du solvant ainsi que la température du milieu réactionnel. (*Schéma 3-10 – Tableau 3-3*)

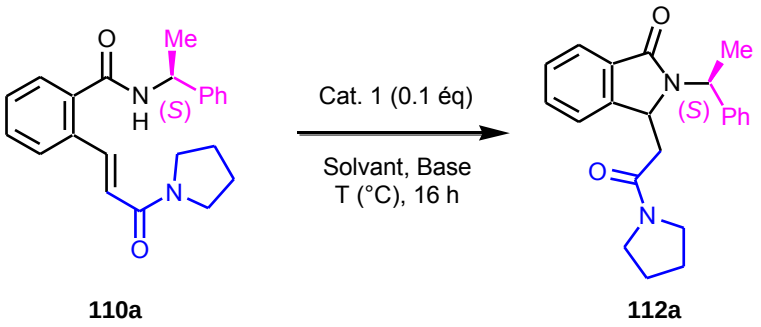



*Schéma 3-10*

L'examen du tableau permet de constater que le remplacement du carbonate de césium par de l'hydroxyde de baryum a entrainé une diminution de la stéréosélectivité d'un peu plus de 10% (entrée 2). Une baisse du même ordre de grandeur a été constatée lors de l'utilisation de THF ou de dichlorométhane à la place du toluène (entrées 3 et 4). Enfin, le fait de travailler à plus basse température a là aussi provoqué une légère baisse de la diastéréosélectivité (entrée 5).

| Essai | Base | Solvant | T (°C) | Rdt (%) | ed (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Cs_2CO_3$ | Toluène | 20 | 75 | 54 |
| 2 | $Ba(OH)_2$ | Toluène | 20 | 81 | 42 |
| 3 | $Cs_2CO_3$ | THF | 20 | 73 | 40 |
| 4 | $Cs_2CO_3$ | $CH_2Cl_2$ | 20 | 80 | 40 |
| 5 | $Cs_2CO_3$ | Toluène | - 10 | 75 | 46 |

*Tableau 3-3*

### *b) Optimisation de la structure du catalyseur*

Pour débuter cette étude, nous avons choisi le substrat modèle comportant l'auxiliaire chiral de configuration *S* et nous avons utilisé un catalyseur de type sel de cinchoninium pour lequel nous avons fait varier la nature du contre-ion ainsi que les différents substituants présents sur la fonction alcool et le groupement benzyle. (*Tableau 3-4 – Figure 3-7*)



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

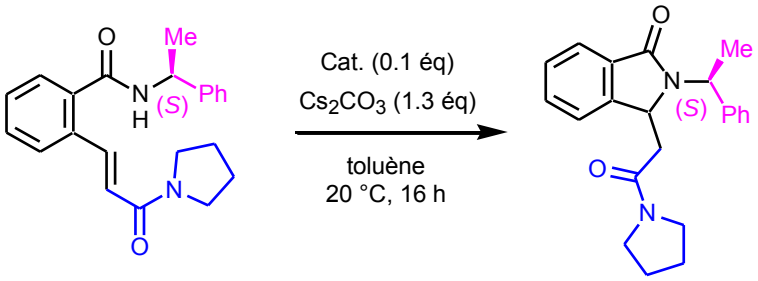



*Schéma 3-10*

| Essai | Cat | Rdt (%) | ed (%) |
|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 75 | 54 |
| 2 | 9 | 78 | 48 |
| 3 | 6 | 73 | 44 |
| 4 | 8 | 75 | 42 |
| 5 | 7 | 77 | 62 |
| 6 | 16 | 71 | 34 |
| 7 | 23 | 70 | 31 |

*Tableau 3-4*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

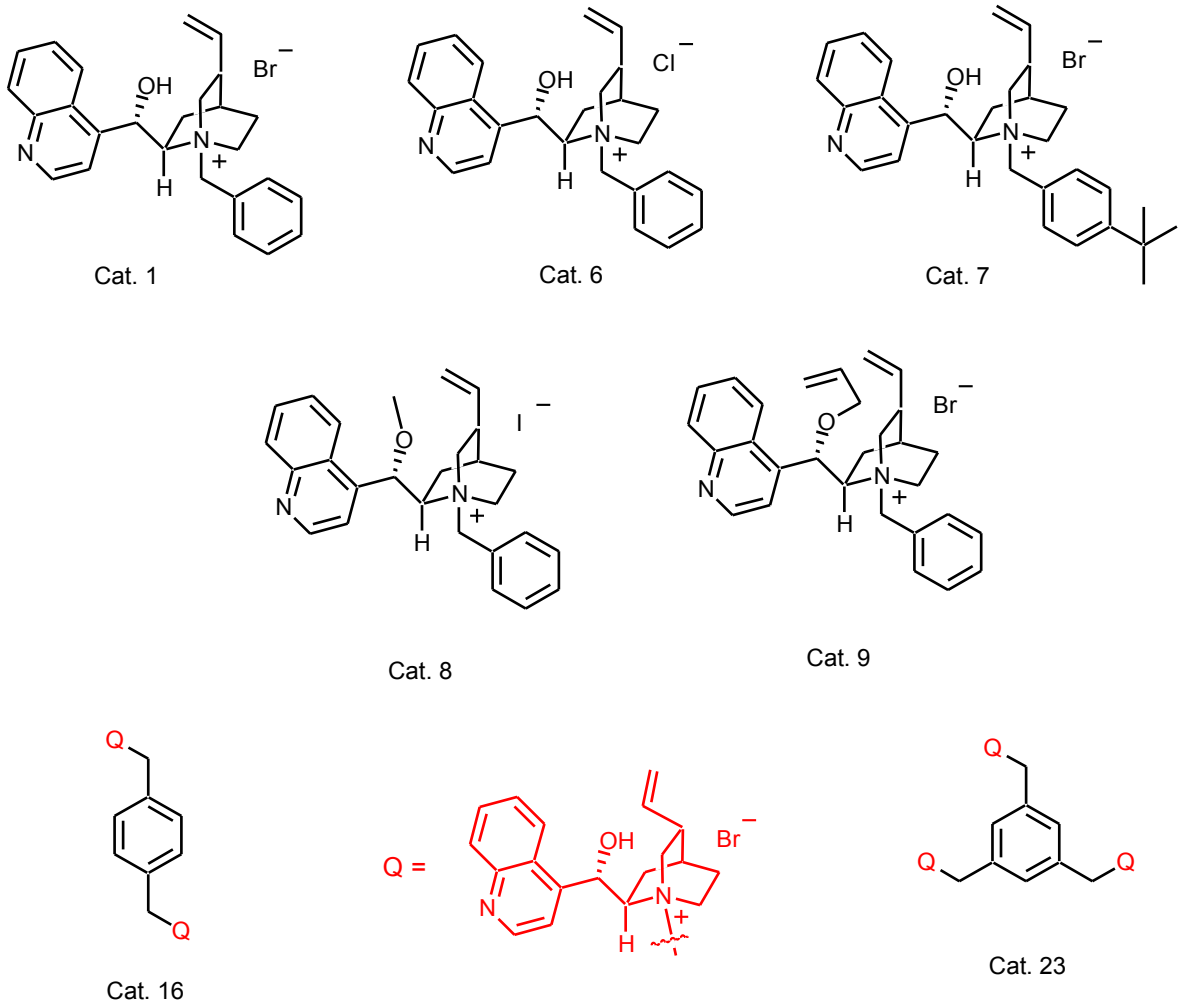



*Figure 3-7*

Nous remarquons, à la lecture de ce tableau, que la fonctionnalisation de la fonction hydroxyle du catalyseur n'a provoqué qu'une légère diminution de l'excès diastéréomérique (essai 2). Il en est de même pour l'effet du contre-ion puisque la substitution du brome par un chlore ou un iode a entrainé une très légère baisse de l'excès diastéréomérique (essais 3 et 4). Par contre, l'introduction sur l'unité benzylique de l'organocatalyseur d'un groupement *tert*-butyle situé en para (cat. 7) a provoqué, une augmentation intéressante de la diastéréosélectivité (essai 5). De plus et contrairement aux résultats décrits dans le chapitre 2, les catalyseurs oligomériques à base de sels de cinchoninium (dimère et trimère) ont provoqué une baisse conséquente de la stéréosélectivité de la réaction (essais 6 et 7), les excès diastéréomériques mesurés étant respectivement de 34 et de 31%.

Pour la suite de notre étude sur l'influence de la structure du catalyseur sur la stéréosélectivité de la réaction, nous avons poursuivi nos essais avec un modèle intégrant une copule de configuration *R*. En effet, nous avons vu précédemment que l'effet « match » était dépendant de la stéréochimie de l'auxiliaire chiral utilisé. (*Tableau 3-5 – Figure 3-8*)



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

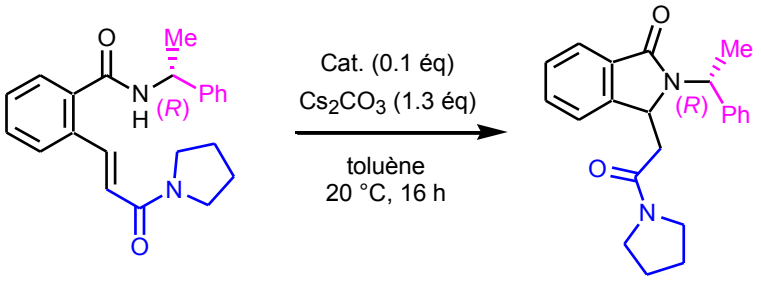



*Schéma 3-11*

| Essai | Cat | Rdt (%) | ed (%) |
|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 76 | 66 |
| 2 | 3 | 79 | 48 |
| 3 | 7 | 74 | 80* |
| 4 | 29 | 74 | 40 |
| 5 | 30 | 76 | 60 |
| 6 | 31 | 72 | 68 |
| 7 | 32 | 72 | 76 |
| 8 | 33 | 78 | 62 |
| 9 | 34 | 80 | 54 |
| 10 | 35 | 76 | 74 |

*100% après recristallisation

*Tableau 3-5*

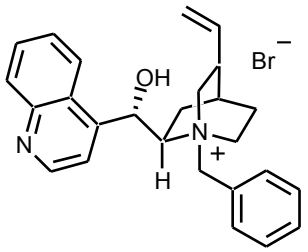
Nous avons de nouveau testé toute une série d'organocatalyseurs à base de sel de cinchoninium en faisant varier la nature du contre-ion et les substituants présents sur l'unité benzylique.

Nous remarquons tout d'abord que la nature du contre-ion ($Cl^-$ ou $Br^-$) n'a que très peu d'influence sur l'excès diastéréomérique. Par contre, la nature du substituant connecté sur l'unité benzylique joue un rôle important. C'est notamment le cas avec le catalyseur 29 (intégrant un atome de fluor en ortho) qui provoque une forte baisse de la diastéréosélectivité (ed égal à 40%). Le meilleur résultat a été obtenu avec le catalyseur 7 ce qui a permis d'atteindre un excès diastéréomérique de 80%. Parallèlement, nous avons testé un sel de cinchonidinium comme organocatalyseur (cat. 3) et nous avons observé dans ce cas une grosse chute de la diastéréosélectivité (ed de 48% - essai 2).

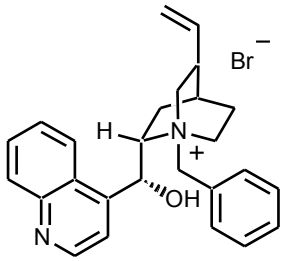
Le catalyseur 7 associé à la présence d'un auxiliaire chiral de type (*R*)-α-méthylbenzyle semble être le système le plus efficace en termes de stéréosélectivité pour la réaction d'aza-Michael.



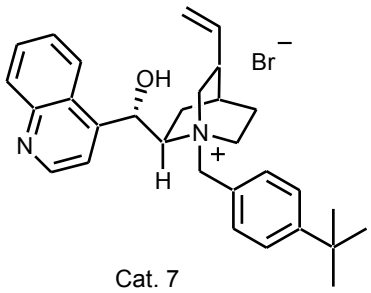
© 2014 Tous droits réservés.



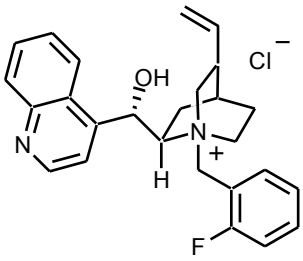

Cat. 1



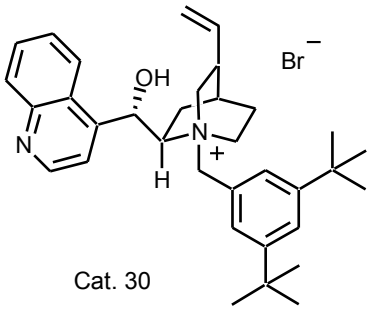

Cat. 3



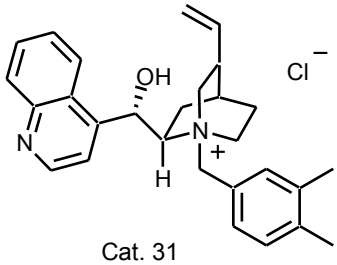

Cat. 7



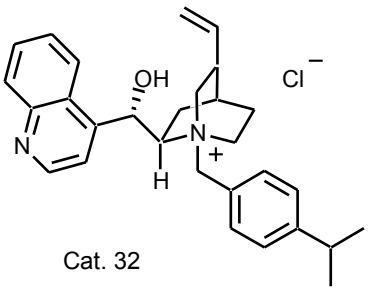

Cat. 29



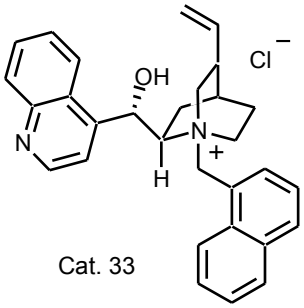

Cat. 30



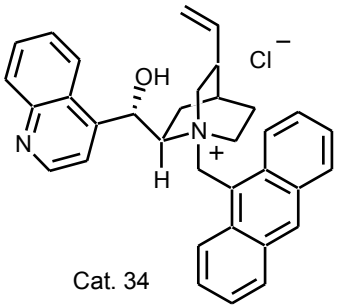

Cat. 31



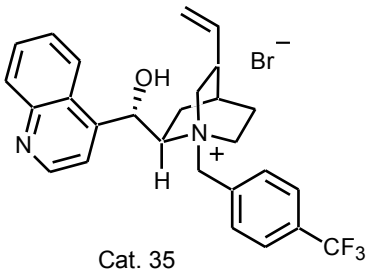

Cat. 32




Cat. 33




Cat. 34




Cat. 35

*Figure 3-8*

En ce qui concerne l'essai 3, une étape de recristallisation a permis d'isoler le diastéréomère majoritaire formé; les cristaux obtenus ont alors été analysés par diffraction des rayons X, ce qui a permis de déterminer la configuration absolue du centre asymétrique en position 3 du noyau isoindolinone qui est *S* dans le cas où la copule chirale utilisée est de configuration *R*. (*Figure 3-9*)



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

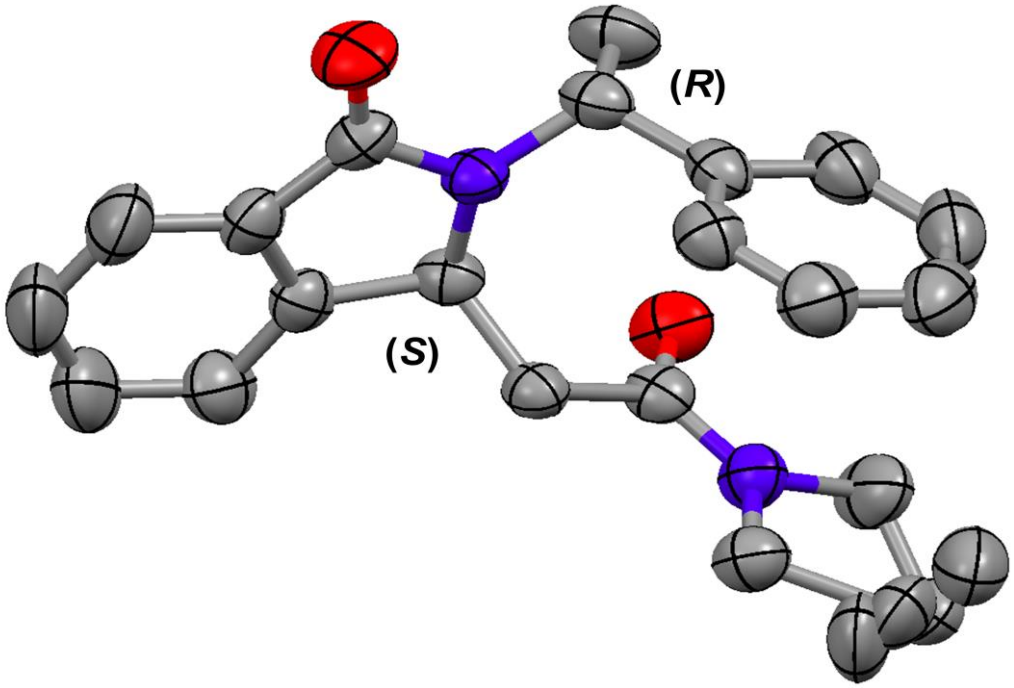



*Figure 3-9*

## 3) Extension de notre système catalytique à d'autres modèles

Lors du paragraphe précédent, nous avons mis au point un système catalytique qui a permis d'obtenir l'isoindolinone **113a** avec un excès diastéréomérique proche de 100% après recristallisation. Pour la suite de notre étude nous nous sommes intéressés à la possibilité de transposer ce système catalytique à d'autres substrats contenant une copule de type (*R*)-α-méthylbenzyle en faisant varier la nature de l'accepteur de Michael.

### *a) Synthèse des benzamides*

Pour la synthèse des benzamides précurseurs **111b,f,g**, nous avons reproduit la séquence réactionnelle déjà utilisée pour la synthèse du benzamide **111a** et qui a consisté à enchainer une réaction de couplage pallado-catalysée de type Heck entre le bromoester **56** et divers acrylamides, une étape de déprotection des esters tertiobutyliques **58b,f,g** et une réaction d'amidation en présence de (*R*)-α-méthylbenzylamine. (*Schéma 3-12 – Tableau 3-6*)



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

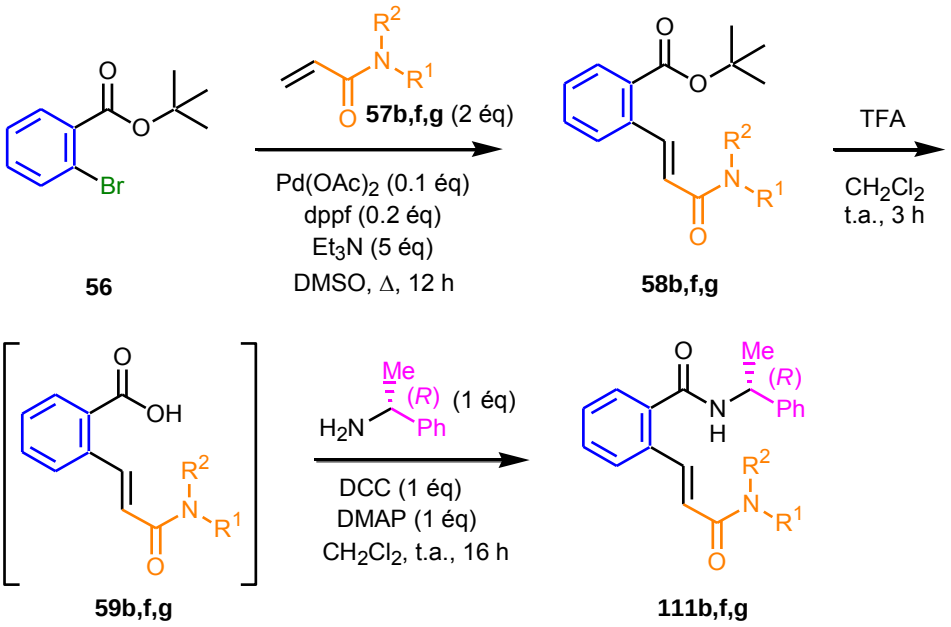



*Schéma 3-12*

| Composé | $R^1$ | $R^2$ | Rdt Heck | Composé | Rdt amidation |
|---|---|---|---|---|---|
| **58b** | $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ | | **66%** | **111b** | **64%** |
| **58f** | ***i*Pr** | ***i*Pr** | **81%** | **111f** | **61%** |
| **58g** | **H** | **Bn** | **72%** | **111g** | **66%** |

*Tableau 3-6*

### *b) Réaction d'aza-Michael intramoléculaire*

Les trois benzamides **111b,f,g** ont ensuite été engagés dans la réaction d'aza-Michael intramoléculaire en utilisant le carbonate de césium comme base dans le toluène à 20 °C pendant 16 heures. Les réactions ont été effectuées dans un premier temps sans ajout de catalyseur puis avec ajout de 10 mol% du catalyseur 7 qui avait donné les meilleurs résultats avec le benzamide **111a**. (*Schéma 3-13 – Tableau 3-7*)

Un examen détaillé de ce tableau montre que pour les modèles contenant un cycle morpholine ou un groupement diisopropylamine sur l'accepteur de Michael, l'effet « match » du catalyseur 7 est assez important puisque l'ajout de ce dernier permet une augmentation conséquente de l'excès diastéréomérique (essais 1, 2, 3 et 4). Par contre, dans le cas de l'amide monosubstitué **111g**, cet effet est quasiment nul (essais 5 et 6).



© 2014 Tous droits réservés.

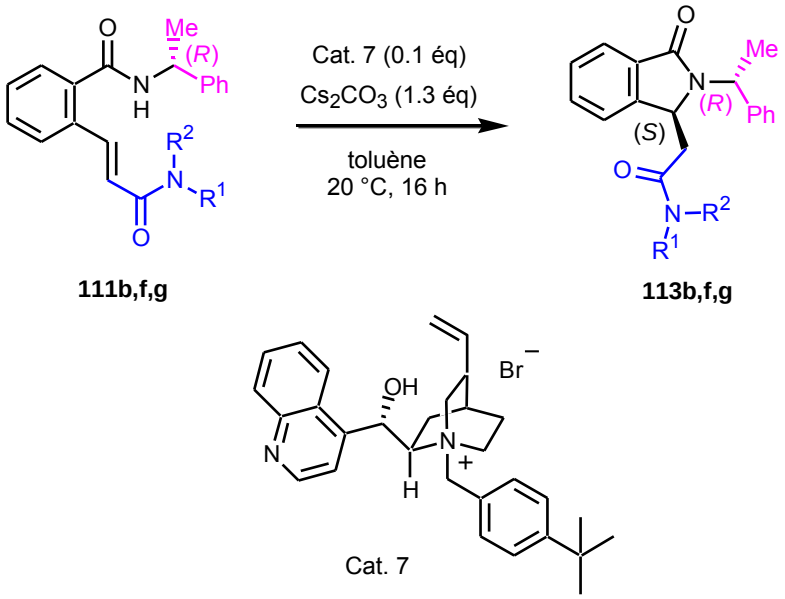



*Schéma 3-13*

| Essai | $R^1$ | $R^2$ | Cat. | Rdt | ed |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ | | - | 76% | 34% |
| 2 | $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ | | 7 | 78% | 60% |
| 3 | *i*Pr | *i*Pr | - | 73% | 16% |
| 4 | *i*Pr | *i*Pr | 7 | 79% | 56% |
| 5 | H | Bn | - | 75% | 40% |
| 6 | H | Bn | 7 | 77% | 44% |

*Tableau 3-7*

Toujours dans le but d'optimiser les différents paramètres susceptibles d'augmenter la stéréosélectivité de la réaction d'aza-Michael nous avons par la suite changé la nature de l'auxiliaire chiral utilisé en optant pour le groupement (*R*)-4-méthoxy-α-méthylbenzyle (*Figure 3-10*). Cet auxiliaire chiral, plus riche en électrons que le précédent, présente en plus l'avantage d'être facilement clivable dans des conditions relativement douces et sans risque de racémisation.

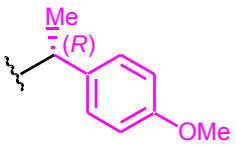


*Figure 3-10*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## 4) Utilisation d'un autre auxiliaire chiral : le (*R*)-4-méthoxy-α-méthylbenzyle

Pour comparer l'effet de l'auxiliaire chiral sur la stéréosélectivité de la réaction d'aza-Michael, nous avons synthétisé le benzamide **114a** comportant une fonction amide tertiaire de type pyrrolidine sur l'accepteur de Michael. Ce dernier a été obtenu par couplage de l'acide **59a** avec la (*R*)-4-méthoxy-α-méthylbenzylamine selon une séquence réactionnelle décrite dans le deuxième chapitre. (*Schéma 3-14*)

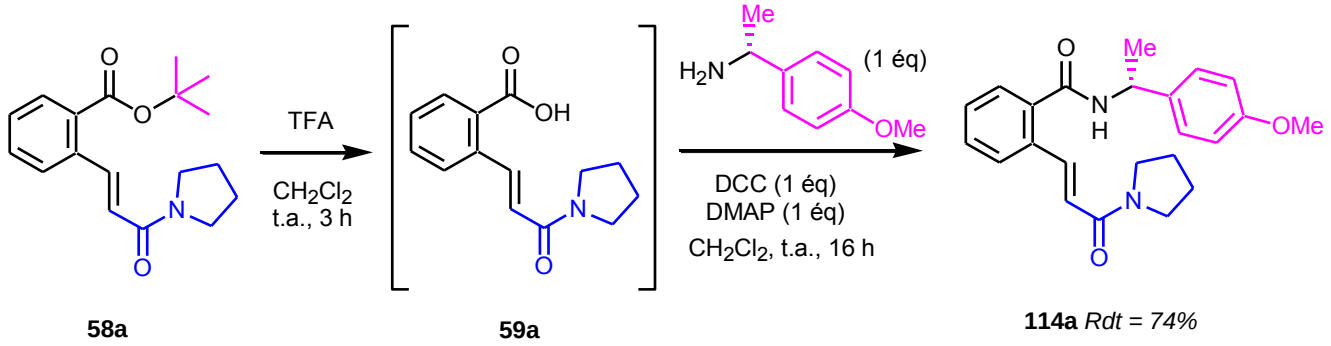



*Schéma 3-14*

Nous avons par la suite effectué l'étape de cyclisation à partir du substrat **114a** sans ajout de catalyseur dans un premier temps puis en présence de 10 mol% du catalyseur 7. Nous avons observé comme dans le cas du groupement α-méthylbenzyle un effet « match » assez important puisque la valeur de l'excès diastéréomérique est passée de 34% sans catalyseur à 82% en présence du sel de cinchoninium 7. (*Schéma 3-15*)

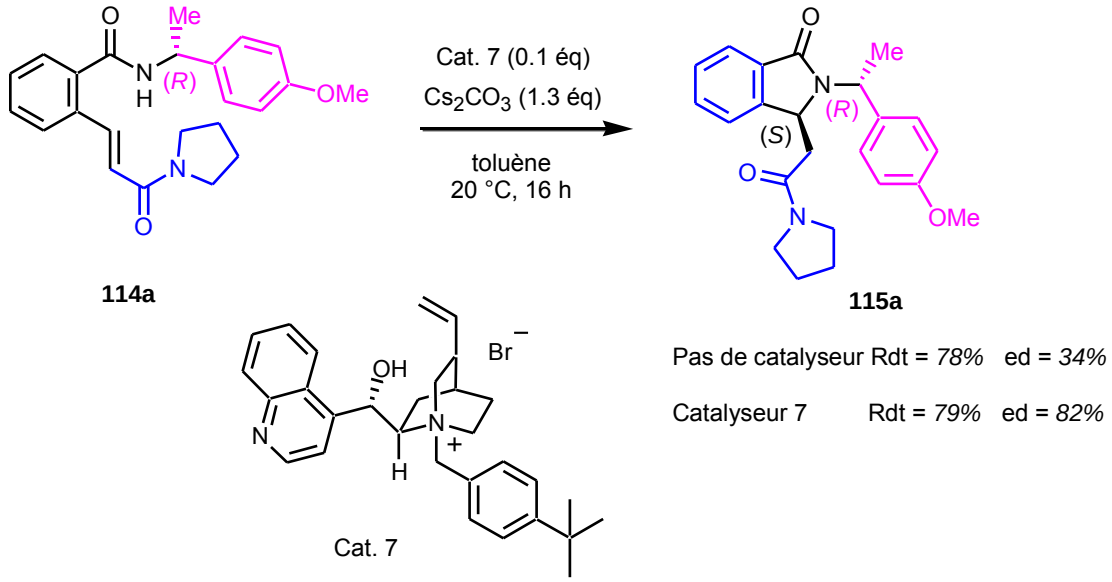



*Schéma 3-15*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

Nous avons ensuite entrepris la synthèse d'un modèle intégrant des substituants sur la partie aromatique de l'isoindolinone pour valider la généralité de notre voie de synthèse et en augmenter le potentiel. L'acide 2-bromobenzoique **116** a dans un premier temps été protégé sous forme d'ester de tertiobutyle **117** puis engagé dans un couplage pallado-catalysé de Heck pour conduire à l'ester **118a**. La déprotection de la fonction acide carboxylique suivie d'une réaction d'amidation a ensuite permis la connexion de l'auxiliaire chiral et d'isoler le benzamide ciblé **120a**. Les deux essais de cyclisation permettant l'accès à l'isoindolinone **121a** par réaction d'aza-Michael intramoléculaire avec ou sans l'emploi du catalyseur 7 ont là encore montré un effet « match » important de ce dernier (ed de 70% avec 10 mol% du catalyseur 7). (*Schéma 3-17*)

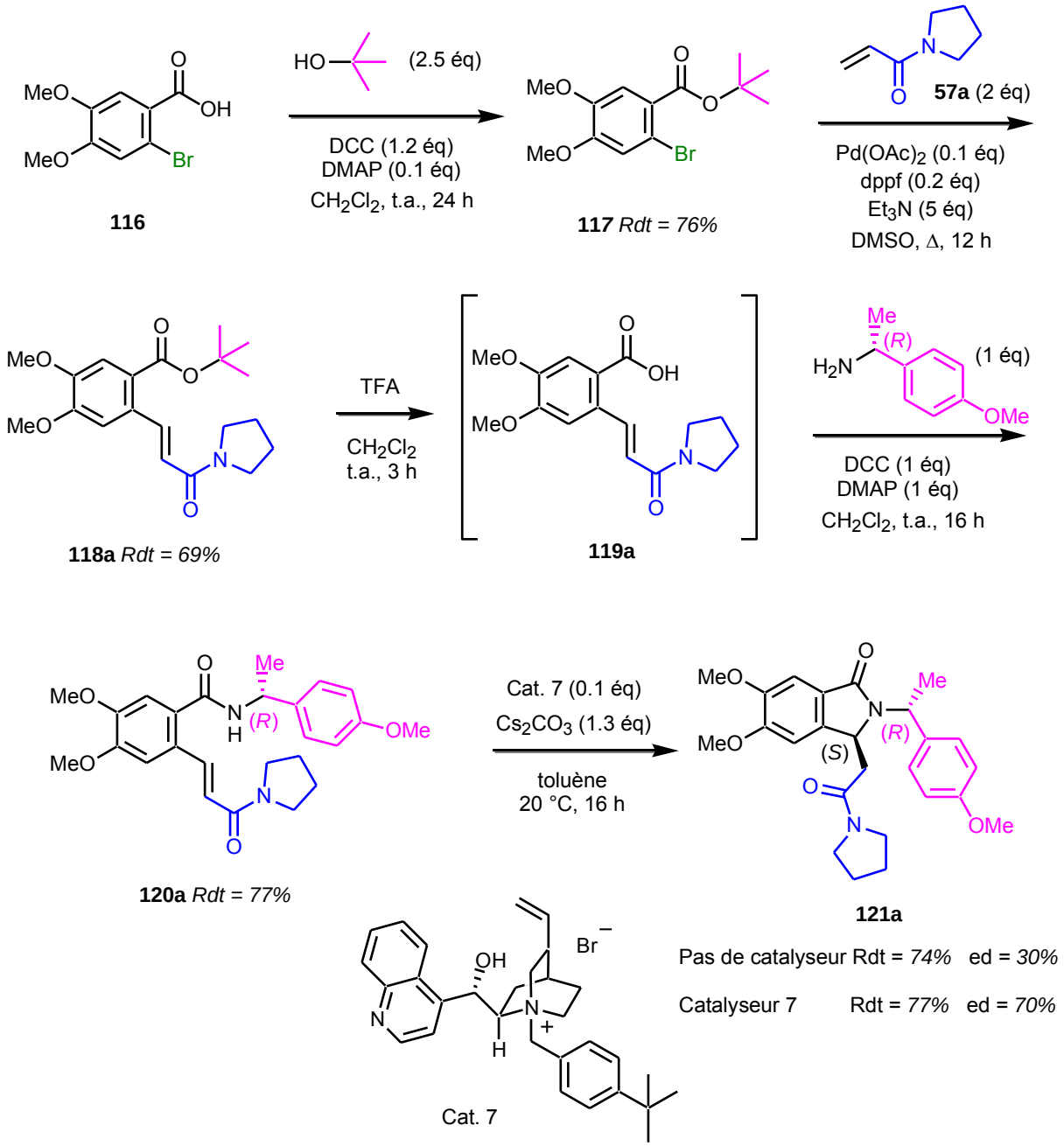



*Schéma 3-17*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## 5) Détermination de la configuration absolue du carbone asymétrique en position 3 des isoindolinones obtenues au chapitre 2

Une des limites évoquées dans la conclusion du chapitre 2 était la méconnaissance de la configuration absolue du carbone asymétrique créé lors de la formation de nos isoindolinones par réaction d'aza-Michael énantiosélective organocatalysée. A contrario, nous avons pu, dans la première partie du chapitre 3 déterminer la configuration relative des isoindolinones formées intégrant un auxiliaire chiral de configuration absolue déterminée grâce à l'analyse par diffraction de rayon X des cristaux obtenus du composé **113a**. Nous avons pu, par comparaison des spectres RMN, démontrer que dans tous les cas, le diastéréomère «Unlike » était obtenu de façon majoritaire. Afin de préciser la nature de l'énantiomère formé majoritairement lors de la réaction d'aza-Michael énantiosélective étudiée dans le chapitre 2, nous avons envisagé de cliver l'auxiliaire chiral connecté à l'isoindolinone **115a** dont la synthèse a été décrite dans ce chapitre et d'effectuer ensuite un couplage d'Ullmann entre la lactame **122a** et l'iodobenzène. La comparaison du chromatogramme du produit **65a** obtenu avec celui de son homologue synthétisé par réaction d'aza-Michael énantiosélective devrait alors permettre la détermination indirecte de la configuration absolue du carbone asymétrique de ce dernier. (*Schéma 3-18*)

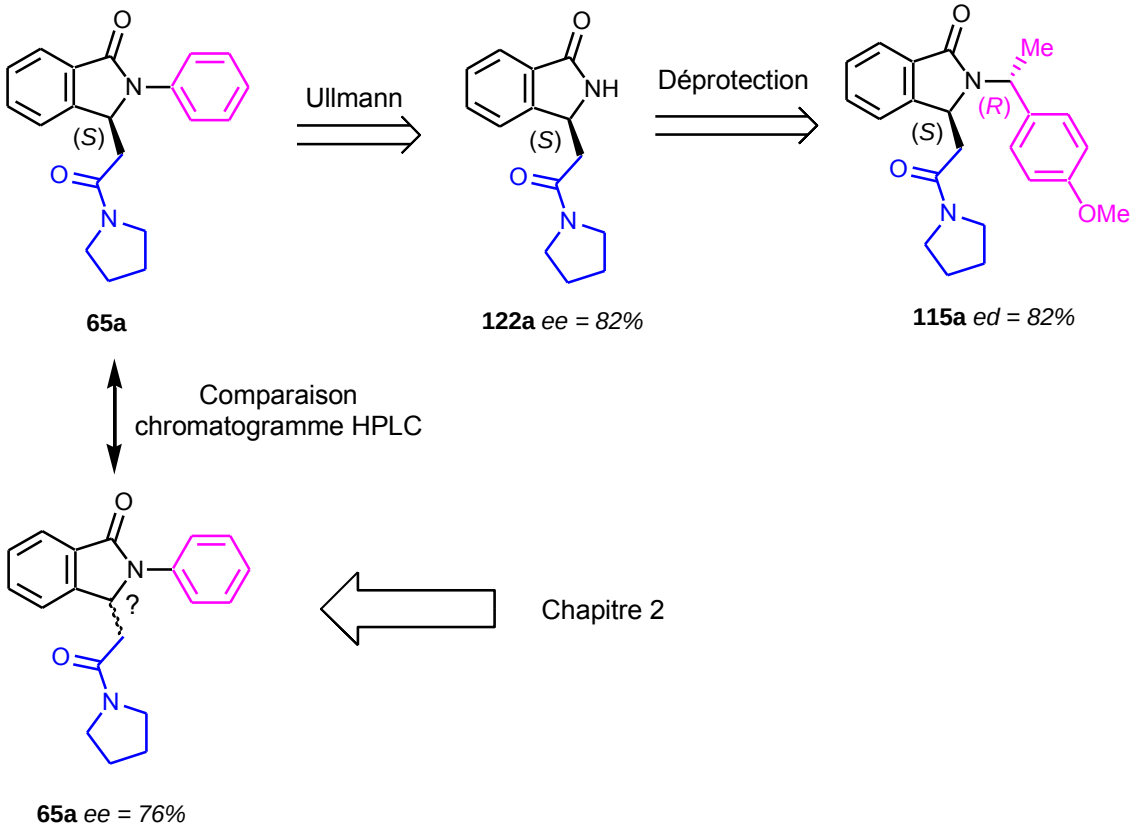



*Schéma 3-18*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

Nous avons donc, dans un premier temps, procédé au clivage de la copule chirale. Celui-ci a été effectué dans des conditions relativement douces en présence d'acide trifluoroacétique à température ambiante. La non-racémisation du substrat lors de cette étape de déprotection a pu être vérifiée en HPLC, le chromatogramme obtenu montrant une valeur de l'excès énantiomérique mesuré de 82% identique à la valeur de l'excès diastéréomérique de l'isoindolinone de départ (*Schéma 3-19*). L'étape suivante a consisté à connecter un groupement aryle sur l'azote lactamique de l'isoindolinone **122a** sans racémisation. Ce couplage n'étant pas trivial, il nous a semblé utile de faire en préambule quelques rappels sur les réactions de *N*-arylation d'amides et de lactames.

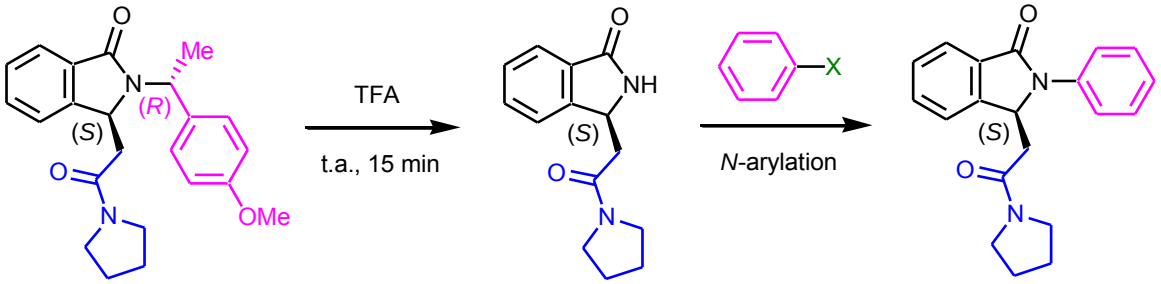



*Schéma 3-19*

La création de la liaison $C_{sp2}$ – N a fait l'objet de très nombreuses recherches et constitue un champ d'investigation permanent. L'utilisation des métaux de transition comme le cuivre ou encore le palladium s'est avérée très efficace pour la formation de ce type de liaisons.[4,5] Buchwald a notamment montré que la *N*-arylation d'amides secondaires pouvait être effectuée à l'aide d'un catalyseur à base de palladium en présence d'une phosphine chirale comme ligand et d'une base (généralement le carbonate de potassium ou de césium) dans le toluène.[6] (*Schéma 3-20*)

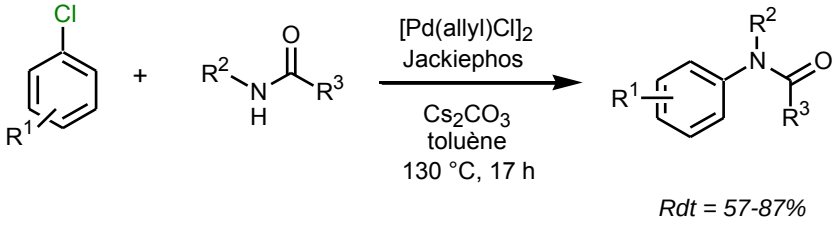



*Schéma 3-20*

[4] Zapf, A., Beller, M., Riermeier, T.H., *Transition Metals for Organic Synthesis*, **2004**, *1*, 231-256

[5] (a) Guram, A.S., Rennels, R.A., Buchwald, S.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1348-1350. (b) Fors, B.P., Dooleweerdt, K., Zeng, Q., Buchwald, S.L., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6576-6583. (c) Dooleweerdt, K., Fors, B.P., Buchwald, S.L., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2350-2353.

[6] Hicks, J.D., Hyde, A.M., Martinez Cuezva, A., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16720-16734



© 2014 Tous droits réservés.

Le couplage d'Ullmann repose quant à lui sur l'utilisation d'un autre catalyseur, l'iodure de cuivre (I) et d'un ligand de type diamine secondaire comme la *N-N'*-diméthylethylènediamine par exemple. Par ce procédé, il a été possible de coupler différents amides primaires avec des iodures ou des bromures d'aryles mais aussi dans certains cas avec des chlorures.[7] (*Schéma 3-21*)

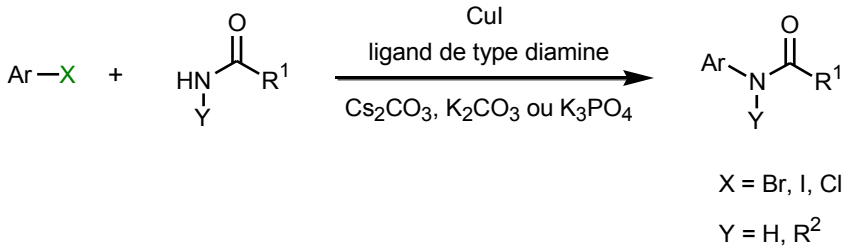



*Schéma 3-21*

En 2004, Fürstner et al.[8] ont utilisé cette technique pour coupler une oxazolidinone chirale et un dérivé de la 2-chloropyridine dans le cadre de la synthèse totale de la (-)-isooncinotine. Dans ce cas précis, les auteurs n'ont pas observé de racémisation du composé durant cette étape. (*Schéma 3-22*)

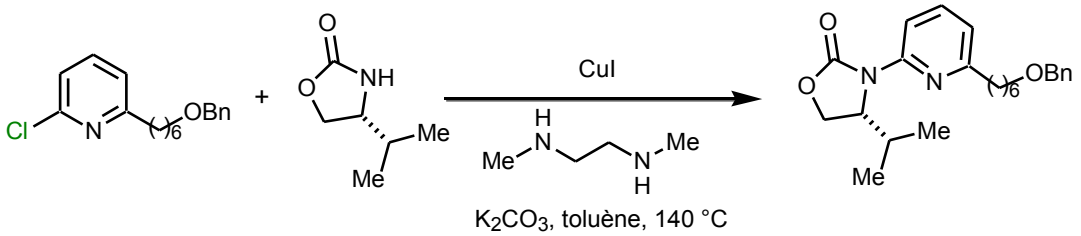



*Schéma 3-22*

Comme nous l'avons vu en introduction du chapitre 2, les *N*-arylisoindolinones chirales constituent une classe de composés bicycliques d'un grand intérêt pour les pharmaco chimistes. Paradoxalement, les réactions de *N*-arylation permettant d'accéder à de telles structures sans racémisation ont été très peu étudiées.[9] Ces réactions ont été effectuées dans les conditions d'Ullmann en présence d'iodure de cuivre et d'une diamine. (*Schéma 3-23*)

[7] (a) Klapars, A., Antilla, J.C., Huang, X., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7727-7729. (b) Klapars, A., Huang, X., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 7421-7428. (c) Enguehard-Gueiffier, C., Thery, I., Gueiffier, A., Buchwald, S.L., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6042-6049

[8] Scheiper, B., Glorius, F., Leitner, A., Fürstner, A., *PNAS*, **2004**, *101*, 11960-11965

[9] (a) Heiser, U., Sommer, R., Ramsbeck, D., Meyer, A., Hoffmann, T., Boehme, L., Demuth, H.U., PCT Int. Appl., WO 2011029920, **2011**. (b) Storck, P.H., Charrier, J.D., Rutherford, A., Mortimore, M.P., MacCormick, S., Knegtel, R., Durrant, S.J., PCT Int. Appl., WO 2012178125, **2012**. (c) Aebi, J., Amrein, K., Chen, W., Hornsperger, B., Kuhn, B., Liu, Y., Maerki, H.P., Mayweg, A.V., Mohr, P., Tan, X., Wang, Z., Zhou, M., PCT Int. Appl., WO 2013079452, **2013**



© 2014 Tous droits réservés.

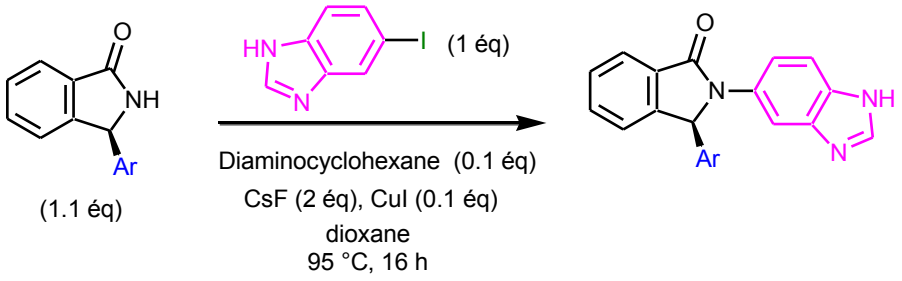



*Schéma 3-23*

En ce qui concerne notre substrat, nous avons donc choisi d'effectuer un couplage de type Ullmann entre l'isoindolinone **122a** et l'iodobenzène en présence d'iodure de cuivre, de carbonate de potassium comme base et de *N-N'*-diméthylethylènediamine en tant que ligand. Après 72 heures de réaction dans le toluène à 140 °C, nous avons isolé le produit arylé **65a** avec un excellent rendement de 95%. Malheureusement, l'analyse HPLC a montré une racémisation partielle de l'échantillon puisque nous observons une diminution de la valeur de l'excès énantiomérique de 82 à 42%. (*Schéma 3-24*)

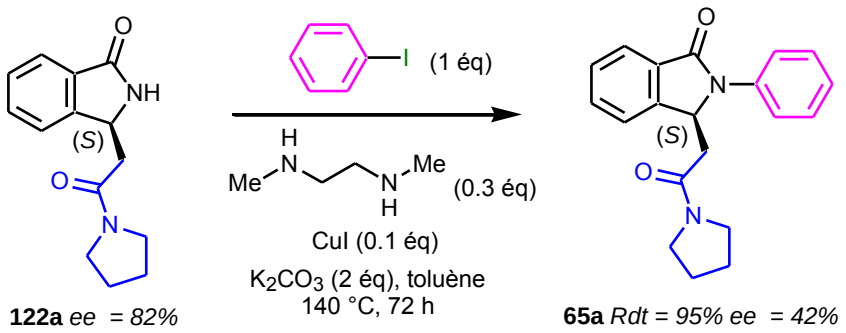


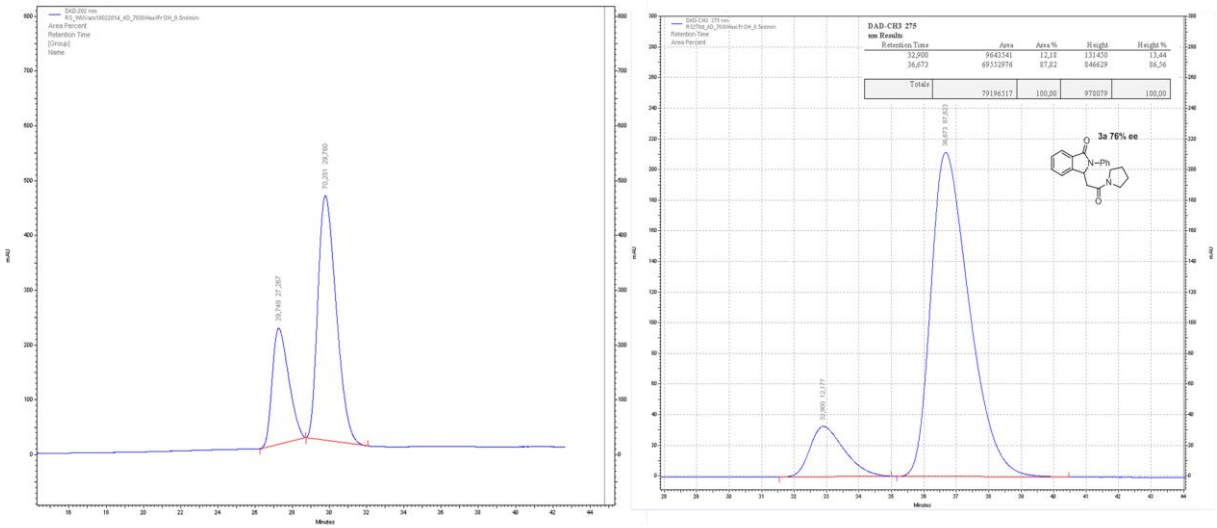

*Schéma 3-24*

Malgré cette racémisation partielle du modèle, il a tout de même été possible de comparer le chromatogramme HPLC de ce dernier avec celui obtenu dans le chapitre 2 (excès énantiomérique de 76%). (*Figure 3-11*) La comparaison de ces chromatogrammes nous a alors permis de vérifier que l'énantiomère (*S*) de l'isoindolinone **65a** était majoritairement obtenu *via* les deux voies de synthèse utilisées. (*Figure 3-12)*



© 2014 Tous droits réservés.

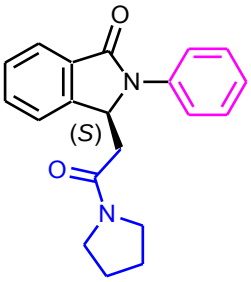
doc.univ-lille1.fr




Méthode diastéréosélective

Méthode énantiostéréosélective

*Figure 3-11*

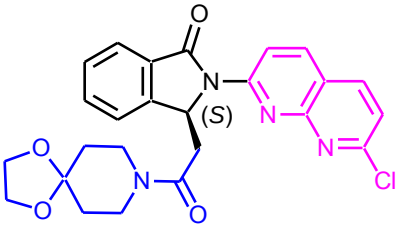



Configuration du centre chiral pour le modèle élaboré au chapitre 2

*Figure 3-12*

## IV) Application de notre méthodologie à la synthèse totale de la (*S*)-pazinaclone

Afin de valoriser notre nouvelle approche conceptuelle des *N*-aryl isoindolinones chirales substituées en position 3 du cycle lactamique par des chaînes fonctionnalisées de type acétamide, nous avons entrepris de l'appliquer à la synthèse totale de la (*S*)-pazinaclone. (*Figure 3-13*)




(*S*)-Pazinaclone

*Figure 3-13*



© 2014 Tous droits réservés.

## 1) Rappels bibliographiques

La (*S*)-pazinaclone possède la particularité d'être un agoniste potentiel du récepteur benzodiazépine dans le cadre du traitement de l'anxiété.[10] Un chemin métabolique pour la pazinaclone chez l'homme a été proposé par Hussein et al.[11] Le groupement acétal du substrat est dans un premier temps hydrolysé en cétone, puis cette dernière est rapidement réduite en alcool pour donner le métabolite actif (*Schéma 3-25*). Les auteurs ont aussi montré que seul l'énantiomère de configuration *S* était actif sur le récepteur benzodiazépine.

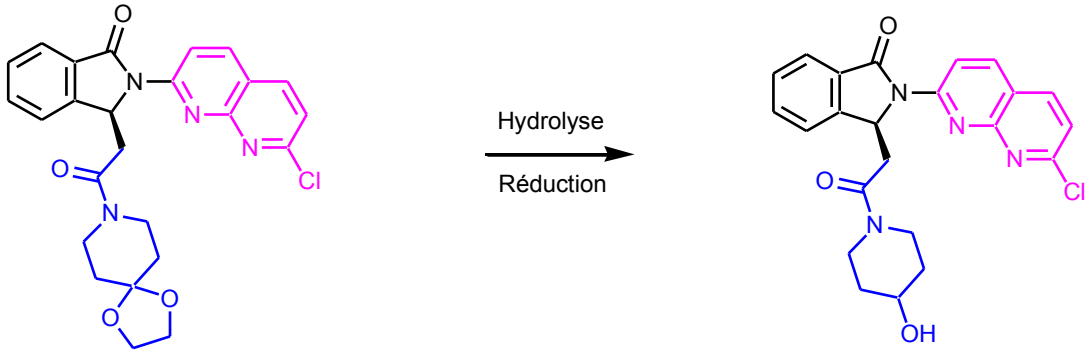



*Schéma 3-25*

De l'examen de la littérature il ressort qu'un nombre très limité de voies de synthèse ont été développées pour accéder à la pazinaclone. Nous pouvons notamment citer les travaux de Grigg et al.,[12] déjà évoqués au sein du chapitre 2, où un processus en cascade impliquant des réactions de carbonylation, d'amidation et d'addition de Michael sur un iodure d'aryle possédant un accepteur de Michael en *ortho* a permis la synthèse de la pazinaclone racémique. (*Schéma 3-26*)

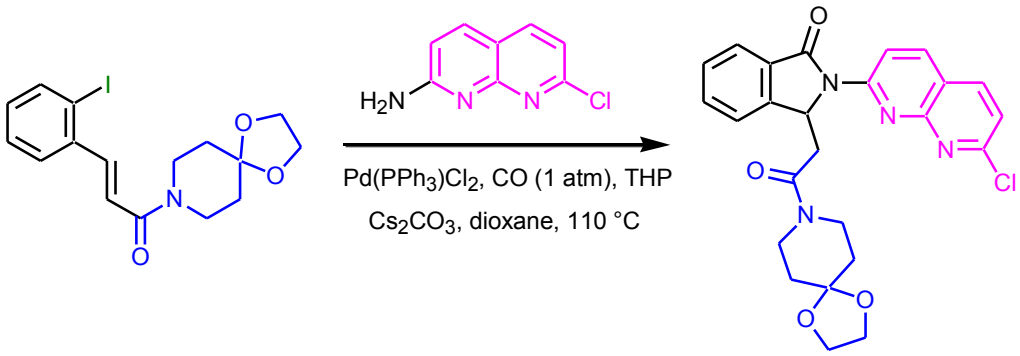



*Schéma 3-26*

[10] Kondo, T., Yoshida, K., Yamamoto, M., Tanayama, S., *Arzneim. Forsch.*, **1996**, *46*, 11-14
[11] Hussein, Z., Mulford, D.J., Bopp, B.A., Granneman, G.R., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1993**, *36*, 357-361
[12] Gai, X., Grigg, R., Khamnaen, T., Rajviroongit, S., Sridharan, V., Zhang, L., Collard, S., Keep, A., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7441-7443



© 2014 Tous droits réservés.

Goto et Saji[13] ont développé une autre voie de synthèse en partant d'un *N*-aryl phtalimide qui est transformé, selon un processus en 3 étapes impliquant notamment une réaction de Wittig et une réaction d'aza-Michael intramoléculaire en tandem, en isoindolinone substituée en position 3 par une chaîne alkyle fonctionnalisée par un acide carboxylique. (*Schéma 3-27*)

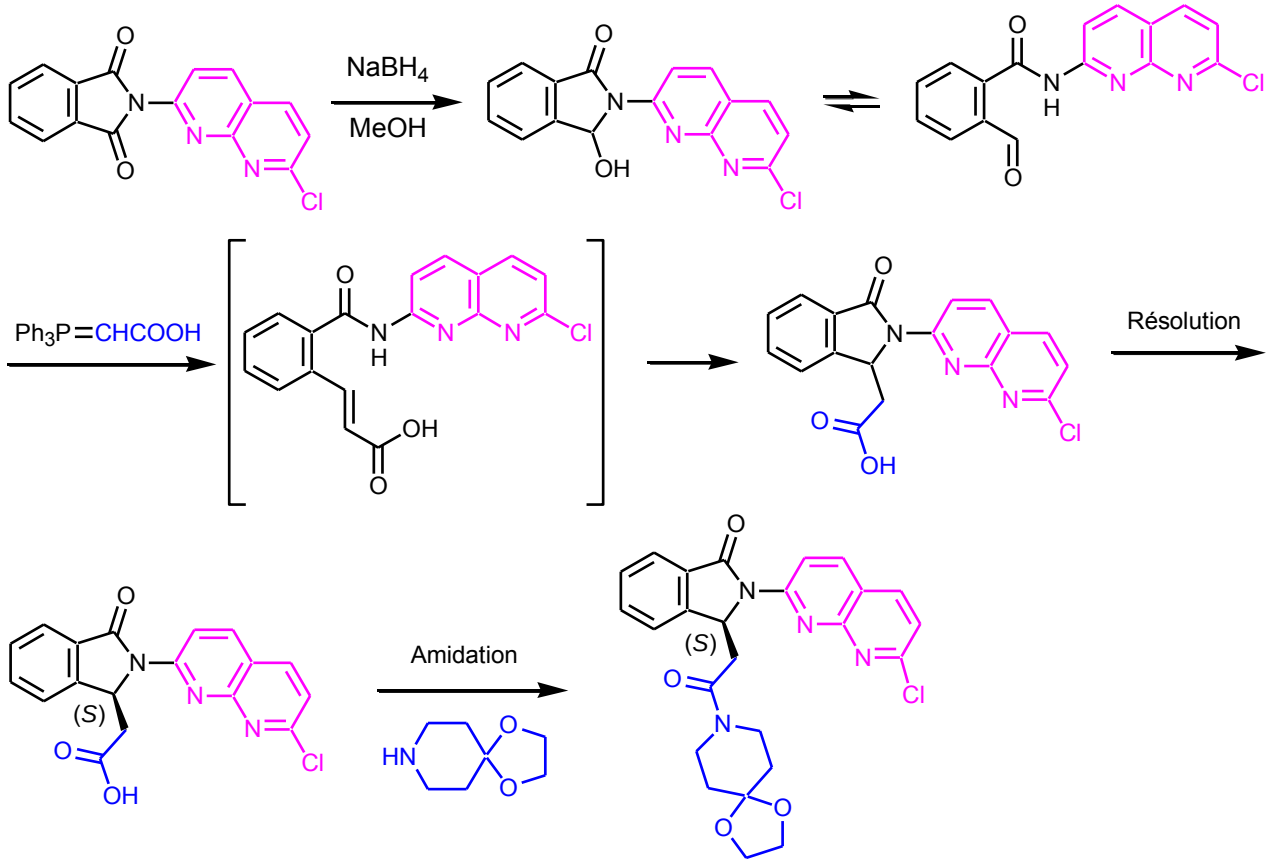



*Schéma 3-27*

A ce stade les auteurs ont effectué la résolution du mélange racémique de l'acide carboxylique obtenu. Cette résolution peut se faire selon trois méthodes différentes : la première d'entre elles repose sur la séparation par recristallisation des diastéréomères formés grâce à la combinaison d'une amine optiquement active avec l'acide. La seconde technique est relativement similaire puisqu'elle consiste à estérifier l'acide à l'aide d'un alcool chiral, les diastéréomères peuvent alors être séparés soit par recristallisation, soit par colonne chromatographique. Enfin, un dernier procédé pour résoudre le mélange racémique consiste à effectuer la séparation à l'aide d'une colonne chirale. L'énantiomère (*S*) de l'acide étant isolé, il est alors possible d'obtenir le produit ciblé par couplage de cet acide avec une pipéridine substituée en position 4 par un groupement acétal.[14]

[13] Goto G., Saji, Y., Eur. Pat. Appl., EP 0174858A1, **1986**
[14] Goto G., Fukuda, N., Eur. Pat. Appl., EP 0529778A1, **1993**



© 2014 Tous droits réservés.

Paradoxalement, malgré l'intérêt évident pour les pharmaco-chimistes de disposer d'une voie d'accès stéréosélective permettant d'accéder en peu d'étapes à cette famille d'isoindolinones chirales, aucune synthèse asymétrique de la pazinaclone ou de l'un de ces dérivés n'a été décrite à ce jour dans la littérature. Cet état de fait nous a conduits à proposer une voie de synthèse originale de la (S)-pazinaclone qui s'appuie en étape clé sur une réaction d'aza-Michael stéréosélective organocatalysée.

## 2) Notre projet

La stratégie de synthèse que nous avons imaginée pour relever ce défi peut être résumé par le schéma de rétrosynthèse 3-28 où apparaissent les principaux partenaires impliqués dans l'assemblage du produit ciblé.

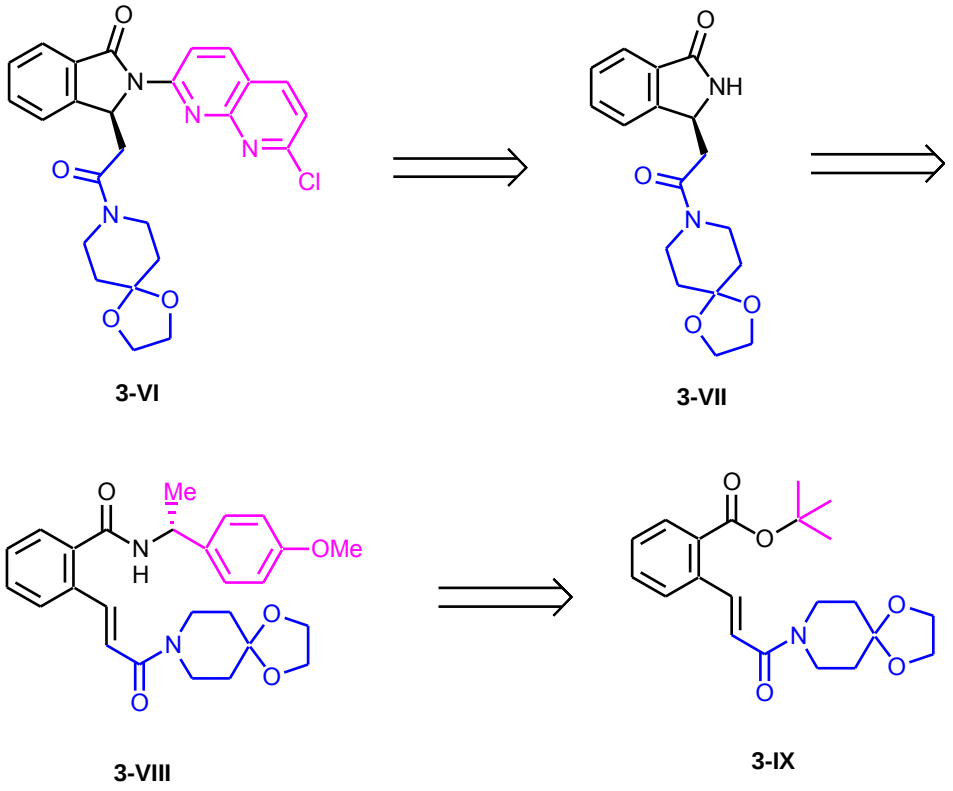



*Schéma de rétrosynthèse 3-28*

La synthèse de la (*S*)-pazinaclone que nous nous proposons de développer repose essentiellement sur la *N*-arylation de l'isoindolinone **3-VII** obtenue à partir du benzamide **3-VIII** en enchaînant une réaction d'aza-Michael intramoléculaire diastéréosélective et le clivage de l'auxiliaire chiral. Le benzamide **3-VIII** sera quant à lui synthétisé en deux étapes à partir de l'ester **3-IX**.



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

*a) Première stratégie envisagée*

La première étape de notre voie de synthèse a nécessité la préparation de l'acrylamide **123** comportant une pipéridine substituée par un groupement acétal en para. Pour cela, nous avons repris la technique décrite au chapitre 2 pour l'élaboration des acrylamides **57a-g**. (*Schéma 3-29*)

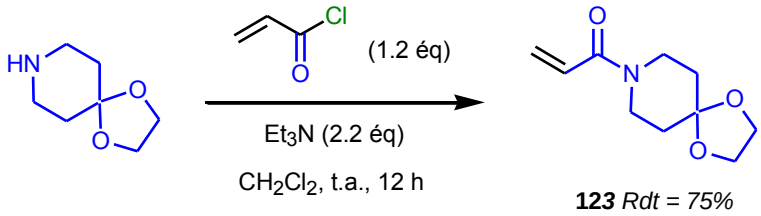



*Schéma 3-29*

Cet acrylamide a alors été impliqué dans un couplage pallado-catalysé de Heck avec l'ester *ortho*-bromé **56** en présence d'acétate de palladium et de dppf comme ligand. L'ester tertiobutylique **124** a été obtenu par cette méthode avec un rendement de 75%. (*Schéma 3-30*).

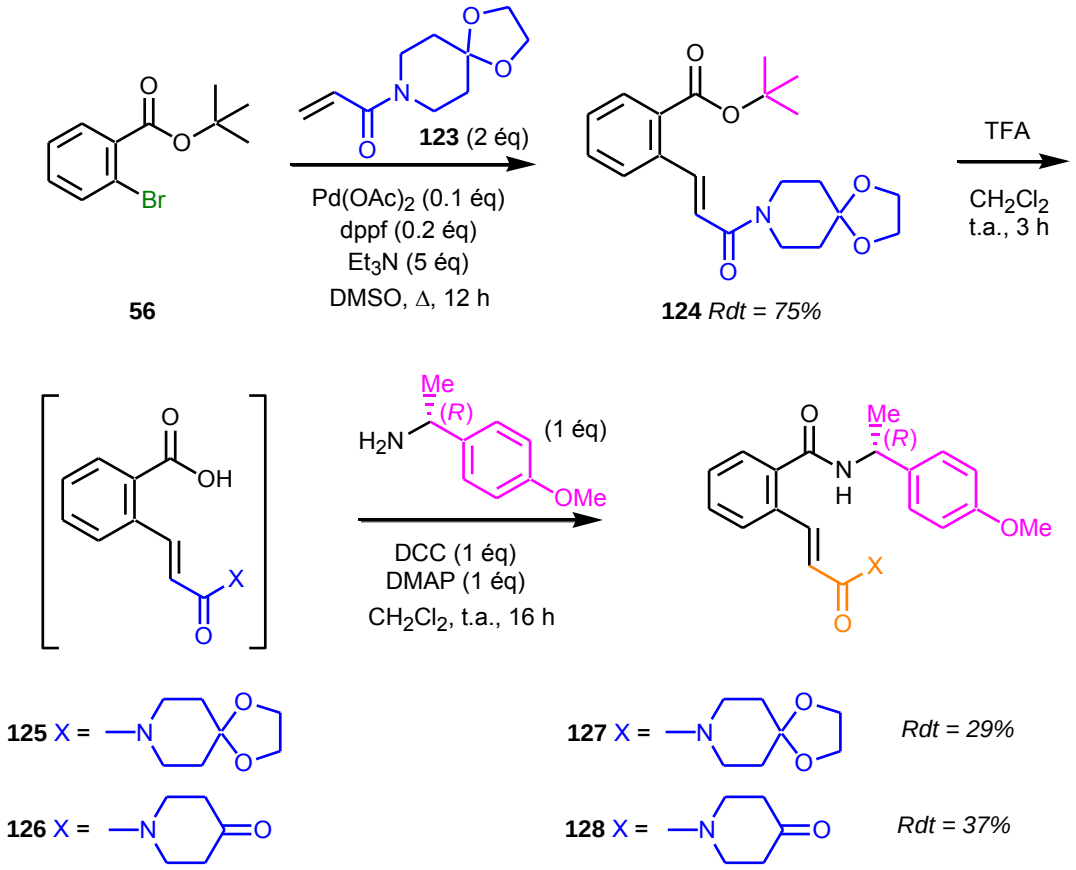



*Schéma 3-30*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

Après déprotection de l'ester à l'aide d'acide trifluoroacétique et connexion de l'auxiliaire chiral par réaction d'amidation nous avons obtenu le benzamide attendu **127** avec un rendement relativement faible de 29%. Nous avons en effet isolé lors de la purification du benzamide **127** un produit secondaire (Rdt = 37%) qui correspond au composé **128** dans lequel le groupement acétal a été hydrolysé en cétone. Des traces d'eau présentes dans le milieu réactionnel durant l'étape de déprotection de l'ester **124** effectuée en présence d'acide trifluoroacétique (3 heures à t.a.) pourraient expliquer la formation de cette cétone. A ce stade nous avons revu la synthèse du benzamide **127** en cherchant à nous affranchir de l'étape de déprotection de la fonction acide carboxylique.

### *b) Seconde stratégie envisagée*

La stratégie de synthèse alternative que nous avons envisagé d'utilisée a déjà été évoquée dans le chapitre 2 et nous avait notamment permis d'accéder à diverses isoindolinones substituées sur le noyau aromatique par des groupements alkoxy. Elle a consisté à effectuer une réaction de Heck entre le 2-bromobenzaldéhyde et l'acrylamide **123** pour conduire à l'aldéhyde **129** qui a ensuite été oxydé en présence d'acide sulfamique et de chlorite de sodium. L'auxiliaire chiral a finalement été intégré à notre modèle *via* une réaction de couplage entre l'acide **125** et la (*R*)-4-méthoxy-α-méthylbenzylamine. (*Schéma 3-31*)

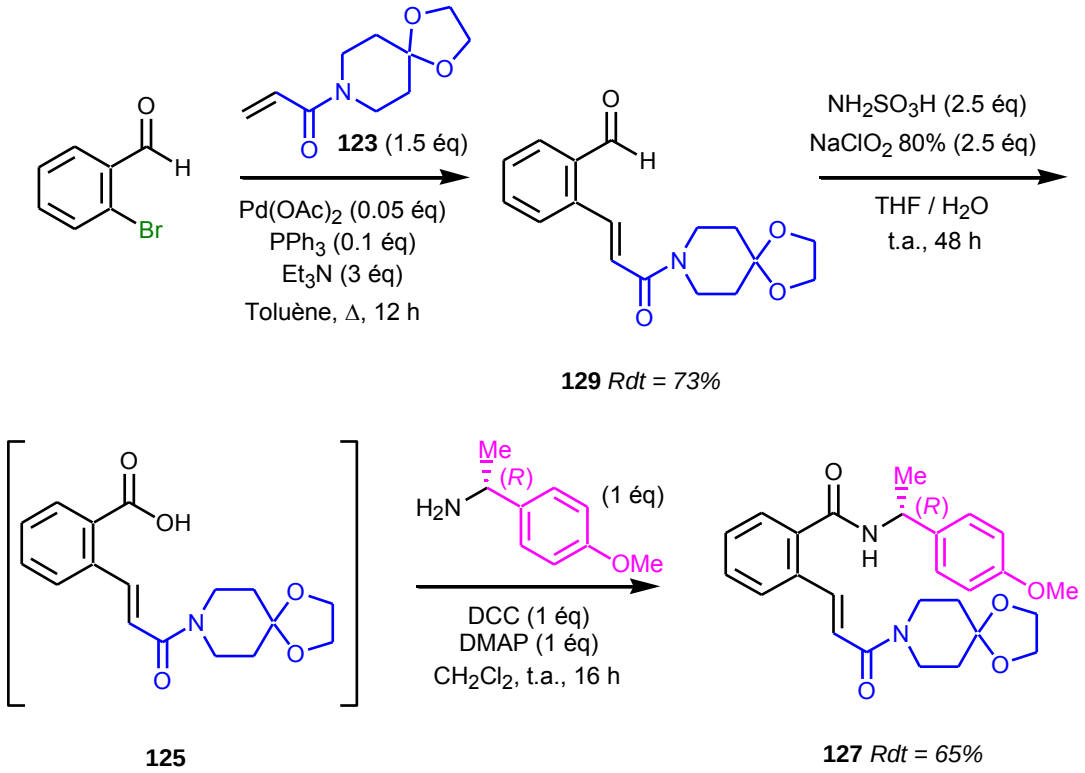



*Schéma 3-31*



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

En ce qui concerne l'étape de cyclisation par addition d'aza-Michael intramoléculaire, nous avons repris le système catalytique élaboré au début de ce chapitre et nous avons de nouveau constaté que l'ajout de 10 mol% du catalyseur 7 dans le milieu réactionnel entrainait bien une augmentation de la diastéréosélectivité de la réaction avec un passage de l'excès diastéréomérique de 34 à 71%. Enfin, une séparation sur colonne chromatographique nous a permis d'isoler le diastéréomère majoritaire de configuration *3S* pour la partie isoindolinone si on se base sur les résultats précédemment obtenus. (*Schéma 3-32*)

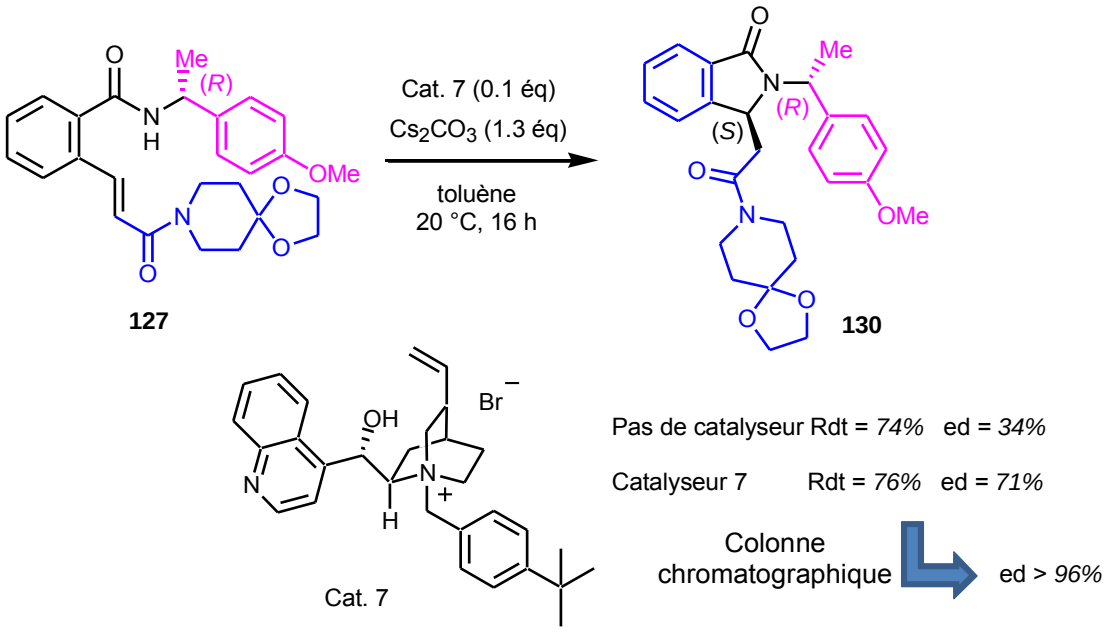



*Schéma 3-32*

*c) Clivage de la copule et obtention de la (S)-pazinaclone*

Après être parvenu à optimiser la synthèse de l'isoindolinone **130** intermédiaire clé dans la synthèse totale de la pazinaclone, nous nous sommes ensuite attelés à la déprotection de la copule chirale et surtout à la réaction de *N*-arylation. La copule chirale ((*R*)-4-méthoxy-α-méthylbenzyle) a été clivée par action de l'acide trifluoroacétique à température ambiante. Contrairement à l'étape de déprotection de l'ester **124**, nous n'avons pas observé ici la formation d'un sous-produit résultant de l'hydrolyse de l'acétal. Ceci peut s'expliquer probablement par un temps de réaction relativement court (15 minutes). Par ailleurs, une analyse HPLC a permis de vérifier l'absence de racémisation puisque nous conservons bien un excès énantiomérique supérieur à 96%. (*Schéma 3-33*)



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

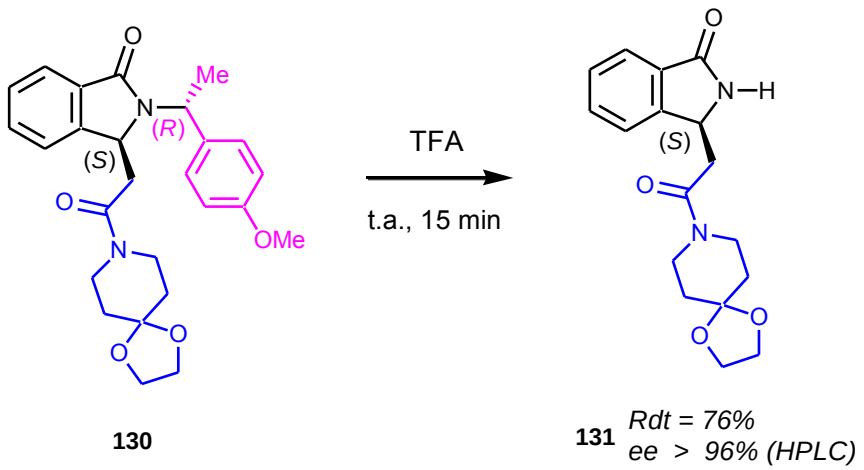



*Schéma 3-33*

La 2,7-dichloro-1,8-naphtyridine second partenaire dans la réaction de *N*-arylation a été préparée en trois étapes à partir de la 2,6-diaminopyridine selon le schéma réactionnel suivant.[15] (*Schéma 3-34*)

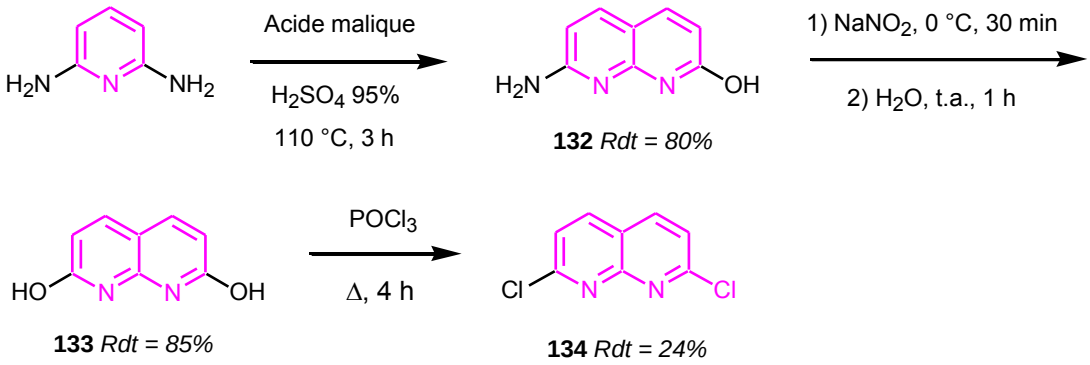



*Schéma 3-34*

La dernière étape de la synthèse totale de la (*S*)-pazinaclone consistait à effectuer la *N*-arylation de l'isoindolinone **131** avec la 2,7-dichloro-1,8-naphthyridine **134**. Le premier essai de couplage a été effectué en reprenant les réactifs et les conditions opératoires utilisés précédemment pour la synthèse de l'isoindolinone **65a** (p.24) à savoir de l'iodure de cuivre (0.1 éq), du carbonate de potassium et de la *N,N'*-diméthyléthylenediamine (0.3 éq) dans le toluène à 140 °C pendant 72 heures. (*Schéma 3-36 –Tableau 3-8*)

[15] Lemport, P.S., Ostapchuk, P.N., Bobrikova, A.A., Petrovskii, P.V., Kagramanov, N.D., Bodrin, G.V., Nifant'ev, E.E., *Mendeleev Commun.*, **2010**, *20*, 223-225



© 2014 Tous droits réservés.

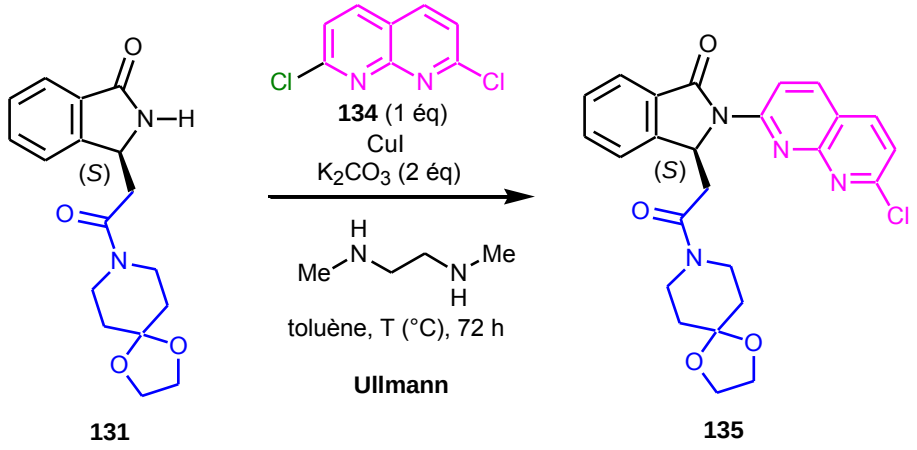



*Schéma 3-35*

L'examen du tableau 3-8 montre que dans ces conditions (essai 1) nous avons obtenu un rendement de conversion très faible (31%) avec une racémisation totale du produit ciblé probablement due aux conditions opératoires relativement dures utilisées.

| Essai | n CuI | n ligand | T (°C) | Rdt | ee |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.1 éq | 0.3 éq | 140 | 31% | 1% |
| 2 | 0.1 éq | 0.3 éq | 110 | 0% | nd |
| 3 | 0.1 éq | 0.3 éq | 120 | 0% | nd |
| 4 | 0.2 éq | 0.6 éq | 110 | 0% | nd |

*Tableau 3-8*

Devant ces résultats décevants nous avons décidé de travailler dans des conditions plus douces en diminuant la température de la réaction (110 °C et 120 °C) mais dans ce cas nous avons malheureusement observé une absence totale de réactivité (essais 2 et 3). Nous avons alors doublé la charge en catalyseur et en ligand mais sans effet sur la conversion (essai 4).

L'absence de réactivité dans ce cas peut s'expliquer par l'utilisation ici d'un dérivé chloré moins réactif qu'un substrat iodé comme l'iodobenzène utilisé au paragraphe III.5.

A ce jour, la synthèse totale de la pazinaclone a été effectuée au laboratoire en 6 étapes avec un rendement global de 9% calculé à partir du 2-bromobenzaldehyde. Malheureusement nous n'avons pas réussi à obtenir la pazinaclone énantiomériquement pure mais sous forme racémique. Différentes alternatives ont été envisagées pour résoudre ce problème de racémisation lors de la réaction de *N*-arylation telles que :



© 2014 Tous droits réservés.

- l'utilisation de dérivés de type tosylates[16] ou triflates[17] en lieu et place du dérivé chloré, ce qui devrait permettre d'augmenter la réactivité et de travailler dans des conditions plus douces (diminution de la température et du temps de réaction).

- changer la nature du catalyseur en utilisant un catalyseur à base de palladium (conditions de Buchwald – Hartwig).

## V) Conclusion

Les résultats qui viennent d'être exposés dans ce chapitre ont démontré l'efficacité de notre nouvelle voie de synthèse stéréosélective permettant la synthèse d'une grande diversité d'isoindolinones substituées en position 3 par un groupement acétamide. Cette stratégie repose sur une réaction d'aza-Michael intramoléculaire avec contrôle du centre stéréogénique en position 3 des isoindolinones formées par action cumulée d'une copule chirale de type α-méthylbenzyle et d'un organocatalyseur de transfert de phase à base de sel de cinchoninium.

Cette méthode efficace et concise révèle un grand potentiel puisqu'elle nous a également permis d'accéder aux isoindolinones chirales en NH. Son potentiel a également été démontré à travers la synthèse totale de la pazinaclone.

[16] Mantel, M.L.H., Lindhardt, A.T., Lupp, D., Skrydstrup, T., *Chem. Eur. J.,* **2010**, *16*, 5437-5442
[17] Saab, F., Bénéteau, V., Schoentgen, F., Mérour, J.Y., Routier, S., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 102-110



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## Références bibliographiques relatives au chapitre 3

1. Fustero, S., Monteagudo, S., Sánchez-Roselló, M., Flores, S., Barrio, P., Del Pozo, C., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9835-9845
2. (a) Deniau, E., Enders, D., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2003**, *14*, 2253-2258. (b) Deniau, E., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2008**, *19*, 2735-2740. (c) Deniau, E., Enders, D., Couture, A., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 875-881. (d) Enders, D., Braig, V., Raabe, G., *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 1528-1535. (e) Grigg, R., Dorrity, M.J.R., Malone, J.F., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3075-3076
3. Eliel, E.L., Wilen, S.H., Mander, L.N., In *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience Publication, **1994**, 967-969
4. Zapf, A., Beller, M., Riermeier, T.H., *Transition Metals for Organic Synthesis*, **2004**, *1*, 231-256
5. (a) Guram, A.S., Rennels, R.A., Buchwald, S.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1348-1350. (b) Fors, B.P., Dooleweerdt, K., Zeng, Q., Buchwald, S.L., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6576-6583. (c) Dooleweerdt, K., Fors, B.P., Buchwald, S.L., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2350-2353
6. Hicks, J.D., Hyde, A.M., Martinez Cuezva, A., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16720-16734
7. (a) Klapars, A., Antilla, J.C., Huang, X., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7727-7729. (b) Klapars, A., Huang, X., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 7421-7428. (c) Enguehard-Gueiffier, C., Thery, I., Gueiffier, A., Buchwald, S.L., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6042-6049
8. Scheiper, B., Glorius, F., Leitner, A., Fürstner, A., *PNAS*, **2004**, *101*, 11960-11965
9. (a) Heiser, U., Sommer, R., Ramsbeck, D., Meyer, A., Hoffmann, T., Boehme, L., Demuth, H.U., PCT Int. Appl., WO 2011029920, **2011**. (b) Storck, P.H., Charrier, J.D., Rutherford, A., Mortimore, M.P., MacCormick, S., Knegtel, R., Durrant, S.J., PCT Int. Appl., WO 2012178125, **2012**. (c) Aebi, J., Amrein, K., Chen, W., Hornsperger, B., Kuhn, B., Liu, Y., Maerki, H.P., Mayweg, A.V., Mohr, P., Tan, X., Wang, Z., Zhou, M., PCT Int. Appl., WO 2013079452, **2013**
10. Kondo, T., Yoshida, K., Yamamoto, M., Tanayama, S., *Arzneim. Forsch.*, **1996**, *46*, 11-14
11. Hussein, Z., Mulford, D.J., Bopp, B.A., Granneman, G.R., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1993**, *36*, 357-361



© 2014 Tous droits réservés.

12. Gai, X., Grigg, R., Khamnaen, T., Rajviroongit, S., Sridharan, V., Zhang, L., Collard, S., Keep, A., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7441-7443
13. Goto G., Saji, Y., Eur. Pat. Appl., EP 0174858A1, **1986**
14. Goto G., Fukuda, N., Eur. Pat. Appl., EP 0529778A1, **1993**
15. Lemport, P.S., Ostapchuk, P.N., Bobrikova, A.A., Petrovskii, P.V., Kagramanov, N.D., Bodrin, G.V., Nifant'ev, E.E., *Mendeleev Commun.,* **2010***, 20*, 223-225
16. Mantel, M.L.H., Lindhardt, A.T., Lupp, D., Skrydstrup, T., *Chem. Eur. J.,* **2010**, *16*, 5437-5442
17. Saab, F., Bénéteau, V., Schoentgen, F., Mérour, J.Y., Routier, S., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 102-110



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

# Conclusion générale

La structure hétérocyclique azotée se retrouve au sein de nombreux composés organiques naturels et/ou à activité biologique. Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux amines cycliques substituées en position 2 et aux isoindolinones substituées en position 3. En effet, ces deux familles moléculaires se retrouvent dans de nombreux domaines et en particulier en pharmacologie notamment pour des applications potentielles comme agents antiviraux, anti-tumoraux ou encore dans le cadre du traitement de la maladie d'Alzheimer pour ce qui concerne les amines cycliques. Les isoindolinones substituées en position 3, quant à elles, montrent des propriétés intéressantes pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux, de l'impuissance ainsi que des troubles de l'anxiété. La configuration du centre asymétrique étant essentielle pour l'activité de ces molécules, nous avons envisagé de developper une nouvelle stratégie de synthèse stéréosélective simple et efficace permettant d'accéder à une grande diversité d'amines cycliques chirales.

Le chapitre 1 a porté sur le développement d'une nouvelle voie de synthèse asymétrique permettant l'accès à toute une série d'amines cycliques substituées en position 2 avec contrôle du centre stéréogénique présent en α de l'atome d'azote. Deux stratégies ont alors été envisagées. La première approche envisagée reposait principalement sur une réaction d'hydrogénation asymétrique métallo-catalysée d'énamides et d'ènecarbamates cycliques. Bien que très séduisante cette approche n'a pas donné les résultats espérés avec des excès énantiomériques obtenus très faibles (inférieurs à 10%). La seconde méthode reposait quant à elle sur la réduction diastéréosélective d'ènehydrazides intégrant sur l'atome d'azote lactamique un auxiliaire chiral de type SMP. Cette seconde approche nous a dans un premier temps permis d'accéder aux pipéridin-2-ones arylées en position 6 avec d'excellents excès énantiomériques (supérieurs la plupart du temps à 95%) puis dans un second temps notre méthodologie de synthèse a été étendue à d'autres amines cycliques comme les azépanes ou encore les pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées. Notre stratégie a finalement été valorisée par la synthèse totale d'un produit naturel biologiquement actif : la (*S*)-anabasine.

La seconde partie de ce mémoire a porté sur la mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux isoindolinones énantioenrichies substituées en position 3 s'appuyant, en étape clé, sur une réaction d'aza-Michael intramoléculaire asymétrique. Celle-ci a été effectuée en présence d'organocatalyseurs de transfert de phase de type sels de cinchoninium oligomériques et nous a permis d'accéder à une grande diversité d'isoindolinones énantioenrichies substituées en position 3 par une chaine acétamide. Cette méthode reste cependant limitée à la synthèse de modèles *N*-arylés à partir de benzamides intégrant un accepteur de Michael de type acrylamide, les esters correspondants ayant donnés de très mauvais résultats en termes d'énantiosélectivité.



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

Pour pallier ces difficultés, nous avons, au sein du chapitre 3, adapté notre stratégie de synthèse en nous basant cette fois sur l'utilisation d'auxiliaires chiraux. Nous avons dans un premier temps constaté que l'usage d'une copule chirale seule donnait des valeurs de diastéréosélectivité plutôt moyennes lors de la cyclisation par réaction d'aza-Michael intramoléculaire. Nous avons ensuite démontré que l'action conjuguée d'un auxiliaire chiral de type α-méthylbenzyle et d'un sel de cinchoninium en tant qu'organocatalyseur de transfert de phase permettait d'améliorer de manière significative la stéréosélectivité de la réaction. Le clivage de la copule chirale dans des conditions douces a permis par la suite l'accès aux isoindolinones en NH sans racémisation. Finalement, cette méthodologie a été appliquée avec succès à la synthèse totale de la pazinaclone. L'étape finale de *N*-arylation par couplage d'Ullmann nécessitant des conditions relativement drastiques, celle-ci a malheureusement été obtenue sous sa forme racémique, cette étape devra donc être repensée pour que notre approche soit courronnée de succès.

Actuellement, les travaux évoqués dans ce mémoire ont donné lieu à trois publications dans des journaux scientifiques (*Tetrahedron : Asymmetry* **2012**, *23*, 998-1004, *Synlett* **2013**, *14*, 1785-1790 et *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 4381-4388). Deux publications portant sur le développement d'une réaction d'aza-Michael diastéréosélective organocatalisée et sur la synthèse asymétrique de pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées sont actuellement en cours de rédaction.



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

# EXPERIMENTAL PART



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

## GENERAL:

All starting materials were purchased either from Strem Chemicals, Alfa-Aesar, Sigma-Aldrich or Frontier Scientific companies.

Anhydrous solvents were dried according to standard procedures. HPLC grade *N,N*-dimethylformamide (DMF) was used as supplied. Dry glassware for moisture-sensitive was obtained by oven-drying. Most of the reactions were carried out under argon as an inert atmosphere. Reagent transfer was performed by syringue.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out on aluminium plates precoated with silica gel Kieselgel $F_{254}$ (Merck). Products were visualized either by UV light (254 nm and 365 nm), or by staining the plate with a 1% ninhydrin solution in methanol (w/v) followed by heating. Column chromatography refers to the method of Still *et al.*[1] and was carried out using silica gel Merck Kieselgel 60M (0.040-0.063 mm).

Melting points were determined using an electrothermal Reichert Thermopan microscope and are uncorrected.

$^{1}H$ and $^{13}C$ NMR spectra were recorded on a Bruker AM 300 WB spectrometer (respectively at 300 and 75 MHz); chemical shifts (ppm) are reported with respect to $SiMe_4$ as reference.

Elemental analyses were obtained using a Carlo-Erba CHNS-11110 equipment.

Optical rotatory powers were determined using a Perkin-Elmer model 343 polarimeter.

[1] Still, W.C., Kahn, M., Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923

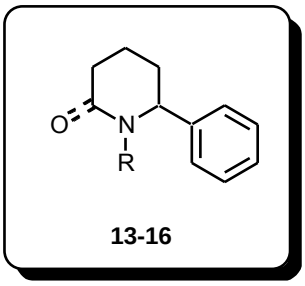


© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

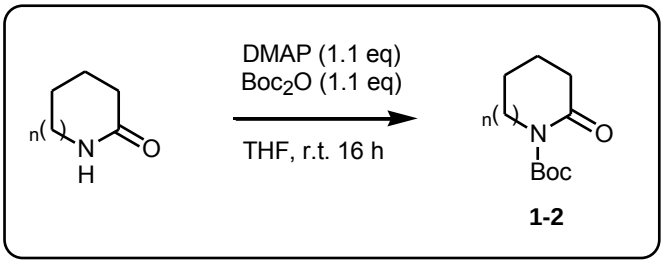
# A) EXPERIMENTAL PART RELATING TO THE FIRST CHAPTER:

## I- Synthesis of the amide and the carbamates 13-16:



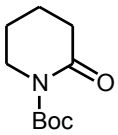

### 1-1) Synthesis of the imide and the acylated lactams 1-4:

*1-1-1) Procedure for the preparation of the N-Boc lactams **1-2**:*




To a mixture of lactam (0.1 mol) and DMAP (13.4 g, 0.11 mol) in anhydrous THF (120 mL) was added a solution of di-*tert*-butyldicarbonate (25.3 mL, 0.11 mol) in THF (60 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent, the product was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined organic layers was washed with 5% HCl solution (3 x 25 mL), brine (3 x 25 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (3 x 25 mL). After drying over $MgSO_4$, the product was concentrated and purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (30:70) as eluant to give **1-2**.

- **2-Oxopiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1)**






© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

**Yield:** 60%

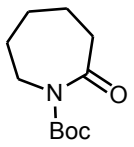
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.53 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.76-1.89 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.46-2.55 (m, 2 H, $CH_2$), 3.60-3.69 (m, 2 H, $CH_2$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 171.3 (CO), 152.7 (CO), 82.8, **$CH_2$** 46.3, 34.9, 22.8, 20.5, **$CH_3$** 28.0 (3 x $CH_3$)

**Melting point :** 32 °C (lit.[2] 33-35 °C)

**Anal. Calcd for $C_{10}H_{17}NO_3$:** C, 60.28; H, 8.60; N, 7.03%. Found: C, 60.34; H, 8.22; N, 7.10%

- **2-Oxoazepane-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2)**



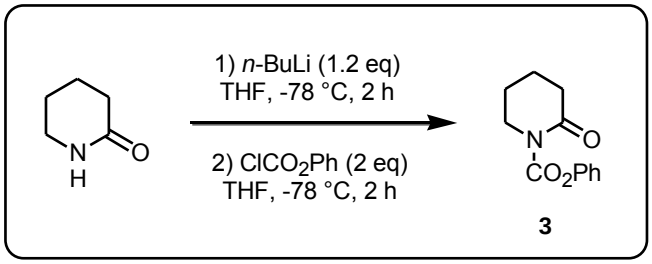

**Yield:** 36%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.52 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.67-1.86 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 2.58-2.72 (m, 2 H, $CH_2$), 3.68-3.83 (m, 2 H, $CH_2$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 175.5 (CO), 152.5 (CO), 82.3, **$CH_2$** 45.9, 39.2, 28.5, 28.2, 23.3, **$CH_3$** 27.8 (3 x $CH_3$)

**Anal. Calcd for $C_{11}H_{19}NO_3$:** C, 61.95; H, 8.98; N, 6.57%. Found: C, 61.90; H, 9.06; N, 6.48%

*1-1-2) Procedure for the preparation of 2-Oxopiperidine-1-carboxylic acid phenyl ester **3**:*




[2]Giovannini, A., Savoia, D., Umachi-Ronchi, A., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 228-234

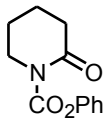


© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

A stirred solution of δ-valerolactam (10 g, 0.1 mol) in THF (50 mL) was cooled to -78 °C and a solution of *n*-BuLi (75.7 mL, 0.12 mol, 1.6M in hexane) was added dropwise. The mixture was stirred for 2 h at -78 °C under Ar and then a solution of phenyl chloroformate (25.4 mL, 0.2 mol) in THF (5 mL) was slowly added and the mixture was stirred at -78 °C for 2 h. The solution was allowed to warm to room temperature and water (30 mL) was then added. After extraction with ethyl acetate (2 x 50 mL), the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, concentrated, and recrystallised from ethyl acetate.

- **2-Oxopiperidine-1-carboxylic acid phenyl ester (3)**




**Yield:** 60%

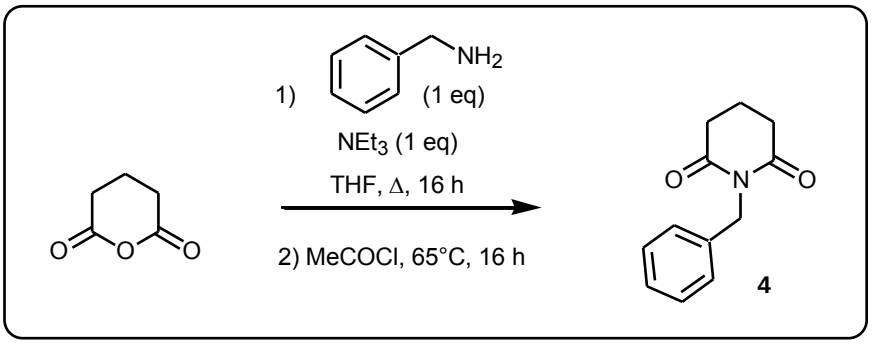
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.90-1.92 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, $CH_2$), 3.86 (t, *J* = 5.5 Hz, 2 H, $CH_2$), 7.17-7.26 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.36-7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 171.3 (CO), 153.1, 150.7 (CO), **CH** 129.4 (2 x CH), 126.1, 121.5 (2 x CH), **$CH_2$** 47.0, 35.0, 22.7, 20.5

**Melting point :** 121 °C (lit.[3] 117 °C)

**Anal. Calcd for $C_{12}H_{13}NO_3$:** C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39%. Found: C, 65.61; H, 5.86; N, 6.56%

*1-1-3) Procedure for the preparation of 1-Benzylpiperidine-2,6-dione **4**:*



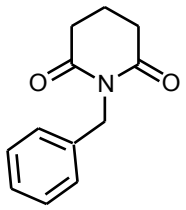

[3]Lepifre, F., Clavier, S., Bouyssou, P., Coudert, G., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6969-6975



© 2014 Tous droits réservés.

To a suspension of glutaric anhydride (5 g, 0.04 mol) and triethylamine (6.1 mL, 0.04 mol) in THF (50 mL) was added slowly a solution of benzylamine (4.8 mL, 0.04 mol) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C. The mixture was refluxed overnight, and then it was washed with a 1N HCl solution and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product (uncyclized) was dissolved in acetyl chloride (50 mL) and the mixture was allowed to warm to 65 °C and stirred overnight. After cooling to r.t., acetyl chloride was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in $CH_2Cl_2$ (100 mL), washed with water (3 x 25 mL) and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated under reduced pressure to give an oil product, which was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (50:50) as eluent to yield imide **4**.

- **1-Benzylpiperidine-2,6-dione (4)**



**Yield:** 82 %

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.94 (m, 2 H, $CH_2$), 2.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 4 H, 2 x $CH_2$), 4.95 (s, 2 H, $CH_2$), 7.20-7.39 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 172.5 (2 x CO), 137.3, **CH** 128.8 (2 × CH), 128.4, 127.4 (2 × CH), **$CH_2$** 42.7, 32.9 (2 x $CH_2$), 17.1

**Melting point :** 48 °C (lit.[4] 47.8-49.2 °C)

**Anal. Calcd for $C_{12}H_{13}NO_2$:** C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89%. Found: C, 70.85; H, 6.49; N, 6.92%

[4]Cadoret, F., Retailleau, P., Six, Y., *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 7749-7753

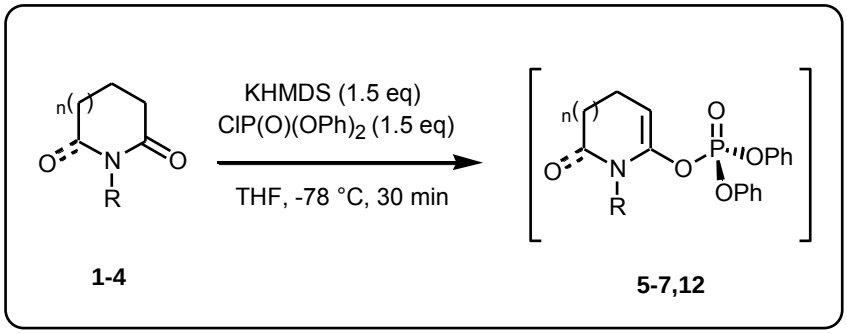


© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

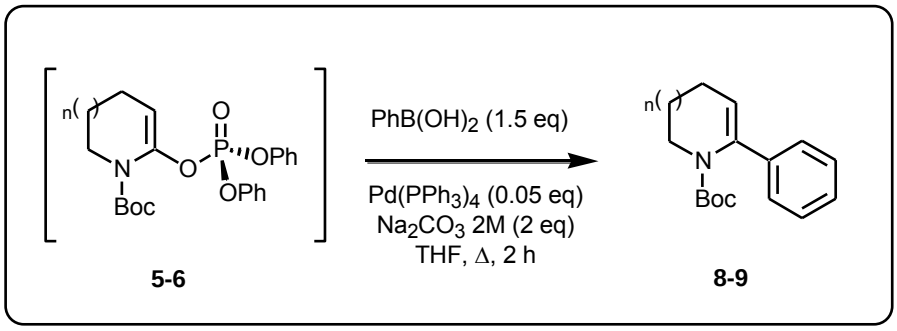
## 1-2) Synthesis of the enamide and enecarbamates 8-11:

### *1-2-1) Procedure for the preparation of aminovinylphosphates **5,6,7** and **12**:*




To a solution of compound **1-4** (2 mmol) and diphenyl phosphoryl chloride (0.62 mL, 3 mmol) in anhydrous THF (30 mL) cooled at -78 °C and under nitrogen atmosphere, was added dropwise under stirring a solution of KHMDS (6 mL, 0.5 M in toluene, 3 mmol). After 30 min at -78 °C, water (20 mL) was added and the resulting mixture was extracted with $Et_2O$ (2 × 50 mL) and dried over $MgSO_4$. Evaporation of the solvent under vacuum yielded vinyl phosphates **5-7** and **12** as yellow oils which were directly used in the next coupling step.

### *1-2-2) Procedure for the preparation of enecarbamates **8-9**:*

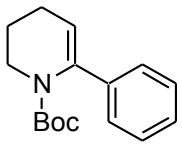



To a stirred solution of crude vinyl phosphates **5-6** (2 mmol) in THF (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added 2 M aqueous solution $Na_2CO_3$ (2 mL, 4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 5 mol%) and phenyl boronic acid (365 mg, 3 mmol). The mixture was stirred at reflux for 2 h, and then it was diluted with water (2 mL) and extracted with $Et_2O$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an orange oil which was purified by flash column chromatography using EtOAc/Hexanes (40:60) as eluent to afford compounds **8-9**.



© 2014 Tous droits réservés.

- **6-Phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (8)**



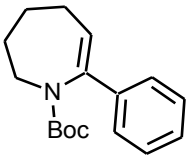
**Yield:** 45 %

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.06 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.81-1.94 (m, 2 H, $CH_2$), 2.22-2.35 (m, 2 H, $CH_2$), 3.71 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H, $CH_2$), 5.33 (t, *J* = 3.6 Hz, 1 H, CH), 7.36-7.50 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 154.1 (CO), 140.9, 140.2, 80.3, **CH** 127.9 (2 x CH), 126.8, 125.8 (2 x CH), 115.1, **$CH_2$** 44.4, 23.7, 23.6, **$CH_3$** 27.7 (3 x $CH_3$)

**Anal. Calcd for $C_{16}H_{21}NO_2$:** C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40%. Found: C, 74.17; H, 8.10; N, 5.48%

- **7-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydroazepine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (9)**



**Yield:** 57 %

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.08 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.48-1.65 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 1.86 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H, $CH_2$), 3.75 (t, *J* = 5.3 Hz, 2 H, $CH_2$), 5.78 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H, CH), 7.26-7.38 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 153.9 (CO), 144.4, 139.7, 79.6, **CH** 128.2 (2 x CH), 127.2, 124.9 (2 x CH), 122.4, **$CH_2$** 48.0, 29.7, 27.5, 24.1, **$CH_3$** 27.9 (3 x $CH_3$)

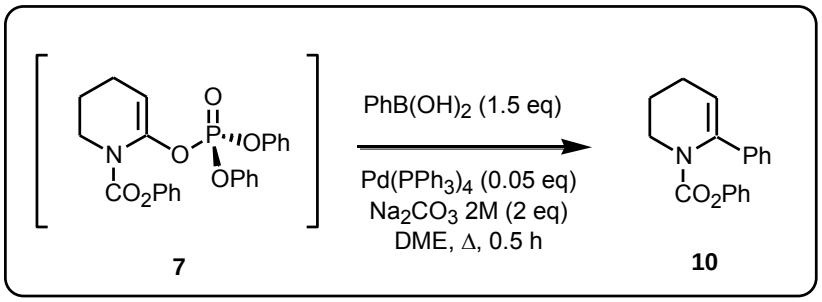
**Melting point :** 88 °C (lit.[3] 83 °C)

**Anal. Calcd for $C_{17}H_{23}NO_2$:** C, 74.69; H, 8.48; N, 5.12%. Found: C, 74.55; H, 8.36; N, 5.24%



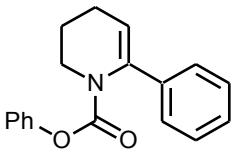
© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

*1-2-3) Procedure for the preparation of the enecarbamate **10**:*




To a stirred solution of crude vinyl phosphate **7** (903 mg, 2 mmol) in DME (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added 2 M aqueous solution $Na_2CO_3$ (2 mL, 4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 5 mol%) and phenyl boronic acid (365 mg, 3 mmol). The mixture was stirred at reflux for 0.5 h, and then it was diluted with water (2 mL) and extracted with $Et_2O$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an orange oil which was purified by flash column chromatography using EtOAc/Hexanes (40:60) as eluent to afford compound **10**.

- **6-Phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid phenyl ester (10)**



**Yield:** 62 %

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.83-1.96 (m, 2 H, $CH_2$), 2.23-2.27 (m, 2 H, $CH_2$), 3.83 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H, $CH_2$), 5.46 (t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, CH), 7.01-7.48 (m, 10 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 150.9 (CO), 144.4, 141.2, 119.9, **CH** 129.9 (2 x CH), 129.0, 128.2 (2 x CH), 127.3, 125.2 (2 x CH), 121.3 (2 x CH), 116.8, **$CH_2$** 45.4, 29.7, 23.6

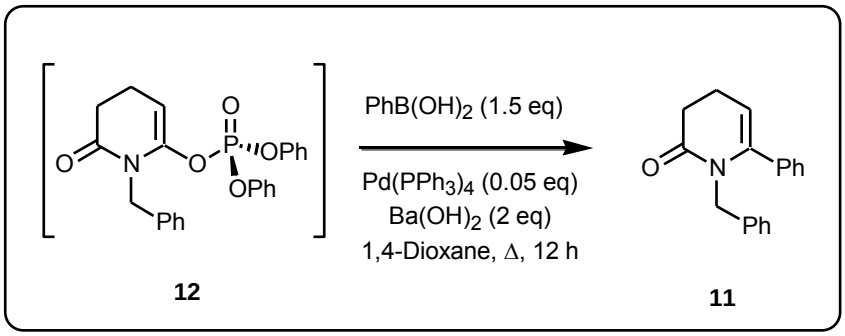
**Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}NO_2$:** C, 77.40; H, 6.13; N, 5.01%. Found: C, 77.49; H, 6.18; N, 4.96%



© 2014 Tous droits réservés.

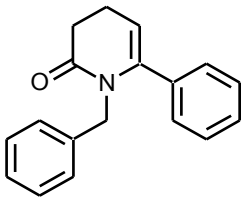
doc.univ-lille1.fr

*1-2-4) Procedure for the preparation of the enamide **11**:*




To a stirred solution of crude vinyl phosphate **12** (871 mg, 2 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added $Ba(OH)_2$ (685 mg, 4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 5 mol%) and phenyl boronic acid (365 mg, 3 mmol). The mixture was stirred at reflux for 12 h, and then it was diluted with water (2 mL) and extracted with $Et_2O$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an orange oil which was purified by flash column chromatography using EtOAc/Hexanes (40:60) as eluent to afford compound **11**.

- **1-Benzyl-6-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (11)**



**Yield:** 70 %

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 2.30-2.42 (m, 2 H, $CH_2$), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, $CH_2$), 4.73 (s, 2 H, $CH_2$), 5.35 (t, *J* = 4.6 Hz, 1 H, CH), 6.88-7.02 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.13-7.39 (m, 8 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 172.4 (CO), 156.7, 142.6, 135.8, **CH** 129.5, 128.4 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 127.0, 115.6 (2 × CH), 111.3, **$CH_2$** 46.2, 32.0, 19.7

**Melting point :** 40-41 °C

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}NO$:** C, 82.10; H, 6.51; N, 5.32%. Found: C, 82.16; H, 6.44; N, 5.38%

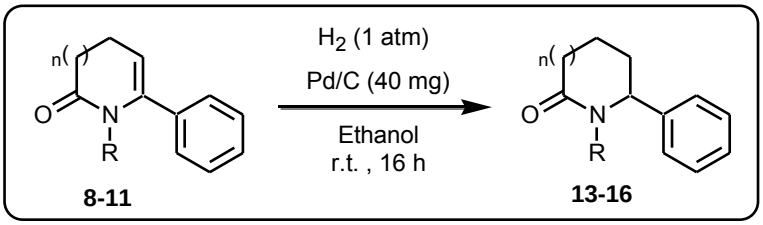


© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

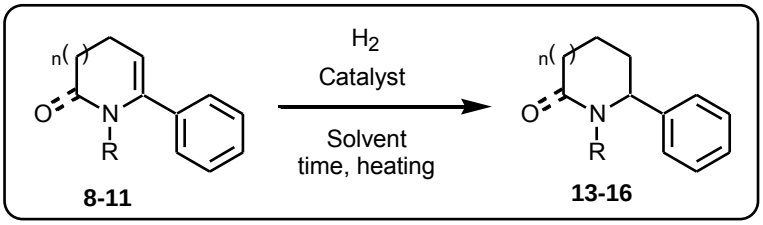
## 1-3) Hydrogenation of the enamide and enecarbamates 8-11 into 13-16:

### *1-3-1) Typical procedure for the racemic hydrogenation:*




A solution of compounds **8-11** and palladium on carbon 10% (40 mg) in anhydrous ethanol (20 mL) was stirred at room temperature, under hydrogen atmosphere for 16 h, after which time TLC indicated complete consumption of the starting material. The mixture was filtered through a pad of Celite$^{TM}$, which was further eluted with ethyl acetate (30 mL). Evaporation of the solvent under reduced pressure furnished an oily residue, which was purified by flash column chromatography to afford the expected compound.

### *1-3-2) Typical procedure for the catalytic hydrogenation:*



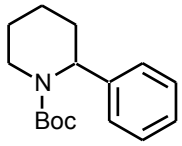

In a stainless steel autoclave, compound **8-11** (0.4 mmol) was dissolved in the selected dry solvent (3 mL) under nitrogen atmosphere and a solution of the selected catalyst in the same solvent (2 mL) was then added. The autoclave was purged 3 times with $H_2$ gas and finally pressurized at the chosen pressure. Heating (water bath) and stirring (magnetic stirring plate) were started and the reaction time was counted since the desired temperature was reached. After 16 h or 64 h reaction the autoclave was cooled and then the $H_2$ gas pressure was released. The reaction mixture was filtered on a pad of Celite$^{TM}$ was then washed with EtOAc (2 $\times$ 10 mL). The combined organic layers were concentrated under vacuum to left an oily product which was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes mixtures as eluent. HPLC analyses were performed by using Regis$^{TM}$ (*S, S*)-Whelk 01 chiral column *n*-hexane/*i*-PrOH, 80 : 20, flow rate 1mL.min$^{-1}$, detection : UV 200 nm).



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **2-Phenylpiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (13)**

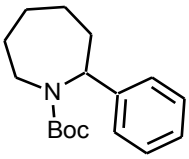


**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.46 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.51-1.68 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 1.85-1.98 (m, 1 H, $CH_2$), 2.27-2.36 (m, 1 H, $CH_2$), 2.72-2.84 (m, 1 H, $CH_2$), 4.03-4.10 (m, 1 H, $CH_2$), 5.48 (br. s, 1 H, NCH), 7.21-7.39 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 155.8 (CO), 140.4, 79.8, **CH** 128.5 (2 x CH), 126.4, 126.3 (2 x CH), 53.1, **$CH_2$** 40.2, 28.1, 25.8, 19.3, **$CH_3$** 28.5 (3 x $CH_3$)

**Anal. Calcd for $C_{16}H_{23}NO_2$:** C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36%. Found: C, 73.48; H, 8.80; N, 5.44%

- **2-Phenylazepane-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (14)**



**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** (2 rotamers 50/50) δ 1.21-1.92 (m, 7 H, 4 x $CH_2$), 1.30 and 1.43 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 2.18-2.44 (m, 1 H, $CH_2$), 2.85-3.04 (m, 1 H, $CH_2$), 3.84 and 4.13 (2 d, $J$ = 14.2 Hz, 1 H, $CH_2$), 4.92 and 5.21 (2 dd, $J$ = 6.4-11.9 Hz, 1 H, NCH), 7.14-7.32 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** (2 rotamers 50/50) δ **C** 156.1 (CO), 155.9 (CO), 144.8, 143.7, 79.4, 79.2, **CH** 128.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 126.5, 126.4, 125.7 (2 x CH), 125.5 (2 x CH), 60.4, 58.3, **$CH_2$** 43.3, 43.1, 36.4, 35.5, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 26.4, 25.6, **$CH_3$** 28.6 (3 x $CH_3$), 28.3 (3 x $CH_3$)

**Melting point :** 44 °C

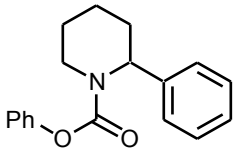
**Anal. Calcd for $C_{17}H_{25}NO_2$:** C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09%. Found: C, 74.25; H, 9.03; N, 5.19%



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **2-Phenylpiperidine-1-carboxylic acid phenyl ester (15)**



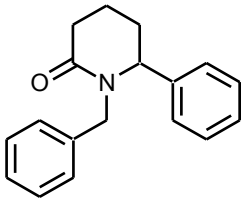
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.72-2.23 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 2.95-3.03 (m, 1 H, $CH_2$), 4.02-4.18 (m, 1 H, $CH_2$), 5.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H, NCH), 7.03-7.32 (m, 10 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 154.9 (CO), 151.7, 139.7, **CH** 129.4 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 126.9 (2 × CH), 126.7, 125.3, 121.9 (2 × CH), 54.2, **$CH_2$** 41.2, 28.2, 25.6, 19.4

**Melting point :** 63-64 °C

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}NO_2$:** C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98%. Found: C, 76.70; H, 6.89; N, 4.81%.

- **1-Benzyl-6-phenylpiperidin-2-one (16)**



**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 2.45-2.56 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.27-3.35 (m, 2 H, $CH_2$), 4.36 (s, 2 H, $CH_2$), 5.61 (br. d, 1 H, NCH), 7.05-7.32 (m, 10 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 170.8 (CO), 141.1, 137.3, **CH** 128.6 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.6, 127.3, 126.7 (2 × CH), 59.6, **$CH_2$** 47.7, 32.3, 31.8, 19.6

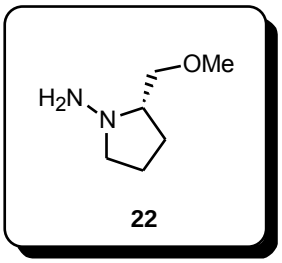
**Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}NO$:** C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28%. Found: C, 81.53; H, 7.19; N, 5.22%.



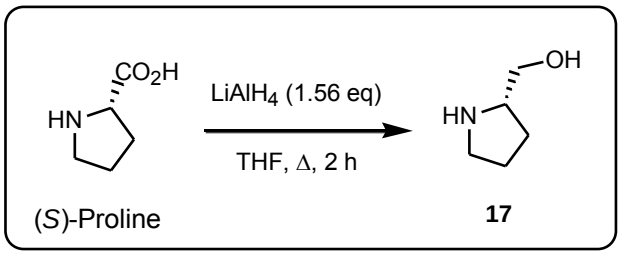
© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

## II- Synthesis of the SAMP[5] (22) as chiral auxiliary:




### 2-1) Synthesis of (*S*)-2-hydroxymethylpyrrolidine (17):




In a 4-L, three-necked, round-bottomed flask equipment with a heating mantle, an overhead stirrer bearing two-bladed propeller, an effective reflux condenser with a drying tube, were placed 2.5 L of anhydrous THF and lithium aluminium hydride ($LiAlH_4$) (60 g, 1.56 mol). The suspension was heated under reflux for 15 min, after which time the heating mantle was switched off, and powdered (*S*)-proline (115.1 g, 1 mol) was added in small portions to the boiling mixture at such a rate as to maintain reflux. The addition required 45 min, and the reaction mixture was kept boiling for an additional 1 h. Excess of $LiAlH_4$ was then decomposed by cautiously adding a solution of 25% KOH aqueous solution (115 mL). On hydrolysis, white salts precipitated and stirring became difficult. After addition completed, the mixture was refluxed for 15 min and the hot solution was filtered. Any remaining prolinol was extracted from the precipitate by refluxing with THF (1.5 L) followed again by filtration. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure to yield 100 g of the crude product (**17**) as pale yellow oil.

**Yield:** 99% (Crude product)

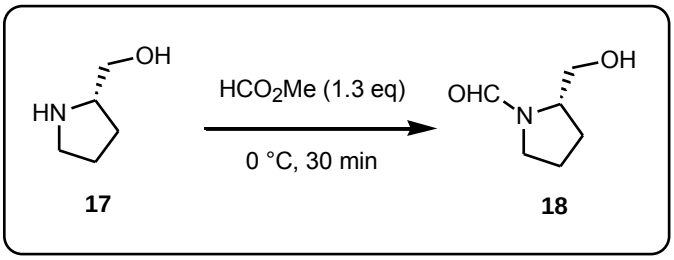
[5] Enders, D., Fey, P., Kipphardt, H., *Org. Synth.*, Coll. Vol. 8, **1993**, 26



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

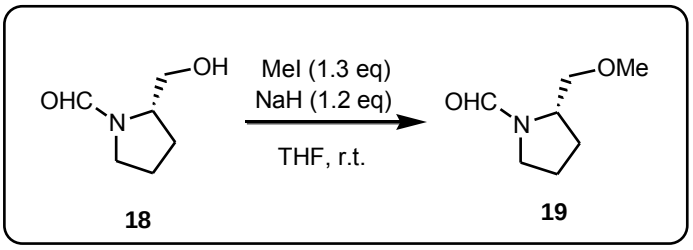
**2-2) Synthesis of (*S*)-1-formyl-2-hydroxymethylpyrrolidine (18):**




To the stirred crude (*S*)-2-hydroxymethylpyrrolidine (**17**) (1 mol) cooled at 0°C in a 2-L flask was added dropwise methyl formate (80 mL, 1.3 mol), and stirring was continued for 30 min at 0°C to give a green-coloured solution. Excess of methyl formate was evaporated at 30°C, affording a dark oil, which was taken up in 600 mL of dichloromethane and dried twice by stirring over $MgSO_4$. After filtration through Celite®, the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the crude *N*-formyl compound (**18**) (130 g, 1 mol), which was used in the next step without further purification.

**Yield:** 100% (Crude product)

**2-3) Synthesis of (*S*)-1-formyl-2-methoxymethylpyrrolidine (19):**

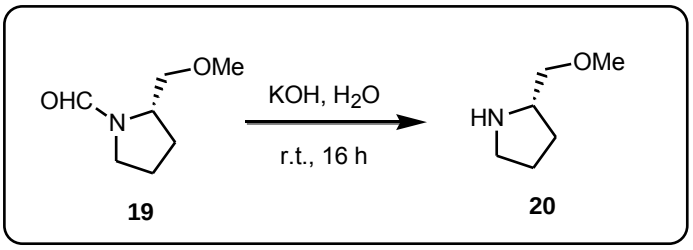



A 4-L, three-necked flask, fitted with a magnetic stirrer, a reflux condenser, a low-temperature thermometer, and a mineral oil bubbler was charged with a solution of the crude formyl derivative (**18**) in dry THF (1.5 L) and flushed with argon. The solution was cooled to -50°C to -60°C, the cooling bath was removed, and methyl iodide (81 mL, 1.3 mol) was added. Then sodium hydride (NaH) (28.8 g, 1.2 mol) was carefully added in one portion. The apparatus was flushed again with argon and allowed to warm to room temperature. During that period, hydrogen gas evolved and a grey solid precipitated, which caused stirring to become difficult. At about 0°C, the precipitate dissolved exothermally under strong evolution of hydrogen. The solution was refluxed for 15 min and quenched by slow addition of 90 mL of 6N HCl solution, without external heating. THF was then removed under reduced pressure to yield the *O*-methylated compound (**19**) in water.



© 2014 Tous droits réservés.

## 2-4) Synthesis of (*S*)-2-methoxymethylpyrrolidine (20):




A solution of potassium hydroxide (180 g in 720 mL of water) was added to the crude compound (**19**) and the mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere overnight. Saturation with potassium carbonate (500 g approximately) caused precipitation of potassium salts, which were filtered and washed with diethyl ether. The filtrate was extracted with diethyl ether (3 x 300 mL), and the ethereal layer was evaporated to dryness *in vacuo* to afford the crude (*S*)-2-methoxymethylpyrrolidine (**20**), which was purified by vacuum distillation (b.p. = 62°C at 40 mmHg).

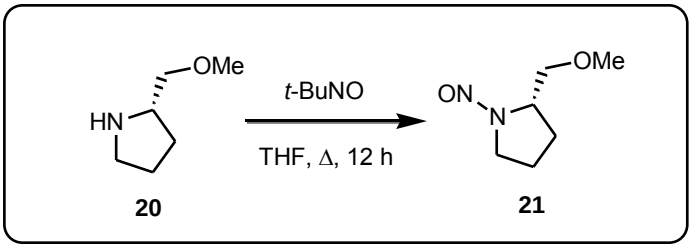
**Yield:** 87% (100 g)

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.74-1.81 (m, 1 H, $CH_2$), 1.98-2.16 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 3.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, $OCH_2$), 3.40 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.50 (dd, *J* = 10.6-7.8 Hz, 1 H, $CH_2N$), 3.64 (dd, *J* = 10.6-3.6 Hz, 1 H, $CH_2N$), 3.70-3.80 (m, 1 H, CH) [NH not observed]

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **CH** 59.3, **$CH_2$** 72.0 ($OCH_2$), 46.6 ($CH_2N$), 27.3, 24.8, **$CH_3$** 60.7

**$[\alpha]_D^{25}$** (c = 0.6, $CHCl_3$) = +2.8

## 2-5) Synthesis of (*S*)-2-methoxymethyl-1-nitrosopyrrolidine (21):



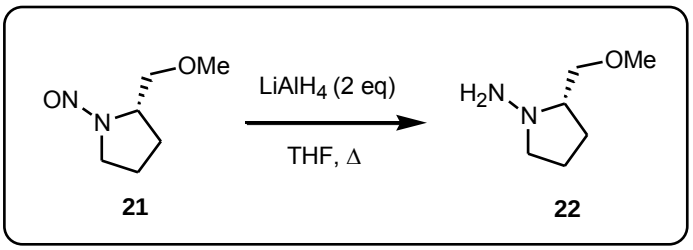

In a 2-L flask, fitted with a magnetic stirrer and a reflux condenser, was refluxed for 12 h a solution of (*S*)-2-methoxymethylpyrrolidine (**21**) (100 g, 0.87 mol) and 2-methyl-2-nitrosooxypropane (270 mL) in THF (1.5 L). After cooling, the solvent was evaporated *in vacuo* to afford the desired crude nitroso compound (86.4 g), which was used in the next step without further purification.

**Yield:** 69% (Crude product)



© 2014 Tous droits réservés.

**2-6) Synthesis of (*S*)-1-amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (SAMP) (22):**



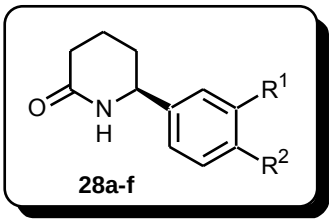

In a 4-L, three-necked, round-bottomed flask equipment with a heating mantle, an overhead stirrer bearing two-bladed propeller, an effective reflux condenser with a drying tube were placed 2 L of anhydrous THF and lithium aluminium hydride ($LiAlH_4$) (58 g, 1.26 mol). The suspension was heated under reflux for 15 min, after which time the heating mantle was switched off, and the nitrosamine intermediate (**21**) (86.4 g, 0.60 mol) was added in small portions to the boiling mixture at such a rate as to maintain reflux. The addition required 45 min, and the reaction mixture was kept boiling for an additional 1 h. Excess of $LiAlH_4$ was then decomposed by cautiously adding a solution of 25% KOH aqueous solution (115 mL). On hydrolysis, white salts precipitated and stirring became difficult. After addition completed, the mixture was refluxed for 15 min, and after cooling, the solution was filtered. Any remaining SAMP was extracted from the precipitate by refluxing 1 h with THF (1 L) followed again by filtration. The combined filtrates were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude compound was distilled under reduced pressure to yield the desired chiral auxiliary SAMP (**22**) (78 g, 0.60 mol). (b.p. =56-57 °C at 3 mmHg).

**Yield:** 100%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.40-2.10 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.11-2.59 (m, 2 H, $CH_2N$), 2.97-3.16 (m, 3 H, $NH_2$ + CH), 3.30 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.35-3.44 (m, 2 H, $CH_2O$)

**$[\alpha]_D^{25}$** (c = 0.9, $CHCl_3$) = -74.6 (lit.[6] $[\alpha]_D^{20}$ (neat) = -73.5)

## III- Synthesis of the 6-arylated piperidin-2-ones 28a-f:



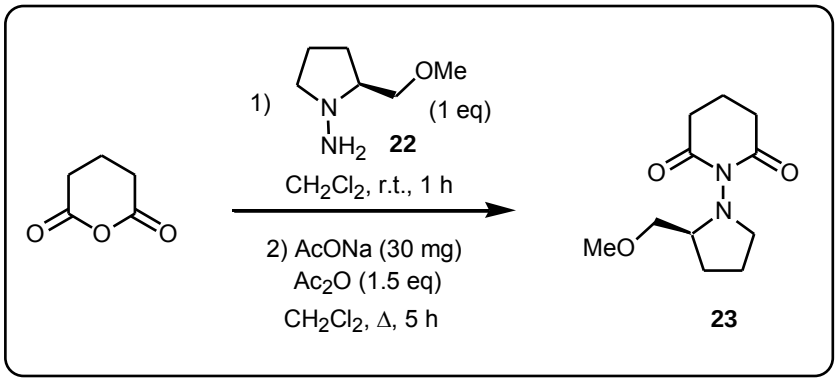

[6] Enders, D., Eichenauer, H., *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 2933-2960



© 2014 Tous droits réservés.

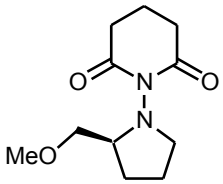
## 3-1) Synthesis of enehydrazides 25a-f:

### *3-1-1) Procedure for the preparation of 1-((S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)piperidine-2,6-dione **23**:*




(*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidine **22** (5.2 g, 0.04 mol) was added to a suspension of glutaric anhydride (4.56 g, 0.04 mol) in $CH_2Cl_2$ (100 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Acetic anhydride (5.6 mL, 0.06 mol) and a catalytic amount of sodium acetate (30 mg) were subsequently added and the mixture was refluxed for 5 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and stirred with a 5% aqueous $NaHCO_3$ solution (50 mL) for 30 min. The aqueous layer was separated and extracted with $CHCl_3$ (3 × 30 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvent, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (50:50) as eluent to afford **23** as an oil.

- **1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)piperidine-2,6-dione (23)**




**Yield:** 83%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.41-1.51 (m, 1 H, $CH_2$), 1.69-1.95 (m, 5 H, 3 x $CH_2$), 2.52-2.56 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.02-3.23 (m, 7 H, 2 x $CH_2$ + CH + $OCH_3$), 3.51-3.60 (m, 1 H, $CH_2$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 172.5 (CO), 171.4 (CO), **CH** 59.5, **$CH_2$** 76.4, 50.9, 34.2, 33.3, 27.1, 22.4, 16.6, **$CH_3$** 58.6

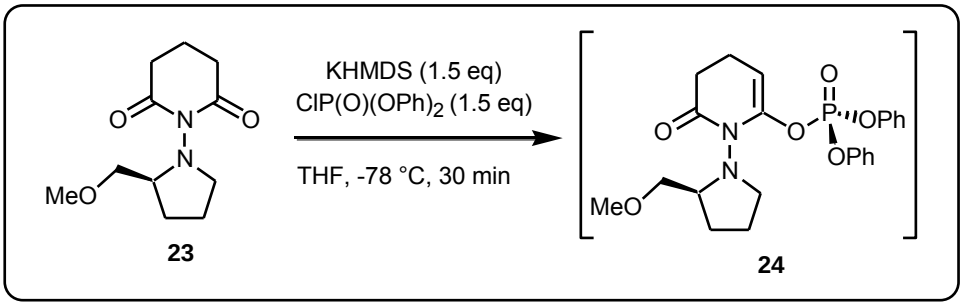


© 2014 Tous droits réservés.

**Anal. Calcd for $C_{11}H_{18}N_2O_3$:** C, 58.39; H, 8.02; N, 12.38%. Found: C, 58.43; H, 8.26; N, 12.59%

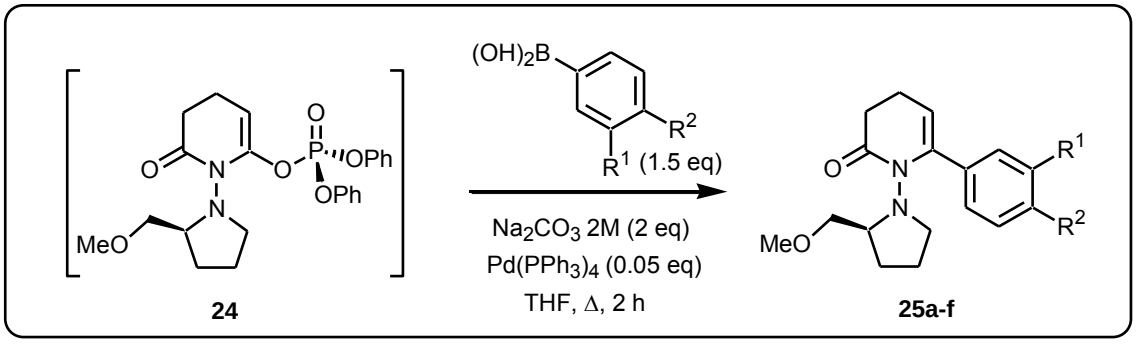
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.52, $CHCl_3$) = +3.9

*3-1-2) Procedure for the preparation of aminovinylphosphate **24**:*




To a solution of imide **23** (450 mg, 2 mmol) and diphenyl phosphoryl chloride (0.62 mL, 3 mmol) in anhydrous THF (30 mL) cooled at -78 °C and under nitrogen atmosphere, was added dropwise under stirring a solution of KHMDS (6 mL, 0.5 M in toluene, 3 mmol). After 30 minutes at -78 °C, water (20 mL) was added and the resulting mixture was extracted with $Et_2O$ (2 × 50 mL) and dried over $MgSO_4$. Evaporation of the solvent under vacuum yielded **24** as a yellow oil which was directly used for the next coupling step.

*3-1-3) Procedure for the preparation of enehydrazides **25a-f**:*

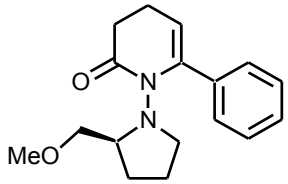



To a stirred solution of crude **24** (917 mg, 2 mmol) in THF (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added 2 M aqueous $Na_2CO_3$ solution (2 mL, 4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 5 mol %) and the appropriate aromatic boronic acid (3 mmol). The mixture was stirred for 2 h at reflux, and then it was diluted with water (2 mL) and extracted with $Et_2O$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an orange oil which was purified by flash column chromatography using EtOAc/Hexanes (40:60) as eluent to afford 6-arylated dihydropyridinones **25a-f**.



© 2014 Tous droits réservés. 

- **1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-6-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (25a)**



**Yield:** 72%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.21-1.32 (m, 1 H, $CH_2$), 1.41-1.56 (m, 1 H, $CH_2$), 1.88-2.05 (m, 2 H, $CH_2$), 2.12-2.27 (m, 1 H, $CH_2$), 2.38-2.61 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.80-2.88 (m, 1 H, $CH_2$), 3.02-3.11 (m, 2 H, $CH_2$ + CH), 3.20 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.48-3.55 (m, 1 H, $CH_2$), 3.72-3.84 (m, 1 H, $CH_2$), 5.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, CH), 7.27-7.33 (m, 5 H, $H_{arom}$)

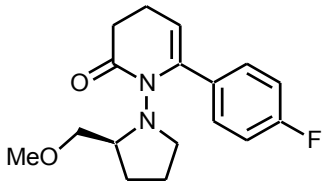
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.8 (CO), 146.6, 137.5, **CH** 127.9 (2 x CH), 127.4, 127.3 (2 × CH), 107.3, 60.8, **$CH_2$** 76.1, 51.9, 34.0, 28.2, 22.9, 19.7, **$CH_3$** 58.6

**Melting point :** 100-101 °C

**Anal. Calcd for $C_{17}H_{22}N_2O_2$:** C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78%. Found: C, 71.35; H, 7.83; N, 9.60%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.12, $CHCl_3$) = -99.3

- **6-(4-Fluorophenyl)-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (25b)**



**Yield:** 65%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.19-1.36 (m, 1 H, $CH_2$), 1.45-1.57 (m, 1 H, $CH_2$), 1.89-2.08 (m, 2 H, $CH_2$), 2.17-2.31 (m, 1 H, $CH_2$), 2.35-2.71 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.88 (dd, *J* = 6.1-9.3 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.94-2.99 (m, 1 H, CH), 3.04 (dd, *J* = 5.9-9.3 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.20 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.43-3.53 (m, 1 H, $CH_2$), 3.74-3.85 (m, 1 H, $CH_2$), 5.16 (dd, *J* = 3.1-6.4 Hz, 1 H, CH), 6.96-7.04 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.22-7.33 (m, 2 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.7 (CO), 162.1 (d, *J* = 255 Hz), 145.6, 133.5, **CH** 129.5 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 × CH), 114.3 (d, *J* = 21.5 Hz, 2 × CH), 107.3, 60.7, **$CH_2$** 76.0, 52.0, 34.0, 28.1, 22.9, 19.7, **$CH_3$** 58.8

**Melting point :** 125-126 °C

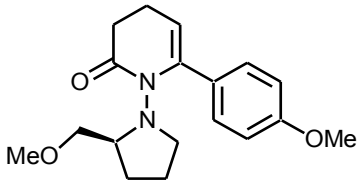


© 2014 Tous droits réservés.

**Anal. Calcd for $C_{17}H_{21}FN_2O_2$:** C, 67.09; H, 6.95; N, 9.20%. Found: C, 67.18; H, 7.06; N, 9.10%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.54, $CHCl_3$) = -120.8

- **1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-6-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (25c)**




**Yield:** 70%

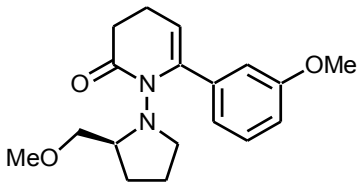
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.20-1.29 (m, 1 H, $CH_2$), 1.32-1.56 (m, 1 H, $CH_2$), 1.84-2.02 (m, 2 H, $CH_2$), 2.11-2.23 (m, 1 H, $CH_2$), 2.28-2.66 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.84 (dd, *J* = 6.4-9.2 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.94-3.07 (m, 2 H, CH + $CH_2$), 3.16 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.42-3.53 (m, 1 H, $CH_2$), 3.71-3.78 (m, 1 H, $CH_2$), 3.76 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.09 (dd, *J* = 3.1-6.4 Hz, 1 H, CH), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.9 (CO), 158.9, 146.2, 130.0, **CH** 129.2 (2 x CH), 112.8 (2 x CH), 106.6, 60.7, **$CH_2$** 76.1, 51.9, 34.1, 28.2, 22.8, 19.7, **$CH_3$** 58.6, 55.2

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{24}N_2O_3$:** C, 68.33; H, 7.65; N, 8.85%. Found: C, 68.20; H, 7.67; N, 8.97%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 2.27, $CHCl_3$) = -56.2

- **1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-6-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (25d)**




**Yield:** 63%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.21-1.33 (m, 1 H, $CH_2$), 1.44-1.59 (m, 1 H, $CH_2$), 1.90-2.05 (m, 2 H, $CH_2$), 2.17-2.28 (m, 1 H, $CH_2$), 2.35-2.73 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.92 (dd, *J* = 6.4-9.3 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.99-3.08 (m, 1 H, CH), 3.12 (dd, *J* = 5.8-9.3 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.21 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.44-3.56 (m, 1 H, $CH_2$), 3.73-3.84 (m, 4 H, $OCH_3$ + $CH_2$), 5.20 (ddd, *J* = 1.0-2.9-6.5 Hz, 1 H, CH), 6.83-6.90 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.18-7.24 (m, 1 H, $H_{arom}$)



© 2014 Tous droits réservés. 

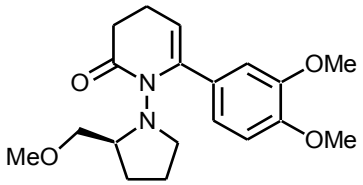
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 170.0 (CO), 158.9, 146.7, 138.9, **CH** 128.4, 120.6, 113.5, 113.0, 107.4, 60.8, **$CH_2$** 76.2, 52.0, 34.0, 28.1, 22.9, 19.8, **$CH_3$** 55.3, 58.9.

**Melting point :** 47-48 °C

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{24}N_2O_3$:** C, 68.33; H, 7.65; N, 8.85%. Found: C, 68.12; H, 7.83; N, 8.80%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.20, $CHCl_3$) = -77.0

- **6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (25e)**




**Yield:** 76%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.18-1.23 (m, 1 H, $CH_2$), 1.37-1.52 (m, 1 H, $CH_2$), 1.81-1.98 (m, 2 H, $CH_2$), 2.06-2.19 (m, 1 H, $CH_2$), 2.35-2.64 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.72-2.83 (m, 1 H, $CH_2$), 2.93-3.08 (m, 2 H, CH + $CH_2$), 3.17 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.38-3.51 (m, 1 H, $CH_2$), 3.65-3.73 (m, 1 H, $CH_2$), 3.82 (s, 6 H, 2 × $OCH_3$), 5.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H, CH), 6.72-6.85 (m, 3 H, $H_{arom}$)

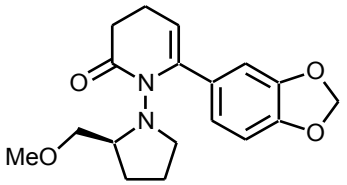
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.8 (CO), 148.3, 147.6, 146.2, 130.2, **CH** 120.4, 111.3, 110.0, 106.7, 60.6, **$CH_2$** 76.0, 51.8, 34.0, 28.1, 22.8, 19.6, **$CH_3$** 58.6, 55.8, 55.7

**Melting point :** 85-86 °C

**Anal. Calcd for $C_{19}H_{26}N_2O_4$:** C, 65.87; H, 7.56; N, 8.09%. Found: C, 65.85; H, 7.46; N, 8.21%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.97, $CHCl_3$) = -105.2

- **6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (25f)**




**Yield:** 75%



© 2014 Tous droits réservés.

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.23-1.35 (m, 1 H, $CH_2$), 1.48-1.61 (m, 1 H, $CH_2$), 1.90-2.06 (m, 2 H, $CH_2$), 2.13-2.25 (m, 1 H, $CH_2$), 2.32-2.67 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.94 (dd, *J* = 6.3-9.3 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.98-3.06 (m, 1 H, CH), 3.10 (dd, *J* = 5.6-9.3 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.22 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.43-3.52 (m, 1 H, $CH_2$), 3.72-3.84 (m, 1 H, $CH_2$), 5.14 (dd, *J* = 2.9-6.4 Hz, 1 H, CH), 5.96 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, $OCH_2O$), 5.98 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, $OCH_2O$), 6.74-6.78 (m, 3 H, $H_{arom}$)

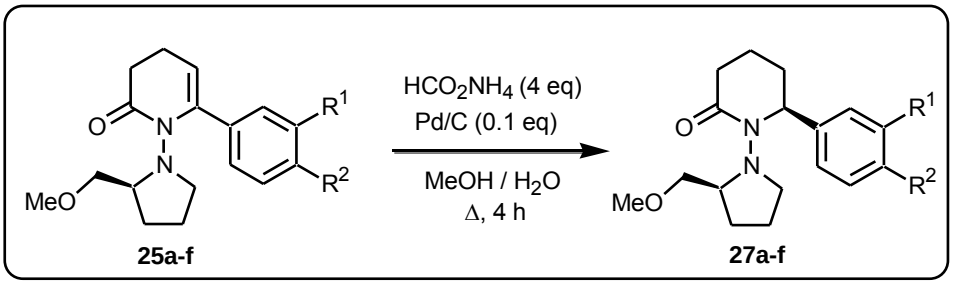
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.9 (CO), 146.9, 146.7, 146.0, 131.5, **CH** 121.4, 108.5, 107.4, 107.1, 60.8, **$CH_2$** 101.0, 76.1, 52.0, 34.1, 28.3, 22.9, 19.6, **$CH_3$** 58.7

**Melting point :** 148-149 °C

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{22}N_2O_4$:** C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48%. Found: C, 65.26; H, 6.83; N, 8.23%

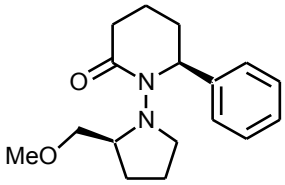
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.53, $CHCl_3$) = -83.0

### 3-2) Hydrogenation of enehydrazides 25a-f – Synthesis of cyclic hydrazides 27a-f:




A suspension of compound **25a-f** (2 mmol) in MeOH (30 mL) was stirred with activated Pd/C (21 mg, 10 mol%) and a solution of $HCO_2NH_4$ (504 mg, 8 mmol) in distilled water (5 mL) was then added. The reaction mixture was refluxed for 4 h, filtered on Celite™ and diluted with water. Extraction with $CH_2Cl_2$ (3 × 20 mL), drying over $MgSO_4$ and concentration under vacuum left an oily product which was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (60:40) as eluent to give **27a-f**.

- **(*S*)-1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-6-phenylpiperidin-2-one (27a)**



**Yield:** 89%



© 2014 Tous droits réservés.

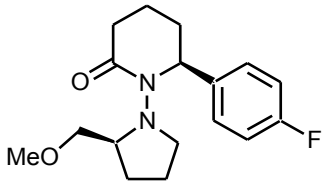
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.51-1.68 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.71-1.92 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.07-2.25 (m, 2 H, $CH_2$), 2.35-2.61 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.96 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.08-3.17 (m, 2 H, CH + $CH_2$), 3.51-3.63 (m, 1 H, $CH_2$), 4.71 (t, *J* = 5.3 Hz, 1 H, NCH), 7.19-7.46 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.5 (CO), 142.8, **CH** 128.3 (2 × CH), 127.4, 127.3 (2 × CH), 61.0, 59.8, **$CH_2$** 75.2, 51.0, 33.5, 32.0, 27.5, 23.3, 16.5, **$CH_3$** 58.5

**Anal. Calcd for $C_{17}H_{24}N_2O_2$:** C, 70.80; H, 8.39; N, 9.71%. Found: C, 70.86; H, 8.12; N, 9.69%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 2.89, $CHCl_3$) = -56.2

- **(*S*)-6-(4-Fluorophenyl)-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)piperidin-2-one (27b)**




**Yield:** 86%

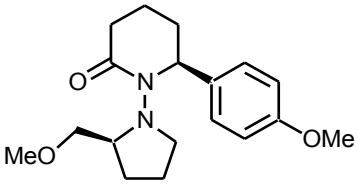
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.53-1.66 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.71-1.88 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.10-2.23 (m, 2 H, $CH_2$), 2.38-2.65 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.03 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.08-3.16 (m, 2 H, CH + $CH_2$), 3.53-3.65 (m, 1 H, $CH_2$), 4.69 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H, NCH), 7.03-7.11 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.18-7.27 (m, 2 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.6 (CO), 162.0 (d, *J* = 250.0 Hz), 138.5 (d, *J* = 7.4 Hz), **CH** 128.9 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 x CH), 115.1 (d, *J* = 21.5 Hz, 2 x CH), 61.0, 59.8, **$CH_2$** 75.3, 51.0, 33.5, 32.0, 27.6, 23.5, 16.6, **$CH_3$** 58.6

**Anal. Calcd for $C_{17}H_{23}FN_2O_2$:** C, 66.64; H, 7.57; N, 9.14%. Found: C, 66.76; H, 7.41; N, 9.20%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.43, $CHCl_3$) = -45.2

- **(*S*)-1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-6-(4-methoxyphenyl)piperidin-2-one (27c)**




**Yield:** 87%



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.50-1.62 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.75-1.88 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.06-2.21 (m, 2 H, $CH_2$), 2.35-2.60 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.05 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.07-3.13 (m, 2 H, CH + $CH_2$), 3.51-3.59 (m, 1 H, $CH_2$), 3.82 (s, 3 H, $OCH_3$), 4.63 (t, *J* = 4.5 Hz, 1 H, NCH), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$)

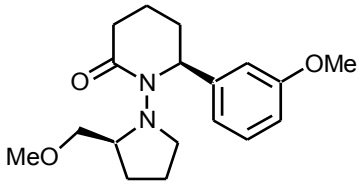
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.4 (CO), 158.8, 134.6, **CH** 128.4 (2 × CH), 113.5 (2 × CH), 60.9, 59.5, **$CH_2$** 75.1, 50.7, 33.6, 32.0, 27.7, 23.2, 16.6, **$CH_3$** 58.3, 55.4

**Melting point :** 94-95 °C

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{26}N_2O_3$:** C, 67.90; H, 8.23; N, 8.80%. Found: C, 67.78; H, 8.12; N, 8.98%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.29, $CHCl_3$) = -27.4

- **(*S*)-1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-6-(3-methoxyphenyl)piperidin-2-one (27d)**




**Yield:** 72%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** Major diastereoisomer δ 1.53-1.72 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.75-1.94 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.11-2.28 (m, 2 H, $CH_2$), 2.37-2.63 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.99 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.11-3.19 (m, 2 H, CH + $CH_2$), 3.52-3.63 (m, 1 H, $CH_2$), 3.81 (s, 3 H, $OCH_3$), 4.72 (t, *J* = 4.3 Hz, 1 H, NCH), 6.75-6.87 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.27 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.3 (CO), 159.7, 144.6, **CH** 129.4, 119.6, 113.2, 112.3, 66.7, 60.2, **$CH_2$** 75.3, 61.0, 33.4, 32.0, 27.6, 23.7, 16.5, **$CH_3$** 58.5, 55.2.

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{26}N_2O_3$:** C, 67.90; H, 8.23; N, 8.80%. Found: C, 67.75; H, 8.12; N, 8.96%.

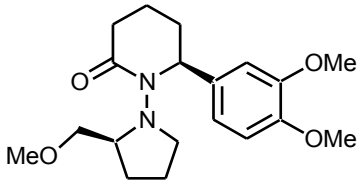
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.46, $CHCl_3$) = -54.5



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **(*S*)-6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)piperidin-2-one (27e)**




**Yield:** 92%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.48-1.60 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.68-1.89 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.05-2.18 (m, 2 H, $CH_2$), 2.35-2.56 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.94 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.05-3.11 (m, 2 H, CH + $CH_2$), 3.44-3.53 (m, 1 H, $CH_2$), 3.83 (s, 6 H, 2 × $OCH_3$), 4.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H, NCH), 6.67 (s, 1 H, $H_{arom}$), 6,73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

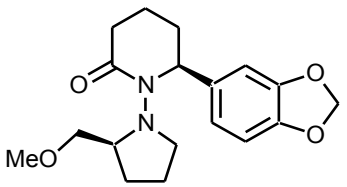
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.6 (CO), 148.8, 148.2, 135.2, **CH** 119.3, 110.7, 110.3, 61.3, 59.7, **$CH_2$** 75.5, 51.0, 33.4, 32.2, 27.6, 23.5, 16.6, **$CH_3$** 58.6, 55.9, 55.8

**Melting point :** 96-97 °C

**Anal. Calcd for $C_{19}H_{28}N_2O_4$:** C, 65.49; H, 8.10; N, 8.04%. Found: C, 65.22; H, 8.12; N, 7.98%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.64, $CHCl_3$) = -67.3

- **(*S*)-6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)piperidin-2-one (27f)**




**Yield:** 81%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.54-1.63 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.73-1.87 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.04-2.18 (m, 2 H, $CH_2$), 2.36-2.60 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.07 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.09-3.18 (m, 2 H, CH + $CH_2$), 3.58-3.63 (m, 1 H, $CH_2$), 4.64 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H, NCH), 5.95 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, $OCH_2O$), 5.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, $OCH_2O$), 6.68-6.83 (m, 3 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.5 (CO), 147.8, 146.8, 136.5, **CH** 120.4, 107.9, 107.7, 60.8, 59.7, **$CH_2$** 101.1, 75.3, 50.9, 33.4, 31.9, 27.5, 23.4, 16.6, **$CH_3$** 58.3

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{24}N_2O_4$:** C, 65.04; H, 7.28; N, 8.43%. Found: C, 65.18; H, 7.36; N, 8.60%

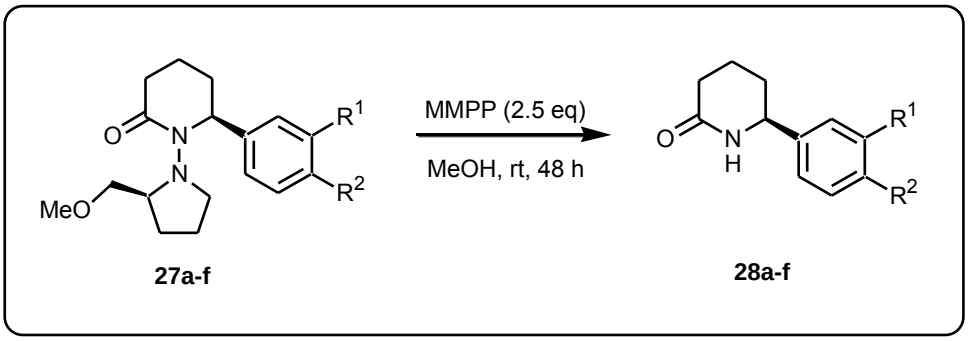
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.49, $CHCl_3$) = -53.9



© 2014 Tous droits réservés.

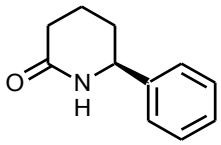
doc.univ-lille1.fr

## 3-3) Synthesis of 6-arylated piperidin-2-ones 28a-f:




To a solution of lactam **27a-f** (1 mmol) in MeOH (40 mL) was added MMPP (1.24 g, 2.5 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature until no starting material remained (TLC monitoring). The mixture was then poured into $CH_2Cl_2$ (150 mL) and treated with a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (3 × 50 mL) and the combined extracts were washed successively with water (30 mL), brine (30 mL) and finally dried over $MgSO_4$. Evaporation of the solvent furnished an oily product which was purified by flash column chromatography using EtOAc as eluent. The product was finally recrystallized from $Et_2O$ to give **28a-f**.

- **(*S*)-6-Phenylpiperidin-2-one (28a)**



**Yield:** 88%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.57-1.66 (m, 1 H, $CH_2$), 1.69-1.78 (m, 1 H, $CH_2$), 1.81-1.98 (m, 1 H, $CH_2$), 2.03-2.17 (m, 1 H, $CH_2$), 2.37-2.52 (m, 2 H, $CH_2$), 4.55 (dd, *J* = 4.5-9.1 Hz, 1 H, NCH), 6.14 (br. s, 1 H, NH), 7.27-7.39 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 172.5 (CO), 142.5, **CH** 128.8 (2 × CH), 127.9, 126.1 (2 × CH), 57.7, **$CH_2$** 32.1, 31.2, 19.6

**Melting point :** 116-117 °C (lit.[7] 115-117 °C)

**Anal. Calcd for $C_{11}H_{13}NO$:** C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99%. Found: C, 75.36; H, 7.45; N, 8.07%

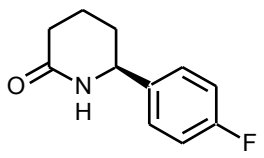
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.54, $CHCl_3$) = -58.0 (lit.[4] $[\alpha]_D^{20}$ = +58.2 (c = 1.0, $CHCl_3$) for (*R*) enantiomer)

[7]Burke, A.J., Davies, S.G., Garner A.C., McCarthy, T.D., Roberts, P.M., Smith, A.D., Rodriguez-Solla, H., Vickers, R.J., *Org. Biomol. Chem.,* **2004**, *2*, 1387-1394



© 2014 Tous droits réservés.

- **(*S*)-6-(4-Fluorophenyl)piperidin-2-one (28b)**



**Yield:** 85%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.51-1.63 (m, 1 H, $CH_2$), 1.66-1.77 (m, 1 H, $CH_2$), 1.79-1.91 (m, 1 H, $CH_2$), 1.97-2.06 (m, 1 H, $CH_2$), 2.27-2.48 (m, 2 H, $CH_2$), 4.47 (dd, *J* = 4.6-9.0 Hz, 1 H, NCH), 5.95 (br. s, 1 H, NH), 6.94-7.03 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.16-7.25 (m, 2 H, $H_{arom}$)

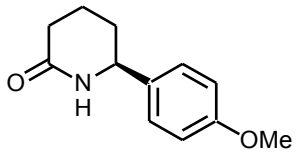
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 171.4 (CO), 161.5 (d, *J* = 247.0 Hz), 136.9 (d, *J* = 3.2 Hz), **CH** 126.7 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 × CH), 114.7 (d, *J* = 2 1.6 Hz, 2 × CH), 56.3, **$CH_2$** 32.1, 30.8, 19.4

**Melting point :** 98-99 °C

**Anal. Calcd for $C_{11}H_{12}FNO$:** C, 68.38; H, 6.26; N, 7.25%. Found: C, 66.48; H, 6.37; N, 7.15%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.60, $CHCl_3$) = -47.2

- **(*S*)-6-(4-Methoxyphenyl)piperidin-2-one (28c)**



**Yield:** 83%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.57-1.72 (m, 1 H, $CH_2$), 1.74-1.82 (m, 1 H, $CH_2$), 1.85-1.97 (m, 1 H, $CH_2$), 2.01-2.12 (m, 1 H, $CH_2$), 2.32-2.51 (m, 2 H, $CH_2$), 3.80 (s, 3 H, $OCH_3$), 4.49 (dd, *J* = 4.2-9.0 Hz, 1 H, NCH), 6.08 (br. s, 1 H, NH), 6,89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 172.5 (CO), 159.2, 134.6, **CH** 127.3 (2 × CH), 114.1 (2 × CH), 57.3, **$CH_2$** 32.2, 31.2, 19.7, **$CH_3$** 55.3

**Melting point :** 135-136 °C (lit.[8] 137-138 °C)

**Anal. Calcd for $C_{12}H_{15}NO_2$:** C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82%. Found: C, 70.10; H, 7.41; N, 6.78%

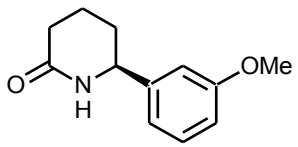
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.90, $CHCl_3$) = -58.8 (lit.[5] $[\alpha]_D^{20}$ = +60.2 (c = 0.5, $CHCl_3$) for (*R*) enantiomer)

[8]Gonzalez, A.S., Arrayas, R.G., Rivero, M.R., Carretero, J.C., *Org. Lett.,* **2008**, *10*, 4335-4337



© 2014 Tous droits réservés.

- **(*S*)-6-(3-Methoxyphenyl)piperidin-2-one (28d)**




**Yield:** 82%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.62-1.98 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.07-2.16 (m, 1 H, $CH_2$), 2.36-2.53 (m, 2 H, $CH_2$), 3.81 (s, 3 H, $OCH_3$), 4.53 (dd, *J* = 4.4-8.7 Hz, 1 H, NCH), 6.04 (br. s, 1 H, NH), 6.83-6.89 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

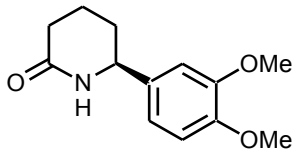
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 172.3 (CO), 160.2, 144.2, **CH** 130.1, 118.4, 113.2, 111.7, 57.8, **$CH_2$** 32.2, 31.3, 19.8, **$CH_3$** 55.3

**Melting point :** 105-106 °C, lit.[9] 105-107 °C

**Anal. Calcd for $C_{12}H_{15}NO_2$:** C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82%. Found: C, 70.46; H, 7.12; N, 6.69%.

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.58, $CHCl_3$) = -52.2

- **(*S*)-6-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperidin-2-one (28e)**




**Yield:** 90%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.55-1.64 (m, 1 H, $CH_2$), 1.68-1.76 (m, 1 H, $CH_2$), 1.81-1.88 (m, 1 H, $CH_2$), 1.94-2.07 (m, 1 H, $CH_2$), 2.27-2.49 (m, 2 H, $CH_2$), 3.78 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.80 (s, 3 H, $OCH_3$), 4.42 (dd, *J* = 4.3-9.0 Hz, 1 H, NCH), 6.32 (br. s, 1 H, NH), 6.68-6.81 (m, 3 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 172.6 (CO), 149.1, 148.5, 135.0, **CH** 118.3, 111.1, 108.9, 57.4, **$CH_2$** 32.2, 31.1, 19.7, **$CH_3$** 55.9 (2 × $OCH_3$)

**Melting point :** 124-125 °C

**Anal. Calcd for $C_{13}H_{17}NO_3$:** C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95%. Found: C, 66.48; H, 7.17; N, 5.80%

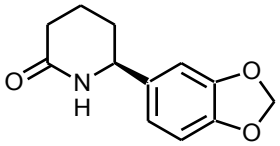
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 2.16, $CHCl_3$) = -43.1

[9] Mustazza, C., Borioni, A., Del Giudice, M.R., Gatta, F., Ferretti, R., Meneguz, A., Volpe, M.T., Lorenzini, P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 91-109



© 2014 Tous droits réservés.

- **(*S*)-6-Benzo[1,3]dioxol-5-ylpiperidin-2-one (28f)**



**Yield:** 86%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.55-1.68 (m, 1 H, $CH_2$), 1.72-1.80 (m, 1 H, $CH_2$), 1.84-1.94 (m, 1 H, $CH_2$), 1.99-2.08 (m, 1 H, $CH_2$), 2.37-2.46 (m, 2 H, $CH_2$), 4.46 (dd, *J* = 4.4-9.0 Hz, 1 H, NCH), 5.97 (s, 2 H, $OCH_2O$), 6.22 (br. s, 1 H, NH), 6.72-6.81 (m, 3 H, $H_{arom}$)

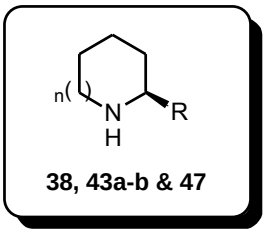
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 172.4 (CO), 148.0, 147.2, 136.5, **CH** 119.4, 108.3, 106.5, 57.5, **$CH_2$** 101.2, 32.2, 31.2, 19.6

**Melting point :** 136-137 °C

**Anal. Calcd for $C_{12}H_{13}NO_3$:** C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39%. Found: C, 65.57; H, 5.89; N, 6.58%

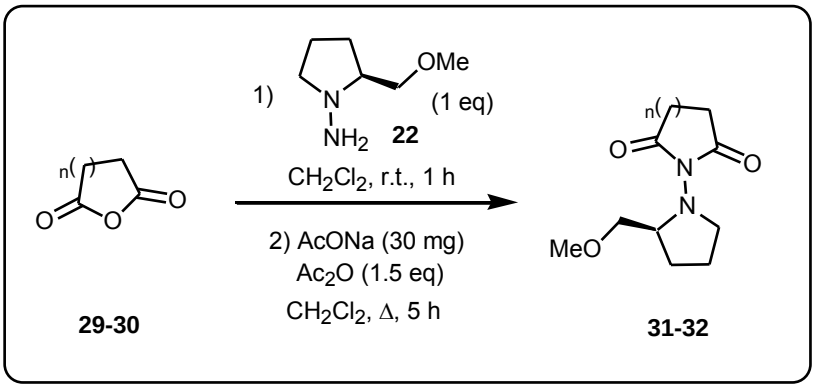
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.33, $CHCl_3$) = -59.1

## IV- Synthesis of cyclic amines 38, 43a-b & 47:




### 4-1) Synthesis of hydrazides 35a-b & cyclic amine 38:

*4-1-1) Procedure for the preparation of hydrazimide **31** and **32***

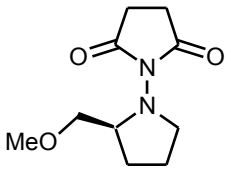





© 2014 Tous droits réservés.

This cyclic hydrazimide and was prepared according to procedure for compound **23** starting from (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidine **22** (3.91 g, 0.03 mol), succinic anhydride **29** (3.00 g, 0.03 mol) for compound **31** and adipic anhydride **30** (3.84 g, 0.03 mol) for compound **32**.

- **(*S*)-2'-Methoxymethyl[1,1']bipyrrolidinyl-2,5-dione (31)**



**Yield:** 80%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.44-1.53 (m, 1 H, $CH_2$), 1.75-1.94 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.51 (s, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.04-3.13 (m, 4 H, CH + $OCH_3$), 3.21-3.29 (m, 2 H, $CH_2$), 3.32-3.40 (dd, *J* = 8.2-16.2 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.63-3.70 (m, 1 H, $CH_2$)

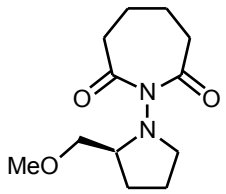
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 175.9 (2 x CO), **CH** 59.8, **$CH_2$** 76.3, 51.3, 26.6, 26.4 (2 x $CH_2$), 22.1, **$CH_3$** 58.9

**Melting point :** 43-44 °C

**Anal. Calcd for $C_{10}H_{16}N_2O_3$:** C, 56.59; H, 7.60; N, 13.20%. Found: C, 56.76; H, 7.82; N, 13.34%

**$[\alpha]_D^{25}$** (c = 1.36, $CHCl_3$) = +5.6

- **1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)azepane-2,7-dione (32)**



**Yield:** 78%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.51-1.57 (m, 1 H, $CH_2$), 1.66-1.99 (m, 8 H, 4 x $CH_2$), 2.53-2.65 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.12-3.29 (m, 6 H, CH + $CH_2$ + $OCH_3$), 3.58-3.67 (m, 1 H, $CH_2$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 176.5 (CO), 174.2 (CO), **CH** 59.8, **$CH_2$** 77.1, 51.3, 36.1, 35.4, 27.2, 22.6, 20.7, 20.3, **$CH_3$** 58.7

**Anal. Calcd for $C_{12}H_{20}N_2O_3$:** C, 59.98; H, 8.39; N, 11.66%. Found: C, 59.92; H, 8.45; N, 11.71%

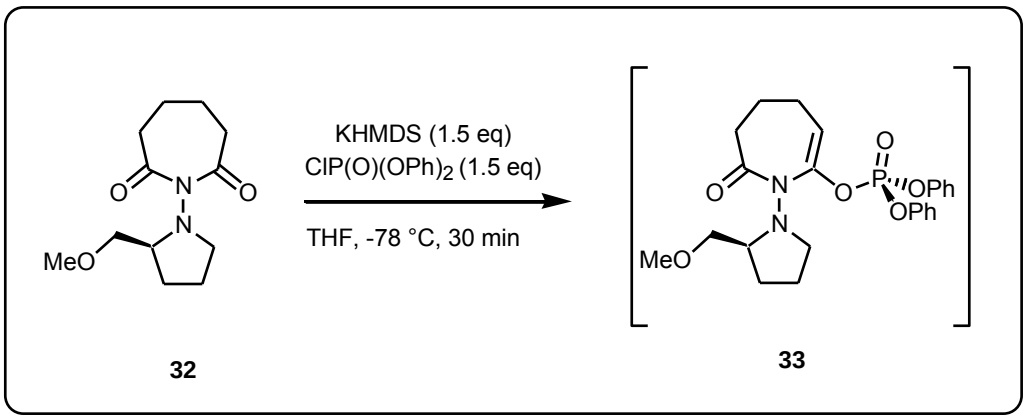


© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

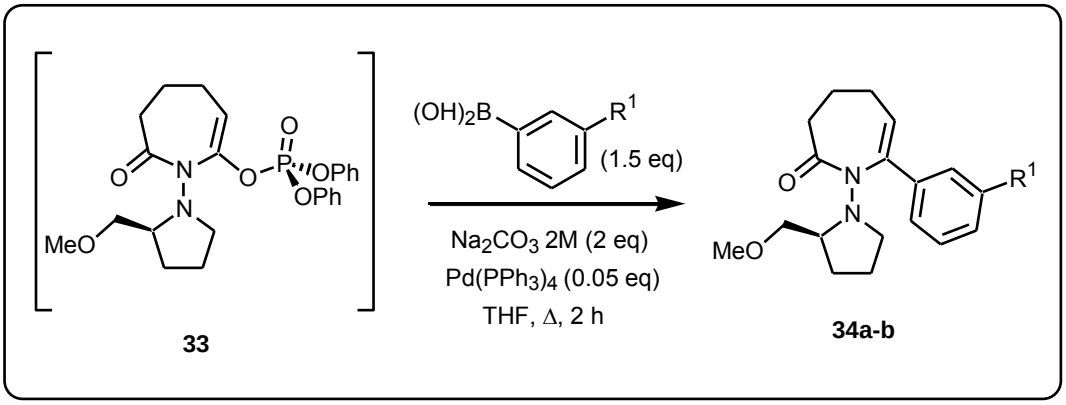
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.50, $CHCl_3$) = -37.3

*4-1-2) Procedure for the preparation of aminovinylphosphate **33**:*




To a solution of imide **32** (481 mg, 2 mmol) and diphenyl phosphoryl chloride (0.62 mL, 3 mmol) in anhydrous THF (30 mL) cooled at -78 °C and under nitrogen atmosphere, was added dropwise under stirring a solution of KHMDS (6 mL, 0.5 M in toluene, 3 mmol). After 30 minutes at -78 °C, water (20 mL) was added and the resulting mixture was extracted with $Et_2O$ (2 × 50 mL) and dried over $MgSO_4$. Evaporation of the solvent under vacuum yielded **33** as a yellow oil which was directly used for the next coupling step.

*4-1-3) Procedure for the preparation of enehydrazides **34a-b**:*

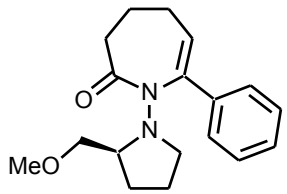



To a stirred solution of crude **33** (945 mg, 2 mmol) in THF (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added 2 M aqueous $Na_2CO_3$ solution (2 mL, 4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 5 mol %) and the appropriate aromatic boronic acid (3 mmol). The mixture was stirred for 2 h at reflux, and then it was diluted with water (2 mL) and extracted with $Et_2O$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an orange oil which was purified by flash column chromatography using EtOAc/Hexanes (40:60) as eluent to afford enehydrazides **34a-b**.



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

- **1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-7-phenyl-1,3,4,5-tetrahydroazepin-2-one (34a)**



**Yield:** 67%

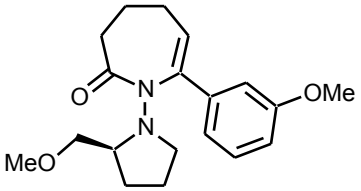
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.42-1.61 (m, 2 H, $CH_2$), 1.85-2.59 (m, 8 H, 4 x $CH_2$), 2.91-3.05 (m, 2 H, $CH_2$), 3.25 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.28-3.33 (m, 1 H, CH), 3.47-3.56 (m, 1 H, $CH_2$), 3.81-3.89 (m, 1 H, $CH_2$), 5.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, CH), 7.33-7.48 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 174.7 (CO), 146.3, 137.9, **CH** 127.9 (2 x CH), 127.3, 127.1 (2 x CH), 115.4, 62.8, **$CH_2$** 75.8, 52.2, 34.7, 31.0, 28.9, 24.1, 23.5, **$CH_3$** 58.9

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{24}N_2O_2$:** C, 72.00; H, 8.00; N, 9.33%. Found: C, 72.12; H, 7.91; N, 9.27%

**$[\alpha]_D^{25}$** (c = 1.07, $CHCl_3$) = -197.7

- **1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-7-(3-methoxyphenyl)-1,3,4,5-tetrahydroazepin-2-one (34b)**



**Yield:** 70%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.44-1.60 (m, 2 H, $CH_2$), 1.94-2.55 (m, 8 H, 4 x $CH_2$), 2.95-3.01 (m, 2 H, $CH_2$), 3.22-3.28 (m, 4 H, $OCH_3$ + CH), 3.47-3.55 (m, 1 H, $CH_2$), 3.78-3.87 (m, 4 H, $CH_2$ + $OCH_3$), 5.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH), 6.85-6.91 (m, 2 H, $H_{arom}$), 6.95-6.99 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.24-7.30 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 174.8 (CO), 159.4, 146.1, 139.3, **CH** 129.1, 119.5, 115.4, 113.3, 112.8, 62.9, **$CH_2$** 76.2, 52.4, 34.7, 31.0, 28.9, 24.1, 23.5, **$CH_3$** 58.9, 55.2

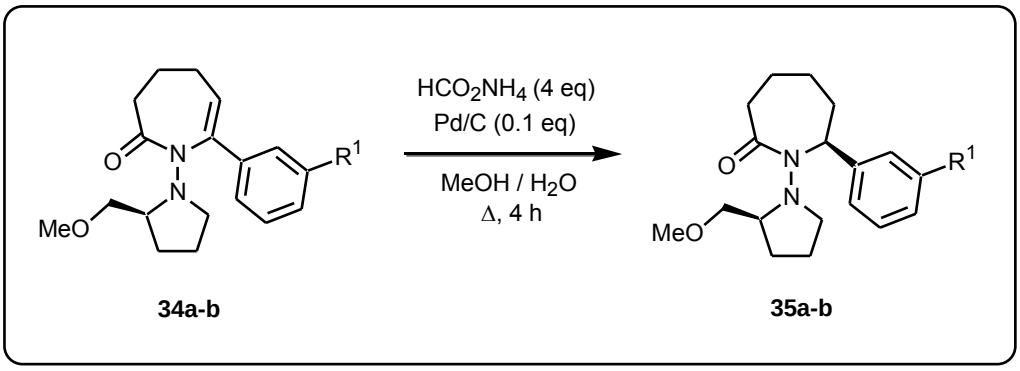
**Anal. Calcd for $C_{19}H_{26}N_2O_3$:** C, 69.09; H, 7.88; N, 8.48%. Found: C, 69.21; H, 7.95; N, 8.63%

**$[\alpha]_D^{25}$** (c = 0.79, $CHCl_3$) = -145.3



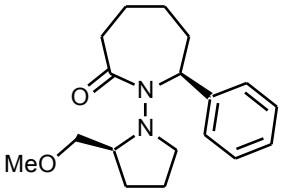
© 2014 Tous droits réservés.

*4-1-4) Procedure for the preparation of cyclic hydrazides **35a-b**:*




A suspension of compound **34a-b** (2 mmol) in MeOH (30 mL) was stirred with activated Pd/C (21 mg, 10 mol%) and a solution of $HCO_2NH_4$ (504 mg, 8 mmol) in distilled water (5 mL) was then added. The reaction mixture was refluxed for 4 h, filtered on Celite™ and diluted with water. Extraction with $CH_2Cl_2$ (3 × 20 mL), drying over $MgSO_4$ and concentration under vacuum left an oily product which was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (60:40) as eluent to give **35a-b**.

- **(*S*)-1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-7-phenylazepan-2-one (35a)**




**Yield:** 85%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.45-1.78 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 1.83-1.95 (m, 1 H, $CH_2$), 2.08-2.49 (m, 5 H, 3 x $CH_2$), 3.05-3.23 (m, 3 H, CH + $CH_2$), 3.32 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.58-3.71 (m, 1 H, $CH_2$), 3.81-3.93 (m, 1 H, $CH_2$), 5.09 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, NCH), 7.18-7.39 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 174.1 (CO), 140.4, **CH** 128.5 (2 x CH), 126.6, 126.3 (2 x CH), 69.3, 60.9, **$CH_2$** 76.7, 51.1, 37.4, 31.8, 27.2, 23.8, 23.3, 22.9, **$CH_3$** 58.9

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{26}N_2O_2$:** C, 71.52; H, 8.61; N, 9.27%. Found: C, 71.68; H, 8.55; N, 9.48%

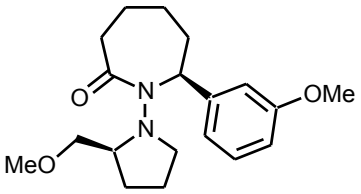
**$[\alpha]_D^{25}$** (c = 3.50, $CHCl_3$) = -24.5



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **(*S*)-1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-7-(3-methoxyphenyl)azepan-2-one (35b)**




**Yield:** 79%

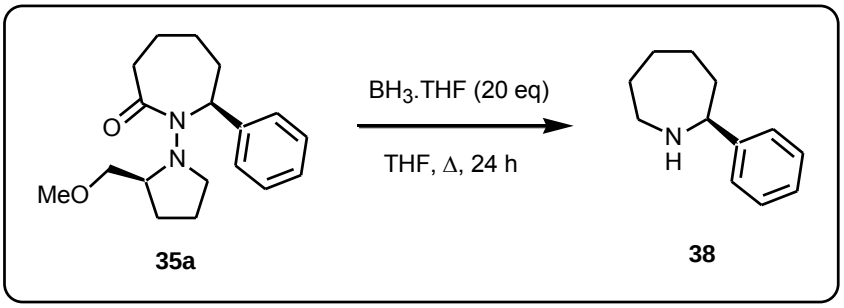
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.54-1.73 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 1.85-1.91 (m, 1 H, $CH_2$), 2.04-2.42 (m, 5 H, 3 x $CH_2$), 3.14-3.26 (m, 3 H, CH + $CH_2$), 3.36 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.66-3.89 (m, 5 H, $CH_2$ + $OCH_3$), 5.07 (br. s, 1 H, NCH), 6.77-6.88 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.27-7.31 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 174.1 (CO), 159.9, 142.1, **CH** 129.6, 118.6, 112.4, 111.5, 69.4, 61.0, **$CH_2$** 76.8, 51.1, 37.5, 31.7, 27.2, 23.8, 23.3, 22.9, **$CH_3$** 59.0, 55.2

**Anal. Calcd for $C_{19}H_{28}N_2O_3$:** C, 68.67; H, 8.43; N, 8.43%. Found: C, 68.84; H, 8.31; N, 8.62%

**$[\alpha]_D^{25}$** (c = 0.72, $CHCl_3$) = -38.7

*4-1-5) Procedure for the preparation of cyclic amine **38**:*

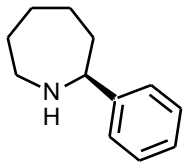



A solution of borane-THF complex (1.0 M solution in THF, 5 ml, 5 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of **35a** (0,25 mmol) in THF (10 ml). The solution was stirred at room temperature for 15 minutes and then refluxed for 24 h. After the mixture was cooled in an ice-bath, 10 % aqueous NaOH (10 ml) was added and the mixture was briefly stirred (5 minutes). The mixture was extracted with $Et_2O$ (3 x 10 ml). The combined extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using $Et_2O$/Hexanes/$Et_3N$ (49:49:2) as eluent to afford cyclic amine **38**.



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

- **(*S*)-2-Phenylazepane (38)**



**Yield:** 74%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.57-1.90 (m, 8 H, 4 x $CH_2$), 1.92-2.01 (m, 1 H, $CH_2$), 2.80-2.89 (m, 1 H, $CH_2$), 3.10-3.17 (dt, *J* = 4.2-13.5 Hz, 1 H, NH), 3.72-3.78 (dd, *J* = 3.6-9.9 Hz, 1 H, NCH), 7.18-7.39 (m, 5 H, $H_{arom}$)

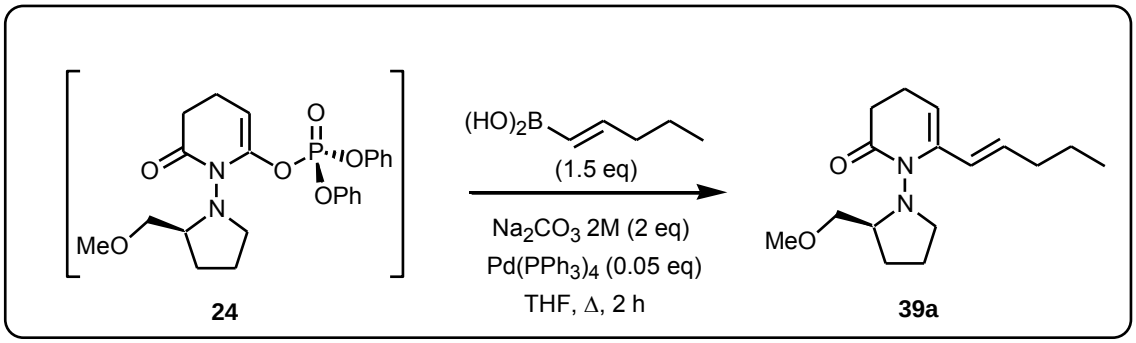
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 146.9, **CH** 128.1 (2 x CH), 126.4, 126.1 (2 x CH), 64.7, **$CH_2$** 48.0, 38.9, 30.8, 26.7, 25.9

**Anal. Calcd for $C_{12}H_{17}N$:** C, 82.29; H, 9.71; N, 8.00%. Found: C, 82.07; H, 9.87; N, 8.22%

**$[\alpha]_D^{25}$** (c = 0.85, $CH_2Cl_2$) = -63.2 (lit.[10] $[\alpha]_D^{23}$ = +62.0 (c = 4.77, $CH_2Cl_2$) for (*R*) enantiomer)

## 4-2) Synthesis of enehydrazides 39a-c:

### *4-2-1) Procedure for the preparation of enehydrazide **39a**:*



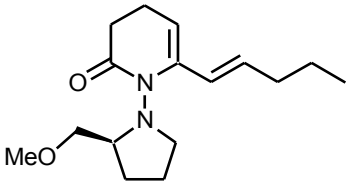

To a stirred solution of crude **24** (917 mg, 2 mmol) in THF (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added 2 M aqueous $Na_2CO_3$ solution (2 mL, 4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 5 mol %) and the boronic acid (342 mg, 3 mmol). The mixture was stirred for 2 h at reflux, and then it was diluted with water (2 mL) and extracted with $Et_2O$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an orange oil which was purified by flash column chromatography using EtOAc/Hexanes (40:60) as eluent to afford compound **39a**.

[10] Willoughby, C.A., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8952-8965



© 2014 Tous droits réservés.

- **1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-6-((*E*)-pent-1-enyl)-3,4-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (39a)**



**Yield:** 62%

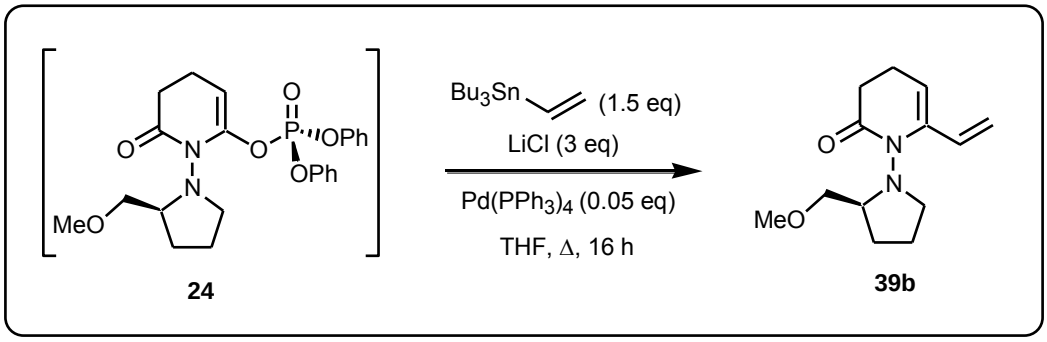
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 0.88-0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.36-1.59 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.64-1.78 (m, 1 H, $CH_2$), 1.87-1.99 (m, 1 H, $CH_2$), 2.03-2.25 (m, 5 H, $CH_2$ + $CH_3$), 2.43-2.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, $CH_2$), 2.96-3.03 (m, 1 H, CH), 3.13-3.18 (m, 1 H, $CH_2$), 3.25-3.30 (m, 4 H, $CH_2$ + $OCH_3$), 3.35-3.40 (m, 1 H, $CH_2$), 3.77-3.85 (quint, *J* = 6 Hz, 1 H, $CH_2$), 5.18-5.21 (t, *J* = 4.5 Hz, 1 H, CH), 5.83-5.92 (m, 1 H, CH), 6.11-6.16 (d, *J* = 15 Hz, 1 H, CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.0 (CO), 143.4, **CH** 131.2, 124.9, 101.1, 58.7, **$CH_2$** 75.8, 51.3, 34.7, 33.4, 27.7, 22.9, 22.4, 19.5, **$CH_3$** 59.9, 13.6

**Anal. Calcd for $C_{16}H_{26}N_2O_2$:** C, 69.06; H, 9.35; N, 10.07%. Found: C, 69.27; H, 9.21; N, 10.31%

**$[\alpha]_D^{25}$** (c = 2.23, $CHCl_3$) = -61.9

*4-2-2) Procedure for the preparation of enehydrazide **39b**:*

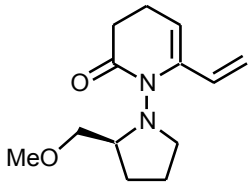



To a stirred solution of crude **24** (917 mg, 2 mmol) in THF (40 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added LiCl (254 mg, 6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 5 mol%) and tributyl(vinyl)tin (951 mg, 3 mmol). The mixture was stirred for 16 h at reflux, and then it was diluted with water (2 mL) and extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an oil which was purified by flash column chromatography using EtOAc/Hexanes (40:60) as eluent to afford product **39b**.



© 2014 Tous droits réservés.

- **1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-6-vinyl-3,4-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (39b)**



**Yield:** 59%

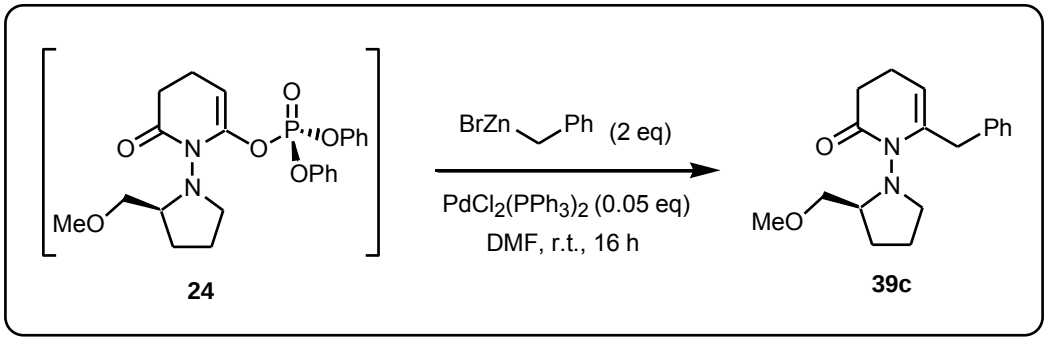
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.26-1.40 (m, 1 H, $CH_2$), 1.51-1.78 (m, 2 H, $CH_2$), 1.91-2.31 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.47-2.52 (m, 2 H, $CH_2$), 3.00-3.06 (m, 1 H, CH), 3.18-3.30 (m, 5 H, $CH_2$ + $OCH_3$), 3.40-3.48 (m, 1 H, $CH_2$), 3.81-3.90 (m, 1 H, $CH_2$), 5.01-5.05 (dd, *J* = 1.7-10.9 Hz, 1 H, $CH_2$), 5.33-5.36 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H, CH), 5.43-5.49 (dd, *J* = 1.7-17.3 Hz, 1 H, $CH_2$), 6.46-6.55 (m, 1 H, CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.8 (CO), 143.7, **CH** 132.0, 102.3, 58.7, **$CH_2$** 114.1, 75.6, 51.3, 33.3, 27.5, 22.8, 19.4, **$CH_3$** 59.9

**Anal. Calcd for $C_{13}H_{20}N_2O_2$:** C, 66.07; H, 8.53; N, 11.85%. Found: C, 66.12; H, 8.49; N, 11.75%

**$[\alpha]_D^{25}$** (c = 2.87, $CHCl_3$) = -67.6

*4-2-3) Procedure for the preparation of enehydrazide **39c**:*



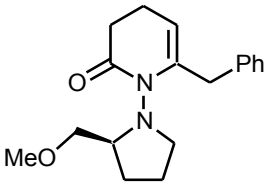

To a stirred solution of crude **24** (917 mg, 2 mmol) in DMF (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added $PdCl_2(PPh_3)_4$ (70 mg, 5 mol%) and benzylzinc bromide solution (0.5 M in THF, 8 mL, 4 mmol). The mixture was stirred for 16 h at room temperature, and then it was diluted with water (2 mL) and extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an oil which was purified by flash column chromatography using EtOAc/Hexanes (40:60) as eluent to afford product **39c**.



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **6-Benzyl-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (39c)**



**Yield:** 54%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.44-1.58 (m, 2 H, $CH_2$), 1.71-1.88 (m, 1 H, $CH_2$), 1.96-2.29 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.45-2.53 (m, 2 H, $CH_2$), 3.11-3.32 (m, 6 H, CH + $CH_2$ + $OCH_3$), 3.50-3.55 (m, 1 H, $CH_2$), 3.72-3.87 (m, 2 H, $CH_2$), 4.83-4.86 (t, *J* = 4.3 Hz, 1 H, CH), 7.19-7.35 (m, 5 H, $H_{arom}$)

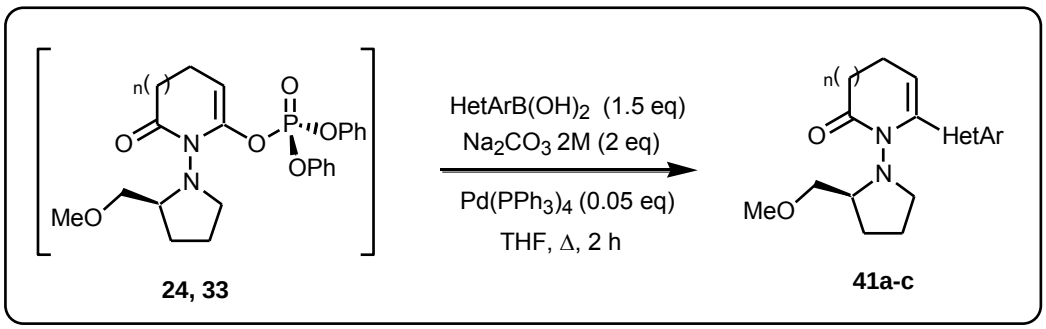
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.6 (CO), 143.8, 139.2, **CH** 128.9 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 126.1, 104.7, 58.7, **$CH_2$** 75.7, 51.2, 38.1, 33.6, 27.2, 22.7, 19.4, **$CH_3$** 59.9

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{24}N_2O_2$:** C, 71.97; H, 8.05; N, 9.33%. Found: C, 71.79; H, 8.01; N, 9.41%

**$[\alpha]_D^{25}$** (c = 0.80, $CHCl_3$) = -206.8

## 4-3) Synthesis of cyclic amines 43a-b:

### *4-3-1) Procedure for the preparation of enehydrazides **41a-c**:*

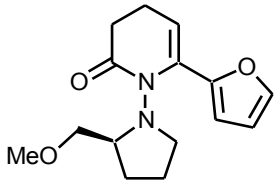



To a stirred solution of crude **24** or **33** (2 mmol) in THF (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added 2 M aqueous $Na_2CO_3$ solution (2 mL, 4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 5 mol %) and the appropriate heteroaromatic boronic acid (3 mmol). The mixture was stirred for 2 h at reflux, and then it was diluted with water (2 mL) and extracted with $Et_2O$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an orange oil which was purified by flash column chromatography using EtOAc/Hexanes (40:60) as eluent to afford 6-heteroarylated dihydropyridinones **41a-c**.



© 2014 Tous droits réservés.

- **6-Furan-2-yl-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (41a)**



**Yield:** 49%

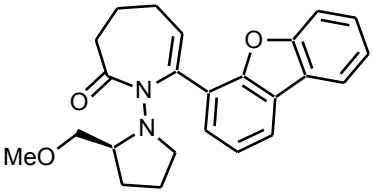
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.41-1.51 (m, 1 H, $CH_2$), 1.61-1.74 (m, 1 H, $CH_2$), 1.90-2.14 (m, 2 H, $CH_2$), 2.20-2.31 (m, 1 H, $CH_2$), 2.36-2.59 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 3.06-3.20 (m, 6 H, CH + $CH_2$ + $OCH_3$), 3.50-3.58 (q, *J* = 8 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.79-3.87 (m, 1 H, $CH_2$), 5.61-5.64 (m, 1 H, CH), 6.36-6.38 (m, 1 H, $H_{arom}$), 6.52-6.53 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.32-7.38 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.5 (CO), 149.0, 136.6, **CH** 141.5, 110.8, 108.8, 106.7, 60.3, **$CH_2$** 76.2, 51.3, 33.3, 27.8, 22.8, 19.5, **$CH_3$** 58.7

**Anal. Calcd for $C_{15}H_{20}N_2O_3$:** C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14%. Found: C, 65.28; H, 7.32; N, 10.11%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.81, $CHCl_3$) = -59.7

- **7-Dibenzofuran-4-yl-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-1,3,4,5-tetrahydroazepin-2-one (41b)**



**Yield:** 72%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.33-1.44 (m, 2 H, $CH_2$), 1.81-1.89 (m, 1 H, $CH_2$), 2.05-2.17 (m, 2 H, $CH_2$), 2.26-2.65 (m, 5 H, 3 x $CH_2$), 2.74-2.92 (m, 2 H, $CH_2$), 3.11-3.15 (m, 4 H, CH + $OCH_3$), 3.41-3.49 (m, 1 H, $CH_2$), 3.84 (br. s, 1 H, $CH_2$), 6.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH), 7.30-7.47 (m, 4 H, $H_{arom}$), 7.54-7.56 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.87-7.95 (m, 2 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 174.2 (CO), 155.9, 153.5, 141.5, 124.4, 124.1, 123.1, **CH** 127.3, 127.2, 122.9, 122.6, 121.4, 120.7, 120.1, 111.8, 62.4, **$CH_2$** 76.0, 51.7, 34.8, 30.8, 28.7, 24.1, 23.5, **$CH_3$** 58.8

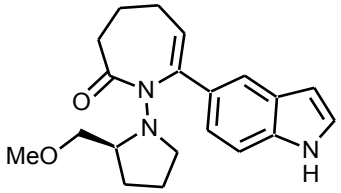
**Anal. Calcd for $C_{24}H_{26}N_2O_3$:** C, 73.82; H, 6.71; N, 7.17%. Found: C, 73.79; H, 6.69; N, 7.21%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.84, $CHCl_3$) = -76.6



© 2014 Tous droits réservés.

- **7-(1*H*-Indol-5-yl)-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-1,3,4,5-tetrahydroazepin-2-one (41c)**



**Yield:** 53%

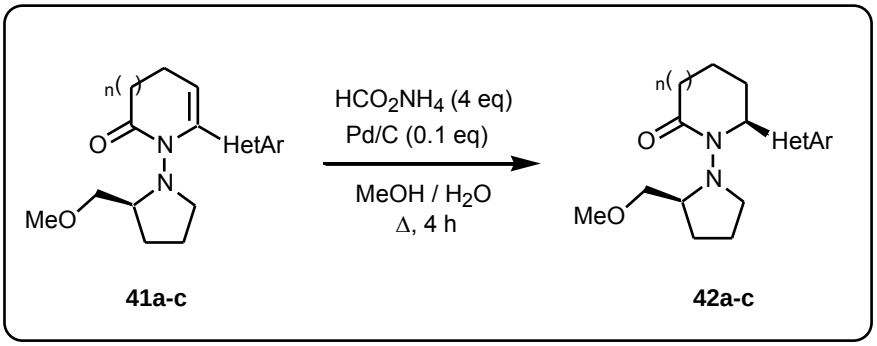
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.44-1.51 (m, 2 H, $CH_2$), 1.86-1.90 (m, 1 H, $CH_2$), 2.08-2.57 (m, 7 H, 4 x $CH_2$), 2.98-3.01 (m, 2 H, $CH_2$), 3.23-3.36 (m, 4 H, CH + $OCH_3$), 3.49-3.55 (m, 1 H, $CH_2$), 3.88 (br. s, 1 H, $CH_2$), 5.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH), 6.53 (br. s, 1 H, $H_{arom}$), 7.16-7.21 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.32-7.35 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.65 (br. s, 1 H, $H_{arom}$), 8.99 (s, 1 H, NH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 174.9 (CO), 147.3, 135.9, 129.6, 127.7, **CH** 125.2, 121.4, 119.3, 118.2, 110.8, 102.4, 62.7, **$CH_2$** 75.9, 52.2, 34.9, 31.2, 28.9, 24.2, 23.5, **$CH_3$** 59.0

**Anal. Calcd for $C_{20}H_{25}N_3O_2$:** C, 70.77; H, 7.42; N, 12.38%. Found: C, 70.82; H, 7.39; N, 12.44%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.75, $CHCl_3$) = -68.3

*4-3-2) General procedure for the preparation of cyclic hydrazides **42a-c**:*



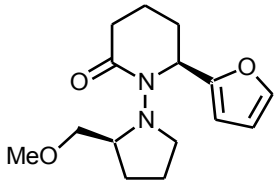

A suspension of compound **41a-c** (2 mmol) in MeOH (30 mL) was stirred with activated Pd/C (21 mg, 10 mol%) and a solution of $HCO_2NH_4$ (504 mg, 8 mmol) in distilled water (5 mL) was then added. The reaction mixture was refluxed for 4 h, filtered on Celite™ and diluted with water. Extraction with $CH_2Cl_2$ (3 × 20 mL), drying over $MgSO_4$ and concentration under vacuum left an oily product which was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (60:40) as eluent to give **42a-c**.



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **(*S*)-6-Furan-2-yl-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)piperidin-2-one (42a)**



**Yield:** 85%

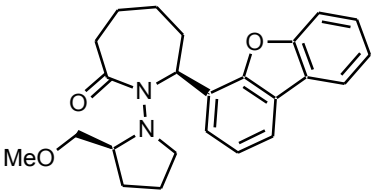
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.47-1.65 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.70-1.82 (m, 1 H, $CH_2$), 1.87-2.01 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.06-2.12 (m, 1 H, $CH_2$), 2.27-2.52 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.04-3.11 (m, 5 H, CH + $CH_2$ + $OCH_3$), 3.57-3.68 (m, 1 H, $CH_2$), 4.60-4.63 (t, *J* = 4.5 Hz, 1 H, NCH), 6.14-6.18 (m, 1 H, $H_{arom}$), 6.28-6.30 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.32-7.40 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.2 (CO), 154.8, **CH** 141.7, 110.1, 107.8, 60.5, 59.6, **$CH_2$** 75.3, 50.7, 33.6, 29.9, 27.7, 23.3, 17.9, **$CH_3$** 58.3

**Anal. Calcd for $C_{15}H_{22}N_2O_3$:** C, 64.73; H, 7.97; N, 10.06%. Found: C, 64.79; H, 7.89; N, 9.99%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.59, $CHCl_3$) = -36.2

- **(*S*)-7-Dibenzofuran-4-yl-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)azepan-2-one (42b)**



**Yield:** 86%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.34-1.59 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.65-1.90 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.01-2.10 (m, 1 H, $CH_2$), 2.23-2.32 (m, 1 H, $CH_2$), 2.60-2.64 (m, 2 H, $CH_2$), 2.77-2.81 (m, 1 H, $CH_2$), 2.92-3.04 (m, 3 H, CH + $CH_2$), 3.23 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.58-3.61 (m, 1 H, $CH_2$), 3.86 (br. s, 1 H, $CH_2$), 5.52-5.56 (m, 1 H, NCH), 7.31-7.39 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.44-7.50 (t, *J* = 9 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.57-7.60 (d, *J* = 9 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.87-7.90 (d, *J* = 9 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.95-7.98 (d, *J* = 9 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 174.1 (CO), 155.9, 153.2, 125.2, 124.4, 124.1, **CH** 127.2, 125.9, 122.9, 122.6, 120.7, 119.5, 111.7, 65.8, 60.8, **$CH_2$** 76.4, 51.5, 37.4, 32.1, 27.3, 25.0, 23.3, 22.9, **$CH_3$** 58.9

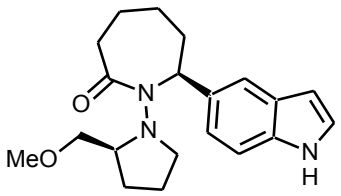
**Anal. Calcd for $C_{24}H_{28}N_2O_3$:** C, 73.44; H, 7.19; N, 7.14%. Found: C, 73.39; H, 7.22; N, 7.09%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.49, $CHCl_3$) = -24.6



© 2014 Tous droits réservés.

- **(*S*)-7-(1*H*-Indol-5-yl)-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)azepan-2-one (42c)**



**Yield:** 79%

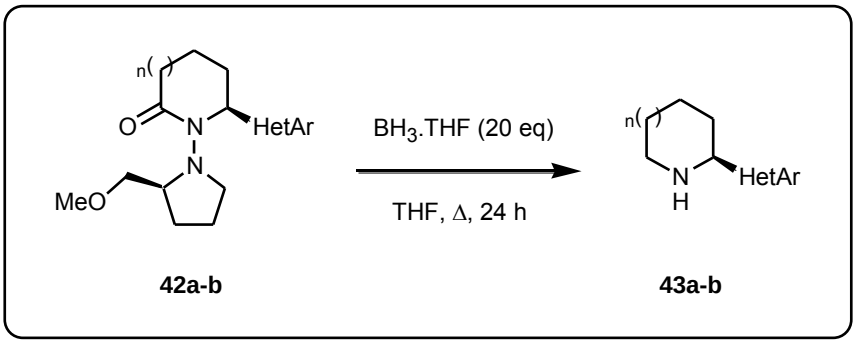
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.47-1.87 (m, 7 H, 4 x $CH_2$), 2.04-2.18 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.34-2.56 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.91-3.56 (m, 7 H, CH + 2 x $CH_2$ + $OCH_3$), 5.08 (br. s, 1 H, NCH), 6.53 (br. s, 1 H, $H_{arom}$), 7.20-7.29 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.55 (br. s, 1 H, $H_{arom}$), 8.38 (s, 1 H, NH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 174.8 (CO), 134.7, 131.0, 128.0, **CH** 130.8, 128.8, 124.8, 118.8, 111.1, 60.3 (2 x CH), **$CH_2$** 78.4, 68.2, 32.9, 30.4, 27.6, 23.8, 23.1, 23.0, **$CH_3$** 58.8

**Anal. Calcd for $C_{20}H_{27}N_3O_2$:** C, 70.35; H, 7.97; N, 12.31%. Found: C, 70.41; H, 8.04; N, 12.25%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.60, $CHCl_3$) = -37.1

*4-3-3) General procedure for synthesis of heteroaryl cyclic amines **43a-b**:*

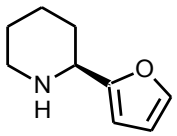



A solution of borane-THF complex (1.0 M solution in THF, 5 mL, 5 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of **42a-b** (0.25 mmol) in THF (10 mL). The solution was stirred at room temperature for 15 minutes and then refluxed for 24 h. After the mixture was cooled in an ice-bath, 10% aqueous NaOH (10 mL) was added and the mixture was briefly stirred (5 minutes). The mixture was extracted with $Et_2O$ (3 x 10 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel Acetone/MeOH (90:10) to give **43a-b**.



© 2014 Tous droits réservés. 

- **(*S*)-2-Furan-2-ylpiperidine (43a)**



**Yield:** 69%

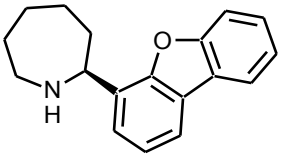
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.45-1.95 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 2.78-2.86 (m, 1 H, $CH_2$), 3.17-3.24 (m, 1 H, $CH_2$), 3.89-3.94 (m, 1 H, NCH), 3.97 (br. s, 1 H, NH), 6.28-6.35 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.35-7.40 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 154.7, **CH** 141.9, 110.3, 106.1, 53.9, **$CH_2$** 45.8, 29.6, 24.5, 23.6

**Anal. Calcd for $C_9H_{13}NO$:** C, 71.49; H, 8.67; N, 9.26%. Found: C, 71.52; H, 8.62; N, 9.30%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.73, $CHCl_3$) = -4.1

- **(*S*)-2-Dibenzofuran-4-ylazepane (43b)**



**Yield:** 79%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.63-1.93 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 2.03-2.14 (m, 2 H, $CH_2$), 2.98-3.06 (m, 1 H, $CH_2$), 3.21-3.29 (m, 1 H, $CH_2$), 4.37 (br. s, 1 H, NH), 4.49-4.53 (m, 1 H, NCH), 7.27-7.36 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.43-7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.53-7.60 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.81-7.83 (d, *J* = 6 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.92-7.94 (d, *J* = 6 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 155.9, 153.0, 125.5, 124.3, 124.2, **CH** 127.1, 124.6, 123.1, 122.7, 120.7, 119.4, 111.7, 58.2, **$CH_2$** 47.7, 36.4, 29.6, 26.7, 26.3

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}NO$:** C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28%. Found: C, 81.43; H, 7.28; N, 5.30%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.26, $CHCl_3$) = -18.9

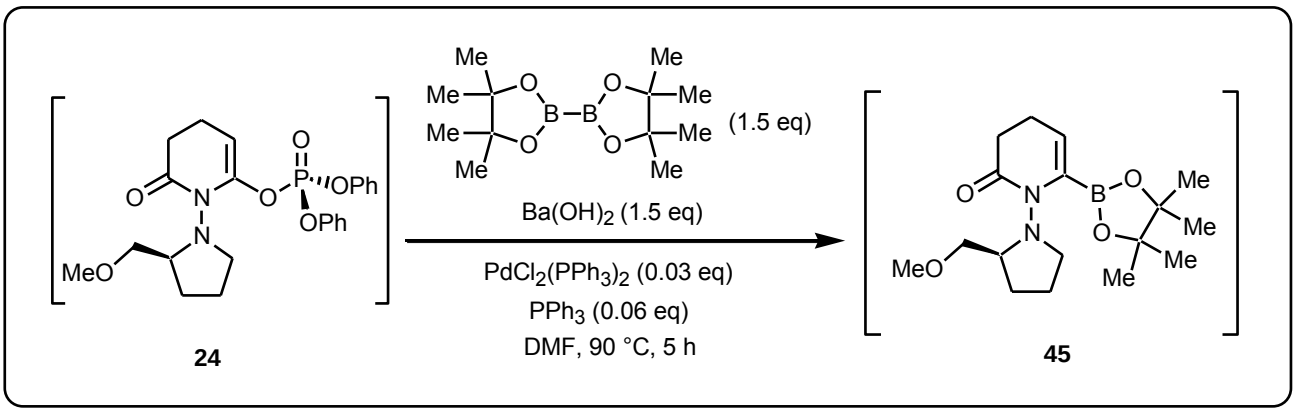


© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

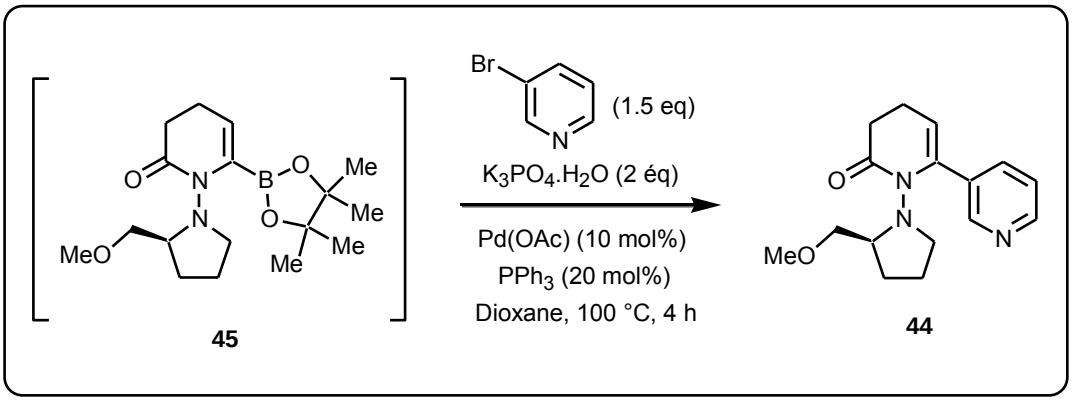
## 4-4) Synthesis of (S)-Anabasine 44:

### *4-4-1) Procedure for synthesis of heterocyclic boronate **45**:*




The intermediate vinyl phosphate **24** (917 mg, 2 mmol) was dissolved in anhydrous dimethylformamide (20 mL) in a two-necked flask under a nitrogen atmosphere. To the solution were added, in the following order, bis(pinacolato)diboron (762 mg, 3 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (42 mg, 0.06 mmol), $PPh_3$ (32 mg, 0.12 mmol), and $Ba(OH)_2$ (513 mg, 3 mmol). The mixture was heated with an oil bath to 90 °C and left under stirring for 5 h, after which time the reaction was complete (by TLC). After cooling to room temperature, the mixture was diluted with $Et_2O$ (60 mL) and washed with water (3 x 40 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give boronate **45** as a yellow oil which was carried over to the next step without further purification.

### *4-4-2) Synthesis of 1-((S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H[2,3']bipyridinyl-6-one (**44**):*

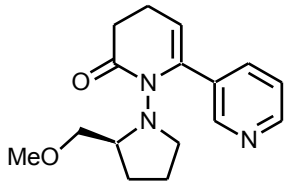





© 2014 Tous droits réservés.

$Pd(OAc)_2$ (45 mg, 0.2 mmol), $PPh_3$ (105 mg, 0.4 mmol), and the crude boronate **45** (672 mg, 2 mmol) were dissolved in anhydrous dioxane (15 mL) in a Schlenk flask under a nitrogen atmosphere. To the solution was added 3-bromopyridine (474 mg, 3 mmol), followed by $K_3PO_4.H_2O$ (921 mg, 4 mmol), and the resulting mixture was heated at 100 °C. After 4 h, the reaction was complete (by TLC) and the mixture was diluted with $Et_2O$ (15 mL) and washed with water (20 mL). The organic phase was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated. The crude oil was chromatographed Acetone/Hexanes (60:40), affording pure **44** as a white solid.

- **1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*[2,3']bipyridinyl-6-one (44)**



**Yield:** 56%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.21-1.31 (m, 1 H, $CH_2$), 1.46-1.57 (m, 1 H, $CH_2$), 1.90-2.05 (m, 2 H, $CH_2$), 2.24-2.73 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.87-3.05 (m, 3 H, CH + $CH_2$), 3.18 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.48-3.55 (q, *J* = 7 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.76-3.84 (m, 1 H, $CH_2$), 5.22-5.25 (m, 1 H, CH), 7.24-7.28 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.60-7.64 (m, 1 H, $H_{arom}$), 8.52-8.55 (m, 2 H, $H_{arom}$)

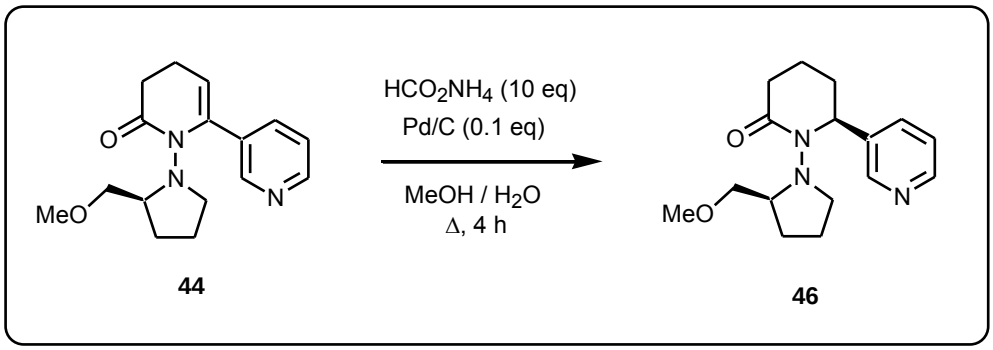
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.4 (CO), 143.6, 133.2, **CH** 148.9, 148.6, 135.3, 122.3, 108.4, 60.7, **$CH_2$** 76.0, 52.1, 33.8, 27.9, 22.9, 19.8, **$CH_3$** 58.7

**Melting point :** 126-127 °C

**Anal. Calcd for $C_{16}H_{21}N_3O_2$:** C, 66.88; H, 7.37; N, 14.62%. Found: C, 66.81; H, 7.40; N, 14.67%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.37, $CHCl_3$) = -116.7

*4-4-3) Synthesis of (S)-1-((S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H[2,3']bipyridinyl-6-one (**46**):*

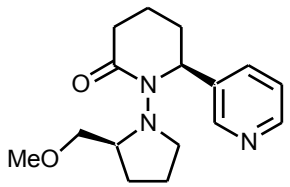





© 2014 Tous droits réservés. 

A suspension of compound **44** (100 mg, 0.35 mmol) in MeOH (10 mL) was stirred with activated Pd/C (20 mg, 10 mol%) and a solution of $HCO_2NH_4$ (220 mg, 3.5 mmol) in distilled water (2 mL) was then added. The reaction mixture was refluxed for 5 h, filtered on Celite™ and diluted with water. Extraction with $CH_2Cl_2$ (3 × 20 mL), drying over $MgSO_4$ and concentration under vacuum left an oily product which was purified by chromatography on silica gel using Acetone/Hexanes (50:50) as eluent to give **46** as a colourless oil.

- **(*S*)-1-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*[2,3']bipyridinyl-6-one (46)**




**Yield:** 77%

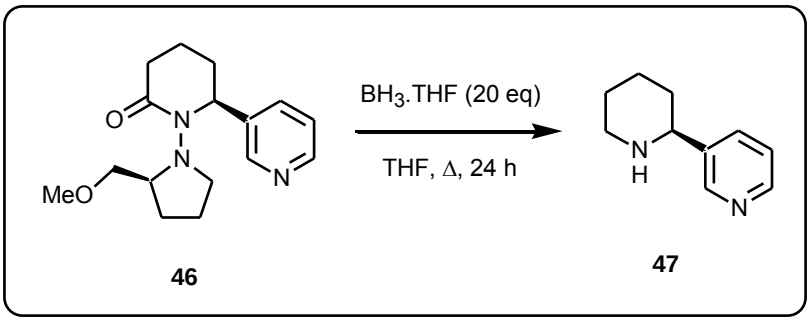
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.49-1.95 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 2.04-2.63 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 2.99-3.16 (m, 5 H, CH + $CH_2$ + $OCH_3$), 3.63 (br. s, 1 H, $CH_2$), 4.71-4.74 (t, *J* = 4.5 Hz, 1 H, NCH), 7.28-7.34 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.58-7.62 (m, 1 H, $H_{arom}$), 8.54-8.58 (m, 2 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.7 (CO), 138.1, **CH** 149.2, 148.8, 134.9, 123.1, 60.7, 60.6, **$CH_2$** 75.4, 50.9, 33.6, 31.9, 27.6, 23.3, 17.1, **$CH_3$** 58.6

**Anal. Calcd for $C_{16}H_{23}N_3O_2$:** C, 66.41; H, 8.01; N, 14.52%. Found: C, 66.36; H, 8.05; N, 14.48%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.08, $CHCl_3$) = -32.1

*4-4-4) Synthesis of (S)-Anabasine (**47**):*



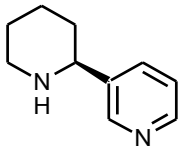

A solution of borane-THF complex (1.0 M solution in THF, 5 ml, 5 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of **46** (72 mg, 0.25 mmol) in THF (10 ml). The solution was stirred at room temperature for 15 minutes and then refluxed for 24 h. After the mixture was cooled in an ice-bath, 10% aqueous NaOH (10 ml) was added and the mixture was briefly stirred (5



© 2014 Tous droits réservés. 

minutes). The mixture was extracted with $Et_2O$ (3 x 10 ml). The combined extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel $CH_2Cl_2$/MeOH (75:25) to give (*S*)-anabasine **47**.

- **(*S*)-1,2,3,4,5,6-Hexahydro[2,3']bipyridinyl (47)**



**Yield:** 64%

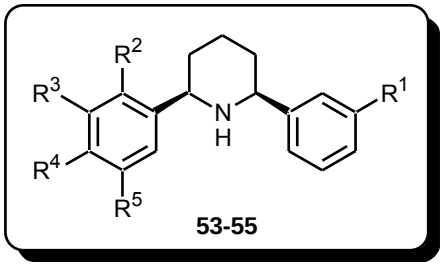
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.44-1.89 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 2.74-2.80 (m, 1 H, $CH_2$), 3.15-3.20 (m, 1 H, $CH_2$), 3.59-3.62 (m, 1 H, NCH), 7.20-7.24 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.61-7.65 (dt, *J* = 6-1.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.44-8.50 (m, 2 H, $H_{arom}$) [NH not observed]

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 140.7, **CH** 148.8, 148.7, 134.2, 123.5, 59.9, **$CH_2$** 47.7, 34.8, 25.8, 25.4

**Anal. Calcd for $C_{10}H_{14}N_2$:** C, 74.03; H, 8.70; N, 17.27%. Found: C, 74.09; H, 8.67; N, 17.31%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.80, MeOH) = -79.26 (lit.[11] $[\alpha]_D^{20}$ = -80)

## V-Synthesis of 2,6-diarylpiperidines 53-55:

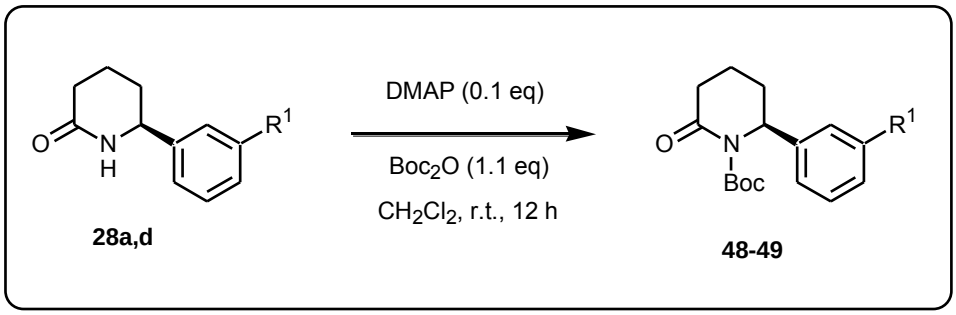



[11] Felpin, F.X., Girard, S., Vo-Thanh, G., Robins, R.J., Villiéras, J., Lebreton, J., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6305-6312



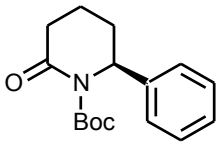
© 2014 Tous droits réservés.

**5-1) Synthesis of the *N*-Boc lactams 48-49:**




A solution of 6-arylpiperidin-2-one **28a,d** (1 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (240 mg, 1.1 mmol), and 4-dimethylaminopyridine (12 mg, 0.1 mmol) in $CH_2Cl_2$ (10 mL) was stirred at room temperature for 12 h. Water (10 mL) was added and the resulting mixture was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 × 20 mL) and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography using EtOAc/Hexanes (20:80) as eluent to give **48-49.**

- **(S)-2-Oxo-6-phenylpiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (48)**



**Yield:** 70%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.25 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.69-1.76 (m, 2 H, $CH_2$), 1.85-1.98 (m, 1 H, $CH_2$), 2.12-2.19 (m, 1 H, $CH_2$), 2.53-2.68 (m, 2 H, $CH_2$), 5.22 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H, NCH), 7.20-7.38 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 171.6 (CO), 151.9 (CO), 142.3, 83.0, **CH** 128.7 (2 x CH), 127.4, 125.7 (2 x CH), 60.7 (NCH), **$CH_2$** 34.6, 31.7, 17.3, **$CH_3$** 27.5 (3 x $CH_3$)

**Melting point :** 84-85 °C

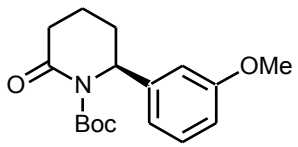
**Anal. Calcd for $C_{16}H_{21}NO_3$:** C, 69.79; H, 7.69; N, 5.09%. Found: C, 69.66; H, 7.92; N, 5.28%.

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.24, $CHCl_3$) = -19.6



© 2014 Tous droits réservés.

- **(*S*)-2-(3-Methoxyphenyl)-6-oxopiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (49)**




**Yield:** 80%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.28 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.65-1.83 (m, 2 H, $CH_2$), 1.88-1.99 (m, 1 H, $CH_2$), 2.08-2.23 (m, 1 H, $CH_2$), 2.45-2.67 (m, 2 H, $CH_2$), 3.80 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.19 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H, NCH), 6.73-6.82 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.26 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

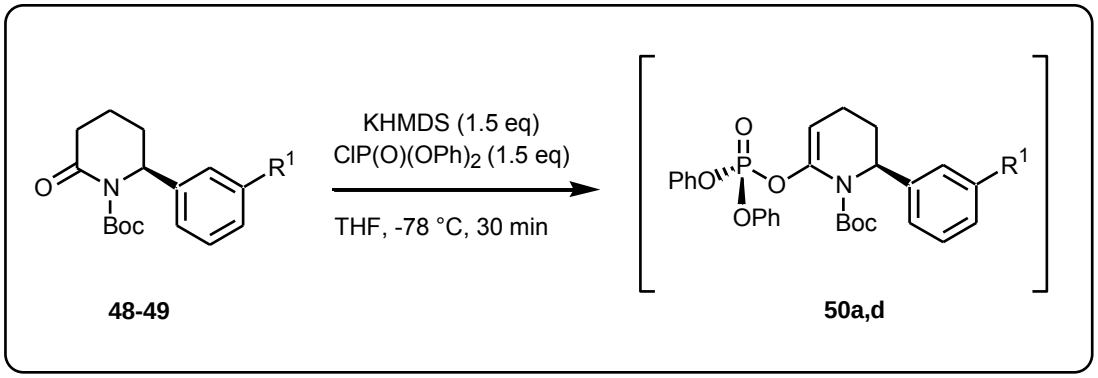
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 171.6 (CO), 159.7 (CO), 154.8, 144.2, 82.8, **CH** 129.6, 118.0, 112.6, 111.5, 60.7 (NCH), **$CH_2$** 34.5, 31.6, 17.6, **$CH_3$** 55.3, 27.5 (3 x $CH_3$)

**Anal. Calcd for $C_{17}H_{23}NO_4$:** C, 66.86; H, 7.59; N, 4.59%. Found: C, 66.80; H, 7.68; N, 4.45%.

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.44, $CHCl_3$) = -20.8

## 5-2) Synthesis of enecarbamates 51a-d:

### *5-2-1) Procedure for the preparation of aminovinylphosphates **50a-b**:*

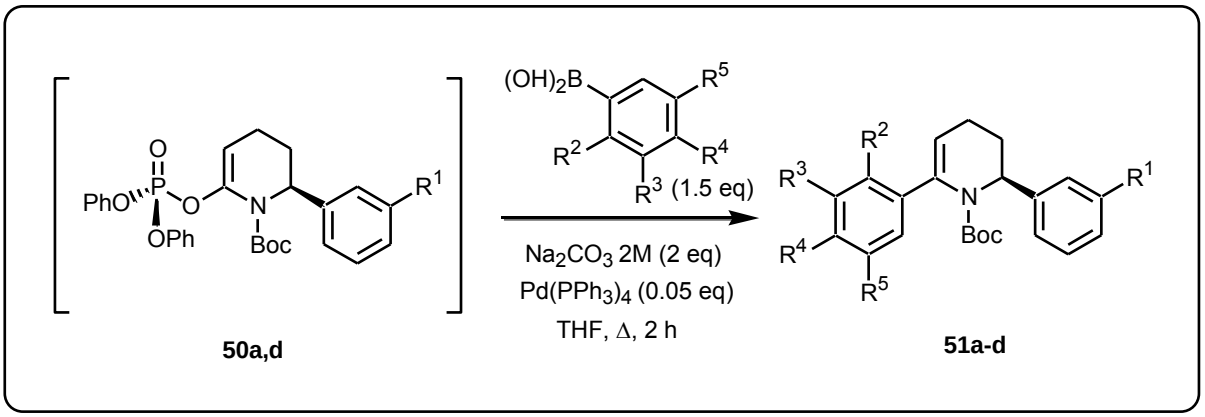



To a solution of imide **48-49** (2 mmol) and diphenyl phosphoryl chloride (0.62 mL, 3 mmol) in anhydrous THF (30 mL) cooled at -78 °C and under nitrogen atmosphere, was added dropwise under stirring a solution of KHMDS (6 mL, 0.5 M in toluene, 3 mmol). After 30 minutes at -78 °C, water (20 mL) was added and the resulting mixture was extracted with $Et_2O$ (2 × 50 mL) and dried over $MgSO_4$. Evaporation of the solvent under vacuum yielded **50a,d** as a yellow oil which was directly used for the next coupling step.



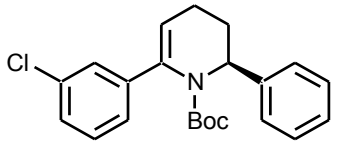
© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

*5-2-2) Procedure for the preparation of enecarbamates **51a-d**:*




To a stirred solution of crude **50a,d** (2 mmol) in THF (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added 2 M aqueous $Na_2CO_3$ solution (2 mL, 4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 5 mol%) and the appropriate aromatic boronic acid (3 mmol). The mixture was stirred for 2 h at reflux, and then it was diluted with water (2 mL) and extracted with $Et_2O$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an orange oil which was purified by flash column chromatography using EtOAc/Hexanes (40:60) as eluent to afford compounds **51a-d**.

- **(*S*)-6-(3-Chlorophenyl)-2-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (51a)**




**Yield:** 74%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.13 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 2.14-2.32 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 5.36 (t, *J* = 3.6 Hz, 1 H, NCH), 5.72 (t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, CH), 7.19-7.26 (m, 4 H, $H_{arom}$), 7.31-7.43 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 154.5 (CO), 142.9, 140.7, 137.3, 133.5, 81.4, **CH** 129.3, 128.5 (2 x CH), 127.0, 126.9, 126.3 (2 x CH), 125.5, 123.4, 116.7, 55.0 (NCH), **$CH_2$** 27.5, 20.5, **$CH_3$** 27.8 (3 x $CH_3$).

**Melting point :** 70-71 °C

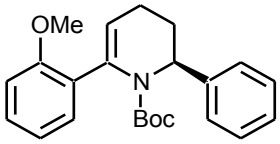
**Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}ClNO_2$:** C, 71.44; H, 6.54; N, 3.79%. Found: C, 71.15; H, 6.40; N, 3.98%.

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.78, $CHCl_3$) = -88.7



© 2014 Tous droits réservés.

- **(*S*)-6-(2-Methoxyphenyl)-2-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (51b)**




**Yield:** 84%

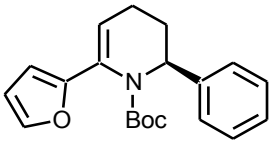
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.05 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 2.06-2.26 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.73 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.14 (t, *J* = 3.6 Hz, 1 H, NCH), 5.67 (t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, CH), 6.77-6.88 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.15-7.34 (m, 5 H, $H_{arom}$), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 156.2 (CO), 154.1, 141.7, 135.7, 130.5, 80.2, **CH** 128.8, 128.1 (2 x CH), 127.9, 126.8 (2 x CH), 126.6, 120.4, 114.5, 109.9, 54.8 (NCH), **$CH_2$** 27.3, 20.7, **$CH_3$** 55.6, 27.7 (3 x $CH_3$)

**Anal. Calcd for $C_{23}H_{27}NO_3$:** C, 75.59; H, 7.45; N, 3.83%. Found: C, 75.91; H, 7.30; N, 3.95%.

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.76, $CHCl_3$) = -122.9

- **(*S*)-6-Furan-2-yl-2-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (51c)**




**Yield:** 71%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.28 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.93-2.25 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.35-2.45 (m, 1 H, $CH_2$), 5.40 (t, *J* = 3.6 Hz, 1 H, NCH), 5.69 (t, *J* = 3.4 Hz, 1 H, CH), 6.28 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 6.38 (dd, *J* = 3.3-1.8 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.19-7.46 (m, 6 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 152.4 (CO), 139.9, 136.5, 128.4, 80.8, **CH** 128.3 (2 x CH), 126.6, 126.0 (2 x CH), 125.8, 114.8, 110.9, 104.7, 54.6 (NCH), **$CH_2$** 27.1, 20.1, **$CH_3$** 27.8 (3 x $CH_3$)

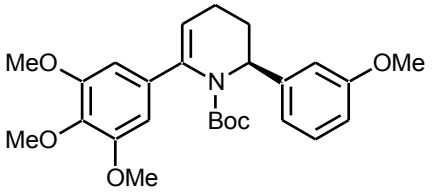
**Anal. Calcd for $C_{20}H_{23}NO_3$:** C, 73.82; H, 7.12; N, 4.30%. Found: C, 73.71; H, 7.19; N, 4.15%.

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.83, $CHCl_3$) = -96.3



© 2014 Tous droits réservés.

- **(*S*)-2-(3-Methoxyphenyl)-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (51d)**




**Yield:** 68%

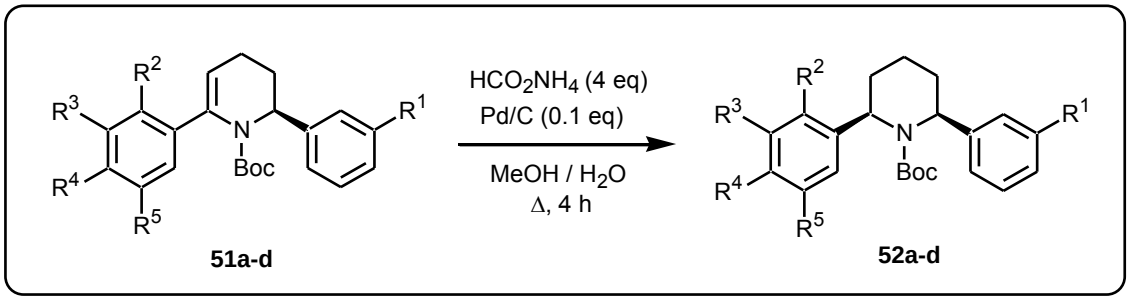
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.17 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 2.21-2.35 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.76 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.83 (s, 6 H, 2 x $OCH_3$), 3.84 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.37 (t, *J* = 3.3 Hz, 1 H, NCH), 5.63-5.69 (br. s, 1 H, CH), 6.61 (s, 2 H, $H_{arom}$), 6.67 (dd, *J* = 2.4-7.7 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.02-7.07 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.23-7.29 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 159.6 (CO), 154.5, 152.9 (2 x C), 142.7, 138.4, 137.0, 134.3, 80.9, **CH** 129.3, 118.7, 115.5, 113.0, 111.5, 102.3 (2 x CH), 54.9 (NCH), **$CH_2$** 27.6, 20.5, **$CH_3$** 61.0, 56.0 (2 x $OCH_3$), 55.2, 27.8 (3 x $CH_3$)

**Anal. Calcd for $C_{26}H_{33}NO_6$:** C, 68.55; H, 7.30; N, 3.07%. Found: C, 68.72; H, 7.13; N, 2.92%.

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.89, $CHCl_3$) = -90.5

**5-3) Synthesis of carbamates 52a-d:**

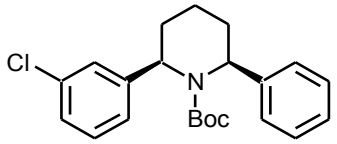



A suspension of compound **51a-d** (2 mmol) in MeOH (30 mL) was stirred with activated Pd/C (21 mg, 10 mol%) and a solution of $HCO_2NH_4$ (504 mg, 8 mmol) in distilled water (5 mL) was then added. The reaction mixture was refluxed for 4 h, filtered on Celite™ and diluted with water. Extraction with $CH_2Cl_2$ (3 × 20 mL), drying over $MgSO_4$ and concentration under vacuum left an oily product which was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (60:40) as eluent to give **52a-d**.



© 2014 Tous droits réservés.

- **(2*R*,6*S*)-2-(3-Chlorophenyl)-6-phenylpiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (52a)**




**Yield:** 65%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.17 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.38-1.47 (m, 2 H, $CH_2$), 1.79-2.24 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 5.17-5.28 (m, 2 H, 2 x NCH), 7.17-7.35 (m, 9 H, $H_{arom}$)

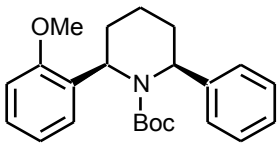
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 156.2 (CO), 148.1, 144.7, 127.9, 79.7, **CH** 128.2 (2 x CH), 126.8, 126.1 (2 x CH), 125.6 (4 x CH), 55.4 (NCH), 55.2 (NCH), **$CH_2$** 28.2, 27.3, 14.4, **$CH_3$** 28.0 (3 x $CH_3$)

**Melting point :** 86-87 °C

**Anal. Calcd for $C_{22}H_{26}ClNO_2$:** C, 71.05; H, 7.05; N, 3.77%. Found: C, 70.92; H, 7.12; N, 3.99%.

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.41, $CHCl_3$) = -51.6

- **(2*R*,6*S*)-2-(2-Methoxyphenyl)-6-phenylpiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (52b)**




**Yield:** 51%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.11 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.34-1.45 (m, 2 H, $CH_2$), 1.83-2.18 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 2.25-2.37 (m, 1 H, $CH_2$), 3.84 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.36 (br. s, 1 H, NCH), 5.52 (br. s, 1 H, NCH), 6.84 (dd, *J* = 8.1-0.9 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 6.93 (td, *J* = 7.5-0.9 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.16-7.33 (m, 7 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 156.4 (CO), 155.9, 145.8, 131.6, 79.3, **CH** 128.6, 128.2 (2 x CH), 127.1, 126.0, 125.5 (2 x CH), 120.0, 110.2, 54.8 (NCH), 51.4 (NCH), **$CH_2$** 28.9, 26.7, 14.5, **$CH_3$** 55.2, 28.0 (3 x $CH_3$)

**Anal. Calcd for $C_{23}H_{29}NO_3$:** C, 75.17; H, 7.95; N, 3.81%. Found: C, 75.28; H, 8.12; N, 3.63%.

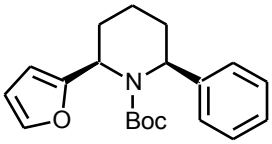
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.46, $CHCl_3$) = -16.4



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **(2*R*,6*S*)-2-Furan-2-yl-6-phenylpiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (52c)**



**Yield:** 57%

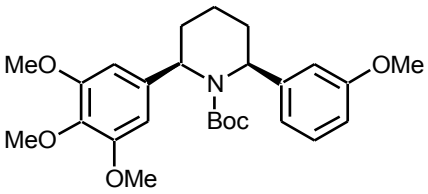
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.24 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.43-1.56 (m, 2 H, $CH_2$), 1.78-1.93 (m, 1 H, $CH_2$), 1.98-2.21 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 4.99 (br. s, 1 H, NCH), 5.36 (br. s, 1 H, NCH), 6.12-6.15 (m, 1 H, $H_{arom}$), 6.33-6.35 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.20-7.35 (m, 6 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 156.6 (CO), 156.1, 143.6, 79.9, **CH** 140.9, 128.5 (2 x CH), 126.3, 125.6 (2 x CH), 110.3, 105.9, 55.5 (NCH), 49.8 (NCH), **$CH_2$** 28.9, 25.2, 15.2, **$CH_3$** 28.1 (3 x $CH_3$)

**Anal. Calcd for $C_{20}H_{25}NO_3$:** C, 73.37; H, 7.70; N, 4.28%. Found: C, 73.42; H, 7.63; N, 4.33%.

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.16, $CHCl_3$) = -20.5

- **(2*S*,6*R*)-2-(3-Methoxyphenyl)-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (52d)**



**Yield:** 59%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.22 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.39-1.48 (m, 2 H, $CH_2$), 1.83-2.25 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.82 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.84 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.86 (s, 6 H, 2 x $OCH_3$), 5.18-5.32 (m, 2 H, 2 x NCH), 6.51 (s, 2 H, $H_{arom}$), 6.77 (dd, *J* = 8.0-2.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 6.83-6.92 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.22-7.29 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 159.7 (CO), 156.2, 153.1, (2 x C), 146.3, 140.4, 136.3, 79.7, **CH** 129.3, 118.0, 114.7, 111.1, 102.6 (2 x CH), 55.8 (NCH), 55.2 (NCH), **$CH_2$** 28.1 (2 x $CH_2$), 14.4, **$CH_3$** 60.9, 56.0 (2 x $OCH_3$), 54.8, 27.6 (3 x $CH_3$)

**Anal. Calcd for $C_{26}H_{35}NO_6$:** C, 68.25; H, 7.71; N, 3.06%. Found: C, 68.19; H, 7.95; N, 3.19%.

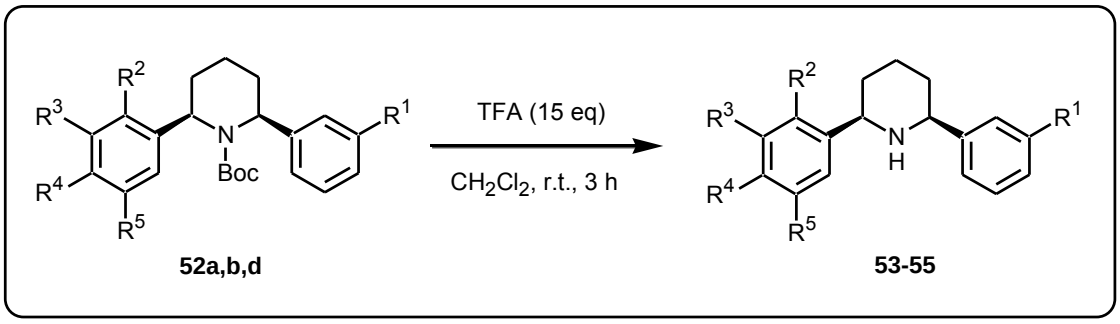
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 3.4, $CHCl_3$) = -38.4



© 2014 Tous droits réservés.

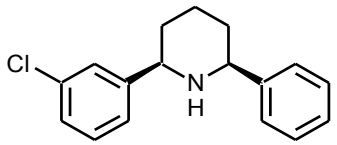
doc.univ-lille1.fr

## 5-4) Synthesis of 2,6-diarylpiperidines 53-55:




To a solution of compound **52a,b,d** (0.3 mmol) in $CH_2Cl_2$ (2 mL) at room temperature was added trifluoroacetic acid (0.35 mL, 4.5 mmol). After stirring for 3 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was partitioned between $CH_2Cl_2$ (10 mL) and saturated $NaHCO_3$ (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was further extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 10 mL). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated in vacuo to provide an oily product which was purified by chromatography on silica gel using Hexanes/$Et_2O$ (90:10) as eluent.

- **(2*R*,6*S*)-2-(3-Chlorophenyl)-6-phenylpiperidine (53)**




**Yield:** 70%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.32-1.62 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.66-1.83 (m, 3 H, 2 x $CH_2$), 1.89-1.95 (m, 1 H, NH), 3.62-3.75 (m, 2 H, 2 x NCH), 7.17-7.40 (m, 9 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 144.1 (2 x C), 132.5, **CH** 130.0, 128.8, 127.6, 127.4, 127.2 (4 x CH), 125.4, 62.9 (NCH), 62.6 (NCH), **$CH_2$** 35.2, 35.1, 26.2

**Anal. Calcd for $C_{17}H_{18}ClN$:** C, 75.13; H, 6.68; N, 5.15%. Found: C, 75.01; H, 6.55; N, 5.32%.

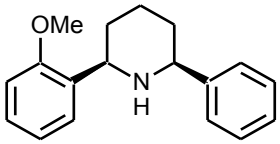
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.95, MeOH) = +14.9



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **(2*R*,6*S*)-2-(2-Methoxyphenyl)-6-phenylpiperidine (54)**




**Yield:** 78%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.36-1.96 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 3.76 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.82 (dd, *J* = 11.1-2.5 Hz, 1 H, NCH), 4.13 (dd, *J* = 11.1-2.2 Hz, 1 H, NCH), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 6.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.08-7.17 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.53 (dd, *J* = 7.5-1.6 Hz, 1 H, $H_{arom}$) [NH not observed]

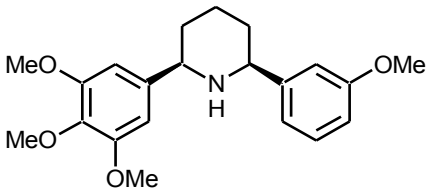
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 156.6, 146.2, 133.7, **CH** 128.3 (2 x CH), 127.6, 127.0 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 120.8, 110.1, 55.3 (NCH), 55.2 (NCH), **$CH_2$** 34.9, 32.2, 25.9, **$CH_3$** 62.9

**Melting point :** 61 °C

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{21}NO$:** C, 80.86; H, 7.92; N, 5.24%. Found: C, 81.01; H, 7.80; N, 5.36%.

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.18, MeOH) = -17.0

- **(2*S*,6*R*)-2-(3-Methoxyphenyl)-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)piperidine (55)**




**Yield:** 72%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.45-1.64 (m, 2 H, $CH_2$), 1.78-1.86 (m, 2 H, $CH_2$), 1.94-2.05 (m, 2 H, $CH_2$), 3.72-3.81 (m, 2 H, 2 x NCH), 3.82 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.83 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.88 (s, 6 H, 2 x $OCH_3$), 6.70 (s, 2 H, $H_{arom}$), 6.78 (dd, *J* = 8.1-2.6 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.03-7.06 (m , 2 H, $H_{arom}$), 7.22-7.28 (m, 1 H, $H_{arom}$) [NH not observed]

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 129.6, 153.1 (2 x C), 147.4, 141.7, 136.7, **CH** 129.3, 119.1, 112.5, 112.1, 103.5 (2 x CH), 63.0 (NCH), 62.6 (NCH), **$CH_2$** 34.8, 34.6, 25.8, **$CH_3$** 60.8, 56.1 (2 x $OCH_3$), 55.2

**Anal. Calcd for $C_{21}H_{27}NO_4$:** C, 70.56; H, 7.61; N, 3.92%. Found: C, 70.35; H, 7.85; N, 3.84%.

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.10, MeOH) = -53.0

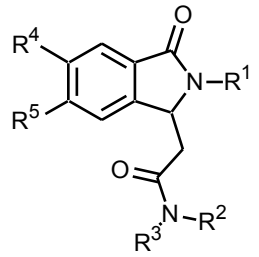


© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

# B) EXPERIMENTAL PART RELATING TO THE SECOND CHAPTER:

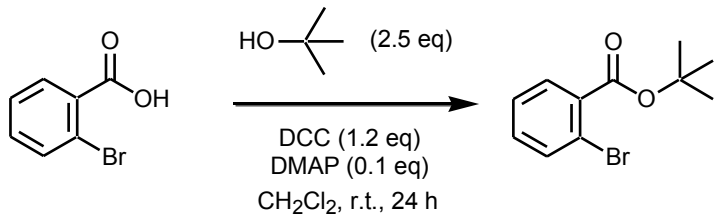
## I- Synthesis of 3-acetamidoisoindolinones 65a-g, 66a-69a and 80-81:



**65a-g, 66a-69a and 80-81**

### 1-1) Synthesis of benzoic acid tert-butyl esters 58a-g:

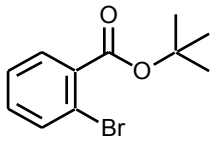
*1-1-1) Procedure for the preparation of 2-Bromobenzoic acid tert-butyl ester **56**:*




**56**

This compound was prepared according to reported procedures.[12]

- **2-Bromobenzoic acid *tert*-butyl ester (56)**



**Yield:** 78%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.61 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 7.24-7.36 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.59-7.70 (m, 2 H, $H_{arom}$)

[12] Wiseman, R.L., Johnson, S.M., Kelker, M.S., Foss, T., Wilson, I.A., Kelly, J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5540-5551

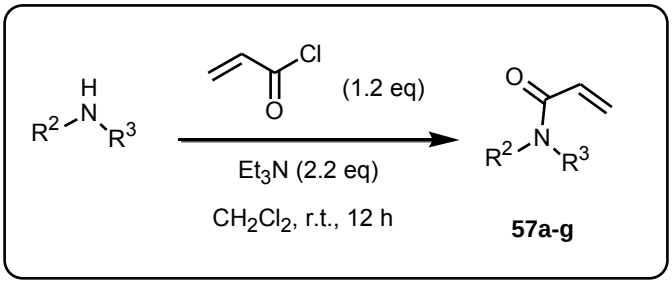


© 2014 Tous droits réservés.

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 165.7 (CO), 134.4, 121.0, 82.5, **CH** 134.0, 131.9, 130.8, 127.1, **$CH_3$** 28.1

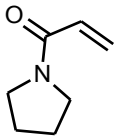
**Anal. Calcd for $C_{11}H_{13}BrO_2$:** C, 51.38; H, 5.10%. Found: C, 51.43; H, 5.17%

*1-1-2) Procedure for the preparation of acrylamides **57a-g**:*




To a solution of the appropriate amine (30 mmol) in $CH_2Cl_2$ (100 mL) maintained at 0 °C under nitrogen atmosphere was added triethylamine (8.5 mL, 66 mmol) and dropwise acryloyl chloride (2.9 mL, 36 mmol). The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for a further 12 h. Water (20 mL) was added and the mixture was extracted with $CH_2Cl_2$ (3 x 20 mL). The combined organic layers were then dried over $MgSO_4$ and the solvent evaporated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (20:80) as eluant to give **57a-g**.

- **1-Pyrrolidin-1-ylpropenone (57a)**




**Yield:** 74%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.66 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, $NCH_2$), 3.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, $NCH_2$), 5.38 (dd, *J* = 10.1-2.4 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.05 (dd, *J* = 16.8-2.4 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.21 (dd, *J* = 16.8-10.1 Hz, 1 H, =CH)

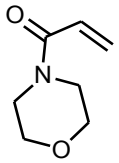
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 164.0 (CO), **CH** 128.7, **$CH_2$** 126.7, 46.3, 45.6, 25.9, 24.0

**Anal. Calcd for $C_7H_{11}NO$:** C, 67.17; H, 8.86; N, 11.19%. Found: C, 67.20; H, 8.91; N, 11.27%



© 2014 Tous droits réservés.

- **1-Morpholin-4-ylpropenone (57b)**



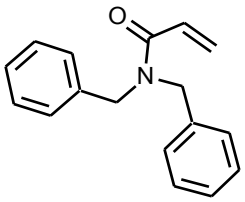
**Yield:** 80%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 3.54-3.72 (m, 8 H, 4 x $CH_2$), 5.74 (dd, *J* = 10.5-2.0 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.33 (dd, *J* = 16.8-2.0 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.57 (dd, *J* = 16.8-10.5 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 165.2 (CO), **CH** 126.9, **$CH_2$** 128.2, 66.7 (2 x $CH_2$), 45.8, 42.0

**Anal. Calcd for $C_7H_{11}NO_2$:** C, 59.56; H, 7.85; N, 9.92%. Found: C, 59.60; H, 7.91; N, 9.84%

- ***N,N*-Dibenzylacrylamide (57c)**



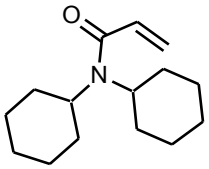
**Yield:** 78%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 4.52 (s, 2 H, $NCH_2Ph$), 4.66 (s, 2 H, $NCH_2Ph$), 5.74 (dd, *J* = 10.0-2.4 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.49 (dd, *J* = 16.7-2.4 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.62 (dd, *J* = 16.7-10.0 Hz, 1 H, =CH), 7.12-7.41 (m, 10 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.0 (CO), 137.2, 136.5, **CH** 129.0 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 127.7, 127.6, 127.5, 126.5 (2 x CH), **$CH_2$** 129.2, 49.9, 48.5

**Anal. Calcd for $C_{17}H_{17}NO$:** C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57%. Found: C, 81.19; H, 6.91; N, 5.67%

- ***N,N*-Dicyclohexylacrylamide (57d)**



**Yield:** 86%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 0.90-1.46 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 1.47-1.90 (m, 12 H, 6 x $CH_2$), 2.05-2.70 (s, 2 H, $CH_2$), 2.98-3.75 (m, 2 H, 2 x NCH), 5.27 (dd, *J* = 10.5-2.0 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.18 (dd, *J* = 16.8-2.0 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.59 (dd, *J* = 16.8-10.5 Hz, 1 H, =CH)



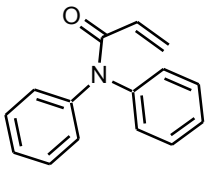
© 2014 Tous droits réservés. 

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.3 (CO), **CH** 131.0, 57.5, 55.6, **$CH_2$** 125.4, 31.8, 30.2, 26.3 (3 x $CH_2$), 25.3 (5 x $CH_2$)

**Melting point :** 78 °C

**Anal. Calcd for $C_{15}H_{25}NO$:** C, 76.55; H, 10.71; N, 5.95%. Found: C, 76.46; H, 10.76; N, 6.07%

- ***N,N*-Diphenylacrylamide (57e)**



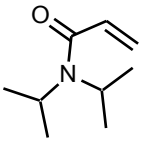
**Yield:** 82%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 5.64 (dd, *J* = 10.2-2.0 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.20 (dd, *J* = 16.8-10.2 Hz, 1 H, =CH), 6.50 (dd, *J* = 16.8-2.0 Hz, 1 H, =$CH_2$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 165.7 (CO), 142.5 (2 x C) **CH** 129.6 (10 x CH), 129.3, **$CH_2$** 128.5

**Anal. Calcd for $C_{15}H_{13}NO$:** C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27%. Found: C, 80.78; H, 5.99; N, 6.33%

- ***N,N*-Diisopropylacrylamide (57f)**



**Yield:** 75%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.31 (br. s, 12 H, 4 x $CH_3$), 3.78-4.02 (m, 2 H, 2 x NCH), 5.58 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.20 (d, *J* = 17.8 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.50 (dd, *J* = 16.8-10.6 Hz, 1 H, =CH)

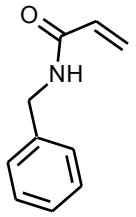
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.0 (CO), **CH** 131.0, 48.2, 45.7, **$CH_2$** 125.3, **$CH_3$** 21.4 (2 x $CH_3$), 20.3 (2 x $CH_3$)

**Anal. Calcd for $C_9H_{17}NO$:** C, 69.63; H, 11.04; N, 9.02%. Found: C, 69.51; H, 10.98; N, 9.15%



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

- ***N*-Benzylacrylamide (57g)**



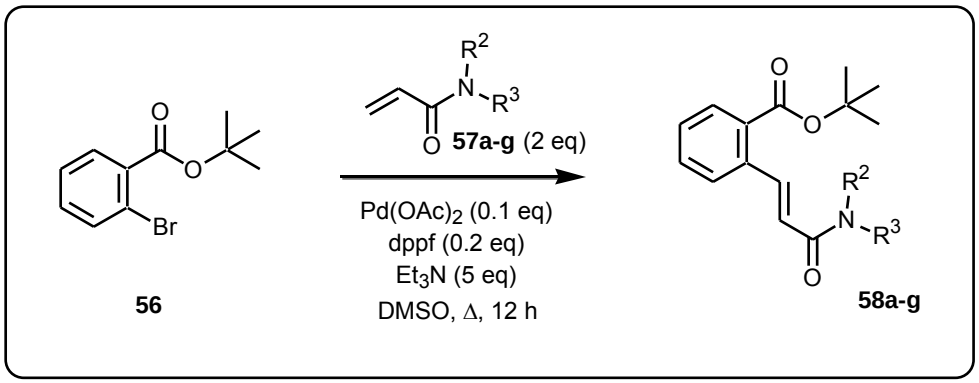
**Yield:** 85%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 4.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H, $NCH_2$), 5.60 (dd, *J* = 9.8-2.0 Hz, 1 H, $=CH_2$), 6.15 (dd, *J* = 17.0-9.8 Hz, 1 H, =CH), 6.27 (dd, *J* = 17.0-2.0 Hz, 1 H, $=CH_2$), 6.58 (br. s, 1 H, NH), 7.23-7.31 (m, 5 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 165.7 (CO), 138.2 **CH** 130.8, 128.6 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.4, **$CH_2$** 126.5, 43.6

**Anal. Calcd for $C_{10}H_{11}NO$:** C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69%. Found: C, 74.33; H, 6.95; N, 8.55%

*1-1-3) Procedure for the preparation of acid tert-butyl esters **58a-g**:*



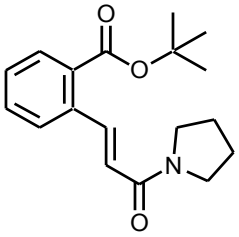

To a solution of 2-Bromobenzoic acid *tert*-butyl ester **56** (1 g, 3.9 mmol) in DMSO (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added $Pd(OAc)_2$ (88 mg, 10 mol%), dppf (431 mg, 20 mol%), $Et_3N$ (2.7 mL, 19.5 mmol) and the appropriate acrylamide **57a-g** (7.8 mmol). The mixture was stirred for 12 h at reflux, and then it was diluted with water (5 mL) and extracted with $CH_2Cl_2$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an oil which was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (50:50) as eluent. Evaporation of solvents under vacuum afforded compounds **58a-g**.



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **2-((*E*)-3-Oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)benzoic acid *tert*-butyl ester (58a)**



**Yield:** 72%

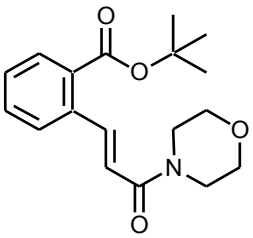
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.62 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.85-2.04 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.60 (dd, *J* = 13.9-7.0 Hz, 4 H, 2 x $CH_2$), 6.55 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 7.39 (td, *J* = 7.5-1.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.47 (td, *J* = 7.5-1.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.53 (dd, *J* = 7.7-1.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.86 (dd, *J* = 7.7-1.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.28 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.5 (CO), 164.5 (CO), 136.6, 132.4, 82.2, **CH** 141.2, 131.5, 130.4, 128.7, 127.7, 121.3, **$CH_2$** 46.6, 46.0, 26.2, 24.4, **$CH_3$** 28.2 (3 x $CH_3$)

**Melting point :** 142-143 °C

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{23}NO_3$:** C, 71.73; H, 7.69; N, 4.65%. Found: C, 71.83; H, 7.90; N, 4.58%

- **2-((*E*)-3-Morpholin-4-yl-3-oxopropenyl)benzoic acid *tert*-butyl ester (58b)**



**Yield:** 66%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.61 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 3.70-3.74 (m, 8 H, 4 x $CH_2$), 6.61 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 7.38 (td, *J* = 7.4-1.7 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.47 (td, *J* = 7.6-1.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.53 (dd, *J* = 7.8-1.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.86 (dd, *J* = 7.7-1.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.24 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.4 (CO), 165.5 (CO), 136.7, 132.0, 82.2, **CH** 142.6, 131.6, 130.5, 128.9, 127.7, 119.2, **$CH_2$** 66.8 (2 x $CH_2$), 46.4, 42.4, **$CH_3$** 28.2 (3 x $CH_3$)

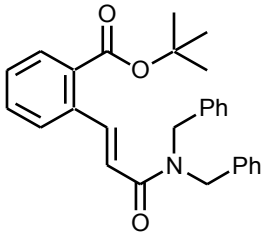
**Melting point :** 181-182 °C

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{23}NO_4$:** C, 68.12; H, 7.30; N, 4.41%. Found: C, 68.18; H, 7.32; N, 4.29%



© 2014 Tous droits réservés.
doc.univ-lille1.fr

- **2-((*E*)-2-Dibenzylcarbamoylvinyl)benzoic acid *tert*-butyl ester (58c)**



**Yield:** 67%

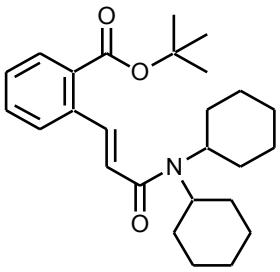
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.63 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 4.59 (s, 2 H, $NCH_2Ph$), 4.71 (s, 2 H, $NCH_2Ph$), 6.70 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H, CH=), 7.21-7.38 (m, 13 H, $H_{arom}$); 7.78-7.85 (m, 1 H, $H_{arom}$), 8.45 (d, *J* =15.3 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.9 (CO), 166.4 (CO), 137.4, 136.8, 136.7, 132.1, 82.3, **CH** 143.6, 131.7, 130.5, 129.0 (2 x CH), 128.8, 128.6 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 127.8, 127.7, 127.5, 126.6 (2 x CH), 119.7, **$CH_2$** 50.0, 48.7, **$CH_3$** 28.3 (3 x $CH_3$)

**Melting point :** 124-125 °C

**Anal. Calcd for $C_{28}H_{29}NO_3$:** C, 78.66; H, 6.84; N, 3.28%. Found: C, 78.56; H, 6.90; N, 3.40%

- **2-((*E*)-2-Dicyclohexylcarbamoylvinyl)benzoic acid *tert*-butyl ester (58d)**



**Yield:** 69%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.06-1.47 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 1.54 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.51-1.88 (m, 12 H, 5 x $CH_2$), 2.07-2.51 (s, 2 H, $CH_2$), 3.26-3.76 (m, 2 H, 2 x CH), 6.61 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 7.25-7.53 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.75-7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.10 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.4 (CO), 166.1 (CO), 137.5, 131.8, 81.9, **CH** 140.1, 131.6, 130.4, 128.3, 127.8, 123.4, 57.2, 55.8, **$CH_2$** 31.8, 30.2, 26.5, 26.1, 25.4 (6 x $CH_2$), **$CH_3$** 28.2 (3 x $CH_3$)

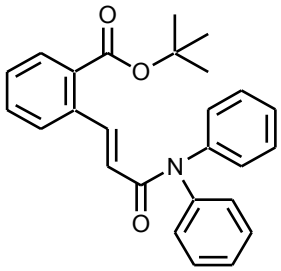
**Melting point :** 130-131 °C

**Anal. Calcd for $C_{26}H_{37}NO_3$:** C, 75.87; H, 9.06; N, 3.40%. Found: C, 75.72; H, 9.21; N, 3.43%



© 2014 Tous droits réservés. 

- **2-((*E*)-2-Diphenylcarbamoylvinyl)benzoic acid *tert*-butyl ester (58e)**



**Yield:** 76%

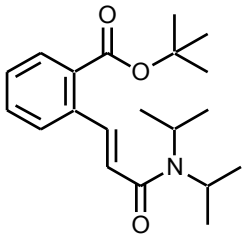
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.55 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 6.24 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 7.15-7.39 (m, 13 H, $H_{arom}$), 7.73-7.78 (m, 1 H, $H_{arom}$), 8.32 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.5 (CO), 165.8 (CO), 142.8 (2 x C), 136.1, 132.5, 82.4, **CH** 142.2, 131.5, 130.4, 129.3 (10 x CH), 128.9, 127.6, 121.8, **$CH_3$** 28.3 (3 x $CH_3$)

**Melting point :** 166-167 °C

**Anal. Calcd for $C_{26}H_{25}NO_3$:** C, 78.17; H, 6.31; N, 3.51%. Found: C, 78.33; H, 6.22; N, 3.72%

- **2-((*E*)-2-Diisopropylcarbamoylvinyl)benzoic acid *tert*-butyl ester (58f)**



**Yield:** 81%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.25-1.48 (m, 12 H, 4 x $CH_3$), 1.66 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 3.77 (br. s, 1 H, CH), 4.18 (br. s, 1 H, CH), 6.63 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 7.36 (td, *J* = 7.3-1.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.47 (td, *J* = 7.5-1.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.53 (dd, *J* = 7.7-1.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.86 (dd, *J* = 7.7-1.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.12 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.4 (CO), 165.9 (CO), 137.3, 131.8, 81.9, **CH** 140.1, 131.6, 130.3, 128.3, 127.7, 123.2, 48.1, 45.7, **$CH_3$** 28.2 (3 x $CH_3$), 21.6 (2 x $CH_3$), 20.6 (2 x $CH_3$)

**Melting point :** 121-122 °C

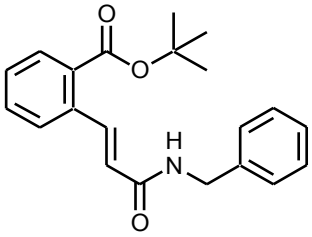
**Anal. Calcd for $C_{20}H_{29}NO_3$:** C, 72.47; H, 8.82; N, 4.23%. Found: C, 72.39; H, 8.85; N, 4.29%



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **2-((*E*)-2-Benzylcarbamoylvinyl)benzoic acid *tert*-butyl ester (58g)**



**Yield:** 72%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.60 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 4.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H, $CH_2Ph$), 6.15 (br. s, 1 H, NH), 6.26 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 7.25-7.46 (m, 8 H, $H_{arom}$), 7.85 (dd, *J* = 7.3-1.6 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.28 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH)

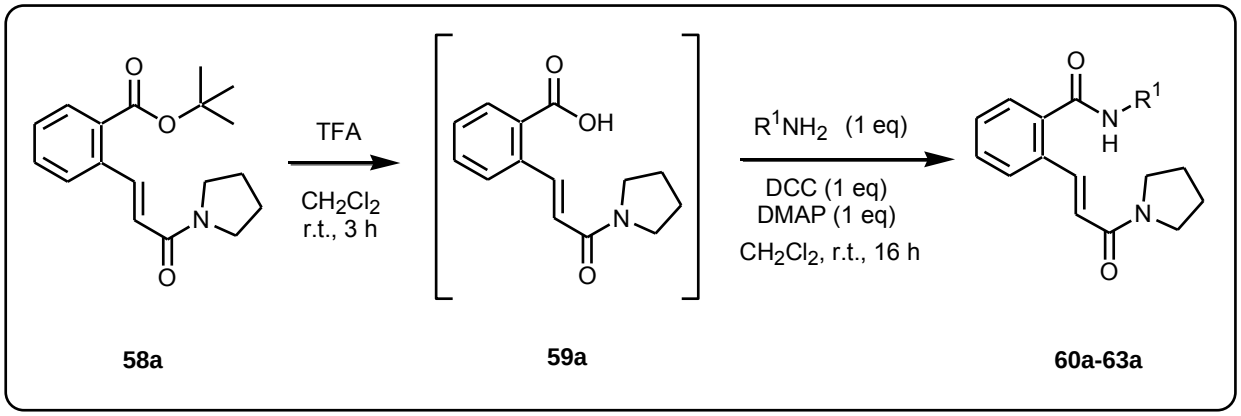
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.4 (CO), 165.6 (CO), 138.3, 136.2, 132.1, 82.2, **CH** 140.8, 131.6, 130.4, 128.8, 128.7 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.6, 127.5, 123.1, **$CH_2$** 43.8, **$CH_3$** 28.2 (3 x $CH_3$)

**Melting point :** 122-123 °C

**Anal. Calcd for $C_{21}H_{23}NO_3$:** C, 74.75; H, 6.87; N, 4.15%. Found: C, 74.70; H, 6.92; N, 4.23%

## 1-2) Synthesis of benzamide derivatives 60a-g & 61a-64a:

### *1-2-1) Procedure for the preparation of benzamide derivatives **60a-63a:***



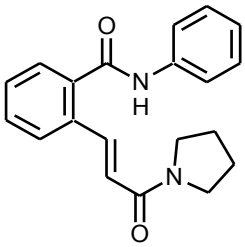

To a solution of ester **58a** (603 mg, 2 mmol) in dry $CH_2Cl_2$ (10 mL) was added trifluoroacetic acid (1.54 mL, 20 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was concentrated to dryness, and the residue was washed successively with 3 x 30 mL of EtOAc to afford the corresponding acid **59a** which was used for the next step without further purification. To a stirred solution of benzoic acid **59a** (490 mg, 2 mmol) in anhydrous $CH_2Cl_2$ (20 mL) were added *N*,*N*'-dicylohexylcarbodiimide (412 mg, 2 mmol), *N*,*N*-(dimethylamino)pyridine (244 mg, 2 mmol) and the appropriate amine (2 mmol) under an



© 2014 Tous droits réservés. 

argon atmosphere. After stirring for 16 h, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc afforded benzamide derivative **60a-63a**.

- **2-((*E*)-3-Oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)-*N*-phenylbenzamide (60a)**



**Yield:** 67%

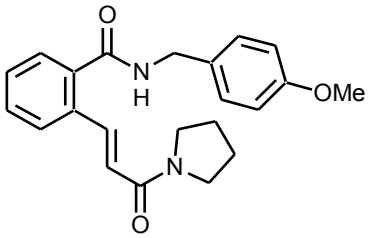
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.78-1.94 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.36-3.42 (m, 4 H, 2 x $NCH_2$), 6.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.28-7.43 (m, 5 H, $H_{arom}$) 7.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.65-7.71 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.76 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 8.67 (br. s, 1 H, NH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.3 (CO), 164.3 (CO), 138.1, 137.1, 133.4, **CH** 138.6, 130.1, 129.0 (4 x CH), 128.2, 128.0, 124.6, 122.5, 120.1, **$CH_2$** 46.6, 46.0, 26.0, 24.2

**Melting point :** 194-195 °C

**Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_2$:** C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74%. Found: C, 75.05; H, 6.20; N, 8.83%

- ***N*-(4-Methoxybenzyl)-2-((*E*)-3-oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)benzamide (61a)**



**Yield:** 70%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.86-2.03 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.44-3.49 (m, 4 H, 2 x $NCH_2$), 3.79 (s, 3 H, $OCH_3$), 4.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H, $NCH_2Ph$), 6.08 (br. t, 1 H, NH), 6.64 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.28-7.65 (m, 4 H, $H_{arom}$), 7.90 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH)



© 2014 Tous droits réservés.

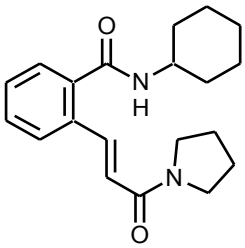
doc.univ-lille1.fr

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.7 (CO), 164.3 (CO), 159.1, 136.7, 133.7, 129.9, **CH** 138.8, 130.1, 129.3 (2 x CH), 129.0, 127.9, 127.7, 122.6, 114.2 (2 x CH), **$CH_2$** 46.7, 46.0, 43.8, 26.1, 24.3, **$CH_3$** 55.3

**Melting point :** 132-133 °C

**Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}N_2O_3$:** C, 72.50; H, 6.64; N, 7.69%. Found: C, 72.54; H, 6.78; N, 7.41%

- ***N*-Cyclohexyl-2-((*E*)-3-oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)benzamide (62a)**



**Yield:** 73%

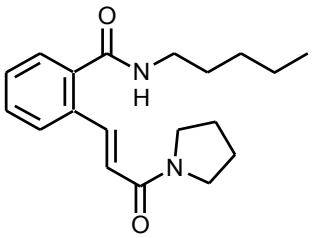
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.16-1.46 (m, 5 H, 3 $CH_2$), 1.53-2.12 (m, 9 H, 5 $CH_2$), 3.15-3.49 (m, 4 H, 2 x $NCH_2$), 3.77-3.89 (m, 1 H, NCH), 6.40 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.21-7.35 (m, 3 H, 2 $H_{arom}$ + NH), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.68 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.1 (CO), 164.2 (CO), 138.0, 132.8, **CH** 138.5, 129.1, 128.6, 127.7, 126.6, 120.8, 48.9, **$CH_2$** 46.4, 45.8, 32.7 (2 x $CH_2$), 26.0, 25.4, 25.0 (2x $CH_2$), 24.2

**Melting point :** 198-199 °C

**Anal. Calcd for $C_{20}H_{26}N_2O_2$:** C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58%. Found: C, 73.28; H, 8.11; N, 8.45%

- **2-((*E*)-3-Oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)-*N*-pentylbenzamide (63a)**



**Yield:** 76%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.25-1.38 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 1.55-1.68 (m, 2 H, $CH_2$), 1.83-1.99 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.38-3.55 (m, 6 H, 3 x $NCH_2$), 6.56 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 6.60 (br. t, 1 H, NH), 7.30-7.48 (m, 4 H, $H_{arom}$), 7.76 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH)



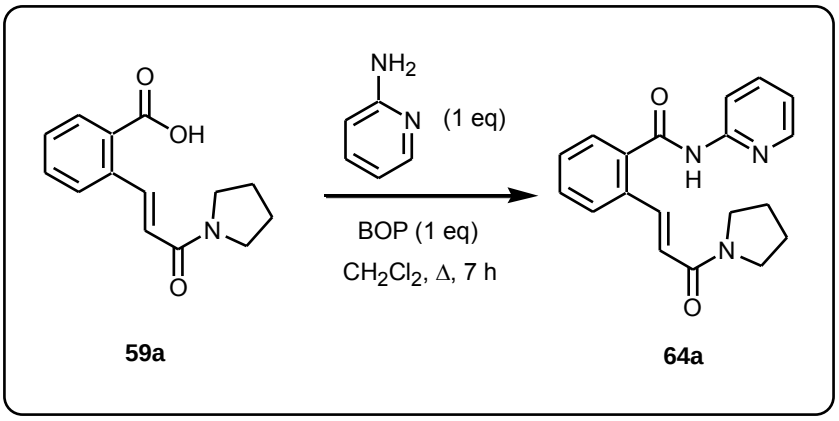
© 2014 Tous droits réservés. 

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.9 (CO), 164.3 (CO), 137.7, 133.3, **CH** 138.8, 129.6, 128.9, 127.8, 127.2, 121.7, **$CH_2$** 46.6, 45.9, 40.0, 29.3 (2 x $CH_2$), 26.1, 24.3, 22.3, **$CH_3$** 14.0

**Melting point :** 198-199 °C

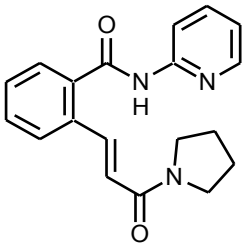
**Anal. Calcd for $C_{19}H_{26}N_2O_2$:** C, 72.58; H, 8.33; N, 8.91%. Found: C, 72.63; H, 8.36; N, 8.88%

*1-2-2) Procedure for the preparation of benzamide derivative **64a**:*




To a stirred solution of benzoic acid **59a** (490 mg, 2 mmol) in anhydrous $CH_2Cl_2$ (20 mL) were added (Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) (885 mg, 2 mmol) and 2-aminopyridine (188 mg, 2 mmol) under an argon atmosphere. The mixture was stirred at reflux for 7 h. After that, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc afforded benzamide derivative **64a**.

- **2-((*E*)-3-Oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)-*N*-pyridin-2-ylbenzamide (64a)**




**Yield:** 65%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.83-2.05 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.51-3.63 (m, 4 H, 2 x $NCH_2$), 6.68 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 7.43-7.48 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.55-7.62 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.72-7.76 (m, 2 H, $H_{arom}$), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.25 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 8.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, $H_{arom}$) [NH not observed]



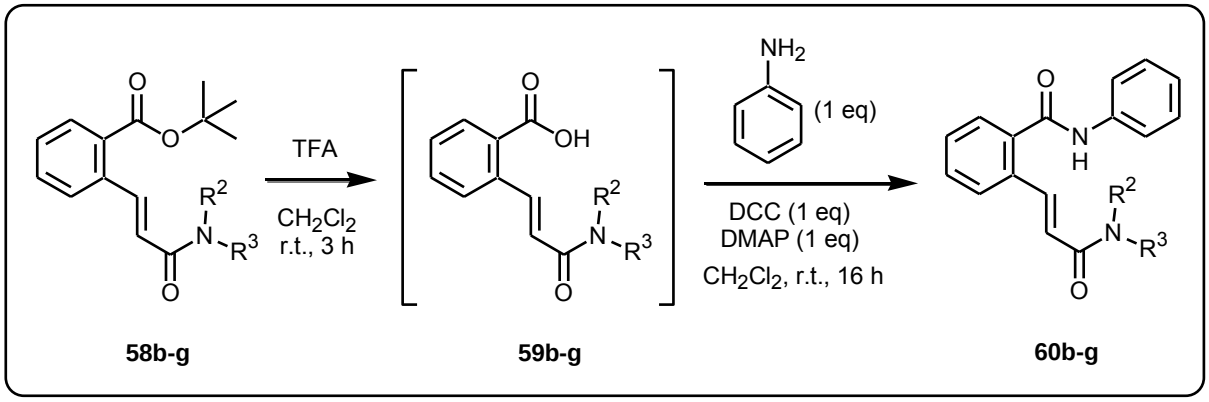
© 2014 Tous droits réservés.

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 163.9 (CO), 162.5 (CO), 143.5, 139.5, 123.9, **CH** 138.7, 134.6, 131.5, 129.2, 128.9, 128.8, 124.9, 124.4, 120.5, 108.5, **$CH_2$** 46.8, 46.1, 26.1, 24.3

**Melting point :** 110-111 °C

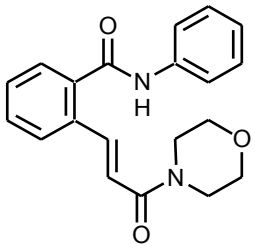
**Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}N_3O_2$:** C, 71.01; H, 5.96; N, 13.08%. Found: C, 70.92; H, 6.13; N, 12.99%

*1-2-3) Procedure for the preparation of benzamide derivatives **60b-g**:*




To a solution of ester **58b-g** (2 mmol) in dry $CH_2Cl_2$ (10 mL) was added trifluoroacetic acid (1.54 mL, 20 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was concentrated to dryness, and the residue was washed successively with 3 x 30 mL of EtOAc to afford the corresponding acid **59b-g** which was used for the next step without further purification. To a stirred solution of benzoic acid **59b-g** (2 mmol) in anhydrous $CH_2Cl_2$ (20 mL) were added *N*,*N*'-dicylohexylcarbodiimide (412 mg, 2 mmol), *N*,*N*-(dimethylamino)pyridine (244 mg, 2 mmol) and aniline (0.18 mL, 2 mmol) under an argon atmosphere. After stirring for 16 h, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc afforded benzamide derivative **60b-g**.

- **2-((*E*)-3-Morpholin-4-yl-3-oxopropenyl)-*N*-phenylbenzamide (60b)**



**Yield:** 70%



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

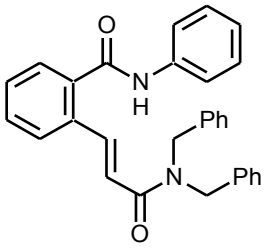
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 3.44-3.65 (m, 8 H, 4 x $CH_2$), 6.67 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 7.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.23-7.62 (m, 8 H, $H_{arom}$), 7.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 8.11 (br. s, 1 H, NH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.4 (CO), 165.5 (CO), 138.2, 137.0, 133.3, **CH** 139.8, 130.1, 129.2, 129.1 (2 x CH), 128.0, 127.8, 124.6, 120.0, 119.9 (2 x CH), **$CH_2$** 66.7 (2 x $CH_2$), 46.3, 42.4

**Melting point :** 210-211 °C

**Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_3$:** C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33%. Found: C, 71.35; H, 6.22; N, 8.24%

- **2-((*E*)-2-Dibenzylcarbamoylvinyl)-*N*-phenylbenzamide (60c)**




**Yield:** 69%

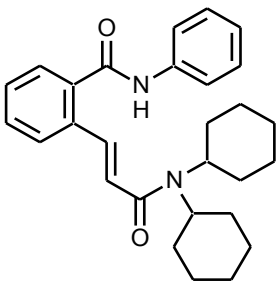
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 4.44 (s, 2 H, $NCH_2Ph$), 4.60 (s, 2 H, $NCH_2Ph$), 6.49 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 7.04-7.43 (m, 17 H, $H_{arom}$), 7.51-7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.86 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 9.42 (br. s, 1 H, NH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.2 (2 x CO), 138.4, 137.8, 137.1, 136.3, 133.2, **CH** 140.5, 129.7, 129.0 (4 x CH), 128.9 (4 x CH), 128.7 (4 x CH), 127.8, 127.6, 127.0, 126.7, 124.2, 120.2, 119.2, **$CH_2$** 50.2, 48.8

**Melting point :** 149-150 °C

**Anal. Calcd for $C_{30}H_{26}N_2O_2$:** C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27%. Found: C, 80.73; H, 5.92; N, 6.18%

- **2-((*E*)-2-Dicyclohexylcarbamoylvinyl)-*N*-phenylbenzamide (60d)**






© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

**Yield:** 76%

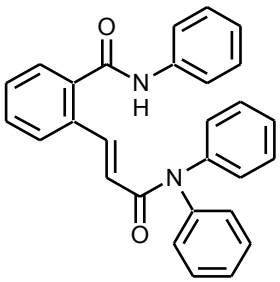
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.05-1.40 (m, 6 H, 3 x $CH_2$), 1.45-1.79 (m, 12 H, 6 x $CH_2$), 2.05-2.31 (m, 2 H, $CH_2$), 3.01-3.44 (m, 2 H, 2 x CH), 6.35 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 7.01-7.36 (m, 7 H, $H_{arom}$), 7.48 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 9.78 (br. s, 1 H, NH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.6 (CO), 166.3 (CO), 138.7, 137.8, 133.4, **CH** 137.3, 129.3, 128.7 (2 x CH), 128.4, 127.9, 126.9, 123.9, 122.5, 120.2 (2 x CH), 55.9, 48.7, **$CH_2$** 31.7, 30.3 (2 x $CH_2$), 26.5 (2 x $CH_2$), 26.0 (2 x $CH_2$), 25.5 (2 x $CH_2$), 25.2

**Melting point :** 208-209 °C

**Anal. Calcd for $C_{28}H_{34}N_2O_2$:** C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51%. Found: C, 77.91; H, 7.80; N, 6.72%

- **2-((*E*)-2-Diphenylcarbamoylvinyl)-*N*-phenylbenzamide (60e)**



**Yield:** 60%

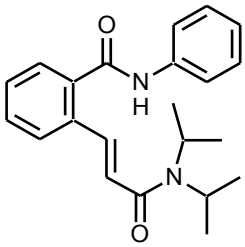
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 6.28 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 7.17-7.36 (m, 17 H, $H_{arom}$), 7.49-7.66 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.95 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 8.49 (br. s, 1 H, NH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.9 (CO), 165.8 (CO), 142.5 (2 x C), 138.0, 137.4, 133.3, **CH** 139.6, 130.1, 129.3 (4x CH), 129.2 (4 x CH), 128.9 (6 x CH), 127.8, 127.3, 124.5, 122.2, 120.3

**Melting point :** 158-159 °C

**Anal. Calcd for $C_{28}H_{22}N_2O_2$:** C, 80.36; H, 5.30; N, 6.69%. Found: C, 80.42; H, 5.21; N, 6.78%

- **2-((*E*)-2-Diisopropylcarbamoylvinyl)-*N*-phenylbenzamide (60f)**





© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

**Yield:** 72%

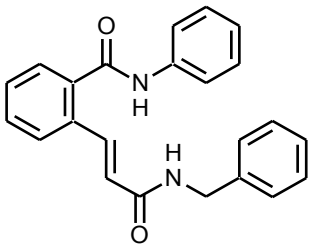
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.05-1.38 (m, 12 H, 4 x $CH_3$), 3.69 (br. s, 1 H, NCH), 3.99 (br. s, 1 H, NCH), 6.62 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.27-7.61 (m, 8 H, $H_{arom}$), 7.66 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 8.30 (br. s, 1 H , NH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.5 (CO), 166.1 (CO), 138.5, 137.5, 133.5, **CH** 137.2, 129.6, 128.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.9, 127.1, 124.2, 123.0, 120.1, 49.0, 45.9, **$CH_3$** 21.2 (2 x $CH_3$), 20.7 (2 x $CH_3$)

**Melting point :** 206-207 °C

**Anal. Calcd for $C_{22}H_{26}N_2O_2$:** C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99%. Found: C, 72.28; H, 7.35; N, 8.23%

- **2-((*E*)-2-Benzylcarbamoylvinyl)-*N*-phenylbenzamide (60g)**



**Yield:** 75%

**$^1$H NMR (DMSO):** δ 4.36 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H, $NCH_2Ph$), 6.70 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.24-7.58 (m, 11 H, $H_{arom}$), 7.66-7.77 (m, 3 H, =CH + 2 $H_{arom}$), 8.67 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H, NH), 10.48 (br. s, 1 H, NH)

**$^{13}$C NMR (DMSO):** δ **C** 167.0 (CO), 164.6 (CO), 139.3, 139.1, 137.7, 132.6, **CH** 136.2, 130.1, 129.1, 128.7 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.8, 127.4 (2 x CH), 126.8, 126.0, 123.8, 123.7, 119.7 (2 x CH), **$CH_2$** 42.3

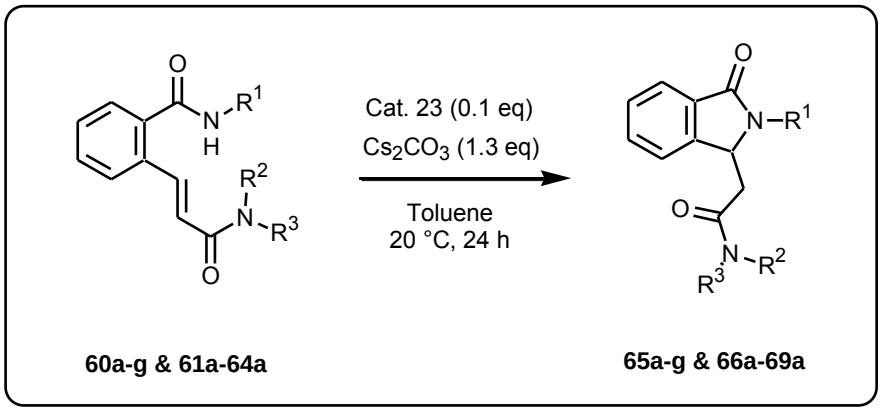
**Melting point :** 231-232 °C

**Anal. Calcd for $C_{23}H_{20}N_2O_2$:** C, 77.51; H, 5.66; N, 7.86%. Found: C, 77.39; H, 5.53; N, 8.01%



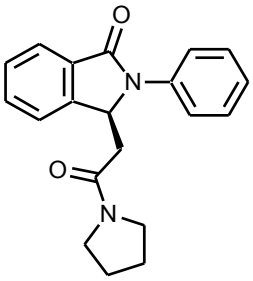
© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

**1-3) Synthesis of isoindolinones 65a-g & 66a-69a:**




A mixture of benzamide **60a-g & 61a-64a** (0.08 mmol), césium carbonate (33.9 mg, 0.104 mmol) and catalyst **23** (9.9 mg, 10 mol%) was stirred for 24 h in toluene (1 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was monitored by TLC until completion. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel by eluting with EtOAc/Hexanes (80:20) to afford after evaporation of solvents under vacuum product **65a-g & 66a-69a**. Enantiomeric excess for compounds **65a-g & 66a-69a** were determined by HPLC using Daicel Chiralpak™ AD and IA CSP.

- **(*S*)-3-(2-Oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-1-one (65a)**



**Yield:** 78%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.74-1.83 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.40 (dd, *J* = 15.6-8.8 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.85 (dd, *J* = 15.6-4.3 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.07-3.19 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.34-3.55 (m, 2 H, $NCH_2$), 5.88 (dd, *J* = 8.8-4.3 Hz, 1 H, NCH), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.42-7.63 (m, 4 H, $H_{arom}$) 7.63-7.68 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.0 (CO), 166.9 (CO), 145.3, 136.7, 131.8, **CH** 132.4, 129.2 (2 x CH), 128.7, 125.5, 124.1, 123.3 (2 x CH), 123.2, 57.8, **$CH_2$** 46.6, 45.8, 38.5, 25.9, 24.3

**Melting point :** 185-186 °C

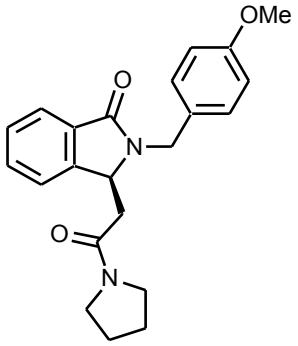
**Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_2$:** C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74%. Found: C, 75.20; H, 6.41; N, 8.64%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.43, $CHCl_3$) = +76.0 (for 76% ee)



© 2014 Tous droits réservés.

- **(*S*)-2-(4-Methoxybenzyl)-3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (66a)**




**Yield:** 77%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.65-1.74 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.37 (dd, *J* = 16.0-6.5 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.56 (dd, *J* = 16.0-6.5 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.76-2.85 (m, 1 H, $NCH_2$), 2.95-3.06 (m, 1 H, $NCH_2$), 3.36-3.40 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.68 (s, 3 H, $OCH_3$), 4.57 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H, $CH_2Ph$), 4.75 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H, $CH_2Ph$), 5.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H, NCH), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.34-7.45 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.81 (m, 1 H, $H_{arom}$)

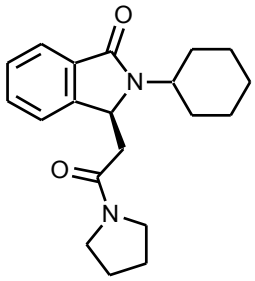
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.5 (CO), 167.8 (CO), 158.9, 146.0, 131.9, 130.0, **CH** 131.6, 129.2 (2 x CH), 128.3, 123.7, 122.7, 113.9 (2 x CH), 57.0, **$CH_2$** 46.4, 45.8, 44.2, 38.9, 25.8, 24.2, **$CH_3$** 55.3

**Melting point :** 130-131 °C

**Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}N_2O_3$:** C, 72.50; H, 6.64; N, 7.69%. Found: C, 72.59; H, 6.75; N, 7.33%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.16, $CHCl_3$) = +48.0 (for 24% ee)

- **(*S*)-2-Cyclohexyl-3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (67a)**




**Yield:** 80%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.21-1.47 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 1.68-1.95 (m, 9 H, 5 x $CH_2$), 2.05-2.13 (m, 1 H, $CH_2$), 2.37 (dd, *J* = 15.3-9.5 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.07 (dd, *J* = 15.3-4.2 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.09-3.18 (m, 1 H, $NCH_2$), 3.27-3.36 (m, 1 H, $NCH_2$), 3.55-3.62 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.74-3.86 (m, 1 H, NCH), 5.22 (dd, *J* = 9.5-4.2 Hz, 1 H, NCH), 7.42-7.48 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.76-7.84 (m, 1 H, $H_{arom}$)



© 2014 Tous droits réservés.

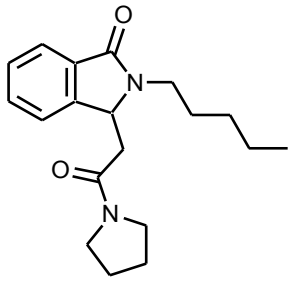
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.3 (CO), 168.2 (CO), 146.1, 132.5, **CH** 131.3, 128.2, 123.3, 122.8, 57.1, 53.9, **$CH_2$** 46.8, 45.9, 39.8, 31.2, 30.8, 26.2, 26.1, 26.0, 25.5, 24.4

**Melting point :** 55-56 °C

**Anal. Calcd for $C_{20}H_{26}N_2O_2$:** C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58%. Found: C, 73.48; H, 7.95; N, 8.69%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.50, $CHCl_3$) = +44.0 (for 48% ee)

- **3-(2-Oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2-pentyl-2,3-dihydroisoindol-1-one (68a)**



**Yield:** 72%

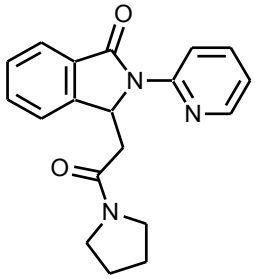
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.26-1.38 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 1.52-1.73 (m, 2 H, $CH_2$), 1.80-1.96 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.42 (dd, *J* = 15.5-8.0 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.84 (dd, *J* = 15.7-5.5 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.08-3.17 (m, 1 H, $CH_2$), 3.19-3.25 (m, 1 H, $CH_2$), 3.29-3.26 (m, 1 H, $CH_2$), 3.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, $NCH_2$), 3.94-4.01 (m, 1 H, $CH_2$), 5.20 (dd, *J* = 8.0-5.5 Hz, 1 H, NCH), 7.41-7.53 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.80-7.85 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.2 (CO), 168.1 (CO), 145.8, 132.2, **CH** 131.4, 128.3, 123.5, 122.8, 56.3, **$CH_2$** 46.8, 46.0, 40.3, 38.4, 29.1, 28.0, 26.0, 24.3, 22.4 **$CH_3$** 14.0

**Melting point :** 62-63 °C

**Anal. Calcd for $C_{19}H_{26}N_2O_2$:** C, 72.58; H, 8.33; N, 8.91%. Found: C, 72.67; H, 8.10; N, 9.01%

- **3-(2-Oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2-pyridin-2-yl-2,3-dihydroisoindol-1-one (69a)**



**Yield:** 72%



© 2014 Tous droits réservés.

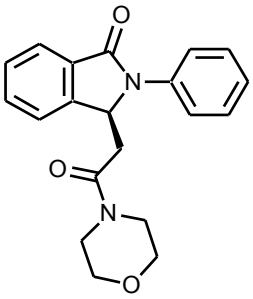
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.80-1.87 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.35 (dd, *J* = 15.4-9.6 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.12-3.30 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.48 (dd, *J* = 15.4-3.3 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.53-3.59 (m, 2 H, $NCH_2$), 6.17 (dd, *J* = 9.6-3.3 Hz, 1 H, NCH), 7.05-7.09 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.57 (td, *J* = 7.6-1.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.72-7.81 (m, 2 H, $H_{arom}$) 7.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.42-8.45 (m, 1 H, $H_{arom}$), 8.57-8.61 (m, 1H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.7 (CO), 167.8 (CO), 151.1, 146.2, 131.6, **CH** 147.8, 137.8, 132.8, 128.4, 124.1, 124.0, 119.4, 115.6, 57.2, **$CH_2$** 46.6, 45.8, 39.1, 26.0, 24.4

**Melting point :** 89-90 °C

**Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}N_3O_2$:** C, 71.01; H, 5.96; N, 13.08%. Found: C, 71.13; H, 6.14; N, 12.98%

- **(*S*)-3-(2-Morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-1-one (65b)**



**Yield:** 80%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 2.43 (dd, *J* = 17.0-9.8 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.90 (dd, *J* = 17.0-3.7 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.14-3.28 (m, 2 H, $CH_2$), 3.42-3.58 (m, 2 H, $CH_2$), 3.67-3.74 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 5.90 (dd, *J* = 9.8-3.7 Hz, 1 H, NCH), 7.24-7.31 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.40-7.67 (m, 7 H, $H_{arom}$) 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.4 (CO), 166.8 (CO), 145.1, 136.6, 131.7, **CH** 132.4, 129.3 (2 x CH), 128.8, 125.6, 124.2, 123.3, 123.2 (2 x CH), 57.7, **$CH_2$** 66.7, 66.3, 45.8, 42.1, 36.4

**Melting point :** 155-156 °C

**Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_3$:** C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33%. Found: C, 71.49; H, 6.10; N, 8.09%

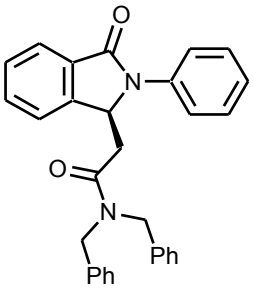
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.88, $CHCl_3$) = +76.0 (for 61% ee)



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **<u>*N*,*N*-Dibenzyl-2-((*S*)-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide (65c)</u>**



**<u>Yield:</u>** 71%

**<u>$^1$H NMR ($CDCl_3$):</u>** δ 2.43 (dd, *J* = 16.2-9.6 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.97 (dd, *J* = 16.2-4.3 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 4.12 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H, $NCH_2Ph$), 4.12 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H, $NCH_2Ph$), 4.47 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H, $NCH_2Ph$), 4.66 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H, $NCH_2Ph$), 5.90 (dd, *J* = 9.6-4.3 Hz, 1 H, NCH), 6.80-6.83 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.11-7.66 (m, 16 H, $H_{arom}$), 7.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

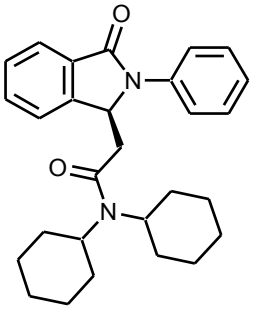
**<u>$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):</u>** δ **C** 169.3 (CO), 165.8 (CO), 144.2, 135.8, 135.6, 134.4, 130.8, **CH** 131.2, 128.3 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 126.6, 125.1 (2 x CH), 124.5, 123.1, 122.3, 122.1 (2 x CH), 56.8, **$CH_2$** 48.8, 47.5, 35.9

**<u>Melting point :</u>** 189-190 °C

**Anal. Calcd for $C_{30}H_{26}N_2O_2$:** C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27%. Found: C, 80.53; H, 6.01; N, 6.09%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.32, $CHCl_3$) = +85.0 (for 74% ee)

- **<u>*N*,*N*-Dicyclohexyl-2-((*S*)-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide (65d)</u>**



**<u>Yield:</u>** 75%

**<u>$^1$H NMR ($CDCl_3$):</u>** δ 0.75-1.92 (m, 20 H, 10 x $CH_2$), 2.33 (dd, *J* = 15,6-9.6 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.48-2.75 (m, 1 H, NCH), 2.91 (dd, *J* = 15.6-3.4 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.09-3.21 (m, 1 H, NCH), 5.94 (dd, *J* = 9.6-3.4 Hz, 1 H, NCH), 7.13-7.20 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.36-7.66 (m, 5 H, $H_{arom}$), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, $H_{arom}$)



© 2014 Tous droits réservés. 

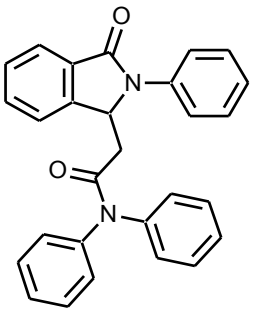
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.0 (CO), 161.6 (CO), 145.6, 136.8, 131.7, **CH** 132.3, 129.3 (2 x CH), 128.6, 125.3, 124.0, 123.2, 123.0 (2 x CH), 58.0, 46.2 (2 x CH), **$CH_2$** 31.1, 30.4 (2 x $CH_2$), 30.1 (2 x $CH_2$), 29.7, 26.6, 25.4 (2 x $CH_2$), 25.0 (2 x $CH_2$)

**Melting point :** 174-175 °C

**Anal. Calcd for $C_{28}H_{34}N_2O_2$:** C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51%. Found: C, 78.29; H, 7.88; N, 6.68%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.80, $CHCl_3$) = +83.0 (for 86% ee)

- **2-(3-Oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-N,N-diphenylacetamide (65e)**



**Yield:** 83%

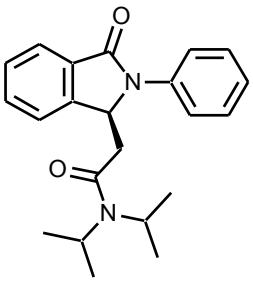
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 2.35 (dd, *J* = 16.1-7.9 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.75 (dd, *J* = 16.1-4.6 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 5.80 (dd, *J* = 7.9-4.6 Hz, 1 H, NCH), 6.83-6.90 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.06-7.61 (m, 16 H, $H_{arom}$), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.7 (CO), 166.9 (CO), 145.1, 142.5, 142.3, 136.7, 131.8, **CH** 132.4, 130.0, 129.7, 129.3 (4 x CH), 129.1, 128.8 (2 x CH), 128.4, 126.3, 125.7, 124.2, 123.7 (4 x CH), 122.7, 58.1, **$CH_2$** 38.9

**Melting point :** 194-195 °C

**Anal. Calcd for $C_{28}H_{22}N_2O_2$:** C, 80.36; H, 5.30; N, 6.69%. Found: C, 80.42; H, 5.45; N, 6.48%

- ***N*,*N*-Diisopropyl-2-((*S*)-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide (65f)**





© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

**Yield:** 77%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.00 (d, *J* = 5.0 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, $CH_3$), 2.35 (dd, *J* = 15.7-9.5 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.91 (dd, *J* = 15.7-3.6 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.57-3.73 (m, 2 H, 2 x CH), 5.93 (dd, *J* = 9.5-3.6 Hz, 1 H, NCH), 7.18-7.25 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.39-7.70 (m, 7 H, $H_{arom}$) 7.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

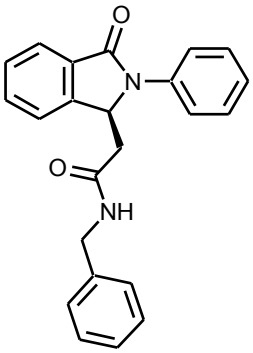
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 171.3 (CO), 168.5 (CO), 149.4, 145.7, 136.9, **CH** 132.2, 129.2 (2 x CH), 128.6, 125.4, 124.0, 123.3, 123.2 (2 x CH), 58.1, 49.8, 46.0, **$CH_2$** 38.4, **$CH_3$** 21.0, 20.9, 20.8, 20.6

**Melting point :** 110-111 °C

**Anal. Calcd for $C_{22}H_{26}N_2O_2$:** C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99%. Found: C, 75.28; H, 7.36; N, 8.21%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.12, $CHCl_3$) = +92.0 (for 81% ee)

- ***N*-Benzyl-2-((*S*)-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide (65g)**




**Yield:** 66%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 2.18 (dd, *J* = 14.8-9.0 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.89 (dd, *J* = 14.8-4.3 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 4.30 (dd, *J* = 14.6-5.5 Hz, 1 H, $NCH_2Ph$), 4.46 (dd, *J* = 14.6-5.5 Hz, 1 H, $NCH_2Ph$), 5.71 (dd, *J* = 9.0-4.3 Hz, 1 H, NCH), 5.89 (br. s, 1 H, NH), 7.18-7.57 (m, 13 H, $H_{arom}$), 7.81-7.85 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.1 (CO), 166.9 (CO), 144.5, 137.7, 136.5, 131.7, **CH** 132.3, 129.3 (2 x CH), 128.8, 128.7 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.7, 125.8, 124.2, 123.5 (2 x CH), 123.0, 57.8, **$CH_2$** 43.8, 40.0

**Melting point :** 75-76 °C

**Anal. Calcd for $C_{23}H_{20}N_2O_2$:** C, 77.51; H, 5.66; N, 7.86%. Found: C, 77.40; H, 5.80; N, 7.76%

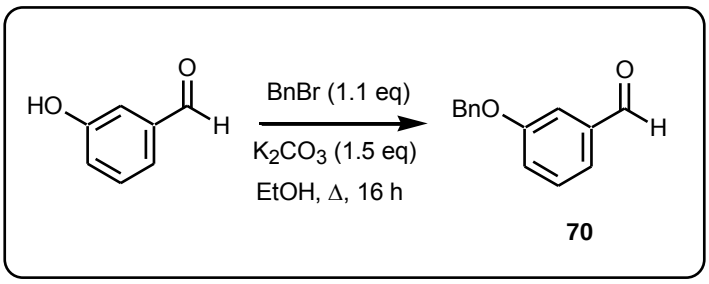
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.21, $CHCl_3$) = +44.0 (for 49% ee)



© 2014 Tous droits réservés.

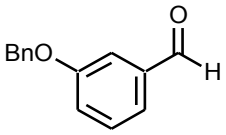
## 1-4) Synthesis of isoindolinones 80-81:

### *1-4-1) Procedure for the preparation of benzaldehydes **70 & 72:***




To a solution of 3-hydroxybenzaldehyde (10 g, 81.9 mmol) in ethanol (200 mL) were added benzyl bromide (10.7 mL, 90 mmol) and potassium carbonate (17 g, 123 mmol). The mixture was stirred for 16 h at reflux, and then it was filtered and concentrated. The crude oil was diluted in diethyl ether (200 mL) and was washed with water (2 x 200 mL) and 5% NaOH solution (2 x 200 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give the product **70**.

- **3-Benzyloxybenzaldehyde (70)**

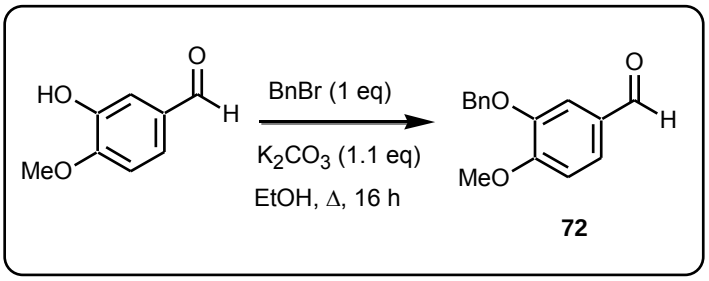



**Yield:** 73%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 5.13 (s, 2 H, $CH_2$), 7.26-7.29 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.33-7.38 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.39-7.44 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.44-7.51 (m, 5 H, $H_{arom}$), 9.98 (s, 1 H, CHO)

**Melting point:** 55-56 °C

**Anal. Calcd for $C_{14}H_{12}O_2$:** C, 79.22; H, 5.70%. Found: C, 79.31; H, 5.78%

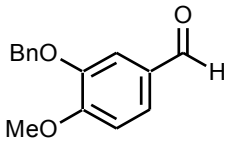





© 2014 Tous droits réservés.

To a solution of isovanillin (25 g, 164 mmol) in ethanol (200 mL) were added benzyl bromide (28 g, 164 mmol) and potassium carbonate (25 g, 181 mmol). The mixture was stirred for 16 h at reflux, and then it was filtered and concentrated. The crude oil was diluted in diethyl ether (200 mL) and was washed with water (2 x 200 mL) and 5% NaOH solution (2 x 200 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give the product **72**.

- **3-Benzyloxybenzaldehyde (72)**



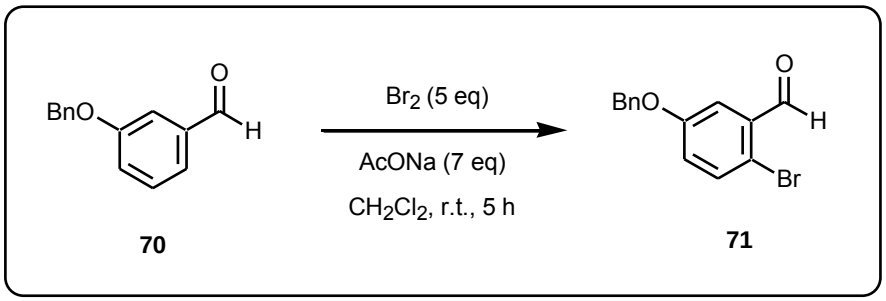

**Yield:** 82%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 3.97 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.20 (s, 2 H, $CH_2$), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.32-7.49 (m, 7 H, $H_{arom}$), 9.82 (s, 1 H, CHO)

**Melting point:** 58-59 °C

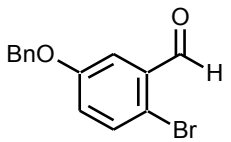
**Anal. Calcd for $C_{15}H_{14}O_3$:** C, 74.36; H, 5.82%. Found: C, 74.44; H, 5.91%

*1-4-2) Procedure for the preparation of bromobenzaldehydes **71 & 73:***




This compound was prepared according to reported procedures.[13]

- **5-Benzyloxy-2-bromobenzaldehyde (71)**




**Yield:** 65%

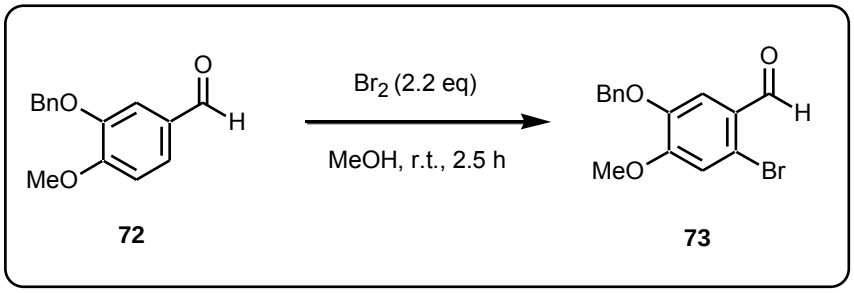
[13] Huang, S., Petersen, T.B., Lipshutz, B.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14021-14023



© 2014 Tous droits réservés.

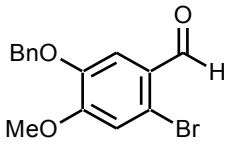
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 5.14 (s, 2 H, $CH_2$), 7.14 (dd, *J* = 8.8-3.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.38-7.48 (m, 5 H, $H_{arom}$), 7.55-7.59 (m, 2 H, $H_{arom}$), 10.35 (s, 1 H, CHO)

**Anal. Calcd for $C_{14}H_{11}BrO_2$:** C, 57.76; H, 3.81%. Found: C, 57.63; H, 3.72%




This compound was prepared according to reported procedures.[14]

- **5-Benzyloxy-2-bromo-4-methoxybenzaldehyde (73)**




**Yield:** 80%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 3.93 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.14 (s, 2 H, $CH_2$), 7.05 (s, 1 H, $H_{arom}$), 7.29-7.47 (s, 6 H, $H_{arom}$), 10.15 (s, 1 H, CHO)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 155.1, 148.0, 136.0, 126.5, 120.6, **CH** 190.7, 128.7 (2 x CH), 128.3, 127.6 (2 x CH), 115.8, 112.6, **$CH_2$** 71.0, **$CH_3$** 56.5

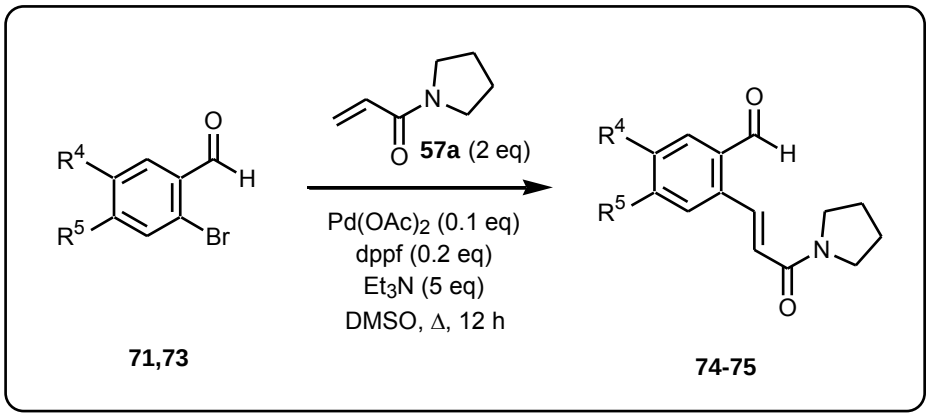
**Anal. Calcd for $C_{15}H_{13}BrO_3$:** C, 56.10; H, 4.08%. Found: C, 56.24; H, 3.98%

[14] Reddy, J.M., Kumar, K.V., Raju, V., Bhaskar, B.V., Himabindu, V., Bhattacharya, A., Sundaram, V., Banerjee, R., Reddy, G.M., Bandichhor, R., *Synth. Commun.*, **2008**, *38*, 2138-2149



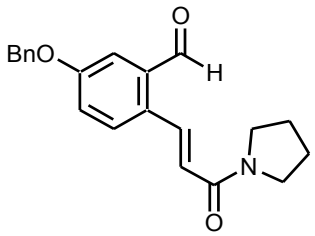
© 2014 Tous droits réservés.

*1-4-3) Procedure for the preparation of benzaldehyde derivatives **74-75:***




To a solution of Bromobenzaldehyde **71,73** (3.4 mmol) in toluene (10 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added $Pd(OAc)_2$ (76 mg, 10 mol%), $PPh_3$ (178 mg, 20 mol%), $Et_3N$ (1.43 mL, 10.2 mmol) and the acrylamide **57a** (850 mg, 6.8 mmol). The mixture was stirred for 12 h at reflux, and then it was diluted with water (5 mL) and extracted with $CH_2Cl_2$ (3 × 30 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an oil which was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (70:30) as eluent. Evaporation of solvents under vacuum afforded compounds **74-75**.

- **5-Benzyloxy-2-((*E*)-3-oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)benzaldehyde (74)**




**Yield:** 79%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.81-2.09 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.59-3.67 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 5.17 (s, 2 H, $OCH_2Ph$), 6.59 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H, =CH), 7.21-7.76 (m, 8 H, $H_{arom}$), 8.36 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H, =CH), 10.44 (s, 1H, CHO)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 164.2 (CO), 159.6, 136.1, 135.2, 131.4, **CH** 190.7, 136.6, 129.6, 128.7 (2 x CH), 128.3, 127.6 (2 x CH), 123.0, 121.8, 113.6, **$CH_2$** 70.4, 46.7, 46.1, 26.2, 24.3

**Melting point :** 155-156 °C

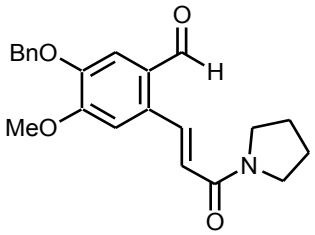
**Anal. Calcd for $C_{21}H_{21}NO_3$:** C, 75.20; H, 6.31; N, 4.18%. Found: C, 75.29; H, 6.16; N, 4.58%



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **5-Benzyloxy-4-methoxy-2-((*E*)-3-oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)benzaldehyde (75)**



**Yield:** 69%

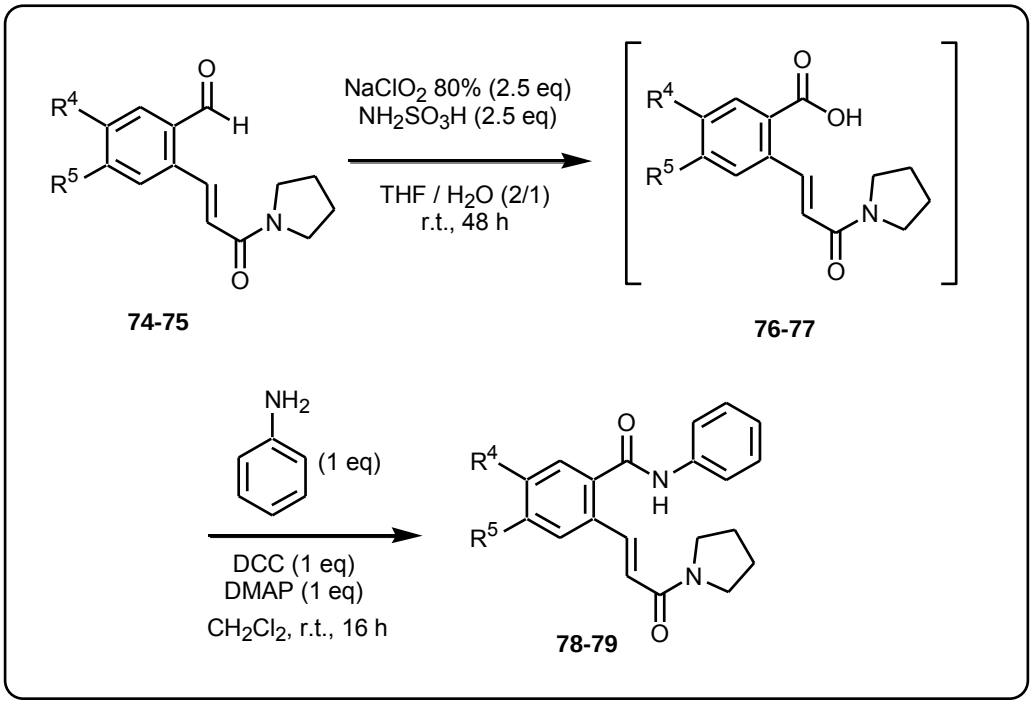
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.87-2.06 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.59-3.65 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.98 (s, 3 H, $OCH_3$) 5.21 (s, 2 H, $OCH_2Ph$), 6.53 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H, =CH), 7.00 (s, 1 H, $H_{arom}$), 7.26-7.47 (m, 5 H, $H_{arom}$), 7.49 (s, 1 H, $H_{arom}$), 8.29 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H, =CH), 10.30 (s, 1 H, CHO)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 164.0 (CO), 154.2, 149.2, 136.1, 133.8, 127.7, **CH** 189.2, 136.7, 128.7 (2 x CH), 128.2, 127.6 (2 x CH), 124.0, 112.3, 110.0, **$CH_2$** 70.9, 46.8, 46.2, 26.1, 24.4, **$CH_3$** 56.2

**Melting point :** 211-212 °C

**Anal. Calcd for $C_{22}H_{23}NO_4$:** C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83%. Found: C, 72.19; H, 6.30; N, 4.06%

*1-4-4) Procedure for the preparation of benzamide derivatives **78-79**:*



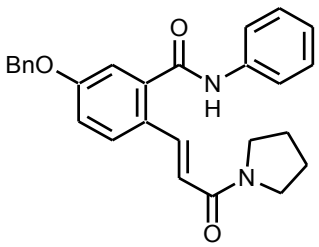



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

To a stirred solution of benzaldehyde derivatives **74-75** (2.4 mmol) in THF (40 mL) were added sodium chlorite (675 mg, 7.5 mmol) and sulfamic acid (582 mg, 6 mmol dissolved in water 5 mL) under an argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 48 h at room temperature. Volatiles were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in $CH_2Cl_2$. The organic layer was washed with saturated aqueous ammonium chloride (40 mL) and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (80 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* to afford the corresponding acid **76-77** which were used for the next step without further purification. To a stirred solution of benzoic acid **76-77** (2 mmol) in anhydrous $CH_2Cl_2$ (20 mL) were added *N*,*N*'-dicyclohexylcarbodiimide (412 mg, 2 mmol), *N*,*N*-(dimethylamino)-pyridine (244 mg, 2 mmol) and aniline (0.18 mL, 2 mmol) under an argon atmosphere. After stirring for 12 h, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc afforded benzamide derivatives **78-79**.

- **5-Benzyloxy-2-((*E*)-3-oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)-*N*-phenylbenzamide (78)**




**Yield:** 69%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.71-1.84 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.31-3.39 (m, 4 H, 2 x $NCH_2$), 5.02 (s, 2 H, $OCH_2Ph$), 6.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 6.95 (dd, *J* = 8.7-2.6 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.08-7.15 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.24-7.30 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.42-7.75 (m, 8 H, =CH + 7 $H_{arom}$), 9.34 (br. s, 1 H, NH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.2 (CO), 164.8 (CO), 159.2, 138.6, 136.2, 133.3, 132.0, **CH** 138.4, 131.9, 129.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.7, 128.2, 127.4 (2 x CH), 120.2, 124.2, 119.6, 116.7, 113.7, **$CH_2$** 70.2, 46.5, 45.9, 26.0, 24.2

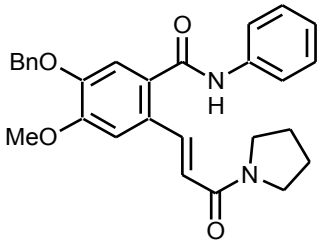
**Melting point :** 169-170 °C

**Anal. Calcd for $C_{27}H_{26}N_2O_3$:** C, 76.03; H, 6.14; N, 6.57%. Found: C, 76.13; H, 6.28; N, 6.49%



© 2014 Tous droits réservés.

- **5-Benzyloxy-4-methoxy-2-((*E*)-3-oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)-*N*-phenylbenzamide (79)**



**Yield:** 64%

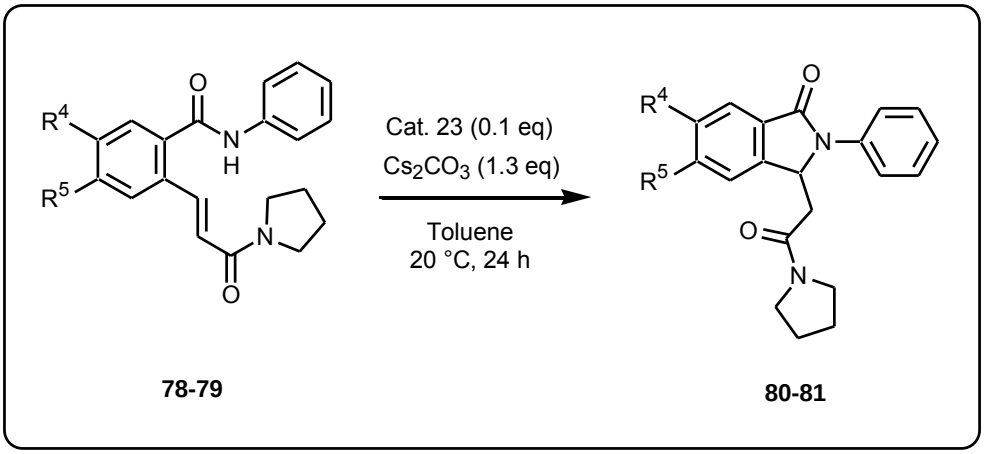
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.70-1.85 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.32-3.36 (m, 4 H, 2 x $NCH_2$), 3.79 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.06 (s, 2 H, $OCH_2Ph$), 6.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 6.69 (s, 1 H, $H_{arom}$), 7.03 (s, 1 H, $H_{arom}$), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.25-7.46 (m, 7 H, $H_{arom}$), 7.63 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 7.68-7.73 (m, 2 H, $H_{arom}$), 9.23 (br. s, 1 H, NH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.1 (CO), 164.9 (CO), 150.3, 148.6, 138.8, 136.3, 130.2, 126.8, **CH** 138.9, 128.9 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 124.1, 120.1, 120.0, 113.1, 111.1, **$CH_2$** 70.9, 46.6, 46.0, 25.9, 24.2 **$CH_3$** 56.1

**Melting point :** 125-126 °C

**Anal. Calcd for $C_{28}H_{28}N_2O_4$:** C, 73.66; H, 6.18; N, 6.14%. Found: C, 73.54; H, 6.25; N, 6.02%

*1-4-5) Procedure for the preparation of isoindolinones **80-81**:*

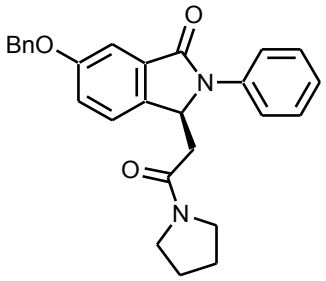



A mixture of benzamide **78-79** (0.08 mmol), césium carbonate (33.9 mg, 0.104 mmol) and catalyst 23 (9.9 mg, 10 mol%) was stirred for 24 h in toluene (1 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was monitored by TLC until completion. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel by eluting with EtOAc/Hexanes (80:20) to afford after evaporation of solvents under vacuum product **80-81**. Enantiomeric excess for compounds **80-81** were determined by HPLC using Daicel Chiralpak™ AD and IA CSP.



© 2014 Tous droits réservés.

- **(*S*)-6-Benzyloxy-3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-1-one (80)**




**Yield:** 72%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.74-1.85 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.34 (dd, *J* = 15.6-8.9 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.83 (dd, *J* = 15.6-4.3 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.09-3.12 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.35-3.52 (m, 2 H, $NCH_2$), 5.15 (s, 2 H, $OCH_2Ph$), 5.79 (dd, *J* = 8.9-4.3 Hz, 1 H, NCH), 7.18-7.25 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.32-7.46 (m, 8 H, $H_{arom}$), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.64-7.69 (m, 2 H, $H_{arom}$)

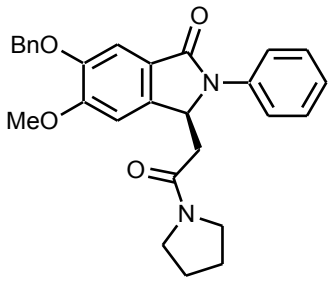
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.2 (CO), 166.8 (CO), 159.6, 137.9, 136.8, 136.4, 133.2, **CH** 129.1 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.2, 127.6 (2 x CH), 125.5, 124.4, 123.3 (2 x CH), 121.3, 107.7, 57.5, **$CH_2$** 70.5, 46.6, 45.8, 38.7, 25.9, 24.3

**Melting point :** 156-157 °C

**Anal. Calcd for $C_{27}H_{26}N_2O_3$:** C, 76.03; H, 6.14; N, 6.57%. Found: C, 76.21; H, 6.36; N, 6.11%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.65, $CHCl_3$) = +51.0 (for 66% ee)

- **(*S*)-6-Benzyloxy-5-methoxy-3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2-phenyl-2,3-dihydroisoindol-1-one (81)**




**Yield:** 80%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.75-1.84 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.33 (dd, *J* = 15.6-8.9 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.86 (dd, *J* = 15.6-4.3 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.08-3.12 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.37-3.50 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.94 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.22 (s, 2 H, $OCH_2Ph$), 5.74 (dd, *J* = 8.9-4.3 Hz, 1 H, NCH), 7.14-7.48 (m, 10 H, $H_{arom}$), 7.61-7.64 (m, 2 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.4 (CO), 167.0 (CO), 153.4, 149.3, 139.6, 137.1, 136.5, 123.9, **CH** 129.1 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.1, 127.5 (2 x CH), 125.1, 123.0 (2 x CH), 107.5, 105.9, 57.4, **$CH_2$** 71.1, 46.7, 45.8, 38.9, 25.9, 24.3, **$CH_3$** 56.4



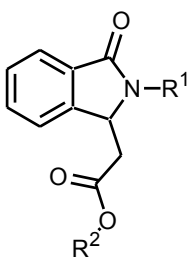
© 2014 Tous droits réservés.

**Melting point :** 207-208 °C

**Anal. Calcd for $C_{28}H_{28}N_2O_4$:** C, 73.66; H, 6.18; N, 6.14%. Found: C, 73.45; H, 6.29; N, 6.21%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.70, $CHCl_3$) = +63.0 (for 86% ee)

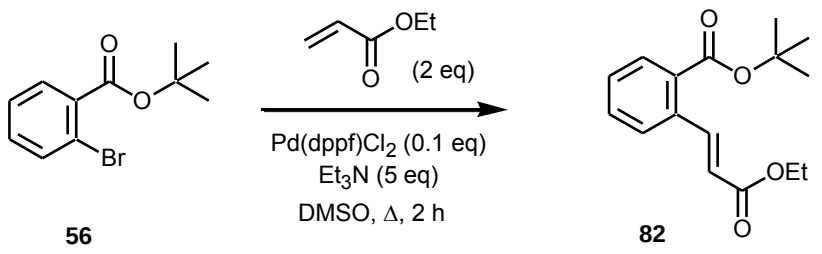
## II- Synthesis of isoindolinones 89-93 and 98a-c:




**89-93 and 98a-c**

### 2-1) Synthesis of isoindolinones 89-93:

*2-1-1) Procedure for the preparation of 2-((E)-2-Ethoxycarbonylvinyl)benzoic acid tert-butyl ester **82**:*

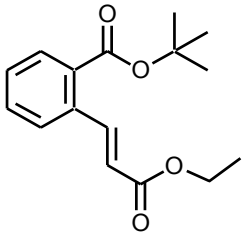



To a solution of 2-Bromobenzoic acid *tert*-butyl ester **56** (1 g, 3.9 mmol) in DMSO (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added $Pd(dppf)Cl_2$ (285 mg, 10 mol%), $Et_3N$ (2.7 mL, 19.5 mmol) and ethyl acrylate (0.85 mL, 7.8 mmol). The mixture was stirred for 2 h at reflux, and then it was diluted with water (5 mL) and extracted with $CH_2Cl_2$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an oil which was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (10:90) as eluent. Evaporation of solvents under vacuum afforded compound **82**.



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

- **2-((*E*)-2-Ethoxycarbonylvinyl)benzoic acid *tert*-butyl ester (82)**



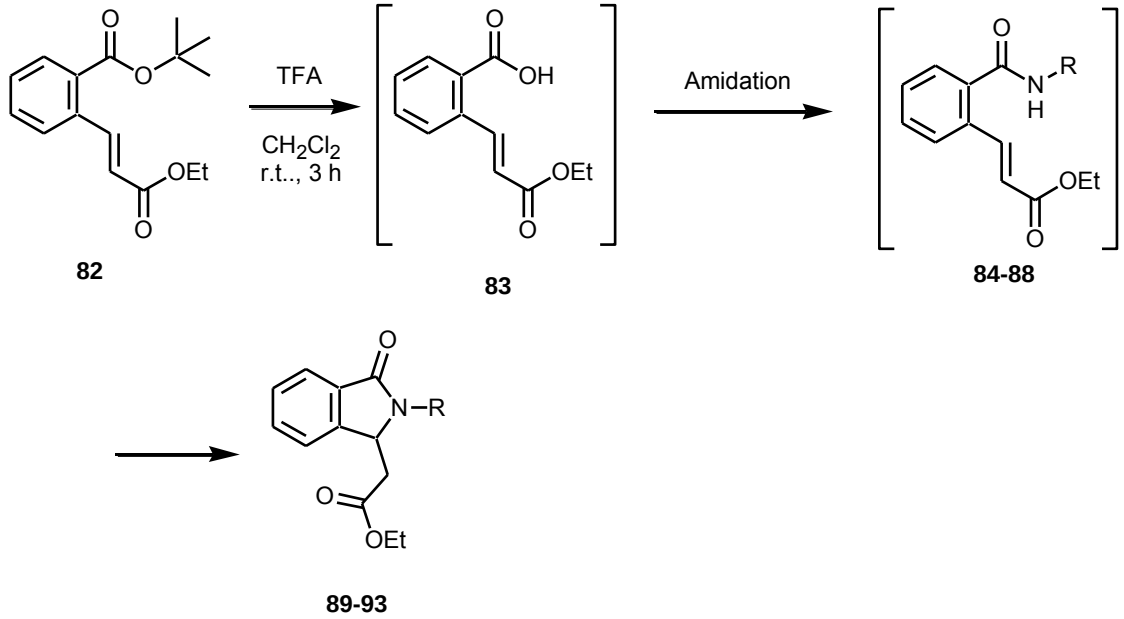
**Yield:** 76%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.60 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, $CH_2$), 6.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, =CH), 7.21-7.69 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.89 (dd, *J* = 7.6-1.3 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.41 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.5 (CO), 166.3 (CO), 135.6, 132.1, 82.2, **CH** 144.3, 131.8, 130.6, 129.3, 127.7, 120.4, **$CH_2$** 60.5, **$CH_3$** 28.2 (3 x $CH_3$), 14.3

**Anal. Calcd for $C_{16}H_{20}O_4$:** C, 69.54; H, 7.30. Found: C, 69.48; H, 7.19

*2-1-2) Procedure for the preparation of isoindolinones **89-93**:*




*Amidation's conditions:* **A**: 1) $SOCl_2$, Toluène, Δ, 3 h 2) $RNH_2$ (2 eq), $Et_3N$ (2 eq), $CH_2Cl_2$, r.t., 16 h
**B**: $RNH_2$ (1 eq), DCC (1 eq), DMAP (1 eq), $CH_2Cl_2$, r.t., 16 h
**C**: $RNH_2$ (1 eq), BOP (1 eq), $CH_2Cl_2$, Δ, 7 h



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

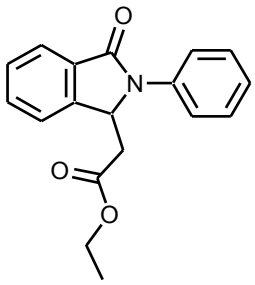
To a solution of ester **82** (553 mg, 2 mmol) in dry $CH_2Cl_2$ (10 mL) was added trifluoroacetic acid (1.54 mL, 20 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was concentrated to dryness, and the residue was washed successively with 3 x 30 mL of EtOAc to afford the corresponding acid **83** which was used for the next step without further purification.

***Conditions A :*** To a stirred solution of benzoic acid **83** (440 mg, 2 mmol) in anhydrous toluene (10 mL) was added thionyl chloride (10 mL) under an argon atmosphere. The mixture was stirred at reflux for 3 h. Volatiles were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in $CH_2Cl_2$ (20 mL). The appropriate amine (4 mmol) and $Et_3N$ (0.56 mL, 4 mmol) were added under an argon atmosphere and the mixture was stirring at room temperature for 16 h. After that, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc/Hexanes (70:30) afforded benzamide derivatives **89-93**.

***Conditions B :*** To a stirred solution of benzoic acid **83** (440 mg, 2 mmol) in anhydrous $CH_2Cl_2$ (20 mL) were added *N*,*N*'-dicylohexylcarbodiimide (412 mg, 2 mmol), *N*,*N*-(dimethylamino)pyridine (244 mg, 2 mmol) and the appropriate amine (2 mmol) under an argon atmosphere. After stirring for 16 h, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc/Hexanes (70:30) afforded benzamide derivatives **89-93**.

***Conditions C :*** To a stirred solution of benzoic acid **83** (440 mg, 2 mmol) in anhydrous $CH_2Cl_2$ (20 mL) were added (Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) (885 mg, 2 mmol) and the appropriate amine (2 mmol) under an argon atmosphere. The mixture was stirred at reflux for 7 h. After that, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc/Hexanes (70:30) afforded benzamide derivatives **89-93**.

- **(3-Oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)acetic acid ethyl ester (89)**






© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

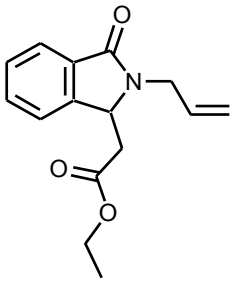
**Yield:** 60%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, $CH_3$), 2.52 (dd, *J* = 16.1-8.4 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.94 (dd, *J* = 16.1-4.1 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 4.08 (qd, *J* = 7.1-2.4 Hz, 2 H, $OCH_2$), 5.59 (dd, *J* = 8.4-4.1 Hz, 1 H, NCH), 7.20-7.27 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.42-7.56 (m, 7 H, $H_{arom}$), 7.85-7.98 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.9 (CO), 166.7 (CO), 144.1, 136.5, 131.9, **CH** 132.2, 129.3 (2 x CH), 128.9, 125.8, 124.2, 123.9 (2 x CH), 122.6, 57.6, **$CH_2$** 61.0, 37.8, **$CH_3$** 13.9

**Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}NO_3$:** C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74%. Found: C, 73.26; H, 5.95; N, 4.62%

- **(2-Allyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)acetic acid ethyl ester (90)**



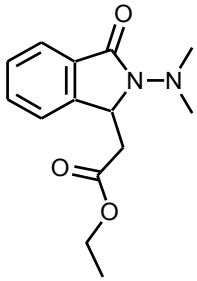
**Yield:** 65%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, $CH_3$), 2.54 (dd, *J* = 16.0-8.2 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.79 (dd, *J* = 16.0-5.0 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.52 (dd, *J* = 15.9-6.9 Hz, 1 H, $NCH_2$), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, $OCH_2$), 4.51 (dd, *J* = 15.9-3.3 Hz, 1 H, $NCH_2$), 4.84 (dd, *J* = 8.2-5.0 Hz, 1 H, NCH), 5.09-5.18 (m , 2 H, $=CH_2$), 5.68-5.79 (m, 1 H, =CH), 7.33-7.45 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 170.2 (CO), 168.3 (CO), 144.5, 131.9, **CH** 133.0, 131.8, 128.5, 123.4, 127.5, 56.2, **$CH_2$** 117.9, 61.2, 43.3, 37.2, **$CH_3$** 13.9

**Anal. Calcd for $C_{15}H_{17}NO_3$:** C, 69.48; H, 6.61; N, 5.40%. Found: C, 69.55; H, 6.49; N, 5.31%

- **(2-Dimethylamino-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)acetic acid ethyl ester (91)**



**Yield:** 70%



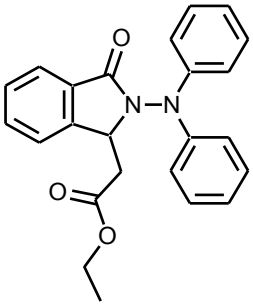
© 2014 Tous droits réservés. 

**$^{1}$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, $CH_3$), 2.66 (dd, *J* = 15.6-7.2 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.91-3.02 (m, 7 H, 2 x $CH_3$ + $CH_2$), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, $CH_2$), 4.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H, NCH), 7.42-7.55 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 170.6 (CO), 169.0 (CO), 143.0, 134.2, **CH** 134.0, 130.6, 125.4, 125.3, 57.6, **$CH_2$** 60.1, 37.0, **$CH_3$** 43.8 (2 x $NCH_3$), 14.0

**Anal. Calcd for $C_{14}H_{18}N_2O_3$:** C, 64.10; H, 6.92; N, 10.68%. Found: C, 64.22; H, 6.80; N, 10.62%

- **(2-Diphenylamino-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)acetic acid ethyl ester (92)**



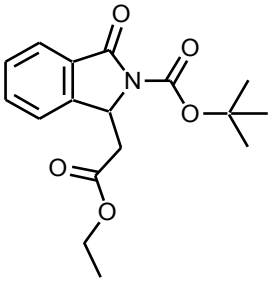
**Yield:** 58%

**$^{1}$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, $CH_3$), 2.72 (dd, *J* = 16.3-8.1 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.04-3.13 (m, 1 H, $CH_2$), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, $CH_2$), 5.25-5.30 (m, 1 H, NCH), 6.94-7.35 (m, 10 H, $H_{arom}$), 7.47-7.62 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 170.6 (CO), 166.5 (CO), 146.1, 144.3, 143.4, 130.1, **CH** 132.7 (2 x CH), 129.7, 129.1, 128.8 (2 x CH), 125.1, 124.3 (2 x CH), 122.9, 122.8 (2 x CH), 122.1, 117.5, 57.7, **$CH_2$** 61.1, 37.2, **$CH_3$** 14.0

**Anal. Calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_3$:** C, 74.59; H, 5.74; N, 7.25%. Found: C, 74.45; H, 5.62; N, 7.31%

- **1-Ethoxycarbonylmethyl-3-oxo-1,3-dihydroisoindole-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester (93)**



**Yield:** 67%



© 2014 Tous droits réservés.

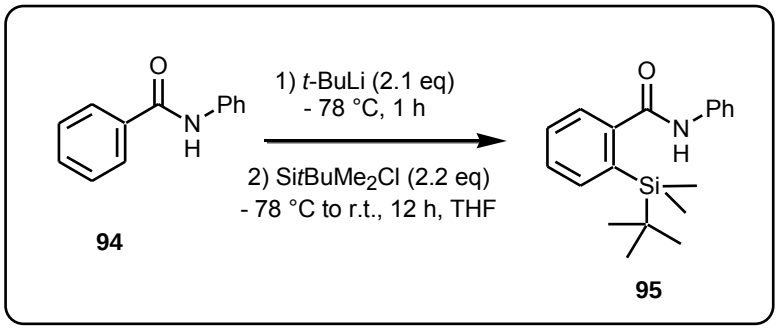
doc.univ-lille1.fr

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, $CH_3$), 2.75 (dd, *J* = 15.9-8.4 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.29 (dd, *J* = 15.9-3.3 Hz, 1 H, $CH_2$), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, $CH_2$), 5.42 (dd, *J* = 8.4-3.2 Hz, 1 H, NCH), 7.50-7.52 (m, 2 H, $H_{arom}$), 7.60-7.66 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.88-7.90 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**Anal. Calcd for $C_{17}H_{21}NO_5$:** C, 63.94; H, 6.63; N, 4.39%. Found: C, 63.83; H, 6.52; N, 4.26%

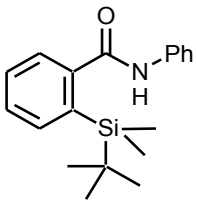
## 2-2) Synthesis of isoindolinones 98a-c:

### *2-2-1) Procedure for the preparation of N-Phenyl-2-trimethylsilanylbenzamide **95**:*




This compound was prepared according to reported procedures.[15]

- ***2-(tert-butyldimethylsilyl)-N*-Phenylbenzamide (95)**




**Yield:** 85%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 0.31 (s, 6 H, 2 x $CH_3$), 0.98 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 7.13-7.20 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.39-7.49 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.50 (br. s, 1 H, NH), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.66 (dd, *J* = 7.5-1.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.7 (CO), 144.0, 138.1, 135.6, 17.7, **CH** 136.8, 129.2 (2 x CH), 128.8, 128.5, 126.4, 124.5, 119.7 (2 x CH), **$CH_3$** 27.3 (3 x $CH_3$), -3.9 (2 x $CH_3$)

**Melting point :** 123-125 °C

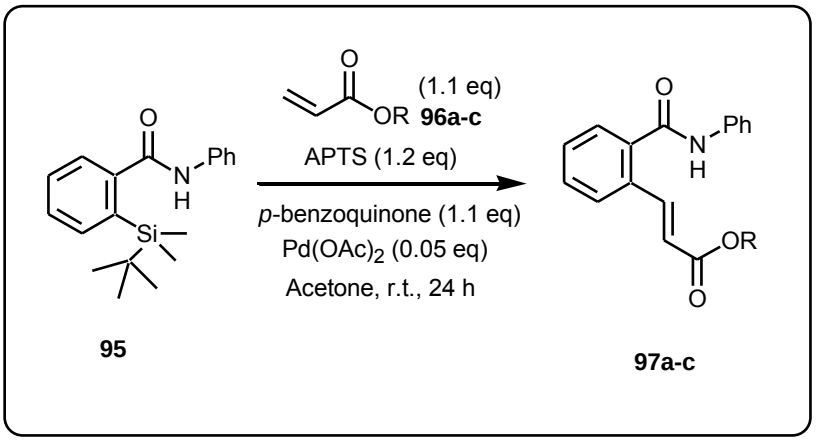
**Anal. Calcd for $C_{19}H_{25}NOSi$:** C, 73.26; H, 8.09; N, 4.50%. Found: C, 73.35; H, 8.19; N, 4.59%

[15] Rauf, W., Brown, J.M., *Synlett*, **2009**, 3103-3106



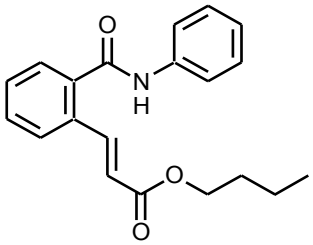
© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

*2-2-2) Procedure for the preparation of benzamide derivatives **97a-c**:*




This compound was prepared according to reported procedures.[15]

- **(*E*)-3-(2-Phenylcarbamoylphenyl)acrylic acid butyl ester (97a)**



**Yield:** 78%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.34-1.38 (m, 2 H, $CH_2$), 1.54-1.69 (m, 2 H, $CH_2$), 4.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, $OCH_2$), 6.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, =CH), 7.17-7.63 (m, 9 H, $H_{arom}$), 8.07 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, =CH) [NH not observed]

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.6 (CO), 166.4 (CO), 137.7, 136.8, 128.4, **CH** 141.5, 130.8, 129.9 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 127.7, 127.5, 124.9, 121.6, 120.1, **$CH_2$** 64.6, 30.7, 19.2, **$CH_3$** 13.7

**Melting point :** 136-137 °C

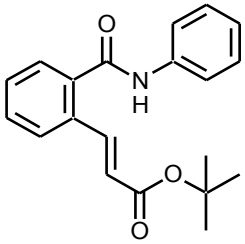
**Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}NO_3$:** C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33%. Found: C, 74.32; H, 6.69; N, 4.20%



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **(*E*)-3-(2-Phenylcarbamoylphenyl)acrylic acid *tert*-butyl ester (97b)**



**Yield:** 70%

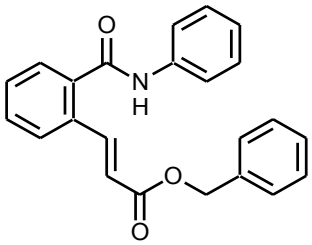
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.48 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 6.35 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, =CH), 7.14-7.19 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.32-7.66 (m, 8 H, $H_{arom}$), 7.95 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, =CH) [NH not observed]

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.6 (CO), 165.4 (CO), 137.7, 133.2, 129.1, 80.8, **CH** 140.4, 130.7, 129.9 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 127.7, 127.4, 124.9, 123.4, 120.1, **$CH_3$** 28.1 (3 x $CH_3$)

**Melting point :** 132-133 °C

**Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}NO_3$:** C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33%. Found: C, 74.13; H, 6.56; N, 4.28%

- **(*E*)-3-(2-Phenylcarbamoylphenyl)acrylic acid benzyl ester (97c)**



**Yield:** 75%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 5.21 (s, 2 H, $OCH_2Ph$), 6.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, =CH), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.26-7.40 (m, 7 H, $H_{arom}$), 7.44-7.65 (m, 6 H, $H_{arom}$), 8.12 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, =CH) [NH not observed]

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.6 (CO), 166.1 (CO), 137.6, 137.0, 135.9, 133.0, **CH** 142.2, 130.8, 130.0 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.6, 127.5, 124.9, 120.9, 120.2, 116.2, **$CH_2$** 66.4

**Melting point :** 171-172 °C

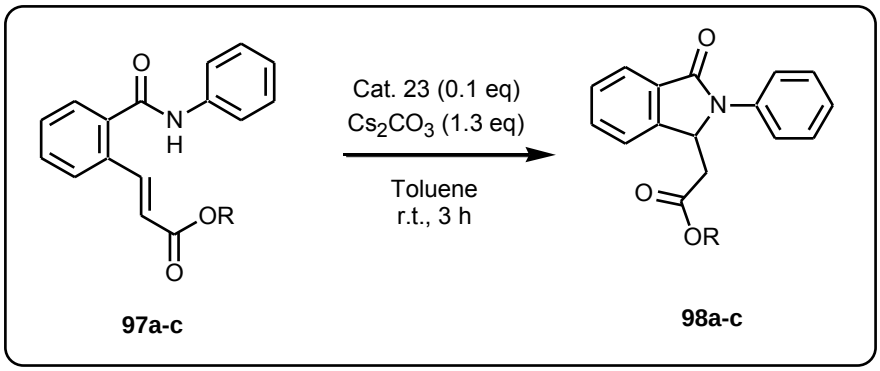
**Anal. Calcd for $C_{23}H_{19}NO_3$:** C, 77.29; H, 5.36; N, 3.92%. Found: C, 77.32; H, 5.43; N, 3.88%



© 2014 Tous droits réservés.

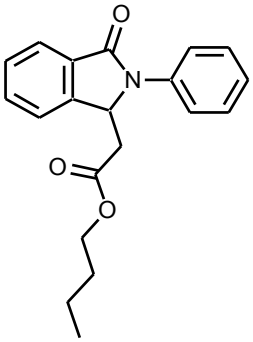
doc.univ-lille1.fr

*2-2-3) Procedure for the preparation of isoindolinones **98a-c:***




A mixture of benzamide **97a-c** (0.08 mmol), cesium carbonate (33.9mg, 0.104 mmol) and catalyst 23 (9.9 mg, 10 mol%) was stirred for 3 h in toluene (1 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was monitored by TLC until completion. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel by eluting with EtOAc/Hexanes (30:70) to afford after evaporation of solvents under vacuum product **98a-c**.

- **(3-Oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)acetic acid butyl ester (98a)**



**Yield:** 80%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.23-1.32 (m, 2 H, $CH_2$), 1.44-1.56 (m, 2 H, $CH_2$), 2.44 (dd, *J* = 16.1-8.4 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.97 (dd, *J* = 16.1-4.1 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.92-4.10 (m, 2 H, $OCH_2$), 5.59 (dd, *J* = 8.4-4.1 Hz, 1 H, NCH), 7.26 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.40-7.62 (m, 7 H, $H_{arom}$), 7.93-7.97 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 170.6 (CO), 166.8 (CO), 144.4, 136.5, 131.9, **CH** 132.2, 129.3 (2 x CH), 128.9, 125.9, 124.3, 123.9 (2 x CH), 122.6, 57.6, **$CH_2$** 65.0, 37.8, 30.5, 19.0, **$CH_3$** 13.6

**Melting point :** 96-97 °C

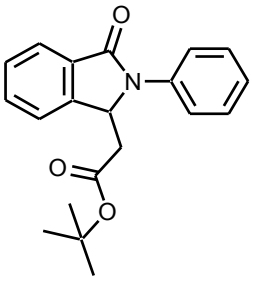
**Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}NO_3$:** C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33%. Found: C, 74.11; H, 6.72; N, 4.22%



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **(3-Oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)acetic acid *tert*-butyl ester (98b)**



**Yield:** 82%

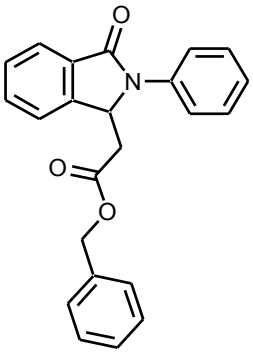
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.33 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 2.48 (dd, *J* = 16.0-8.0 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.90 (dd, *J* = 16.0-3.9 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 5.53 (dd, *J* = 8.0-3.9 Hz, 1 H, NCH), 7.21-7.29 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.36-7.63 (m, 7 H, $H_{arom}$), 7.92-7.95 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.3 (2 x CO), 144.3, 136.6, 131.8, 81.6, **CH** 132.2, 129.3 (2 x CH), 128.7, 125.8, 124.2, 123.8 (2 x CH), 122.6, 57.7, **$CH_2$** 38.5, **$CH_3$** 27.9 (3 x $CH_3$)

**Melting point :** 118-119 °C

**Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}NO_3$:** C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33%. Found: C, 74.32; H, 6.50; N, 4.48%

- **(3-Oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)acetic acid benzyl ester (98c)**



**Yield:** 80%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 2.54 (dd, *J* = 16.1-8.7 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.00 (dd, *J* = 16.1-4.1 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 5.04 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, $CH_2Ph$), 5.09 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, $CH_2Ph$), 5.59 (dd, *J* = 8.7-4.1 Hz, 1 H, NCH), 7.25-7.57 (m, 13 H, $H_{arom}$), 7.89-7.94 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 170.3 (2 x CO), 144.1, 136.4, 135.2, 131.9, **CH** 132.3, 129.3 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 126.0, 124.3, 123.9 (2 x CH), 122.6, 57.6, **$CH_2$** 66.9, 37.8

**Melting point :** 127-128 °C

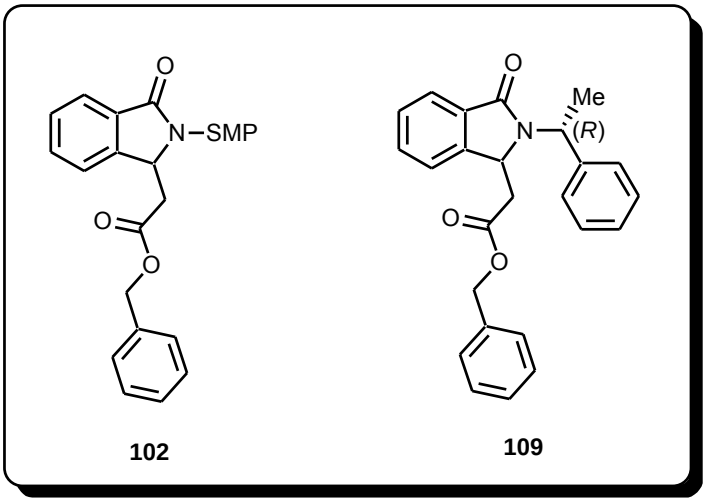
**Anal. Calcd for $C_{23}H_{19}NO_3$:** C, 77.29; H, 5.36; N, 3.92%. Found: C, 77.32; H, 5.19; N, 4.12%



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

# C) EXPERIMENTAL PART RELATING TO THE THIRD CHAPTER:

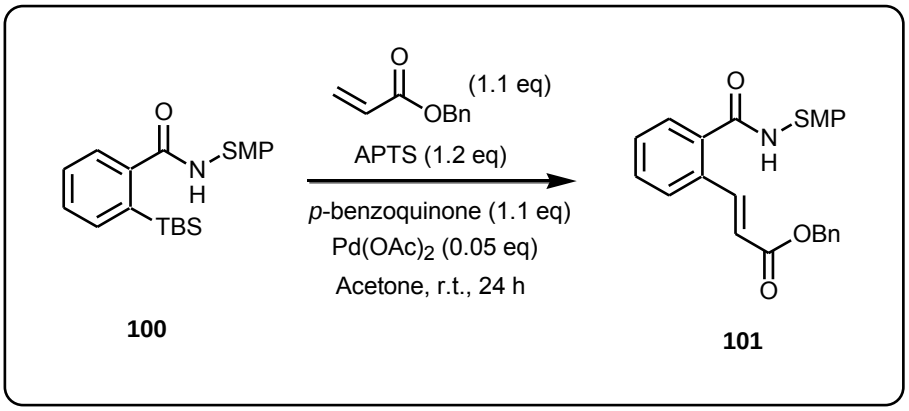
## I- Synthesis of isoindolinones 102 & 109:




**102** **109**

### 1-1) Synthesis of isoindolinone 102:

*1-1-1) Procedure for the preparation of (E)-3-[2-((S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylcarbamoyl)phenyl]acrylic acid benzyl ester **101**:*



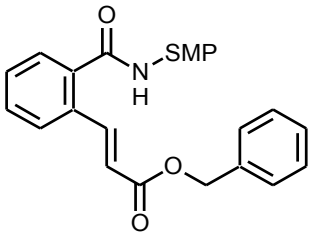

**100** **101**

This compound was prepared according to reported procedures.[15]



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

- **(*E*)-3-[2-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylcarbamoyl)phenyl]acrylic acid benzyl ester (101)**




**Yield:** 72%

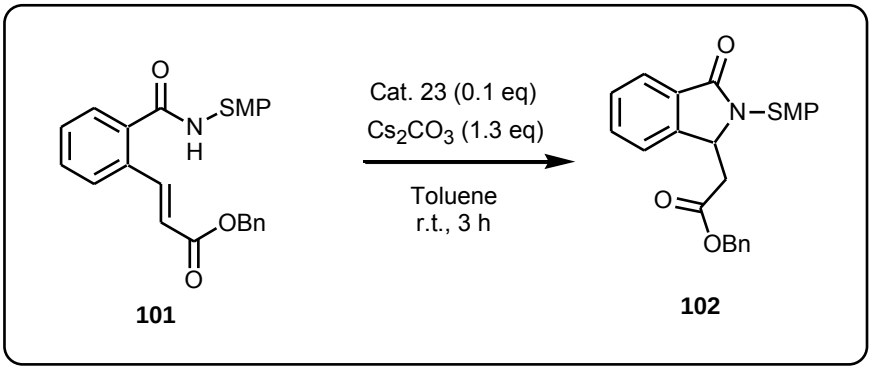
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.50-1.60 (m, 1 H, $CH_2$), 2.21-2.34 (m, 2 H, $CH_2$), 2.86-2.96 (m, 2 H, $CH_2$), 3.26-3.38 (m, 6 H, 2 x $CH_2$ + $CH_3$), 3.46-3.57 (m, 1 H, $CH_{SMP}$), 5.14-5.30 (m, 3 H, $OCH_2Ph$ + NH), 6.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, =CH), 7.23-7.48 (m, 8 H, $H_{arom}$), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.06 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.4 (CO), 166.2 (CO), 135.9, 135.8, 132.9, **CH** 142.2, 130.5, 129.9, 128.6 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.3, 127.9, 127.1, 120.6, 59.2 **$CH_2$** 75.1, 66.4, 55.4, 26.2, 21.3, **$CH_3$** 64.3

**Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}N_2O_4$:** C, 70.03; H, 6.64; N, 7.10%. Found: C, 70.11; H, 6.71; N, 7.19%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.43, $CHCl_3$) = -4.6

*1-1-2) Procedure for the preparation of [2-((S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid benzyl ester **102**:*

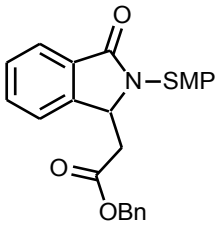



A mixture of benzamide **101** (31 mg, 0.08 mmol), césium carbonate (33.9mg, 0.104 mmol) and catalyst 23 (9.9 mg, 10 mol%) was stirred for 3 h in toluene (1 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was monitored by TLC until completion. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel by eluting with EtOAc/Hexanes (80:20) to afford after evaporation of solvents under vacuum product **102**.



© 2014 Tous droits réservés.

- **[2-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid benzyl ester (102)**




**Yield:** 69%

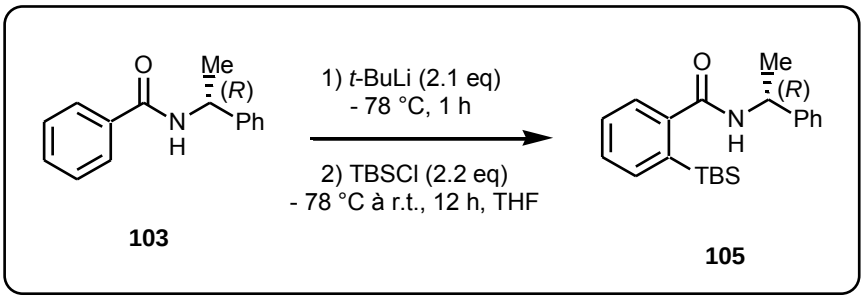
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.55-1.75 (m, 2 H, $CH_2$), 1.83-1.97 (m, 1 H, $CH_2$), 2.03-2.09 (m, 1 H, $CH_2$), 2.62 (dd, *J* = 15.6-7.1 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 2.97 (dd, *J* = 15.6-6.1 Hz, 1 H, $CH_2CO$), 3.15-3.23 (m, 6 H, 2 x $CH_2$ + $CH_3$), 3.03-3.10 (m, 1 H, $CH_2$), 3.62-3.70 (m, 1 H, $CH_{SMP}$), 4.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H, NCH), 5.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 2 H, $OCH_2Ph$), 7.26-7.40 (m, 8 H, $H_{arom}$), 7.66-7.70 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 170.9 (CO), 166.0 (CO), 143.3, 135.5, 131.9, **CH** 131.7, 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.4, 128.3, 123.2, 122.4, 60.0, 58.8, **$CH_2$** 76.4, 66.7, 53.2, 37.5, 27.3, 22.9, **$CH_3$** 60.8

**Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}N_2O_4$:** C, 70.03; H, 6.64; N, 7.10%. Found: C, 70.15; H, 6.69; N, 7.21%

## 1-2) Synthesis of isoindolinone 109:

### *1-2-1) Procedure for the preparation of N-((R)-1-Phenylethyl)-2-trimethylsilanylbenzamide **105**:*

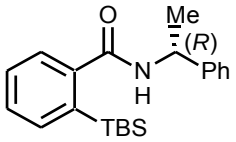



This compound was prepared according to reported procedures.[15]



© 2014 Tous droits réservés.

- ***N*-((*R*)-1-Phenylethyl)-2-trimethylsilanylbenzamide (105)**




**Yield:** 74%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 0.18 (s, 3 H, $CH_3$), 0.22 (s, 3 H, $CH_3$), 0.85 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, $CH_3$), 5.10-5.20 (m, 1 H, CH), 6.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, NH), 7.03-7.29 (m, 8 H, $H_{arom}$), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

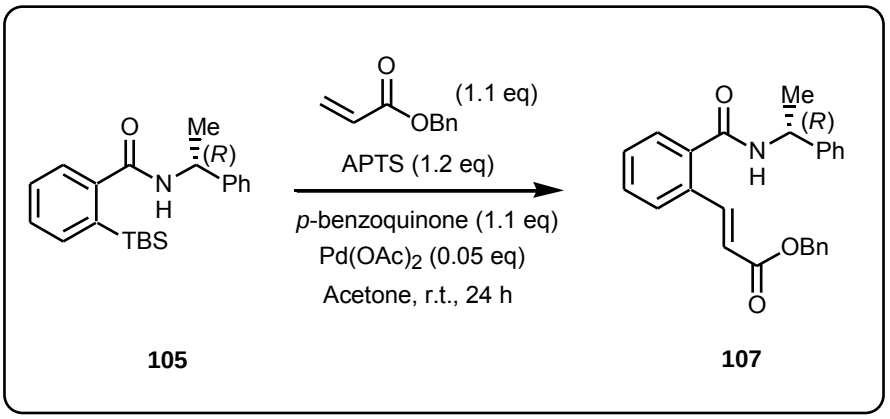
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 170.5, 143.9, 135.8, 135.2, 17.5, **CH** 136.6, 128.9 (2 x CH), 128.4, 128.1, 126.6, 125.1, 120.2 (2 x CH), 48.7, **$CH_3$** 27.4, 25.8, 21.2, -3.5, -3.8, -3.9

**Melting point :** 84-85 °C

**Anal. Calcd for $C_{21}H_{29}NOSi$:** C, 74.28; H, 8.61; N, 4.13%. Found: C, 74.41; H, 8.53; N, 4.15%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.70, $CHCl_3$) = +34.9

*1-2-2) Procedure for the preparation of (E)-3-[2-((R)-1-Phenylethylcarbamoyl)phenyl]acrylic acid benzyl ester **107**:*

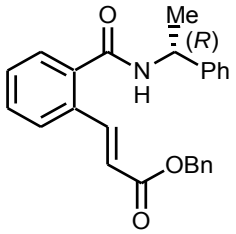



This compound was prepared according to reported procedures.[15]



© 2014 Tous droits réservés.

- **(*E*)-3-[2-((*R*)-1-Phenylethylcarbamoyl)phenyl]acrylic acid benzyl ester (107)**



**Yield:** 71%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, $CH_3$), 5.15-5.25 (m, 3 H, $OCH_2Ph$ + CH), 6.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, NH), 6.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, =CH), 7.20-7.53 (m, 14 H, $H_{arom}$), 8.00 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, =CH)

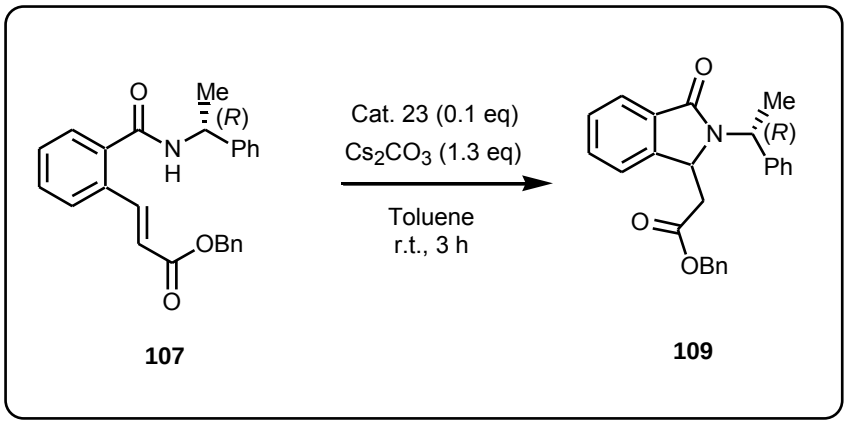
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.6 (CO), 166.2 (CO), 137.2, 135.5, 134.8, 132.5, **CH** 142.5, 130.2, 129.9, 128.5 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.7, 127.5 (2 x CH), 127.3, 127.1, 121.6 (2 x CH), 120.4, 116.1, 49.0, **$CH_2$** 66.4, **$CH_3$** 21.5

**Melting point :** 107-108 °C

**Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}NO_3$:** C, 77.90; H, 6.01; N, 3.63%. Found: C, 77.84; H, 5.92; N, 3.60%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.35, $CHCl_3$) = +10.8

*1-2-3) Procedure for the preparation of [3-Oxo-2-((R)-1-phenylethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid benzyl ester **109**:*

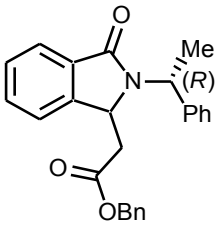



A mixture of benzamide **107** (31 mg, 0.08 mmol), césium carbonate (33.9mg, 0.104 mmol) and catalyst 23 (9.9 mg, 10 mol%) was stirred for 3 h in toluene (1 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was monitored by TLC until completion. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel by eluting with EtOAc/Hexanes (70:30) to afford after evaporation of solvents under vacuum product **109**.



© 2014 Tous droits réservés. 

- **[3-Oxo-2-((*R*)-1-phenylethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid benzyl ester (109)**

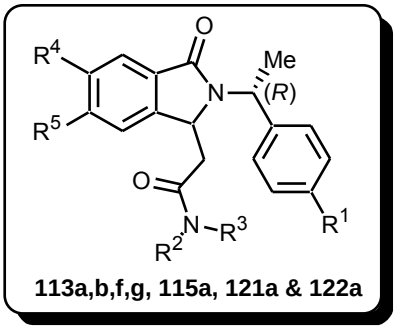


**Yield:** 69%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.73-1.78 (m, 3 H, $CH_3$), 2.18 (dd, *J* = 16.4-8.5 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.53-2.59 (m, 1 H, $CH_2$), 4.98-5.11 (m, 3 H, $OCH_2Ph$ + NCH), 5.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH), 7.10-7.47 (m, 13 H, $H_{arom}$), 7.80-7.86 (m, 1 H, $H_{arom}$)

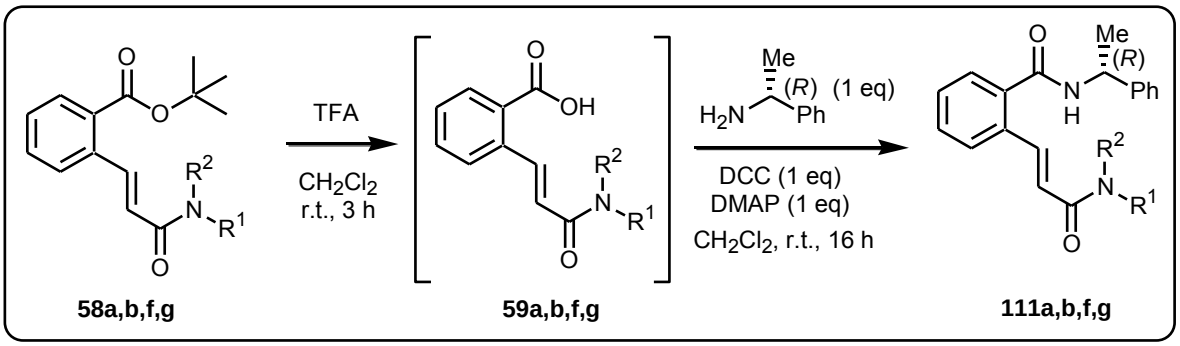
**Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}NO_3$:** C, 77.90; H, 6.01; N, 3.63%. Found: C, 77.81; H, 5.95; N, 3.52%

## II- Synthesis of 3-acetamidoisoindolinones 113a,b,f,g, 115a, 121a & 122a:




### 2-1) Synthesis of isoindolinones 113a,b,f,g:

*2-1-1) Procedure for the preparation of benzamides **111a,b,f,g**:*

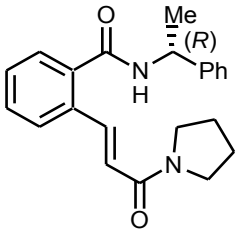





© 2014 Tous droits réservés.

To a solution of ester **58a,b,f,g** (2 mmol) in dry $CH_2Cl_2$ (10 mL) was added trifluoroacetic acid (1.54 mL, 20 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was concentrated to dryness, and the residue was washed successively with 3 x 30 mL of EtOAc to afford the corresponding acid **59a,b,f,g** which was used for the next step without further purification. To a stirred solution of benzoic acid **59a,b,f,g** (2 mmol) in anhydrous $CH_2Cl_2$ (20 mL) were added *N*,*N*'-dicylohexylcarbodiimide (412 mg, 2 mmol), *N*,*N*-(dimethylamino)pyridine (244 mg, 2 mmol) and (*R*)-α-methylbenzylamine (0.25 mL, 2 mmol) under an argon atmosphere. After stirring for 16 h, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc/Hexanes (80:20) afforded benzamide derivatives **111a,b,f,g**.

- **2-((*E*)-3-Oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)-*N*-((*R*)-1-phenylethyl)benzamide (111a)**




**Yield:** 70%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.83-1.94 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.31-3.54 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 5.30 (m, 1 H, NCH), 6.54 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 6.56 (br. s, 1 H, NH), 7.25-7.50 (m, 9 H, $H_{arom}$), 7.83 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.2 (CO), 164.2 (CO), 143.1, 136.9, 133.5, **CH** 138.7, 129.9, 128.9, 128.7 (2 x CH), 127.9, 127.8, 127.3, 126.4 (2 x CH), 122.5, 49.6, **$CH_2$** 46.6, 46.0, 26.1, 24.3, **$CH_3$** 22.1

**Melting point :** 140-141 °C

**Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}N_2O_2$:** C, 75.83; H, 6.94; N, 8.04%. Found: C, 75.92; H, 7.01; N, 7.92%

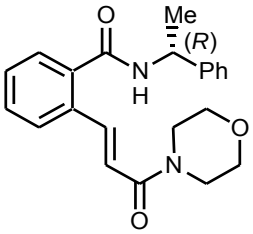
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.86, $CHCl_3$) = +18.5



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **2-((*E*)-3-Morpholin-4-yl-3-oxopropenyl)-*N*-((*R*)-1-phenylethyl)benzamide (111b)**




**Yield:** 64%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, $CH_3$), 3.43-3.71 (m, 8 H, 4 x $CH_2$), 5.31 (m, 1 H, NCH), 6.12 (br. d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, NH), 6.68 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 7.27-7.56 (m, 9 H, $H_{arom}$), 7.79 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH)

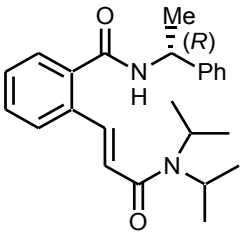
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.0 (CO), 165.4 (CO), 143.4, 136.7, 133.2, **CH** 139.9, 129.7, 128.9, 128.6 (2 x CH), 127.7, 127.3, 127.2, 126.2 (2 x CH), 119.6, 49.4, **$CH_2$** 66.6 (2 x $CH_2$), 46.3, 42.1, **$CH_3$** 22.1

**Melting point :** 178-179 °C

**Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}N_2O_3$:** C, 72.50; H, 6.64; N, 7.69%. Found: C, 72.37; H, 6.73; N, 7.71%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.72, $CHCl_3$) = +35.5

- **2-((*E*)-2-Diisopropylcarbamoylvinyl)-*N*-((*R*)-1-phenylethyl)benzamide (111f)**




**Yield:** 61%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.20-1.42 (m, 12 H, 4 x $CH_3$), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, $CH_3$), 3.65 (br. s, 1 H, CH), 3.99 (br. s, 1 H, CH), 5.30 (m, 1 H, NCH), 6.36 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 7.20-7.58 (m, 10 H, =CH + $H_{arom}$), 8.00 (br. s, 1 H, NH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.2 (CO), 166.1 (CO), 144.2, 137.5, 133.6, **CH** 137.3, 129.3, 128.6 (2 x CH), 128.3, 128.0, 127.1, 126.55, 126.5 (2 x CH), 122.4, 49.6, 48.5, 45.8, **$CH_3$** 22.4, 21.3 (2 x $CH_3$), 20.8, 20.6

**Melting point :** 147-148 °C

**Anal. Calcd for $C_{24}H_{30}N_2O_2$:** C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40%. Found: C, 76.22; H, 8.09; N, 7.49%

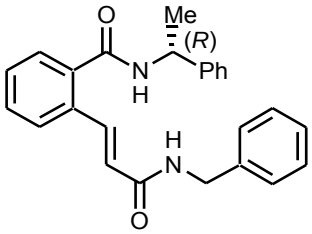


© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.21, $CHCl_3$) = +16.7

- **2-((*E*)-2-Benzylcarbamoylvinyl)-*N*-((*R*)-1-phenylethyl)benzamide (111g)**



**Yield:** 66%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, $CH_3$), 4.28-4.48 (m, 2 H, $CH_2Ph$), 5.10-5.20 (m, 1 H, NCH), 5.87 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, =CH), 6.78-7.38 (m, 16 H, $H_{arom}$ + 2 x NH), 7.48 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, =CH)

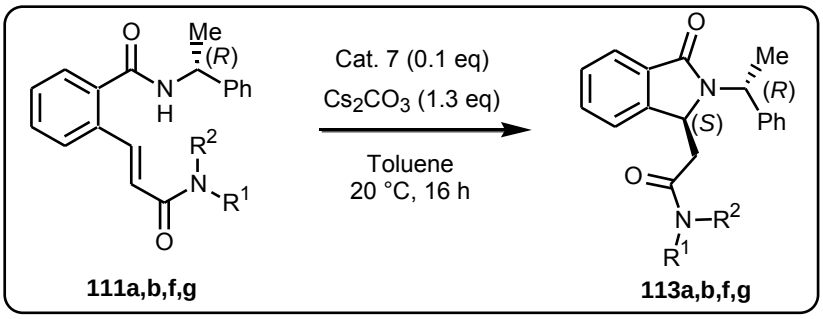
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.3 (CO), 165.8 (CO), 143.8, 138.6, 136.7, 132.8, **CH** 137.5, 129.7, 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.3, 127.23 (2 x CH), 127.2, 127.0 (2 x CH), 126.4, 123.2, 49.6, **$CH_2$** 43.6, **$CH_3$** 22.0

**Melting point :** 155-156 °C

**Anal. Calcd for $C_{25}H_{24}N_2O_2$:** C, 78.10; H, 6.29; N, 7.29%. Found: C, 78.15; H, 6.18; N, 7.21%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.56, $CHCl_3$) = +27.4

*2-1-2) Procedure for the preparation of isoindolinones **113a,b,f,g**:*

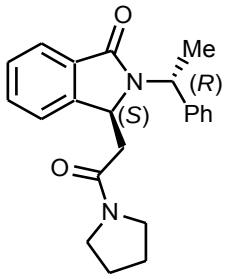



A mixture of benzamide **111a,b,f,g** (0.08 mmol), césium carbonate (33.9 mg, 0.104 mmol) and catalyst 7 (4.2 mg, 10 mol%) was stirred for 16 h in toluene (1 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was monitored by TLC until completion. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel by eluting with EtOAc/Hexanes (80:20) to afford after evaporation of solvents under vacuum product **113a,b,f,g**.



© 2014 Tous droits réservés.

- **(*S*)-3-(2-Oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2-((*R*)-1-phenylethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (113a)**




**Yield:** 74%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.71-1.77 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 1.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, $CH_3$), 2.05 (dd, *J* = 16.5-7.3 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.29 (dd, *J* = 16.5-5.1 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.48-2.57 (m, 1 H, $CH_2$), 2.78-2.87 (m, 1 H, $CH_2$), 3.35-3.46 (m, 2 H, $CH_2$), 5.40 (dd, *J* = 7.3-5.1 Hz, 1 H, CH), 5.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH), 7.23-7.31 (m, 5 H, $H_{arom}$), 7.42-7.49 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.86-7.91 (m, 1 H, $H_{arom}$)

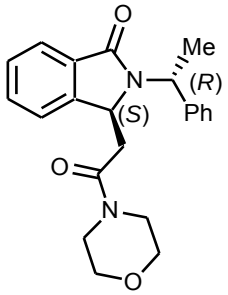
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.7 (CO), 167.8 (CO), 146.6, 142.0, 131.7, **CH** 131.8, 128.3 (3 x CH), 127.4 (2 x CH), 127.1, 123.7, 122.9, 55.1, 48.6, **$CH_2$** 46.0, 45.6, 39.8, 25.9, 24.3, **$CH_3$** 16.5

**Melting point :** 154 °C

**Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}N_2O_2$:** C, 75.83; H, 6.94; N, 8.04%. Found: C, 75.96; H, 6.88; N, 7.91%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.04, $CHCl_3$) = +62.0

- **(*S*)-3-(2-Morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-((*R*)-1-phenylethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (113b)**




**Yield:** 78%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.99 (dd, *J* = 16.7-8.2 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.28 (dd, *J* = 16.7-4.4 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.73-2.78 (m, 1 H, $CH_2$), 2.83-2.90 (m, 1 H, $CH_2$), 3.37-3.41 (m, 2 H, $CH_2$), 3.43-3.66 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 5.38 (dd, *J* = 8.2-4.0 Hz, 1 H, CH), 5.86 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH), 7.24-7.35 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.45-7.52 (m, 5 H, $H_{arom}$) 7.87-7.91 (m, 1 H, $H_{arom}$)



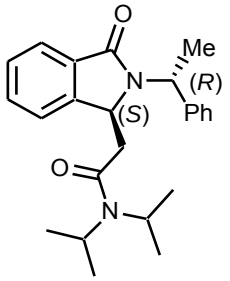
© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.7 (CO), 168.2 (CO), 146.5, 142.0, 131.5, **CH** 131.8, 128.4, 128.3 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 127.3, 123.7, 123.1, 55.1, 48.6, **$CH_2$** 66.7, 66.2, 45.4, 41.9, 37.5, **$CH_3$** 16.6

**Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}N_2O_3$:** C, 72.50; H, 6.64; N, 7.69%. Found: C, 72.59; H, 6.72; N, 7.59%

- ***N*,*N*-Diisopropyl-2-[(*S*)-3-oxo-2-((*R*)-1-phenylethyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]acetamide (113f)**



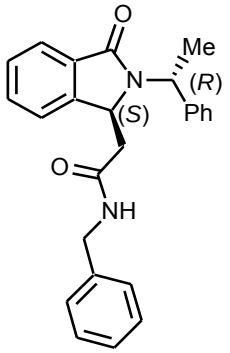

**Yield:** 79%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, $CH_3$), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.85-1.92 (m, 1 H, $CH_2$), 2.37 (dd, *J* = 16.1-3.7 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.28 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1 H, CH), 3.51-3.60 (br. s 1 H, CH), 5.38 (dd, *J* = 9.8-3.5 Hz, 1 H, CH), 5.77 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH), 7.23-7.34 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.41-7.53 (m, 5 H, $H_{arom}$) 7.85-7.89 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.7 (CO), 168.5 (CO), 146.7, 142.1, 132.3, **CH** 131.7, 128.4 (2 x CH), 128.2, 127.3 (2 x CH), 127.2, 123.5, 123.4, 56.0, 49.0, 47.8, 45.7, **$CH_2$** 34.0, **$CH_3$** 20.8 (2 x $CH_3$), 20.7, 20.5, 16.9

**Anal. Calcd for $C_{24}H_{30}N_2O_2$:** C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40%. Found: C, 76.24; H, 8.06; N, 7.32%

- ***N*-Benzyl-2-[(*S*)-3-oxo-2-((*R*)-1-phenylethyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]acetamide (113g)**




**Yield:** 77%



© 2014 Tous droits réservés.

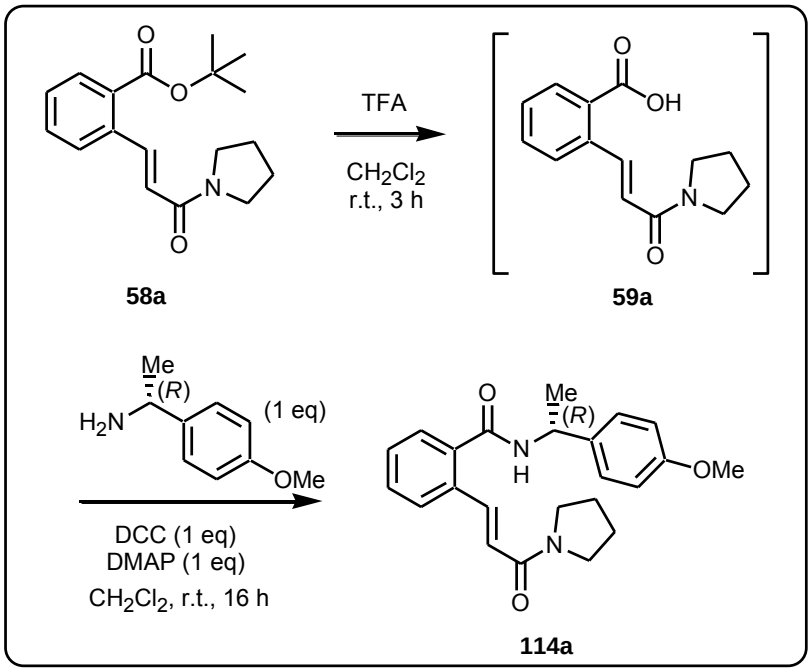
doc.univ-lille1.fr

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.87 (dd, *J* = 14.9-8.5 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.46 (dd, *J* = 14.9-4.7 Hz, 1 H, $CH_2$), 4.16-4.23 (m, 1 H, $CH_2$Ph), 4.38-4.44 (m, 1 H, $CH_2$Ph), 5.22 (dd, *J* = 8.5-4.7 Hz, 1 H, CH), 5.45 (br. s, 1 H, NH), 5.64-5.72 (m, 1 H, CH), 7.15-7.44 (m, 13 H, $H_{arom}$), 7.79-7.83 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**Anal. Calcd for $C_{25}H_{24}N_2O_2$:** C, 78.10; H, 6.29; N, 7.29%. Found: C, 78.15; H, 6.24; N, 7.33%

## 2-2) Synthesis of isoindolinone 115a:

### *2-2-1) Procedure for the preparation of benzamide **114a**:*



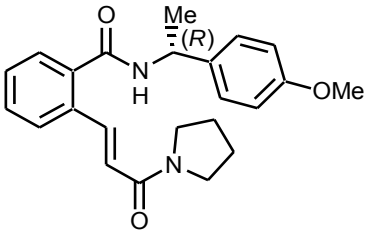

To a solution of ester **58a** (603 mg, 2 mmol) in dry $CH_2Cl_2$ (10 mL) was added trifluoroacetic acid (1.54 mL, 20 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was concentrated to dryness, and the residue was washed successively with 3 x 30 mL of EtOAc to afford the corresponding acid **59a** which was used for the next step without further purification. To a stirred solution of benzoic acid **59a** (490 mg, 2 mmol) in anhydrous $CH_2Cl_2$ (20 mL) were added *N*,*N*'-dicylohexylcarbodiimide (412 mg, 2 mmol), *N*,*N*-(dimethylamino)pyridine (244 mg, 2 mmol) and (*R*)-4-Methoxy-α-methylbenzylamine (0.30 mL, 2 mmol) under an argon atmosphere. After stirring for 16 h, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc/Hexanes (80:20) afforded benzamide derivative **114a**.



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **<u>*N*-[(*R*)-1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-2-((*E*)-3-oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)benzamide (114a)</u>**



**<u>Yield:</u>** 74%

**<u>$^1$H NMR ($CDCl_3$):</u>** δ 1.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.87-1.99 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.39-3.59 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.79 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.23-5.31 (m, 1 H, NCH), 5.96 (br. s, 1 H, NH), 6.60 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.29-7.53 (m, 6 H, $H_{arom}$), 7.88 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH)

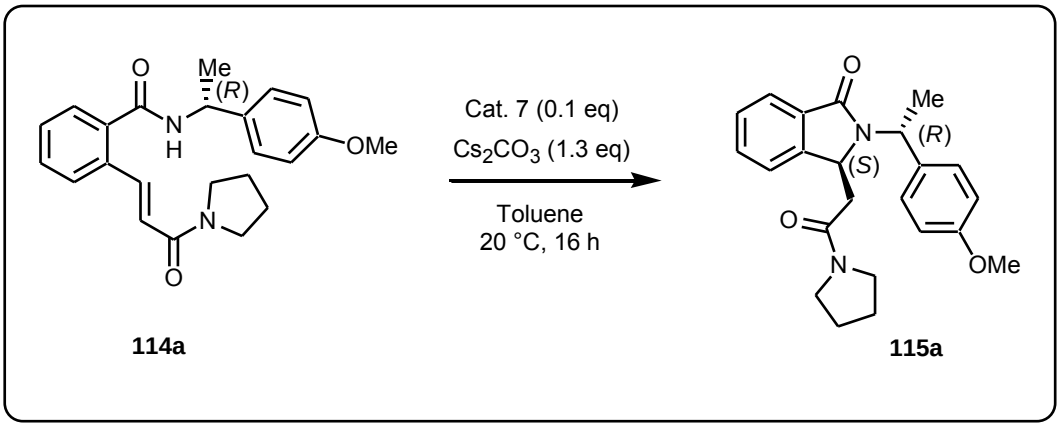
**<u>$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):</u>** δ **C** 168.0 (CO), 164.2 (CO), 158.9, 136.8, 135.0, 133.6, **CH** 138.7, 130.0, 129.0, 127.9, 127.8, 127.5 (2 x CH), 122.7, 114.1 (2 x CH), 49.0, **$CH_2$** 46.6, 46.0, 26.1, 24.3, **$CH_3$** 55.3, 21.9

**<u>Melting point :</u>** 162-163 °C

**Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}N_2O_3$:** C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40%. Found: C, 72.91; H, 7.03; N, 7.51%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.47, $CHCl_3$) = +17.1

*<u>2-2-2) Procedure for the preparation of isoindolinone **115a**:</u>*

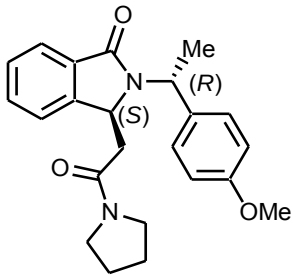



A mixture of benzamide **114a** (30 mg, 0.08 mmol), césium carbonate (33.9 mg, 0.104 mmol) and catalyst 7 (4.2 mg, 10 mol%) was stirred for 16 h in toluene (1 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was monitored by TLC until completion. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel by eluting with EtOAc/Hexanes (80:20) to afford after evaporation of solvents under vacuum product **115a**.



© 2014 Tous droits réservés. 

- **(*S*)-2-[(*R*)-1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (115a)**




**Yield:** 79%

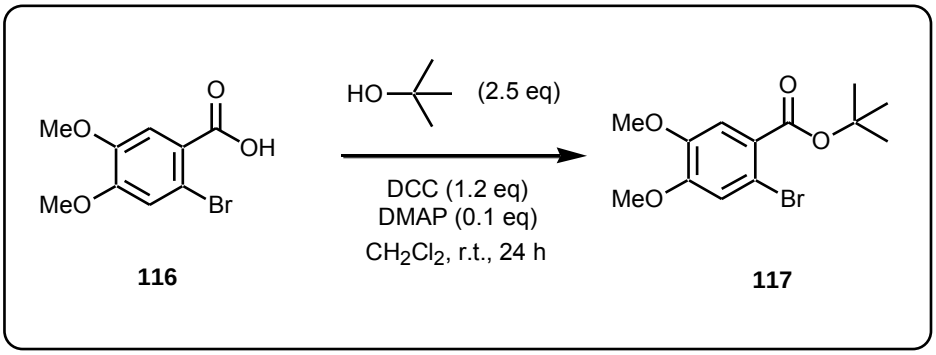
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.75-1.83 (m, 7 H, 2 x $CH_2$ + $CH_3$), 2.08 (dd, *J* = 16.4-7.4 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.35 (dd, *J* = 16.4-5.1 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.64-2.68 (m, 1 H, $CH_2$), 2.83-2.87 (m, 1 H, $CH_2$), 3.36-3.46 (m, 2 H, $CH_2$), 3.78 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.37 (dd, *J* = 7.2-5.1 Hz, 1 H, CH), 5.76 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.29-7.49 (m, 5 H, $H_{arom}$), 7.85-7.88 (m, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.7 (CO), 167.8 (CO), 158.8, 146.6, 134.0, 131.8, **CH** 131.6, 128.6 (2 x CH), 128.2, 123.6, 122.7, 113.6 (2 x CH), 55.1, 48.3, **$CH_2$** 46.2, 45.7, 39.7, 25.7, 24.3, **$CH_3$** 55.3, 16.6

**Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}N_2O_3$:** C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40%. Found: C, 72.88; H, 6.95; N, 7.34%

## 2-3) Synthesis of isoindolinone 121a:

### *2-3-1) Procedure for the preparation of 2-Bromo-4,5-dimethoxybenzoic acid tert-butyl ester **117**:*

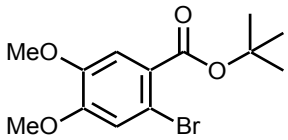



This compound was prepared according to reported procedures.[12]



© 2014 Tous droits réservés.

- **2-Bromo-4,5-dimethoxybenzoic acid *tert*-butyl ester (117)**



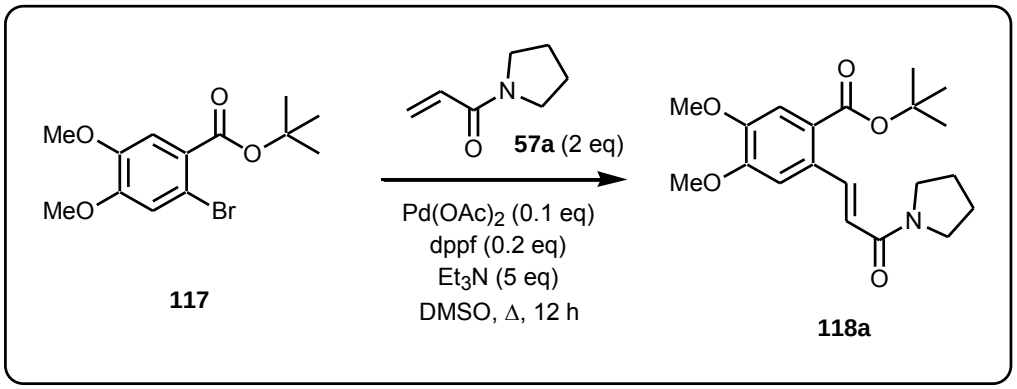
**Yield:** 76%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.61 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 3.89 (s, 6 H, 2 x $OCH_3$), 7.06 (s, 1 H, $H_{arom}$), 7.33 (s, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 165.0 (CO), 151.5, 147.9, 125.3, 113.2, 82.2, **CH** 116.8, 113.9, **$CH_3$** 56.3, 56.1, 28.2 (3 x $CH_3$)

**Anal. Calcd for $C_{13}H_{17}BrO_4$:** C, 49.23; H, 5.40%. Found: C, 49.36; H, 5.47%

*2-3-2) Procedure for the preparation of acid tert-butyl ester **118a**:*



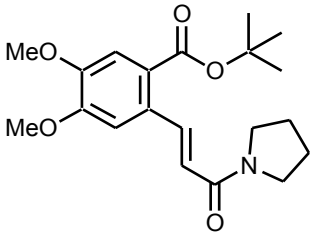

To a solution of 2-Bromo-4,5-dimethoxybenzoic acid *tert*-butyl ester **117** (1.24 g, 3.9 mmol) in DMSO (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added $Pd(OAc)_2$ (88 mg, 10 mol%), dppf (431 mg, 20 mol%), $Et_3N$ (2.7 mL, 19.5 mmol) and the acrylamide **57a** (975 mg, 7.8 mmol). The mixture was stirred for 12 h at reflux, and then it was diluted with water (5 mL) and extracted with $CH_2Cl_2$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an oil which was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (50:50) as eluent. Evaporation of solvents under vacuum afforded compound **118a**.



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **4,5-Dimethoxy-2-((*E*)-3-oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)benzoic acid *tert*-butyl ester (118a)**



**Yield:** 69%

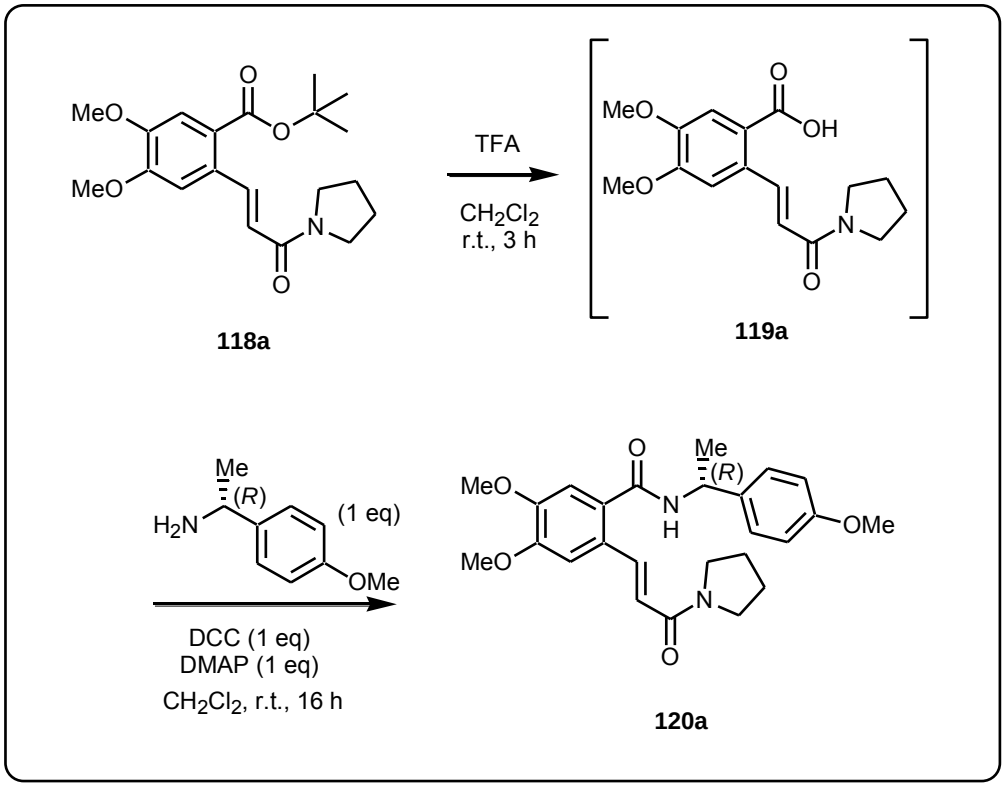
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.62 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.88-2.02 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.57-3.66 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.93 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.95 (s, 3 H, $OCH_3$), 6.47 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 6.97 (s, 1 H, $H_{arom}$), 7.42 (s, 1 H, $H_{arom}$), 8.37 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.2 (CO), 164.6 (CO), 151.4, 149.2, 130.7, 124.9, 82.2, **CH** 141.5, 119.9, 113.1, 109.9, **$CH_2$** 46.6, 46.0, 26.2, 24.3, **$CH_3$** 56.0 (2 x $OCH_3$), 28.2 (3 x $CH_3$)

**Melting point :** 104-105 °C

**Anal. Calcd for $C_{20}H_{27}NO_5$:** C, 66.46; H, 7.53; N, 3.88%. Found: C, 66.52; H, 7.41; N, 3.91%

*2-3-3) Procedure for the preparation of benzamide **120a**:*



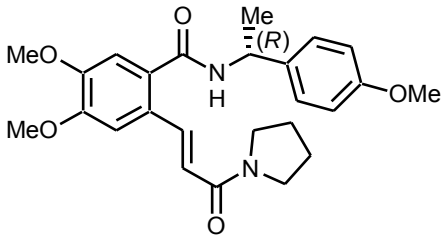



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

To a solution of ester **118a** (723 mg, 2 mmol) in dry $CH_2Cl_2$ (10 mL) was added trifluoroacetic acid (1.54 mL, 20 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was concentrated to dryness, and the residue was washed successively with 3 x 30 mL of EtOAc to afford the corresponding acid **119a** which was used for the next step without further purification. To a stirred solution of benzoic acid **119a** (2 mmol) in anhydrous $CH_2Cl_2$ (20 mL) were added *N*,*N*'-dicylohexylcarbodiimide (412 mg, 2 mmol), *N*,*N*-(dimethylamino)pyridine (244 mg, 2 mmol) and (*R*)-4-Methoxy-α-methylbenzylamine (0.30 mL, 2 mmol) under an argon atmosphere. After stirring for 16 h, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc/Hexanes (80:20) afforded benzamide derivative **120a**.

- **4,5-Dimethoxy-*N*-[(*R*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-2-((*E*)-3-oxo-3-pyrrolidin-1-ylpropenyl)benzamide (120a)**




**Yield:** 77%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.83-1.94 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.40-3.52 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.76 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.79 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.85 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.17-5.25 (m, 1 H, CH), 6.40 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH), 6.82-6.88 (m, 4 H, $H_{arom}$), 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, NH), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.76 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 167.5 (CO), 164.3 (CO), 158.8, 150.1, 149.8, 135.1, 130.0, 126.4, **CH** 138.7, 127.6 (2 x CH), 121.1, 114.0 (2 x CH), 111.2, 109.9, 49.3, **$CH_2$** 46.6, 46.0, 26.1, 24.3, **$CH_3$** 56.1 (2 x $OCH_3$), 55.3, 22.0

**Melting point :** 161-162 °C

**Anal. Calcd for $C_{25}H_{30}N_2O_5$:** C, 68.47; H, 6.90; N, 6.39%. Found: C, 68.56; H, 7.02; N, 6.28%

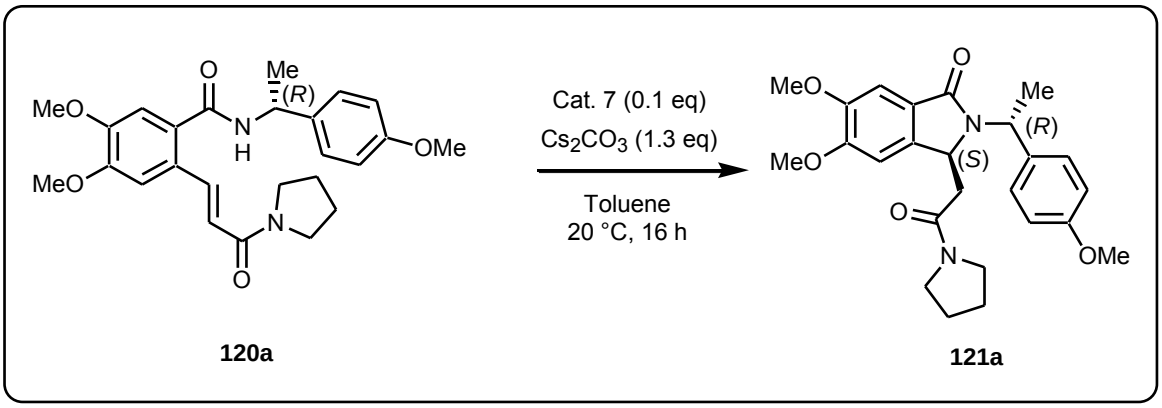
**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1.15, $CHCl_3$) = -11.8



© 2014 Tous droits réservés.

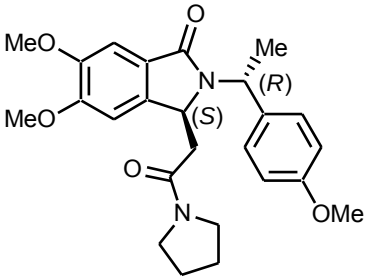
doc.univ-lille1.fr

*2-3-4) Procedure for the preparation of isoindolinone **121a**:*




A mixture of benzamide **120a** (88 mg, 0.20 mmol), césium carbonate (84.7 mg, 0.26 mmol) and catalyst 7 (10.4 mg, 10 mol%) was stirred for 16 h in toluene (1 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was monitored by TLC until completion. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel by eluting with EtOAc/Hexanes (80:20) to afford after evaporation of solvents under vacuum product **121a**.

- **(S)-5,6-Dimethoxy-2-[(R)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (121a)**




**Yield:** 77%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.67-1.74 (m, 7 H, 2 x $CH_2$ + $CH_3$), 1.89 (dd, *J* = 16.3-8.0 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.26 (dd, *J* = 16.3-4.8 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.59-2.63 (m, 1 H, $CH_2$), 2.75-2.81 (m, 1 H, $CH_2$), 3.32-3.40 (m, 2 H, $CH_2$), 3.71 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.81 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.87 (s, 3 H, $OCH_3$), 5.16 (dd, *J* = 8.0-4.8 Hz, 1 H, NCH), 5.65 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH), 6.75-6.79 (m, 2 H, $H_{arom}$), 6.92 (s, 1 H, $H_{arom}$), 7.23-7.32 (m, 3 H, $H_{arom}$)

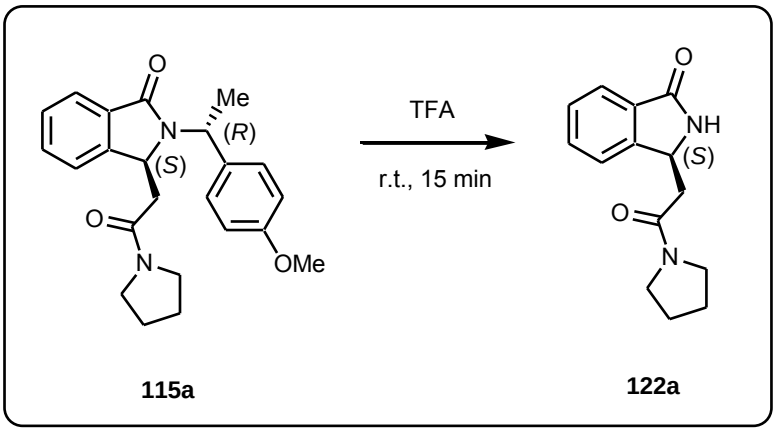
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.9 (CO), 168.2 (CO), 158.7, 152.6, 149.8, 140.3, 134.1, 124.0, **CH** 128.6 (2 x CH), 113.6 (2 x CH), 105.3, 105.2, 54.8, 48.4, **$CH_2$** 46.2, 45.7, 39.8, 25.8, 24.3, **$CH_3$** 56.2 (2 x $OCH_3$), 55.3, 16.9

**Anal. Calcd for $C_{25}H_{30}N_2O_5$:** C, 68.47; H, 6.90; N, 6.39%. Found: C, 68.42; H, 6.98; N, 6.31%



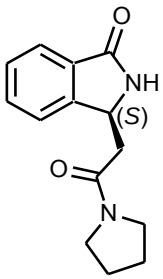
© 2014 Tous droits réservés.

**2-4) Synthesis of isoindolinone 122a:**




A solution of isoindolinone **115a** (57 mg, 0.15 mmol) in TFA (1 mL) was stirred at room temperature for 15 min. After which time EtOAc (2 mL) was added and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. This operation was repeated three times and the oily residue was purified by flash column chromatography on silica gel with Acetone/Hexanes (50:50) as eluant to yield the expected product **122a**.

- **(*S*)-3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (122a)**




**Yield:** 93%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.77-1.99 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.35 (dd, *J* = 16.5-10.6 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.91 (dd, *J* = 16.5-3.3 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.31-3.43 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.52 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, $NCH_2$), 5.04 (dd, *J* = 10.6-3.3 Hz, 1 H, NCH), 7.13 (br. s, 1 H, NH), 7.42-7.56 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.8 (CO), 168.6 (CO), 145.5, 132.3, **CH** 131.8, 128.3, 124.1, 122.3, 53.3, **$CH_2$** 46.6, 45.8, 40.2, 26.0, 24.3

**Melting point :** 64-65 °C

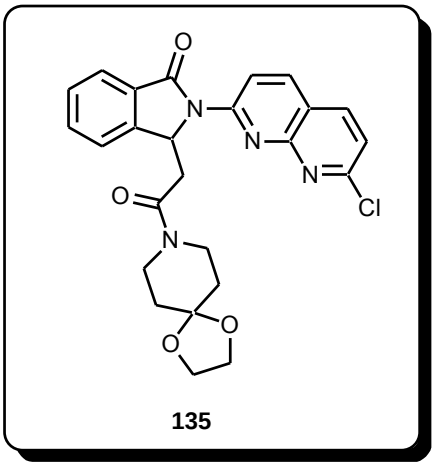
**Anal. Calcd for $C_{14}H_{16}N_2O_2$:** C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47%. Found: C, 68.89; H, 6.71; N, 11.36%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.88, $CHCl_3$) = -75.5 (for 82% ee)



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

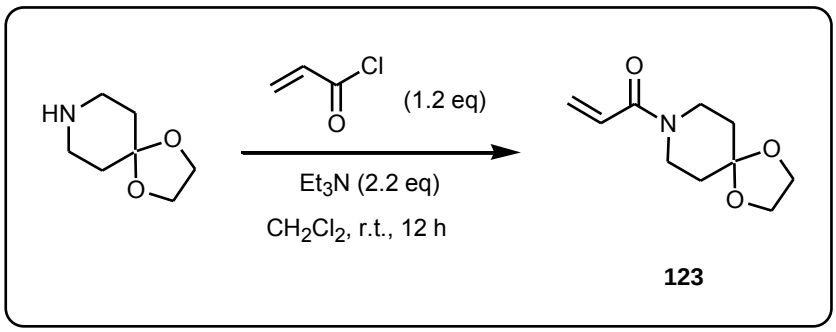
## III- Synthesis of pazinaclone 135:




**135**

### 3-1) First strategy:

*3-1-1) Procedure for the preparation of 1-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)propenone **123**:*




**123**

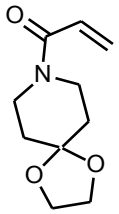
To a solution of 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decane (3.8 mL, 30 mmol) in $CH_2Cl_2$ (100 mL) maintained at 0 °C under nitrogen atmosphere was added triethylamine (8.5 mL, 66 mmol) and dropwise acryloyl chloride (2.9 mL, 36 mmol). The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for a further 12 h. Water (20 mL) was added and the mixture was extracted with $CH_2Cl_2$ (3 x 20 mL). The combined organic layers were then dried over $MgSO_4$ and the solvent evaporated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (20:80) as eluant to give **123**.



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **1-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)propenone (123)**



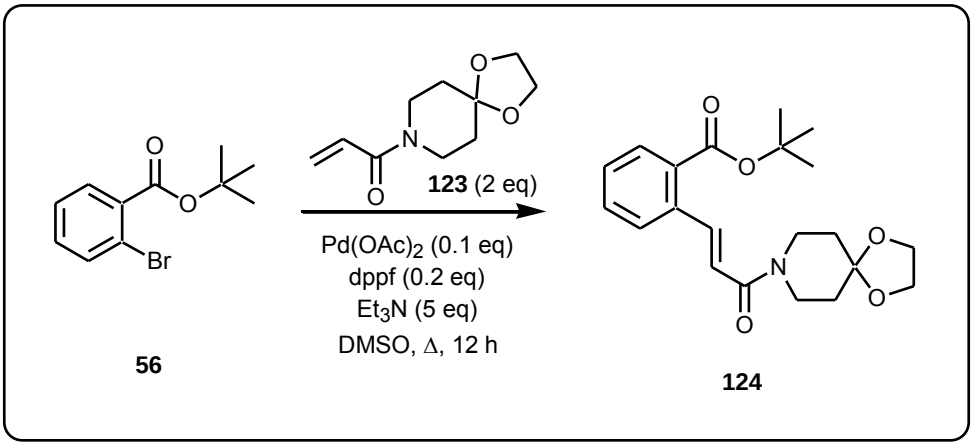
**Yield:** 75%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.70-1.74 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.61-3.78 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.99 (s, 4 H, $OCH_2CH_2O$), 5.69 (dd, *J* = 10.5-1.9 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.28 (dd, *J* = 16.8-1.9 Hz, 1 H, =$CH_2$), 6.60 (dd, *J* = 16.8-10.5 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 165.3 (CO), 106.7, **CH** 127.5, **$CH_2$** 127.5, 64.4 (2 x $CH_2$), 43.8, 40.1, 35.6, 34.6

**Anal. Calcd for $C_{10}H_{15}NO_3$:** C, 60.90; H, 7.67; N, 7.10%. Found: C, 60.79; H, 7.70; N, 7.17%

*3-1-2) Procedure for the preparation of 2-[(E)-3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-oxopropenyl]benzoic acid tert-butyl ester **124**:*

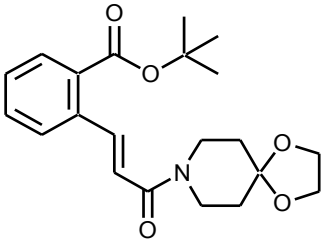



To a solution of 2-Bromobenzoic acid *tert*-butyl ester **56** (1 g, 3.9 mmol) in DMSO (20 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added $Pd(OAc)_2$ (88 mg, 10 mol%), dppf (431 mg, 20 mol%), $Et_3N$ (2.7 mL, 19.5 mmol) and 1-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)propenone **123** (1.53 g, 7.8 mmol). The mixture was stirred for 12 h at reflux, and then it was diluted with water (5 mL) and extracted with $CH_2Cl_2$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an oil which was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (50:50) as eluent. Evaporation of solvents under vacuum afforded compound **124**.



© 2014 Tous droits réservés.

- **2-[(*E*)-3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-oxopropenyl]benzoic acid *tert*-butyl ester (124)**



**Yield:** 75%

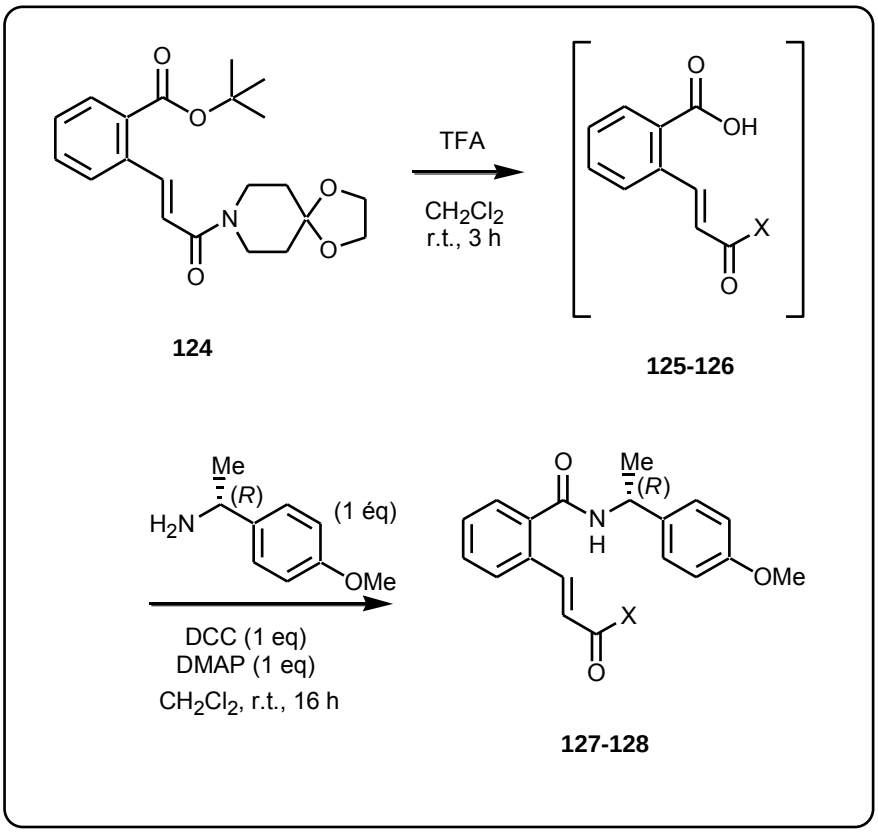
**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.61 (s, 9 H, 3 x $CH_3$), 1.72-1.78 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.66-3.79 (m, 4 H, 2 x $NCH_2$), 3.98 (s, 4 H, $OCH_2CH_2O$), 6.75 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 7.37 (td, *J* = 7.4-1.3 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.48 (td, *J* = 7.6-1.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.86 (dd, *J* = 7.7-1.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.22 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 166.2 (CO), 165.1 (CO), 136.6, 131.8, 106.7, 81.9, **CH** 141.8, 131.5, 130.3, 128.6, 127.6, 119.7, **$CH_2$** 64.3 (2 x $CH_2$), 43.7, 40.2, 35.7, 34.6, **$CH_3$** 20.0

**Melting point :** 128-129 °C

**Anal. Calcd for $C_{21}H_{27}NO_5$:** C, 67.54; H, 7.29; N, 3.75%. Found: C, 67.65; H, 7.15; N, 3.89%

*3-1-3) Procedure for the preparation of benzamide derivatives **127-128**:*



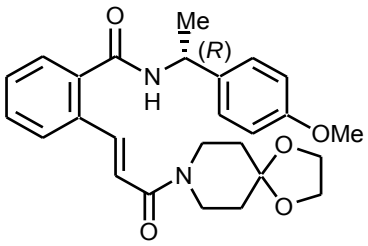



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

To a solution of ester **124** (747 mg, 2 mmol) in dry $CH_2Cl_2$ (10 mL) was added trifluoroacetic acid (1.54 mL, 20 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was concentrated to dryness, and the residue was washed successively with 3 x 30 mL of EtOAc to afford the corresponding acid **125-126** which was used for the next step without further purification. To a stirred solution of benzoic acid **125-126** (2 mmol) in anhydrous $CH_2Cl_2$ (20 mL) were added *N*,*N*'-dicylohexylcarbodiimide (412 mg, 2 mmol), *N*,*N*-(dimethylamino)pyridine (244 mg, 2 mmol) and (*R*)-4-Methoxy-α-methylbenzylamine (0.30 mL, 2 mmol) under an argon atmosphere. After stirring for 16 h, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc/Hexanes (80:20) afforded benzamide derivatives **127-128**.

- **2-[(*E*)-3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-oxopropenyl]-*N*-[(*R*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]benzamide (127)**




**Yield:** 29%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.64-1.72 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.54-3.82 (m, 7 H, 2 x $NCH_2$ + $OCH_3$), 3.97 (s, 4 H, $OCH_2CH_2O$), 5.24 (dt, *J* = 14.3-7.0 Hz, 1 H, CH), 6.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, NH), 6.69 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.29-7.50 (m, 6 H, $H_{arom}$), 7.73 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.0 (CO), 165.2 (CO), 158.8, 136.8, 135.1, 133.5, 106.9, **CH** 139.4, 130.0, 129.0, 127.8, 127.5 (2 x CH), 127.4, 120.7, 114.0 (2 x CH), 48.9, **$CH_2$** 64.5 (2 x $CH_2$), 43.9, 40.2, 35.7, 34.7, **$CH_3$** 55.3, 21.8

**Melting point :** 149-150 °C

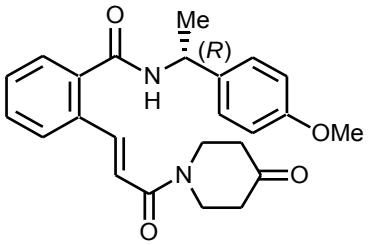
**Anal. Calcd for $C_{26}H_{30}N_2O_5$:** C, 69.31; H, 6.71; N, 6.22%. Found: C, 69.46; H, 6.83; N, 6.20%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.81, $CHCl_3$) = +20.4



© 2014 Tous droits réservés.

- ***N*-[(*R*)-1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-2-[(*E*)-3-oxo-3-(4-oxopiperidin-1-yl)propenyl]benzamide (128)**




**Yield:** 37%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, $CH_3$), 1.62-1.68 (m, 2 H, $CH_2$), 2.39-2.57 (m, 2 H, $CH_2$), 3.76-4.01 (m, 7 H, 2 x $NCH_2$ + $OCH_3$), 5.26 (m, 1 H, CH), 6.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, NH), 6.76 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.29-7.57 (m, 6 H, $H_{arom}$), 7.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CH)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 206.8 (CO), 168.0 (CO), 165.9 (CO), 159.0, 136.7, 134.9, 133.5, **CH** 140.3, 130.2, 129.3, 127.9, 127.7, 127.5 (2 x CH), 120.5, 114.2 (2 x CH), 49.1, **$CH_2$** 41.1 (2 x $CH_2$), 29.7 (2 x $CH_2$), **$CH_3$** 55.3, 21.9

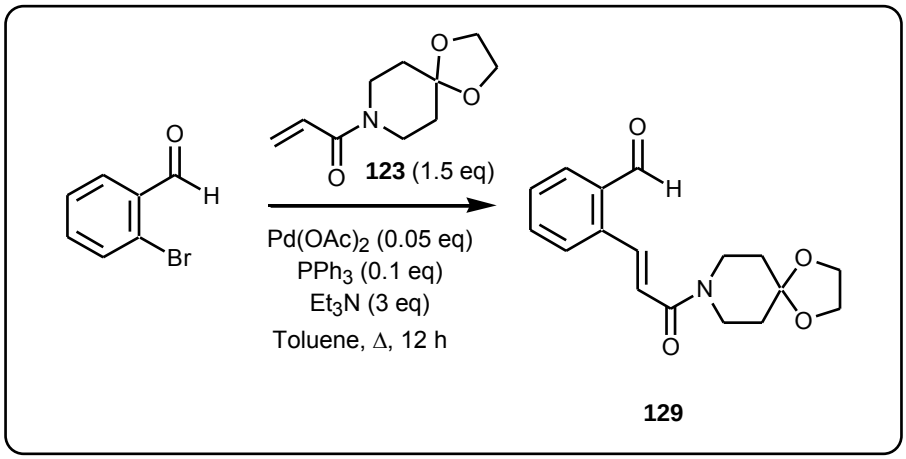
**Melting point :** 62-63 °C

**Anal. Calcd for $C_{24}H_{26}N_2O_4$:** C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89%. Found: C, 70.84; H, 6.38; N, 6.80%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.57, $CHCl_3$) = +46.0

## 3-2) Second strategy:

### *3-2-1) Procedure for the preparation of 2-[(E)-3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-oxopropenyl]benzaldehyde **129**:*

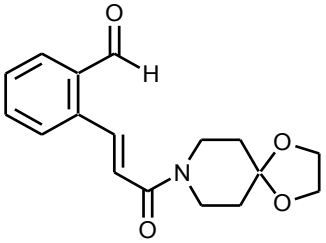





© 2014 Tous droits réservés.

To a solution of 2-Bromobenzaldehyde (0.58 mL, 5 mmol) in Toluene (25 mL) maintained under nitrogen atmosphere, were added $Pd(OAc)_2$ (56 mg, 5 mol%), $PPh_3$ (131 mg, 10 mol%), $Et_3N$ (2.1 mL, 15 mmol) and 1-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)propenone **123** (1.47 g, 7.5 mmol). The mixture was stirred for 12 h at reflux, and then it was diluted with water (5 mL) and extracted with $CH_2Cl_2$ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give an oil which was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc/Hexanes (80:20) as eluent. Evaporation of solvents under vacuum afforded compound **129**.

- **2-[(*E*)-3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-oxopropenyl]benzaldehyde (129)**



**Yield:** 73%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.75-1.79 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 3.73-3.83 (m, 4 H, 2 x $NCH_2$), 4.01 (s, 4 H, $OCH_2CH_2O$), 6.78 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 7.49-7.62 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.33 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, =CH), 10.34 (s, 1 H, $H_{CHO}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 164.8 (CO), 138.1, 133.8, 106.9, **CH** 191.6, 138.4, 133.9, 131.1, 129.3, 128.0, 123.2, **$CH_2$** 64.5 (2 x $CH_2$), 44.2, 40.4, 35.8, 34.8

**Melting point :** 142-143 °C

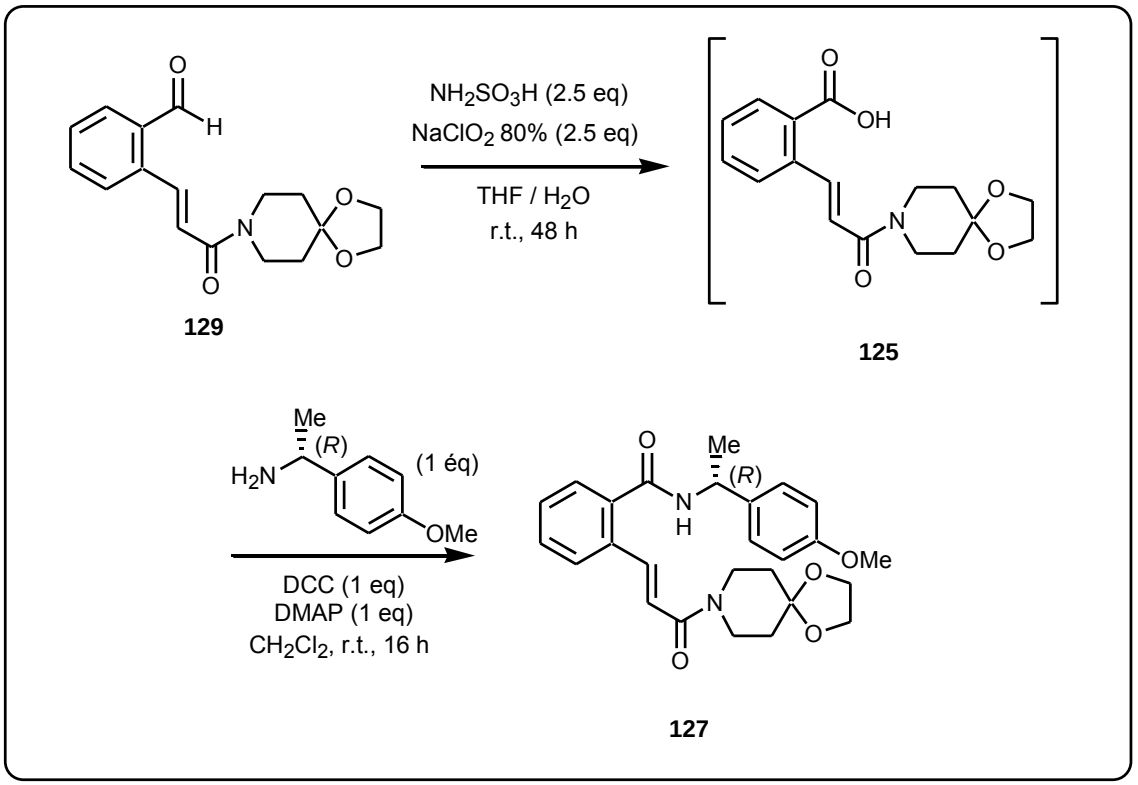
**Anal. Calcd for $C_{17}H_{19}NO_4$:** C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65%. Found: C, 67.67; H, 6.29; N, 4.58%



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

*3-2-2) Procedure for the preparation of benzamide derivative **127**:*



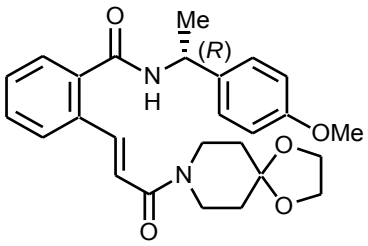

To a stirred solution of benzaldehyde **129** (723 mg, 2.4 mmol) in THF (5 mL) were added sodium chlorite 80% (675 mg, 7.5 mmol) and sulfamic acid (582 mg, 6 mmol dissolved in water 5 mL) under an argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 48 h at room temperature. Volatiles were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in $CH_2Cl_2$. The organic layer was washed with saturated aqueous ammonium chloride (40 mL) and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (80 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* to afford the corresponding acid **125** which was used for the next step without further purification. To a stirred solution of benzoic acid **125** (634 mg, 2 mmol) in anhydrous $CH_2Cl_2$ (20 mL) were added *N*,*N*'-dicyclohexylcarbodiimide (412 mg, 2 mmol), *N*,*N*-(dimethylamino)-pyridine (244 mg, 2 mmol) and (*R*)-4-Methoxy-α-methylbenzylamine (0.30 mL, 2 mmol) under an argon atmosphere. After stirring for 16 h, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 20 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc/Hexanes (80:20) afforded benzamide derivative **127**.



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

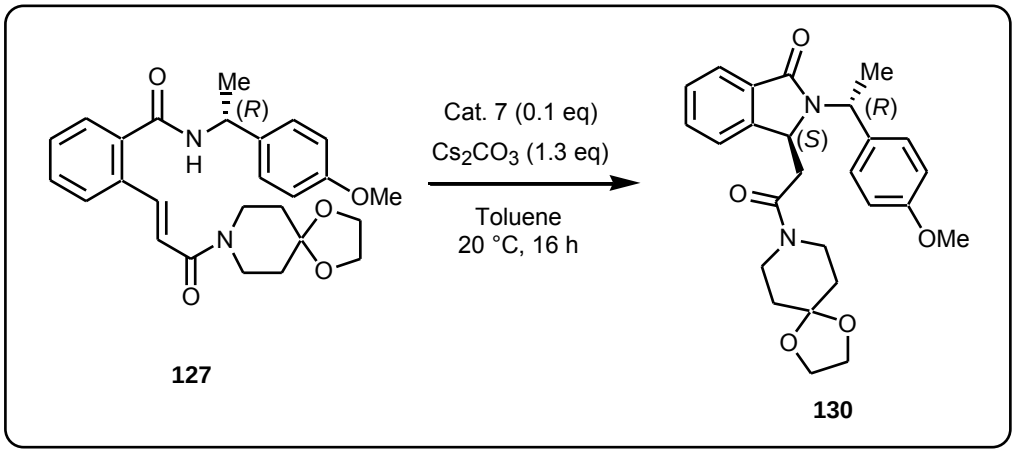
- **2-[(*E*)-3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-oxopropenyl]-*N*-[(*R*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]benzamide (127)**




**Yield:** 65%

This product was already described.

*3-2-3) Procedure for the preparation of isoindolinone **130**:*



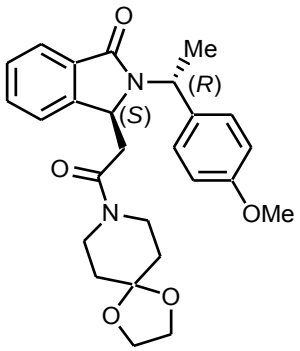

A mixture of benzamide **127** (90 mg, 0.20 mmol), césium carbonate (84.7 mg, 0.26 mmol) and catalyst 7 (10.4 mg, 10 mol%) was stirred for 16 h in toluene (1 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was monitored by TLC until completion. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel by eluting with EtOAc/Hexanes (80:20) to afford after evaporation of solvents under vacuum product **130**.



© 2014 Tous droits réservés.

doc.univ-lille1.fr

- **(*S*)-3-[2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-oxoethyl]-2-[(*R*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-2,3-dihydroisoindol-1-one (130)**




**Yield:** 76%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.38-1.41 (m, 2 H, $CH_2$), 1.63-1.67 (m, 2 H, $CH_2$), 1.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, $CH_3$), 2.04 (dd, *J* = 16.6-8.6 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.38 (dd, *J* = 16.6-3.9 Hz, 1 H, $CH_2$), 2.91-3.06 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.65-3.68 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.79 (s, 3 H, $OCH_3$), 3.92-3.96 (m, 4 H, $OCH_2CH_2O$), 5.35 (dd, *J* = 8.6-3.8 Hz, 1 H, NCH), 5.78 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.37-7.50 (m, 5 H, $H_{arom}$), 7.85-7.87 (m, 1 H, $H_{arom}$)

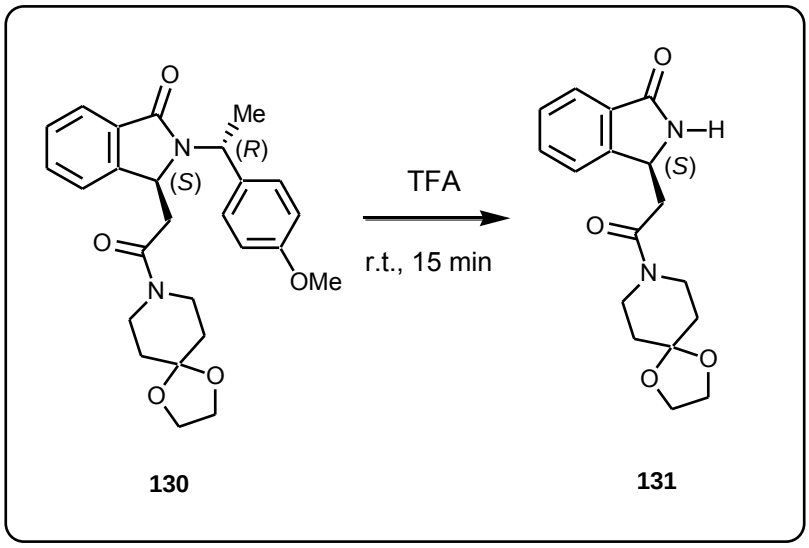
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 168.6 (CO), 167.9 (CO), 158.8, 146.7, 133.8, 131.7, 106.6, **CH** 131.7, 128.5 (2 x CH), 128.3, 123.6, 123.1, 113.7 (2 x CH), 55.4, 48.3, **$CH_2$** 64.5 (2 x $CH_2$), 43.1, 39.8, 37.5, 35.1, 34.7, **$CH_3$** 55.3, 16.9

**Melting point :** 59-60 °C

**Anal. Calcd for $C_{26}H_{30}N_2O_5$:** C, 69.31; H, 6.71; N, 6.22%. Found: C, 69.26; H, 6.64; N, 6.29%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.25, $CHCl_3$) = +154.9

*3-2-3) Procedure for the preparation of isoindolinone **131**:*

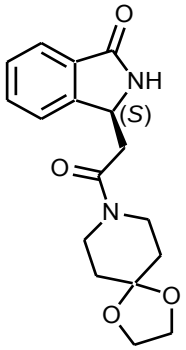





© 2014 Tous droits réservés.

A solution of isoindolinone **130** (67.5 mg, 0.15 mmol) in TFA (1 mL) was stirred at room temperature for 15 min. After which time EtOAc (2 mL) was added and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. This operation was repeated three times and the oily residue was purified by flash column chromatography on silica gel with Acetone/Hexanes (50:50) as eluant to yield the expected product **131**.

- **(*S*)-3-[2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-oxoethyl]-2,3-dihydroisoindol-1-one (131)**




**Yield:** 76%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.61-1.72 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.44 (dd, *J* = 16.5-10.4 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.05 (dd, *J* = 16.5-3.3 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.41-3.53 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.68-3.81 (m, 2 H, $NCH_2$), 3.98 (br. s, 4 H, $OCH_2CH_2O$), 5.04 (dd, *J* = 10.3-2.8 Hz, 1 H, NCH), 7.33 (br. s, 1 H, NH), 7.43-7.58 (m, 3 H, $H_{arom}$), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

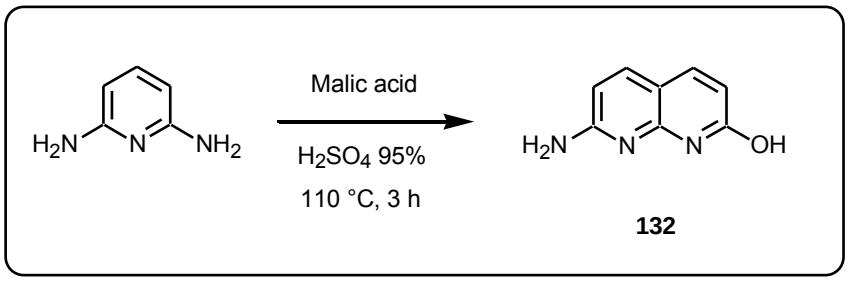
**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.7 (CO), 168.3 (CO), 146.4, 132.2, 106.6, **CH** 131.8, 128.5, 124.2, 122.3, 53.3, **$CH_2$** 64.6 (2 x $CH_2$), 43.3, 39.9, 39.0, 35.4, 34.7

**Anal. Calcd for $C_{17}H_{20}N_2O_4$:** C, 64.54; H, 6.37; N, 8.86%. Found: C, 64.61; H, 6.25; N, 8.74%

**$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0.60, $CHCl_3$) = -39.5

## 3-3) Synthesis of 2,7-Dichloro[1.8]naphthyridine 134:

### *3-3-1) Procedure for the preparation of 7-Amino[1.8]naphthyridin-2-ol **132**:*

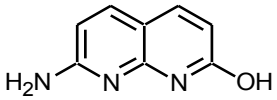





© 2014 Tous droits réservés.

This compound was prepared according to reported procedures.[16]

- **7-Amino[1.8]naphthyridin-2-ol (132)**



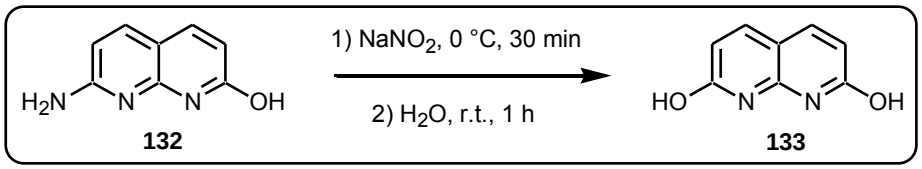
**Yield:** 80%

**$^1$H NMR (DMSO):** δ 6.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 6.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.03 (s, 2 H, $NH_2$), 7.66 (d, *J* = 9.4 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 11.90 (br. s, 1 H, OH)

**$^{13}$C NMR (DMSO):** δ **C** 163.7, 160.7, 150.5, 104.9, **CH** 139.9, 137.2, 114.8, 105.1

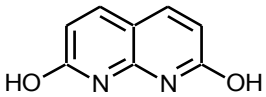
**Anal. Calcd for $C_8H_7N_3O$:** C, 59.62; H, 4.38; N, 26.07%. Found: C, 59.58; H, 4.29; N, 26.11%

*3-3-2) Procedure for the preparation of [1.8]Naphthyridine-2,7-diol **133**:*




This compound was prepared according to reported procedures.[16]

- **[1.8]Naphthyridine-2,7-diol (133)**



**Yield:** 85%

**$^1$H NMR (DMSO):** δ 6.34 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 7.82 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 11.62 (br. s, 2 H, 2 x OH)

**Melting point :** 321 °C (lit.[17] 321-323 °C)

**Anal. Calcd for $C_8H_6N_2O_2$:** C, 59.26; H, 3.73; N, 17.28%. Found: C, 59.31; H, 3.64; N, 17.19%

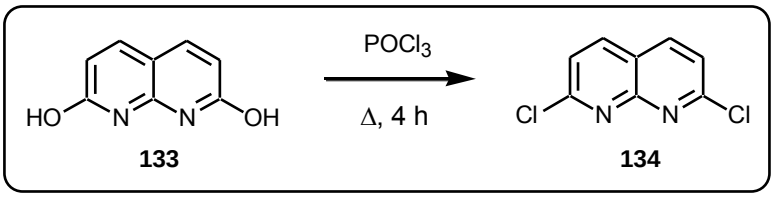
[16] Lemport, P.S., Ostapchuk, P.N., Bobrikova, A.A., Petrovskii, P.V., Kagramanov, N.D., Bodrin, G.V., Nifant'ev, E.E., *Mendeleev Commun.,* **2010***, 20*, 223-225

[17] Newkome, G.R., Garbis, S.J., Majestic, V.K., Fronczek, F.R., Chiari, G., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 833-839



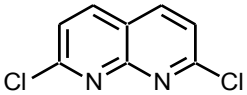
© 2014 Tous droits réservés.

*3-3-3) Procedure for the preparation of 2,7-Dichloro[1.8]naphthyridine **134**:*




This compound was prepared according to reported procedures.[16]

- **2,7-Dichloro[1.8]naphthyridine (134)**

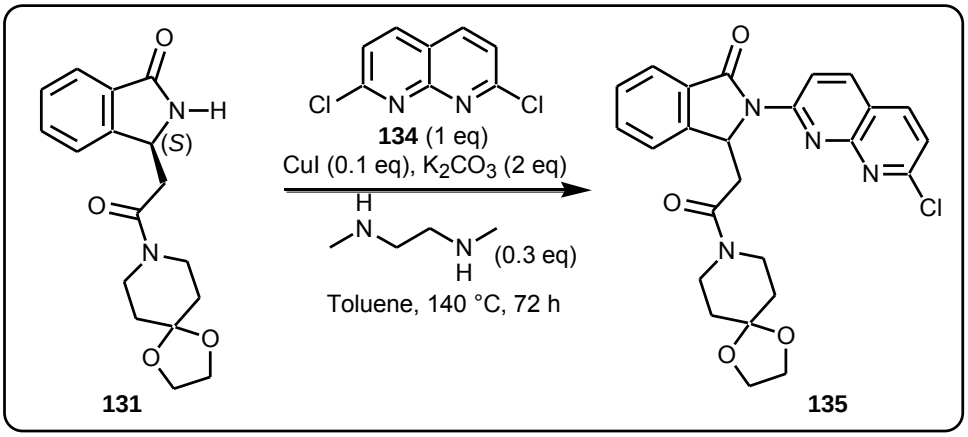



**Yield:** 24%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, $H_{arom}$)

**Anal. Calcd for $C_8H_4Cl_2N_2$:** C, 48.28; H, 2.03; N, 14.07%. Found: C, 48.36; H, 2.17; N, 14.01%

**3-3) Synthesis of pazinaclone 135:**

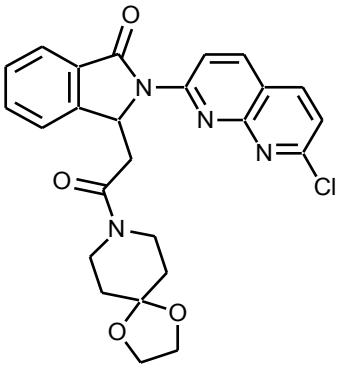



To a solution of isoindolinone **131** (32 mg, 0.10 mmol) in dry toluene (1 mL) were added 2,7-Dichloro[1.8]naphthyridine **134** (20 mg, 0.10 mmol), copper(I) iodide (1.9 mg, 10 mol%), *N*,*N'*-Dimethylethylenediamine (3 µL, 30 mol%) and potassium carbonate (27.6 mg, 0.20 mmol). The mixture was stirred at 140 °C for 72 h. After which time water (5 mL) was added and and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 10 mL). The organic layer was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatographic purification over silica using EtOAc afforded pazinaclone **135**.



© 2014 Tous droits réservés.

- **2-(7-Chloro[1.8]naphthyridin-2-yl)-3-[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-oxoethyl]-2,3-dihydroisoindol-1-one (135)**



**Yield:** 31%

**$^1$H NMR ($CDCl_3$):** δ 1.65-1.78 (m, 4 H, 2 x $CH_2$), 2.78 (dd, *J* = 14.7-9.1 Hz, 1 H, $CH_2$), 3.58-3.84 (m, 5 H, 3 x $CH_2$), 3.97 (br. s, 4 H, $OCH_2CH_2O$), 6.14 (dd, *J* = 9.1-3.2 Hz, 1 H, NCH), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 7.63-7.71 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.76-7.88 (m, 1 H, $H_{arom}$), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 8.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, $H_{arom}$), 9.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, $H_{arom}$)

**$^{13}$C NMR ($CDCl_3$):** δ **C** 169.9 (CO), 167.7 (CO), 157.8, 157.3, 154.2, 141.9, 124.1, 114.5, 106.9, **CH** 138.9, 138.6, 133.6, 128.8, 124.5, 123.9, 122.1, 116.3, 57.7, **$CH_2$** 64.4 (2 x $CH_2$), 44.0, 40.0, 36.9, 35.5, 34.9

**Melting point :** 238-239 °C

**Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}ClN_4O_4$:** C, 62.70; H, 4.84; N, 11.70%. Found: C, 62.78; H, 4.75; N, 11.76%



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr

# References relating to Experimental Part

1. Still, W.C., Kahn, M., Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923
2. Giovannini, A., Savoia, D., Umachi-Ronchi, A., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 228-234
3. Lepifre, F., Clavier, S., Bouyssou, P., Coudert, G., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6969-6975
4. Cadoret, F., Retailleau, P., Six, Y., *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 7749-7753
5. Enders, D., Fey, P., Kipphardt, H., *Org. Synth.*, Coll. Vol. 8, **1993**, 26
6. Enders, D., Eichenauer, H., *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 2933-2960
7. Burke, A.J., Davies, S.G., Garner A.C., McCarthy, T.D., Roberts, P.M., Smith, A.D., Rodriguez-Solla, H., Vickers, R.J., *Org. Biomol. Chem.,* **2004**, *2*, 1387-1394
8. Gonzalez, A.S., Arrayas, R.G., Rivero, M.R., Carretero, J.C., *Org. Lett.,* **2008**, *10*, 4335-4337
9. Mustazza, C., Borioni, A., Del Giudice, M.R., Gatta, F., Ferretti, R., Meneguz, A., Volpe, M.T., Lorenzini, P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 91-109
10. Willoughby, C.A., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8952-8965
11. Felpin, F.X., Girard, S., Vo-Thanh, G., Robins, R.J., Villiéras, J., Lebreton, J., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6305-6312
12. Wiseman, R.L., Johnson, S.M., Kelker, M.S., Foss, T., Wilson, I.A., Kelly, J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5540-5551
13. Huang, S., Petersen, T.B., Lipshutz, B.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14021-14023
14. Reddy, J.M., Kumar, K.V., Raju, V., Bhaskar, B.V., Himabindu, V., Bhattacharya, A., Sundaram, V., Banerjee, R., Reddy, G.M., Bandichhor, R., *Synth. Commun.*, **2008**, *38*, 2138-2149
15. Rauf, W., Brown, J.M., *Synlett*, **2009**, 3103-3106
16. Lemport, P.S., Ostapchuk, P.N., Bobrikova, A.A., Petrovskii, P.V., Kagramanov, N.D., Bodrin, G.V., Nifant'ev, E.E., *Mendeleev Commun.,* **2010***, 20*, 223-225
17. Newkome, G.R., Garbis, S.J., Majestic, V.K., Fronczek, F.R., Chiari, G., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 833-839



© 2014 Tous droits réservés. 

**Nouvelles techniques d'élaboration stéréosélective d'azahétérocycles assistées par catalyse. Application à la synthèse de produits naturels et/ou bioactifs**

L'objectif de cette thèse de doctorat a été la mise au point de nouvelles méthodologies de synthèse asymétrique, par utilisation de la catalyse homogène, de systèmes hétérocycliques azotés à 5, 6 ou 7 chainons fusionnés ou non avec une unité benzénique. Dans un premier temps, notre travail s'est concentré sur l'étude d'une nouvelle technique d'assemblage asymétrique d'amines cycliques substituées en position 2. Deux approches complémentaires ont alors été envisagées : la première s'est appuyée sur une réaction d'hydrogénation énantiosélective d'énamides et d'ènecarbamates au moyen de catalyseurs chiraux, la seconde a reposé sur le même principe et a consisté en une réaction d'hydrogénation diastéréosélective d'énehydrazides intégrant une copule chirale de type (S)-MéthylProlinol (SMP). La validité de cette méthode a été démontrée par la synthèse totale de la (S)-anabasine.

Par la suite, nos efforts se sont concentrés sur l'élaboration d'une nouvelle voie de synthèse stéréosélective d'isoindolinones substituées en position 3 par une chaine acétamide qui s'appuie, en étape clé, sur une réaction d'aza-Michael intramoléculaire asymétrique organocatalysée par des sels de cinchonium. Afin d'améliorer la stéréosélectivité de cette réaction, l'association d'un auxiliaire chiral avec un organocatalyseur a également été étudiée avec comme objectif final, la synthèse totale de la (S)-pazinaclone.

**Mots clés :** Pipéridine, catalyse asymétrique, catalyse par transfert de phase, hydrogénation, isoindolinones, aza-Michael intramoléculaire, auxiliaires chiraux.

**New developments in stereoselective construction of azaheterocycles by catalysis assistance. Application to synthesis of natural and/or biological active products.**

The aim of this Ph.D thesis was the development of new asymmetric synthesis methodologies, by use of homogeneous catalysis, of nitrogenous heterocyclic systems with 5,6 or 7 carbons merged or not with a benzene unit. In a first time, our work focused on study of a new asymmetric strategy to obtain 2-substituted cyclic amines. Two complementary approaches were considered : the first focused on enantioselective hydrogenation reaction of enamides and enecarbamates by means of chiral catalyst, the second rested on the same principle and consisted to diastereoselective hydrogenation reaction of enehydrazides having chiral auxiliary like (S)-MethylProlinol (SMP). The validity of this method was demonstrated by total synthesis of (S)-anabasine.
Subsequently, we concentrated our efforts on the elaboration of a new stereoselective synthetic pathway of 3-(N,N-disubstituted)acetamido isoindolinones with an organocatalysed asymmetric intramolecular aza-Michael reaction as key step by means of cinchoninium salts. To improve the stereoselectivity of this reaction, the association between a chiral auxiliary and an organocatalyst was also studied with in a final aim, the total synthesis of (S)-pazinaclone.

**Key words :** Piperidine, asymmetric catalysis, phase-transfer catalysis, hydrogenation, isoindolinones, intramolecular aza-Michael, chiral auxiliary.



© 2014 Tous droits réservés. doc.univ-lille1.fr