

**Université de Lille**  
**Ecole Doctorale Sciences de la Matière, du Rayonnement et de**  
**l'Environnement**

**Unité de Catalyse et Chimie du Solide, UMR 8181**

**THÈSE**

présentée par

**Tiphaine Dedours**

Pour l'obtention du grade de **Docteur de l'Université de Lille**

Discipline : Molécules et Matière Condensée

Soutenance : le 11 Décembre 2020

**Hydroboration d'énamides catalysée au cuivre**  
**Application à la synthèse d'isoindolinones fonctionnalisées**

Directeur de thèse : Pr. Eric Deniau

Composition du jury :

Rapporteurs	Isabelle Gillaizeau	Professeur – ICOA Orléans
	Agnès Labande	Chargé de recherches – ICT Toulouse
Examineurs	Lydie Péliniski	Professeur – UCCS Lille
	Christophe Hoarau	Professeur – IRCOF Rouen
Directeur	Eric Deniau	Professeur – UCCS Lille
Co-directeur	Stéphane Lebrun	Maître de conférences – UCCS Lille







# Remerciements

Cette thèse a été une expérience très enrichissante scientifiquement et humainement, et cela grâce à de nombreuses personnes que je tiens à remercier

Ce travail de Thèse a été réalisé à l'Unité de Catalyse et Chimie du Solide (UCCS). Ainsi, je souhaite remercier M. Franck Dumeignil (directeur de l'UCCS) de m'avoir permis de réaliser mes travaux au sein de son laboratoire.

Je tiens à remercier Monsieur Eric Deniau, professeur de l'université de Lille, de m'avoir permis d'effectuer ce travail au sein de son équipe de recherche. Je le remercie pour sa grande disponibilité et ses précieux conseils sans lesquels cette thèse n'aurait pas pu aboutir. Je le remercie également pour son approche positive et enthousiaste du projet.

J'adresse également mes remerciements au docteur Stéphane Lebrun pour son encadrement au quotidien. Je le remercie pour ses conseils constructifs et ses encouragements qui m'ont permis de progresser continuellement durant ces trois années de thèse.

J'exprime également ma gratitude à Madame Isabelle Gillaizeau, professeur de l'université d'Orléans, à Madame Agnès Labande, chargée de recherche à l'université de Toulouse d'avoir accepté de juger ce travail de thèse en qualité de rapporteurs. Je remercie également Monsieur Christophe Hoarau, professeur à l'université de Rouen de participer à ce jury en tant qu'examinateur.

Je tiens également à remercier le Docteur Iker Del Rosal, Maître de conférences à l'INSA à l'Université Paul Sabatier à Toulouse pour son aide précieuse lors de l'étude mécanistique de nos réactions.

Je remercie également Audrey Huret pour son soutien au quotidien, son aide précieuse pour les enseignements, les tests de recettes de chimie moléculaire, les nombreuses discussions du quotidien. Mon seul regret aura été son arrivée tardive dans le bureau des « filles ».

Merci également à Julie Meimoun pour sa présence, son aide, sa bonne humeur ainsi que les longues discussions que nous avons eu au cours de ces années.

Je souhaiterais également remercier les personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce projet, Tracy Donne qui s'est régulièrement rendue disponible afin de me former et de me permettre de réaliser mes expériences micro-ondes et également Mathieu Sauthier pour m'avoir permis de réaliser certaines expériences dans son laboratoire. Merci pour ses conseils et sa disponibilité.

J'adresse également mes remerciements à l'ensemble de l'équipe CASECO ainsi que toutes les personnes côtoyées durant ces trois années, Clive, Florian, Vincent, Hamida, Robert, Kifah, Michael

## Remerciements

Je remercie également les membres de la chimie itinérante qui donnent beaucoup de leur temps afin d'éveiller l'intérêt pour la chimie chez les collégiens et lycéens.

Pour finir, mes derniers remerciements iront à ma famille, mes parents, mes sœurs et Adrienne qui m'ont toujours soutenu pour que j'en arrive là aujourd'hui, avec une pensée particulière pour tous ceux qui nous ont quittés trop tôt. Je remercie également mes amis, Mathilde, Auriane, Constance, Anaïs, Malo, Aglaé, Camille, Céline, Emma, Eugénie, Loraine pour leur soutien moral et pour m'avoir aidé à décompresser en dehors de la thèse. Merci à mon conjoint Thomas pour son soutien au quotidien, pour avoir cru en moi et pour avoir toujours été là pour moi dans les bons moments comme dans les plus difficiles. Une part de ma réussite leur revient et pour cela je leur exprime toute ma gratitude.

## Abréviations et acronymes

9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane

**A** APTS : acide *para*-toluène sulfonique

AE : acétate d'éthyle

**B** B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> : bis(pinacol)diborane

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl

**C** CCM : chromatographie sur couche mince

CuTC : thiophène carboxylate de cuivre

Cy : cyclohexyle

**D** D : doublet (RMN)

DCM : dichlorométhane

Dd : doublet dédoublé (RMN)

DMF : diméthylformamide

DMSO-*d*6 : diméthylsulfoxyde deutéré

**E** Ed : excès diastéréoisomérique

EP : éther de pétrole

Eq : équivalent

Et : éthyle

**G** GEA : groupement électroattracteur

**H** H : heures

H<sub>arom</sub> : proton aromatique (RMN)

HBpin : pinacolborane

## Abréviations et acronymes

- J**      $J$  = constante de couplage  
J : jours
- L**     L : Ligand
- M**     M : multiplet (RMN)  
Me : méthyle
- P**     PCC : pyridinium chlorochromate  
Ph : phényle  
PMB : *para*-méthoxybenzyle  
PMP : *para*-méthoxyphényle  
Ppm : partie par million
- R**     r.d. : ratio diastéréoisomérique  
Rdt : rendement  
RMN : résonance magnétique nucléaire
- S**     S : singulet (RMN)  
SAMP : (S)-aminométhylprolinol  
SMP : (S)-méthylprolinol  
Sia<sub>2</sub>BH : disiamylborane
- T**     T : triplet (RMN)  
TBAF : tétra-*n*-butylammonium  
TFA : acide trifluoroacétique  
THF : tétrahydrofurane  
TMS : tétraméthylsilane

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>1</b>
<b>ABREVIATIONS ET ACRONYMES .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>11</b>
I. INTRODUCTION GENERALE SUR LES DERIVES ORGANOBORES.....	12
1. Synthèse des dérivés organoborés.....	12
1.1. Les acides boroniques.....	12
1.2. Les esters boroniques .....	13
1.3. Les trifluoroborates .....	15
1.4. Les autres composés organoborés .....	16
2. Réactivité des composés organoborés .....	17
3. Propriétés biologiques.....	19
II. ETAT DE L'ART SUR LES REACTIONS D'HYDROBORATION.....	21
1. Les alcènes.....	21
1.1. Catalyse par les métaux précieux (Rhodium, Iridium) .....	22
1.2. Catalyse au Cobalt.....	23
1.3. Catalyse au cuivre .....	24
1.4. Catalyse au fer .....	24
1.5. Catalyse au nickel.....	25
2. Les autres substrats.....	25
2.1. Les alcynes .....	25
2.2. Les allènes.....	26
2.3. Les dérivés carbonylés .....	26
2.4. Les imines et dérivés.....	26
2.5. Les énamines .....	27
III. CHOIX DES CIBLES – LES ISOINDOLINONES .....	28
IV. NOTRE PROJET.....	30
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES A L'INTRODUCTION GENERALE .....	32
<b>CHAPITRE I.....</b>	<b>39</b>
I. INTRODUCTION GENERALE .....	40
II. SYNTHÈSE DES 3-METHYLENES ISOINDOLINONES.....	42
1. Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par méthylation des imides et dérivés.....	43
2. Synthèse des 3-méthylène isoindolinones à partir des lactames par oléfination .....	47
3. Synthèse des 3-méthylène isoindolinones à partir des amides par hydroamination intramoléculaire d'alcynes.....	48
4. Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par carbonylation des cétimines.....	49

## Table des matières

5.	Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par amidation des cétoximes.....	50
6.	Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par réaction de Heck réductrice intramoléculaire d'ynamides .....	51
7.	Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par annélation des acides 2-acétylbenzoïques et dérivés	51
III.	PREMIERE APPROCHE SYNTHETIQUE: A PARTIR DE L'ANHYDRIDE PHTALIQUE .....	52
1.	Etape 1: Formation du phtalimide <b>1a-I</b> .....	52
2.	Etapes 2 et 3 : addition d'un iodure d'alkylmagnésium suivie de la déshydratation des hémiaminals intermédiaires .....	55
3.	Bilan .....	58
IV.	DEUXIEME APPROCHE SYNTHETIQUE : SYNTHESE EN UNE ETAPE A PARTIR D'ACIDE ORTHO-ACETYLBenzoïque.....	59
1.	Activation thermique.....	59
2.	Activation micro-onde .....	60
3.	Bilan comparatif .....	61
V.	TROISIEME APPROCHE SYNTHETIQUE : PAR HYDROAMINATION INTRAMOLECULAIRE D'ALCYNES.....	63
1.	Synthèses préalables des acides <i>ortho</i> -iodobenzoïque <b>8, 9</b> .....	63
2.	Synthèse des benzamides <b>10, 11</b> .....	64
3.	Couplage pallado-catalysé de type Sonogashira à partir des benzamides <b>10, 11</b> .....	64
4.	Hydroamination intramoléculaire des 2-aryléthynylbenzamides <b>12, 13</b> : accès aux 3-méthylène isoindolinones <b>6, 7</b> .....	66
5.	Bilan de la synthèse par hydroamination intramoléculaire d'alcyne .....	67
VI.	STABILITE DES METHYLENES ISOINDOLINONES SYNTHETISEES .....	68
	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	69
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES AU CHAPITRE 1 .....	71
	<b>CHAPITRE II.....</b>	<b>75</b>
I.	INTRODUCTION GENERALE SUR LES REACTIONS D'HYDROBORATION D'ENAMIDES NON STEREOSELECTIVES .....	76
1.	Les différents agents d'hydroboration utilisés .....	76
2.	Réactions d'hydroboration d'énamides répertoriées dans la littérature .....	77
2.1.	Réactions non catalysées .....	77
2.2.	Réactions métallo-catalysées.....	79
II.	ETUDE DE LA REACTION D'HYDROBORATION DES 3-METHYLENE ISOINDOLINONES CATALYSEE PAR LES COMPLEXES DE CUIVRE(I) .....	80
1.	Généralités sur les complexes de cuivre(I) .....	80
2.	Structure et réactivité des complexes borés de cuivre(I) .....	83
3.	Hydroboration de la 3-méthylène isoindolinone <b>3a</b> en présence de chlorure de cuivre .....	84
3.1.	Essais préliminaires.....	85
3.2.	Influence de la base .....	86
4.	Hydroboration des 3-méthylène isoindolinones en présence d'oxyde de cuivre (Cu <sub>2</sub> O).....	88

## Table des matières

4.1.	Influence des différents paramètres sur la réaction d'hydroboration .....	88
4.2.	Influence de l'agent de borylation sur la réaction d'hydroboration.....	89
4.3.	Influence du ligand sur la réaction d'hydroboration .....	90
4.4.	Influence du donneur de proton sur la réaction d'hydroboration .....	92
4.5.	Influence du solvant sur la réaction d'hydroboration .....	92
4.6.	Influence de la charge catalytique sur la réaction d'hydroboration.....	93
4.7.	Bilan de l'optimisation de la réaction d'hydroboration.....	95
4.8.	Application à l'hydroboration des méthylène isoindolinones <b>4b</b> , <b>4g-l</b> , <b>5</b> , <b>6</b> et <b>7</b> .....	95
5.	Hydroboration des 3-méthylène isoindolinones en présence de thiophène carboxylate de cuivre... ..	97
5.1.	Influence des différents paramètres sur la réaction d'hydroboration .....	97
5.2.	Influence du ligand sur la réaction d'hydroboration .....	98
5.3.	Influence de la charge catalytique sur la réaction d'hydroboration .....	99
5.4.	Bilan de l'optimisation de la réaction d'hydroboration.....	100
5.5.	Application à l'hydroboration des méthylène isoindolinones .....	101
6.	Synthèse des méthylène isoindolinones par hydroamination intramoléculaire d'un ortho-alkynylbenzamide couplée à leurhydroboration.....	102
6.1.	Synthèse des 2-aryléthynylbenzamides à partir des acides benzoïques ortho-iodés .....	103
6.2.	Synthèse des boronates <b>18e-f</b> , <b>18h</b> par hydroamination / hydroboration.....	104
III.	ETUDE MECANISTIQUE DE LA REACTION D'HYDROBORATION CATALYSEE PAR LES COMPLEXES DE CUIVRE(I) .....	104
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	111
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES AU CHAPITRE 2.....	112
	<b>CHAPITRE III.....</b>	<b>114</b>
I.	INTRODUCTION GENERALE SUR LES REACTIONS D'HYDROBORATION STEREOSELECTIVES.....	115
1.	Hydroboration asymétrique d'alcènes faisant appel à des réactifs chiraux.....	115
2.	Hydroboration asymétrique d'alcènes métallo-catalysée.....	117
3.	Bilan bibliographique sur les réactions d'hydroboration asymétriques métallo-catalysées d'énamides et analogues .....	119
II.	ETUDE DE LA REACTION D'HYDROBORATION ASYMETRIQUE DES 3-METHYLENE ISOINDOLINONES CATALYSEE AU CUIVRE ..	121
1.	Essais préliminaires sur la réaction d'hydroboration énantiosélective des 3-méthylène isoindolinones .....	121
2.	Hydroboration diastéréosélective des 3-méthylène isoindolinones.....	122
2.1.	Hydroboration diastéréosélective en présence d'oxyde de cuivre (Cu <sub>2</sub> O).....	123
2.1.1.	Influence du ligand sur la réaction d'hydroboration .....	123
2.1.2.	Influence du donneur de proton sur la réaction d'hydroboration .....	124
2.1.3.	Influence du solvant sur la réaction d'hydroboration .....	125
2.1.4.	Bilan de l'optimisation de la réaction d'hydroboration diastéréosélective à l'oxyde de cuivre .....	126

## Table des matières

2.1.5. Application à l'hydroboration diastéréosélective des 3-méthylène isoindolinones <b>4j-I</b> .....	127
2.2. Hydroboration diastéréosélectives des 3-méthylène isoindolinones catalysée à l'aide de complexes carbènes <i>N</i> -hétérocycliques (NHCs) de cuivre .....	128
2.2.1. Rappels bibliographiques sur les carbènes <i>N</i> -hétérocycliques .....	129
2.2.2. Description des carbènes <i>N</i> -hétérocyclique utilisés.....	132
2.2.3. Synthèse des complexes [(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl] et [(Bn <sub>2</sub> imy)CuCl] .....	133
2.2.4. Optimisation de la réaction d'hydroboration diastéréosélective de la 3-méthylène isoindolinone <b>3i</b> en présence descomplexes NHCS de cuivre.....	134
III. DETERMINATION DE LA CONFIGURATION ABSOLUE DU CARBONE ASYMETRIQUE CREE LORS DE LA REACTION D'HYDROBORATION DIASTEREOSELECTIVE .....	141
CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	143
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES AU CHAPITRE 3.....	144
<b>CHAPITRE IV .....</b>	<b>148</b>
I. AMENAGEMENT FONCTIONNEL DE L'ESTER BORONIQUE <b>18A</b> .....	149
1. Oxydation de l'ester boronique <b>18a</b> .....	149
2. Réactions à partir de l'alcool <b>38</b> .....	150
II. REACTIONS DE COUPLAGE METALLO-CATALYSEES.....	151
1. Rappels bibliographiques sur la réaction de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura .....	151
2. Synthèse du trifluoroborate de potassium <b>41</b> .....	154
3. Synthèse de l'acide boronique <b>42</b> .....	155
4. Réaction de couplage à partir du trifluoroborate de potassium <b>41</b> .....	156
4.1. Activation thermique .....	156
4.2. Activation sous micro-ondes.....	156
5. Réaction de couplage à partir de l'acide boronique <b>42</b> par activation sous micro-ondes .....	158
5.1. Mise au point et optimisation des conditions de couplage .....	159
5.2. Application à la synthèse de différentes isoindolinones .....	161
III. REACTIONS DE COUPLAGE PAR PHOTOCATALYSE .....	164
1. Rappels bibliographiques sur la photocatalyse .....	164
2. Résultats de la réaction de couplage par photocatalyse à partir du trifluoroborate de potassium <b>40</b> ... ..	165
3. Mécanisme de la réaction de couplage par photocatalyse .....	167
IV. CLIVAGE DU GROUPEMENT P-METHOXYBENZYLE : ACCES AUX ISOINDOLINONES <b>54</b> ET <b>55</b> .....	168
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	169
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES AU CHAPITRE 4.....	170
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>172</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>174</b>

## Table des matières

GENERAL :	175
IV. SYNTHÈSE DES METHYLENE ISOINDOLINONES A PARTIR DE L'ANHYDRIDE PHTALIQUE	176
1. Synthèse des phtalimides <b>1a-1l</b>	176
1.1. Synthèse des phtalimides <b>1a-1k</b>	176
1.2. Synthèse du (S)-2-(2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione <b>1l</b>	181
1.2.1. Synthèse de l'auxiliaire chiral SAMP <b>2</b>	181
1.2.2. Synthèse du (S)-2-(2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione <b>1l</b>	185
2. Synthèse des 3-hydroxy-3-alkyl isoindolinones <b>3a-l</b>	186
3. Synthèse des 3-méthylènes isoindolinones <b>4a-l, 5</b>	186
V. SYNTHÈSE DES METHYLENE ISOINDOLINONES A PARTIR DE L'ACIDE ORTHO-ACÉTYLE BENZOÏQUE	193
1. Par activation thermique (accès aux composés <b>4a-b, 4e, 4i</b> )	193
2. Par activation micro-onde (accès aux composés <b>4a-i</b> )	194
VI. SYNTHÈSE DES METHYLENE ISOINDOLINONES ( <b>6, 7</b> ) PAR RÉACTION D'HYDROAMINATION INTRAMOLÉCULAIRE D'ALCYNE.	197
1. Synthèse des alcools benzyliques <i>ortho</i> -iodés <b>16, 17</b>	197
2. Oxydation des alcools <i>ortho</i> -iodo benzyliques <b>16, 17</b> en acides carboxyliques <b>8, 9</b>	198
3. Synthèse des benzamides ( <b>10, 11</b> et <b>22-24</b> )	199
4. Couplage pallado-catalysé de type Sonogashira : accès aux produits <b>12, 13</b> et <b>25-27</b>	202
5. Réaction d'hydroamination intramoléculaire : accès aux méthylène isoindolinones <b>6, 7</b>	205
VII. HYDROBORATION RACÉMIQUE DES 3-METHYLENE ISOINDOLINONES	206
1. Hydroboration racémique des 3-méthylène isoindolinones : accès aux esters boroniques <b>18a-h, 19-21</b>	206
2. Synthèse des méthylène isoindolinones par hydroamination intramoléculaire d'un <i>ortho</i> -alkynylbenzamide couplée à leur hydroboration : accès aux ester boroniques <b>18e-f, 18h</b>	212
VIII. HYDROBORATION DIASTÉREOSÉLECTIVE DES 3-METHYLENE ISOINDOLINONES	214
1. Hydroboration en présence d'oxyde de cuivre : accès aux esters boroniques <b>18i-l</b>	214
2. Hydroboration des 3-méthylène isoindolinones en présence de carbène <i>N</i> -hétérocyclique de cuivre	217
2.1. Synthèse des carbènes <i>N</i> -hétérocycliques de cuivre <b>30, 33</b>	217
2.1.1. Synthèse du 1-benzyl-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazole <b>28</b>	217
2.1.2. Synthèse du chlorure de 1,3-dibenzylbenzimidazolium <b>29</b>	218
2.1.3. Synthèse du chlorure de (1,3-dibenzyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)copper(II) <b>30</b> ...	219
2.1.4. Synthèse du 1-benzyl-1 <i>H</i> -imidazole <b>31</b>	219
2.1.5. Synthèse du chlorure de 1,3-dibenzylimidazolium <b>32</b>	220
2.1.6. Synthèse du chlorure de (1,3-dibenzyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)copper(II) <b>33</b>	221
2.2. Hydroboration des 3-méthylène isoindolinones en présence des carbène <i>N</i> -hétérocycliques de cuivre <b>30</b> et <b>33</b>	222
3. Détermination de la configuration absolue du carbone asymétrique du composé <b>18l</b>	223

## Table des matières

3.1.	Oxydation de l'ester boronique <b>18I</b> : accès aux alcools <b>34, 35</b> .....	223
3.2.	Formation du dérivé bromé <b>36</b> .....	224
3.3.	Réaction de déshalogéation du dérivé bromé <b>36</b> accès au composé <b>37</b> .....	225
IX.	FONCTIONNALISATION DE L'ESTER BORONIQUE <b>18A</b> .....	226
1.	Réactions d'aménagement fonctionnel.....	226
1.1.	Oxydation de l'ester boronique <b>18a</b> : accès à l'alcool <b>38</b> .....	226
1.2.	Réactions à partir de l'alcool <b>38</b> .....	227
1.2.1.	Synthèse de l'amine <b>39</b> .....	227
1.2.2.	Synthèse du dérivé bromé <b>40</b> .....	228
1.3.	Synthèse d'autres dérivés bêta-aminoborés .....	229
1.3.1.	Synthèse du trifluoroborate de potassium <b>41</b> .....	229
1.3.2.	Synthèse de l'acide boronique <b>42</b> .....	230
2.	Réaction de couplage métallo-catalysée .....	231
2.1.	Réaction de couplage par activation thermique et sous micro-ondes : accès aux composés <b>43–52</b> .....	231
3.	Réaction de couplage par photocatalyse : accès aux composés <b>43</b> et <b>53</b> .....	236
4.	Clivage du groupement <i>para</i> -méthoxybenzyle : accès à l'isoindolinone <b>54</b> et <b>55</b> .....	238
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES A LA PARTIE EXPERIMENTALE .....	240

**INTRODUCTION GENERALE**

La chimie des composés organoborés a connu un essor considérable depuis les années 70 permettant notamment de nombreuses avancées dans les domaines de la synthèse organique, de la chimie des matériaux et de la chimie médicinale. Ces composés font partie de l'une des classes de réactifs les plus diversifiés donnant accès à de nombreuses transformations. Leur popularité découle également de leur nature non toxique, leur stabilité à l'air et l'eau ainsi que leur excellente tolérance à de nombreux groupements fonctionnels, avantages qui ne sont pas toujours partagés par d'autres membres de la famille des organométalliques tels que les organomagnésiens ou les organozinciques.

Nous nous proposons donc dans cette partie introductive de mettre en évidence le rôle majeur de ces composés organoborés en synthèse organique par une brève présentation des organoboranes les plus utilisés ainsi que leur synthèse. Puis nous présenterons leurs diverses transformations chimiques utilisées les plus couramment. Enfin, nous nous focaliserons sur l'hydroboration comme voie d'accès à ces composés, axe majeur qui sera étudié lors de ce projet.

## I. Introduction générale sur les dérivés organoborés

### 1. Synthèse des dérivés organoborés

#### 1.1. Les acides boroniques

Depuis leur découverte, les acides boroniques représentent une classe de réactifs particulièrement attractifs en raison de leur stabilité, de leur simplicité à être manipulé et de leur faible toxicité. Leur principale utilisation en synthèse organique consiste en la formation de liaisons carbone-carbone par l'intermédiaire du couplage de Suzuki-Miyaura qui sera évoqué plus tard dans ce chapitre.

Pour la synthèse directe de ces entités, une méthode similaire à la borylation de Miyaura a été développée.<sup>1</sup> Cette méthode utilise le tétrahydroxydiborane (BBA) comme agent de boration, permettant la conversion pallado-catalysée d'un halogénure d'aryle ou d'alkyle en acide boronique correspondant (schéma 1). Cette synthèse permet d'accéder à une grande variété d'acides boroniques à partir de nombreux dérivés halogénés commerciaux ou synthétiques. Il faut noter qu'un ajout d'un diol ou de difluorure de potassium ( $\text{KHF}_2$ ) au milieu réactionnel permet d'accéder efficacement au boronates et aux trifluoroborates correspondants.

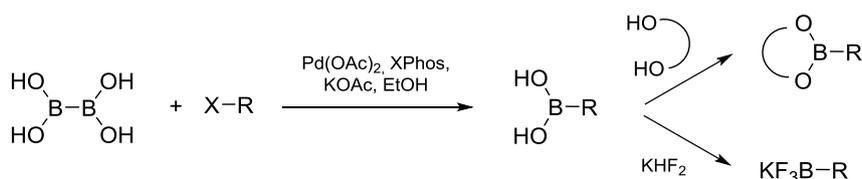


Schéma 1 : Synthèse des acides boroniques et dérivés à partir des dérivés halogénés

<sup>1</sup>Molander G. A., Trice S. L. J., Dreher S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17701–17703

D'autres méthodologies de synthèse permettent d'obtenir les acides boroniques à partir des réactifs de Grignard et à l'aide d'agents de boration tels que les organo(diisopropylamino)boranes. (Schéma 2).<sup>2</sup>

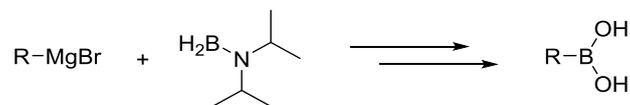


Schéma 2 : Synthèse d'acide boronique à partir de réactif de Grignard

Cependant, d'un point de vue expérimental, les esters boroniques sont souvent préférés aux acides boroniques. En effet, les acides boroniques sont des solides qui ont tendance à exister sous forme de mélanges d'anhydrides oligomériques, en particulier sous forme de boroxines cycliques à six membres<sup>3</sup> ce qui oblige l'utilisateur à ajouter un large excès d'acide boronique lors de la manipulation, et complique la purification des produits obtenus (Schéma 3).

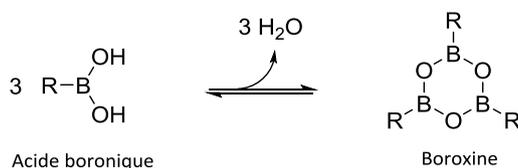
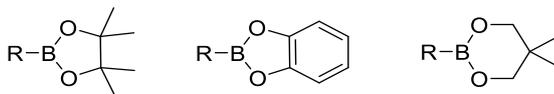


Schéma 3 : Formation des boroximes à partir des acides boroniques

## 1.2. Les esters boroniques

Les esters boroniques ou boronates (Figure 1) sont des intermédiaires de synthèse très polyvalents car ils peuvent être convertis en un large éventail de groupes fonctionnels souvent avec une stéréosélectivité quasi totale. Ils sont relativement faciles d'accès et suffisamment résistants à l'oxydation de l'air pour permettre une manipulation aisée. De plus, l'acide borique issu de leur dégradation oxydative n'a qu'une toxicité modérée.<sup>4</sup>



<sup>2</sup> Bakthan, S., Murphy C. L., Bailey C. L., Clary J. W., Eagon S., Gould N. *Heterocycles* **2012**, 86, 331-342

<sup>3</sup> Hall D. G. in *Boronic Acids*, ed. by Hall D. G. (Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2006**, pp. 1-99

<sup>4</sup> Matteson D. S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10009-10023

## Introduction générale

Historiquement, les esters boroniques ont d'abord été préparés à partir de composés organométalliques tels que les réactifs de Grignard ou les organolithiens (Schéma 4).<sup>5,6</sup> Cependant cette méthodologie est rarement utilisée pour accéder à cette classe de réactifs en raison de la sensibilité des esters boroniques à l'hydrolyse.

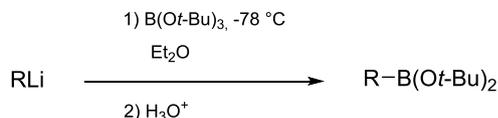


Schéma 4 : Synthèse des esters boroniques à partir d'un composé organométallique

Depuis, de nombreuses méthodes ont été développées pour accéder aux esters boroniques. Depuis les travaux de pionniers d'H. C. Brown en 1956,<sup>7</sup> l'hydroboration des alcènes ou des alcynes s'est avérée être une méthode de choix permettant d'accéder à une grande diversité de dérivés borés aliphatiques ou éthyléniques.

L'hydroboration des alcènes a dans un premier temps été effectuée à l'aide de borohydrure de sodium et de chlorure d'aluminium. Par la suite, d'autres méthodes ont été développées, utilisant principalement des complexes de métaux de transition comme catalyseurs. Plus récemment, l'accent a été mis sur l'utilisation des métaux du groupe principal comme alternative aux complexes de métaux précieux. De nombreuses avancées ont été faites sur la réaction d'hydroboration qui seront décrites plus tard dans cette introduction. Les esters boroniques peuvent aussi être préparés grâce à la borylation de Miyaura, une conversion pallado-catalysée d'un halogénure d'aryle en l'ester boronique correspondant.<sup>8,9</sup> Cette synthèse, également utilisée pour la formation d'acides boroniques vue précédemment, utilise un agent de boration différent qui, dans la plupart des cas, est le bis(pinacol)diborane ( $\text{B}_2\text{pin}_2$ ). Cette méthode permet d'accéder à une gamme très diversifiée d'esters boroniques en fonction des substrats utilisés (Schéma 5).

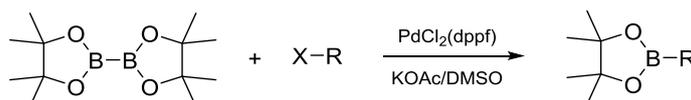


Schéma 5 : Borylation de Miyaura

Ces composés peuvent aussi être préparés par voie radicalaire à partir d'amines aromatiques (Schéma 6). La borylation s'effectue par ajout de bis(pinacol)diborane au sel de diazonium généré intermédiairement selon un mécanisme analogue à celui décrit pour la réaction de Sandmeyer impliquant un transfert monoélectronique et une recombinaison radicalaire.<sup>10</sup>

<sup>5</sup> Brown H. C., Bhat N. G., Srebnik M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2631–2634

<sup>6</sup> Lappert M. F. *Chem. Rev.* **1956**, 56, 959–1064

<sup>7</sup> Brown H. C., Subba Rao B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2582–2588

<sup>8</sup> Ishiyama T., Murata M., Miyaura N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508–7510

<sup>9</sup> Takagi J., Takahashi K., Ishiyama T., Miyaura N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8001–8006

<sup>10</sup> Mo F., Jiang Y., Qiu D., Zhang Y., Wang J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1846–1849

## Introduction générale

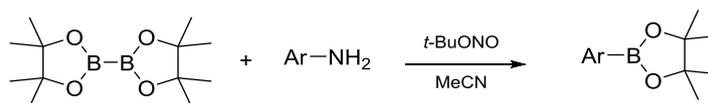


Schéma 6 : Synthèse d'esters boroniques aromatiques à partir des amines primaires

Pour former des esters boroniques aromatiques, une borylation électrophile peut aussi être utilisée en utilisant une méthodologie similaire à la substitution électrophile aromatique.<sup>11</sup> La régiosélectivité est, dans ce cas, déterminée par des facteurs stéro-électroniques (Schéma 7).

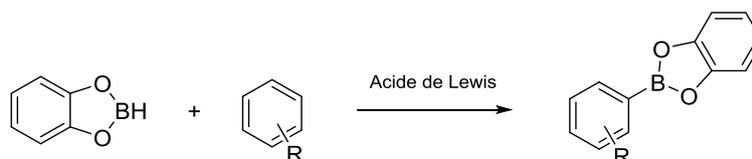


Schéma 7 : Synthèse d'esters boroniques par borylation électrophile

Les boronates peuvent également être synthétisés par estérification des acides boroniques en présence d'un alcool ou d'un diol. Cette réaction étant réversible, les acides boroniques peuvent donc à l'inverse être formés à partir de leurs esters, cependant ce procédé peut poser certains problèmes à cause de la tendance du diol libéré à régénérer l'ester boronique (Schéma 8).<sup>12</sup>

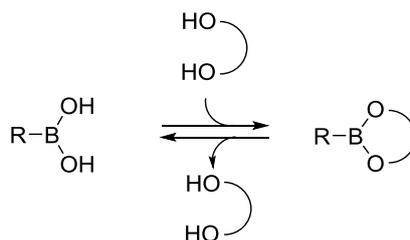


Schéma 8 : Synthèse des esters boroniques à partir des acides correspondants

### 1.3. Les trifluoroborates

Parmi les composés organoborés, les trifluoroborates de potassium sont aussi très utilisés en synthèse organique. Leur structure « salt-like » leur donne l'avantage d'être très stable à l'air et à l'humidité, ce qui en fait des réactifs faciles à manipuler et à purifier.<sup>13</sup> De plus, les organotrifluoroborates sont compatibles avec de nombreuses transformations synthétiques courantes telles que les réactions d'oxydation, d'ozonolyse, d'oléfinations, etc.<sup>14</sup>

<sup>11</sup> Del Grosso A., Pritchard R. G., Muryn C. A., Ingleson M. J. *Organometallics*, **2010**, 29, 241–249

<sup>12</sup> Sun J., Perfetti M. T., Santos W. L. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 3571–3575

<sup>13</sup> Darses S., Genet J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288–325.

<sup>14</sup> Molander G. A., Daniel E. Petrillo D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9634–9635

La méthode de synthèse des trifluoroborates la plus utilisée consiste à traiter un acide boronique par une solution saturée de  $\text{KHF}_2$ .<sup>15</sup> L'isolation du produit se fait très simplement par précipitation. Il faut cependant noter que  $\text{KHF}_2$  est corrosif et attaque le verre, il est donc préférable d'utiliser de la vaisselle en plastique ou en téflon (PTFE). Cette méthodologie peut aussi être utilisée pour convertir les esters boroniques en trifluoroborates.<sup>16,17</sup>

Une autre méthode permettant d'accéder aux trifluoroborates s'appuie sur l'utilisation du fluorure de potassium (KF) à partir des esters et ou des acides boroniques, ce qui permet d'éviter l'utilisation de  $\text{KHF}_2$  et donc d'utiliser une verrerie normale (Schéma 9).<sup>18</sup>

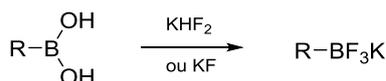


Schéma 9 : Synthèse d'organotrifluoroborates de potassium

#### 1.4. Les autres composés organoborés

La famille des composés organoborés est très vaste et il existe d'autres dérivés moins répandus tels que les boronates *N*-coordonnés, présentant des avantages intéressants par rapport aux acides boroniques et aux boronates précédemment décrits.

Ces composés sont caractérisés par un atome d'azote contenu dans l'ossature cyclique d'un ester boronique, ce qui crée une liaison dative entre les atomes d'azote et de bore. Ce sont des composés également stables à l'air et à l'humidité. Les ligands les plus utilisés sont la diéthanolamine, la *N*-phényldiéthanolamine ou encore l'acide *N*-méthyliminodiacétique (MIDA) (Figure 2).

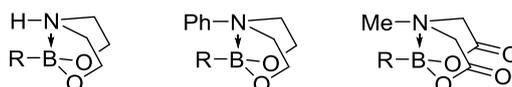


Figure 2 : Exemple de composés borés *N*-coordonnés

Ils vont permettre une meilleure stabilité des composés borés formés, très souvent des solides qui peuvent être chromatographiés et conservés à l'air.<sup>19,20</sup> Ces composés sont généralement formés à partir des acides boroniques, du ligand désiré, à reflux sur un montage de Dean-Stark afin d'éliminer l'eau formée. Parmi les composés moins répandus, on trouve également les boronamides, dans lesquels l'atome de bore est lié à deux atomes d'azote.<sup>21</sup>

<sup>15</sup> Vedejs E., Chapman R. W., Fields S. C., Schimpf M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027

<sup>16</sup> Murphy J. M., Tzschucke C. C., Hartwig J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 757–760

<sup>17</sup> Darses S., Genet J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313–4327

<sup>18</sup> Lennox A. J. J., Lloyd-Jones G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9385–9388

<sup>19</sup> Lee S. J., Gray K. C., Paek J. S., Burke M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466–468

<sup>20</sup> Gillis E. P., Burke M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14084–14085

<sup>21</sup> Lennox A. J. J., Lloyd-Jones G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443

## 2. Réactivité des composés organoborés

L'avantage principal des composés organoborés vus précédemment est la très grande diversité de réactions possibles, pouvant être effectuées à partir de ces entités, qui permettent d'accéder à de nombreuses fonctions d'intérêt. Parmi ces réactions, on distingue les transformations chimiques et les couplages carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Les réactions les plus courantes sont représentées sur le schéma 10 ci-dessous.

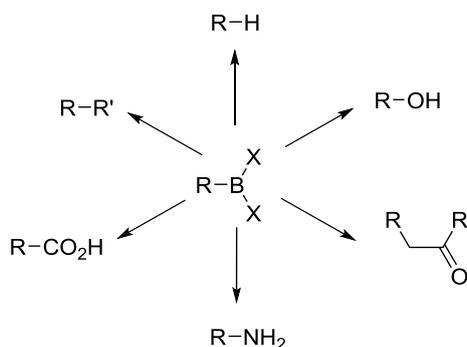


Schéma 10 : Transformations possibles à partir de composés organoborés

Parmi les transformations classiques possibles, l'oxydation des acides ou des esters boroniques par des peroxydes peut conduire à la formation d'alcools,<sup>22</sup> d'aldéhydes ou de cétones (Schéma 11).<sup>23</sup> Il faut noter qu'à partir des boronates chiraux, la réaction procède avec rétention de configuration.<sup>24</sup> L'oxydation de ces entités est un processus très utile en synthèse organique permettant notamment d'accéder à de nombreux alcools aliphatiques chiraux *via* une réaction d'hydroboration asymétrique.



Schéma 11 : Oxydation des composés organoborés

Une amination directe des boronates via la réaction de couplage de Chan-Lam est également possible, en effet, les amines sont très utilisées dans la synthèse de produits naturels et pharmaceutiques ce qui rend cette transformation très attractive (Schéma 12).<sup>25</sup>

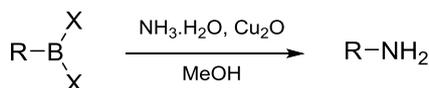


Schéma 12 : Amination de composés organoborés

<sup>22</sup> Wagh R. B., Nagarkar J. M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4572–4575

<sup>23</sup> Brown H. C., Basavaiah D., Kulkarni S. U. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3808–3810

<sup>24</sup> Tripathy P. B., Matteson D. S. *Synthesis* **1990**, 200-206

<sup>25</sup> Rao H., Fu H., Jiang Y., Zhao Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1114–1116

## Introduction générale

De même que les amines, les acides carboxyliques sont des entités très utilisées dans la synthèse de produits naturels et pharmaceutiques. Leur synthèse est également possible à partir des composés organoborés par réaction avec le dioxyde de carbone en présence d'un catalyseur à base de nickel ou de cuivre (Schéma 13).<sup>26</sup>

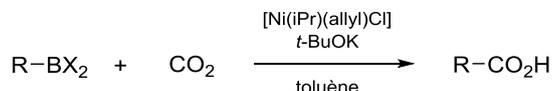


Schéma 13 : Carboxylation de composés organoborés

La principale utilisation des composés organoborés en synthèse organique est la réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura (schéma 14). Cette réaction permet notamment de coupler des dérivés halogénés, des triflates ou des sels de diazoniums aromatiques ou aliphatiques avec des dérivés borés en présence d'un catalyseur métallique. C'est l'une des réactions de couplage les plus utilisées actuellement car elle présente de nombreux avantages sur ces concurrentes. Elle peut notamment être effectuée à partir d'une très grande diversité de composés organoborés tels que les acides boroniques, les boronates et les trifluoroborates.

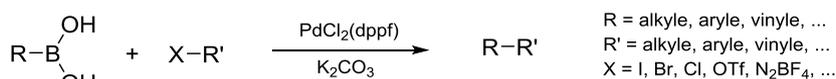


Schéma 14 : Couplage pallado-catalysée de type Suzuki-Miyaura

De plus, ces dérivés, tout comme les sous-produits de la réaction, sont peu toxiques et facilement séparables. Enfin les conditions de réaction sont relativement douces, puisque certaines réactions peuvent être effectuées à température ambiante avec des charges catalytiques très basses.<sup>27,28</sup>

La réaction de protodéboration a longtemps été considérée comme une réaction secondaire incontrôlable lors du couplage ou de la décomposition des réactifs organoborés (Schéma 15). Récemment, l'importance de cette réaction a été reconnue en synthèse organique comme étant une alternative à l'hydrogénation catalytique en permettant notamment la réduction d'alcènes et d'alcynes. Cette réaction peut aussi être utilisée pour la formation de centres chiraux ou encore pour la fonctionnalisation régiosélective de composés aromatiques.<sup>29</sup>

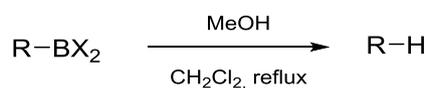


Schéma 15 : Protodéboration de composés organoborés

<sup>26</sup> Makida Y., Marelli E., Slawin A. M. Z., Nolan S. P. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8010-8013

<sup>27</sup> Alonso F., Beletskaya I. P., Yus M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3047-3101

<sup>28</sup> Doucet H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013-2030

<sup>29</sup> Lee C.-Y., Cheon C.-H. *ACS Symposium Series*, ed. by Adiel Coca (Washington, DC: American Chemical Society, **2016**), MCCXXXVI, 483-523

### 3. Propriétés biologiques

De récentes analyses ont montré que les molécules plus petites et plus lipophiles avaient de plus grandes chances de devenir des candidats médicaments efficaces. La solution aujourd'hui est donc d'introduire de nouveaux atomes dans les molécules médicamenteuses permettant d'accroître la diversité moléculaire tout en limitant le nombre d'atomes. L'incorporation d'un atome de bore dans de nombreuses molécules d'intérêt biologique ouvre de nouvelles perspectives pour la découverte de nouveaux médicaments.

En effet, des découvertes récentes de produits naturels contenant du bore ainsi que la découverte de plusieurs composés organoborés progressant dans la recherche clinique indiquent que l'atome de bore peut être librement utilisé en recherche thérapeutique. De plus, les propriétés physicochimiques du bore, notamment la présence d'une orbitale *p* vacante offre la possibilité de former des liaisons datives avec des nucléophiles dans les sites actifs des enzymes.<sup>30</sup>

Certaines molécules organoborées ont déjà fait leurs preuves dans l'industrie pharmaceutique. C'est le cas du bortezomib, commercialisé sous le nom de Velcade®, utilisé comme anticancéreux dans le traitement des myélomes multiples. Son activité anticancéreuse est due à son pouvoir d'inhibition de protéasome.<sup>31</sup> L'ixazomib, commercialisé sous le nom de Ninlaro®, similaire au bortezomib est également utilisé dans le traitement du myélome multiple et comme un inhibiteur de protéasome de seconde génération.<sup>32</sup> D'autres acides boroniques ont reçu leur autorisation de mise sur le marché, c'est le cas du Tavaborole (Kerydin®) et du Crisaborole utilisés respectivement dans le traitement des mycoses<sup>33</sup> et de l'eczéma (Figure 3).<sup>34</sup>

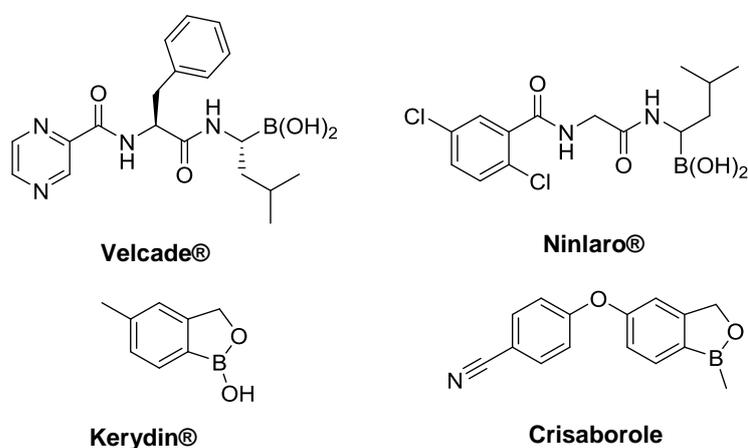


Figure 3 : Exemples de dérivés borés biologiquement actifs

<sup>30</sup> Baker S. J., Tomsho J. W., Benkovic S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4279-4285

<sup>31</sup> Teicher B. A., Ara G., Herbst R., Palombella V. J., Adams J. *Clin. Cancer Res.* **1999**, 5, 2638-2645

<sup>32</sup> Muz B., Ghazarian R. N., Ou M., Luderer M. J., Kusdono H. D., Azab A. K. *Drug Des. Devel. Ther.* **2016**, 217-226

<sup>33</sup> Jinna S., Finch J. J. *Drug Des. Devel. Ther.* **2015**, 6185-6190

<sup>34</sup> Akama T., Baker S. J., Zhang Y.-K., Hernandez V., Zhou H., Sanders V., Freund Y., Kimura R., Mapless K. R., Plattner J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2129-2132

D'autres composés organoborés tels que les benzoxaboroles font actuellement l'objet d'études pharmacologiques. C'est le cas du composé GSK656 qui est actuellement en développement clinique pour ses propriétés antituberculeuses par inhibition de la synthétase LeuRS,<sup>35</sup> ou encore du composé AN2728, qui a prouvé son efficacité anti-inflammatoire pour le traitement de psoriasis et de la dermatite atopique en étude *in vitro* et *in vivo* (Figure 4).<sup>34</sup>

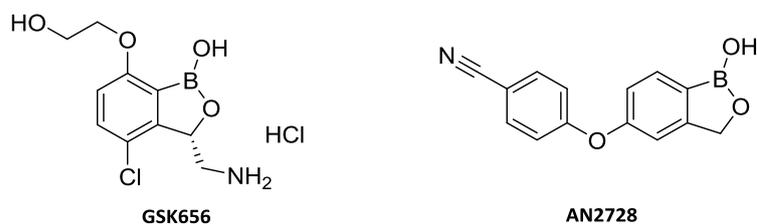


Figure 4 : Exemples de dérivés borés biologiquement actifs

Les acides et esters boroniques sont également utilisés comme promédicaments anticancéreux. En effet, certaines cellules cancéreuses possèdent des niveaux élevés de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, permettant ainsi l'oxydation des promédicaments et la libération de l'espèce active au sein de la cellule. C'est le cas de la Camptothécine B1 substituée par un acide boronique utilisée comme promédicament du composé néoplasique SN-38 (Figure 5).<sup>36</sup>

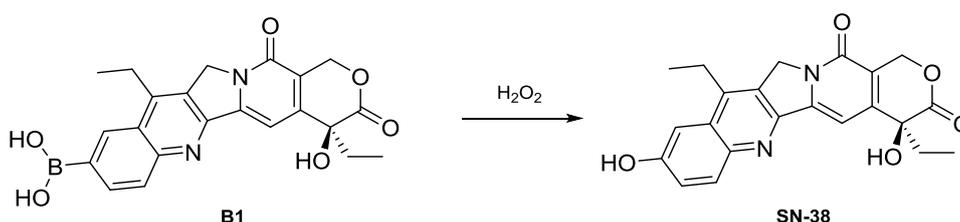


Figure 5 : Exemple d'utilisation d'un dérivé boré comme pro médicament

En plus de l'inclusion du bore dans des substances bioactives, la capacité des acides boroniques à se lier aux diols extracellulaires (par exemple les sucres) a été largement étudiée. Ces études visent à améliorer l'absorption cellulaire des liposomes et macromolécules au sein d'une cellule. En effet, les acides boroniques se lient spontanément et de façon réversible aux 1,2 et 1,3 diols pour former un ester boronique cyclique. L'insertion d'un acide boronique dans une macromolécule va donc permettre une absorption plus efficace de celle-ci.<sup>37,38</sup>

<sup>35</sup> Li X., Hernandez V., Rock F. L., Choi W., Mak Y. S. L., Mohan M., Mao W., Zhou Y., Easom E. E., Plattner J. J., Zou W., Pérez-Herrán E., Giordano I., Mendoza-Losana A., Alemparte C., Rullas J., Angulo-Barturen I., Crouch S., Ortega F., Barros D., Alley M. R. K. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 8011–8026

<sup>36</sup> Wang L., Xie S., Mia L., Chen Y., Lu W. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 84–89

<sup>37</sup> Andersen K. A., Smith T. P., Lomax J. E., Raines R. T. *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 319–323

<sup>38</sup> Zhang X., Alves D. S., Lou J., Hill S. D., Barrera F. N., Best M. D. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6169–6172

## II. Etat de l'art sur les réactions d'hydroboration

L'hydroboration de composés insaturés développée par H.C. Brown, qui a reçu le prix Nobel de chimie en 1979 pour son travail sur la chimie du bore, représente une méthodologie puissante en synthèse organique. Nous allons maintenant en détailler les différents aspects.

### 1. Les alcènes

L'évolution de la réaction d'hydroboration a permis son application à différents substrats organiques insaturés autres que les alcènes, tels que les alcynes, les allènes, les dérivés carbonylés ou encore les imines. Depuis sa première observation par Brown en 1956, l'hydroboration des alcènes a été reconnue comme l'un des moyens les plus puissants pour accéder à des molécules organiques borées.

Cette réaction a été réalisée avec des boranes hautement réactifs tels que le diborane ( $B_2H_6$ ), le complexe tétrahydrofurane-borane ( $BH_3$ -THF) ou le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN) qui ne nécessitent pas l'utilisation de catalyseurs. Cependant, les intermédiaires formés sont extrêmement sensibles à l'air et incompatibles avec des purifications chromatographiques.

D'autres boranes ont donc été privilégiés pour cette réaction, tels que le catécholborane (HBcat) et le pinacolborane (HBpin) permettant une meilleure stabilité et maniabilité des produits formés.

Lors de cette réaction l'atome de bore est dans un premier temps coordonné par l'alcène riche en électron via son orbitale  $p$  vacante. Le produit d'addition (*syn*) se forme ensuite via un état de transition cyclique à 4 chaînons. L'hydroboration des alcènes est régiosélective ; le bore se fixant préférentiellement sur le carbone le moins substitué pour conduire majoritairement au produit «anti-Markovnikov» (Schéma 16).<sup>39</sup>

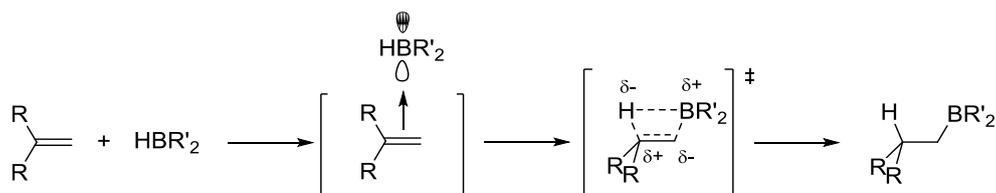


Schéma 16 : Mécanisme d'hydroboration des alcènes

Afin d'élargir le domaine d'application de l'hydroboration à d'autres substrats/réactifs, le développement d'une version catalysée de cette réaction a suscité de nombreux travaux. L'introduction d'un catalyseur métallique a notamment permis l'utilisation de dérivés borés moins réactifs, d'inverser la régiosélectivité et de contrôler la stéréosélectivité de la réaction.<sup>40</sup>

<sup>39</sup> Geier S. J., Vogels C. M., Westcott S. A. *ACS Symposium Series*, ed. by Adiel Coca (Washington, DC: American Chemical Society, **2016**), MCCXXXVI, 209–225

<sup>40</sup> Beletskaya I., Pelter A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4957–5026

### 1.1. Catalyse par les métaux précieux (Rhodium, Iridium)

Le développement de l'hydroboration catalysée a été facilité par l'observation de Kono et Ito en 1975 qui ont montré que le catalyseur de Wilkinson  $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$  subissait une addition oxydante lorsqu'il était traité avec du catécholborane (Schéma 17).



Schéma 17 : Addition oxydante du catalyseur de Wilkinson traité avec le catécholborane

Les premiers exemples d'hydroboration catalysée au Rhodium ont été reportés par Mannig et Nöth une décennie plus tard (Schéma 18). De plus, l'utilisation de ligands chiraux a permis le développement de nouvelles méthodes permettant de contrôler la stéréosélectivité de la réaction.<sup>41</sup>

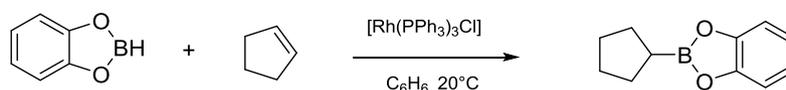


Schéma 18 : Hydroboration catalysée au rhodium du cyclopentène

Suite aux nombreux travaux sur le Rhodium, divers métaux de transition tels que l'iridium ou le samarium ont également été utilisés avec succès pour catalyser la réaction d'hydroboration.<sup>42</sup> Evans et Fu ont notamment montré que le catalyseur de Crabtree's  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{PCy}_3(\text{py})]^+\text{PF}_6^-$  était très efficace pour diriger l'hydroboration des alcènes intégrant une fonction amide (Schéma 19).<sup>43</sup>

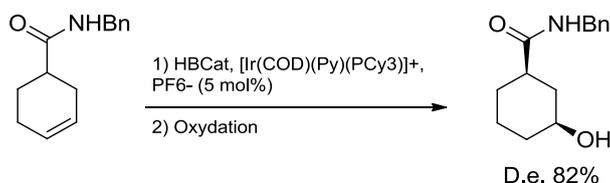


Schéma 19 : Hydroboration dirigée des alcènes

Peu de temps après les études portant sur le mécanisme de l'hydroboration catalysée par les complexes de rhodium, Marks a décrit une réaction d'hydroboration catalysée par les complexes de lanthanides tels que le samarium procédant par un mécanisme complètement différent (Schéma 20).<sup>44</sup>

<sup>41</sup> Carroll A.-M., O'Sullivan T. P., Guiry P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 609–631

<sup>42</sup> Crudden C. M., Edwards D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695-4712

<sup>43</sup> Evans D. A., Fu G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4042-4043

<sup>44</sup> Harrison K. N., Marks T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9220-9221

## Introduction générale

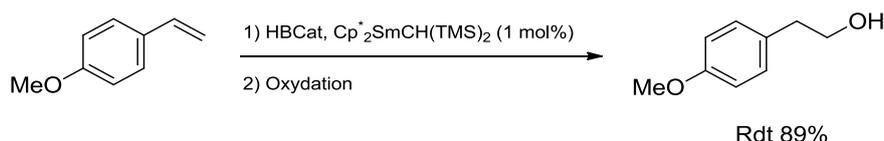


Schéma 20 : Exemple d'hydroboration d'un alcène catalysée au samarium

D'autres métaux précieux comme le titane<sup>45</sup> ou le Zirconium<sup>46</sup> ont aussi été utilisés pour catalyser cette réaction. Cependant, l'utilisation de ces métaux pose problème en raison de leur coût élevé et de leur manque de disponibilité.

De plus, la toxicité de ces métaux pose problème dans l'industrie pharmaceutique, c'est pourquoi ces dernières années les métaux de transitions tels que le cuivre, le nickel, le cobalt ou le fer ont attiré une attention toute particulière pour remplacer ces métaux précieux en raison de leur abondance naturelle et leur biocompatibilité.<sup>47</sup>

### 1.2. Catalyse au Cobalt

En 1997, le groupe de Zaidlewicz a décrit la première réaction d'hydroboration de diènes conjugués et d'oléfines catalysée par un complexe de cobalt effectuée en présence de catécholborane. Malgré un rendement et une sélectivité faible, ces travaux ont prouvé la possibilité d'utilisation du cobalt pour catalyser cette réaction.

Depuis, l'hydroboration d'alcènes catalysée au cobalt a été étudiée par les groupes de Chirik, Huang et Turculet.<sup>48,49</sup> Dans chaque système l'addition anti-Markovnikov est favorisée. En 2017, Thomas et al. ont montré un système catalytique dans lequel le produit Markovnikov était obtenu avec des bons rendements (Schéma 21).<sup>50</sup>

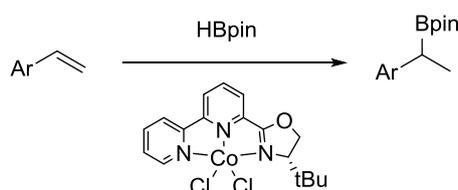


Schéma 21 : Formation du produit Markovnikov de l'hydroboration d'alcènes au cobalt

<sup>45</sup> He X., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1696-1702

<sup>46</sup> Pereira S., Srebnik M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3127-3128

<sup>47</sup> Obligation J. V., Chirik P. J. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 15-34

<sup>48</sup> Scheuermann M. L., Johnson E. J., Chirik P. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2716-2719

<sup>49</sup> Zhang L., Zuo Z., Wan X., Huang Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15501-15504

<sup>50</sup> Tamang S. R., Bedi D., Shafiei-Haghighi S., Smith C. R., Crawford C., Findlater M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6695-6700

### 1.3. Catalyse au cuivre

De nombreuses méthodologies impliquant des complexes de cuivre ont été développées ces dernières années pour l'hydroboration des alcènes offrant des rendements élevés et d'excellentes énantiosélectivités. La première hydroboration catalysée au cuivre a été développée par Yun en 2009 sur des styrènes avec du pinacolborane (HBpin) et a permis d'accéder efficacement à de nombreux composés borés. Cette réaction a été effectuée avec une excellente régiosélectivité (99 :1) et une énantiosélectivité élevée grâce à l'utilisation de ligands chiraux du cuivre à température ambiante (Schéma 22).<sup>51</sup>

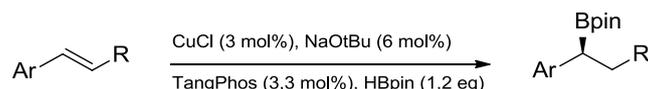


Schéma 22 : Première hydroboration catalysée au cuivre réalisée par Yun

Plus tard, le même groupe a étendu sa méthodologie à l'hydroboration d'alcènes bicycliques ainsi qu'aux alcènes borés, permettant l'accès aux composés 1,1- ou 1,2-diborés avec une excellente énantiosélectivité. Plus récemment, Hartwig et al. ont étudié l'hydroboration énantiosélective catalysée au cuivre d'alcènes internes non conjugués et se sont également intéressés au mécanisme de la réaction, plus particulièrement sur l'effet des ligands et substrats sur le catalyseur ainsi qu'aux étapes du cycle catalytique qui influencent la régio- et stéréosélectivité.<sup>52</sup>

### 1.4. Catalyse au fer

En 2009, Ritter et al. ont reporté la première hydroboration régio- et stéréosélective d'1,3-diènes catalysée par un complexe de fer iminopyridine (Schéma 23).<sup>53</sup> Plus récemment, Huang et Chirik ont décrit l'hydroboration d'alcènes catalysée au fer en présence de pinacolborane.<sup>54</sup> Cependant, les complexes de fer restent eux aussi très peu utilisés pour catalyser l'hydroboration des alcènes.

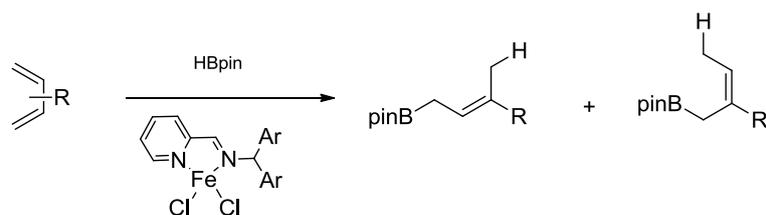


Schéma 23 : Hydroboration catalysée au fer de 1,3-diènes par Ritter et al.

<sup>51</sup> Noh D., Chea H., Ju J., Yun J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6062-6064

<sup>52</sup> Xi Y., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12758–12772

<sup>53</sup> Wu J. Y., Moreau B., Ritter T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12915–12917

<sup>54</sup> Wen H., Liu G., Huang Z. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *386*, 138–153

## 1.5. Catalyse au nickel

Les réactions d'hydroboration catalysées par les complexes de Nickel sont assez rare. L'exemple le plus ancien a été reporté par le groupe d'Oshima pour son travail sur l'hydroboration des alcènes activés par des groupements électroattracteurs (Schéma 24).<sup>55</sup> Plus tard, Fernandez et al. ont effectué une hydroboration asymétrique d'acrylates catalysée au nickel avec un excès énantiomérique de plus de 98%.

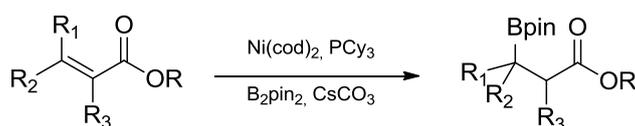


Schéma 24 : Hydroboration catalysée au nickel d'alcènes activés

L'hydroboration d'alcènes simples grâce au bis(pinacol)diborane ( $B_2pin_2$ ) catalysée au Nickel a quant à elle été mise au point très récemment par l'équipe de Shimada (Schéma 25).<sup>56</sup>

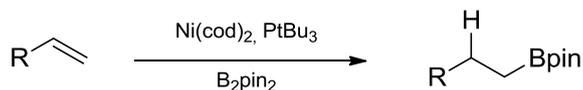


Schéma 25 : Hydroboration d'alcènes simples catalysés au nickel

## 2. Les autres substrats

### 2.1. Les alcynes

Comme dans le cas des alcènes, l'hydroboration des alcynes est très bien documentée et s'accompagne également de la formation du produit de syn addition. La double hydroboration des alcynes est également possible et permet l'obtention d'alcanes diborés (Schéma 26).<sup>57</sup>

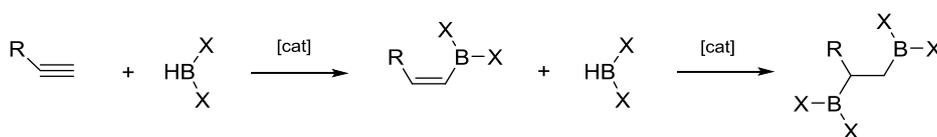


Schéma 26 : Hydroboration simple et double d'alcynes

<sup>55</sup> Hirano K., Yorimitsu H., Oshima K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5031–5033

<sup>56</sup> Kamei T., Nishino S., Shimada T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2896–2899

<sup>57</sup> Trost M., Ball Z. T. *Synthesis* **2005**, 853-887

## 2.2. Les allènes

De récentes études sur les allènes ont montré leur intérêt dans la synthèse de molécules complexes grâce à leur accessibilité et leur réactivité. Contrairement aux alcènes et aux alcynes, le contrôle de la sélectivité de la réaction s'avère plus délicat à contrôler. En effet, l'hydroboration d'un allène peut conduire au borane allylique *Z* (produit cinétique) ou *E* (produit thermodynamique) (Schéma 27).<sup>58</sup>

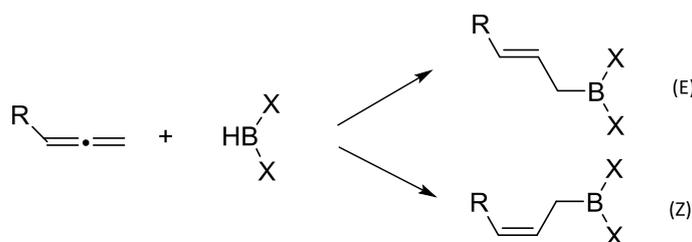


Schéma 27 : Hydroboration d'allènes

## 2.3. Les dérivés carbonylés

L'hydroboration des dérivés carbonylés représente une stratégie intéressante en synthèse organique, non seulement pour la synthèse d'intermédiaires de type borates, mais également pour l'obtention d'alcools, méthode très utilisée dans l'industrie. Cette réaction peut aussi être utilisée comme protection lors de certaines synthèses.<sup>59</sup> De nombreux complexes des métaux de transitions, des éléments du groupe principal ou des lanthanides ont été utilisés pour catalyser cette réaction (Schéma 28).

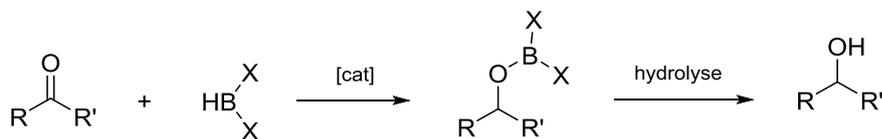


Schéma 28 : Hydroboration de dérivés carbonylés suivie d'une hydrolyse

## 2.4. Les imines et dérivés

La réduction des imines en amines est une réaction particulièrement utile en synthèse organique permettant d'accéder à de nombreux produits pharmaceutiques, agrochimiques, polymères ou colorants. Paradoxalement, peu d'exemples d'hydroboration des imines ont été reportés dans la littérature. L'équipe de Speed a notamment synthétisé la (*S*)-Fendiline par hydroboration stéréosélective d'une imine organocatalysée par un diazaphospholène chiral avec un très bon rendement et un bon excès énantiomérique (Schéma 29).<sup>60</sup>

<sup>58</sup> Nagashima Y., Sasaki K., Suto T., Sato T., Chida N. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 1024–1028

<sup>59</sup> Das U. K., Higman C. S., Gabidullin B., Hein J. E., Baker R. T. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1076–1081

<sup>60</sup> Adams M. R., Tien C.-H., McDonald R., Speed A. W. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16660-16663

## Introduction générale

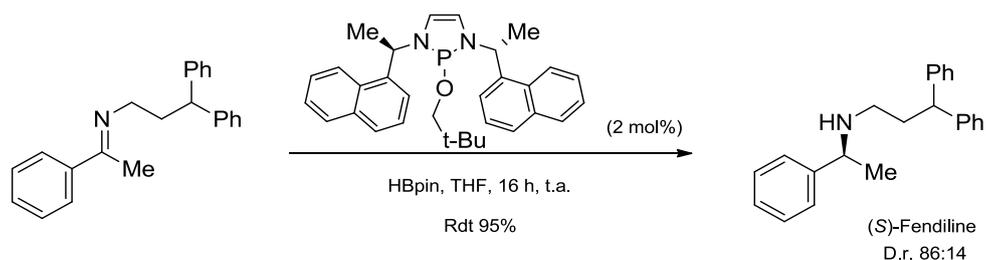


Schéma 29 : Synthèse de la (S)-Fendiline par hydroboration d'une imine

Une méthode efficace et générale pour la synthèse des esters  $\alpha$ -aminoboroniques a été développée par Ellman et collaborateurs (Schéma 30).<sup>61</sup> L'étape clé qui s'appuie sur l'hydroboration stéréosélective d'une sulfinylimine chirale catalysée par un complexe de cuivre(I) procède avec une diastéréosélectivité très élevée (>96 :2). Par rapport à l'hydroboration des imines « non activées » décrite dans le schéma 29, il faut noter que la réaction s'accompagne d'une inversion de la régiosélectivité, l'atome de bore se fixant préférentiellement sur le carbone.

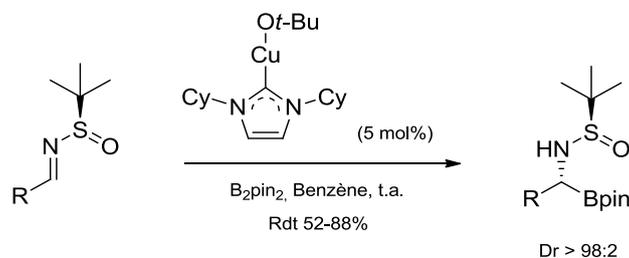


Schéma 30 : Hydroboration d'imines suivie d'une hydrolyse

## 2.5. Les énamines

Les énamines jouent un rôle important en tant qu'intermédiaires réactionnels, la réduction de ces composés fournit une méthodologie de synthèse précieuse permettant la synthèse d'amines trisubstituées. Une série de phényléthylamines, sous-structures importantes dans des molécules d'intérêt telles que la dopamine, l'amphétamine et l'adrénaline, ont été préparées par hydroboration des énamines à l'aide du 9-BBN.<sup>62,63</sup> L'hydroboration est dans ce cas généralement suivie d'un couplage de type Suzuki-Miyaura afin d'accéder à une gamme importante d'amines trisubstituées. Cependant, ce type de substrat reste grandement sous-exploité dans le cadre des réactions d'hydroboration catalytiques (schéma 31).

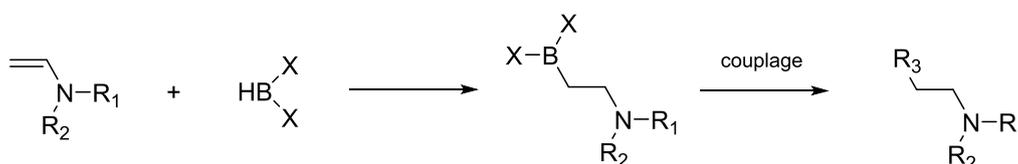


Schéma 31 : Hydroboration des énamines suivie d'une réaction de couplage

<sup>61</sup> Beenen M. A., An C., Ellman J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6910-6911

<sup>62</sup> Molander G. A., Vargas F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 203-206

<sup>63</sup> Geier M. J., Vogels C. M., Decken A., Wescott S. A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3154-3159

Cette introduction bibliographique sur la synthèse et l'application des composés organoborés a permis de mettre en avant l'intérêt pour cette catégorie de molécules. L'hydroboration apparaît être l'une des réactions les plus appliquées et les plus variées permettant d'accéder à une très large gamme de composés.

Cependant, après un examen très poussé de la littérature, il apparaît que la réaction d'hydroboration sur des molécules intégrant une structure de type énamide a été très peu exploitée,<sup>64</sup> or, une telle réaction aurait un grand intérêt en synthèse organique et permettrait, sur la même base que l'hydroboration des énamines, d'accéder à de nombreuses molécules organiques naturelles ou biologiquement actives.

### III. Choix des cibles – Les isoindolinones

Le noyau isoindolinone représente l'élément structural de base de très nombreux produits naturels et/ou biologiquement actifs appartenant à la famille des alcaloïdes possédant une architecture complexe tels que les isoindolobenzazépines **I**, les dihydroisoindoloisoquinolines **II** ou les aristolactames **III** (Figure 6).<sup>65,66</sup>

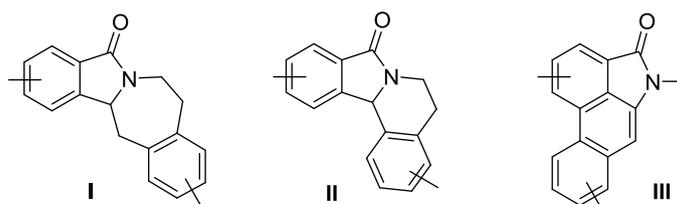


Figure 6 : Structures des alcaloïdes possédant un noyau isoindolinone

Ce motif se retrouve également dans d'autres molécules aux propriétés biologiques variées. Parmi celles-ci, on retrouve notamment des composés possédant une activité herbicide comme pour la porritoxine, la zinnimidine et la cichorine (figure 7). Ces dernières ont été isolées à partir du fungus *Alternaria porri*, champignon responsable de la tache pourpre retrouvée principalement sur les oignons et poireaux.<sup>67</sup>

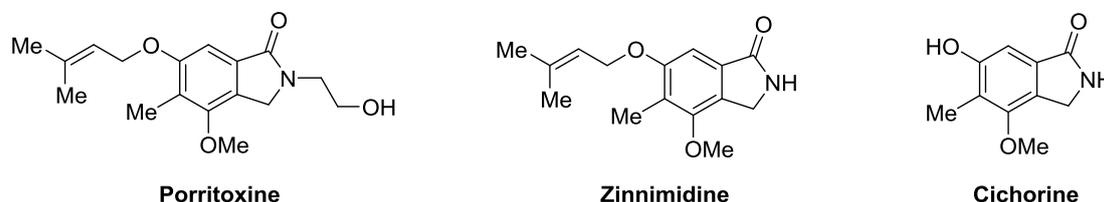


Figure 7 : Structures des herbicides Porritoxine, Zinnimidine et Cichorine

<sup>64</sup> Bai X.-Y., Zhao W., Sun X., Li B.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19870–19878

<sup>65</sup> Couture A., Deniau E., Grandclaudon P., Hoarau C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3128–3132

<sup>66</sup> Kundu, N. G., Khan M. W., Mukhopadhyay R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12361–12376

<sup>67</sup> Horiuchi M., Maoka T., Iwase N., Ohnishi K. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1204–1205

Cette classe d'alcoïde comporte également de nombreux composés substitués en alpha de l'atome d'azote lactamique. On peut, à titre d'exemple, citer la Lennoxamine et la Chilenine, toutes deux extraites sous forme racémique des végétaux de la famille des *Berberis* (figure 8).<sup>68</sup>

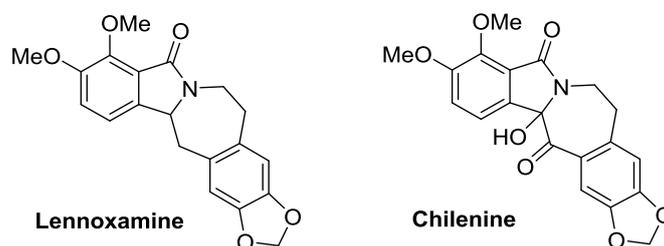


Figure 8 : Structure de la Lennoxamine et de la Chilenine

Les isoindolinones constituent également l'épine dorsale de molécules utilisées dans le domaine de la chimie thérapeutique, c'est le cas notamment de la pazinaclone (DN-2327), employée pour lutter contre l'anxiété.<sup>69</sup> Ce motif est également présent dans d'autres molécules biologiquement actives ayant une structure hautement condensée plus complexe comme la batracycline, un inhibiteur néoplasique (figure 9).<sup>70</sup>

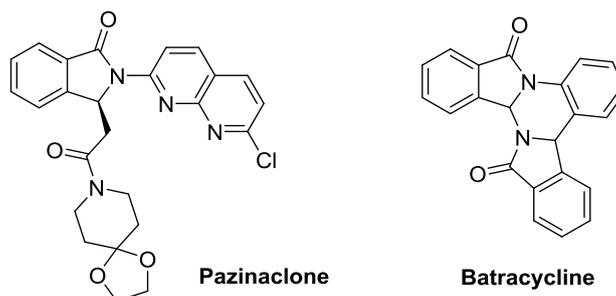


Figure 9 : Structure de la Pazinaclone et la Batracycline

Le motif isoindolinone a également été utilisé pour former des analogues rigidifiés de produits pharmacologiques. La présence du noyau phtalimide dans la structure rajoute une contrainte conformationnelle qui peut être mise à profit pour en augmenter l'activité biologique et permettre le développement nouveaux médicaments. C'est le cas du PD1172938 qui a montré une bonne activité en tant que mime du PD108635, utilisé comme anti-schizophrène. Par ailleurs, les tests biologiques ont montré une meilleure affinité du mime avec le récepteur D4 de la dopamine, cible pour le traitement de la schizophrénie (figure 10).<sup>71</sup>

<sup>68</sup> Moody C. J., Warrelow G. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6089–6092

<sup>69</sup> Goto, G., Fukuda, N., Eur. Pat. Appl., **1994**, 602, 814, *Chem. Abstr.*, (1994), 134102

<sup>70</sup> Plowman J., Paul K. D., Atassi G., Harrison Jr S. D., Dykes D. J., Kabbe H. J., Narayanan V. L., Yoder O. C. *Invest. New Drugs* **1988**, 6, 147–153

<sup>71</sup> 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

## Introduction générale

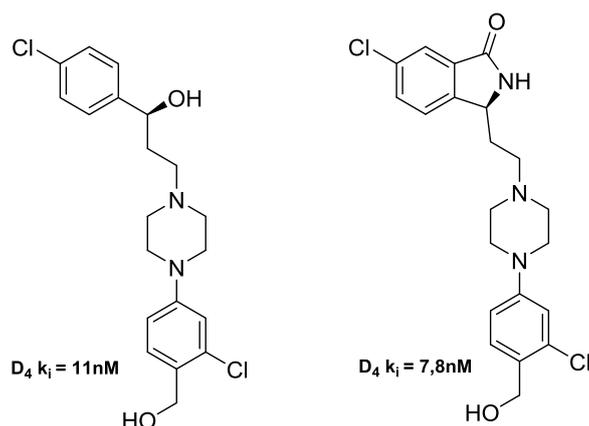


Figure 10 : Structure du PD108635 et de son analogue PD1172938

Pour conclure, les isoindolinones constituent l'unité structurale centrale de nombreux composés naturels, synthétiques ou à visée thérapeutique potentielle. Le développement de nouvelles voies d'accès à ces hétérocycles permettant notamment d'incorporer des substituants en position 3 du cycle lactamique de façon stéréosélective représente un défi synthétique majeur pour la communauté scientifique.

### IV. Notre projet

Le travail qui m'a été confié dans le cadre de cette thèse avait pour objectif la mise au point d'une réaction d'hydroboration d'énamides (I) catalysée par les complexes de cuivre(I), qui devrait permettre la formation de divers composés organoborés (II) (de type boronates, acides boroniques ou trifluoroborates), qui sont, comme nous avons pu le constater lors de cette partie introductive, des intermédiaires réactionnels très prisés en synthèse organique. Ces composés organoborés pourront ensuite subir diverses transformations chimiques (aménagements fonctionnels, réactions de couplage) pour conduire à toute une gamme de lactames énanti enrichies polysubstituées (III) (Schéma 32).

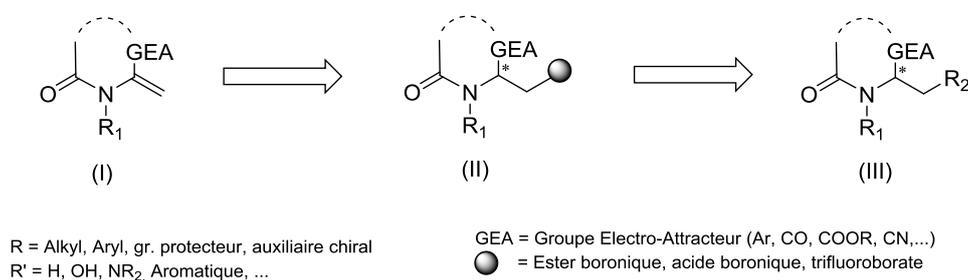


Schéma 32 : Notre projet

## Introduction générale

De façon à accéder aux produits ciblés, nous avons focalisé notre attention sur les 3-méthylène isoindolinones dont la structure est représentée sur la figure 11 ci-dessous. La première partie de ce travail, décrit dans le premier chapitre, sera donc consacrée au développement de voies de synthèses efficaces et complémentaires de 3-méthylène isoindolinone diversement substituées.

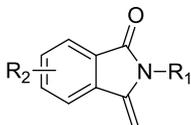


Figure 11 : Structure générale des 3-méthylène isoindolinones

La deuxième partie de ce projet fera l'objet des chapitres 2 et 3 et sera consacrée à l'étude de la réaction d'hydroboration catalysée au cuivre de ces 3-méthylène isoindolinones. Dans un premier temps (Chapitre 2), une optimisation des paramètres pouvant influencer le rendement de la réaction sera effectuée, en faisant varier la nature du catalyseur, du ligand, de la base, du solvant ou encore de la température. Dans un deuxième temps (Chapitre 3), une version stéréosélective de la réaction sera développée via l'utilisation d'un ligand ou d'un auxiliaire chiral (Schéma 34).

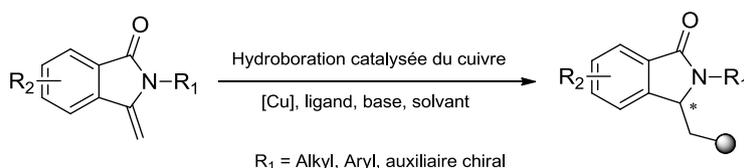


Schéma 34 : Synthèse générale de l'hydroboration catalysée au cuivre des énammides

Finalement, la dernière partie de ce manuscrit (chapitre 4) portera sur l'étude des diverses transformations chimiques possibles à partir des composés organoborés obtenus dans les chapitres 2 et 3. Une première étude sera faite sur les diverses réactions d'aménagement fonctionnel en vue d'introduire dans nos modèles une fonction alcool, amine ou encore un dérivé halogéné. Le point crucial de cette étude sera ensuite de développer une méthodologie de synthèse efficace permettant la formation de liaisons carbone-carbone via des réactions de couplage pallado-catalysées de type Suzuki-Miyaura. Pour atteindre cet objectif, la conversion des esters boroniques préalablement synthétisés en acides boroniques mais également en trifluoroborates combinée à plusieurs méthodes d'activation (voie thermique, micro-ondes ou catalyse photo-redox) fera l'objet d'une étude approfondie (Schéma 35).

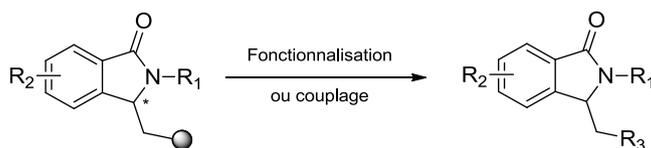


Schéma 35 : Fonctionnalisation des composés organoborés

Références bibliographiques relatives à l'introduction générale

- 1) Molander G. A., Trice S. L. J., Dreher S. D., 'Palladium-catalyzed, direct boronic acid synthesis from aryl chlorides : A simplified route to diverse boronate ester derivatives', *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17701–17703
- 2) Bakthan, S., Murphy C. L., Bailey C. L., Clary J. W., Eagon S., Gould N., 'Reaction of Grignard reagents with diisopropylaminoborane. Synthesis of alkyl, aryl, heteroaryl and allyl boronic acids from organo(diisopropyl)aminoborane by a simple hydrolysis', *Heterocycles* **2012**, *86*, 331-342
- 3) Hall D. G. in *Boronic acids*, ed. by Hall D. G. (Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH &Co. KGaA, **2006**, pp. 1-99
- 4) Matteson D. S., 'Boronic esters in asymmetric synthesis', *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10009–10023
- 5) Brown H. C., Bhat N. G., Srebnik M., 'A simple, general synthesis of 1-alkynyldiisopropoxyboranes', *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2631–2634
- 6) Lappert M. F., 'Organic compounds of boron', *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 959–1064
- 7) Brown H. C., Subba Rao B. C., 'A new technique for the conversion of olefins into organoboranes and related alcohols', *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2582-2588
- 8) Ishiyama T., Murata M., Miyaura N., 'Palladium(0)-catalyzed cross-coupling reaction of alkoxydiboron with haloarenes : A direct procedure for arylboronic esters', *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510
- 9) Takagi J., Takahashi K., Ishiyama T., Miyaura N., 'Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of bis(Pinacolato)diboron with 1-alkenyl halides or triflates : Convenient synthesis of unsymmetrical 1,3-dienes via the borylation-coupling sequence', *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001–8006
- 10) Mo F., Jiang Y., Qiu D., Zhang Y., Wang J., 'Direct conversion of arylamines to pinacol boronates : A metal-free borylation process', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1846–1849
- 11) Del Grosso A., Pritchard R. G., Muryn C. A., Ingleson M., 'Chelate restrained boron cations for intermolecular electrophilic arene borylation', *J. Organometallics* **2010**, *29*, 241–249
- 12) Sun J., Perfetti M. T., Santos W. L., 'A method for the deprotection of alkylpinacolyl boronate esters', *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3571–3575
- 13) Darses S., Genet J.-P. 'Potassium organotrifluoroborates : New perspectives in organic synthesis', *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325.

- 14) Molander G. A., Daniel E. Petrillo D. E., 'Oxidation of hydroxyl-substituted organotrifluoroborates', *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9634–9635
- 15) Vedejs E., Chapman R. W., Fields S. C., Schrimpf M. R. 'Conversion of arylboronic acids into potassium aryltrifluoroborates : Convenient precursors of arylboron difluoride Lewis acids', *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027
- 16) Murphy J. M., Tzschucke C. C., Hartwig J. F., 'One-pot synthesis of arylboronic acids and aryl trifluoroborates by Ir-catalyzed borylation of arenes', *Org. Lett.* **2007**, *9*, 757–760
- 17) Darses S., Genet J.-P., 'Potassium trifluoro(organo)borates : New perspectives in organic chemistry', *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313–4327
- 18) Lennox A. J. J., Lloyd-Jones G. C., 'Preparation of organotrifluoroborate salts : Precipitation-driven equilibrium under non-etching conditions', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9385–9388
- 19) Lee S. J., Gray K. C., Paek J. S., Burke M. D., 'Simple, efficient, and modular syntheses of polyene natural products via iterative cross-coupling', *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466–468
- 20) Gillis E. P., Burke M. D., 'Multistep synthesis of complex boronic acids from simple MIDA boronates', *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14084–14085
- 21) Lennox A. J. J., Lloyd-Jones G. C., 'Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling', *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443
- 22) Wagh R. B., Nagarkar J. M., 'Facile and effective approach for oxidation of boronic acids', *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4572–4575
- 23) Brown H. C., Basavaiah D., Kulkarni S. U., 'A general and stereospecific synthesis of trans-alkenes and regiospecific synthesis of ketones via stepwise hydroboration', *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3808–3810
- 24) Tripathy P. B., Matteson D. S., '1,2-Metallate rearrangement of boron ate-complexes', *Synthesis* **1990**, 200-206
- 25) Rao H., Fu H., Jiang Y., Zhao Y., 'Easy copper-catalyzed synthesis of primary aromatic amines by couplings aromatic boronic acids with aqueous ammonia at room temperature', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1114–1116
- 26) Makida Y., Marelli E., Slawin A. M. Z., Nolan S. P., 'Nickel-catalyzed carboxylation of organoboronates', *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8010-8013
- 27) Alonso F., Beletskaya I. P., Yus M., 'Non-conventional methodologies for transition-metal catalyzed carbon–carbon coupling : A critical overview. Part 2: The Suzuki reaction', *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047–3101

- 28) Doucet H., 'Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions of alkylboronic acid derivatives or alkyltrifluoroborates with aryl, alkenyl or alkyl halides and triflates', *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013–2030
- 29) Lee C.-Y., Cheon C.-H. *ACS Symposium Series*, ed. by Adiel Coca (Washington, DC: American Chemical Society, **2016**), MCCXXXVI, 483–523
- 30) Baker S. J., Tomsho J. W., Benkovic S. J., 'Boron-containing inhibitors of synthetases', *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4279-4285
- 31) Teicher B. A., Ara G., Herbst R., Palombella V. J., Adams J., 'The proteasome inhibitor PS-341 in cancer therapy', *Clin. Cancer Res.* **1999**, *5*, 2638-2645
- 32) Muz B., Ghazarian R. N., Ou M., Luderer M. J., Kusdono H. D., Azab A. K., 'Spotlight on Ixazomib : Potential in the treatment of multiple myeloma', *Drug Des. Devel. Ther.* **2016**, 217- 226
- 33) Jinna S., Finch J. J., 'Spotlight on Tavaborole for the treatment of onychomycosis', *Drug Des. Devel. Ther.* **2015**, 6185- 6190
- 34) Akama T., Baker S. J., Zhang Y.-K., Hernandez V., Zhou H., Sanders V., Freund Y., Kimura R., Mapless K. R., Plattner J. J., 'Discovery and structure–activity study of a novel benzoxaborole anti-inflammatory agent (AN2728) for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis', *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2129–2132
- 35) Li X., Hernandez V., Rock F. L., Choi W., Mak Y. S. L., Mohan M., Mao W., Zhou Y., Easom E. E., Plattner J. J., Zou W., Pérez-Herrán E., Giordano I., Mendoza-Losana A., Alemparte C., Rullas J., Angulo-Barturen I., Crouch S., Ortega F., Barros D., Alley M. R. K., 'Discovery of a potent and specific *M. Tuberculosis* Leucyl-TRNA synthetase inhibitor: ( S )-3-(Aminomethyl)-4-chloro-7-(2-hydroxyethoxy)benzo[ c ][1,2]oxaborol-1(3*H*)-Ol (GSK656)', *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 8011–8026
- 36) Wang L., Xie S., Mia L., Chen Y., Lu W., '10-Boronic acid substituted Camptothecin as prodrug of SN-38', *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 84–89
- 37) Andersen K. A., Smith T. P., Lomax J. E., Raines R. T., 'Boronic acid for the traceless delivery of proteins into cells', *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 319–323
- 38) Zhang X., Alves D. S., Lou J., Hill S. D., Barrera F. N., Best M. D., 'Boronic acid liposomes for cellular delivery and content release driven by carbohydrate binding', *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6169–6172
- 39) Geier S. J., Vogels C. M., Westcott S. A. *ACS Symposium Series*, ed. by Adiel Coca (Washington, DC: American Chemical Society, **2016**), MCCXXXVI, 209–225
- 40) Beletskaya I., Pelter A., 'Hydroborations catalyzed by transition metal complexes', *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957–5026

- 41) Carroll A.-M., O'Sullivan T. P., Guiry P. J., 'The development of enantioselective rhodium-catalyzed hydroboration of olefins', *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 609–631
- 42) Crudden C. M., Edwards D., 'Catalytic asymmetric hydroboration : Recent advances and applications in carbon-carbon bond-forming reactions', *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695-4712
- 43) Evans D. A., Fu G. C. 'Amide-directed, iridium-catalyzed hydroboration of olefins : Documentation of regio- and stereochemical control in cyclic and acyclic systems', *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4042-4043
- 44) Harrison K. N., Marks T. 'Organolanthanide-catalyzed hydroboration of olefins', *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9220-9221
- 45) He X., Hartwig J. F. 'True metal-catalyzed hydroboration with titanium', *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1696-1702
- 46) Pereira S., Srebnik M. 'Hydroboration of alkynes with pinacolborane catalyzed by HZrCp<sub>2</sub>Cl', *Organometallics* **1995**, *14*, 3127-3128
- 47) Obligacion J. V., Chirik P. J., 'Earth-abundant transition metal catalysts for alkene hydrosilylation and hydroboration', *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 15–34
- 48) Scheuermann M. L., Johnson E. J., Chirik P. J., 'Alkene isomerization–hydroboration promoted by phosphine-ligated cobalt catalysts', *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2716–2719
- 49) Zhang L., Zuo Z., Wan X., Huang Z., 'Cobalt-catalyzed enantioselective hydroboration of 1,1-disubstituted aryl alkenes', *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15501–15504
- 50) Tamang S. R., Bedi D., Shafiei-Haghighi S., Smith C. R., Crawford C., Findlater M., 'Cobalt-catalyzed hydroboration of alkenes, aldehydes, and ketones', *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6695-6700
- 51) Noh D., Chea H., Ju J., Yun J., 'Highly regio- and enantioselective copper-catalyzed hydroboration of styrenes', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6062-6064
- 52) Xi Y., Hartwig J. F., 'Mechanistic studies of copper-catalyzed asymmetric hydroboration of alkenes', *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12758–12772
- 53) Wu J. Y., Moreau B., Ritter T., 'Iron-catalyzed 1,4-hydroboration of 1,3-dienes', *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12915–12917
- 54) Wen H., Liu G., Huang Z., 'Recent advances in tridentate iron and cobalt complexes for alkene and alkyne hydrofunctionalizations', *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *386*, 138–153
- 55) Hirano K., Yorimitsu H., Oshima K., 'Nickel-catalyzed  $\beta$ -boration of  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters and amides with bis(pinacolato)diboron', *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5031–5033

- 56) Kamei T., Nishino S., Shimada T., 'Ni-catalyzed hydroboration and hydrosilylation of olefins with diboron and silylborane', *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2896–2899
- 57) Trost M., Ball Z. T., 'Addition of metalloid hydrides to alkynes : Hydrometallation with boron, silicon, and tin', *Synthesis* **2005**, 853-887
- 58) Nagashima Y., Sasaki K., Suto T., Sato T., Chida N., 'Stereodivergent hydroboration of allenes', *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 1024–1028
- 59) Das U. K., Higman C. S., Gabidullin B., Hein J. E., Baker R. T. 'Efficient and selective iron-complex-catalyzed hydroboration of aldehydes', *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1076–1081
- 60) Adams M. R., Tien C.-H., McDonald R., Speed A. W. H. 'Asymmetric imine hydroboration catalyzed by chiral diazaphospholenes', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16660-16663
- 61) Beenen M. A., An C., Ellman J. A. 'Asymmetric copper-catalyzed synthesis of  $\alpha$ -amino boronate esters from *N*-*tert*-butanesulfinyl aldimines', *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6910-6911
- 62) Molander G. A., Vargas F., ' $\beta$ -Aminoethyltrifluoroborates : Efficient aminoethylations *via* Suzuki–Miyaura cross-coupling', *Org. Lett.* **2007**, *9*, 203–206
- 63) Geier M. J., Vogels C. M., Decken A., Wescott S. A., 'The transition metal catalyzed hydroboration of enamines', *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3154–3159
- 64) Bai X.-Y., Zhao W., Sun X., Li B.-J., 'Rhodium-catalyzed regiodivergent and enantioselective hydroboration of enamides', *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19870–19878
- 65) Couture A., Deniau E., Grandclaoudon P., Hoarau C., 'Total syntheses of Taliscanine, Velutinam, and Enterocarpam II', *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3128–3132
- 66) Kundu, N. G., Khan M. W., Mukhopadhyay R., 'Heteroannulation through combined palladium catalyzed and Friedel-Crafts reactions strategy : Synthesis of 3-alkylidene isoindolin-1-ones', *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12361–12376
- 67) Horiuchi M., Maoka T., Iwase N., Ohnishi K., 'Reinvestigation of structure of Porritoxin, a phytotoxin of *Alternaria Porri*', *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1204–1205
- 68) Moody C. J., Warrellow G. J., 'Synthesis of the isoindolobenzazepine alkaloid Lennoxamine', *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6089–6092
- 69) Goto, G., Fukuda, N., 'Crystal forms of optically active isoindolines and their use for treatment of anxiety', *Eur. Pat. Appl.*, **1994**, 602, 814, *Chem. Abstr.*, (1994), 134102

*Introduction générale*

- 70) Plowman J., Paul K. D., Atassi G., Harrison Jr S. D., Dykes D. J., Kabbe H. J., Narayanan V. L., Yoder O. C., 'Preclinical antitumor activity of Batracylin (NSC 320846)', *Invest. New Drugs* **1988**, *6*, 147–153
- 71) 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., 'Isoindolinone enantiomers having affinity for the dopamine D4 receptor', *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1499–1502



## **CHAPITRE I**

### Synthèses des 3-méthylène isoindolinones

Les isoindolinones sont des hétérocycles importants qui possèdent de nombreuses activités biologiques. Plus particulièrement, les 3-méthylène isoindolinones ont suscité l'intérêt croissant de nombreux groupes de recherche ces dix dernières années et ont fait l'objet d'une attention toute particulière. La raison de l'engouement pour cette famille de composés hétérobicycliques bâtis autour d'un cycle lactamique à cinq chaînons, fusionné avec un noyau benzénique tient au fait qu'ils constituent la clef de voûte de nombreux alcaloïdes.

## I. Introduction générale

La structure des 3-méthylène isoindolinones (Figure 1) est présente dans de nombreuses molécules naturelles de structures polycycliques complexes telles que les aristolactames (Figure 2), une famille très importante d'alcaloïdes structurellement et biogénétiquement liée aux aporphines. La source la plus importante de cette famille se trouve dans les feuilles et les racines des espèces d'*Aristolochia* qui ont été utilisées depuis l'antiquité en obstétrique et pour le traitement des piqûres de serpents. Ces plantes sont encore utilisées en médecine traditionnelle dans certaines régions de Turquie, d'Inde et d'Argentine.

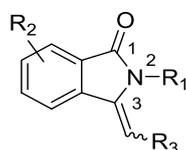


Figure 1 : Structure des 3-méthylène isoindolinones

Ces énamides bicycliques ont également prouvé leur intérêt pharmacologique grâce à leurs nombreuses propriétés biologiques. Parmi elles, on trouve la Taliscanine (Figure 2), extraite de plantes de la famille des *Aristolochiaceae* qui possède des applications potentielles pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, de l'impuissance ainsi que des accidents vasculaires cérébraux,<sup>72</sup> ou encore l'Enterocarpam III (Figure 2) qui a prouvé son potentiel à inhiber la prolifération de cellules cancéreuse dans le foie et à induire leur mort apoptotique.<sup>73</sup>

<sup>72</sup> Priestap H. A. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 849–852

<sup>73</sup> Banjerdpongchai R., Wuotiwai B., Pompimon W. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2015**, *16*, 1833–1837

## CHAPITRE I : Synthèse des 3-méthylène isoindolinones

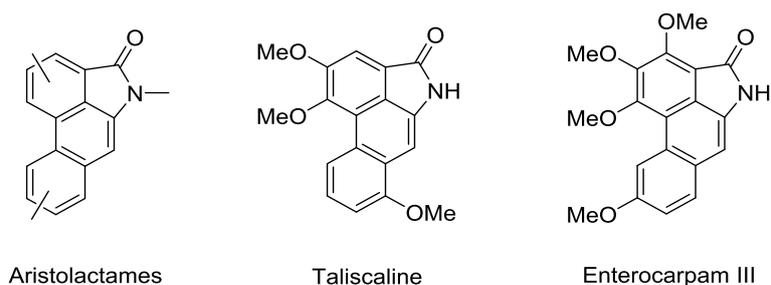


Figure 2 : Exemples d'Aristolactames biologiquement actives

Parmi les 3-méthylène isoindolinones les plus communes, on trouve également la Fumaridine, la Fumaramidine, la Fumaramine ou encore la Narceine imide (Figure 3), isolées des plantes de la famille des *Fumariacées* et *Papavéracées*.<sup>74</sup> La Narceine imide a montré une puissante action inhibitrice sur l'aldéhyde réductase (ALR)<sup>75</sup> et sur l'alcool déshydrogénase du foie (LADH)<sup>76</sup> ainsi qu'un puissant pouvoir cytotoxique pour inhiber la cellule de leucémie murine.<sup>77</sup> Cette molécule a également servi d'intermédiaire clé pour l'élaboration d'une variété de substances biologiquement actives.

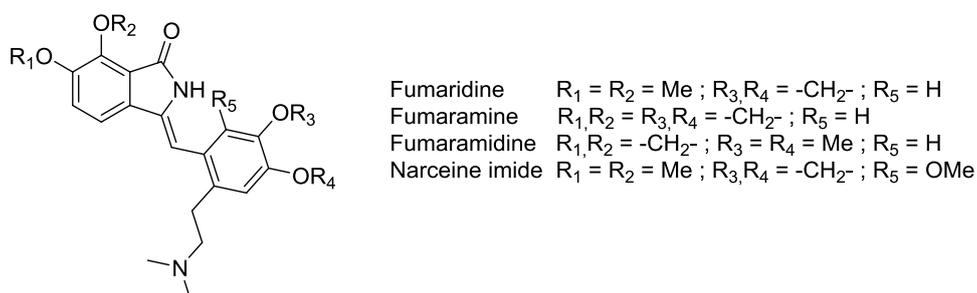


Figure 3 : Exemples de 3-méthylène isoindolinones d'origine naturelle

<sup>74</sup> Rys V., Couture A., Deniau E., Grandclaude P. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6615–6619

<sup>75</sup> Paulová H., Kovář J., Plocek J., Slavík J. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1987**, 52, 2338–2346

<sup>76</sup> Pavelka S., Kovář J. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1975**, 40, 753–768

<sup>77</sup> Fuska J., Fuskova A., Proska B. *Neoplasma* **1985**, 32, 407-414

On peut citer également la Magallanesine (Figure 4) isolée de la plante *Berberis Darwinii*, un arbuste originaire d'Amérique du sud<sup>78</sup> qui possède un squelette original très peu rependu dans le milieu naturel.

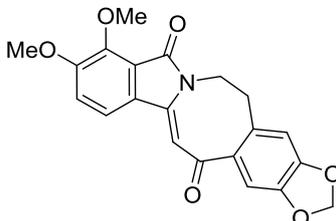


Figure 4 : Structure de la Magallanesine

Ces entités chimiques se retrouvent également au cœur de composés utilisés dans le domaine de la chimie thérapeutique comme par exemple l'AKS 186 (Figure 5) qui est un inhibiteur potentiel de la vasoconstriction induite par l'analogue A2 du thromboxane.<sup>79</sup>

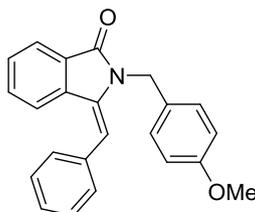


Figure 5 : Exemple de 3-méthylène isoindolinones biologiquement active

## II. Synthèse des 3-méthylènes isoindolinones

Les 3-méthylène isoindolinones sont des structures centrales importantes retrouvées dans de nombreux produits naturels et pharmaceutiques comme vu précédemment. Par conséquent, une attention considérable a été dédiée au développement de nouvelles stratégies pour la construction de ce motif. Un examen bibliographique se révèle nécessaire afin de dresser un tableau des différentes voies d'accès développées pour obtenir ces composés. Le schéma suivant résume les principales voies de synthèse vers les 3-méthylène isoindolinones qui seront décrites par la suite (Schéma 1).

<sup>78</sup> Yoneda R., Sakamoto Y., Oketo Y., Harusawa S., Kurihara T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 14563–14576

<sup>79</sup> Kato Y., Takemoto M., Achiwa K. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 529–535

Ces espèces insaturées hautement réactives pourront être accessibles à partir de précurseurs présentant divers degrés de fonctionnalisations tels que les imides, les lactames, les amides, les cétimines, les cétoximes ou les céto-acides et dérivés (Schéma 1).

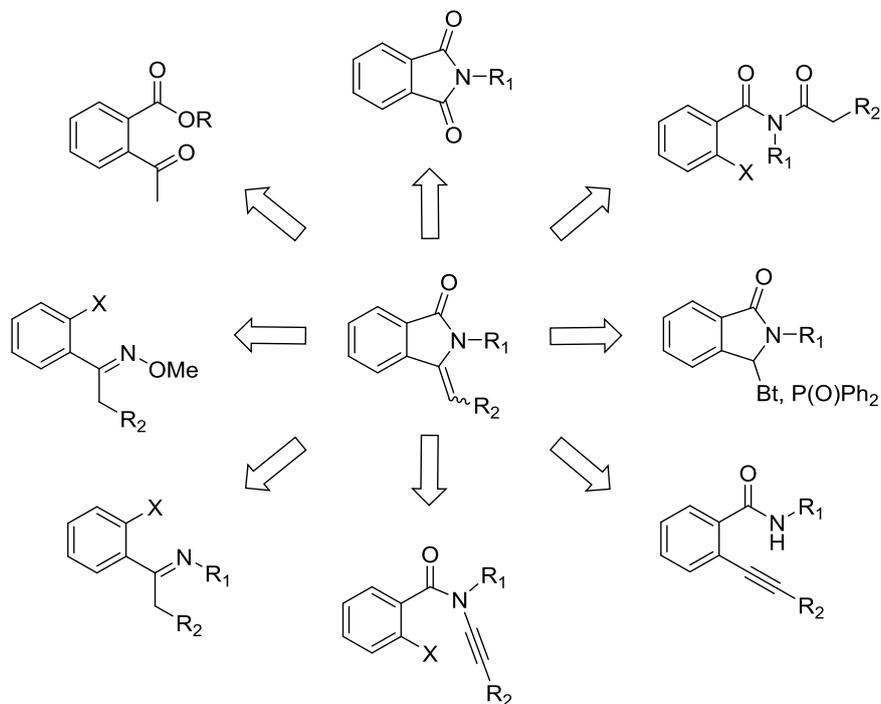


Schéma 1 : Principales voies de synthèse des 3-méthylène isoindolinones

### 1. Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par méthylation des imides et dérivés

La technique la plus couramment utilisée pour synthétiser les 3-méthylène isoindolinones s'appuie sur une réaction de méthylation effectuée à partir d'un phthalimide poly-substitué (Schéma 2). Ces derniers peuvent être générés selon deux procédés: le premier met en œuvre la condensation d'une amine primaire sur un anhydride phtalique alors que le deuxième procédé préconise l'alkylation préalable du phthalimide.

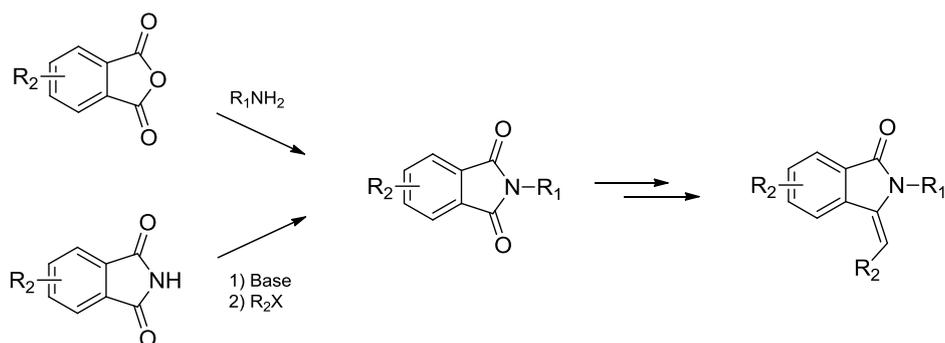


Schéma 2 : Méthylénation des phthalimides N-substitués

Par la suite, l'addition d'un réactif de Grignard sur ces phthalimides N-substitués fournit une 3-hydroxy isoindolinone qui est suivie d'une réaction de déshydratation afin de générer la double liaison exocyclique de l'alkyl ou arylméthylène isoindolinone (Schéma 3).<sup>80,81,82</sup> Actuellement, les magnésiens sont concurrencés par d'autres réactifs tels que les zinciques ou les samariens.

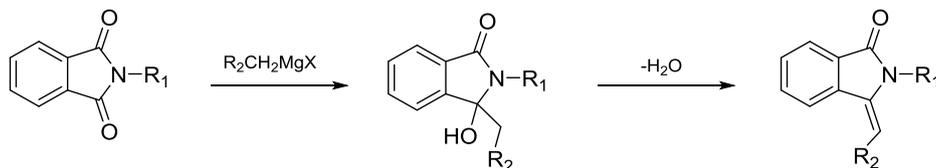


Schéma 3 : Déshydratation des 3-hydroxy isoindolinones

Les 3-hydroxy isoindolinones sont également accessibles à partir des phthalimides via une réaction d'addition radicalaire photoinitiée entre un anion du phthalimide et un donneur d'hydrogène (RH) (Schéma 4).<sup>83,84</sup>

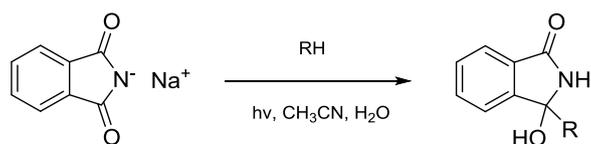


Schéma 4 : Synthèse des 3-méthylène isoindolinones à partir de phthalimides par addition radicalaire

Une alternative à l'addition de réactifs de Grignard consiste à réaliser une addition photo-décarboxylante d'alkyl ou arylcarboxylates sur des phthalimides N-substitués via un transfert d'électron photoinduit (Schéma 5).<sup>85</sup>

<sup>80</sup> Araki S., Shimizu T., Johar P. S., Jin S. J., Butsugan Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2538–2542

<sup>81</sup> Jeong I.-Y., Lee W. S., Goto S., Sano S., Shiro M., Nagao Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14437–14454

<sup>82</sup> Griesbeck A. G., Warzecha K.-D., Neudörfel J. M., Görner H. *Synlett* **2004**, 2347–2350

<sup>83</sup> Sánchez-Sánchez C., Pérez-Inestrosa E., Garcia-Segura R., Suau R. *Tetrahedron* **2002**, 7267–7274

<sup>84</sup> Freccero M., Fasani E., Albinia. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1740–1745

<sup>85</sup> Griesbeck A. G., Kramer W., Oelgemöller M. *Synlett* **1999**, 1169–1178

## CHAPITRE I : Synthèse des 3-méthylène isoindolinones

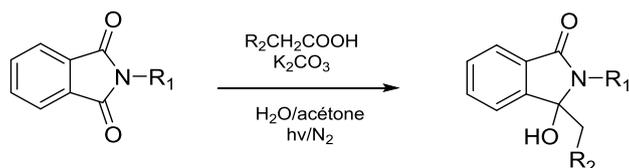


Schéma 5 : Addition photodécarboxylante sur un phthalimide

Dans un autre registre, une voie de synthèse originale vers les 3-hydroxy isoindolinones s'appuie sur une cyclisation anionique de type Parham (Schéma 6).<sup>86</sup> Lors de cette réaction, une espèce lithiée aromatique va être générée à partir d'un *N*-acyl-2-bromobenzamide via une réaction d'échange halogène-lithium. Le carbanion ainsi formé va ensuite être engagé dans une cyclisation anionique intramoléculaire pour conduire à une 3-hydroxy isoindolinone qui pourra être finalement déshydratée en milieu acide pour conduire aux énamides ciblés.

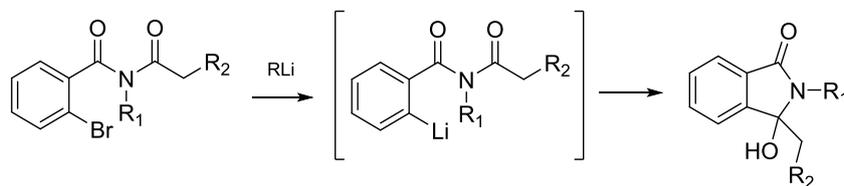


Schéma 6 : Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par cyclisation anionique

La très grande réactivité du carbonyle des phthalimides a également permis de les engager dans des réactions d'oléfination de type Wittig par réaction avec un ylure de phosphore (Schéma 7).<sup>87</sup> Cette réactivité propre aux imides permet de créer directement la double liaison carbone-carbone exocyclique avec une très bonne stéréosélectivité.

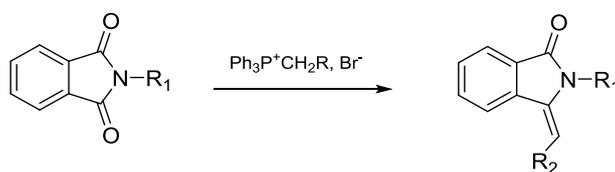


Schéma 7 : Réaction de Wittig sur les phthalimides

<sup>86</sup> Hendi M. S., Natalie K. J., Hendi S. B., Campbell J. A., Greenwood T. D., Wolfe J. F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 275–278

<sup>87</sup> Flitsch W., Peters H. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 1161–1162

Une alternative à l'utilisation des réactifs de Wittig a été développée par l'équipe de Petasis et s'appuie sur une réaction de méthylation effectuée à l'aide de diméthyltitanocène (Schéma 8).<sup>88</sup>

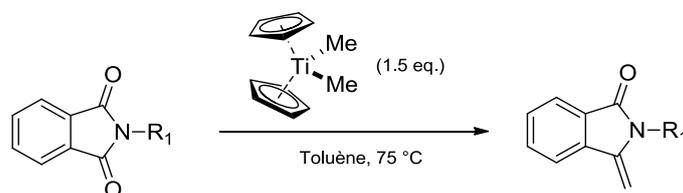


Schéma 8 : Méthylation des phthalimides par réaction avec le diméthyltitanocène

Cependant, la principale limitation de ces différentes méthodes, malgré d'excellents rendements, repose sur le manque de régiosélectivité de l'addition sur un des carbonyles du phthalimide. En effet, dans le cas des modèles non symétriques, cette voie de synthèse conduira invariablement à des mélanges de composés difficilement séparables, mis à part les cas où un fort encombrement stérique généré par un substituant de la partie aromatique du phthalimide empêchera l'attaque du réactif. Cette possibilité relève de cas exceptionnels difficilement prévisibles.

Le carbone de la fonction imine étant plus réactif que celui du carbonyle, les 3-imino isoindolinones peuvent remplacer avantageusement les phthalimides correspondants. Ces 3-iminoisoindolinones peuvent être synthétisées via une réaction de cyclisation impliquant le traitement d'un ester *ortho*-cyanobenzoïque par de l'ammoniac ou une amine primaire et peuvent conduire aux ènelactames par traitement basique en présence d'un aldéhyde approprié (Schéma 9).<sup>89</sup>

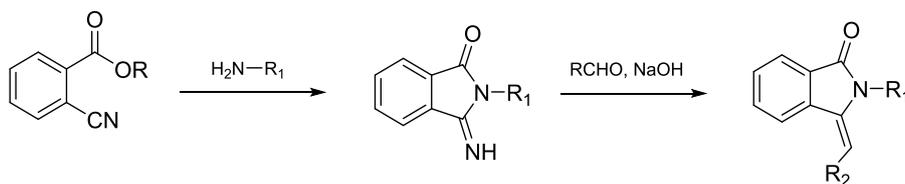


Schéma 9 : Synthèse des 3-méthylène isoindolinones à partir d'une 3-iminoisoindolinone

<sup>88</sup> Petasis N. A., Lu S.-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2393–2396

<sup>89</sup> Guillaumel J., Boccara N., Demerseman P., Royer R., Bideau J. P., Cotrait M., Platzer N. *J. Het. Chem.* **1990**, 27, 605–614

## 2. Synthèse des 3-méthylène isoindolinones à partir des lactames par oléfination

Une stratégie complémentaire des précédentes consistant dans un premier temps à remplacer le groupement hydroxyle par un groupement benzotriazolyl a été développée au laboratoire (Schéma 10). L'introduction de ce groupement benzotriazolyl a ensuite permis d'effectuer une réaction d'alkylation en position 3 du cycle lactamique enchaînée avec une réaction d'élimination acido-catalysée pour former la double liaison carbone-carbone de l'énamide.<sup>90</sup>

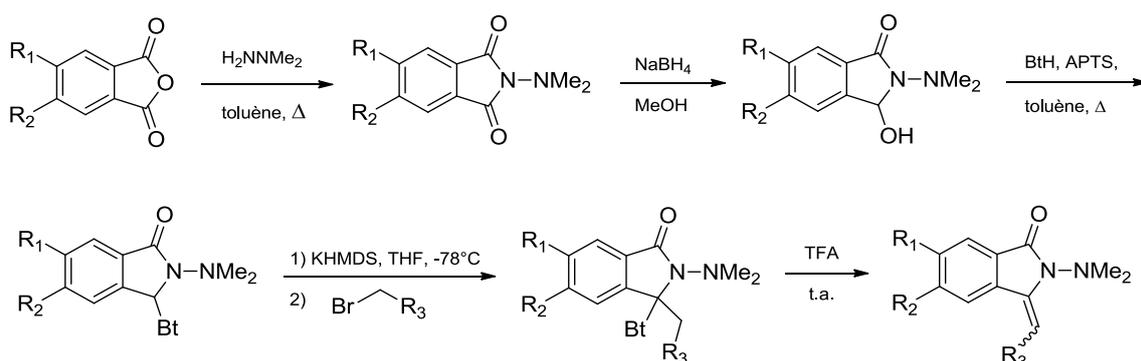


Schéma 10 : Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par élimination de benzotriazole

Une autre stratégie développée il y a quelques années au laboratoire pour accéder aux 3-méthylène isoindolinones poly-substituées s'appuie sur une réaction d'Horner-Wittig entre une lactame phosphorylée en position 3 et un aldéhyde (Schéma 11).<sup>91,92,93,94,95</sup>

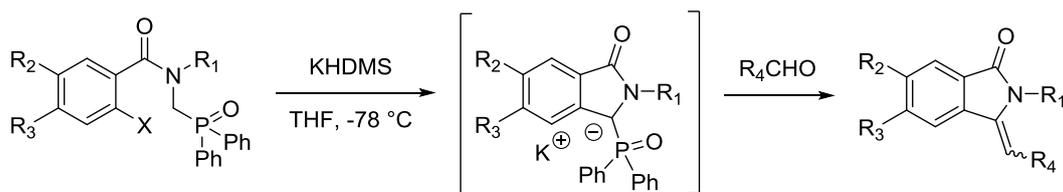


Schéma 11 : Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par réaction d'Horner-Wittig

Il faut noter que dans cette séquence réactionnelle, l'ylure de phosphore nécessaire à la réaction d'oléfination peut être obtenu via une cyclisation anionique originale effectuée entre un  $\alpha$ -

<sup>90</sup> Deniau E., Enders D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8055–8058

<sup>91</sup> Couture A., Deniau E., Grandclaudon P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10313-10330

<sup>92</sup> Couture A., Deniau E., Grandclaudon P., Lebrun S. *Synlett* **1997**, 1475-1477

<sup>93</sup> Couture A., Deniau E., Grandclaudon P., Hoarau C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3128-3132

<sup>94</sup> Couture A., Deniau E., Grandclaudon P., Hoarau C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1491-1499

<sup>95</sup> Moreau A., Couture A., Deniau E., Grandclaudon P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4527-4530

aminocarbanion et une entité électrophile de type aryne (X=Cl) ou par substitution nucléophile aromatique intramoléculaire (X=OMe). Cette stratégie a notamment permis l'introduction de substituants sur le noyau aromatique mais reste cantonnée à la synthèse d'énamides substitués sur la double liaison carbone-carbone, la réaction d'Horner-Wittig ayant donné de très mauvais rendements avec le formaldéhyde.

### 3. Synthèse des 3-méthylène isoindolinones à partir des amides par hydroamination intramoléculaire d'alcynes

L'hydroamination intramoléculaire des alcynes qui, lorsqu'elle est effectuée à partir d'un *ortho*-alkynylbenzamide polysubstitué, a permis la synthèse de 3-méthylène isoindolinones polysubstituées (Schéma 12). Cette cyclisation anionique de type 5-exo-dig conduite en milieu basique ou en présence de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) pourra être effectuée indifféremment à partir d'un alcyne « vrai » ou d'un alcyne protégé par un groupement triméthylsilyl (TMS).<sup>96,97,98,99,100</sup>

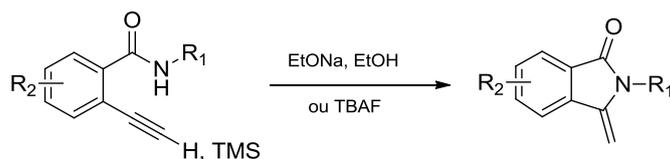


Schéma 12: Hydroamination intramoléculaire d'alcynes à partir d'un *ortho*-alkynylbenzamide

Alper et al ont montré qu'il était possible de générer les *ortho*-alkynylbenzamides nécessaires à la réaction d'hydroamination intramoléculaire à partir des dérivés halogénés aromatiques correspondants via une réaction d' amino-carbonylation pallado-catalysée effectuée en milieu basique sous une atmosphère de monoxyde de carbone (Schéma 13).<sup>101</sup>

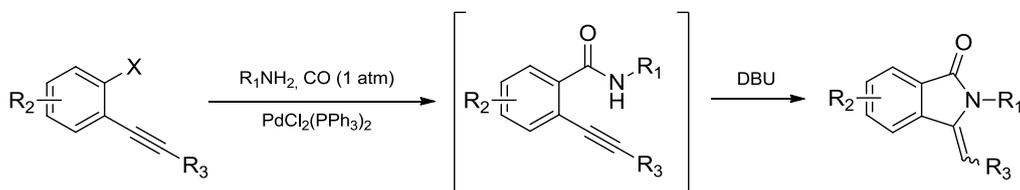


Schéma 13 : Hydroamination intramoléculaire d'alcynes à partir d'un *ortho*-alkynylbenzamide généré *in-situ*

<sup>96</sup> Kundu N. G., Wahab Khan M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4777-4792

<sup>97</sup> Kanazawa C., Terada M. *Chem. Asian. J.* **2009**, 4, 1668-1672

<sup>98</sup> Bianchi G., Chiarini M., Marinelli F., Rossi L., *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 136-142

<sup>99</sup> Bubar A., Estey P., Lawson M., Eisler S. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1572-1578

<sup>100</sup> Mancuso R., Pomelli C. S., Raut D. S., Marino N., Giofre S. V., Romeo R., Sartini S., Chiappe C., Gabriele B. *Chemistry Select* **2017**, 2, 894-899

<sup>101</sup> Cao H., McNamee L., Alper H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5281-5284

#### 4. Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par carbonylation des cétimines

Plus récemment diverses méthodologies de synthèse basées sur l'utilisation de catalyseur métalliques homogènes ont été développées avec succès pour accéder aux 3-méthylène isoindolinones polysubstituées. On peut citer à titre d'exemple les travaux de Hua sur la cyclocarbonylation des *ortho*-chlorocétimines effectuée à l'aide d'un catalyseur au palladium en présence de monoxyde de carbone (Schéma 14).<sup>102</sup>

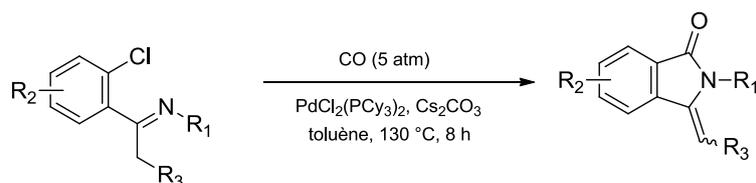


Schéma 14: Cyclocarbonylation des *ortho*-chlorocétimines

Wu et al ont mis au point la cyclocarbonylation des cétimines pallado-catalysée par activation de liaison CH en utilisant le molybdène(0) hexacarbonyle comme source de monoxyde de carbone (Schéma 15).<sup>103</sup>

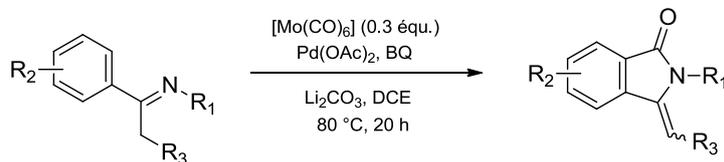


Schéma 15 : Cyclocarbonylation des cétimines

<sup>102</sup> Ju. J., Qi C., Zheng L., Hua R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5159-5161

<sup>103</sup> Wang Z., Zhu F., Li Y., Wu X.-F. *ChemCatChem* **2017**, 9, 94-98

Cho *et al* ont développé une réaction de cyclocarbonylation pallado-catalysée d'une cétimine générée in situ à partir d'une *ortho*-bromoacétophénone et d'une amine primaire sous pression de monoxyde de carbone (Schéma 16).<sup>104</sup>

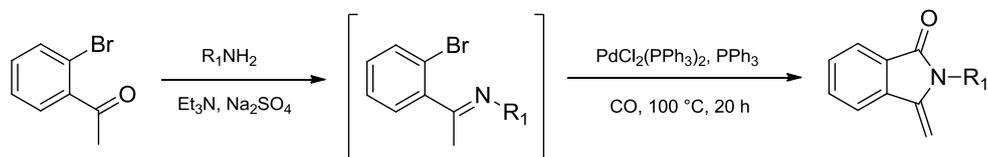


Schéma 16 : Cyclocarbonylation des cétimines générées in situ

### 5. Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par amidation des cétoïmes

Il est également possible de créer de façon concomitante le cycle lactamique et la double liaison carbone-carbone exocyclique des 3-méthylène isoindolinones via des réactions de cycloaminocarbonylation des cétoïmes. La réaction pallado-catalysée développée par Wang *et al* représentée sur le schéma 17 ci-dessous s'appuie sur une *ortho*-amidation décarboxylante d'une *O*-méthyl cétoïme effectuée à l'aide d'un acide oxamique.<sup>105</sup>

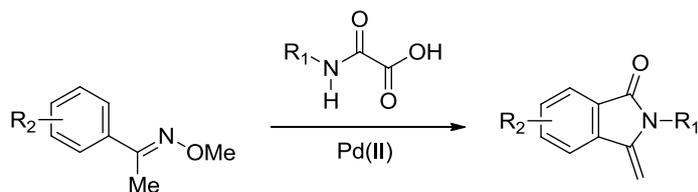


Schéma 17: Amidation des cétoïmes pallado-catalysée

Li *et al* ont démontré qu'il était possible d'effectuer cette réaction de cycloamidation par activation de liaison CH en présence d'un isocyanate et d'un catalyseur au rhodium(III) (Schéma 18).<sup>106</sup>

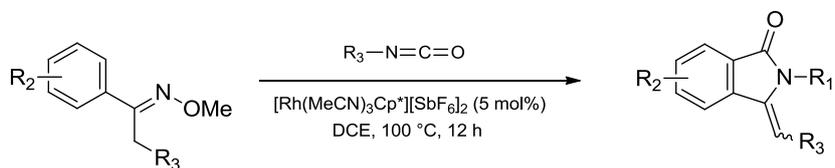


Schéma 18: Amidation des cétoïmes catalysée au rhodium

<sup>104</sup> Cho C. S., Shim H. S., Choi H.-J., Kim T.-J., Shim S. C. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1821–1827

<sup>105</sup> Jing K., Cui P.-C., Wang G.-W. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 12551-12554

<sup>106</sup> Zhou B., Hou W., Yang Y., Li Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4701-4706

## 6. Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par réaction de Heck réductrice intramoléculaire d'ynamides

Une voie de synthèse originale vers les 3-méthylène isoindolinones représentée sur le schéma 19 a été développée par J. Cossy *et al.* Elle s'appuie sur une réaction de Heck intramoléculaire effectuée en conditions réductrices à partir d'un ynamide.<sup>107,108</sup>

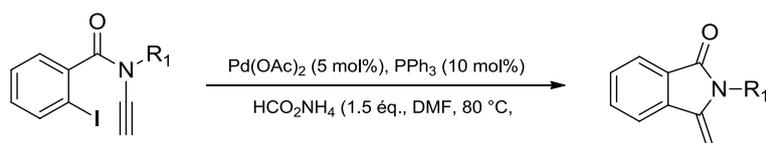


Schéma 19 : Réaction de Heck réductrice d'ynamides

## 7. Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par annélation des acides 2-acétylbenzoïques et dérivés

Lors de cette réaction un acide ou un ester *ortho*-acétylbenzoïque va réagir avec une amine primaire pour conduire à la cétimine correspondante qui va ensuite se cycliser pour conduire aux 3-méthylène isoindolinones ciblées (Schéma 20).<sup>109,110,111,112</sup> Il faut noter que cette réaction peut être activée thermiquement ou être effectuée sous irradiation micro-ondes. Cette voie de synthèse permettra d'accéder rapidement et efficacement aux produits ciblés mais sera difficilement compatible avec la synthèse de composés substitués sur le noyau benzénique.

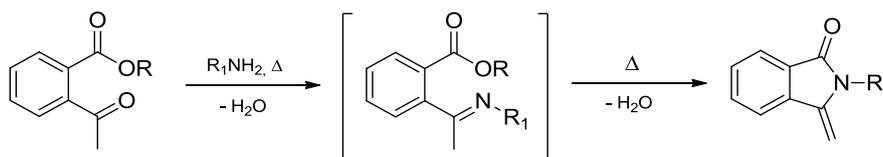


Schéma 20 : Condensation d'un acide ou d'un ester *ortho*-acétylbenzoïque avec une amine primaire

<sup>107</sup> Couty S., Liegault B., Meyer C., Cossy J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2511-2514

<sup>108</sup> Couty S., Liegault B., Meyer C., Cossy J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3882-3895

<sup>109</sup> Kim G., Kim J. H., Kim W.-J., Kim Y. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8207-8209

<sup>110</sup> Dai X.-J., Liu M., Zhang J.-Y., Xu X.-Y., Yuan W.-C., Zhang X.-M. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 4458-4461

<sup>111</sup> El-Harairy A., Bingbing Lai Y., Vaccaro L., Li M., Gu Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3342-3350

<sup>112</sup> Sharma S., Nayal O. S., Sharma A., Rana R., Maurya S. K. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 1985-1988

Cet examen de la littérature nous a permis de faire un bilan non-exhaustif des nombreuses méthodes d'accès aux 3-méthylène isoindolinones. Pour notre projet, trois synthèses complémentaires ont été choisies permettant ainsi de contourner les limites de chacune d'entre elles et d'accéder à une gamme la plus diversifiée possible de 3-méthylène isoindolinones à la fois sur le noyau aromatique et sur l'atome d'azote du cycle lactamique.

### III. Première approche synthétique : à partir de l'anhydride phtalique

La première approche que nous avons développée au laboratoire a été réalisée à partir de l'anhydride phtalique. Cette méthodologie de synthèse a permis d'obtenir nos composés ciblés **4a-l**, **5** en trois étapes (Schéma 21).

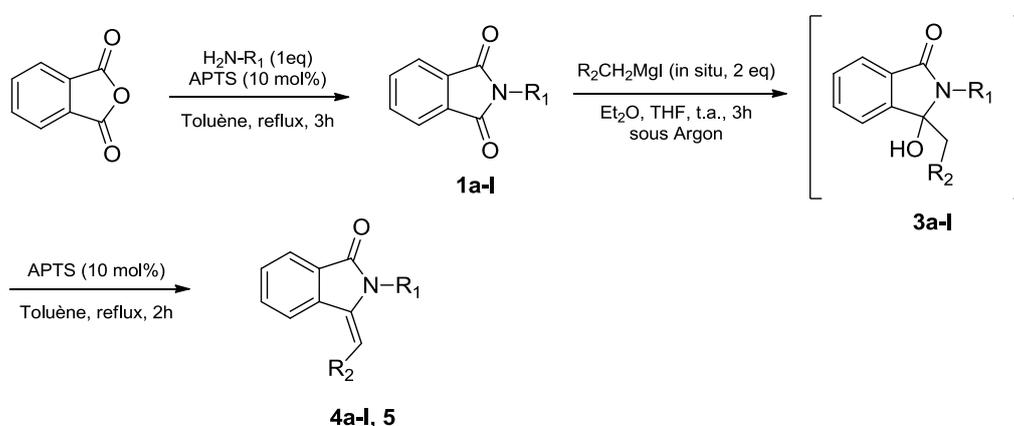


Schéma 21 : Synthèse de nos modèles à partir de l'anhydride phtalique

#### 1. Etape 1 : Formation du phtalimide 1a-l

La première étape de cette synthèse consiste en la condensation de l'anhydride phtalique et d'une amine primaire pour former le phtalimide correspondant. Cette réaction est effectuée dans le toluène à reflux avec un montage Dean-Stark permettant d'éliminer l'eau formée et ainsi déplacer l'équilibre de la réaction vers la formation du phtalimide (Schéma 22).<sup>113</sup>

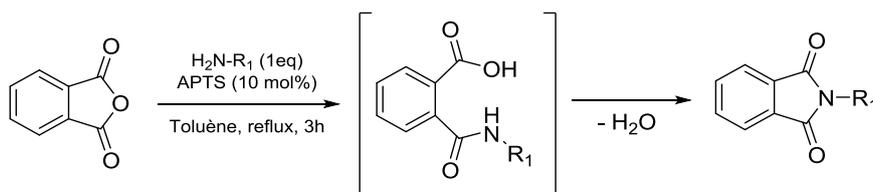


Schéma 22 : Synthèse des phtalimides intermédiaires

<sup>113</sup> Vasilevskaya T. N., Yakovleva O. D., Kobrin V. S. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2463–2465

Lors de cette synthèse, différentes amines et hydrazines primaires ont été utilisées permettant d'accéder à une gamme très diversifiée de 3-méthylène isoindolinones. Celles-ci sont répertoriées et numérotées dans la figure 6 ci-dessous.

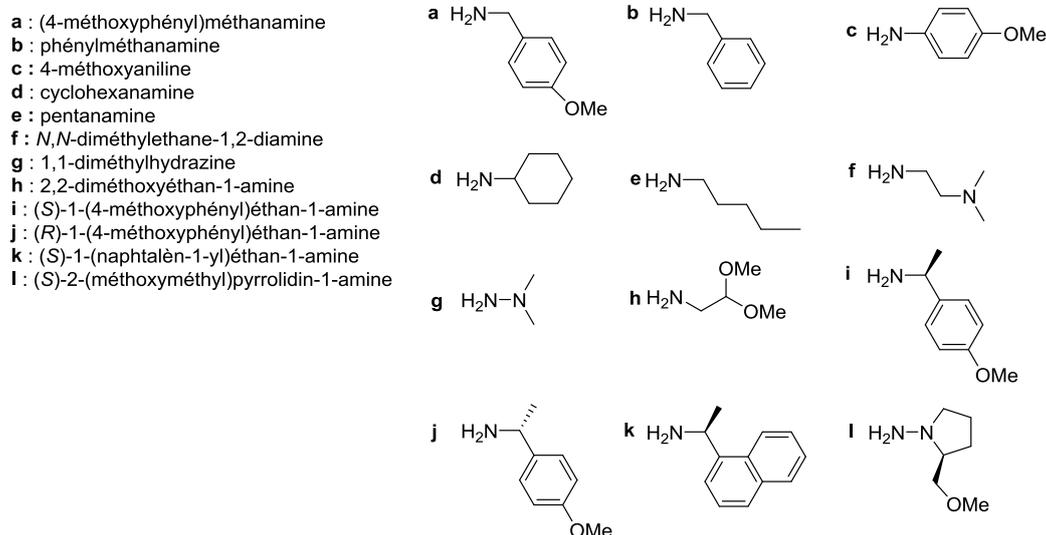
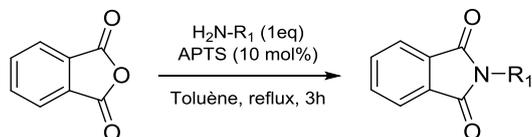


Figure 6 : Amines et hydrazines utilisées pour la synthèse des phthalimides

La stratégie de synthèse envisagée ici permet l'incorporation d'amines aromatiques (composé **1c**), d'amines primaires aliphatiques linéaires et cycliques (composés **1e** et **1d**) et benzyliques (composés **1a** et **1b**), d'amines fonctionnalisées par divers groupements de type diméthylamino et diméthylacétal (composés **1f** et **1h**) mais également d'hydrazines (composé **1g** et **1i**). Cette technique nous a également permis d'introduire dans nos modèles des d'amines chirales (appelées par la suite auxiliaires chiraux) de type  $\alpha$ -méthylbenzylamine et (*S*)-AminoMéthylProlinol (SAMP) (composés **1i-l**).

Cette première étape de la synthèse nous a permis au final d'accéder à 12 phtalimides après purification sur colonne de silice avec de bons rendements allant de 68 à 99% (Tableau 1).

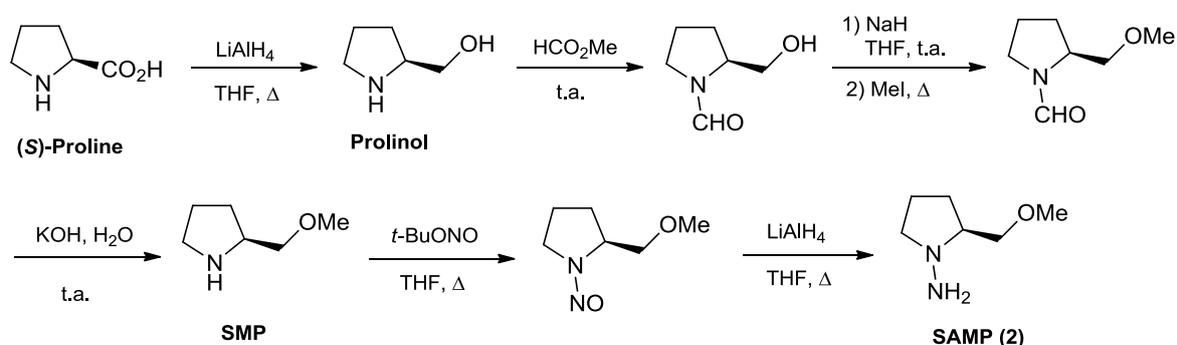
Tableau 1 : Synthèse des phtalimides 1a-l



Composé	R <sub>1</sub>	Rendement
1a		99%
1b		83%
1c		95%
1d		69%
1e		68%
1f		70%
1g		84%
1h		88%
1i		97%
1j		83%
1k		68%
1l		76%

Contrairement à la synthèse des composés (**1i-k**) qui utilise des auxiliaires chiraux commerciaux et relativement bon marché, il est important de noter que la synthèse du composé **1l** a nécessité dans un premier temps la préparation du (*S*)-AminoMéthylProlinol **2**. Bien que ce réactif soit commercial, il est nettement plus intéressant, d'un point de vue financier, de le synthétiser au laboratoire à grande échelle (1 mol). Cette synthèse a été effectuée en six étapes à partir de la (*S*)-proline (Schéma 23).

Cette séquence réactionnelle a consisté à réaliser en trois étapes la *O*-alkylation du prolinol obtenu par réduction poussée de la proline. Une nitrosation opérée à l'aide du nitrite de *t*-butyle suivie de la réduction du groupement nitroso par le LiAlH<sub>4</sub> conduit finalement à l'hydrazine ciblée **2** (**SAMP**) avec un rendement global avoisinant les 60%. (Schéma 23). La mesure du pouvoir rotatoire permet de vérifier la pureté optique de notre copule ainsi synthétisée.



## 2. Etapes 2 et 3 : addition d'un iodure d'alkylmagnésium suivie de la déshydratation des hémiaminals intermédiaires

La seconde étape de cette voie de synthèse utilise la réaction de Grignard qui est une addition entre un halogénure d'organomagnésien et une fonction carbonyle. Cette réaction connue depuis plus d'un siècle a été découverte par le chimiste français du même nom qui a reçu le prix Nobel de 1912 pour ce travail. Cette réaction est encore très utilisée en chimie organique pour la formation de liaison carbone-carbone. Ici, nous avons utilisé un iodure d'alkylmagnésium généré *in situ* qui s'additionne sur une des deux fonctions carbonyles des phtalimides (**1a-l**) conduisant ainsi aux hémiaminals. Ces composés intermédiaires n'ont pas été purifiés et ont directement été engagés dans la troisième étape de la synthèse à cause de leur faible stabilité (Schéma 24).

La dernière étape de cette synthèse consiste en la déshydratation des hémiaminals permettant ainsi la formation de la double liaison exocyclique pour conduire aux composés ciblés. Les 3-hydroxy isoindolinones ont été déshydratées en utilisant une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique (APTS) afin de faciliter l'élimination de l'alcool. Cette réaction a été réalisée à l'aide d'un Dean-Stark permettant d'éliminer l'eau et de déplacer le sens de la réaction en faveur des composés ciblés (**4a-l** et **5**).

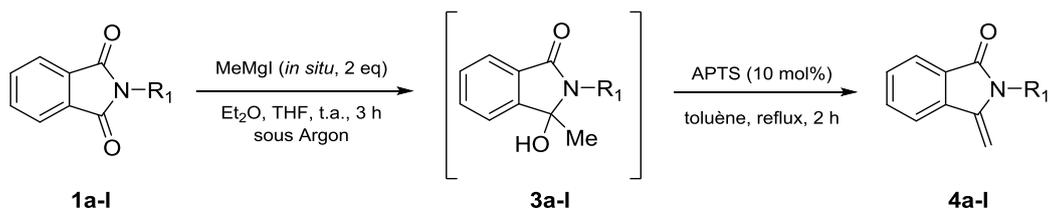


Schéma 24: Synthèse des 3-méthylène isoindolinones par déshydratation des hémiaminals

L'iodure de méthylmagnésium a été utilisé avec les 12 phthalimides (**1a-l**) synthétisés précédemment afin d'accéder aux 3-méthylène isoindolinones non substituées sur la double liaison exocyclique (Tableau 2, composés **4a-l**). De bons rendements ont été observés pour 10 de ces composés allant de 41 à 70%. Cependant, en raison de problèmes liés à la purification des produits formés, les composés **4d** et **4e** n'ont pu être obtenus par cette méthode. Afin d'obtenir la 3-butylidène isoindolinone **5**, l'iodure de butylmagnésium a été additionné sur l'imide **1a** et a permis d'obtenir l'énamide désirée, après déshydratation de l'hémiaminal obtenu intermédiairement avec un très bon rendement de 95% et une très bonne stéréosélectivité (Tableau 2, composé **5**) (Schéma 25).

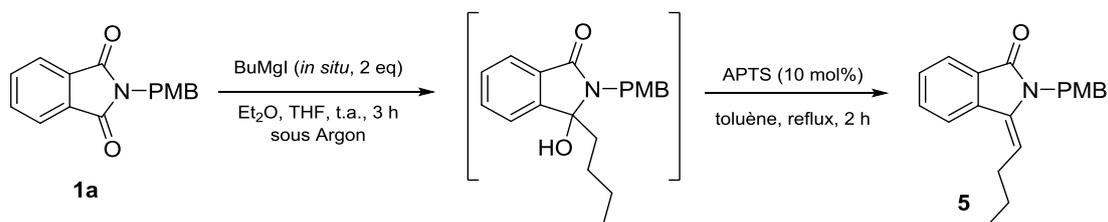
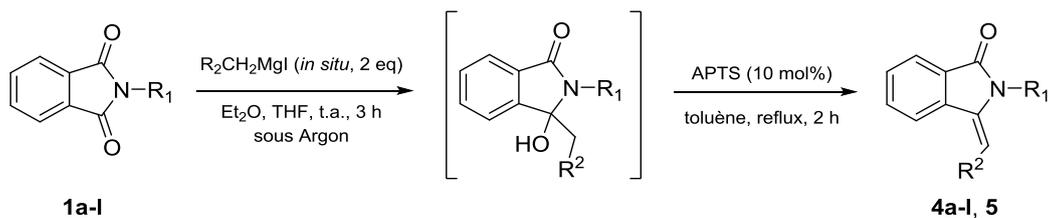


Schéma 25 : Synthèse de la 3-butylidène isoindolinone **5**

Tableau 2 : Synthèse des 3-méthylènes isoindolinones



Composé	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendement
4a		-H	70%
4b		-H	55%
4c		-H	51%
4d		-H	-
4e		-H	-
4f		-H	41%
4g		-H	61%
4h		-H	52%
4i		-H	64%
4j		-H	61%
4k		-H	46%
4l		-H	61%
5		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	95%

### 3. Bilan

Cette voie de synthèse a conduit à l'obtention de 11 énamides avec des rendements globaux variant de 29 à 94% (Figure 7).

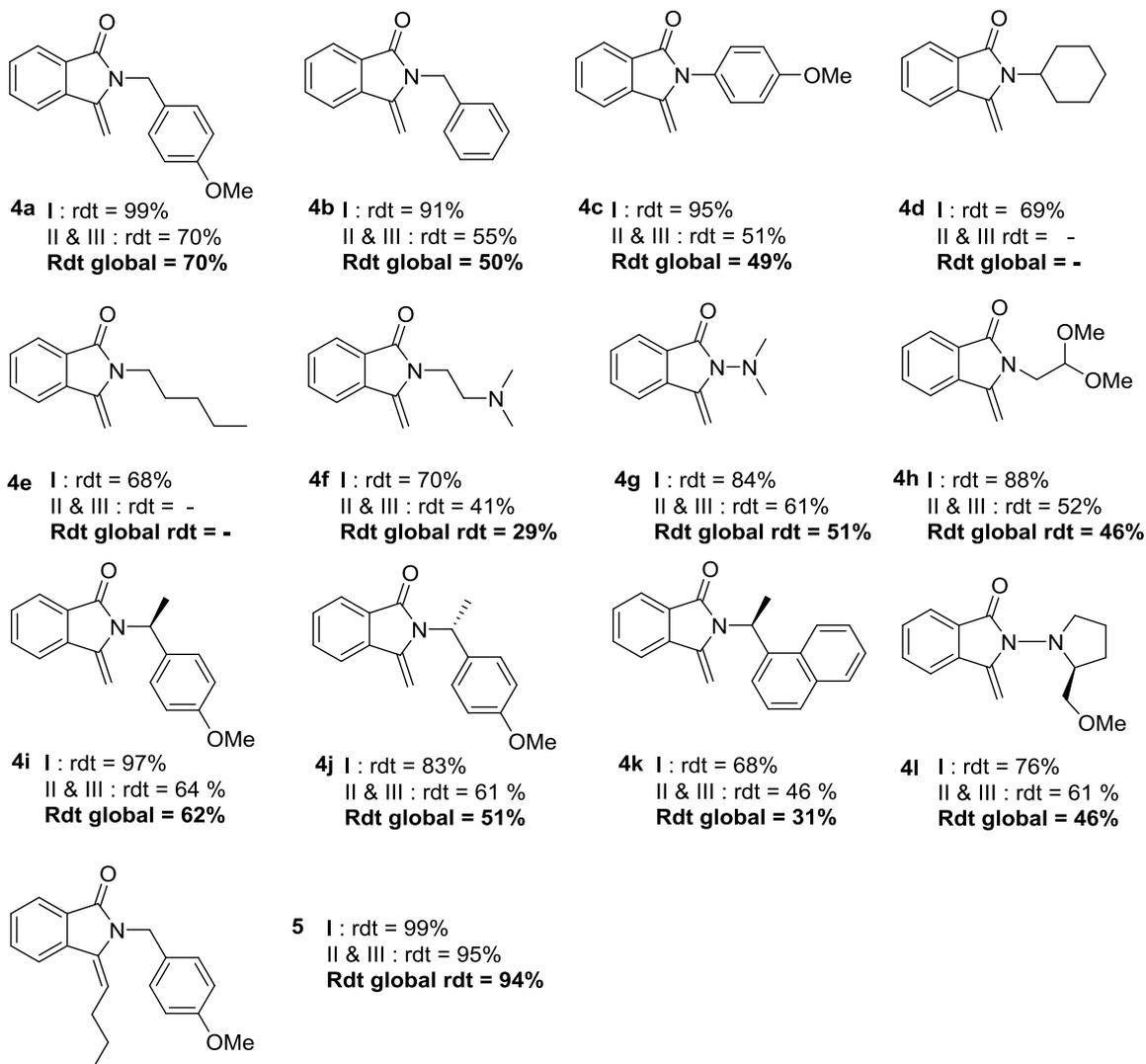


Figure 7 : Résultats globaux de la synthèse des 3-méthylène isoindolinones

Cette première méthode s'est révélée très efficace pour la synthèse de nos composés et nous a permis d'accéder à une gamme très diversifiée de 3-méthylène isoindolinones (**4a-c**, **4f-l**, **5**) en faisant varier la nature des substituents se trouvant sur l'atome d'azote lactamique ou en ajoutant un substituant sur la double liaison méthylénique des isoindolinones. Cependant cette synthèse possède certaines limites, notamment le nombre d'étapes permettant d'accéder aux composés.

#### IV. Deuxième approche synthétique : synthèse en une étape à partir de l'acide *ortho*-acétylbenzoïque

Une deuxième approche synthétique plus directe a donc été mise en œuvre pour accéder aux 3-méthylène isoindolinones, l'objectif étant de contourner les limites de la première méthode. Cette deuxième approche a consisté à condenser l'acide *ortho*-acétylbenzoïque avec une amine primaire sous activation thermique ou micro-ondes (Schéma 26).

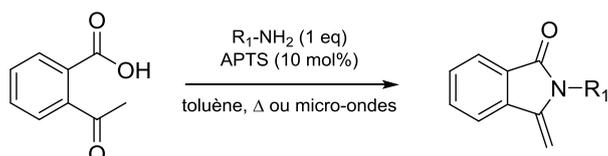
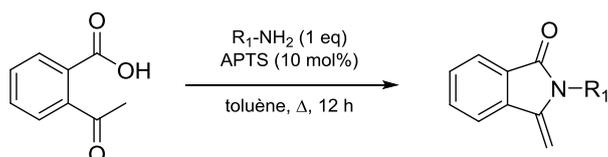


Schéma 26 : Synthèse des 3-méthylène isoindolinones à partir de l'acide *ortho*-acétylbenzoïque

##### 1. Activation thermique

Dans un premier temps, l'acide *ortho*-acétylbenzoïque et diverses amines primaires ont été chauffé à reflux dans le toluène pendant 12 heures. Cette opération a été effectuée à l'aide d'un Dean-Stark pour permettre l'élimination de l'eau formée et déplacer l'équilibre de la réaction vers la formation des énamides. Après chromatographie sur colonne de silice, les composés (**4a-b**, **4e**, **4i**) ont été obtenus avec des rendements variant de 31 à 66% (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats de la synthèse des 3-méthylène isoindolinones par activation thermique



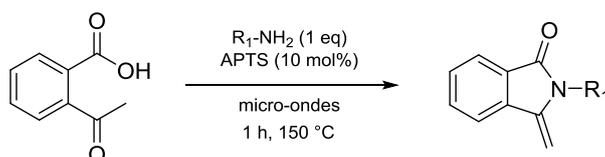
Enamide	R <sub>1</sub>	Rendement
<b>4a</b>		66%
<b>4b</b>		58%
<b>4e</b>		33%
<b>4i</b>		31%

Bien qu'efficace pour la formation des composés **4a** et **4b**, les rendements s'avèrent beaucoup plus faibles pour les composés **4e** et **4i** (respectivement 33% et 31%). Cette réaction nécessite de plus un temps de chauffage très long. Nous avons donc décidé d'utiliser cette même méthode mais en utilisant une activation sous micro-ondes ce qui devrait permettre de raccourcir considérablement le temps de réaction.

## 2. Activation micro-ondes

Les micro-ondes ont été introduites comme force motrice dans le domaine de la réaction chimique à la fin des années 1980. Depuis, des milliers d'articles sont apparus concernant les synthèses organiques assistées par micro-ondes. En raison de la capacité de certains composés à transformer l'énergie électromagnétique en chaleur, le rayonnement micro-ondes a été largement utilisé en chimie comme source d'énergie. L'irradiation micro-ondes présente plusieurs avantages par rapport au chauffage conventionnel, notamment un chauffage homogène et rapide ainsi que des accélérations spectaculaires des réactions en raison de la vitesse de chauffage.<sup>114,115</sup>

Tableau 4 : Résultats de la synthèse des 3-méthylène isoindolinones par activation micro-ondes



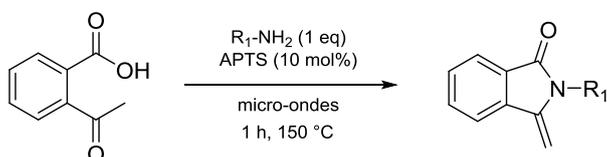
Enamide	Substituant R <sub>1</sub>	Rendement	
		Sous micro-ondes	thermique
<b>4a</b>		88%	66%
<b>4b</b>		90%	58%
<b>4e</b>		89%	33%
<b>4i</b>		98%	31%

<sup>114</sup> Horikoshi S., Watanabe T., Narita A., Suzuki Y., Serpone N. *Sci. Rep.* **2018**, *4*, 5151

<sup>115</sup> De la Hoz A., Díaz-Ortiz A., Prieto P. in *Green Chemistry Series*, ed. by Georgios Stefanidis and Andrzej Stankiewicz, pp. 1–33

La même synthèse a donc été réalisée sous irradiation micro-ondes pendant une heure à 150 °C dans le toluène et nous a permis d'obtenir de biens meilleurs rendements allant de 89 à 98% pour les 4 composés (**4a-b**, **4e**, **4i**) après purification sur colonne de silice (Tableau 4). L'activation micro-onde s'étant révélée plus efficace que l'activation thermique, nous avons décidé de l'étendre à la synthèse de méthylène isoindolinones obtenues précédemment à partir des phtalimides. Cette synthèse nous a alors permis d'accéder à cinq méthylène isoindolinones (**4c,d**, **4f-h**) avec des rendements allant de 32 à 88% (Tableau 5). La limite majeure de cette méthodologie de synthèse réside sur le fait qu'elle donne de faibles rendements avec les amines aromatiques peu nucléophiles et les hydrazines (composés **4c** et **4g**).

Tableau 5 : Résultats de la synthèse des 3-méthylène isoindolinones par activation micro-ondes



Enamide	Substituant R <sub>1</sub>	Rendement micro-ondes
<b>4c</b>		32%
<b>4d</b>		68%
<b>4f</b>		62%
<b>4g</b>		32%
<b>4h</b>		88%

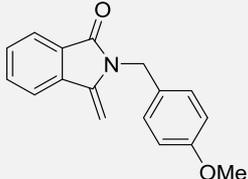
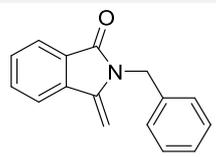
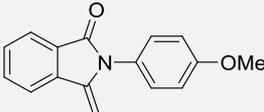
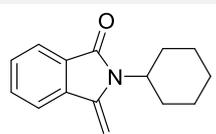
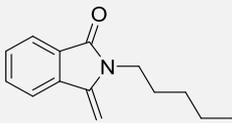
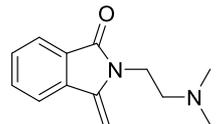
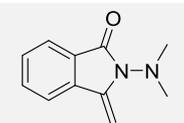
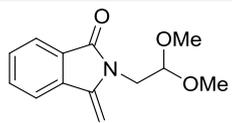
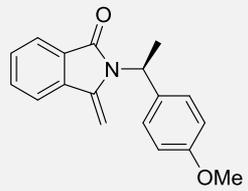
### 3. Bilan comparatif

Cette deuxième voie de synthèse en une étape s'est avérée très efficace et a permis d'accéder aux 3-méthylène isoindolinones ciblées avec des rendements tout à fait corrects. Elle a notamment permis la synthèse des énamides **4d** et **4e** inaccessibles à partir des imides via la première voie de synthèse testée.

CHAPITRE I : Synthèse des 3-méthylène isoindolinones

Cependant nous avons observé des rendements nettement inférieurs à ceux obtenus par la première méthode pour les composés **4c** et **4g**. Ces résultats montrent une belle complémentarité entre les deux méthodes utilisées pour la synthèse des 3-méthylène isoindolinones puisque les limites d'un point de vue du rendement d'une voie de synthèse sont corrigées par l'autre.

Tableau 6 : Comparaison des résultats des 2 voies de synthèse des 3-méthylène isoindolinones

		1 <sup>ère</sup> approche	2 <sup>ème</sup> approche
<b>4a</b>		70%	<b>88%</b>
<b>4b</b>		50%	<b>90%</b>
<b>4c</b>		<b>49%</b>	32%
<b>4d</b>		0%	<b>68%</b>
<b>4e</b>		0%	<b>89%</b>
<b>4f</b>		29%	<b>62%</b>
<b>4g</b>		<b>51%</b>	32%
<b>4h</b>		46%	<b>88%</b>
<b>4i</b>		62%	<b>98%</b>

La synthèse sous micro-ondes à partir de l'acide *ortho*-acétylbenzoïque reste à privilégier en raison de son nombre d'étapes très limité et des temps de réactions très courts pour la plupart des modèles. Bien que complémentaires, ces deux voies de synthèses ont une limite majeure. En effet, elles ne permettent pas d'accéder aux méthylène isoindolinones substituées sur le noyau aromatique. Afin de diversifier encore un peu plus notre gamme de 3-méthylène isoindolinones et nous permettre d'introduire divers substituants sur le noyau benzénique, une troisième voie de synthèse a été testée.

## V. Troisième approche synthétique : par hydroamination intramoléculaire d'alcynes

Cette dernière approche synthétique qui devrait nous permettre d'accéder aux 3-méthylène isoindolinones **6**, **7** est illustrée sur le schéma de rétrosynthèse 26 ci-dessous. Elle repose sur une réaction d'hydroamination intramoléculaire de 2-aryléthynyl benzamides **12**, **13**. Ces derniers seront accessibles via une réaction pallado-catalysée de type Sonogashira à partir des benzamides *ortho* iodés **10**, **11** qui seront synthétisés quant à eux à partir des acides *ortho*-iodobenzoïques correspondants **8**, **9** (Schéma 27).

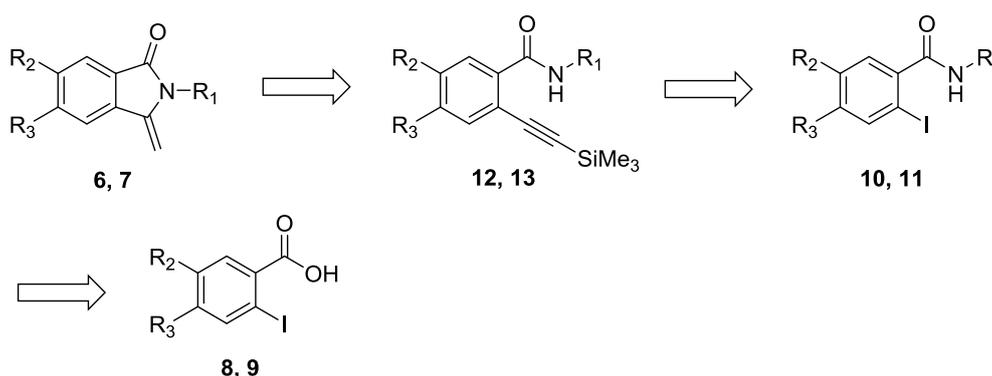


Schéma 27 : Schéma de rétrosynthèse des 3-méthylène isoindolinones par hydroamination intramoléculaire d'alcynes

### 1. Synthèses préalables des acides *ortho*-iodobenzoïque **8**, **9**

Les acides *ortho*-iodobenzoïque substitués **8**, **9** ont été synthétisés en 2 étapes à partir des alcools benzyliques correspondants **14**, **15**. Ces derniers ont tout d'abord été iodés en position *ortho* par une simple réaction d'halogénéation électrophile aromatique en présence d'iode et d'acétate d'argent permettant ainsi d'accéder aux composés **16**, **17** avec de bons rendements respectivement de 84 et 94%. L'oxydation des alcools benzyliques **16**, **17** a quant à elle été effectuée en 2 temps. Dans un premier temps l'action de pyridinium chlorochromate (PCC) a permis d'accéder aux aldéhydes intermédiaires qui ont directement été engagés dans un second temps dans une réaction

d'oxydation de Pinnick en présence de chlorite de sodium et d'acide sulfamique afin d'obtenir les acides correspondant **8, 9** avec de très bons rendements respectivement de 93 et 68 % (Schéma 28).

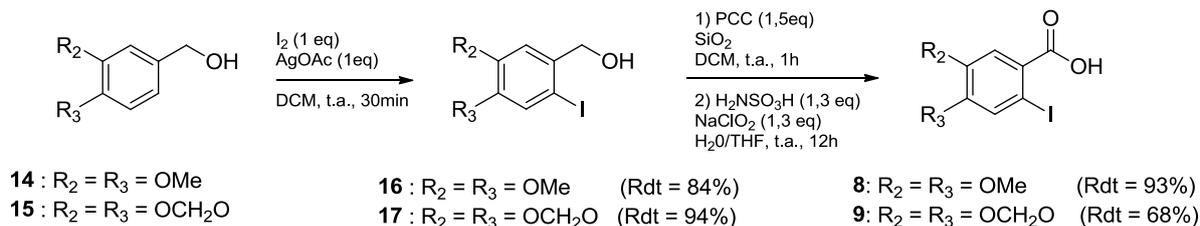


Schéma 28 : Synthèse des acides ortho-iodobenzoïques **8,9**

## 2. Synthèse des benzamides **10, 11**

Les acides *ortho*-iodobenzoïques **8, 9** peuvent être convertis très facilement en chlorures d'acides par un simple traitement au chlorure de thionyle en présence d'une quantité catalytique de diméthylformamide. En raison de la grande réactivité des chlorures d'acides, ces composés sont utilisés directement dans l'étape suivante de condensation sans être préalablement purifiés. Les benzamides **10, 11** sont alors préparés par une réaction d'acylation classique de type Schotten-Baumann par simple mise en contact des chlorures d'aroyle intermédiaires avec la *para*-méthoxybenzylamine. Ces 2 benzamides **10, 11** ont été obtenus avec des rendements corrects de l'ordre de 50% après purification (Schéma 29). Le groupement *para*-méthoxybenzyle sera désormais représenté par le symbole PMB.

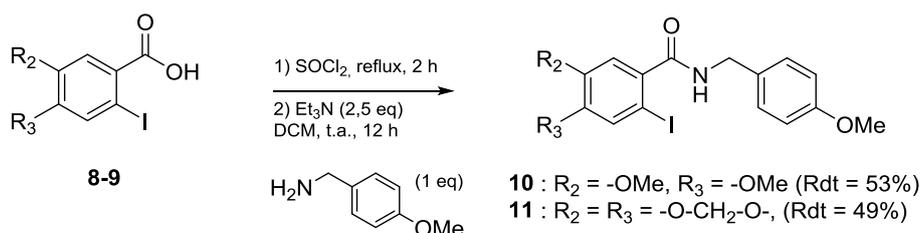


Schéma 29 : Synthèse des benzamides **10, 11**

## 3. Couplage pallado-catalysé de type Sonogashira à partir des benzamides **10, 11**

L'incorporation d'un alcyne dans nos molécules a été effectuée grâce à un couplage pallado-catalysé de type Sonogashira. Dans notre cas, cette réaction a permis un couplage direct entre l'atome d'iode des benzamides **10, 11** et un alcyne terminal, ici l'éthynyltriméthylsilane, en présence

d'un complexe de palladium, d'iodure de cuivre et de triéthylamine. Cette synthèse a permis d'obtenir les 2-aryléthynyl benzamides **12**, **13** avec de bons rendements de 91 et 65% (Schéma 30).

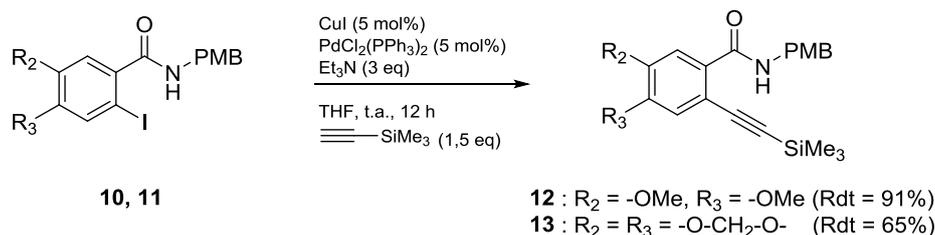


Schéma 30 : Synthèse des 2-aryléthynyl benzamides **12**, **13** par couplage de Sonogashira

Cette réaction de couplage pallado-catalysée a été publiée pour la première fois en 1975 par Sonogashira *et al* et est encore très utilisée de nos jours en chimie organique pour la formation de liaisons carbone-carbone.<sup>116</sup> Cette réaction a dans un premier temps été réalisée dans des conditions dures avec de hautes températures de réactions en présence de palladium. Plus tard l'utilisation de catalyseurs au cuivre en plus des complexes de palladium a permis d'effectuer cette réaction dans des conditions plus douces et avec de meilleurs rendements.

Le mécanisme de la réaction de Sonogashira associe deux cycles catalytiques faisant intervenir des complexes de palladium et des complexes de cuivre (Schéma 31). Dans le cycle catalytique du cuivre, le proton de l'alcyne est rendu plus acide grâce à la liaison du cuivre sur celui-ci et permet, à l'aide d'une base, d'obtenir l'acétylure de cuivre. Dans le cycle du palladium, le pré-catalyseur de palladium est activé pour former un complexe catalytique réactif Pd(0) grâce aux ligands de la réaction, le plus souvent des phosphines. Le catalyseur Pd(0) actif est ensuite impliqué dans une étape d'addition oxydante avec l'halogénure d'aryle pour produire une espèce Pd(II), la structure de cette espèce dépendant des ligands utilisés. Le complexe réagit ensuite avec l'acétylure de cuivre dans une étape de transmétallation permettant ainsi de régénérer le catalyseur au cuivre. La dernière étape permet, grâce à une élimination réductrice, la régénération du palladium actif et la formation de l'alcyne.

<sup>116</sup> Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470

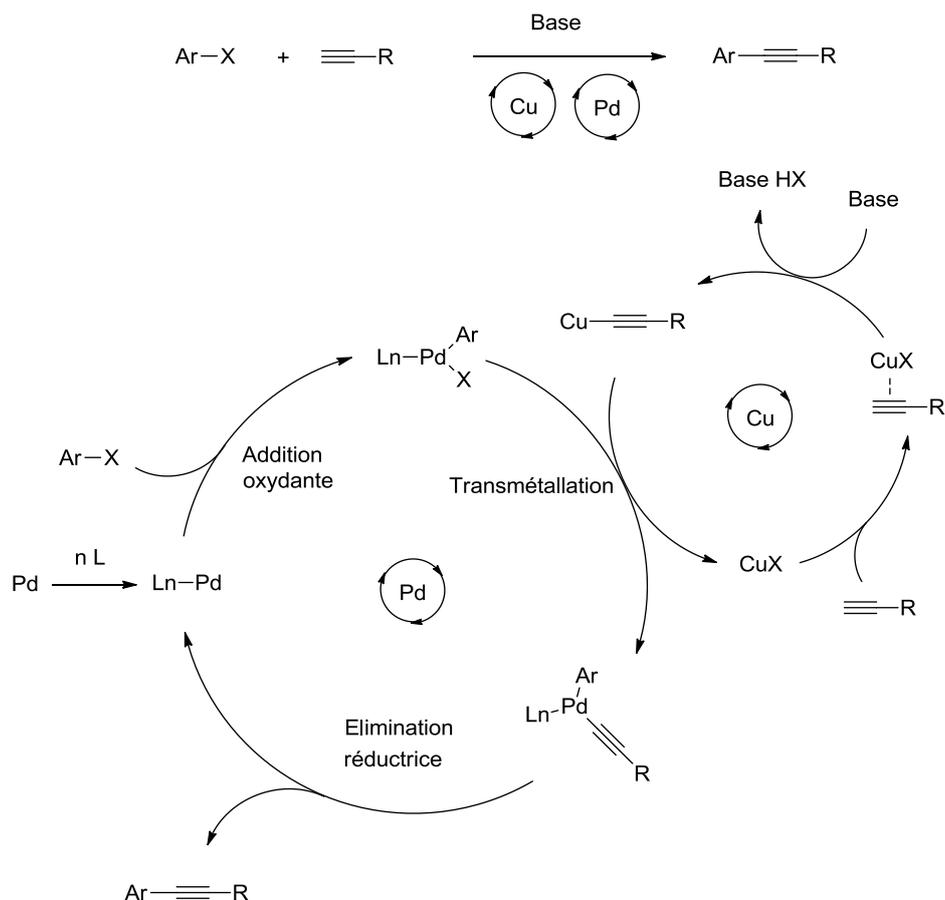


Schéma 31 : Mécanisme du couplage de Sonogashira

#### 4. Hydroamination intramoléculaire des 2-aryléthynylbenzamides **12,13** : accès aux 3-méthylène isoindolinones **6,7**

La dernière étape de cette voie de synthèse permet la formation concomitante du cycle lactamique et de la double liaison exocyclique en position 3 grâce à une réaction d'hydroamination intramoléculaire à partir des 2-aryléthynyl benzamides **12, 13**. Cette réaction s'effectue en milieu basique en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol à reflux pendant 5 heures. Dans un premier temps la base va provoquer la déprotection de l'alcyne qui va ensuite être engagé dans une réaction d'hydroamination intramoléculaire permettant ainsi d'accéder aux 3-méthylène isoindolinones désirées **6, 7** avec de bons rendements de 72 et 76% (Schéma 32).<sup>117</sup>

<sup>117</sup> Li J., Zhang Z., Xu X., Shao X., Li Z. *Aust. J. Chem.* **2015**, *68*, 1543-1549

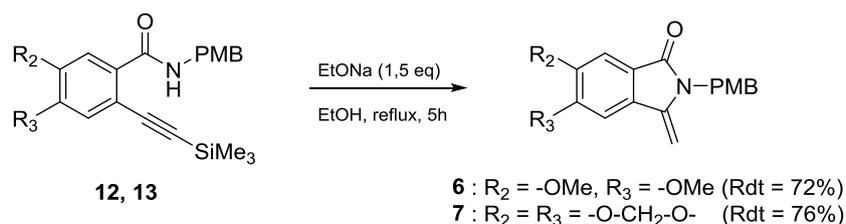


Schéma 32 : Synthèse des 3-méthylène isoindolinones **6,7** par cyclisation des 2-aryléthynylbenzamides

### 5. Bilan de la synthèse par hydroamination intramoléculaire d'alcyne

Cette voie de synthèse en trois étapes nous a permis d'accéder aux deux méthylène isoindolinones **6** et **7** substituées sur le noyau aromatique avec des rendements globaux corrects de 35 et 29% (Figure 7). Cependant cette méthode reste assez longue et coûteuse (notamment avec l'utilisation de complexes de palladium) c'est la raison pour laquelle elle n'a été utilisée que pour la synthèse des deux composés **6** et **7** permettant ainsi d'élargir notre gamme de méthylène isoindolinones avec des composés substitués sur l'unité aromatique.

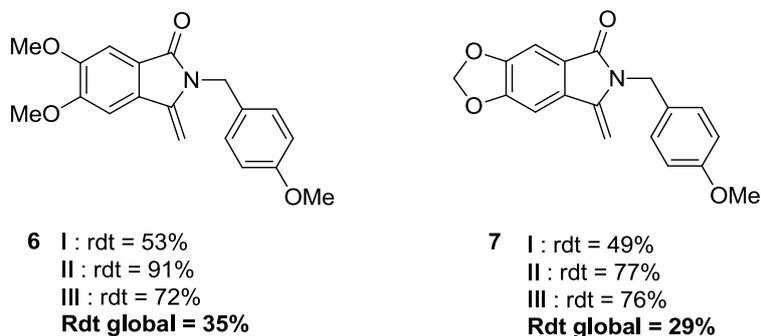


Figure 8 : Résultats globaux de la synthèse des 3-méthylène isoindolinones par hydroamination intramoléculaire d'alcynes

## VI. Stabilité des méthylènes isoindolinones synthétisées

Une fois les 3-méthylène isoindolinones synthétisées, nous avons observé une altération plus ou moins rapide de certains de nos modèles. En effet, l'isoindolinone **4e** a montré une dégradation très rapide de l'ordre de quelques jours alors qu'il a fallu plusieurs semaines au composé **4a** pour se dégrader dans les mêmes conditions.

Afin de mieux comprendre le mécanisme de cette dégradation, des analyses par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) ont été réalisées au cours desquelles nous avons observé sur les spectres la présence de phthalimide et de formaldéhyde. Ces résultats nous ont permis d'émettre l'hypothèse que l'oxygène de l'air était responsable de la dégradation de nos énamides (Schéma 33).

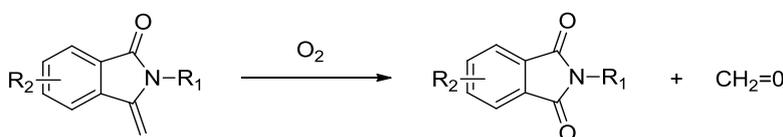


Schéma 33 : Oxydation des 3-méthylène isoindolinones par l'oxygène de l'air

D'un examen approfondi de la littérature il ressort que les exemples d'oxydation des énamides par l'oxygène de l'air sont possibles dans certaines conditions, mais aucun mécanisme détaillé n'a été décrit à ce jour.<sup>118</sup> Ceci nous a donc amené à proposer deux chemins réactionnels pour cette réaction d'oxydation qui sont représentés sur le schéma 33 en accord avec la formation de formaldéhyde, de la nucléophilie des énamides et de la chimie des dioxéthanes.<sup>119</sup> Une première proposition, la plus probable, consiste en l'attaque du dioxygène à l'état triplet, que l'on peut considéré comme un biradical, sur l'énamide permettant ainsi la formation d'un dioxéthane via la formation d'un radical carboné intermédiaire stabilisé par effet capto-datif. Certains modèles étant très sensibles à l'oxydation, la stabilité de ce radical, qui dépend de la nature des substituants sur l'atome d'azote et sur le noyau benzénique, pourrait rendre compte des différences de réactivité observées. Une deuxième proposition, moins probable, réside sur le fait que les dioxéthanes dérivants des énamides peuvent également être formés par cycloaddition [2+2] en présence d'oxygène singulet, ce dernier pouvant être obtenu à partir de l'oxygène triplet par irradiation ultra-violette. Après réarrangement, via une rétro cyclisation [2+2] du dioxéthane formé, le phthalimide est obtenu avec libération de formaldéhyde (Schéma 34).

<sup>118</sup> Kise N., Kawano Y., Sakurai T. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12453–12459

<sup>119</sup> Zhang X., Foote C. S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5524–5527

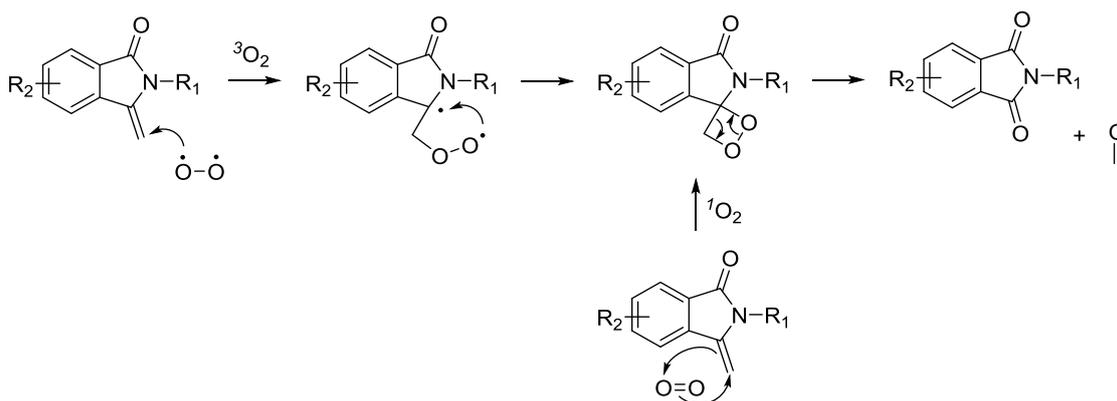


Schéma 34 : Mécanismes proposés pour l'oxydation des 3-méthylène isoindolinones en phtalimides

## Conclusions et perspectives

Ce premier chapitre entièrement consacré à la synthèse des 3-méthylène isoindolinones nous a permis d'accéder à un large éventail de modèles (15 molécules synthétisées) où sont maîtrisés d'une part la substitution de l'azote lactamique et de la double liaison méthylénique et d'autre part le nombre et la répartition des substituants sur l'unité aromatique.

Afin d'y parvenir avec les meilleurs rendements possibles et en optimisant au maximum le nombre d'étapes, nous avons, après un examen minutieux de la littérature, utilisé et optimisé 3 voies de synthèse complémentaires.

La première approche utilisée, basée sur l'addition d'un réactif de Grignard sur un phtalimide *N*-substitué suivie d'une déshydratation, nous a permis d'accéder à 11 méthylène isoindolinones possédant divers groupements sur l'atome d'azote lactamique ainsi qu'un substituant sur la double liaison méthylénique.

La deuxième méthodologie de synthèse utilisée a consisté à mettre en contact un acide *ortho*-acétylbenzoïque avec une amine primaire par activation sous micro-ondes, ce qui nous a permis d'accéder à 9 méthylène isoindolinones.

Bien que complémentaires, ces deux premières voies de synthèse ne nous ont pas permis d'obtenir des molécules substituées sur le noyau aromatique. Pour pallier ce problème, une dernière méthodologie, basée sur l'hydroamination intramoléculaire de 2-aryléthynyl benzamides, a été mise en place ce qui nous a permis d'obtenir 2 méthylène isoindolinones supplémentaires substituées sur l'unité benzénique.

Maintenant que nous maîtrisons parfaitement l'accès à une gamme très diversifiée de 3-méthylène isoindolinones, nous avons cherché à engager ces molécules dans diverses réactions d'hydroboration. La mise au point de cette réaction fera l'objet du chapitre suivant et devrait nous permettre d'accéder à toute une série de composés organo-borés qui représentent une nouvelle classe de « briques moléculaires » dont le potentiel en synthèse organique a été très peu exploité jusqu'à présent.

Références bibliographiques relatives au chapitre 1

- 72) Priestap H. A. 'Seven aristolactams from *Aristolochia argentina*', *Phytochemistry* **1985**, *24*, 849–852
- 73) Banjerdpongchai R., Wudtiwai B., Pompimon W. 'Enterocarpam-III induces human liver and breast cancer cell apoptosis via mitochondrial and caspase-9 activation', *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2015**, *16*, 1833–1837
- 74) Rys V., Couture A., Deniau E., Grandclaude P. 'First total synthesis of fumaridine', *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6615–6619
- 75) Paulová H., Kovář J., Plocek J., Slavík J. 'Inhibition of aldehyde reductase I by some isoquinoline alkaloids', *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1987**, *52*, 2338–2346
- 76) Pavelka S., Kovář J. 'Interaction of liver alcohol dehydrogenase with protoberberine alkaloids', *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1975**, *40*, 753–768
- 77) Fуска J., Fuskova A., Proksa B. 'New cytotoxic and antitumor agents. VII. Derivatives of 1-benzylideneisoindolin-3-one and 5,6-dihydro-8H-isoquinolo(2,3-a)phtalasin-5-one', *Neoplasma* **1985**, *32*, 407-414
- 78) Yoneda R., Sakamoto Y., Oketo Y., Harusawa S., Kurihara T. 'An efficient synthesis of magallanesine using [1,2]-Meisenheimer rearrangement and Heck cyclization', *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14563–14576
- 79) Kato Y., Takemoto M., Achiwa K. 'Prostanoids and related compounds. VII. Synthesis and inhibitory activity of 1-isoindolinone derivatives possessing inhibitory activity against Thromboxane A2 analog (U-46619) induced vasoconstriction', *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 529–535
- 80) Araki S., Shimizu T., Johar P. S., Jin S. J., Butsugan Y. 'Preparation and some reactions of allylic indium reagents', *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2538–2542
- 81) Jeong I.-Y., Lee W. S., Goto S., Sano S., Shiro M., Nagao Y. 'Novel heterocyclic ring-expansion and/or dehydration-hydration reactions of propargylic and allenyl hydroxy  $\gamma$ -lactams in the presence of strong base or Lewis acid', *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14437–14454
- 82) Griesbeck A. G., Warzecha K.-D., Neudörfel J. M., Görner H. 'Photodecarboxylative benzylation of *N*-Alkylphtalimides : A concise route to the aristolactam skeleton', *Synlett* **2004**, 2347–2350
- 83) Sánchez-Sánchez C., Pérez-Inestrosa E., Garcia-Segura R., Suau R. 'SET photochemistry of phtalimide anion and its reactivity with hydrogens donors', *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7267–7274
- 84) Freccero M., Fasani E., Albinia A. 'Photochemical reaction of phtalimides and dicyanophtalimides with benzylic donors', *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1740–1745
- 85) Griesbeck A. G., Kramer W., Oelgemöller M. 'Synthetic applications of photoinduced electron transfer decarboxylation reactions', *Synlett* **1999**, 1169–1178

- 86) Hendi M. S., Natalie K. J., Hendi S. B., Campbell J. A., Greenwood T. D., Wolfe J. F. 'Aromatic heteroannulation via ortho lithiation-cyclization of *N*-acyl-2-bromobenzamides', *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 275–278
- 87) Flitsch W., Peters H., 'Wittig-reaktionen an imiden', *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1161–1162
- 88) Petasis N. A., Lu S.-P. 'Methylenations of heteroatom-substituted carbonyls with dimethyl titanocene', *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2393–2396
- 89) Guillaumel J., Boccara N., Demerseman P., Royer R., Bideau J. P., Cotrait M., Platzer N. 'A new alkaline rearrangement of the benzofuran skeleton. One step transformation of 2-(2-benzofuranyl)benzonitriles into (*Z*)-phenylmethylenisoindolinones', *J. Het. Chem.* **1990**, *27*, 605–614
- 90) Deniau E., Enders D. 'A new and versatile synthetic route to 2-dimethylamino-3-alkyl and arylmethylen-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones', *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8055–8058
- 91) Couture A., Deniau E., Grandclaudon P. 'An efficient one-pot synthesis of 3-(aryl and alkyl)methylene-1*H*-isoindolin-1-ones via aryne cyclization and hroner reaction of *o*-(and *m*-)halogeno-*N*-phosphorylmethylbenzamide derivatives', *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10313–10330
- 92) Couture A., Deniau E., Grandclaudon P., Lebrun S. 'A new approach to the synthesis of Aristolactams. Total synthesis of cepharanone A and B', *Synlett* **1997**, 1475-1477
- 93) Couture A., Deniau E., Grandclaudon P., Hoarau C. 'Total Syntheses of Taliscanine, Velutinam, and Enterocarpam II', *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3128-3132
- 94) Couture A., Deniau E., Grandclaudon P., Hoarau C. 'A new approach to isoindolobenzazepines. A simple synthesis of Lennoxamine', *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1491-1499
- 95) Moreau A., Couture A., Deniau E., Grandclaudon P. 'A New Route to Aristocuarine Alkaloids: Total Synthesis of Aristoyagonine', *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4527-4530
- 96) Kundu N. G., Wahab Khan M. , 'Palladium-catalyzed heteroannulation with terminal alkynes: a highly regio- and stereoselective synthesis of (*Z*)-3-aryl(alkyl)idene isoindolin-1-ones', *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4777-4792
- 97) Kanazawa C., Terada M. 'Dichotomous control of *E/Z*-geometry in intramolecular cyclization of *o*-alkynylbenzamide derivatives catalyzed by organic superbase P4-tBu in the presence/absence of water', *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 1668-1672
- 98) Bianchi G., Chiarini M., Marinelli F., Rossi L., 'Product selectivity control in the heteroannulation of *o*-(1-alkynyl)benzamides', *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 136-142
- 99) Bubar A., Estey P., Lawson M., Eisler S. 'Synthesis of extended, p-conjugated isoindolin-1-ones', *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1572-78
- 100) Mancuso R., Pomelli C. S., Raut D. S., Marino N., Giofre S. V., Romeo R., Sartini S., Chiappe C., Gabriele B. 'Copper-catalyzed recyclable synthesis of (*Z*)-3-alkylideneisoindolinones by cycloisomerization of 2-alkynylbenzamides in ionic liquids', *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 894-899

- 101) Cao H., McNamee L., Alper H. 'Syntheses of substituted 3-methyleneisoindolin-1-ones by a palladium-catalyzed Sonogashira coupling-carbonylation-hydroamination sequence in phosphonium salt-based ionic liquids', *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5281-5284
- 102) Ju. J., Qi C., Zheng L., Hua R. 'Synthesis of 3-methyleneisoindolin-1-ones via palladium-catalyzed C-Cl bond cleavage and cyclocarbonylation of *ortho*-chloroketimines', *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5159-5161
- 103) Wang Z., Zhu F., Li Y., Wu X.-F. 'Palladium-catalyzed carbonylative synthesis of 3-methyleneisoindolin-1-ones from ketimines with hexacarbonylmolybdenum(0) as the carbon monoxide source', *ChemCatChem* **2017**, *9*, 94-98
- 104) Cho C. S., Shim H. S., Choi H.-J., Kim T.-J., Shim S. C. 'Palladium-catalyzed convenient synthesis of 3-methyleneisoindolin-1-ones', *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1821-1827
- 105) Jing K., Cui P.-C., Wang G.-W. 'Palladium-catalyzed decarboxylative *ortho*-amidation of *O*-methyl ketoximes with oxamic acids', *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12551-12554
- 106) Zhou B., Hou W., Yang Y., Li Y. 'Rhodium(III)-catalyzed amidation of aryl ketone *O*-methyl oximes with isocyanates by C-H activation : Convergent synthesis of 3-methyleneisoindolin-1-ones', *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4701-4706
- 107) Couty S., Liegault B., Meyer C., Cossy J. 'Heck-Suzuki-Miyaura domino reactions involving ynamides. An efficient access to 3-(arylmethylene)isoindolinones', *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2511-2514
- 108) Couty S., Liegault B., Meyer C., Cossy J. 'Synthesis of 3-(arylmethylene)isoindolin-1-ones from ynamides by Heck-Suzuki-Miyaura domino reactions. Application to the synthesis of Lennoxamine', *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3882-3895
- 109) Kim G., Kim J. H., Kim W.-J., Kim Y. A. 'Intramolecular Heck reaction of methylene phthalimidine derivatives: a simple route to Lennoxamine and Chilenine', *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8207-8209
- 110) Dai X.-J., Liu M., Zhang J.-Y., Xu X.-Y., Yuan W.-C., Zhang X.-M. 'A facile direct synthesis of 3-methyleneisoindolin-1-ones by annulation of methyl 2-acylbenzoates with amines', *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 4458-4461
- 111) El-Harairy A., Bingbing Lai Y., Vaccaro L., Li M., Gu Y. 'A sulfone-containing imidazolium-based Bronsted acid ionic liquid catalyst enables replacing dipolaraprotic solvents with butyl acetate', *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3342-3350
- 112) Sharma S., Nayal O. S., Sharma A., Rana R., Maurya S. K. 'Tin(II) triflate catalysed synthesis of 3-methyleneisoindolin-1-ones', *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 1985-1988
- 113) Vasilevskaya T. N., Yakovleva O. D., Kobrin V. S. 'A convenient method of *N*-methylphthalimide synthesis', *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2463-2465

- 114) Horikoshi S., Watanabe T., Narita A., Suzuki Y., Serpone N. 'The electromagnetic wave energy effect(s) in microwave-assisted organic syntheses (MAOS)', *Sci. Rep.* **2018**, *4*, 5151
- 115) De la Hoz A., Díaz-Ortiz A., Prieto P. 'Chapter I. Microwave assisted green organic synthesis', in *Green Chemistry Series*, ed. by Georgios Stefanidis and Andrzej Stankiewicz, pp. 1–33
- 116) Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N. 'A convenient synthesis of acetylenes : catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines', *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470
- 117) Li J., Zhang Z., Xu X., Shao X., Li Z. 'Nematicidal activities of diamides with diphenylacetylene scaffold against meloidogyne incognita', *Aust. J. Chem.* **2015**, *68*, 1543-1549
- 118) Kise N., Kawano Y., Sakurai T. 'Reductive coupling of phthalimides with ketones and aldehydes by low-valent titanium : one-pot synthesis of alkylideneisoindolin-1-ones', *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12453–124459
- 119) Zhang X., Foote C. S. '1,2-dioxetane formation in photooxygenation of *N*-acylated indole derivatives', *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5524–5527

## **CHAPITRE II**

Hydroboration des  
3-méthylène isoindolinones  
catalysée par les complexes de cuivre(I)

Les 3-méthylène isoindolinones dans lesquelles on retrouve une fonction de type énamide très réactive constituent une classe d'intermédiaires très utiles en synthèse organique permettant d'accéder à de nombreuses structures hétérocycliques azotées variées. Depuis plusieurs années, le laboratoire dans lequel j'effectue ma thèse s'attache à développer de nouvelles méthodologies de synthèse permettant de les fonctionnaliser efficacement de manière régio- et stéréosélective en s'appuyant sur des réactions catalysées par les métaux de transition. Dans l'optique de développer une chimie plus durable et respectueuse de l'environnement, il est nécessaire de trouver des alternatives à l'utilisation des métaux rares et précieux et privilégier la catalyse par des métaux plus abondants et moins polluants tels que le cuivre. Avant de nous intéresser à l'hydroboration des énamides catalysée par les complexes de cuivre(I), nous allons faire un état de l'art des différentes stratégies existantes.

## I. Introduction générale sur les réactions d'hydroboration d'énamides non stéréosélectives

### 1. Les différents agents d'hydroboration utilisés

Il existe de nombreux réactifs borés permettant l'hydroboration des énamides. La nature de ces composés est particulièrement importante et peut avoir une grande influence sur la réactivité et la sélectivité de la réaction. Ces composés sont divisés en trois catégories : les boranes, les alkylboranes et les alkoxyboranes.

Un borane est un composé constitué uniquement des éléments du bore et d'hydrogène, de formule générale  $B_xH_y$ . Le composé le plus simple de formule  $BH_3$  a été le premier agent d'hydroboration utilisé par Brown en 1956. Le borane existe à l'état naturel sous forme d'un dimère de formule  $B_2H_6$ , gaz incolore et toxique. La dimérisation du borane étant instantanée, l'isolation de borane pur est impossible, c'est pourquoi il se trouve dans le commerce sous une forme stabilisée avec des bases de Lewis tels que le THF,  $Et_2O$ ,  $S(Me)_2$  et  $N(Me)_3$ .

Par la suite, de nouveaux agents d'hydroboration ne contenant qu'un seul ou deux atomes d'hydrogènes sur l'atome de bore ont été développés tels que le 9-borabicyclo[3,3,1]nonane (9-BBN) et le disiamylborane ( $Sia_2BH$ ), plus volumineux mais moins réactifs que les boranes appartenant à la catégorie des alkylboranes, ainsi que des alkoxyboranes, tels que le pinacolborane et le catécholborane. Ce sont les agents d'hydroboration les moins réactifs et nécessitent l'utilisation de catalyseur pour agir (Figure 1).

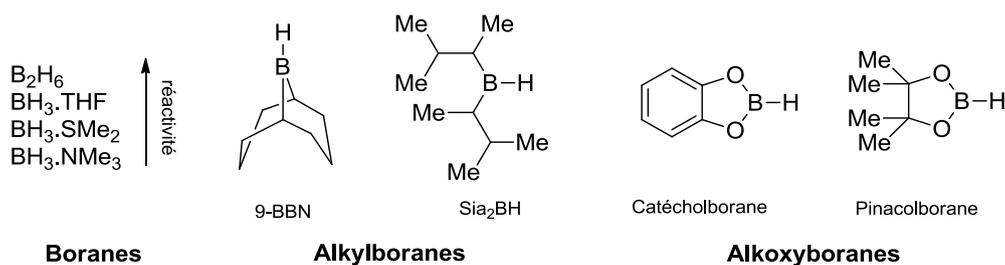


Figure 1 : Exemple de structure des différents agents d'hydroboration

## 2. Réactions d'hydroboration d'énamides répertoriées dans la littérature

### 2.1. Réactions non catalysées

L'hydroboration stœchiométrique des énamides a été grandement exploitée en synthèse organique pour accéder à de nombreuses molécules telles que des dérivés d'acides aminés ou des alcaloïdes. Cette réaction a également été très utilisée afin de synthétiser des trifluoroborates qui peuvent par la suite être engagés dans des réactions de couplage pallado-catalysées de type Suzuki-Miyaura.

La première réaction d'hydroboration d'énamide a été décrite en 1990 par G. De Martino et al. dont l'objectif était de synthétiser la 4-hydroxyproline. Le produit d'hydroboration n'a pas été isolé et a directement été engagé dans une réaction d'oxydation à l'aide de peroxyde d'hydrogène (Schéma 1).<sup>120</sup>

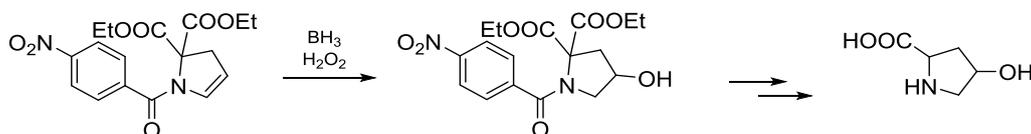


Schéma 1 : Première réaction d'hydroboration d'énamide observée par G. De Martino

L'hydroboration des énamides enchaînée avec une réaction d'oxydation a été très utilisée afin d'accéder à de nombreux  $\beta$ -aminoalcools, très présents dans les molécules naturelles. C'est le cas par exemple de la  $\beta$ -hydroxypipéridine, motif présent dans de nombreux alcaloïdes tels que la pseudoconhydrine ou encore l'hydroxysédamine (Schéma 2).<sup>121</sup>

<sup>120</sup> De Martino G., De Caprariis P., Abignente E., Grazia Rimoli M. J. *Het.Chem.* **1990**, 27, 507–509

<sup>121</sup> Plehiers M., Hootelé C. *Can. J. Chem.* **1996**, 74, 2444–2453.

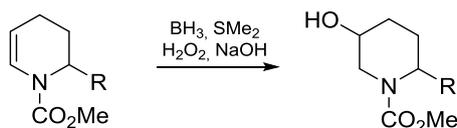


Schéma 2 : Réaction d'hydroboration/oxydation d'une  $\beta$ -hydroxypipéridine

Cette réaction d'hydroboration/oxydation d'énamides a également été utilisée dans la synthèse d'analogues contraints de l'ornithine ou de l'arginine (Schéma 3) et d'un dérivé mimétique de l'arginine (Schéma 4).<sup>122,123</sup>

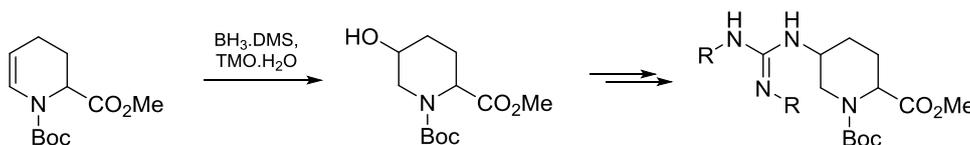


Schéma 3 : Synthèse d'analogues contraints de l'ornithine et de l'arginine

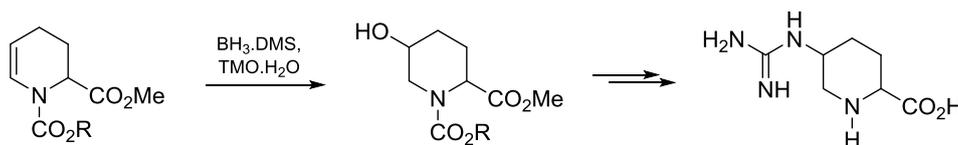


Schéma 4 : Synthèse d'un dérivé mimétique de l'arginine

L'hydroboration des énamides a également été utilisée pour accéder à divers trifluoroborates de potassium qui ont ensuite été engagés dans des couplages croisés de type Suzuki-Miyaura (Schéma 5).<sup>124</sup>

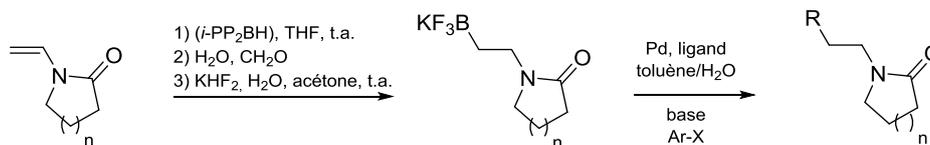


Schéma 5 : Réaction d'hydroboration enchaînée avec une réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura

<sup>122</sup> Le Corre L., Dhimane H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7495–7497

<sup>123</sup> Le Corre L., Kizirian J.-C., Levraud C., Boucher J.-L., Bonnet V., Dhimane H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3388-3398

<sup>124</sup> Molander G. A., Vargas F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 203–206

## 2.2. Réactions métallo-catalysées

Le développement de méthodes catalytiques pour la formation de liaison carbone-bore représente un défi important en synthèse organique. Au cours de la dernière décennie, de nombreuses réactions d'hydroboration catalysées par les métaux de transition ont été développées et ont permis l'accès à une gamme très diversifiée d'acides boroniques, de boronates ou de trifluoroborates qui constituent de nouvelles briques moléculaires très intéressantes pour les chimistes organiciens. La première réaction d'hydroboration d'énamides catalysée a été décrite en 2009 par Geier et al. Elle consiste en l'hydroboration de la 1-vinylpyrrolidinone catalysée au rhodium en présence de pinacolborane. Elle a permis la synthèse de dérivés de boroproline qui peuvent être utilisés comme catalyseurs actifs dans la réaction d'aldolisation (Schéma 6).<sup>125,126</sup>

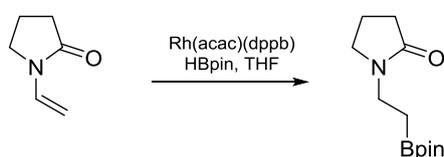


Schéma 6 : Première réaction d'hydroboration catalysée développée par Geier et al.

L'utilisation de complexes du cuivre en catalyse homogène représente un enjeu majeur en synthèse organique ainsi qu'en chimie organométallique. Ce métal peu coûteux par rapport à d'autres métaux plus nobles comme le rhodium ou l'iridium, plus abondant<sup>127</sup> et d'une faible toxicité, s'est imposé comme un acteur incontournable de la «chimie verte». Son utilisation, après les travaux de pionniers d'Ullman au début du XX<sup>e</sup> siècle, connaît un regain d'intérêt depuis une quinzaine d'années. La première utilisation des complexes du cuivre(I) pour la formation de liaison carbone-bore a été reportée indépendamment par Miyaura et Hosomi en 2000.<sup>128,129</sup> Par la suite, d'autres équipes de recherche ont également étudié cette réaction d'hydroboration d'énamide en utilisant des catalyseurs à base de cuivre. C'est notamment le cas de Bartocchini et al., en 2015, qui ont été les premiers à utiliser la réaction d'hydroboration catalysée au cuivre sur des dérivés insaturés de l'alanine ou de différents peptides afin d'obtenir des peptides et acides aminés  $\beta$ -borés transformables en acides boroniques, très utilisés dans l'industrie pharmaceutique (Schéma 7).<sup>130</sup>

<sup>125</sup> Geier M. J., Vogels C. M., Decken A. Westcott S. A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3154–3159

<sup>126</sup> Arnold K., Batsanov A. S., Davies B., Grosjean C., Schütz T., Whiting A., Zawatzky K. *Chem. Commun.* **2008**, 3879–3881

<sup>127</sup> Chirik P., Morris R. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2495–2495

<sup>128</sup> Takahashi K., Ishiyama T., Miyaura N. *Chem. Lett.* **2000**, 29, 982–983

<sup>129</sup> Ito H., Yamanaka H., Tateiwa J.-I., Hosomi A., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6821–6825

<sup>130</sup> Bartocchini F., Bartolucci S., Lucarini S., Piersanti G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3352–3360

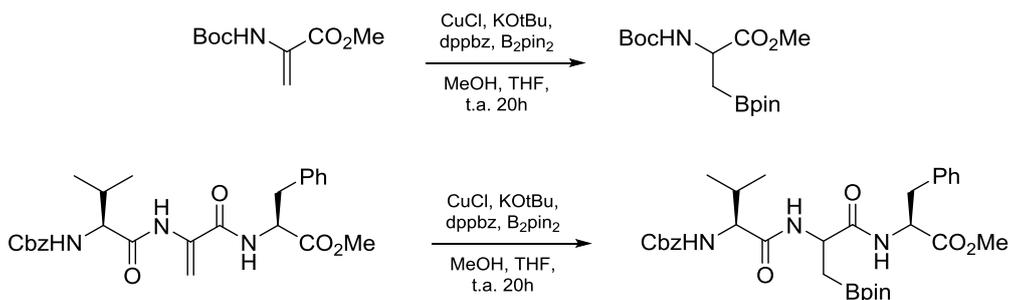


Schéma 7 : Réaction d'hydroboration catalysée au cuivre sur des dérivés d'alanine et différents peptides

Ce même groupe a utilisé cette réaction d'hydroboration d'énamide catalysée au cuivre sur différents substrats permettant la fonctionnalisation de ceux-ci notamment avec une oxydation du composé organoborés formé (Schéma 8).<sup>131</sup>

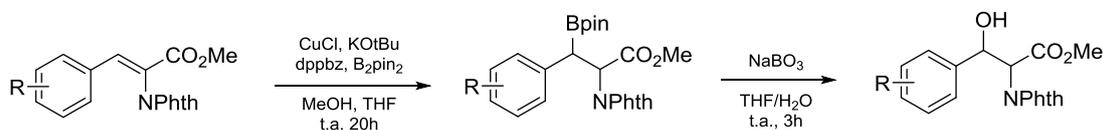


Schéma 8 : Exemple de réaction d'hydroboration-oxydation catalysée au cuivre

## II. Etude de la réaction d'hydroboration des 3-méthylène isoindolinones catalysée par les complexes de cuivre(I)

### 1. Généralités sur les complexes de cuivre(I)

Le cuivre est un métal de transition de configuration électronique [Ar] 3d<sup>10</sup> 4s<sup>1</sup> appartenant au même groupe du tableau périodique que l'or et l'argent. En solution, le cuivre se retrouve généralement à deux degrés d'oxydation : +1 et +2. La chimie de coordination du cuivre(I) est directement liée à sa configuration électronique *d*<sup>10</sup> produisant une répartition symétrique de la charge électronique. Cette configuration favorise une disposition tétraédrique autour du centre métallique de sorte à localiser les ligands le plus loin les uns des autres et ainsi minimiser les répulsions électrostatiques. Le Cuivre(I) est défini comme ayant un caractère « mou » selon la théorie de Pearson et pour cette raison, cet ion métallique préfère les ligands avec des atomes donneurs mous tels que le soufre (dans la cystéine et la méthionine), l'azote aromatique (pyridine et histidine) ou le phosphore (phosphines tertiaires). Les complexes mononucléaires du cuivre(I), en général, sont diamagnétiques, incolores et peuvent adopter des géométries linéaires, trigonales planaires,

<sup>131</sup> Bartocchini F., Maria Cannas D., Fini F., Piersanti G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2762–2765

tétraédriques, bipyramidales trigonales ou pyramidales à base carrées, comme indiqué dans la Figure 2.

Le cuivre(I) préfère très largement être entouré par quatre ligands adoptant une géométrie tétraédrique. La stabilité relative des complexes de cuivre(I) en solution dépend très fortement des ligands présents et peut varier considérablement suivant le solvant. Il existe également de nombreux complexes polynucléaires du cuivre(I) dans lesquels le cuivre possède un environnement tétraédrique.

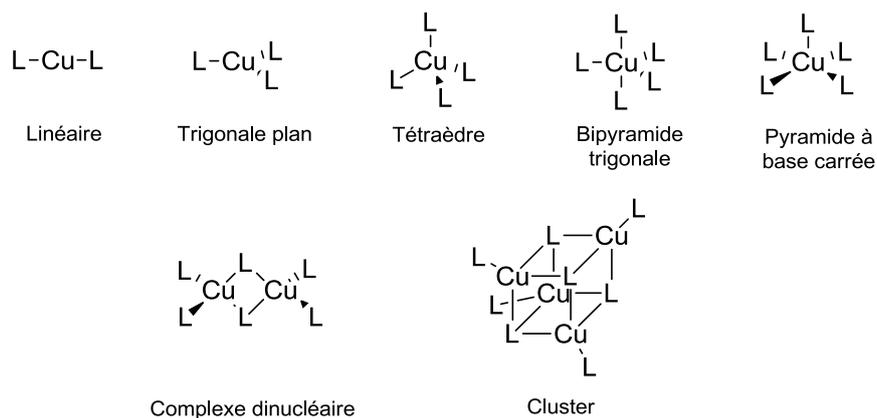


Figure 2 : Géométrie des complexes du cuivre(I)

Les ligands de type phosphine sont de loin les plus couramment utilisés et répondent à la formule générale  $PR_3$  dans laquelle R est un groupement alkyle, aryle ou halogénure. Cette classe de ligands est facile à synthétiser et ils sont d'excellents ligands pour la chimie de coordination à base de métaux de transition sous forme de donneurs à deux électrons.

Il existe d'innombrables phosphines différentes connues pour se coordonner aux métaux de transition, présentant de nombreuses applications en catalyse homogène et hétérogène.<sup>132</sup> Les phosphines acceptent des électrons d'orbitales p ou d d'un métal dans des orbitales anti-liantes  $\sigma^*$  de liaisons carbone–phosphore ayant une symétrie  $\pi$ . Lorsque des phosphines se lient à des atomes métalliques riches en électrons, les liaisons carbone–phosphore devraient s'allonger dans la mesure où les orbitales  $\sigma^*$  correspondantes se remplissent d'électrons.

Cet effet est cependant souvent masqué par le fait que le doublet non liant du phosphore est cédé au métal, ce qui réduit la répulsion provoquée par ce doublet et donc tend à raccourcir cette liaison. Ces deux effets peuvent être résolus en comparant la structure de complexes métal–phosphine ne différant que par un électron. L'oxydation de complexes  $M-PR_3$  conduit à des liaisons

<sup>132</sup>Hosseinzadeh Z., Ramazani A. *Curr. Org. Chem.* **2018**, 22, 1589–1599

M–P plus longues et des liaisons P–C plus courtes, ce qui est cohérent avec la rétro-coordination  $\pi$  (Figure 3).

Les premiers travaux avaient conduit à penser que les ligands phosphine utilisent leurs orbitales 3d pour établir une rétro-coordination  $\pi$  métal–phosphine, mais il est désormais accepté que les orbitales d du phosphore ne sont pas impliquées dans cette liaison car leur énergie est trop élevée. La modification des substituants sur les atomes de phosphore peut entraîner des modifications substantielles des propriétés physiques et chimiques de leurs complexes (effets stériques et électroniques).

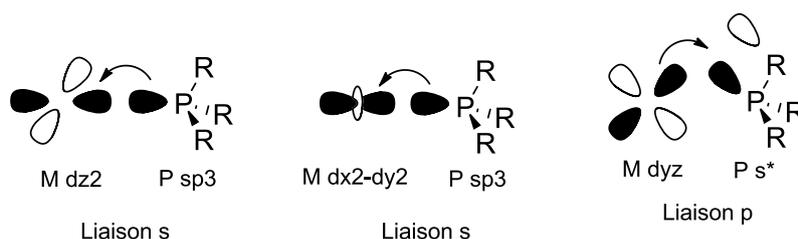


Figure 3 : Liaison Métal-Phosphore dans les complexes

D'autre part, les effets stériques dans les ligands phosphines sont très important ; ces ligands déterminent généralement la stéréochimie, la vitesse, et l'équilibre dans les réactions de dissociation. Tolman<sup>133</sup> a proposé que l'angle du cône ( $\theta$ ) peut être utilisé comme paramètre exprimant la demande stérique d'un ligand phosphine. Ce paramètre est défini comme l'angle au sommet d'un cône cylindrique centré à une distance de 2,28 Å du phosphore au métal, entourant les rayons de van der Waals (ou surfaces) de tous les substituants liés au phosphore sur toutes les orientations de rotation (Figure 4). Les phosphines avec de petits angles de cône seront de meilleurs ligands et sont plus basiques. Les phosphines avec des substituants plus gros ou avec des angles de cône plus grands ont tendance à former des complexes avec un nombre de coordination plus faible.

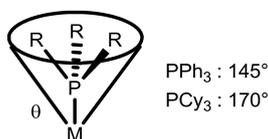


Figure 4 : Angle de Tolman

<sup>133</sup> Tolman C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348

## 2. Structure et réactivité des complexes borés de cuivre(I)

Les premiers exemples reportés dans la littérature d'utilisation de complexes borés du cuivre(I) en synthèse organique concernaient des réactions d'addition conjuguées d'un groupement Bpin sur des énones décrits par Miyaura et Hosomi, qui ont utilisé respectivement un catalyseur CuCl / KOAc ou cuivre(I) phosphine et du bis(pinacol)diborane.<sup>9,10</sup> Dans la majorité des réactions de borylation, les catalyseurs actifs sont généralement formés *in situ* par réaction d'un sel de cuivre(I) avec un alcoxyde. Une réaction de métathèse avec le bis(pinacol)diborane se produit alors, générant le complexe bore-cuivre (Schéma 9). Nous reviendrons plus en détail sur les aspects mécanistiques des réactions d'hydroboration catalysées par les complexes de cuivre(I) dans la suite de ce chapitre.

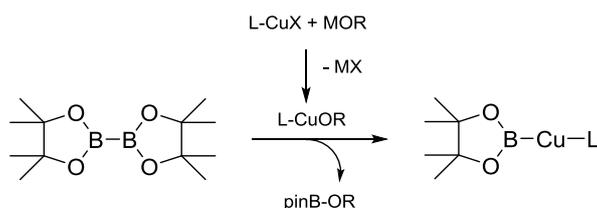


Schéma 9 : Formation d'un complexe bore-cuivre(I) par transmétallation

Depuis ces premiers travaux, le domaine d'application des complexes borés du cuivre(I) s'est rapidement développé et une gamme de transformations très diversifiée a été décrite dans la littérature.<sup>134</sup> Bien que les différents auteurs de ces réactions aient postulé que celles-ci procédaient par l'intermédiaire d'un complexe boré du cuivre(I), des exemples isolés de ces espèces sont relativement rares. C'est principalement pour les cuivre-boryls liés au carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) que des structures moléculaires ont été rapportées, bien qu'un rapport très récent décrit des complexes liés à la phosphine.<sup>135,136,137,138,139</sup> Pour la plupart des complexes NHCs, un arrangement linéaire, avec le groupement Bpin lié directement à l'opposé du ligand NHC, a été observée (Figure 5).

<sup>134</sup> Hemming D., Fritzemeier R., Westcott S. A., Santos W. L., Steel P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7477–7494

<sup>135</sup> Laitar, D. S., Müller P., Sadighi J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17196-17197

<sup>136</sup> Segawa Y., Yamashita M., Nozaki K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6710-6713

<sup>137</sup> Kajiwara T., Terabayashi T., Yamashita M., Nozaki K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6606-6610

<sup>138</sup> Borner, C., Anders L., Brandhorst K., Kleeberg C. *Organometallics* **2017**, 36, 4687-4690

<sup>139</sup> Semba K., Shinomiya M., Fujihara T., Terao J., Tsuji Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7125-7132

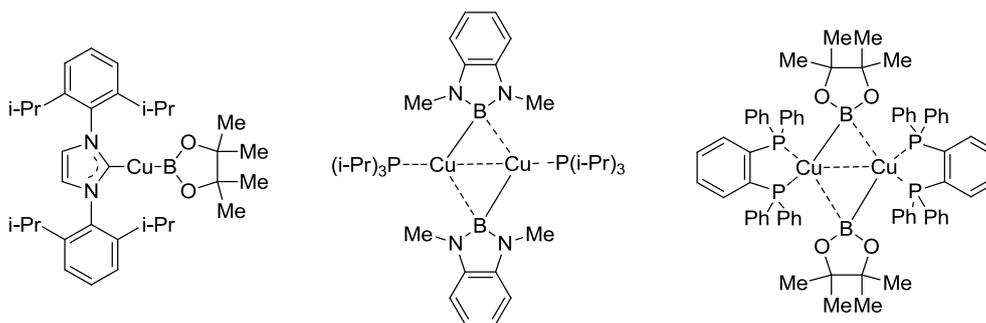


Figure 5 : Exemple de complexes borés du cuivre(I)

### 3. Hydroboration de la 3-méthylène isoindolinone **4a** en présence de chlorure de cuivre

Nous nous proposons dans cette partie d'étudier la réaction d'hydroboration catalysée par des complexes de cuivre(I) des 3-méthylène isoindolinones synthétisées précédemment. Afin de mettre au point la réaction d'hydroboration et d'optimiser les différents paramètres, nous avons choisi de travailler sur la 3-méthylène isoindolinone **4a** qui nous servira de substrat modèle pour la suite de notre étude. Cette isoindolinone insaturée est dépouillée de tout substituant sur la partie aromatique et comporte un groupement *p*-méthoxybenzyle (PMB) sur l'atome d'azote (Schéma 10). Nous avons donc dans un premier temps cherché à optimiser la réaction d'hydroboration de nos substrats en termes de rendement et de régiosélectivité en faisant varier divers paramètres tels que le solvant, la température, la nature du catalyseur, du ligand ou de la base. Pour commencer nous nous sommes inspirés des travaux de Deng<sup>140</sup> qui a décrit en 2015, l'hydroboration de composés styréniques en présence de bis(pinacol)diborane ( $B_2pin_2$ ) et d'un sel de cuivre(I) à température ambiante dans le méthanol.

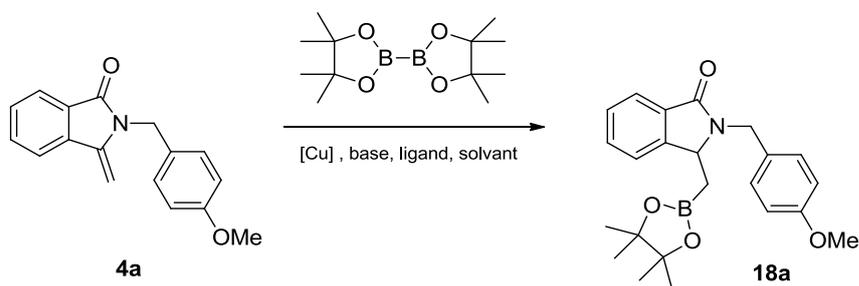


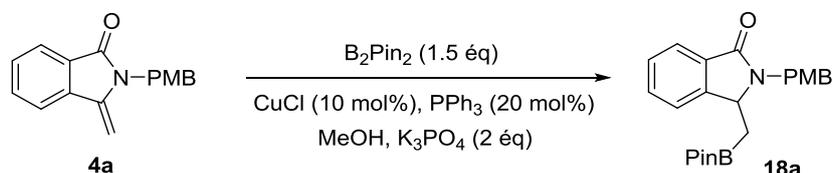
Schéma 10 : Réaction d'hydroboration catalysée au cuivre de la méthylène isoindolinone **4a**

<sup>140</sup> Hong, S.; Liu, M.; Zhang, W.; Zeng, Q.; Deng, W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2297-2302

### 3.1. Essais préliminaires

Lors de l'examen de la littérature, il est apparu que les catalyseurs formés à partir des halogénures de cuivre étaient les plus utilisés. Nous nous sommes donc intéressés à la réaction d'hydroboration catalysée par des complexes formés à partir du chlorure de cuivre(I), le but étant dans un premier temps de définir les paramètres importants de la réaction. Parmi les différents agents d'hydroboration disponibles et inventoriés au début de ce chapitre, nous avons privilégié l'utilisation du bis(pinacol)diborane ( $B_2Pin_2$ ) qui a l'avantage d'être très stable et manipulable à l'air et du pinacolborane (HBPIn) qui est également très utilisé dans ce type de réaction mais qui a l'inconvénient de s'oxyder très rapidement. Concernant le ligand, nous avons utilisé la triphénylphosphine, qui est un ligand phosphoré monodentate faisant partie des ligands les plus utilisés lors de catalyse d'hydroboration. Pour la base nous avons utilisé le phosphate de potassium tribasique et pour finir comme donneur de proton, nous avons opté pour le méthanol qui va à la fois jouer le rôle de donneur de proton et de solvant. Les conditions réactionnelles utilisées pour débiter notre étude sont donc les suivantes : CuCl (10 mol%),  $PPh_3$  (20 mol%),  $K_3PO_4$  (2 équivalents) dans le méthanol à température ambiante.

Tableau 1 : Essais préliminaires



Entrée	Cu(I)	Ligand	Base	Durée	Conversion
1	CuCl	$PPh_3$	$K_3PO_4$	3 h	100%
2	CuCl	$PPh_3$	-	3 j	20%
3	CuCl	-	$K_3PO_4$	3 j	-
4	CuCl	-	-	3 j	-
5	-	$PPh_3$	$K_3PO_4$	3 j	-
6	-	$PPh_3$	-	3 j	-
7	-	-	$K_3PO_4$	3 j	-
8	-	-	-	3 j	-

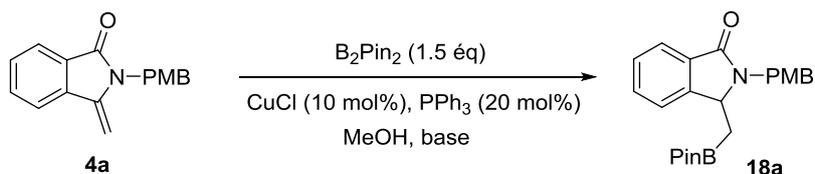
Les premiers résultats permettant de définir les paramètres importants de la réaction figurent dans le tableau 1 ci-dessus. Tout d'abord, nous observons une conversion complète en seulement 3 heures avec les paramètres utilisés (Entrée 1). Les différents tests à blanc réalisés en l'absence de catalyseur et/ou de ligand (Entrées 3 à 8) nous permettent également de valider la nécessité du catalyseur mais aussi du ligand. En effet, en l'absence de catalyseur ou de ligand, aucune conversion n'est observée même après 3 jours de réaction. La suppression de la base (Entrée 2) entraîne une diminution importante de la conversion avec seulement 20% de rendement après 3 jours de réaction, ce qui nous laisse penser que celle-ci est un élément nécessaire mais que sa présence peut être éventuellement contournée.

### **3.2. Influence de la base**

Le phosphate de potassium tribasique, qui fonctionne très bien dans notre premier essai, est une base faible facile à utiliser mais relativement peu soluble dans les solvants organiques. Nous nous sommes donc contentés de vérifier que d'autres bases plus fortes ne conduisaient pas à des réactions plus rapides. Les réactions ont donc été menées en utilisant une base plus forte, l'éthylate de sodium. Les autres conditions réactionnelles notamment le catalyseur, le ligand et le solvant restent inchangées par rapport aux résultats précédents.

Les résultats dans le tableau 2 ci-dessous montrent que l'utilisation d'une base plus forte, comme l'éthylate de sodium permet une accélération notable de la réaction en comparaison au phosphate de potassium tribasique en même quantité (Entrées 1 et 9). Nous avons donc décidé de diminuer la quantité de base afin de voir son influence sur le temps de réaction, en passant de 2 équivalents à 50 mol% puis 10 mol%. Malgré une quantité très faible de base, la conversion de la réaction est toujours totale en un temps très court, respectivement 1 et 2 heures (Entrées 10 et 11).

Tableau 2 : Influence de la base



Entr\u00e9e	Cu(I)	Ligand	Base	Dur\u00e9e	Conversion
<b>1</b>	CuCl	PPh <sub>3</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2 \u00e9q)	3 h	100%
<b>9</b>	CuCl	PPh <sub>3</sub>	EtONa (2 \u00e9q)	1 h	100%
<b>10</b>	CuCl	PPh <sub>3</sub>	EtONa (50 mol%)	1 h	100%
<b>11</b>	CuCl	PPh <sub>3</sub>	EtONa (10 mol%)	2 h	100%

L'utilisation d'une base plus forte permet donc l'acc\u00e9l\u00e9ration de la r\u00e9action, n\u00e9anmoins la premi\u00e8re base utilis\u00e9e reste tr\u00e8s efficace avec une conversion totale en seulement 3 heures. L'\u00e9thylate de sodium n\u00e9cessitant d'\u00eatre fra\u00eement pr\u00e9par\u00e9 et \u00e9tant sensible \u00e0 l'air et \u00e0 l'humidit\u00e9, le K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> sera pr\u00e9f\u00e9r\u00e9 lors des r\u00e9actions suivantes.

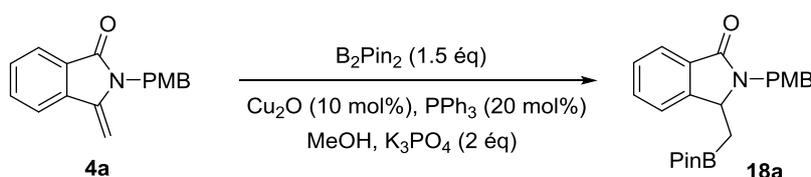
#### 4. Hydroboration des 3-méthylène isoindolinones en présence d'oxyde de cuivre (Cu<sub>2</sub>O)

Afin de poursuivre l'optimisation de la réaction d'hydroboration, nous avons décidé de modifier la nature du catalyseur en remplaçant le chlorure de cuivre par de l'oxyde de cuivre. En effet l'oxyde de cuivre est connu pour ses propriétés légèrement basiques,<sup>141</sup> ce qui permettrait de s'affranchir de l'ajout de base.

##### 4.1. Influence des différents paramètres sur la réaction d'hydroboration

Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à la validation de chacun des paramètres de la réaction d'hydroboration. Les conditions réactionnelles sont les suivantes : Cu<sub>2</sub>O (10 mol%), PPh<sub>3</sub> (20 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 équivalents) dans le méthanol à température ambiante.

Tableau 3 : Essais préliminaires



Entrée	Catalyseur	Ligand	Base	Durée	Conversion
1	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	3 h	100%
2	Cu <sub>2</sub> O	-	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	3 j	20%
3	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	-	3 h	100%
4	Cu <sub>2</sub> O	-	-	3 j	-

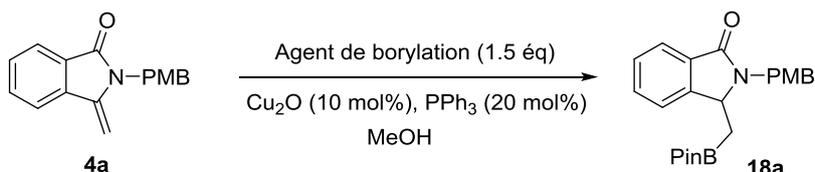
Les résultats rassemblés dans le tableau 3 montrent l'efficacité de l'oxyde de cuivre comme précurseur catalytique, en effet une conversion totale est à nouveau observée en 3 heures (Entrée 1). Nous observons également, de façon non surprenante, que l'absence de ligand entraîne ici encore une chute importante de la réactivité (Entrée 2 et 4). En revanche, l'absence de base n'a aucune influence sur la conversion de la réaction qui reste totale après 3 heures de réaction. La légère basicité de l'oxyde de cuivre semble donc suffisante pour effectuer la réaction d'hydroboration (Entrée 3). Les essais suivants seront donc effectués sans base.

<sup>141</sup> Habbache N., Alane N., Djerad S., Tifouti L. *Chem. Eng. J.* **2009**, *152*, 503–508

#### 4.2. Influence de l'agent de borylation sur la réaction d'hydroboration

Nous avons ensuite souhaité étudier l'influence de l'agent de borylation sur la réaction, nous avons pour cela comparé la réaction effectuée en présence de bis(pinacol)diborane ou de pinacolborane, les autres paramètres restants inchangés.

Tableau 4 : Influence de l'agent de borylation



Entrée	Cu(I)	Ligand	Agent de borylation	Durée	Conversion
1	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	3 h	100%
5	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	HBpin	24 h	0%

Dans le tableau 4 ci-dessus, nous n'observons aucune réaction avec le pinacolborane même après 24 heures (Entrée 5), le bis(pinacol)diborane sera donc privilégié pour la suite de l'optimisation.

### 4.3. Influence du ligand sur la réaction d'hydroboration

Afin d'aller plus loin dans la compréhension et l'optimisation de la réaction d'hydroboration, nous avons décidé d'observer l'influence de différents ligands sur celle-ci. Pour cette partie, nous avons utilisé différents types de ligands : des ligands phosphorés, azotés et oxygénés, mono et bidentates dans les mêmes quantités qu'utilisées précédemment (Tableau 5). Les différents ligands utilisés sont représentés dans la figure 6 ci-dessous.

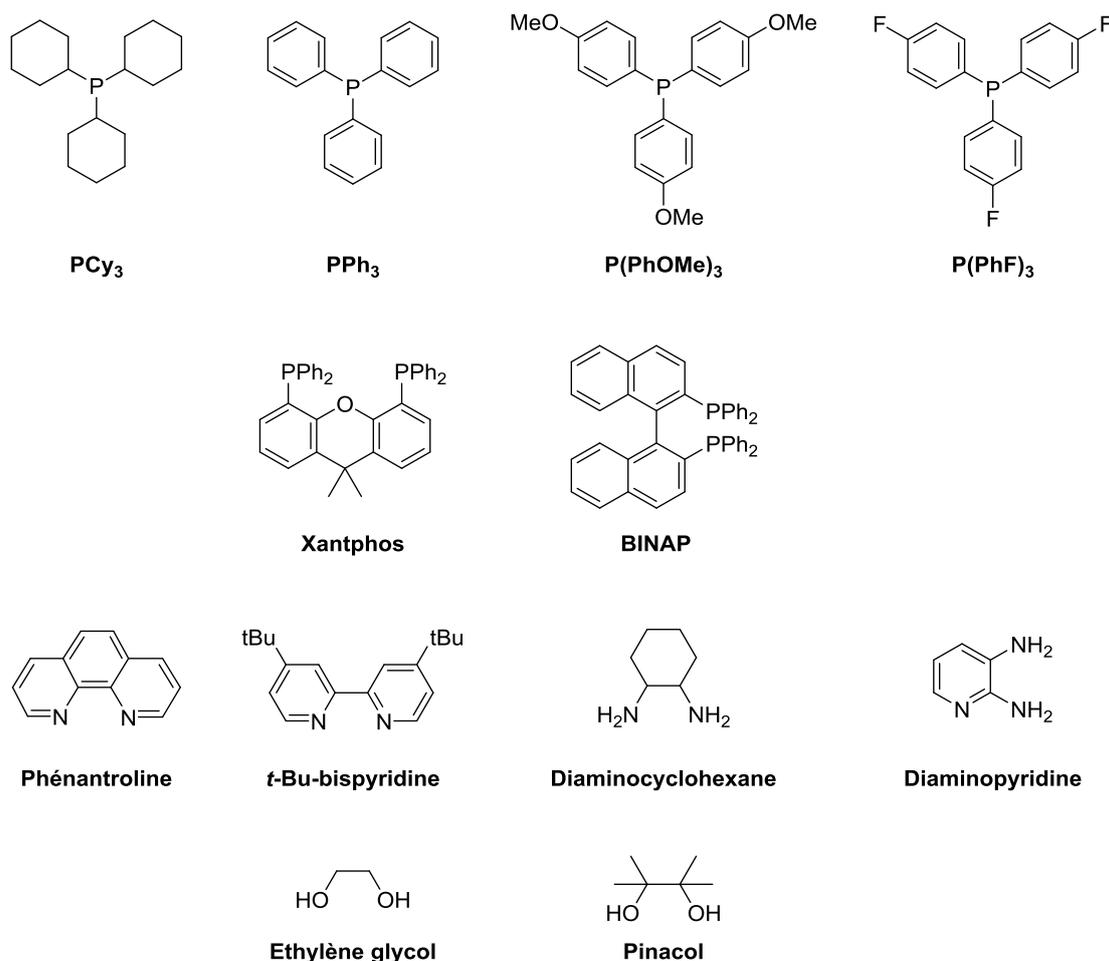
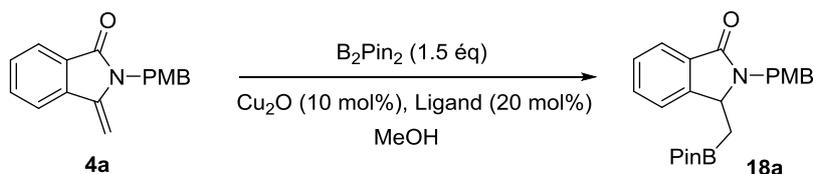


Figure 6 : Structures des ligands utilisés lors de la réaction d'hydroboration

Tableau 5 : Influence du ligand



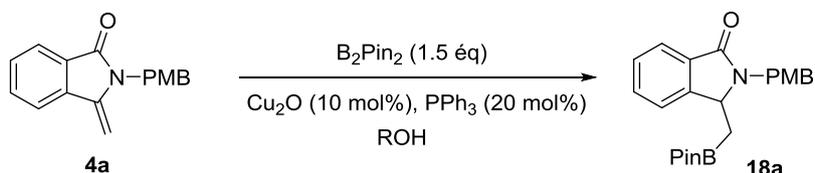
Entr\u00e9e	Cu(I)	Ligand	Dur\u00e9e	Conversion
1	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	3 h	100%
4	Cu <sub>2</sub> O	-	3 j	-
6	Cu <sub>2</sub> O	PCy <sub>3</sub>	3 h	100%
7	Cu <sub>2</sub> O	P(PhOMe) <sub>3</sub>	3 h	100%
8	Cu <sub>2</sub> O	P(PhF) <sub>3</sub>	3 h	100%
9	Cu <sub>2</sub> O	Xantphos	3 j	100%
10	Cu <sub>2</sub> O	BINAP	3 j	80%
11	Cu <sub>2</sub> O	Ph\u00e9nantroline	24 h	100%
12	Cu <sub>2</sub> O	t-Bu-bispyridine	24 h	100%
13	Cu <sub>2</sub> O	diaminocyclohexane	3 j	100%
14	Cu <sub>2</sub> O	diaminopyridine	3 j	100%
15	Cu <sub>2</sub> O	Ethyl\u00e8ne glycol	3 j	0%
16	Cu <sub>2</sub> O	Pinacol	3 j	0%

Nous observons que les ligands phosphor\u00e9s monodentates similaires \u00e0 la triph\u00e9nylphosphine permettent d'obtenir les m\u00eames r\u00e9sultats (Entr\u00e9es 1 et 6 \u00e0 8). En revanche il appara\u00eet que les ligands bidentates phosphor\u00e9s bien qu'efficaces, n\u00e9cessitent un temps de r\u00e9action bien plus long de l'ordre de plusieurs jours (Entr\u00e9es 9 et 10). L'utilisation de ligands bidentates azot\u00e9s permettent d'acc\u00e9der aux esters boroniques avec une conversion totale entre 1 et 3 jours, bien qu'efficaces ils ralentissent la r\u00e9action (Entr\u00e9es 11 \u00e0 14). Finalement, les ligands oxyg\u00e9n\u00e9s bidentates sont inefficaces et ne permettent pas d'obtenir les compos\u00e9s organobor\u00e9s d\u00e9sir\u00e9s (Entr\u00e9es 15 et 16) ce qui pourrait se traduire par un probl\u00e8me de coordination entre le Cu et ce type de ligands oxyg\u00e9n\u00e9s. Nous observons donc que le changement de ligands peut avoir une grosse influence sur notre r\u00e9action, en effet il appara\u00eet que plus les ligands sont volumineux (bidentates) plus la r\u00e9action est lente, les ligands phosphor\u00e9s monodentates sont donc \u00e0 privil\u00e9gier.

#### 4.4. Influence du donneur de proton sur la réaction d'hydroboration

L'influence du donneur de proton, qui est aussi le solvant dans notre réaction a également été étudiée. Nous avons donc effectué cette réaction dans différents alcools (Tableau 6).

Tableau 6 : Influence du donneur de protons



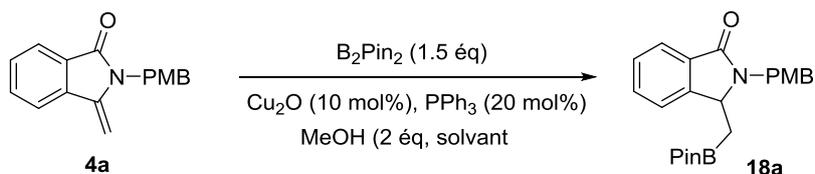
Entrée	Cu(I)	Ligand	Donneur de proton (Pka)	Durée	Conversion
1	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	Méthanol (15.5)	3 h	100%
17	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	Isopropanol (16.5)	3 h	100%
18	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	Tertiobutanol (17)	3 h	100%

L'isopropanol et le *tert*-butanol, un peu moins acides que le méthanol, ont été testés comme solvant afin d'étudier l'influence du donneur de protons sur la réaction (Tableau 6). Nous n'avons observé aucun changement en présence de ces différents alcools, en effet la conversion est toujours totale au bout de 3 heures de réaction (Entrées 17 et 18).

#### 4.5. Influence du solvant sur la réaction d'hydroboration

Jusqu'ici, nous avons utilisé le méthanol à la fois comme solvant et comme donneur de proton. Nous avons décidé d'étudier l'effet de différents solvants en termes de polarité sur notre réaction tout en continuant à utiliser 2 équivalents de méthanol (Tableau 7, Entrées 19 à 21).

Tableau 7 : Influence du solvant



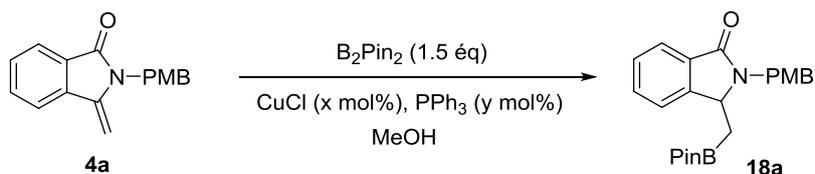
Entrée	Cu(I)	Ligand	Solvant	Durée	Conversion
1	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	Méthanol	3 h	100%
19	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	Acétone	24 h	22%
20	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	THF	24 h	10%
21	Cu <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub>	Chloroforme	24 h	15%

De ces expériences (Tableau 7), il ressort donc que la réaction d'hydroboration est hautement dépendante du solvant. Elle semble requérir l'utilisation d'un solvant polaire protique. L'utilisation de solvants polaire aprotique ou apolaire entraîne en effet une baisse significative de la vitesse de la réaction même après 24 heures la conversion ne dépassant pas les 20% (Entrées 19 à 21). Les phosphines étant des ligands relativement labiles, il est également possible que la nature du solvant joue un rôle sur la stabilité des complexes de cuivres(I) formés lors de ces réactions.

#### 4.6. Influence de la charge catalytique sur la réaction d'hydroboration

Pour finir, il nous a semblé qu'un point très important était de diminuer la quantité de catalyseur (charge catalytique) lors de la réaction. En effet, la charge de catalyseur est un paramètre important dans une réaction catalysée, plus la charge sera faible, plus la réaction sera économiquement viable et pourra ainsi être utilisée à grande échelle. Nous avons donc diminué la charge en oxyde de cuivre et en triphénylphosphine jusqu'à des seuils pratiques en termes de manipulation (Tableau 8). Jusqu'ici, les conditions réactionnelles étaient Cu<sub>2</sub>O (10 mol%) et PPh<sub>3</sub> (20 mol%).

Tableau 8 : Influence de la charge catalytique



Entr\u00e9e	Cu(I)	Ligand	Dur\u00e9e	Conversion
<b>1</b>	Cu <sub>2</sub> O (10 mol%)	PPh <sub>3</sub> (20 mol%)	3 h	100%
<b>22</b>	Cu <sub>2</sub> O (1 mol%)	PPh <sub>3</sub> (20 mol%)	3 h	100%
<b>23</b>	Cu <sub>2</sub> O (10 mol%)	PPh <sub>3</sub> (2 mol%)	3 h	100%
<b>24</b>	Cu <sub>2</sub> O (1 mol%)	PPh <sub>3</sub> (2 mol%)	3 h	100%

Les r\u00e9sultats rassembl\u00e9s dans le tableau 8, montrent que la diminution de la quantit\u00e9 de catalyseur n'entra\u00eene aucune baisse du taux de conversion pour le m\u00eame temps de r\u00e9action. La diminution par 10 de la quantit\u00e9 de catalyseur n'a en effet aucune influence sur la conversion et la vitesse de r\u00e9action (Entr\u00e9e 22), de m\u00eame pour la diminution par 10 de la quantit\u00e9 de ligand (Entr\u00e9e 23). Finalement la r\u00e9duction de la charge catalytique de ces 2 r\u00e9actifs en m\u00eame temps n'a toujours aucune influence sur les r\u00e9sultats de la r\u00e9action (Entr\u00e9e 24).

#### 4.7. Bilan de l'optimisation de la réaction d'hydroboration

Lors de l'optimisation des différents paramètres de la réaction, nous avons observé que la base n'est pas nécessaire lors de l'utilisation d'oxyde cuivre, celui-ci étant suffisamment basique pour déprotoner le méthanol. Les ligands phosphorés monodentates et les moins encombrés sont préférables pour cette réaction, de plus l'alcool utilisé lors de la réaction joue le rôle à la fois de solvant et de donneur de proton. Enfin, une quantité très faible d'oxyde de cuivre (1 mol%) est suffisante pour effectuer cette réaction avec de bons rendements et des temps de réactions raisonnables. Le catalyseur utilisé étant bon marché, pour des raisons pratiques, son utilisation à un taux de 10 mol% sera privilégiée. Les conditions optimales pour notre réaction d'hydroboration catalysée au cuivre sont donc les suivantes :

Tableau 9 : Conditions expérimentales optimisées (Cu<sub>2</sub>O)

Dérivé boré	Bis(pinacol)diborane (1,5 équivalents)
Source de cuivre(I)	Cu <sub>2</sub> O (10 mol%)
Ligand	PPh <sub>3</sub> (20 mol%)
Solvant	Méthanol
Température	Température ambiante
Temps de réaction	3 heures

#### 4.8. Application à l'hydroboration des méthylène isoindolinones **4b**, **4g-l**, **5**, **6** et **7**

La réaction d'hydroboration catalytique des énammides effectuée en présence d'oxyde de cuivre ayant été optimisée en termes de temps de réaction et de conversion sur le substrat modèle **4a**, nous avons souhaité explorer le potentiel de notre système catalytique en le testant sur une large gamme de méthylène isoindolinones synthétisées précédemment **4b**, **4g-l**, **5**, **6**, **7** (Schéma 11). Il est important de noter que les rendements affichés sur la figure 7 ci-dessous correspondent à ceux obtenus après isolation et purification sur colonne de silice.

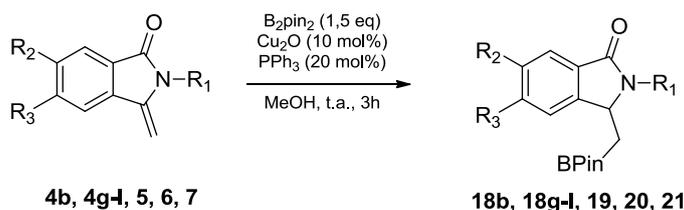


Schéma 11 : Réaction d'hydroboration catalysée à l'oxyde de cuivre

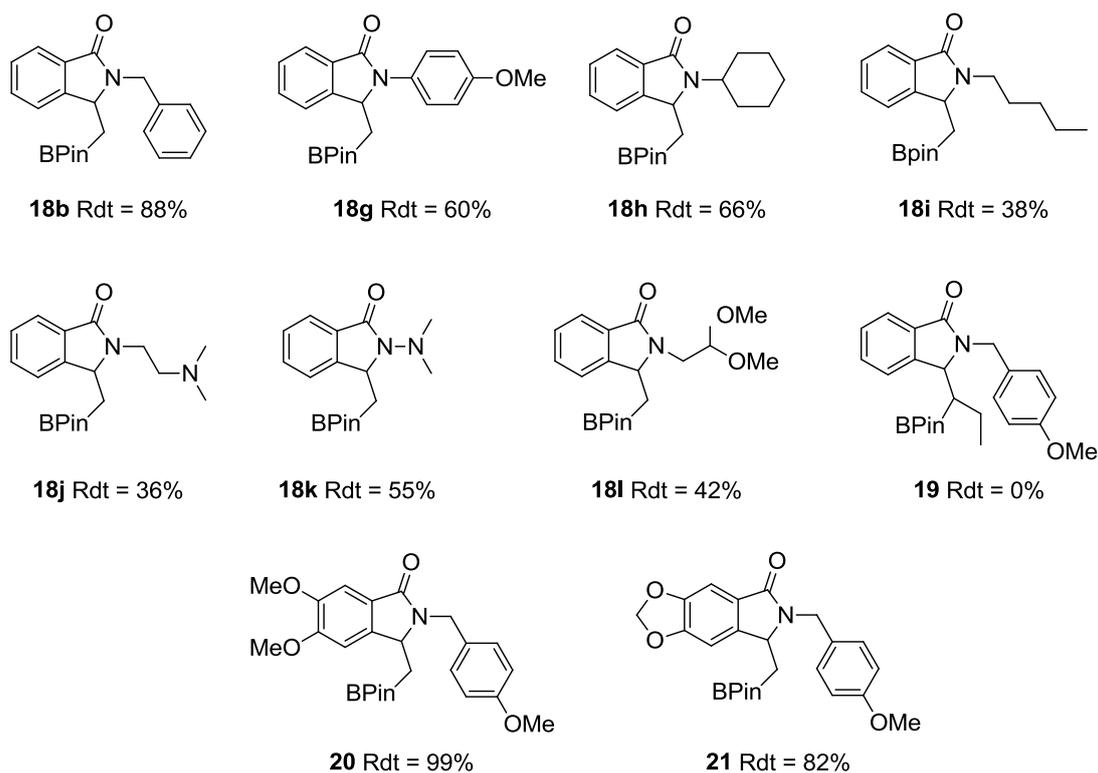


Figure 7 : Rendements des boronates synthétisés

Les résultats obtenus montrent de bons rendements pour les composés **18b**, **18g** et **18h** supérieurs à 60% après purification. Les composés substitués sur le noyau aromatique **20** et **21** ont également été obtenus avec de très bons rendements respectivement de 99 et 82%. Cependant, nous observons des rendements beaucoup plus faibles pour les composés **18i-l** possédant sur l'atome d'azote une chaîne fonctionnalisée de type pentyle, diméthylamino, diméthylamino éthyle ou 1,1-diméthoxy éthyle. Enfin, il faut également noter que nous n'avons pas réussi à obtenir le composé organoboré **19** substitué sur la double liaison éthylénique de l'isoindolinone. La réaction d'hydroboration des isoindolinones insaturées semble donc être limitée aux modèles non substitués sur la double liaison exocyclique (Figure 7).

### 5. Hydroboration des 3-méthylène isoindolinones en présence de thiophène carboxylate de cuivre

Les rendements de la réaction d'hydroboration des méthylène isoindolinones étant limités pour certains substrats, nous avons décidé de poursuivre l'optimisation de celle-ci en optant pour l'utilisation d'une autre source de cuivre(I), le thiophène carboxylate de cuivre (Figure 8).

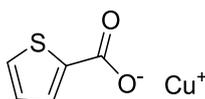


Figure 8 : Structure du 2-thiophène carboxylate de cuivre

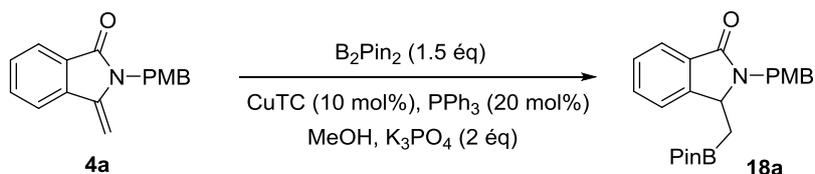
Une des particularités de ce sel de cuivre(I) est d'être plus soluble dans les solvants organiques que l'oxyde de cuivre ce qui pourrait permettre une amélioration des rendements et jouer sur la cinétique de la réaction d'hydroboration des méthylène isoindolinones.

De la même manière que l'oxyde de cuivre, le thiophène carboxylate de cuivre est légèrement basique et devrait nous permettre de nous affranchir de l'utilisation d'une base. L'étape d'optimisation avec ce nouveau catalyseur sera de nouveau réalisée sur le substrat modèle **4a**.

#### 5.1. Influence des différents paramètres sur la réaction d'hydroboration

Dans un premier temps, nous avons décidé d'étudier l'influence de chacun des paramètres sur la réaction d'hydroboration catalysée au thiophène carboxylate de cuivre. Pour commencer, nous avons opté pour les mêmes conditions réactionnelles que celles utilisées précédemment :  $B_2pin_2$  (1,5 eq), CuTC (10 mol%),  $PPh_3$  (20 mol%),  $K_3PO_4$  (2 équivalents) dans le méthanol à température ambiante (Tableau 10).

Tableau 10 : Essais préliminaires



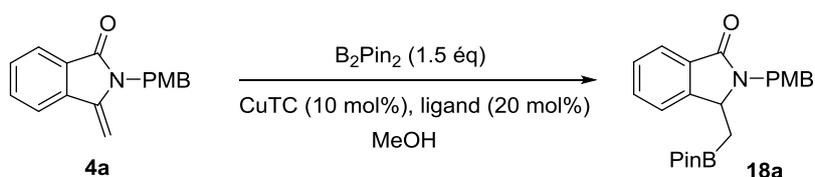
Entrée	Catalyseur	Ligand	Base	Durée	Conversion
1	CuTC	PPh <sub>3</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	3 h	100%
2	CuTC	-	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	3 j	16%
3	CuTC	PPh <sub>3</sub>	-	3 h	100%
4	CuTC	-	-	3 j	-

Les résultats rassemblés dans le tableau 10 ci-dessus, montrent que la réaction d'hydroboration effectuée sur la méthylène isoindolinone **4a** en présence de thiophène carboxylate de cuivre est également très efficace (Entrée 1) avec une conversion totale observée au bout de 3 heures. Comme nous l'avions prévu, nous pouvons à nouveau nous affranchir de la base (Entrée 3), la conversion étant totale dans le même temps de réaction. De la même façon qu'avec l'oxyde de cuivre, nous observons aussi que le ligand est nécessaire au bon déroulement de la réaction (Entrées 2 et 3).

## 5.2. Influence du ligand sur la réaction d'hydroboration

Nous avons ensuite cherché à étudier l'influence du ligand sur la réaction d'hydroboration. Comme précédemment avec l'utilisation d'oxyde de cuivre, des ligands phosphorés, azotés et oxygénés, mono et bidentates ont été testés pour cette réaction (Tableau 11).

Tableau 11 : Influence du ligand



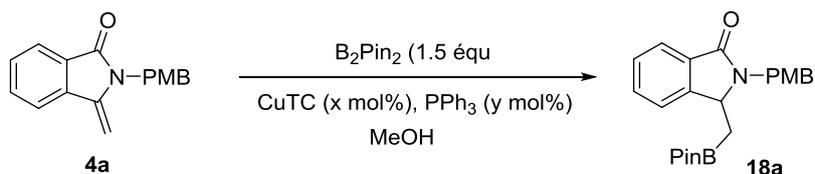
Entrée	Catalyseur	Ligand	Durée	Conversion
1	CuTC	PPh <sub>3</sub>	3 h	100%
5	CuTC	PCy <sub>3</sub>	3 h	100%
6	CuTC	P(PhOMe) <sub>3</sub>	3 h	100%
7	CuTC	Xantphos	3 j	100%
8	CuTC	Phénantroline	24 h	100%
9	CuTC	<i>t</i> -Bu-bispyridine	24 h	100%
10	CuTC	Ethylène glycol	3 j	0%

Nous constatons que les ligands phosphorés monodentates (Entrées 5 et 6) sont de nouveau à privilégier et permettent la meilleure conversion dans le temps le plus faible. Les ligands phosphorés bidentates (Entrée 7) et azotés (Entrées 8 et 9) ralentissent la réaction et les ligands oxygénés (Entrée 10) n'ont aucun effet.

### 5.3. Influence de la charge catalytique sur la réaction d'hydroboration

Nous avons finalement souhaité définir l'influence de la charge catalytique sur cette réaction, de la même façon que précédemment en diminuant la quantité de cuivre et de ligand séparément, puis ensemble (Tableau 12).

Tableau 12 : Influence de la charge catalytique



Entrée	Cu(I)	Ligand	Durée	Conversion
1	CuTC (10 mol%)	PPh <sub>3</sub> (20 mol%)	3 h	100%
11	CuTC (1 mol%)	PPh <sub>3</sub> (20 mol%)	3 h	100%
12	CuTC (10 mol%)	PPh <sub>3</sub> (2 mol%)	3 h	100%
13	CuTC (1 mol%)	PPh <sub>3</sub> (2 mol%)	3 h	100%

Les résultats présentés dans le tableau 12 montrent les mêmes résultats que lors de l'utilisation de l'oxyde de cuivre, en effet lorsque la charge catalytique est divisée par 10, la réaction est tout aussi rapide et efficace avec une conversion totale. Cependant, comme précédemment, nous avons décidé de garder la charge catalytique plus élevée en raison des faibles quantités difficilement utilisables lors de la réaction.

#### 5.4. Bilan de l'optimisation de la réaction d'hydroboration

Nous avons constaté lors de l'optimisation de la réaction d'hydroboration effectuée en présence de thiophène carboxylate de cuivre que le changement de source de cuivre(I) n'a aucune incidence sur le temps de réaction et la conversion des méthylène isoindolinones en esters boroniques. Les conditions optimales de notre nouveau système catalytique n'ont par conséquent guère évoluées (Tableau 13).

Tableau 13 : Conditions expérimentales optimisées (CuTC)

Dérivé boré	Bis(pinacol)diborane (1,5 eq)
Cu(I)	CuTC (10 mol%)
Ligand	PPh <sub>3</sub> (20 mol%)
Solvant	Méthanol
Température	Température ambiante
Temps de réaction	3 heures

### 5.5. Application à l'hydroboration des méthylène isoindolinones

Nous avons décidé d'étendre notre étude sur l'utilisation du thiophène carboxylate de cuivre comme catalyseur en l'appliquant à certaines méthylène isoindolinones. En effet, celui-ci étant plus soluble dans les solvants organiques, nous espérons pouvoir améliorer les rendements obtenus lors de l'utilisation d'oxyde de cuivre (Schéma 12 et Figure 9).

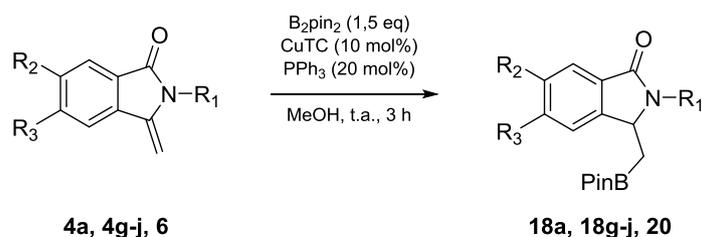


Schéma 12 : Réaction d'hydroboration effectuée en présence de CuTC

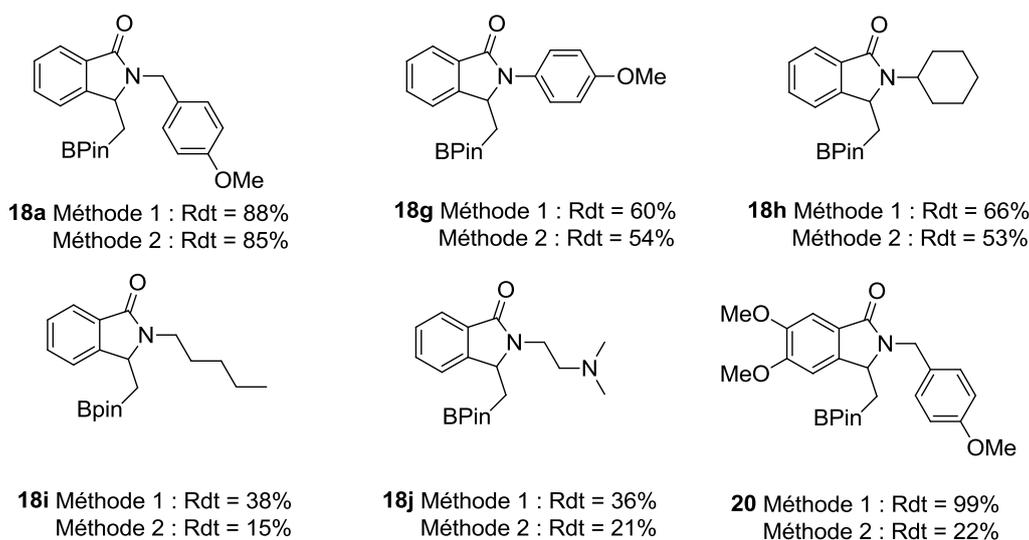


Figure 9 : Rendements des boronates synthétisés

Les différents rendements obtenus après purification par chromatographie sur colonne de silice avec ce nouveau système catalytique (méthode 2) sont rassemblés sur la figure 9 ci-dessus. Ils sont à comparer avec ceux obtenus précédemment lors de l'utilisation d'oxyde de cuivre (méthode 1). En ce qui concerne l'hydroboration de notre composé de référence **4a** (composé **18a**), nous n'observons aucune différence de rendements. Malheureusement, pour les composés **18g-j** pour lesquels nous espérons une amélioration significative du rendement, nous obtenons des résultats moins satisfaisants que lors de l'utilisation de l'oxyde de cuivre.

Même pour le composé **20** pour lequel nous avons obtenu avec un rendement quantitatif, nous observons une baisse très importante du rendement de l'ordre de 22%. Bien que plus soluble, le thiophène carboxylate de cuivre ne nous a pas permis d'améliorer les rendements obtenus avec l'oxyde de cuivre.

Au vu de ces résultats, l'hypothèse la plus probable est le problème de stabilité des méthylène isoindolinones, en effet certains composés se dégradent plus vite, notamment ceux possédant une chaîne alkyle sur l'atome d'azote, les mauvais rendements peuvent en partie être dus à l'oxydation des isoindolinones en phtalimides.

### 6. Synthèse des méthylène isoindolinones par hydroamination intramoléculaire d'un *ortho*-alkynylbenzamide couplée à leur hydroboration

Afin de contourner le problème de stabilité de certaines méthylène isoindolinones notamment lors de leur purification, nous avons alors décidé d'utiliser la stratégie développée dans le chapitre précédent qui consiste à former le squelette des méthylène isoindolinones par hydroamination intramoléculaire d'un *ortho*-alkynylbenzamide et de coupler cette réaction directement avec l'étape d'hydroboration. Nous avons en effet constaté que les conditions opératoires utilisées lors de la réaction d'hydroamination intramoléculaire étaient compatibles avec celles de la réaction d'hydroboration des 3-méthylène isoindolinones. L'avantage majeur de cette nouvelle voie de synthèse réside sur le fait qu'elle devrait nous permettre d'assurer de manière concomitante la formation des 3-méthylène isoindolinones tout en procédant à leur hydroboration sans aucune isolation et purification de celles-ci (Schéma 13).

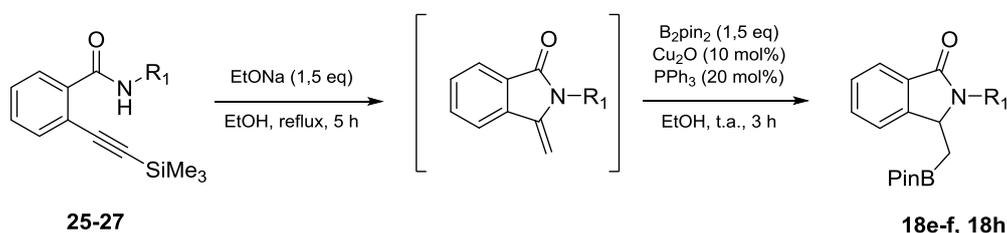


Schéma 13 : Synthèse des méthylène isoindolinone par hydroamination intramoléculaire d'alcyne couplée à leur hydroboration

### 6.1. Synthèse des 2-aryléthynylbenzamides à partir des acides benzoïques *ortho*-iodés

Les différents substrats **25-27** nécessaires à notre étude ont été synthétisés en s'appuyant sur la méthodologie de synthèse déjà décrite dans le chapitre I à savoir la formation initiale des benzamides *ortho* iodés **22-24** qui sont ensuite engagés dans une réaction pallado-catalysée de type Sonogashira pour former les 2-aryléthynylbenzamides **25-27** souhaités (Schéma 14).

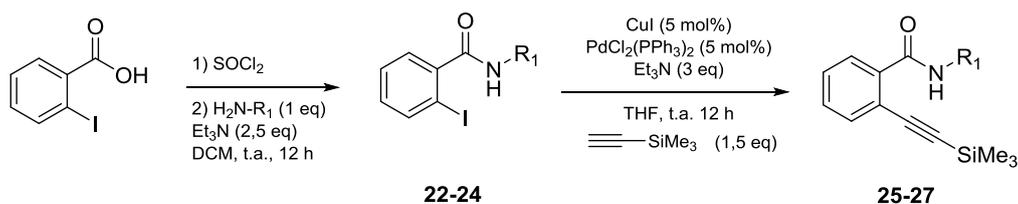
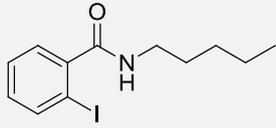
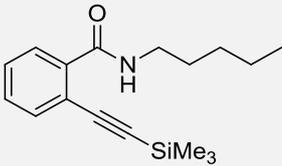
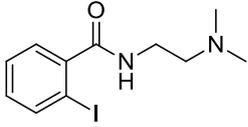
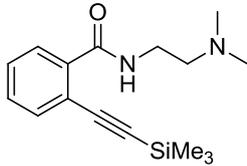
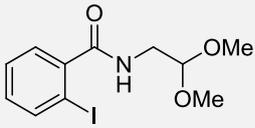
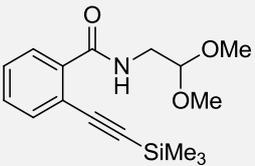


Schéma 14 : Synthèse des 2-aryléthynylbenzamides **25-27**

Ces 2 réactions nous ont permis d'obtenir les benzamides **22-24** et les 2-aryléthynylbenzamides **25-27** avec de bons rendements allant de 61 à 87% (Tableau 14).

Tableau 14 : Rendements des benzamides et des 2-aryléthynylbenzamides correspondants

Synthèse des <i>o</i> -iodo benzamides	Synthèse des 2-aryléthynylbenzamides
 <p><b>22</b> : Rdt = 67%</p>	 <p><b>25</b> : Rdt = 69%</p>
 <p><b>23</b> : Rdt = 81%</p>	 <p><b>26</b> : Rdt = 72%</p>
 <p><b>24</b> : Rdt = 87%</p>	 <p><b>27</b> : Rdt = 61%</p>

## 6.2. Synthèse des boronates 18e-f, 18h par hydroamination / hydroboration

Les 2-aryléthynylbenzamides **25-27** ayant été synthétisés avec succès, nous nous sommes par la suite concentrés sur leur cyclisation intramoléculaire puis sur l'hydroboration en « one-pot » des méthylène isoindolinones formée intermédiairement. Nous avons pour cela placé les composés **25-27** dans l'éthanol en présence d'éthanolate de sodium à reflux pendant 5 heures. Après vérification par chromatographie sur couche mince (CCM) de la bonne formation des 3-méthylène isoindolinones, le brut réactionnel obtenu a été refroidi à température ambiante, puis les réactifs nécessaires à la réaction d'hydroboration ( $\text{Cu}_2\text{O}$ ,  $\text{PPh}_3$  et  $\text{B}_2\text{pin}_2$ ) ont été ajoutés. Après 3 heures de réaction et purification par chromatographie sur colonne de silice, les esters boroniques **18e**, **18f** et **18h** ont pu être isolés avec de bien meilleurs rendements allant de 53 à 63% (Figure 10).

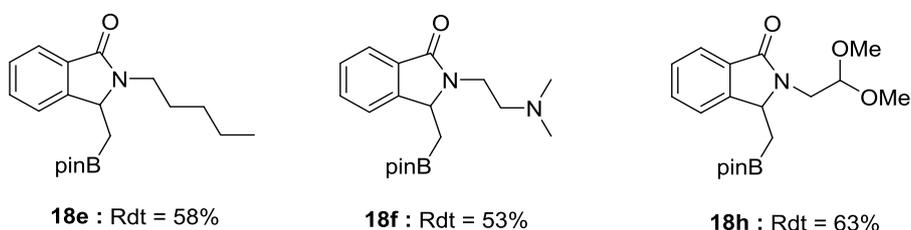


Figure 10 : Rendements des différents esters boroniques synthétisés

Cette méthodologie de synthèse simple à mettre en œuvre s'avère être particulièrement efficace, en effet en appliquant ce nouveau protocole en «one-pot» il n'est plus nécessaire d'isoler les 3-méthylène isoindolinones intermédiaires ce qui permet de contourner les éventuels problèmes de stabilité de ces dernières et d'obtenir les composés organoborés désirés avec de meilleurs résultats.

### III. Etude mécanistique de la réaction d'hydroboration catalysée par les complexes de cuivre(I)

Les résultats qui viennent d'être exposés dans ce chapitre ont démontré l'efficacité du système catalytique développé permettant d'effectuer l'hydroboration, rapide et avec d'excellents rendements, d'une grande diversité de méthylène isoindolinones. Cette méthode efficace et concise révèle un grand potentiel puisqu'elle devrait nous permettre par la suite d'accéder à un large éventail de composés organoborés, qui pourront être engagés dans de nombreuses réactions de couplages permettant ainsi de fonctionnaliser la position 3 des isoindolinones formées.

Afin de mieux comprendre le mode d'action de notre système catalytique sur la réaction d'hydroboration des 3-méthylène isoindolinones, nous avons cherché à en savoir un peu plus sur la détermination du mécanisme réactionnel, c'est-à-dire la description de toutes les étapes élémentaires ayant lieu au cours de la réaction en effectuant notamment une étude du profil énergétique de la formation de l'espèce catalytique formée précédant la réaction d'hydroboration. Ceci nous conduira à obtenir des informations précieuses sur les espèces-clés intervenant dans la réaction (intermédiaires réactionnels et état de transition). La combinaison d'études expérimentales et d'études théoriques, telle qu'illustrée dans cette partie, nous permettront également d'obtenir des informations à l'échelle moléculaire sur la géométrie des états de transition et sur les barrières énergétiques des différentes étapes.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés au mécanisme de la réaction d'hydroboration des styrènes, catalysée par les complexes de cuivre(I), effectuée à l'aide du bis(pinacol)diborane en présence d'un halogénure de cuivre(I), d'un ligand, d'une base et du méthanol couramment décrit dans la littérature.<sup>142</sup>

Dans le cycle catalytique proposé représenté sur le schéma 15, le méthylate de cuivre(I) est tout d'abord obtenu à partir d'un halogénure de cuivre(I) et du méthylate de sodium généré *in situ* par réaction d'une base avec le méthanol. Le méthylate de cuivre(I) subit ensuite une transmétallation (métathèse sigma) en présence de bis(pinacol)diborane pour conduire à la formation d'un complexe bore-cuivre (pinB-Cu-L<sub>n</sub>). Ce complexe va dans un premier temps se coordiner à l'alcène puis subir une réaction d'insertion via un mécanisme concerté à quatre centres, sur lequel nous reviendrons dans la suite de ce chapitre, pour délivrer un complexe alkyl-cuivre(I). La protonation de cet intermédiaire à l'aide du méthanol conduira finalement à la formation du produit d'hydroboration désiré et du méthylate de cuivre(I) qui pourra poursuivre le cycle catalytique. La régiosélectivité du processus d'addition du complexe pinB-Cu-L<sub>n</sub> sur l'alcène sera fortement dépendante des différents facteurs permettant la stabilisation du complexe alkyl-cuivre obtenu. La densité électronique accumulée sur le carbone benzylique peut être stabilisée par l'orbitale  $\pi^*$  du noyau aromatique.<sup>142</sup>

---

<sup>142</sup> Wen L., Cheng F., Li H., Zhang S., Hong X., Meng F. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 7, 103-106

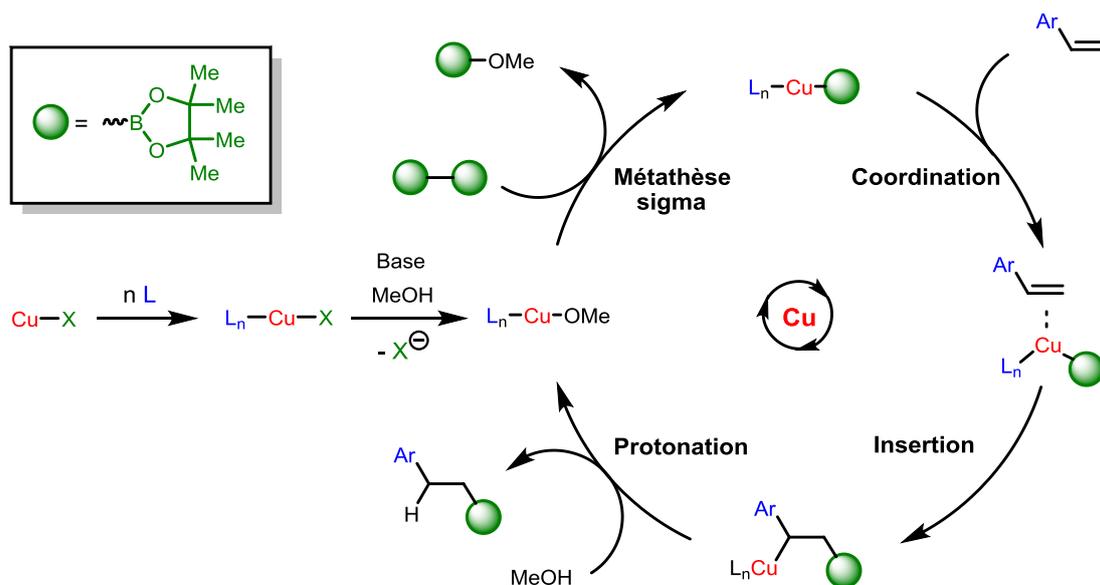


Schéma 15 : Mécanisme postulé pour l'hydroboration des styrènes catalysée au cuivre en présence d'une base forte

Le mécanisme proposé ci-dessus (Schéma 15), permet la compréhension de la réaction effectuée en présence d'une base susceptible de déprotoner le méthanol, cependant, nous avons pu observer dans ce chapitre que cette réaction était également réalisable en présence d'une base faible ou sans base avec les espèces de cuivre utilisées ( $\text{Cu}_2\text{O}$  et  $\text{CuTC}$ ). Nous nous proposons donc d'étudier la formation du complexe cuivre-bore dans les 3 conditions précédemment citées.

Comme nous l'avons évoqué dans la description du mécanisme général des réactions d'hydroboration des alcènes catalysées par les complexes borés du cuivre(I) effectuées en présence d'une base, le méthylate de cuivre(I) généré *in situ* subit une transmétallation (métathèse sigma) en présence de bis(pinacol)diborane pour conduire à la formation d'un complexe bore-cuivre (pinB-Cu- $\text{L}_n$ ) via un état de transition cyclique à quatre centres (Schéma 16).<sup>143</sup>

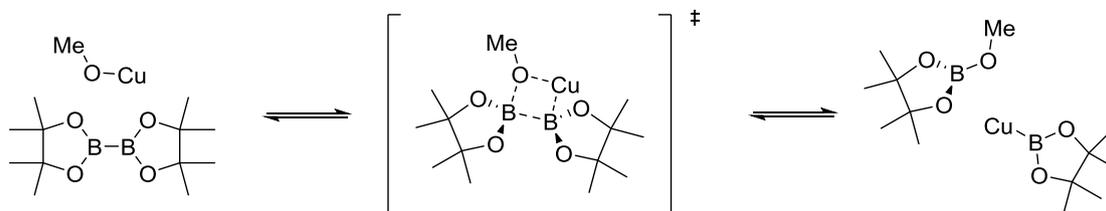


Schéma 16 : Mécanisme de formation du complexe bore-cuivre en présence de méthylate de cuivre

<sup>143</sup> Kleeberg C., Dang L., Lin Z., Marder T. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5350–5354

Une étude du mécanisme effectuée par calculs DFT a montré qu'il pouvait y avoir dans un premier temps formation d'un complexe ate entre le bis(pinacol)diborane et le méthanol, ce qui a pour effet d'augmenter considérablement l'acidité du proton lié à l'oxygène. Ce proton peut par la suite être facilement arraché au moyen d'une base faible et provoquer la formation du complexe bore-cuivre impliqué dans la suite de la réaction (Schéma 17).<sup>144</sup>

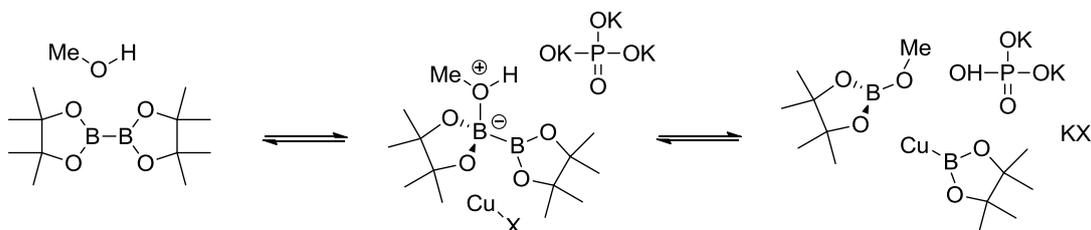


Schéma 17 : Mécanisme de formation du complexe cuivre-bore en présence d'une base faible

Finalement, il a été postulé que l'oxyde de cuivre(I) pouvait jouer le rôle de base selon un mécanisme identique à celui précédemment décrit (Schéma 18).<sup>145</sup>

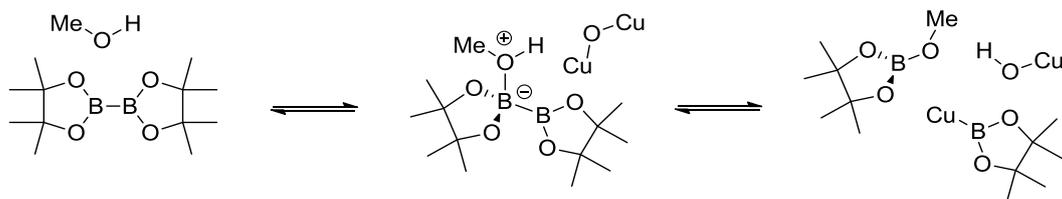


Schéma 18 : Mécanisme de formation du complexe cuivre-bore sans base

Afin d'appuyer ces hypothèses mécanistiques concernant notre réaction d'hydroboration, nous avons réalisé en partenariat avec le Docteur Iker Del Rosal, Maître de conférences à l'INSA à L'Université Paul Sabatier à Toulouse dans le laboratoire de Physique et Chimie des Nano-objets, une étude mécanistique basée sur des calculs DFT concernant la formation du complexe Cu-Bpin en absence de base. Cette étude s'est faite en se basant sur la présence de bis(pinacol)diborane, de thiophène carboxylate de cuivre (le mécanisme est supposé être le même pour l'oxyde de cuivre), de triphénylphosphine et de méthanol.

<sup>144</sup> Dang L., Lin Z., Marder T. B. *Organometallics* **2008**, 27, 4443–4454

<sup>145</sup> Calow A. D. J., Solé C., Whiting A., Fernandez E. *ChemCatChem* **2013**, 5, 2233-39

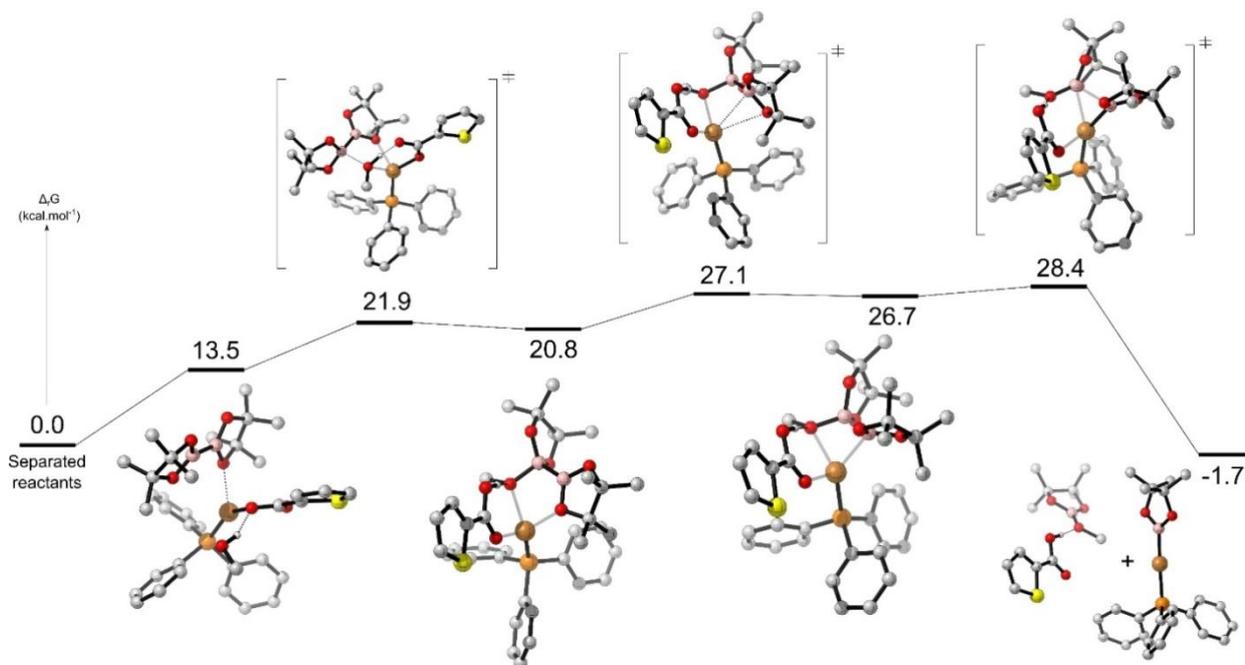


Schéma 19 : Etude mécanistique de la réaction d'hydroboration par calculs DFT

Pour plus de visibilité, nous avons simplifié les schémas suivants en enlevant les groupements méthyles du bis(pinacol)diborane et en ne développant pas la structure de la triphénylphosphine.

Lors de l'approche des réactifs on peut observer une interaction entre le cuivre et un oxygène du bis(pinacol)diborane et une liaison hydrogène entre le méthanol et l'ion carboxylate, ce qui a pour effet d'orienter correctement les réactifs en vue de l'étape suivante (Schéma 20). Les calculs NBO confirment que pour le premier intermédiaire à 13.5 Kcal/mol la liaison entre le cuivre et l'oxygène du pinacolborane est une liaison dative. Plus exactement c'est principalement une donation de la paire libre de l'oxygène vers une orbitale s sur le Cu et un peu sur les p. Il y a également donation de la paire libre du deuxième oxygène du carboxylate vers le cuivre mais cette fois-ci principalement sur les p.

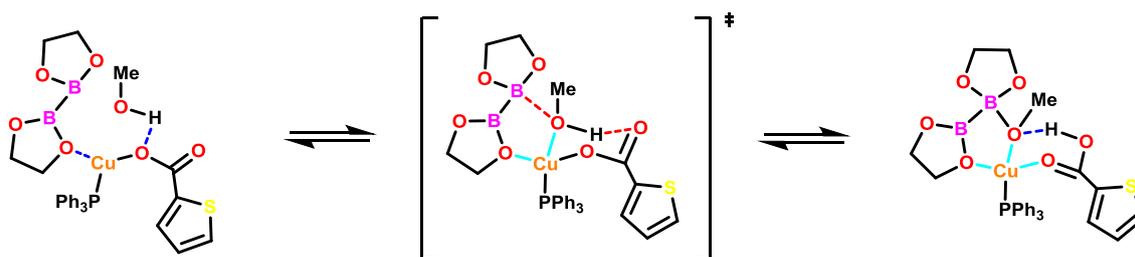


Schéma 20 : Etape 1 – Formation d'un complexe ate

A ce stade il y a formation d'un complexe entre le méthanol et le bis(pinacol)diborane, ce qui a pour effet d'augmenter l'acidité du proton lié à l'oxygène du méthanol et de faciliter son transfert sur l'ion carboxylate via une réaction acido-basique intramoléculaire pour conduire à la formation d'un complexe ate (Schéma 20).

Dans la suite du mécanisme nous pouvons observer un changement de ligands au niveau du cuivre(I) (Schéma 21) qui s'accompagne finalement d'une réaction de transmétallation *via* une métathèse sigma pour conduire à la formation du complexe Cu-Bpin et du méthylate de cuivre(I) *via* un état de transition cyclique à quatre centres conformément à ce qui a été décrit dans la littérature (Schéma 22).<sup>25</sup>

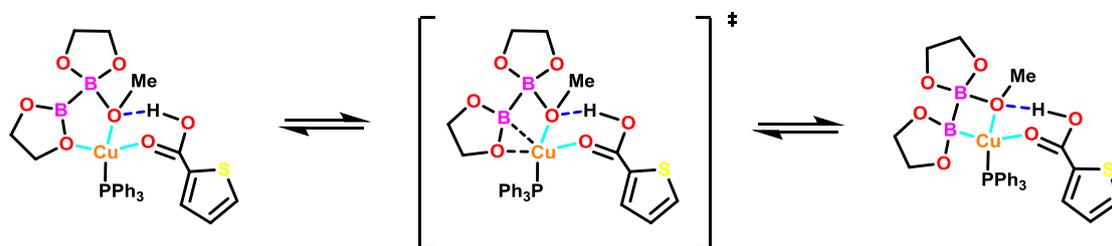


Schéma 21 : Etape 2 – Changement de coordination du cuivre

En ce qui concerne le dernier état de transition, il est plus difficile à analyser car plusieurs liaisons se cassent et se forment. On peut cependant voir une forte donation de la liaison B-B vers des orbitales vides du Cuivre et une rétrodonation du Cuivre vers la B-B\*. Le Cuivre est bien relié au Phosphore et à l'oxygène.

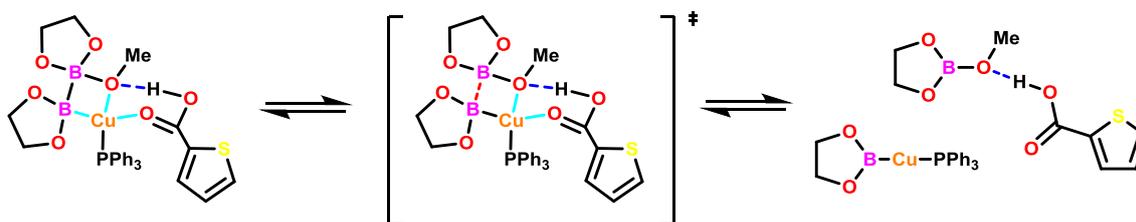


Schéma 22 : Etape 3 – Formation du complexe bore-cuivre

Cette étude mécanistique nous a permis d'affiner la compréhension du mécanisme de formation du complexe pinB-Cu-L<sub>n</sub> à partir du thiophène carboxylate de cuivre et du bis(pinacol)diborane dans le méthanol et de proposer le cycle catalytique décrit sur le schéma 23 ci-dessous pour l'hydroboration des 3-méthylène isoindolinones.

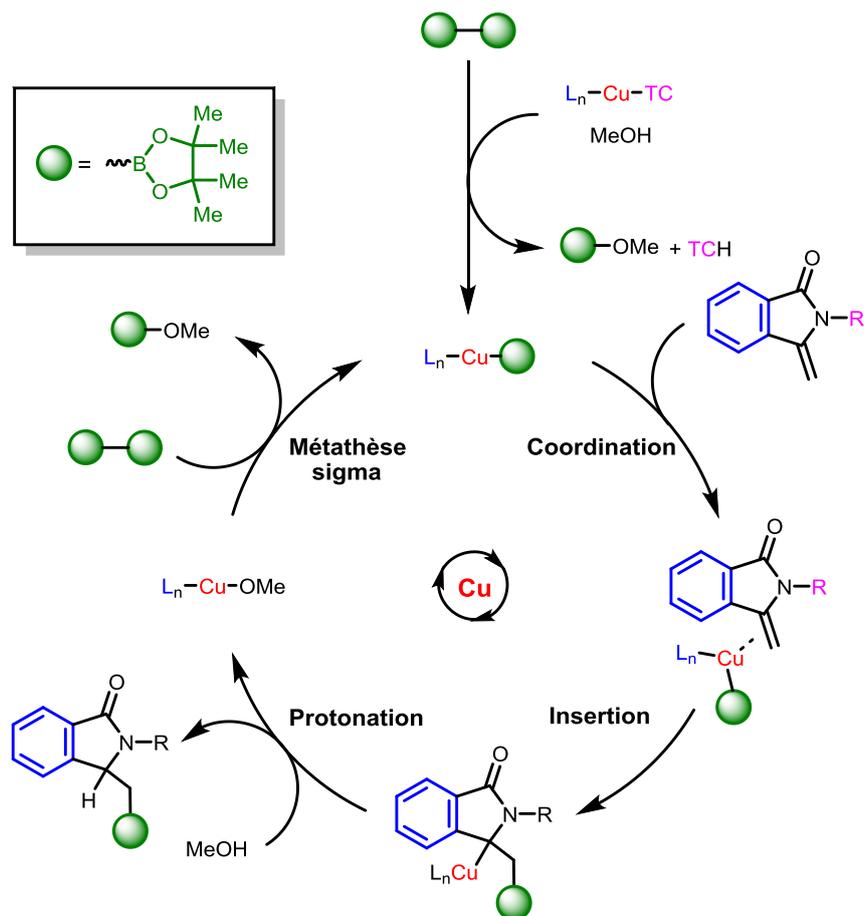


Schéma 23 : Mécanisme proposé pour la réaction d'hydroboration des 3-méthylène isoindolinones

Afin de mettre en évidence la formation du complexe alkyl-cuivre(I) obtenu après la réaction d'insertion, une hydroboration a été effectuée en présence de méthanol deutéré ( $CD_3OD$ ) et le spectre RMN  $^1H$  du brut réactionnel a confirmé l'incorporation d'un atome de deutérium en position 3 du noyau isoindolinone (Figure 11).

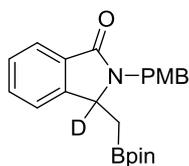


Figure 11 : Structure de la méthylène isoindolinone 4a deutérée en position 3

## Conclusion et perspectives

Dans ce second chapitre, nous avons étudié la réaction d'hydroboration catalysée au cuivre des 3-méthylène isoindolinones synthétisées dans le chapitre I.

Nous avons développé de nouveaux systèmes catalytiques performants à base respectivement d'halogénure de cuivre, d'oxyde de cuivre et de thiophène carboxylate de cuivre et une optimisation des différents paramètres (ligand, base, agent de borylation, donneur de proton) a été réalisée. Ceci nous a permis de préparer facilement, avec des temps de réaction très courts, d'excellents rendements et à moindre cout toute une large gamme d'esters boroniques dérivant de ces 3-méthylène isoindolinones.

Une des limites de la réaction d'hydroboration des méthylène isoindolinone réside sur la faible stabilité de ces dernières qui ont tendance à se dégrader plus ou moins rapidement via des processus d'oxydation. Afin de contourner ce problème, nous avons développé une méthodologie de synthèse qui nous a permis d'assurer de manière concomitante la formation des méthylène isoindolinones par hydroamination intramoléculaire d'un *ortho*-alkynylbenzamide tout en procédant dans la foulée à leur hydroboration. Cette méthodologie de synthèse en « one-pot » relativement simple à mettre en œuvre s'avère être particulièrement efficace. En effet, dans ce cas de figure, il n'est plus nécessaire d'isoler et de purifier les 3-méthylène isoindolinones formées intermédiairement ce qui permet d'une part de contourner les éventuels problèmes de stabilité de ces dernières et d'autre part, d'obtenir les composés organoborés désirés avec de meilleurs rendements.

Dans le chapitre suivant, nous nous intéresserons à l'hydroboration stéréosélective des 3-méthylène isoindolinones *via* l'utilisation d'un ligand chiral ou l'incorporation d'un auxiliaire chiral sur l'atome d'azote lactamique. Les paramètres expérimentaux seront de nouveau optimisés en fonction des excès énantio- ou diastéréomériques mesurés.

## Références bibliographiques relatives au chapitre 2

- 120) De Martino G., De Caprariis P., Abignente E., Grazia Rimoli M. 'New synthetic method for 4-hydroxyproline', *J. Het. Chem.* **1990**, *27*, 507–509
- 121) Plehiers M., Hootelé C. 'Synthesis of  $\beta$ -hydroxypiperidine alkaloids by anodic oxidation of carbamates and hydroboration', *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2444–2453.
- 122) Le Corre L., Dhimane H. 'Synthesis of 5-substituted pipercolic acid derivatives as new conformationally constrained ornithine and arginine analogues', *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7495–7497
- 123) Le Corre L., Kizirian J.-C., Levraud C., Boucher J.-L., Bonnet V., Dhimane H. 'Diastereoselective functionalizations of enecarbamates derived from pipercolic acid towards 5-guanidinopipercolates as arginine mimetics', *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3388–3398
- 124) Molander G. A., Vargas F. ' $\beta$ -Aminoethyltrifluoroborates: Efficient aminoethylations via Suzuki–Miyaura cross-coupling', *Org. Lett.* **2007**, *9*, 203–206
- 125) Geier M. J., Vogels C. M., Decken A. Westcott S. A. 'The transition metal catalyzed hydroboration of enamines', *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3154–3159
- 126) Arnold K., Batsanov A. S., Davies B., Grosjean C., Schütz T., Whiting A., Zawatzky K. 'The first example of enamine–Lewis acid cooperative bifunctional catalysis: application to the asymmetric aldol reaction', *Chem. Commun.* **2008**, 3879–3881
- 127) Chirik P., Morris R. 'Earth abundant metals in homogeneous catalysis', *Acc. Chem. Res* **2015**, *48*, 2495–2495
- 128) Takahashi K., Ishiyama T., Miyaura N. 'Addition and coupling reactions of bis(pinacolato)diboron mediated by CuCl in the presence of potassium acetate', *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 982–983
- 129) Ito H., Yamanaka H., Tateiwa J.-I., Hosomi A. 'Boration of an  $\alpha,\beta$ -enone using a diboron promoted by a copper(I)–phosphine mixture catalyst', *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6821–6825
- 130) Bartocchini F., Bartolucci S., Lucarini S., Piersanti G. 'Synthesis of boron- and silicon-containing amino acids through copper-catalyzed conjugate additions to dehydroalanine derivatives', *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3352–3360
- 131) Bartocchini F., Maria Cannas D., Fini F., Piersanti G. 'Palladium(II)-catalyzed cross-dehydrogenative coupling (CDC) of *N*-phthaloyl dehydroalanine esters with simple arenes: Stereoselective synthesis of *Z*-dehydrophenylalanine derivatives', *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2762–2765
- 132) Hosseinzadeh Z., Ramazani A. 'An overview on catalytic importance of PPh<sub>3</sub>', *Curr. Org. Chem.* **2018**, *22*, 1589–1599
- 133) Tolman C. A. 'Steric effects of phosphorous ligands in organometallic chemistry and homogeneous chemistry', *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348

- 134) Hemming D., Fritzsche R., Westcott S. A., Santos W. L., Steel P. G. 'Copper-boryl mediated organic synthesis', *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7477–7494
- 135) Laitar, D. S., Müller P., Sadighi J. P. 'Efficient homogeneous catalysis in the reduction of CO<sub>2</sub> to CO', *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17196-17197
- 136) Segawa Y., Yamashita M., Nozaki K. 'Boryl anion attacks transition-metal chlorides to form boryl complexes: Syntheses, spectroscopic, and structural studies on group 11 borylmetal complexes', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6710-6713
- 137) Kajiwara T., Terabayashi T., Yamashita M., Nozaki K. 'Syntheses, structures, and reactivities of borylcopper and zinc compounds: 1,4-silaboration of an  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone to form a  $\gamma$ -siloxyallylborane', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6606-6610
- 138) Borner, C., Anders L., Brandhorst K., Kleeberg C. 'Elusive phosphine copper(I) boryl complexes: Synthesis, structures and reactivity', *Organometallics* **2017**, *36*, 4687-4690
- 139) Semba K., Shinomiya M., Fujihara T., Terao J., Tsuji Y. 'Highly selective copper-catalyzed hydroboration of allenes and 1,3-dienes', *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7125-7132
- 140) Hong, S., Liu, M., Zhang, W., Zeng, Q.; Deng, W. 'Copper catalyzed hydroboration of alkylarenes at room temperature', *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2297-2202
- 141) Habbache N., Alane N., Djerad S., Tifouti L. 'Leaching of copper oxide with different acid solutions', *Chem. Eng. J.* **2009**, *152*, 503–508
- 142) Wen L., Cheng F., Li H., Zhang S., Hong X., Meng F. 'Copper-catalyzed enantioselective hydroboration of 1,1-disubstituted alkenes: Method development, applications and mechanistic studies', *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *7*, 103–106
- 143) Kleeberg C., Dang L., Lin Z., Marder T. B. 'A facile route to aryl boronates: room-temperature, copper-catalyzed borylation of aryl halides with alkoxy diboron reagents', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5350–5354
- 144) Dang L., Lin Z., Marder T. B., 'DFT studies on the borylation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds catalyzed by phosphine copper (I) boryl complexes and observations on the interconversions between O- and C-bound enolates of Cu, B and Si', *Organometallics*, **2008**, *27*, 4443–4454
- 145) Calow A. D. J., Solé C., Whiting A., Fernandez E., 'Base-free  $\beta$ -boration of  $\alpha,\beta$ -unsaturated imines catalyzed by Cu<sub>2</sub>O with concurrent enhancement of asymmetric induction' *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2233-2239

**CHAPITRE III**

Hydroboration asymétrique des  
3-méthylène isoindolinones  
catalysée par les complexes de cuivre(I)

Au cours de ces dernières décennies, les composés organoborés énantiométriques sont devenus significativement importants dans le domaine de la synthèse organique.<sup>146</sup> Compte tenu de leurs applications étendues en tant qu'intermédiaires de synthèse pour les produits pharmaceutiques chiraux et les molécules biologiquement actives,<sup>147</sup> de nombreuses méthodologies de synthèse sur la borylation asymétrique ont été développées.

Dans l'état actuel de nos connaissances, et après un examen minutieux de la littérature, il existe différentes méthodologies de synthèse efficaces permettant d'effectuer des réactions d'hydroborations stéréosélectives. Nous pouvons les classer en deux catégories différentes :

- les méthodes basées sur l'emploi d'un auxiliaire chiral.
- les méthodes reposant sur l'utilisation de réactifs (catalyseurs) chiraux

## I. Introduction générale sur les réactions d'hydroboration stéréosélectives

La découverte des réactions d'hydroboration asymétriques ont marqué le début des synthèses asymétriques pratiques et efficaces et d'une nouvelle ère dans la chimie organique.

### 1. Hydroboration asymétrique d'alcènes faisant appel à des réactifs chiraux

La première réaction d'hydroboration asymétrique d'alcènes a été rapportée par Brown et Zweifel grâce à la synthèse du diisopinocampheylborane ( $\text{Ipc}_2\text{BH}$ ), un dialkylborane obtenu par hydroboration de l' $\alpha$ -pinène. Grâce à cette méthode, ils ont permis l'hydroboration asymétrique d'alcènes 1,2-cis disubstitués. Les alcools obtenus après oxydation ont été obtenus avec des niveaux d'énantiosélectivité jamais obtenus jusqu'alors avec des excès énantiomériques allant de 88 à 91% (Schéma 1).<sup>148,149</sup>

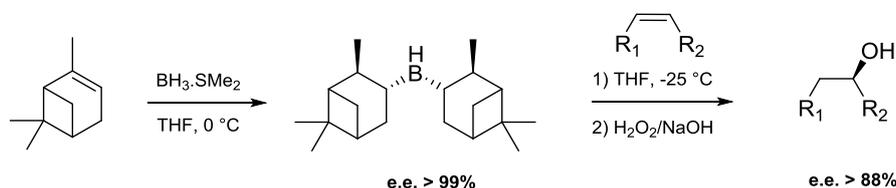


Schéma 1 : Hydroboration asymétrique d'alcène grâce au diisopinocampheylborane

<sup>146</sup> Matteson D. S.J. *Organomet. Chem.* **1999**, 581, 51–65

<sup>147</sup> Yang W., Gao X., Wang B. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 346–368

<sup>148</sup> Kaur P., Khatik G. L., Kumar Nayak S. *Curr. Org. Synth.* **2017**, 14, 665–682

<sup>149</sup> Brown H. C., Jadav P. K. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5047–5048

Malgré ces découvertes remarquables, l'extension de cette méthode aux alcènes 1,2-trans disubstitués, 1,1-disubstitués et trisubstitués a conduit à des niveaux d'induction asymétrique insatisfaisants. Les années suivantes, le groupe de Brown a découvert que le monoisopinocampheylborane (IpcBH<sub>2</sub>) permettait de réaliser l'hydroboration de ces alcènes encombrés avec une induction asymétrique beaucoup plus élevée (Schéma 2).

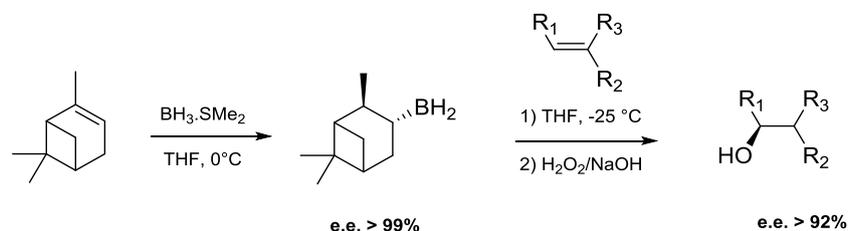


Schéma 2 : Hydroboration asymétrique d'alcènes grâce au monoisopinocampheylborane

En 1985, Masamune et al. ont introduit un nouveau réactif boré chiral capable d'hydroborer toutes les classes d'alcènes citées précédemment avec des niveaux élevés d'énantiosélectivité. Malgré de meilleurs résultats que la méthode développée par Brown, la synthèse du réactif asymétrique étant très longue, cette méthode n'a pas réussi à rivaliser (Schéma 3).<sup>150</sup>

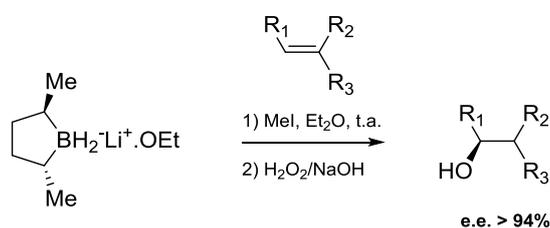


Schéma 3 : Hydroboration asymétrique d'alcènes par le groupe de Masamune

Depuis les premières études de Brown portant sur l'hydroboration asymétrique des alcènes en 1961, il a fallu près de 50 ans pour trouver une méthode efficace transposable à toutes les catégories d'alcènes. En 2008, le groupe de Soderquist a décrit un nouveau réactif efficace pour l'hydroboration asymétrique des alcènes, le 9-borabicyclo[3,3,2]décane, un réactif facile à synthétiser et permettant d'obtenir de très bons excès énantiomériques (Schéma 4).<sup>151</sup>

<sup>150</sup> Masamune S., Kim B. M., Peterson J. S., Sato T., Veenstra S. J., Imai T. J. *Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4549–4551

<sup>151</sup> Gonzalez A. Z., Román J. G., Gonzalez E., Martinez J., Medina J. R., Matos K., Soderquist J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9218–9219

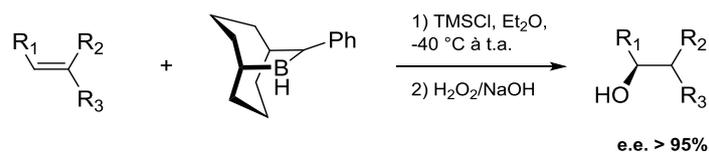


Schéma 4 : Hydroboration asymétrique d'alcènes par le groupe de Soderquist

Malgré le développement impressionnant des réactions d'hydroboration asymétriques effectuées à l'aide d'un réactif chiral, certaines limitations sont apparues, notamment la non compatibilité avec certains groupements fonctionnels et la difficulté de contrôler la régiosélectivité de la réaction sur des alcènes faiblement dissymétriques.

## 2. Hydroboration asymétrique d'alcènes métallo-catalysée

En 1988, Burgess et Ohlmeyer ont rapporté la première hydroboration énantiosélective d'alcènes catalysée au rhodium grâce à l'introduction de ligands phosphorés chiraux DIOP et BINAP (Ligands déjà utilisés dans l'hydrogénation, l'hydroformylation et l'hydrosilylation d'alcènes catalysés au rhodium) (Schéma 5).<sup>152</sup>

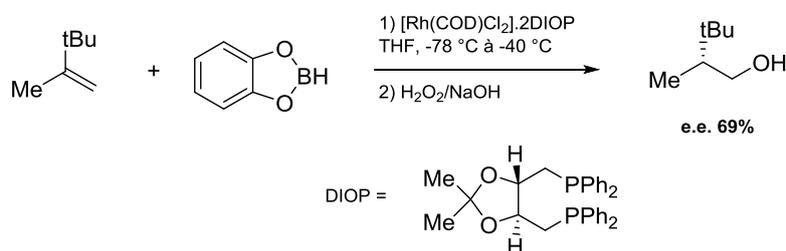


Schéma 5 : Première hydroboration asymétrique d'alcène catalysée au rhodium

Quelques années plus tard, le groupe de Hayashi et Ito a permis une grande avancée pour la réaction d'hydroboration asymétrique de styrènes catalysée au rhodium, permettant d'obtenir le produit d'addition Markovnikov avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 96% (Schéma 6).<sup>153</sup>

<sup>152</sup> Burgess K., Ohlmeyer M. J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5178–5179

<sup>153</sup> Hayashi T., Matsumoto Y., Ito Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3426–3428

CHAPITRE III : Hydroboration asymétrique des 3-méthylène isoindolinones catalysée par les complexes de cuivre(I)

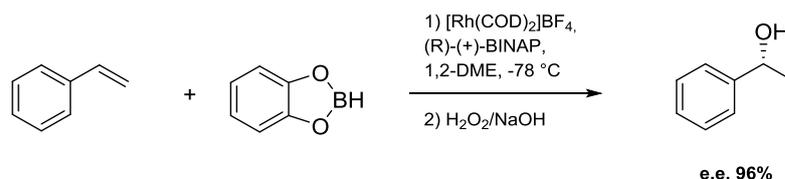


Schéma 6 : Hydroboration asymétrique d'alcènes catalysée au rhodium

Bien que le rhodium ait dominé le domaine de l'hydroboration des alcènes catalysée par les métaux de transition ces dernières années, le cuivre a également montré une bonne aptitude pour catalyser efficacement l'hydroboration asymétrique des alcènes. La première hydroboration stéréosélective catalysée au cuivre a été rapportée par le groupe de Yun en 2009, où il a réalisé l'hydroboration de styrènes terminaux et substitués grâce à des ligands chiraux tels que le Tangphos et par la suite le Segphos (Schéma 7).<sup>154,155</sup>

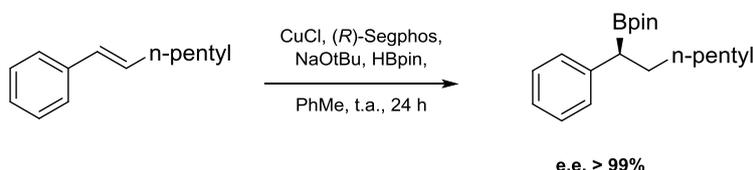


Schéma 7 : Première hydroboration asymétrique d'alcènes catalysée au cuivre

En 2016, Hartwig et al. ont décrit une réaction d'hydroboration asymétrique d'alcènes catalysée au cuivre en présence de Segphos. Ce travail marque une grande avancée par rapport aux méthodes précédemment développées en permettant l'hydroboration asymétrique d'alcènes aliphatiques internes.<sup>156</sup>

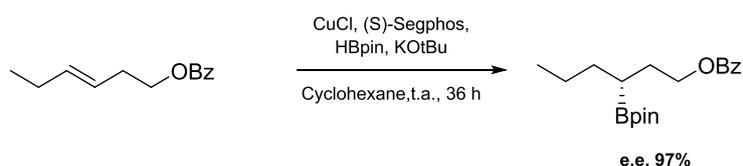


Schéma 8 : Hydroboration asymétrique d'alcènes catalysée au cuivre

<sup>154</sup> Noh D., Chea H., Ju J., Yun J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6062–6064

<sup>155</sup> Noh D., Yoon S. K., Won J., Lee J. Y., Yun J. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1967–1969

<sup>156</sup> Xi Y., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6703–6706

### 3. Bilan bibliographique sur les réactions d'hydroboration asymétriques métallo-catalysées d'énamides et analogues

En 2015, Tang et al.<sup>157</sup> ont été les premiers à développer une synthèse énantiosélective d' $\alpha$ -amino esters boroniques tertiaires par hydroboration d' $\alpha$ -arylénamides catalysée au rhodium effectuée en présence d'une phosphine chirale (schéma 9).

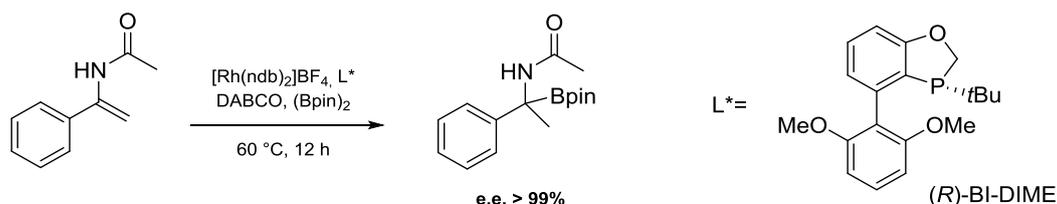


Schéma 9 : Hydroboration asymétrique d' $\alpha$ -arylénamides catalysée au rhodium

Plusieurs équipes de recherche et notamment celles de Ito<sup>158</sup> et de Xu<sup>159</sup> ont par la suite travaillé sur l'hydroboration asymétrique d'indoles substitués en position 2 ou 3 par une fonction ester en utilisant cette fois un système catalytique à base de cuivre (Schéma 10).

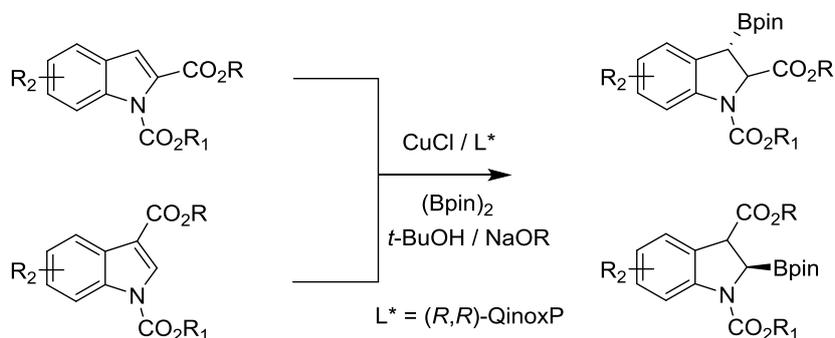


Schéma 10 : Hydroboration asymétrique d'indoles catalysée au Cuivre

La toute première réaction d'hydroboration asymétrique d'énamides de type  $\alpha$ -amidoacrylates utilisant un système catalytique à base de cuivre a été publiée en 2014 par l'équipe de Lin<sup>160</sup> (Schéma 11).

<sup>157</sup> Hu N., Zhao G., Zhang Y., Liu X., Li G., Tang W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6746–6749

<sup>158</sup> Kubota K., Hayama K., Iwamoto H., Ito H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8809–8813

<sup>159</sup> Chen L., Shen J.-J., Gao Q., Xu S. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5855–5859

<sup>160</sup> He Z.-T., Zhao Y.-S., Tian P., Wang C.-C., Dong H.-Q., Lin G.-Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1426–1429

CHAPITRE III : Hydroboration asymétrique des 3-méthylène isoindolinones catalysée par les complexes de cuivre(I)

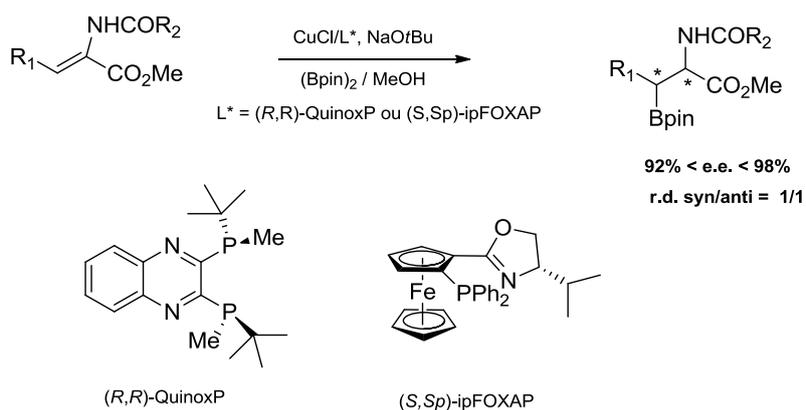


Schéma 11 : première réaction d'hydroboration asymétrique d'énamides de type  $\alpha$ -amidoacrylates catalysée au cuivre

Quelques années plus tard, en 2017, les équipes de Parra<sup>161</sup> et de Xu<sup>162</sup> ont développé d'autres réactions d'hydroboration toujours catalysées au cuivre sur des composés analogues de type  $\beta$ -amidoacrylates et  $\beta$ -amidoacrylonitriles. Ces différents travaux ont permis d'accéder à toute une série d'esters  $\beta$ -aminés en incorporant avec de très bons rendements et une excellente énantiosélectivité un ester boronique en  $\alpha$  de l'atome d'azote (Schéma 12)

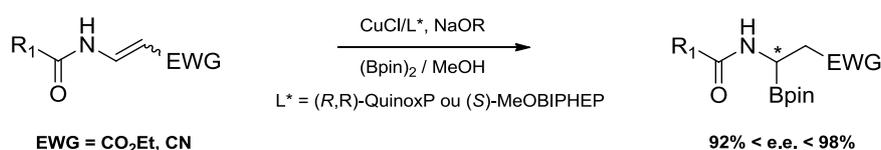


Schéma 12 : Hydroboration asymétrique de  $\beta$ -amidoacrylates et acrylonitriles catalysée au Cuivre

<sup>161</sup> Lopez A., Clark T. B., Parra A., Tortosa M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6272-6275

<sup>162</sup> Chen L., Xou X., Zhao H., Xu S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3676-3679

## II. Etude de la réaction d'hydroboration asymétrique des 3-méthylène isoindolinones catalysée au cuivre

### 1. Essais préliminaires sur la réaction d'hydroboration énantiosélective des 3-méthylène isoindolinones

Afin de tester la réactivité des 3-méthylène isoindolinones vis-à-vis de la réaction d'hydroboration énantiosélective catalysée au cuivre, nous nous sommes, dans un premier temps, inspirés directement des conditions expérimentales utilisées par Lin.<sup>15</sup> Ces premiers essais ont été réalisés sur la 3-méthylène isoindolinone **4a** (Schéma 13).

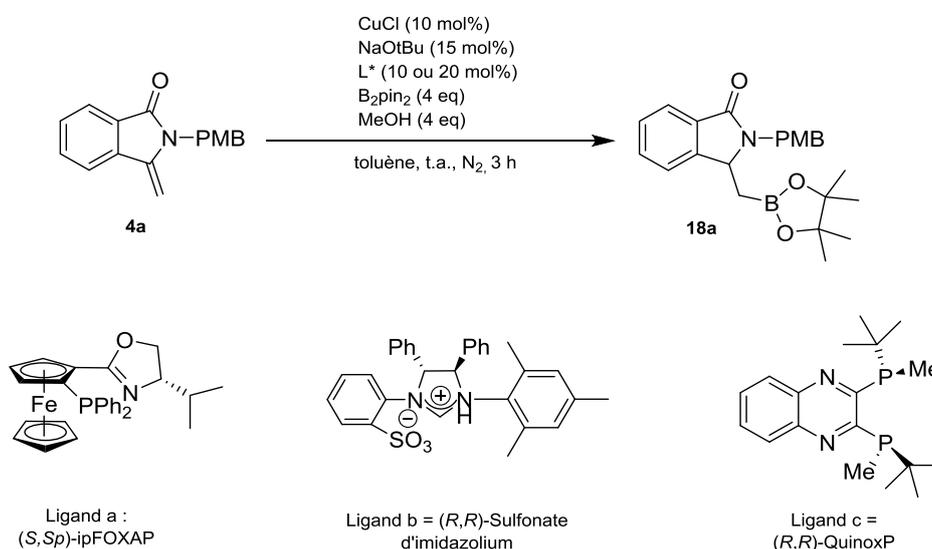


Schéma 13 : premiers essais d'hydroboration énantiosélective de la 3-méthylène isoindolinone **4a** catalysée au cuivre

Nous sommes partis d'un système catalytique à base de chlorure de cuivre(I) (CuCl) en présence de tertiobutylate de sodium, de bis(pinacol)diborane (B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>) et de méthanol (en tant que donneur de proton). La réaction s'effectue dans le toluène à température ambiante pendant 3 heures. Plusieurs ligands chiraux comme le (*S*,*Sp*)-ipFOXAP, un carbène hétérocyclique dérivant d'un sel d'imidazolium ((*R,R*)-NHC) et le (*R,R*)-QUINOX ont été ajoutés au milieu réactionnel (Schéma 13).

Tableau 1 : résultats obtenus par hydroboration énantiosélective de la 3-méthylène isoindolinone **4a**

Entrée	Ligand	L*(mol%)	Rendement isolé <b>18a</b>	
			(%)	e.e (%)
<b>1</b>	a	10	92	2
<b>2</b>	b	10	83	2
<b>3</b>	c	10	90	3

Malgré de très bons rendements de conversion, l'utilisation de ces différents ligands s'est accompagnée d'une absence totale de stéréosélectivité (Tableau 1, Entrées 1 à 3). Devant les difficultés rencontrées lors de l'hydroboration énantiosélective de nos modèles, nous avons décidé de modifier notre stratégie de synthèse et avons cherché à développer une réaction d'hydroboration diastéréosélective en introduisant un auxiliaire chiral sur l'azote lactamique de nos modèles.

## 2. Hydroboration diastéréosélective des 3-méthylène isoindolinones

Suivant le même protocole que celui utilisé dans le chapitre II, nous avons décidé d'optimiser les différents paramètres de la réaction d'hydroboration en travaillant sur la 3-méthylène isoindolinone **4i** qui nous servira de substrat modèle pour la suite de notre étude. Dans un premier temps, nous avons opté pour l'incorporation d'un groupement  $\alpha$ -méthyl(*para*-méthoxy)benzyle dans nos modèles qui présente l'avantage de pouvoir être clivé facilement sans racémisation (Schéma 14).

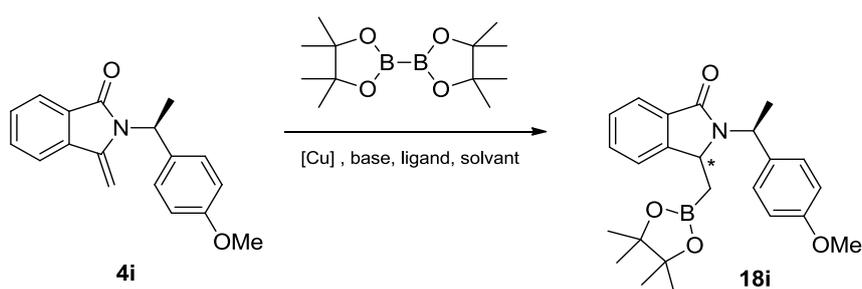


Schéma 14 : Réaction d'hydroboration diastéréosélective de notre substrat modèle **4i**

Cette réaction a été optimisée en suivant le protocole décrit dans le chapitre précédent. Nous avons donc utilisé un sel de cuivre(I) associé à un ligand, un agent de borylation, un donneur de proton et un solvant. Les paramètres expérimentaux seront ajustés un à un afin d'obtenir les meilleurs résultats en termes de rendement et surtout de diastéréosélectivité.

### 2.1. Hydroboration diastéréosélective en présence d'oxyde de cuivre (Cu<sub>2</sub>O)

Lors de l'hydroboration racémique des 3-méthylène isoindolinones, l'utilisation d'oxyde de cuivre nous a permis, d'une part, d'obtenir des résultats très satisfaisants en termes de conversion et de vitesse de réaction et, d'autre part, de nous affranchir de la base. Nous avons donc décidé de commencer l'optimisation de la réaction d'hydroboration diastéréosélective de nos modèles avec ce précurseur en reprenant les meilleures conditions expérimentales obtenues précédemment (Schéma 15).

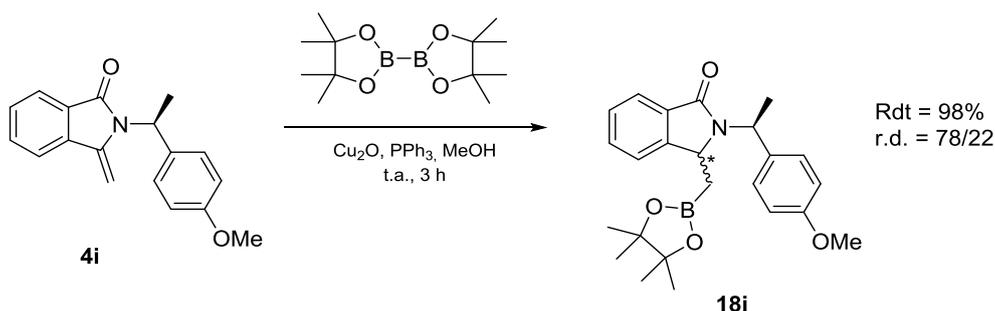


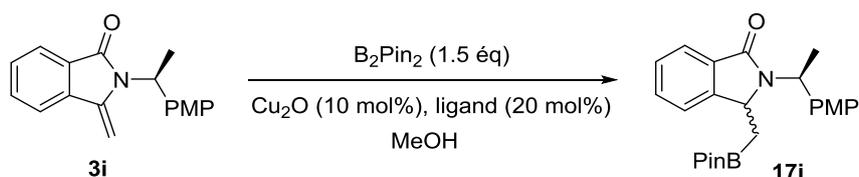
Schéma 15 : Conditions de la réaction d'hydroboration diastéréosélective de notre substrat modèle **4i**

Ces conditions réactionnelles nous ont permis d'obtenir l'ester boronique **18i** dérivant de la 3-méthylène isoindolinone **4i** avec un rendement quasi quantitatif (Rdt = 98%) et un bon rapport diastéréoisomérique (r.d. = 78/22) déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. Au vu de ces résultats très encourageants, nous avons par la suite cherché à optimiser les différents paramètres pouvant influencer cette réaction.

#### 2.1.1. Influence du ligand sur la réaction d'hydroboration

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'influence du ligand sur l'excès diastéréoisomérique lors de la réaction d'hydroboration. Dans le chapitre II, nous avons observé de meilleurs résultats lors de l'utilisation de ligands phosphorés, c'est pourquoi nous avons décidé de nous focaliser sur ce type de ligands (Tableau 2).

Tableau 2 : Influence du ligand



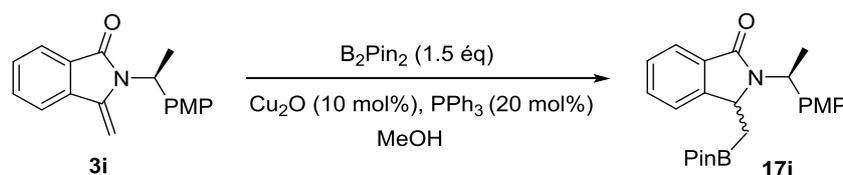
Entrée	Cu(I)	Ligand	Durée	r.d.	Conversion
1	$Cu_2O$	$PPh_3$	3 h	78/22	100%
2	$Cu_2O$	$PCy_3$	3 h	78/22	100%
3	$Cu_2O$	$P(PhOMe)_3$	3 h	75/25	100%
4	$Cu_2O$	$P(PhF)_3$	3 h	79/21	100%
5	$Cu_2O$	Xantphos	3 j	70/30	85%
6	$Cu_2O$	(S)-BINAP	3 j	81/19	80%

A nouveau, nous observons que les ligands phosphorés monodentates similaires à la triphénylphosphine permettent d'obtenir les meilleurs résultats en termes de rendement et de temps de réaction (Entrées 1 à 4). Les ligands bidentates, bien qu'efficaces, nécessitent un temps de réaction bien plus long de l'ordre de plusieurs jours (Entrées 5 et 6). Nous observons également que le changement de phosphine a très peu d'incidence sur la valeur du ratio diastéréoisomérique après réaction (Entrées 1 à 6). Les ligands phosphorés monodentates sont donc à nouveau à privilégier pour cette réaction.

### 2.1.2. Influence du donneur de proton sur la réaction d'hydroboration

L'influence du donneur de proton, qui est aussi le solvant dans notre réaction a également été étudiée. Nous avons donc effectué cette réaction dans différents alcools (Tableau 3).

Tableau 3 : Influence du donneur de proton



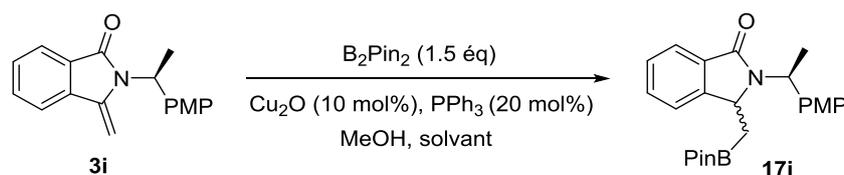
Entrée	Cu(I)	Ligand	Donneur de proton (Pka)	Durée	r.d.	Conversion
<b>1</b>	$Cu_2O$	$PPh_3$	Méthanol (15.5)	3 h	78/22	100%
<b>7</b>	$Cu_2O$	$PPh_3$	Isopropanol (16.5)	3 h	60/40	100%
<b>8</b>	$Cu_2O$	$PPh_3$	Tertiobutanol (17.0)	3 h	65/35	100%

Bien qu'aucuns changements n'aient été observés en termes de conversion en modifiant la nature de l'alcool, la diastéréosélectivité est quant à elle influencée par ce changement. Nous observons en effet une chute assez sensible du rapport diastéréoisomérique lors de l'utilisation d'isopropanol et de *tert*-butanol (Entrées 7 et 8). L'acidité de l'alcool utilisé pourrait jouer sur la vitesse de protonation du complexe alkyl-cuivre formé après addition du complexe bore-cuivre sur l'énamide et favorisé son épimérisation.

### 2.1.3. Influence du solvant sur la réaction d'hydroboration

Pour les réactions précédentes, nous avons décidé d'utiliser l'alcool comme solvant et comme donneur de proton. Nous avons donc ensuite étudié l'influence du changement de solvant sur la diastéréosélectivité de la réaction, tout en gardant 2 équivalents de méthanol comme donneur de proton (Tableau 4).

Tableau 4 : Influence du solvant



Entrée	Cu(I)	Ligand	Solvant	Durée	r.d.	Conversion
<b>1</b>	$Cu_2O$	$PPh_3$	MeOH	3 h	78/22	100%
<b>9</b>	$Cu_2O$	$PPh_3$	Acétone	24 h	60/40	26%
<b>10</b>	$Cu_2O$	$PPh_3$	THF	24 h	63/37	13%
<b>11</b>	$Cu_2O$	$PPh_3$	Chloroforme	24 h	55/45	18%

Là encore nous observons que la réaction d'hydroboration dépend grandement de la nature du solvant. L'utilisation de solvant non protique tel que l'acétone, le THF ou le chloroforme entraîne une chute de réactivité importante accompagnée d'une diminution du rapport diastéréoisomérique (Entrées 9 à 11).

#### 2.1.4. Bilan de l'optimisation de la réaction d'hydroboration diastéréosélective à l'oxyde de cuivre

Lors de cette première série d'essais, nous avons observé que les meilleurs résultats en termes de rendements de conversion et de rapport diastéréoisomérique étaient obtenus en présence de ligands monodentates phosphorés. Les ligands bidentates phosphorés (en particulier le (*S*)-BINAP) nous ont permis d'obtenir un rapport diastéréoisomérique légèrement supérieur, mais avec une baisse sensible de la conversion. Le changement de solvant et de donneur de protons entraîne une diminution de la réactivité de la réaction d'hydroboration avec une baisse sensible des rendements de conversion mais également une diminution du rapport diastéréoisomérique. Les conditions optimales pour notre réaction d'hydroboration diastéréosélective en présence d'oxyde de cuivre sont donc identiques à celles optimisées dans le chapitre précédent et sont les suivantes (Tableau 5) :

Tableau 5 : Meilleures conditions de réaction pour la réaction d'hydroboration diastéréosélective en présence d'oxyde de Cuivre

Dérivé boré	Bis(pinacol)diborane (1,5 équivalent)
Cu(I)	Cu <sub>2</sub> O (10 mol%)
Ligand	PPh <sub>3</sub> (20 mol%)
Solvant	Méthanol
Température	Température ambiante
Temps de réaction	3 h
r.d.	78/22

#### 2.1.5. Application à l'hydroboration diastéréosélective des 3-méthylène isoindolinones 4j-l

La réaction d'hydroboration catalysée à l'oxyde de cuivre ayant été optimisée en terme temps de réaction, de conversion et de rapport diastéréoisomérique sur le substrat modèle **4i**, nous avons souhaité explorer le potentiel de notre système catalytique en le testant sur toute une gamme de méthylène isoindolinone **4j-l** incorporant sur l'atome d'azote lactamique divers auxiliaires chiraux. Les auxiliaires chiraux de prédilection au laboratoire et qui ont été utilisés lors de cette étude sont de type  $\alpha$ -méthylbenzyle et SMP ((S)-méthylprolinol). Ce sont en effet des agents temporaires d'activation à haut degré d'induction asymétrique, facile à connecter et à éliminer. Nous avons notamment porté notre choix sur le groupe SMP car il a déjà largement fait ces preuves en tant qu'auxiliaire chiral de choix pour la synthèse d'isoindolinones.<sup>163,,164,165,166,167</sup>

Les auxiliaires chiraux de type hydrazine se sont révélés très intéressants pour la synthèse de composés azotés énantio- ou diastéréo purs de par la combinaison d'une grande réactivité associée à une haute régio- et stéréo-sélectivité.<sup>168,169</sup> De plus, ce type de substrats se caractérise par une grande stabilité qui permet notamment la purification des molécules synthétisés par chromatographie ou distillation.

<sup>163</sup> Deniau E., Enders D. Couture A. Grandclaudon P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2253-2258.

<sup>164</sup> Deniau E., Couture A., Grandclaudon P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2735-2740

<sup>165</sup> Deniau E., Enders D., Couture A., Grandclaudon P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 875-881

<sup>166</sup> Enders D., Braig V., Boudou M., Raabe G. *Synthesis* **2004**, 2980-2990

<sup>167</sup> Grigg R., Dorrity M.J.R., Malone J.F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3075-3076

<sup>168</sup> Corey E.J., Enders D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3-6.

<sup>169</sup> Corey E.J. Enders D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 11-14

Enfin, un autre avantage de l'utilisation de ce type de copule réside dans les conditions de clivage qui s'avèrent être non racémisantes.<sup>170</sup> Pour l'ensemble de ces raisons, nous avons donc choisi d'utiliser le SMP comme auxiliaire chiral dans notre stratégie de synthèse.

Les rendements affichés ci-dessous ont été obtenus après isolation et purification des composés sur colonne de silice (Schéma 16).

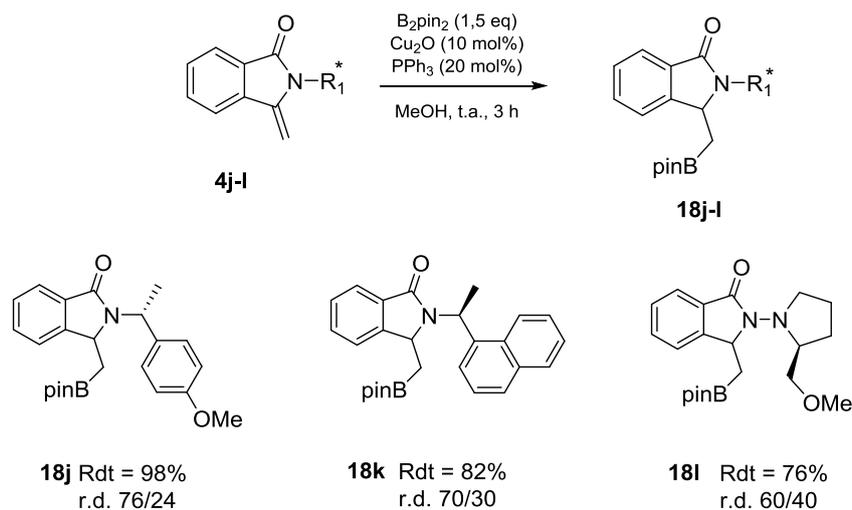


Schéma 16 : hydroboration diastéréosélective des 3-méthylène isoindolinones 4j-l

A la lecture des résultats ci-dessus (Schéma 16), on constate toujours de très bons rendements de conversion supérieurs à 76% pour les 3 composés synthétisés après purification (**18j-l**). Malheureusement, quel que soit l'auxiliaire chiral utilisé en particulier pour les composés possédant une copule chirale de type naphthalénique et SMP sur l'atome d'azote (composés **18k** et **18l**), nous n'avons observé aucune amélioration de l'excès diastéréoisomérique.

## 2.2. Hydroboration diastéréosélectives des 3-méthylène isoindolinones catalysée à l'aide de complexes carbènes N-hétérocycliques (NHCs) de cuivre

<sup>170</sup> Enders D., Peters R., Wortmann L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 157-169

La modification de la nature de l'auxiliaire chiral ne permettant pas d'améliorer les excès diastéréoisomériques, nous avons décidé de modifier la nature des ligands utilisés et de nous tourner vers les carbènes *N*-hétérocycliques. Ces dernières années ont vu l'émergence d'un nombre considérable de carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs).

Cet engouement est lié à la nécessité de développer des systèmes toujours plus performants dans le domaine de la synthèse organique et de la catalyse asymétrique.<sup>171</sup> Contrairement aux ligands phosphines, les NHCs donnent des complexes très stables et donc plus faciles à préparer et à manipuler. De plus, leur caractère ambivalent en fait des catalyseurs performants aussi bien en catalyse organique qu'organométallique.<sup>172</sup> Leurs performances en catalyse asymétrique sont également connues pour égaler ou dépasser celles des ligands phosphorés.

### 2.2.1. Rappels bibliographiques sur les carbènes *N*-hétérocycliques

Les carbènes sont des espèces neutres qui peuvent adopter dans leur état fondamental deux configurations électroniques différentes (Figure 1). Ces carbènes peuvent être dans un état singulet, les deux électrons se trouvant dans la même orbitale  $sp^2$  avec des spins antiparallèles, laissant une orbitale *p* vide (carbènes de FISCHER). Les carbènes peuvent également adopter un état fondamental triplet dans lequel les deux électrons ont des spins parallèles et occupent respectivement une orbitale  $sp^2$  et une orbitale *p* (carbènes de SCHROCK).

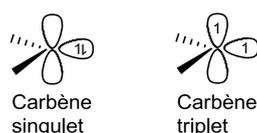


Figure 1 : Géométrie et configuration électronique des carbènes

Les carbènes *N*-hétérocycliques sont fondamentalement dans un état singulet, ce qui fait d'eux des ligands *L* avec un très fort caractère sigma-donneur.

La stabilité exceptionnelle des NHCs peut être expliquée par les facteurs suivants :

<sup>171</sup> Fliedel C., Labande A., Manoury E., Poli R. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 394, 65-103

<sup>172</sup> Díez-González S., Marion N., Nolan S. P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3612–3676

- La densité électronique sur le centre carbénique est atténuée grâce à la délocalisation des paires libres des deux atomes d'azote vers l'orbitale p vacante du carbène (Figure 2) et, dans une moindre mesure, à l'effet inductif des atomes d'azote.
- L'aromaticité de ce type de structure à 6 électrons est présente dans un grand nombre de molécules appartenant à cette famille de composés.
- La présence de substituants volumineux au niveau des atomes d'azote permet d'éviter les réactions de dimérisation des NHCs.

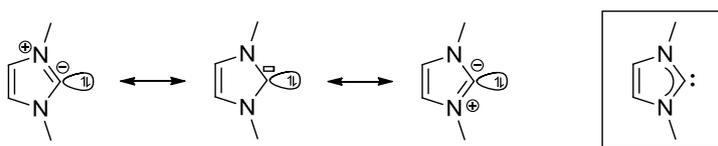


Figure 2 : Formes mésomères limites et hybride de résonance des carbènes N-hétérocycliques

Bien que connu depuis les années 60, la chimie des carbènes N-hétérocycliques s'est réellement développée dans les années 90, notamment grâce à Arduengo qui a isolé le premier NHC libre stable et cristallin, suivi de ses analogues les années suivantes (Figure 3).<sup>173,174,175</sup>

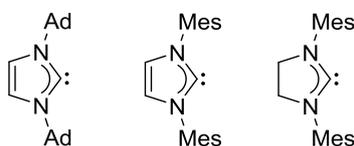


Figure 3 : Exemples de carbènes N-hétérocycliques libres isolés par Arduengo

Le premier exemple de NHC lié au cuivre a été observé par Arduengo sous la forme d'un dicarbène cationique. L'année suivante, Raubenheimer a décrit un mono carbène de cuivre neutre (Figure 4).<sup>176,177</sup>

<sup>173</sup> Arduengo A. J., Harlow R. L., Kline M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363

<sup>174</sup> Arduengo A. J., Rasika Dias H. V., Harlow R. L., Kline M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530–5534

<sup>175</sup> Arduengo A. J., Goerlich J. R., Marshall W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027–11028

<sup>176</sup> Arduengo A. J., Rasika Dias H. V., Calabrese J. C., Davidson F. *Organometallics* **1993**, *12*, 3405–3409

<sup>177</sup> Raubenheimer H. G., Cronje S., Olivier P. J., Toerien J. G., van Rooyen P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 672–673

CHAPITRE III : Hydroboration asymétrique des 3-méthylène isoindolinones catalysée par les complexes de cuivre(I)

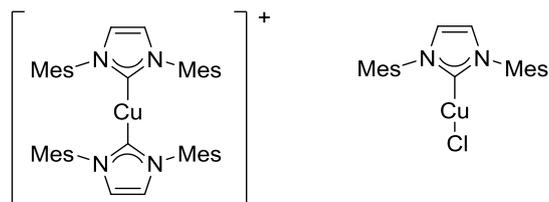


Figure 4 : Exemples de carbène N-hétérocyclique de cuivre

La première catalyse effectuée à l'aide d'un complexe NHC-Cu a été publiée en 2001, lorsque Woodward a rapporté qu'une solution de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  de sel d'imidazolium et de *t*-BuOK a efficacement catalysé l'addition de diéthylzinc ( $\text{Et}_2\text{Zn}$ ) sur des énones (Schéma 17).<sup>178</sup> D'autres rapports ont ensuite suivi, montrant que les catalyseurs à base de cuivre étaient plus efficaces en présence de ligands NHC.

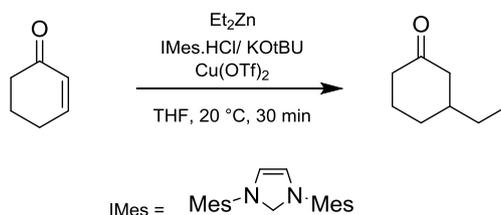


Schéma 17 : Exemple de réaction catalysée par un carbène N-hétérocyclique de cuivre généré *in situ*

En 2003, Burchwald et Sadighi ont reporté la première utilisation d'un complexe NHC-Cu en catalyse en utilisant un dérivé du complexe de Raubenheimer (Schéma 18).<sup>179</sup>

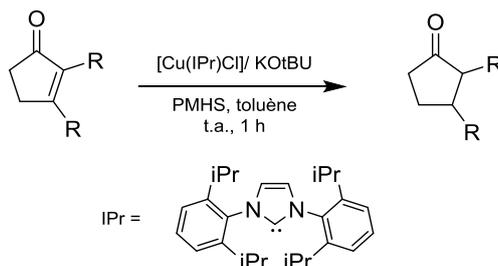


Schéma 18 : Exemple de réaction catalysée par un carbène N-hétérocyclique de cuivre

La catalyse à l'aide des complexes NHC-Cu a par la suite prouvé son efficacité dans de nombreux domaines et a notamment démontré une remarquable capacité à catalyser les réactions d'hydrométtallation des alcènes. L'association du bis(pinacol)diborane avec un complexe NHC-Cu a

<sup>178</sup> Fraser P. K., Woodward S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2747–2749

<sup>179</sup> Jurkauskas V., Sadighi J. P., Buchwald S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2417–2420

### CHAPITRE III : Hydroboration asymétrique des 3-méthylène isoindolinones catalysée par les complexes de cuivre(I)

par exemple été utilisée par l'équipe de Lee afin d'effectuer l'hydroboration de doubles liaisons styréniques (Schéma 19).<sup>180</sup>

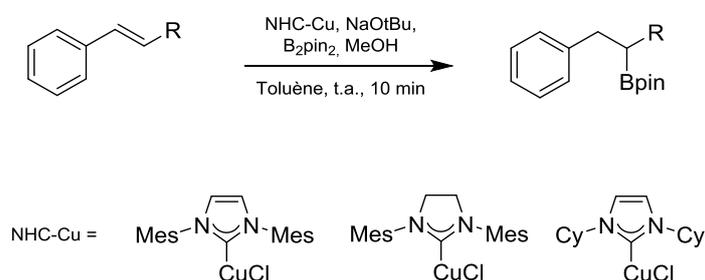


Schéma 19 : Exemple d'hydroboration catalysée par des carbènes *N*-hétérocyclique de cuivre

Au cours de cette dernière décennie, la catalyse faisant appel aux carbènes *N*-hétérocycliques de cuivre a connu un essor considérable et a permis la fonctionnalisation de nombreuses molécules.<sup>181</sup> Nous avons donc décidé de les utiliser dans le cadre de la réaction d'hydroboration diastéréosélective des 3-méthylène isoindolinones, le but étant d'améliorer la diastéréosélectivité de cette réaction.

#### 2.2.2. Description des carbènes *N*-hétérocyclique utilisés

Quatre carbènes *N*-hétérocycliques ont été sélectionnés pour cette nouvelle étude : un de type benzimidazol-2-ylidène et trois de type de imidazol-2-ylidène : les deux premiers qui porteront l'abréviation [(Bn<sub>2</sub>bimy)CuCl] et [(Bn<sub>2</sub>imy)CuCl] ont été synthétisés au laboratoire et les deux autres carbènes portant les abréviations [(IPr)CuCl] et [(IMes)CuCl] sont commerciaux. Les complexes obtenus par la complexation d'un NHC à un ion cuivre(I) ont le gros avantage d'être relativement stables à l'air, qu'il est possible de les stocker à température ambiante, qu'ils sont robustes et qu'ils sont faciles à purifier par chromatographie sur colonne de silice. L'optimisation des différents paramètres de ce nouveau système catalytique a été effectuée, dans un premier temps, à l'aide du complexe [(Bn<sub>2</sub>bimy)CuCl] (Figure 5).

<sup>180</sup> Lee Y., Hoveyda A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3160–3161

<sup>181</sup> Lazreg F., Nahra F., Cazin C. S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *293-294*, 48-79

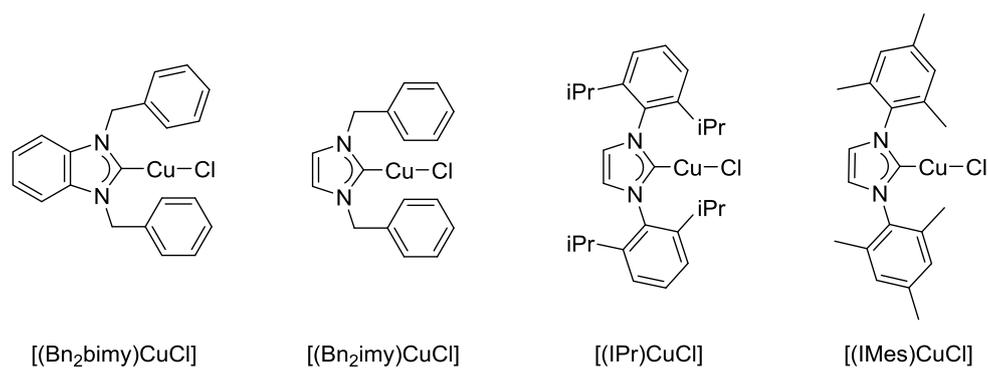


Figure 3 : Structure des carbènes N-hétérocyclique de cuivre utilisés

### 2.2.3. Synthèse des complexes [(Bn<sub>2</sub>bimy)CuCl] et [(Bn<sub>2</sub>imy)CuCl]

La synthèse des complexes [(Bn<sub>2</sub>bimy)CuCl] et [(Bn<sub>2</sub>imy)CuCl] a été effectuée en 3 étapes. La première étape de cette réaction a consisté en l'addition de bromure de benzyle en milieu basique à reflux sur du benzimidazole ou de l'imidazole. Un premier produit d'addition a été isolé et purifié avec de très bons rendements respectivement de 90 et 83%. La deuxième étape a consisté en la condensation de chlorure de benzyle sur le produit obtenu précédemment à reflux dans le toluène. Le choix de l'halogénure de benzyle est important car l'halogène présent aura un rôle de ligand du cuivre dans le produit final. Le cation intermédiaire obtenu a été isolé et purifié avec des rendements très corrects de 92 et 60%. (Schéma 20).

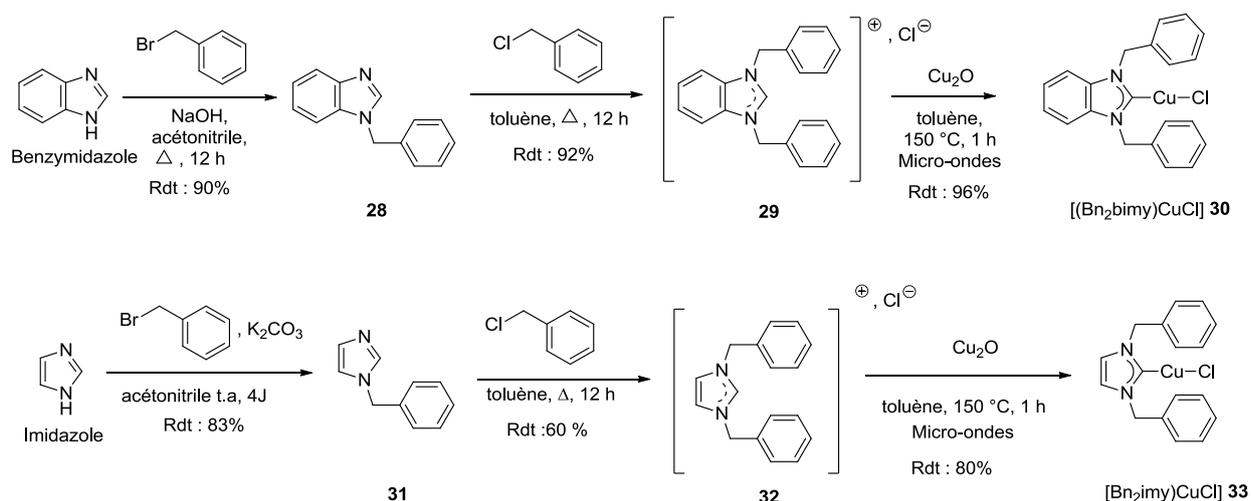


Schéma 20 : Synthèse des complexes [(Bn<sub>2</sub>bimy)CuCl] et [(Bn<sub>2</sub>imy)CuCl]

Une fois les carbènes *N*-hétérocyclique formés, la dernière étape a consisté à les lier au métal choisi comme catalyseur, ici le cuivre. Ces intermédiaires ont donc été mis en présence d'oxyde de cuivre dans le toluène sous micro-ondes à 150 °C, permettant ainsi d'obtenir les deux complexes [NHC-Cu-Cl] ciblés avec des rendements de 96 et 80% après isolation des produits (schéma 20).

#### 2.2.4. Optimisation de la réaction d'hydroboration diastéréosélective de la 3-méthylène isoindolinone **3i** en présence des complexes NHCs de cuivre

Les réactions d'optimisation seront de nouveau effectuées sur notre substrat modèle **4i**. Lors de cette réaction, nous utiliserons le bis(pinacol)diborane comme agent de boration, un solvant, un donneur de proton et une base afin de déprotoner le donneur de proton, les complexes NHC-Cu n'ayant aucune propriété basique (Schéma 21).

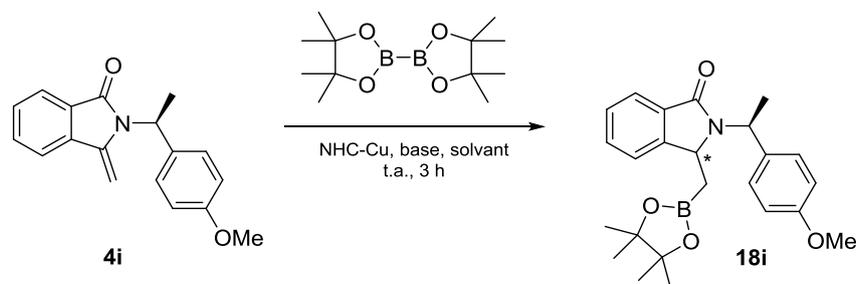
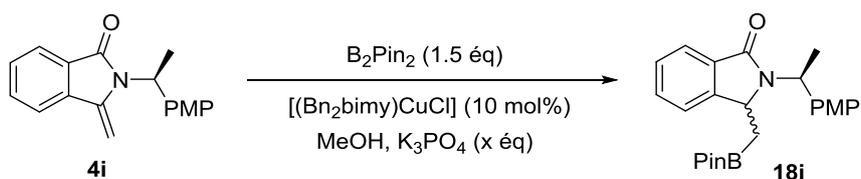


Schéma 21 : Réaction d'hydroboration diastéréosélective catalysée par les NHC de cuivre

##### a. Influence des différents paramètres sur la réaction

Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à la validation de chacun des paramètres de la réaction d'hydroboration. Les conditions réactionnelles utilisées sont les suivantes : [(Bn<sub>2</sub>bimy)CuCl] (10 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 équivalents), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (1,5 équivalents) dans le méthanol à température ambiante. Les résultats rassemblés dans le tableau 6 montrent la nécessité de travailler en présence d'une base (Entrée 2). En effet, sans ajout de base, après 3 jours de réaction, nous n'observons aucune conversion. Par contre, lorsque la réaction est effectuée en présence de 2 équivalents de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, la conversion est totale en à peine 15 minutes ce qui montre une réactivité beaucoup plus importante des complexes *N*-hétérocycliques du cuivre vis-à-vis de la réaction d'hydroboration par rapport aux complexes basés sur des ligands de type phosphines (Entrée 1). Pour ce premier essai d'hydroboration nous observons également un rapport diastéréoisomérique de 71/29, ce qui est proche des valeurs trouvées précédemment avec les complexes phosphine-cuivre.

Tableau 6 : Essais préliminaires

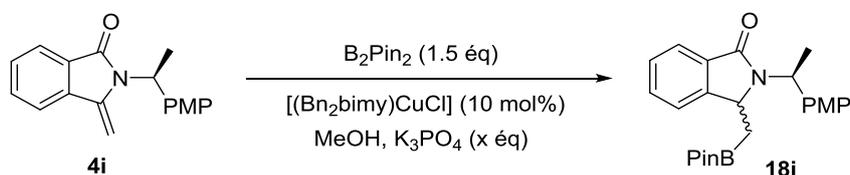


Entrée	Cu(I)	Base	Durée	r.d.	Conversion
1	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	<15 min	71/29	100%
2	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	-	3 J	-	0%

### b. Influence de la quantité de base

La base étant un élément indispensable pour effectuer la réaction d'hydroboration catalysée par des complexes NHC-Cu, nous avons décidé d'étudier l'influence de la quantité de base sur la réaction. Pour cela nous avons progressivement baissé le nombre d'équivalent de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> jusqu'à des quantités catalytiques de l'ordre de 10 mol% (Tableau 7).

Tableau 7 : Influence de la quantité de base



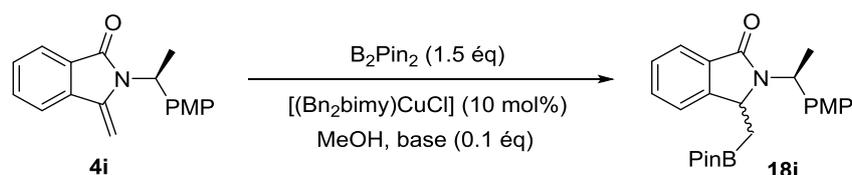
Entrée	Cu(I)	Quantité de base	Durée	r.d.	Conversion
1	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	2 éq	<15 min	71/29	100%
3	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	1 éq	<15 min	71/29	100%
4	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	0,5 éq	<15 min	71/29	100%
5	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	0,1 éq	<15 min	71/29	100%

Lors de ces essais, nous observons que la quantité de base n'a aucune influence sur le rapport diastéréoisomérique et sur la conversion de la réaction. En effet, nous observons une conversion totale en moins de 15 minutes malgré des quantités très faibles de base (jusqu'à 0,1 équivalents) (Entrée 5). Nous pourrions donc conserver cette quantité de base pour la suite de notre optimisation.

### c. Influence de la base

Nous allons maintenant nous intéresser à l'influence de la base utilisée sur la réaction d'hydroboration catalysée par les carbènes N-hétérocycliques de cuivre des 3-méthylène isoindolinones. Dans le tableau 8 ci-dessous, nous observons que la nature de la base utilisée a une influence notable sur la diastéréosélectivité de la réaction. En effet des bases trop fortes font légèrement baisser le rapport diastéréoisomérique (Entrées 6 et 7), tout en gardant une conversion totale en 15 minutes.

Tableau 8 : Influence de la base



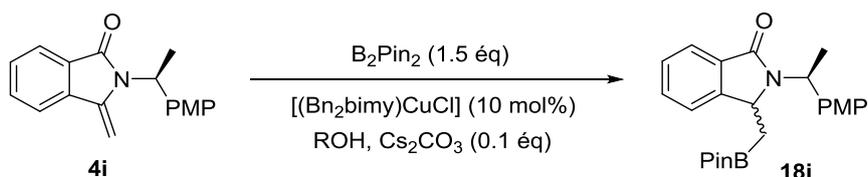
Entrée	Cu(I)	Base	Pka	Durée	r.d.	Conversion
1	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	12	<15 min	71/29	100%
6	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	Ca(OH) <sub>2</sub>	14	<15 min	69/31	100%
7	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	Ba(OH) <sub>2</sub>	14	<15 min	69/31	100%
8	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10	<15 min	72/28	100%
9	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10	<15 min	72/28	100%
10	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10	<15 min	72/28	100%
11	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10	<15 min	74/26	100%
12	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	7	<15 min	69/31	100%
13	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl]	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	2	12 h	ND	0%

En présence d'une base un peu plus faible, nous observons une amélioration de la diastéréosélectivité de la réaction (Entrées 8 à 10), notamment pour le carbonate de césium qui nous a permis d'obtenir les meilleurs résultats (r.d. 74/26) (Entrée 11). En revanche, lorsque la base est trop faible, nous observons à nouveau une baisse du rapport diastéréoisomérique (Entrée 12) voire même un arrêt de la réaction avec le dihydrogénophosphate de potassium (Entrée 13). Nous avons donc décidé d'utiliser le carbonate de césium pour la suite de l'optimisation de la réaction d'hydroboration.

#### d. Influence du donneur de proton

L'influence du donneur de proton, qui est aussi le solvant dans notre réaction a également été étudié. Nous avons donc effectué cette réaction dans différents alcools (Tableau 9).

Tableau 9 : Influence du donneur de protons



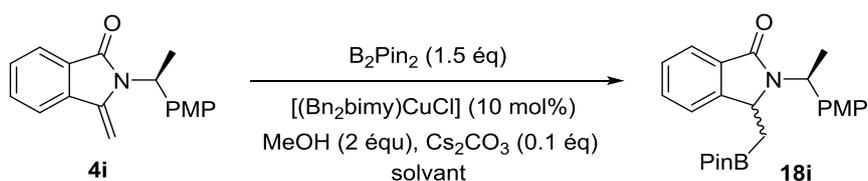
Entrée	Cu(I)	Base	Donneur de protons	Durée	r.d.	Conversion
11	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	$Cs_2CO_3$	MeOH	<15 min	74/26	100%
14	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	$Cs_2CO_3$	EtOH	<15 min	74/26	100%
15	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	$Cs_2CO_3$	iPrOH	<15 min	66/34	100%

De la même façon que pour l'hydroboration racémique des 3-méthylène isoindolinones, nous n'observons aucune influence sur le temps de réaction en changeant de donneur de protons. Cependant lors de l'utilisation de l'isopropanol, nous remarquons une légère baisse de la diastéréosélectivité de la réaction (Entrée 15). Nous décidons donc pour la suite de garder le méthanol comme donneur de proton.

### e. Influence du solvant

Jusqu'ici le méthanol a été utilisé à la fois comme donneur de proton et comme solvant de la réaction, nous avons décidé d'observer l'influence d'un changement de solvant tout en gardant 2 équivalents de méthanol sur la réaction afin d'observer les changements de diastéréosélectivité (Tableau 10).

Tableau 10 : Influence du solvant



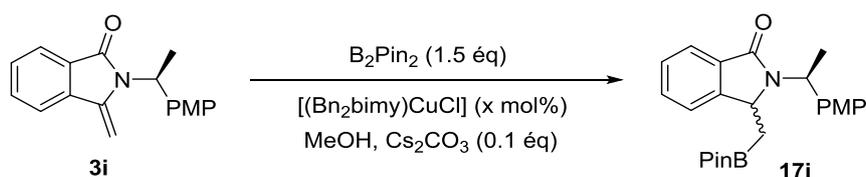
Entrée	Cu(I)	Base	Solvant	Durée	r.d.	Conversion
<b>11</b>	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	$Cs_2CO_3$	MeOH	<15 min	74/26	100%
<b>16</b>	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	$Cs_2CO_3$	THF	30 min	71/29	100%
<b>17</b>	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	$Cs_2CO_3$	$Et_2O$	2 h	72/28	100%
<b>18</b>	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	$Cs_2CO_3$	Toluène	12 h	67/33	50%
<b>19</b>	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	$Cs_2CO_3$	Dichlorométhane	2 h	61/39	100%

Nous observons une augmentation du temps de réaction lors de l'utilisation du toluène (Entrée 18). De plus, lors de l'utilisation des différents solvants nous remarquons une baisse de la diastéréosélectivité de la réaction (Entrées 16 à 19). Il apparaît donc que l'utilisation d'un solvant en plus du donneur de proton ne permet pas d'améliorer la sélectivité de la réaction, le méthanol est donc la meilleure option comme solvant pour la réaction d'hydroboration.

### f. Influence de la charge catalytique

Pour finir, il nous a semblé qu'un point très important était l'observation de l'influence de la charge catalytique sur la réaction. Nous avons donc fait varier la quantité de catalyseur dans notre réaction en la diminuant jusqu'à des seuils assez faibles (de l'ordre de 0.1 mol%) tout en restant suffisamment pratique en termes de manipulation (Tableau 11).

Tableau 11 : Influence de la charge catalytique



Entrée	Cu(I)	Charge catalytique	Base	Durée	r.d.	Conversion
<b>11</b>	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	10 mol%	$Cs_2CO_3$	<15 min	74/26	100%
<b>20</b>	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	5 mol%	$Cs_2CO_3$	<15 min	68/32	100%
<b>21</b>	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	1 mol%	$Cs_2CO_3$	<15 min	66/34	100%
<b>22</b>	$[(Bn_2bimy)CuCl]$	0.1 mol%	$Cs_2CO_3$	<15 min	66/34	100%

Les résultats rassemblés dans le tableau 11 montrent qu'il n'y a aucune influence de la charge catalytique sur le temps de réaction, en effet la conversion est toujours totale en 15 minutes. Cependant, nous observons un changement important au niveau de la diastéréosélectivité, lorsque l'on diminue la quantité de catalyseur, le rapport diastéréoisomérique diminue également (Entrées 20 à 22). Afin d'obtenir des résultats intéressants en termes de sélectivité, nous devons donc conserver une certaine charge catalytique lors de notre réaction.

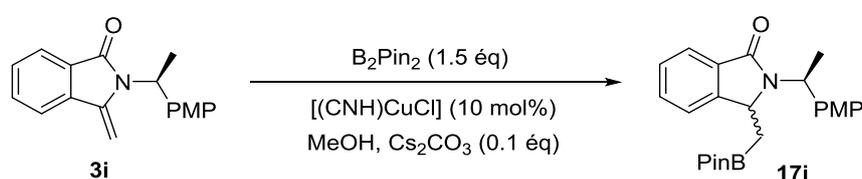
### g. Influence du catalyseur

Le but de cette optimisation étant d'améliorer significativement la diastéréosélectivité de la réaction, le dernier paramètre à optimiser est le catalyseur. En effet précédemment nous avons utilisé le  $[(Bn_2bimy)CuCl]$ , qui est un carbène *N*-hétérocyclique de cuivre synthétisé au laboratoire, nous voulons à présent observer l'influence du changement de catalyseur sur la réaction

d'hydroboration. Trois autres catalyseurs ont donc été utilisés dans les mêmes charges catalytiques (10 mol %) (Tableau 12).

Dans le tableau 12 ci-dessous, nous observons que le changement de catalyseur a une forte influence sur le temps de réaction. L'utilisation du complexe  $[(\text{Bn}_2\text{imy})\text{CuCl}]$  ne modifie pas les résultats obtenus précédemment avec le complexe  $[(\text{Bn}_2\text{bimy})\text{CuCl}]$ , par contre lors de l'utilisation des deux catalyseurs commerciaux, nous obtenons une baisse de la réactivité avec une conversion totale en 2 heures (Entrées 24 et 25) ce qui est bien plus élevé que ce que nous avons observé lors de notre réaction de référence (Entrée 11).

Tableau 12 : Influence du catalyseur



Entrée	Catalyseur	Base	Durée	r.d.	Conversion
11	$[(\text{Bn}_2\text{bimy})\text{CuCl}]$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	<15 minutes	74/26	100%
23	$[(\text{Bn}_2\text{imy})\text{CuCl}]$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	<15 minutes	72/28	100%
24	$[(\text{IPr})\text{CuCl}]$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	2 h	77/23	50%
25	$[(\text{IMes})\text{CuCl}]$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	2 h	79/21	50%

Malgré une augmentation substantielle du temps de réaction, nous remarquons néanmoins une légère amélioration de la diastéréosélectivité avec un excès diastéréoisomérique respectivement de 54 et de 58%.

#### h. Bilan de l'optimisation de la réaction d'hydroboration avec les NHC-Cu

Lors de l'optimisation de la réaction d'hydroboration diastéréosélective des 3-méthylène isoindolinones, nous avons fait varier différents paramètres afin d'observer leurs influences sur la stéréosélectivité de celle-ci. Les meilleurs résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau 13 ci-dessous. La comparaison de ces trois systèmes catalytiques montre des résultats comparables en termes de stéréosélectivité avec des excès diastéréoisomériques quasiment identiques (de l'ordre de 50 à 55%). Nous observons également une augmentation sensible de la réactivité dans le cas des carbènes  $[(\text{Bn}_2\text{bimy})\text{CuCl}]$  et  $[(\text{Bn}_2\text{imy})\text{CuCl}]$  avec des conversions totales en moins de 15 minutes.

Tableau 13 : Comparaison des conditions optimales de la réaction d'hydroboration

Catalyseur	Cu <sub>2</sub> O (10 mol%)	[(Bn <sub>2</sub> bimy)CuCl], [(Bn <sub>2</sub> imy)CuCl] (10 mol %)	[(IMes)CuCl] (10 mol%)
Ligand	PPh <sub>3</sub> (20 mol%)	-	-
Base		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.1 eq)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.1 eq)
Solvant	Méthanol	Méthanol	Méthanol
Température	Température ambiante	Température ambiante	Température ambiante
Durée	3h	<15 minutes	2h
r.d.	78/22	74/26	79/21

### III. Détermination de la configuration absolue du carbone asymétrique créé lors de la réaction d'hydroboration diastéréosélective

L'optimisation de la réaction d'hydroboration diastéréosélective de nos modèles possédant un auxiliaire chiral ayant été réalisée précédemment et nous ayant permis d'obtenir des rapports diastéréoisomériques corrects, il nous a semblé intéressant de déterminer la configuration absolue du carbone asymétrique du diastéréoisomère formé majoritairement (Schéma 22).

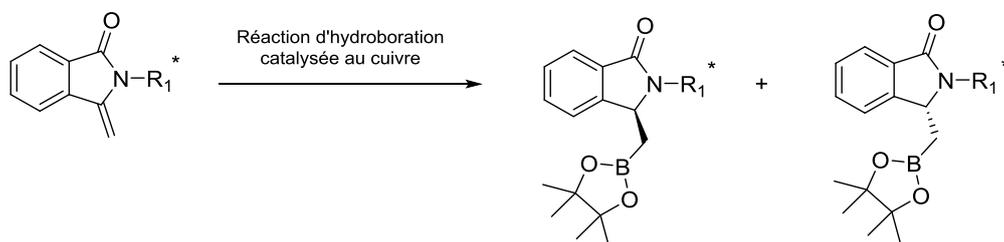


Schéma 22 : Hydroboration diastéréosélective catalysée au cuivre

Afin de déterminer cette configuration absolue, nous avons entrepris de dériver le boronate **18I** afin d'obtenir une isoindolinone chirale non racémique décrite dans la littérature. La comparaison des données spectroscopiques du produit de synthèse et de l'isoindolinone de

référence devrait nous permettre de remonter à la configuration absolue du carbone asymétrique créé lors de la réaction d'hydroboration diastéréosélective des 3-méthylène isoindolinones.

Nous avons procédé de la manière suivante : tout d'abord nous avons réalisé une réaction d'hydroboration catalysée au cuivre dans les conditions optimales sur la 3-méthylène isoindolinone **4I**, suivie de l'oxydation de l'ester boronique **18I** par action de perborate de sodium dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O.

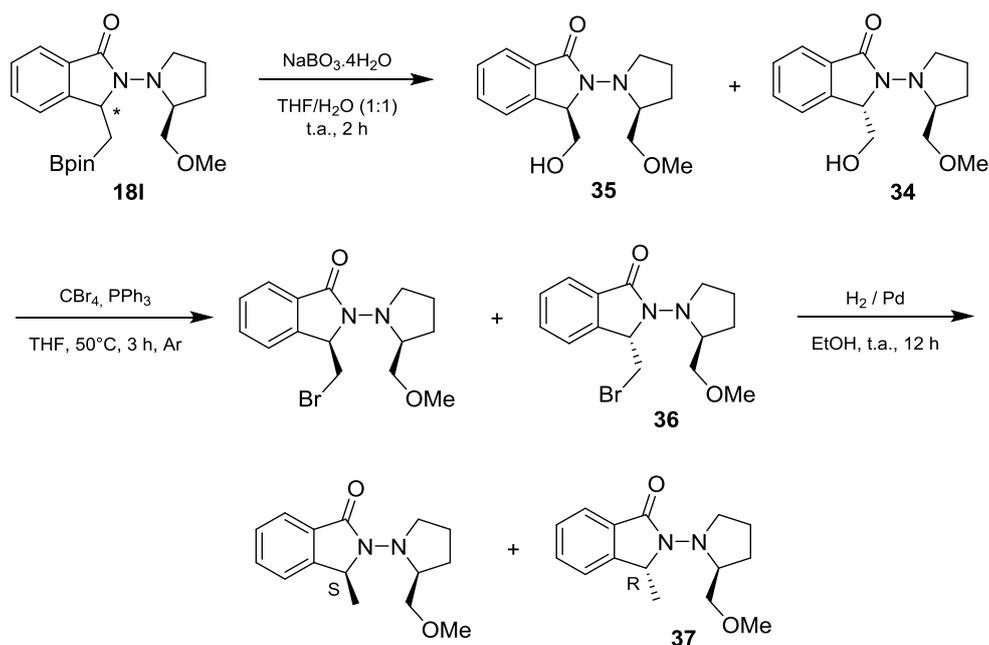


Schéma 23 : Suites de réaction permettant de déterminer la configuration absolue du carbone

Ceci nous a permis d'obtenir les alcools **34** et **35** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (r.d. = 70/30). Après séparation des 2 diastéréoisomères par chromatographie sur colonne de silice, nous avons formé les dérivés bromés correspondants (**36**) via une réaction d'Appel par action du tétrabromure de carbone (CBr<sub>4</sub>) en présence de triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>) puis nous avons effectué la déshalogénéation de ces derniers par hydrogénation catalytique pour conduire aux 2 produits ciblés (**37**) (Schéma 23).

Après comparaison des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du diastéréoisomère majoritaire (**37**) avec le produit décrit dans la littérature,<sup>19</sup> nous avons déterminé que le diastéréoisomère majoritairement formé lors de la réaction d'hydroboration est de configuration 3R (composé **37**). Suite à des travaux effectués au laboratoire sur la réduction diastéréosélective des ènehydrazides chiraux<sup>19</sup> on peut supposer que le diastéréoisomère majoritairement formé lors de la réaction d'hydroboration résulte de l'attaque du complexe pinB-Cu-Ln sur la face la moins encombrée.

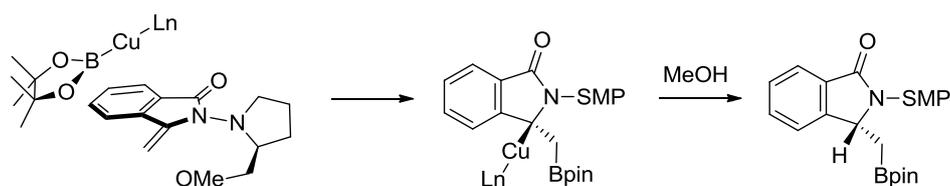


Schéma 24 : Modèle proposé pour la formation du diastéréoisomère majoritaire

## Conclusion et Perspectives

Dans ce chapitre, nous avons étudié la réaction d'hydroboration diastéréosélective catalysée au cuivre des 3-méthylène isoindolinones **3i**-synthétisées dans le chapitre I et possédant un auxiliaire chiral sur l'atome d'azote lactamique.

Les résultats qui viennent d'être exposés ont démontré l'efficacité de notre nouvelle voie de synthèse diastéréosélective d'isoindolinones substituées en position 3 par un ester boronique. Cette stratégie repose sur une réaction d'hydroboration avec contrôle du centre stéréogénique en position 3 des isoindolinones formées par action d'une copule chirale de type  $\alpha$ -méthylbenzyle ou SMP.

Cette méthode efficace et concise révèle un grand potentiel puisqu'elle nous permet d'accéder très facilement à une gamme diversifiée d'esters boroniques qui pourront ensuite être engagés dans un certain nombre de réactions d'oxydation ou pallado-catalysées de type Suzuki-Miyaura impliquant la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.

L'étude et la mise au point de ces diverses réactions fera l'objet du chapitre 4 de ce manuscrit.

### Références bibliographiques relatives au chapitre 3

- 146) Matteson D. S. 'Functional group compatibilities in boronic ester chemistry', *J. Organomet. Chem.* **1999**, *581*, 51–65
- 147) Yang W., Gao X., Wang B. 'Boronic acid compounds as potential pharmaceutical agents', *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 346–368
- 148) Kaur P., Khatik G. L., Kumar Nayak S. 'A review on advances in organoborane-chemistry: versatile tool in asymmetric synthesis', *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 665-682
- 149) Brown H. C., Jadav P. K. 'High asymmetric induction in the chiral hydroboration of trans-alkenes with isopinocampheylborane. Evidence for a strong steric dependence in such asymmetric hydroborations', *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5047–5048
- 150) Masamune S., Kim B. M., Peterson J. S., Sato T., Veenstra S. J., Imai T. 'Organoboron compounds in organic synthesis. 1. Asymmetric hydroboration', *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4549–4551
- 151) Gonzalez A. Z., Román J. G., Gonzalez E., Martinez J., Medina J. R., Matos K., Soderquist J. A. '9-Borabicyclo[3.3.2]decanes and the asymmetric hydroboration of 1,1-disubstituted alkenes', *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9218–9219
- 152) Burgess K., Ohlmeyer M. J. 'Enantioselective hydroboration mediated by homochiral rhodium catalysts', *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5178–5179
- 153) Hayashi T., Matsumoto Y., Ito Y., 'Catalytic asymmetric hydroboration of styrenes', *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426–3428
- 154) Noh D., Chea H., Ju J., Yun J. 'Highly regio- and enantioselective copper-catalyzed hydroboration of styrenes', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6062–6064
- 155) Noh D., Yoon S. K., Won J., Lee J. Y., Yun J. 'An efficient copper(I)-catalyst system for the asymmetric hydroboration of  $\beta$ -substituted vinylarenes with pinacolborane', *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1967–1969
- 156) Xi Y., Hartwig J. F. 'Diverse asymmetric hydrofunctionalizations of aliphatic internal alkenes through catalytic regioselective hydroboration', *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6703–6706
- 157) Hu N., Zhao G., Zhang Y., Liu X., Li G., Tang W. 'Synthesis of chiral  $\alpha$ -amino tertiary boronic esters by enantioselective hydroboration of  $\alpha$ -arylamides', *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6746–6749
- 158) Kubota K., Hayama K., Iwamoto H., Ito H., 'Enantioselective borylative dearomatization of indoles through copper(I) catalysis', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8809-8813
- 159) Chen L., Shen J.-J., Gao Q., Xu S. 'Synthesis of cyclic chiral  $\alpha$ -amino boronates by copper-catalyzed asymmetric dearomative borylation of indoles', *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5855-5859
- 160) He Z.-T., Zhao Y.-S., Tian P., Wang C.-C., Dong H.-Q., Lin G.-Q. 'Copper-catalyzed asymmetric hydroboration of  $\alpha$ -dehydroamino acid derivatives: Facile synthesis of chiral  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acids', *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1426-1429

CHAPITRE III : Hydroboration asymétrique des 3-méthylène isoindolinones catalysée par les complexes de cuivre(I)

- 161) Lopez A., Clark T. B., Parra A., Tortosa M. 'Copper-catalyzed enantioselective synthesis of  $\beta$ -boron  $\beta$ -amino esters', *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6272-6275
- 162) Chen L., Xou X., Zhao H., Xu S. 'Copper-catalyzed asymmetric protoboration of  $\beta$ -amidoacrylonitriles and  $\beta$ -amidoacrylates esters: An efficient approach to functionalized chiral  $\alpha$ -amino boronates esters', *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3676-3679
- 163) Deniau E., Enders D. Couture A. Grandclaudon P. 'A new synthetic route to highly enantioenriched 3-substituted -2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones', *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2253-2258
- 164) Deniau E., Couture A., Grandclaudon P. 'A conceptually new approach to the asymmetric synthesis of 3-aryl and alkyl poly-substituted isoindolinones', *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2735-2740
- 165) Deniau E., Enders D., Couture A., Grandclaudon P. 'Asymmetric synthesis of 3-hetero-substituted 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones', *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 875-881
- 166) Enders D., Braig V., Boudou M., Raabe G. 'Asymmetric synthesis of 3-substituted dihydro-2*H*-isoquinolin-1-ones, dihydro- and tetrahydroisoquinolines via 1,2-addition/ring closure', *Synthesis* **2004**, 2980-2990
- 167) Grigg R., Dorrity M. J. R., Malone J. F. 'Asymmetric induction in the creation of tri- and tetra-substituted carbon stereocentres by the intramolecular Heck reaction', *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3075-3076
- 168) Corey E. J., Enders D. 'Applications of *N,N*-dimethylhydrazones to synthesis. Use in efficient, positionally and stereochemically selective C-C bond formation; oxidative hydrolysis to carbonyl compounds', *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3-6.
- 169) Corey E. J. Enders D. 'Synthetic routes to polyfunctional molecules via metallated *N,N*-dimethylhydrazones', *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 11-14
- 170) Enders D., Peters R., Wortmann L. 'Recovery of carbonyl compounds from *N,N*-dialkylhydrazones', *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 157-169
- 171) Flidel C., Labande A., Manoury E., Poli R. 'Chiral N-heterocyclic carbene ligands with additional chelating group(s) applied to homogeneous metal-mediated asymmetric catalysis', *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *394*, 65-103
- 172) Díez-González S., Marion N., Nolan S. P. 'N-heterocyclic carbenes in late transition metal catalysis', *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676
- 173) Arduengo A. J., Harlow R. L., Kline M. 'A stable crystalline carbene', *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363
- 174) Arduengo A. J., Rasika Dias H. V., Harlow R. L., Kline M. 'Electronic stabilization of nucleophilic carbenes', *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530-5534
- 175) Arduengo A. J., Goerlich J. R., Marshall W. J. 'A stable diaminocarbene', *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027-11028

CHAPITRE III : Hydroboration asymétrique des 3-méthylène isoindolinones catalysée par les complexes de cuivre(I)

- 176) Arduengo A. J., Rasika Dias H. V., Calabrese J. C., Davidson F. 'Homoleptic carbene-silver(I) and carbene-copper(I) complexes', *Organometallics* **1993**, 12, 3405–3409
- 177) Raubenheimer H. G., Cronje S., Olivier P. J., Toerien J. G., van Rooyen P. H. 'Synthesis and crystal structure of a monocarbene complex of copper', *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 672–673
- 178) Fraser P. K., Woodward S. 'Strong ligand accelerated catalysis by an Arduengo-type carbene in copper-catalyzed conjugate addition', *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2747–2749
- 179) Jurkauskas V., Sadighi J. P., Buchwald S. L. 'Conjugate reduction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds catalyzed by a copper carbene complex', *Org. Lett.* **2003**, 5, 2417–2420
- 180) Lee Y., Hoveyda A. H. 'Efficient boron-copper additions to aryl-substituted alkenes promoted by NHC-based catalysts. Enantioselective Cu-catalyzed hydroboration reactions', *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3160–3161
- 181) Lazreg F., Nahra F., Cazin C. S. J. 'Copper-NHC complex in catalysis', *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 293-294, 48-79



## **CHAPITRE IV**

Réactivité des  
esters boroniques.

Applications en synthèse organique

Les composés organoborés font partie d'une des classes de réactifs les plus utilisées en synthèse organique permettant l'accès à un ensemble de transformations indispensables en chimie organique. Depuis leur première application il y a plus de 60 ans,<sup>182</sup> le développement de nouvelles méthodologies de synthèse impliquant des réactifs organoborés a augmenté de façon exponentielle. Leur popularité ne tient pas uniquement à leur profil de réactivité très diversifié mais surtout à leur nature non toxique et à leur excellente compatibilité avec la plupart des groupes fonctionnels, ce qui n'est pas le cas d'autres membres de la famille des organométalliques tels que les organomagnésiens ou les organozinciques.

Dans ce chapitre nous allons nous intéresser aux réactions d'aménagements fonctionnels et de couplages métallo-catalysés des esters boroniques synthétisés dans les chapitres précédents. Nous allons essentiellement nous focaliser sur le composé **18a** substitué par un groupement *p*-méthoxybenzyle sur l'atome d'azote lactamique qui nous servira de substrat modèle (Figure 1).

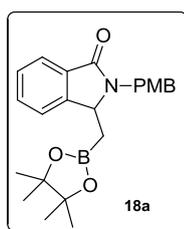


Figure 1 : ester boronique **18a**

## I. Aménagement fonctionnel de l'ester boronique **18a**

Comme nous avons pu le voir dans l'introduction générale, de nombreuses transformations sont possibles à partir des composés organoborés, d'où leur grand intérêt en synthèse organique. Plusieurs réactions d'aménagements fonctionnels ont donc été testées dans la suite de ce chapitre à partir de l'ester boronique **18a** synthétisé dans le chapitre 2.

### 1. Oxydation de l'ester boronique **18a**

La réaction la plus courante et la plus ancienne de transformation des composés organoborés est l'oxydation de ces derniers. Historiquement, les composés organoborés n'étaient pas isolés et directement oxydés afin d'obtenir les alcools correspondants permettant eux-mêmes d'accéder à de nombreuses fonctions d'intérêt en synthèse organique.

<sup>182</sup> *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, ed. by Dennis G. Hall (Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011)

La toute première réaction que nous avons réalisée a donc consisté à effectuer l'oxydation de l'ester boronique **18a** à l'aide de perborate de sodium hydraté ( $\text{NaBO}_3 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ ) ce qui nous a permis d'obtenir l'alcool souhaité **38** avec un excellent rendement de 87% (Schéma 1).

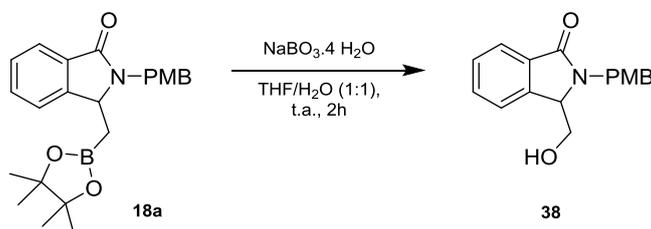


Schéma 1 : Oxydation de l'ester boronique **18a**

## 2. Réactions à partir de l'alcool **38**

De nombreuses transformations sont envisageables à partir de l'alcool **38**, notamment la formation de l'amine correspondante. L'intérêt de cette transformation réside dans la possibilité de former à terme des amides permettant par exemple l'introduction d'acides aminés dans nos modèles afin de pouvoir cibler des molécules d'intérêt pharmacologique.

La synthèse de l'amine **39** à partir de l'alcool **38** a nécessité la formation initiale d'un azide par traitement en présence d'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD) et de d'azoture de diphenylphosphoryle (DPPA) via une réaction de type Mitsunobu, suivie de la réduction de ce dernier en amine primaire **39** par la triphénylphosphine selon une réaction de Staudinger. Nous avons obtenu l'amine souhaitée **39** avec un rendement modeste de 25% (Schéma 2).

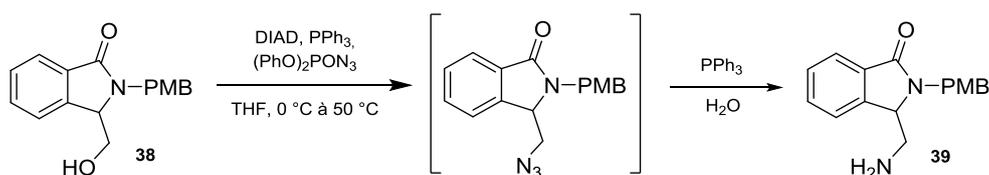


Schéma 2 : Synthèse de l'amine **39** à partir de l'alcool **38**

Nous nous sommes intéressés par la suite à l'insertion d'atome d'halogène toujours à partir de l'alcool **38**. L'objectif de cette fonctionnalisation était d'incorporer un bon nucléofuge dans la molécule de façon à envisager l'introduction ultérieure de divers nucléophiles. La formation du dérivé bromé **40** a été effectuée par le biais d'une réaction d'Appel en présence de tétrabromure de carbone et de triphénylphosphine ce qui nous a permis de le synthétiser avec succès avec un bon rendement de 82%. Le produit iodé n'a en revanche pas pu être obtenu (Schéma 3).

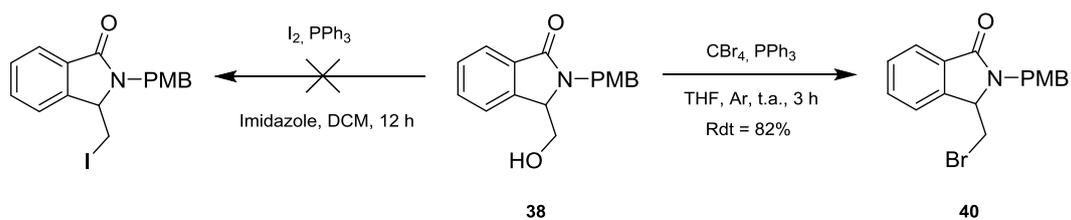


Schéma 3 : Synthèse des dérivés halogénés à partir de l'alcool 38

De nombreux autres aménagements fonctionnels sont possibles à partir des esters boroniques et naturellement nous nous sommes intéressés aux réactions de couplage métallo-catalysées et en particulier la réaction de Suzuki-Miyaura qui permet de coupler des dérivés organoborés avec des électrophiles variés (dérivés halogénés, triflates ou diazoniums).

## II. Réactions de couplage métallo-catalysées

Le domaine des réactions de couplage métallo-catalysées permettant la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone s'est considérablement développé au cours de ces dernières décennies.<sup>183</sup> Il existe de très nombreuses méthodes impliquant des dérivés organométalliques et catalysées par des métaux de transition permettant de réaliser ce couplage, parmi lesquelles on trouve les réactions de Corriu-Kumada-Tamao (dérivés organomagnésiens), Negishi (dérivés organozinciques), Hiyama (organosilicones) ou encore Stille (dérivés organostannylés). La réaction de Suzuki-Miyaura permet, quant à elle, de coupler des dérivés halogénés, triflates ou diazoniums avec des dérivés organoborés en présence d'un catalyseur organométallique et d'une base.

### 1. Rappels bibliographiques sur la réaction de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura

Parmi toutes les réactions citées précédemment, le couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura est l'une des réactions de couplage les plus utilisées actuellement car elle présente de nombreux avantages. Sa large application découle des conditions de réaction relativement douces et de sa grande tolérance à une large gamme de groupements fonctionnels. De plus, les composés organoborés (acide boroniques, esters boroniques, trifluoroborates de potassium...) utilisés comme partenaires de couplage sont plus facilement disponibles que les autres organométalliques,<sup>184</sup> sont faciles à préparer, stables et généralement respectueux de l'environnement.

<sup>183</sup> Jana R., Pathak T. P., Sigman M. S., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492

<sup>184</sup> Suzuki A. *Chem. Comm.* **2005**, 4759-4763

Depuis sa découverte en 1979 (Schéma 4),<sup>185</sup> la réaction de Suzuki-Miyaura a fait l'objet de très nombreuses améliorations au fil des années. De gros efforts ont notamment été fournis pour mettre au point des systèmes catalytiques performants, et de nombreux groupes ont travaillé au développement de catalyseurs polyvalents et extrêmement efficaces. La très grande diversité des réactifs borés permettant d'effectuer cette réaction a permis d'utiliser ce couplage dans la synthèse de nombreux produits naturels et pharmaceutiques et a également été appliqué à plus grande échelle pour des essais cliniques, le développement de procédés et même la synthèse à l'échelle industrielle.

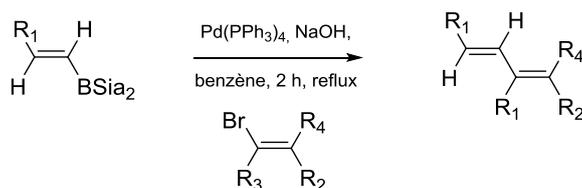


Schéma 4 : Première réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura

Le mécanisme de cette réaction, représenté par le cycle catalytique ci-dessous (Schéma 5), a été étudié par différents groupes de recherche et a été révisé récemment. Dans un premier temps un complexe du palladium(0) est formé *in situ* à partir d'un complexe de palladium(II). Le mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura comporte quatre étapes distinctes détaillées ci-dessous :

- Une addition oxydante du dérivé halogéné au complexe de palladium(0) pour conduire à un complexe de palladium(II)
- Une métathèse anionique entre un halogénure et l'anion de la base utilisée
- Une transmétallation entre le complexe de palladium(II) et le complexe alkylborate obtenu par réaction de l'acide boronique avec la base
- Une élimination réductrice pour former la liaison sigma carbone-carbone et régénérer le complexe de palladium(0).<sup>186,187</sup>

<sup>185</sup> Miyaura N., Yamada K., Suzuki A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440

<sup>186</sup> Aliprantis A. O., Canary J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6985–6986

<sup>187</sup> Smith G. B., Dezeny G. C., Hughes D. L., King A. O., Verhoeven T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8151–8156

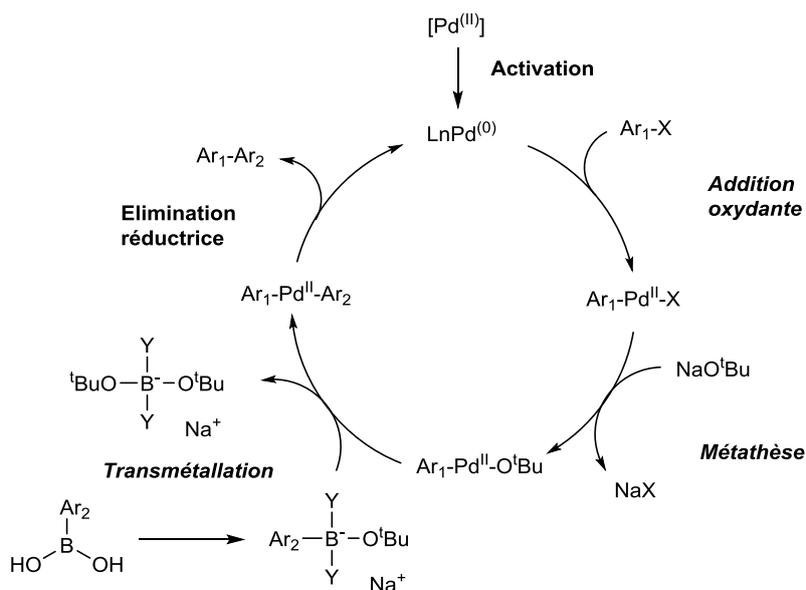


Schéma 5 : Cycle catalytique du couplage de type Suzuki-Miyaura

La réaction de Suzuki-Miyaura permet de coupler des dérivés organoborés de type aryles, hétéroaryles, vinyles, voire même alkyles, avec tous types de dérivés halogénés, triflates ou diazoniums. Cette réaction permet donc d'obtenir une large gamme de produits avec des fonctionnalisations très variées. En effet, il est possible de synthétiser toutes sortes de dérivés : aryles-aryles, aryles-vinyles, aryles-alkyles, vinyles-vinyles, vinyles-alkyles, alkyles-alkyles. Pendant de nombreuses années, la réaction de Suzuki-Miyaura a été limitée aux couplages  $Csp^2-Csp^2$ , tandis que les couplages avec les carbones de type  $sp^3$  sont relativement rares en raison de plusieurs problèmes liés notamment à l'étape de transmétallation qui est plus lente et aux réactions secondaires indésirables telles que la protodéshalogénéation.<sup>188</sup>

Dans ce manuscrit, nous nous limiterons au couplage des dérivés borés obtenus à partir de l'ester boronique **18a** avec divers groupements aryles ce qui devrait nous permettre d'accéder à toute une série d'isoindolinones fonctionnalisées. Afin d'optimiser les différents paramètres de cette réaction, il est donc indispensable, pour la suite de notre étude, de pouvoir accéder à différents dérivés organoborés dérivant de l'ester boronique **18a** à savoir le trifluoroborate de potassium **41** et l'acide boronique **42**.

<sup>188</sup> Sun H.-Y., Dennis G. Hall D. G. 'Synthesis and Application of Organoboron Compounds', ed. by Elena Fernández and Andrew Whiting, Topics in Organometallic Chemistry, XLIX, 221–242

## 2. Synthèse du trifluoroborate de potassium **41**

Les trifluoroborates de potassium sont connus depuis les années 60. La synthèse de ces sels et surtout leur utilisation en synthèse organique ont fait l'objet de très nombreuses publications et revues ces dernières années. Ces espèces se sont révélées pratiques, économiques et très polyvalentes en synthèse organique pouvant être appliquée à la chimie médicinale ou encore à la chimie des matériaux.<sup>189</sup>

Afin de former le trifluoroborate **41**, nous avons traité le boronate **18a**, solubilisé dans le tétrahydrofurane (THF), par une solution aqueuse de  $\text{KHF}_2$  (4.5 M). Après 30 minutes de réaction nous avons obtenu le trifluoroborate de potassium ciblé **41** avec un rendement quasi quantitatif (Schéma 6).

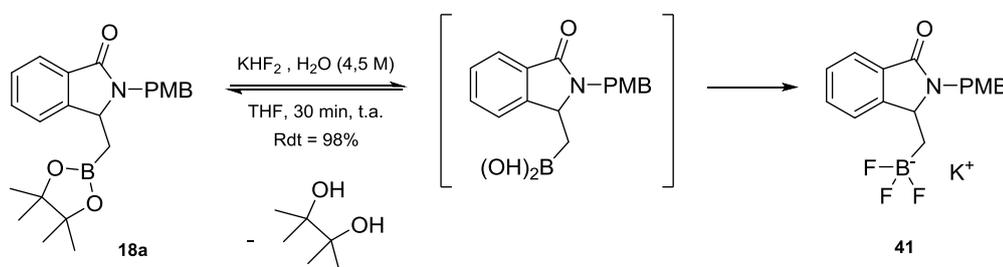


Schéma 6 : Synthèse du trifluoroborate de potassium **41** à partir de l'ester boronique **18a**

Cette synthèse présente tout de même deux inconvénients majeurs, qui sont :

- L'utilisation du  $\text{KHF}_2$  : en effet, ce composé n'est soluble que dans l'eau et libère de l'acide fluorhydrique corrosif lorsqu'il est en solution. Il est donc nécessaire de prendre des précautions et d'utiliser des équipements particuliers lors de son utilisation, ce qui rend délicate la production du trifluoroborate à grande échelle.
- Le traitement de la solution : en effet, afin d'obtenir le produit pur, la réaction d'hydrolyse étant réversible et en faveur de la formation de l'ester boronique, la solution doit être reprise plusieurs fois avec un mélange méthanol/eau (1 :1) puis évaporée pour éliminer le pinacol formé. Ce traitement est effectué jusqu'à disparition de l'ester boronique.

<sup>189</sup> Molander G. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7837–7848

### 3. Synthèse de l'acide boronique **42**

Plusieurs voies de synthèses sont envisageables pour accéder aux acides boroniques à partir des esters correspondants. Deux méthodes différentes ont été utilisées dans notre cas : la première consiste à mettre l'ester boronique **18a** en présence de périodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ ) dans un mélange THF/eau puis d'acidifier le milieu.<sup>190</sup> Lors de cette réaction le périodate de sodium va oxyder le pinacol formé et ainsi déplacer l'équilibre vers la formation de l'acide boronique. Une hydrolyse du boronate **18a** effectuée à l'aide de l'hydroxyde de lithium dans le tétrahydrofurane a également été testée. Cependant, aucune de ces deux méthodes n'a permis d'accéder à l'acide boronique **42** souhaité (Schéma 7).

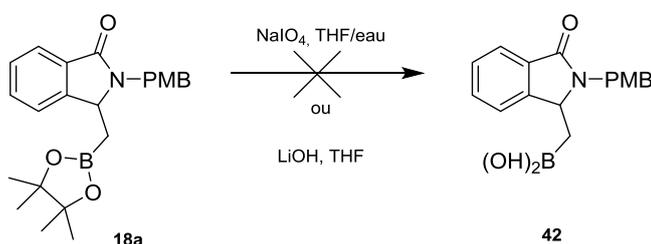


Schéma 7 : Tentative de synthèse de l'acide boronique **42** à partir de l'ester boronique **18a**

Afin de contourner ce problème et d'obtenir l'acide boronique **42**, nous avons donc décidé de partir du trifluoroborate de potassium **41** synthétisé précédemment. Celui-ci a été mis en présence de chlorotriméthylsilane dans l'acétonitrile ce qui nous a permis dans ce cas d'obtenir très facilement l'acide boronique souhaité **42** avec un excellent rendement de 78% (Schéma 8).

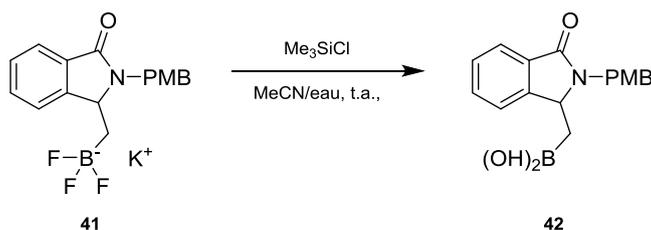


Schéma 8 : Synthèse de l'acide boronique **42** à partir du trifluoroborate de potassium **41**

Les différents dérivés borés **41** et **42** ainsi obtenus ont ensuite été engagés dans des réactions de couplages métallo-catalysées de type Suzuki-Miyaura ce qui devrait nous permettre d'accéder à toute une série d'isoindolinones fonctionnalisées en position 3 du cycle lactamique par des groupements arylméthyles.

<sup>190</sup> Ma Y., Reddy B. R. P., Bi X. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9860–9863

Afin de réaliser ces réactions de couplage, nous avons envisagé plusieurs méthodes d'activation : par voie thermique, sous micro-ondes et par photocatalyse.

#### 4. Réaction de couplage à partir du trifluoroborate de potassium **41**

##### 4.1. Activation thermique

Afin de réaliser la création d'une liaison carbone-carbone dans nos modèles, nous avons envisagé d'utiliser la réaction de type Suzuki-Miyaura en partant, dans un premier temps, du trifluoroborate de potassium **41**. La réaction suivante (Schéma 9) a donc été utilisée comme réaction test pour la mise au point des conditions de couplage du trifluoroborate de potassium **41** sur un bromure d'aryle à savoir le 3-bromoanisole (1.1 équivalent) en suivant les conditions décrites par Hall<sup>191</sup> : Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), Xphos (20 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 équivalents), THF/eau (1:1) à reflux pendant 72 heures.

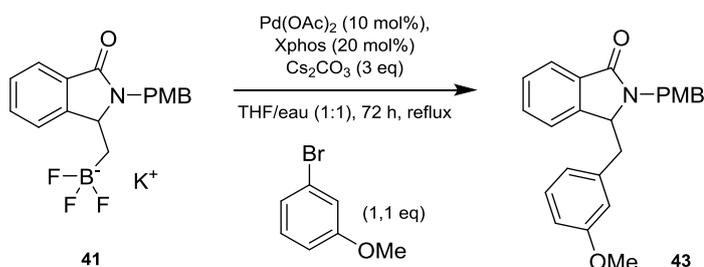


Schéma 9 : Réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura par activation thermique

Le premier essai réalisé dans ces conditions effectué en présence d'acétate de palladium et de xphos ne nous a pas permis d'obtenir le produit de couplage attendu **43**, en effet nous n'avons observé que quelques traces du produit désiré par analyse RMN <sup>1</sup>H. Ces conditions de couplages n'étant pas satisfaisantes, nous avons décidé de changer de système catalytique, en utilisant cette fois le [PdCl<sub>2</sub>dppf], souvent utilisé pour le couplage d'alkyles trifluoroborates, ce qui nous a permis d'obtenir le produit de couplage souhaité **43** mais avec un rendement relativement faible de 26%.

##### 4.2. Activation sous micro-ondes

Suite aux résultats modestes obtenus lors de la réaction de couplage par activation thermique, nous avons tenté de l'effectuer sous micro-ondes (Schéma 10 et Tableau 1). Les réactions sous micro-ondes sur l'appareil utilisé ne permettant pas un suivi en temps réel, il a été décidé d'arrêter arbitrairement la réaction au bout d'une heure et d'analyser le brut de réaction.

<sup>191</sup> Lee J. C. H., Sun H.-Y., Hall D. G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7134–7143

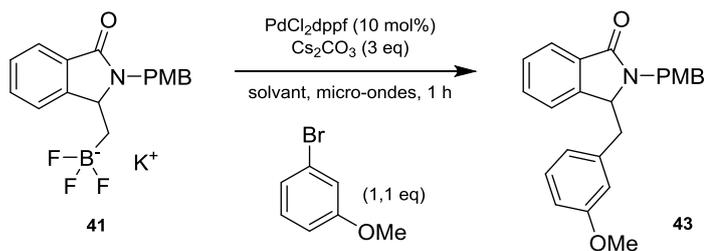


Schéma 10 : Réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura sous micro-ondes

Tableau 1 : Résultats du couplage de type Suzuki-Miyaura sous micro-ondes

Entrée	Solvant (10:1)	T (°C)	Rdt
1	THF/H <sub>2</sub> O	110	0%
2	MeCN/H <sub>2</sub> O	130	0%
3	DMF/H <sub>2</sub> O	170	9%

Les résultats obtenus par activation sous micro-ondes sont rassemblés dans le tableau 1 ci-dessus. Pour commencer, nous avons repris les conditions expérimentales utilisées lors du couplage par activation thermique (Entrée 1). Malheureusement, nous n'observons toujours aucune trace de produit souhaité. Nous avons donc décidé de changer de solvant afin d'augmenter la température de la réaction et faciliter ainsi le couplage (Entrées 2 et 3).

L'utilisation d'acétonitrile, (à une température de 130 °C) ne s'est malheureusement pas accompagnée d'une augmentation du rendement (Entrée 2) alors que l'utilisation de DMF (à une température élevée de 170 °C) a permis d'obtenir le composé souhaité **43** mais avec un rendement très faible de 9% (Entrée 3). L'activation sous micro-ondes ne nous a donc pas permis d'améliorer les résultats obtenus par activation thermique.

Afin de comprendre les mauvais résultats de cette réaction de couplage nous nous sommes penchés plus précisément sur le mécanisme réactionnel. Ceci nous a permis de comprendre que le trifluoroborate de potassium utilisé ne réagit pas directement mais subit tout d'abord une hydrolyse pour former l'acide boronique en passant par toutes les formes intermédiaires (Schéma 11). C'est cet acide boronique qui va ensuite subir la réaction de couplage.<sup>192</sup>

<sup>192</sup> Lennox A. J. J., Lloyd-Jones G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443



### 5.1. Mise au point et optimisation des conditions de couplage

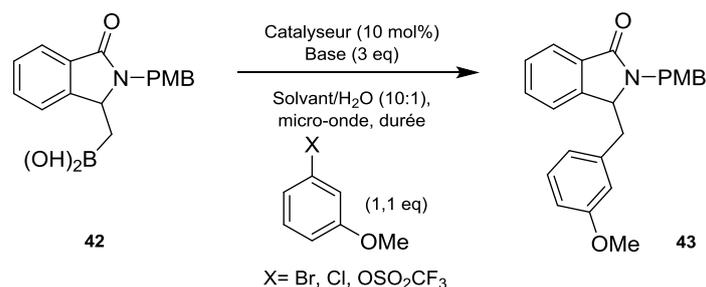


Schéma 13 : Optimisation de la réaction de couplage à partir de l'acide boronique **42**

Nous avons testé différents catalyseurs et fait varier la nature de la base, du solvant, du dérivé halogéné et le temps de réaction. Les différents résultats obtenus sont décrits dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Optimisation des conditions de réaction lors de la réaction de couplage de l'acide boronique **42** en présence d'un halogénure d'aryle sous micro-ondes

Entrées	Dérivé halogéné (1.1 eq.)	Catalyseur (10 mol %)	Base (3 eq.)	Solvant (10/1)	Temps de réaction	Rdt (après purification)
1	3-bromoanisole	PdCl <sub>2</sub> dppf	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF/H <sub>2</sub> O	1 h	32%
2	3-bromoanisole	PdCl <sub>2</sub> dppf	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	THF/H <sub>2</sub> O	1 h	54%
3	3-bromoanisole	PdCl <sub>2</sub> dppf	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DMF/H <sub>2</sub> O	1 h	15%
4	3-bromoanisole	PdCl <sub>2</sub> dppf	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Toluène/H <sub>2</sub> O	1 h	27%
5	3-bromoanisole	Pd[P(Ph <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Toluène/H <sub>2</sub> O	1 h	5%
6	3-bromoanisole	PdCl <sub>2</sub> dppf.CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Toluène/H <sub>2</sub> O	1 h	44%
7	3-bromoanisole	PdCl <sub>2</sub> dppf	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	THF/H <sub>2</sub> O	30 min	39%
8	3-bromoanisole	PdCl <sub>2</sub> dppf	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	THF/H <sub>2</sub> O	2 h	42%
9	3-chloroanisole	PdCl <sub>2</sub> dppf	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	THF/H <sub>2</sub> O	1 h	0%
10	3-[(trifluorométhyl)sulfonyl]anisole	PdCl <sub>2</sub> dppf	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	THF/H <sub>2</sub> O	1 h	50%

Note : L'eau étant nécessaire dans cette réaction, les différents solvants utilisés seront toujours mélangés à de l'eau à 10:1 en volume.

Les premières conditions testées avec le  $[\text{PdCl}_2\text{PPh}_3]$  comme catalyseur, en présence de  $\text{K}_3\text{PO}_4$  dans un mélange THF/eau comme solvant (Entrée 1) ont permis d'obtenir un rendement de 32% en 1h. Le changement de base et l'utilisation de triphosphate de potassium (Entrée 2) a permis d'augmenter le rendement de réaction à 54% en une heure. Les autres changements effectués : changement de catalyseur et l'utilisation de  $[\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph}_3)_4)]$  (Entrée 5), changement de solvant et l'utilisation d'un mélange DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  et toluène/ $\text{H}_2\text{O}$  (Entrées 3 et 4) ainsi qu'une diminution ou une augmentation du temps de réaction (Entrées 7 et 8) entraînent systématiquement une diminution du rendement de réaction. Il faut également noter que les différentes modifications envisagées (solvant, catalyseur et augmentation du temps de réaction) provoquent l'apparition de nombreux sous-produits notamment issus de la réaction de protodéboration.

Le dernier paramètre que nous avons voulu modifier est la nature de l'halogène. Nous avons remplacé l'atome de brome par un chlore puis par un triflate. L'utilisation du dérivé chloré (Entrée 9) n'a pas permis d'obtenir le produit souhaité et le triflate (Entrée 10) donne quant à lui un rendement semblable au dérivé bromé de l'ordre de 50%. Etant donné la nature instable des triflates et la difficulté à synthétiser ces espèces, nous avons décidé de travailler principalement avec les dérivés borés.

Dans le tableau 3 ci-dessous, nous avons réuni les conditions optimales pour la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura entre l'acide boronique **42** et l'halogénure de 3-méthoxyphényle.

Tableau 3 : Conditions optimales pour la réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura

Réactifs borés	Acide boronique
Base	$\text{K}_3\text{PO}_4$ (3 eq)
Solvant	THF/ $\text{H}_2\text{O}$ (10 :1)
Température	110 °C
Catalyseur	$[\text{PdCl}_2\text{dppf}]$ (10 mol%)
Dérivé halogéné	Dérivé bromé (1.1 eq)
Temps	1 h

## 5.2. Application à la synthèse de différentes isoindolinones

Après avoir optimisé les différents paramètres de la réaction de Suzuki-Miyaura permettant d'accéder à l'isoindolinone **43**, nous avons souhaité explorer le potentiel de cette réaction en la testant sur une large gamme de dérivés halogénés. Pour cela, nous avons fait varier la nature des substituants se trouvant sur l'unité benzénique (Schéma 14). Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le tableau 4 ci-dessous.

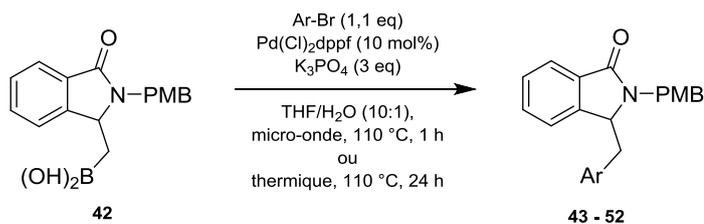
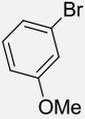
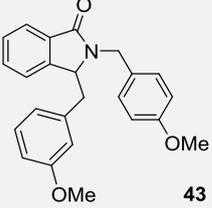
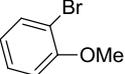
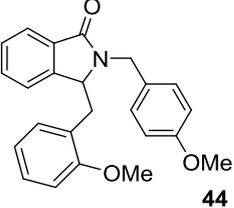
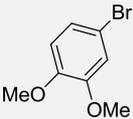
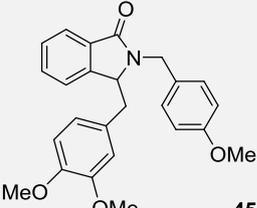
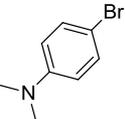
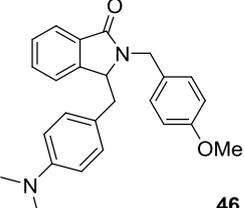
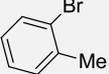
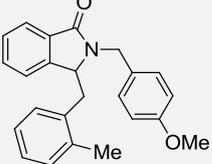
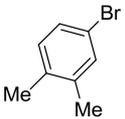
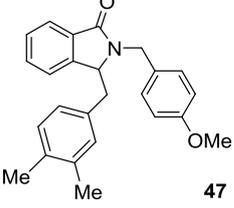
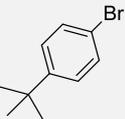
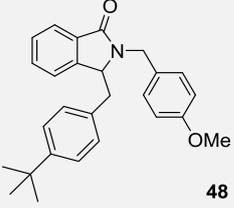
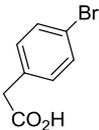
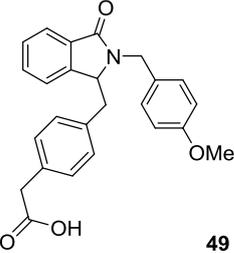
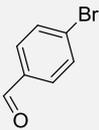
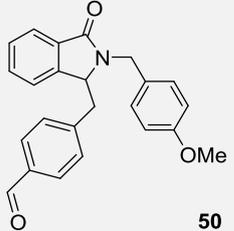
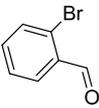
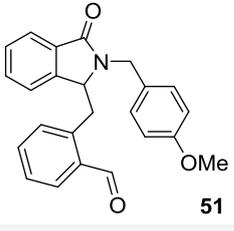
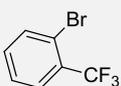
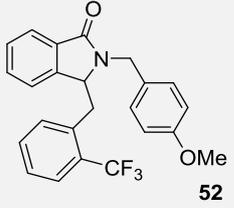


Schéma 14 : Réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura

Afin de démontrer l'avantage de l'activation sous micro-ondes (réaction en 1 heure), nous avons décidé d'appliquer sur chaque substrat utilisé les mêmes conditions opératoires mais en effectuant une activation thermique (chauffage pendant 24 heures) afin de comparer les résultats obtenus. Les taux de conversion par voie thermique sont systématiquement inférieurs à ceux obtenus par activation sous micro-ondes, ce qui confirme bien l'intérêt majeur des micro-ondes lors de cette réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.

Tableau 4 : Rendements des différentes isoindolinones synthétisées

Entrée	Dérivé halogéné	Isoindolinone formée	Rdt sous micro-ondes (méthode B)	Rdt sous condition thermique (méthode A)
1		 43	Rdt = 54%	Rdt = 26%
2		 44	Rdt = 6%	Rdt = 0%
3		 45	Rdt = 25%	Rdt = 8%
4		 46	Rdt = 12%	Rdt = 0%
5		 47	Rdt = 0%	Rdt = 0%
6		 48	Rdt = 41%	Rdt = 20%
7		 49	Rdt = 31%	Rdt = 15%

8		 <p style="text-align: center;"><b>49</b></p>	Rdt = 22%	Rdt = 10%
9		 <p style="text-align: center;"><b>50</b></p>	Rdt = 43%	Rdt = 11%
10		 <p style="text-align: center;"><b>51</b></p>	Rdt = 4%	Rdt = 0%
11		 <p style="text-align: center;"><b>52</b></p>	Rdt = 42%	Rdt = 15%

Lors de cette étude nous avons réalisé la synthèse de 10 isoindolinones **43-52** avec des rendements plus ou moins modestes allant de 22% à 54%. Différentes études ont montré que la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura dépend énormément des effets électroniques des substituants présents sur l'unité benzénique et que les composés comportant des groupements électroattracteurs sont souvent plus réactifs que ceux possédant des groupes électrodonneurs.

Après analyse du tableau de résultats, il ressort que la présence de groupements électrodonneur (OMe, Me, *t*-Bu, N(Me)<sub>2</sub>) en positions méta et/ou para des dérivés halogénés donnent les rendements les plus élevés (Entrées 1, 3, 4, 6 et 7). La présence de groupements électroattracteurs en position para (Entrées 8 et 9) semblent donner également des rendements de conversion corrects. Par contre, la présence de groupements à fort encombrement stérique en position *ortho* de l'atome d'halogène (Entrées 2, 5 et 10) ne permet pas d'accéder aux isoindolinones ciblées.

### III. Réactions de couplage par photocatalyse

#### 1. Rappels bibliographiques sur la photocatalyse

La photocatalyse peut être définie comme une réaction photo-induite qui est accélérée grâce à la présence d'un photocatalyseur. La particularité de ces réactions par rapport à une catalyse conventionnelle est la manière dont le catalyseur est activé. L'activation thermique est ici remplacée par une activation photonique. Le développement de la photocatalyse a reçu une attention considérable ces dernières années et son application peut être observée dans de nombreux domaines comme les énergies, l'environnement, et le médical.<sup>193</sup> Le terme de photocatalyse est apparu pour la première fois en 1911 quand Eigner a intégré ce concept à ses recherches sur l'effet de l'illumination de l'oxyde de zinc (ZnO) sur le blanchiment d'un pigment bleu foncé, le bleu de Prusse.<sup>194</sup> Simultanément, le terme de photocatalyse est apparu dans plusieurs articles traitant de la dégradation de l'acide oxalique sous illumination en présence d'uranyle.<sup>195</sup> Mais ce n'est qu'à partir des années 60 que la photocatalyse a connu un essor considérable, grâce à ses promesses de résoudre simultanément les problèmes énergétiques et environnementaux.<sup>196</sup>

L'utilisation des réactions photochimiques permettent notamment la formation de liaisons carbone-carbone, cycliques ou non, tout en évitant dans de nombreux cas d'avoir recours à des groupements protecteurs ou activants et la formation de sous-produits. Elles sont le plus souvent régio- et stéréosélectives et tolèrent la présence de nombreux groupes fonctionnels. Ces divers avantages se traduisent en général par une diminution du nombre d'étapes par rapport aux stratégies plus conventionnelles. Les processus de transferts monoélectroniques (SET) induits par la lumière visible effectués en présence d'un photocatalyseur métallique (Ir, Ru) ou d'un organo-photocatalyseur ont suscité un intérêt particulier de la part des chimistes organiciens.

L'irradiation d'un photocatalyseur, par exemple un complexe de ruthénium ou d'iridium, résulte en une espèce excitée qui peut accepter ou donner un électron, permettant la catalyse photoredox par un cycle d'oxydation ou de réduction. Un photocatalyseur excité peut également transférer son état excité à un substrat ou un réactif permettant d'induire des réactions chimiques (Schéma 15).<sup>197</sup>

---

<sup>193</sup> Salgado B. C. B., Raphael A. Cardeal R. A., Valentini A., in *Nanomaterials Applications for Environmental Matrices* (Elsevier, 2019), pp. 449–488

<sup>194</sup> Eibner A., *Chem. Ztg.* **1911**, 753-755

<sup>195</sup> Landau M. *Compt. Rend.* **1913**, 1894-1896

<sup>196</sup> Men Y.-L., Peng L., Xingcui P., Xiang P. Y. *Sci. China Chem.* **2020**, 1416–1427

<sup>197</sup> Gisbertz S., Pieber B. *ChemPhotoChem* **2020**, 4, 456–475

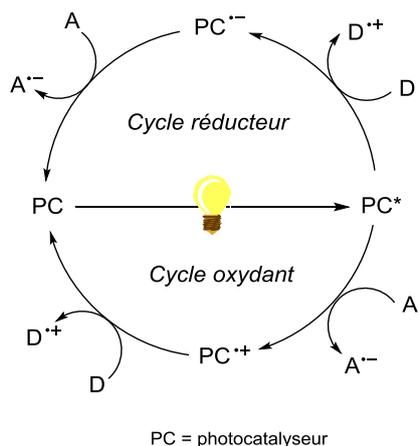


Schéma 15 : Cycle catalytique d'une réaction photoredox

## 2. Résultats de la réaction de couplage par photocatalyse à partir du trifluoroborate de potassium **40**

Afin d'explorer cette branche de la chimie, nous avons décidé d'utiliser la photocatalyse sur nos modèles afin de réaliser des réactions de couplage et ainsi la création de nouvelles liaisons carbone-carbone. Après un examen minutieux de la littérature nous nous sommes intéressés aux travaux réalisés par Molander<sup>198</sup> dans lesquels il a réalisé le couplage croisé de chlorure d'acyle avec des trifluoroborates de potassium grâce à une catalyse duale synergique intégrant une catalyse photoredox et une catalyse au nickel (Schéma 16).

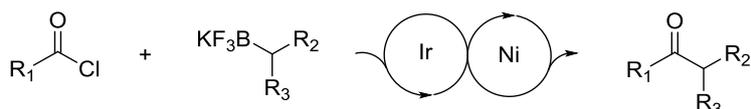


Schéma 16 : Catalyse double : photoredox et catalyse au nickel réalisée par Molander

A partir de ces travaux, nous avons décidé de réaliser la fonctionnalisation du trifluoroborate de potassium **40** par cette même méthode. Afin de réaliser cette réaction, nous avons utilisé les conditions réactionnelles décrites par Molander à savoir un photocatalyseur à base d'iridium, le  $[\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{bpy})\text{PF}_6]$ , un catalyseur au nickel,  $[\text{NiCl}_2\text{dme}]$  (5 mol%) avec comme ligand le dtbbpy (5 mol%). La réaction se déroule dans le dioxane préalablement distillé en présence d'une base  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (2 équivalents) sous irradiation UV (Schéma 17).

<sup>198</sup> Amani J., Molander G. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1856–1863

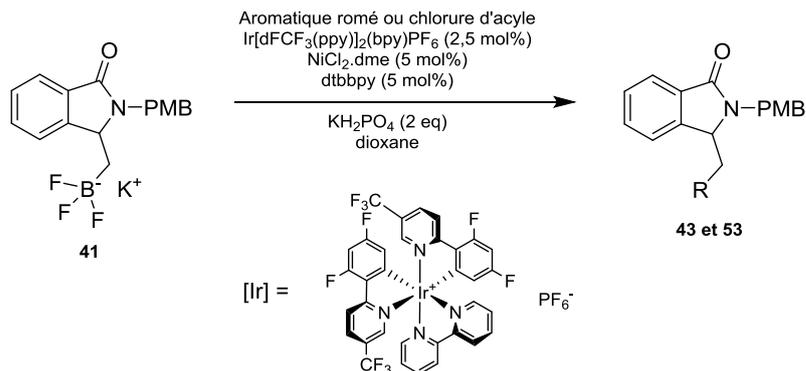


Schéma 17 : Réaction de couplage par catalyse photo-rédox à partir du trifluoroborate **41**

Tableau 4 : Résultats de la réaction de photocatalyse à partir du trifluoroborate **41**

Entrées	Réactif	Irradiation	Temps	Rdt
1	3-bromoanisole	UV	2 h	8%
2	3-bromoanisole	UV	4 h	26%
3	3-bromoanisole	Bleu	24 h	Traces
4	chlorure de 2-furoyle	UV	24 h	10%

Dans le tableau 4 ci-dessus, sont rassemblés les différents résultats obtenus lors des réactions de couplage photoredox à partir du trifluoroborate de potassium **41**. Différentes conditions opératoires ont été utilisées. Dans un premier temps, la réaction de couplage a été effectuée en présence de 3-bromoanisole, sous irradiation UV. Le produit désiré a été obtenu avec des rendements de 8 et 26% pour des temps de réaction respectifs de 2 et 4 heures (Entrées 1 et 2). Lorsque nous avons réalisé cette réaction sous irradiation bleue, le catalyseur à l'iridium absorbant plus particulièrement dans le bleu, nous n'obtenons que quelques traces après 24 heures de réaction (Entrée 3). Finalement, nous avons réalisé cette réaction avec le chlorure de 2-furoyle (Entrée 4), nous permettant ainsi de fonctionnaliser l'isoindolinone en position 3 par un groupement acétylfurane, ce qui nous permet d'accéder facilement à des fonctions de types cétones. Cette réaction s'est cependant avérée beaucoup plus lente, avec un rendement de 10% après 24 heures de réaction (Tableau 4 et Figure 1).

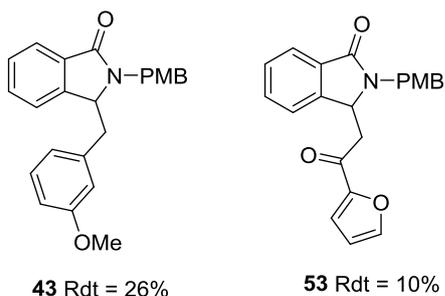


Figure 1 : Isoindolinones **43** et **53** synthétisées lors de la réaction de couplage photoredox à partir du trifluoroborate de potassium **41**

Cette étude nécessite une plus grande investigation ainsi qu'une optimisation plus complète des différents paramètres afin d'obtenir de meilleurs résultats. Cependant, par manque de temps, cette investigation n'a pas pu être réalisée. Afin d'aller plus loin dans cette optimisation, différents complexes à base d'iridium ou de ruthénium pourront être utilisés ainsi que des photocatalyseurs complètement organique. Différents catalyseurs à base de nickel, ligands et bases pourront également être étudiés. Finalement des tests pourront être réalisés sur les produits chiraux synthétisés dans le chapitre 3 afin d'obtenir les produits fonctionnalisés sous formes énantiopures.

### 3. Mécanisme de la réaction de couplage par photocatalyse

La réaction étudiée ci-dessus, fait appel à une catalyse duale synergique, une première catalyse photoredox effectuée grâce à un photocatalyseur, ici un complexe d'iridium et une deuxième catalyse au nickel (Schéma 18).

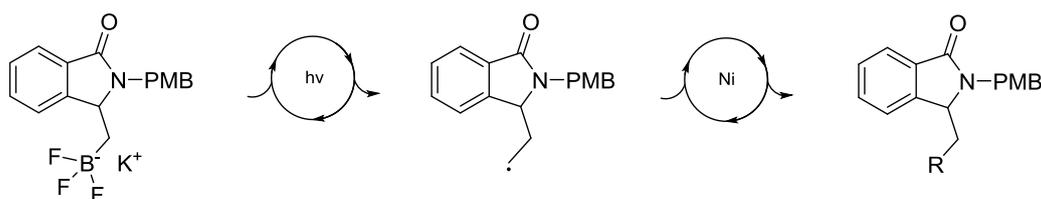


Schéma 18 : Schéma général de la double catalyse

De façon générale, la première catalyse photoredox va permettre la formation d'un radical grâce au photocatalyseur et une irradiation. L'espèce radicalaire formée va être utilisée pour la formation de la nouvelle liaison carbone-carbone grâce à la catalyse au nickel.

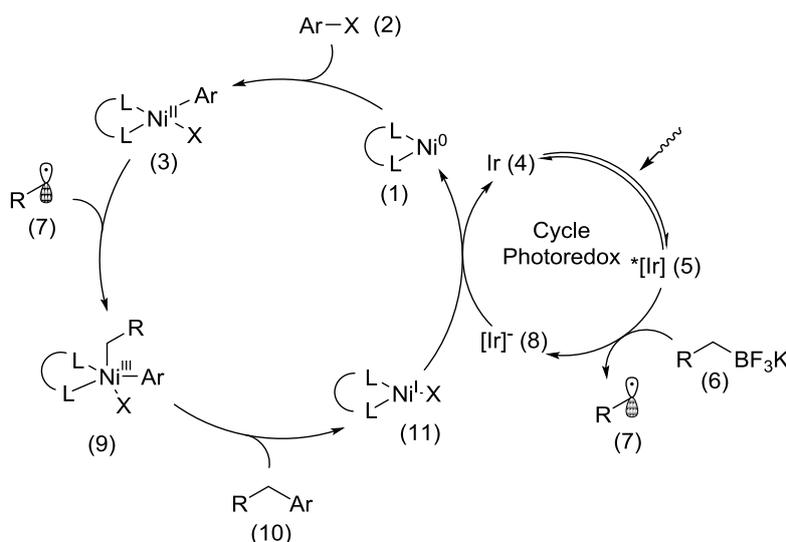


Schéma 19 : Mécanisme de la réaction de couplage photocatalysée

Lors de cette réaction, la première étape de ce mécanisme (Schéma 19) consiste en l'addition oxydante de l'halogénure (2) sur le complexe nickel(0)-ligand permettant la formation du complexe catalytique au nickel (3). En parallèle, dans le cycle photoredox, le complexe d'iridium est irradié, provoquant le passage de l'iridium à l'état excité (5) grâce à l'absorption d'un photon, il y a alors oxydation de l'iridium permettant ainsi la formation de l'espèce radicalaire (7) à partir du trifluoroborate (6). Cette espèce radicalaire réagit alors avec le complexe catalytique au nickel formé précédemment, formant un complexe de Ni(III) (9). Une dernière étape d'élimination réductrice permet l'obtention du produit de couplage (10). Finalement le complexe de Ni(I) se régénère grâce au cycle photoredox permettant également la récupération de l'iridium (4).

#### IV. Clivage du groupement *p*-méthoxybenzyle : accès aux isoindolinones 54 et 55

Après être parvenu à synthétiser toute une série d'isoindolinone, nous nous sommes ensuite attelés à la déprotection de groupement *para*-méthoxybenzyle se trouvant sur l'atome d'azote lactamique. Pour cela nous sommes partis des isoindolinones **43** et **45** et nous les avons mises en présence d'acide trifluoroacétique et d'anisole à reflux pendant 5 heures ce qui nous a permis d'obtenir très facilement les isoindolinones déprotégées **54** et **55** avec de bons rendements respectivement de 75 et 83% (Schéma 20).

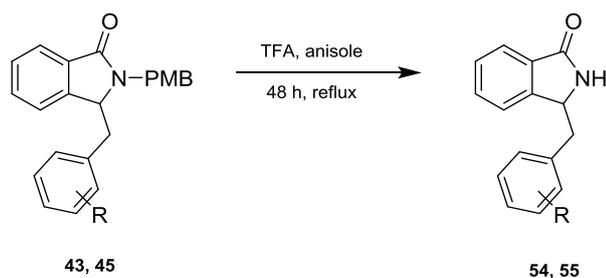


Schéma 20 : Clivage du groupement para-méthoxybenzyle

## Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons étudié différentes fonctionnalisations possibles à partir de l'ester boronique **18a** synthétisé dans le chapitre 2. Elles ont permis d'intégrer sur le squelette de l'isoindolinone diverses fonctions telles que des alcools, des amines, ou encore des halogénures. La deuxième partie de ce chapitre a été consacré aux réactions de couplage pallado-catalysées de type Suzuki-Miyaura qui ont nécessitées la synthèse de deux autres dérivés organoborés : le trifluoroborate de potassium **41** et l'acide boronique **42**. L'optimisation des différents paramètres de cette réaction (utilisation préférentielle de l'acide boronique par activation sous micro-ondes), nous a permis d'accéder à toute une série d'isoindolinones fonctionnalisées.

Finalement nous avons étudié le comportement sous irradiation du trifluoroborate de potassium, permettant grâce à une catalyse duale synergique, la formation de liaison carbone-carbone. Les premiers résultats de ce procédé sont encourageants, cependant, une optimisation plus approfondie serait nécessaire afin d'en améliorer les résultats. D'un point de vue perspective, l'optimisation de cette dernière réaction avec un organophotocatalyseur serait très intéressante et permettrait de s'affranchir des métaux onéreux formant les complexes catalytiques utilisés en photocatalyse.

#### Références bibliographiques relatives au chapitre 4

- 182) Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, ed. by Dennis G. Hall (Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**)
- 183) Jana R. , Pathak T. P., Sigman M. S., 'Advances in transition metal (Pd,Ni,Fe)-catalyzed cross-coupling reactions using alkyl-organometallics as reaction partners', *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492
- 184) Suzuki A. 'Carbon-carbon bonding made easy', *Chem. Comm.* **2005**, 4759-4763
- 185) Miyaura N., Yamada K., Suzuki A. 'A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides', *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440
- 186) Aliprantis A. O., Canary J. W. 'Observation of catalytic intermediates in the Suzuki reaction by electrospray mass spectrometry', *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985–6986
- 187) Smith G. B., Dezeny G. C., Hughes D. L., King A. O., Verhoeven T. R. 'Mechanistic studies of the Suzuki cross coupling reaction', *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151–8156
- 188) Sun H.-Y., Dennis G. Hall D. G. '*Synthesis and application of organoboron compounds*', ed. by Elena Fernández and Andrew Whiting, Topics in Organometallic Chemistry, XLIX, 221–242
- 189) Molander G. A. 'Organotrifluoroborates: Another branch of the mighty oak', *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7837–48
- 190) Ma Y., Reddy B. R. P., Bi X. 'Coupling of trifluoroacetaldehyde *N*-triftosylhydrazone with organoboronic acids for the synthesis of gem-difluoroalkenes', *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9860–9863
- 191) Lee J. C. H., Sun H.-Y., Hall D. G. 'Optimization of reaction and substrate activation in the stereoselective cross-coupling of chiral 3,3-diboronyl amides', *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7134–7143
- 192) Lennox A. J. J., Lloyd-Jones G. C. 'Selection of boron reagents for Suzuki-Miyaura coupling', *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443
- 193) Salgado B. C. B., Raphael A. Cardeal R. A., Valentini A., in *Nanomaterials Applications for Environmental Matrices* (Elsevier, **2019**), pp. 449–488
- 194) Eibner A., 'Action of light on pigments I', *Chem. Ztg.* **1911**, 753-755
- 195) Landau M. *Compt. Rend.* **1913**, 1894-1896
- 196) Men Y.-L., Peng L., Xingcui P., Xiang P. Y. *Sci. China Chem.* **2020**, 1416–1427
- 197) Gisbertz S., Pieber B. 'Heterogeneous photocatalysis in organic synthesis', *ChemPhotoChem* **2020**, *4*, 456–475
- 198) Amani J., Molander G. A. 'Synergistic photoredox/nickel coupling of acyl chlorides with secondary alkyltrifluoroborate s: Dialkyl ketones synthesis', *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1856–1863



## Conclusion Générale

Depuis plusieurs décennies, la chimie des composés organoborés s'est largement développée et a ainsi permis de nombreuses avancées dans les domaines de la synthèse organique, de la chimie des matériaux et de la chimie médicinale. Leur grand intérêt réside dans leurs propriétés pharmacologiques, ainsi que les nombreuses transformations possibles à partir de ces divers composés. Leur popularité découle également de leur nature non toxique, leur stabilité à l'air et l'eau ainsi que leur excellente tolérance à de nombreux groupements fonctionnels, avantages qui ne sont pas toujours partagés par d'autres membres de la famille des organométalliques tels que les organomagnésiens ou les organozinciques. Au cours des dernières années, de nombreuses voies de synthèses ont été développées, la plus courante étant l'hydroboration, permettant l'incorporation d'un atome de bore sur de nombreux substrats rendant possible l'accès à une grande diversité de composés organoborés. Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la synthèse d'isoindolinones qui constituent l'épine dorsale de nombreux alcaloïdes et représentent des structures privilégiées en pharmacochimie en raison de leurs propriétés biologiques très diversifiées.

Le chapitre 1 de ce mémoire a été entièrement consacré à la synthèse des 3-méthylène isoindolinones sur lesquels seront effectuées les réactions d'hydroboration. Après un examen critique de la littérature, nous avons testé trois voies de synthèse différentes parfaitement complémentaires qui s'appuient respectivement sur la déshydratation en milieu acide de 3-hydroxy-3-alkylisoindolinones obtenues par addition d'un réactif de Grignard sur divers phthalimides *N*-substitués, sur la condensation de l'acide *ortho*-acétylbenzoïque avec une amine primaire ou sur une réaction d'hydroamination intramoléculaire d'alcynes effectuée à partir d'*ortho*-aryléthynyl benzamides. Ces trois voies de synthèses nous ont permis d'accéder à une gamme très diversifiée de 3-méthylène isoindolinones poly-substituées.

La synthèse des 3-méthylène isoindolinones étant maîtrisée, nous avons cherché à engager ces molécules dans diverses réactions d'hydroborations catalysées par des complexes de cuivre(I). Dans cette seconde partie, nous avons testé plusieurs systèmes catalytiques impliquant une source de cuivre(I) (CuCl, Cu<sub>2</sub>O, CuTC), un ligand de type phosphine ou carbène *N*-hétérocyclique, un agent de boration (B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>), une base et un donneur de protons. Après une phase très importante d'optimisation des différents paramètres pouvant influencer la réaction d'hydroboration, cette dernière a été appliquée avec succès à la synthèse d'une large gamme d'esters boroniques dérivant des 3-méthylène isoindolinones. En parallèle de cette étude, nous avons développé une réaction

## Conclusion Générale

tandem permettant d'accéder plus efficacement à nos esters boroniques en enchaînant une réaction d'hydroamination intramoléculaire d'alcynes avec une réaction d'hydroboration d'énamides catalysée au cuivre.

Dans la troisième partie de ce mémoire, nous avons mis au point une réaction d'hydroboration diastéréosélective d'énamides catalysée par les complexes de cuivre(I) de 3-méthylène isoindolinones possédant un auxiliaire chiral connecté à l'atome d'azote lactamique dont la synthèse a été décrite dans le premier chapitre. L'utilisation d'un auxiliaire chiral de type  $\alpha$ -méthylbenzyle ou méthylprolinol a permis d'accéder aux isoindolinones substituées en position 3 du cycle lactamique par un groupement (1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl avec des rapports diastéréoisomériques allant jusqu'à 81/19.

Le chapitre 4 a été consacré à la valorisation de nos esters boroniques en synthèse organique en les engageant notamment dans diverses réactions d'aménagement fonctionnels ou de couplage métallo-catalysés. Ces réactions ont permis, dans un premier temps, d'intégrer dans nos isoindolinones des fonctions de type alcool, amine ou dérivé halogéné. Une deuxième partie a ensuite été consacrée aux réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura, qui ont nécessité au préalable la synthèse du trifluoroborate de potassium et de l'acide boronique à partir du boronate correspondant. L'optimisation des différents paramètres de ces réactions nous a permis d'accéder à toute une gamme d'isoindolinones fonctionnalisées en position 3 du cycle lactamique. Une dernière partie nous a permis d'étudier le comportement sous irradiation du trifluoroborate de potassium, permettant grâce à une catalyse duale synergique combinant la photocatalyse à une réaction de couplage, la formation de liaisons carbone-carbone  $Csp^3-Csp^2$ . Les premiers résultats ont été encourageants et une optimisation plus approfondie serait nécessaire afin d'améliorer les résultats. Des travaux sont actuellement en cours au laboratoire afin de procéder à l'optimisation de cette dernière réaction à l'aide d'un photocatalyseur organique ce qui serait particulièrement intéressant et permettrait de s'affranchir de l'utilisation des métaux précieux tels que l'iridium ou le ruthénium dont sont composés les photocatalyseurs les plus courants.

Les composés organoborés ayant prouvé depuis plusieurs années leur intérêt pharmacologique, il serait également intéressant de tester sur diverses cibles les composés formés dans les chapitres 2 et 3 ainsi que les acides boroniques dérivés des esters boroniques obtenus. Les isoindolinones obtenues par couplage métallo-catalysé pourront quant à elles servir de précurseurs en vue d'accéder à divers alcaloïdes d'origine naturelle et/ou biologiquement actifs.

**PARTIE EXPERIMENTALE**

**GENERAL :**

Les spectres de RMN du proton et du carbone ont été effectués sur un appareil BRUKER AM 300 WB (à 300 et 75 MHz respectivement) en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ).

La silice MERCK, Geduran SI 0.040-0.063 mm a été utilisée pour les chromatographies sur colonne sous pression d'argon (chromatographies "flash").

Les chromatographies sur couches minces ont été effectuées sur gels de silice MERCK, KIESELGEL 60 GF<sub>254</sub> et révélées sous rayonnement UV (254 nm et 365 nm).

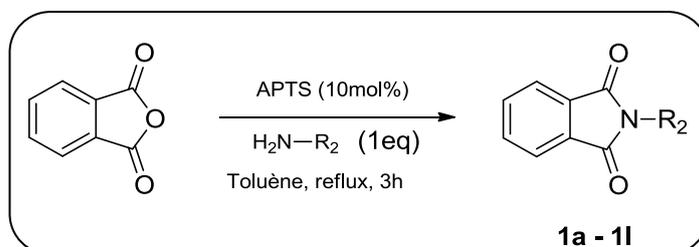
Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante REICHERT THERMOPAN et n'ont pas été corrigés.

Les solvants anhydres ont été séchés selon de procédures standard. La verrerie sèche pour les réactions sensibles à l'humidité a été obtenue par séchage à l'étuve. La plupart des réactions ont été effectuées sous argon comme atmosphère inerte. Le transfert de réactif a été effectué par seringue.

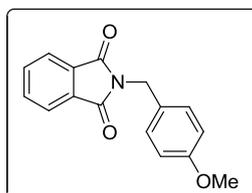
## IV. Synthèse des méthylène isoindolinones à partir de l'anhydride phtalique

## 1. Synthèse des phtalimides (1a–1l)

## 1.1. Synthèse des phtalimides (1a–1k)



Dans un ballon surmonté d'un montage Dean Stark sont ajoutés l'anhydride phtalique (6,8 mmol, 1 g, 1 eq), l'amine primaire (6,8 mmol, 1 eq) et l'APTS (0,68 mmol, 117 mg, 10 mol%) dissout dans du toluène (15 ml). La solution est agitée et portée à reflux pendant 3h. Le brut réactionnel est ensuite évaporé puis dissout dans du dichlorométhane (10 ml). La solution est alors lavée à l'eau (5 ml) puis extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Le solide obtenu est purifié sur colonne de silice avec éther de pétrole et acétate d'éthyle.

2-(4-Méthoxybenzyl)isoindoline-1,3-dione **1a**

Purification : EP/AE (70/30)

Solide blanc, Tf : 129-130 °C (lit.<sup>199</sup> 132 °C)

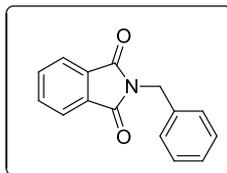
Rdt : 99%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.75 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.78 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.36 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.65 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.80 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1 (2CO), 159.2 (C), 133.9 (2CH), 132.2 (2CH), 130.2 (C), 128.7 (2CH), 123.3 (2C), 114.0 (2CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ )

<sup>199</sup> Rohmer T., Lang C., Bongards C., Gupta K. B., Neugebauer J., Hughes J., Gartner W., Matysik J., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4431-4437

2-Benzylisoindoline-1,3-dione **1b**



Purification : EP/AE (80/20)

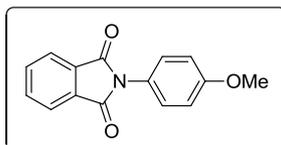
Solide blanc, Tf : 116-117 °C (lit.<sup>200</sup> 114-115 °C)

Rdt : 83%

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.25 (t, *J* = 6 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.31 (t, *J* = 6 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.42 (d, *J* = 6 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.69 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.83 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.1 (2CO), 134.0 (2CH), 136.3 (2CH), 132.1 (2CH), 128.7 (CH), 128.6 (2CH), 127.8 (C), 123.4 (2C), 41.6 (CH<sub>2</sub>)

2-(4-Méthoxyphényl)isoindoline-1,3-dione **1c**



Purification : EP/AE (70/30)

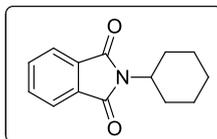
Solide blanc, Tf : 148-149 °C (lit.<sup>201</sup> 150 °C)

Rdt : 95%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.27 – 7.17 (d, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.39 – 7.32 (d, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.64 – 7.59 (d, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.78 – 7.74 (d, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.6 (2CO), 159.2 (C), 134.3 (2C), 131.8 (2CH), 127.9 (2CH), 124.2 (2CH), 123.7 (C), 114.5 (2CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>)

2-Cyclohexylisoindoline-1,3-dione **1d**



Purification : EP/AE (90/10)

Solide blanc, Tf : 167-168 °C (lit.<sup>2</sup> 171-173 °C)

Rdt : 69%

<sup>200</sup> Patel K. P., Gayakwad E. M., Patil V. V., Shankarling G. S., *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, 361, 2107-2116

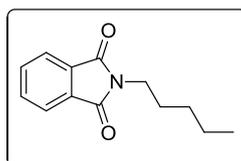
<sup>201</sup> Aliabadi A., Gholamine B., Karimi T., *Med. Chem. Res.*, **2014**, 23, 2736-2743

## Partie Expérimentale

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23-1.39 (m, 3H, CH), 1.68 (d,  $J = 8$  Hz, 3H, CH), 1.83 (d,  $J = 8$  Hz, 2H, CH), 2.18 (dq,  $J = 12.1, 3.2$  Hz, 2H, CH), 4.08 (tt,  $J = 12.1, 3.5$  Hz, 1H, CH), 7.66 (dd,  $J = 6.1, 3.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.79 (dd,  $J = 6.1, 3.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.5 (2CO), 133.7 (2C), 132.0 (2CH), 123.0 (2CH), 50.9 (CH), 29.8 (2 $\text{CH}_2$ ), 26.0 (2 $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ )

### 2-Pentylisoindoline-1,3-dione **1e**<sup>202</sup>



Purification : EP/AE (90/10)

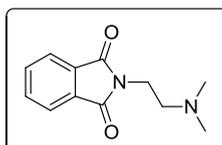
Solide blanc, Tf < 50 °C

Rdt : 68%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.57–1.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.24–1.33 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.62–7.80 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4 (2CO), 133.8 (2C), 132.2 (2CH), 123.1 (2CH), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ )

### 2-(2-(Diméthylamino)éthyl)isoindoline-1,3-dione **1f**<sup>203</sup>



Purification : EP/AE (80/20)

Solide blanc, Tf : 74-75 °C

Rdt : 70%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,21 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,6 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,59 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.72-7.84 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

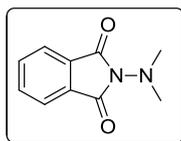
$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9 (2CO), 133.7 (2C), 132.2 (2CH), 123.7 (2CH), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 (2 $\text{CH}_3$ )

### 2-(Diméthylamino)isoindoline-1,3-dione **1g**<sup>204</sup>

<sup>202</sup> Quinn R. K., Konst Z. A., Michalak S. E., Schmidt Y., Szklarski A. R., Flores A. R., Nam S., Horne D. A., Vanderwal C. D., Alexanian E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 696-702

<sup>203</sup> Robert K. Y., Zee C., Chenq C. C., *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1216-1222

## Partie Expérimentale



Purification : EP/AE (80/20)

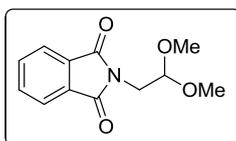
Solide blanc, Tf : 120-121 °C

Rdt : 84%

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.68 – 7.63 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.76 – 7.72 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8 (2CO), 134.3 (2C), 130.3 (2CH), 123.2 (2CH), 44.8 (2 $\text{CH}_3$ )

### 2-(2,2-Diméthoxyethyl)isoindoline-1,3-dione **1h**<sup>205</sup>



Purification : EP/AE (80/20)

Solide jaune, Tf : 108-109 °C

Rdt : 88%

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 – 7.81 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.83 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, CH), 3.95 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ )

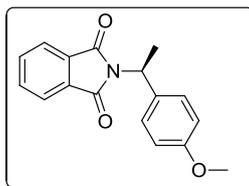
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8 (2CO), 134.8 (2C), 130.7 (2CH), 124.1 (2CH), 110.6 (CH), 55.8 (2 $\text{CH}_3$ ), 43.8 ( $\text{CH}_2$ )

<sup>204</sup> Nguyen H. N., Cee V. J., Deak H. L., Du B., Faber K. P., Gunaydin H., Hodous B. L., Hollis S. L., Krolkowski P. H., Olivieri P. R., Patel V. F., Romero K., Schenkel L. B., Geuns-Meyer S. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3887-3906

<sup>205</sup> Laurent S. A.-L., Boissier J., Coslédan F., Gornitzka H., Robert A., Meunier B. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 895-913

## Partie Expérimentale

### (S)-2-(1-(4-Méthoxyphényl)éthyl)isoindoline-1,3-dione **1i**



Purification : EP/AE (70/30)

Solide blanc, Tf : 68-69 °C

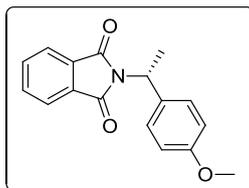
Rdt : 97%

$[\alpha]_D^{25}$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) = +47.0

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90 (d, J = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H, CH), 6.83-6.86 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.46 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.66-7.69 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.78-7.80 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.9 (CO), 158.8 (C), 132.8 (C), 132.3 (CH), 132.2 (CH), 132.0 (C), 131.9 (C), 126.6 (2CH), 123.9 (CH), 123.7 (CH), 114.5 (CH), 56.8 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>)

### (R)-2-(1-(4-Méthoxyphényl)éthyl)isoindoline-1,3-dione **1j**



Purification : EP/AE (70/30)

Solide blanc, Tf : 68-69 °C

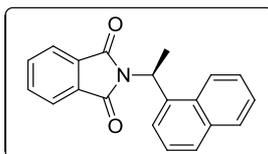
Rdt : 83%

$[\alpha]_D^{25}$  (c = 1.5, CHCl<sub>3</sub>) = -45.3

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90 (d, J = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.53 (dd, J = 7.3 Hz, 1H, CH), 6.83-6.86 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.46 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.66-7.69 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.78-7.80 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7 (CO), 158.9 (C), 132.7 (C), 132.4 (CH), 132.1 (CH), 132.0 (C), 131.7 (C), 126.5 (2CH), 123.8 (CH), 123.8 (CH), 114.6 (CH), 56.6 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>)

### (S)-2-(1-(Naphthalén-1-yl)éthyl)isoindoline-1,3-dione **1k**



Purification : EP/AE (70/30)

Solide blanc, Tf : 61-62 °C

Rdt : 68%

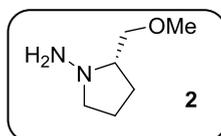
$[\alpha]_D^{25}$  (c = 2.0, CHCl<sub>3</sub>) = +63.2

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.03 (d, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.32 (d, J = 7 Hz, 1H, CH), 7.40-7.55 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.61 - 7.62 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.72 - 7.75 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.82 (t, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>)

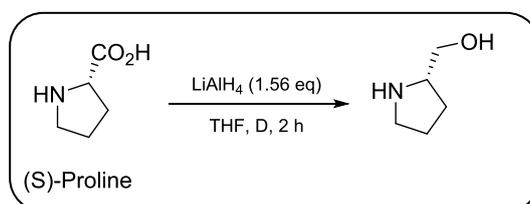
<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.1 (2CO), 134.6 (C), 133.9 (CH), 133.8 (CH), 131.9 (2C), 131.3 (2CH), 129.0 (CH), 128.7 (C), 126.65 (CH), 126.2 (CH), 125.5 (CH), 125.1 (CH), 123.1 (CH), 122.9 (C), 45.5 (CH), 18.0 (CH<sub>3</sub>)

## 1.2. Synthèse de la (S)-2-(2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione 1l

### 1.2.1. Synthèse de l'auxiliaire chiral SAMP 2



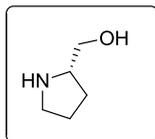
- Synthèse de la (S)-pyrrolidin-2-ylméthanol



Dans un tricol de 4 litres équipé d'une enveloppe chauffante, d'un agitateur portant une hélice à deux pales, un réfrigérant avec un tube de séchage sont ajoutés de l'hydrure de lithium et d'aluminium (1.56 mol, 60 g, 1.5 eq) dans du THF anhydre (2.5 litres). La suspension est chauffée à reflux pendant 15 min. Le chauffage est éteint puis de la (S)-proline (1 mol, 115,1 g, 1 eq) est ajoutée par petite portion au mélange permettant de maintenir la solution à reflux. Le mélange réactionnel est maintenu à ébullition pendant 1 heure. Une solution aqueuse à 25% de KOH (115 ml) est ajoutée afin de décomposer l'excès de LiAlH<sub>4</sub>. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 15 minutes et la solution chaude est ensuite filtrée. Le prolinol restant est extrait du précipité par reflux avec du THF suivi par une nouvelle filtration. Les filtrats sont concentrés sous pression réduite pour donner le produit brut sous forme d'huile jaune pâle. Le produit n'est pas purifié et directement engagé dans l'étape suivante.

## Partie Expérimentale

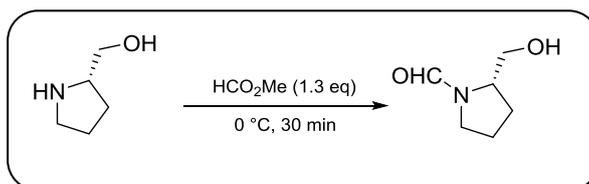
### (S)-Pyrrolidin-2-ylméthanol



Huile jaune pâle

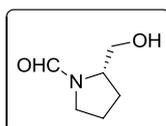
Rdt = 96%

- **Synthèse du (S)-2-(Hydroxyméthyl)pyrrolidine-1-carbaldehyde**



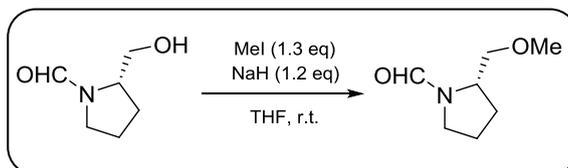
Dans un ballon de 2 litres refroidi à 0 °C est ajouté la pyrrolidine (1 mol, 101 g, 1 eq) obtenue précédemment. Du formiate de méthyle (1,3 mol, 80 ml, 1,3 eq) est ensuite ajouté goutte à goutte à la solution sous agitation et l'agitation est poursuivie pendant 30 minutes à 0 °C. L'excès de formiate de méthyle est évaporé à 30 °C. Le résidu est ensuite repris dans du dichlorométhane (600 ml) et séchée deux fois par agitation sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit n'est pas purifié et directement engagé dans l'étape suivante.

### (S)-2-(Hydroxyméthyl)pyrrolidine-1-carbaldehyde



Rdt = quantitatif

- **Synthèse du (S)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine-1-carbaldehyde**

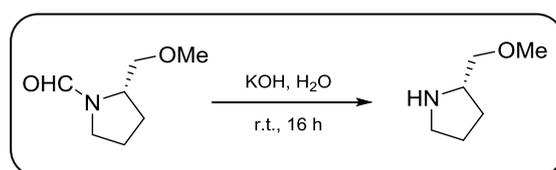


Dans un tricol de 4 litres est ajouté l'aldéhyde formé précédemment dans du THF sec (1,5 litres). Le montage est placé sous argon. La solution est refroidie entre -50 °C et -60 °C. Le bain froid est retiré et l'iodure de méthyle (1,3 mol, 81 ml, 1,3 eq) est ajouté. L'hydrure de sodium (NaH, 1,2 mol, 28,8 g, 1,2 eq) est ensuite ajouté en une seule portion.

## Partie Expérimentale

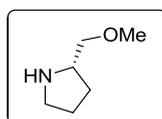
Le montage est à nouveau placé sous argon et laissé réchauffer à température ambiante. La solution a été chauffée à reflux pendant 15 minutes. Une solution de HCl 6N (90 ml) a été ajoutée à la solution puis le THF a été éliminé sous pression réduite. Le produit n'est pas purifié et directement engagé dans l'étape suivante.

- **Synthèse de la (S)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine**



Une solution d'hydroxyde de potassium (180 g dans 720 ml d'eau) a été ajoutée au composé synthétisé précédemment et la solution est placée sous agitation à température ambiante et sous argon pendant une nuit. Du carbonate de potassium (500 g environ) est ensuite ajouté pour neutraliser la solution. La solution est filtrée puis lavée à l'éther diéthylique. Le filtrat est extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Le résidu est finalement purifié par distillation sous vide (Teb : 62 °C à 40 mm Hg)

### (S)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidine



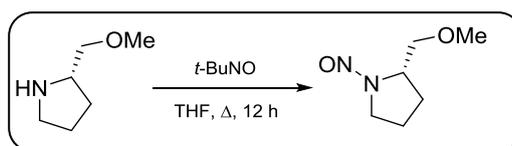
Rdt = 87%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.74-1.81 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.98-2.16 (m, 3H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.50 (dd,  $J = 10.6, 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.64 (dd,  $J = 10.6, 3.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 - 3.80 (m, 1H, CH)

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  72.0 ( $\text{CH}_2$ ), 60.7 ( $\text{CH}_3$ ), 59.3 (CH), 46.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ )

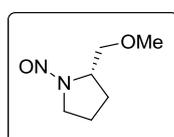
$[\alpha]_D^{25}$  (c = 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ) = +2.8

- **Synthèse de la (S)-2-(méthoxyméthyl)-1-nitrosopyrrolidine**



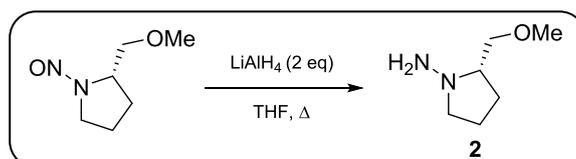
Dans un ballon de 2 litres sont ajoutés le produit synthétisé précédemment (0,87 mol, 100 g, 1 eq) et le 2-méthyl-2-nitrosooxypropane (270 ml) dans du THF (1,5 litres). La solution est agitée à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé pour donner le composé nitroso brut souhaité. Le produit n'est pas purifié et directement engagé dans l'étape suivante.

(S)-2-(Méthoxyméthyl)-1-nitrosopyrrolidine



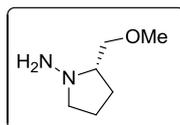
Rdt = 69%

- **Synthèse de la (S)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-amine **2****



Dans un tricol de 4 litres équipé d'un agitateur à hélice à deux pales et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de séchage est ajouté l'hydruure de lithium et d'aluminium ( $\text{LiAlH}_4$ , 1,26 mol, 58 g, 2,1 eq) dans du THF (2 litres). La solution est agitée et chauffée à reflux pendant 15 minutes. Le chauffage est ensuite éteint et le produit précédemment synthétisé (0,60 mol, 86,4 g, 1 eq) est ajouté par petite portion au mélange bouillant afin de maintenir l'ébullition. Une solution aqueuse à 25% de KOH (115 ml) est ensuite ajoutée afin de décomposer l'excès de  $\text{LiAlH}_4$ . Le mélange est à nouveau porté à reflux pendant 15 minutes. La solution est filtrée après refroidissement. Le SAMP restant est extrait du précipité par reflux pendant 1 heure dans du THF suivi à nouveau par une filtration. Les filtrats sont séchés sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrés sous pression réduite. Le composé brut est finalement distillé sous pression réduite (Teb : 56 °C à 3 mm Hg).

(S)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-amine **2**



Rdt = quantitatif

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-2.10 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2.11 - 2.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.97 - 3.16 (m, 3H,  $\text{NH}_2 + \text{CH}$ ), 3.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.35 - 3.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ )

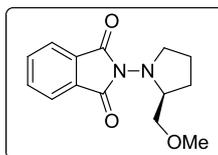
$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  75.8 ( $\text{CH}_2$ ), 68.4 (CH), 60.2 ( $\text{CH}_2$ ), 59.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ )

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c = 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ) = -74.6 (lit.<sup>206</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  (neat) = -73.5)

**1.2.2. Synthèse de la (S)-2-(2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione (**1l**)**

Le protocole utilisé pour la synthèse du phthalimide **1l** est le même que pour les phthalimides **1a – 1k** (cf page 175)

(S)-2-(2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione **1l**



Purification : EP/AE (80/20)

Solide blanc, Tf < 40 °C

Rdt : 76%

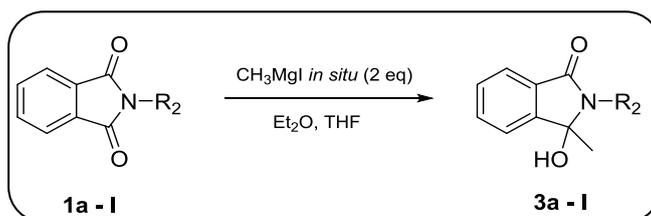
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  (c = 1.12,  $\text{CHCl}_3$ ) = +13.8 (lit.<sup>207</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$  (c = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ) = +14.0)

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64-1.75 (m, 1H, CH), 1.94-2.19 (m, 3H, CH), 3.19 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.32-3.39 (m, 1H, CH), 3.42 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 2H ;  $\text{CH}_2$ ), 3.56 - 3.64 (m, 1H, CH), 3.82 - 3.91 (m, 1H, CH), 7.69 - 7.75 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.80 - 7.86 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

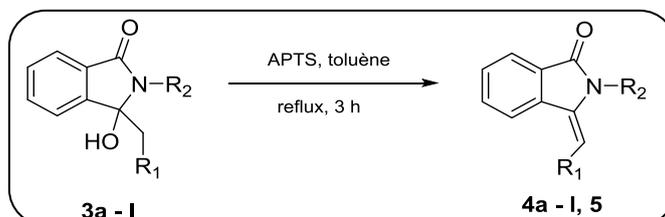
$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.7 (2CO), 133.9 (2C), 130.2 (2CH), 123.0 (2CH), 75.2 ( $\text{CH}_2$ ), 67.1 (CH), 59.3 ( $\text{CH}_3$ ), 53.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ )

<sup>206</sup> Enders, D., Eichenauer, H. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933-2960

<sup>207</sup> Deniau E., Enders, D., Couture A., Grandclaudon P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2253-2258

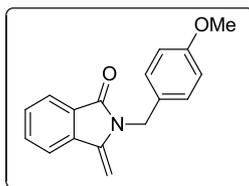
2. Synthèse des 3-hydroxy-3-alkyl isoindolinones **3 a-I**

Dans un bicol sont ajoutés la tournure de magnésium (8 mmol, 192 mg, 2 eq) et un cristal d'iode. Le bicol est surmonté d'un réfrigérant à eau et d'une ampoule à addition. Le montage est placé sous argon. L'éther diéthylique (20 ml) est ajouté et la solution mise sous agitation. Une solution d'iodométhane (8 mmol, 1,13 g, 2 eq) dans de l'éther diéthylique anhydre (20 ml) est ensuite ajoutée goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 30 min. Une solution du phthalimide **1a-I** (4mmol, 1 eq) dans du THF anhydre (15 ml) est ajouté goutte à goutte. La solution est agitée pendant 2 h. Le milieu réactionnel est neutralisé avec 100 ml d'eau puis avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La solution est extraite avec du dichlorométhane (30 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée. Le brut réactionnel n'est pas purifié et directement engagé dans la réaction suivante.

3. Synthèse des 3-méthylènes isoindolinones **4a-I, 5**

Dans un ballon surmonté d'un montage Dean Stark, sont ajoutés l'hydroxy isoindolinone **3a-I** (1 eq), l'APTS (10 mol%) dans du toluène (30 ml). La solution est chauffée à reflux pendant 3 h. Le toluène est évaporé, puis le résidu est repris dans le dichlorométhane (30 ml) et lavé à l'eau (20 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice avec éther de pétrole et acétate d'éthyle.

2-(4-Méthoxybenzyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one **4a**<sup>208</sup>



Purification : EP/AE (70/30)

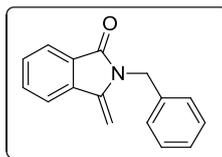
Solide blanc, Tf : 94-95 °C

Rdt : 70%

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH), 4.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH), 6.82 - 6.86 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.19 - 7.22 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.50 - 7.57 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.64 - 7.67 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.86 - 7.89 (m, 1H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.9 (CO), 158.5 (C), 143.5 (C), 133.3 (C), 132.2 (CH), 130.8 (C), 130.1 (2CH), 128.9 (CH), 128.2 (C), 127.8 (CH), 122.9 (CH), 114.5 (2CH), 106.3 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 47.7 (CH<sub>2</sub>)

2-Benzyl-3-méthylèneisoindolin-1-one **4b**<sup>209</sup>



Purification : EP/AE (70/30)

Solide blanc, Tf : 116-117 °C

Rdt : 55%

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH), 5.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH) 7.26 - 7.34 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.56 - 7.62 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.39 - 7.45 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

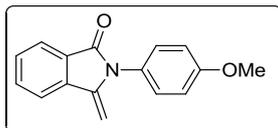
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.6 (CO), 144.3 (C), 136.4 (C), 133.2 (C), 130.6 (C), 131.9 (CH), 128.8 (2CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 126.7 (2CH), 126.4 (CH), 123.4 (CH), 106.6 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH<sub>2</sub>)

<sup>208</sup> Li J., Zhang Z., Xu X., Shao X., Li Z., *Aus. J. Chem* **2015**, *68*, 1543-1549

<sup>209</sup> Cao H., McNamee L., Alper H., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5281-5284

## Partie Expérimentale

### 2-(4-Méthoxyphényl)-3-méthylèneisoindolin-1-one **4c**<sup>210</sup>



Purification : EP/AE (70/30)

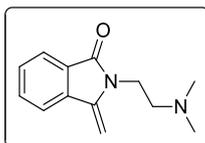
Solide blanc, Tf = 115-116 °C

Rdt : 51%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 5.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.55 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.63 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.92 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0 (CO), 159.3 (C), 143.5 (C), 136.2 (C), 132.2 (C), 129.7 (CH), 129.3 (2CH), 129.1 (CH), 127.1 (C), 123.8 (CH), 120.0 (CH), 114.9 (2CH), 95.2 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>)

### 2-(2-(Diméthylamino)éthyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one **4f**



Purification : EP/AE (90/10)

Huile

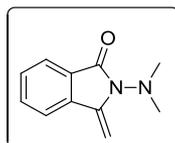
Rdt : 41%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.25 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH), 5.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH), 7.39 - 7.45 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.55 - 7.61 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2 (CO), 141.5 (C), 133.9 (C), 131.9 (CH), 131.2 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 123.2 (CH), 99.8 (CH<sub>2</sub>), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH<sub>2</sub>), 45.4 (2CH<sub>3</sub>)

<sup>210</sup> Sharma S., Nayal O. S., Sharma A., Rana R., Maurya S. K., *Chem. Select.*, **2019**, *4*, 1985-1988

2-(Diméthylamino)-3-méthylèneisoindolin-1-one **4g**<sup>211</sup>



Purification : EP/AE (90/10)

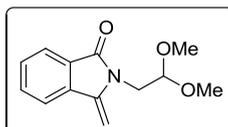
Huile

Rdt : 61%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.65 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 5.1 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 7.35 - 7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.57 - 7.62 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.8 (CO), 144.2 (C), 133.8 (C), 132.9 (CH), 130.5 (C), 128.9 (CH), 123.7 (CH), 122.9 (CH), 101.2 (CH<sub>2</sub>), 45.3 (2CH<sub>3</sub>)

2-(2,2-Diméthoxyéthyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one **4h**



Purification : EP/AE (90/10)

Huile

Rdt : 52%

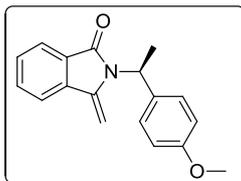
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.2 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.6 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.8 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 7.39 - 7.45 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.55 - 7.61 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.3 (CO), 142.8 (C), 132.9 (C), 132.2 (CH), 130.9 (C), 128.5 (CH), 128.0, (CH), 123.6 (CH), 111.8 (CH), 98.2 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (2CH<sub>3</sub>), 44.8 (CH<sub>2</sub>)

<sup>211</sup>Deniau E., Enders D., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8055-8058

## Partie Expérimentale

### (S)-2-(1-(4-Méthoxyphényl)éthyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one 4i<sup>212</sup>



Purification : EP/AE (70/30)

Cristaux blancs, Tf : 119-120 °C

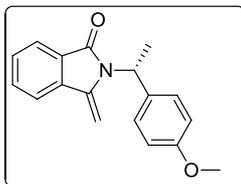
Rdt : 64%

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 1.2, CHCl<sub>3</sub>) = +32.6

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H, CH), 5.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H, CH), 5.80 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 6.76 - 6.81 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.17 - 7.20 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.40 - 7.56 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.77 - 7.80 (m, 1H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3 (CO), 158.5 (C), 143.7 (C), 133.2 (C), 132.4 (C), 131.9 (CH), 130.8 (C), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 126.5 (2CH), 123.2 (CH), 114.2 (2CH), 106.4 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>)

### (R)-2-(1-(4-Méthoxyphényl)éthyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one 4j<sup>213</sup>



Purification : EP/AE (70/30)

Cristaux blancs, Tf : 119-120 °C

Rdt : 61%

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 1.4, CHCl<sub>3</sub>) = -32.6

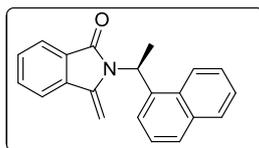
<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H, CH), 5.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H, CH), 5.80 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 6.76 - 6.81 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.17 - 7.20 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.40 - 7.56 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.77 - 7.80 (m, 1H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.6 (CO), 158.7 (C), 143.5 (C), 133.4 (C), 132.3 (C), 131.8 (CH), 130.6 (C), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 126.4 (2CH), 123.4 (CH), 114.3 (2CH), 106.5 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (CH), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>)

<sup>212</sup> Sagirova Zh. R., Starodubtseva E. V., Turova O. V., Vinogra., *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 1077-1037

<sup>213</sup> Wurtz N. R., Parkhurst B. L., Jiang W., DeLucca I., Zhang X., Ladziata V., Cheney D. L., Bozarth J. R., Rendina A. R., Wei A., Luetzgen J. M., Wu Y., Wong P. C., Seiffert D. A., Wexler R. R., Priestley E. S., *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 1077-1081

(S)-3-Méthylène-2-(1-(naphthalén-1-yl)éthyl)isoindolin-1-one 4k



Purification : EP/AE (70/30)

Huile orange

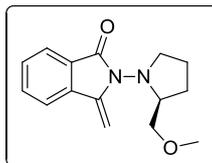
Rdt : 46%

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) = +51.2

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97 (d, J = 7 Hz, 3H), 4.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.50 (q, J = 7 Hz, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 6H), 7.75 - 7.89 (m, 6H), 8.02 - 8.05 (m, 1H).

<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.8 (CO), 136.7 (C), 133.5 (C), 132.3 (C), 130.5 (CH), 128.5 (C), 128.3 (CH), 125.9 (C), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 125.1 (CH), 123.4 (CH), 122.4 (C), 121.5 (CH), 121.3 (CH), 120.1 (CH), 119.8 (CH), 116.1 (CH), 88.3 (CH<sub>2</sub>), 43.6 (CH), 14.0 (CH<sub>3</sub>)

(S)-2-(2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-3-méthylèneisoindolin-1-one 4l



Purification : EP/AE (80/20)

Huile orange

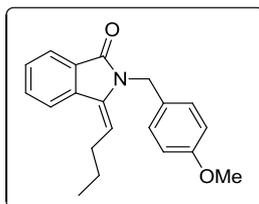
Rdt : 61%

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 15, CHCl<sub>3</sub>) = +39.9

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.71-1.81 (m, 1H, CH), 1.84-1.96 (m, 1H, CH), 2.02-2.10 (m, 1H, CH), 2.17-2.28 (m, 1H, CH), 3.20-3.37 (m, 6H, CH, CH<sub>3</sub>), 3.63 (q, J = 8.1 Hz, 1H, CH), 4.04-4.08 (m, 1H, CH), 5.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H, CH), 5.36 (s, J = 2.1 Hz, 1H, CH), 7.41-7.80 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3 (CO), 141.8 (C), 132.3 (C), 131.5 (CH), 130.2 (C), 127.3 (CH), 123.9 (CH), 122.5 (CH), 102.1 (CH<sub>2</sub>), 72.6 (CH<sub>2</sub>), 65.8 (CH), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>)

(E)-3-Butylidène-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one **5**<sup>214</sup>



Purification : EP/AE (70/30)

Huile

Rdt : 95%

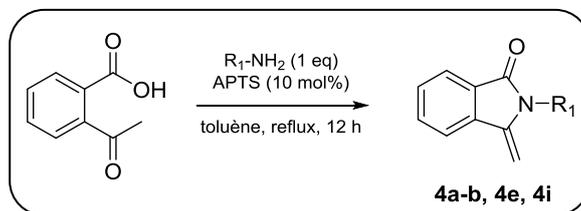
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.53 (s, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.55 (dt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH), 6.80 - 6.85 (m, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.58 (dd, *J* = 7.5, 7.5, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.3 (CO), 158.6 (C), 135.5 (C), 134.4 (C), 131.7 (CH), 130.3 (CH), 129.2 (C), 128.4, (2CH), 128.2 (C), 123.4 (CH), 123.2 (CH), 113.9 (CH), 113.5 (2CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 29.3, (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>)

<sup>214</sup> Kanazawa, C., Terada M., *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1668-1672

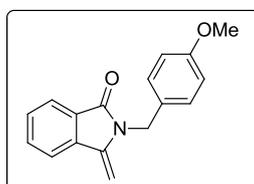
## V. Synthèse des méthylène isoindolones à partir de l'acide *ortho*-acétylbenzoïque

### 1. Par activation thermique (accès aux composés 4a-b, 4e, 4i)



Dans un ballon surmonté d'un montage Dean Stark, sont ajoutés l'acide *ortho*-acétylbenzoïque (6,0 mmol, 984 mg, 1 eq), l'amine primaire (6,0 mmol, 1 eq) et l'APTS (0,6 mmol, 103 mg, 10 mol%) dans le toluène (20 ml). La solution est agitée et chauffée à reflux pendant 12 h. Le toluène est évaporé, puis le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle (30 ml) et lavé avec de la soude 10 % (10 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice avec de l'éther de pétrole, de l'acétate d'éthyle et du dichlorométhane.

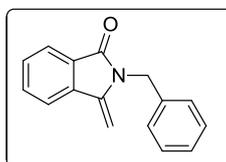
#### 2-(4-Méthoxybenzyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one 4a



Rdt : 66%

Analyses page 188

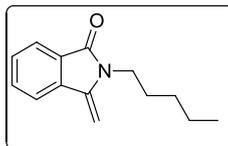
#### 2-Benzyl-3-méthylèneisoindolin-1-one 4b



Rdt : 58%

Analyses page 188

3-Méthylène-2-pentylisoindolin-1-one 4e<sup>215</sup>



Purification : EP/AE (90/10)

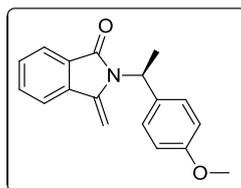
Huile

Rdt : 33%

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25 - 1.31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH), 4.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH), 7.39 - 7.45 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.56 - 7.62 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.3 (CO), 143.5 (C), 132.6 (C), 131.8 (CH), 130.4 (C), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 122.8 (CH), 104.3 (CH<sub>2</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 12.9 (CH<sub>3</sub>)

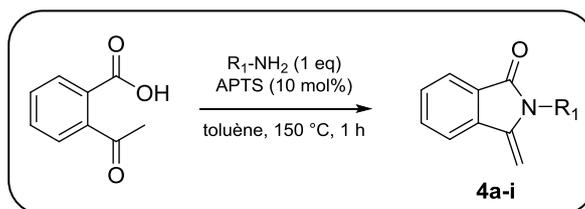
(S)-2-(1-(4-Méthoxyphényl)éthyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one 4i



Rdt : 31%

Analyses page 191

**2. Par activation micro-onde (accès aux composés 4a-i)**

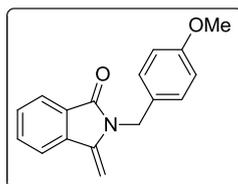


Dans un tube pour micro-onde, sont ajoutés l'acide *ortho*-acétylbenzoïque (3,0 mmol, 492 mg, 1 eq), l'amine primaire (3,0 mmol, 1 eq) et l'APTS (0,3 mmol, 51 mg, 10 mol%) dans le toluène (8 ml). Le tube est placé sous irradiation micro-onde à 150°C pendant 1h. Le toluène est évaporé, puis le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle (30 ml) et lavé avec de la soude 10% (10 ml). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice avec de l'éther de pétrole, de l'acétate d'éthyle et du dichlorométhane.

2-(4-Méthoxybenzyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one 4a

<sup>215</sup> Zhou, B., Hou W., Yang Y., Li Y., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4701-4706

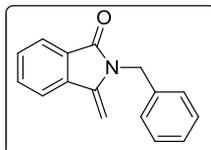
## Partie Expérimentale



Rdt : 85%

Analyses page 188

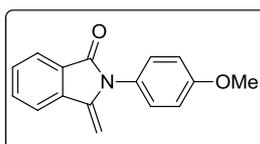
### 2-Benzyl-3-méthylèneisoindolin-1-one 4b



Rdt : 90%

Analyses page 188

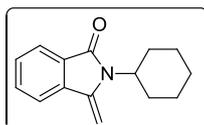
### 2-(4-Méthoxyphényl)-3-méthylèneisoindolin-1-one 4c



Rdt : 32%

Analyses page 189

### 2-Cyclohexyl-3-méthylèneisoindolin-1-one 4d<sup>216</sup>



Purification : EP/AE (90/10)

Huile

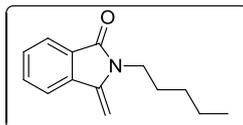
Rdt : 68%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.11 - 1.21 (m, 4H, CH), 1.44 - 1.46 (m, 2H, CH), 1.52 - 1.72 (m, 4H, CH), 3.46 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 4.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH), 4.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH), 7.35 - 7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.58 - 7.63 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3 (CO), 142.8 (C), 133.7 (C), 131.8 (C), 129.8 (C), 128.3 (CH), 123.4 (CH), 105.2 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (CH), 33.4 (2CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (2CH<sub>2</sub>)

<sup>216</sup> Jia. J., Chuanmei Q., Liyao Z., Ruimao H., *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5159-5161

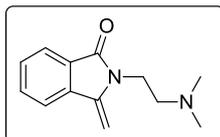
3-Méthylène-2-pentylisoindolin-1-one 4e



Rdt : 76%

Analyses page 195

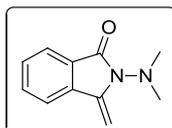
2-(2-(Diméthylamino)éthyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one 4f



Rdt : 62%

Analyses page 189

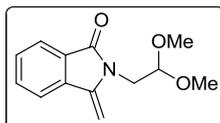
2-(Diméthylamino)-3-méthylèneisoindolin-1-one 4g



Rdt : 32%

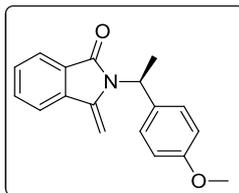
Analyses page 190

2-(2,2-Diméthoxyéthyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one 4h



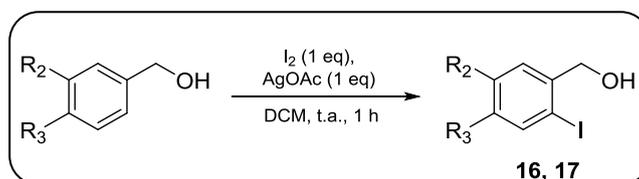
Rdt : 88%

Analyses page 190

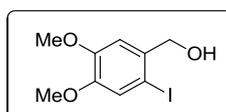
(S)-2-(1-(4-Méthoxyphényl)éthyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one **4i**

Rdt : 98%

Analyses page 191

**VI. Synthèse des méthylène isoindolinones (6, 7) par réaction d'hydroamination intramoléculaire d'alcyne****1. Synthèse des alcools benzyliques ortho iodés (16, 17)**

A une solution d'alcool benzylique substitué (25,2 mmol, 1 eq) dans le dichlorométhane (50 ml), est ajouté de l'acétate d'argent (25,2 mmol, 8,0 g, 1 eq) et de l'iode  $I_2$  (25,2 mmol, 6,5 g, 1 eq). La solution est agitée 1 heure à température ambiante. La solution est filtrée puis lavée avec  $Na_2S_2O_3$  saturé. La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$  puis évaporée. Le produit n'est pas purifié et directement engagé dans la réaction suivante.

(2-Iodo-4,5-diméthoxyphényl)méthanol **16**<sup>217</sup>

Huile jaunâtre

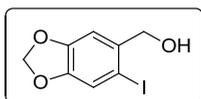
Rdt : 84%

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.40 (s, 1H, OH), 3.84 (s, 6H, 2 $CH_3$ ), 4.56 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.97 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.18 (s, 1H,  $H_{arom}$ )

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  149.3 (C), 148.7 (C), 135.1 (C), 121.3 (CH), 111.4 (CH), 85.2 (C), 68.9 ( $CH_2$ ), 56.1 ( $CH_3$ ), 55.8 ( $CH_3$ )

(6-Iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)méthanol **17**<sup>218</sup>

<sup>217</sup>Arredonto V., Roa D. E., Yan S., Liu-Smith F., Van Vranken D. L. *Org. Lett.*, **2019**, 21, 1755-1759



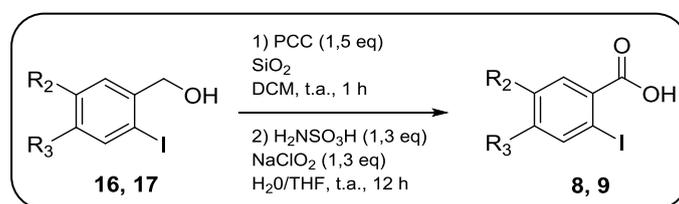
Solide jaunâtre, Tf : 108-109 °C

Rdt : 94%

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.31 (s, 1H, OH), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.96 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.96 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.21 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.5 (C), 147.8 (C), 136.1 (C), 118.4 (CH), 109.0 (CH), 101.6 ( $\text{CH}_2$ ), 85.3 (C), 69.1 ( $\text{CH}_2$ )

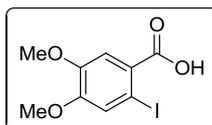
## 2. Oxydation des alcools *ortho*-iodo benzyliques (**16**, **17**) en acide carboxyliques (**8**, **9**)



A une solution de PCC (28,5 mmol, 6,1 g, 1.5 eq) et  $\text{SiO}_2$  (0,19 mol, 11,4 g, 10 eq) dans 150 ml de dichlorométhane est ajouté l'alcool **16**, **17** (19 mmol, 1 eq). La solution est agitée 1 h à température ambiante. La solution est filtrée, puis lavée avec 20 ml de saumure. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Le brut réactionnel est ajouté à une solution de  $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$  (19mmol, 1,84 g, 1 eq) et de THF (75/25). Une solution d'hypochlorite de sodium ( $\text{NaClO}_2$ , 24,7 mmol, 2,22 g, 1.3 eq) dans l'eau (5 ml) est ensuite ajoutée goutte à goutte et agitée pendant 24 h à température ambiante. La solution est filtrée. Le solide est solubilisé dans 10 ml de NaOH 10% puis la solution est acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique (HCl 2M) puis filtré. Le filtrat est extrait avec  $\text{Et}_2\text{O}$ , la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée.

<sup>218</sup> Gutman E. S., Arredondo V., Van Vranken D. L., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5498-5501

Acide 2-iodo-4,5-diméthoxybenzoïque 8<sup>219</sup>



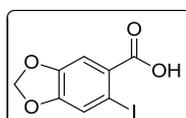
Solide jaunâtre, Tf = 206-207 °C

Rdt = 93%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.37 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.42 (s, 1H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.9 (C), 151.3 (C), 148.2 (C), 127.1 (C), 123.1 (CH), 113.5 (CH), 84.7 (C), 55.9 (2CH<sub>3</sub>)

Acide 6-iodobenzo[d][1,3]dioxole-5-carboxylique 9<sup>220</sup>



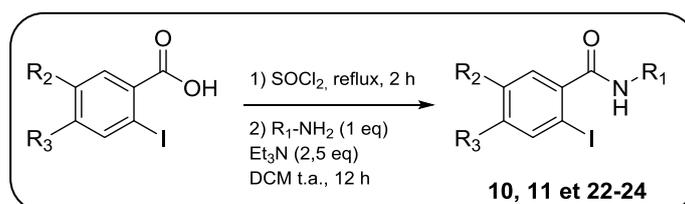
Solide blanchâtre, Tf : 208-209°C

Rdt = 68%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.31 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.50 (s, 1H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.3 (CO), 155.2 (C), 146.3 (C), 128.1 (C), 122.2 (CH), 117.5 (CH), 101.6 (CH<sub>2</sub>), 86.8 (C)

**3. Synthèse des benzamides (10, 11 et 22-24)**

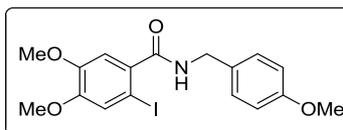


Une solution d'acide *ortho*-iodobenzoïque (4,8 mmol, 1 eq) dans 20 ml de chlorure de thionyle (SOCl<sub>2</sub>) est chauffée à reflux pendant 2 h. Le chlorure de thionyle est évaporé et le résidu est dissout dans 15 ml de dichlorométhane. A cette solution est ajoutée Et<sub>3</sub>N (12 mmol, 1,2 g, 2.5 eq) et l'amine (4,8 mmol, 1 eq). La solution est agitée pendant 12 h à température ambiante. La solution est lavée à l'eau puis la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée. Le solide obtenu est purifié sur colonne de silice avec éther de pétrole et acétate d'éthyle.

<sup>219</sup> Venkataraman S., Venkateswara R. B., Deepak B., Manojit P. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 4778-4783

<sup>220</sup> Cahiez G., Chaboche C., Mahuteau-Betzer F., Ahr M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1943-1946

2-Iodo-4,5-diméthoxy-N-(4-méthoxybenzyl)benzamide **10**<sup>221</sup>



Purification : EP/AE (60/40)

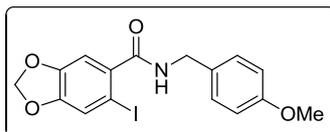
Solide blanc, Tf : 159-160 °C

Rdt : 53%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.03 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.21 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C (75 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 168.6 (CO), 159.1 (C), 150.6 (C), 149.3 (C), 134.3 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 122.1 (C), 114.1 (CH), 112.1 (CH), 80.9 (C), 77.5 (CH), 76.6 (CH), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 43.9 (CH<sub>2</sub>)

6-Iodo-N-(4-méthoxybenzyl)benzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamide **11**



Purification : EP/AE (60/40)

Huile

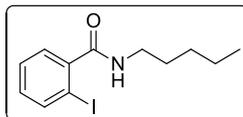
Rdt : 49%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 6.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.26 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.42 (s, 1H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C (75 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 167.8 (CO), 157.9 (C), 153.3 (C), 147.2 (C), 136.3 (C), 130.1 (2CH), 129.8 (C), 121.5 (CH), 115.2 (2CH), 101.6 (CH<sub>2</sub>), 82.3 (C), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>)

<sup>221</sup>Mehta S., Yao T., Larock R. C. *J. Org. Lett.* **2012**, 77, 10938-10944

2-Iodo-N-pentylbenzamide 22



Purification : EP/AE (80/20)

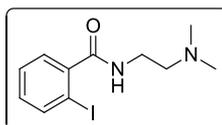
Solide blanc, Tf = 108-109 °C

Rdt : 67%

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 - 0.89 (m, 3H, CH), 1.52 - 1.36 (m, 4H, CH), 1.76 - 1.63 (m, 2H, CH), 3.49 (td,  $J = 7.1, 5.9$  Hz, 2H, CH), 5.78 (s, 1H, NH), 7.13 (ddd,  $J = 7.9, 6.4, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.46 - 7.37 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.90 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  187.1 (CO), 144.3 (C), 142.4 (CH), 134.6 (CH), 132.5 (CH), 129.1 (CH), 92.3 (C), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 15.3 ( $\text{CH}_3$ )

N-(2-(Diméthylamino)éthyl)-2-iodobenzamide 23



Purification : EP/AE (80/20)

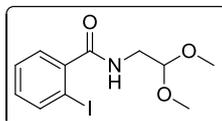
Huile

Rdt = 81%

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.56 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 5.64 (s, 1H, NH), 7.58 - 7.69 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.76 - 7.85 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  166.9 (CO), 143.5 (C), 141.9 (CH), 132.4 (CH), 131.2 (CH), 128.6 (CH), 91.2 (C), 58.2 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 (2 $\text{CH}_3$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2$ )

N-(2,2-Diméthoxyéthyl)-2-iodobenzamide 24<sup>222</sup>



Purification : EP/AE (80/20)

Huile

Rdt : 87%

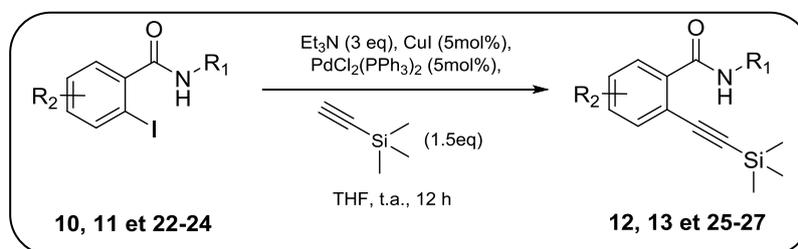
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.43 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 3.59 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.54 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, CH), 6.04 (s, 1H, NH), 7.15 - 7.05 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.41 - 7.35 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

<sup>222</sup> Marques C. S., Peixoto D., Burke A. J. *RSC Adv.* **2015**, 5, 20108-20114

## Partie Expérimentale

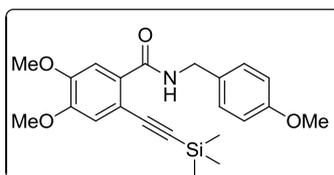
$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  165.2 (CO), 143.8 (C), 141.9 (CH), 132.6 (CH), 130.5 (CH), 127.2 (CH), 108.6 (CH), 90.8 (C), 56.7 (2 $\text{CH}_3$ ), 42.6 ( $\text{CH}_2$ )

### 4. Couplage pallado-catalysé de type Sonogashira : accès aux produits **12**, **13** et **25–27**



A une solution de benzamide **10**, **11** et **22-24** (0,9 mmol, 1 eq) dans le THF (10 ml) maintenu sous argon sont ajoutés le triméthylsilyléthyne (1,35 mmol, 0,19 ml, 1.5 eq), l'iodure de cuivre  $\text{CuI}$  (0,045 mmol, 8 mg, 5 mol%), le  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,045 mmol, 30,6 mg, 5 mol%) et la triéthylamine  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,6 mmol, 0,37 ml, 3 eq). La solution est agitée à température ambiante pendant 12 h. La solution est ensuite hydrolysée avec une solution de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 ml) puis extraite avec de l'acétate d'éthyle (30 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée. Le produit obtenu est purifié sur colonne de silice avec éther de pétrole et acétate d'éthyle.

#### 4,5-Diméthoxy-*N*-(4-méthoxybenzyl)-2-((triméthylsilyl)éthynyl)benzamide **12**<sup>23</sup>



Purification : EP/AE (60/40)

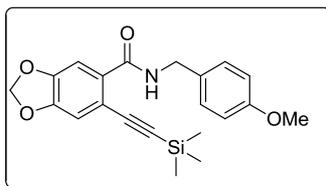
Huile

Rdt : 91%

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.49 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.75 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.81 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, NH), 7.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.66 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.19 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.5 (CO), 159.5 (C), 150.9 (C), 150.1 (C), 130.8 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (C), 116.1 (C), 114.6 (C), 113.5 (CH), 112.4 (CH), 104.4 (C), 101.1 (C), 77.9 (CH), 77.5 (CH), 56.6 ( $\text{CH}_3$ ), 56.5 ( $\text{CH}_3$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ), 0.0 ( $\text{CH}_3$ )

N-(4-Méthoxybenzyl)-6-((triméthylsilyl)éthynyl)benzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamide 13



Purification : EP/AE (60/40)

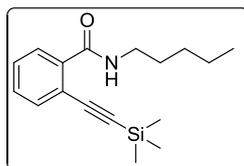
Huile

Rdt : 65%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.45 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.72 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, NH), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, CH), 7.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, CH), 7.52 (s, 1H, CH), 7.76 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.3 (CO), 159.5 (C), 149.8 (C), 149.2 (C), 131.2 (2CH), 130.7 (C), 129.7 (C), 114.6 (C), 114.2 (2CH), 113.4 (CH), 110.9 (C), 104.1 (CH), 102.6 ( $\text{CH}_2$ ), 101.3 (C), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 44.2 ( $\text{CH}_2$ ), 0.0 (3 $\text{CH}_3$ )

N-Pentyl-2-((triméthylsilyl)éthynyl)benzamide 25



Purification : EP/AE (80/20)

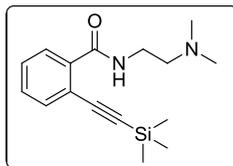
Huile

Rdt : 69%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.13 - 0.06 (m, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 0.73 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 - 1.11 (m, 4H, CH), 1.53 - 1.38 (m, 2H, CH), 3.29 (dd,  $J = 7.2, 5.7$  Hz, 2H, CH), 6.72 (s, 1H, NH), 7.27 - 7.16 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.34 (ddd,  $J = 6.8, 2.2, 0.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.46 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.91 (ddd,  $J = 7.1, 2.6, 0.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9 (CO), 135.8 (C), 134.2 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (C), 129.3 (CH), 119.4 (CH), 103.9 (C), 101.7 (C), 40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 0.0 (3 $\text{CH}_3$ )

N-(2-(Diméthylamino)éthyl)-2-((triméthylsilyl)éthynyl)benzamide 26



Purification : EP/AE (80/20)

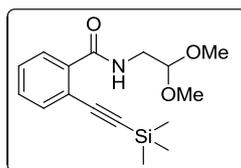
Huile

Rdt : 72%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.56 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.67 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.69 (s, 1H, NH), 7.18 – 7.31 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.38 (dd,  $J = 6.9, 2.2$ , Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.51 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.87 (dd,  $J = 6.9, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.6 (CO), 136.4 (C), 135.6 (CH), 132.4 (CH), 129.4 (C), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 105.2 (C), 98.7 (C), 56.7 ( $\text{CH}_2$ ), 47.8 ( $2\text{CH}_3$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 0.0 ( $3\text{CH}_3$ )

N-(2,2-Diméthoxyéthyl)-2-((triméthylsilyl)éthynyl)benzamide 27



Purification : EP/AE (80/20)

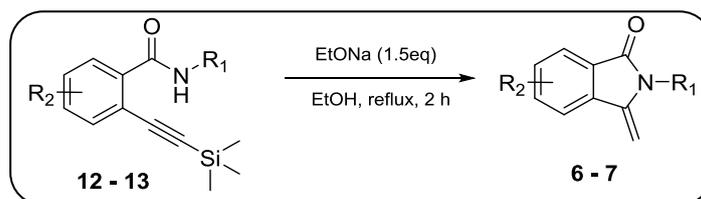
Huile

Rdt : 61%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 3.36 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.57 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.68 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CH), 6.68 (s, 1H, NH), 7.45 (dd,  $J = 7.0, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.69 - 7.74 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.88 (dd,  $J = 7.1, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

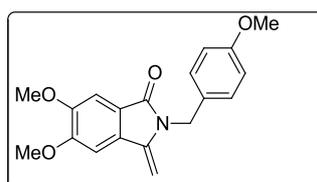
$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.6 (CO), 137.6 (C), 135.4 (CH), 131.2 (CH), 130.5 (C), 129.2 (CH), 126.7 (CH), 11.1 (CH), 105.4 (C), 99.2 (C), 56.1 ( $2\text{CH}_3$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 0.0 ( $3\text{CH}_3$ )

### 5. Réaction d'hydroamination intramoléculaire : accès aux méthylène isoindolinones 6, 7



A une solution d'amide **12**, **13** (0,6 mmol, 1 eq) dans 20 ml d'éthanol sous argon est ajouté de l'éthylate de sodium (EtONa, 1,0 mmol, 71 mg, 1.5 eq). La solution est agitée et portée à reflux pendant 2 h. L'éthanol est évaporé puis le résidu est repris dans 30 ml dichlorométhane et la phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 10% (10 ml). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice avec éther de pétrole et acétate d'éthyle.

#### 5,6-Diméthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-3-méthylèneisoindolin-1-one **6**



Purification : EP/AE (50/50)

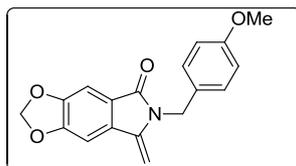
Solide blanc, Tf : 136-137 °C

Rdt : 76%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH), 4.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.09 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.32 (s, 1H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.9 (CO), 153.1 (C), 151.1 (C), 141.7 (C), 130.2 (C), 129.3 (C), 128.4 (CH), 122.2 (C), 114.0 (CH), 104.9 (CH), 102.1 (CH), 88.8 (CH<sub>2</sub>), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>)

6-(4-Méthoxybenzyl)-7-méthylène-6,7-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-one 7



Purification : EP/AE (50/50)

Huile

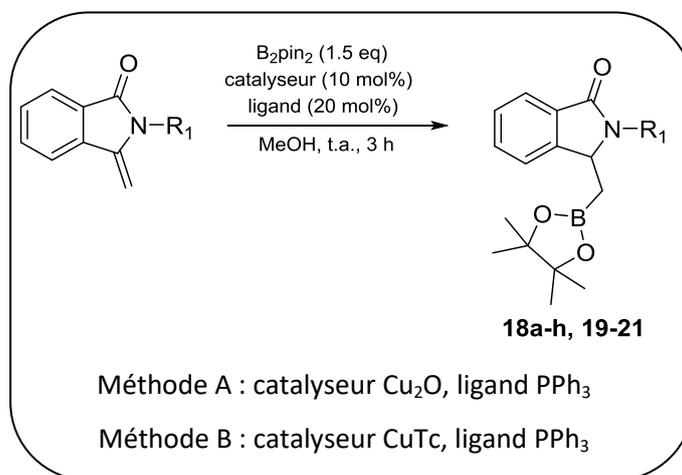
Rdt : 76%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70 (d,  $J = 3.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.65 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, CH), 4.81 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.89 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, CH), 6.00 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.76 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.95 (d,  $J = 0.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.11 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.15 (d,  $J = 0.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8 (CO), 158.9 (C), 151.7 (C), 149.5 (C), 141.4 (C), 132.2 (2CH), 129.2 (CH), 128.6 (C), 124.1 (C), 114.0 (2CH), 102.9 (CH), 102.1 ( $\text{CH}_2$ ), 100.3 (CH), 89.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 42.7 ( $\text{CH}_2$ )

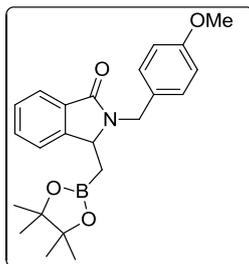
## VII. Hydroboration racémique des 3-méthylène isoindolinones

### 1. Hydroboration racémique des 3-méthylène isoindolinones : accès aux esters boroniques 18a-h, 19-21



Dans un tube Schlenk, sont ajoutés la méthylène isoindolinone (0,37 mmol, 1 eq), le  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (0,56 mmol, 144 mg, 1.5 eq), le catalyseur (0,037 mmol, 10 mol%) et le ligand (0,074 mmol, 19,4 mg, 20 mol%). Le tube est placé sous argon et son contenu solubilisé dans 5 ml de méthanol. La solution est agitée à température ambiante pendant 3h. La solution est ensuite neutralisée avec de l'eau (10 ml) et extraite au dichlorométhane (20 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Le résidu est finalement purifié sur colonne de silice avec de l'éther de pétrole et de l'acétate d'éthyle (90/10).

2-(4-Méthoxybenzyl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **18a**



Huile

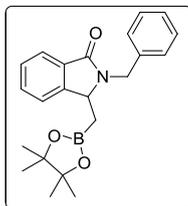
Méthode A : Rdt : 88%

Méthode B : Rdt : 85%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (dd,  $J = 15.8, 7.8$  Hz, 1H, CH), 1.46 (dd,  $J = 15.8, 3.8$  Hz, 1H, CH), 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.11 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, CH), 4.45 (dd,  $J = 7.9, 3.8$  Hz, 1H, CH), 5.23 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, CH), 6.76 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.16 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.44 - 7.31 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.78 (dt,  $J = 7.2, 1.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1 (CO), 158.9 (C), 147.1 (C), 132.2 (C), 131.3 (2CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 127.9 (C), 123.5 (CH), 122.4 (CH), 114.3 (CH), 114.1 (CH), 83.5 (2C), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 (C), 42.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.7( $\text{CH}_3$ ), 24.6 (2 $\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_3$ )

2-Benzyl-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **18b**



Huile

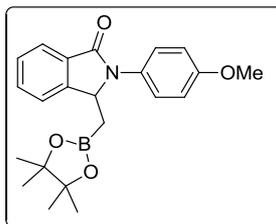
Méthode A : Rdt = 85%

Méthode B : Rdt = ND

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11 (dd,  $J = 15.6, 7.5$  Hz, 1H, CH), 1.42 (dd,  $J = 15.7, 3.9$  Hz, 1H, CH), 4.18 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 4.36 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 5.12 (dd,  $J = 7.5, 3.9$  Hz, 1H, CH), 7.22 (dd,  $J = 7.5, 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.29 - 7.34 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.42 (dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.58 - 7.65 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9 (CO), 140.2 (C), 136.9 (C), 132.4 (C), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 124.8 (CH), 88.6 (2C), 54.9 (C), 52.3 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.7( $\text{CH}_3$ ), 24.6 (2 $\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_3$ )

2-(4-Méthoxyphényl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **18c**



Huile

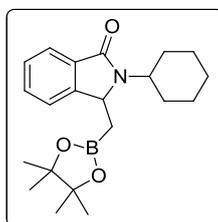
Méthode A : Rdt : 60%

Méthode B : Rdt : 54%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.06 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.14 (dd,  $J = 15.6, 7.5$  Hz, 1H, CH), 1.43 (dd,  $J = 15.9, 3.9$  Hz, 1H, CH), 5.16 (dd,  $J = 7.5, 3.9$  Hz, 1H, CH), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.36 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.54 – 7.38 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.85 – 7.79 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1 (CO), 157.7 (C), 146.6 (C), 132.4 (CH), 131.6 (C), 129.9 (C), 128.7 (CH), 126.3 (CH), 123.8 (CH), 122.3 (2CH), 114.4 (2CH), 83.5 (2C), 56.9 ( $\text{CH}_3$ ), 55.5 (CH), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $4\text{CH}_3$ )

2-Cyclohexyl-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **18d**



Huile

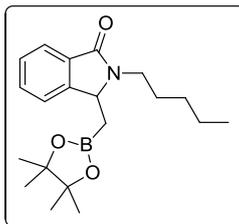
Méthode A : Rdt : 66%

Méthode B : Rdt : 53%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.49 - 1.27 (m, 4H, CH), 1.78 - 1.61 (m, 2H, CH), 2.02 - 1.79 (m, 5H, CH), 2.20 - 2.02 (m, 1H, CH), 3.90 - 3.73 (m, 1H, CH), 4.77 (dd,  $J = 8.3, 3.8$  Hz, 1H, CH), 7.55 – 7.38 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.80 (dd,  $J = 7.2, 0.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1 (CO), 147.4 (C), 133.1 (C), 130.8 (CH), 127.7 (CH), 123.1 (CH), 122.0 (CH), 83.5 (C), 57.2 (CH), 53.6 (CH), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 (2 $\text{CH}_3$ ), 24.7 (2 $\text{CH}_3$ )

2-Pentyl-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one 18e



Huile

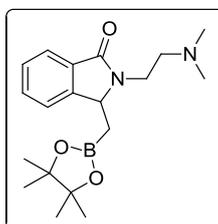
Méthode A : Rdt : 38%

Méthode B : Rdt : 15%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.02 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.05 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (dd,  $J = 15.8, 7.6$  Hz, 1H, CH), 1.25 - 1.29 (m, 5H, CH), 1.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.16 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.09 (dd,  $J = 7.6, 3.8$  Hz, 1H, CH), 7.18 (dd,  $J = 7.5, 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.44 (dd,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.62 - 7.73 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2 (CO), 142.7 (C), 134.2 (C), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 127.6 (CH), 125.8 (CH), 89.2 (C), 56.2 (CH), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_2$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ )

2-(2-(Diméthylamino)éthyl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one 18f



Huile

Méthode A : Rdt = 36%

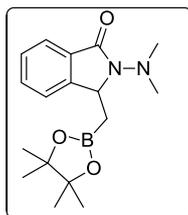
Méthode B : Rdt = 21%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.08 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19 (dd,  $J = 15.7, 7.8$  Hz, 1H, CH), 1.25 (dd,  $J = 15.5, 3.8$  Hz, 1H, CH), 2.16 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.54 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.12 (dd,  $J = 7.8, 3.7$  Hz, 1H, CH), 7.26 - 7.35 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.62 - 7.71 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.6 (CO), 142.4 (C), 133.7 (C), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 128.2 (CH), 125.7 (CH), 91.3 (2C), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 56.7 (CH), 48.3 (2 $\text{CH}_3$ ), 45.8 ( $\text{CH}_2$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 (2 $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ )

Partie Expérimentale

2-(Diméthylamino)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one 18g



Huile

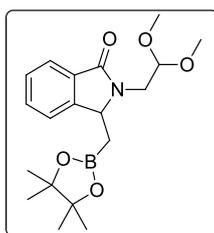
Méthode A : Rdt : 55%

Méthode B : Rdt = ND

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.05 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 (dd,  $J = 15.6, 7.9$  Hz, 1H, CH), 1.22 (dd,  $J = 15.8, 3.9$  Hz, 1H, CH), 2.76 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.23 (dd,  $J = 7.9, 3.8$  Hz, 1H, CH), 7.18 (dd,  $J = 7.5, 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.44 (dd,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.62 - 7.73 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.3 (CO), 148.2 (C), 133.1 (CH), 130.9 (C), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 126.7 (CH), 92.2 (2C), 53.4 (CH), 49.1 (2 $\text{CH}_3$ ), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7( $\text{CH}_3$ ), 24.6 (2 $\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_3$ )

2-(2,2-Diméthoxyéthyl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one 18h



Huile

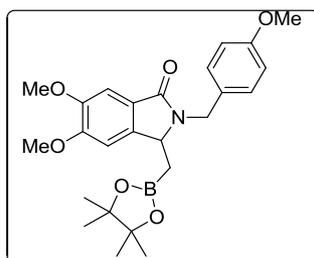
Méthode A : Rdt : 42%

Méthode B : Rdt = ND

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.06 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (dd,  $J = 15.8, 7.8$  Hz, 1H, CH), 1.49 (dd,  $J = 15.8, 3.8$  Hz, 1H, CH), 3.42 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.61 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.16 (dd,  $J = 7.8, 3.8$  Hz, 1H, CH), 5.72 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CH), 7.18 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.46 - 7.54 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.79 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4 (CO), 142.3 (C), 134.6 (C), 131.2 (CH), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 126.2 (CH), 115.6 (CH), 92.1 (2C), 57.4 (2 $\text{CH}_3$ ), 55.4 (CH), 49.9 ( $\text{CH}_2$ ), 38.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7(2 $\text{CH}_3$ ), 25.4 (2 $\text{CH}_3$ )

5,6-Diméthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **20**



Huile

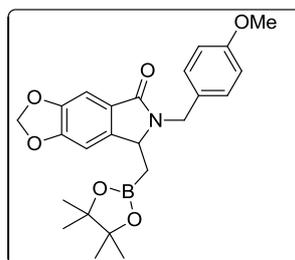
Méthode A : Rdt : 99%

Méthode B : Rdt : 22%

$^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.10 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 - 1.18 (m, 2H, CH), 1.47 (dd,  $J = 15.9, 3.6$  Hz, 1H, CH), 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.11 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, CH), 4.35 (dd,  $J = 8.8, 3.6$  Hz, 1H, CH), 5.18 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, CH), 6.76 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.96 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.14 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.27 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 168.3 (CO), 158.9 (C), 152.4 (C), 149.6 (C), 140.9 (C), 129.8 (2CH), 129.2 (C), 124.5 (C), 114.0 (2CH), 105.2 (CH), 105.1 (CH), 85.5 (2C), 56.3 ( $\text{CH}_3$ ), 56.2 (2 $\text{CH}_3$ ), 55.7 (CH), 55.3 ( $\text{CH}_2$ ), 42.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 (2 $\text{CH}_3$ ), 24.7 (2 $\text{CH}_3$ ).

6-(4-Méthoxybenzyl)-7-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)-6,7-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-one **21**



Huile

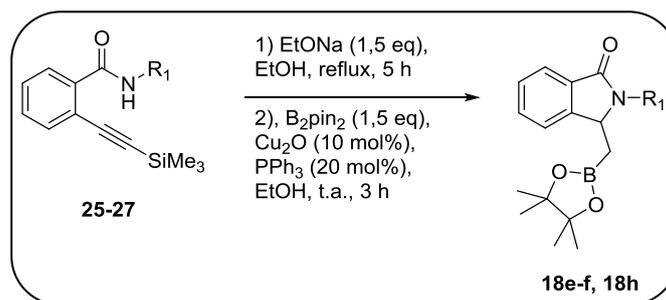
Méthode A : Rdt = 82%

Méthode B : Rdt = ND

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 - 1.19 (m, 2H, CH), 1.39 (dd,  $J = 15.8, 3.4$  Hz, 1H, CH), 3.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.09 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, CH), 4.42 (dd,  $J = 8.7, 3.4$  Hz, 1H, CH), 5.23 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, CH), 6.11 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.01 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.31 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

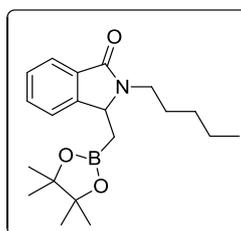
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.3 (CO), 158.8 (C), 149.6 (C), 146.8 (C), 133.2 (C), 131.5 (2CH), 128.6 (C), 125.6 (C), 114.3 (2CH), 112.6 (CH), 109.6 (CH), 101.4 ( $\text{CH}_2$ ), 88.6 (2C), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 51.2 (CH), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 (2 $\text{CH}_3$ ), 24.8 (2 $\text{CH}_3$ )

2. Synthèse des méthylène isoindolinones par hydroamination intramoléculaire d'un ortho-alkynylbenzamide couplée à leur hydroboration : accès aux ester boroniques **18e-f**, **18h**



Dans un bicol, sont ajoutés sous argon l'ortho-alkynylbenzamide **25-27** (1,6 mmol, 1 eq) et l'éthylate de sodium (2,5 mmol, 0,167 mg, 1.5 eq) dans 5 ml d'éthanol. La solution est agitée et portée à reflux pendant 2 h. La solution est refroidie à température ambiante. Le  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (2,5 mmol, 632 mg, 1,5 eq), le  $\text{Cu}_2\text{O}$  (0,16 mmol, 2,3 mg, 10 mol%) et la  $\text{PPh}_3$  (0,32 mmol, 86 mg, 20 mol%) sont ajoutés dans le bicol et la solution est agitée à température ambiante pendant 3h. La solution est ensuite neutralisée avec de l'eau (10 ml) et extraite avec du dichlorométhane (20 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Le résidu est finalement purifié sur colonne de silice avec de l'éther de pétrole et de l'acétate d'éthyle.

2-Pentyl-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **18e**

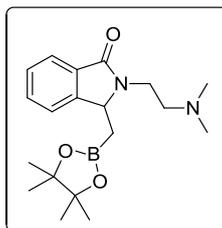


Rdt = 58%

Analyses page 208

2-(2-(Diméthylamino)éthyl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one

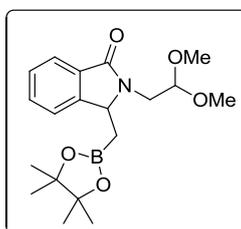
**18f**



Rdt = 53%

Analyses page 210

2-(2,2-Diméthoxyéthyl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **18h**

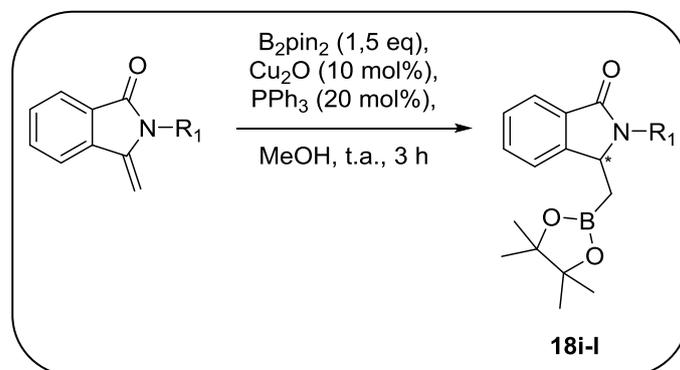


Rdt = 63%

Analyses page 211

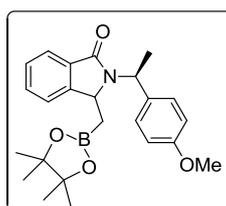
## VIII. Hydroboration diastéréosélective des 3-méthylène isoindolinones

## 1. Hydroboration en présence d'oxyde de cuivre : accès aux esters boroniques 18i-I



Dans un tube Schlenk, sont ajoutés l'énamide chirale (0,35 mmol, 1 eq), le  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (0,53 mmol, 136,6 mg, 1.5 eq), le catalyseur (0,035 mmol, 5,1 mg, 10 mol%) et le ligand (0,07 mmol, 18,7 mg, 20 mol%). Le tube est placé sous argon et son contenu est solubilisé dans du méthanol (5 ml). La solution est agitée à température ambiante pendant 3h. La solution est ensuite neutralisée avec de l'eau (10 ml) puis extraite avec du dichlorométhane (20 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec éther de pétrole et acétate d'éthyle (90/10).

2-((S)-1-(4-Méthoxyphényl)éthyl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **18i**



Huile

Rdt = 98%

r.d. 78/22

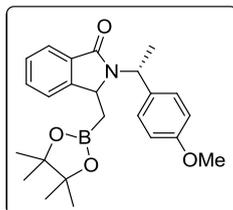
Diastéréoisomère majoritaire :

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19 (dd,  $J = 15.6, 7.7$  Hz, 1H, CH), 1.32 (dd,  $J = 15.6, 3.8$  Hz, 1H, CH), 1.82 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.11 (dd,  $J = 7.7, 3.8$  Hz, 1H, CH), 5.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, CH), 6.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.18 - 7.24 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.51 - 7.56 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.84 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

## Partie Expérimentale

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8 (CO), 159.2 (C), 141.6 (C), 134.2 (C), 132.0 (C), 130.1 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (2CH), 126.7 (CH), 126.1 (CH), 115.4 (2CH), 91.2 (2C), 68.9 (CH), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 51.4 (CH), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (2CH<sub>3</sub>), 24.7 (2CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>)

### 2-((R)-1-(4-Méthoxyphényl)éthyl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **18j**



Huile

Rdt = 98%

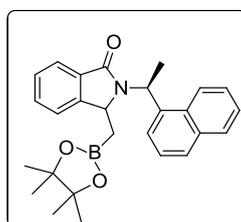
r.d. 76/24

Diastéréoisomère majoritaire :

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (dd,  $J$  = 15.8, 7.6 Hz, 1H, CH), 1.36 (dd,  $J$  = 15.8, 3.8 Hz, 1H, CH), 1.92 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.15 (dd,  $J$  = 7.6, 3.8 Hz, 1H, CH), 5.31 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1H, CH), 6.88 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.21 - 7.29 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.55 - 7.62 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.88 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>)

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.8 (CO), 160.1 (C), 142.2 (C), 134.9 (C), 132.4 (C), 130.8 (CH), 129.5 (CH), 128.28 (2CH), 127.3 (CH), 126.7 (CH), 116.2 (2CH), 92.2 (2C), 69.5 (CH), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (2CH<sub>3</sub>), 25.2 (2CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>)

### 2-((S)-1-(Naphthalén-1-yl)éthyl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **18k**



Huile

Rdt = 82%

r.d. 70/30

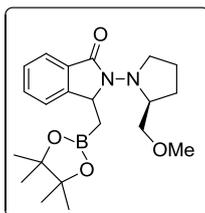
Diastéréoisomère majoritaire :

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.11 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (dd,  $J$  = 15.7, 7.7 Hz, 1H, CH), 1.38 (dd,  $J$  = 15.7, 3.8 Hz, 1H, CH), 1.85 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.22 (dd,  $J$  = 7.7, 3.8 Hz, 1H, CH), 5.31 (q,  $J$  = 6.7

## Partie Expérimentale

Hz, 1H, CH), 6.98 (dd,  $J = 7.5, 3.4$  Hz, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.18 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.29 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.52 - 7.57 (m, 3H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.86 (dd,  $J = 7.5, 3.4$  Hz, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.97 - 8.01 (m, 3H,  $H_{\text{arom}}$ )  
 $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.0 (CO), 140.3 (C), 137.8 (C), 132.3 (C), 131.2 (CH), 130.6 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 125.4 (CH), 122.9 (CH), 88.9 (2C), 66.9 (CH), 49.2 (CH), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $2\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $2\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{CH}_3$ )

2-((S)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **18I**



Huile

Rdt = 76%

r.d. 60/40

Diastéréoisomère majoritaire :

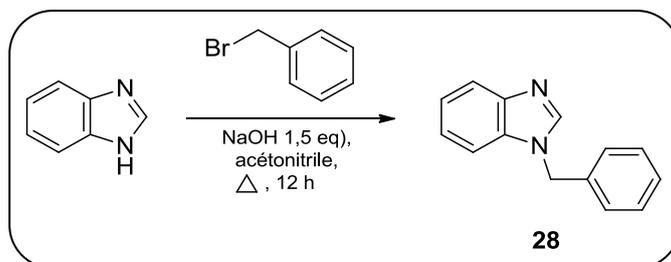
$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (dd,  $J = 15.6, 7.6$  Hz, 1H, CH), 1.36 (dd,  $J = 15.6, 3.7$  Hz, 1H, CH), 1.56 - 1.67 (m, 4H, CH), 3.23 (s, 3H), 3.29 - 3.36 (m, 3H, CH), 4.26 - 4.38 (m, 2H, CH), 4.94 (dd,  $J = 7.6, 3.7$  Hz, 1H, CH), 7.46 - 7.49 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.58 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.80 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $H_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.5 (CO), 145.9 (C), 132.2 (CH), 130.3 (C), 129.8 (CH), 127.7 (CH), 124.6 (CH), 89.8 (2C), 75.6 ( $\text{CH}_2$ ), 68.3 (CH), 59.5 ( $\text{CH}_3$ ), 54.4 ( $\text{CH}_2$ ), 51.5 (CH), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $2\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $2\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ )

## 2. Hydroboration des 3-méthylène isoindolinones en présence de carbènes *N*-hétérocycliques de cuivre

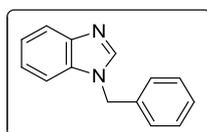
### 2.1. Synthèse des carbènes *N*-hétérocycliques de cuivre 30, 33

#### 2.1.1. Synthèse du 1-benzyl-1*H*-benzo[d]imidazole 28



Dans un ballon sont ajoutés le benzimidazole (19,2 mmol, 2,26 g, 1 eq), NaOH (28,8 mmol, 1,15 g, 1,5 eq) dans de l'acétonitrile (40 ml). La solution est agitée à reflux pendant 1h. Le bromure de benzyle (19,2 mmol, 3,2 g, 1 eq) est ensuite ajouté et la solution est agitée à nouveau à reflux pendant 12h. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi et lavé avec de l'eau (15 ml) et extrait avec du dichlorométhane (30 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec un mélange éther de pétrole et acétate d'éthyle (80/20)

#### 1-Benzyl-1*H*-benzo[d]imidazole 28<sup>223</sup>



Solide, Tf : 105-106 °C

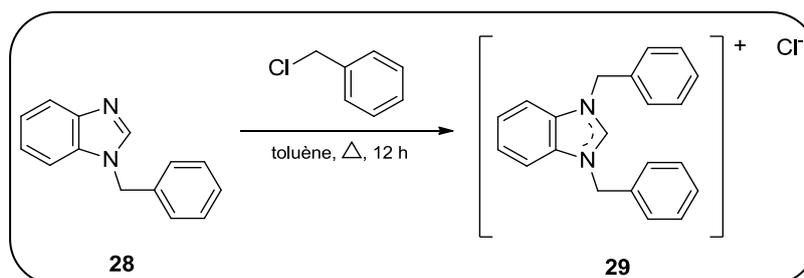
Rdt = 90%

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.11 - 7.87 (m, 10H, H<sub>arom</sub> et H<sub>imidazole</sub>)

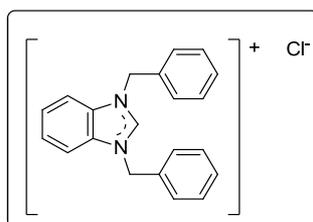
<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.4 (C), 143.2 (CH), 135.9 (C), 134.2 (C), 129.3 (2CH), 128.5 (2CH), 127.3 (CH), 123.3 (CH), 122.5 (CH), 120.9 (CH), 110.1 (CH), 49.07 (CH<sub>2</sub>)

<sup>223</sup>Chakraborty A., Debnath S., Ghosh T., Maiti D., Majumdar S. *Tetrahedron* **2018**, 74, 5932-5941

## 2.1.2. Synthèse du chlorure de 1,3-dibenzylbenzimidazolium 29



Dans un ballon sont placés le benzimidazole **28** (25,4 mmol, 5,3 g, 1 eq) et le chlorure de benzyle (27,9 mmol, 3,5 g, 1,1 eq) dans du toluène (50 ml). La solution est mise sous agitation et chauffée à reflux pendant 12 h. Après refroidissement, la solution est évaporée et le résidu est repris dans du THF (50 ml). Le précipité est filtré et séché sous pression réduite.

Chlorure de 1,3-dibenzylbenzimidazolium 29

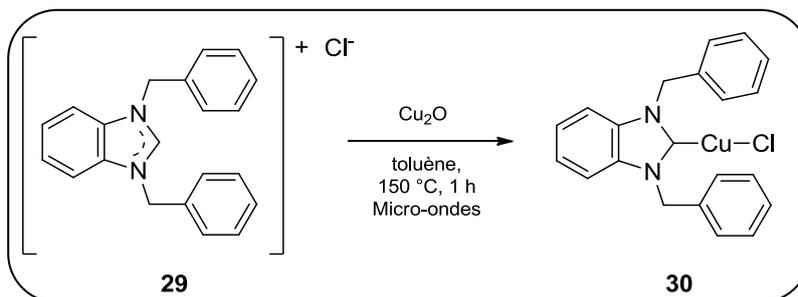
Solide blanc, Tf = 211-212 °C

Rdt = 92%

<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.87 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.48-7.38 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 7.64-7.61 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.87 - 7.84 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 9.73 (s, 1H, H<sub>imidazole</sub>)

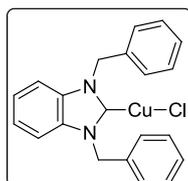
<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 142.0 (2C), 133.3 (2C), 131.7 (4CH), 129.1 (4CH), 129.0 (2CH), 128.1 (2CH), 127.1 (2CH), 113.7 (CH), 50.7 (2CH<sub>2</sub>)

### 2.1.3. Synthèse du chlorure de (1,3-dibenzyl-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)cuivre(I) **30**



Dans un tube micro-ondes sont ajoutés le chlorure de benzimidazolium **29** (1 mmol, 700 mg, 1 eq), le  $\text{Cu}_2\text{O}$  (1 mmol, 143 mg, 1 eq) dans du toluène (10 ml). Le tube est placé sous agitation et sous activation micro-ondes pendant 1 h à 110 °C. La solution est ensuite filtrée sur silice puis évaporée.

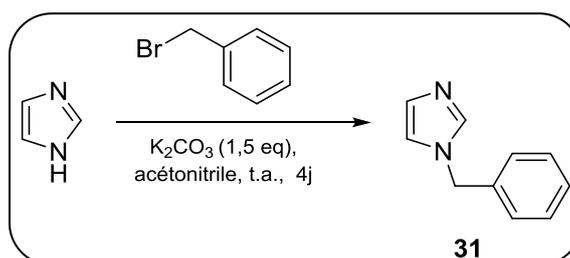
#### Chlorure de (1,3-dibenzyl-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)cuivre(I) **30**



Solide vert

Rdt = 96%

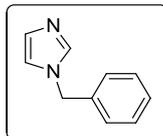
### 2.1.4. Synthèse du 1-benzyl-1H-imidazole **31**



Dans un ballon sont ajoutés l'imidazole (58,8 mmol, 4 g, 1 eq),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (88,3 mmol, 12,2 g, 1,5 eq) dans l'acétonitrile (100 ml). La solution est agitée à température ambiante pendant 1 h. Le bromure de benzyle (58,8 mmol, 10 g, 1 eq) est ensuite ajouté et la solution est agitée à nouveau à température ambiante pendant 4 jours. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi et lavé avec de l'eau (100 ml) et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et

évaporées. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec un mélange éther de pétrole et acétate d'éthyle (70 /30).

1-Benzyl-1H-imidazole **31**<sup>224</sup>



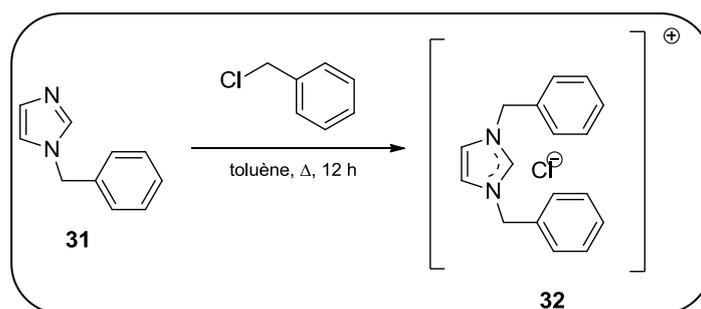
Solide blanc, Tf : 72-73 °C

Rdt = 83%

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>imidazole</sub>), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>imidazole</sub>), 7.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.22 - 7.31 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.63 (s, 1H, H<sub>imidazole</sub>),

<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.3 (C), 136.4 (CH), 130.9 (2CH), 130.4 (CH), 129.9 (2CH), 125.8 (CH), 120.1 (CH), 51.6 (CH<sub>2</sub>)

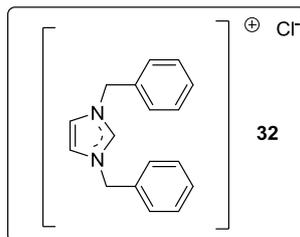
**2.1.5. Synthèse du chlorure de 1,3-dibenzylimidazolium (**32**)**



Dans un ballon sont placés l'imidazole **31** (12,6 mmol, 2 g, 1 eq) et le chlorure de benzyle (13,9 mmol, 1,75 g, 1,1 eq) dans du toluène (50 ml). La solution est mise sous agitation et chauffée à reflux pendant 12 h. Après refroidissement, la solution est évaporée et le résidu est repris dans du THF (30 ml). Le précipité est filtré et séché sous pression réduite.

<sup>224</sup> Lee H. M., Lu C. Y., Chen C. Y., Chen W. L., Lin H. C., Chiu P. L., Cheng P. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5807-5825

Chlorure de 1,3-dibenzylimidazolium **32**



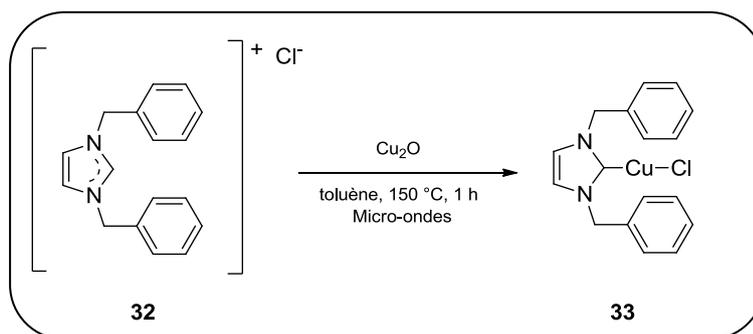
Solide blanc, Tf = 85-86 °C

Rdt = 60%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.5 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.21-7.32 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.33-7.41 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 10.5 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{imidazole}}$ )

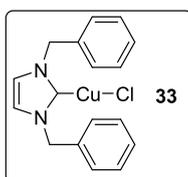
$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.6 (2C), 132.7 (CH), 129.3 (4CH), 129.2 (4CH), 128.9 (CH), 121.8 (2CH), 53.2 (2 $\text{CH}_2$ )

**2.1.6. Synthèse du chlorure de (1,3-dibenzyl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)cuivre(I) **33****



Dans un tube micro-onde sont ajoutés le chlorure d'imidazolium **32** (1 mmol, 284 mg, 1 eq), le  $\text{Cu}_2\text{O}$  (1 mmol, 143 mg, 1 eq) dans du toluène (5 ml). Le tube est placé sous agitation et sous micro-ondes pendant 1 h à 110 °C. La solution est ensuite filtrée sur silice puis évaporée.

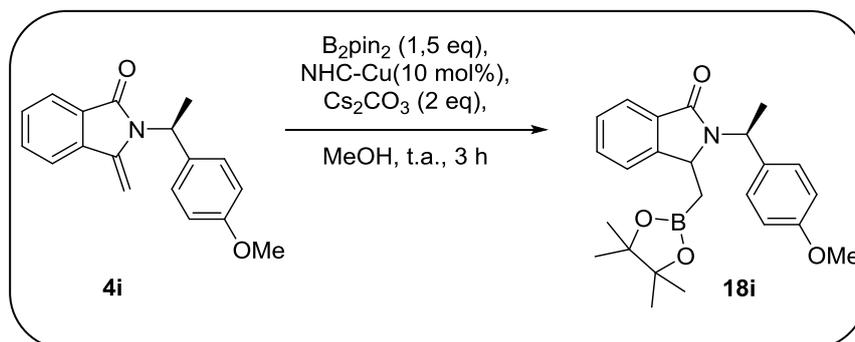
Chlorure de (1,3-dibenzyl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)cuivre(I) **33**



Solide

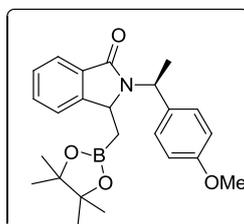
Rdt = 80%

## 2.2. Hydroboration des 3-méthylène isoindolinones en présence des carbènes N-hétérocycliques de cuivre **30** et **33**



Dans un tube Schlenk, sont ajoutés la méthylène isoindolinone **4i** (0,4 mmol, 111 mg, 1 eq), le  $B_2pin_2$  (0,6 mmol, 152 mg, 1.5 eq), le catalyseur NHC-Cu **30** ou **33** (0,04 mmol, 10 mol%) et le  $Cs_2CO_3$  (0,8 mmol, 260 mg, 2eq). Le tube est placé sous argon et son contenu est solubilisé dans du méthanol (2 ml). La solution est agitée à température ambiante pendant 3 h. La solution est ensuite neutralisée avec de l'eau (5 ml) puis extraite avec du dichlorométhane (10 ml). La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$  puis évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec éther de pétrole et acétate d'éthyle (90/10).

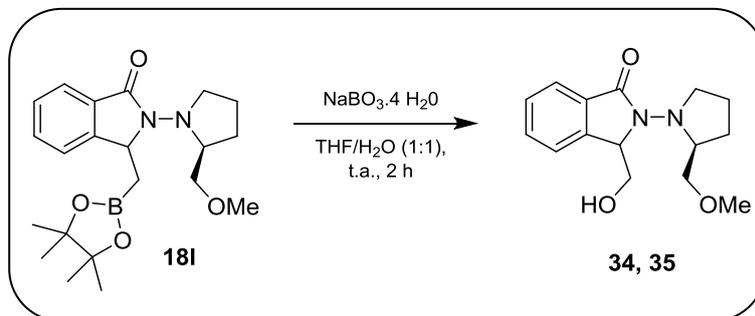
2-((S)-1-(4-Méthoxyphényl)éthyl)-3-((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)isoindolin-1-one **18i**



Rdt = 96%

r.d. 74/26

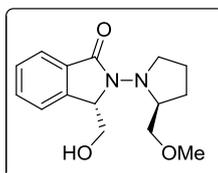
## 3. Détermination de la configuration absolue du carbone

3.1. Oxydation de l'ester boronique **18I** : accès aux alcools **34, 35**

Dans un ballon, est ajouté l'ester boronique **18I** (1 mmol, 386 mg, 1eq) solubilisé dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O (1 :1, 20 ml). Le NaBO<sub>3</sub>.4H<sub>2</sub>O (4 mmol, 616 mg, 4 eq) est ensuite ajouté au milieu réactionnel. La solution est agitée à température ambiante pendant 2 h. La solution est ensuite neutralisée avec de l'eau (20 ml) et extraite avec du dichlorométhane (30 ml). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée. Les deux diastéréoisomères obtenus sont séparés sur colonne de silice avec un mélange éther diéthylique/éther de pétrole/dichlorométhane (20/30/50)

Diastéréoisomère majoritaire :

(S)-3-(Hydroxyméthyl)-2-((S)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)isoindolin-1-one **34**



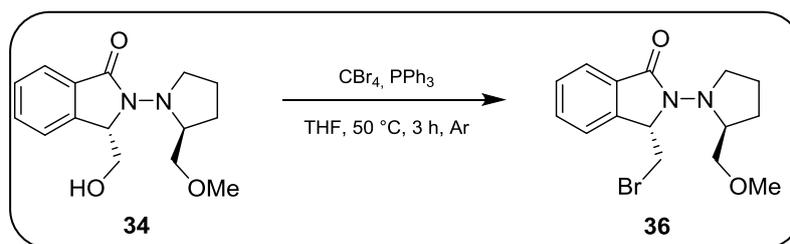
Huile jaune

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 - 1.62 (m, 1H), 1.75 - 1.84 (m, 1H), 1.99 - 2.05 (m, 1H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 7H), 3.84-3.91 (m, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 4.43-4.55 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H).

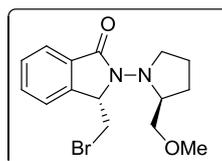
<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7 (CO), 141.3 (C), 132.7 (C), 131.8 (CH), 128.2 (CH), 123.2 (CH), 122.1 (CH), 76.6 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (CH), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 60.0 (CH<sub>3</sub>), 58.8 (CH), 53.1 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>)

Le diastéréoisomère minoritaire **35** n'a pas été utilisé pour les réactions suivantes.

## 3.2. Formation du dérivé bromé 36



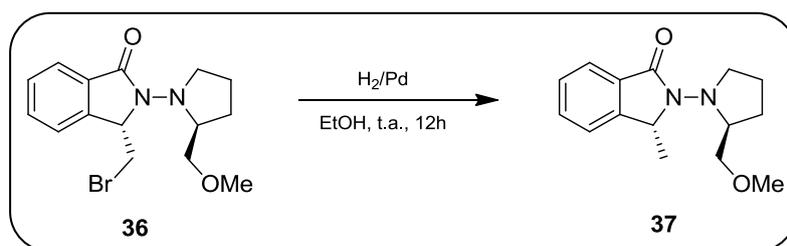
Dans un ballon, est ajouté l'alcool **34** (1mmol, 276 mg, 1 eq) solubilisé dans du THF (15 ml). Le mélange est placé sous agitation et sous argon. Le tétrabromure de carbone  $\text{CBr}_4$  (3 mmol, 993 mg, 3 eq) et la triphénylphosphine  $\text{PPh}_3$  (3 mmol, 786 mg, 3 eq) dissout dans du THF (10 ml) sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel. La solution est agitée à 50 °C pendant 3 h. La solution est ensuite neutralisée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium ( $\text{NaHCO}_3$ , 20 ml) puis extraite au dichlorométhane (40 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle (60/40)

(S)-3-(Bromométhyl)-2-((S)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)isoindolin-1-one 36

Huile incolore

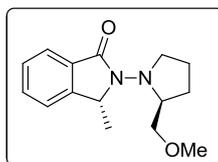
$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-2.21 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 3H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.26-4.54 (m, 3H), 7.46-7.47 (m, 2H), 7.56 (td,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.5 (CO), 145.6 (C), 131.8 (CH), 130.0 (C), 129.6 (CH), 127.3 (CH), 124.3 (CH), 75.5 ( $\text{CH}_2$ ), 68.6 (CH), 68.1 (CH), 59.5 ( $\text{CH}_3$ ), 53.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ )

3.3. Réaction de déshalogénéation du dérivé bromé **36**, accès au composé **37**

Dans un ballon est ajouté le dérivé bromé **35** (0,5 mmol, 120 mg, 1 eq) dans de l'éthanol (10 ml) avec quelques gouttes de dichlorométhane. Une pointe de spatule de palladium sur charbon (10%) est ajoutée à la solution. Du dihydrogène est mis à buller dans la solution sous agitation puis la solution est mise sous pression de dihydrogène (1 atm) pendant 24 h à température ambiante. La solution est ensuite filtrée sur célite puis l'éthanol du filtrat est évaporé. Le milieu réactionnel est dissout dans du DCM (20 ml) et la phase organique est lavée à l'eau (10 ml). Les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (60/40)

(R)-2-((S)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-3-méthylisoindolin-1-one **37**<sup>225</sup>



Solide blanc, Tf : 96-97 °C

$[\alpha]_D^{25}$  (c = 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ) = -16.0 (lit<sup>172</sup>  $[\alpha]_D^{28}$  (c = 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ) = -16.4)

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 3.10-3.16 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.66 (q,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.99-4.08 (m, 1H), 4.48 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H).

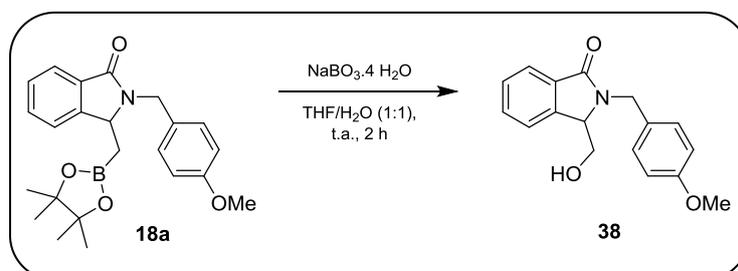
$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.1 (C), 145.9 (C), 131.9 (C), 131.4 (CH), 127.8 (CH), 123.1 (CH), 121.9 (CH), 76.3 ( $\text{CH}_2$ ), 60.2 (CH), 69.3 ( $\text{CH}_3$ ), 58.8 (CH), 53.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ )

<sup>225</sup>Deniau E., Couture A., Grandclaoudon P. *Tetrahedron :Asymmetry*. **2003**, 14, 2253-2258

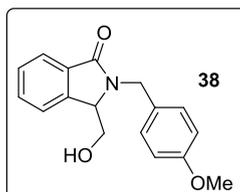
## IX. Fonctionnalisation de l'ester boronique 18a

## 1. Réactions d'aménagement fonctionnel

## 1.1. Oxydation de l'ester boronique 18a : accès à l'alcool 38



Dans un ballon, est ajouté l'ester boronique **18a** (1 mmol, 400 mg, 1 eq) solubilisé dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O (1 :1, 20 ml). Le NaBO<sub>3</sub>·4 H<sub>2</sub>O (4 mmol, 616 mg, 4 eq) est ensuite ajouté au milieu réactionnel. La solution est agitée à température ambiante pendant 2 h. La solution est ensuite neutralisée avec de l'eau (20 ml) et extraite avec du dichlorométhane (30 ml). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (70/30)

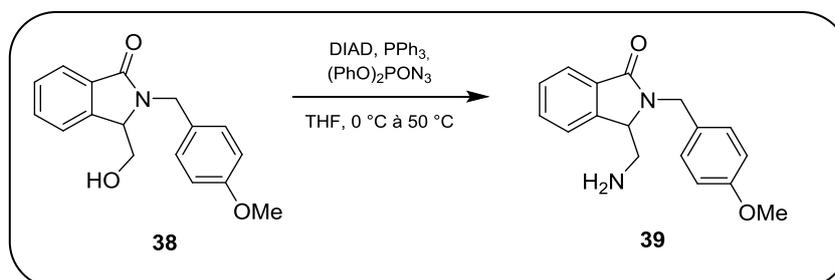
3-(Hydroxyméthyl)-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one **38**

Huile

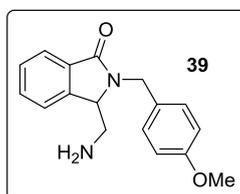
Rdt = 87%

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.48 (dd, *J* = 14.0, 7.8 Hz, 1H, CH), 3.73 (dd, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 1H, CH), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.21 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH), 4.88 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H, CH), 5.21 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH), 6.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.18 (dd, *J* = 7.4, 7.2 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.58 (dd, *J* = 7.4, 7.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>)

<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.3 (CO), 158.9 (C), 140.1 (C), 132.0 (C), 131.5 (2CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 128.3 (C), 127.0 (CH), 125.0 (CH), 114.2 (CH), 76.8 (CH), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 50.3 (CH<sub>2</sub>)

1.2. Réactions à partir de l'alcool **38**1.2.1. Synthèse de l'amine **39**

Dans un ballon est ajouté l'alcool **38** (1 mmol, 300 mg, 1 eq), la triphénylphosphine (1,5 mmol, 393 mg, 1,5 eq) et le THF (20 ml). Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C et le DIAD (1,5 mmol, 303 mg, 1,5 eq) est ajouté en une seule fois. La solution est ensuite agitée pendant 15 minutes à température ambiante. Le diphénylphosphorylazide (1,5 mmol, 412 mg, 1,5 eq) est ensuite ajouté goutte à goutte pendant 30 minutes, puis la solution est chauffée à 50 °C pendant 2 h. Une seconde portion de triphénylphosphine (2,5 mmol, 655 mg, 2,5 eq) est alors ajoutée et la solution est agitée sous chauffage jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux (2 h). Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, et 1 ml d'eau est ajouté. La solution est agitée pendant 18 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est évaporé puis repris dans du DCM (20 ml) et une solution d'HCl à 10% (10 ml). La phase aqueuse est extraite avec du DCM (20 ml) et les phases organiques sont rassemblées. La phase aqueuse est basifiée avec de l'ammoniaque et extraite avec du DCM (10 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange acétate d'éthyle/méthanol/NH<sub>4</sub>OH aq (50/50/1).

3-(Aminométhyl)-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one **39**

Huile orange

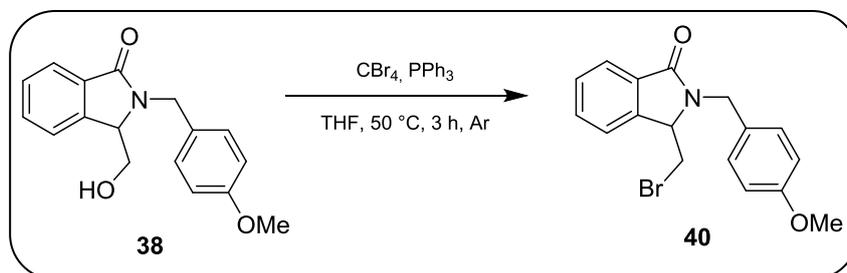
Rdt = 25%

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.19 - 3.21 (m, 2H), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.32 (d, *J* = 15 Hz, 1H, CH), 4.40 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H, CH), 5.15 (d, *J* = 15 Hz, 1H, CH), 6.85 (dt, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.26 (dt, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.41 - 7.56 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.91 (d, *J* = 7 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>)

## Partie Expérimentale

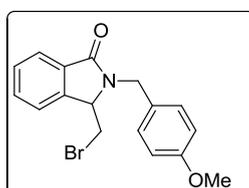
$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0 (C), 159.1 (C), 143.3(C), 131.7 (CH), 129.4 (2CH), 129.2 (C), 128.5 (CH), 123.9 (CH), 123.5 (C), 122.0 (CH), 114.2 (2CH), 61.4 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>)

### 1.2.2. Synthèse du dérivé bromé 40



Dans un ballon, est ajouté l'alcool **38** (1 mmol, 283 mg, 1 eq) solubilisé dans du THF (15 ml). Le mélange est placé sous agitation et sous argon. Le tétrabromure de carbone  $\text{CBr}_4$  (3 mmol, 993 mg, 3 eq) et la triphénylphosphine  $\text{PPh}_3$  (3 mmol, 786 mg, 3 eq) dissout dans du THF (10 ml) sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel. La solution est agitée à  $50\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 3 h. La solution est ensuite neutralisée avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium ( $\text{NaHCO}_3$ , 20 ml) puis extraite au dichlorométhane (40 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (70/30)

#### 3-(Bromométhyl)-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one 40



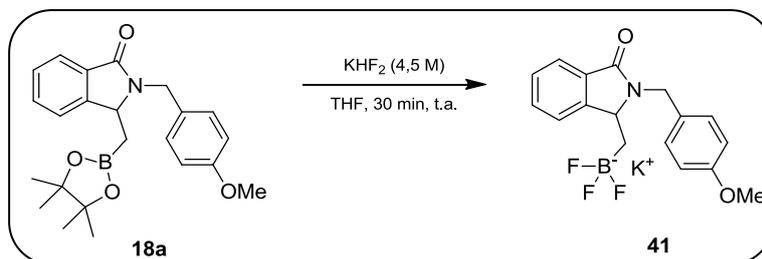
Solide blanc,  $T_f = 96\text{-}97\text{ }^\circ\text{C}$

Rdt = 82%

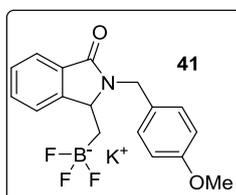
$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.69 - 3.81 (m, 5H), 4.12 (d,  $J = 15.2\text{ Hz}$ , 1H, CH), 4.59 (t,  $J = 3\text{ Hz}$ , 1H, CH), 5.37 (d,  $J = 15.2\text{ Hz}$ , 1H, CH), 6.85 (dt,  $J = 8.7, 2.9\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.22 (dt,  $J = 8.7, 2.9\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.47-7.54 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.90 (d,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0 (C), 159.2 (C), 143.3 (C), 131.8 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (C), 128.5 (CH), 124.0 (CH), 123.6 (C), 122.0 (CH), 114.2 (2CH), 61.4 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>)

## 1.3. Synthèse d'autres dérivés bêta-aminoborés

1.3.1. Synthèse du trifluoroborate de potassium **41**

Dans un ballon, l'estér boronique **18a** (3,8 mmol, 1,5 g, 1 eq) est ajouté dans du méthanol (50 ml), puis une solution de  $\text{KHF}_2$  (6 eq à 4,5M) fraîchement préparée est ajoutée. La solution est agitée à température ambiante pendant 30 min. Le brut réactionnel est évaporé puis repris dans un mélange méthanol/eau (1 :1, 40 ml) et évaporé à nouveau. Cette opération est répétée 16 fois afin d'éliminer les traces de pinacol dans le milieu et d'obtenir un sel de trifluoroborate **41** propre. Le brut est ensuite repris dans de l'acétone chaud (40 ml) et filtré afin d'en retirer les sels inorganiques. Le produit est à nouveau évaporé et obtenu sous forme d'un solide cristallin.

Trifluoro((2-(4-méthoxybenzyl)-3-oxoisindolin-1-yl)méthyl)borate de potassium **41**

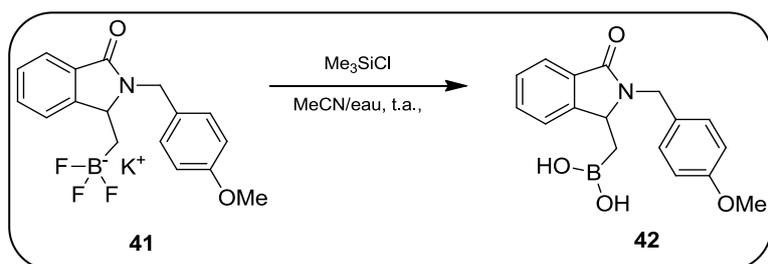
Solide blanc,  $T_f^\circ = 135\text{-}136^\circ\text{C}$

Rdt = quantitatif

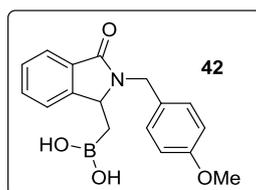
$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$  0.30 - 0.40 (m, 1H), 1.03 - 1.11 (m, 1H), 3.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.34 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H, CH), 4.45 (dd,  $J = 10.0, 3.8$  Hz, 1H, CH), 5.11 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H, CH), 6.82 (dt,  $J = 8.7, 2.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.27 (dt,  $J = 8.7, 2.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.34 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.42 (td,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.88 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.2 (CO), 158.8 (C), 140.3 (C), 132.2 (C), 131.5 (2CH), 129.5 (CH), 129.8 (CH), 128.7 (C), 126.8 (CH), 125.2 (CH), 114.4 (2CH), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 40.4 (CH), 36.1 (CH), 31.2 ( $\text{CH}_2$ )

$^{11}\text{B}$  (77 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$  5.05

1.3.2. Synthèse de l'acide boronique **42**

Dans un ballon, est ajouté le trifluoroborate de potassium **41** (2,7 mmol, 1 g, 1 eq) dissout dans un mélange acétonitrile/eau (10 :3, 30 ml). Le chlorotriméthylsilane (8,1 mmol, 875 mg, 3 eq) est ajouté et la solution est agitée à température ambiante pendant 30 min. Le brut réactionnel est évaporé et repris dans de l'eau (20 ml) et de l'acétate d'éthyle (30 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée. Le produit est obtenu sous forme d'un solide cristallin.

Acide ((2-(4-méthoxybenzyl)-3-oxoisindolin-1-yl)méthyl)boronique **42**

Solide blanc, Tf°: 154-155 °C

Rdt = 78%

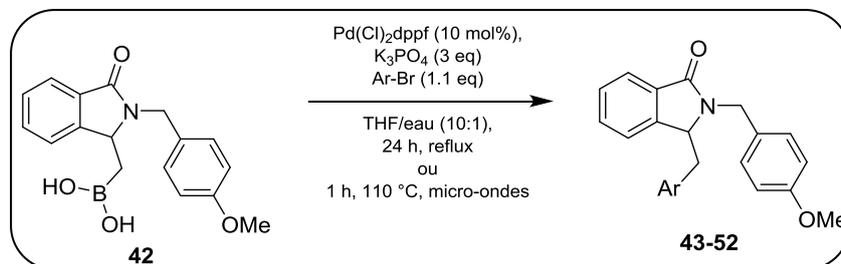
$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$  0.74 (dd,  $J = 15.2, 10.1$  Hz, 1H, CH), 1.53 (dd,  $J = 15.2, 4.5$  Hz, 1H, CH), 3.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.17 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, CH), 4.50 (dd,  $J = 10.1, 4.5$  Hz, 1H, CH), 4.99 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, CH), 6.73 (dt,  $J = 8.7, 2.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.12 (dt,  $J = 8.7, 2.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.33 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.41 (td,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.51 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.58 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.3 (CO), 158.7 (C), 140.6 (C), 132.4 (C), 131.9 (2CH), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 128.4 (C), 127.4 (CH), 124.8 (CH), 114.6 (2CH), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 50.9 ( $\text{CH}_2$ ), 49.9 (CH), 40.8 ( $\text{CH}_2$ )

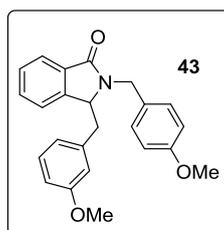
$^{11}\text{B}$  (77 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$  31.26

## 2. Réaction de couplage métallo-catalysée

## 2.1. Réaction de couplage par activation thermique et sous micro-ondes : accès aux composés 43–52



Dans un tube Schlenk ou un tube micro-onde, sont ajoutés l'acide boronique **42** (0,3 mmol, 100 mg, 1 eq), le catalyseur (0,03 mmol, 23,5 mg, 10 mol%), le K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,9 mmol, 191 mg, 3 eq) et le dérivé halogéné (0,33 mmol, 1.1 eq). Le tube est fermé puis plusieurs fois purgé à l'argon. Un mélange de THF /eau (1 :1, 5 ml) est ajouté. Le tube est placé sous agitation à reflux pendant 24 h (méthode A) ou sous micro-ondes pendant 1 heure à 110 °C (méthode B). Le brut est filtré sur Célite puis évaporé. Le résidu est repris dans de l'eau (5 ml) et de l'acétate d'éthyle (10 ml). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle.

3-(3-Méthoxybenzyl)-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one **43**

Purification : EP/AE (70/30)

Huile

Méthode A : Rdt = 26%

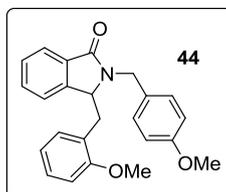
Méthode B : Rdt = 54%

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.72 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 1H, CH), 3.33 (dd, *J* = 13.6, 4.7 Hz, 1H, CH), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.13 (d, *J* = 15 Hz, 1H, CH), 4.56 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H, CH), 5.43 (d, *J* = 15 Hz, 1H, CH), 6.50 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.77 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.83 (td, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.90 - 6.93 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.14 - 7.19 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.35 - 7.44 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.82 - 7.85 (m, 1H, H<sub>arom</sub>).

## Partie Expérimentale

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.3 (CO), 160.5 (C), 158.9 (C), 141.6 (C), 140.1 (C), 132.0 (C), 131.5 (2CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 127.0 (CH), 125.2 (CH), 120.4 (CH), 114.2 (CH), 114.0 (2CH), 65.9 (CH), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 50.3 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 ( $\text{CH}_2$ )

### 3-(2-Méthoxybenzyl)-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one 44



Purification : EP/AE (70/30)

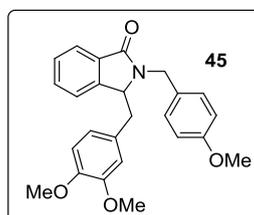
Huile

Méthode A : Rdt = 0%

Méthode B : Rdt = 6%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.98 (dd,  $J = 14.3, 7.9$  Hz, 1H, CH), 3.41 (d,  $J = 14.3, 4.8$  Hz, 1H, CH), 3.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, CH), 4.61 (dd,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 1H, CH), 5.36 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 6.85 - 6.94 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.19 - 7.23 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.46 (dd,  $J = 7.6, 2.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.65 (dd,  $J = 7.6, 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.92 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

### 3-(3,4-Diméthoxybenzyl)-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one 45



Purification : EP/AE (80/20)

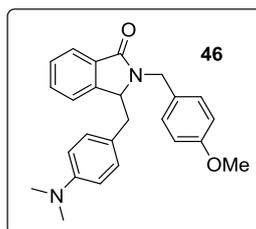
Huile

Méthode A : Rdt = 8%

Méthode B : Rdt = 25%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.95 (dd,  $J = 14.2, 7.8$  Hz, 1H, CH), 3.42 (dd,  $J = 14.2, 4.9$  Hz, 1H, CH), 3.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.46 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 4.63 (dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz, 1H, CH), 5.25 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 6.83 - 6.87 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.18 - 7.23 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.48 (dd,  $J = 7.4, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.69 (dd,  $J = 7.4, 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

3-(4-(Diméthylamino)benzyl)-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one 46



Purification : EP/AE (80/20)

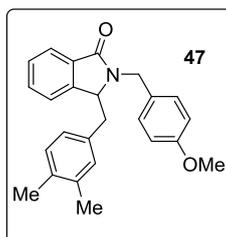
Huile

Méthode A : Rdt = 0%

Méthode B : Rdt = 12%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.95 (dd,  $J = 14.2, 7.8$  Hz, 1H, CH), 3.42 (dd,  $J = 14.2, 4.9$  Hz, 1H, CH), 3.06 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.15 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 4.62 (dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz, 1H, CH), 5.39 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 6.72 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.11 - 7.22 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.42 (dd,  $J = 7.1, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.68 (dd,  $J = 7.3, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.92 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

3-(3,4-Diméthylbenzyl)-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one 47



Purification : EP/AE (70/30)

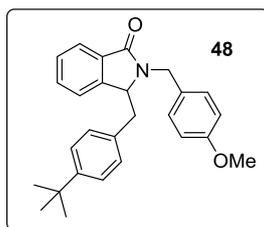
Huile

Méthode A : Rdt = 20%

Méthode B : Rdt = 41%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.33 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.94 (dd,  $J = 14.4, 7.9$  Hz, 1H, CH), 3.42 (dd,  $J = 14.4, 4.9$  Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.49 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 4.70 (dd,  $J = 7.9, 4.9$  Hz, 1H, CH), 5.21 (d, 15.1 Hz, 1H, CH), 6.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.04 - 7.07 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.21 - 7.24 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.48 (dd,  $J = 7.6, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.65 (dd,  $J = 7.5, 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.98 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

3-(4-(*tert*-Butyl)benzyl)-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one 48



Purification : EP/AE (70/30)

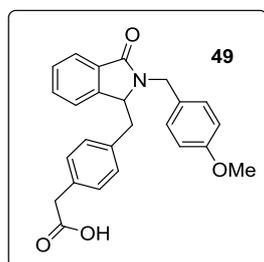
Huile

Méthode A : Rdt = 15%

Méthode B : Rdt = 31%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 2.96 (dd,  $J = 14.2, 7.8$  Hz, 1H, CH), 3.39 (dd,  $J = 14.2, 4.8$  Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.47 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 4.68 (dd,  $J = 7.8, 4.8$  Hz, 1H, CH), 5.19 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 6.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.04 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.17 - 7.22 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.42 - 7.45 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.68 (dd,  $J = 7.5, 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.97 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

Acide 2-(4-((2-(4-méthoxybenzyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)méthyl)phényl)acétique 49



Purification : EP/AE (80/20)

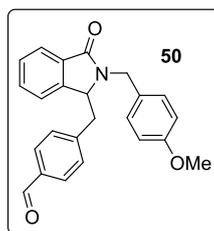
Huile

Méthode A : Rdt = 10%

Méthode B : Rdt = 22%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.95 (dd,  $J = 14.2, 7.9$  Hz, 1H, CH), 3.42 (dd,  $J = 14.2, 4.9$  Hz, 1H, CH), 3.71 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 (d, 15.2 Hz, 1H, CH), 4.69 (dd,  $J = 7.9, 4.9$  Hz, 1H, CH), 5.21 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, CH), 6.89 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.99 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.18 - 7.24 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.45 (dd,  $J = 7.6, 2.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.65 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.95 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

4-((2-(4-Méthoxybenzyl)-3-oxoisindolin-1-yl)méthyl)benzaldéhyde 50



Purification : EP/AE (80/20)

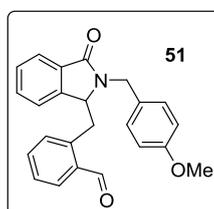
Huile

Méthode A : Rdt = 11%

Méthode B : Rdt = 43%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.98 (dd,  $J = 14.0, 7.6$  Hz, 1H, CH), 3.42 (dd,  $J = 14.0, 4.6$  Hz, 1H, CH), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.17 (d,  $J = 15$  Hz, 1H, CH), 4.62 (dd,  $J = 7.6, 4.6$  Hz, 1H, CH), 5.42 (d,  $J = 15$  Hz, 1H, CH), 6.86 (dt,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.89 - 6.92 (m, 1H, CH,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.17 (dt,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.39 - 7.43 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.73 (td,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.80 - 7.83 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 9.96 (s, 1H, CH)

2-((2-(4-Méthoxybenzyl)-3-oxoisindolin-1-yl)méthyl)benzaldéhyde 51



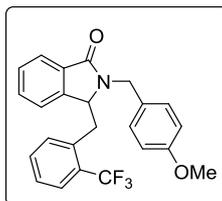
Purification : EP/AE (80/20)

Huile

Méthode A : Rdt = 0%

Méthode B : Rdt = 4%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.94 (dd,  $J = 14.4, 7.8$  Hz, 1H, CH), 3.41 (dd,  $J = 14.4, 4.9$  Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.45 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 4.65 (dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz, 1H, CH), 5.21 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 6.87 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.19 - 7.25 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.46 - 7.48 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.65 - 7.69 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.84 (dd,  $J = 7.5, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.96 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 10.36 (s, 1H, CH)

2-(4-Méthoxybenzyl)-3-(2-(trifluorométhyl)benzyl)isoindolin-1-one 52

Purification : EP/AE (80/20)

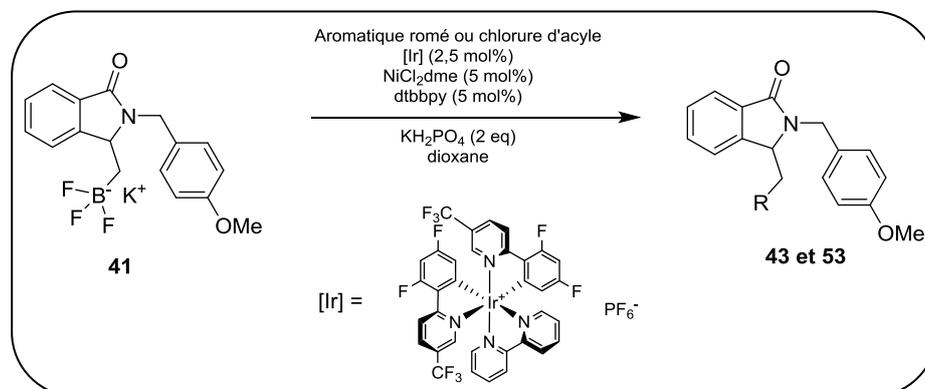
Huile

Méthode A : Rdt = 15%

Méthode B : Rdt = 42%

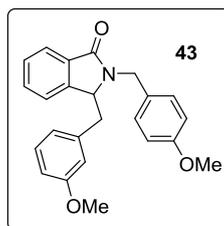
$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.96 (dd,  $J = 14.3, 7.8$  Hz, 1H, CH), 3.45 (dd,  $J = 14.3, 4.7$  Hz, 1H, CH), 3.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, CH), 4.67 (dd,  $J = 7.8, 4.7$  Hz, 1H, CH), 5.23 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, CH), 6.89 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.19 - 7.26 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.42 - 7.45 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.57 - 7.62 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.97 (dd,  $J = 7.5, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

### 3. Réaction de couplage par photocatalyse : accès aux composés 43 et 53



Dans un tube scellé, sont ajoutés le trifluoroborate de potassium **41** (0,27 mmol, 100 mg, 1 eq), les catalyseurs ( $[\text{Ir}] = 0,007$  mmol, 6,8 mg, 2.5 mol%,  $[\text{Ni}] = 0,013$  mmol, 2,9 mg, 5 mol%), le ligand (0,013 mmol, 3,6 mg, 5 mol%), la base (0,54 mmol, 73 mg, 2 eq) et le dérivé halogéné ou le chlorure d'acyle (0,30 mmol, 1.1 eq). Le tube est purgé plusieurs fois à l'argon, puis le solvant préalablement dégazé est ajouté. Le tube est placé devant une lampe ultraviolette (8 cm) et placé sous agitation. Après réaction, de l'eau (5 ml) est ajouté et la solution est extraite avec du dichlorométhane (10 ml). Les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées. Le brut réactionnel est ensuite purifié sur colonne de silice avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle.

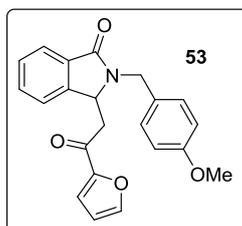
3-(3-Méthoxybenzyl)-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one 43



Rdt = 26%

Analyses page 232

3-(2-(Furan-2-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-méthoxybenzyl)isoindolin-1-one 53

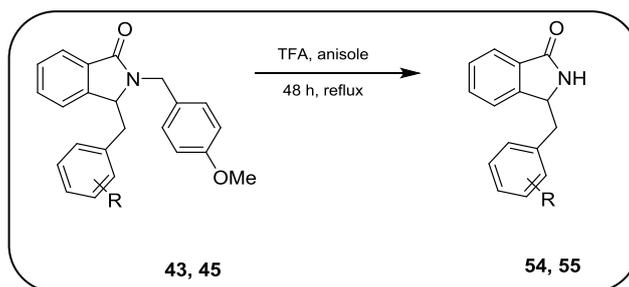


Purification : EP/AE (80/20)

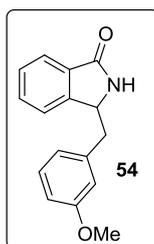
Huile

Rdt = 10%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.17 (dd,  $J = 13.9, 7.8$  Hz, 1H, CH), 3.42 (dd,  $J = 13.9, 4.8$  Hz, 1H, CH), 3.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.46 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 5.12 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH), 5.12 (dd,  $J = 7.8, 4.8$  Hz, 1H, CH), 6.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{furan}}$ ), 6.89 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.12 - 7.17 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{furan}}$ ), 7.46 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.58 - 7.62 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $\text{H}_{\text{furan}}$ ), 7.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

4. Clivage du groupement para-méthoxybenzyle : accès à l'isoindolinone **54** et **55**

Dans un ballon, sont ajoutés l'isoindolinone **43**, **45** (0,5 mmol, 200 mg, 1 eq), l'acide trifluoroacétique TFA (5 mmol, 570 mg, 10 eq) dans l'anisole (5 mmol, 540 mg, 10 eq). La solution est chauffée à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement, le mélange est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissout dans du DCM (10 ml) et quelques gouttes de triéthylamine sont ajoutées. La solution est agitée pendant 1 heure puis la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée pour permettre l'accès aux isoindolinones **54** et **55**.

3-(3-Méthoxybenzyl)isoindolin-1-one **54**

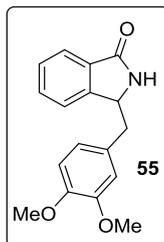
Huile

Rdt = 75%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.78 (dd,  $J = 13.8, 8.0$  Hz, 1H, CH), 3.21 (dd,  $J = 13.8, 4.9$  Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.80 (dd,  $J = 8.0, 4.9$  Hz, 1H, CH), 6.68 (s, 1H, NH), 6.77 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.82 (dd,  $J = 7.9, 3.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.25 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.34 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.47 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.55 (td,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.84 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3 (C), 159.9 (C), 146.8 (C), 138.5 (C), 131.9 (C), 131.7 (CH), 129.9 (CH), 128.4 (CH), 123.9 (CH), 122.7 (CH), 121.4 (CH), 114.9 (CH), 112.5 (CH), 57.9 (CH), 55.1 ( $\text{CH}_3$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2$ ).

3-(3,4-Diméthoxybenzyl)isoindolin-1-one 55



Solide blanc,  $T_f^\circ = 75-76\text{ }^\circ\text{C}$

Rdt = 83%

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.94 (dd,  $J = 13.7-7.5$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 13.7-5.9$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.82 (dd,  $J = 7.5-5.9$  Hz, 1H), 6.70-6.79 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.23 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.43-7.55 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.98 (brs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  C 170.7 (C), 148.9 (C), 148.0 (C), 146.9 (C), 132.1 (C), 131.6 (CH), 129.2 (C), 128.3 (CH), 123.8 (CH), 122.8 (CH), 121.4 (CH), 112.3 (CH), 111.2 (CH), 58.2 (CH), 55.7 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 40.8 (CH<sub>2</sub>).

Références bibliographiques relatives à la partie expérimentale

- 199) Rohmer T., Lang C., Bongards C., Gupta K. B., Neugebauer J., Hughes J., Gartner W. and Matysik J., 'Phytochrome as Molecular Machine: Revealing Chromophore Action during the Pfr → Pr Photoconversion by Magic-Angle Spinning NMR Spectroscopy', *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4431-4437
- 200) Patel K. P., Gayakwad E. M., Patil V. V. and Shankarling G. S., 'Graphene Oxide: A Metal-Free Carbocatalyst for the Synthesis of Diverse Amides under Solvent-Free Conditions', *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2107-2116
- 201) Aliabadi A., Gholamine B. and Karimi T., 'Synthesis and antiseizure evaluation of isoindoline-1,3-dione derivatives in mice', *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 2736-2743
- 202) Quinn R. K., Konst Z. A., Michalak S. E., Schmidt Y., Szklarski A. R., Flores A. R., Nam S., Horne D. A., Vanderwal C. D. and Alexanian E. J., 'Site-Selective Aliphatic C–H Chlorination Using *N*-Chloroamides Enables a Synthesis of Chlorolissoclimide', *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 696-702
- 203) Robert K. Y., Zee C. and Chenq C. C., 'N-(Aminoalkyl)imide antineoplastic agents. Synthesis and biological activity', *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1216-1222
- 204) Nguyen H. N., Cee V. J., Deak H. L., Du B., Faber K. P., Gunaydin H., Hodous B. L., Hollis S. L., Krolkowski P. H., Olivieri P. R., Patel V. F., Romero K., Schenkel L. B. and Geuns-Meyer S. D., 'Synthesis of 4-Substituted Chlorophthalazines, Dihydrobenzoazepinediones, 2-Pyrazolylbenzoic Acid, and 2-Pyrazolylbenzohydrazide via 3-Substituted 3-Hydroxyisoindolin-1-ones', *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3887-3906
- 205) Laurent S. A.-L., Boissier J., Coslédan F., Gornitzka H., Robert A. and Meunier B., 'Synthesis of "Trioxaquantel"<sup>®</sup> Derivatives as Potential New Antischistosomal Drugs', *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 895-913
- 206) Enders, D. and Eichenauer, H., 'Asymmetrische synthesen via metallierte chirale Hydrazone. Enantioselective alkylierung von cyclischen ketonen und aldehyden', *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933-2960
- 207) Deniau E., Enders, D., Couture A. and Grandclaudon P., 'A new synthetic route to highly enantioenriched 3-substituted-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones', *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2253-2258
- 208) Li J., Zhang Z., Xu X., Shao X. and Li Z., 'Nematicidal Activities of Diamides with Diphenylacetylene Scaffold Against *Meloidogyne Incognita*', *Aust. J. Chem.* **2015**, *68*, 1543-1549

- 209) Cao H., McNamee L. and Alper H., 'Syntheses of Substituted 3-Methyleneisoindolin-1-ones By a Palladium-Catalyzed Sonogashira Coupling–Carbonylation–Hydroamination Sequence in Phosphonium Salt-Based Ionic liquids', *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5281-5284
- 210) Sharma S., Nayal O. S., Sharma A., Rana R. and Maurya S. K., 'Tin(II) triflate Catalyzed Synthesis of 3-Methyleneisoindolin-1-ones', *Chemistry Select.* **2019**, *4*, 1985-1988
- 211) Deniau E. and Enders D., 'A new and versatile synthetic route to 2-dimethylamino-3-alkyl and arylmethylene-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones', *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8055-8058
- 212) Sagirova Zh. R., Starodubtseva E. V., Turova O. V. and Vinogra., 'Hydrogenolysis of the C-O bond of hydroxylactams as a convenient method for the synthesis of substituted isoindolin-1-ones', *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 1032-1037
- 213) Wurtz N. R., Parkhurst B. L., Jiang W., DeLucca I., Zhang X., Ladziata V., Cheney D. L., Bozarth J. R., Rendina A. R., Wei A., Luetzgen J. M., Wu Y., Wong P. C., Seiffert D. A., Wexler R. R. and Priestley E. S., 'Discovery of Phenylglycine Lactams as Potent Neutral Factor VIIa Inhibitors', *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 1077-1081
- 214) Kanazawa, C. and Terada M., 'Dichotomous Control of *E/Z*-Geometry in Intramolecular Cyclization of *o*-Alkynylbenzamide Derivatives Catalyzed by Organic Superbase P4-*t*Bu in the Presence/Absence of Water', *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1668-1672
- 215) Zhou, B., Hou W., Yang Y. and Li Y., 'Rhodium(III)-Catalyzed Amidation of Aryl Ketone *O*-Methyl Oximes with Isocyanates by C-H Activation: Convergent Synthesis of 3-Methyleneisoindolin-1-ones', *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4701-4706
- 216) Jia. J., Chuanmei Q., Liyao Z. and Ruimao H., 'Synthesis of 3-methyleneisoindolin-1-ones via palladium-catalyzed C–Cl bond cleavage and cyclocarbonylation of *ortho*-chloro ketimines', *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5159-5161
- 217) Arredondo V., Roa D. E., Yan S., Liu-Smith F. and Van Vranken D. L., 'Total Synthesis of (±)-Pestalachloride C and (±)-Pestalachloride D through a Biomimetic Knoevenagel/Hetero-Diels–Alder Cascade', *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1755-1759
- 218) Gutman E. S., Arredondo V. and Van Vranken D. L., 'Cyclization of  $\eta^3$ -Benzylpalladium Intermediates Derived from Carbene Insertion', *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5498-5501
- 219) Venkataraman S., Venkateswara R. B., Deepak B. and Manojit P., 'Synthesis of Isocoumarins via Pd/C-Mediated Reactions of *o*-Iodobenzoic Acid with Terminal Alkynes', *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4778-4783

- 220) Cahiez G., Chaboche C., Mahuteau-Betzer F. and Ahr M., 'Iron-catalyzed homo-coupling of simple and functionalized arylmagnesium reagents', *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943-1946
- 221) Mehta S., Yao T. and Larock R. C., 'Regio- and Stereoselective Synthesis of Cyclic Imidates via Electrophilic Cyclization of 2-(1-Alkynyl)benzamides. A Correction.', *Org. Lett.* **2012**, *77*, 10938-10944
- 222) Marques C. S., Peixoto D. and Burke A. J., 'Transition-metal-catalyzed intramolecular cyclization of amido(hetero)arylboronic acid aldehydes to isoquinolinones and derivatives', *RSC Adv.* **2015**, *5*, 20108-20114
- 223) Chakraborty A., Debnath S., Ghosh T., Maiti D. and Majumdar S., 'An efficient strategy for *N*-alkylation of benzimidazoles/imidazoles in SDS-aqueous basic medium and *N*-alkylation induced ring opening of benzimidazoles', *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5932-5941
- 224) Lee H. M., Lu C. Y., Chen C. Y., Chen W. L., Lin H. C., Chiu P. L. and Cheng P. H., 'Palladium complexes with ethylene-bridged bis(*N*-heterocyclic carbene) for C–C coupling reactions', *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5807-5825
- 225) E. Deniau, D. Enders, A. Couture and P. Grandclaude, 'A new synthetic route to highly enantioenriched 3-substituted-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones', *Tetrahedron : asymmetry* **2003**, *14*, 2253-2258

**Hydroboration catalysée au cuivre d'énamides. Application à la synthèse d'isoindolinones fonctionnalisées.**

La chimie des composés organoborés a connu un essor considérable depuis les années 1970 et a permis de nombreuses avancées dans le domaine de la synthèse organique, de la chimie médicinale ou de la chimie des matériaux. Ces composés ont notamment été impliqués dans le développement de nouvelles réactions permettant la création de liaisons carbone-carbone ou de liaisons carbone-hétéroatome. Dans le cadre de cette thèse, nous nous proposons dans un premier temps de mettre au point l'hydroboration catalysée au cuivre d'énamides intégrant un groupement fonctionnel électroattracteur qui nous a permis de contrôler la régiosélectivité de la réaction. Cette réaction d'hydroboration a été optimisée sur un substrat modèle puis rendue diastéréosélective grâce à l'utilisation d'un auxiliaire chiral. Cette réaction d'hydroboration régio et stéréosélective nous a permis d'accéder à toute une gamme de composés organoborés qui ont dans un second temps été engagés dans diverses réactions d'aménagement fonctionnel et de couplage. Les paramètres expérimentaux de cette réaction de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura ont été optimisés à partir de deux familles de composés organoborés. La première voie de synthèse nous a permis la formation de liaisons carbone-carbone Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>2</sup> à partir d'acides boroniques sous activation thermique ou micro-onde. Dans un deuxième temps, cette réaction de couplage a été effectuée à partir de trifluoroborates via une réaction de photocatalyse. Ces diverses réactions nous ont permis d'accéder à toute une gamme d'isoindolinones hautement fonctionnalisées.

Mots clés : hydroboration, catalyse, cuivre, énamide, isoindolinone, fonctionnalisation

**Copper catalyzed hydroboration of enamides. Application to the synthesis of functionalized isoindolinones.**

Organoboron chemistry compounds has grown considerably since the 1970s and has led to many advances in organic synthesis, medicinal chemistry and materials chemistry fields. These compounds have been particularly involved in the development of new reactions allowing the creation of carbon-carbon bonds or carbon-heteroatom bonds. In this work, we first propose to develop the copper-catalyzed hydroboration reaction of enamides integrating an electron-withdrawing group which allows us to control the regioselectivity of the reaction. This hydroboration reaction was optimized on a model substrate and then, made diastereoselective by using a chiral auxiliary. This regio and stereoselective hydroboration reaction gave us access to a whole range of organoboron compounds which were subsequently involved in various functional development and coupling reactions. The experimental parameters of this Suzuki-Miyaura-type cross-coupling reaction were optimized using two families of organoboron compounds. The first synthetic route allowed us to form carbon-carbon Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>2</sup> bonds from boronic acids under thermal or microwave activation. Secondly, this coupling reaction was carried out using trifluoroborates via a photocatalysis reaction. These various reactions have given us access to a whole range of highly functionalized isoindolinones.

Key words : hydroboration, catalysis, copper, énamide, isoindolinone, functionalization