

N° d'ordre : 3346

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DE BORDEAUX 1

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par **Loïc Guillon**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPECIALITE : CHIMIE-ORGANIQUE

ETUDES DE VOIES DE SYNTHESSES DU SSR149415

Soutenue le lundi 05 février 2007.

Après avis de :

M.	J. M. CAMPAGNE	Directeur de Recherche CNRS, ENSCM	(Rapporteur)
M.	W. B. MOTHERWELL	Professeur de l'University College of London	(Rapporteur)

Devant la commission d'examen formée de :

M. J. M. CAMPAGNE	Directeur de Recherche CNRS, ENSCM	(Rapporteur)
W. B. MOTHERWELL	Professeur de l'University College of London	(Rapporteur)
E. FOUQUET	Professeur de l'Université de Bordeaux 1	(Président)
G. RICCI	Docteur, (Sanofi-Aventis)	(Examineur)
L. GHOSEZ	Professeur associé de l'Université de Bordeaux 1	(Directeur de Thèse)

Ce manuscrit met un terme à cinq années de travail au sein de l'Institut Européen de Chimie et Biologie tout d'abord à l'ENSCP puis dans le nouveau bâtiment.

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr Léon Ghosez et le Dr Jean-Jacques Toulmé pour m'avoir accueilli au sein de l'institut et pour m'avoir permis d'y réaliser ce travail de thèse.

Je tiens à remercier cordialement tous les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail et m'avoir donné l'opportunité d'avoir avec eux une discussion scientifique très enrichissante. Le Dr. Eric Fouquet pour avoir accepté de présider ce jury, le Pr. Willy Motherwell et le Dr. Jean-Marc Campagne, pour avoir fait le déplacement et accepté de rapporter ce travail, et enfin le Dr Gino Ricci pour avoir bien voulu faire partie de ce jury.

Mes plus profonds remerciements vont au Pr. Léon Ghosez pour m'avoir accepté dans son laboratoire et pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet si intéressant et inépuisable. Merci pour vos conseils, nos discussions très enrichissantes, pour votre grande patience et votre passion de la chimie. Merci enfin pour avoir bien voulu prendre le temps de corriger pleinement ce manuscrit autant de fois qu'il l'aura fallu. Et enfin, je vous remercie de nous avoir fait connaître quelques uns des meilleurs restaurants de Bordeaux en différentes occasions.

Je remercie également la société Sanofi-Aventis pour avoir financé cette thèse et plus particulièrement B. Castro, G. Rossey, I. Chekroun et G. Ricci pour nos discussions enrichissantes lors des réunions annuelles à la Londe-les-Maures.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Katell Bathany pour les nombreuses analyses de spectrométrie de masse qu'elle a réalisées pour moi et pour sa grande disponibilité. Merci également à Axelle Grélard pour sa bonne humeur et le temps qu'elle nous consacre pour nous venir en aide lors de l'utilisation du spectromètre RMN et pour nous avoir fait partager sa passion pour le chocolat. Je remercie également Thierry, Patrice, Gérald (pour m'avoir remplacé un très grand nombre de fois ma carte d'accès au bâtiment...j'espère conserver le record pour un petit moment), Marie-Danielle, Béatrice et Elisa pour leur gentillesse et leur disponibilité.

Un grand merci à toute l'équipe administrative : Stéphanie, Sandra et plus particulièrement Annie pour sa bonne humeur et son dévouement sans égal à l'équipe Ghosez qui m'a permis de faire ma thèse dans de très bonnes conditions.

Une pensée tout d'abord pour les plus anciens présent à l'ENSCP : Brigitte, Fred & Laurence, Boubou, Nordine, Cécile S, Jeroen, Thomas L, Jez, Elise, Connor, Celine F., Christel & Victor, Carlos, A², Jo.

Un grand merci aussi à ceux qui ont vécu l'aventure du déménagement dans notre beau bâtiment de l'IECB et à ceux que j'ai côtoyé durant ces 4 années de thèses pas si longues que ça en fin de compte : Julien, Nada, Anne, Aurélie, Sabine (merci d'avoir été une supportrice aussi enthousiaste pendant cette belle coupe du monde), Carole, Wissam, Céline DC, Aurélie, Lucie, Wei Zhu et Na Sun, Beth, Sébastien, Yann, Adeline, les reines du téléchargement et les organisatrices des soirées belottes Laurence et Céline (P. et P), Claude & Gosia, Michaël (pour ses précieux conseil en chimie et pour m'avoir fait découvrir le palatium...), Rémi (énorme la BO de Chat noir, chat blanc), Stéphane L, Christophe, Jean-Léon, Margo, Maria, Elisabeth et Delphine.

Un grand merci à ma voisine italienne de paillasse Emmanuella pour sa bonne humeur et pour ses leçons d'italien... Bonne chance pour la suite.

Merci à Yoyo (n'essaye plus de débloquent un barreau aimanté avec une tige en verre...ca ne marche pas) et Nico que j'ai connus comme petits stagiaires et qui vont devenir de grands docteurs... Merci pour votre joie de vivre. Un merci tout particulier à Stéphane C. pour nos longues discussions autour de la machine à café durant l'été... Ne change pas et garde quelques une de tes nombreuses histoires pour quand je passerais faire coucou.

Un grand merci à tous les sportifs du labo : Seb et Benoît pour nos nombreuses parties de badminton... Tom, Xavier, Gildas (alias le 12...) et Manu pour les soirées jorky ball et les supers matchs de foot en salle. Merci Cécile et bonne chance à San Diego... je commence déjà à économiser. Merci à Miss PotPot (alias la vilaine) et à Vane. Merci Fred pour ta disponibilité sans égal et ton écoute. Merci à Anne-Laure pour son amitié et sa bonne humeur permanente. Je suis sur que ca va te manquer de plus faire les soldes avec moi ... Mici aussi à Mél pour la fraîcheur que tu insuffles dans le labo. Garde toujours ta bonne humeur et ta pêche.

Un énorme merci à la dream team du bureau de rédaction, Thomas et Gueric pour avoir maintenu constamment une super ambiance pendant cette période de rédaction et pour leur soutien dans les moments délicats. Guizou je crois encore au music quizz ... ca va marcher (spécial dédicace aux MC Warriors)...Merci aussi à Patricia pour son inégalable sourire et pour les nombreuses pauses café...

Un énoooooooooorme merci aux piliers de l'équipe Ghosez...Peter pour ton calme, ta patience et ta capacité à boire 10 cafés par jour, Jean-Christophe pour tes conseils, tes encouragements et ton optimisme et enfin Arno, le moralisateur, le mauvais joueur et le spécialiste de la blague pas marrante. Mais bon je t'aime quand même malgré tout ça. Heureusement qu'on s'est soutenu mutuellement pendant cette longue période de rédaction... A très bientôt à ton mariage.

Merci à ma famille pour m'avoir soutenue dans mes choix et pour être toujours présente.

Et enfin un grand merci à Marie, pour son immense patience, sa bonne humeur, ses conseils, son soutien dans les moments difficiles et sa présence quotidienne. A très bientôt aux UK....I'm coming soon.

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

AAA	: Alkylation asymétrique	DTPF	: 1,1'-bis (di- <i>o</i> tolylphosphino) ferrocene
AcOH	: acide acétique	E ⁺	: agent électrophile
AcOEt	: acétate d'éthyle	éq.	: équivalent molaire
AE	: analyse élémentaire	ESI	: électrospray
AlCl ₃	: trichlorure d'aluminium	Et	: éthyle
AL	: acide de Lewis	Et ₂ O	: éther diéthylique
Alk	: alkyle	g	: gramme
aq.	: aqueux	h	: heure
Ar	: aryle	HMDS	: hexaméthylidisilazane
BINAP	: 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthalène	HRMS	: spectrométrie de masse haute résolution
Bn	: benzyle	hν	: irradiation lumineuse
Boc	: <i>t</i> -butoxycarbonyle	Hz	: hertz
Bu	: butyle	<i>i</i> Pr	: <i>is</i> opropyle
cat.	: catalyseur ou catalytique	Pr	: propyle
cc	: concentré	IR	: infra-rouge
CCl ₄	: tétrachlorure de carbone	IUPAC	: international union of pure and applied chemistry
CCM	: chromatographie sur couche mince	j	: jour
CDCl ₃	: chloroforme deutéré	J	: constante de couplage
CH ₂ Cl ₂	: dichlorométhane (ou DCM)	L	: litre
CF ₃ CO ₂ H	: acide trifluoroacétique	LDA	: di- <i>is</i> opropylamide de lithium
Cy	: Cyclohexyle	LiH	: Hydrure de lithium
<i>d</i>	: doublet	LiHMDS	: hexaméthylidisilazanate de lithium
dba	: dibenzylidèneacétone	LiTMP	: tétraméthylpipéridineamide de lithium
DIBALH	: hydrure de di- <i>is</i> obutylaluminium	lit.	: littérature
DIEA	: di- <i>is</i> opropyléthylamine (<i>i</i> Pr ₂ NEt)	m	: moyen ou multiplet
DMA	: <i>N,N</i> -diméthylacétamide	M	: mol.L ⁻¹
<i>dl</i>	: doublet large	[M+H] ⁺	: ion moléculaire
<i>dt</i>	: doublet de triplets	<i>m</i>	: méta
δ	: déplacement chimique	<i>ma</i>	: massif
Δ	: chauffage	Me	: méthyle
<i>dd</i>	: doublet de doublet	MHz	: mégaHertz
DCE	: dichloroéthane	min	: minute
DMAP	: 4-diméthylaminopyridine	mol	: mole
DME	: diméthoxyéthane	mmol	: millimole
DMF	: <i>N,N</i> -diméthylformamide	μmol	: micromole
DMSO	: diméthylsulfoxyde		
DTBMP	: di- <i>t</i> -butylméthylpyridine		

μW	: microonde
NOE	: nuclear overhauser effect
Nu^-	: agent nucléophile
<i>o</i>	: ortho
<i>p</i>	: para
Ph	: phényle
Piv.	: pivaloyle
PMP	: 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine
ppm	: partie par million
<i>q</i>	: quadruplet
<i>quint.</i>	: quintuplet
rdt	: rendement
Rf	: rapport frontal
RMN	: résonance magnétique nucléaire
<i>s</i>	: singulet
sat.	: saturé
<i>s/</i>	: singulet large
SM	: spectrométrie de masse
t	: triplet
TA	: température ambiante
TBAF	: fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	: <i>t</i> -butyldiméthylsilyle
TES	: triéthylsilyle
$T_{\text{éb.}}$: température d'ébullition
TFA	: acide trifluoroacétique
TfOH	: Acide triflique
TfO	: triflate
$T_{\text{fus.}}$: température de fusion
THF	: tétrahydrofurane
TIPS	: tri <i>i</i> sopropylsilyle
TMEDA	: tétraméthyléthylènediamine
TMS	: triméthylsilyle
Tol.	: tolyl
UV	: ultraviolet

SOMMAIRE

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	1
I.1 - STRUCTURE ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DU SSR149415.....	3
I.2 - SYNTHÈSE DU SSR149415.....	7
CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DES OXOINDOLES α,α'-SUBSTITUES : REVUE DE LA LITTÉRATURE	9
II.1 - SYNTHÈSE AU DÉPART D'OXOINDOLES	11
II.1.1 - Alkylation asymétrique.....	11
II.1.2 - Synthèse du Maxipost.....	13
II.1.3 - Synthèse de 3,3-diaryloxoindoles.....	16
II.1.4 - Utilisation des 2-silyloxyindoles.....	17
II.2 - FORMATION DU NOYAU OXOINDOLE <i>VI</i> A UNE RÉACTION DE TYPE FRIEDEL ET CRAFTS	18
II.2.1 - Cyclisation d' α -haloacétanilides catalysée par des acides de Lewis.....	18
II.2.2 - Cyclisation des 2,2-diméthoxyarylacétanilides	19
II.3 - SYNTHÈSES DU NOYAU OXOINDOLE PAR DES RÉACTIONS DE CYCLISATIONS CATALYSÉES PAR UN MÉTAL	20
II.3.1 - Cyclisations d' α -diazamides	20
II.3.2 - Cyclocarbonylations de 2-aminostyrènes	22
II.3.3 - Couplage de Heck intramoléculaire	23
II.3.4 - Formation du noyau oxoindole par <i>N</i> -arylation d'amide.....	25
II.3.5 - α -arylation de fonctions amides paladocatalysée	27
II.4 - FORMATION DU NOYAU OXINDOLE <i>VI</i> A DES RÉACTIONS DE TRANSPOSITION.	29
II.4.1 - Réaction du chlorure d'acide 87 avec la 1,1-diméthylhydrazine	29
II.4.2 - Réarrangement de <i>N</i> -acyloxybenzanilides 97 en acide <i>o</i> -aminobenzoylphénylacétique 100	30
II.4.3 - Réarrangement d'énolates <i>O</i> -acétylés.....	32
II.5 - FORMATION DU NOYAU OXOINDOLE PAR VOIE RADICALE	33
II.5.1 - Cyclisations de dérivés <i>N</i> -acyl- <i>o</i> -chloroanilines	33
II.5.2 - Cyclisations radicalaires de 2-haloacryloylanilides	34
II.6 - SYNTHÈSE <i>VI</i> A UNE SÉQUENCE $VNS_{AR}-SN_{AR}$	36
II.7 - FORMATION DU NOYAU OXINDOLE <i>VI</i> A LA RÉACTION DE BRUNNER	36
II.8 - PLAN DE TRAVAIL.....	37

CHAPITRE 3 : LA REACTION DE PETASIS (MANNICH BORONIQUE)	43
III.1 - LA RÉACTION DE PETASIS (BORONIC MANNICH REACTION : BMR) : DÉFINITION	45
III.2 - APPLICATION DE LA REACTION DE PETASIS A LA SYNTHÈSE D'AMINOACIDES	50
III.2.1 - Aminoacides β,γ -éthyléniques.....	50
III.2.2 - α -ARYLGLYCINES.	53
III.2.2.1 - Synthèses en série racémique	53
III.2.2.2 - Synthèses diastéréosélectives d' α -arylglycines	55
III.3 - APPLICATION DE LA REACTION DE PETASIS A LA SYNTHÈSE DE β -AMINOALCOOL ENANTIOMERIQUEMENTS PURS	58
III.4 - APPLICATION A D'AUTRES DERIVES CARBONYLES	59
III.5 - UTILISATION D'AUTRES DERIVES DU BORE.....	64
III.5.1 - Utilisation de sels potassiques d'organotrifluoroborates.	64
III.5.2 - Utilisation de boronates	66
III.6 - APPLICATION DE LA RÉACTION DE PETASIS EN SYNTHÈSE SUR SUPPORT SOLIDE.	67
III.7 - CONCLUSION	69
CHAPITRE 4 : SYNTHÈSE DU NOYAU OXOINDOLE PAR α-ARYLATION PALLADOCATALYSEE D'UNE FONCTION AMIDE	71
IV.1 - STRATEGIE	73
IV.2 - REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	74
IV.2.1 - Formation de cycles à 5 ou 6 chaînons par α -arylation intramoléculaire d'amides.	74
IV.2.2 - Formation de cycles à 5 ou 6 chaînons par α -arylation asymétrique intramoléculaire d'amides.....	79
IV.2 - UTILISATION DES ÉNOLATES DE ZINC POUR L' α -ARYLATION DE FONCTIONS AMIDES.	82
IV.3 - RÉSULTATS.....	86
IV.3.1 - Synthèse du dérivé arylglycine 145	86
IV.3.1.1 - Essais préliminaires (Sanofi-Aventis).....	87
IV.3.2.1 - Résultats.....	88
IV.3.3.1 - Réactions de couplage « modèles ».....	93
IV.3.4.1 - Essais sur nos substrats	97

CHAPITRE 5 : FORMATION DU NOYAU OXINDOLE PAR α-ARYLATION D'UNE FONCTION ESTER	101
V.1 - RETROSYNTHESE	103
V.2 - α -ARYLATION DE FONCTIONS ESTERS CATALYSEES AU PALLADIUM : REVUE DE LA LITTERATURE	104
V.2.1 - Travaux de Buchwald	104
V.2.2 - Travaux de Hartwig	106
V.2.3 - L'approche de Gooßen	109
V.3 - RESULTATS	109
V.3.1 - Estérification de l'arylglycine	109
V.3.2 - Développement d'une voie alternative	111
V.3.3 - Essais d' α -arylation de l'ester 330	115
V.3.4 - Synthèse du dérivé 339 <i>via</i> une réaction de Petasis	116
CHAPITRE 6 : FORMATION D'UN CENTRE QUATERNAIRE PAR ARYLATION D'UN SEL D'OXONIUM	119
VI.1 - UTILISATION DE LA REACTION DE PETASIS	121
VI.1.1 - Analyse rétrosynthétique	121
VI.1.2 - Réaction de la 5-chloroisatine dans les conditions de Petasis	122
VI.2- REEXAMEN DE LA SEQUENCE REACTIONNELLE	131
VI.3 - ETUDE DE LA CONSTRUCTION DE CENTRE QUATERNAIRE	135
VI.3.1 - Revue bibliographique	135
VI.3.2 - Détermination de la structure de l'intermédiaire initialement attribué 349	138
VI.1.4 - Etude de la régiochimie et de la diastéréosélectivité de la SEAr	146
VI.1.5 - Optimisation de la SEAr	149
VI.1.5.1 - Synthèse des dérivés silylés	149
VI.1.5.2 - Réactions de SEAr	151
VI.1.5.2.1 – Etude de la régiochimie	151
VI.1.5.2.2 - Etude de la diastéréosélectivité	154
VI.1.6 - Poursuite de la synthèse	156
VI.1.7 - Application de la méthode à la synthèse de nouvelles benzoxazines	158
VI.3 - CONCLUSION	159

CHAPITRE 7 : FORMATION D'UN CENTRE QUATERNAIRE PAR ARYLATION INTRAMOLECULAIRE D'UN SEL D'OXONIUM.....	163
VII.1 - FORMATION DU CYCLE OXINDOLE PAR CYCLISATION INTRAMOLECULAIRE	165
VII.1.1 - Stratégie	165
VII.2.2 - Synthèse des produits de départ.....	166
VII.2.3 - Essai de formation du centre quaternaire	172
CHAPITRE 8 : REACTION DE PETASIS COUPLEE A UNE <i>N</i>-ARYLATION D'AMIDE.....	175
VIII.1 - ANALYSE RETROSYNTHETIQUE	177
VIII.2 - VOIE A	178
VIII.2.1 - Bibliographie.....	178
VIII.2.3 - Synthèse de l'acide 2-hydroxyphénylglyoxylique 139	185
VIII.3 - VOIE B	190
CHAPITRE 9 : CONCLUSIONS & PERSPECTIVES	193
IX.1 - α -ARYLATION DE LA FONCTION AMIDE	195
IX.2 - CRÉATION DU CENTRE QUATERNAIRE <i>VIA</i> LA FORMATION DE SELS D'IMINIUM	198
CHAPITRE 10 : PARTIE EXPERIMENTALE.....	203

CHAPITRE 1

Introduction

I.1 - Structure et propriétés pharmacologiques du SSR149415¹

La vasopressine (ou AVP : Arginine Vasopressine Peptide), neuropeptide cyclique, est une hormone hypophysaire qui régule de très nombreuses fonctions biologiques vitales à l'organisme : conservation de l'eau et des solutés, contrôle de la pression artérielle, de la coagulation et du métabolisme hépatique, régulation de la thermorégulation, de la mémoire et même du comportement social. La vasopressine exerce ses fonctions biologiques en agissant sur trois types de récepteurs appelés V_{1a} , V_{1b} et V_2 , tous trois appartenant à la grande famille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires couplés aux protéines G.

Le récepteur V_{1a} est rencontré dans les vaisseaux, les plaquettes, le foie, les glandes surrénales, les cellules mononuclées du sang, le cerveau et les organes de la reproduction. Comme précisé ci-dessus, il est couplé à une protéine G, et l'activation du récepteur V_{1a} entraîne l'activation finale de la phospholipase C. Ceci est responsable d'un phénomène de vasoconstriction, d'une prolifération cellulaire, d'une hypertrophie et d'une stimulation de l'agrégation plaquettaire. D'une manière générale, les antagonistes des récepteurs V_{1a} agissent sur la régulation de la pression artérielle.

Bloquer ces sous-types de récepteurs pourrait permettre de traiter certaines maladies cardiovasculaires (arrêt cardiaque, maladie de Raynaud, infarctus du myocarde, dysménorrhée...). Le SR49059, testé sous le nom de Relcovaptan, est un exemple d'inhibiteurs de ces récepteurs (**Figure 1**).

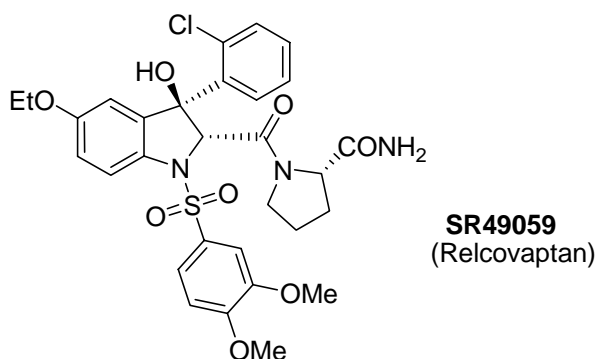


Figure 1

Le récepteur V_2 , situé principalement dans le rein, est lui aussi couplé à une protéine G couplée à l'adényl cyclase. La stimulation des récepteurs V_2 induit une augmentation de la perméabilité

¹ a) Serradeil-Le Gal, C.; Wagnon, J.; Simiand, J.; Griebel, G.; Lacour, C.; Guillon, G.; Barberis, C.; Brossard, G.; Soubrie, P.; Nisato, D.; Pascal, M.; Pruss, R.; Scatton, B.; Maffrand, J.-P.; Le Fur, G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *300*, 1122-1130 b) Serradeil-Le Gal, C.; Wagnon, J.; Tonnerre, B.; Roux, R.; Garcia, G.; Griebel, G.; Aulombard, A. *CNS Drug Reviews* **2005**, *11*, 53-68.

à l'eau du tube collecteur dans la partie corticale et médullaire du rein, ce qui permet la réabsorption de l'eau. Le taux de vasopressine est élevé chez les patients souffrants de cirrhose du foie, de lésions du système nerveux central, et du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIHAD). De fait, des composés susceptibles de bloquer l'action de l'AVP sur ces récepteurs V_2 pourrait permettre l'excrétion spécifique de l'eau. Ainsi, le SR121463A (en phase clinique IIa dans le traitement de l'hyponatrémie), le Tovaptan (OPC-31260) et le Lixivaptan (utilisé dans les traitements de l'hyponatrémie et de l'ascite cirrhotique) sont des antagonistes du récepteur V_2 . (Figure 2).

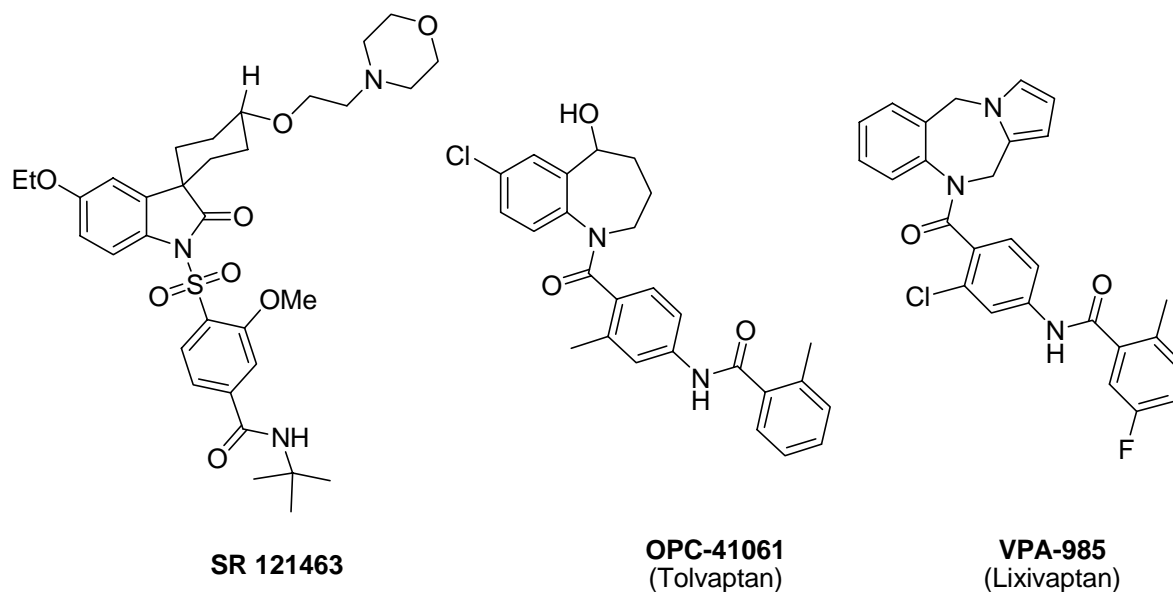


Figure 2

Le récepteur V_{1b} , situé dans le système nerveux central, joue un rôle dans la régulation des désordres psychiatriques et des processus émotionnels. Principalement exprimé au niveau adénohypophysaire, il est responsable du contrôle de l'activité de l'axe corticotrope en potentialisant la sécrétion d'ACTH (Hormone Adrénocorticotropique) induite par le CRF (Facteur de relargage de corticotropine). Plus récemment, le rôle du récepteur V_{1b} dans les phénomènes d'anxiété et de dépression a été mis en évidence.¹

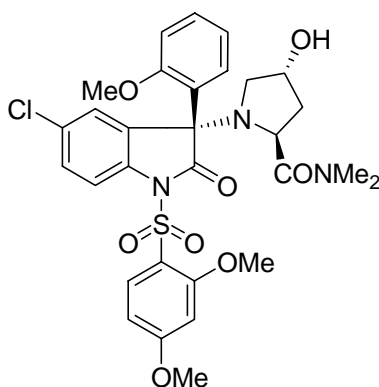


Figure 3 : le SSR149415

Contrairement aux autres sous-types, le récepteur V_{1b} reste à ce jour le moins bien connu dans sa localisation et ses fonctions. En 2002, les laboratoires Sanofi Synthélabo (maintenant Sanofi-Aventis) décrivent le premier antagoniste non peptidique des récepteurs V_{1b} : le SSR149415.

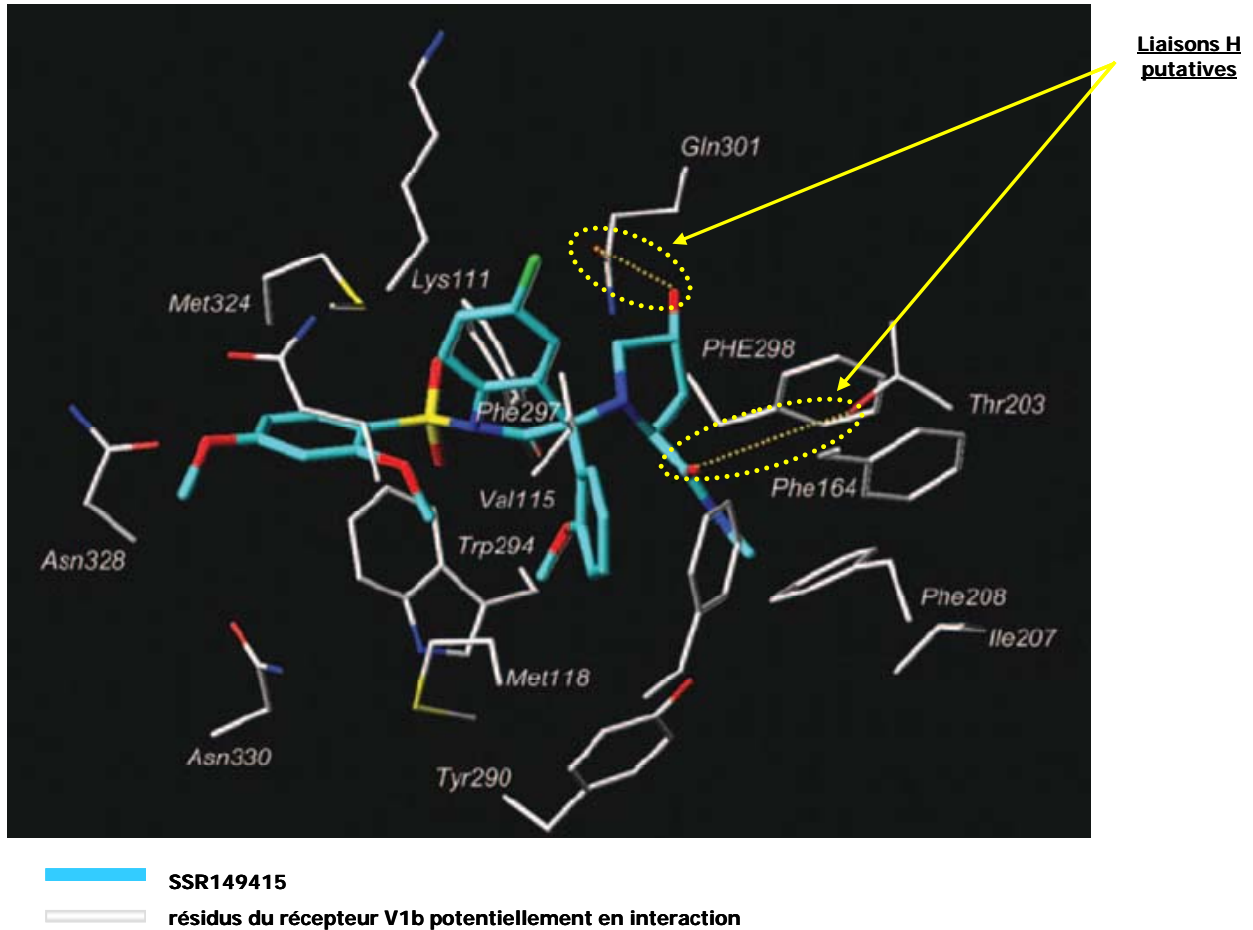
Le SSR149415, issu d'un programme chimique original en série sulfonilindoléinone, est le premier antagoniste non peptidique, actif par voie orale décrit à ce jour. Le SSR149415 montre une affinité, pour le récepteur V_{1b} , à l'échelle nanomolaire, chez l'animal ainsi que chez l'homme, similaire à celle de l'hormone naturelle AVP. Il produit sur les modèles animaux classiques d'anxiété, des effets anxiolytiques à partir d'une dose de 1mg/kg (administré *per os* ou en intrapéritonéal), mais moins importants que ceux du Diazépam (Valium[®], Roche) utilisé comme référence. En revanche, dans les situations de stress aigu ou traumatique (conflit social, agression, situation de défense...), le SSR149415 a montré des effets anxiolytiques nets et efficaces, avec une amélioration de l'anxiété, de l'état physique et une meilleure gestion du comportement de stress. Les effets antidépresseurs observés sont semblables à ceux de la Fluoxétine (Prozac[®], Lilly) lors de traitements aigus ou chroniques

In vitro, il antagonise puissamment les effets stimulants de l'AVP dans divers modèles cellulaires exprimant les récepteurs V_{1b} natifs ou recombinants (augmentation de la concentration en calcium intracellulaire, prolifération cellulaire, sécrétion de glucagon...). *In vivo* chez les rongeurs, le SSR149415 normalise la sécrétion d'ACTH stimulée par l'AVP ou par un stress physique (modèles de contrainte et épreuve de nage). Dans divers modèles animaux représentatifs de la pathologie humaine, le SSR149415 a démontré un profil mixte à la fois anxiolytique et antidépresseur. De plus le SSR49415 semble montrer moins d'effets indésirables que les antidépresseurs et anxiolytiques classiques, comme la perturbation du sommeil, la perte de mémoire et l'activité locomotrice réduite. Administré chez les patients, il est bien absorbé et toléré à toutes les doses testées.

Le SSR149415 étant hautement sélectif du récepteur V_{1b} vis-à-vis des récepteurs V_{1a} et V_2 , il s'est révélé être un outil unique permettant d'explorer la structure très peu connue du récepteur V_{1b} . Le facteur le plus important déterminant la spécificité des antagonistes non peptidiques pour leurs récepteurs semble être la forme de la poche de liaison. Ainsi, une structure 3D, modélisant l'interaction du SSR149415 et du récepteur V_{1b} a pu être développée². Elle est fondée sur le modèle d'interaction précédemment établi pour le récepteur V_{1a} dont la séquence, dans la cavité de liaison, diffère par seulement 9 acides aminés de celle du V_{1b} . Des expériences de "docking" automatique suggèrent que le SSR149415 vient se positionner dans une poche délimitée par les hélices transmembranaires (TM) 3, 5, 6 et 7 (**Figure 4**). Les trois noyaux aromatiques sont insérés dans trois sous-sites hydrophobes, la partie oxoindole étant imbriquée dans une poche hydrophobe localisée entre les hélices 3 et 6. Le groupe hydroxyle de la partie hydroxyprolinamide semble établir une liaison hydrogène avec la chaîne latérale du résidu Gln₃₀₁. De même, l'oxygène de la fonction amide pourrait établir une liaison H avec la chaîne latérale du résidu Thr₂₀₃ situé sur l'hélice 5. Trois autres

² Derick, S.; Pena, A.; Durroux, T.; Wagnon, J.; Serradeil-Le Gal, C.; Hibert, M.; Rognan, D.; Guillon, G. *Mol. Endocrinol.* **2004**, *18*, 2777-2789.

acides aminés sont également en contact étroit avec la molécule, à savoir les résidus Phe₁₆₄ (TM4), Met₃₂₄ et Asn₃₂₈ (TM7). Les résidus Thr₂₀₃ et Met₃₂₄ semblent former le motif structural minimal responsable de la sélectivité du SSR149415 pour le récepteur V_{1b}.



En conclusion, la découverte de ligands spécifiques du récepteur V_{1b} a permis une caractérisation approfondie de sa structure, de sa localisation et de ses fonctions. Les premiers résultats obtenus concernant l'architecture du récepteur V_{1b} permettent, en effet, un criblage plus efficace de nouveaux antagonistes sélectifs de ce récepteur. Les études pharmacologiques réalisées avec le SSR149415 soulignent le rôle essentiel du système AVP/récepteur V_{1b} dans le contrôle des états émotionnels. Le blocage des récepteurs V_{1b} pourrait constituer un traitement thérapeutique des maladies associées au stress comme l'anxiété et la dépression. Ainsi, le SSR149415 est actuellement inclus dans un essai clinique de phase II sur des modèles animaux de troubles du comportement liés à l'anxiété et à la dépression, induits par différents facteurs externes. Le développement d'une voie de synthèse efficace du SSR149415 représente donc un enjeu important pour les maladies liées à l'anxiété et à la dépression.

I.2 - Synthèse du SSR149415³

La synthèse initiale développée par le centre de recherche de Sanofi-Aventis est décrite dans schéma 1.

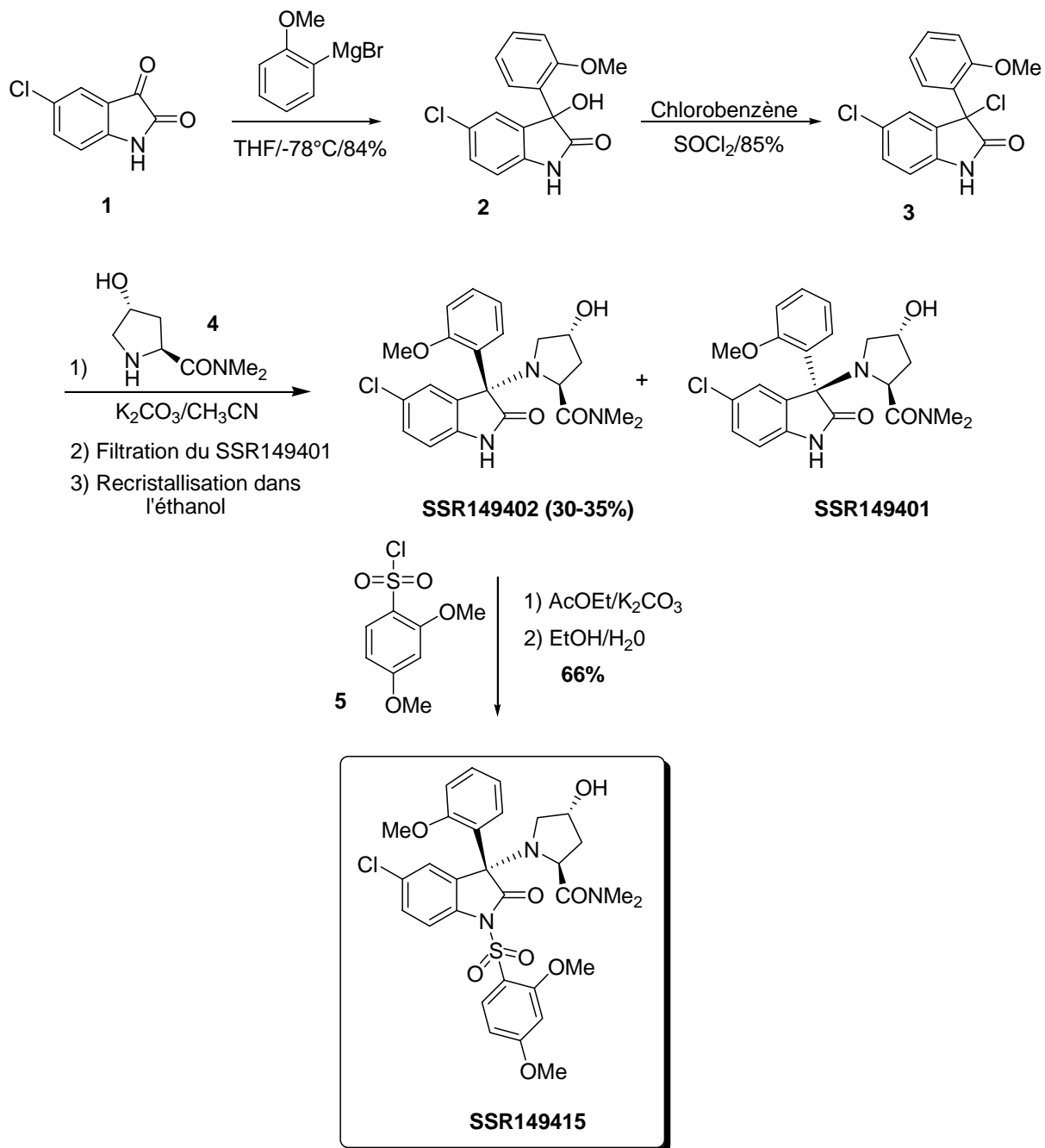


Schéma 1

³ Roux, R.; Serradeil-Le Gal, C.; Wagnon, J.; FR2810320, 2000, (83 pages).

Dans une première étape, la 5-chloroisatine **1** subit l'addition d'un organomagnésien ou d'un organolithien sur le carbonyle en position 3 pour donner le dérivé hydroxyoxindole **2**. Le dérivé **2** est ensuite converti en dérivé chloré **3** (85%) par réaction avec le chlorure de thionyle. L'addition de l'hydroxyprolinamide **4**, en présence de carbonate de potassium, fournit un mélange de deux diastéréoisomères (SSR149401 et SSR149402) dans des proportions d'environ 3/2. Le diastéréoisomère désiré est isolé avec un rendement compris entre 30 et 35% après filtration dans l'acétonitrile et recristallisation dans l'éthanol. La réaction avec le chlorure de 1,3-diméthoxyphénylsulphonyle **5** en présence de K_2CO_3 fournit le composé SSR149415 avec un rendement de 66%. Cette synthèse est assez courte, mais présente l'inconvénient majeur d'une faible diastéréosélectivité de formation du centre quaternaire.

L'objectif de cette thèse était donc de rechercher des solutions au manque de stéréosélectivité de formation du centre quaternaire. Dans le chapitre 2, nous passerons en revue un certain nombre de méthodes de la littérature donnant accès à des noyaux oxindoles disubstitués en position 3.

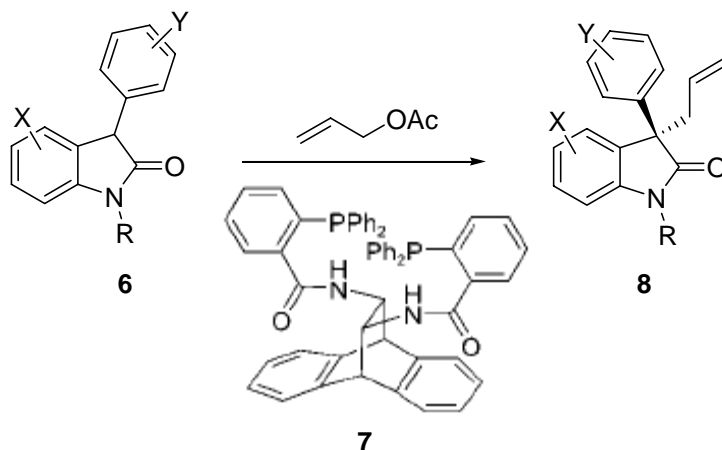
Synthèse des oxoindoles α, α' -substitués
Revue de la littérature

II.1 - Synthèse au départ d'oxoindoles

II.1.1 - Alkylation asymétrique

En 2004, Barry Trost a utilisé l'alkylation asymétrique d'aryloxoindoles **6** pour la préparation des noyaux oxoindoles α,α' substitués **8**.⁴

Tableau 1 : Alkylation asymétriques de dérivés 3-aryloxoindoles.



Entrée	Substrat	Produit	Rendement (%)	ee (%)
1			72	97
2			73 (X = F) 81 (X = Cl)	75 70
3			68	79

⁴ Trost, B. M.; Frederiksen, M. U. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2005**, *44*, 308-310.

L'emploi de $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{PdCl})_2]$ (2,5 mol%), du ligand de Trost **7** (5 mol%) en présence de 4 équivalents de *tert*butanol, dans le toluène à 4°C, conduit aux 3-aryloxoindoles **8** avec de bons rendements (68-81%) et une énantiosélectivité correcte (70% < ee < 93%) (Tableau 1).

En 2006, ce même groupe a décrit pour la première fois l'utilisation d'un catalyseur au molybdène pour l'allylation asymétrique de 3-alkyloxoindoles.⁵ Les rendements sont excellents et les excès énantiomériques sont très bons. Cette réaction a été utilisée dans la synthèse de la (-)-eserméthole **13** et la (-)-physostigmine **14** (Schéma 1).

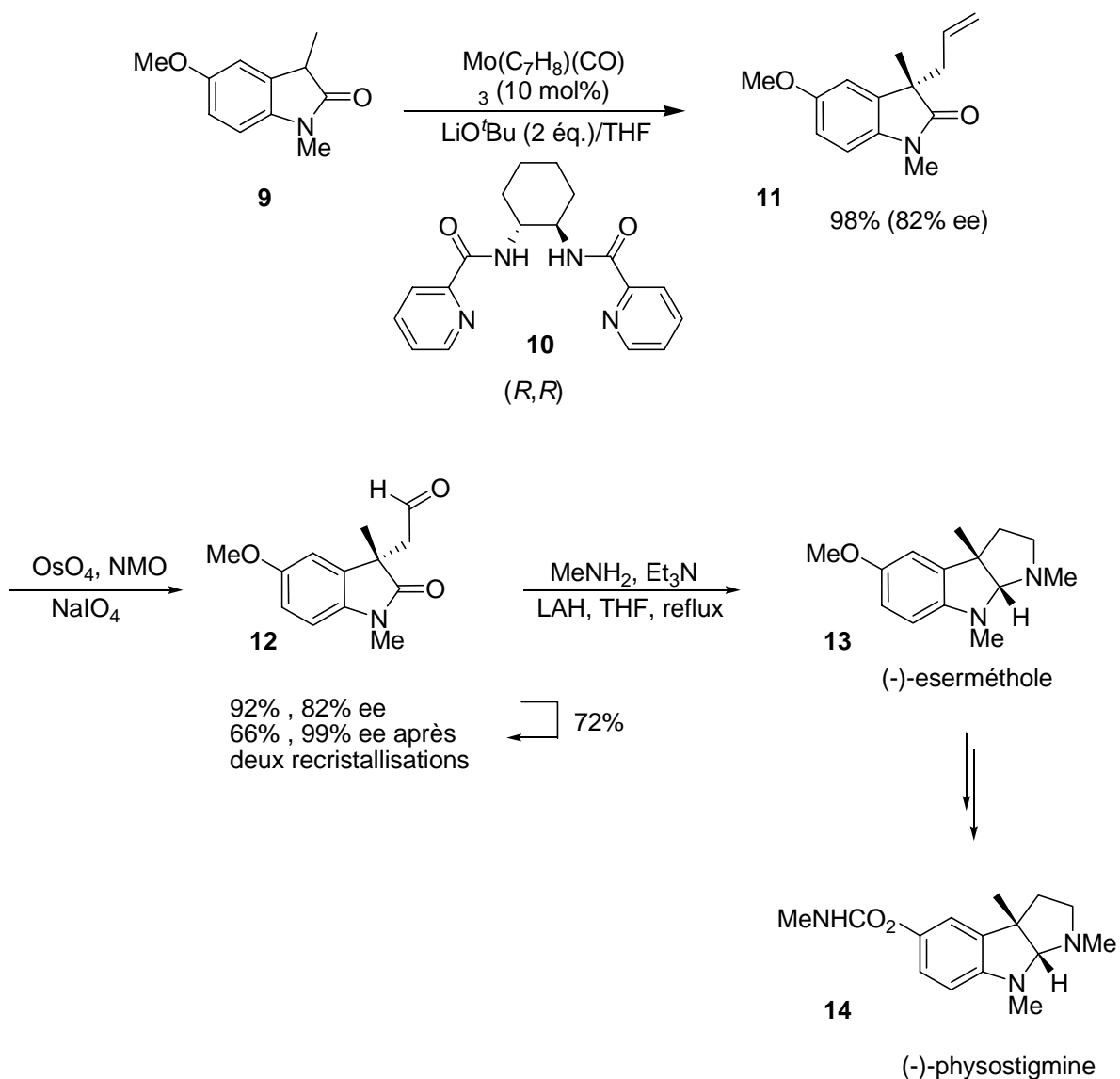


Schéma 1

⁵ Trost, B. M.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4590-4591.

L'oxoindole **9** est préparé en deux étapes à partir de la 4-méthoxy-*N*-méthylaniline et de la chloroacétone⁶. Le dérivé **9** traité en présence de $\text{Mo}(\text{C}_7\text{H}_8)(\text{CO})_3$, du ligand **10** et de *tert*butanolate de lithium dans le THF conduit à l'allyl-3-alkyloxoindole **11**. L'oxydation de ce dernier donne l'aldéhyde correspondant **12** de configuration (*S*). Enfin, une cyclisation réductrice, en utilisant les conditions optimisées par Overman⁷, permet l'obtention de la (-)-eserméthole **13** qui peut être convertie en (-)-physostigmine **14** en deux étapes.

II.1.2 - Synthèse du Maxipost

En 1997, des chercheurs du groupe Bristol-Myers Squibb ont décrit la synthèse d'un 3-fluoro-aryl-oxoindole, le Maxipost (**Schéma 2**).⁸ La synthèse initiale a consisté à traiter l'isatine **15**⁹ sous forme de sel de sodium par un arylgrignard pour former la 3-aryl-3-hydroxyindol-2-one **16**.

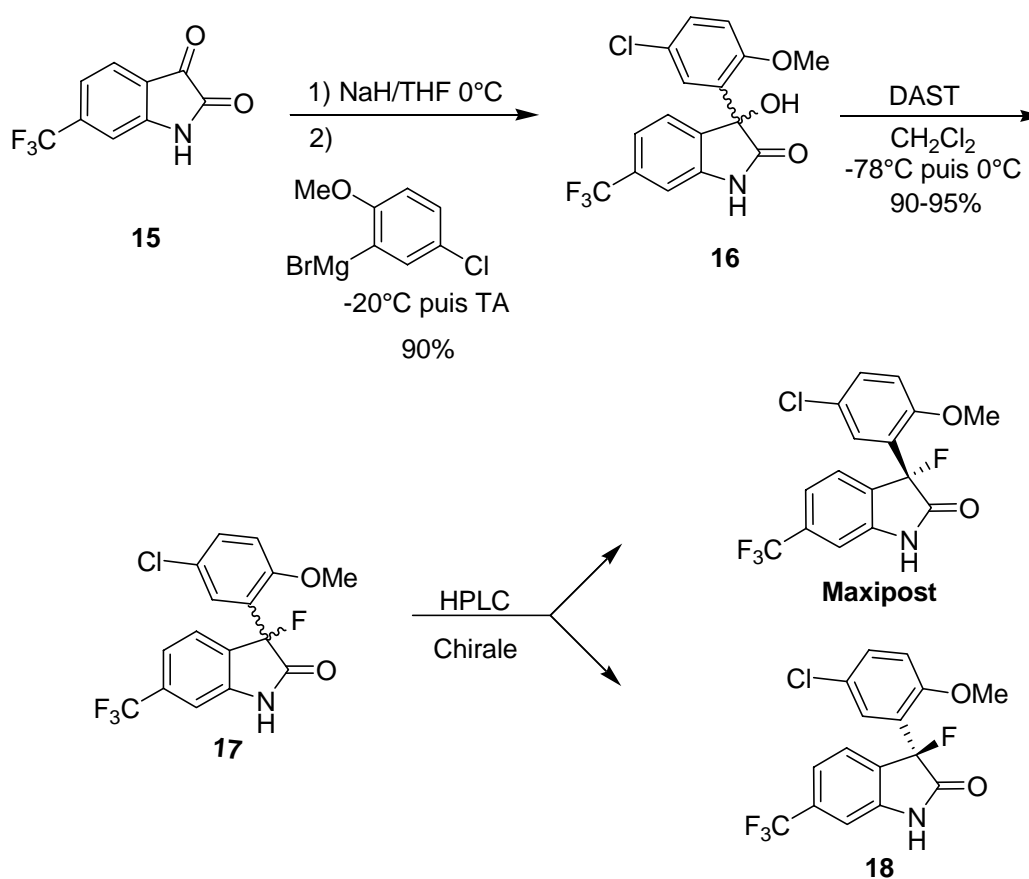


Schéma 2

⁶ Underwood, R.; Prasad, K.; Repic, O.; Hardtmann, G. E. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 343-349.

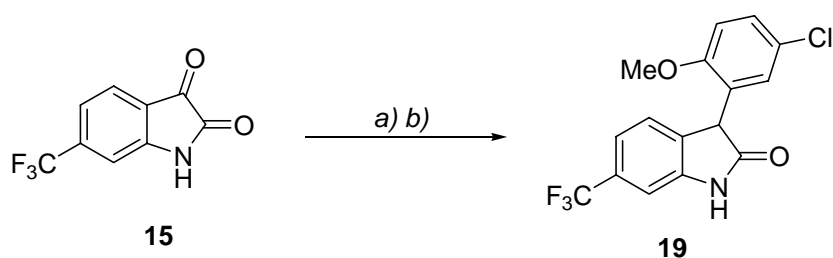
⁷ Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500-6503.

⁸ a) Hewawasam, P.; Meanwell, N. A.; Gribkoff, V. K.; EP0747354A1, 1997 b) Hewawasam, P.; Gribkoff, V. K.; Pendri, Y.; Dworetzky, S. I.; Meanwell, N. A.; Martinez, E.; Boissard, C. G.; Post-Munson, D. J.; Trojnacki, J. T.; Yeleswaram, K.; Pajor, L. M.; Knipe, J.; Gao, Q.; Perrone, R.; Starrett, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1023-1026.

⁹ Hewawasam, P.; Meanwell, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7303-7306.

La fluoration de l'alcool tertiaire, en présence de DAST, conduit au 3-aryl-3-fluorooxyndol-2-ones **17**. L'inconvénient majeur de cette voie de synthèse est qu'il est nécessaire de séparer les 2 énantiomères par chromatographie HPLC sur colonne chirale.

L'utilisation de sels *N*-fluoroammonium dérivés de l'alcaloïde Cinchona, lors de l'étape de fluorination électrophile, a été décrite en 2003 par les groupes de Cahard¹⁰ et de Shibata¹¹ (**Schéma 3**). Dans un premier temps, l'isatine **15** est convertie en hydroxyindolone par addition du bromure 2-méthoxy-5-chlorophényl d'éthylmagnésium puis déhydroxylée avec du triéthylsilane et de l'acide trifluoroacétique pour donner l'intermédiaire **19**.



a) NaH, THF puis bromure 2-méthoxy-5-chlorophényl d'éthylmagnésium, THF, -20°C à TA b) Et₃SiH, TFA, 110°C

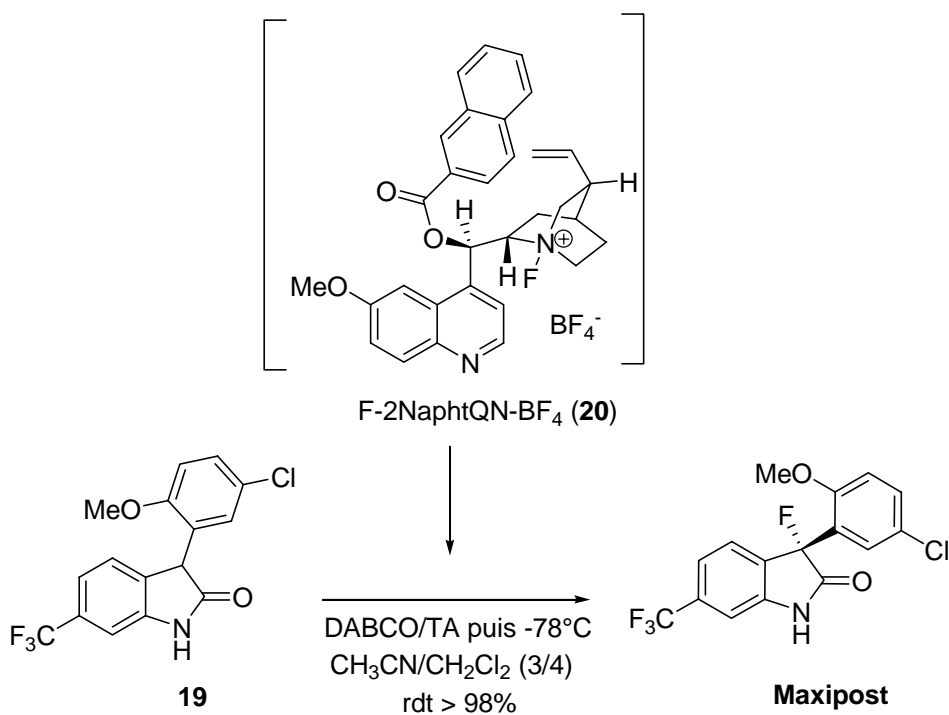


Schéma 3

¹⁰ Zoute, L.; Audouard, C.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1833-1834.

¹¹ Shibata, N.; Ishimaru, T.; Suzuki, E.; Kirk, K. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2494-2497.

Le dérivé **19** a ensuite été soumis à une réaction de fluorination électrophile énantiosélective, en présence de sels *N*-fluoroammonium dérivés de l'alcaloïde Cinchona. Le meilleur résultat a été obtenu avec le F-2NaphtQN-BF₄ **20**. Dans ce cas, le Maxipost est obtenu avec un excès énantiomérique de 88% et un rendement de 98%.

Une voie alternative a également été proposée (**Schéma 4**). L'acide 2-méthoxyphénylacétique **21** est chloré en présence de chlorure de thionyle, puis estérifié selon la méthode de Fischer. L'ester est déprotonné en présence de deux équivalents de KHMDS, puis mis en réaction avec le 4-(trifluorométhyl)-2-nitrofluorobenzène. Le premier équivalent de base permet de déprotonner en α de la fonction ester et de réaliser une substitution ipso du fluor par le carbanion ainsi formé. Le second équivalent sert à générer un anion benzylique qui sera piégé avec une source électrophile de fluor, le *N*-fluorobenzènesulfonimide pour donner l'ester racémique **23**. Après saponification, le dédoublement du mélange racémique est effectué en présence de (*S*)- α -méthylbenzylamine. L'énantiomère **24** est obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 99%. Finalement, la réduction du groupe nitro au moyen d'hydrosulfite de sodium, suivie d'une cyclisation en milieu acide, conduit au Maxipost.

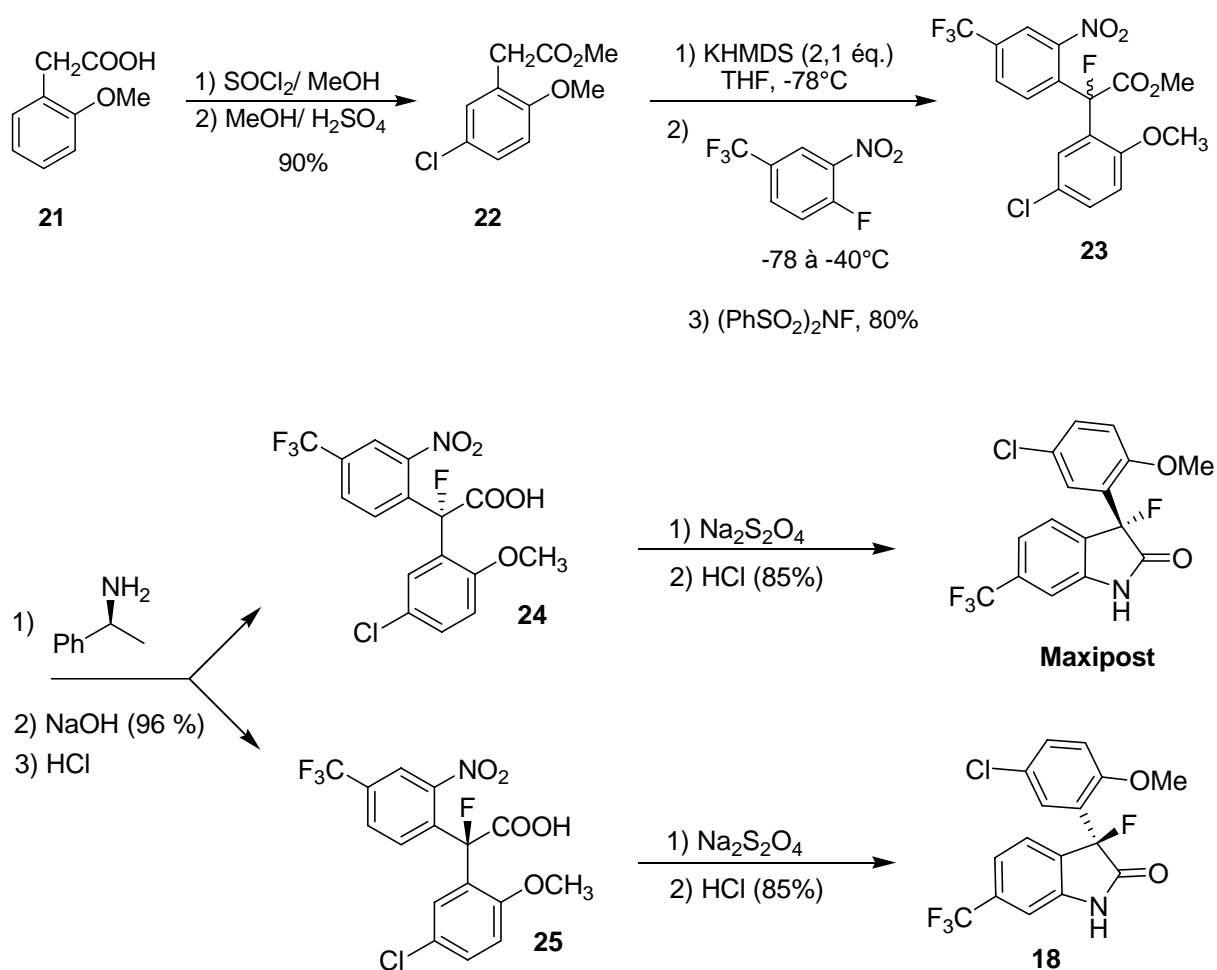


Schéma 4

II.1.3 - Synthèse de 3,3-diaryloxindoles

En 1998, Olah *et al.* ont décrit la synthèse de 3,3-diaryloxindoles **27** en milieu superacide¹² (Schéma 5). L'isatine **26** réagit en présence d'acide triflique et d'aromatiques substitués, tels que le chlorobenzène ou des alkylbenzènes, pour conduire aux dérivés 3,3-diphényloxindoles **27** avec d'excellents rendements. Cependant, les dérivés aromatiques fortement désactivés, tels que le nitrobenzène, ne réagissent pas. L'attaque électrophile est hautement régiosélective et se fait uniquement en position *para* des dérivés aromatiques halogénés ou alkyles, et exclusivement sur la fonction carbonyle en position 3. La position 2 reste inactive de part la stabilisation de l'azote de l'indole. Cette méthode s'avère très efficace pour la synthèse d'oxoindoles diarylés en position 3.

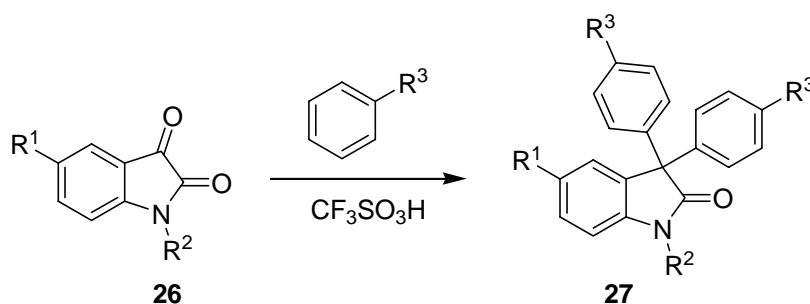


Schéma 5

Il est également possible de préparer des bisaryloxindoles dissymétriques **30** en position 3. Dans ce cas, la première étape consiste à condenser un arylmagnésien sur l'isatine **28** de façon à former un alcool **29** intermédiaire. La formation du carbocation, en présence d'acide triflique, permet l'introduction du second groupe aromatique et la formation d'un carbone quaternaire¹³ (Schéma 6).

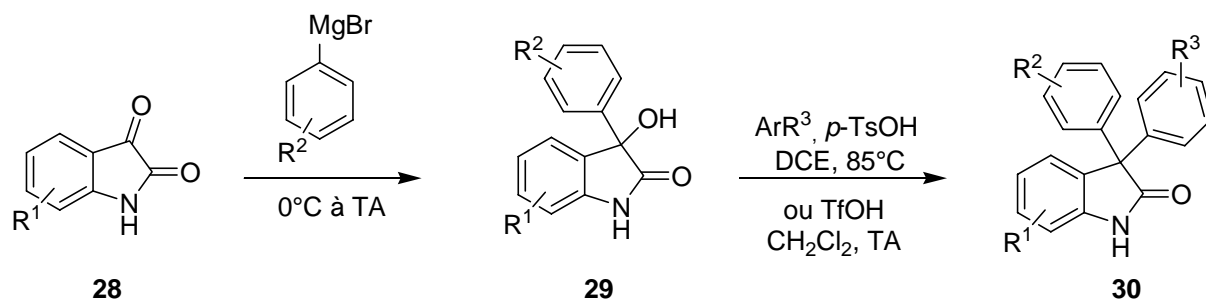


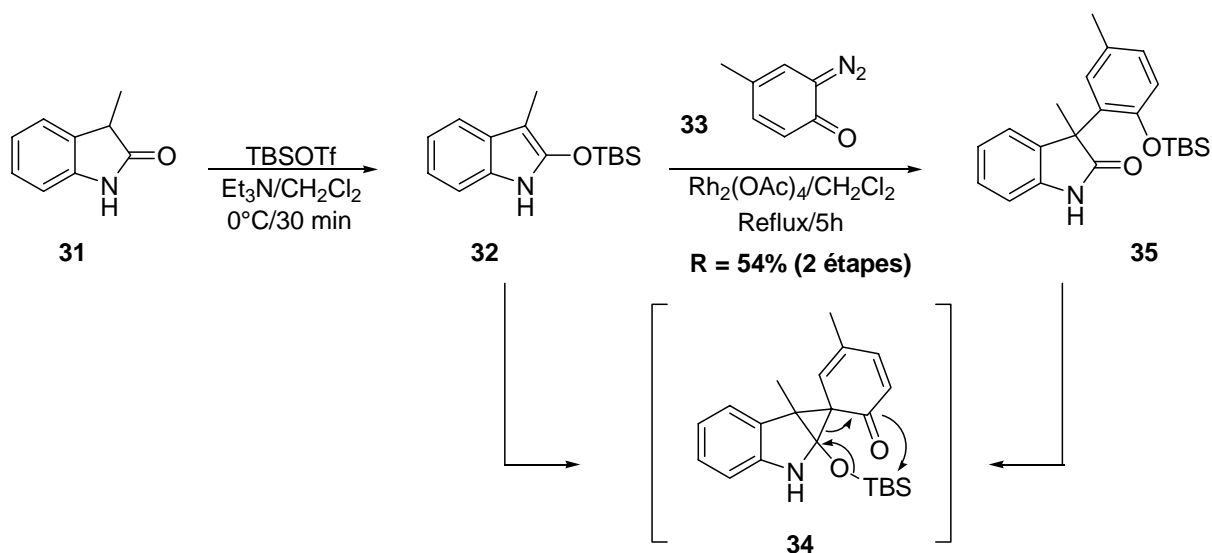
Schéma 6

¹² Klumpp, D. A.; Yeung, K. Y.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4481-4484.

¹³ Natarajan, A.; Fan, Y.-H.; Chen, H.; Guo, Y.; Iyasere, J.; Harbinski, F.; Christ, W. J.; Aktas, H.; Halperin, J. A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1882-1885.

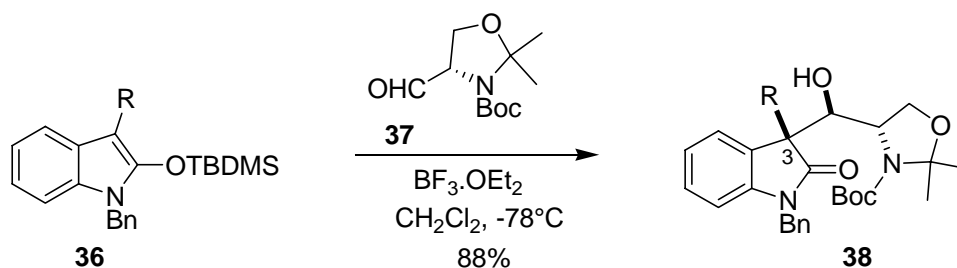
II.1.4 - Utilisation des 2-silyloxyindoles

En 2003, Wood et *al.*¹⁴ ont décrit la synthèse d'oxoindoles disubstitués au départ d'un dérivé 2-silyloxyindoles **32** (Schéma 7). Dans un premier temps, le rhodium catalyse une réaction de cyclopropanation entre l'éther d'énol silylé **32** et la diazocétone **33**. L'intermédiaire **34** formé se réarrange et conduit alors à l'oxoindole disubstitué **35** avec un rendement global de 54% au départ du dérivé **31**.



En 2005, le groupe d'Overman a appliqué une réaction de Mukaiyama-aldol entre des dérivés 2-silyloxyindoles **36** et un aldéhyde chiral de type **37** possédant un atome d'azote ou d'oxygène sur le carbone α de l'aldéhyde¹⁵ (Tableau 2).

Tableau 2 : Réaction de Mukaiyama-Aldol sur des dérivés 2-silyloxyindoles.



¹⁴ Sawada, T.; Fuerst, D. E.; Wood, J. L. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 4919-4921.

¹⁵ Adhikari, S.; Caille, S.; Hanbauer, M.; Ngo, V. X.; Overman, L. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2795-2797.

Entrée	R	Rendements (%)	Diastéréosélectivité
1	3-(1-benzylindolyl)	92	> 80:1
2	4-méthoxyphényl	73	64:1
3	3,4-diméthoxyphényl	64	80:1
4	3,4-(méthylendioxy)phényle	93	55:1
5	Benzyl	86	3:1
6	1-isopropényl	92	9:1

Ainsi, le traitement des dérivés 2-silyloxyindoles **36** par un excès de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3,5 éq.) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpipéridine (DTBMP) (pour empêcher la désilylation du nucléophile silylé **36**) conduit à la formation de l'adduit **38**. Lorsque le substituant R est un groupe aryle riche en électrons, la stéréosélectivité est excellente (55-80:1) (Entrée 1 à 4). L'induction est de 9:1 si R est un groupe 1-isoprényl (Entrée 6) et faible (3 :1) si c'est un groupe alkyle (entrée 5).

II.2 - Formation du noyau oxoindole *via* une réaction de type Friedel et Crafts

II.2.1 - Cyclisation d' α -haloacétanilides catalysée par des acides de Lewis

Le groupe de Canas-Rodriguez¹⁶ a décrit la synthèse de 2-indolidinones suivant le schéma 8. L'étape de cyclisation s'inspire de la synthèse des isatines par la méthode de Stolle.¹⁷ Celle-ci consiste à cycliser l'intermédiaire résultant de la condensation d'une aniline avec le chlorure d'oxalyle en présence d'un acide de Lewis (AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TiCl_4). La 2-indolinone **41** a été obtenue avec un très bon rendement de 92%.

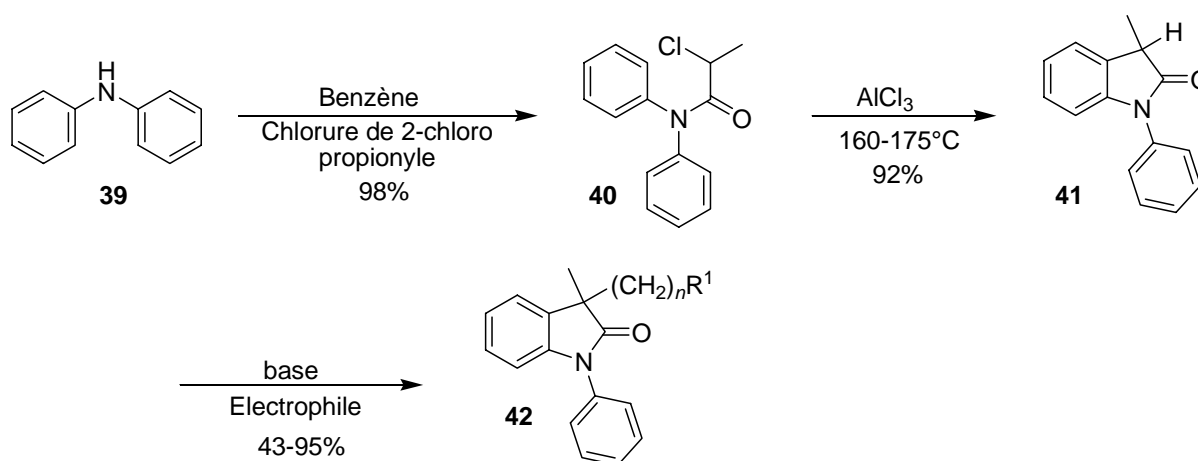


Schéma 8

¹⁶ Canas-Rodriguez, A.; Leeming, P. R. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 762-770.

¹⁷ Stollé, R.; Bergdoll, R.; Luther, M.; Anerhahn, A.; Wacker, W. *J. Pr. Chem.*, **1930**, 128, 4.

Le traitement du dérivé **41** par une base forte suivi de l'addition d'un électrophile conduit aux dérivés oxoindoles disubstitués **42** avec des rendements compris entre 43 et 95%.

II.2.2 - Cyclisation des 2,2-diméthoxyarylacétanilides

En 1998, Zard *et al.*¹⁸ ont décrit une voie de synthèse originale de noyaux oxoindoles substitués en position 3 par un groupement aryle.

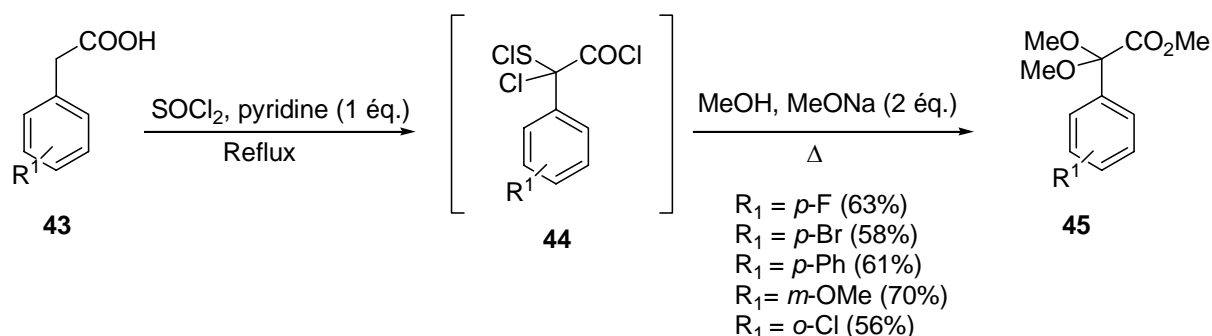


Schéma 9

Cette méthode repose sur les travaux décrits par Simon en 1967.¹⁹ Celui-ci a montré que, lorsqu'on chauffait l'acide phénylacétique **43** ($R^1 = \text{H}$) en présence de chlorure de thionyle et de pyridine, on observait la formation d'un chlorure de chlorosulfényle **44** intermédiaire. Ce dernier, après avoir été chauffé au reflux du méthanol en présence de deux équivalents de méthanolate de sodium, conduisait à l' α,α -diméthoxyphénylacétate de méthyle **45** (**Schéma 9**). Les α,α -diméthoxyphénylacétates **45** mis en présence d'hydruure de sodium et d'une aniline **46** dans le DMSO, donnent les anilides **47** correspondants avec des rendements raisonnables. La cyclisation en oxoindole, en présence d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$), conduit au dérivé méthoxyoxoindole **49** avec de bons rendements. L'utilisation de tétrachlorure de titane (TiCl_4) permet la synthèse du chlorooxoindole **50** avec des rendements compris entre 48 et 83% suivant la nature des groupements R^1 et R^2 . L'atome de chlore peut également être substitué par des nucléophiles tels que l'imidazole (60%) ou le *p*-nitrophénol (52%) (**Schéma 10**).

¹⁸ Ly, T.-M.; Laso, N. M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4889-4898.

¹⁹ Simon, M. S.; Rogers, J. B.; Saenger, W.; Zanos Gougoutas, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5838-5844.

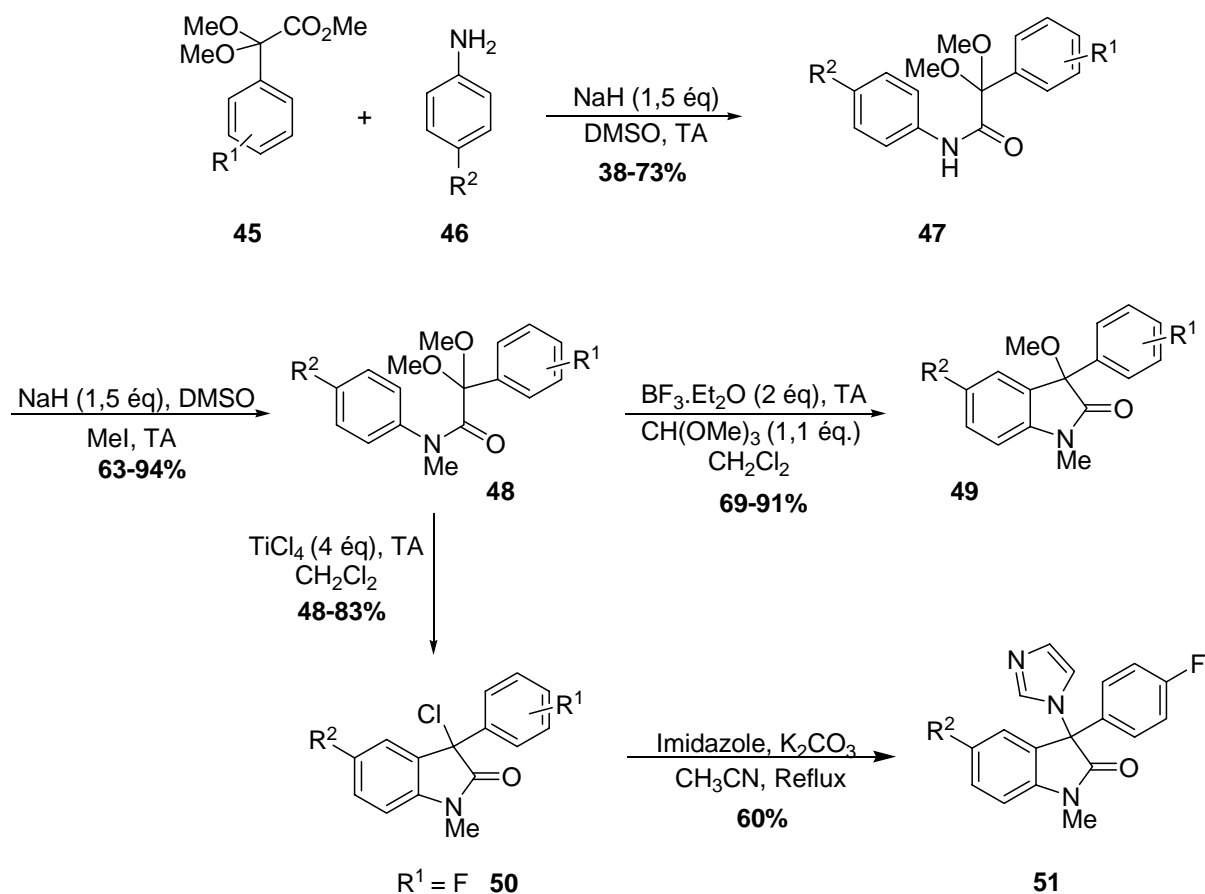
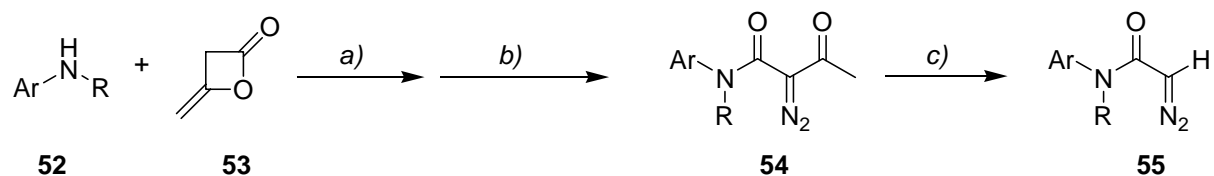


Schéma 10

II.3 - Synthèses du noyau oxoindole par des réactions de cyclisations catalysées par un métal

II.3.1 - Cyclisations d' α -diazouamides

En 1988, Doyle²⁰ a montré que la décomposition des *N*-aryldiazoamides 55, catalysée par le rhodium ou la résine Nafion-H, permettait la synthèse de 2(3*H*) indolénones 56.

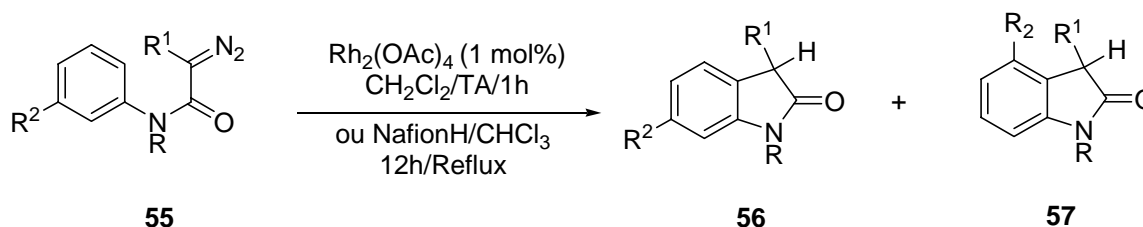


a) Dicétène (1,2 équ.), THF, amine (solution 2M dans le THF), reflux, 3h, 70-90% b) MeSO₂N₃ (1,3 équ.), Et₃N, CH₃CN, TA, 14h, 81-93% c) KOH (solution aqueuse à 16%), TA, 14h, 75-91%.

Schéma 11

²⁰ Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Pho, H. Q.; Mahapatro, S. N. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1017-1022.

Les *N*-aryldiazoacétoacétamides **55** sont préparés en trois étapes, avec de très bons rendements (**Schéma 11**). Le dimère d'acétate de rhodium $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ou la résine acide perfluorosulfonique Nafion-H catalysent la décomposition des diazoacétoacétamides **55** en indolénones **56**. Les rendements sont supérieurs à 70%. Lorsque $\text{R}^2 = \text{H}$, les produits **56** et **57** sont identiques.



$\text{R} = \text{Et}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ou H

Schéma 12

Lorsque le groupement R^2 est un méthyle, un mélange équimolaire de deux produits **56** et **57** est obtenu. Le rapport peut être porté à 1,7/1 si on utilise le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{OOC}_3\text{F}_7)_4$. Lorsque R^1 est un groupement acétyle, la sélectivité passe à 2/1 en faveur du composé **56**. Ainsi les effets électroniques des substituants de l'aromatique déterminent la sélectivité de la réaction.

Cette méthode a été utilisée par le groupe de Liotta lors de la description du SR121463A comme antagoniste potentiel du récepteur V_2 de la vasopressine.²¹ La première étape est la cyclisation du *N*-benzyl-*N*-(4-éthoxyphényl)diazoacétamide **58** en présence de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. L'oxoindole **59** est alors obtenu avec un rendement de 88% (**Schéma 13**). Le traitement de **59** par 4 équivalents d'hydruure de sodium et 1,5 équivalents du dérivé dibromé **60**, fournit le composé spiranique **61** avec un rendement de 90%. Le SSR121463 est obtenu en 4 étapes à partir de l'acétal **61**.

Par la suite, le groupe de Padwa²² a montré que la décomposition de *N*-benzyldiazoamides catalysée par $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CONH}_2)_3$ pouvait conduire aux oxoindoles. Cette méthode a été utilisée par Trost²³ pour la synthèse de l'Horsfiline.

²¹ Venkatesan, H.; Davis, M. C.; Altas, Y.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3653-3661.

²² Brown, D. S.; Elliott, M. C.; Moody, C. J.; Mowlem, T. J.; Marino, J. P., Jr.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2447-2455.

²³ Trost, B. M.; Brennan, M. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2027-2030.

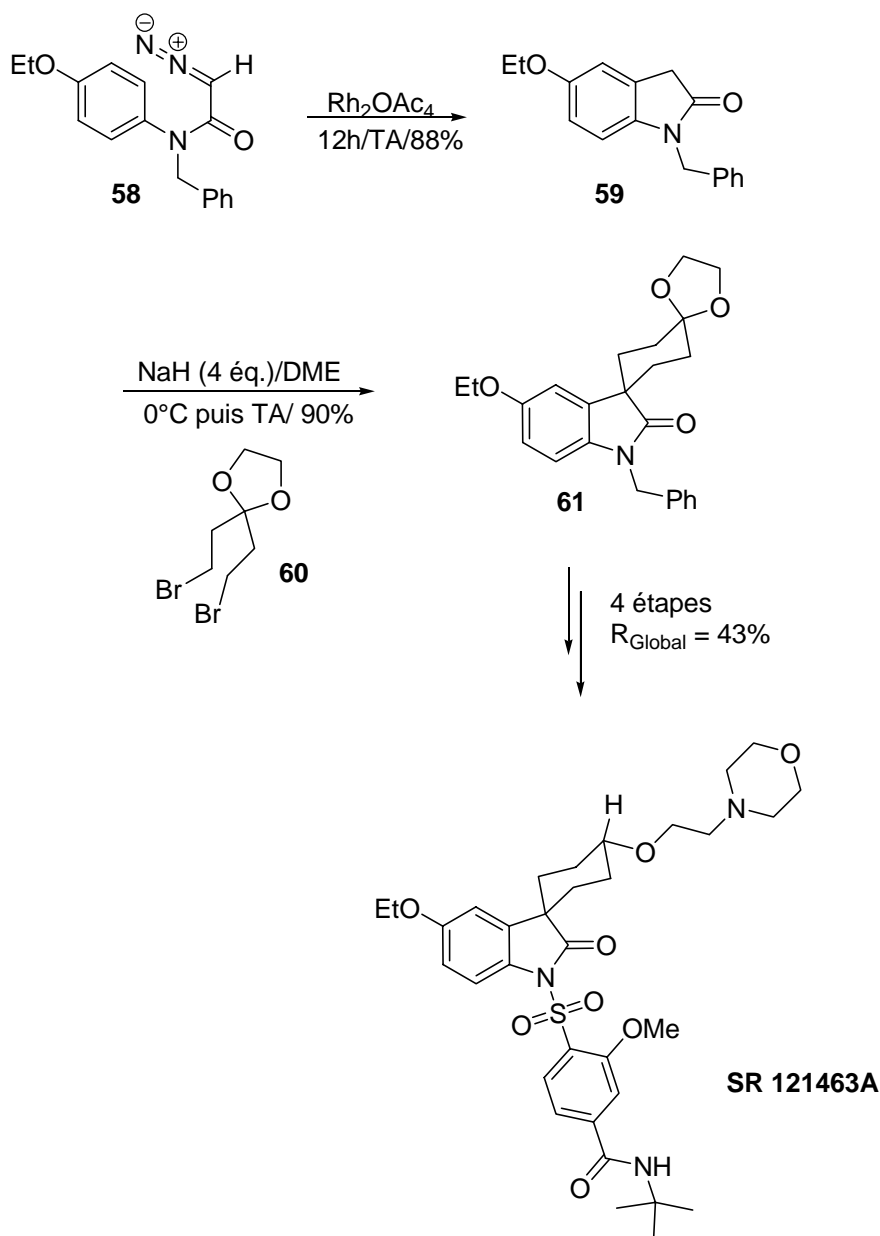


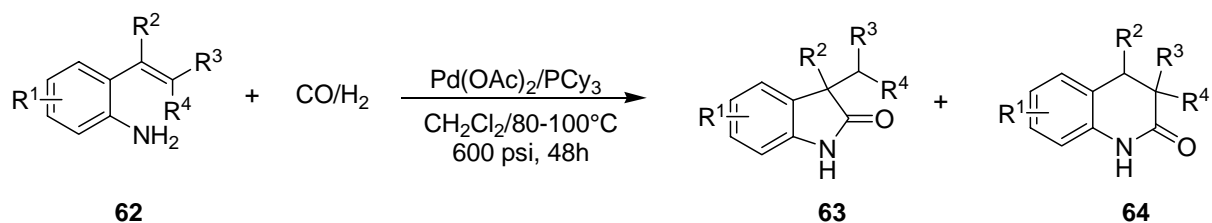
Schéma 13

II.3.2 - Cyclocarbonylations de 2-aminostyrènes

Une autre voie d'accès aux noyaux oxoindoles consiste à conduire une réaction de cyclocarbonylation²⁴ sur des 2-aminostyrènes de type **62**. Le traitement des composés **62** avec un mélange de monoxyde de carbone et d'hydrogène (1/1), d'une source de palladium ($Pd(OAc)_2$) et de tricyclohexylphosphine permet d'isoler uniquement le dérivé oxoindole **63** (Tableau 3, entrées 1-4) pour autant que le groupe R^3 ne soit pas un groupe aryle. Sinon, la réaction fournit un mélange des composés **63** et **64** (entrée 5 et 6). En comparaison, la triphénylphosphine, ligand moins basique et moins encombré, donne des rendements plus faibles et une sélectivité moindre en lactame **63**.

²⁴ El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4264-4270.

Tableau 3 : Cyclocarbonylations de 2-aminostyrènes.



Entrée	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rendement (%)	63 (%)	64 (%)
1	H	H	H	H	95	100	0
2	H	CH ₃	H	H	98	100	0
3	H	H	CH ₃	H	98	100	0
4	3-OCH ₃	H	CH ₃	H	92	100	0
5	H	H	Ph	H	84	77	23
6	H	H	2-furyl	H	52	92	8

Cette réaction de cyclocarbonylation a également été appliquée au départ des 2-allylanilides et conduit à un mélange des cycles lactames à 5, 6 et 7 chaînons avec d'excellents rendements, mais une faible sélectivité.

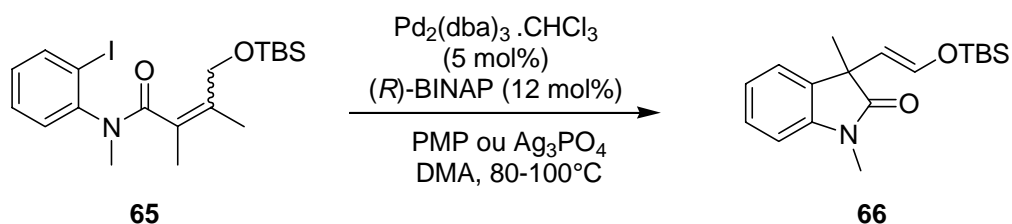
II.3.3 - Couplage de Heck intramoléculaire

Une des méthodes les plus élégantes pour la synthèse de noyaux oxoindoles disubstitués en position 3 utilise une version intramoléculaire de la réaction de Mizoroki-Heck.²⁵ Le groupe d'Overman a étudié la cyclisation asymétrique de 2-iodoanilines (*E*) ou (*Z*)- α - β insaturées **65** (Tableau 4). En présence de Pd₂(dba)₃, de *R*-BINAP et d'un additif (Ag₃PO₄ ou PMP (1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine)) dans le *N,N*-diméthylacétamide (DMA), ces composés se cyclisent en 3,3-bisalkyloxoindole **66** avec des rendements variant de 53 à 85% et des excès énantiomériques compris entre 38 et 92%.

Concernant la stéréochimie, les réactions de cyclisations au départ de la (*Z*)-iodoaniline **65** conduisent aux oxoindole de configurations (*R*). Par contre, lorsque le substrat de départ est la (*E*)-iodoaniline **65**, l'induction asymétrique est fonction du capteur de HI. Ainsi, en présence de Ag₃PO₄ on obtient l'oxoindole **66** de configuration (*S*) et l'oxoindole de configuration (*R*) avec la PMP (1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine). Enfin, on peut remarquer que les oléfines (*Z*) conduisent aux meilleurs excès énantiomériques, avec de très bons rendements.

²⁵ a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 581 b) Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.

Tableau 4 : Cyclisation asymétrique intramoléculaire de 2-iodoanilines (*E*) ou (*Z*)- α,β insaturées **65**.



Entrée	Substrat	Additif	Rendement	ee (%)
1	(<i>Z</i>)- 65	Ag_3PO_4	53%	78 (<i>R</i>)
2	(<i>Z</i>)- 65	PMP	80%	92 (<i>R</i>)
3	(<i>E</i>)- 65	Ag_3PO_4	80%	45 (<i>S</i>)
4	(<i>E</i>)- 65	PMP	85%	38 (<i>R</i>)

Overman a appliqué cette réaction intramoléculaire asymétrique de Heck à la synthèse totale de la (-)-eserméthole²⁶ **13** et de la (-)-physostigmine²⁷ **14** (Schéma 14). La (+)-eserméthole et la (+)-physostigmine ont également pu être préparées au départ du même précurseur (*Z*) anilides **67**. L'étape de cyclisation intramoléculaire se fait en présence de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, de (*R*)-BINAP et de PMP dans le *N,N*-diméthylacétamide.

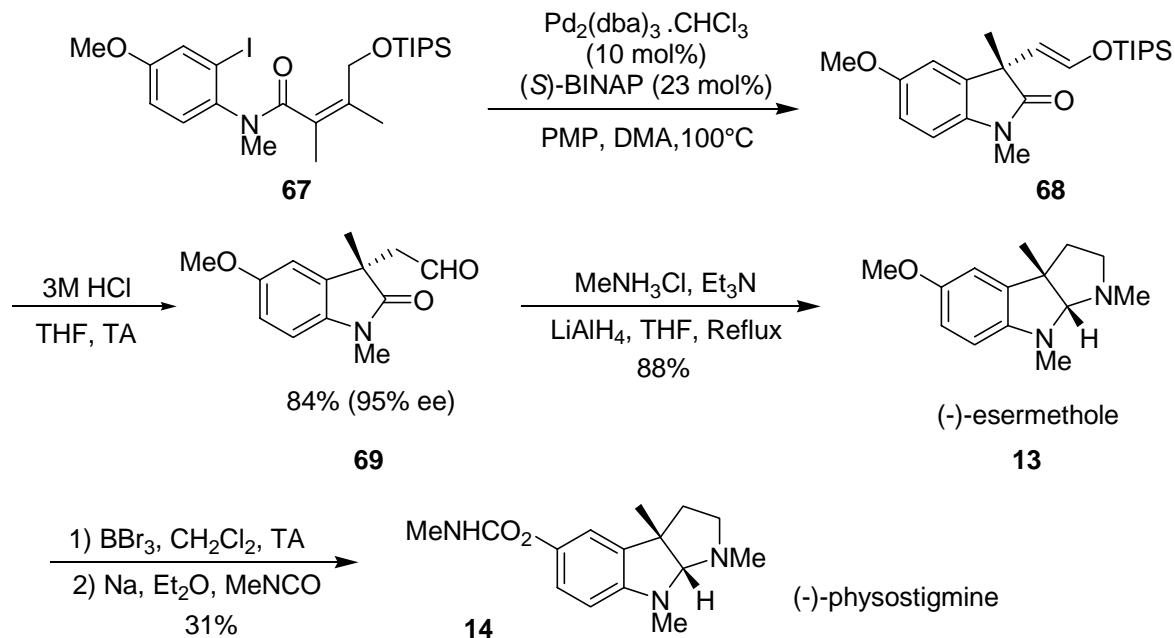


Schéma 14

²⁶ Ashimori, A.; Bachand, B.; Calter, M. A.; Govek, S. P.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6488-6499.
²⁷ a) Ashimori, A.; Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949-6951 ; b) Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500-6503.

D'autres alcaloïdes comme la (-)-physovénine^{27b}, la (+)-aspérazine et la (-)-phensérine²⁸ ont aussi pu être préparées par cette méthode.

Overman *et al.* se sont également intéressés à la synthèse de 3-aryl (ou hétéroaryl)-3-alkyloxoindoles **71** au départ de dérivés 2'-triflate-*N*-benzyl-(*Z*)-2-phényl-4-méthoxy-2-butenanilide **70** (Schéma 15).²⁹ La cyclisation de l'aryltriflate **70** est conduite en présence de Pd(OAc)₂, de (*R*)-BINAP et de 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine (PMP). Dans la plupart des cas, la conversion est complète en moins de 4 heures au reflux du THF. Lorsque Ar est un groupement phényle, l'oxoindole est obtenu avec un rendement de 86% et un excès énantiomérique de 84%. Le remplacement du groupe phényle par un autre dérivé arylique ou hétéroarylique n'a qu'une faible influence sur le rendement et l'excès énantiomérique. L'utilisation d'un solvant plus polaire tel que le DMA permet d'accroître (quand Ar = Ph) le rendement à 96% et d'avoir un excès énantiomérique de 88%.

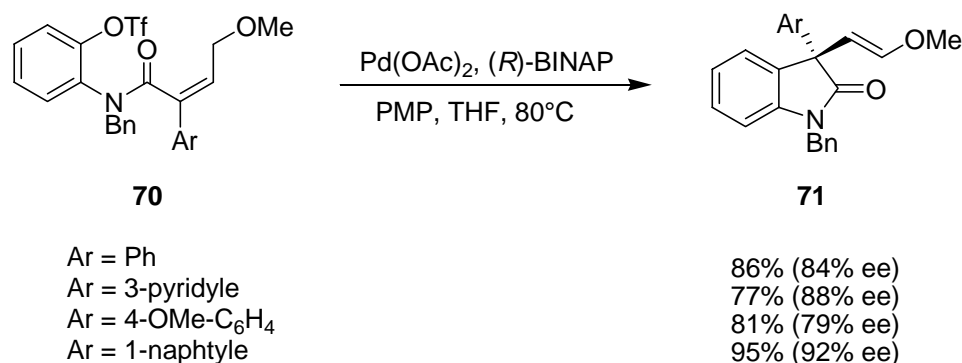


Schéma 15

Cette réaction a été utilisée pour la synthèse de la Quadrigemine C²⁹.

II.3.4 - Formation du noyau oxoindole par *N*-arylation d'amide

Buchwald *et al.* ont décrit une voie d'accès assez générale à des hétérocycles azotés par l'amidation intramoléculaire de noyaux aromatiques halogénés en présence d'un catalyseur au palladium.³⁰ L'utilisation de Pd(OAc)₂ et du ligand MOP **72** en présence de carbonate de potassium permet de former des lactames à 5 et 6 chaînons (Entrées 1 et 2). La formation de cycles à 7 chaînons nécessite plus de catalyseur (5 mol % de Pd(OAc)₂ et 7,5 mol% de ligand) et du carbonate de césium. Le rendement est alors de 88%.

²⁸ Huang, A.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14043-14053.

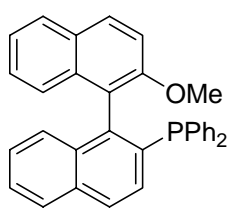
²⁹ Dounay, A. B.; Hatanaka, K.; Kodanko, J. J.; Oestreich, M.; Overman, L. E.; Pfeifer, L. A.; Weiss, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6261-6271.

³⁰ a) Wolfe, J. P.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525-7546 b) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35-37.

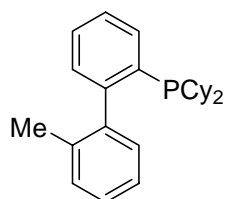
Tableau 5 : Cyclisation d'amide secondaire catalysée au palladium.

Entrée	Substrat	Produit	Conditions	Rendements
1			(+/-)-MOP/Pd(OAc) ₂ K ₂ CO ₃ / 36h	82%
2			(+/-)-MOP/Pd(OAc) ₂ K ₂ CO ₃ / 24h	94%
3			(+/-)-MOP/Pd(OAc) ₂ CS ₂ CO ₃ / 48h	88%

Conditions : Pd(OAc)₂ (3,3 mol% Pd), Ligand (5 mol%), Base (1,4 éq), Toluène, 100°C.



72 MOP



73 Me-Phos

Figure 1

Cette méthode a été utilisée récemment par les groupes de Kalinski³¹ et Zhu³² pour accéder aux dérivés oxoindoles. La séquence réactionnelle consiste à coupler une réaction de Ugi suivie d'une réaction intramoléculaire d'amidation catalysée au palladium (**Schéma 16**). Le produit **74** est cyclisé sous irradiation aux micro-ondes³³ en présence de Pd(dba)₂, de la phosphine **73** et de carbonate de potassium à 100°C. Dans ces conditions, le noyau oxoindole **75** est formé avec de très bons rendements.

³¹ Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *47*, 3423-3426.

³² Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351-4354.

³³ Poondra, R. R.; Turner, N. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 863-866.

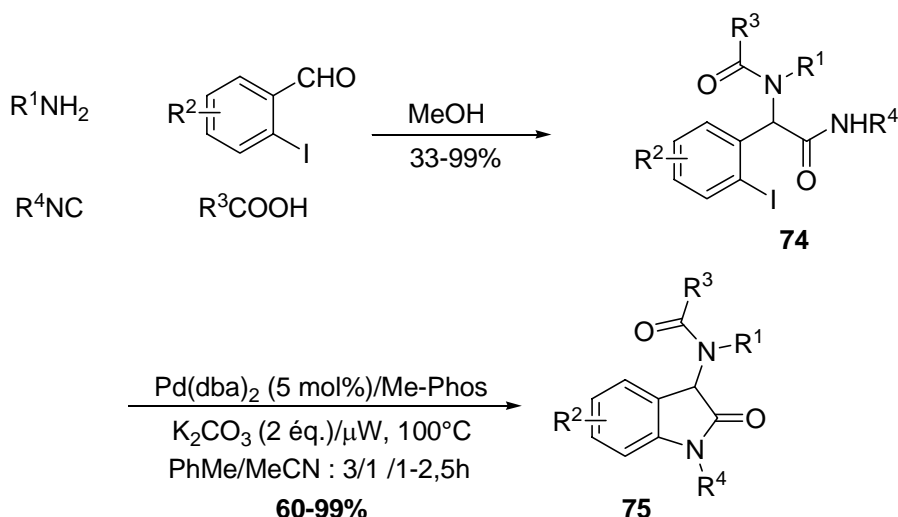
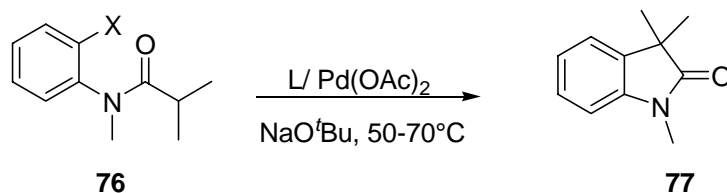


Schéma 16

II.3.5 - α -arylation de fonctions amides paladocatalysée

L' α -arylation d'amides catalysée par le palladium a été décrite pour la première fois par le groupe d'Hartwig en 1998³⁴ puis améliorée en 2001.³⁵

Tableau 6 : Cyclisation d'halogénoanilides catalysée au palladium.



Entrée	X	Ligand	Temps (heures)	Rendement (%)
1	Br	78	3	99
2	Br	78	3	99
3	Br	79	3	99
4	Cl	80	3	89

Un très grand nombre de ligands ont été testés. Les précurseurs de ligands carbènes **78** et **79** ou la tricyclohexylphosphine **80** donnent les meilleurs résultats pour la synthèse d'oxoindoles α,α' -disubstitués **77**. La nature de l'halogène du dérivé anilide ne semble pas avoir une forte influence sur

³⁴ Shaughnessy, K. H.; Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6546-6553.

³⁵ Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402-3415.

le rendement de la réaction (Entrée 3 et 4). En général, le catalyseur optimal est très dépendant de la nature du substrat de départ, et il est nécessaire d'essayer plusieurs systèmes catalytiques.

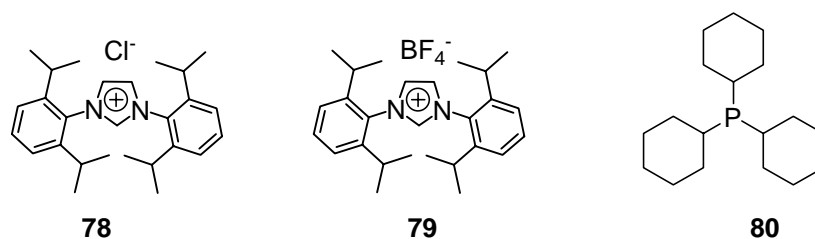


Figure 2

Une version asymétrique de ce procédé a été développée (Schéma 17). Deux nouveaux ligands *N*-hétérocycliques **83** et **84**, dérivant respectivement de la (-)-isopinocampénylamine et de la (+)-bornylamine ont alors été développés à cet effet. Le traitement du composé **81** par un mélange équimolaire à 5 mol % de Pd(dba)₂, du ligand **83** et de *tert*-butanolate de sodium (1,5 éq.), fournit l'oxoindole **82** (*R*) avec un rendement de 93% et une énantiosélectivité de 67% lorsque la réaction est conduite à 25°C dans le diméthoxyéthane. Dans les mêmes conditions, le ligand **84** conduit à l'oxoindole de configuration opposé avec un excès énantiomérique de 69% et un rendement de 91%. Cette nouvelle voie d'accès au noyau oxoindole α,α' a été appliquée en synthèse totale par d'autres groupes.³⁶

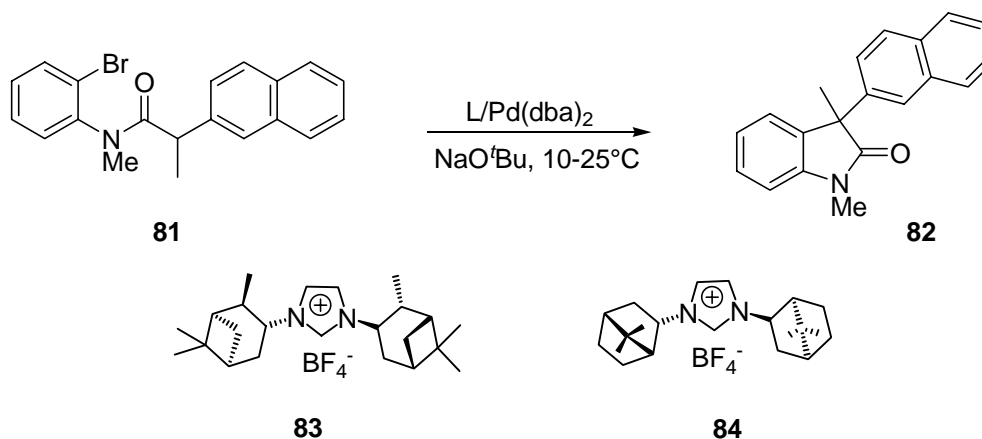


Schéma 17

Plus récemment, les groupes de Hartwig³⁷ et de Cossy³⁸ ont décrit des réactions d' α -arylation intermoléculaires, catalysées au palladium, en utilisant des énoles de zinc d'amides.

³⁶ a) Honda, T.; Namiki, H.; Satoh, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 631-633 ; b) Freund, R.; Mederski, W. K. R. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1247-1255 ; c) Zhang, T. Y.; Zhang, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 193-195 ; d) Zhang, T. Y.; Zhang, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1363-1365.

³⁷ a) Hama, T.; Liu, X.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11176-11177 ; b) Hama, T.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4976-4985.

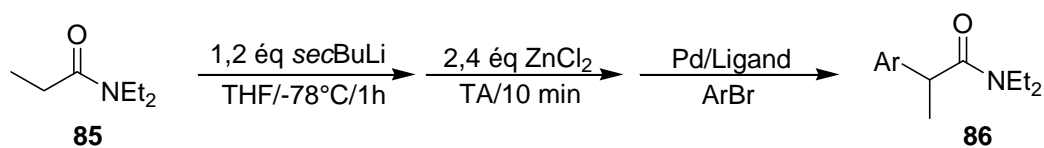


Schéma 18

Hartwig a montré que des halogénures d'aryle possédant des fonctions nitriles, esters, nitro et cétones, généralement sensibles, pouvaient être utilisés (**Schéma 18**). Aucun produit de diarylation n'est observé, et les rendements en produit monoarylé **86** sont d'une manière générale très bons. Cette méthodologie n'a jamais été appliquée, jusqu'à présent, dans le cadre d'une réaction de cyclisation intramoléculaire. Nous reviendrons plus en détail sur l' α -arylation de fonctions amides catalysées au palladium dans le chapitre 4.

II.4 - Formation du noyau oxoindole *via* des réactions de transposition

II.4.1 - Réaction du chlorure d'acide **87** avec la 1,1-diméthylhydrazine

En 1965, Meyer³⁹ a montré que le chlorure d'acide α -chlorodiphényle **87**, avec au moins trois équivalents de 1,1-diméthylhydrazine **88** donnait le 1-diméthylamino-3-phényloxoindole **92** avec un rendement de 75%.

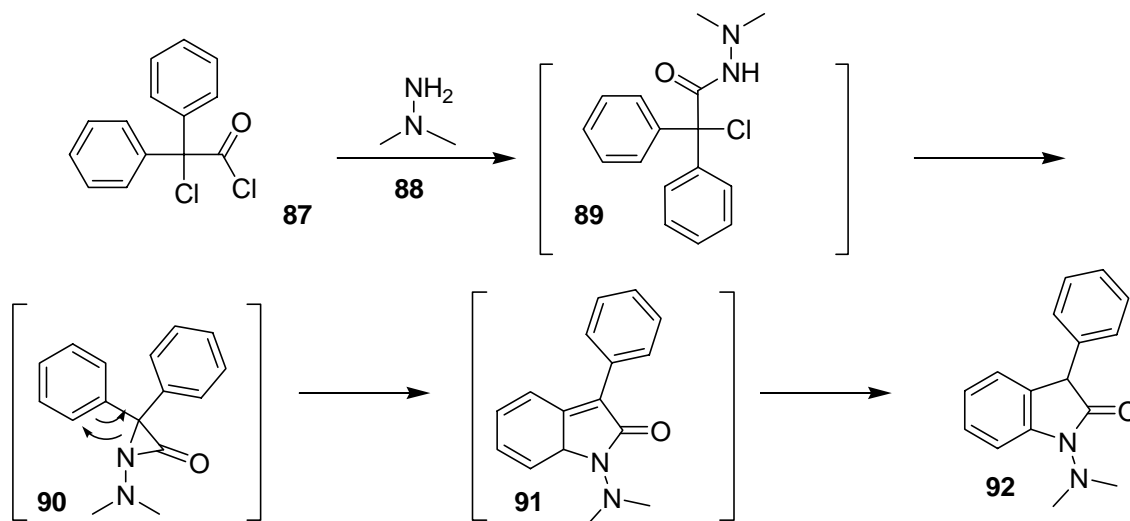


Schéma 19

³⁸ a) De Filippis, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9757-9767 b) De Filippis, A.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Synthesis* **2004**, 2930-2933 c) Cossy, J.; De Filippis, A.; Pardo, D. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3037-3039 d) Cossy, J.; de Filippis, A.; Pardo, D. G. *Synlett* **2003**, 2171-2174.

³⁹ Meyer, R. F. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3451-3454.

La formation de ce produit peut facilement s'expliquer par la transposition de l'hydrazide initialement formé comme décrit dans le schéma 19. A partir de ce dérivé **92**, il est possible d'accéder à des noyaux oxoindoles disubstitués en position 3. En effet, le proton en position benzylique est très acide. Des bases comme le méthanolate de sodium ou l'hydrure de calcium conduisent au carbanion correspondant qui peut réagir avec de nombreux électrophiles. Ainsi, la réaction du carbanion, avec un flux d'air, a permis l'introduction d'une fonction hydroxyle.

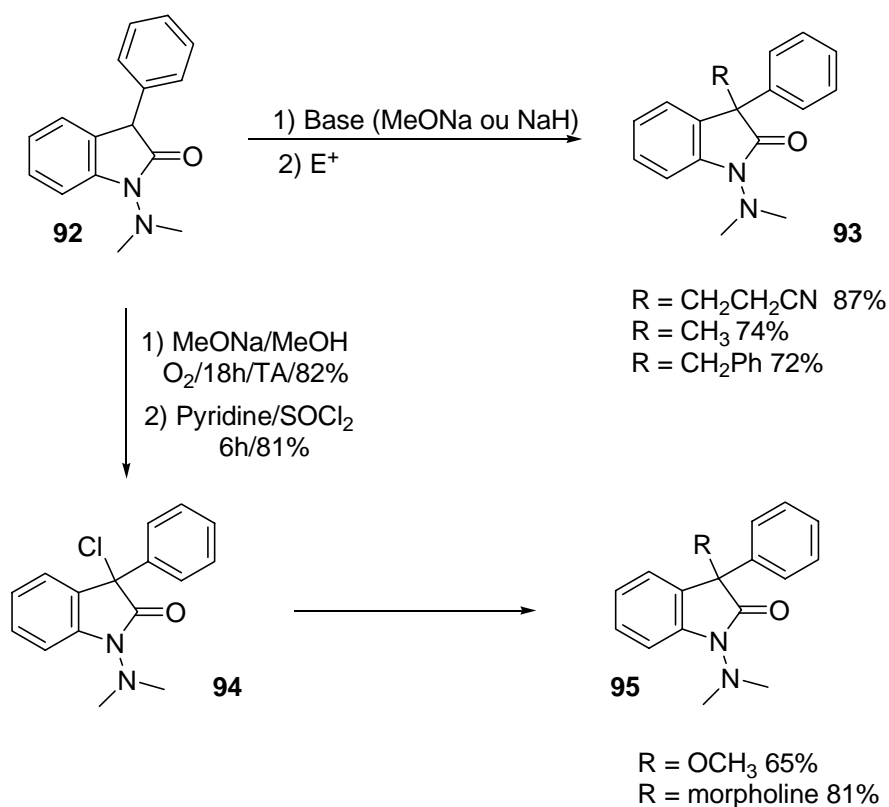


Schéma 20

Le traitement de ce composé par le chlorure de thionyle en milieu basique fournit un chlorure **94** très réactif vis-à-vis de nucléophiles. La morpholine a ainsi pu être introduite avec un rendement de 81%. Cette méthode est l'une des plus anciennes et permet d'accéder facilement aux oxoindoles α,α' -substitués **93** et **95** avec de bons rendements (Schéma 20).

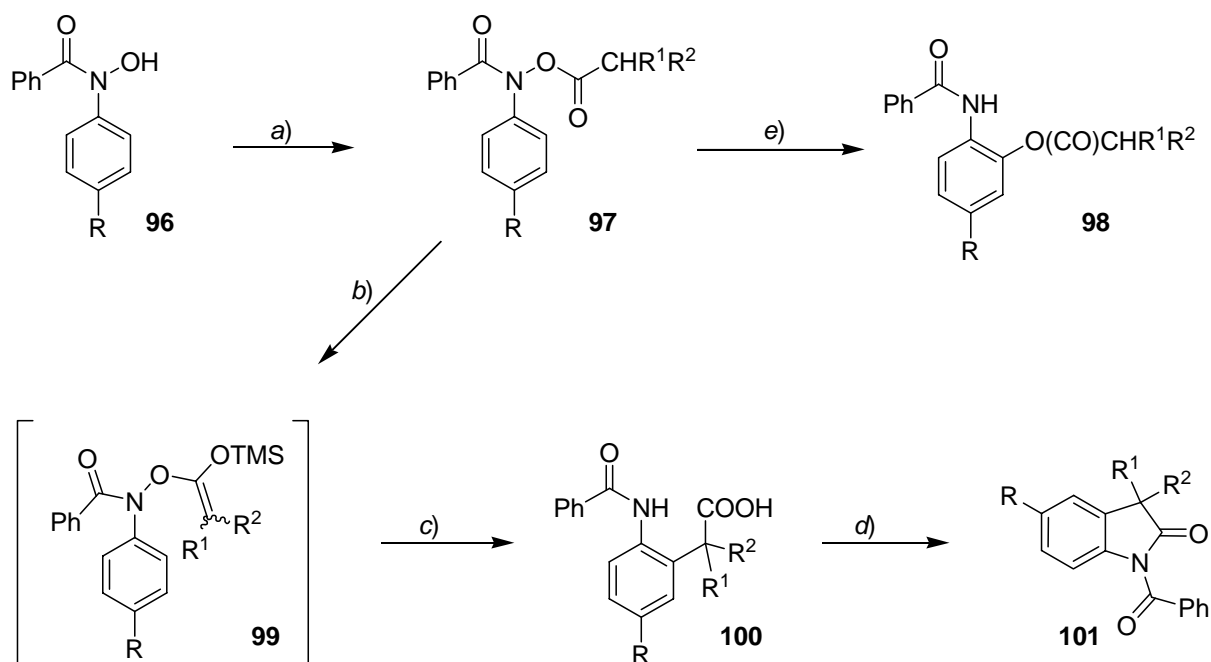
II.4.2 - Réarrangement de *N*-acyloxybenzanilides **97 en acide *o*-aminobenzoylphénylacétique **100****

Il était connu que les *N*-acyloxybenzanilides **97** obtenus à partir des acides hydroxamiques **96** se réarrangeaient thermiquement en *o*-acyloxybenzanilides⁴⁰. Partant de ces observations, le groupe

⁴⁰ a) Horner, L.; Steppan, H. *Ann.* **1957**, *606*, 24-47 b) Ohta, T.; Shudo, K.; Okamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1983-1986.

de Prabhakar a développé une voie d'accès originale aux dérivés oxindoles.⁴¹ Les éthers d'énol silylés **99**, dérivés de **97**, se transposent en acides *o*-aminobenzoylphénylacétiques **100**. Cependant, la formation de **99** n'est possible que si le carbanion formé intermédiairement est stabilisé par la présence d'un groupe électro-attracteur (SPh, phényl ou oléfine).

Tableau 7 : Réarrangement d'éther d'énol silylés de *N*-acyloxybenzanilides.



a) $R^1R^2CHC(O)Cl$ pyridine ou $R^1R^2CHCOOH$, DCC, DMAP (55-92%) b) 1) LDA, THF, -90°C 2) TMSCl c) -90°C à $+15^\circ\text{C}$, H_2O d) DCC, CH_2Cl_2 , TA e) Δ

Entrée	R	R ¹	R ²	100 (%)	Oxindole 101 (%)
1	H	H	H	8	–
2	H	H	Ph	68	65
3	H	Ph	Ph	25	25
4	H	H	SPh	50	46
5	Cl	H	SPh	50	49
6	CO ₂ Me	H	SPh	54	51

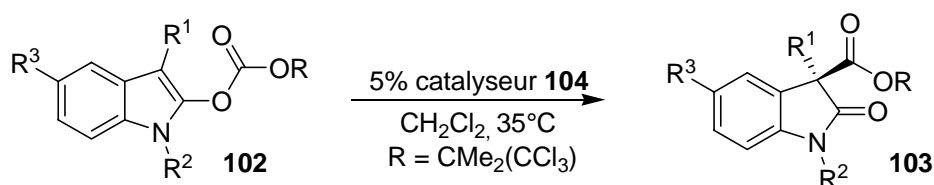
⁴¹ Almeida, P. S.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Marcelo-Curto, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2671-2674.

En effet, en l'absence de tels groupements ($R^1 = R^2 = H$) la déprotonation régénère l'acide hydroxamique **96** (Entrée 1 : on récupère 90% du produit **96**). Les acides **100** ont été ensuite quantitativement cyclisés en oxoindoles **101** correspondants.

II.4.3 - Réarrangement d'énolates O-acétylés

En 2003, le groupe de G. Fu⁴² a décrit la synthèse de noyaux oxoindoles en utilisant un réarrangement de dérivés oxoindoles O-acétylés. Ce type de réarrangement avait été étudié antérieurement par le groupe de Black dans le cas des benzofuranones.⁴³ Une variante diastéréosélective du réarrangement a été utilisée par la suite par le groupe de Vedejs.⁴⁴

Tableau 8 : Réarrangement de dérivés oxoindoles O-acétylés.



Entrée	R ¹	R ²	R ³	ee(%)	Rendements (%)
1	Ph	Me	H	99	91
2	2-thiényle	Me	H	95	81
3	Benzyle	Me	H	94	82
4	Me	Me	H	93	72
5	Ph	Me	I	98	94
6	Ph	Bn	H	98	88

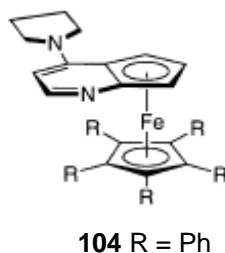


Figure 3

Fu et *al.* ont également montré que le réarrangement de dérivés oxoindoles O-acétylé **102** pouvait se faire de manière énantiosélective en présence du catalyseur **104** (Tableau 8 et Figure

⁴² Hills, I. D.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3921-3924.

⁴³ Black, T. H.; Arrivo, S. M.; Schumm, J. S.; Knobloch, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5425-5430.

⁴⁴ Vedejs, E.; Wang, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1031-1032.

3). Les auteurs ont montré que l'augmentation de l'encombrement stérique autour de l'ester permettait d'accroître l'énantiosélectivité de manière significative. Lorsque le substituant de l'ester est un groupe trichloro-*tert*-butoxycarbonyl, le réarrangement O-C se fait avec un excès énantiomérique supérieur à 90%. La réaction fonctionne très bien lorsque R¹ est un dérivé aromatique ou hétéroaromatique (Tableau 8, entrées 1 à 3 et 5 à 6). Les oxoindoles O-substitués avec un groupement alkyle en position 3 peuvent être également employés, mais nécessitent l'utilisation de 10% de catalyseur. Le réarrangement conduit à la formation d'un carbone quaternaire avec des excès énantiomériques supérieurs à 90%. Le mécanisme réactionnel est décrit dans le schéma 21.

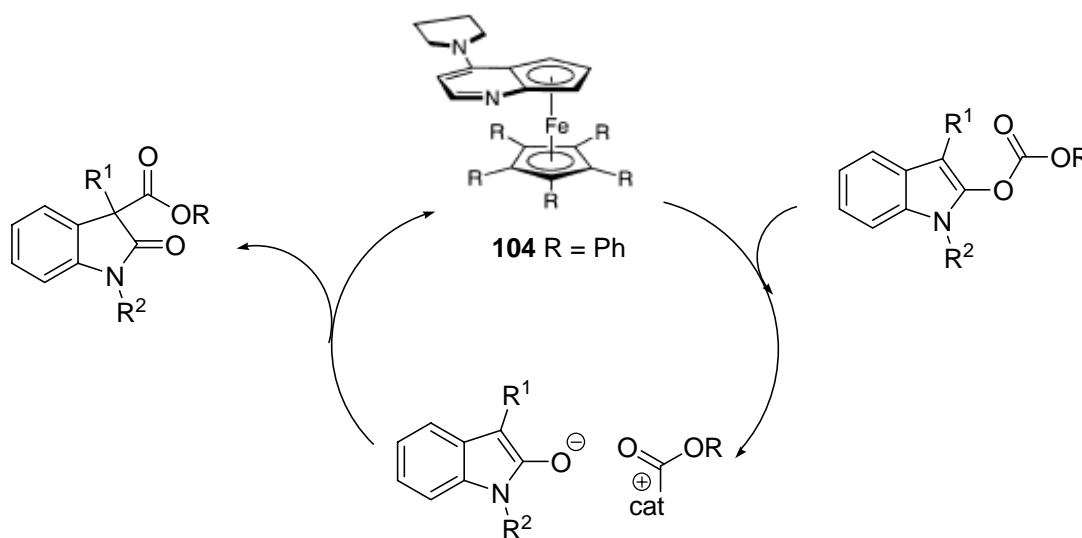


Schéma 21

II.5 - Formation du noyau oxoindole par voie radicalaire

II.5.1 - Cyclisations de dérivés *N*-acyl-*o*-chloroanilines

En 1985, le groupe de Wolfe a montré que les *N*-acyl-*o*-chloroanilines **105** pouvaient, après formation d'un carbanion, se photocycliser pour former les oxoindoles **106** (Schéma 22).⁴⁵

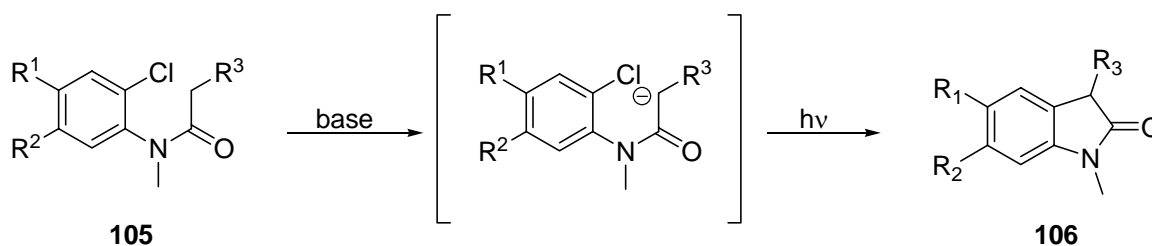


Schéma 22

⁴⁵ Goehring, R. R.; Sachdeva, Y. P.; Pisipati, J. S.; Slevi, M. C.; Wolfe, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 435-443.

Traitées en présence d'une base forte (LDA ou KNH_2), les *N*-acyl-*N*-alkyl-*o*-chloroanilines **105**, conduisent à la formation d'un monoanion intermédiaire. L'irradiation de **105** dans le proche UV, induit une réaction de cyclisation en 1,3-dialkyloxoindoles **106** avec des rendements supérieurs à 60%. Cette méthode peut également être appliquée au départ d'anilides α,β -insaturés et conduire à des 3-alkylidène oxoindoles (**Schéma 23**). Ainsi, lorsque le composé **107** est traité par de l'amidure de potassium dans l'ammoniac liquide, photostimulé pendant 3 heures puis traité par de l'iodure de méthyle, l'oxoindole tétrasubstitué **108** est obtenu avec un rendement de 72% (**Schéma 23**).

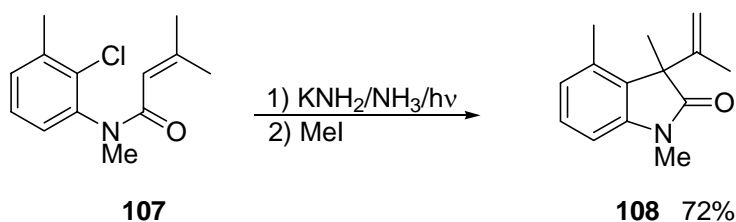


Schéma 23

II.5.2 - Cyclisations radicalaires de 2-haloacryloylanilides⁴⁶

En 1988, Jones et *al.*⁴⁷ ont décrit une nouvelle voie d'accès au noyau oxoindoles. Celle-ci consiste à cycliser des *o*-bromo-*N*-acryloylanilides en présence d'initiateurs de radicaux. La configuration de l'amide est très importante pour le succès de la cyclisation.

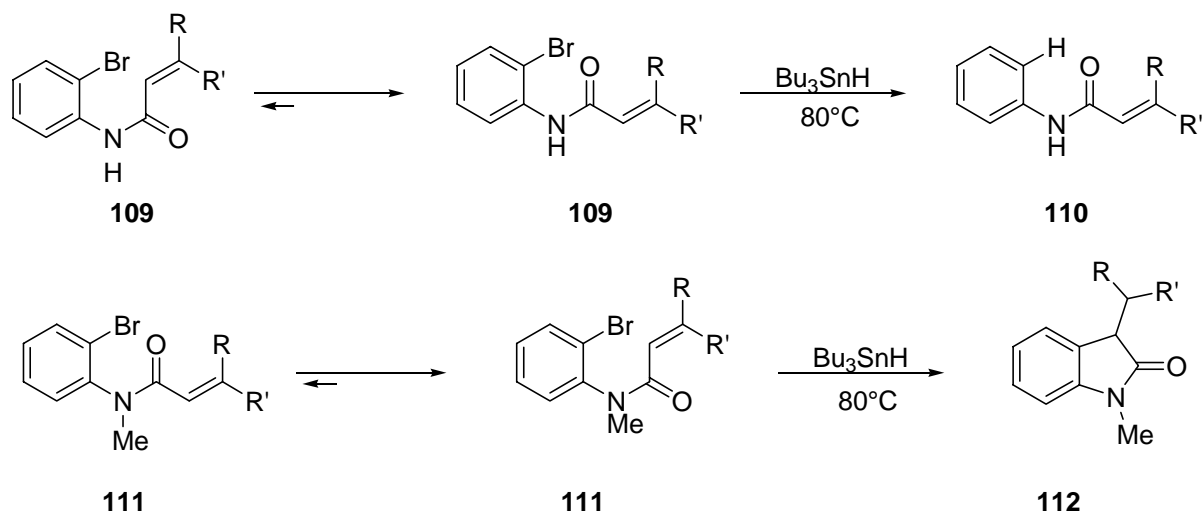


Schéma 24

Il est connu que les amides secondaires adoptent préférentiellement une configuration *s-trans* et les amides tertiaires une conformation *s-cis*.⁴⁸ Ainsi, les *o*-bromoacryloylanilides non substitués sur

⁴⁶ Jones, K.; Thompson, M.; Wright, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 115-116.

⁴⁷ Jones, K.; Wilkinson, J.; Ewin, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7673-7676.

⁴⁸ Stewart, W.E.; Siddall, T.H., *Chem. Rev.*, **1970**, 70, 517-551.

l'atome d'azote ne conduisent pas au produit de cyclisation, mais au produit débromé **110**. Les amides tertiaires réagissent pour former le noyau oxoindole **112** avec de bons rendements (Schéma 24).

Les auteurs ont également étudié l'influence d'un groupe chiral porté par l'atome d'azote sur la diastéréosélectivité de la cyclisation (Figure 4).⁴⁹ Les composés de la figure 4 ont été préparés et soumis aux conditions standard de cyclisation radicalaire (Bu_3SnH et une quantité catalytique d'AIBN au reflux du toluène pendant 30 minutes)(Tableau 9).

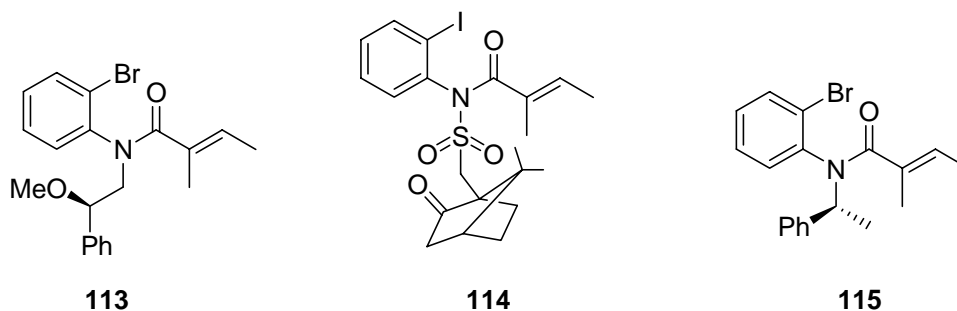
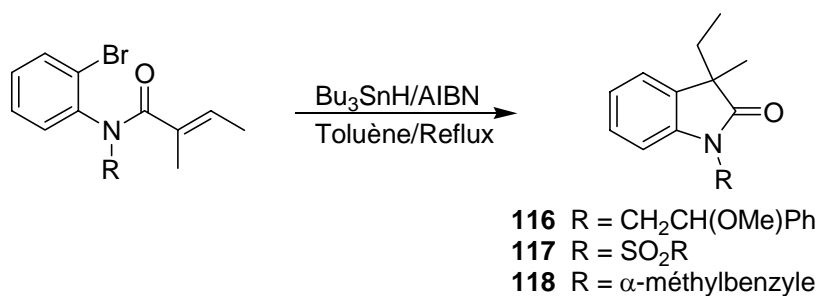


Figure 4

Les noyaux oxoindoles (**116-118**) sont obtenus avec des rendements convenables. Malheureusement, les excès diastéréoisomériques sont faibles (Tableau 9). Le meilleur excès diastéréoisomérique n'est que de 39%.

Tableau 9 : Cyclisation radicalaire d'ortho-haloacryloylanilides porteuses d'un auxiliaire chiral.



Substrat	Produit	Rendement (%)	de (%)
113	116	79	14
114	117	65	15
115	118	59	39

⁴⁹ Jones, K.; McCarthy, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2657-2660.

II.6 - Synthèse *via* une séquence VNS_{Ar}-SN_{Ar}

En 2004, le groupe de Lawrence a décrit la synthèse de dérivés oxoindoles en utilisant séquentiellement une substitution aromatique « vicarious » (par délégation)(VNS), suivie d'une substitution nucléophile aromatique (**Schéma 25**).⁵⁰

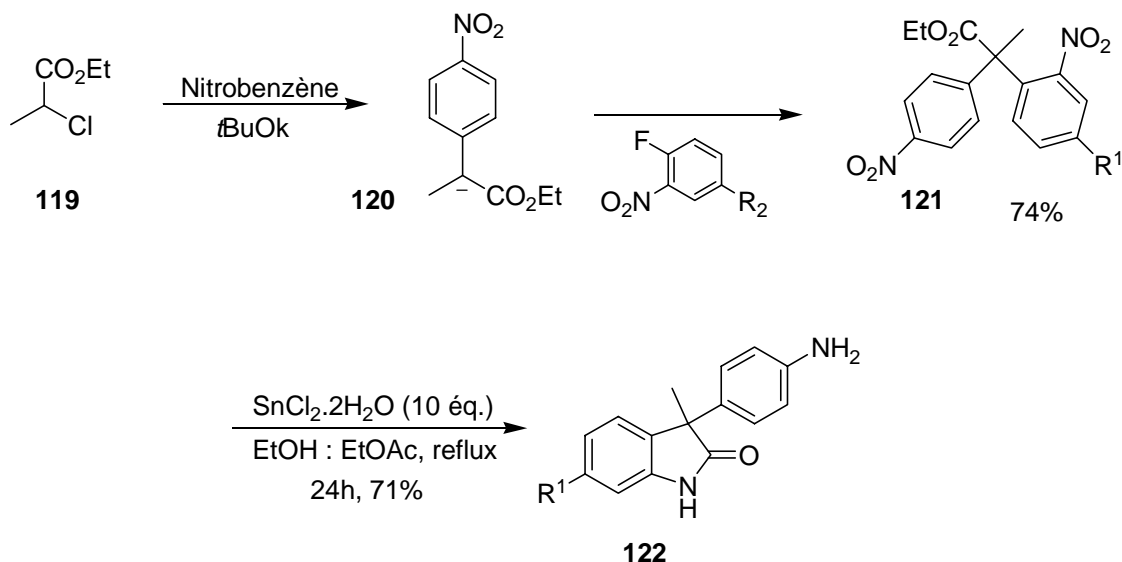


Schéma 25

La VNS, découverte par Makosza *et al.*⁵¹ est une méthode efficace pour remplacer un atome d'hydrogène par un substituant carboné sur des systèmes aromatiques déficients en électrons comme les nitroarènes. En présence d'une base, l'ester **119** réagit en tant que nucléophile sur le nitrobenzène pour donner l'anion **120**. Cet anion peut ensuite réagir par substitution nucléophile aromatique avec un halonitroarène conduisant à l'intermédiaire diarylé **121**. Ce dernier peut être facilement converti en oxoindole 3,3-disubstitué **122** après réduction des groupements nitro et cyclisation intramoléculaire.

II.7 - Formation du noyau oxoindole *via* la réaction de Brunner

Dans le paragraphe II.3.1 nous avons présenté une nouvelle voie de synthèse du SR121463 développée par le groupe de Liotta.²¹ La formation du noyau oxoindole était dans ce cas réalisée *via* une cyclisation d' α -diazoamides. La synthèse initiale, décrite dans le brevet déposé par Sanofi-Synthélabo,⁵² met en jeu la réaction de Brunner⁵³ qui est une variation de la réaction d'indolisation de Fisher (**Schéma 26**). La cyclisation consiste à former tout d'abord le sel de lithium de la cyclohexylcarbohydrazide **123** avec du *n*Butyllithium à -70°C dans le THF. Ensuite, ce sel **124** est

⁵⁰ Lawrence N. J.; Davies C. A.; Gray, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4957-4960.

⁵¹ Makosza, M.; Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631-2666.

⁵² a) Foulon, L.; Garcia, G.; Serradeil-Le Gal, C.; Valette, G.; (Sanofi, Fr.). Application: WO9715556 b) Hermezc, I.; Santa-Csutor, A.; Gonczi, C.; Heja, G.; Csikos, E.; Simon, K.; Smelko-Esek, A.; Podanyi, B. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1401-1409.

⁵³ a) Wolff, J.; Taddei, M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4267-4272 b) Von Rohrscheidt, C.; Fritz, H.; *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 680

chauffé à haute température (180°C) dans la tétraline et conduit à la 3-spiro(4,4-éthylendioxy)cyclohexane)indolin-2-one **126**. Le rendement n'est cependant pas mentionné dans le brevet.

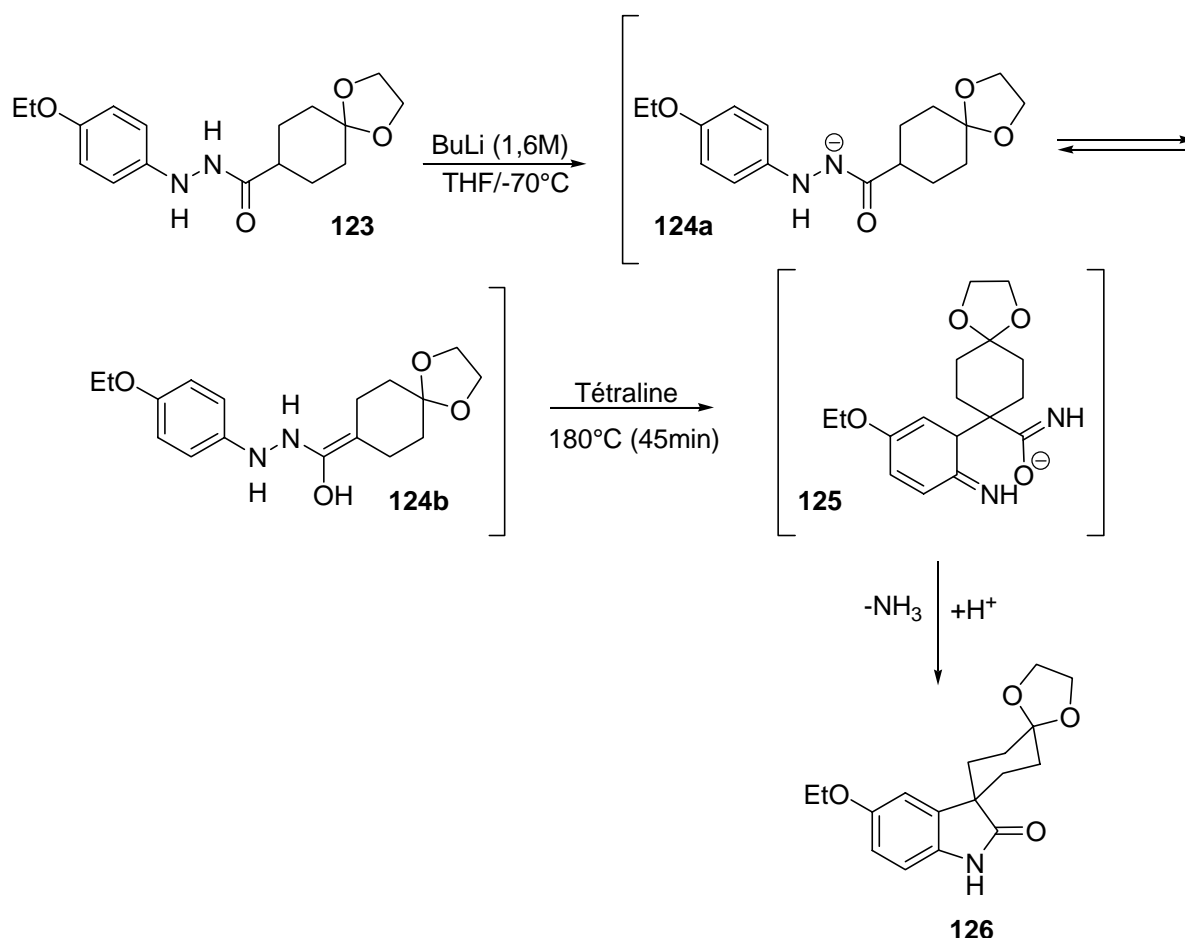


Schéma 26

II.8 - Plan de Travail

A la lecture de cette revue de la littérature, on pourrait dire qu'il existe deux stratégies principales pour accéder au SSR149415. La plus simple (voir II .1) consisterait à partir d'un noyau oxoindole préformé et de construire le centre quaternaire en position 3. C'est cette stratégie qui avait initialement été retenue par Sanofi-Aventis (addition d'un organomagnésien puis introduction de l'amine dans un second temps) (voir I.2 **Schéma 1**). Cependant cette voie s'est avérée être peu diastéréosélective.

La deuxième stratégie consisterait à former le noyau oxoindole à partir d'un substrat portant déjà l'aromatique et l'acide boronique. Dans le cadre de cette thèse, nous avons voulu explorer une voie basée sur la réaction de « Mannich boronique » dite de Petasis (**Schéma 27**). Cette réaction à trois composants entre un dérivé carbonyle **129**, une amine **128** et un acide boronique **127** permet

d'accéder en une seule étape au produit de couplage **130**. L'application majeure de cette réaction est la synthèse d' α -aminoacides.⁵⁴

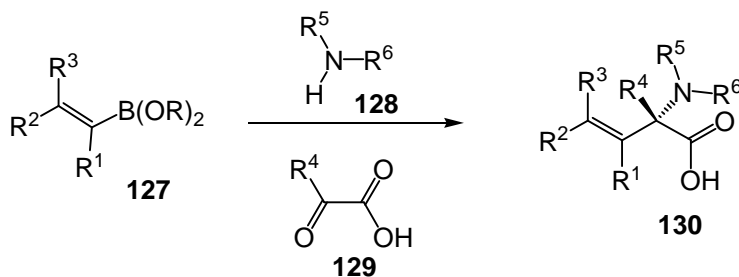


Schéma 27

Dans tous les cas décrits dans la littérature, le dérivé carbonyle est un aldéhyde (acide glyoxylique, salicyaldéhyde...). La dihydroxyacétone **132** est une exception qui peut conduire aux 2-aminopropane-1,3-diol correspondants **134** (Schéma 28).⁵⁵

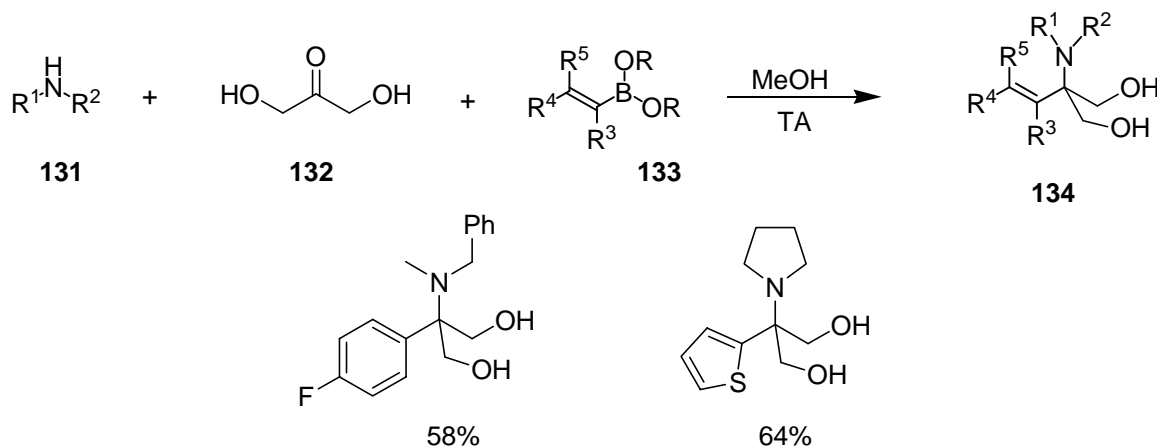


Schéma 28

La première voie de synthèse que nous avons souhaitée explorer a donc été la réaction de Petasis au départ de la 5-chloroisatine **1**, de l'acide 2-méthoxyboronique **135** et de l'hydroxyprolinamide **4** (Schéma 29).

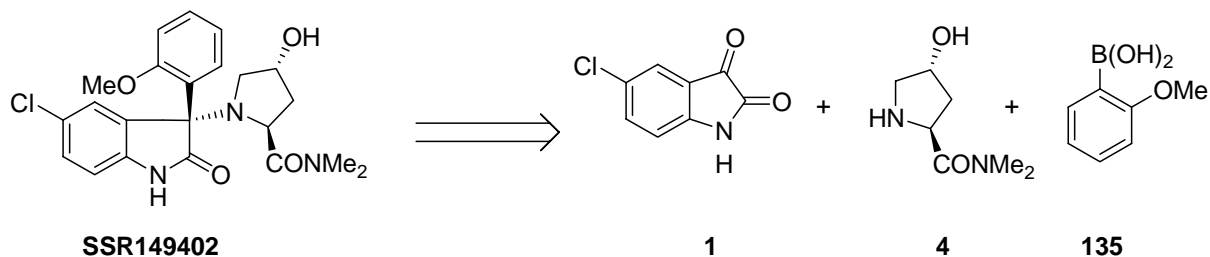


Schéma 29

⁵⁴ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446.

⁵⁵ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reaction*, Wiley-VCH, **2005**.

Dans un premier temps, il sera nécessaire d'étudier la réactivité de la 5-chloroisatine **1** comme substrat dans ce type de réaction. Ensuite, on cherchera à étudier les paramètres permettant de contrôler la diastéréosélectivité de la réaction.

Parmi les autres méthodes qui nous ont paru particulièrement intéressantes, nous citerons les méthodes de cyclisations intramoléculaires décrites par Buchwald (voir II.3.1) ou la formation du cycle oxoindole *via* une cyclisation intramoléculaire (voir II.1.2 schéma 4) (**Schéma 30**). Ceci impliquerait une voie d'accès facile et énantiosélective aux précurseurs non cyclisés **136** et **137**.

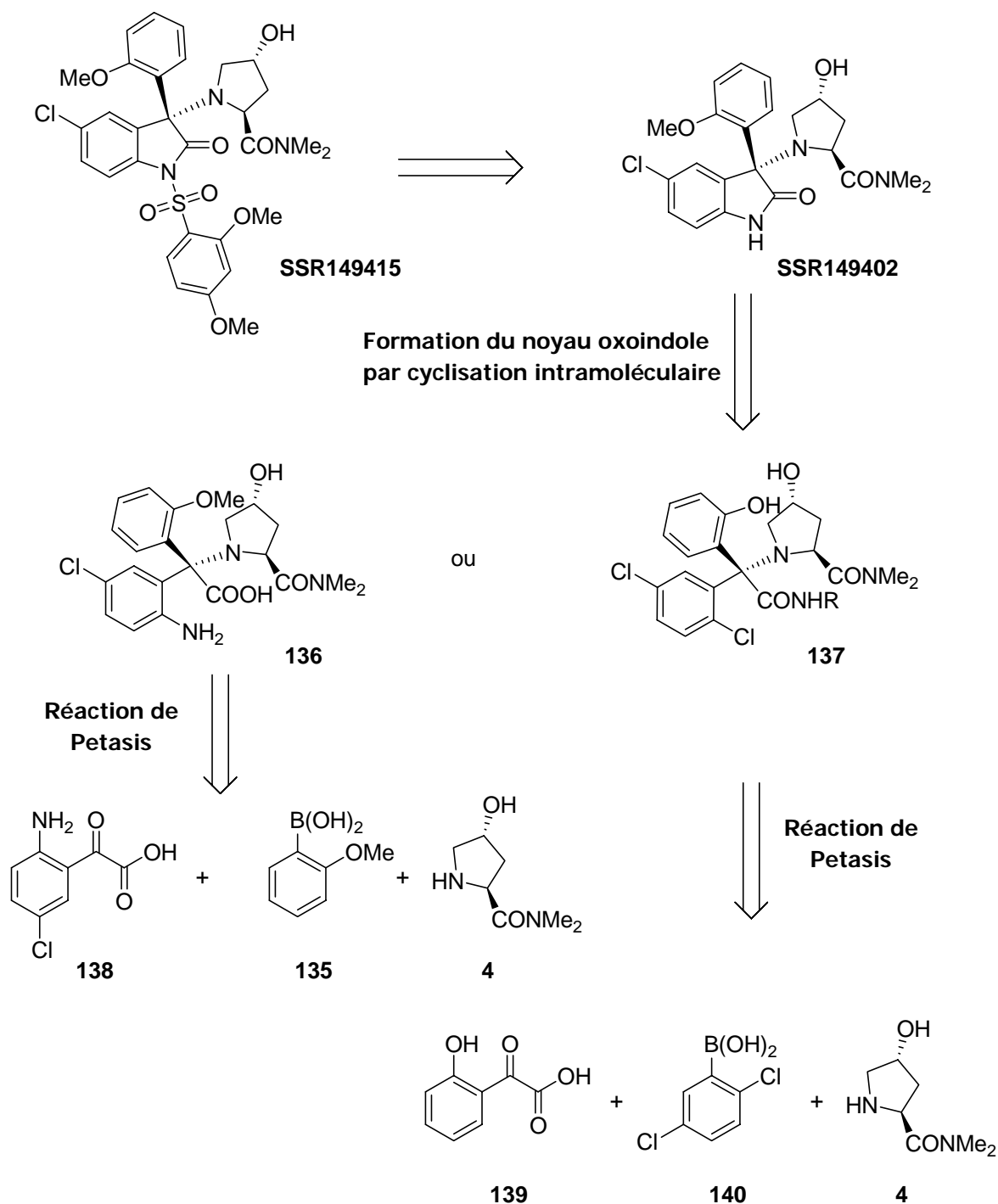


Schéma 30

Ceci nécessiterait une voie d'accès facile et énantiosélective aux précurseurs non cyclisés **136** et **137**. Le composé **137** pourrait être obtenu par une réaction de Petasis au départ d'un dérivé acide 2-hydroxyarylglyoxylique **139**, de l'acide 2,5-dichlorophénylboronique **140** et de l'hydroxyprolinamide **4**. L'acide **136** pourrait être obtenu de façon similaire au départ de l'aniline **138**, de l'acide 2-méthoxyphénylboronique **135** et de l'hydroxyprolinamide **4**. Les acides boroniques **135** et **140** étant commerciaux, il s'agirait dans un premier temps de préparer l'hydroxyprolinamide **4** et les dérivés glyoxyliques **138** et **139** suivant les méthodes décrites dans la littérature. Ensuite, la faisabilité et la diastéréosélectivité de la réaction de Petasis devront être étudiées sur ces différents substrats de départ.

Nous avons également considéré une voie de synthèse utilisant les réactions d' α -arylation décrites ces dernières années par les groupes de Buchwald et d'Hartwig (**Schéma 31**).

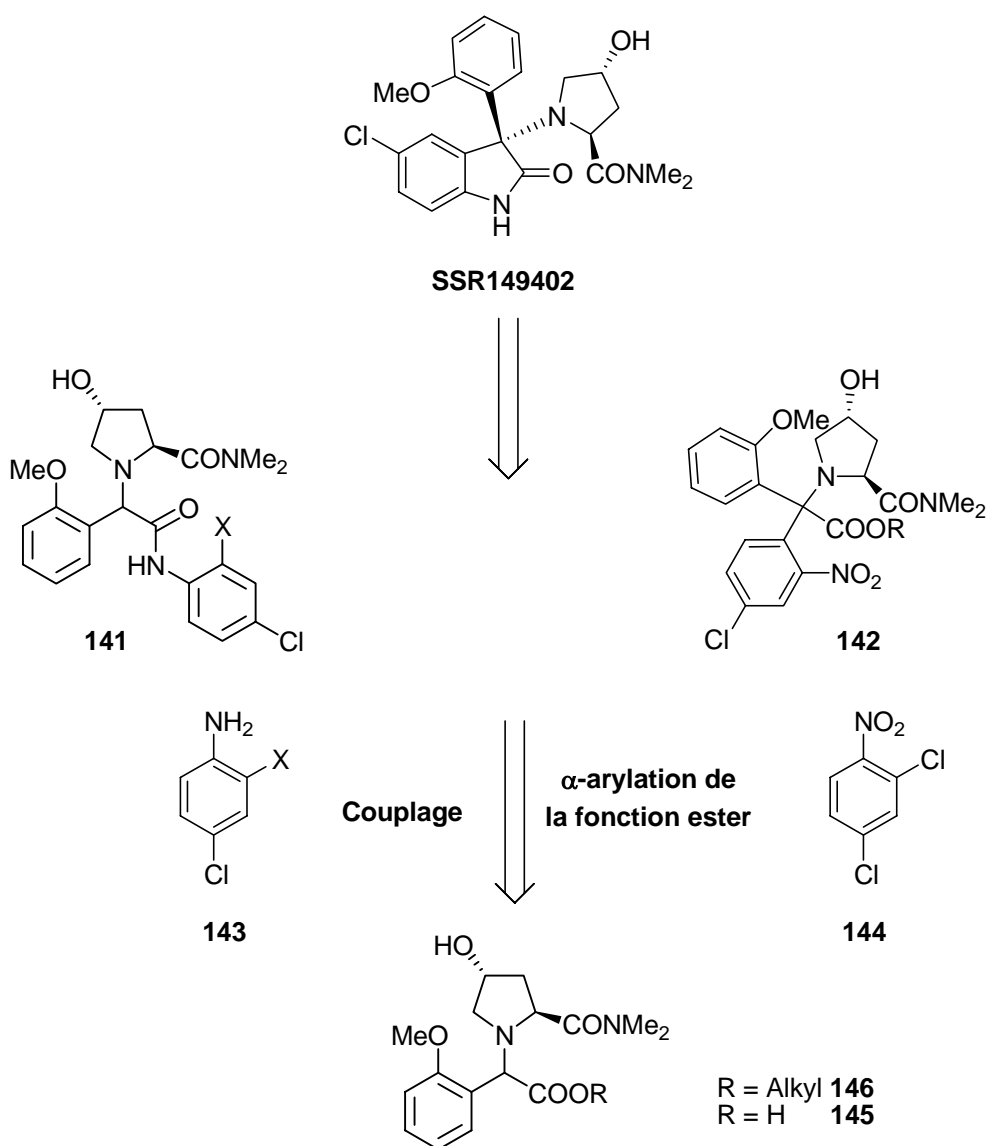


Schéma 31

Le SSR149402 pourrait être obtenu à partir du dérivé **142** au moyen d'une cyclisation intramoléculaire après réduction de la fonction nitro, ou bien à partir du dérivé **141** au moyen d'une α -arylation palladocatalysée de la fonction amide (**Schéma 31**). L'intermédiaire **141** serait obtenu par une réaction de couplage entre l'arylglycine **145** et l'aniline **143**. Le dérivé **142**, quant à lui, serait obtenu après la conversion de l'arylglycine **145** en l'ester **146** correspondant, suivie d'une α -arylation de cette fonction ester par le dichloronitrobenzène **144**. Enfin, l'arylglycine **145** pourrait être obtenue par une réaction de «Mannich boronique» (dite de Petasis) au départ de l'acide glyoxylique, de l'acide 2-méthoxyphénylboronique **135** et de l'hydroxyprolinamide **4**. L'avantage de cette voie de synthèse est l'utilisation de réactions catalysées au palladium qui par l'intermédiaire de ligands chiraux pourrait induire une diastéréosélectivité intéressante.

Si la synthèse de l' α -arylglycine **145** s'avère efficace, il serait alors intéressant de la coupler avec l'acide hydroxamique **147** de façon à obtenir la *N*-acyloxybenzanilide **148** (**Schéma 32**).

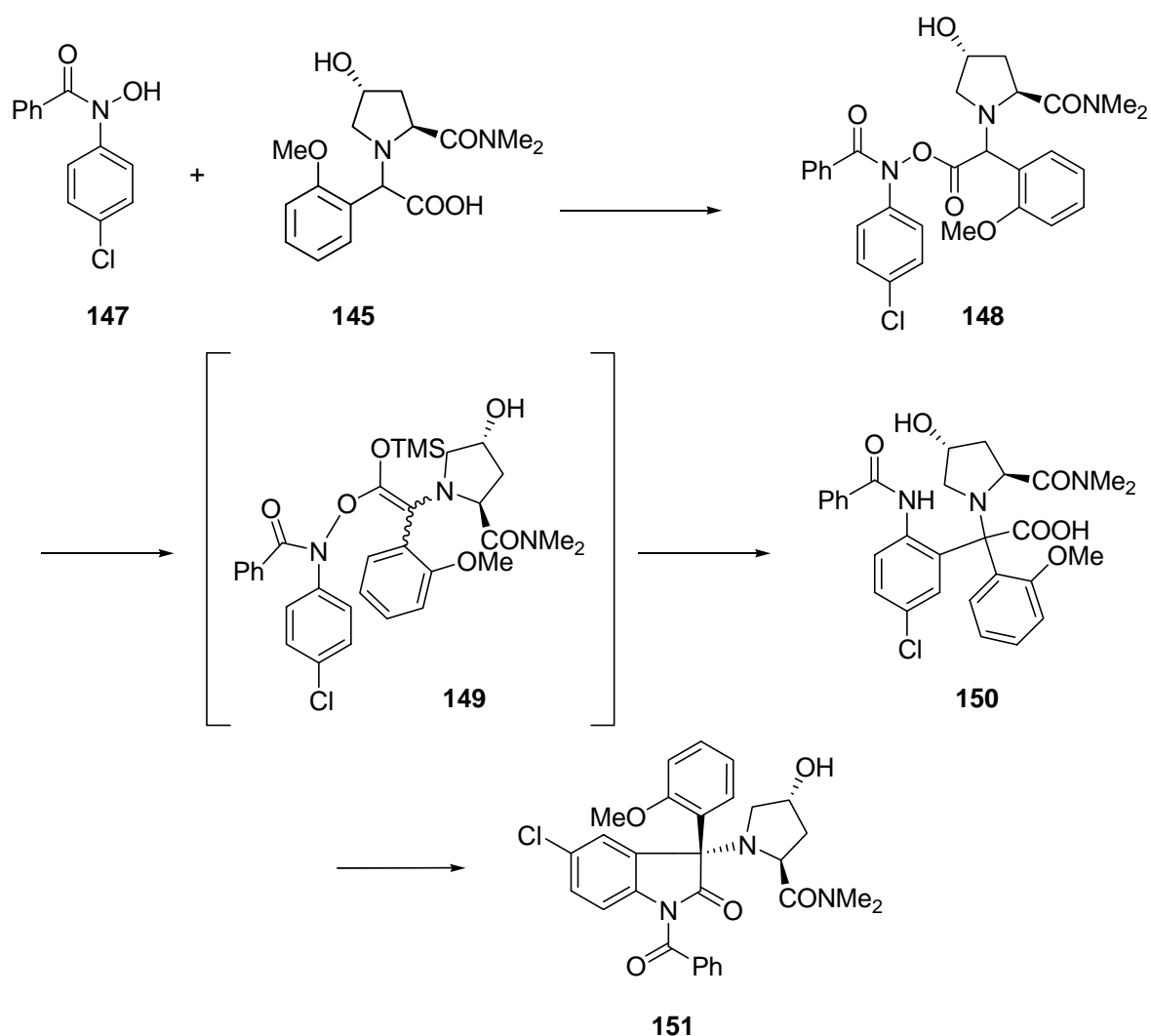


Schéma 32

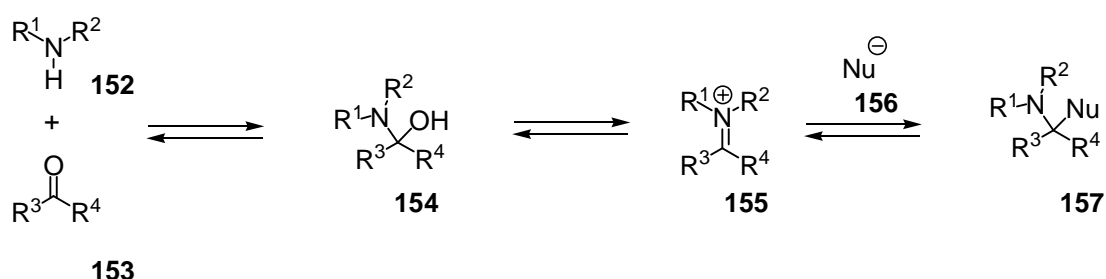
Celle-ci pourra être convertie en l'éther d'énol silylé **149**, puis transposée en l'acide *o*-aminobenzoylphénylacétique **150** selon la méthodologie décrite par Prabhakar (Voir II.4.2).⁴¹ La présence de l'anisole et de l'hydroxyprolinamide devrait stabiliser le carbanion formé intermédiairement. La dernière étape consisterait à cycliser l'acide carboxylique **150** en l'oxoindole **151** correspondant.

Dans chacune des stratégies présentées ci-dessus, la réaction de Petasis permet la synthèse des intermédiaires clés. Dans le chapitre suivant, nous ferons donc une mise au point sur les travaux réalisés sur la réaction de Petasis. Nous décrirons ensuite nos travaux sur les différentes voies de synthèse évoquées ci-dessus.

La réaction de Petasis (Mannich Boronique)

III.1 - La réaction de Petasis (Boronic Mannich Reaction : BMR) : définition

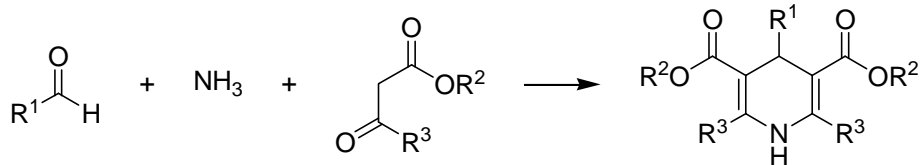
La réaction de Petasis (Boronic Mannich Reaction : BMR) est une réaction à plusieurs composants (MCRs) faisant intervenir une amine **152**, un dérivé carbonylé **153** et un réactif nucléophile **156** (**Schéma 1**). Les amines sont capables de réagir de manière réversible avec les cétones ou les aldéhydes, pour former un aminol **154** qui est en équilibre avec un sel d'iminium **155** électrophile. Celui-ci peut être intercepté par un nucléophile **156** pour conduire à un nouveau produit **157**. Il est nécessaire que **156** soit capable de coexister ou d'être généré en présence de **152** et **153**. Si la réaction entre l'électrophile **155** et le nucléophile **156** est réversible, la MCRs est de type I ; dans le cas où elle serait irréversible, on parle alors de MCRs de type II.



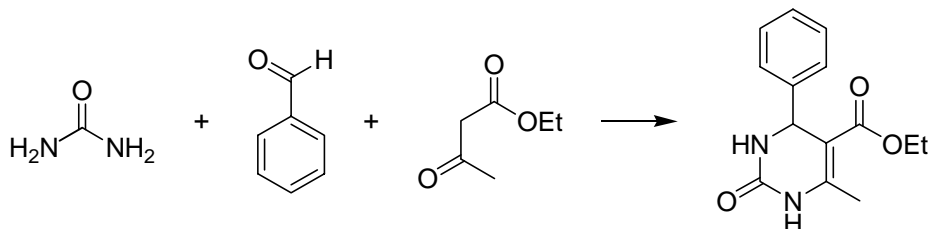
Il existe de nombreuses réactions à multicomposants, basées sur la condensation d'une amine, d'un dérivé carbonylé et d'un nucléophile. Le **schéma 2** reprend quelques exemples « historiques » de ce type de réaction à plusieurs composants. Toutes ces réactions ont acquis une grande importance en synthèse organique et sont encore fréquemment utilisées. Le développement de la chimie combinatoire n'a fait qu'accroître l'intérêt pour ce type de réaction. En effet, une réaction à multicomposants est susceptible de générer facilement la diversité moléculaire par les multiples combinaisons qu'elle permet du fait des variations possibles de la structure de chacun des partenaires.



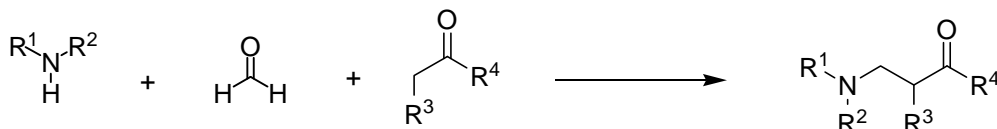
⁵⁶ Strecker, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.



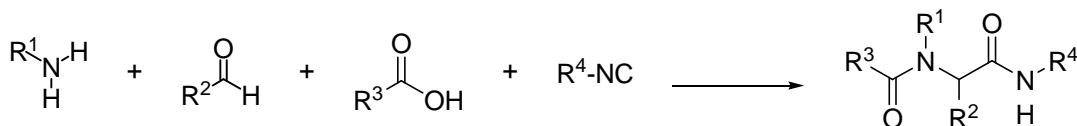
Synthèse de dihydropyridine (Hantzsch 1882)⁵⁷



Réaction de Biginelli (1891)⁵⁸



Réaction de Mannich (1912)⁵⁹



Réaction de Ugi (1959)⁶⁰

Schéma 2

Dans la réaction originale décrite en 1993 par N. A. Petasis et I. Akritopoulou⁶¹, les trois réactifs sont une amine **152**, le formaldéhyde et un acide vinylboronique **161** qui joue le rôle de composant nucléophile. Cette réaction conduit à la synthèse d'allylamine géométriquement pures **162**. Expérimentalement, il suffit de chauffer une solution d'une amine secondaire et de

⁵⁷ Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.

⁵⁸ a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317 ; Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879-888 b) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879-888.

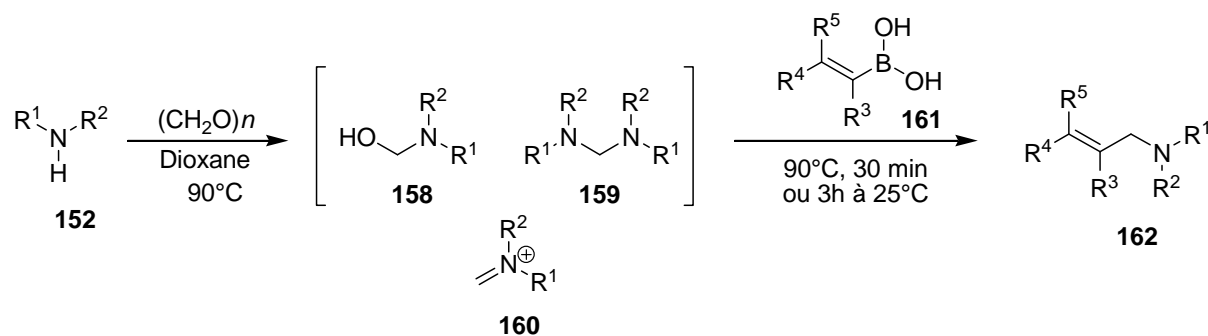
⁵⁹ Mannich, C.; Kroschl. *Arch. Pharm.* **1912**, 250,647.

⁶⁰ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, C.; Steinbrucker. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.

⁶¹ a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583-586 b) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *Special Publication - Royal Society of Chemistry* **1997**, 201, 179-182.

paraformaldéhyde dans le dioxane ou le toluène pendant 10 minutes, d'ajouter l'acide vinylboronique **161** et d'agiter le mélange pendant 30 minutes à 90°C.

Tableau 1 : Synthèse d'allylamine géométriquement pures.



Amine secondaire	Acide boronique	Allylamine	Rendements
			89%
			81%
			84%
			82%

De simples lavages acido-basiques permettent d'enlever l'acide boronique **161** qui n'a pas réagi, et d'obtenir l'allylamine **162**, de configuration *E*, avec des rendements supérieurs à 75% (**Tableau 1**). Le produit d'arrivée étant proche de celui obtenu dans la réaction de Mannich, le terme de « Boronic Mannich Reaction » (BMR) a été initialement donné. Ce protocole expérimental est bien adapté à l'utilisation de formaldéhyde. La réaction procède sans aucun doute *via* la formation d'un aminol **158** en équilibre avec un sel d'iminium **160** et un amination **159**. L'acide boronique ne réagit pas directement avec le sel d'iminium **160**, mais avec les espèces **158** et **159**, pour conduire au composé

162. Dans le cas du formaldéhyde, l'addition de l'amine est probablement complète et les espèces **158**, **159** et **160** sont présentes en fortes concentrations.

Pour les autres dérivés carbonylés **153**, Petasis et *al.* ont mis au point une réaction « one pot » entre l'amine **152**, et l'acide boronique ou un boronate **163** (Schéma 3) de façon à déplacer les équilibres.⁵⁵

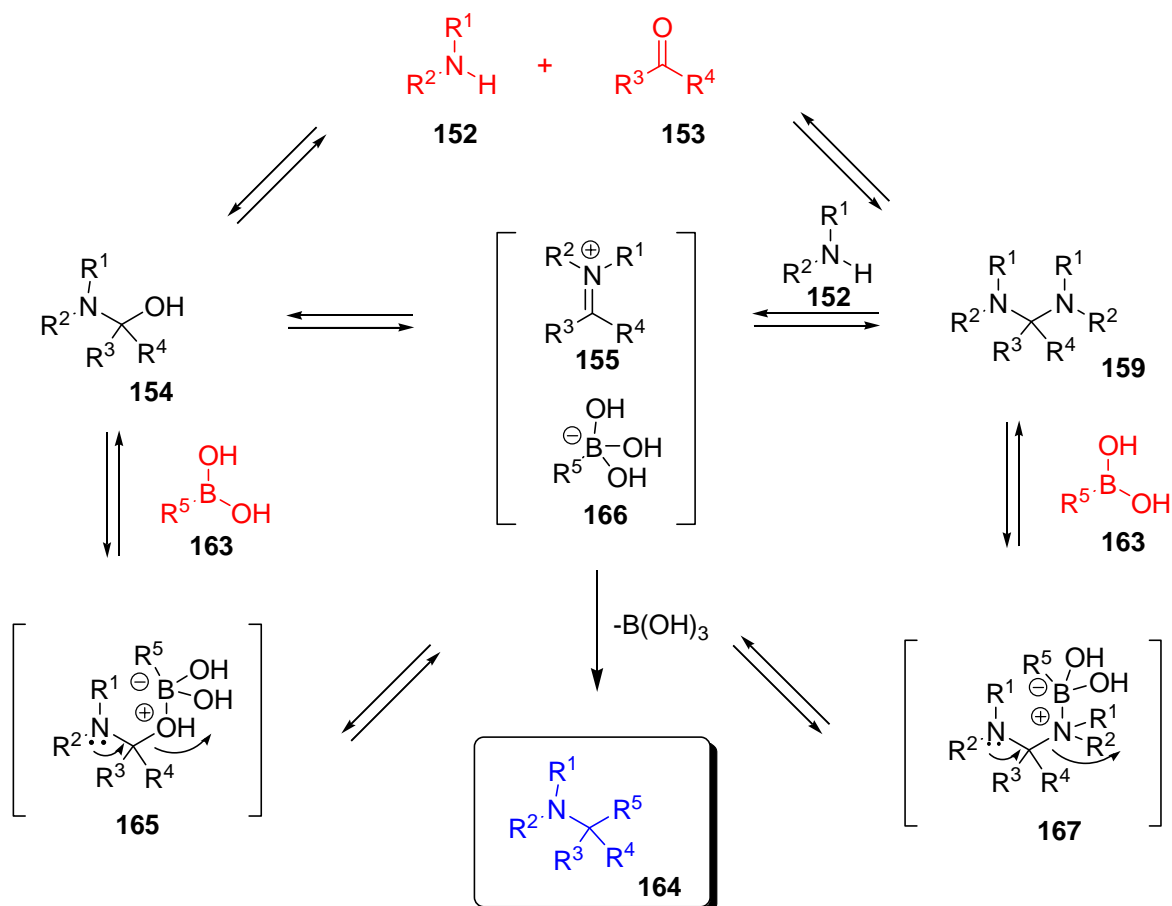


Schéma 3

Cette réaction est une MCRs de type 2. Les trois réactifs de départ sont en équilibre avec de nombreux intermédiaires, mais conduisent au produit de condensation **164** après la formation irréversible d'une liaison C-C. Ainsi, la condensation de l'amine **152** avec le dérivé carbonyle **153** donne l'aminol **154** qui peut être converti en aminol **159** *via* la formation d'un sel d'iminium **155**. L'acide boronique **163** peut réagir avec les espèces **154** et **159** pour générer simultanément un ion iminium électrophile **155** et un nucléophile borate **166**. La formation de la liaison C-C entre les espèces **155** et **166**, qui est la seule étape irréversible du processus, permet l'obtention du composé **164**, après l'élimination d'acide borique. Si le dérivé carbonyle **153** possède une fonction capable de se coordonner à l'acide boronique **163**, le couplage procède alors de manière intramoléculaire.

Cette nouvelle réaction à trois composants présente de nombreux avantages. Ainsi il existe un très grand nombre d'acides boroniques commerciaux. Ceux-ci sont stables à l'air ambiant, dans l'eau et sont non toxiques. Ils sont également tolérants vis-à-vis d'un grand nombre de groupes fonctionnels.

En 2000, Hansen et *al.*⁶² ont étudié le mécanisme réactionnel de la réaction de Petasis. Comme nous le verrons plus tard, la présence d'un groupe OH voire NH en α (acide glyoxylique) ou β (salicyaldéhyde) de la fonction aldéhyde est crucial pour le bon déroulement de la réaction. Une explication possible de ces observations expérimentales pourrait être la formation d'un intermédiaire boronate tétracoordiné qui serait nécessaire pour la réaction. L'interaction existant entre un acide boronique trivalent et un acide carboxylique est connue pour être très forte. Cela pourrait expliquer le fait que l'acide glyoxylique se présente comme le meilleur dérivé aldéhydique de la réaction. Les auteurs ont réalisé une étude RMN de façon à mettre en évidence certaines interactions durant la réaction. Tout d'abord, la RMN du bore (^{11}B) révèle la formation rapide d'un complexe tétracoordiné **168** entre l'acide boronique et l'acide glyoxylique avant même que l'amine soit additionnée. Un fort blindage des protons H-O (passage de 33,5 ppm à 14,2 ppm) est cohérent avec la formation d'une espèce tétracoordinée.⁶³

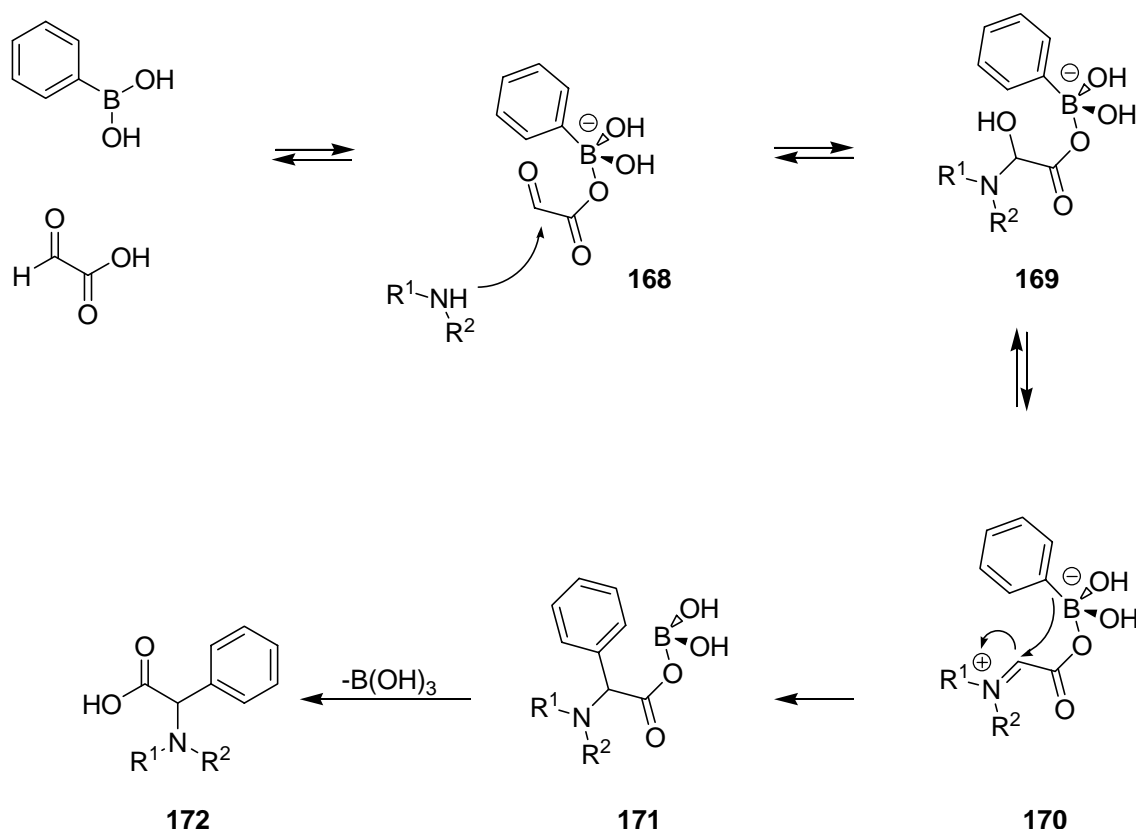


Schéma 4

⁶² Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10023-10030.

⁶³ Nöth, H.; Wrackmeyer, B. *Nuclear Magnetic Resonance of Boron Compounds*, Springer Verlag, **1978**.

L'étude du ^{13}C montre aussi de fortes variations, puisque les signaux de l'acide glyoxylique monohydrate ($\delta = 171,6$ et $86,3$ ppm) disparaissent au profit de deux nouveaux signaux à $130,9$ et $126,0$ ppm. Cela a amené Hansen à proposer le mécanisme décrit dans le **schéma 4**. La seconde étape serait une attaque nucléophile de l'aldéhyde **168** par l'amine pour conduire à l'aminol **169**, qui est en équilibre avec le sel d'iminium **170**. La dernière étape est la formation de l'acide boronique **172** via la création d'une liaison C-C avec élimination d'acide borique.

Toutefois, l'analyse RMN du bore, de la réaction de l'acide phénylboronique avec le salicyaldéhyde ne s'accompagne pas d'une variation de déplacement chimique. Cependant, dès lors qu'on additionne la morpholine, il y a formation d'un complexe tétracoordiné caractérisé par un déplacement chimique de $7,4$ ppm. La nature exacte de ce complexe est incertaine. L'acide boronique pourrait être complexé par le groupement hydroxyle de l'aldéhyde, soit avec l'espèce carbinolamine ou l'aminol. Cependant, dans le cas où l'aldéhyde est utilisé à forte concentration (synthèse sur support solide), l'aminol se forme en très faible quantité. Les auteurs en ont donc conclu qu'il n'intervenait pas dans le mécanisme. Néanmoins, il n'est pas exclu qu'il y ait plusieurs schémas réactionnels possibles dépendant des caractéristiques des substrats de départ. Il reste donc un flou dans cette hypothèse mécanistique de Hansen.

III.2 - Application de la réaction de Petasis à la synthèse d'acides aminés

III.2.1 - Acides aminés β,γ -éthyléniques

En 1997, le groupe de Petasis a appliqué cette nouvelle réaction à la synthèse d' α -acides aminés β,γ -insaturés **176**.⁵⁴ La méthode consiste à condenser un acide boronique ou un boronate **173** avec une amine **174** et un α -cétoacide **175** (acide glyoxylique ou pyruvique).

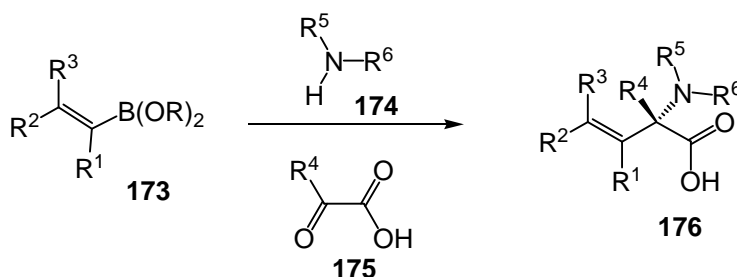


Schéma 5

Cette méthode est triplement convergente et permet ainsi la synthèse de molécules porteuses d'une grande diversité fonctionnelle. D'un point de vue expérimental, cette réaction est très simple à mettre en œuvre puisqu'il suffit de mélanger les trois réactifs de départ pendant 12 à 48 heures à une

température comprise entre 25 et 50°C. L'éthanol, le toluène et le dichlorométhane sont les solvants de choix. Dans la majorité des cas, l'acide boronique **176** est insoluble. Il peut ainsi être facilement isolé par une simple filtration suivie de lavages. Les amines primaires, secondaires, aromatiques, les aminoalcools, les acides boroniques alcéniques, aromatiques, hétéroaromatiques^{64,65} ainsi que des borates ont été utilisés avec succès dans cette réaction. On a ainsi accès à des aminoacides β,γ insaturés très diversifiés (**Figure 1**).

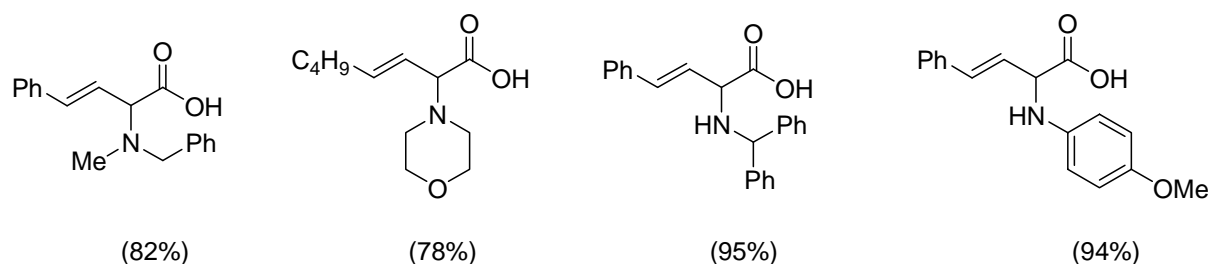


Figure 1

Si l'amine porte un groupement protecteur (trityle, bis(4-méthoxyphényl)méthyle), facilement clivable par hydrolyse acide, on peut régénérer la fonction amine primaire. L'utilisation d'hydroxylamines,⁶⁶ de sulfonamides⁶⁶ et d'hydrazines substituées⁶⁷ comme composantes aminées est également décrite dans la littérature.

En 1997, Petasis *et al.*⁶⁴ ont décrit des synthèses diastéréosélectives d' α -aminoacide chiraux au départ d'amines chirales.

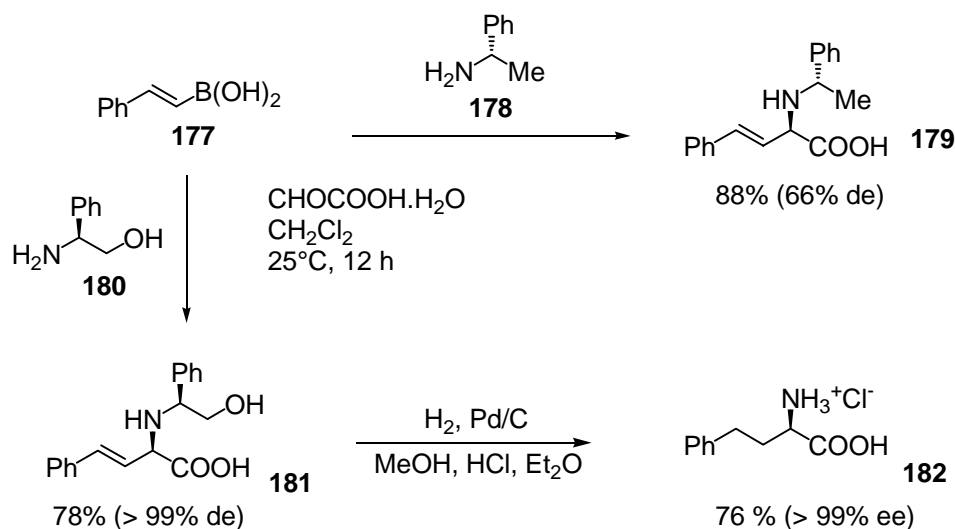


Schéma 6

⁶⁴ Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463-16470.

⁶⁵ Jiang, B.; Yang, C. G.; Gu, X. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2545-2547.

⁶⁶ Naskar, D.; Roy, A.; Seibel, W. L.; Portlock, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8865-8868.

⁶⁷ Portlock, D. E.; Naskar, D.; West, L.; Li, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6845-6847.

Ainsi la (*S*)- α -méthylbenzylamine **178** a donné le composé **179** avec un excès diastéréoisomérique de 66% et le (*S*)-2-phénylglycinol a conduit au composé **181** avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 99%. Après hydrogénation, on isole la (*R*)-homophénylalanine **182** énantiomériquement pure avec un rendement de 76%.

Les aminoacides peuvent réagir dans cette réaction de couplage et conduire à des dérivés acides dicarboxyliques **186** (Schéma 7).⁵⁶ La réaction peut se faire dans des solvants très polaires comme l'eau ou les alcools.

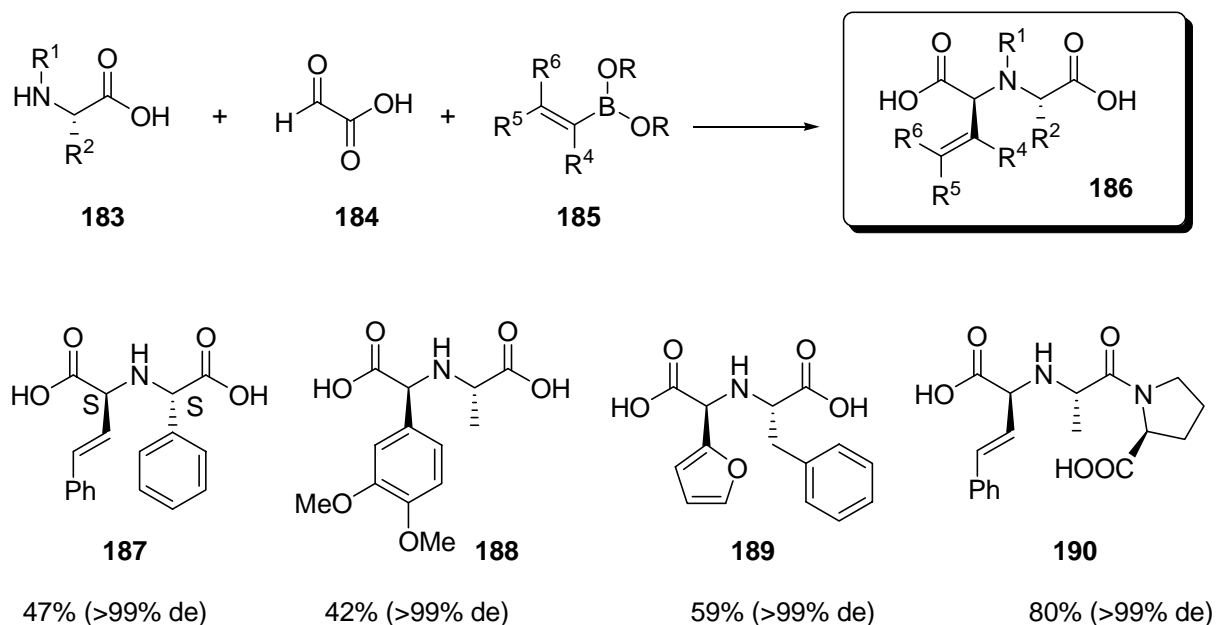


Schéma 7

Cette réaction opère avec un très haut diastéréocontrôle et le nouveau centre stéréogénique créé a la même configuration que l'aminoacide **183** de départ utilisé (ici *S*). Il est également possible d'utiliser des peptides et d'accéder ainsi à des systèmes peptidomimétiques. Le dérivé **190**, précurseur de l'Enalaprat, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, a été facilement synthétisé par cette méthode.

Nous allons maintenant nous intéresser plus particulièrement à la synthèse d' α -arylglycines. En effet, ces dernières pourraient être des intermédiaires clés potentiels dans la synthèse du SSR149415 (voir II.7)

III.2.2 - α -arylglycines

III.2.2.1 - Synthèses en série racémique

Les α -arylglycines sont parmi les aminoacides non protéinogéniques les plus importants. Certains sont des agonistes et antagonistes potentiels des récepteurs glutamates du système nerveux central. Les α -arylglycines sont aussi des intermédiaires importants dans la synthèse de certains antibiotiques de type β -lactame tels que la céphalexine et l'amoxicilline. C'est pourquoi le développement d'une méthode efficace et générale de synthèse de ces molécules est particulièrement intéressant. En 1997, le groupe de Petasis a décrit la synthèse d' α -arylglycines.⁶⁴ Le mode opératoire consiste à faire réagir l'acide glyoxylique avec une amine et un acide boronique dans le dichlorométhane ou le toluène. Les acides boroniques aromatiques ou hétéroaromatiques (2-thiényne, le 3-thiényne, le 2-furyle, le 2-benzo[*b*]furyle et le 2-benzo[*b*]thiényne) réagissent pour donner les α -aryl ou hétéroarylglycines avec des rendements compris entre 73 et 92% (**Figure 2**). De nombreux exemples sont décrits dans un brevet publié par Petasis en 1998.⁶⁸

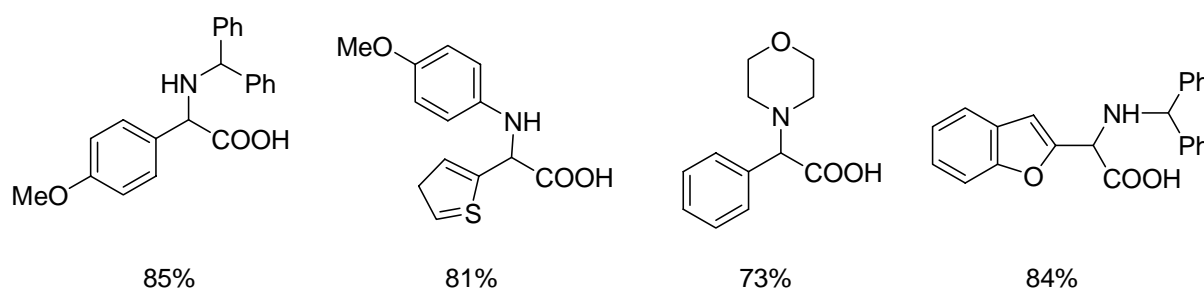


Figure 2

En 2004, des chercheurs de Bristol-Myers Squibb⁶⁹ ont décrit la synthèse de *N*-phénylphénylglycines **194**, antagonistes potentiels du CRF (Corticotropin releasing factor) (**Schéma 8**). L'étape clé de la synthèse de ces intermédiaires **194** est la réaction de Petasis. L'objectif était d'accéder à un grand nombre de dérivés du type *N*-phénylphénylglycines **193** en un minimum d'étapes. Ainsi, en partant de six anilines **192** et de six acides boroniques **191** commerciaux, en présence de l'hydrate de l'acide glyoxylique, ils ont pu accéder à 30 aminoacides sur les 36 théoriquement possibles. La formation de la liaison amide par couplage peptidique permet d'accroître le niveau de diversité en jouant sur la nature de l'amine utilisée.

⁶⁸ Petasis, N. A.; Application : WO98/00398, 1998, 56 pp.

⁶⁹ Grootenhuis *et al.* *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2426-2429.

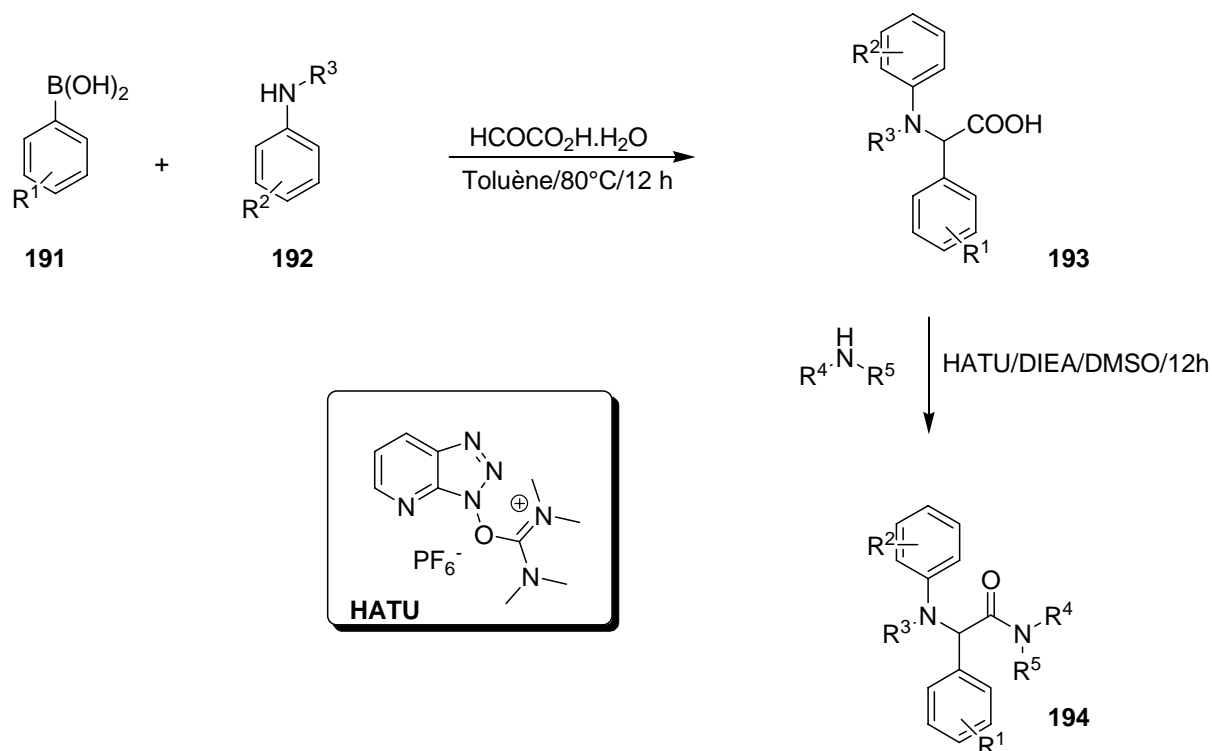
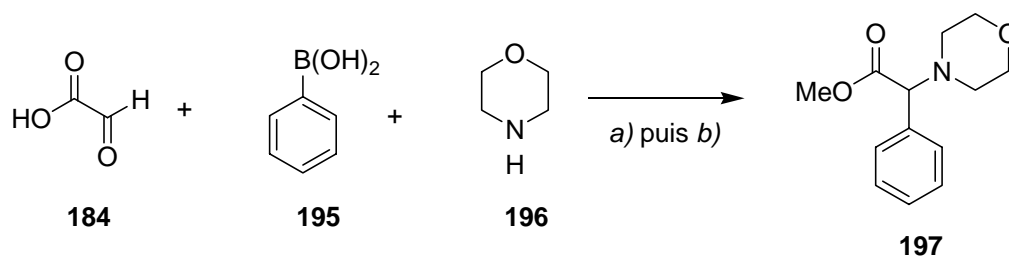


Schéma 8

Cet exemple illustre bien l'efficacité de la réaction qui permet ici d'accéder rapidement à une importante bibliothèque de produits. Les auteurs ne mentionnent malheureusement ni les rendements ni les diastéréosélectivités.

Tye⁷⁰ a décrit la synthèse d' α -arylglycines **197** par la réaction de Petasis sous activation aux micro-ondes (**Schéma 9**). Après 30 minutes d'irradiation et estérification de l'acide carboxylique, on obtient l' α -arylglycine **197** avec un rendement global de 60%.



a) Micro-ondes 30 min, 120°C (300 W), CH₂Cl₂ b) TMS-diazométhane, THF, TA, 3 h.

Schéma 9

⁷⁰ McLean, N. J.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 993-995.

Les micro-ondes ont été également utilisées pour activer les réactions de Petasis impliquant des anilines déficientes en électrons.⁷¹ Les rendements en produits de couplages varient de 36 à 95% (Figure 3).

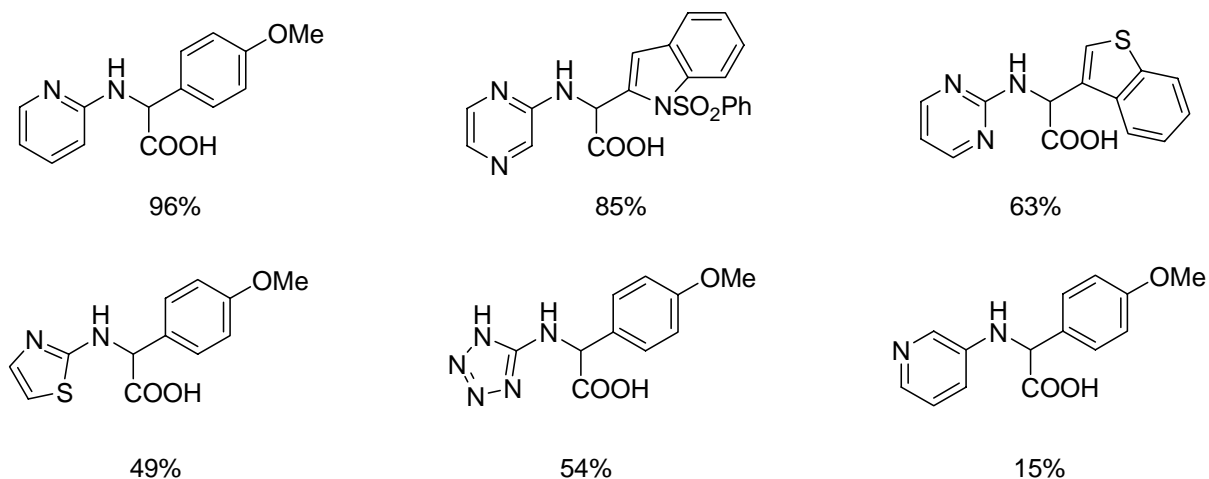


Figure 3

Avec des acides boroniques déficients en électrons ou des amines stériquement encombrées ou pauvres, les réactions de Petasis se font avec de faibles rendements (<20%).

III.2.2.2 - Synthèses diastéréosélectives d' α -arylglycines

La première tentative de synthèse d' α -arylglycines énantiomériquement pures par la réaction de Petasis a été décrite en 1997.⁶⁴ La réaction de l'acide glyoxylique, avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique **198**, en présence de l' α -méthylbenzylamine **178**, conduit à l'acide aminé **199** (Schéma 10).

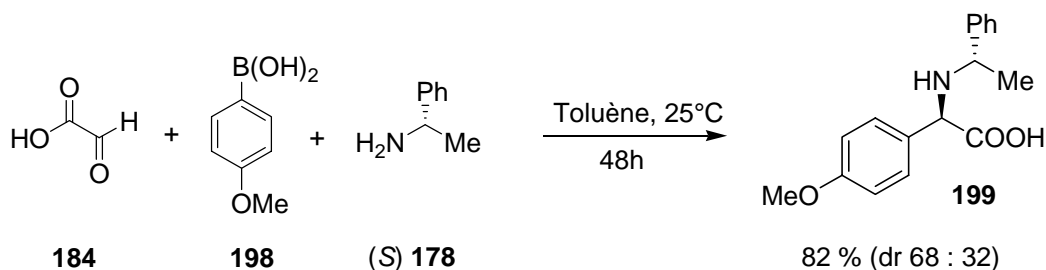


Schéma 10

Les auteurs ont fait l'hypothèse qu'une épimérisation du stéréocentre α de l'arylglycine pouvait être responsable du faible excès diastéréoisomérique observé. Quelques années plus tard,

⁷¹ Follmann, M.; Graul, F.; Schaefer, T.; Kopec, S.; Hamley, P. *Synlett* **2005**, 1009-1011.

Jiang⁷² décrivait une synthèse totalement stéréosélective d'indolyglycines **202** (64-77%) au départ de l'acide *N*-tosyl-3-indolylboronique **200a** (R=H), d'acide glyoxylique **184** et de (*R*)- α -méthylbenzylamine **178**. L'analyse de la structure par diffraction des rayons X montre que la configuration du carbone α est (*S*).

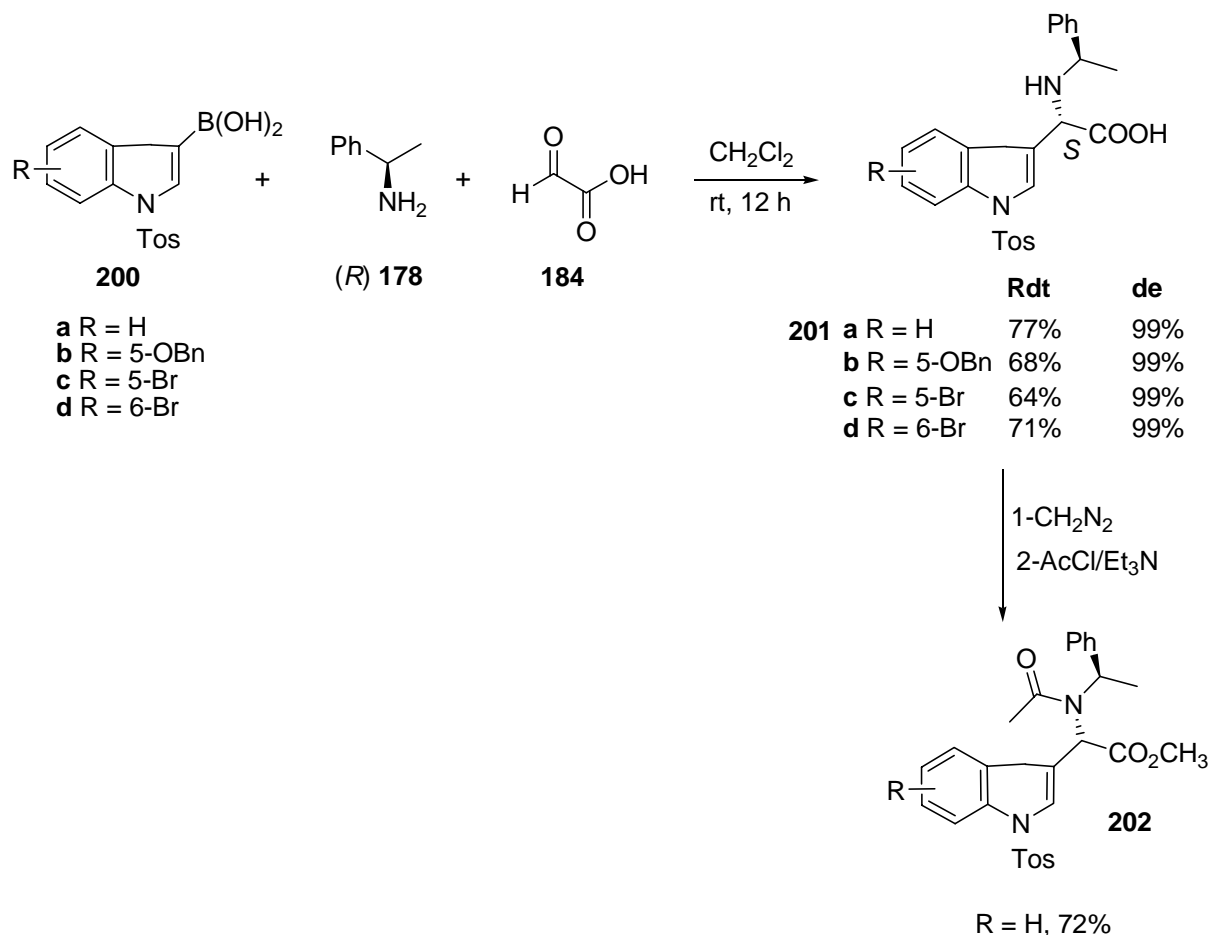


Schéma 11

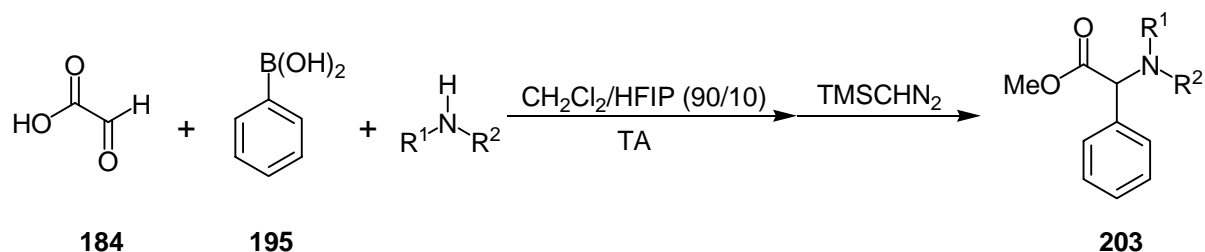
En 2005, des chercheurs de Merck ont décrit une synthèse diastéréosélective d' α -arylglycines **203** par la méthode de Petasis (**Tableau 2**).⁷³ Alors que dans les solvants organiques classiques (Acétonitrile, toluène, éthanol, dichlorométhane), les temps de réactions peuvent atteindre plusieurs jours, l'utilisation de l'hexafluoroisopropanol (HFIP) comme co-solvant dans le dichlorométhane permet une forte accélération de la réaction qui est terminée après 24 heures. La méthode semble assez générale mais la 2,5-diméthylpyrrolidine et la 2-méthylpipéridine (Entrée 3 et 4) ne réagissent pas. Cela peut être expliqué par une plus grande gêne stérique dans le premier cas, et à une plus faible basicité de la pipéridine en comparaison de la pyrrolidine dans le second cas. Les excès

⁷² Jiang, B.; Yang, C. G.; Gu, X. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2545-2547.

⁷³ Nanda, K. K.; Wesley Trotter, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2025-2028.

diastéréoisomériques sont excellents si le centre chiral est en α de l'atome d'azote (Entrée 1 et 2). S'il est en position 3 (Entrée 5), aucune diastéréosélectivité n'est observée.

Tableau 2 : Réaction entre l'acide phénylboronique, l'acide glyoxylique et diverses amines.



Entrée	HNR ¹ R ²	Temps (h)	Rapport Diastéréoisomérique ^a	Produit majoritaire	Rendement
1		7	>95:5		96%
2		24	>95:5		85%
3		24	–		Pas de réaction
4		24	–		Pas de réaction
5		24	50:50		80%

^a Déterminé par RMN ¹H du milieu réactionnel.

L'acide aminé résultant du couplage avec la 2-phénylpyrrolidine (Entrée 1) a été cristallisé et analysé par diffraction des rayons X. La structure RX a permis de montrer que les stéréochimies relatives des 2 centres chiraux du produit majoritaire étaient opposées (R, S) ou (S, R). Cela indique que l'addition du groupement aryle sur l'iminium a lieu sur la face opposée au substituant en position

2 de la pyrrolidine. L'exemple ci-dessous représente le cas décrit dans l'entrée 2 où l'amine de départ est énantiomériquement pure (**Figure 4**).

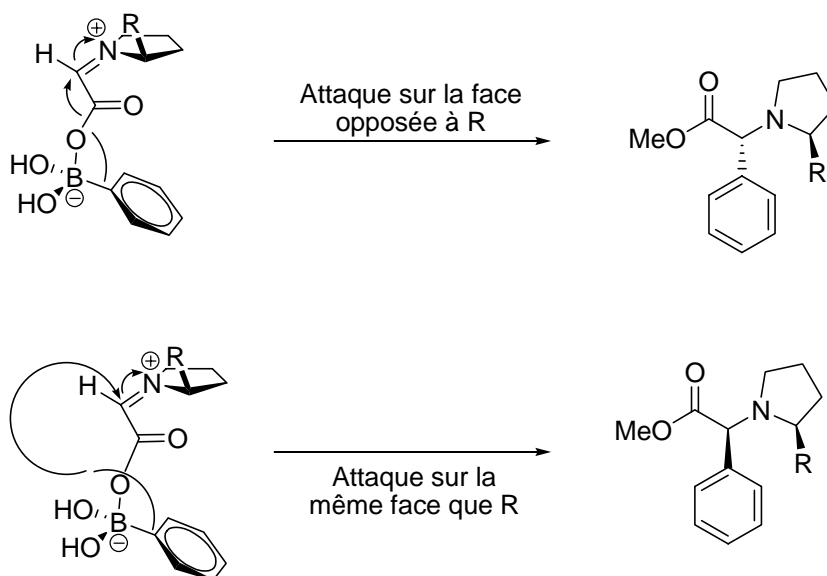
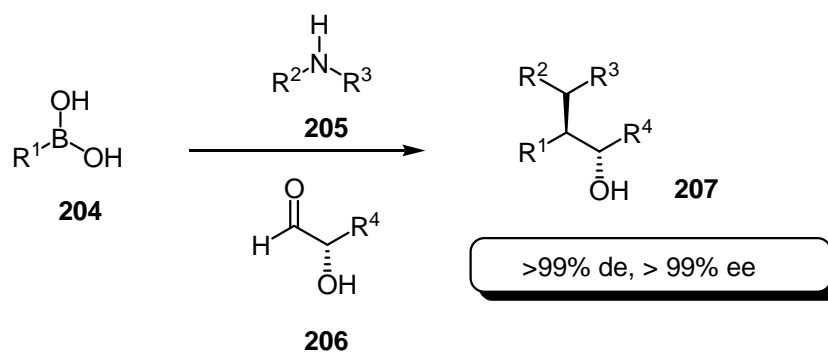


Figure 4

III.3 - Application de la réaction de Petasis à la synthèse de β -aminoalcools énantiomériquement purs⁷⁴

La méthode consiste à faire réagir une amine et un acide arylboronique avec un α -hydroxyaldéhyde **206** énantiomériquement pur. La réaction est, d'une manière générale, conduite dans l'éthanol, les temps de réaction variant de 12 à 48 heures (**Schéma 12**). Les acides boroniques alcéniques et hétéroaryliques donnent tous de bons résultats.



⁷⁴ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798-11799.

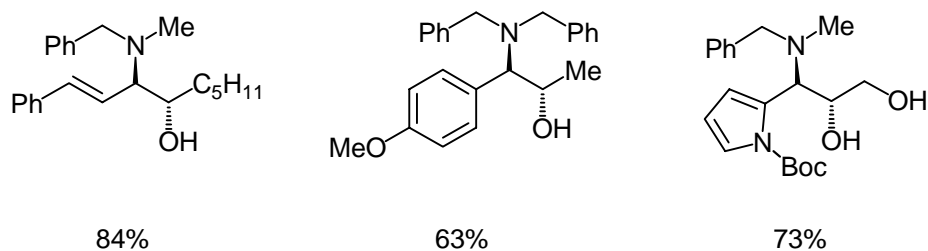


Schéma 12

La réaction est totalement diastéréosélective. L'utilisation d'aldéhydes chiraux ne conduit qu'à un seul énantiomère, aucun phénomène de racémisation n'étant observé. On remarquera que le groupe hydroxyle ne doit pas être protégé. Ainsi, l'utilisation du (*R*) glycéraldéhyde sous sa forme énantiomériquement pure conduit au 3-amino-1,2 diol **209** (Schéma 13). Cette réaction a été appliquée à la synthèse de la (*S*)-homophénylalanine **211** énantiomériquement pure (>99% ee).

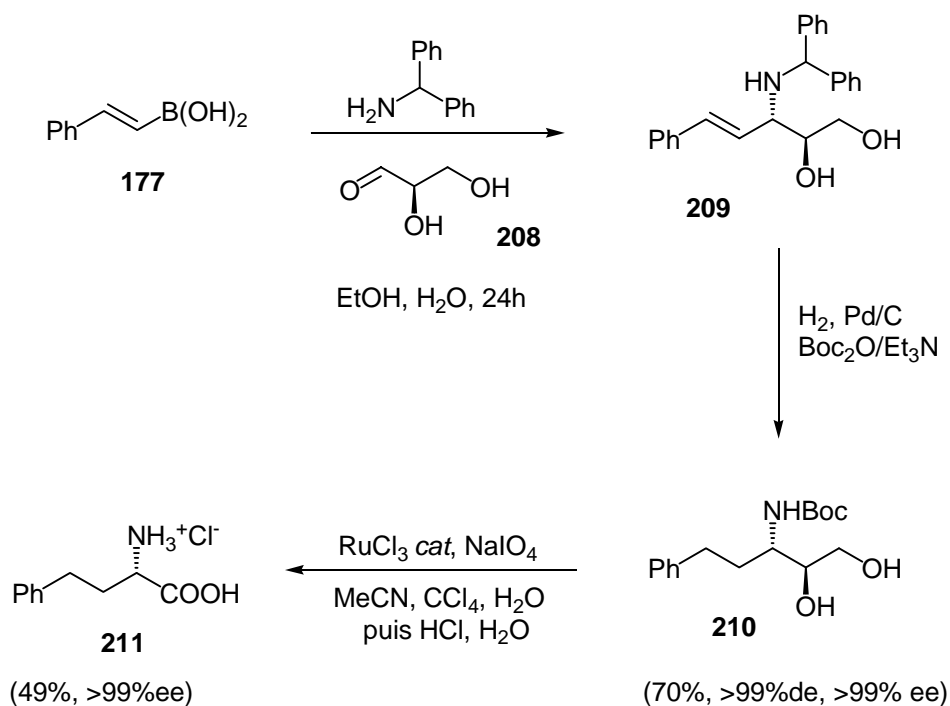


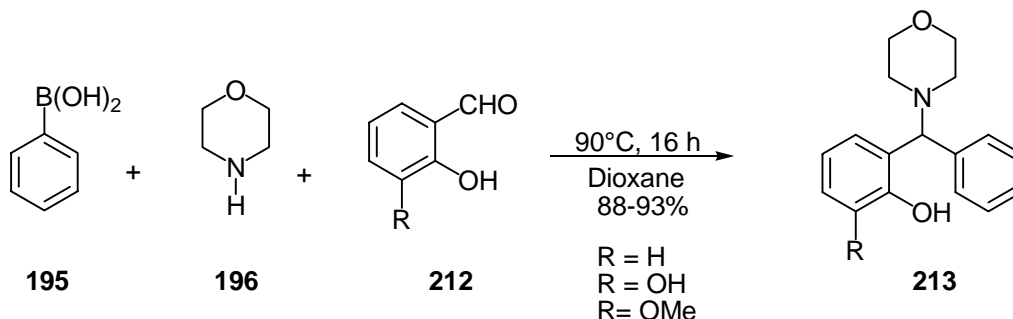
Schéma 13

III.4 - Application à d'autres dérivés carbonylés

En 2000, le groupe de Finn⁷⁵ a mis en évidence que l'acide phénylboronique **195** se condensait avec la morpholine **196** et divers aldéhydes aromatiques **212** dans les conditions standard

⁷⁵ Wang, Q.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4063-4065.

de la réaction de Petasis pour conduire aux produits de type **213** avec des bons rendements (88 à 93%)(Schéma 14). Cependant, aucune réaction n'est observée lorsqu'il n'y a pas de groupement hydroxyle en α ou s'il est déplacé en position *mé*ta ou *para*, remplacé par un halogène ou masqué sous forme d'éther méthylique.



Aucune réaction observée avec:

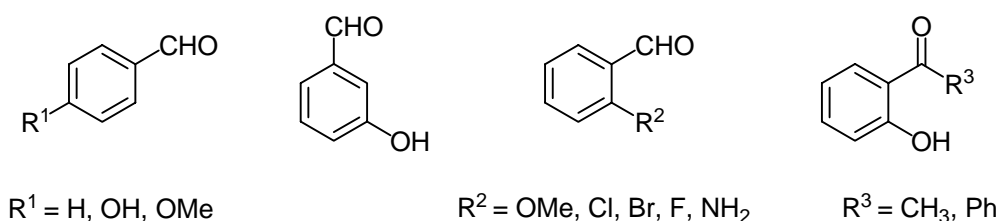


Schéma 14

Un groupement en α de la fonction hydroxyle est donc nécessaire au bon déroulement de la réaction. Toutefois, les 2-hydroxyacétophénone et 2-hydroxybenzophénone ne réagissent pas malgré la présence d'un groupe hydroxyle en *ortho*. L'utilisation du salicyaldéhyde permet une synthèse générale de 2H-chromène **215** (Schéma 15).

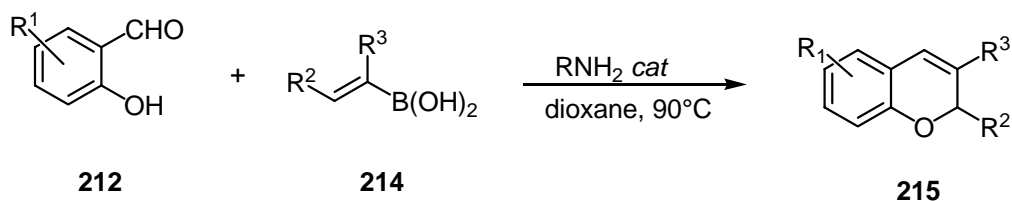


Schéma 15

Finn et *al.*⁷⁵ ont montré que le noyau benzopyrane **215** pouvait être obtenu par une réaction de couplage entre le salicyaldéhyde **212**, un acide boronique vinylique **214**, en présence d'une quantité catalytique (5 mol %) de dibenzylamine. Le cycle catalytique proposé par les auteurs est détaillé ci-dessous (Schéma 16). L'intermédiaire clé **217** est obtenu par formation d'un iminium **216** puis coordination de l'oxygène du phénol avec l'acide boronique. Le transfert intramoléculaire du

groupement vinylique conduit au composé **218**. L'étape de cyclisation est initiée par la protonation de l'amine et conduit au 2H-chromène **215**, tout en régénérant le catalyseur. Il est intéressant de noter que les amines primaires ne sont pas de bons catalyseurs dans ce processus.

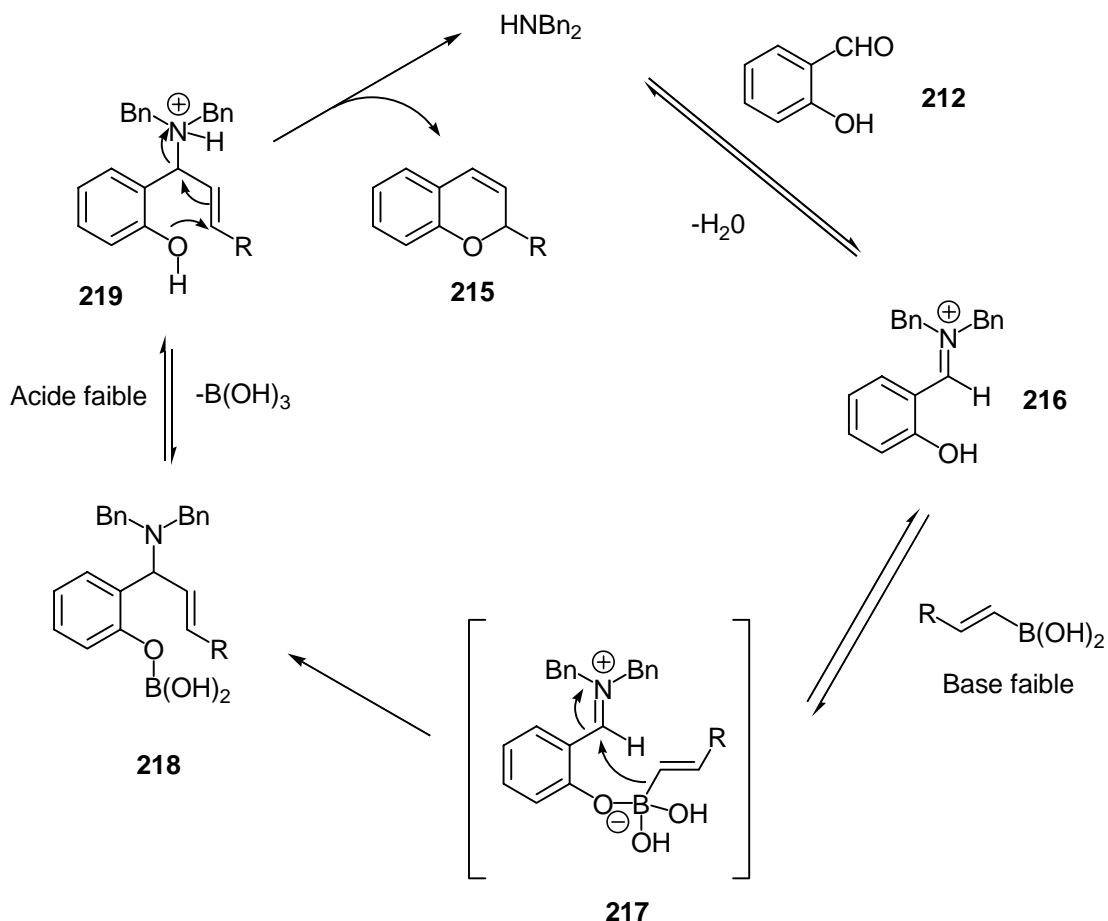


Schéma 16

Petasis a montré que les salicyaldéhydes **212** pouvaient participer à cette réaction à trois composants, formant ainsi des dérivés aminométhylphénols de type **213**.⁷⁶ Les acides boroniques alcéniques, aromatiques et hétéroaromatiques conduisent au produit désiré. Les auteurs ont montré que les amines secondaires donnaient de meilleurs résultats que les amines primaires. Les dérivés du salicyaldéhyde **212** fonctionnent bien dans tous les cas, tandis que les dérivés du benzaldéhyde sont inefficaces. Un groupe hydroxyle en *ortho* est donc nécessaire et en accord avec l'état de transition proposé par Finn.⁷⁵ Les réactions sont plus rapides dans les solvants polaires tels que le méthanol ou l'acétonitrile. Cette méthode permet d'obtenir une grande variété de diarylméthanés (**Figure 5**).

⁷⁶ Petasis, N. A.; Boral, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 539-542.

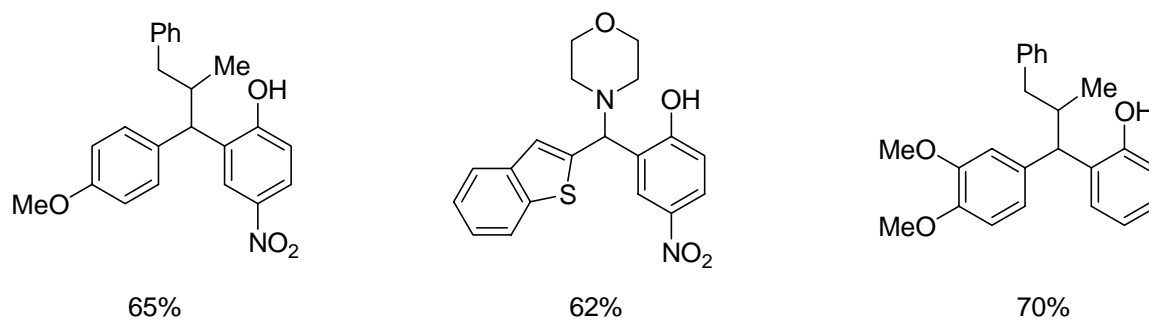


Figure 5

Ce même groupe a montré que les aldéhydes α -cétoniques pouvaient participer à la réaction pour former les aminocétone **221** correspondantes avec des bons rendements (Schéma 17).⁵⁵

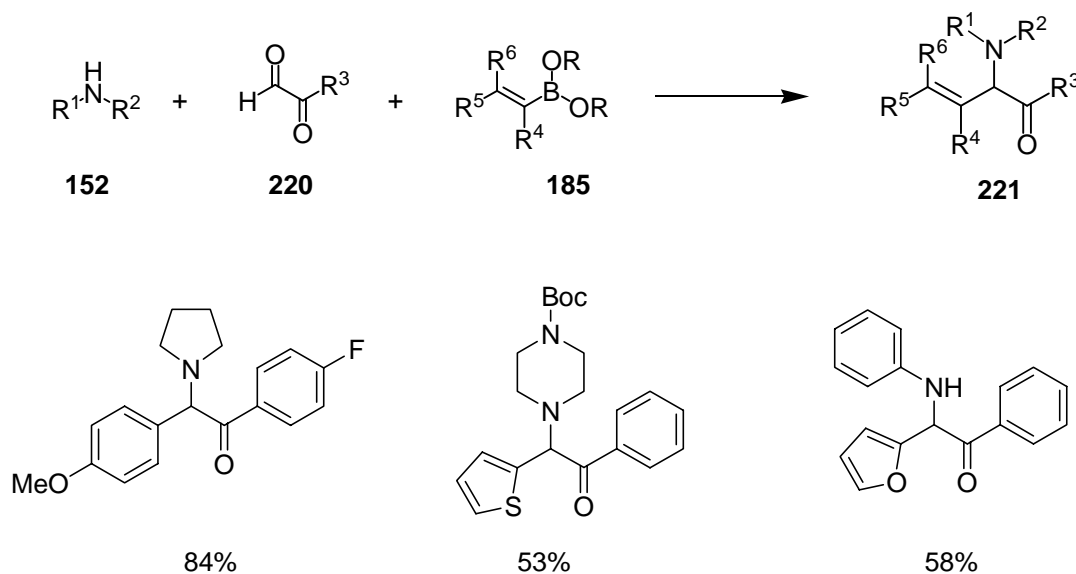
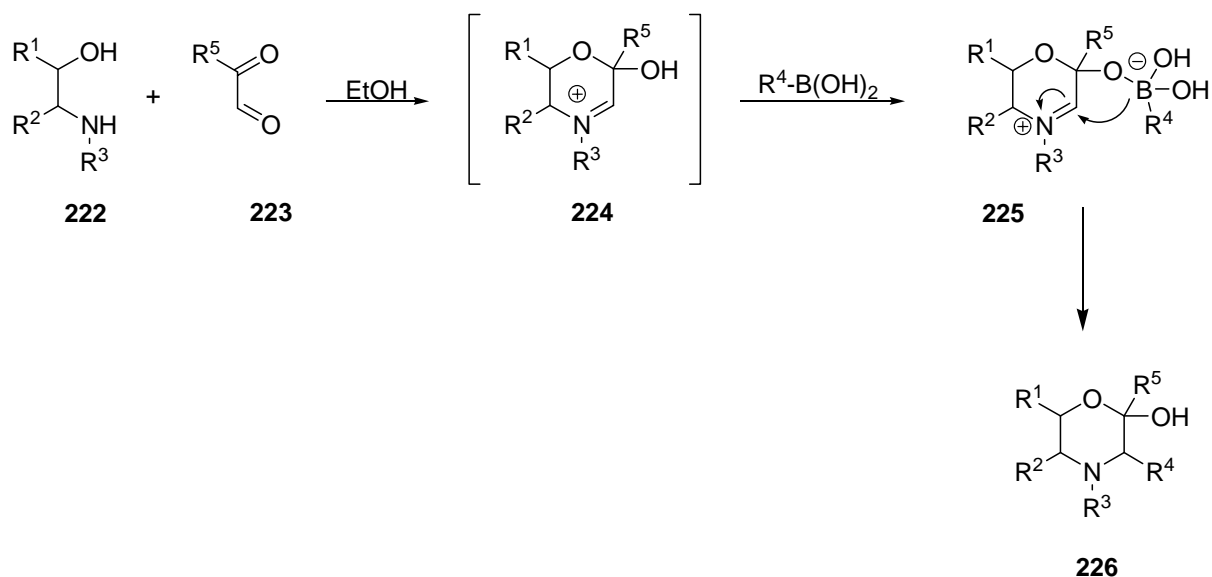


Schéma 17

En 2001, Carboni et al.⁷⁷ ont décrit une nouvelle voie d'accès aux 2-hydroxymorpholines **226** au départ d'un α -cétoaldéhyde **223** d'un aminoalcool **222** et d'un acide boronique (Schéma 18).

⁷⁷ Berrée, F.; Debache, A.; Marsac, Y.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3591-3594.



La réaction consiste à générer « *in situ* » un intermédiaire iminium cyclique **224**, où la fonction aldéhydique du glyoxal est masquée sous forme d'hémiacétal, tandis que la seconde est convertie en iminium susceptible de réagir avec l'acide boronique (**Schéma 18**). La présence d'un groupement hydroxyle libre permet la formation d'un bore tétracoordiné hautement réactif. Les produits **226** sont obtenus avec des rendements compris entre 52 et 92%.

Les cétones sont évidemment moins réactives que les aldéhydes. La dihydroxyacétone **132** est cependant capable de réagir pour donner les dérivés 2-aminopropane-1,3-diol correspondants **134** (**Schéma 19**).⁵⁵

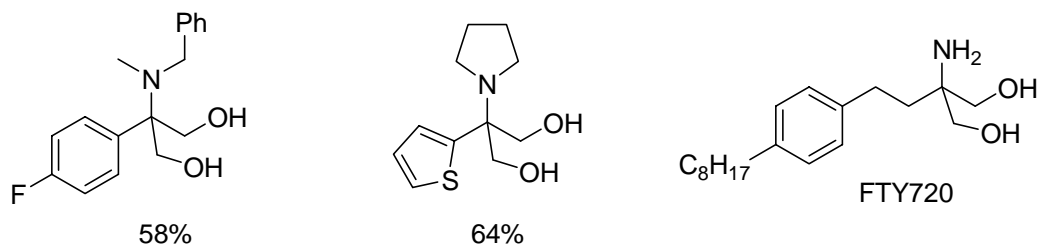
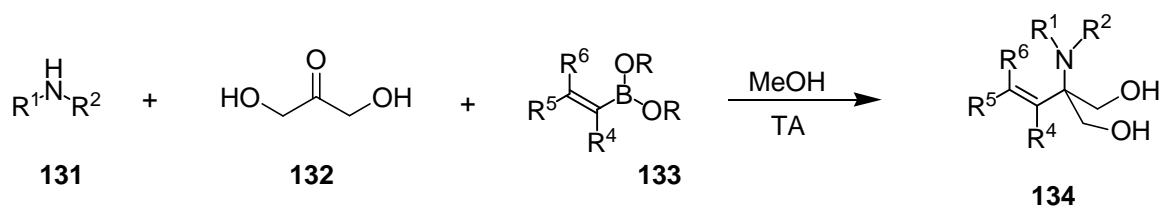
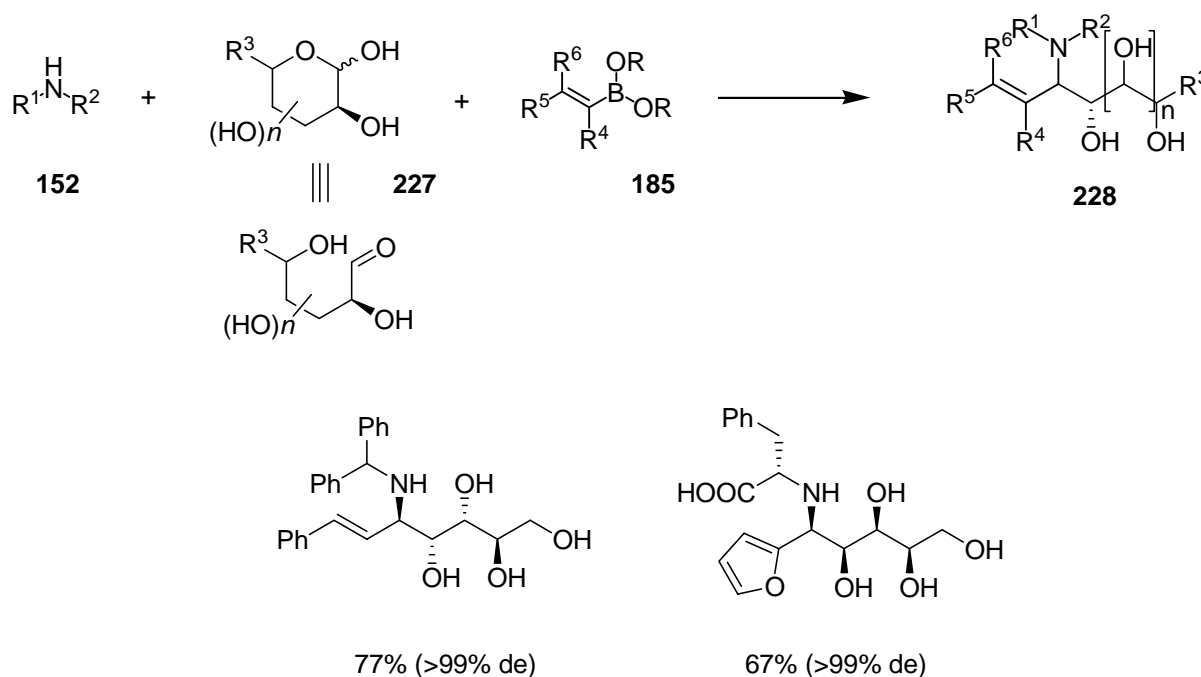


Schéma 19

Cette méthode a ainsi pu être appliquée à la synthèse de l'agent immunosuppresseur FTY720. Ce dernier a été obtenu après hydrogénation du produit résultant de la réaction entre la dihydroxyacétone **132**, la benzylamine et l'acide boronique (*E*)-2-(4-octylphényl)vinyle.

Enfin, récemment, il a été mis en évidence que les glucides pouvaient réagir et conduire aux aminopolyols **228** avec de très bonnes diastéréosélectivités (**Schéma 20**). Cette méthode a également été appliquée à la synthèse d'aminoglucides.⁷⁸



III.5 - Utilisation d'autres dérivés du bore

III.5.1 - Utilisation de sels potassiques d'organotrifluoroborates.

En 2000, le groupe d'Hansen⁷⁹ a montré que la réaction de Petasis pouvait également être conduite avec des dérivés trifluoroborates de type **230**. Vedejs⁸⁰ a décrit précédemment que les acides boroniques aromatiques pouvaient être facilement convertis en aryltrifluoroborates potassiques **230** (**Schéma 21**). Traités par du chlorure de triméthylsilyle, ces sels conduisent à la formation d'un difluoroborane **231** (RBF₂) qui est connu pour être plus réactif qu'un acide boronique.⁸¹ Ainsi, le difluoroborane, mis en présence de morpholine et de divers dérivés pyridine-2-carboxaldéhyde,

⁷⁸ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A.; Patel, Z. D.; Application: US, 2004/0053330.

⁷⁹ Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1303-1305.

⁸⁰ Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.

⁸¹ a) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 4289-4292 b) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990-998 c) Lautens, M.; Ouellet, S. G.; Raeppl, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4079-4082.

conduit aux produits de type **233**, avec des rendements qui restent cependant modestes (de 31 à 54%).

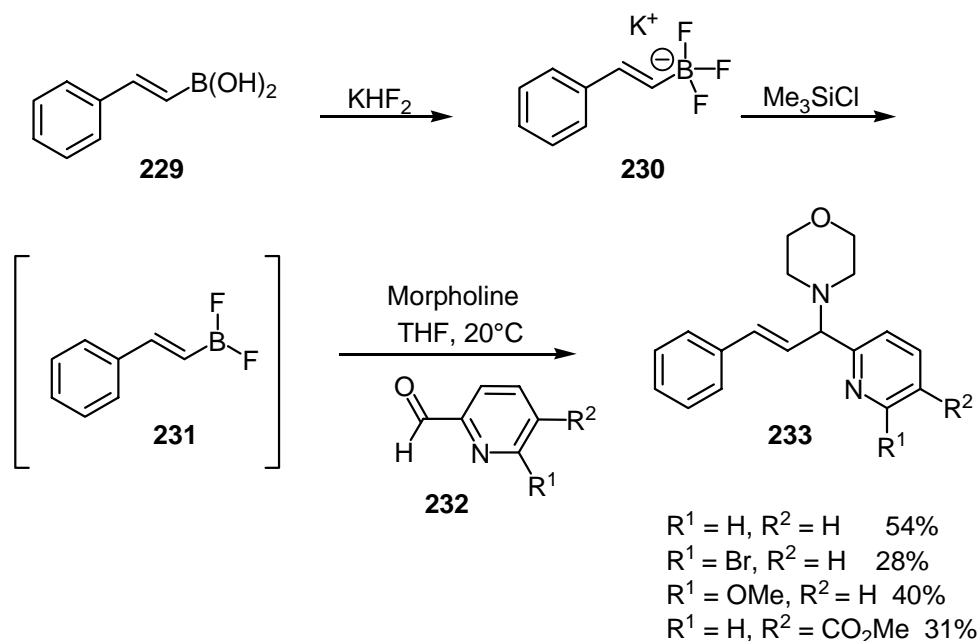


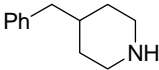
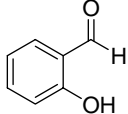
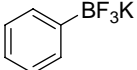
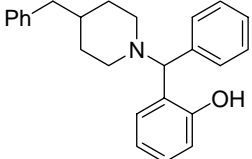
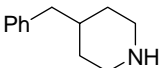
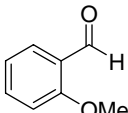
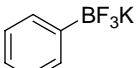
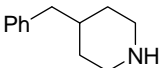
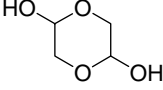
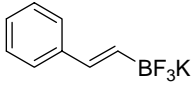
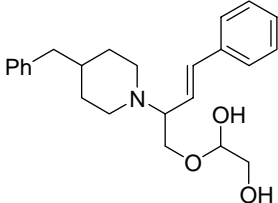
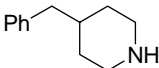
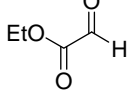
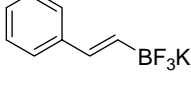
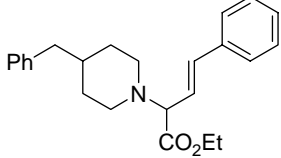
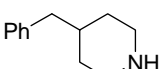
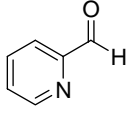
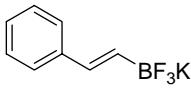
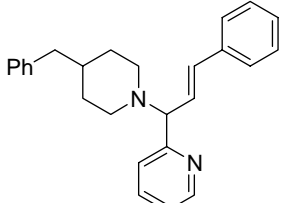
Schéma 21

En 2004, Raepfel⁸² a également décrit l'utilisation de sels potassiques d'organotrifluoroborates activés par une quantité catalytique d'acide de Lewis, dans la réaction de Petasis (**Tableau 3**). Une étude approfondie a montré que TiF_4 était le meilleur acide de Lewis, cependant les auteurs ont décidé d'utiliser le $BF_3 \cdot OEt_2$ sans donner davantage d'explications. Ils ont aussi mis en évidence que les organotrifluoroborates riches en électrons, hétéroaryliques et vinyliques étaient les plus réactifs. Les aryltrifluoroborates pauvres en électrons conduisent au produit, mais avec des faibles rendements. Le **tableau 3** détaille quelques exemples de produits obtenus avec ces nouvelles conditions opératoires. On remarque que seuls les aldéhydes possédant un groupe activant en α réagissent, ce qui est en accord avec les résultats observés par Petasis⁷⁵ et Finn.⁷⁶

En conclusion, Raepfel et Hansen ont montré que le manque de réactivité de certains acides boroniques dans la réaction de Petasis pouvait être contournée par leur conversion en sel potassique d'organotrifluoroborate puis, après addition d'un acide de Lewis, en difluoroborate qui est la véritable espèce active. Ces résultats constituent une extension intéressante de la réaction de Petasis.

⁸² Tremblay-Morin, J.-P.; Raepfel, S.; Gaudette, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3471-3474.

Tableau 3 : Utilisation de dérivés RBF₃K activés par un acide de Lewis dans la réaction de Petasis.

Entrée	R ¹ R ² NH	R ³ CHO	R ⁴ BF ₃ K	Produit	Rendements (%)
1					75
2				Pas de réaction	
3					78
4					21
5					58

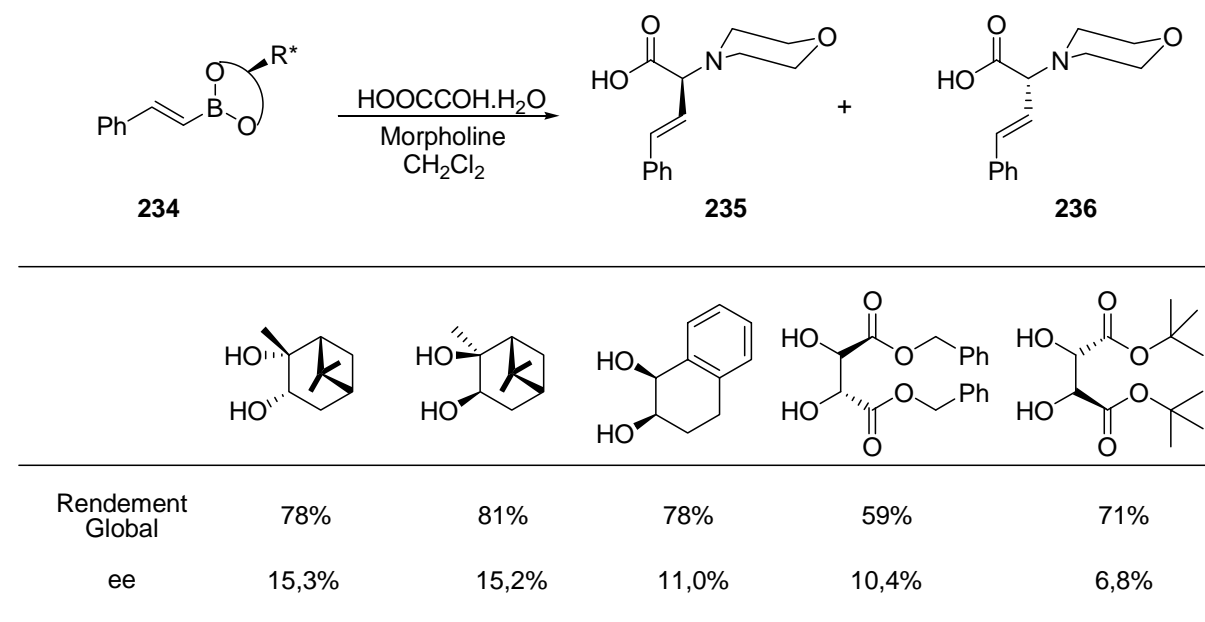
Conditions : R¹R²NH (1 éq.), R³CHO (1,1-1,2 éq), R⁴BF₃K (1,2 éq), BF₃.OEt₂ (25 mol%), toluène anhydre (0,14 M), 90°C, 1 heure.

III.5.2 - Utilisation de boronates

L'utilisation de boronates énantiopurs a été décrite en 2002 par le groupe de Scobie.⁸³ Les esters boroniques ont été préparés en condensant l'acide vinylboronique avec divers 1,2-diols chiraux. Les boronates sont alors obtenus avec des rendements supérieurs à 80%. Ces dérivés ont ensuite été utilisés dans une réaction de Petasis au départ de l'acide glyoxylique et la morpholine dans le dichlorométhane à température ambiante (**Tableau 4**). Les produits de couplages sont obtenus avec de très bons rendements. Malheureusement, les excès énantiomériques observés, sont très faibles, ne dépassant pas les 16%.

⁸³ Koolmeister, T.; Södergren, M.; Scobie, Martin. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5969-5970.

Tableau 4 : Utilisation d'esters boroniques énantiopurs dans la réaction de Petasis.



L'utilisation de boronate a également été décrite par le groupe de Piettre⁸⁴ et de Hutton⁸⁵. Les réactions sont conduites dans le dichlorométhane ou l'héxafluoroisopropanol (HFIP) et les produits de couplage sont obtenus avec de bons rendements.

III.6 - Application de la réaction de Petasis en synthèse sur support solide

En tant que réaction à plusieurs composants et très simple à mettre en œuvre, la réaction de Petasis représentait un cas idéal pour la synthèse sur support solide en vue d'applications à la chimie combinatoire. Hansen et al.⁶² ont montré qu'il était possible de « supporter » chacun des acteurs, à savoir l'acide boronique, l'amine ou le dérivé aldéhydique. Nous nous bornerons ici à décrire un seul exemple qui concerne l'utilisation de la Fmoc- L-proline **239** comme amine supportée.

Dans un premier temps, Hansen a sélectionné deux aldéhydes (l'acide glyoxylique **184** et l'acide salicyaldéhyde **212**) et quatre acides boroniques aryles portant des groupements électrodonneurs (**195-198-237-248**). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 5.

⁸⁴ Jourdan, H.; Gouhier, G.; Van Hijfte, L.; Angibaud, P.; Piettre, S. R. *Tetrahedron. Lett.* **2005**, *46*, 8027-8031.

⁸⁵ Southwood, T. J.; Curry, M. C.; Hutton, C. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 236-242.

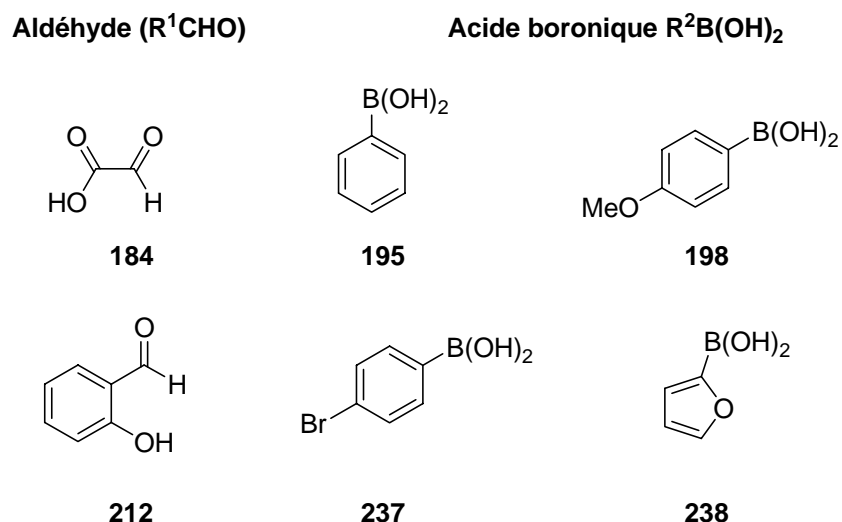
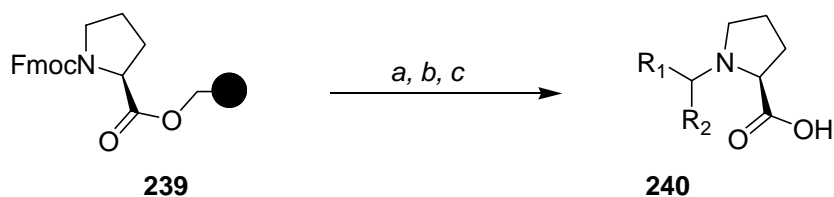


Figure 6

Tableau 5 : Utilisation de la Fmoc-L-proline supportée dans la réaction de Petasis.



a) 20 % pipéridine, DMF b) Aldéhyde (14 éq.; 1M), Acide Boronique (14 éq.; 1M), DMF/1,2-dichloroéthane (2 : 3), 50°C, 48 h c) TFA/CH₂Cl₂ 1 : 1, TA, 30 min.

Aldéhyde	Acide Boronique	de (%)	Rendement (%)	Pureté (%)
184	195	76	82	>95
184	198	40	90	>95
184	237	46	86	92
184	238	8	78	90
212	195	88	82	>95
212	198	74	41	84
212	237	95	81	95
212	238	—	0	—

Tout d'abord, on remarque que l'utilisation du salicyaldéhyde conduit à des rendements plus faibles en aminoacides **240** que lorsque l'acide glyoxylique est utilisé. Des écarts sont observés au

niveau de la diastéréosélectivité de la réaction. La sélectivité semble ainsi meilleure avec le salicyaldéhyde plutôt qu'avec l'acide glyoxylique. D'autres articles ont également décrit la réaction de Petasis sur support solide.^{86,87,88}

III.7 - Conclusion

Ces nombreux exemples soulignent le vaste champ d'applications de la réaction de Petasis. D'autres applications ont été décrites dans la littérature comme la synthèse de pipérazinones et benzopipérazinones,⁸⁹ de benzodiazépines, des dérivés aminoacides de dihydroquinolines,⁹⁰ d'aza- β -lactames⁹¹ (en combinant la réaction de Petasis et la réaction d'Ugi), de peptidomimétiques,⁹² d'hétérocycles peptidomimétiques⁹³ d'anti- α -(trifluorométhyl)- β -aminoalcools.⁹⁴ Les cycles aromatiques très riches en électrons peuvent remplacer l'amine et donnent accès à des dérivés acides carboxyliques.⁹⁵ L'application majeure de la réaction reste cependant la synthèse d'acides aminés. L'originalité de la réaction de Petasis réside dans l'utilisation d'un acide boronique qui joue le rôle de nucléophile. Ceux-ci sont généralement cristallins, très faciles à utiliser, stables dans l'eau et à l'air libre et non toxiques. De plus, un très grand nombre d'acides boroniques ou de boronates sont commerciaux.

La réaction est également très simple à mettre en œuvre puisqu'il suffit de mélanger les trois réactifs de départ (une amine, un acide boronique ou boronate, et un dérivé carbonyle), à température ambiante. La plupart des solvants organiques usuels ainsi que l'eau peuvent être utilisés. Il est donc facile d'accéder à une grande variété d'acides aminés hautement fonctionnalisés en une seule étape. Dans la plupart des cas, l'acide aminé étant insoluble, une simple filtration permet de l'isoler. La réaction peut être conduite en synthèse sur support solide ce qui permet d'avoir des réactions complètes, d'éviter les problèmes de purification et d'avoir accès à des collections de composés nouveaux.

Dans les chapitres suivants, nous discuterons de l'utilisation de cette réaction de Petasis dans plusieurs voies de synthèses potentielles du SSR149415.

⁸⁶ Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Chen, J. J.; Shao, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4841-4844.

⁸⁷ Thompson, K. A.; Hall, D. G. *Chem. Comm.* **2000**, 2379-2380.

⁸⁸ Klopfenstein, S. R.; Chen, J. J.; Golebiowski, A.; Li, M.; Peng, S. X.; Shao, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4835-4839.

⁸⁹ Petasis, N. A.; Pavel, Z. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9607-9611.

⁹⁰ Grigg, R.; Sridharan, V.; Thayaparan, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9017-9019.

⁹¹ Naskar, D.; Roy, A.; Seibel, W. L.; West, L.; Portlock, D. E.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6297-6300.

⁹² Klopfenstein, S. R.; Chen, J. J.; Golebiowski, A.; Li, M.; Peng, S. X.; Shao, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4835-4839.

⁹³ Petasis, N. A.; Patel, Z. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9607-9611.

⁹⁴ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Schweizer, S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3173-3176.

⁹⁵ Naskar, D.; Roy, A.; Seibel, W. L.; Portlock, D. E. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 5819-5821.

Synthèse du noyau oxoindole par α -arylation
palladocatalysée d'une fonction amide

IV.1 - Stratégie

A la lumière de la revue bibliographique du chapitre 2, nous avons envisagé une voie de synthèse du SSR149415 faisant appel à deux réactions clés : une réaction de Petasis conduisant au dérivé d' α -arylglycine **145** (Schéma 1, Etape 1) et une α -arylation d'amide catalysée au palladium du dérivé **142** (Schéma 1, étape 2) pour former le noyau oxindole.

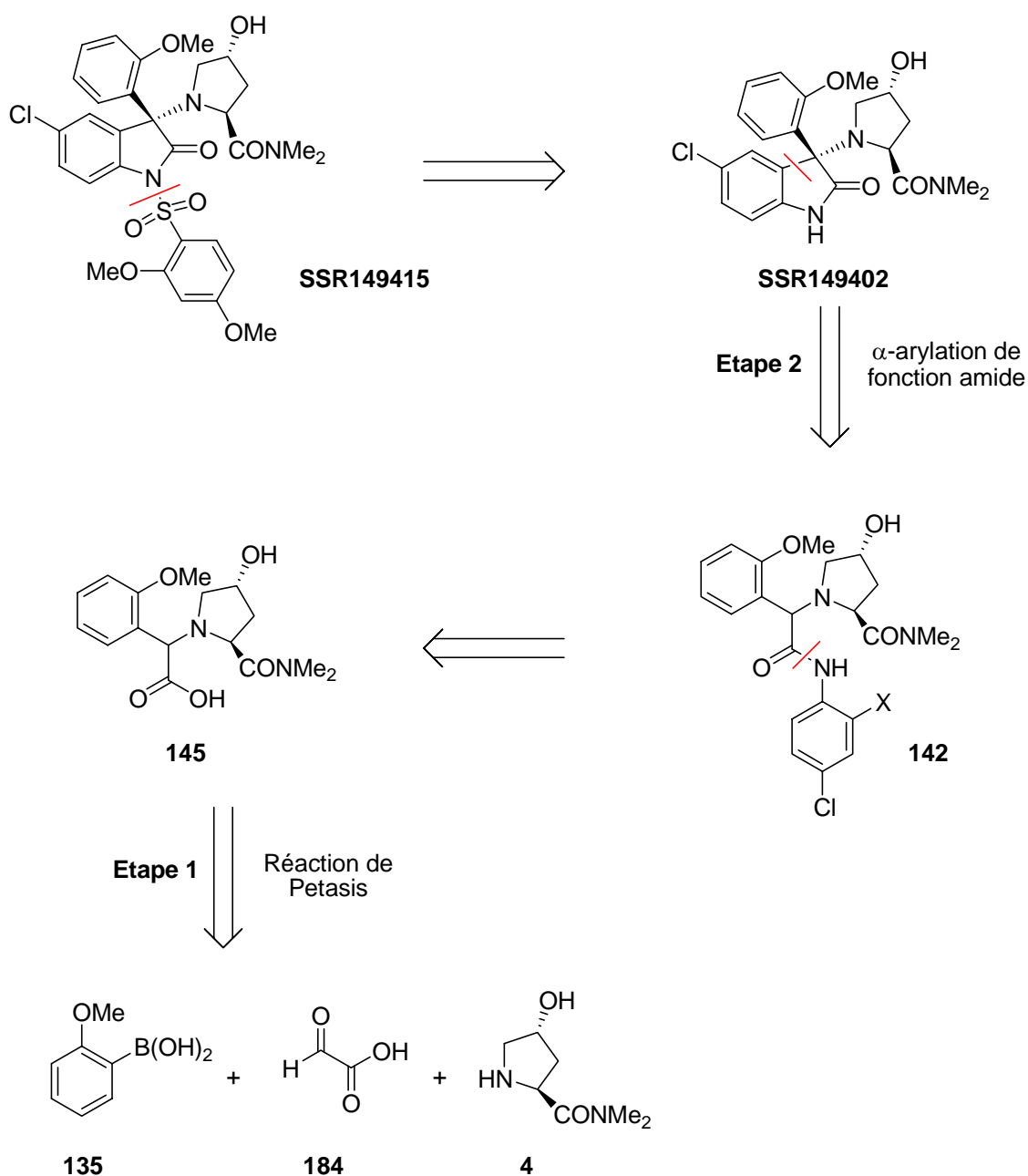


Schéma 1

Nous allons d'abord passer en revue un certain nombre d'exemples d' α -arylation intramoléculaires de fonctions amides catalysées au palladium.

IV.2 - Revue bibliographique

IV.2.1 - Formation de cycles à 5 ou 6 chaînons par α -arylation intramoléculaire d'amides

En 1998, Hartwig s'est intéressé à l' α -arylation de fonctions amides sous catalyse au palladium (**Schéma 2**).³⁴ Cette réaction s'inscrit dans le cadre d'une extension de la méthode d' α -arylation de fonctions cétones développée précédemment par les groupes d'Hartwig,⁹⁶ de Buchwald⁹⁷ et de Miura.⁹⁸

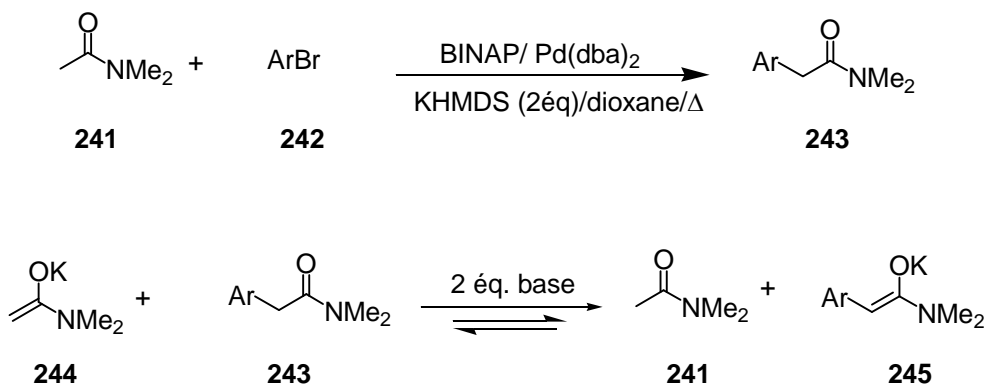


Schéma 2

Le pKa des amides étant plus élevé que celui des cétones, il est nécessaire d'utiliser des bases plus fortes, telles que KHMDS. De plus, le pKa de l'énolate **244** est plus élevé que celui du produit monoarylé **243** (33,5 contre 24,5 dans le THF).⁹⁹ Celui-ci va donc être déprotoné pour former l'énolate correspondant **245**, faisant ainsi diminuer la concentration de l'énolate réactif **244** dans le milieu (**Schéma 2**). La réaction s'en trouve donc ralentie, et la réaction de diarylation entre en compétition. L'utilisation d'un deuxième équivalent de base permet d'éviter cette réaction parasite en déprotonant à la fois le substrat amide **241** et le produit monoarylé **243** qui est plus acide. Dans le cas des cétones, les pKa de l'énolate et du produit d'arylation sont plus proches et l'utilisation de 1,2 équivalents de base est suffisante.

Les complexes de palladium et de BINAP ou de DPPF catalysent cette réaction de couplage avec des rendements variant de 48 à 72% (**Figure 1**). L' α -arylation des amides est cependant moins

⁹⁶ Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383.

⁹⁷ Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109.

⁹⁸ Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740-1742.

⁹⁹ a) Krom, J. A.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6354-6359 b) Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.

générale que celle des cétones : par exemple, l'arylation des *N,N*-dialkylamides conduit à des rendements qui varient de 24% à 72% (**Schéma 3**).³⁴ Elle trouve assez rapidement des limitations : en plus de la diarylation, des réactions secondaires de déshydrohalogénéation de l'aromatique peuvent être observés. Enfin, cette méthode n'est réellement efficace qu'avec des aromatiques ni trop pauvres, ni trop riches en électrons.

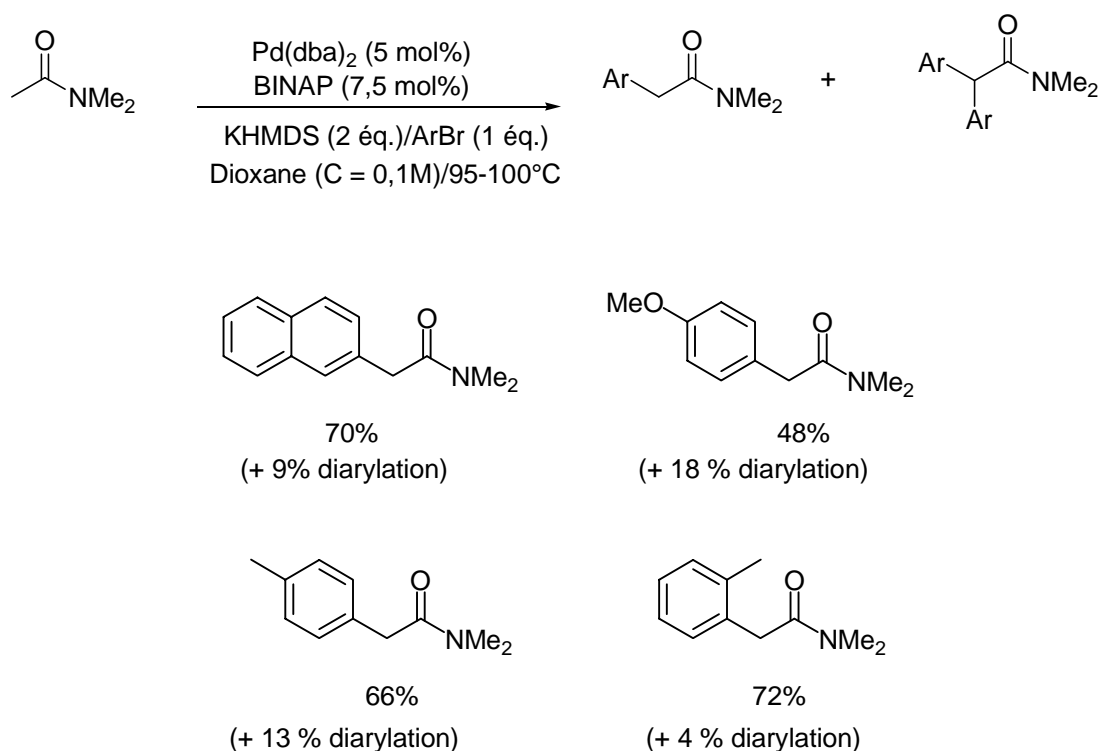
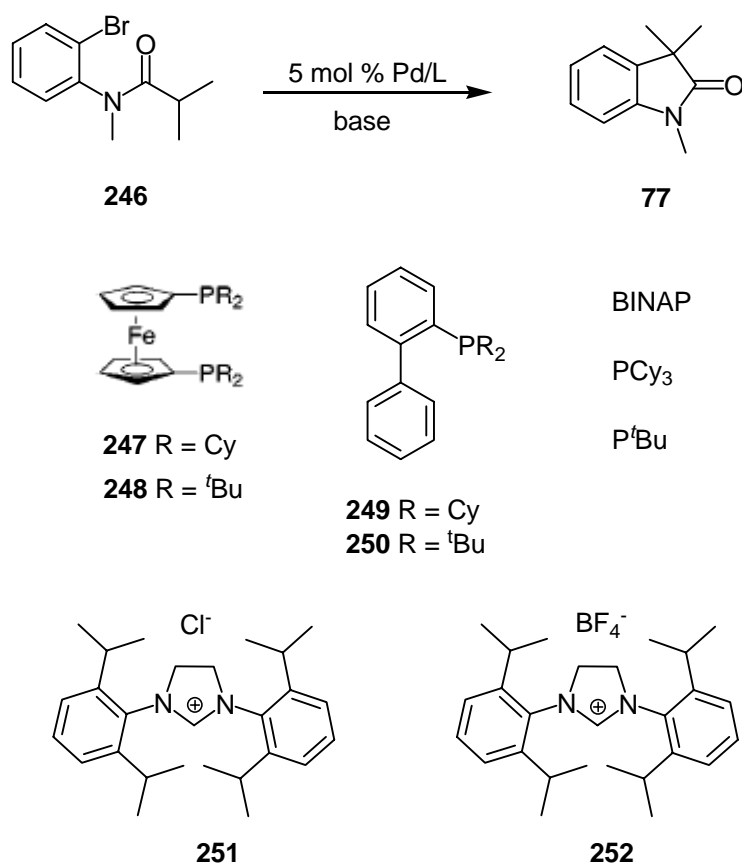


Schéma 3

Les auteurs se sont également intéressés à l'étude de la version intramoléculaire de cette réaction, dans l'optique de générer des noyaux oxoindoles.³⁵ Différents systèmes catalytiques ont été testés lors de la cyclisation du bromoanilide **246**.

Tableau 1 : Effet du ligand sur la cyclisation catalysée au palladium du bromoanilide **246**.


Entrée	Pd	Ligand	T (°C)	Temps	Conversion (%)	Rendements (%)
1	Pd(dba) ₂	BINAP	100	3	95	53
2	Pd(dba) ₂	247	100	4	100	42
3	Pd(dba) ₂	248	100	5	100	41
4	Pd(dba) ₂	PCy ₃	100	1	100	62
5	Pd(dba) ₂	P ^t Bu ₃	100	5	100	62
6	Pd(dba) ₂	PCy ₃	100	3	93	82
7	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	50	3	100	99
8	Pd(OAc) ₂	P ^t Bu ₃	50	3	72	21
9	Pd(OAc) ₂	249	50	3	24	11
10	Pd(OAc) ₂	250	50	3	83	67
11	Pd(OAc) ₂	251	50	3	100	99
12	Pd(OAc) ₂	252	50	3	100	99

Le groupe d'Hartwig a mis en évidence que les alkylphosphines stériquement encombrées ou les ligands *N,N*-bis(2,6-diisopropylphényl)-4,5-dihydroimidazolium **251** et **252** catalysaient la formation du noyau oxoindole **77** avec un taux catalytique et une température plus faible que le

ligand BINAP. De nombreux exemples viennent démontrer que le ligand optimal dépend fortement du substrat de départ. Cependant, les précurseurs de ligands carbènes **251** et **252** et la tricyclohexylphosphine semblent être les plus efficaces pour la formation de noyaux oxoindoles α - α' substitués de structure **77**. Les différents exemples décrits sur la **figure 1** montrent clairement que la nature du dérivé halogéné n'a guère d'influence sur les rendements de la cyclisation intramoléculaire.

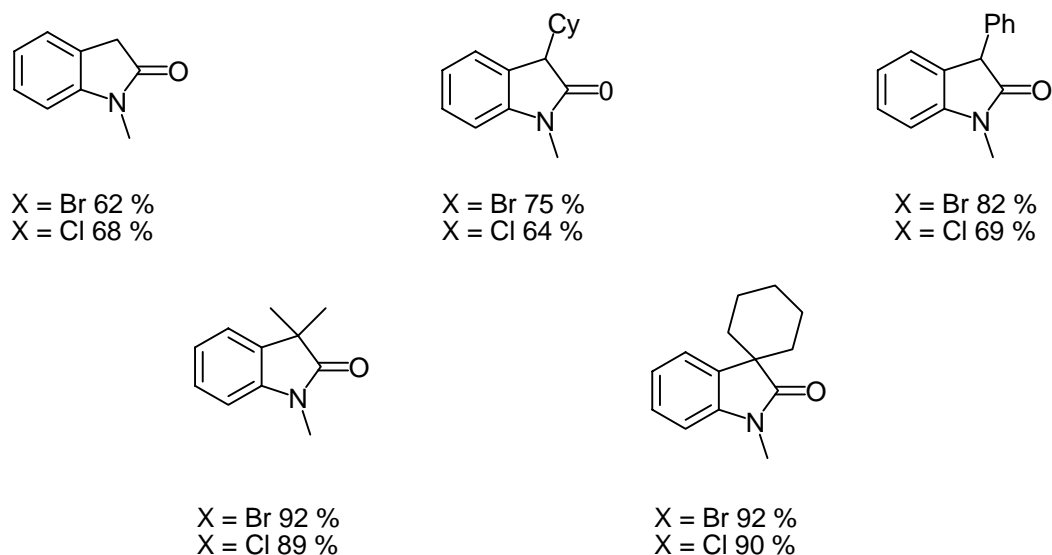
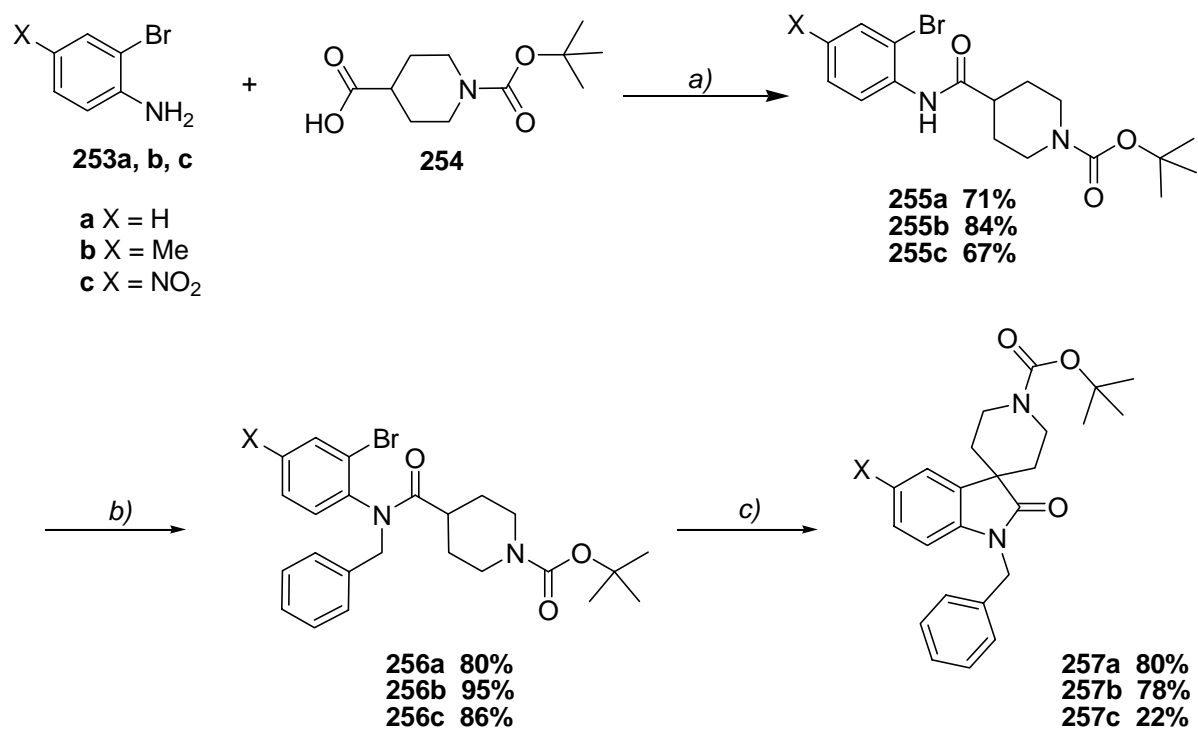


Figure 1

En 2000, le groupe de Freund^{36b} a étudié une nouvelle voie d'accès à des dérivés spiro[indole-3,4'-pipéridin]-2-ones **257** (**Schéma 4**). Pour cela, les auteurs ont utilisé l'acide 1-[(*tert*-butoxy)carbonyl]pipéridine-4-carboxylique **254** disponible commercialement, comme produit de départ.

Dans un premier temps, les auteurs ont préparé les intermédiaires clés **255a-c**. Les premiers essais de synthèse du dérivé **255a** à partir de l'acide carboxylique **254** et de la 2-bromoaniline **253a** utilisant différentes méthodes d'activations (DCC, DMF ; EDC, HOBT, NMM, THF ou DMF ; chlorure 2,4-dinitrobenzènesulfonyle, Et₃N, DMAP, MeCN ; POCl₃, Et₃N, CH₂Cl₂) ne conduisent qu'à un rendement nul ou très faible en produit **255a**. La meilleure méthode de couplage consiste à former le chlorure d'acide dans des conditions non acides (SOCl₂, pyridine, CH₂Cl₂), puis de le faire réagir « *in situ* » avec les anilines **253a-c**, en présence de DMAP et de triéthylamine. Les rendements varient entre 67 et 84%. Ces résultats sont intéressants, car nous utiliserons ce type d'anilines fortement désactivées par la suite. La protection de l'atome d'azote de l'amide est réalisée *via* une benzoylation en présence de chlorure de benzyle (BnCl) et de KF-Al₂O₃, conduisant aux produits **256a-c** avec de très bons rendements (80-95%), mais avec des temps de réaction très longs (9 à 13 jours).


Schéma 4

a) 1) SOCl₂, pyridine, CH₂Cl₂, TA, 25 min 2) Et₃N, 4-(diméthylamino)pyridine, CH₂Cl₂, 14h **255a** : 71%, **255b** : 84%, **255c** : 67% *b*) BnCl, KF·Al₂O₃, MeCN/1,2-diméthoxyéthane, TA, **256a** : 80%, **256b** : 95%, **256c** : 86% *c*) NaOtBu (1,5 éq.), [Pd(dba)₂](5 mol%), 2,2'-bis(diphénylphosphanyl)-1,1'-binaphtalène (BINAP)(7,5 mol%), dioxane (C = 0,11 M), 95-100°C, 3-4,5h, **257a** : 80%, **257b** : 78%, **257c** : 22%.

Freund *et al.* ont alors étudié la cyclisation (α -arylation de la fonction amide) catalysée au palladium pour former les dérivés spiro **257a-c**. Les conditions consistent à faire réagir les dérivés **256** en présence de *tert*butanolate de sodium, de Pd(dba)₂ et de BINAP au reflux du dioxane. Les anilides **256a** et **256b** conduisent après cyclisation aux composés **257a** et **257b** avec des rendements très proches, de l'ordre de 80%. Cependant, l'anilide **256c**, déficiente en électrons du fait de la présence du groupe nitro, conduit au produit désiré **257c**, mais avec un rendement faible et non optimisé de 22%. La présence du groupe nitro, qui peut provoquer de nombreuses réactions secondaires, explique également le faible rendement observé.

Nous allons maintenant nous intéresser à la synthèse de noyau oxindole par α -arylation intramoléculaire asymétrique d'amides.

IV.2.2 - Formation de cycles à 5 ou 6 chaînons par α -arylation asymétrique intramoléculaire d'amides

Hartwig avait été le premier à décrire une version asymétrique de la réaction de cyclisation de bromoanilides en dérivés oxindoles.³⁵ Le **tableau 2** résume les travaux réalisés par les groupes d'Hartwig, de Glorius¹⁰⁰ et d'Aoyama¹⁰¹ sur la cyclisation du bromoanilide **258**.

Divers ligands phosphines énantio-pures commerciaux ont tout d'abord été testés par Hartwig et *al.*³⁵ Le meilleur résultat a été obtenu avec le ligand ferrocène **260** (Entrée 1 et **figure 2**), qui conduit à la formation de l'oxindole **259** avec un excès énantiomérique de 61%. Afin d'améliorer ces résultats, les auteurs ont cherché à développer un nouveau système catalytique. Pour cela, ils ont synthétisé deux ligands **261** et **262** qui dérivent respectivement de la (-)-isopinocampérylamine et de la (+)-bornylamine. L'utilisation d'un mélange équimolaire de Pd(dba)₂ (5 mol%) et du précurseur de ligand carbène **261** permet d'obtenir le noyau oxindole de configuration (*R*) avec un excès énantiomérique de 67% lorsque la réaction est conduite à 25 °C dans le diméthoxyéthane en présence de NaO*t*Bu comme base (Entrée 2). Lorsqu'on utilise le ligand **262**, l'oxindole **259**, de configuration opposée (*S*), est obtenu avec un excès énantiomérique de 69% (Entrée 3).

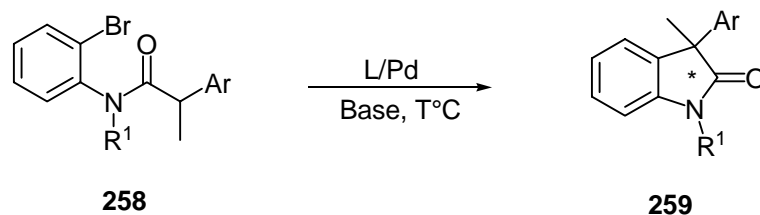
L'influence de la nature du groupement de l'amine a été étudiée en remplaçant le groupe méthyle par un groupe benzyle. La cyclisation en présence d'une quantité équimolaire de Pd(dba)₂ et du ligand **261** conduit à l'oxindole de configuration (*S*) avec un excès énantiomérique de 67% lorsque la réaction est conduite à 25°C (Entrée 4). Avec le ligand **262** l'énantiosélectivité est de 76% si la réaction est conduite à 10°C (Entrée 5) contre 69% si R est un méthyle. Avec les ligands **261** et **262** la substitution d'un phényle par un naphthyle conduit à une augmentation de l'excès énantiomérique (Entrées 2,3,6 et 7).

Le système catalytique composé de Pd₂(dba)₃, de NaO*t*Bu et du ligand imidazolidinium **264** fournit le composé cyclique **259** avec un rendement excellent de 95%, mais un excès énantiomérique faible de 43% (Entrée 8).¹⁰⁰

Enfin, en 2006, Aoyama et *al.* ont décrit la synthèse du ligand **263** et l'ont ensuite testé dans la réaction de cyclisation intramoléculaire asymétrique. L'utilisation de Pd(OAc)₂ et du ligand **263** conduit à la formation des oxindoles désirés **259** avec des rendements corrects et un excès énantiomérique de 65% (si Ar = *p*-anisole) et 54% (si Ar = *p*-fluorobenzène) (Entrées 9 et 10).

¹⁰⁰ Glorius, F.; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. *Chem. Comm.* **2002**, 2704-2705.

¹⁰¹ Arao, T.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, 47, 1417-1420.

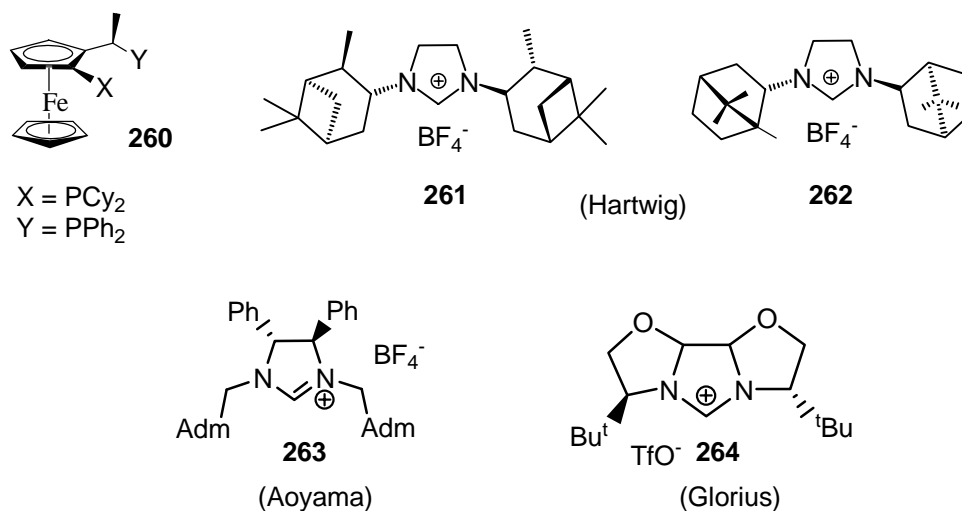
Tableau 2 : Cyclisation asymétrique du bromoanilide **258** en oxindole **259**.


Entree	Ar	R	Pd/L*	T(°C)	T (h)	Rdt (%)	% ee
1	Naphtyl	Me	Pd(OAc) ₂ / 260 ^a	100	24	70	61(S)
2	Naphtyl	Me	Pd(dba) ₂ / 261 ^a	25	8	93	67(R)
3	Naphtyl	Me	Pd(dba) ₂ / 262 ^b	25	26	91	69(S)
4	Naphtyl	Bn	Pd(dba) ₂ / 261 ^b	25	24	88	67(R)
5	Naphtyl	Bn	Pd(dba) ₂ / 262 ^b	10	14	75	76(S)
6	Phényl	Me	Pd(dba) ₂ / 261 ^b	25	24	94	34(R)
7	Phényl	Me	Pd(dba) ₂ / 262 ^a	25	24	74	57(S)
8	Phényl	Me	Pd ₂ (dba) ₃ / 263 ^b	20	14	95	43(S)
9	<i>p</i> anisole	Me	Pd(OAc) ₂ / 264 ^c	100	12	59	65(S)
10	<i>p</i> Fbenzène	Me	Pd(OAc) ₂ / 264 ^c	100	12	51	54(S)

a) Pd (5 mol%), L* (5 mol%), NaO*t*Bu (1,5 éq.), DME.

b) Pd (10 mol%), L* (10 mol%), NaO*t*Bu (1,5 éq.), DME.

c) Pd (10 mol%), L* (20 mol%), LiO*t*Bu (1,5 éq.), DME.


Figure 2

En conclusion, ces travaux montrent que les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec les ligands **261** et **262** qui conduisent à des oxindoles de configurations opposées.

En 2001, Honda et *al.*^{36a} ont décrit les synthèses de la Cherylline **267** et de la Latifine dans lesquelles ils utilisent les travaux du groupe d'Hartwig (**Schéma 5**). Le produit de départ **265** est sous la forme d'un mélange de rotamères (3 : 2). Lorsque ce dérivé **265** est traité en présence de Pd(dba)₂ (10%), de ddpe (15%) et d'un excès de *tert*-butanolate de potassium (1,5 éq.) au reflux du dioxane, le lactame **266** est obtenu avec un rendement de 81%. L'utilisation du (*S*)-BINAP conduit au produit attendu avec un rendement de 42% et un excès énantiomérique de 8%. Le composé débromé est isolé à hauteur de 19% (**Schéma 5**). Les auteurs attribuent la faible énantiosélectivité de la réaction à l'acidité trop élevée du proton benzylique dans **266** ce qui peut conduire à une racémisation partielle.

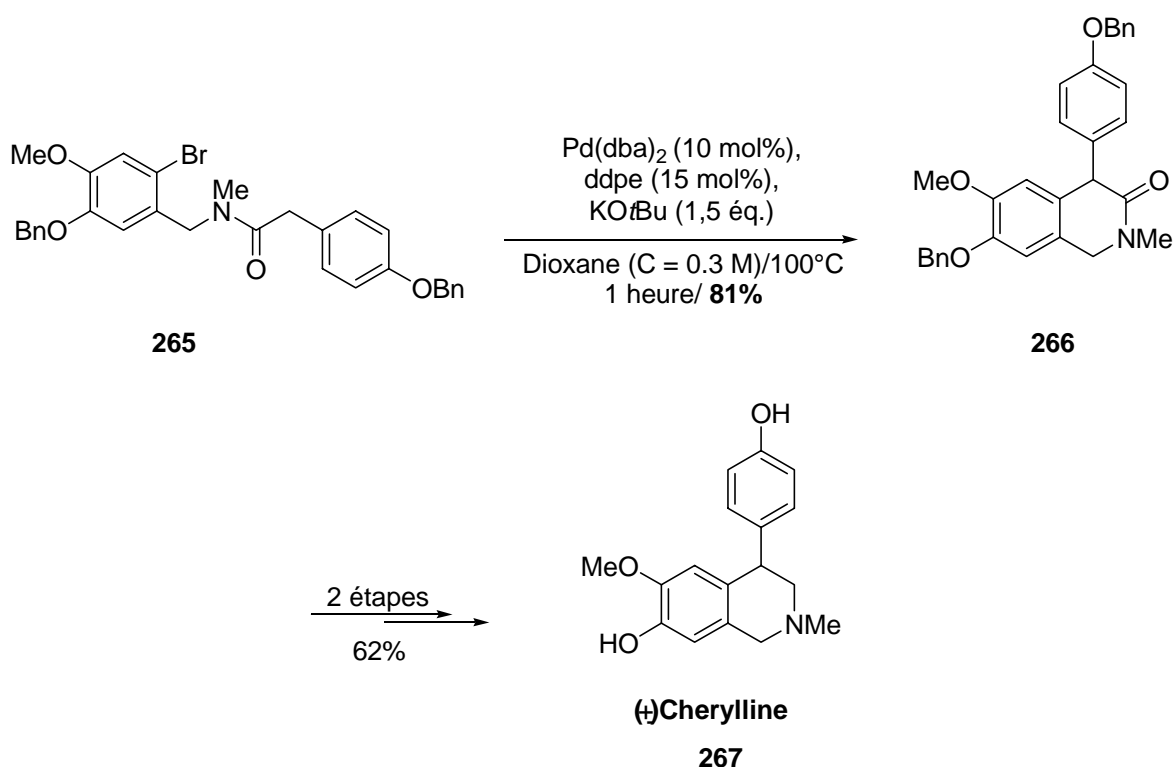


Schéma 5

Une méthodologie similaire a été appliquée pour la synthèse de la Latifine.^{36a}

En 2002, le groupe de Zhang^{36d} s'est intéressé à la synthèse de la Physovenine **270** en utilisant une arylation intramoléculaire d'un amide **268** (**Schéma 6**). La réaction de **268** dans le THF, en présence de LiN(TMS)₂ de BINAP et de Pd(OAc)₂ donne l'oxindole **269** avec un rendement de 60%. Celui-ci est alors transformé en alcool, puis converti en Physovenine par une méthode décrite par Clark et *al.*¹⁰² Étonnamment, les ligands décrits par Hartwig ne sont pas du tout efficaces. L'utilisation de (*R*)-BINAP ne donne qu'un excès énantiomérique faible de 11%

¹⁰² Clark, A. J.; Jones, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6875-6882.

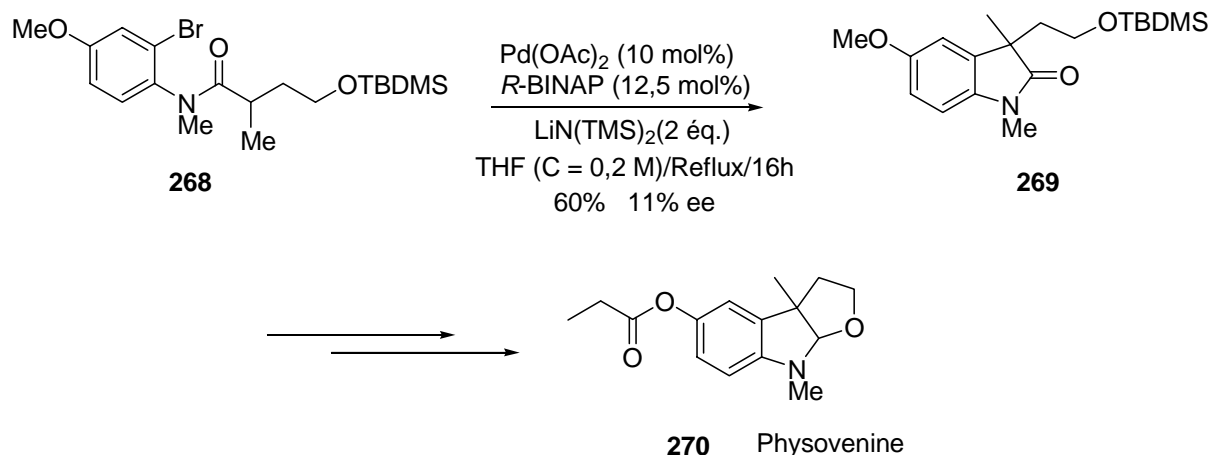


Schéma 6

Ces différents exemples de cyclisations asymétriques de bromoanilides semblent mettre en évidence que les précurseurs de ligands carbène *N*-hétérocyclique semblent donner les meilleurs résultats. Il apparaît aussi que les conditions de cyclisation sont très dépendantes du substrat de départ. Dans notre cas il sera sûrement nécessaire de faire un criblage approfondi de différents systèmes catalytiques.

IV.2 - Utilisation des énolates de zinc pour l' α -arylation de fonctions amides

L' α -arylation de fonctions amides nécessite des bases plus fortes que l'arylation de fonctions ester ou cétone. Cela a pour effet de réduire le champ d'application de la réaction. L'halogénure d'aryle ne peut pas porter de groupe hydroxyle, amine ou de fonction électrophiles. Ces fortes conditions basiques conduisent à une décomposition partielle du catalyseur et nécessite l'utilisation de taux catalytiques importants. Enfin, le produit α -arylé peut quencher l'énolate de départ et ainsi conduire au produit de diarylation. Hartwig et *al.* se sont donc orientés vers l'utilisation d'énolates de zinc, qui ont la propriété d'être moins basiques que les énolates de métaux alcalins tout en aidant l'énolisation par complexation du zinc avec la fonction amide.^{37a}

En 2003, ils ont décrit une première série d'exemples de couplages d'énolate de zinc dérivés d'amides avec des dérivés halogénés. Des dérivés halogénés, possédant des groupes fonctionnels trifluoro, nitrile, nitro ou méthoxy, et qui n'avaient jamais pu subir de réaction de couplage au palladium avec des énolates de métaux alcalins, ont ici donné de bons résultats. Ces travaux ont été récemment complétés.^{37b} Hartwig a décrit une méthode plus générale d'utilisation des énolates de zinc. Ceux-ci peuvent être générés « *in situ* » par réaction d'un α -bromoamide en présence de zinc activé (zinc de Rieke préparé par réduction en milieu THF d'un halogénure de zinc par le naphthalène

sodium ou lithium) ou par la capture d'un énolate de sel alcalin par du $ZnCl_2$. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la seconde méthode.

Le **tableau 3** regroupe différents exemples d' α -arylation du *N,N*-diéthylpropionamide **271** en **272**. Dans un premier temps, le *N,N*-diéthylpropionamide **271** est déprotoné en présence de *sec*BuLi à -78°C dans le THF puis traité par deux équivalents de chlorure de zinc à température ambiante. L'énolate de zinc ainsi formé est alors mis en présence de $Pd(dba)_2$ et de Q-phos. La majorité des couplages se déroulent à température ambiante (exception : entrée 7). L'arylation est conduite indifféremment avec des halogénures neutres, riches ou déficients en électrons. Les bromoarènes substitués en position *ortho* (Entrée 2) par des groupements alkyles, électroattracteurs (F) ou électrodonneurs (OMe) sont efficaces dans ce processus.

Tableau 3 : Exemples d' α -arylation du *N,N*-diéthylpropionamide.

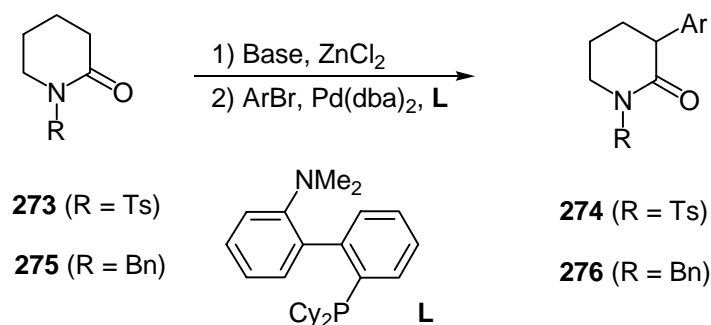
Entrée	ArBr	Conditions	Température	Rendements
1		A	TA	90%
2		B	TA	88%
3		B	TA	91%
4		B	TA	87%
5		C	TA	95%
6		C	TA	90%
7		B	70°C	86%

Conditions A : $Pd(dba)_2$ (1 mol%), Q-phos (1 mol%) ; Conditions B : $Pd(dba)_2$ (3 mol%), Q-phos (3 mol%) ; Conditions C : $\{[P(t\text{Bu})_3]PdBr\}$, 1,05 éq de KH.

De même, le 4-bromobenzonitrile (Entrée 3) et le 4-bromonitrobenzène (Entrée 4), qui possèdent des fonctions non tolérantes aux conditions fortement basiques donnent le produit d'arylation avec de très bons rendements (91 et 87%). Enfin, le 4-bromophénol (Entrée 5) et la 4-bromoaniline (Entrée

6), lorsqu'ils sont préalablement traités en présence de KH, réagissent pour donner le produit de couplage avec d'excellents rendements (90 et 95%). Dans ce dernier cas, l'utilisation du précatalyseur dimérique $\{[P(\text{tBu})_3]_2\text{PdBr}\}$ donne les meilleurs résultats.

Cossy et al.³⁸ ont étudié l' α -arylation des pipéridinones *N*-substituées **273** et **275**. La procédure consiste à traiter le dérivé pipéridone en présence d'une base, puis de quencher l'énolate formé par du ZnCl_2 . L'énolate de zinc ainsi formé, mis en présence de $\text{Pd}(\text{dba})_2$, d'une *o*-biphénylphosphine L et d'un bromure d'aryle, conduit au produit de couplage avec de bons rendements. De nombreux paramètres ont été étudiés, afin d'optimiser le système catalytique. Il a été clairement mis en évidence que ces réactions étaient sensibles à la nature de la base.^{38d} Deux procédures peuvent être utilisées, en fonction du groupement protecteur présent sur l'atome d'azote de la pipéridinone.



Conditions A : 1) LiHMDS (2,0 éq), ZnCl_2 (2,2 éq), 0°C 2) ArBr (1,0 éq), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 mol %), L (7,5 mol%), THF, 65°C

Conditions B : 1) *sec*BuLi (2,0 éq), ZnCl_2 (2,2 éq), 0°C 2) ArBr (1,0 éq), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 mol %), L (7,5 mol%), THF, 65°C

Schéma 7

Si R est un groupement électroattracteur (tosyle ou benzoyle) le LiHMDS donne les meilleurs résultats pour la réaction d' α -arylation. Par contre, lorsque la réaction est conduite sur des *N*-benzyl-pipéridinones **275**, le *sec*BuLi s'avère être une base plus efficace. Le mécanisme de ce type de couplage est décrit dans le schéma 8. Le couplage se fait *via* une séquence "addition oxydante - addition de l'espèce nucléophile - élimination réductrice". L'utilisation du zinc dans les couplages au palladium a été décrite pour la première fois par Negishi^{103,104}, et par Fauvarque et Jutand.¹⁰⁵ Les dérivés zinciques ont souvent montré une grande réactivité, des régio et stéréo-sélectivités élevées,

¹⁰³ Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823.

¹⁰⁴ King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683-684 ; Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254-2256.

¹⁰⁵ Fauvarque, J. F.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, C17-C19 ; Fauvarque, J. F.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *177*, 273-281.

une grande tolérance vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels et relativement peu d'effets négatifs, tels que des problèmes de toxicité.¹⁰⁶

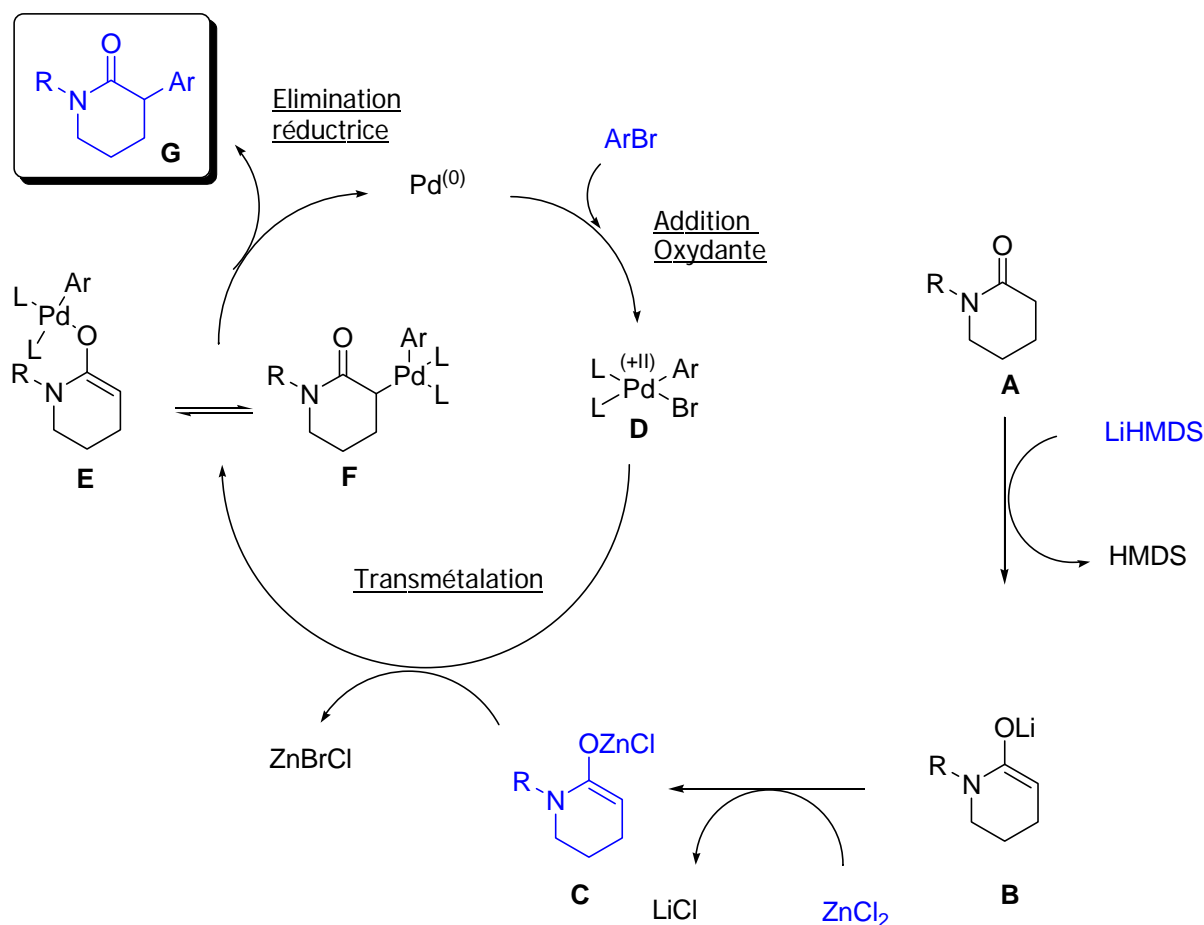


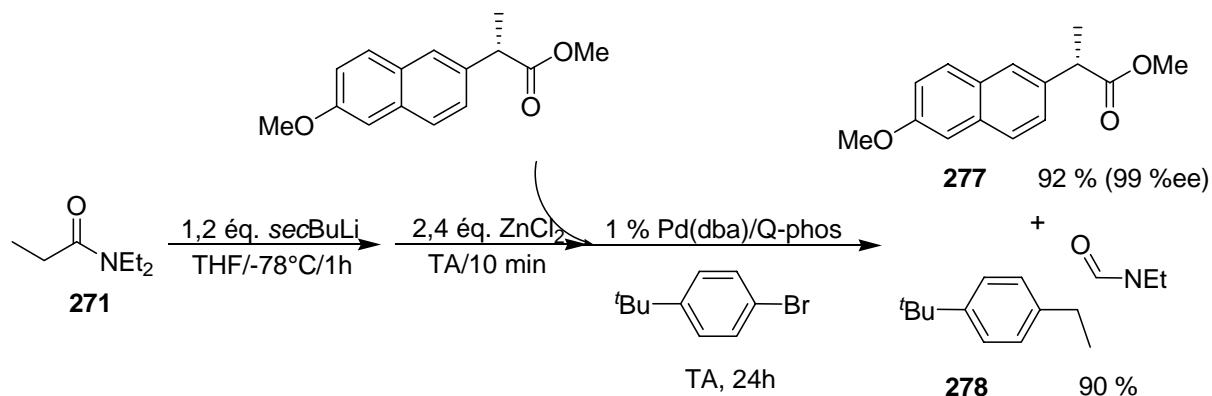
Schéma 8

Le groupe de J. Cossy a observé de meilleurs résultats avec les énoles de zinc qu'avec les énoles de lithium : ceci peut paraître surprenant dans la mesure où les énoles de zinc sont moins nucléophiles. En revanche, le caractère acide de Lewis du zinc pourrait faciliter la substitution du brome par l'énolate au niveau du complexe organopalladié **D**. De même, la présence du zinc, qui possède un fort pouvoir coordinant vis-à-vis de l'oxygène, pourrait favoriser l'intermédiaire **F**, dans lequel le palladium est sur le carbone et non sur l'oxygène, au détriment de l'intermédiaire **E**. Enfin, les résultats de Cossy et *al.* montrent l'absence de toute réaction secondaire de β -élimination ou de diarylation. Cependant, les travaux décrits par Cossy restent limités à ce type d'amide cyclique.

Le **schéma 9** illustre une réaction test qui a pour but de montrer que la réaction de couplage en présence d'énolate de zinc d'amide est plus rapide que la réaction de transfert de proton entre

¹⁰⁶ Negishi, E.-i. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 179-194 ; Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Vallarino, L. M. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 367, 375-382.

l'énolate de zinc et l'hydrogène énoisable en α de la fonction ester du composé **277**.^{37b} En effet, l'ester est récupéré en fin de réaction avec un rendement de 92% sous sa forme énantiomériquement pure. Cela implique que, si on utilise des ligands chiraux, il serait possible de réaliser des α -arylations asymétriques de fonctions amides.

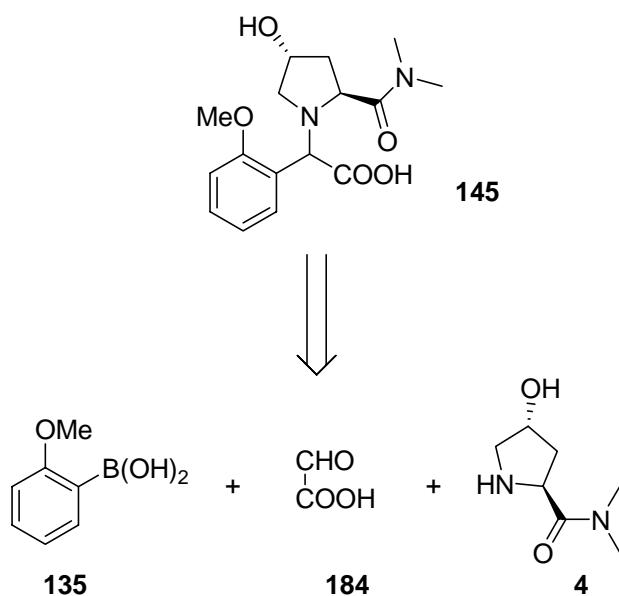


En conclusion, l'utilisation des énoles de zinc dans les réactions d' α -arylation de fonctions amides présente de nombreux avantages. Le couplage peut ainsi être conduit avec des taux catalytiques plus faibles que dans le cas des énoles de métaux alcalins, et ce avec des monophosphines encombrées qui permettent d'avoir une étape d'addition oxydante rapide des bromoarènes riches en électrons, et de conduire les réactions à température ambiante. Des halogénures d'aryles possédant des fonctions nitrile, ester, nitro et cétone généralement sensibles à ces conditions, réagissent ici avec des rendements supérieurs à 85%. Il est également important de signaler qu'aucun produit de diarylation n'est observé. L'utilisation des énoles de zinc, n'a cependant, pour l'instant, jamais été appliquée à la synthèse de dérivés oxoindoles.

IV.3 - Résultats

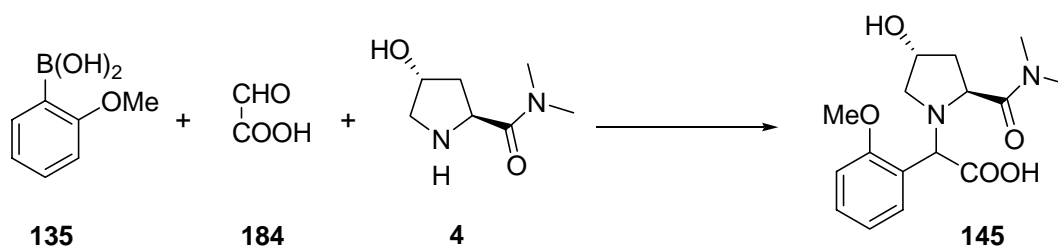
IV.3.1 - Synthèse du dérivé arylglycine **145**

Comme nous l'avons montré dans le **schéma 1**, l'intermédiaire clé de cette voie de synthèse potentielle est l'arylglycine **145**. Notre premier objectif a donc été la synthèse du composé **145** par une réaction de Petasis entre l'acide glyoxylique **184**, l'acide 2-méthoxyphénylboronique **135**, et l'hydroxyprolinamide **4** (**Schéma 10**).


Schéma 10

IV.3.1.1 - Essais préliminaires (Sanofi-Aventis)

Des essais préliminaires ont été réalisés par les chercheurs de Sanofi-Aventis. Ils ont ainsi montré que lorsque la réaction est conduite dans l'éthanol à 50°C (**Tableau 4** - Entrée 1), on n'obtient pas l'acide 145. Par contre celui-ci est obtenu si on conduit la réaction dans le dichlorométhane à température ambiante.

Tableau 4 : Etude préliminaire de la réaction de Petasis.


Entrée	Conditions	Ratio Diastéréoisomérique	Rendement
1	Ethanol/24h/50°C		Produit de départ
2	CH ₂ Cl ₂ /24h/TA	90/10	40 %
3	Toluene/CH ₃ CN/24h/30°C	95/5	74 %

Le rendement est de 40% et la diastéréosélectivité de 90/10. Le faible rendement (**Tableau 4**, entrée 2) peut être expliqué par la faible solubilité des réactifs de départ et du produit 145. Ce problème de solubilité a pu être résolu en conduisant la réaction dans un mélange toluène/acétonitrile

(4/1) à 30°C. L' α -arylglycine **145** est alors isolée avec un bon rendement de 74 % (Entrée 3). Ce dérivé arylglycine est très hygroscopique et se présente sous une forme de poudre qui se gélifie lorsqu'elle est laissée quelques heures à température ambiante.

L'étape suivante consistait à former une liaison amide *via* un couplage entre l' α -arylglycine **145** et la 2,4-dichloroaniline **279**. Que ce soit en présence de *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) dans l'acétonitrile ou avec le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) dans le DMF, le produit attendu **280** n'a jamais été observé (**Schéma 11**).

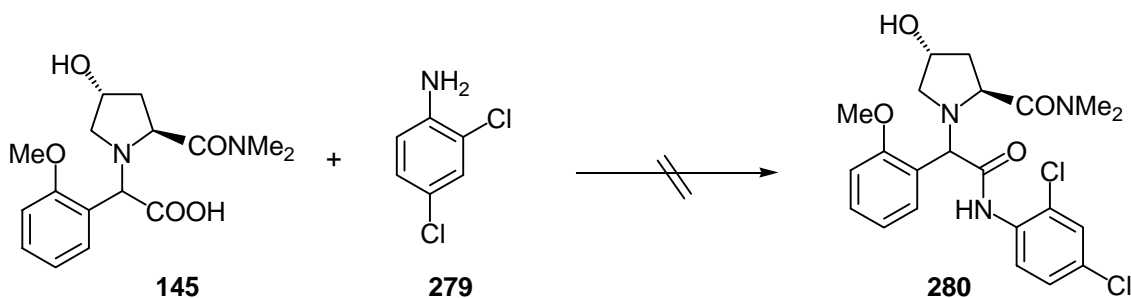
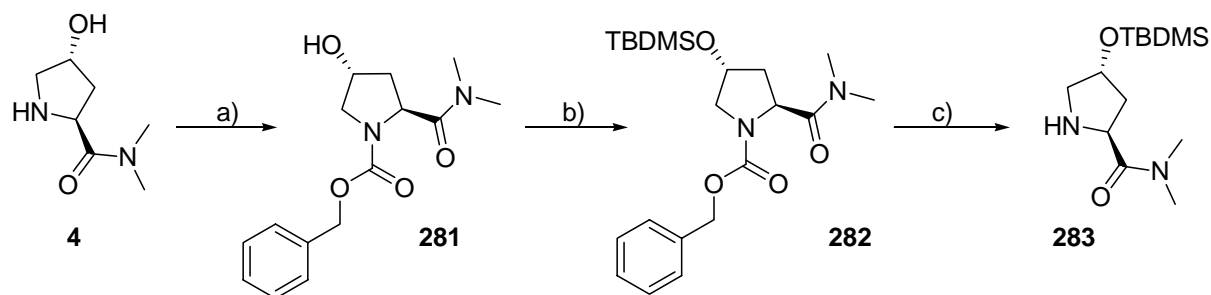


Schéma 11

Les chercheurs de Sanofi-Aventis ont émis l'hypothèse que l'échec du couplage pouvait être expliqué par la faible nucléophilie de la 2,4-dichloroaniline **279**. La présence de la fonction hydroxyle libre pourrait, quant à elle, conduire à des réactions parasites lors de l'activation de l'acide carboxylique. Ils ont donc entrepris de protéger cette fonction hydroxyle par un groupement triméthylsilyle ou triéthylsilyle. Les rendements se sont avérés être très décevants, et le produit protégé par un groupe triéthylsilyle s'est avéré instable. La solution que nous avons envisagée est de préparer un synthon hydroxyprolinamide **283** dont la fonction hydroxyle est masquée par un groupement *tert*butyldiméthylsilyle (TBDMS) puis de le faire réagir dans une réaction de Petasis.

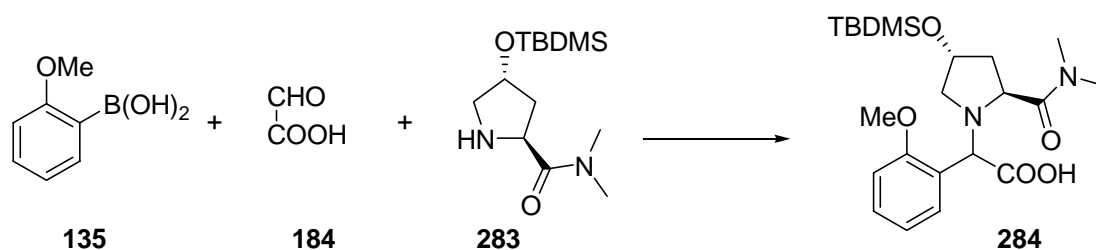
IV.3.2.1 – Résultats

La synthèse du dérivé **283** débute par la protection de la fonction amine de l'hydroxyprolinamide **4** par un groupe benzyloxycarbonyle (Z), puis on effectue une silylation de l'hydroxyle libre. L'hydrogénation de **282** conduit à l'acide aminé désiré **283** avec un rendement global de 71% (**Schéma 12**). Cette synthèse est facilement transposable à la préparation de quantités importantes de produit (de l'ordre de la dizaine de grammes).


Schéma 12

Conditions : a) DIEA (1,4 éq.), ZCl (1,1 éq.), 16 h, DMF/H₂O, 72% b) Imidazole (2 éq.), TBDMSCl (1,1 éq.), DMF, 6 h, 98% c) H₂, Pd/C (10%), 3 h, EtOH, 100%.

Nous avons ensuite reproduit la réaction de Petasis dans les conditions opératoires préalablement mises au point par Sanofi-Aventis. Le mélange de l'acide glyoxylique **184**, de l'hydroxyprolinamide-O-silylée **283** et de l'acide 2-méthoxyphénylboronique **135** (Tableau 5, Entrée 1), dans le toluène, à température ambiante, conduit à l'acide aminé désiré **284** (Entrée 1). Contrairement aux nombreux cas décrits dans la littérature, le produit ne précipite pas et une chromatographie sur colonne de silice s'impose pour la purification de **284**. Le produit est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Tableau 5 : Optimisation de la synthèse de l'acide aminé **284**.


Entrée	Conditions	Rapport Diastéréoisomérique	Rendement
1	Toluene/24/TA	90/10	46%
2	CH ₂ Cl ₂ : HFIP (9/1) 24h/TA	95/5	83%

La RMN ¹H du brut (rapport d'intégration des protons CH α de l'arylglycine **284**) permet de déterminer le rapport diastéréoisomérique (95/5). Le rendement est considérablement augmenté (de 46 à 83%) lorsque la réaction est conduite dans un mélange de dichlorométhane et d'hexafluoroisopropanol (HFIP) dans un rapport de 9 pour 1 (Tableau 5, Entrée 2).⁷³ Le rapport diastéréoisomérique passe également de 90/10 à 95/5 dans ces nouvelles conditions. En plus d'être

peu nucléophile, l'HFIP possède un fort pouvoir ionisant et se trouve être un très bon donneur de liaison hydrogène qui devrait stabiliser les états de transitions polaires. Ceci a été démontré à plusieurs reprises¹⁰⁷

Une chromatographie sur colonne de silice a permis d'isoler et de caractériser le diastéréoisomère majoritaire (cf **Figure 3**). La RMN du proton montre la présence d'un singulet à 4,8 ppm. En RMN du carbone, on observe un signal à 61,5 ppm caractéristique du carbone (CH) α des dérivés α -arylglycines.⁶⁴

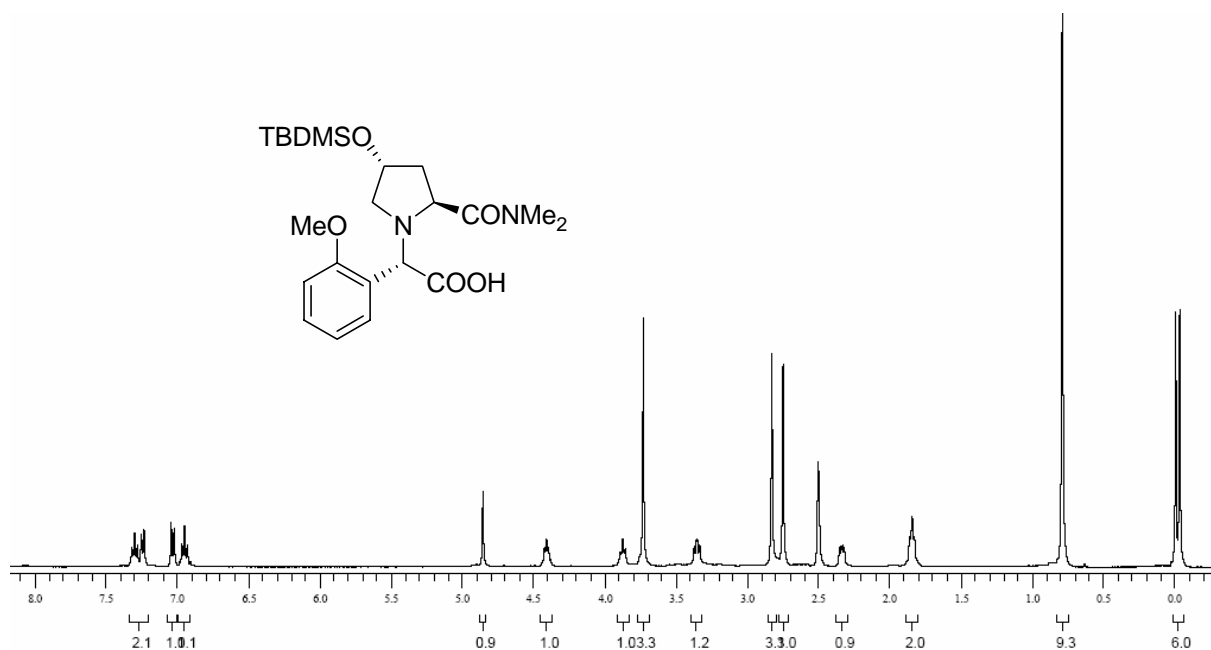


Figure 3 : RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C) du diastéréoisomère majoritaire **284**.

Par analogie avec ce qui est décrit dans la littérature,⁷³ nous avons supposé que l'attaque du groupe anisole a lieu sur la face opposée à celle occupée par le substituant amide en position 2 de la pyrrolidine (**Figure 4**), ce qui conduirait majoritairement à un composé de configuration (*R*). (cf chapitre 3 - III.2.2.2).

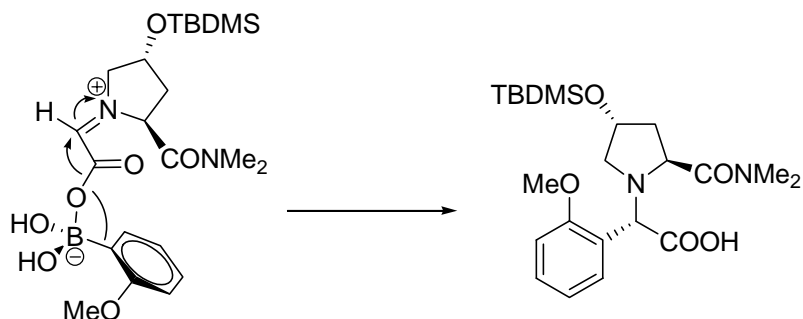


Figure 4

¹⁰⁷ a) Magueur, G.; Crousse, B.; Ourevitch, M.; Begue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9763-9766 b) Ichikawa, J.; Miyazaki, S.; Fujiwara, M.; Minami, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2320-2321 c) Takita, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4661-4665.

Un cristal du diastéréoisomère majoritaire pur a pu être collecté après lente évaporation dans le dichlorométhane. La structure RX a pu être résolue et a mis en évidence (1) que le groupement *tert*butyldiméthylsilyle avait été clivé (2) que le composé avait cocrystallisé avec une molécule de TBDMSiOH (**Figure 5**). La structure RX montre une liaison hydrogène entre un carboxylate et l'hydrogène du dérivé silanol ($d = 1,833 \text{ \AA}$).

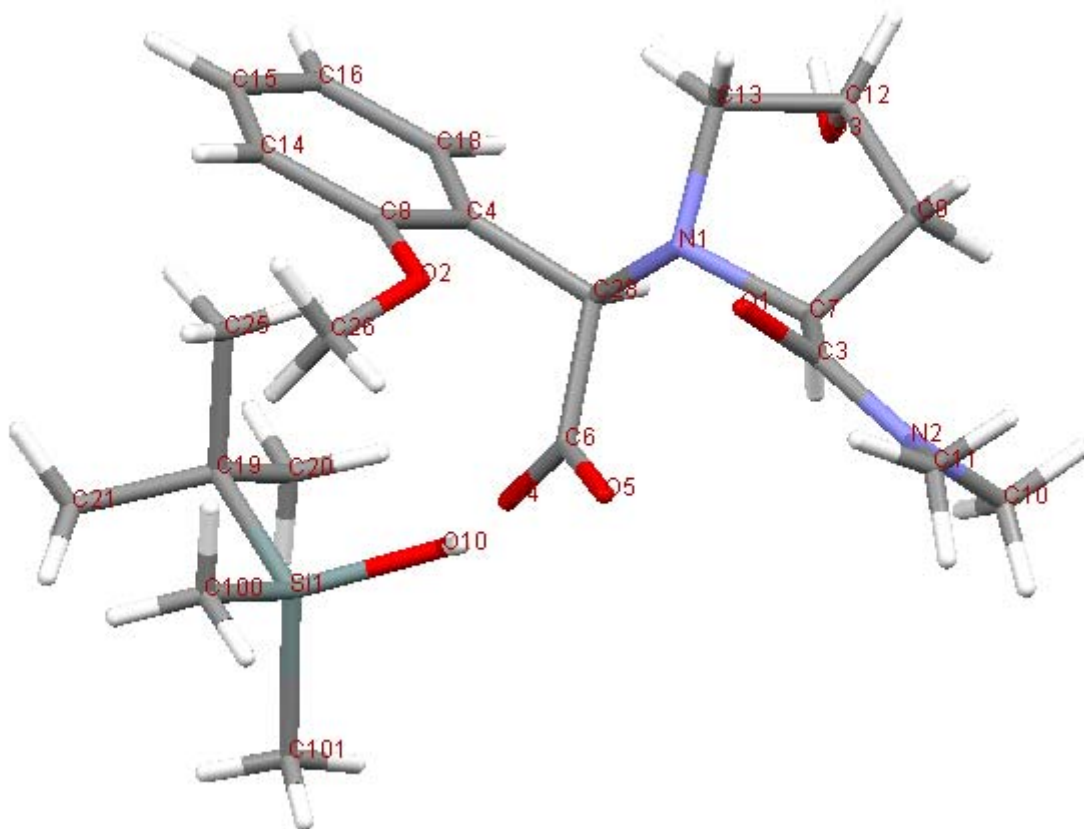
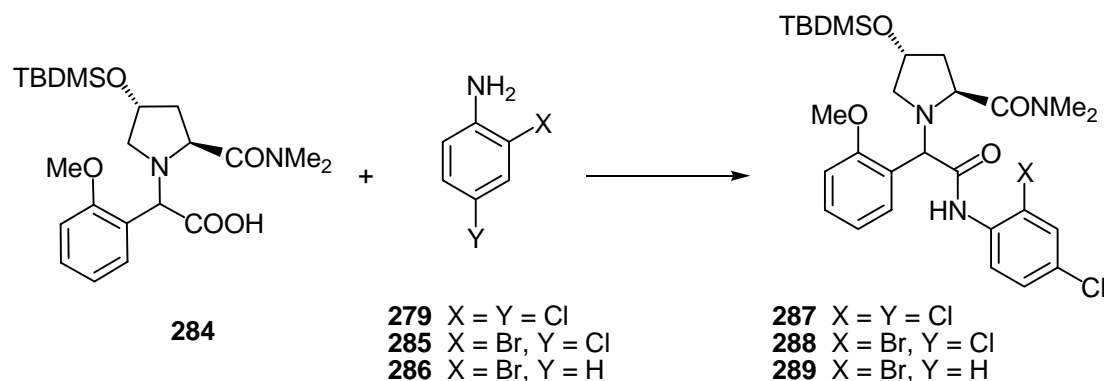


Figure 5 : Structure RX du diastéréoisomère majoritaire de **284**.

Le centre asymétrique est de configuration (*R*) en accord avec le mécanisme proposé à la figure 4. Il faut faire remarquer que, même si la diastéréosélectivité de la réaction est très bonne, dans la voie de synthèse envisagée le centre chiral sera ultérieurement épimérisé lors de la réaction d'arylation intramoléculaire de la fonction amide (Voir **Schéma 1**).

L'étape suivante consiste à amidifier la *N*-phénylglycine **284** avec les anilines **279**, **285** et **286** (**Tableau 6**). Six essais de couplage avaient été déjà effectués par les chercheurs de Sanofi-Aventis, au départ de la 2,4-dichloroaniline **279** (Entrées 1 à 6).

Tableau 6 : Etude du couplage de l'acide **284** avec diverses anilines.


Entrée	X	Y	Conditions	Rendements
1	Cl	Cl	HOBt/DCC/CH ₂ Cl ₂	SM*
2	Cl	Cl	HOBt/CDI/DMF	Dégradation*
3	Cl	Cl	Et ₃ N/CH ₂ Cl ₂ /Phényl- <i>N</i> -phosphoramidochloridate	5%*
4	Cl	Cl	BOP/Et ₃ N/CH ₃ CN	10%*
5	Cl	Cl	<i>N</i> -Méthylmorpholine/T ₃ P**	Traces*
6	Cl	Cl	Et ₃ N/Chlorure de Pivaloyle/80°C	10%*
7	Cl	Cl	α -chloroénamine/CH ₂ Cl ₂	11%
8	Cl	Cl	PyBOP/DIEA/CH ₂ Cl ₂	69%
9	Br	Cl	PyBOP/DIEA/CH ₂ Cl ₂	63%
10	Br	H	PyBOP/DIEA/CH ₂ Cl ₂	65%

* Sanofi-Aventis

** anhydride acide phosphonique de propane

Avec le 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) et le *N,N*-Dicyclocarbodiimide (DCC) dans le dichlorométhane, le produit de couplage **287** n'est pas observé (Entrée 1). Lorsqu'on utilise l'hydroxybenzotriazole et le 1,1'-Carbonyldiimidazole (CDI) on observe la dégradation du produit de départ **284** (Entrée 2). L'utilisation d'agents de couplages tels que le phényl-*N*-phénylphosphoramidochlorure (Entrée 3)¹⁰⁸ ou le BOP¹⁰⁹ (Entrée 4) conduisent au produit attendu **287** mais avec un rendement brut (LC/MS) compris entre 5 et 10%. Le passage par la formation d'un anhydride mixte¹¹⁰ (Entrée 6) ne permet pas d'améliorer ce résultat.

De notre côté nous avons ainsi décidé d'utiliser l' α -chloroénamine **290** (Entrée 7), un réactif développé dans notre laboratoire qui permet de générer des chlorures d'acides dans des conditions

¹⁰⁸ Mestres, R.; Palomo, C. *Synthesis* **1982**, 288-291.

¹⁰⁹ (Benzotriazol-1-yloxy)tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate ; Castro, B.; Dormoy, J. R.; Dourtoglou, B.; Evin, G.; Selve, C.; Ziegler, J. C. *Synthesis* **1976**, 751-752.

¹¹⁰ Prashad, M.; Har, D.; Chen, L.; Kim, H.-Y.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6612-6617.

non acides.^{111,112,113} Toutefois, le produit **287** n'est obtenu qu'avec un rendement de 11%. Le produit de départ est retrouvé à hauteur de 56%. Ce faible rendement pourrait être imputé à la présence de la fonction diméthylamide. Celle-ci pourrait venir réagir avec le chlorure d'acide formé « *in situ* » et ainsi conduire à la formation d'une espèce iminium intermédiaire **291** très réactive vis-à-vis des nucléophiles.

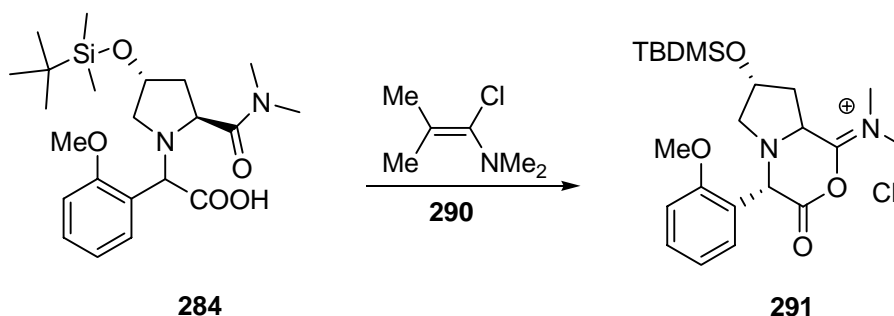


Schéma 13

Cependant, après chromatographie sur colonne de silice, seul le produit **287** est isolé. Finalement, l'utilisation du PyBOP (Entrées 8,9 et 10) a permis d'obtenir les produits de couplage **287**, **288** et **289**, avec des rendements corrects compris entre 63 et 69%. Les dérivés **287** et **288** permettront d'accéder directement à un précurseur avancé du SSR149415. Le dérivé **289** nous servira de composé test.

IV.3.3.1 - Réactions de couplage « modèles »

Afin de nous familiariser avec les réactions d' α -arylation intramoléculaires connues pour être délicates à réaliser, nous avons décidé de reproduire les conditions de cyclisation au départ de trois halogénoanilides décrits par Hartwig.³⁵

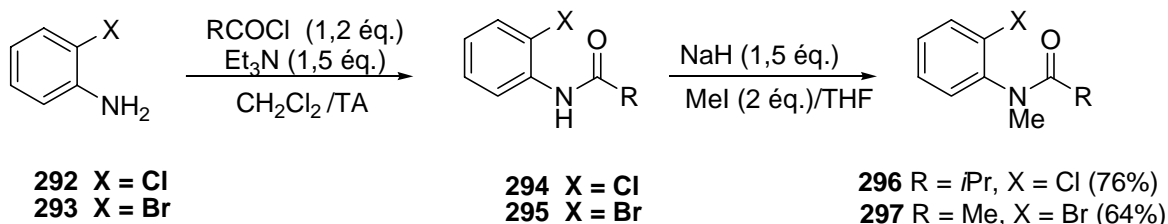


Schéma 14

Nous allons dans un premier temps décrire la synthèse de ces précurseurs de noyaux oxoindoles (**Schéma 14 et 15**). Les anilines **292** et **293** sont traitées par un chlorure d'acide et de la

¹¹¹ Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A. M.; Colens, A.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1979**, 1180-1181.

¹¹² Haveaux, B.; Dekoker, A.; Rens, M.; Sidani, A. R.; Toye, J.; Ghosez, L. *Organic Syntheses* **1980**, 59, 26-34.

¹¹³ Furstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3731-3734.

triéthylamine pour donner les anilides **294** et **295** qui sont ensuite méthylés. Les chloro- et bromoanilides **296** et **297** sont obtenus avec des rendements globaux respectifs de 76 et 64% (**Schéma 14**).

Dans le cas de la synthèse du bromoanilide **299**, la formation de la liaison amide se fait par condensation de l'acide 2-tétrahydrofurane carboxylique avec l'*o*-bromoaniline **293** en présence de DIC. L'anilide **298** est isolé avec un rendement de 61% (*lit.* 41%). Il est ensuite méthylé. Le dérivé bromé **299** est formé avec un rendement global de 43% (**Schéma 15**).

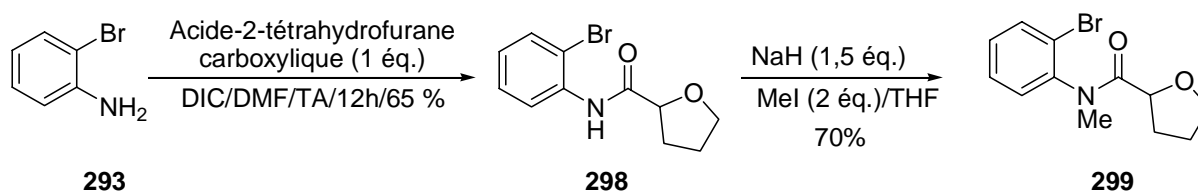
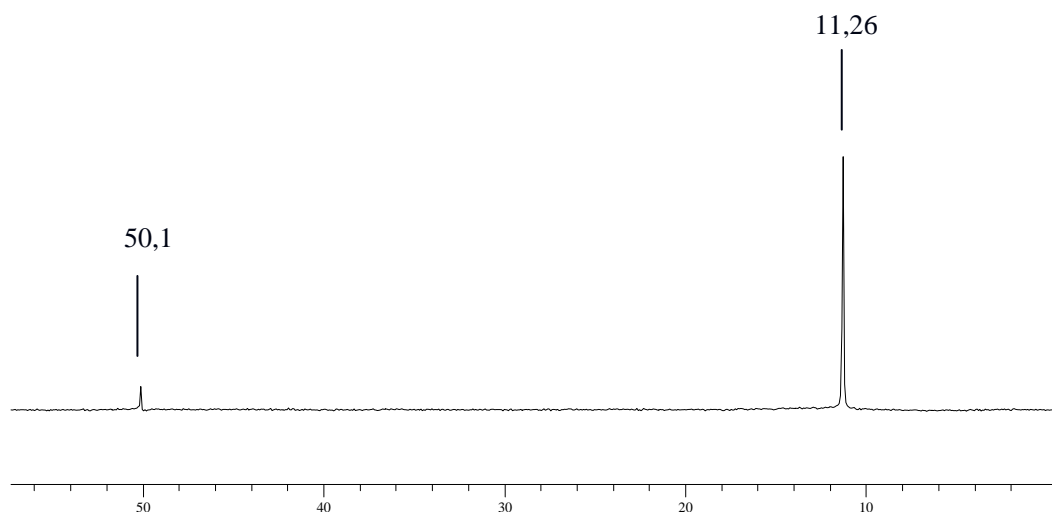


Schéma 15

Nous avons ensuite soumis chacun des substrats **296**, **297** et **299** aux conditions de cyclisation décrites par Hartwig et *al.*³⁵ Le dioxane est préalablement séché, distillé et dégazé sous vide de façon à éliminer toute trace d'oxygène. La base utilisée est le *tert*butanolate de sodium (NaO*t*Bu) et les réactions se déroulent à 50°C. Une RMN du ³¹P de la tricyclohexylphosphine a été automatiquement réalisée avant chaque réaction afin de vérifier l'absence de l'oxyde correspondant (Voir **Figure 6**). A 11,26 ppm on retrouve le pic caractéristique de la tricyclohexylphosphine. Si il y a contamination du ligand par de l'oxyde de tricyclohexylphosphine on observe un pic caractéristique à 50,1 ppm.¹¹⁴

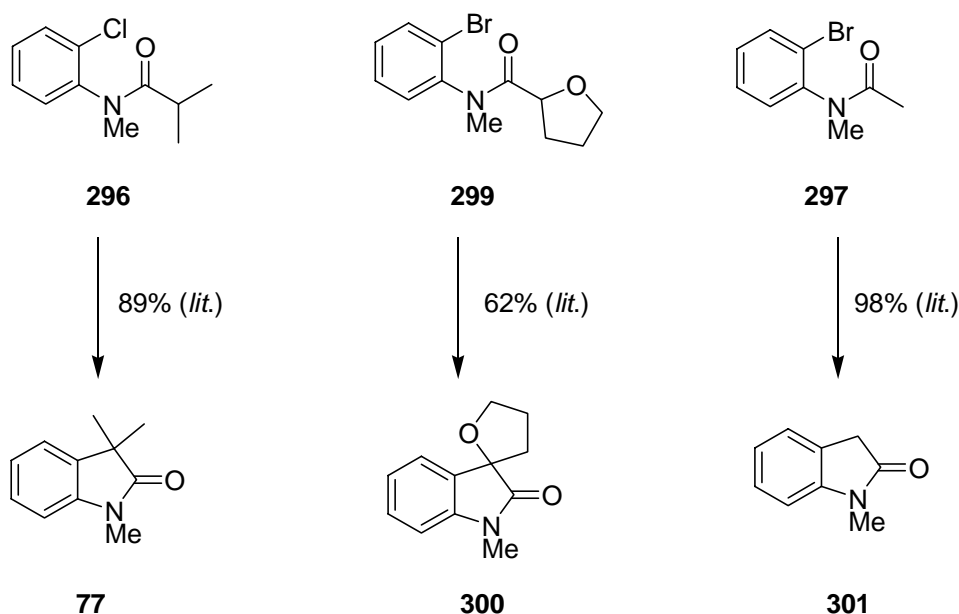


¹¹⁴ Davies, J. A.; Dutremez, S.; Pinkerton, A. A. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2380-2387.

Figure 6 : RMN ^{31}P (CDCl_3 , 25°C , 162 MHz) de la tricyclohexylphosphine contaminée par l'oxyde correspondant.

Les résultats sont rassemblés dans le **tableau 7**. Pour le substrat **296**, le meilleur rendement en oxoindole **77** n'a été que de 36% (Entrée 1) contre 89% dans la littérature. Les changements de la source de palladium (Entrée 2) ou de la nature du ligand (Entrée 3 et 4) ont donné des résultats encore plus décevants, puisque le produit de départ est récupéré quantitativement. Le bromoanilide **299** n'a donné que 17% de l'oxoindole **300** correspondant (32% du produit de départ est récupéré en fin de réaction) au lieu des 62% décrits dans la littérature.

Tableau 7 : Essais de cyclisation d'halogénoanilides.



Entrée	Substrat	Pd	Ligand	Temps (h)	Rendement (%)	Litt (%)
1	296	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PCy_3	24	36 (77)	89
2	296	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	PCy_3	24	Pdt départ (87%)	89
3	296	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	252	24	Pdt départ (79%)	89
4	296	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	BINAP	24	Pdt départ (81%)	
5	297	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PCy_3	24	44 (301)	98
6	297	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	252	24	Pdt départ (84%)	
7	299	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PCy_3	3	17 (300)	62

5 mol% Pd/ 5 mol% ligand/ 1,5 éq NaO^tBu /Dioxane/ 50°C /3 à 24 heures

L'utilisation du ligand carbène **252** ne conduit pas à la cyclisation en oxoindole. Ce résultat n'est pas concordant avec les observations d'Hartwig, qui décrit ce ligand imidazolium comme étant

le plus efficace avec la tricyclohexylphosphine. Un résultat tout aussi décevant a été obtenu au départ du composé **297** (44% de composé cyclisé **301** au lieu des 98% attendus). Dans ce cas, on récupère 47% du produit de départ en fin de réaction.

Le mécanisme de cyclisation (**schéma 16**) implique premièrement une réaction d'addition oxydante de l'halogénure d'aryle, puis la formation d'un énolate d'amide arylpalladié suivie d'une élimination réductrice.

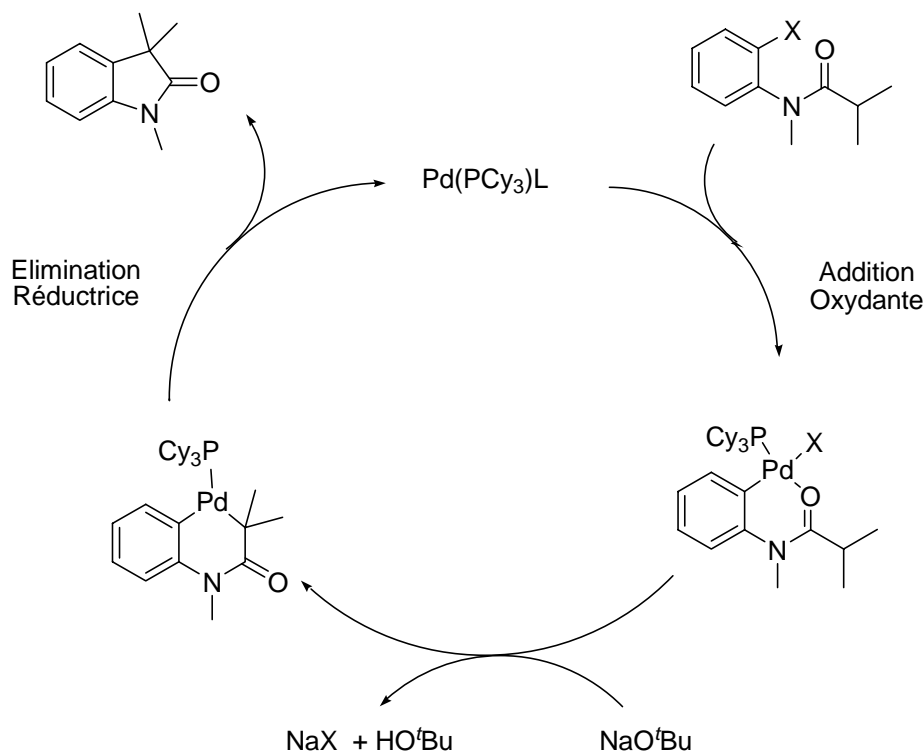


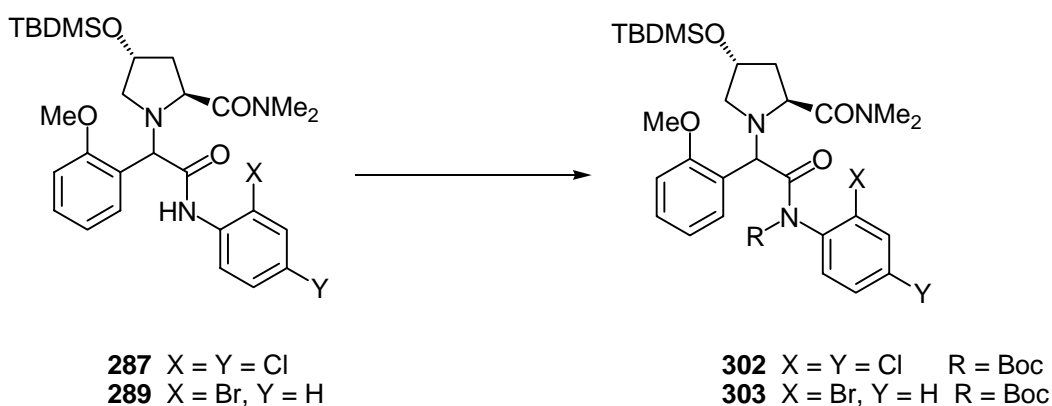
Schéma 16 : Mécanisme proposé pour la formation d'oxindole.

Le fait que l'on retrouve le produit de départ en forte proportion en fin de réaction, et non le produit de déhalogénéation, implique que l'étape d'addition oxydante se fait difficilement. En effet, si la première étape fonctionnait bien et que le problème venait de la formation de l'énolate on devrait trouver le produit déhalogéné en forte proportion. L'une des explications auxquelles nous avons pensé serait que, ne disposant pas d'une boîte à gants, nous n'ayons pas pu exclure totalement l'oxygène de nos manipulations, entraînant ainsi une désactivation partielle de notre système catalytique. Le fait de ne pas observer le produit de couplage au départ du précurseur du ligand carbène **252** est surprenant. En effet, ce ligand est stabilisé sous forme de sel et n'est pas sensible à l'air.

IV.3.4.1 - Essais sur nos substrats

Malgré ces résultats, nous avons cependant décidé de faire quelques essais sur nos substrats. La première étape a consisté à protéger la fonction amide secondaire des composés **287** et **289**. Nous avons tout d'abord choisi d'introduire à ce stade le groupement présent dans la molécule cible (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Etude de la protection de la fonction amide.



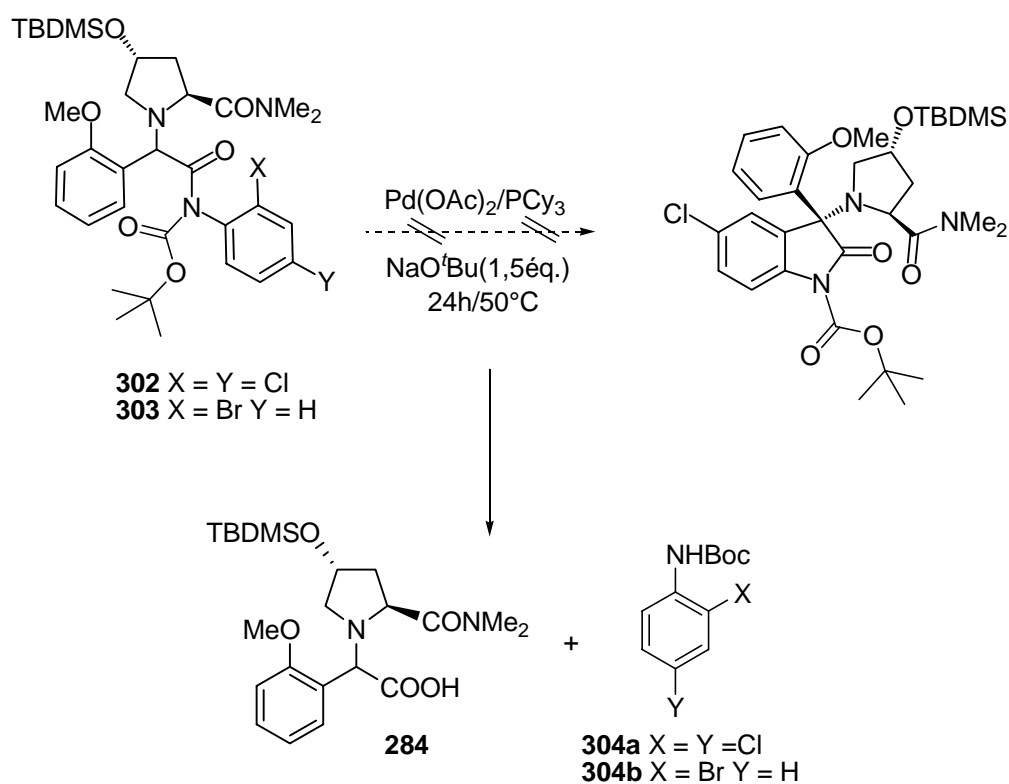
Entrée	Réactif	X	Y	Conditions	Rendement
1	287	Cl	Cl	K ₂ CO ₃ /AcOEt/ Chlorure de 2,4-diméthoxybenzenesulfonyle 5	Produit de départ (97%)
2	287	Cl	Cl	NaH/DMF/ Chlorure de 2,4-diméthoxybenzenesulfonyle 5	Produit de départ (96%)
3	287	Cl	Cl	Boc ₂ O/Et ₃ N/CH ₂ Cl ₂ /Reflux	69% (302)
4	289	Br	H	Boc ₂ O/Et ₃ N/CH ₂ Cl ₂ /Reflux	70% (303)

Toutefois la réaction du chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle **5** avec le composé **287** en présence de carbonate de potassium ou d'hydrure de sodium n'a pas donné le produit sulfonylé. Le produit de départ est récupéré de manière quasi quantitative (Entrées 1 et 2). Ce résultat suggère que la sulfonation a pu avoir lieu sur l'atome d'oxygène, régénérant le produit de départ après hydrolyse. Nous avons alors choisi d'introduire un groupement Boc qui pourra être facilement clivé par la suite. Lorsque les dérivés **287** et **289** sont chauffés au reflux du dichlorométhane en présence d'un fort excès de Boc₂O (8 éq.), de triéthylamine (4 éq.) et d'une quantité catalytique de DMAP, les produits **302** et **303** sont isolés avec des rendements avoisinants 70% (Entrée 3 et 4).¹¹⁵ Les produits se présentent sous la forme d'un mélange de rotamères. Cela se caractérise par le dédoublement des

¹¹⁵ Johnson, T. W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4475-4479.

signaux en RMN du proton et du carbone. Le rapport (3 : 2) est déterminé en se basant sur l'intégration des protons α . Stewart¹¹⁶ et Hartwig³⁵ avait déjà décrit l'obtention d'un mélange de rotamères pour ce type de composé. Si elle fonctionne, la réaction au départ du substrat **302** conduirait alors à un dérivé du SSR149415 protégé par un groupement Boc à la place du groupement sulfonyle. Le substrat **303**, qui ne porte qu'un seul halogène sur son squelette, permettra quand à lui de déterminer si la nature de l'halogène peut avoir une influence sur la réaction de cyclisation. Nous avons fait quelques essais de cyclisation intramoléculaire catalysée au palladium sur les substrats **302** et **303** (Tableau 9). Le système catalytique était un mélange d'acétate de palladium, de tricyclohexylphosphine et de *tert*butanolate de sodium. Les réactions sont chauffées à 50°C dans le dioxane pendant 24 heures.

Tableau 9 : Essais de cyclisation sur les bromoanilides **302** et **303**.



Entrée	Substrat	Pd	Ligand	Pd/L	Résultats	Rendement Global
1	302	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	5 mol%	284 + 304a	77%
2	303	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	8.5 mol%	284 + 304b	72%

Le produit de départ est entièrement consommé. On observe deux nouveaux produits séparables par chromatographie sur colonne de silice. La spectrométrie de masse a mis en évidence

¹¹⁶ Siddall, T. H., III; Stewart, W. E. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2927-2933.

que la masse du produit le plus polaire ($m/z = 436,7$ g/mol) était identique quelque soit le substrat **302** et **303** de départ. Le spectre de masse montre que ce composé ne porte pas d'halogène contrairement au produit de départ. De plus, les RMN ^1H et ^{13}C montrent que ce produit ne contient plus que quatre CH aromatiques contre respectivement 7 et 8 dans les produits de départ **302** et **303**. Les signaux caractéristiques du groupement Boc (deux singulets à 1,24 et 1,18 ppm en RMN ^1H) ne sont plus présents. Finalement, l'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C (superposition des spectres) a permis de montrer sans ambiguïté que nous avons récupéré l'acide carboxylique **284**. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait qu'une fonction imide est créée lors de la protection de l'amide secondaire sous forme de Boc. Les conditions opératoires consistant à chauffer le produit de départ au reflux du dioxane, pendant 24 heures, en présence d'un excès de *tert*butanolate de sodium, conduiraient au clivage de cet imide, générant l'acide carboxylique **284** et les anilines de type **304**. En effet, le second produit isolé en fin de réaction se trouve être l'aniline **304a** ou **304b** décrites dans la littérature.¹¹⁷

Nous n'avons pas poussé plus en avant nos travaux sur cette voie de synthèse qui s'avérait prometteuse. Plusieurs perspectives s'offrent à nous. Dans un premier temps, il serait intéressant de protéger l'amide secondaire avec un groupe méthyle comme décrit par Hartwig, afin d'essayer de valider le concept (**Schéma 17**). Il serait également judicieux de préparer le dérivé où X = Br afin de différencier la position *ortho* de la position *para*.

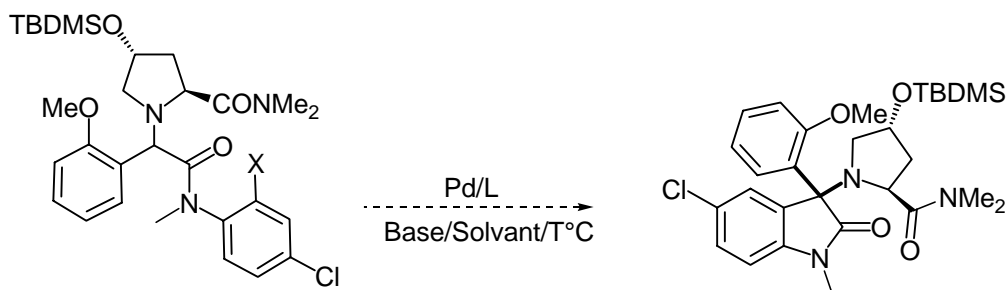


Schéma 17

Il sera ensuite nécessaire de tester plusieurs systèmes catalytiques, afin de déterminer les conditions optimales (variation de la source de palladium, du ligand, du solvant et de la nature de la base) de cyclisation en oxoindole. Une fois ces conditions mises au point, on pourrait accéder au diastéréoisomère désiré en utilisant les ligands précurseurs de carbènes **261** et **262** qui conduisent aux noyaux oxoindoles de configurations opposées.

Comme cela est connu dans la littérature, la tricyclohexylphosphine est un ligand qui s'oxyde très facilement en présence de traces d'oxygène. Une des solutions serait d'utiliser ce ligand stabilisé sous

¹¹⁷ a) Chandrasekhar, S.; Chandraiah, L.; Reddy, C. R.; Reddy, M. V. *Chem. Lett.* **2000**, 780-781 b) Bose, D. S.; Kumar, K. K.; Reddy, A. V. N. *Synth. Comm.* **2003**, 33, 445-450 c) Kessler, A.; Coleman, C. M.; Charoenying, P.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7836-7846.

la forme d'un sel de trialkylphosphonium comme cela a été décrit par le groupe de Gregory Fu. Le ligand est ainsi généré «*in situ*» en présence d'une base (KF, Cy₂NMe, CsF).

Enfin, étant en présence d'une molécule hautement fonctionnalisée et possédant deux centres asymétriques, il serait judicieux de se tourner vers l'utilisation d'énolates de zinc, moins basiques que les énolates de métaux alcalins. Il faudrait dans ce cas appliquer la méthode récemment décrite par les groupes d'Hartwig³⁷ et de Cossy.³⁸

Formation du noyau oxindole par α -arylation d'une
fonction ester

V.1 - Rétrosynthèse

Ce chapitre constitue une variante de la stratégie décrite dans le chapitre 4. Ici, la construction du cycle oxindole résulterait d'un couplage intramoléculaire entre la fonction carboxyle de **142** et la fonction amine obtenue par réduction du groupe nitro (**Schéma 1**).

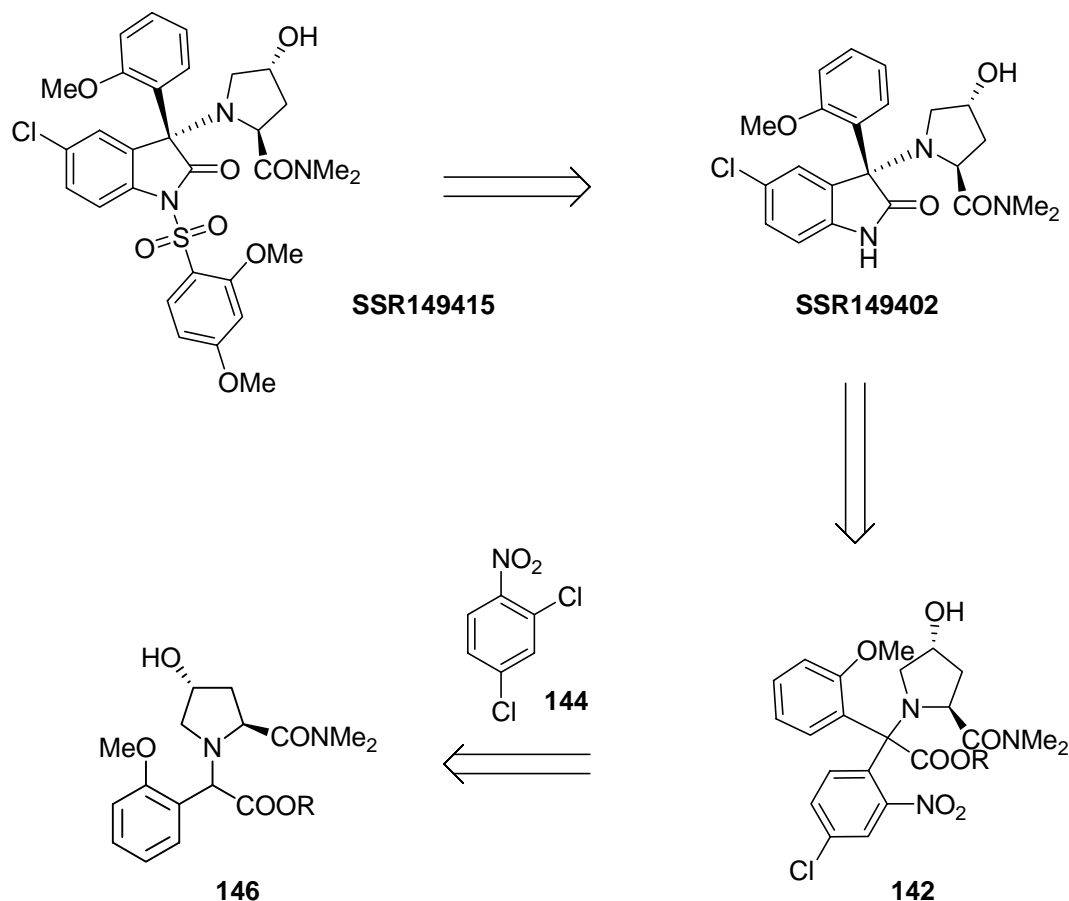


Schéma 1

L'intermédiaire clé **142** pourrait être préparé par une réaction d' α -arylation de l'ester **146** par le 2,4-dichloronitrobenzène. L'ester **146** quant à lui, serait formé par estérification de l'arylglycine **145** obtenue par la réaction de Petasis entre l'acide glyoxylique **184**, l'acide 2-méthoxyphénylboronique **135** et l'hydroxyprolinamide **4** (Cf **Tableau 7**, chapitre 3).

Dans un premier temps, nous ferons une brève revue des données de la littérature sur l' α -arylation de fonction esters.

V.2 - α -Arylation de fonctions esters catalysées au palladium : revue de la littérature

Trois approches sont décrites dans la littérature. Les deux premières impliquent une réaction entre un dérivé halogéné et un énolate d'ester catalysée par le palladium. La troisième utilise une réaction de couplage entre un ester α -bromoacétique et un acide boronique.

V.2.1 - Travaux de Buchwald

Un premier exemple de couplage d'énolates d'ester avec un composé aromatique halogéné a été décrit par le groupe de Buchwald.¹¹⁸

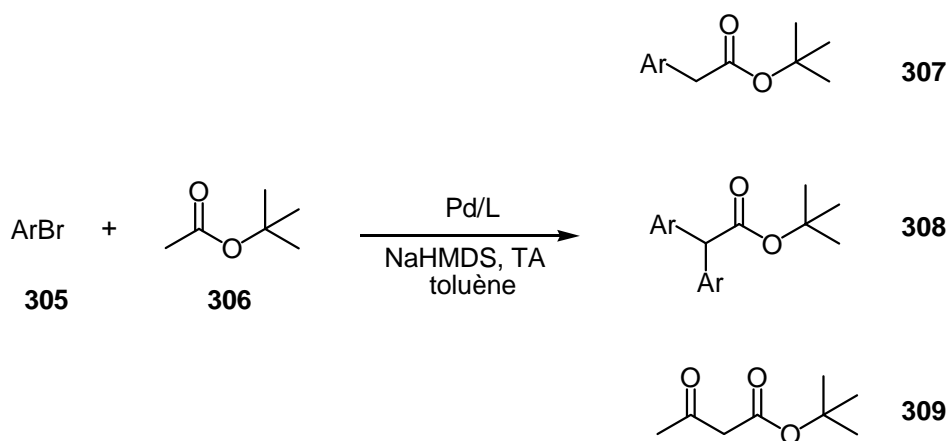


Schéma 2

La réaction se fait en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et d'un ligand riche en électrons **310** (Figure 1). D'autres ligands, tels que **311** et **312**, ont également été utilisés. Ce type de ligand s'était révélé très efficace dans les réactions d'amination de dérivés bromés chlorés et des triflates,¹¹⁹ dans les couplages de Suzuki et dans les α -arylations de cétone.¹²⁰ La réaction conduit à un mélange du produit monoarylé **307**, du produit diarylé **308** ainsi qu'au produit de condensation de Claisen **309**. La présence de **308** résulte de la plus grande acidité du produit de monoarylation **307** par rapport à l'acétate de *tert*-butyle **306**. Le produit monoarylé peut alors être déprotoné par l'énolate de l'ester de départ, et conduire à la formation du produit diarylé.

¹¹⁸ Moradi, W. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996-8002.

¹¹⁹ Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-1174.

¹²⁰ Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360-1370.

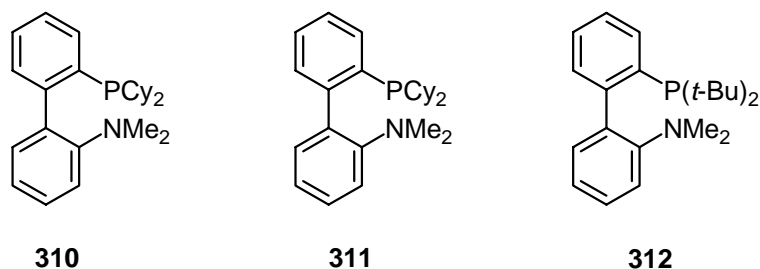


Figure 1

Un criblage des différents paramètres de la réaction a révélé que l'utilisation de LiHMDS permettait la suppression de la formation du produit diarylé. Le système catalytique le plus fréquent est un mélange de Pd(OAc)₂ du ligand **310**, en présence de LiHMDS comme base, dans le toluène.

Tableau 1 : α -arylation d'esters catalysée au palladium.

Entrée	ArX	Ester	Produit	Conditions	Rendement
1				1h, 310	81%
2				2h, 310	68%
3				0,5h, 312	48%
4				1h, 310	88%
5				5h, 311	56%

Conditions : ArX (1 éq.), ester (2,3 éq.), LiHMDS (2,5 éq.), Pd(OAc)₂ (3 mol%), Ligand (6,3 mol%), toluène, 80°C.

Ce procédé a permis de coupler de nombreux dérivés bromés avec l'acétate de *tert*-butyle **306** avec des rendements de 71 à 90%. La nécessité d'utiliser un large excès de LiHMDS (2,5 éq.) et d'ester (2,3 éq.), pour une conversion totale du bromure d'aryle, est une limitation. Cela permet cependant d'avoir de très bons rendements, malgré la réaction parasite de Claisen, qui consomme une grande partie de l'ester de départ. Cette méthode a ainsi permis de coupler une grande variété de dérivés bromés avec des esters *tert*butylique, méthylique et éthylique (**Tableau 1**). La formation d'un

carbone quaternaire est possible si la réaction est menée sur un ester α - α' -disubstitués (Entrée 3). Notons que cette réaction est tolérante vis à vis d'un certain nombre de groupes fonctionnels (Cl, -NMe₂, -CONEt₂, -CO₂tBu). Enfin, même les composés aromatiques chlorés peuvent être utilisés (Entrée 5), les rendements en produit monoarylé variant de 54 à 87%. La méthode a été appliquée également à l' α -arylation intramoléculaire d' α -aminoesters.¹²¹ Des dérivés esters de type dihydroisoindole **313** et tétrahydroisoquinoléine **314** ont ainsi pu être préparés avec des rendements supérieurs à 60%. (Figure 2).

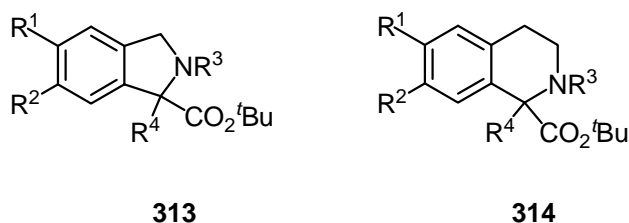
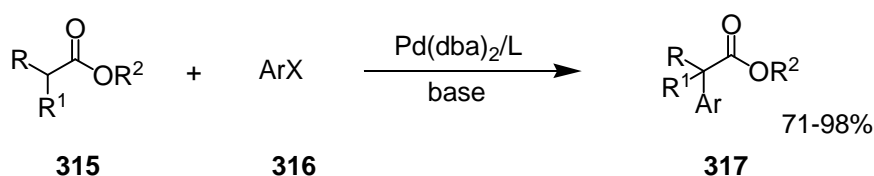


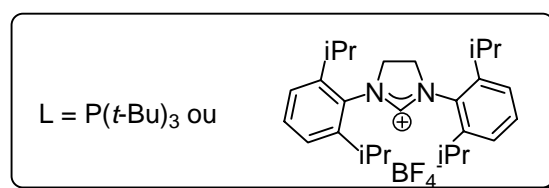
Figure 2

V.2.2 - Travaux de Hartwig

En 2001, Hartwig décrit l' α -arylation d'esters de type **315** catalysée au palladium (Schéma 3).¹²² La méthode de Hartwig repose sur l'utilisation soit d'un ligand carbène généré « *in situ* » à partir d'un sel de dihydroimidazolidium soit de la *tert*-butylphosphine. Il est aussi nécessaire d'utiliser un large excès de base (2,3 éq.) pour déprotoner l'ester de départ (1,1 éq.). Ce procédé permet de résoudre astucieusement trois problèmes.



R, R¹ = H, Me, NR₂, NCHAr, NPh₂
R² = *t*-Bu, Et, Me



Conditions : 1,1 éq. d'ester ; 2,3 éq. de LiHMDS ou NaHMDS , Pd(dba)₂/L 1 : 1 (0,5% à 5%), 12 h, TA.

Schéma 3

Ainsi, l'utilisation de deux équivalents de base conduit à la fois, à la formation de l'énolate de l'ester de départ ainsi qu'à l'énolate du produit monoarylé. Cela permet la suppression de la réaction

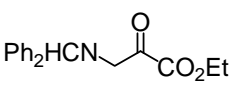
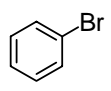
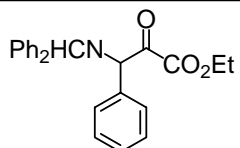
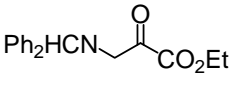
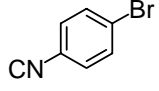
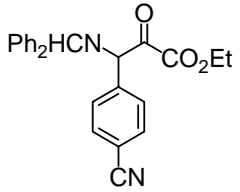
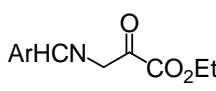
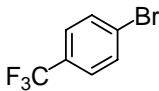
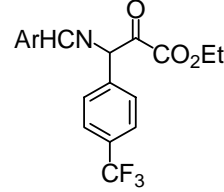
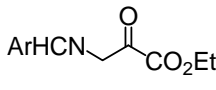
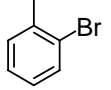
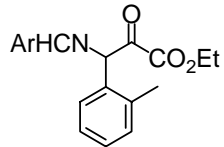
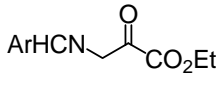
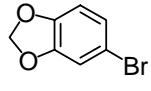
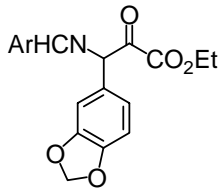
¹²¹ Gaertzen, O.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465-475.

¹²² Lee, S.; Beare, N. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8410-8411.

parasite de Claisen, qui nécessite un ester non énoilé comme coréactant. La réaction de diarylation est également supprimée. En effet, deux espèces énolates sont présentes dans le milieu réactionnel. Cependant, l'énolate du produit monoarylé est plus stabilisé, et par conséquent, moins réactif que l'énolate de l'ester de départ. Ce dernier réagit majoritairement et permet une réaction de couplage propre et efficace. Enfin, la réaction ne nécessite plus d'utiliser un excès d'ester de départ. Les esters méthyliques, éthyliques ou *tert*butyliques peuvent également subir la réaction d' α -arylation avec de très bons rendements (**Schéma 3**). Le choix de la base est également très important. LiHMDS conduit à des réactions rapides et sélectives pour la monoarylation du *tert*butylacétate. NaHMDS, quant à lui, est efficace pour l' α -arylation du *tert*butylpropionate.

Hartwig¹²² a également décrit l' α -arylation d'esters d'acides aminés protégés, comme le glycinate *N*-(diphénylméthylène) d'éthyle **318** ou le glycinate *N*-benzylidène d'éthyle **319b** (**Tableau 2**) qui peuvent, après hydrolyse, conduire à des dérivés α -arylglycines C-protégés.

Tableau 2 : α -arylation d'acides aminés protégés

Entrée	Ester (Ar = <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄)	Ar	Produit	Rendement
1	 318			88%
2	 318			89%
3	 319b			73%
4	 319b			72%
5	 319b			71%

Conditions : Pd(dba)₂ (4 mol%), P(*t*Bu)₃, K₃PO₄ (3 éq.), toluène, 100-120°C, Ar = *p*-MeOC₆H₄.

Le *N*-(diphénylméthylène)-glycinate **318** donne des produits de couplage avec de très bons rendements en utilisant la tri-*tert*butylphosphine comme ligand et K_3PO_4 comme base (Entrées 1 et 2). Par contre, le couplage du glycinate *N*-(*p*-chlorobenzylidène) d'éthyle **319a** avec le bromobenzène, donne un mélange de deux produits après hydrolyse : le premier est le produit d' α -arylation **321**, le second provient du couplage du bromobenzène sur le carbone de l'imine pour conduire au composé **320** (Schéma 4). Ce problème a été résolu en utilisant un groupe aryle enrichi en électrons. Le glycinate *N*-(4-*p*méthoxybenzylidène) d'éthyle **319b**, conduit à la formation d'un anion iminobenzyle moins stable, favorisant la formation de l'énolate de l' α -aminoester et donnant exclusivement le composé **321** avec de bons rendements (Tableau 2, Entrées 3 à 5). Cette méthode permet d'accéder de manière efficace aux α -arylglycines C-protégées.

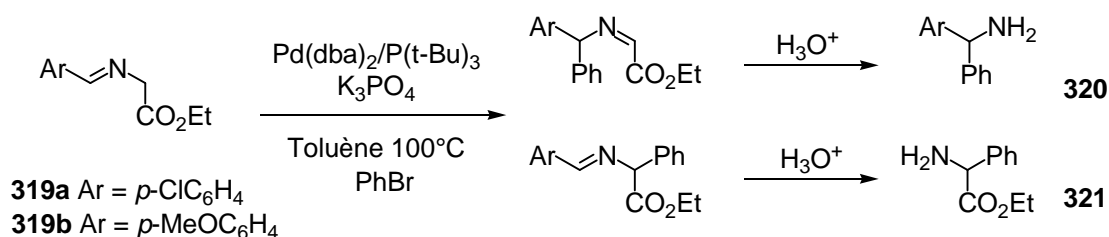


Schéma 4

Une version améliorée¹²³ de l'arylation du *tert*butylacétate ou d'esters α - α' -disubstitués, tel que l'isobutyrate de méthyle (Schéma 5) consiste à former l'énolate d'ester, avec une base aminée forte, comme le dicyclohexylamide de lithium (LiNCy₂) puis de l'ajouter sur le système catalytique (Pd(dba)₂, P(*t*-Bu)₃, ArX, toluène) (Schéma 5). Une forte sélectivité en produit monoarylé est observée même au départ de 1,1 équivalents d'ester et avec des taux catalytiques faibles (0,2 à 1%).

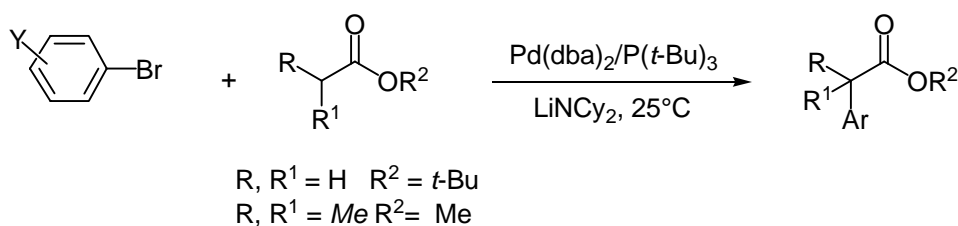


Schéma 5

Ce procédé a ainsi été appliqué à la création de centres quaternaires (Figure 3).

¹²³ Jorgensen, M.; Lee, S.; Liu, X.; Wolkowski Joanna, P.; Hartwig John, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557-12565.

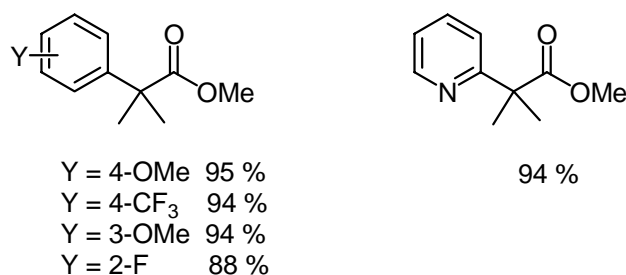


Figure 3

V.2.3 - L'approche de Gooßen¹²⁴

Cette méthode diffère sensiblement des deux précédentes. Elle est basée sur une réaction de couplage entre un ester α -bromoacétique **323** et un acide arylboronique **322** catalysée par le palladium. Le système catalytique est constitué d'acétate de palladium, du ligand tri(1-naphtyl)phosphine et de K₃PO₄. Les meilleurs résultats sont obtenus dans le THF (**Schéma 6**).

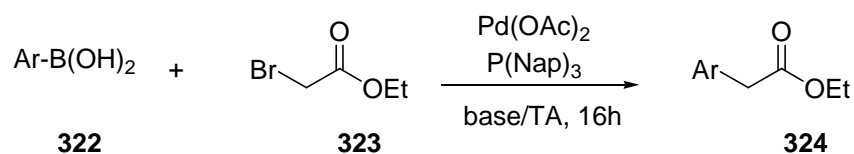


Schéma 6

Un très grand nombre d'acides boroniques riches ou déficients en électrons ont ainsi pu être couplés avec l'ester α -bromoacétique avec des rendements supérieurs à 70%. L'avantage de cette réaction vient du fait qu'il existe une grande variété d'acides boroniques commerciaux et que ces derniers sont très simples à utiliser. La réaction ne nécessite pas l'utilisation de solvants totalement anhydres.

V.3 - Résultats

V.3.1 - Estérification de l'arylglycine

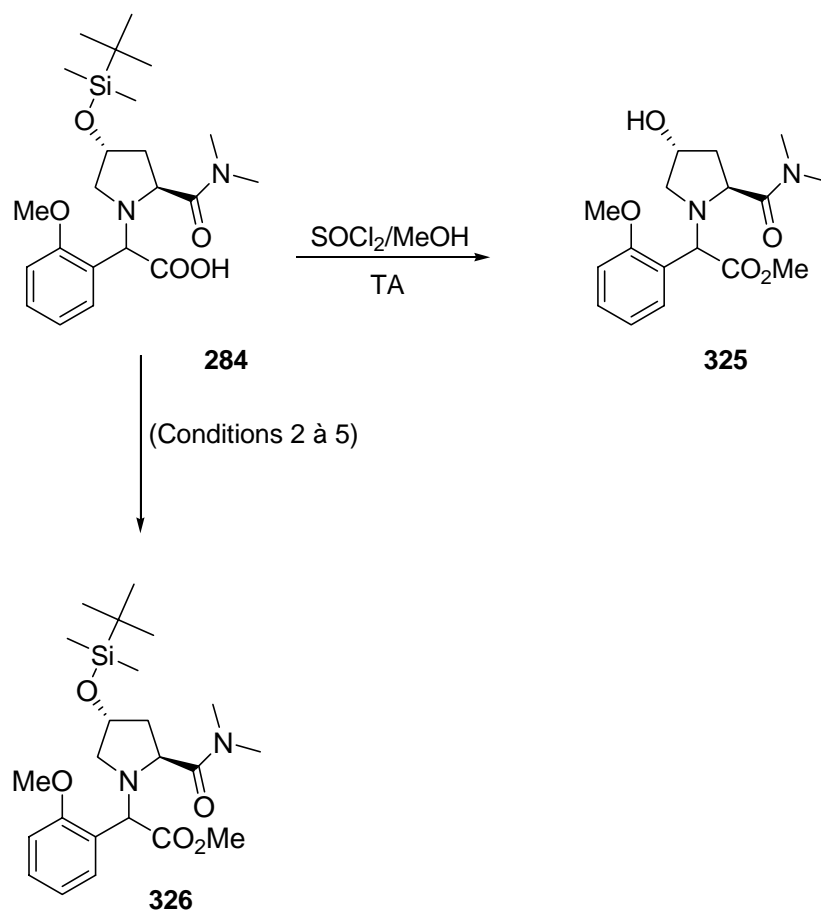
L'estérification de l'acide carboxylique **284** avait déjà été étudiée par des chercheurs de Sanofi-Aventis, mais aucun résultat satisfaisant n'avait été obtenu. Le traitement de **284** par le chlorure de thionyle dans le méthanol¹²⁵ conduit bien à l'ester désiré, mais la réaction est accompagnée du clivage du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle. On obtient ainsi le composé **325** (**Tableau 3**).

¹²⁴ a) L.J. Goo en. Chem. Commun. 2001, 669-770 ; b) Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 953-956

¹²⁵ Roth, E.; Altman, J.; Kapon, M.; Ben-Ishai, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 801-810.

L'utilisation de l'isocyanate de chlorosulfonyle,¹²⁶ du phényl-*N*-phénylphosphoramidochloridate¹²⁷ ou du Cytop[®] (2,4,4-triméthylpentylphosphine) en présence de méthanol ne conduit qu'à des traces de l'ester **326** (Tableau 3, entrées 2 à 4). Par contre, le traitement de l'acide carboxylique par un mélange de carbonate de diméthyle et de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) (Entrée 5)¹²⁸ conduit à l'ester **326**, mais le rendement brut n'est que de 44 % (estimé par LC/MS).

Tableau 3 : Essais d'estérification de l'arylglycine **284**.



Entrée	Conditions	Rendement
1	MeOH/SOCl ₂ /TA	Produit désilylé* 325
2	ClSO ₂ NCO/Et ₃ N/CH ₂ Cl ₂ /MeOH	Traces*
3	Et ₃ N/CH ₂ Cl ₂ /Phényl- <i>N</i> -phosphoramidochloridate/MeOH	Traces*
4	2,4,4-triméthylpentylphosphine (Cytop)/MeOH/DMF/70°C	Traces*
5	DBU/CO(OCH ₃) ₂ /Reflux	44 % (brut)*

* Sanofi-Aventis (estimé by LC/MS)

¹²⁶ Keshavamurthy, K. S.; Vankar, Y. D.; Dhar, D. N. *Synthesis* **1982**, 506-508.

¹²⁷ Mestres, R.; Palomo, C. *Synthesis* **1982**, 288-291.

¹²⁸ Shieh, W.-C.; Dell, S.; Repic, O. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2188-2191.

Le mécanisme implique la réaction du DBU avec le carbonate de diméthyle formant ainsi un carbamate instable qui est un puissant agent méthylant. Ce dernier réagit alors avec l'acide carboxylique pour former l'ester méthylique correspondant (**Figure 4**).

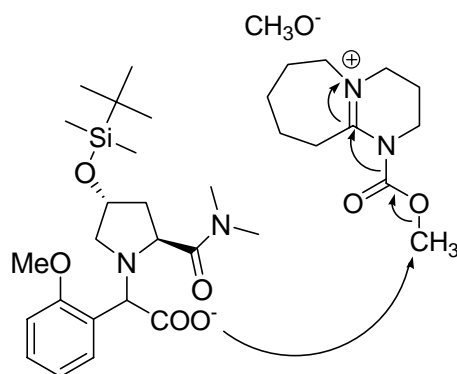


Figure 4 : mécanisme proposé.

L'utilisation de la chloroénamine **290**¹²⁹, un réactif qui permet de transformer des acides carboxyliques en chlorures d'acide dans des conditions douces, sans libération d'acide chlorhydrique, n'a pas donné l'ester **326** correspondant (**Schéma 7**). Le produit de départ est retrouvé de manière quasi quantitative.

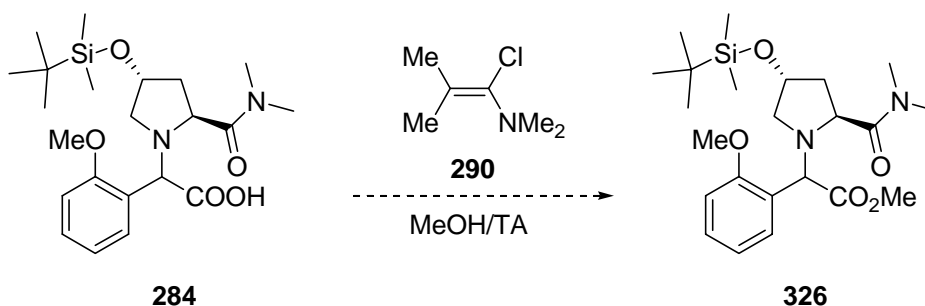


Schéma 7

Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que le chlorure d'acide ne se soit pas formé au cours de la réaction.

V.3.2 - Développement d'une voie alternative

Une nouvelle voie de synthèse a donc été imaginée. Celle-ci consiste à préparer l'acétate 2-hydroxy-2-(2-méthoxyphényl) d'éthyle **329**. L'hydroxyprolinamide pourrait alors être introduite soit

¹²⁹ a) Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 852-853 ; b) Marchant-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2869 c) Haveaux, B.; Dekoker, A.; Rens, M.; Sidani, A. R.; Toye, J.; Ghosez, L. *Org. Syn.* **1980**, *59*, 26-34 ; d) Furstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Org Lett.* **2000**, *23*, 3731-3734.

par une réaction de Mitsunobu, soit par substitution nucléophile après conversion de l'alcool secondaire en dérivé chloré correspondant. Ainsi, les α -hydroxyesters **328** ont été préparés en une étape par la méthode décrite par Bigi *et al.*¹³⁰ (Schéma 8). Le phénol **327** est traité par du glyoxylate d'éthyle en présence de tétrachlorure de titane (TiCl_4) à -30°C . Le rendement en produit d'hydroxyalkylation **328** est de 81%.

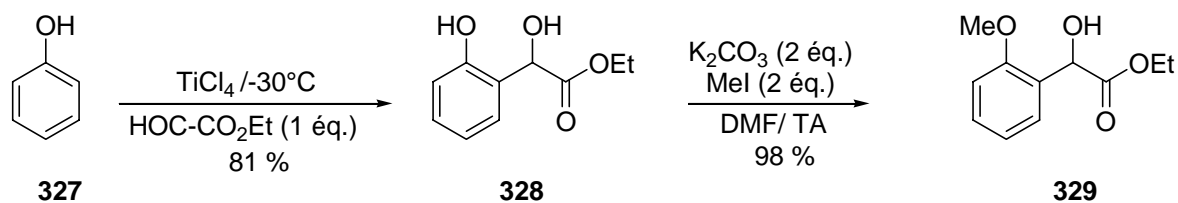


Schéma 8

D'un point de vue mécanistique, le dérivé glyoxylate se coordine au métal *via* ses deux fonctions carbonyles formant ainsi un «complexe orienté» entre le substrat et le réactif. Cela explique la sélectivité «*ortho*» observée. La formation de ce produit se caractérise par la présence de quatre CH aromatiques d'intensité égale en RMN ^{13}C . Le triplet à 1,25 ppm et le quadruplet à 4,23 ppm en RMN ^1H dénote la présence de l'ester éthylique. Le produit **328** est ensuite méthylation (98%) puis nous avons alors cherché à convertir le groupe hydroxyle en meilleur groupe partant.

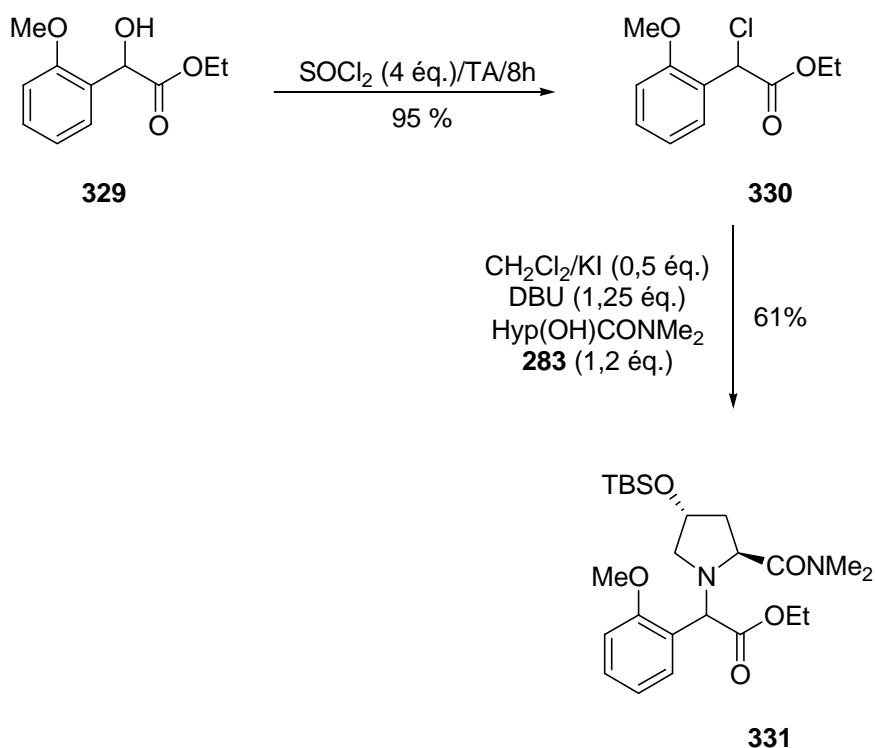


Schéma 9

¹³⁰ Bigi, F.; Bocelli, G.; Maggi, R.; Sartori, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5004-5009.

Le chauffage de **329** au reflux du chlorure de thionyle donne le chlorure **330** avec un rendement de 95% après purification par chromatographie sur colonne de silice (**Schéma 9**).¹³¹ On observe par RMN ^1H la disparition du couplage entre le OH et le proton en α ($J = 3,6$ Hz) et en infrarouge la disparition de la bande d'élongation OH à 3480 cm^{-1} qui était présente dans le produit de départ **329**. La spectrométrie de masse confirme la présence de l'atome de chlore. Une substitution nucléophile¹³² du dérivé chloré par l'hydroxyproline en présence de DBU et d'iodure de potassium permet d'accéder à l'aminoester **331** avec un rendement de 61%. Ce composé est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Le produit de départ **330** est récupéré à hauteur de 19%.

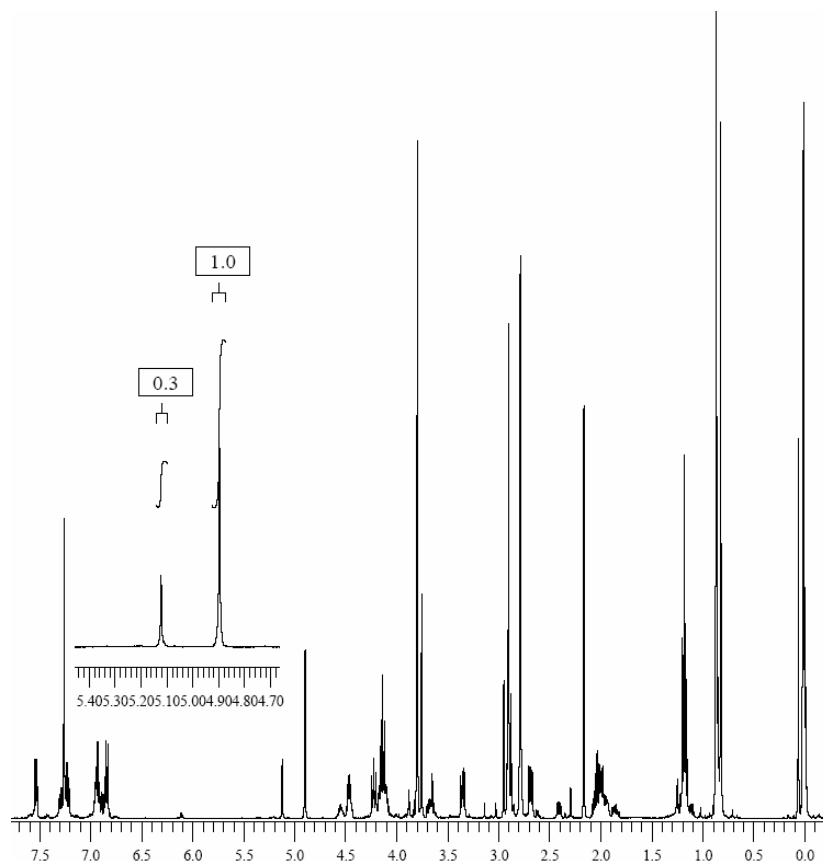


Figure 5 : RMN ^1H du brut du composé **331**.

La **figure 5** présente la RMN ^1H du mélange brut de la réaction de substitution nucléophile. L'intégration de chacun des singulets (CH de l' α -arylglycine) aux environs de 5 ppm nous a ainsi permis de quantifier le rapport diastéréoisomérique (77/33). Notons qu'il est possible d'enchaîner les 4 étapes des **schémas 8** et **9** et de n'effectuer qu'une seule purification par chromatographie sur colonne de silice en fin de synthèse. Le rendement global en composé **331** est de 44% contre 46% si on purifie chacun des intermédiaires. La poursuite de la synthèse sur le mélange de diastéréoisomères

¹³¹ Yamaguchi, S.; Uchiuzoh, Y.; Sanada, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 419-423.

¹³² Chang, J.-y.; Shin, E.-k.; Kim, H. J.; Kim, Y.; Park, Y. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2743-2750.

331 ne pose pas de problèmes. En effet, l'étape suivante d' α -arylation de la fonction ester conduit à la formation d'un centre quaternaire détruisant ce centre chiral.

Nous avons également développé une voie de synthèse quasi similaire au départ de l'anisole **332**. Lorsque celui-ci est traité par le glyoxylate d'éthyle et le trifluorométhanesulfonate d'ytterbium¹³³ on observe la formation du produit de substitution électrophile **333** avec un rendement de 56% (le produit de départ est récupéré à hauteur de 26%) (**Schéma 10**). L'hydroxyalkylation se fait en position *para* comme le montre la présence de deux doublets intégrant pour 2H en RMN du proton (7,33 et 6,89 ppm) et de deux pics dans la zone des protons aromatiques en ¹³C (127,8 et 113,9 ppm).

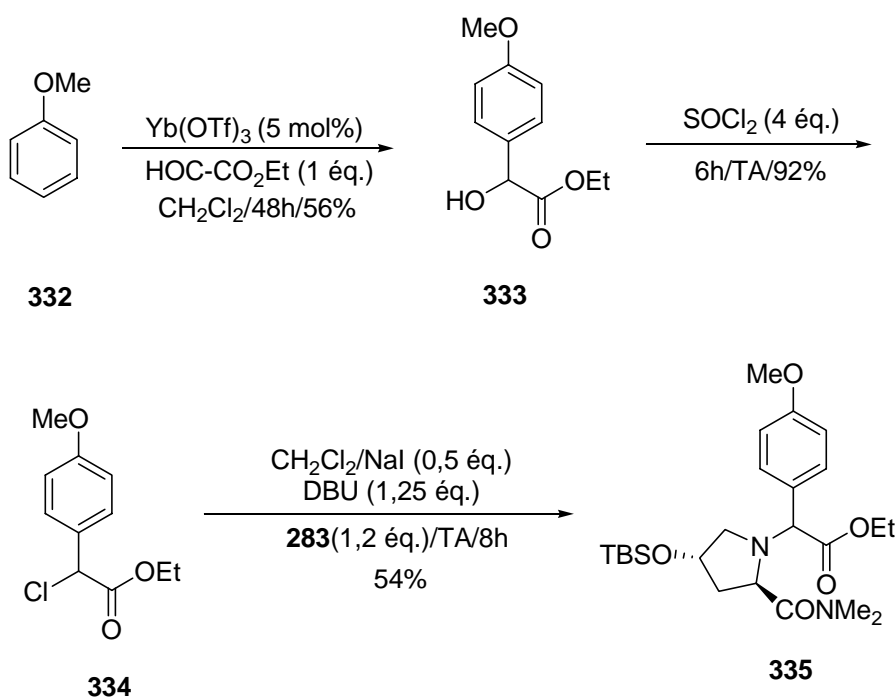


Schéma 10

Cet alcool **333** est ensuite converti en chlorure **334** en utilisant la méthodologie décrite précédemment (cf **Schéma 9**). Le composé **334** est obtenu avec un rendement de 92%. La dernière étape consiste à introduire l'hydroxyprolinamide **283** par substitution nucléophile en présence de DBU et d'iodure de sodium. Le dérivé **335** est ainsi obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un rendement de 54%. Le produit de départ est récupéré à hauteur de 26%. L'intégration de chacun des singulets (CH de α -arylglycine) aux environs de 5 ppm nous a permis de quantifier le rapport diastéréoisomérique (3/2). Il est possible d'enchaîner les 3 étapes au départ de l'anisole **332** et de n'effectuer qu'une seule purification par chromatographie sur colonne de silice en fin de synthèse. Dans ce cas, le rendement global en composé **335** est de 24% au lieu de 28% si on purifie chacun des intermédiaires.

¹³³ a) Kawada, A.; Mitamura, S.; Kobayashi, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1157-1158 ; b) Zhang, W.; Wang, P. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4732-4735.

Ainsi, en fonction du substrat de départ choisi, cette nouvelle voie de synthèse permet d'introduire de la diversité sur le noyau aromatique. On a alors accès à une grande variété d'esters éthyliques en seulement quatre étapes au départ du phénol **327** et trois étapes au départ de l'anisole **332**. Les rendements sont très bons et la séquence ne nécessite qu'une seule purification par chromatographie.

V.3.3 - Essais d' α -arylation de l'ester **331**

Le premier essai a consisté à faire réagir le composé **331** avec le 2,4-dichloronitrobenzène dans les conditions décrites par le groupe de Buchwald (**Schéma 11**), afin d'étudier la réactivité du système.

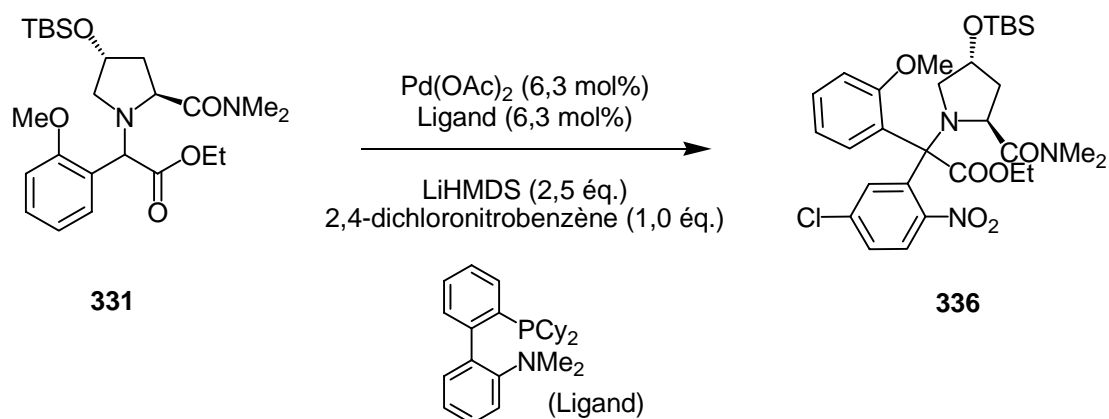


Schéma 11

Malheureusement, on observe la formation d'un très grand nombre de produits (plus d'une dizaine d'après la CCM). Un spectre de masse a été réalisé sur le brut réactionnel. Le produit attendu **336** n'a pu être mis en évidence.

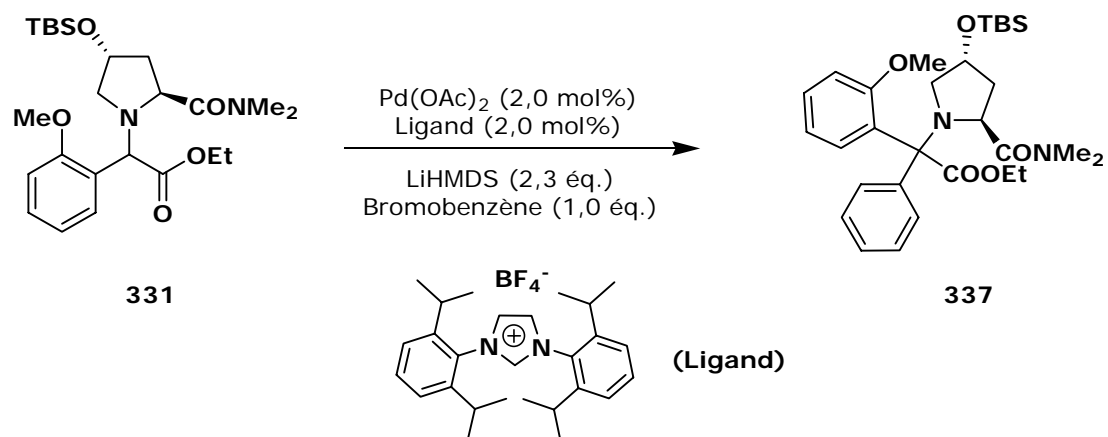


Schéma 12

De même, lorsque la réaction est conduite en présence de LiHMDS, de Pd(OAc)₂, d'un précurseur de ligand carbène et du bromobenzène, c'est-à-dire selon les conditions décrites par le groupe d'Hartwig (**Schéma 12**), on observe également la formation de plus de dix nouveaux produits sur CCM. Le spectre de masse du brut n'indique pas la présence du composé **337**.

La cause de ces échecs pourrait être l'utilisation d'une base trop forte. En effet, le proton de l'arylglycine est très acide et une base plus faible que LiHMDS (pKa = 26) serait peut être plus adaptée. En présence de deux équivalents de LiHMDS, on peut envisager à la fois une déprotonation en α de l'arylglycine et en α de la fonction diméthylamide. Cela conduirait alors à une compétition entre l' α -arylation de la fonction ester et l' α -arylation de la fonction amide. La solution pourrait être d'utiliser les conditions décrites dans le **tableau 2** lors de l' α -arylation d'esters d'acides aminés. Dans ce cas, le système catalytique utilisé était le Pd(dba)₂, la tri-*tert*-butylphosphine, le phosphate tripotassique (K₃PO₄) le tout au reflux du toluène.

En conclusion de cette partie, on peut mentionner que la majorité des réactions de ce type décrites dans la littérature se font au départ de substrats esters assez simples. De plus, il n'existe aucun exemple d' α -arylation de fonction ester en présence d'un bromo ou chloronitrobenzène. Une étude plus systématique s'impose, afin de trouver les conditions opératoires les plus adéquates. Nous n'avons pas eu assez de temps pour effectuer cette étude. Il serait également intéressant de faire des essais de SNAr directe du composé **331** sur le 2,4-dichloronitrobenzène.

V.3.4 – Synthèse du dérivé 339 via une réaction de Petasis

Nous avons envisagé une deuxième voie d'accès au dérivé **339** (**Schéma 13**).

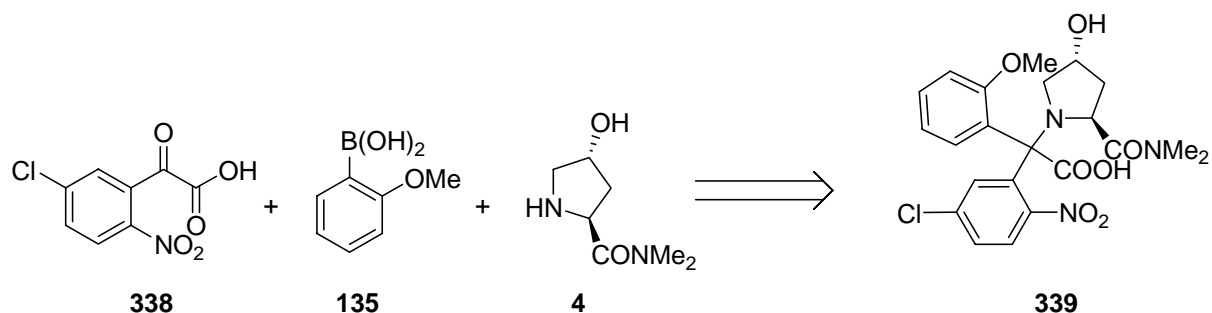


Schéma 13

Elle consisterait à utiliser une réaction de Petasis entre l'acide 2-nitro-5-chlorophénylglyoxylique **338**, l'acide 2-méthoxyphénylboronique **135**, et l'hydroxyprolinamide **4**.

La synthèse du composé **338** n'était pas décrite dans la littérature. Nous avons donc décidé d'utiliser l'acide 2-nitrophénylglyoxylique **341** comme modèle. Celui-ci est obtenu par oxydation de la

2-nitroacétophénone **340** par le dioxyde de sélénium suivant un procédé décrit dans la littérature.^{134, 135}

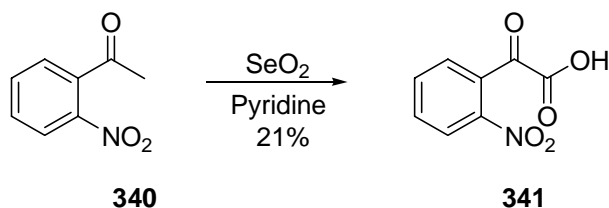


Schéma 14

Dans un second temps, nous avons soumis l'acide 2-nitrophénylglyoxylique **341** aux conditions de la réaction de Petasis. Les trois réactifs, en quantité équimolaire, ont été agités 48 heures dans le dichlorométhane à température ambiante ou au reflux du méthanol. Cependant, la formation du dérivé nitro **339** n'a jamais été observée. Seuls les produits de départ sont récupérés en fin de réaction. Il serait intéressant de conduire la réaction dans différents solvants ou/et en chauffant pour voir s'il est possible de former le dérivé **339**.

En conclusion, les voies de synthèse explorées en vue de former les intermédiaires **142** ou **339** ne se sont pas avérées concluantes. En ce qui concerne l' α -arylation de la fonction ester, très peu d'essais ont jusque là pu être réalisés. Il serait nécessaire de faire varier chacun des paramètres de la réaction (nature de la base, de la source de palladium, du ligand, du solvant, etc ...) afin de voir s'il est possible de former le composé **142** de manière efficace au départ de l'ester **330**.

¹³⁴ Wieboldt, R.; Ramesh, D.; Carpenter, B. K.; Hess, G. P. *Biochemistry* **1994**, *33*, 1526-1533.

¹³⁵ Hatanaka, M.; Ishimaru, T. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 978-984.

Formation d'un centre quaternaire par arylation
d'un sel d'oxonium

VI.1 - Utilisation de la réaction de Petasis

VI.1.1 - Analyse rétrosynthétique

Nous avons vu (cf **chapitre 3**) que la réaction de Petasis permettait notamment d'obtenir des α -aminoacides *via* une réaction de couplage entre un dérivé carbonylé, une amine et un acide boronique. Munis de cette information, nous avons imaginé une voie de synthèse du SSR149415 en une seule étape au départ de la 5-chloroisatine **1**, en présence de l'acide 2-méthoxyphénylboronique **135** et de l'hydroxyprolinamide **4**. Dans cette stratégie séduisante en une seule étape, il faut que la réaction se fasse avec une diastéréosélectivité élevée en faveur du diastéréoisomère désiré.

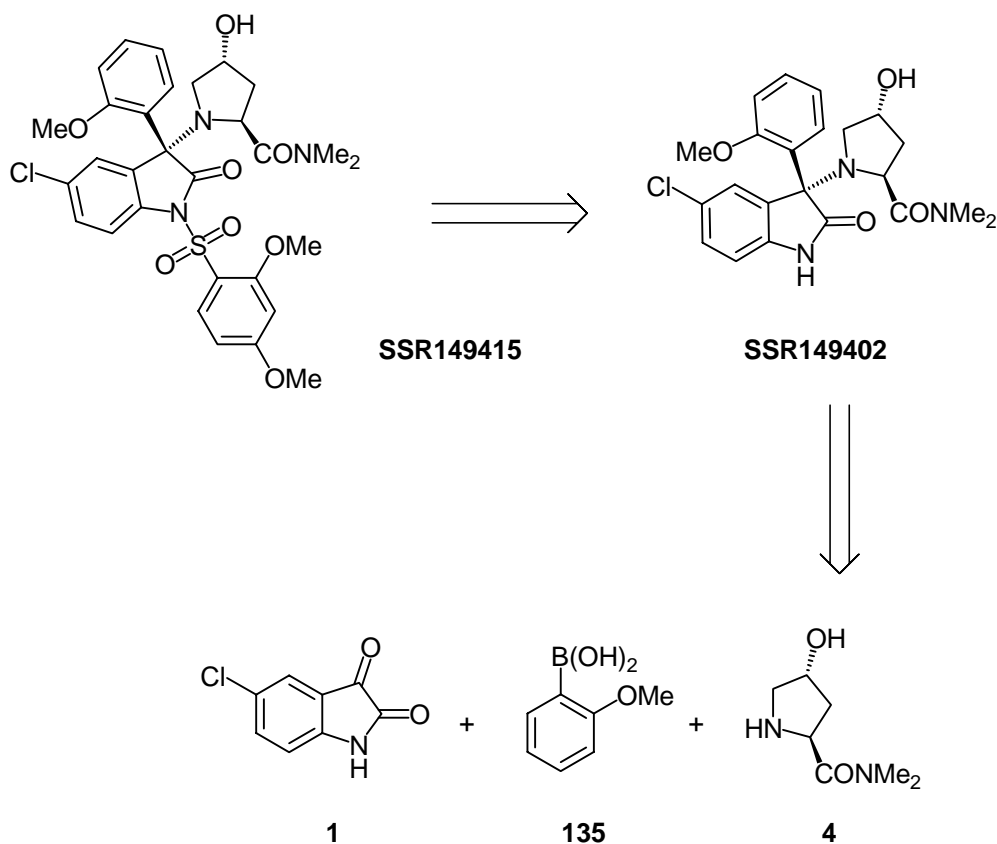


Schéma 1

Nous avons déjà signalé (Chapitre 3, **Schéma 4**) que le succès de la réaction de Petasis était lié à la présence d'un groupe complexant, généralement un hydroxyle, en α de la fonction carbonyle. Notre idée était d'utiliser le groupement amide de l'hydroxyprolinamide comme groupe fonctionnel complexant de l'acide boronique (**Schéma 2**).

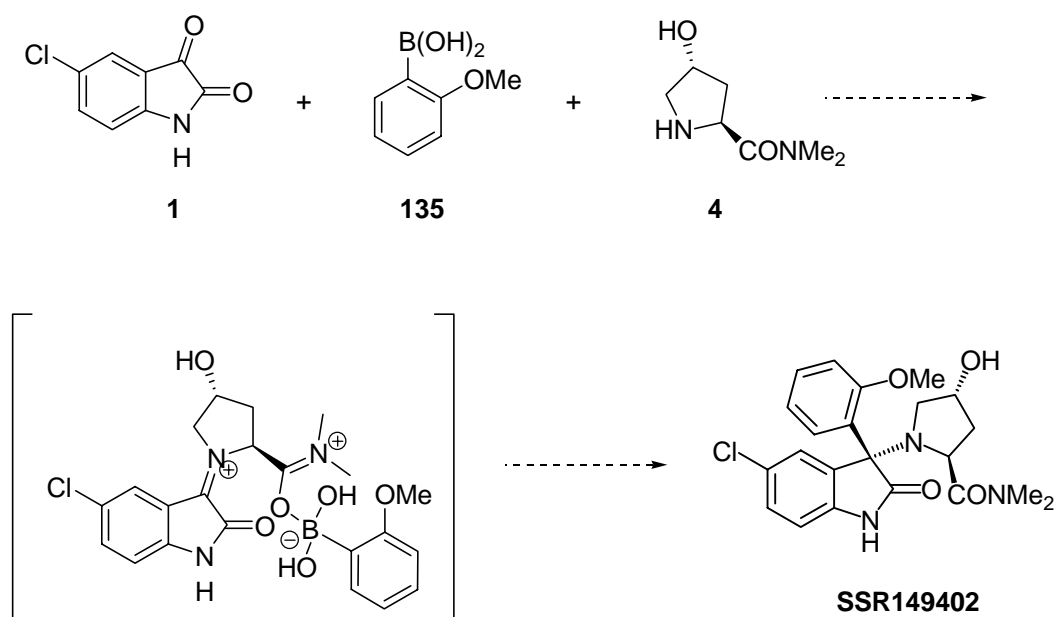


Schéma 2

Dans tous les cas décrits dans la littérature, le dérivé carbonyle est un aldéhyde (acide glyoxylique, salicyaldéhyde...). La dihydroxyacétone **132** constitue une exception et conduit aux 2-aminopropane-1,3-diols correspondants **134** (Schéma 3).⁵⁵

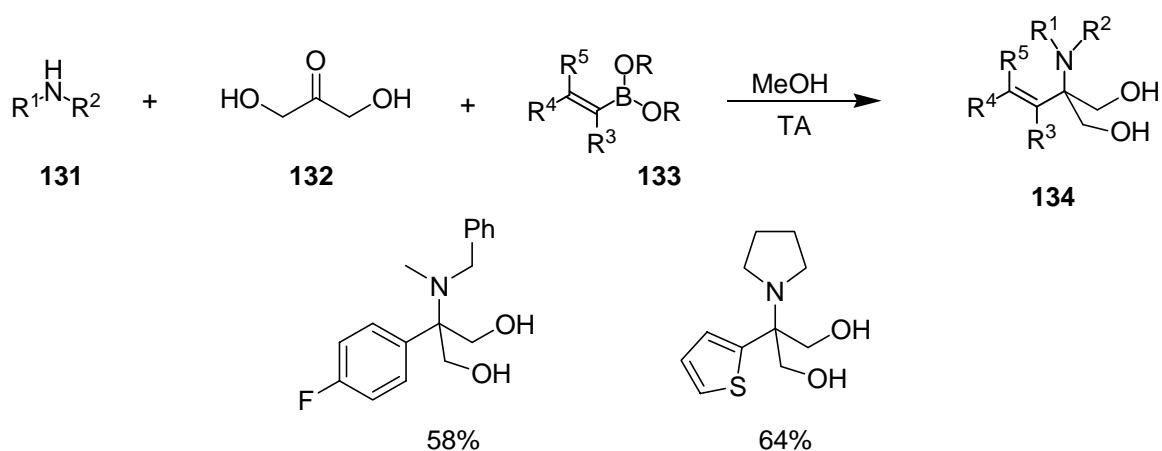
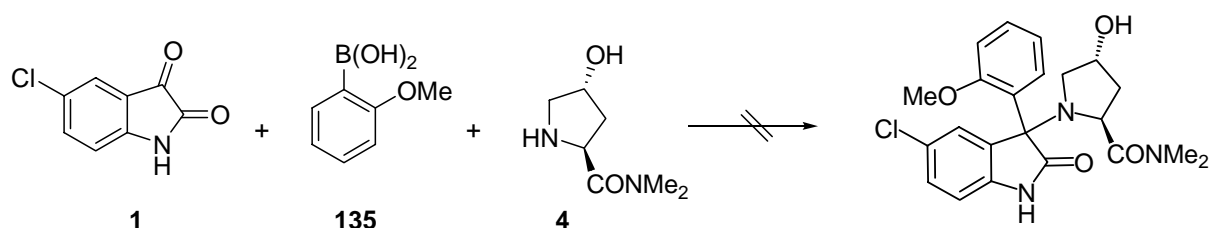


Schéma 3

VI.1.2 - Réaction de la 5-chloroisatine dans les conditions de Petasis

Une première série d'expérience a consisté à faire réagir la 5-chloroisatine **1** avec l'acide 2-méthoxyphénylboronique **135** et l'hydroxyprolinamide **4** (Voir Tableau 1).

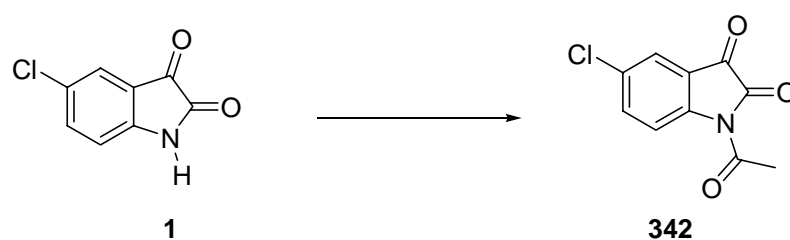
Tableau 1 : Réaction de Petasis au départ de la 5-chloroisatine.



Entrée	Conditions	Résultats
1	Ethanol/ TA	Dégradation
2	Dioxane/ Reflux	Dégradation

Que ce soit dans l'éthanol à température ambiante ou au reflux du dioxane, une dégradation de la 5-chloroisatine **1** est observée. Ce résultat n'est pas totalement surprenant dans la mesure où le carbonyle le plus basique est celui du lactame. Sa complexation avec l'acide boronique présent dans le milieu, fournirait un composé possédant un hydrogène acide (NH) qui serait alors capté par l'amine bloquant ainsi le déroulement de la réaction de Petasis. Nous avons donc protégé la fonction amine par un groupe attracteur d'électrons afin de diminuer la densité électronique au niveau de ce carbonyle. Il est décrit dans la littérature que la *N*-Boc-isatine est instable dans les solvants protiques et se décompose sur silice.¹³⁶ Nous avons donc décidé de protéger la fonction amine par un groupement acétyle. L'imide ainsi formé devrait être facilement clivable en milieu basique. L'introduction du groupement acétyle se fait par réaction de la 5-chloroisatine **1** avec l'anhydride acétique en présence d'hydrure de sodium (**Tableau 2**, Entrée 1).¹³⁷

Tableau 2 : Acétylation de la 5-chloroisatine.



Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	NaH (1,25 éq.)/0°C/THF Anhydride acétique (1 éq.) 4 heures/ TA	65-75
2	Anhydride acétique (4 éq.) Reflux/ 4 heures	84

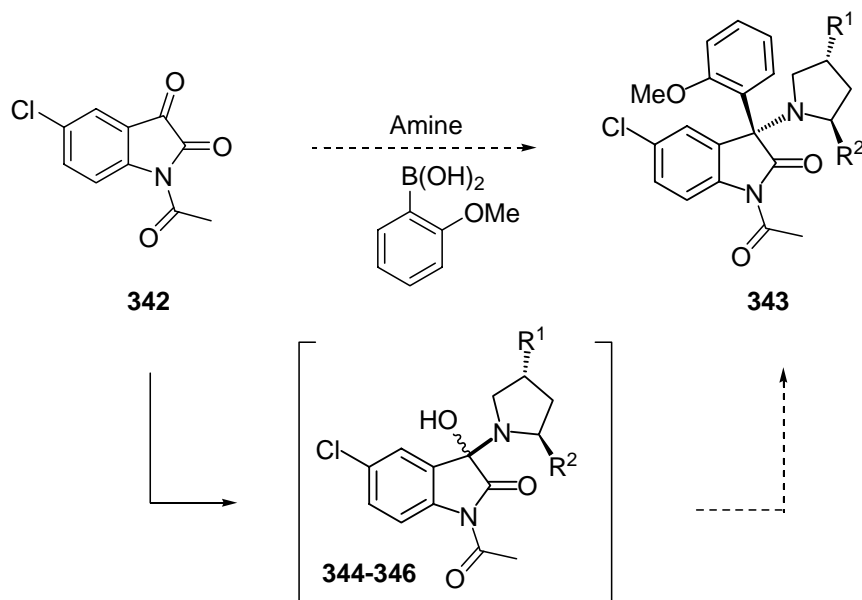
Le composé **342** est isolé avec un rendement variant de 65 à 75%. Cependant, ayant rencontré des difficultés de reproductibilité, nous avons utilisé une méthode alternative consistant à

¹³⁶ Wille, G.; Steglich, W. *Synthesis* **2001**, 759-762.

¹³⁷ Katritzky, A. R.; Fan, W. Q.; Liang, D. S.; Li, Q. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1541-1545.

chauffer la 5-chloroisatine **1** au reflux de l'anhydride acétique.¹³⁸ Le composé **342** est ainsi obtenu avec un meilleur rendement (84%) et une très bonne reproductibilité (Tableau 2, Entrée 2). Quatre réactions de Petasis ont ensuite été conduites sur ce dérivé **342** (Tableau 3).

Tableau 3 : Réaction de Petasis sur la *N*-acétyl-5-chloroisatine **342**.



Entrée	Amines	Conditions	Structure initialement proposée
1	Hydroxyprolinamide (R ¹ = OH, R ² = CONMe ₂)	CH ₂ Cl ₂ / TA	344 (56%)
2	Hydroxyprolinamide (R ¹ = OH, R ² = CONMe ₂)	Dioxane/ Reflux	344 (58%)
3	Hyp-OH-OMe (R ¹ = OH, R ² = CO ₂ Me)	CH ₂ Cl ₂ / TA	345 (60%)
4	Pyrrolidine (R ¹ = R ² = H)	CH ₂ Cl ₂ / TA	346 (91%)

L'hydroxyprolinamide (Entrées 1 et 2), l'ester méthylique de l'hydroxyproline (Entrée 3) et la pyrrolidine ont été utilisés comme substrat aminé (Entrée 4). Le produit de couplage n'est jamais observé, cependant un nouveau produit est isolé avec des rendements compris entre 56 et 91% selon l'amine employée. Nous avons initialement attribué à ces nouveaux produits les structures **344**, **345** et **346** représentées ci-dessus, sur la base des différentes analyses spectroscopiques. Nous présentons ici les données spectroscopiques de **345**.

➤ En RMN ¹H : on observe la présence d'un mélange de deux isomères dans un rapport 4 pour 1 dont la somme des intégrations est de 17 protons. Les signaux caractéristiques du dérivé hydroxyproline sont présents, et intègrent correctement avec les signaux du squelette de la 5-chloroisatine. Cependant les signaux des protons aromatiques du groupe phényle sont absents.

¹³⁸ *Org. Syn. CV 3, 28, 1948, 456.*

➤ En RMN ^{13}C : on observe également un mélange de deux espèces caractérisé par un dédoublement de la majorité des pics (cf **figure 1**). On observe le bon nombre de CH_3 , CH_2 , CH et Cq . Les signaux de l'acide sont présents. Un nouveau centre quaternaire est formé à 121 ppm. Nous avons expliqué le dédoublement des pics par la formation de diastéréoisomères lors de l'addition de l'amine sur la fonction carbonyle de l'isatine, qui peut se faire selon chacune des deux faces du squelette oxoindole.

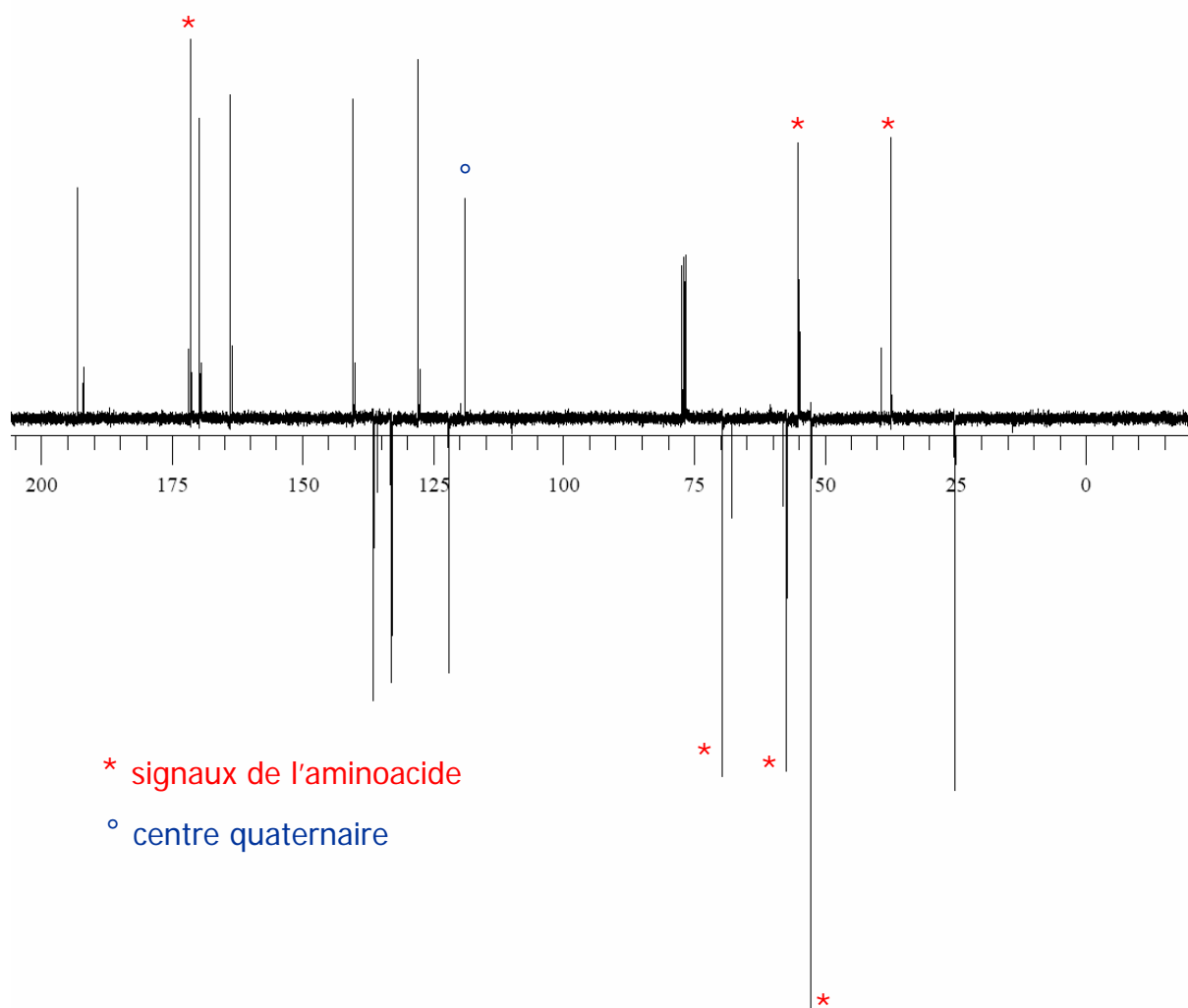


Figure 1 : Spectre ^{13}C du composé initialement attribué **345**.

➤ Le spectre de masse haute résolution donne un pic à $m/z = 369,0842$ ce qui correspond à une formule brute de $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_6$. Ce résultat a été confirmé par l'analyse élémentaire.

Nous avons donc initialement pensé être en présence de l'hémiacétal **345** résultant de l'addition de l'ester méthylique de l'hydroxyproline sur le carbonyle en position 3 de la *N*-acétyl-5-chloroisatine **342** (**Figure 2**). Ce comportement est en effet logique, dans la mesure où ce groupe carbonyle est activé par le groupe imide en α . L'obtention de cet hémiacétal **345** implique également

que l'intermédiaire iminium ne s'est pas formé dans la réaction de Petasis. Les mêmes arguments nous ont amené à proposer les structures **344** et **346** pour les réactions au départ de l'hydroxyprolinamide (**Tableau 3**, Entrée 3) et de la pyrrolidine (**Tableau 3**, Entrée 4).

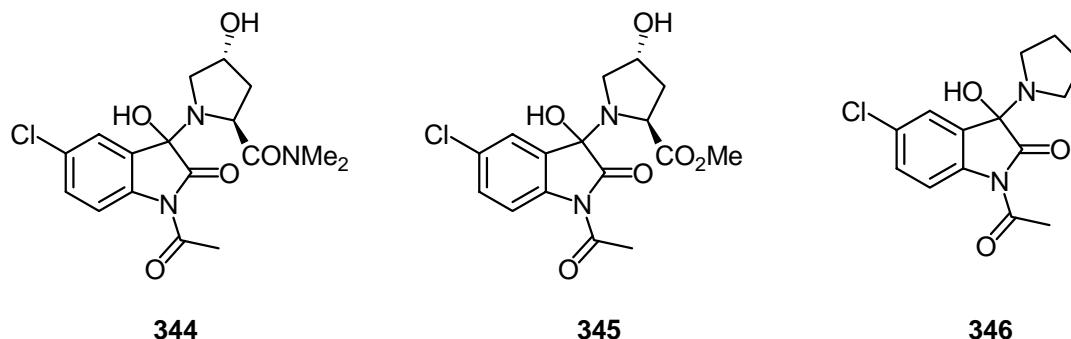


Figure 2

Fort de ces observations, nous avons effectué un certain nombre de transformations sur le dérivé **345** susceptibles de nous conduire au SSR149415 (**Schéma 4**).

Pour des raisons que nous détaillerons ultérieurement au cours de ce chapitre nous avons protégé la fonction hydroxyle de l'aminoester **345** par un groupement pivaloyle. Le composé **347** est alors obtenu avec un rendement de 81%. L'idée était alors de traiter l'hémiaminal **347** par de l'anhydride triflique de façon à générer un meilleur groupe partant et ainsi favoriser *in situ* la formation d'un sel d'iminium. Cet électrophile pourrait alors réagir avec un nucléophile de façon à former un centre quaternaire. Ainsi le composé **347** a été traité dans les conditions expérimentales décrites sur le **schéma 4** pour donner le composé **348**. En réalité, deux produits ont été isolés après purification par colonne de chromatographie. En effet, deux sels d'iminium intermédiaires peuvent se former et conduire à deux diastéréoisomères. Le diastéréoisomère majoritaire a pu être isolé et caractérisé. La séquence réactionnelle, en vue de former le SSR149415, a été poursuivie à partir de cet intermédiaire majoritaire.

Toutefois, nous avons été amenés à réviser l'attribution initiale des structures au vu d'un certain nombre d'anomalies rencontrées au cours de ces transformations (comportements des composés et spectres). En effet, après avoir introduit le groupe aryle, nous avons été incapables d'effectuer l'hydrolyse du groupement acétyle du composé **349**.

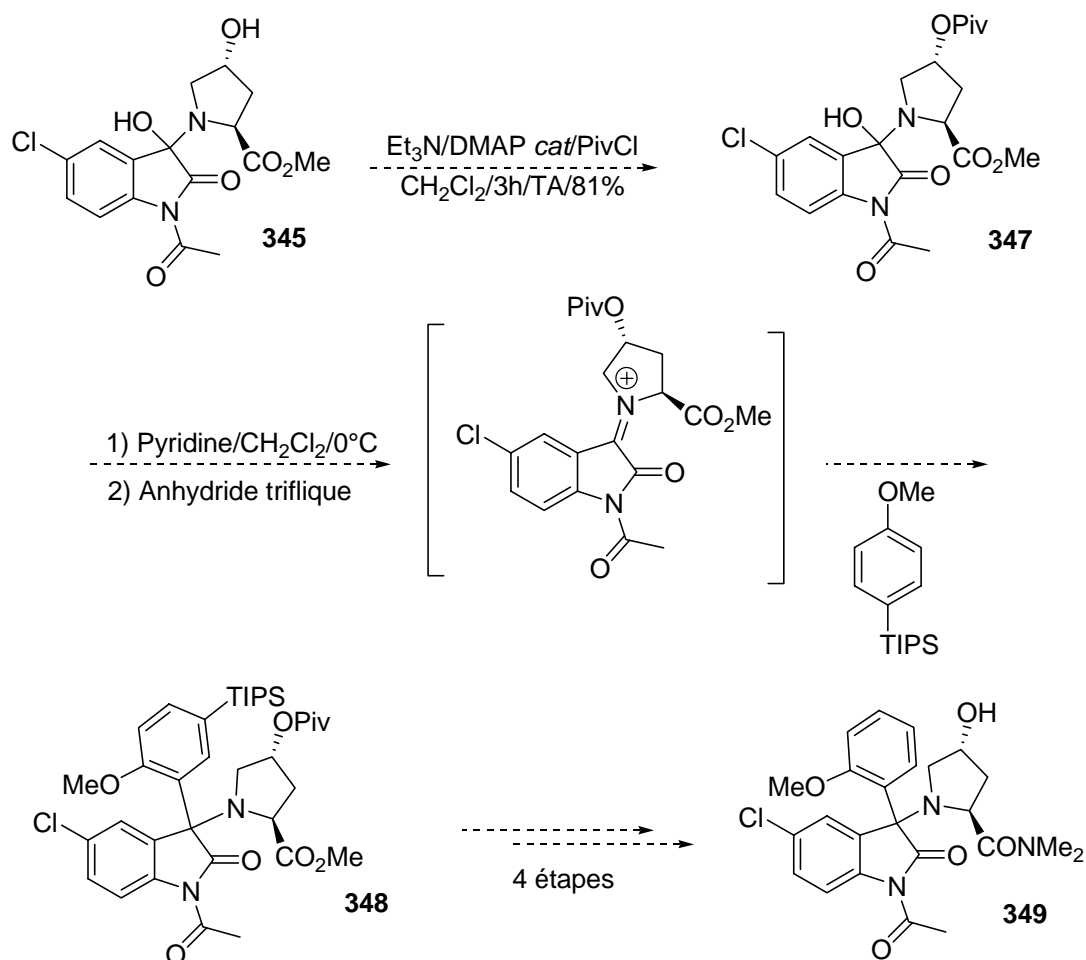


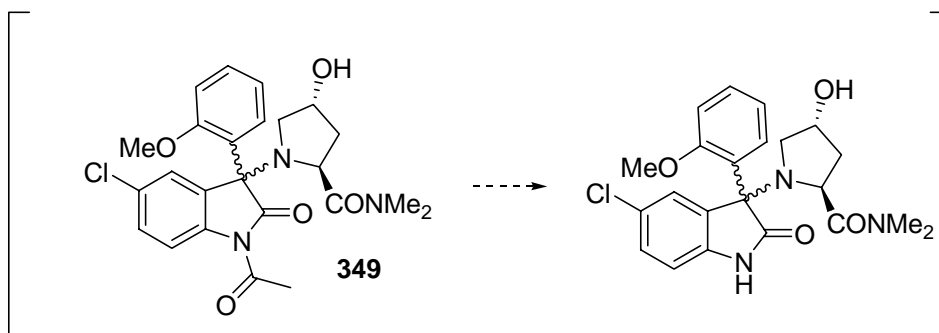
Schéma 4

Différentes conditions ont été testées et figurent dans le **tableau 4**. Lorsque l'on traite le composé acétylé **349** en conditions basiques en présence de LiOH ou de borohydrure de sodium¹³⁹ (Entrées 1 et 2), le clivage de la fonction imide n'est pas observé, et le produit de départ est récupéré en fin de réaction de manière quantitative. Le même résultat est observé après réaction en présence de carbonate de potassium dans le méthanol (Entrée 3). Nous nous sommes ensuite dirigés vers les conditions opératoires décrites par le groupe d'Evans pour le clivage des imides (Entrée 4).¹⁴⁰ L'oxazolidinone est dans ce cas clivée par un mélange d' H_2O_2 et de LiOH dans le THF. Cependant, lorsque ces conditions ont été appliquées à notre substrat, seul le produit de départ a été récupéré de manière quantitative en fin de réaction.

¹³⁹ Garden, S. J.; Correa, M. B.; Pinto, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7617-7621.

¹⁴⁰ Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnston, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480-4491.

Tableau 4 : Essais de clivage de la fonction acétyle.



Entrée	Conditions	Résultats
1	LiOH (0,5M)/THF/TA	Produit de départ 349
2	NaBH ₄ /LiBr/CH ₃ CN/ Δ	Produit de départ 349
3	K ₂ CO ₃ /MeOH/TA	Produit de départ 349
4	LiOH/H ₂ O ₂ /THF/0°C	Produit de départ 349

Cette inertie dans des conditions connues pour provoquer l'hydrolyse des imides nous a paru étrange. Nous avons donc décidé de préparer des échantillons authentiques de chacun des diastéréoisomères *N*-acétylés à partir des composés SSR149401 et SSR149402 que les chercheurs de Sanofi nous avaient aimablement fournis (**Schéma 5**). Notre objectif était de comparer les données spectroscopiques de ces produits avec celle de notre composé **349**.

Le chauffage au reflux d'une solution de SSR149401 dans l'anhydride acétique donne le composé diacétyle **350** avec un rendement de 88% après chromatographie sur colonne de silice. Le traitement de **350** par une solution de K₂CO₃ dans le méthanol conduit à la méthanolyse des deux fonctions acétyles et le SSR149401 est récupéré avec un rendement quasi quantitatif (98%). Dans de telles conditions, nous avons été incapables de cliver le groupement acétyle sur notre substrat (cf **Tableau 4**, Entrée 3). L'utilisation d'une solution aqueuse de LiOH (un équivalent) a par contre permis le clivage sélectif du groupement acétyle de la fonction ester. On obtient le composé **351** avec un rendement de 95%. L'application de la séquence au SSR149402 fournit le composé **353** avec un rendement global de 83%.

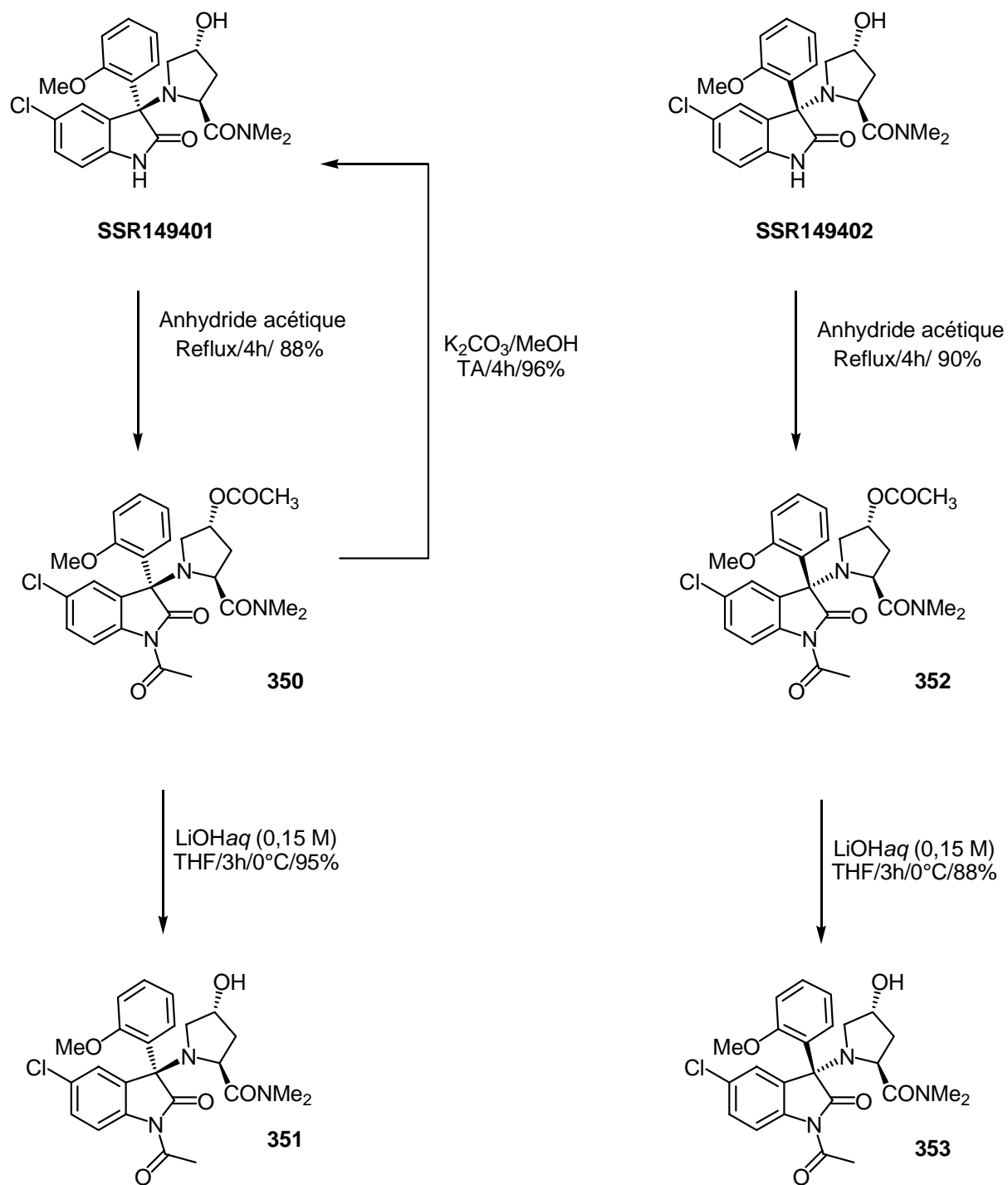


Schéma 5

Nous avons alors comparé les spectres ¹³C des composés 351 (Figure 4) et 353 (Figure 5) avec celui du composé 349 obtenu par la séquence réactionnelle décrite au schéma 4 (Figure 3).

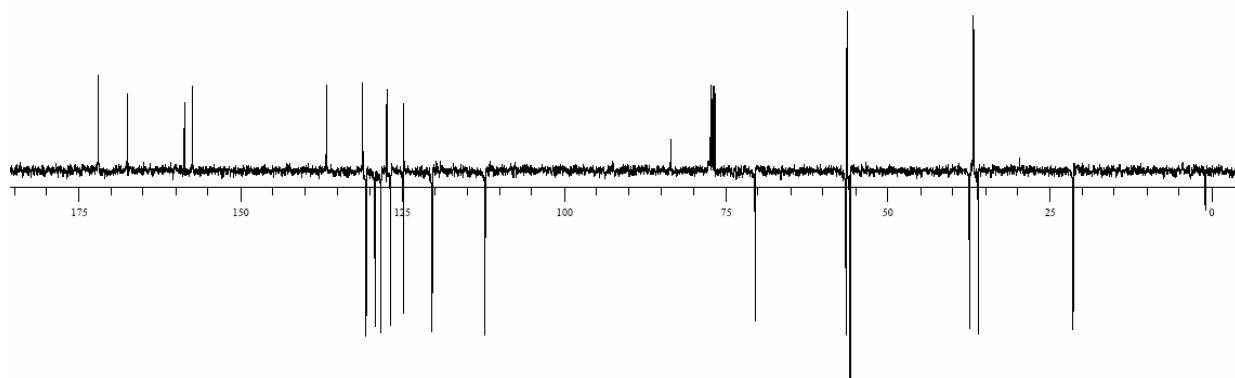


Figure 3 : Spectre ^{13}C (CDCl_3 , J_{mod} , 100 MHz, 25°C) du composé initialement attribué **349**.

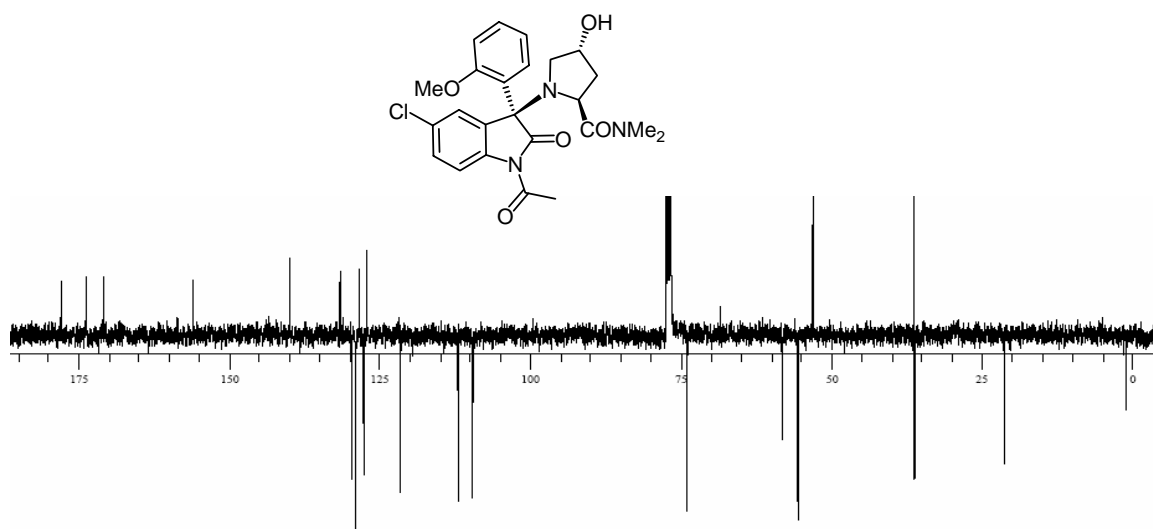


Figure 4 : Spectre ^{13}C (CDCl_3 , J_{mod} , 100 MHz, 25°C) du composé **351**.

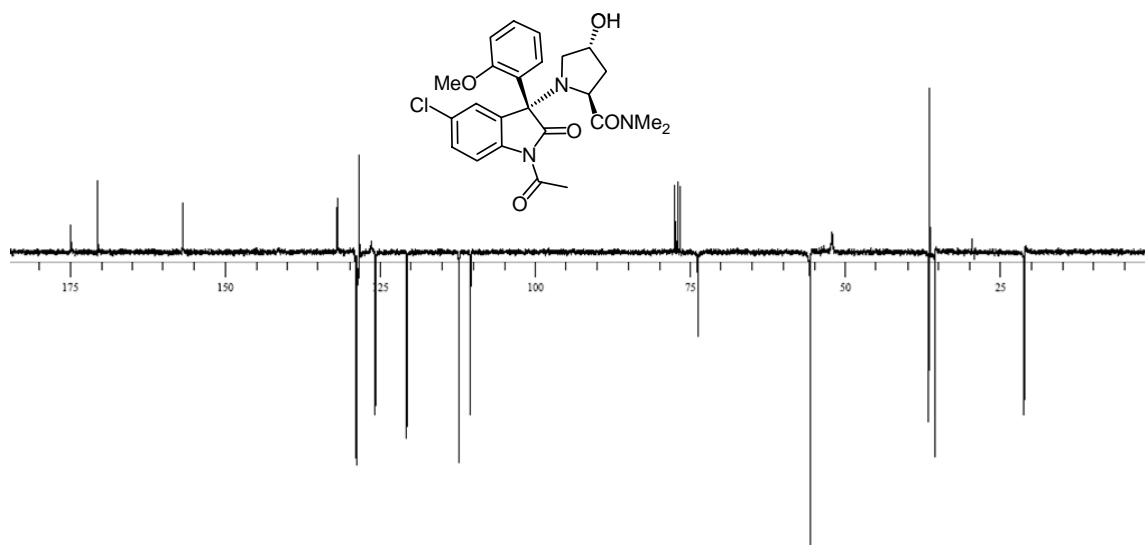


Figure 5 : Spectre ^{13}C (CDCl_3 , J_{mod} , 100 MHz, 25°C) du composé **353**.

On remarquera que pour **353**, l'intégralité des carbones n'apparaissent pas même après 12 heures d'accumulation (3000 scans). La comparaison des spectres montrait très clairement qu'aucun des deux diastéréoisomères **351** et **353** (**Figures 4** et **5**) ne correspondait au produit **349** obtenu après arylation de **347** (cf **schéma 4**).

Il s'agissait désormais de déterminer la structure exacte de ce dérivé. L'analyse des différentes données montre que nous étions en présence d'un isomère de structure. En effet, la masse à haute résolution correspond à une formule brute identique ($C_{24}H_{26}ClN_3O_5$) et le nombre de CH_3 , CH_2 , CH et Cq dans **349** est identique à ceux comptabilisés dans les composés **351** et **353**.

VI.2- Réexamen de la séquence réactionnelle.

Nous avons donc décidé de reprendre l'analyse structurale de chacun des intermédiaires. Nous n'avons pas réussi à isoler un cristal du composé **345**. Cependant un cristal de l'intermédiaire **347**, un dérivé protégé avec groupement pivaloyle (voir **schéma 4**) a été isolé et sa structure a été analysée par diffraction des RX (**Figure 6**).

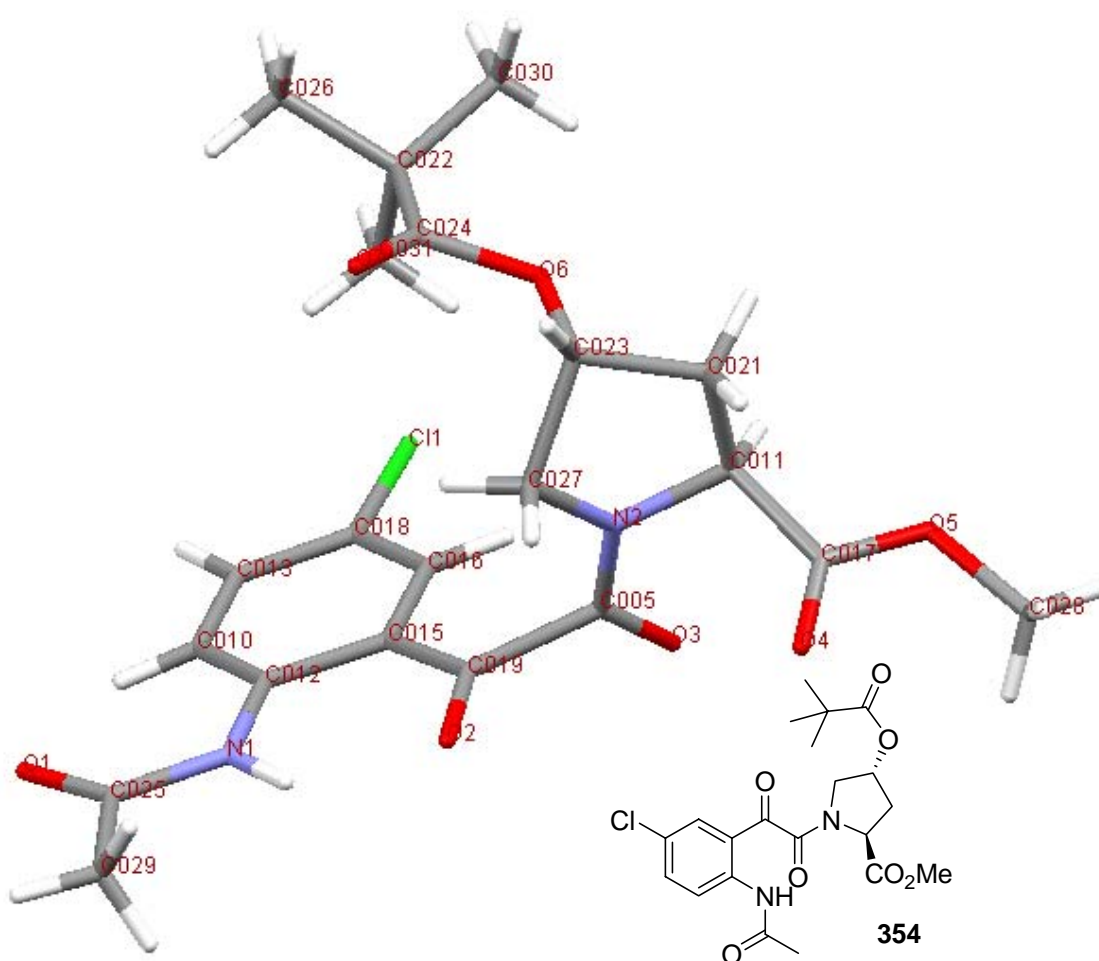
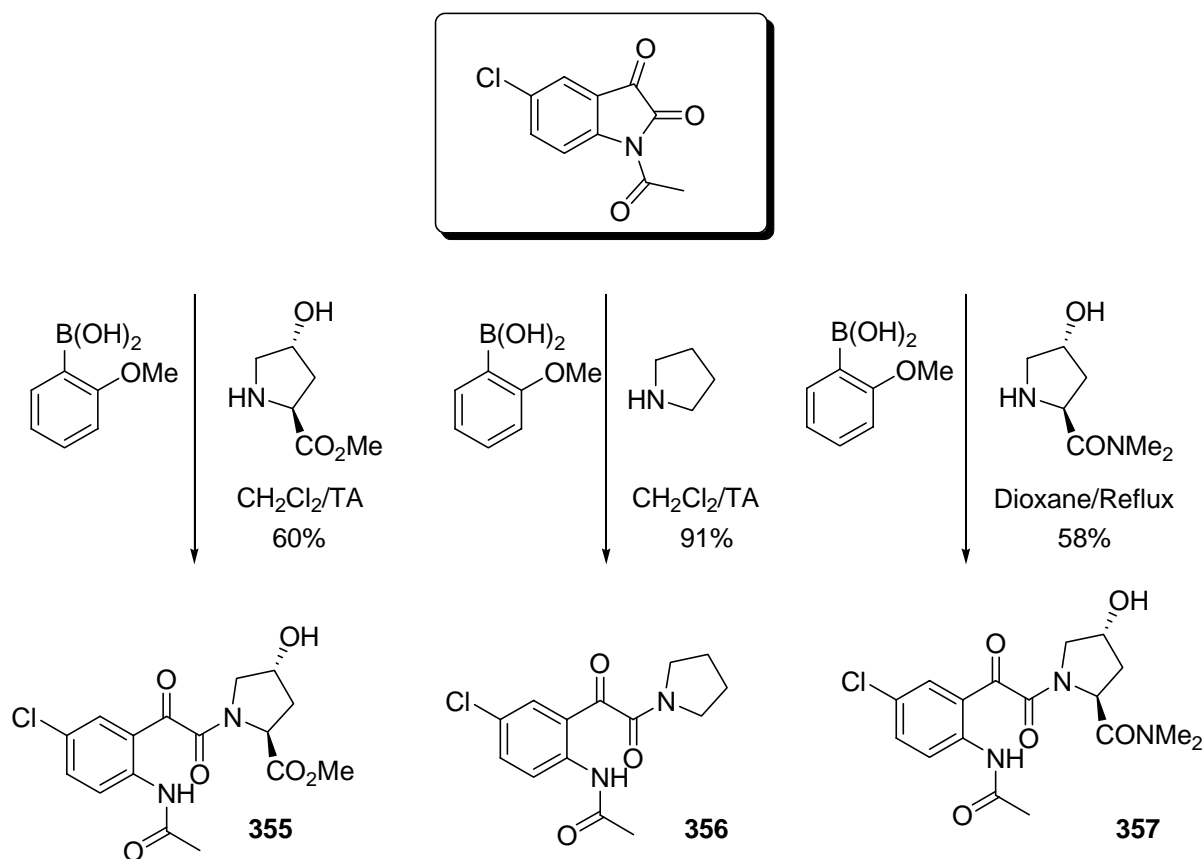


Figure 6 : Structure RX du composé **354** (initialement attribué **347**).

Celle-ci confirme sans ambiguïté que nous sommes en présence d'une forme ouverte **354** et non de l'hémiacétal **347** comme nous l'avions initialement supposé (**Figure 2**). Cela suggère que l'ester méthylique de l'hydroxyproline ne s'additionne pas sur le carbonyle en position 3 mais bien sur le carbonyle de la fonction amide, provoquant ainsi l'ouverture du noyau oxoindole. On peut penser que la réaction d'addition sur le carbonyle en position 3 est en compétition avec l'ouverture du cycle lactame. Cependant, l'ouverture du cycle est une réaction irréversible tandis que la formation de l'hémiacétal est une réaction réversible. Cela explique pourquoi on observe uniquement le produit d'ouverture du cycle.

Ces observations sont en accord avec l'article de Kim¹⁴¹ qui a décrit l'ouverture de dérivés isatines portant un groupement électroattracteur (acétyle, sulphonyle...) sur l'atome d'azote, par divers nucléophiles (EtOH, MeOH, alcool allylique, TsNH₂, pyrrolidine). La forme ouverte est alors obtenue avec des rendements variant de 52 à 91%. Les données spectroscopiques des composés **356** et **357** démontrent également qu'il s'agit des produits d'ouverture de la 5-chloro-*N*-acétyl-isatine **342** par la pyrrolidine et l'hydroxyprolinamide **4** (**Schéma 6**).



¹⁴¹ Chung, Y. M.; Gong, J. H.; Kim, J. N. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1363-1364.

Nous avons montré à la figure 1 que tous les pics du spectre ^{13}C du composé **355** sont dédoublés. Or sur le spectre ^{13}C du composé **356** (**Figure 7**), correspondant à l'ouverture du cycle lactame par la pyrrolidine, les pics ne sont pas dédoublés. On observe cependant la non équivalence de chacun des CH_2 (i et j).

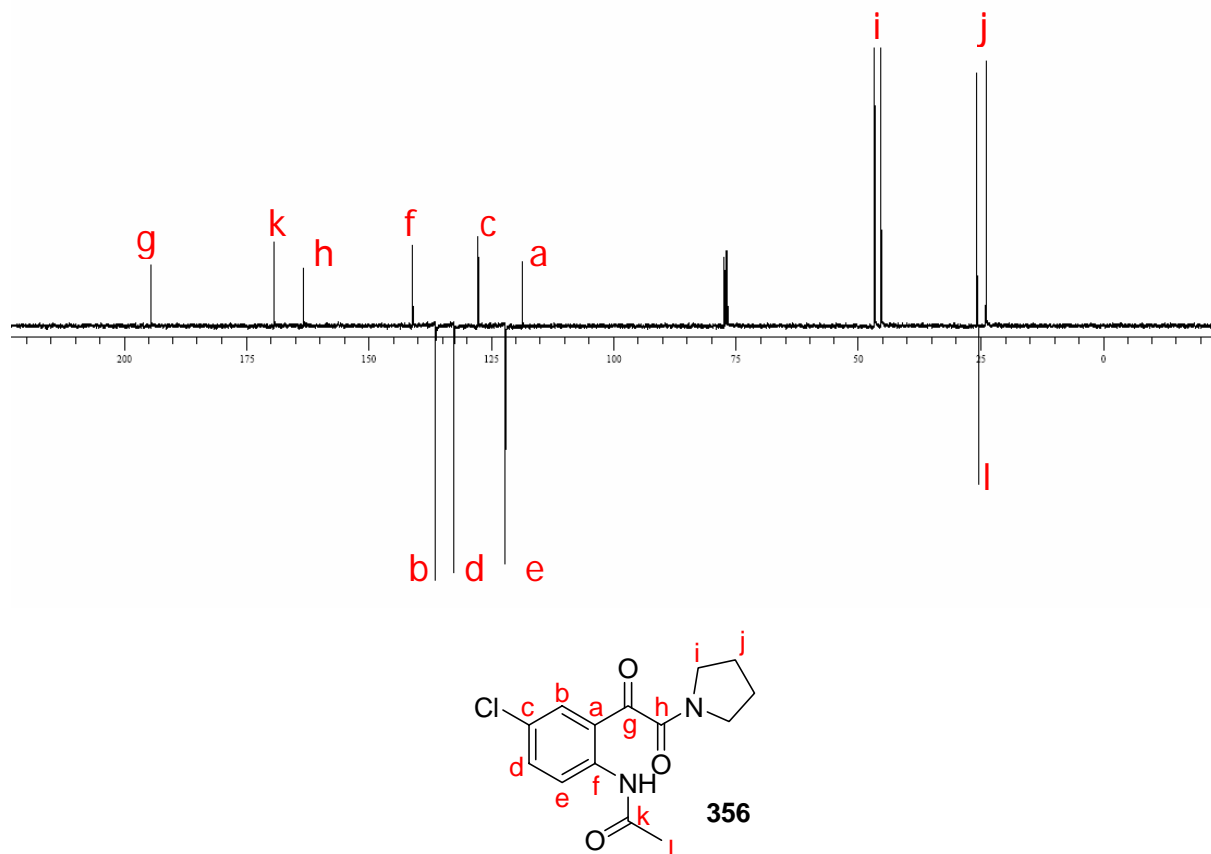


Figure 7 : Spectre ^{13}C (CDCl_3 , J_{mod} , 100 MHz, 25°C) du composé **356**.

Lorsque le cycle pyrrolidine est substitué (composé **355**, **Figure 8**), le dédoublement des pics est observé. Cela s'expliquerait par l'existence de deux formes rotamères stables à l'échelle de temps de la RMN du à la présence des deux centres asymétriques sur le noyau pyrrolidine. En effet, la délocalisation du doublet de l'azote confère à la liaison C-N un caractère partiel de double liaison qui entraîne une restriction de la libre rotation. La barrière énergétique d'un α -cétoamide est de l'ordre de 88 kJ/mol (environ 88 kJ/mol pour PhCOCONMe_2). Le spectre RMN (cf **Figure 1**) montre qu'un des deux rotamères est nettement favorisé par rapport à l'autre (l'intégration des protons aromatiques en RMN ^1H donne un rapport de 4 pour 1). On peut penser que le dérivé **355b** pour des raisons stériques soit moins favorisé (proximité de la cétone et du carbonyle de l'ester).

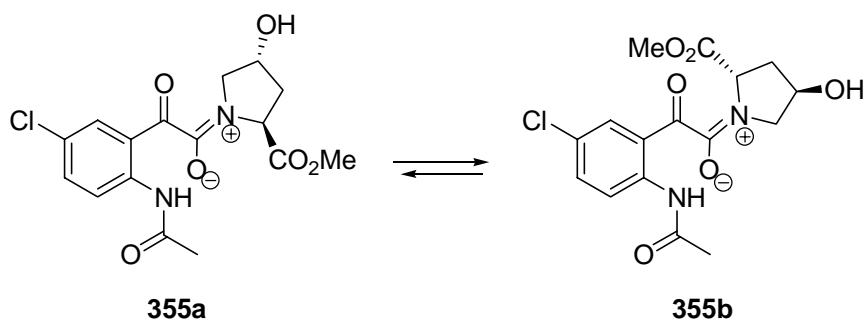


Figure 8

Afin de vérifier que nous étions bien en présence de rotamères, des expériences de RMN ont été conduites. Elles consistent à soumettre le composé **355**, en solution dans le chloroforme et dans le DMSO, à un gradient de température afin de voir si une fois franchie la barrière de rotation, le spectre se simplifie. Le fait de chauffer apporte de l'énergie au système et permet d'augmenter la vitesse d'échange entre les deux formes. La température de 120°C (température maximale de la sonde RMN) n'a pas permis d'observer un spectre moyen. On a cependant pu constater une modification au niveau de certains déplacements chimiques.

Nous avons ensuite, afin de déterminer s'il y avait un échange entre les deux isomères, réalisé des expériences 2D de type NOESY. La NOESY est une expérience à deux dimensions qui permet d'obtenir des informations de distance entre les noyaux. En outre, la NOESY peut être utilisée dans le cadre de l'observation des pics d'échanges entre deux espèces.¹⁴² En effet nous sommes ici dans le cas d'une petite molécule ce qui permet d'obtenir des pics d'échange de phase inverse aux pics d'effets NOE. L'expérience n'a pas donné de résultats significatifs. Cependant, l'absence de tâches de corrélation dans ce type d'expérience n'est pas une preuve en soit.

Nous avons réattribué chacun des carbones du composé **354** dont la structure a été confirmée par RX (cf **Figure 6**). Celui-ci a été obtenu après protection de la fonction hydroxyle libre de l'acide aminé **355** par un groupement pivaloyl.

¹⁴² a) Tarascou, I.; Barathieu, K.; Simon, C.; Ducasse, M.-A.; Andre, Y.; Fouquet, E.; Dufourc, E. J.; de Freitas, V.; Laguerre, M.; Pianet, I. *Magn. Res. Chem.* **2006**, *44*, 868-880 b) Jeener, J.; Meier, B. H.; Bachmann, P.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546-4553.

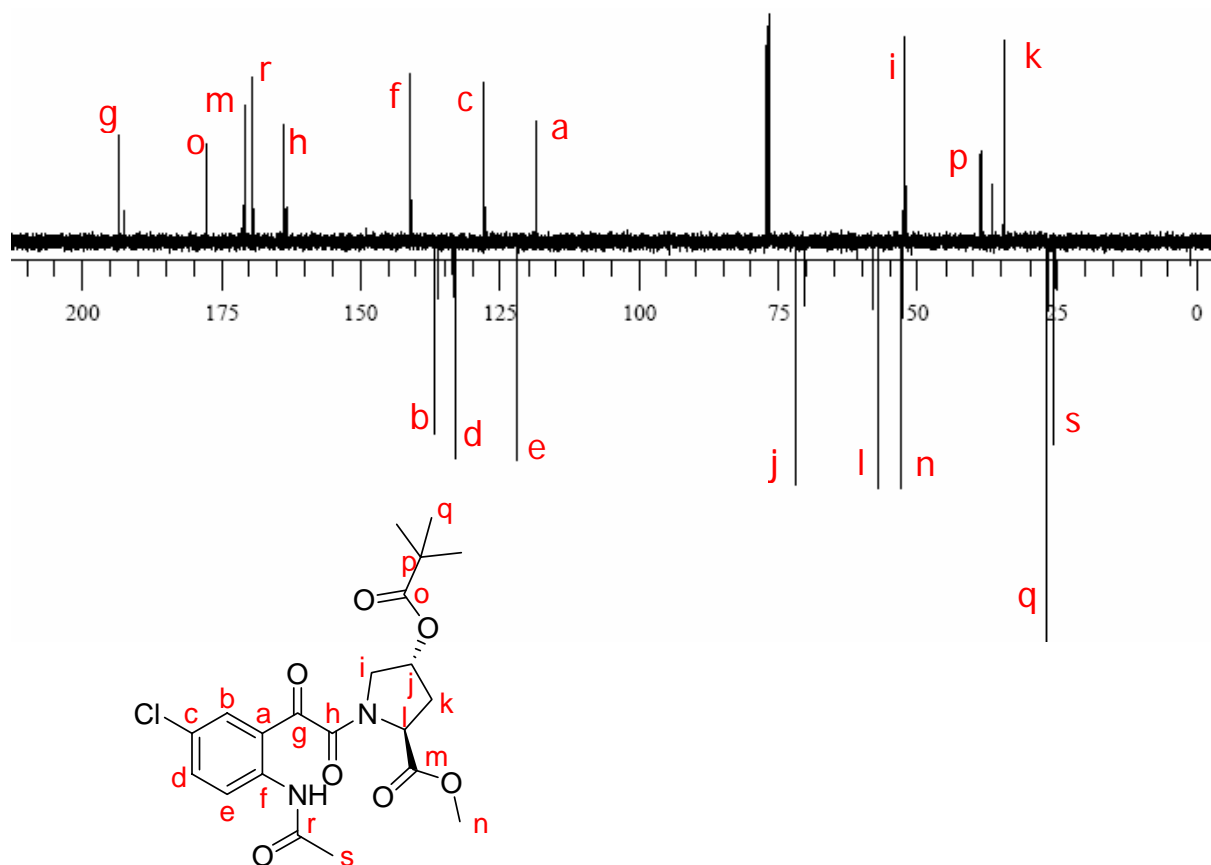


Figure 9 : Spectre ^{13}C (CDCl_3 , J_{mod} , 100 MHz, 25°C) du composé **354**.

Nous décrivons maintenant les transformations des composés **354**, **355**, **356** et **357**. Ces transformations avaient été sélectionnées sur la base des structures erronées avec comme objectif la synthèse de la cible **SSR149415**. L'ouverture du cycle lactame ne permettait plus d'atteindre cet objectif. Toutefois les résultats que nous avons produits pourraient être utilisés avantageusement si on trouvait une possibilité d'effectuer l'addition du dérivé de l'hydroxyproline sans ouverture de cycle.

VI.3 - Etude de la construction de centre quaternaire

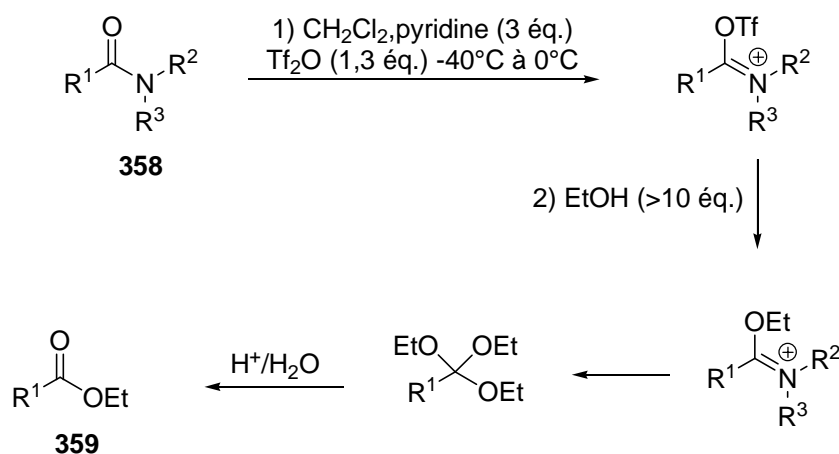
VI.3.1 - Revue bibliographique

La formation de sels d'iminium au départ d'amides tertiaires est amplement documentée.¹⁴³ Les études initiées par notre groupe¹⁴⁴ puis les travaux très approfondis de l'équipe de Charrette^{145,146,147,149} ont montré que les iminotriflates ou les triflates d'iminium pouvaient être générés en traitant des amides secondaires ou tertiaires par l'anhydride trifluorométhanesulfonique (ou triflique) à basse température. Au laboratoire, ces sels d'iminium ont été utilisés comme précurseurs

¹⁴³ Boehme, H.; Viehe, H. G.; *Advances in Organic Chemistry : Methods and Results*, Vol. 9: Iminium Salts in Organic Chemistry, Pt. 1, **1976**, Wiley/Interscience, 631 pages.

¹⁴⁴ Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Taleb-Sahraoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 926-931.

de cations cétèneiminiums dans des réactions de cycloadditions conduisant à des cyclobutanones.¹⁴⁴ Les sels d'iminium sont également capables de réagir avec l'éthanol¹⁴⁵, l'H₂S¹⁴⁶, les aminothiols ou le 1,1,1-tris(hydroxyméthyl)éthane¹⁴⁷, l'azidure de sodium¹⁴⁸ et certaines amines¹⁴⁹ pour conduire respectivement aux esters éthyliques, aux thioamides, aux thiazolines, aux orthoesters cycliques, aux tétrazoles et aux amidines. Le **schéma 7** décrit la conversion d'un amide tertiaire **358** en ester **359**. Les rendements sont compris entre 56 et 95% en fonction du substrat de départ.



En 2000, Balenkova et *al.*¹⁵⁰ ont décrit la synthèse de dérivés 3-méthyltétrahydroquinolin-4-ones à partir d'anilines dans des conditions impliquant la formation d'un sel α -triflyliminium (**Schéma 8**). Celui-ci est formé par traitement de l'amide **360** avec l'anhydride triflique. Après addition de Michael d'une aniline, le sel d'iminium attaque le cycle aromatique pour conduire au produit de substitution **362** qui est hydrolysé en tétrahydroquinolinone **363**. Le rendement est moyen (environ 40% en fonction de la nature du groupe R¹ de l'aniline).

¹⁴⁵ Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163-165.

¹⁴⁶ Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 245-248.

¹⁴⁷ Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 908-909.

¹⁴⁸ Thomas, E. W. *Synthesis* **1993**, 767-768.

¹⁴⁹ Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1677-1680.

¹⁵⁰ Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Churakov, A. V.; Nesterenko, P. N.; Balenkova, E. S. *Synlett* **2000**, 514-516.

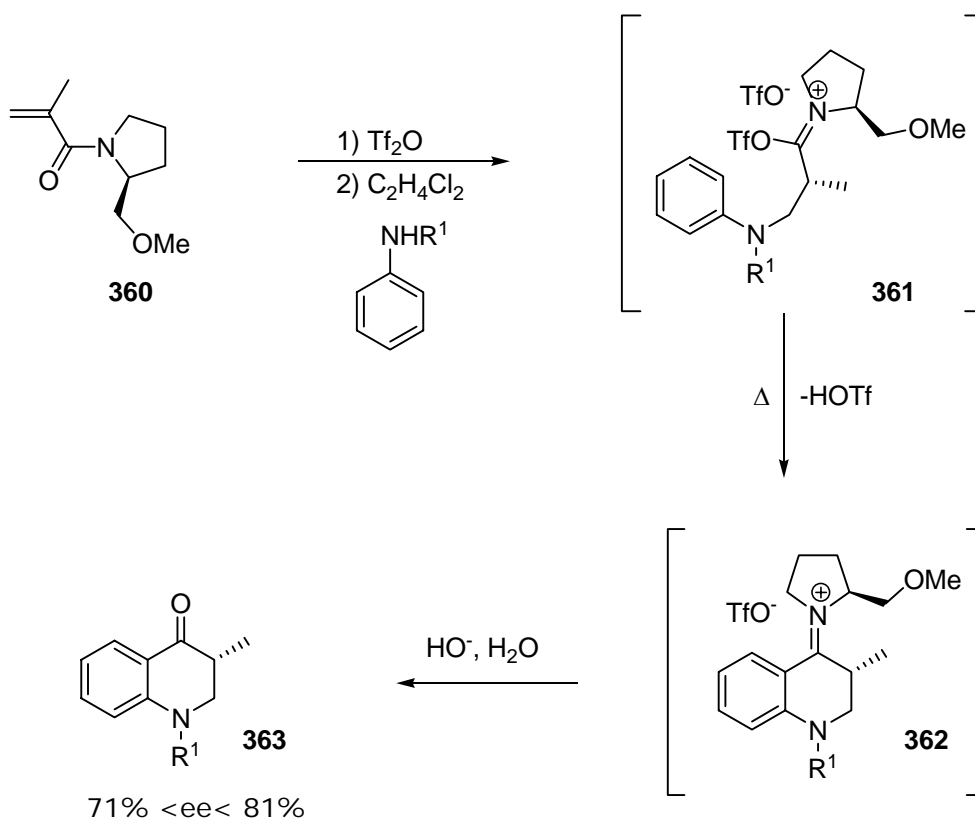


Schéma 8

Récemment, Grierson et *al.*¹⁵¹ ont observé une réaction d'addition nucléophile de l'atome d'oxygène de la fonction acrylamide du dérivé **365** sur un ion acyliminium conduisant à la formation de l'oxazine **366** (Schéma 9). L'addition de TMSCN conduit à la formation du composé **367**.

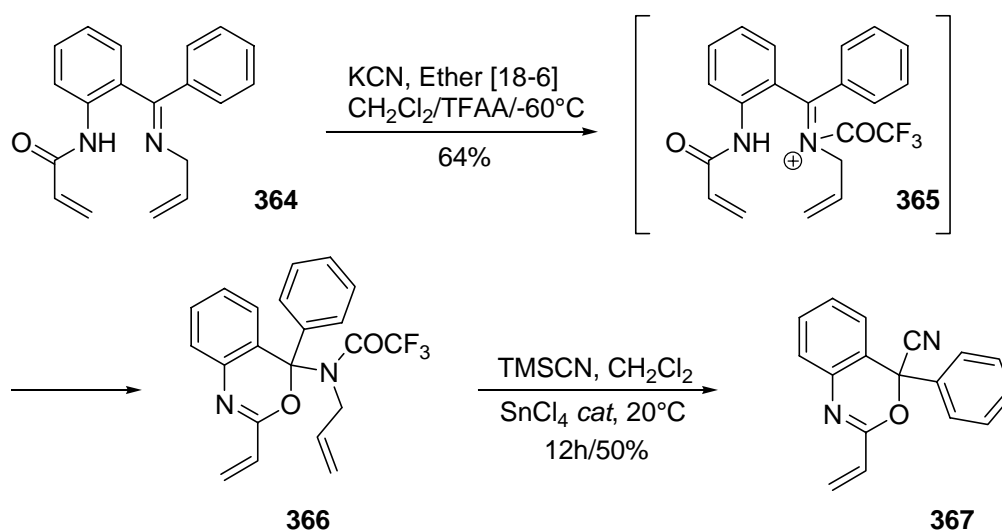


Schéma 9

¹⁵¹ Goulaouic-Dubois, C.; Adams, D. R.; Sisti, N. J.; Fowler, F. W.; Grierson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4283-4286.

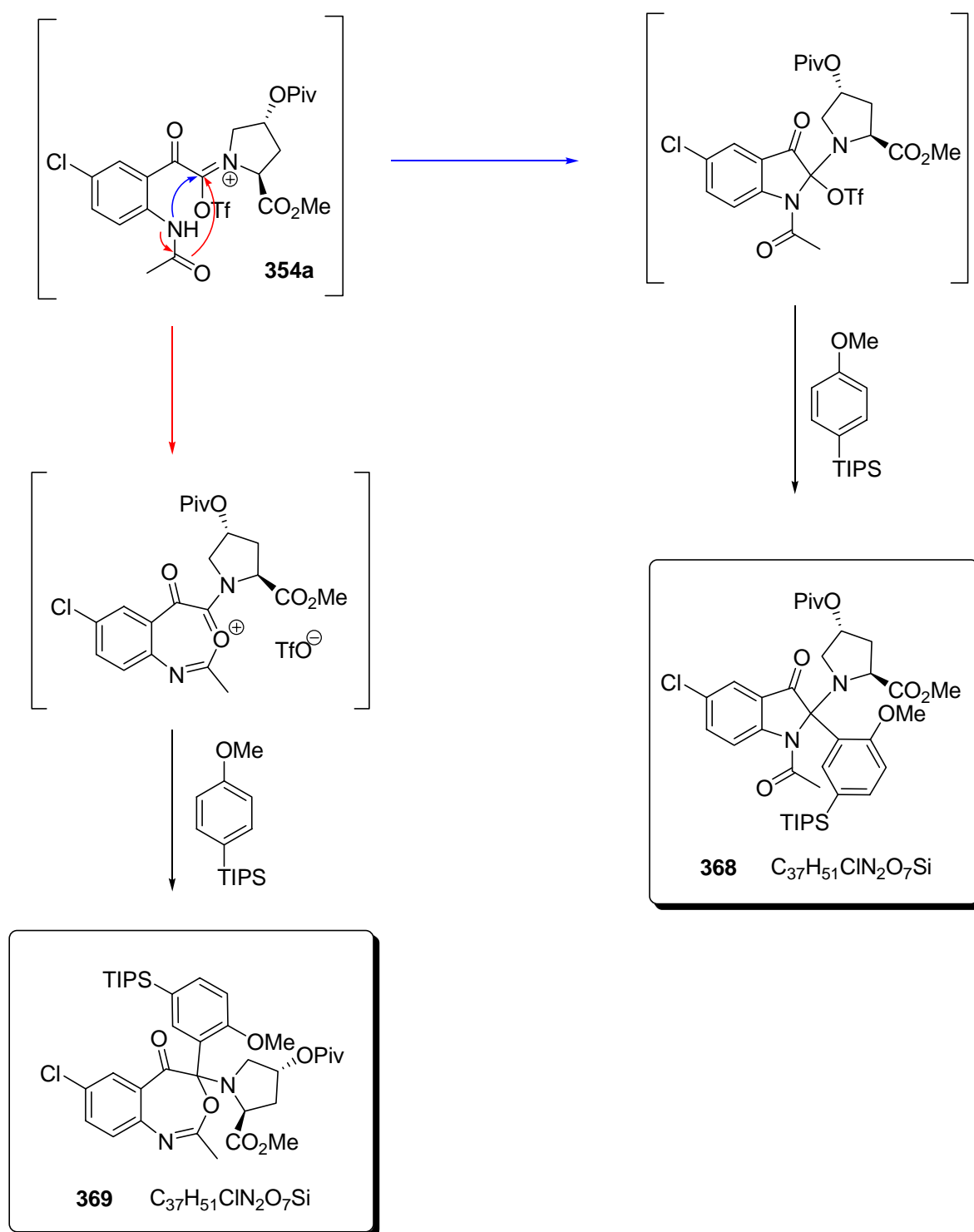


Schéma 11

La deuxième éventualité serait la formation du sel d'iminium **354b** au niveau de l'amide secondaire. Cet amide devrait subir à un degré moindre l'effet de la cétone benzylique à travers le noyau aromatique (Schéma 12).

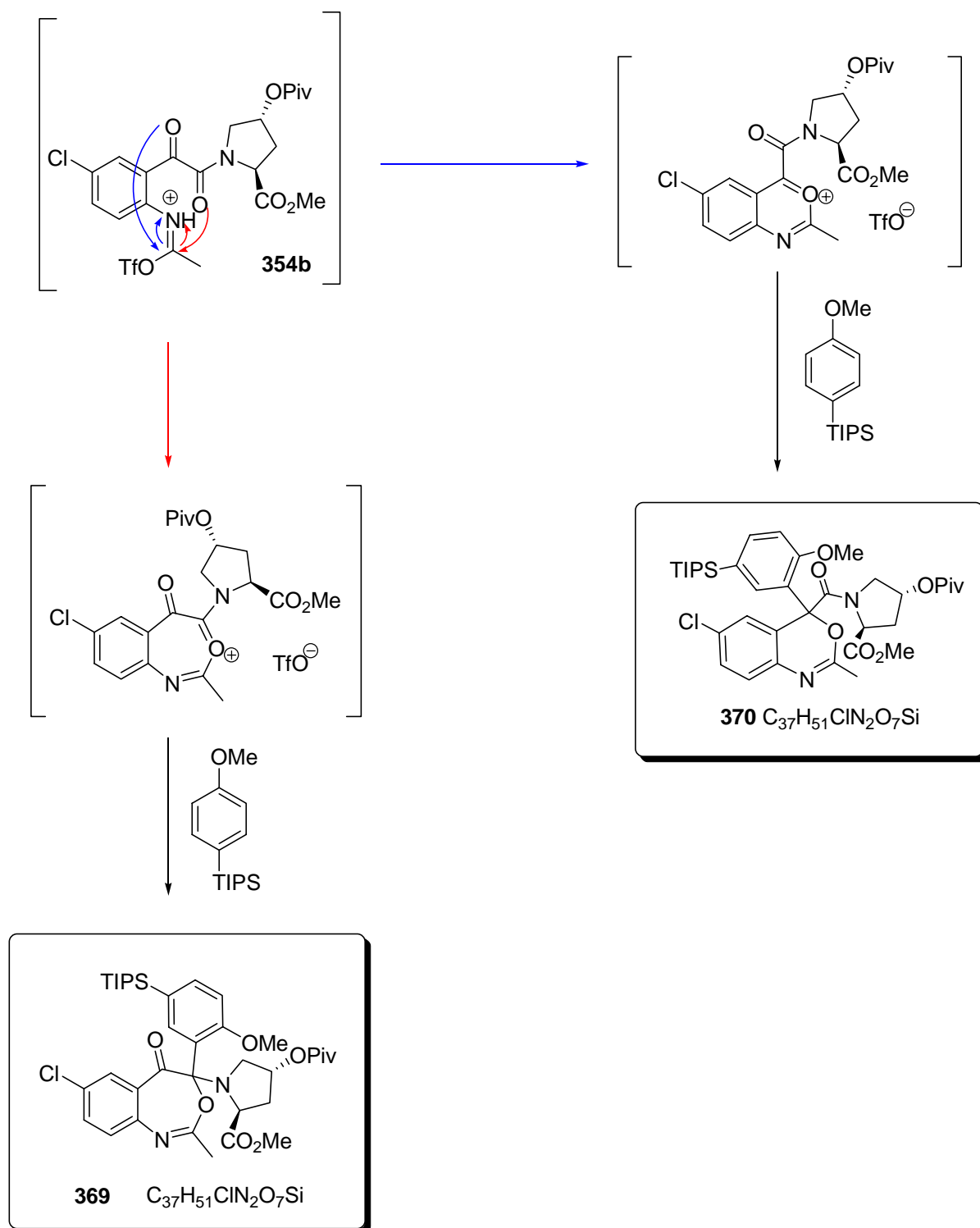


Schéma 12

Si cette réaction était observée, le composé **354b** devrait se cycliser facilement par attaque, soit de l'oxygène de la cétone benzoylique, soit de l'amide tertiaire, pour conduire respectivement aux composés **370** et **369**. Ainsi les schémas 11 et 12 suggèrent que trois produits (**368**, **369** et **370**)

sont susceptibles de se former, chacun pouvant exister sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères différant par la configuration du centre quaternaire nouvellement créé.

Si on se base sur la nucléophilie des deux fonctions amides, il semblerait plus évident que le triflate d'iminium se forme au niveau de la fonction amide secondaire. En effet, la cétone benzylique déstabilise plus fortement l'iminium lorsque celui-ci est formé au niveau de l'amide tertiaire. Seuls les composés **369** et **370** pourraient être formés.

Comme nous l'avons indiqué précédemment la réaction d'arylation sur le substrat **354**, conduite avec un excès de pyridine (2 éq.), d'anhydride triflique (2éq.) et du (4-méthoxyphényl)triisopropylsilane (2 éq.) a fourni un mélange de deux produits. Le rendement global est de 78%. Le rapport, de l'ordre de 9/1 a pu être déterminé sur la base des intégrations des protons CH₃ de l'ester méthylique, qui apparaissent sous la forme de deux singulets dans le mélange. Une colonne de chromatographie sur gel de silice a permis d'isoler le produit majoritaire. Ce dernier a été caractérisé par RMN du carbone ¹³C et le spectre est décrit à la **figure 10**.

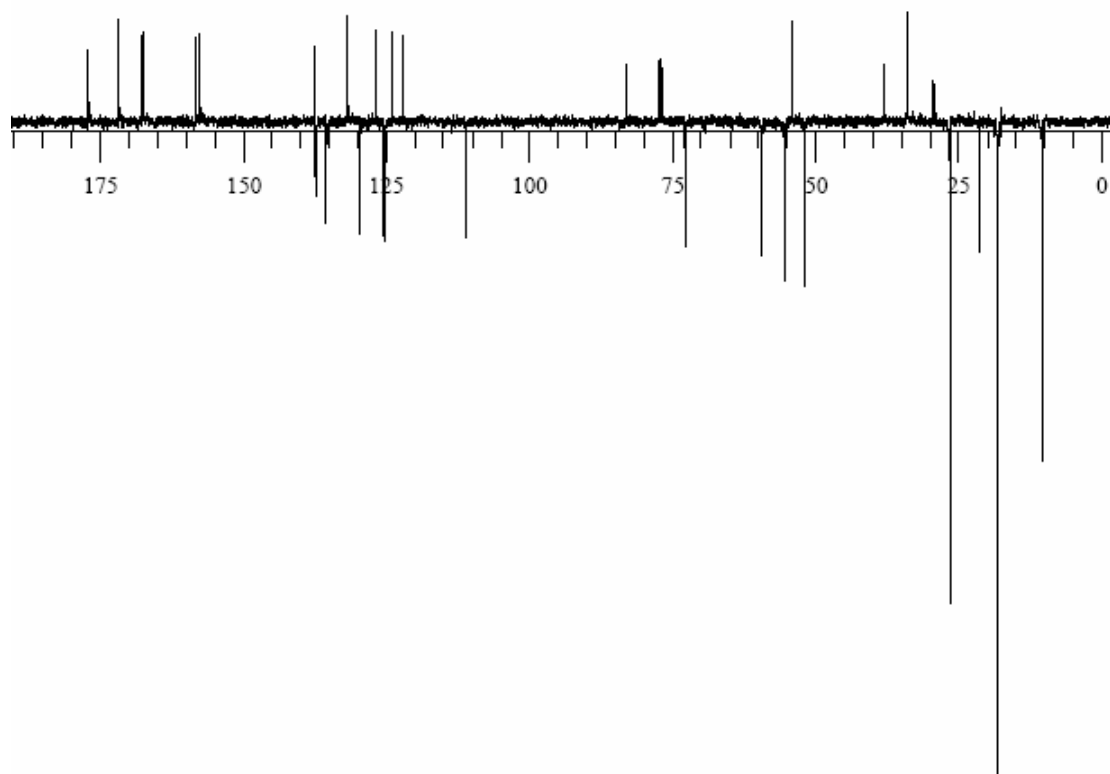


Figure 10 : Spectre ¹³C (CDCl₃, J_{mod}, 100 MHz, 25°C) du composé de structure inconnue.

Les trois produits envisagés étant des isomères, la masse haute résolution et l'analyse élémentaire ne nous sont d'aucune aide. C'est donc sur la base des données RMN ¹H, ¹³C et de l'infrarouge de ce composé, que nous allons essayer de déterminer sa structure. Concernant le produit de départ nous raisonnerons sur les déplacements chimiques du rotamère majoritaire.

➤ Plusieurs modifications sont visibles en RMN ^1H . Ainsi on dénombre six protons aromatiques contre trois dans le produit de départ. Cela est cohérent avec l'addition d'un groupe (4-méthoxyphényl)triisopropylsilane. Trois de ces CH aromatiques proviennent du squelette de la 5-chloroisatine et les trois autres du nucléophile silylé. Cela est confirmé par la présence des signaux caractéristiques du groupement TIPS (septuplet à 1,24 ppm et deux singulets intégrant pour la somme de 18 protons à 1,02 et 1,00 ppm) et un singulet à 3,98 ppm correspondant au méthyle de l'anisole. On note un fort blindage du proton aromatique lié au carbone *e* (voir molécule **354**, **figure 9**) qui passe de 8,7 ppm à 7,1 ppm. Ceci va dans le sens d'une forte modification de l'environnement structural de ce proton, qui pourrait être la disparition de la fonction acétyle au profit de la fonction imine (cf produit **369** et **370**). Enfin, le proton de l'amide secondaire (NH) à 11,09 ppm n'est plus présent.

➤ En RMN ^{13}C (cf **figure 9** et **10**) on dénombre la présence de six protons aromatiques, ce qui est en accord avec la RMN ^1H . On observe la disparition de la cétone benzylique (*g*) à 193,2 ppm et du carbonyle de l'acétyle (*r*) à 169,3 ppm ainsi que l'apparition de deux nouveaux signaux à 158,2 et 157,5 ppm (cf **Figure 11**). Le pic à 157,5 ppm serait attribué selon les tables de déplacement chimiques au carbone aromatique qui porte l'anisole. Celui à 158,2 ppm pourrait être attribué au carbone d'une imine ce qui irait en faveur des structures **369** et **370**.

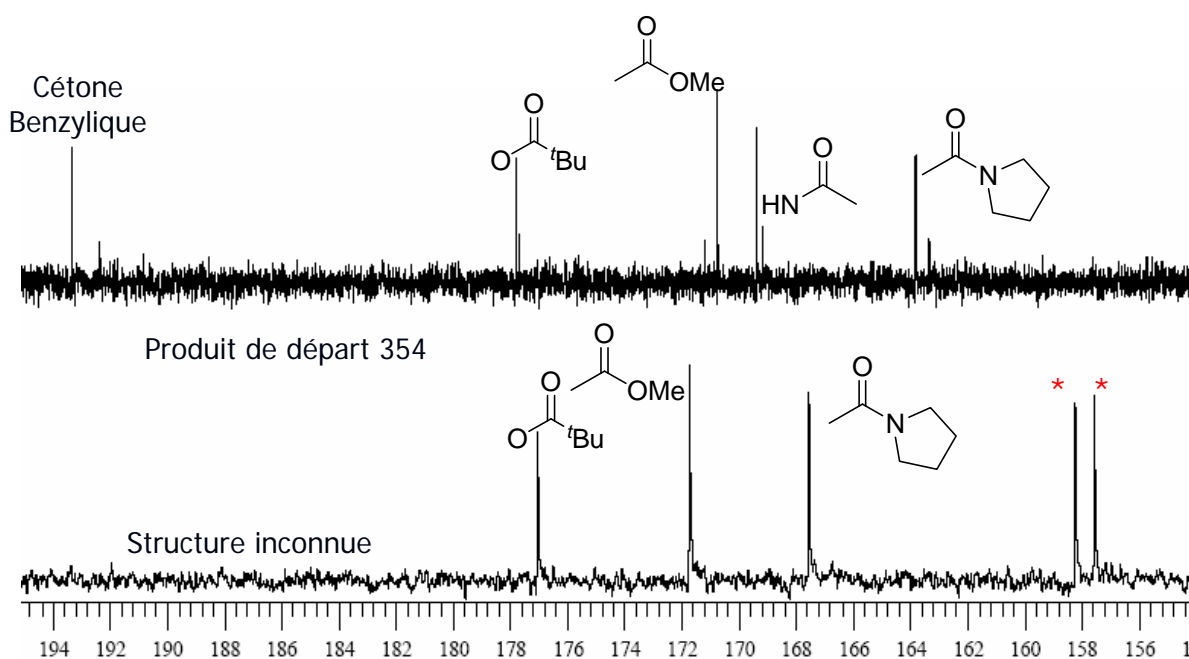


Figure 11 : Superposition des spectres ^{13}C du composé **354** et du composé de structure inconnue.

➤ On note également l'apparition de deux nouveaux carbones quaternaires entre 120 et 132 ppm qui peuvent être attribués au carbone aromatique qui porte le groupement triisopropylsilyle et au

carbone liant le nucléophile au centre quaternaire. La formation de ce centre est elle-même caractérisée par la présence d'un nouveau carbone quaternaire à 83,1 ppm.

➤ En spectroscopie infrarouge (KBr), 5 bandes sont présentes dans la région des carbonyles à 1761 (ester pivaloïque), 1721 (ester méthylique), 1706 (cétone benzylique), 1664 (carbonyle de l'acétyle) et 1642 (amide tertiaire) cm^{-1} dans le substrat **354** de départ. On ne dénombre plus que trois bandes à 1760, 1728, et 1642 cm^{-1} dans le produit d'arrivée, ce qui est cohérent avec la disparition de la fonction acétyle et de la cétone en position benzylique. La bande à 1642 cm^{-1} est beaucoup plus intense que dans le produit de départ. Cette valeur caractérise les fonctions imines, ce qui irait donc dans le sens des structures **369** et **370**. La forte intensité peut être expliquée par le fait que cette bande correspondrait à la fois au carbonyle de l'amide tertiaire et à la fonction imine nouvellement formée.

En conclusion, on peut légitimement écarter la structure **368**. En effet, ce produit présente dans sa structure une cétone benzylique. Or, on remarque la disparition de ce pic à 193,2 ppm dans le produit d'arrivée. Pour cette même raison on peut également écarter la structure **369**. La disparition des signaux de la cétone benzylique et du carbonyle de l'acétyle ainsi que l'apparition d'un pic à 158,2 ppm qui serait cohérent avec la présence d'une fonction imine rendent la structure **370** la plus plausible. Il nous fallait cependant confirmer cette hypothèse de manière définitive.

Comme nous l'avons indiqué précédemment nous avons pu séparer le composé majoritaire par une colonne de chromatographie sur gel de silice. Ce composé a pu être cristallisé et sa structure résolue par diffraction des RX (**Figure 12**). La structure RX montre clairement que nous sommes en présence de la structure bicyclique **370**. De plus, cela nous permet de déterminer sans ambiguïté la configuration du centre quaternaire qui est (*S*) et donc opposée à la configuration du centre quaternaire du SSR149415. Une forte diastéréosélectivité est observée (9/1) lors de la formation du centre quaternaire.

Seule une fraction enrichie du second composé, obtenu lors de la réaction d'arylation, a pu être récupérée après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice. Ce produit présente les mêmes caractéristiques structurales (absence de la cétone benzylique et du groupement acétyle, etc ...) que le composé **370a**. Les variations des déplacements chimiques en ^{13}C sont inférieures à 1 ppm. On pouvait donc logiquement conclure que le second composé était le diastéréoisomère **370b**. Nous ne sommes cependant pas parvenus à le cristalliser pour confirmer cette hypothèse.

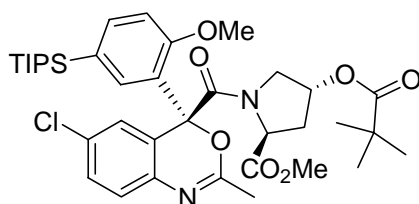
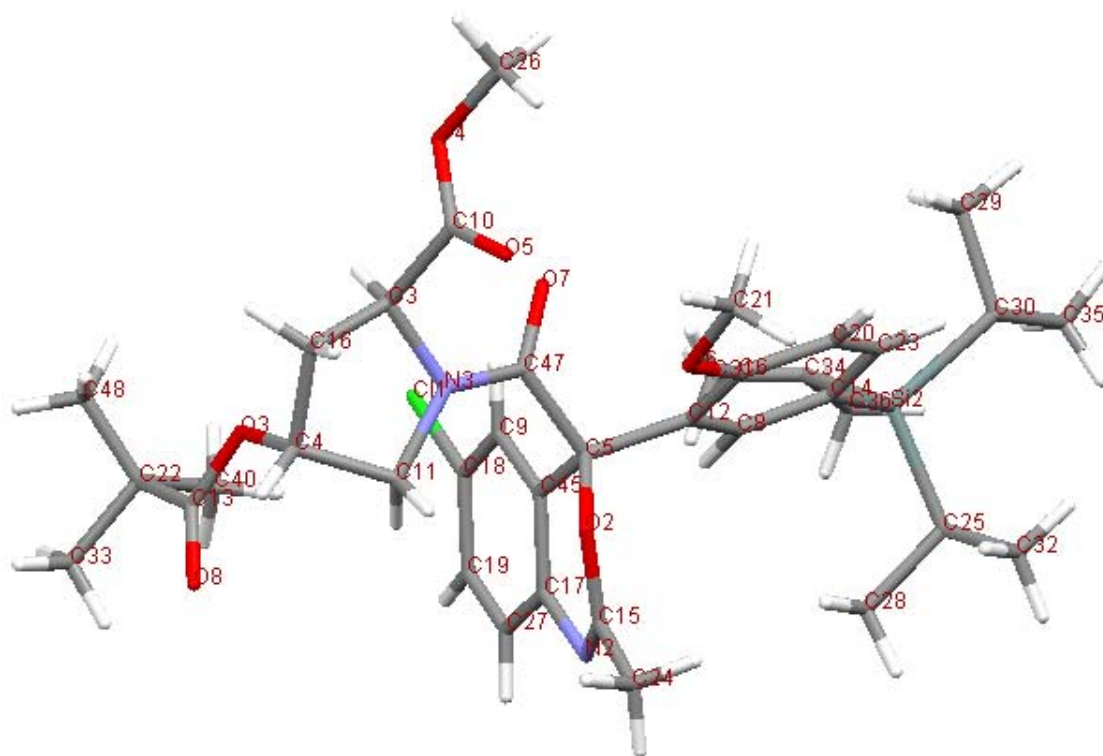


Figure 12 : Structure RX du produit final **370a**.

Après l'addition de pyridine et d'anhydride triflique sur le dérivé **354**, deux intermédiaires oxoniums peuvent se former. En effet, la rotation restreinte au niveau de la fonction amide conduit de nouveau à deux rotamères. On peut penser que pour des raisons de contrainte stérique (interaction entre le carbonyle de l'amide et le carbonyle de l'ester) l'espèce **371b** est moins favorisée, faisant de l'espèce **371a** le composé majoritaire. L'approche du nucléophile aromatique devrait ainsi se faire *via* la face opposée à celle de l'ester méthylique. Ces explications sont en accord avec les faits expérimentaux (cf structure RX).

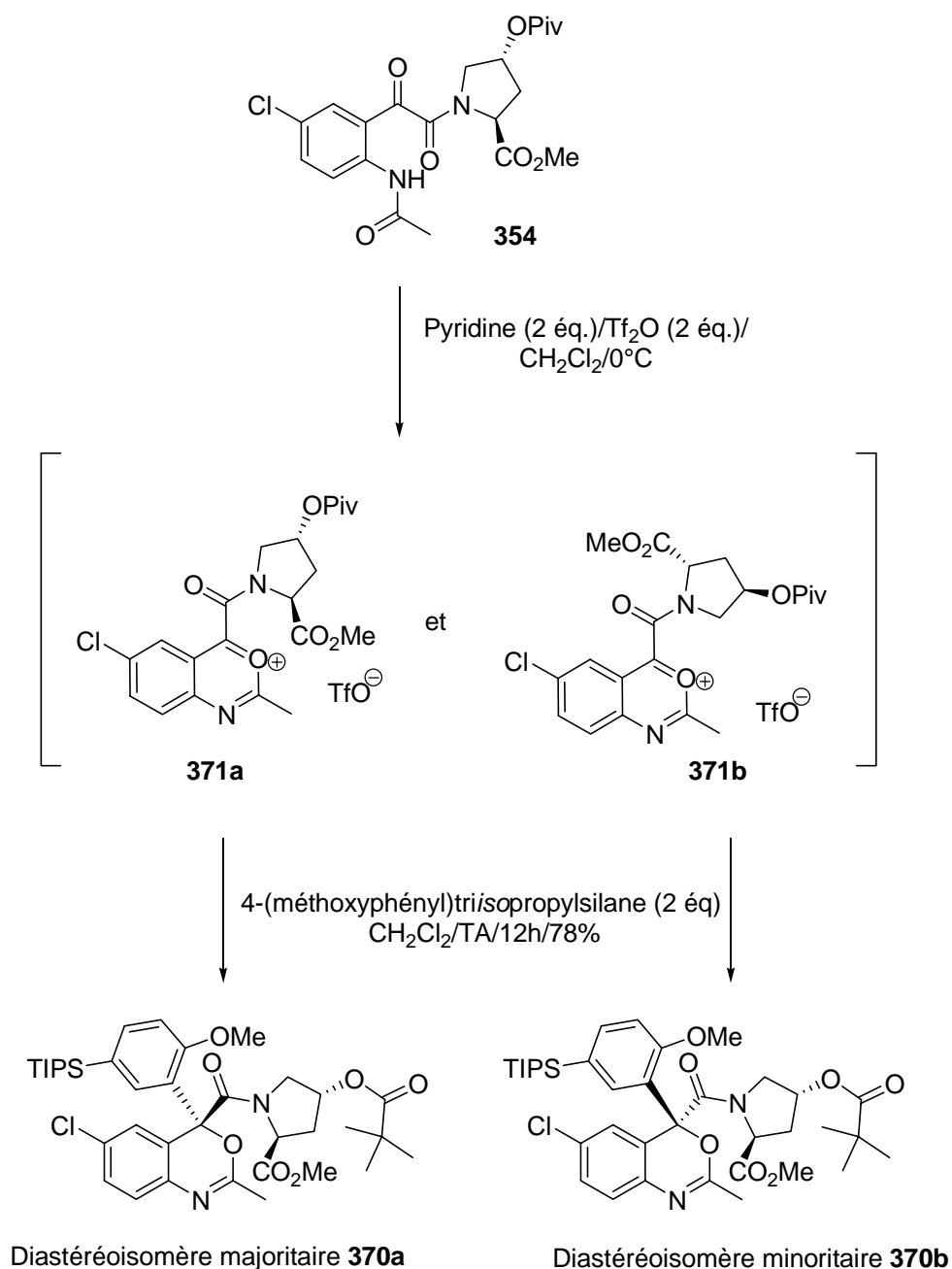


Schéma 13

Dans la suite de ce chapitre nous allons nous attacher à décrire l'étude qui a été faite au niveau du contrôle de la régiochimie et de la diastéréosélectivité de la réaction de SEAr. Nous décrirons également l'application de cette méthode à la synthèse de nouvelles benzoxazines.

VI.1.4 - Etude de la régiochimie et de la diastéréosélectivité de la SEAR

Nous avons étudié le comportement du composé **357**, obtenu après ouverture du cycle lactame **342** par l'hydroxyprolinamide **4**. Afin d'augmenter le rendement en produit **357** les conditions opératoires ont été légèrement modifiées. Ainsi l'hydroxyprolinamide **4** a été traitée en présence d'un équivalent de diisopropyléthylamine, puis cette solution a été additionnée sur la 5-chloro-*N*-acétylisatine **342**. Le rendement en produit **357** est de 77% contre 58% dans les conditions de la réaction de Petasis (cf **Tableau 3**).

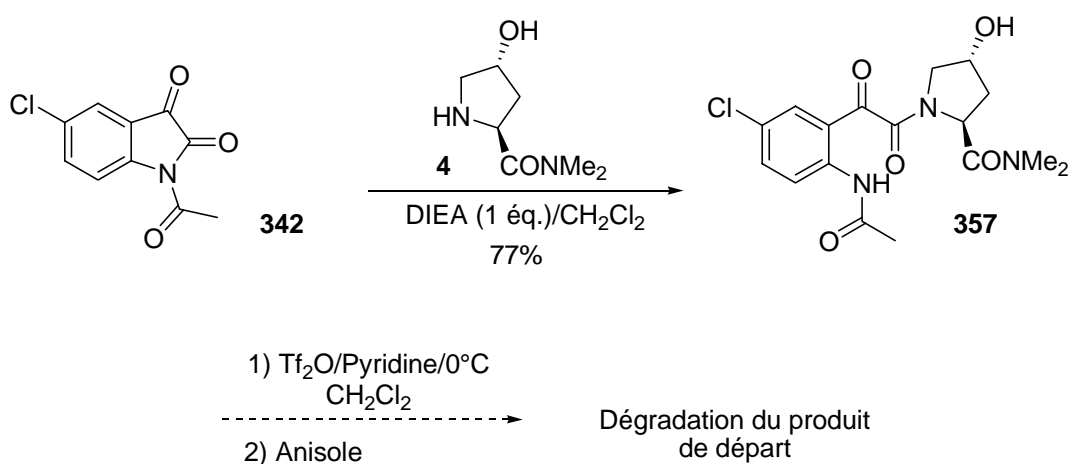


Schéma 14

Pendant le traitement du composé **357** par l'anhydride triflique, la pyridine et l'anisole conduit à la dégradation du produit de départ. Nous avons alors décidé de protéger la fonction hydroxyle libre de la chaîne latérale de l'acide aminé par un groupement pivaloyle. La réaction d'acylation se fait dans les conditions classiques en présence de triéthylamine, de chlorure de pivaloyle et d'une quantité catalytique de DMAP. Le produit désiré **372** est alors obtenu avec un rendement de 69% (**Schéma 15**).

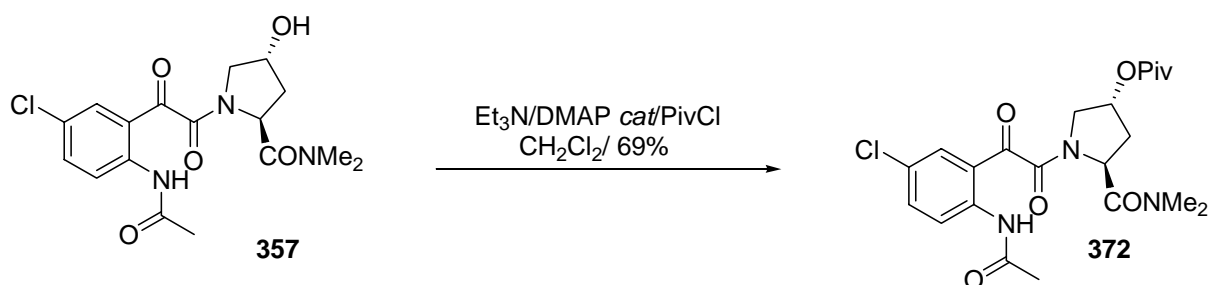


Schéma 15

Le traitement du composé **372** par la pyridine, l'anhydride triflique et l'anisole ne conduit pas à la formation de la benzoxazine **373**. Le produit de départ **372** est récupéré de manière quantitative

en fin de réaction (**Schéma 16**). Une des explications possibles est que l'anhydride triflique réagirait préférentiellement sur la fonction diméthylamide. Si cet intermédiaire n'évolue plus, son hydrolyse lors du traitement aqueux régénère alors le produit de départ **372**.

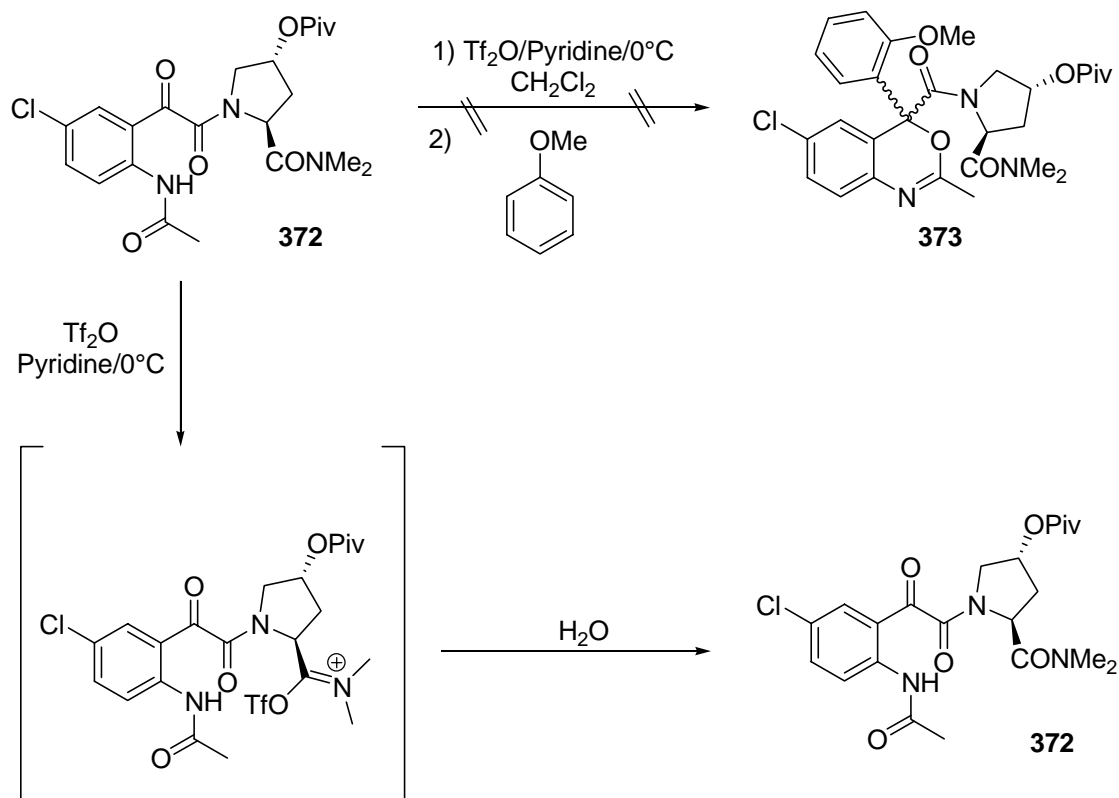


Schéma 16

Afin de valider notre hypothèse, nous avons décidé de remplacer la fonction amide par une fonction ester méthylique moins basique. Pour cela nous avons préparé le composé **354**. La première étape est la réaction de la 5-chloro-*N*-acétylisatine **342** avec l'ester méthylique de l'hydroxyproline. Les conditions décrites dans le **tableau 3** ont été sensiblement modifiées. Ainsi, le traitement préalablement de l'acide par la base de Hünig puis son addition sur la 5-chloro-*N*-acétylisatine **342** à permis de faire passer le rendement de 60 à 81%. L'étape suivante est la protection de l'hydroxyle de la chaîne latérale de l'acide par un groupement pivaloyle en présence de chlorure de pivaloyle et de triéthylamine (**Schéma 17**). Le dérivé glyoxylique **354** est alors obtenu avec un rendement global de 65% sous la forme d'un mélange de rotamères (ratio de l'ordre de 4/1 d'après l'analyse RMN ¹H) (voir VI.2).

Le traitement de **354** par deux équivalents d'anhydride triflique, de pyridine et d'anisole conduit à un mélange des produits **374** et **375** avec un rendement global de 77%. Le produit de départ **354** est entièrement consommé. Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice, le composé **374** (*para*) est obtenu à hauteur de 98% contre 2% pour le régioisomère *ortho* **375**. La substitution *para* est clairement prouvée par l'examen du spectre RMN ¹³C. Cinq signaux de

carbones aromatiques sont présents, trois signaux correspondent aux CH aromatiques de l'isatine (129,8, 126,1 et 125,7 ppm). Deux autres signaux à 128,3 et 113,9 ppm, d'intensité double (équivalence deux à deux des protons de l'anisole) sont présents. En revanche le dérivé *ortho* **375** se caractérise par la présence de 7 CH aromatiques d'intensité égale (130,6 ; 129,9 ; 128,4 ; 126,0 ; 125,6 ; 119,8 et 111,9 ppm).

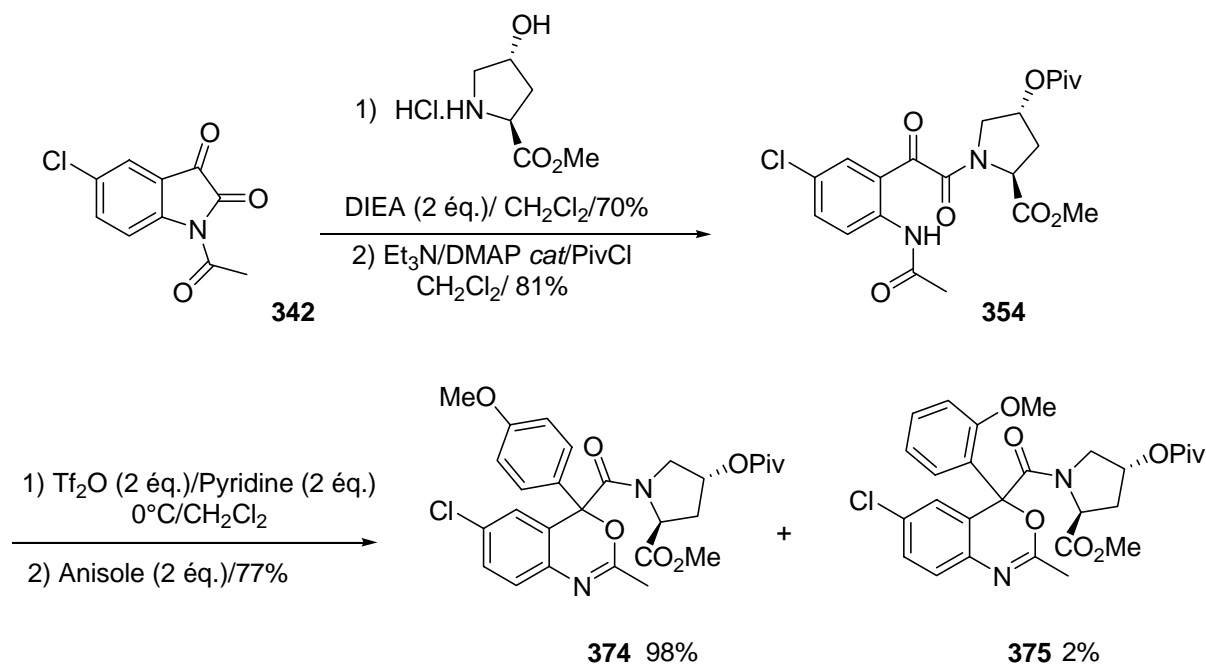


Schéma 17

Tous ces produits présentent la particularité de ne plus posséder le signal caractéristique de la cétone benzylque à 193,2 ppm. L'apparition de deux nouveaux signaux à 159,8 et 158,1 ppm est observée. Le premier correspond au carbone de l'imine et le second est attribué au carbone aromatique qui porte le groupe méthoxy de l'anisole. Les spectres IR (NaCl) montrent la présence de 4 bandes à 1744, 1730, 1655 et 1646 ce qui est cohérent avec la présence de trois fonctions carbonyles et d'une fonction imine.

Par ailleurs, chacun des deux régioisomères **374** et **375** existe sous la forme de deux diastéréoisomères. Les deux diastéréoisomères du composé **374** ont pu être séparés et caractérisés. La diastéréosélectivité, calculée sur la base du spectre ¹H du mélange brut, est de l'ordre de 67/33. Cependant la configuration du centre quaternaire de chacun des diastéréoisomères n'a pu être attribuée.

Ainsi le passage de la fonction amide à une fonction ester, moins basique, a permis de valider la réaction de formation du centre quaternaire. A ce stade, il était nécessaire d'optimiser ces conditions afin de pouvoir contrôler la régiochimie de la réaction. Deux méthodes ont ainsi été étudiées.

VI.1.5 - Optimisation de la SEAr

VI.1.5.1 - Synthèse des dérivés silylés

La première méthode consiste à utiliser les dérivés arylsilanes. L'utilisation du (2-méthoxyphényl)triméthylsilane¹⁵² **376** pourrait permettre d'induire la réaction en position *ortho* via une substitution *ipso*.¹⁵³ En effet, il est connu que les liaisons C_{ar}-Si peuvent être clivées par des agents électrophiles. Le mécanisme est identique à celui des substitutions électrophiles aromatiques et implique la formation d'un complexe de type de Wheland (**Schéma 18**) stabilisé par l'effet β du silicium. La présence d'un groupe méthoxy augmente encore la stabilisation du cation intermédiaire. L'autre stratégie consiste à utiliser des dérivés 4-méthoxyphényltrialkylsilane¹⁵⁴ **377** afin de bloquer la position *para* et ainsi induire une réaction en *ortho* de l'anisole. Dans ce cas-ci, nous avons un bon effet stérique mais une faible activation de la position *ortho*. Il sera également intéressant d'étudier l'influence de l'encombrement stérique de cette position sur la diastéréosélectivité de la réaction.

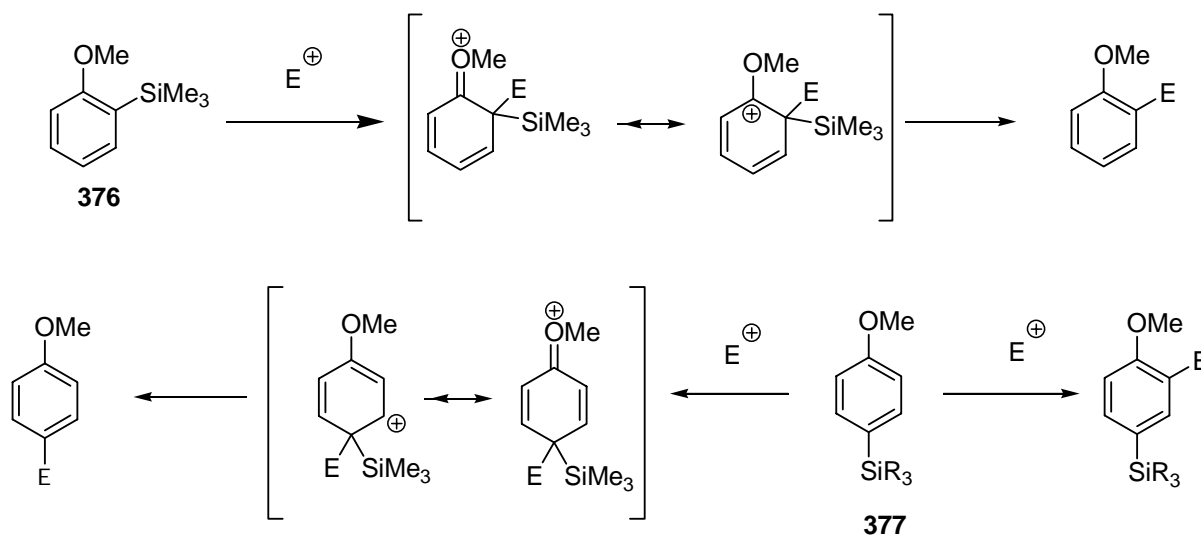


Schéma 18

Dans chacun des cas, il n'est pas exclu d'obtenir un mélange de régiosomères *ortho* et *para*. Dans le cas de l'utilisation de dérivé 4-méthoxyphényltrialkylsilane, on pourrait avoir une réaction de substitution électrophile *ipso* en position *para* qui viendrait concurrencer la réaction de SEAr en position *ortho*.

¹⁵² Crowther, G. P.; Sundberg, R. J.; Sarpeshkar, A. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4657-4663.

¹⁵³ a) Chan, T. H.; Fleming, I. *Synthesis* **1979**, 761-786 b) Han, Y.; Walker, S. D.; Young, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2703-2706 c) Coe, P. L.; Stuart, A. M.; Moody, D. J. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 27-32.

¹⁵⁴ Moerlein, S. M. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *319*, 29-39.

Nous avons donc préparé le dérivé silylé **376** selon la méthode décrite dans la littérature.¹⁵² L'anisole **378** est déprotoné sélectivement en *ortho* du groupe méthoxy par un excès de *n*BuLi en présence de TMEDA (*N,N,N,N*-tétraméthyléthylènediamine) (**Schéma 19**).

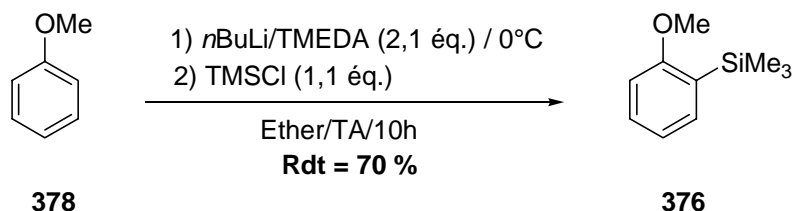
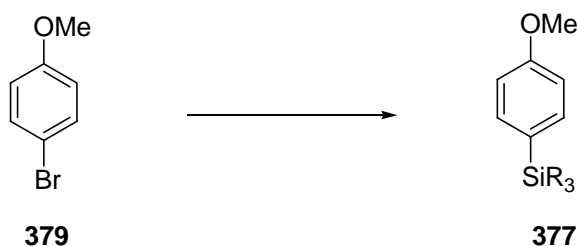


Schéma 19

L'organolithien ainsi formé est ensuite piégé par du chlorure de triméthylsilyle fraîchement distillé. Le composé **376** est obtenu, après distillation sous vide, avec un rendement de 70%. Nous avons également synthétisé une série de dérivés 4-méthoxyphényltrialkylsilane. L'encombrement stérique en position 4 a ainsi été augmenté de manière croissante (**Tableau 5**) afin d'étudier une éventuelle influence sur la régiochimie et sur la diastéréosélectivité de la réaction. L'introduction d'un groupement à fort encombrement stérique en position *para* devrait rendre cette position moins réactive et favoriser la SEAr en *ortho*. Le 4-bromoanisole **379** a été converti en organomagnésien ou en organolithien et l'espèce organométallique résultante a été piégée par le chlorure de triméthylsilyle, de triéthylsilyle ou par le triflate de triisopropylsilane pour donner respectivement les dérivés **377a** (91%), **377b** (72%) et **377c** (96%).

Tableau 5 : Synthèse de dérivés 4-méthoxyphényltrialkylsilanes.



Entrée	Conditions	E ⁺	R	Rendements
1	Mg (1,1 éq.)/THF/16h/Reflux	TMSCl (1,5éq.)	Me	91% (377a)
2	Mg (1,1 éq.)/THF/16h/Reflux	TESCl (1,5éq.)	Et	72% (377b)
3	<i>n</i> BuLi (1,3 éq.)/THF/-78°C	TIPSOTf (1,5éq.)	<i>t</i> Pr	96% (377c)

VI.1.5.2 - Réactions de SEAr

VI.1.5.2.1 – Etude de la régiochimie

Dans un premier temps nous avons traité le composé **354** avec 2 équivalents de pyridine et d'anhydride triflique en utilisant le 2-méthoxyphényltriméthylsilane **376** comme nucléophile (**Schéma20**). La réaction est propre et conduit à un mélange de deux produits. Le composé majoritaire a pu être isolé par une colonne de chromatographie sur gel de silice. Le spectre RMN ^{13}C montre six pics de CH aromatiques d'intensité équivalente, ce qui démontre que c'est la position *para* du nucléophile qui réagit lors de la formation du centre quaternaire. En effet si la réaction de substitution *ipso* avait été observée, on devrait retrouver 7 CH aromatiques ce qui n'est pas le cas. Le pic à -1,4 ppm confirme la présence du groupement triméthylsilyle.

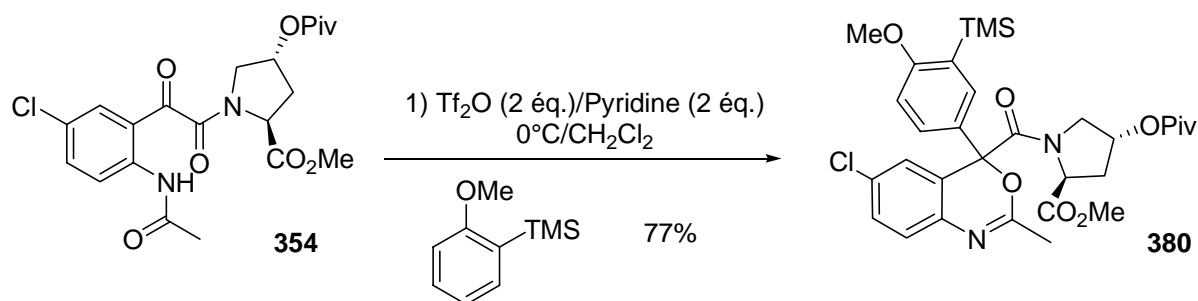


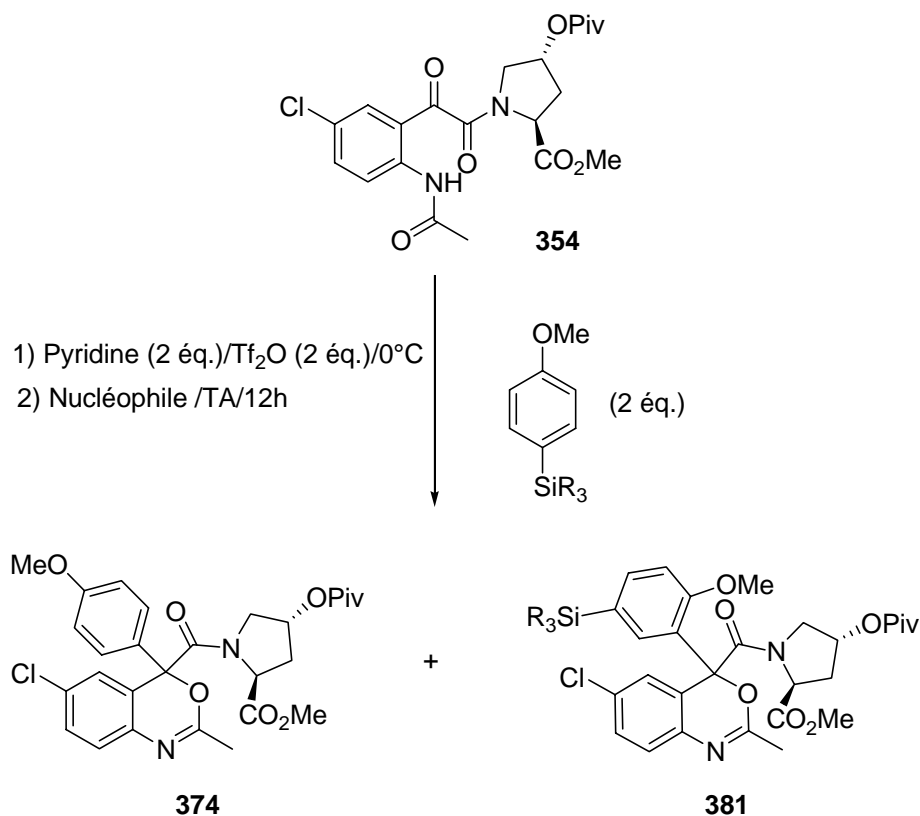
Schéma 20

On note également la disparition de la cétone benzylique à 193,2 ppm ainsi que le carbonyle de l'acétyle à 169,3 ppm par rapport au spectre du produit de départ. En spectroscopie infrarouge une bande très intense est visible à 1646 cm^{-1} et révèle la présence d'une fonction imine. Toutes ces données confirment que le composé majoritaire est la structure **380**. Le second composé, quand à lui, n'a pu être isolé que sous la forme d'une fraction enrichie. Cependant sur le spectre ^{13}C de ce composé, tous les signaux sont identiques à ceux du composé majoritaires (C, CH, CH₂ et CH₃) et les déplacements varient de 0,1 à 0,8 ppm. On peut donc en conclure qu'il s'agit du second diastéréoisomère correspondant.

Le rapport diastéréoisomérique, calculé sur la base de la RMN ^1H du brut, est de 7/3. Cette première réaction montre que l'effet β du silicium n'est pas assez puissant et que la position *para* reste la plus réactive. Nous avons ensuite réalisé une série d'expériences avec les dérivés 4-méthoxyphényltrialkylsilanes **377a**, **377b** et **377c** afin de vérifier si le fait de «bloquer» la position *para* favorisait la réaction de la position *ortho* ou non (**Tableau 6**). Nous avons tout d'abord utilisé le 4-méthoxyphényltriméthylsilane **377a** comme nucléophile. La réaction est conduite dans les conditions opératoires décrites précédemment, à savoir 2 équivalents de pyridine, d'anhydride triflique et de nucléophile. La RMN ^{13}C du brut montre la présence de 4 carbones quaternaires entre 83 et 85 ppm ce qui signifie qu'il y a 4 produits différents. Or la CCM révèle la présence de seulement deux

tâches ce qui laisse supposer qu'il y a deux produits sous chaque tâche. Une colonne de chromatographie sur gel de silice a permis la séparation des deux tâches et l'isolement des composés deux à deux et confirme ainsi la présence de quatre produits. Nous avons superposé les spectres des deux diastéréoisomères **374** (cf **Schéma 17**) avec chacun des mélanges obtenus et il s'est avéré que dans chacun des deux mélanges, il y a l'un des deux diastéréoisomères de **374**. On peut donc conclure que le premier mélange correspond à l'un des diastéréoisomères du composé **374** plus un composé inconnu. Le deuxième couple de produits contient le deuxième diastéréoisomère de **374**. Par analogie on peut penser que le second produit est l'autre diastéréoisomère du composé inconnu. Par ailleurs, pour chacun de ces deux mélanges (RMN ^{13}C), tous les signaux des carbones sont dédoublés, sauf celui correspondant au signal du triméthysilyle à -1,4 ppm et à deux carbones quaternaires. Ceci laisse supposer la présence d'un seul dérivé silylé dans chacun des mélanges.

Tableau 6 : Optimisation de la régiosélectivité de la SEAr.



Entrée	R	Conversion (%)	Nu ⁻ (éq.)	Régiosélectivité <i>Para/Ortho</i> 374/381	Rendement (%)
1	Me	92	377a/1,5	52/48	64
2	Me	92	377a/2,0	44/56	65
3	Et	91	377b/2,0	41/59	61
4	Pr	95	377c/2,0	0/100	78

On note également la présence de 11 CH aromatiques dont cinq proviennent de la structure **374**. Par conséquent, il reste 6 CH aromatiques dans le deuxième composé présent dans le mélange. On peut donc supposer que ce composé est silylé au niveau de l'aromatique introduit et que les CH aromatiques sont non équivalents. Tous ces indices convergent vers le fait que la seconde structure est donc le composé silylé **381**. Dans le second mélange, on retrouve exactement les mêmes caractéristiques spectroscopiques et les signaux sont décalés de quelques ppm (entre 0,1 et 1 ppm) ce qui montre que cette structure est bien le diastéréoisomère de **381**. Ainsi nous avons isolé un premier mélange des produits **374** et **381**. La deuxième tâche correspondant aux deux diastéréoisomères correspondants.

Nous avons émis l'hypothèse que le dérivé 4-méthoxyphényltriméthylsilane **377a** pouvait subir une désilylation partielle en présence de l'acide triflique généré au cours de la réaction. Ainsi, deux nucléophiles seraient présents dans le milieu réactionnel à savoir **377a** et l'anisole. Les deux produits **374** et **381** résultent de l'attaque de chacun de ces deux nucléophiles sur l'intermédiaire oxonium formé au cours de la réaction. Il se pourrait également que ce produit provienne d'une substitution électrophile aromatique *ipso* directe au niveau de la position *para*.

L'étude des spectres RMN ¹H du brut de la réaction a montré une régiosélectivité de 52/48 en faveur du dérivé **374** où le groupe méthoxy se trouve en position *para* par rapport au centre quaternaire. L'augmentation du nombre d'équivalents du composé aromatique de 1,5 à 2,0 a permis d'inverser la régiosélectivité. Celle-ci passe alors de 52/48 à 44/56 en faveur du régioisomère *ortho* **381** (Entrée 2). Ainsi, l'augmentation de la quantité du nucléophile silylé semble atténuer le problème de protodésilylation. Après ces deux premiers essais, la première conclusion qui s'impose est que l'effet stérique l'emporte sur les effets électroniques (effet β du silicium) en ce qui concerne le contrôle de la régiochimie de la réaction. Nous avons donc poursuivi notre étude en bloquant la position *para* par des groupements silylés de plus en plus volumineux.

L'essai suivant (Entrée 3) a consisté à utiliser le dérivé 4-méthoxyphényltriéthylsilane **377b**. Dans ce cas-ci également, on obtient un mélange de quatre produits qui ont pu être isolés deux à deux. Comme démontré précédemment on retrouve les deux diastéréoisomères correspondants au composé **374** présents dans chacun des mélanges. Les deux autres composés correspondent aux deux diastéréoisomères du composé de structure **381** où R = Et. Le phénomène de protodésilylation *in situ* permet de nouveau d'expliquer la formation des régioisomères obtenus. La régiosélectivité de

la réaction augmente très légèrement passant de 44/56 (R = Me) à 41/59 (R = Et) en faveur du régioisomère *ortho* **381**. Cependant, le fait d'obtenir un mélange de quatre produits reste problématique, notamment au niveau de l'étape de purification.

Ce problème a pu être résolu en utilisant le dérivé 4-méthoxyphényl*tris*propylsilane **377c** comme nucléophile. Cette fois-ci seul un mélange de deux composés est obtenu en fin de réaction. L'étude du spectre ¹³C du brut montre que nous sommes en présence des deux diastéréoisomères du régioisomère *ortho* (présence de six CH aromatiques d'intensité égale). La régiosélectivité est donc cette fois ci exclusivement *ortho*. Le diastéréoisomère majoritaire a pu être séparé par chromatographie sur colonne de silice et caractérisé. Un cristal a pu être isolé et sa structure résolue par diffraction des rayons X comme nous l'avons déjà vu précédemment (cf **figure 12**). La structure RX permet de confirmer que le groupe méthoxy se trouve bien en position *ortho* par rapport au centre quaternaire nouvellement créé.

Ainsi l'utilisation du dérivé 4-méthoxyphényl*tris*propylsilane **377c** a permis de résoudre le problème de la régiosélectivité de la réaction de SEAr. Seuls les composés où le groupe méthoxy est en *ortho* du centre quaternaire sont isolés.

VI.1.5.2.2 - Etude de la diastéréosélectivité

Nous allons maintenant nous attacher à présenter les diastéréosélectivités observées au cours de ces quatre essais. Les rapports diastéréoisomériques ont été calculés à partir du spectre RMN ¹H du brut en se basant sur l'intégration des signaux relatifs aux groupes silylés (TMS, TES, TIPS) ou aux groupes méthyles présents dans la molécule (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Etude de la diastéréosélectivité de la SEAr.

Entrée	R ₃	Nu ⁻ (éq.)	Diastéréosélectivité en régioisomère <i>ortho</i>	Rendement (%)
1	Me	377a /1,5	76/24	64
2	Me	377a /2,0	76/24	65
3	Et	377b /2,0	86/14	61
4	<i>i</i> Pr	377c /2,0	90/10	78

Quelque soit la nature du groupement R (R = Me, Et ou *i*Pr), l'un des deux diastéréoisomères *ortho* est obtenu majoritairement. Cette diastéréosélectivité augmente avec l'encombrement stérique. Le diastéréoisomère majoritaire a pu être isolé et caractérisé dans le cas où R = *i*Pr. La structure RX de ce composé a permis de prouver sans ambiguïté que la stéréochimie du centre quaternaire est (*S*). Ce dérivé **370a** a ensuite été désilylé en présence d'acide trifluoroacétique pour donner le composé **382a** avec un rendement de 91% (voir **Schéma 21**).

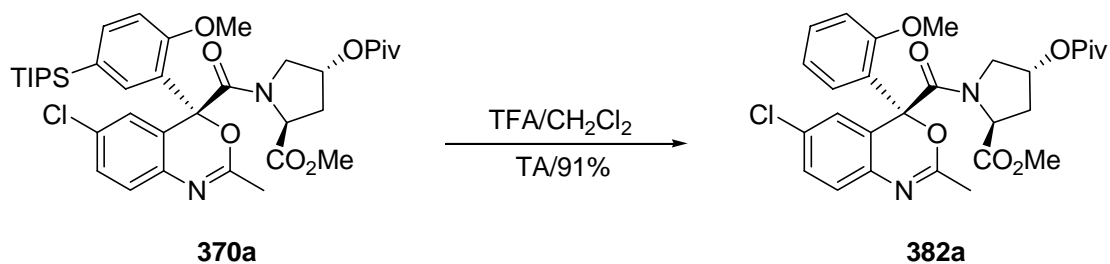


Schéma 21

Ce composé **382a** nous a ensuite servi de référence pour une réaction de contrôle. Nous voulions en effet montrer que les dérivés silylés présents dans chacun des mélanges obtenus précédemment (**Tableaux 6 et 7** entrées 1, 2, 3) étaient bien substitués en position *ortho*. Il s'agissait également de déterminer la stéréochimie du diastéréoisomère majoritaire. Pour cela, nous avons traité ces mélanges par de l'acide trifluoroacétique de façon à cliver le groupement silylé (**Schéma 22**).

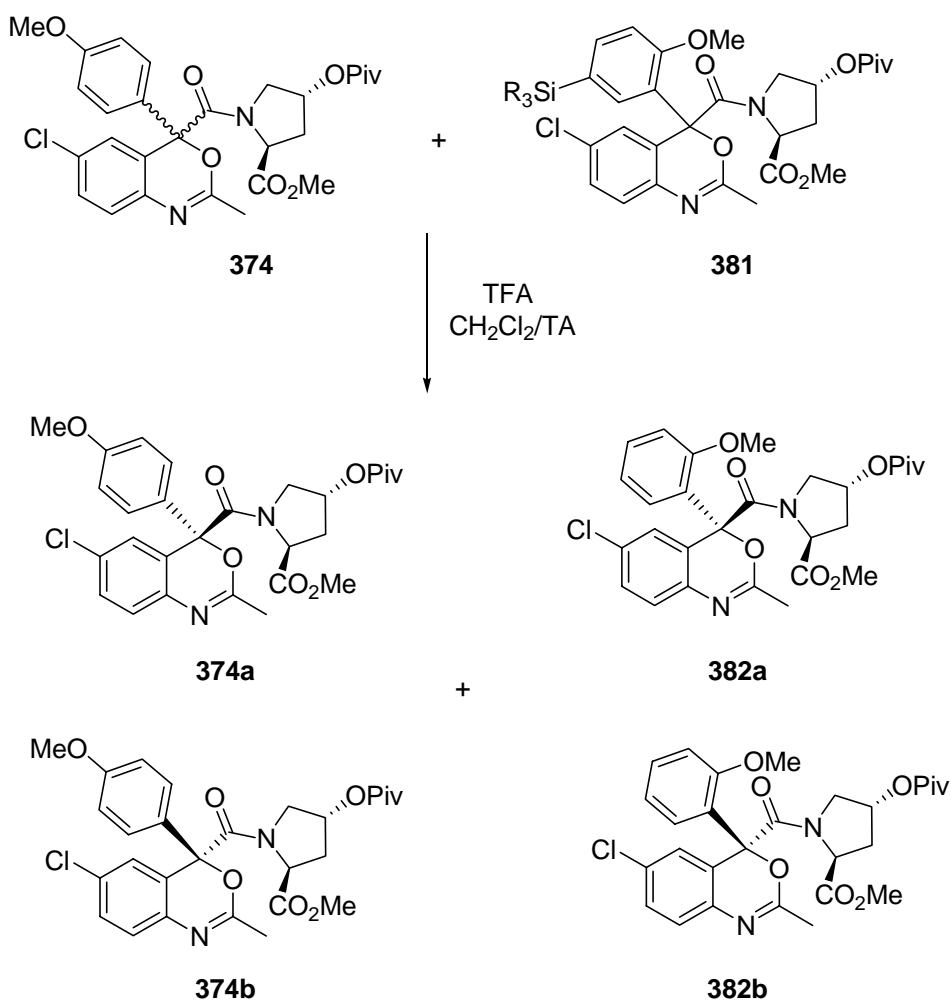


Schéma 22

Une purification par chromatographie sur colonne de silice des bruts réactionnels a permis d'isoler trois des quatre produits présents dans chacun des cas. Les deux diastéréoisomères **374a** et **374b** ont pu être isolés et caractérisés. Pour le nouveau produit **382**, seul le diastéréoisomère majoritaire **382a** a pu être isolé et caractérisé. Une fraction enrichie du second **382b** a également été récupérée. Les spectres ^1H et ^{13}C du diastéréoisomère majoritaire sont identiques avec ceux du composé **382a** isolé précédemment par enlèvement du groupement TIPS (cf schéma 21). Quelque soit la nature du trialkylsilane présent sur le cycle aromatique, on obtient le même diastéréoisomère majoritaire **382a** de configuration (*S*).

Cela permet de prouver de façon rigoureuse que le composé silylé présent dans le mélange était bien celui portant le groupement méthoxy en *ortho* du centre quaternaire nouvellement créé. Cela permet également de mettre en évidence que la configuration du diastéréoisomère majoritaire est (*S*).

Nous avons donc réussi à développer une voie d'accès efficace à des dérivés de types 2-méthyl-4H-3,1-benzoxazine. Ainsi, en 4 étapes au départ de la 5-chloro-*N*-acétylisatine nous avons obtenu le dérivé **370a** avec un rendement global de 37%. L'utilisation du 4-méthoxyphényl*tris*isopropylsilane **377c** a permis d'obtenir une régiochimie exclusivement *ortho*. La diastéréosélectivité est également excellente (9/1).

VI.1.6 - Poursuite de la synthèse

Après avoir clivé le groupement *tri*/*iso*propylsilyle, la poursuite de la synthèse consistait à cliver le groupement pivaloyle et à convertir la fonction ester méthylique en fonction diméthylamide. Nous avons poursuivi la synthèse à partir du diastéréoisomère **382a** de configuration (*S*).

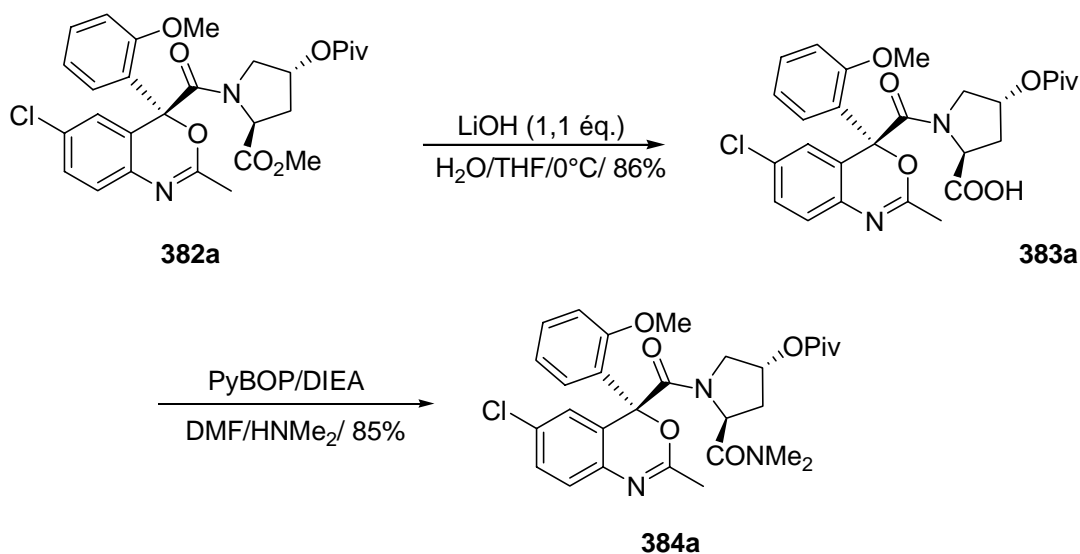


Schéma 23

L'ester méthylique a été hydrolysé en présence d'hydroxyde de lithium pour donner l'acide carboxylique **383a** avec un rendement de 86%. Celui-ci a été couplé avec la diméthylamine en présence de PyBop pour conduire au composé **384a** avec un rendement de 85%. Cela se traduit sur le spectre ^1H par la disparition du singulet à 3,78 ppm et l'apparition des deux singulets caractéristiques du groupe NMe_2 à 2,88 ppm et 3,10 ppm. Une autre alternative, qui n'a pas été testée, serait de convertir la fonction ester en fonction diméthylamide en une seule étape par réaction avec la diméthylamine au reflux du méthanol. L'exemple décrit par le groupe de Rigo¹⁵⁵ en 2006 montre que cette méthode pourrait être efficace (**Schéma 24**).

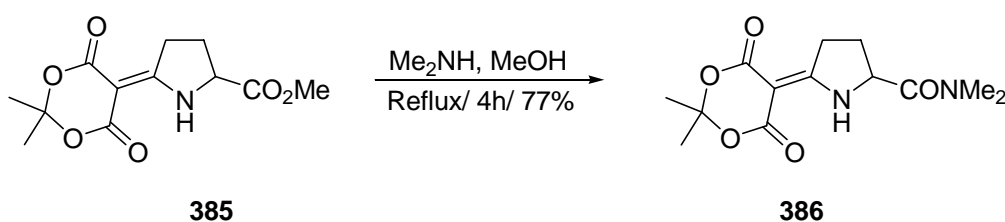


Schéma 24

Le traitement du composé **384a** par une solution aqueuse de LiOH dans le THF, fournit le composé **387a** avec un rendement de 97% après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (**Schéma 25**).

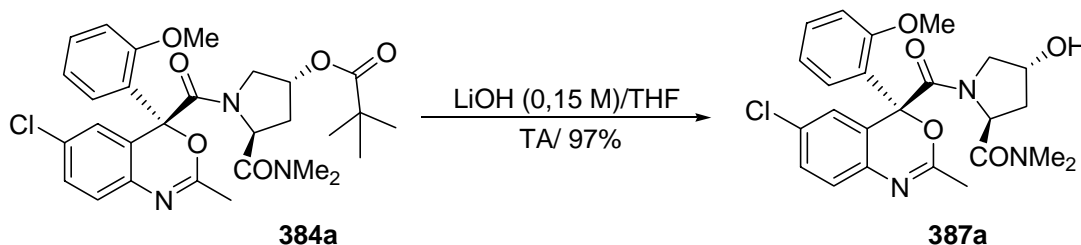


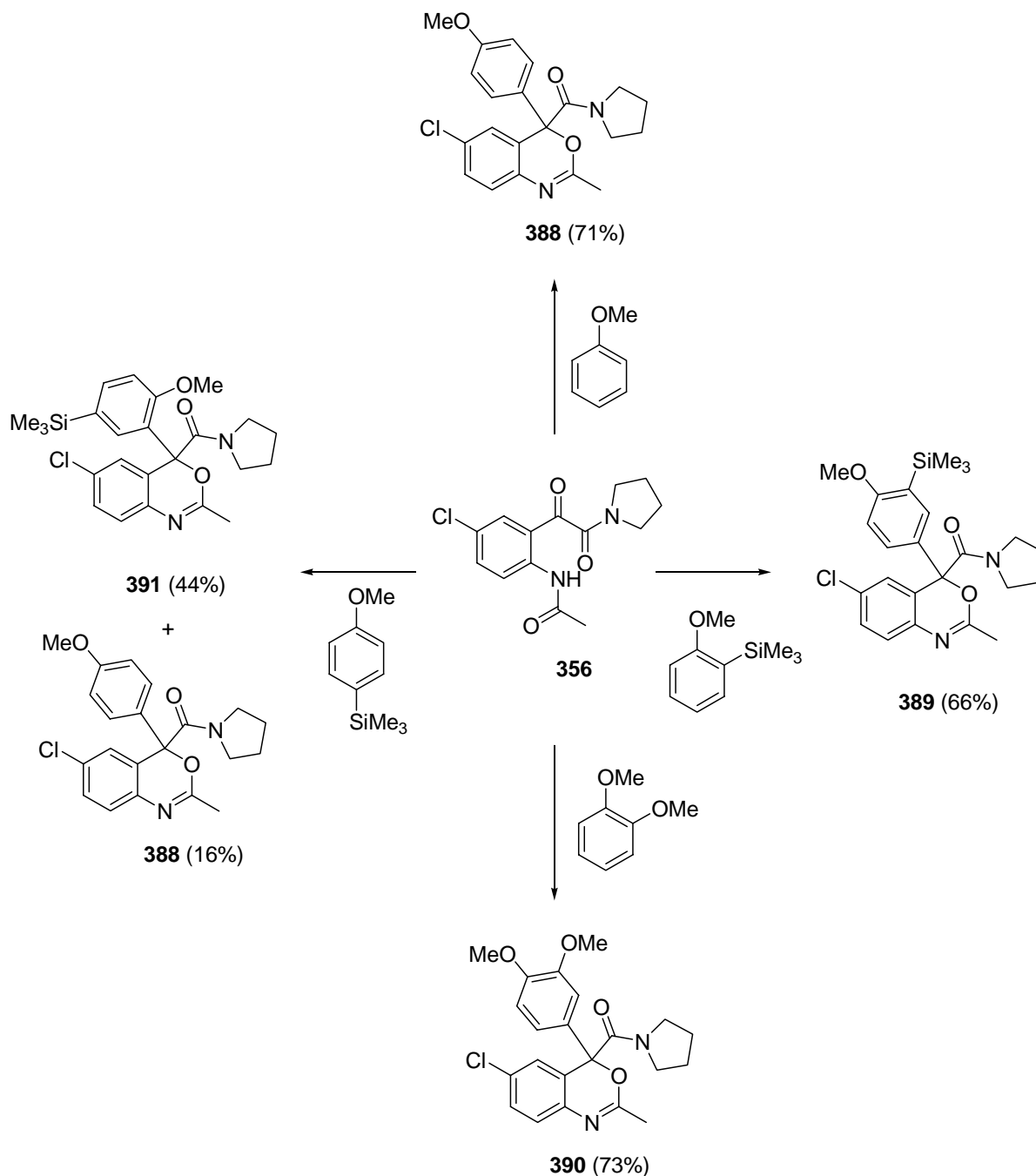
Schéma 25

Ainsi le composé **387a** dont le centre quaternaire est de configuration (*S*) est obtenu avec un rendement global de 22% en 8 étapes au départ de la 5-chloroisatine **1**. L'étape clé est la formation du centre quaternaire. L'utilisation du 4-méthoxyphényl*tris*isopropylsilane **377c** a permis d'obtenir une régiochimie exclusivement *ortho*. La diastéréosélectivité est excellente avec un rapport de 9/1. Afin de voir si cette méthode pouvait être généralisée nous avons décidé de préparer d'autres dérivés benzoxazines.

¹⁵⁵ Brunin, T.; Legentil, L.; Henichart, J.-P.; Rigo, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3959-3968.

VI.1.7 - Application de la méthode à la synthèse de nouvelles benzoxazines

Afin d'étudier le champ d'application de cette méthode nous avons préparé de nouveaux dérivés benzoxazines au départ du composé **356**. Ce composé avait été préparé précédemment par addition de la pyrrolidine sur la *N*-acétyl-5-chloroisatine **342** (cf **Schéma 6** et spectre ^{13}C **Figure 7**). Nous avons ensuite appliqué au dérivé **356** les conditions décrites précédemment, à savoir l'addition de deux équivalents de pyridine, d'anhydride triflique et d'un nucléophile aromatique.



Conditions : Pyridine (2 éq.) ; Anhydride triflique (2 éq.) ; Nucléophile (2 éq.) ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/0^\circ\text{C}$ puis TA

Schéma 26

Lorsque la réaction est conduite en utilisant l'anisole, le vétratole, et le 2-méthoxyphényltriméthylsilane comme nucléophile, on observe une réaction propre. Les dérivés benzoxazines correspondants sont isolés avec des rendements compris entre 44 et 73% (**Schéma 26**). Comme observé précédemment (cf VI.1.5.2.1, **Tableau 6**), lorsqu'on utilise le 4-méthoxyphényltriméthylsilane **377a**, le composé **391** est obtenu avec un rendement de 44%. Le composé **388** issu de la désilylation *in situ* du nucléophile est également obtenu à hauteur de 16%. Un cristal du composé **391** a pu être collecté et sa structure résolue par diffraction des RX. La **figure 13** (où deux molécules sont présentes dans la maille cristalline) confirme la structure établie par RMN.

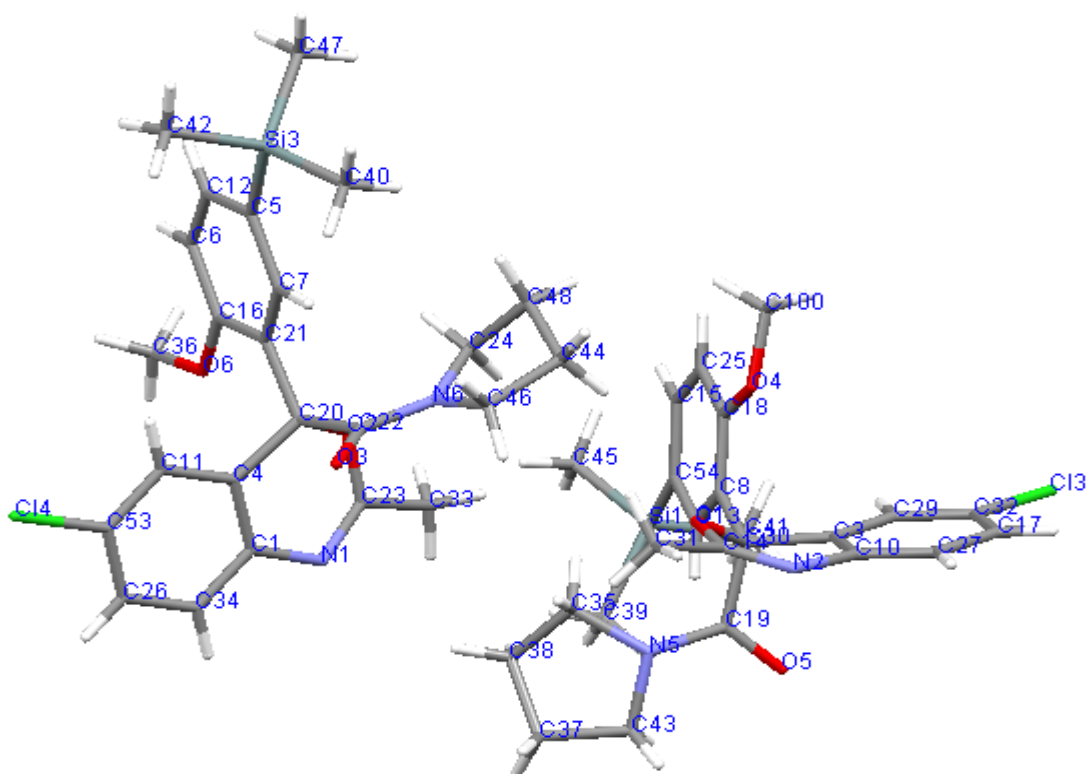


Figure 13 : structure RX du composé **391**.

VI.3 - Conclusion

L'objectif initial de notre étude était d'utiliser la 5-chloro-*N*-acétylisatine **342** comme substrat de la réaction de Petasis (cf **Schéma 1 et 2**). Cependant, dans un premier temps, nous pensions que la réaction n'allait pas à son terme et conduisait à un hémiaminal intermédiaire. Cela nous a incités à développer une nouvelle méthodologie axée sur la formation d'une espèce iminium fortement réactive. Cette dernière pourrait alors être piégée par un nucléophile conduisant ainsi à la formation d'un centre quaternaire (Voir **Schéma 4**). Certaines anomalies, notamment lors de la détermination de la configuration de ce centre quaternaire, nous ont par la suite amené à réétudier la voie de

synthèse. Plusieurs structures RX des intermédiaires clés ont été résolues et ont permis de mettre en évidence que le produit de condensation de l'ester méthylique de l'hydroxyproline sur la 5-chloroisatine **1** n'était pas l'hémiacétal **345**, mais une forme ouverte de type **355** (Schéma 6). Le traitement de ce dérivé par un excès de pyridine, d'anhydride triflique et d'un nucléophile aromatique conduit à la formation d'un dérivé benzoxazine **370** (Figure 12). Plusieurs composés ont ainsi pu être préparés en développant cette méthode (Schéma 26).

Les résultats obtenus sur le contrôle de la régiochimie ainsi que sur la diastéréosélectivité de la réaction pourraient être appliqués à la synthèse du SSR149415 si on trouvait une possibilité d'effectuer l'addition du dérivé de l'hydroxyproline sans ouverture de cycle de façon à former un hémiacétal de type **345**. Ceci impliquerait nécessairement le recours à un autre groupe protecteur sur l'azote (benzyle, allyle...).

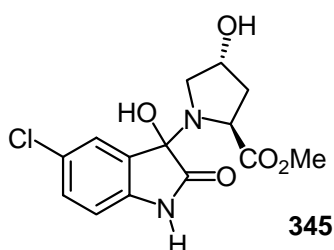
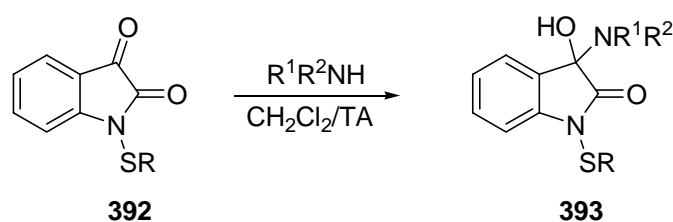


Figure 14

Quelques exemples de structures similaires sont décrits dans la littérature. Ainsi en 1976, Hayashi et al.¹⁵⁶ ont montré que les *N*-isatines thiosubstituées **392**, lorsqu'elles sont traitées par une quantité équimolaire d'amine, conduisent à la formation de dérivés 3-amino-1-thiosubstitués-3-hydroxy-2-oxoindoles **393**.

Tableau 8 : Synthèse d'un hémiacétal au départ de l'isatine **392**.



Entrée	R	R ¹	R ²	T (h)	Rdt (%)
1	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₁₁	10	51
2	m-CH ₃ C ₆ H ₄	H	C ₆ H ₁₁	10	70
3	o-NO ₂ C ₆ H ₄	H	C ₆ H ₅ CH ₂	10	57
4	o-NO ₂ C ₆ H ₄			96	58

¹⁵⁶ Furukawa, M.; Suda, T.; Hayashi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 1708-1713.

Ce produit résulte d'une condensation de l'amine sur la fonction carbonyle en position 3. Les rendements sont compris entre 51 et 70%.

Plus récemment, Gevorkyan¹⁵⁷ a montré que la condensation de la 5-bromoisatine **394** avec le diazabicyclononane **395** fournissait l'hémiacétal correspondant **396** avec un rendement de 82% (**Schéma 27**). Le même type de comportement a été observé par le groupe de Popp.¹⁵⁸

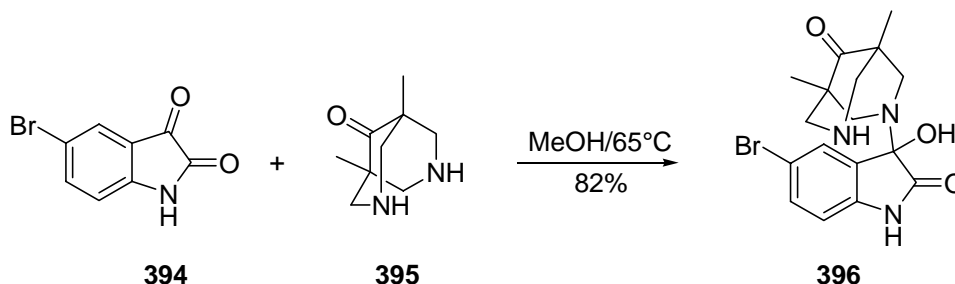


Schéma 27

Ces différents résultats montrent qu'il serait possible de préparer l'hémiacétal **345** (**Figure 14**) par condensation de l'ester méthylique de l'hydroxyproline sur la 5-chloroisatine **1**. Ainsi une catalyse acide (**Schéma 28**) au départ de dérivés hémiacétal de ce type, pourrait générer une espèce iminium qui pourrait alors être piégée par un nucléophile. L'application de cette méthodologie au substrat **345** pourrait ainsi conduire à la formation d'un centre quaternaire.

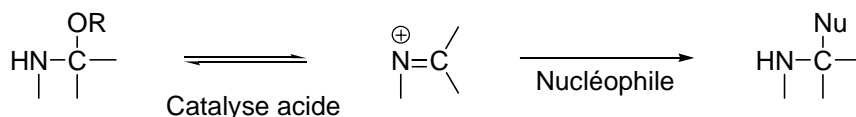


Schéma 28

Les iminiums réagissent d'une manière générale avec les aromatiques fortement activés tel que le phénol. Les nucléophiles déficients en électrons tel que le nitrobenzène nécessitent d'utiliser des espèces *N*-acyliminiums générées *in situ* qui sont plus réactives. La présence d'une fonction amide en α de l'iminium que l'on souhaite générer pourrait accroître la réactivité de cette espèce de la même manière que les *N*-acyliminiums. L'exemple décrit au **schéma 29** présente une réaction d'amidoalkylation au départ de la pyrrolidinone **397**.¹⁵⁹

¹⁵⁷ Agadzhanyan, T. E.; Gevorkyan, K. A. *Chem. Heterocycl Compd.* **1998**, *33*, 1288-1291.

¹⁵⁸ Popp, F. D. *J. Heterocycl Chem.* **1974**, *11*, 79-82.

¹⁵⁹ Roth, E.; Altman, J.; Kapon, M.; Ben-Ishai, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 801-810.

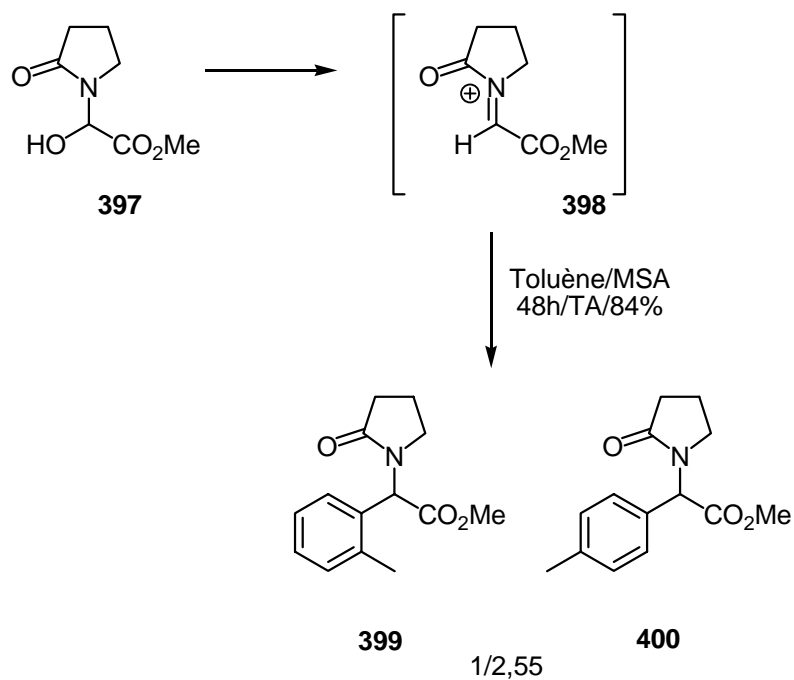


Schéma 29

Traité en présence d'acide méthanesulfonique le dérivé **397** se transforme en un cation *N*-acyliminium **398**. Ce dernier peut alors réagir avec un nucléophile tel que le toluène. Un mélange de régioisomères *ortho/para* (rapport : 1/2,5) est obtenu avec un rendement de 84%. Il serait donc intéressant d'appliquer ce type de conditions à l'aminoalcool **345**, d'autant plus que nous avons déjà résolu le problème de la régiosélectivité de l'addition nucléophile *via* l'utilisation de dérivés silylés.

Formation d'un centre quaternaire par arylation
intramoléculaire d'un sel d'oxonium

VII.1 - Formation du cycle oxindole par cyclisation intramoléculaire

VII.1.1 - Stratégie

Parallèlement aux travaux décrits dans le chapitre 6, nous avons cherché à développer une version intramoléculaire d'arylation d'un sel d'oxonium. Le traitement de **402** en présence de pyridine et d'anhydride triflique devrait conduire à la formation d'une espèce oxonium intermédiaire, qui serait alors susceptible de réagir de manière intramoléculaire avec l'ester phénolique. Cela conduirait à l'espèce cyclique **401** qui pourrait être ouverte par la diméthylamine, pour conduire à la benzoxazine **373**. Cette méthode permettrait de s'affranchir de l'utilisation de dérivé silylés, à condition que ce soit la position *ortho* du cycle aromatique qui vienne réagir préférentiellement à la position *para* (**Schéma 1**).

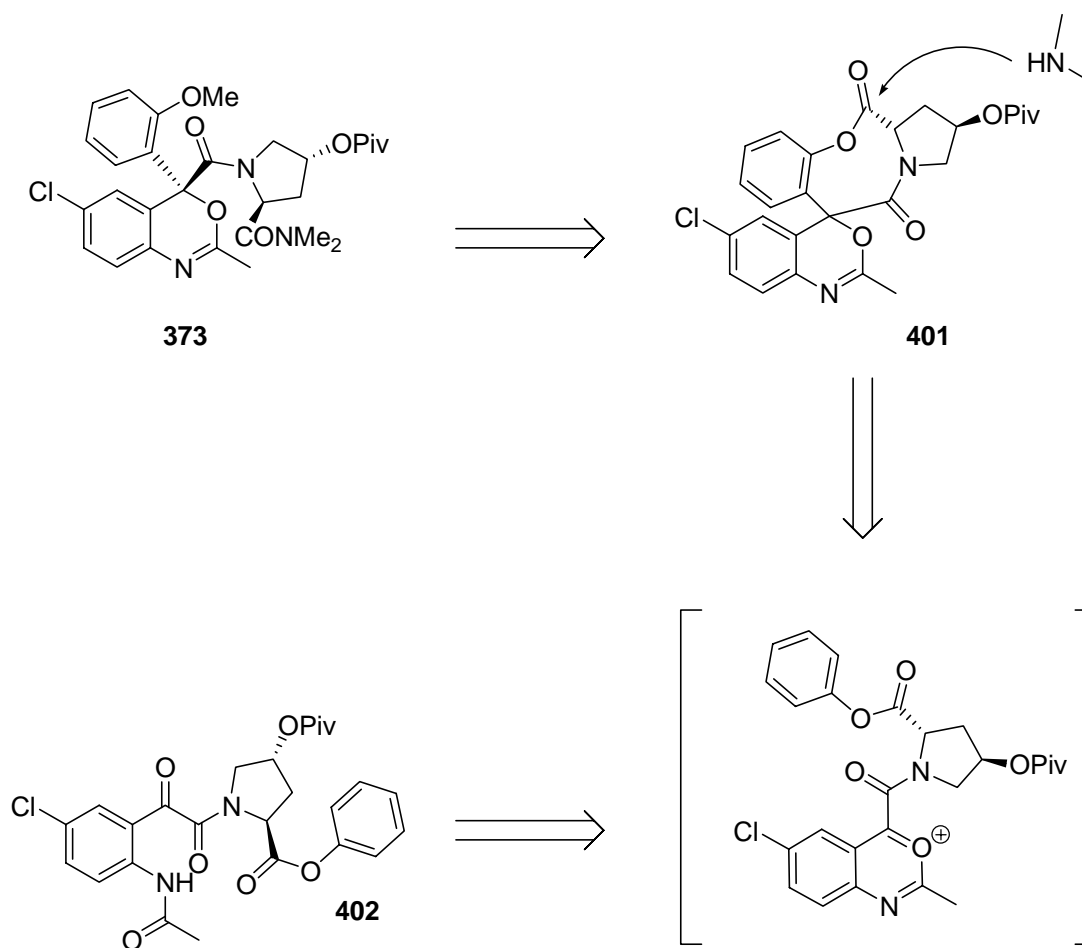
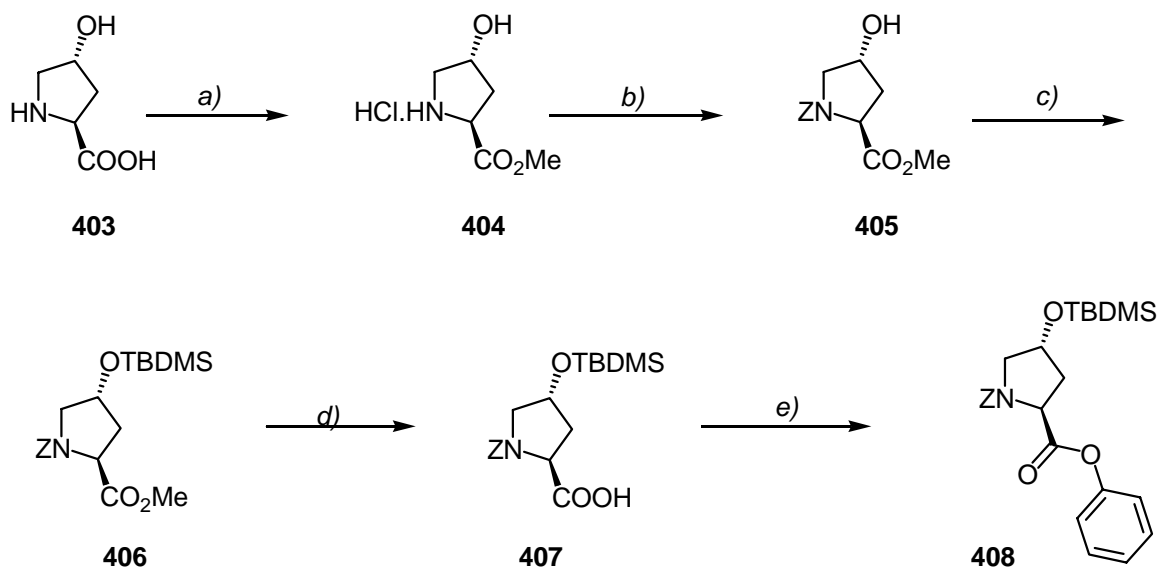


Schéma 1

Il était donc nécessaire, dans un premier temps, de préparer le dérivé **402** porteur du motif phénolique. (**Schéma 1**).

VII.2.2 - Synthèse des produits de départ

La synthèse se fait ainsi au départ de l'hydroxyproline **403**, en utilisant les conditions décrites dans la littérature.¹⁶⁰ Après formation de l'ester méthylique dans les conditions standard (SOCl₂/MeOH), la fonction amine est protégée par un groupement benzyloxycarbonyle et la fonction hydroxyle est masquée sous la forme d'éther silylé (**Schéma 2**). L'ester **406** est alors traité par une solution aqueuse de LiOH pour donner l'acide carboxylique **407**.



Conditions : *a)* SOCl₂, MeOH, 99 % (*lit.* 99%) *b)* BnOCOCI, DIEA, THF/H₂O, 92% (*lit.* 99%) *c)* TBDMSCl, Imidazole, DMF, 95% (*lit.* 89%) *d)* LiOH.H₂O, MeOH/H₂O, 99% (*lit.* 99%) *e)* Phénol, DMAP, DIC, CH₂Cl₂, 65%.

Schéma 2

Les composés **405**, **406** et **407** sont obtenus sous la forme d'un mélange de rotamères.¹⁶⁰ Cela se traduit par un dédoublement des signaux en RMN ¹H et ¹³C. Le traitement de l'acide carboxylique **407** par la *N,N*-diisopropylcarbodiimide (DIC), la DMAP et le phénol conduit à l'ester phénolique **408** avec un rendement de 65% (le produit de départ est récupéré à hauteur de 25%). La formation du composé **408** est clairement identifiée en RMN ¹H par l'apparition de cinq nouveaux protons aromatiques correspondants aux CH du groupe phényle. Le composé **408**, jamais décrit précédemment, est obtenu avec un rendement global de 56%, au départ de l'hydroxyproline **403**. Il se présente également sous la forme d'un mélange de rotamères, du à la rotation de la liaison amide créée lors de l'introduction du groupement protecteur Z. Cela se traduit par un dédoublement des signaux sur les spectres protons et carbones. L'intégration des signaux correspondants au proton en α de l'ester du composé **408** indique un rapport de 1/1. Un cristal a pu être collecté et sa structure

¹⁶⁰ Mayer, S. C.; Ramanjulu, J.; Vera, M. D.; Pfizenmayer, A. J.; Joullie, M. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5192-5205.

analysée par diffraction des RX (**Figure 1**). Cela a permis de confirmer sans ambiguïté la structure proposée de cet ester **408**.

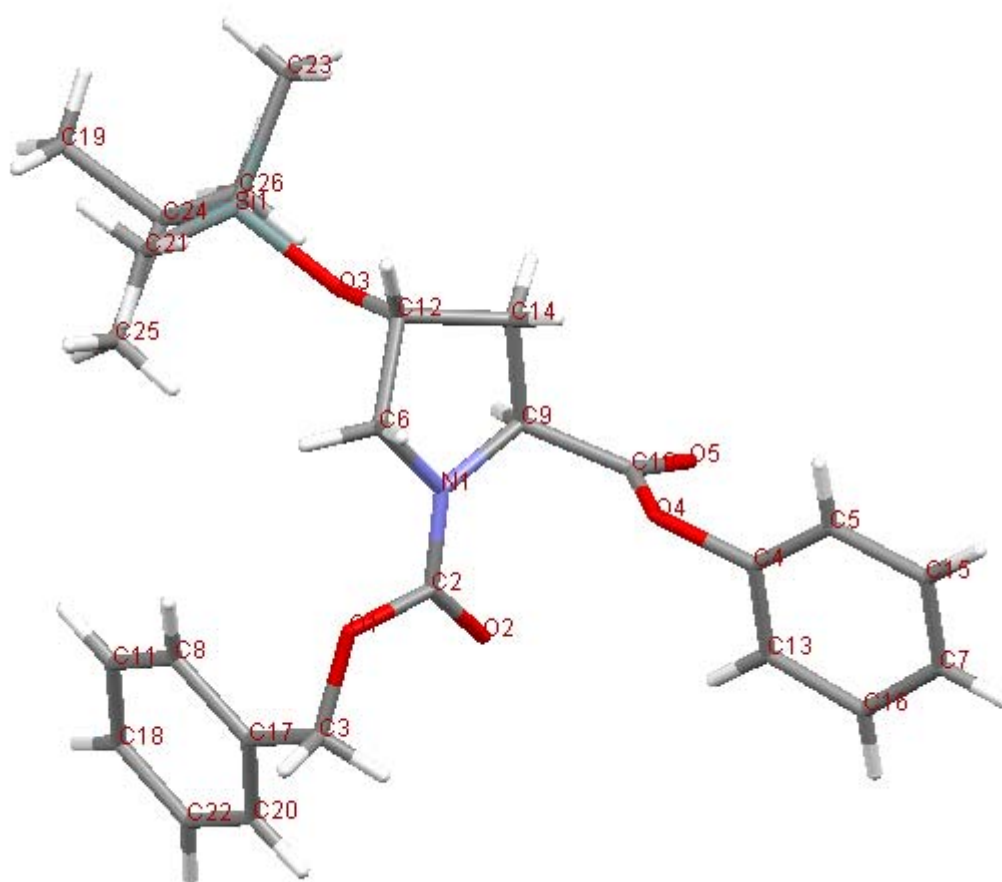
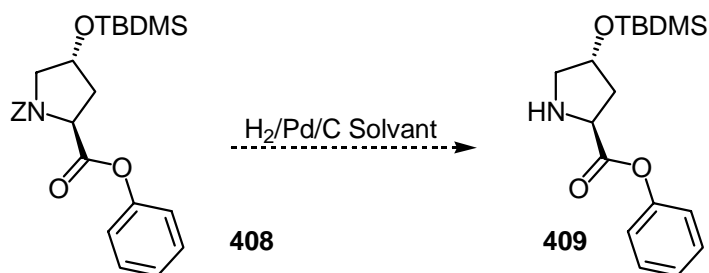


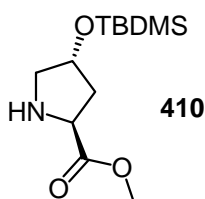
Figure 1 : Structure RX du composé **408**.

La dernière étape, qui consiste à libérer la pyrrolidine par une réaction d'hydrogénation, nous a, par contre, posé problème. En effet, lorsque la réaction est conduite dans le méthanol, on observe une réaction quantitative de *transestérification* conduisant au produit **410** (**Tableau 1**). Lorsque la réaction est conduite dans l'acétate d'éthyle ou dans l'éthanol, on observe la formation d'un mélange complexe. Cela pourrait être expliqué par le fait qu'une fois l'amine libérée dans le milieu réactionnel, elle est susceptible de réagir avec l'ester phénolique.

Tableau 1 : Essais de clivage du groupement Z.



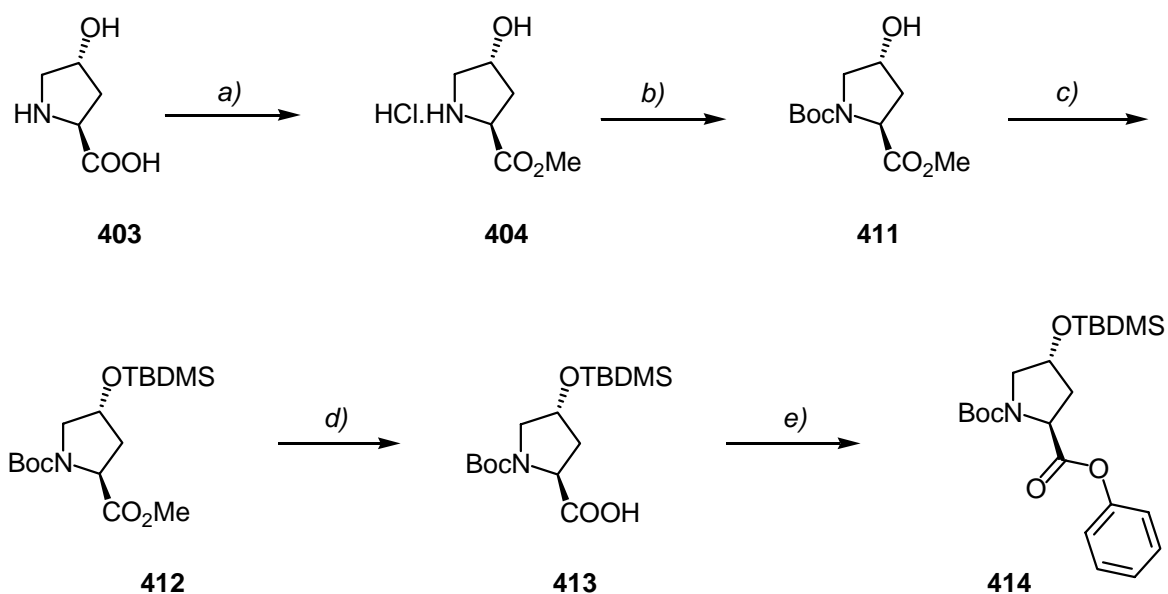
Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	H ₂ /Pd/C (10%)/MeOH/TA/2h	Transestérification 410
2	H ₂ /Pd/C (10%)/EtOH/TA/2h	Mélange complexe
3	H ₂ /Pd/C (10%)/AcOEt/TA/2h	Mélange complexe



Nous nous sommes décidés à remplacer le groupe protecteur de l'amine par un groupement Boc. Le clivage dans l'acide trifluoroacétique générerait un trifluoroacétate de pyrrolidinium. Comme précédemment, les trois premières étapes consistaient à protéger successivement les fonctions acide carboxylique, amine et hydroxyle.¹⁶¹ L'ester **412** a ensuite été hydrolysé en acide carboxylique avant d'être retransformé en ester phénolique **414**. Le rendement global de la synthèse est de 51% au départ de l'hydroxyproline **403** (Schéma 3).

De nouveau, et conformément à ce qui est décrit dans la littérature,¹⁶¹ chacun des intermédiaires **411**, **412** et **413** se présente sous la forme d'un mélange de rotamères. Cela est de nouveau caractérisé par un dédoublement des pics en RMN ¹H et ¹³C.

¹⁶¹ a) Sato, T.; Kawasaki, S.; Oda, N.; Yagi, S.; El Bialy, S. A. A.; Uenishi, J. i.; Yamauchi, M.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2623-2631 b) Zhang, X.; Schmitt, A. C.; Jiang, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5335-5338.



Conditions : a) SOCl_2 , MeOH, 90% (*lit.* 100%) b) Boc_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , 12h, TA, 99% (*lit.* 100%) c) TBDMSCl, Imidazole, DMF, 99% (*lit.* 98%) d) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH/ H_2O , 99% (*lit.* 96%) e) Phénol, DMAP, DIC, CH_2Cl_2 , 60%.

Schéma 3

Le clivage du groupement Boc est aisé, mais on observe simultanément la déprotection du groupement silylé présent sur l'hydroxyle de la chaîne latérale (**Schéma 4**). Le composé **415** est obtenu de manière quantitative. On n'observe plus la présence de rotamères. L'enlèvement du groupe *tert*butyldiméthylsilyle ne pose à priori pas de problème, car nous avons déjà montré dans le chapitre précédent qu'il était possible de condenser l'ester méthylique de l'hydroxyproline (OH libre) sur la 5-chloro-*N*-acétylisatine **342** (voir VI.1.4).

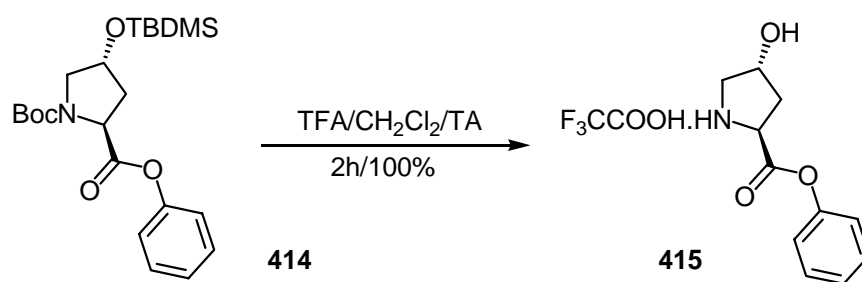
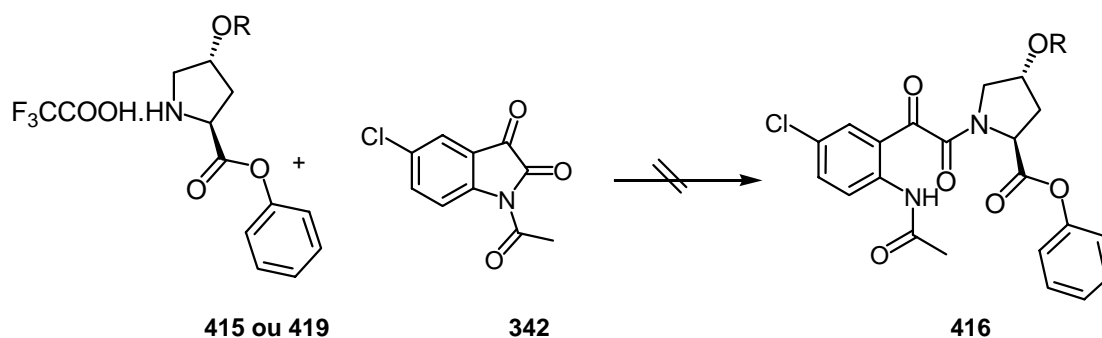


Schéma 4

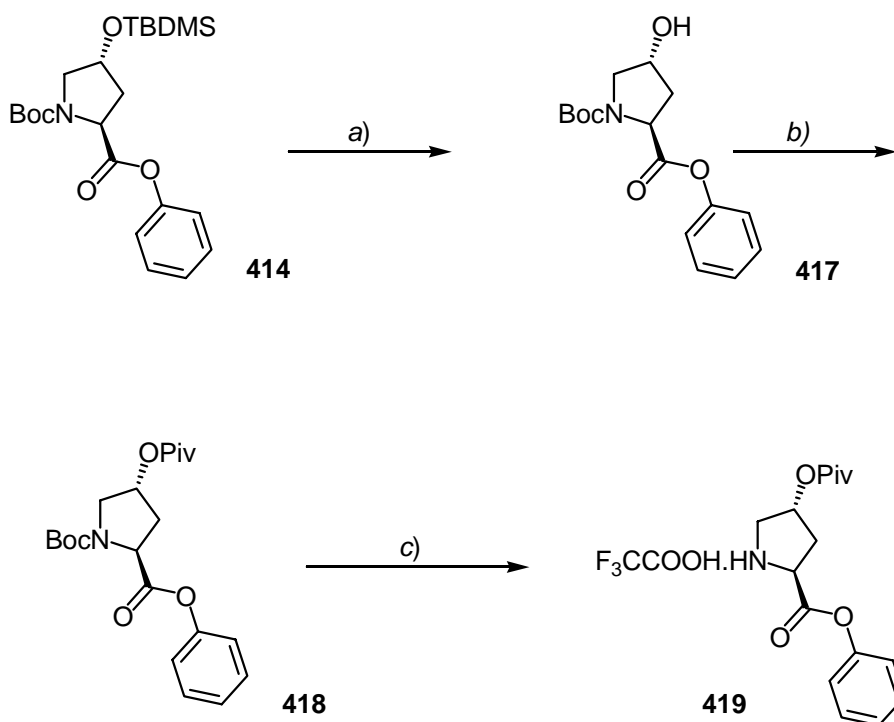
Nous avons ensuite étudié la condensation de **415** et **419** avec la *N*-acétyl-5-chloroisatine **342**. (Tableau 2). Sept essais ont été réalisés.

Tableau 2 : Essais de condensation des dérivés sur la *N*-acétyl-5-chloroisatine.



Entrée	R	Conditions	Rendement (%)
1	H (415)	DIEA/CH ₂ Cl ₂ /TA	Mélange complexe
2	H (415)	Et ₃ N/CH ₂ Cl ₂ /TA	Mélange complexe
3	H (415)	NaHCO ₃ sat	Mélange complexe
4	H (415)	DIEA/CH ₂ Cl ₂ /-10°C puis TA	Mélange complexe
5	Piv (419)	DIEA/CH ₂ Cl ₂ /TA	Mélange complexe
6	Piv (419)	DBU/CH ₂ Cl ₂ /TA	Mélange complexe
7	Piv (419)	PhONa/CH ₂ Cl ₂ /TA	Mélange complexe

Les entrées 1, 2 et 3 décrivent des essais de condensation de l'aminoacide **415** sur la *N*-acétyl-5-chloroisatine **342**, à température ambiante, en présence de différentes bases. On observe malheureusement la formation d'un mélange complexe dans chacun de ces trois essais. Cela pourrait venir du fait qu'une fois l'amine libérée dans le milieu, elle viendrait réagir plus facilement avec l'ester phénolique qu'avec le cycle lactame. Cela se traduirait alors par des réactions de polymérisation. Nous avons alors décidé d'abaisser la température afin de voir s'il était possible de s'affranchir de ces réactions secondaires. Cependant, lorsque la réaction est conduite à -10°C, les produits de départ ne subissent aucune transformation. Le fait de laisser le milieu réactionnel remonter à température ambiante conduit de nouveau à la formation d'un mélange complexe. Devant ces résultats préliminaires très décevants, nous avons décidé de protéger la fonction hydroxyle par un groupement pivaloyle afin de voir si cela avait une influence sur le bon déroulement de la réaction. Le dérivé **419** est alors obtenu en reprenant la synthèse au niveau de l'intermédiaire **414**. Celui-ci est d'abord traité par une solution de fluorure de tétrabutylammonium de façon à libérer la fonction hydroxyle qui est alors reprotégée par un groupement pivaloyle pour donner le dérivé **418**. La dernière étape consiste à libérer l'amine en milieu acide pour conduire au composé **419** (Schéma 5). Le rendement global de ces trois étapes est de 75%.



a) $\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$ (1M)/TA/6h/91% b) $\text{PivCl}/\text{DMAP}_{cat}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/90\%$ c) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TA}/2\text{h}/92\%$.

Schéma 5

Malheureusement, quelles que soient les conditions opératoires utilisées, la formation d'un mélange complexe est encore observée en fin de réaction (**Tableau 2** - Entrées 5 à 7). On peut de nouveau faire l'hypothèse qu'une fois l'amine libérée dans le milieu réactionnel, elle peut réagir avec l'ester phénolique et ainsi entraîner la formation de très nombreux sous-produits.

Nous avons donc décidé d'introduire l'ester phénolique à partir du dérivé **354**, obtenu en deux étapes à partir de la *N*-acétyl-5-chloroisatine **342**. Ce composé se présente, comme précédemment décrit dans le chapitre 6, sous la forme d'un mélange de rotamères dans un rapport de 4 pour 1. La saponification de la fonction ester par traitement par une solution aqueuse de LiOH conduit à l'acide carboxylique **420** (**Schéma 6**). Ce dernier est facilement converti en l'ester phénolique **421** en présence de phénol et du PyBOP comme agent de couplage. Ce dérivé **421** est ainsi obtenu avec un rendement global de 47% au départ de la *N*-acétyl-5-chloroisatine. Ce dérivé phénolique **421** se présente sous la forme d'un mélange de rotamères dans un rapport de 4 pour 1 caractérisé par un dédoublement des signaux en RMN ^{13}C . Ce rapport a pu être calculé sur la base de l'intégration des signaux correspondants au groupe *ter*tbutyle (singulets à 1,175 et 1,169 ppm). Il nous restait ensuite à placer le substrat **421** dans les conditions de formation du centre quaternaire.

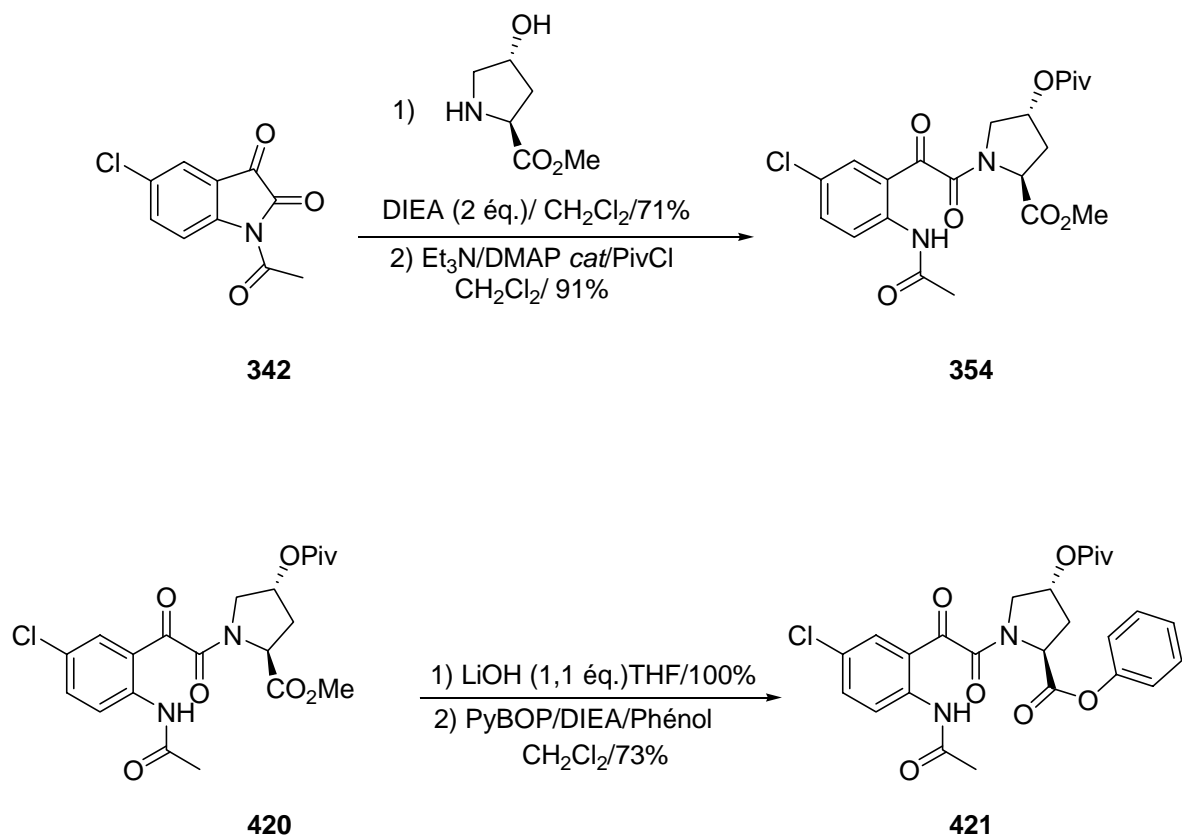


Schéma 6

VII.2.3 - Essai de formation du centre quaternaire

Un seul essai a pour le moment pu être réalisé et la CCM montre la formation de très nombreux produits. Dans le spectre de masse du brut apparaît une masse identique à celle du produit cyclisé **401** attendu.

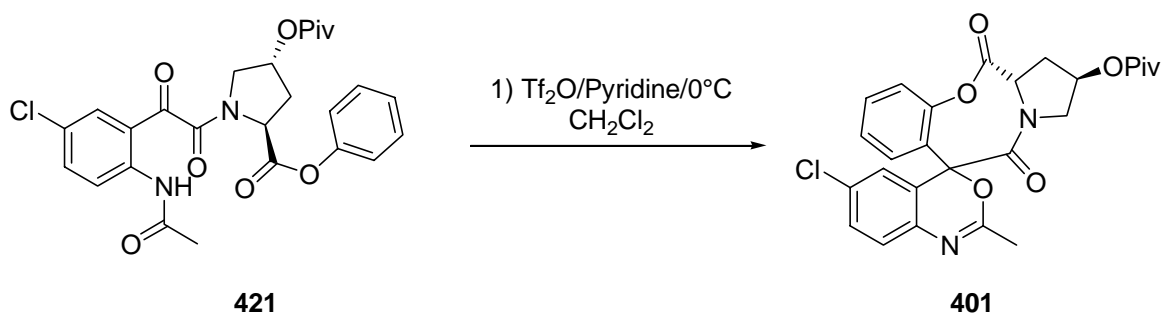


Schéma 7

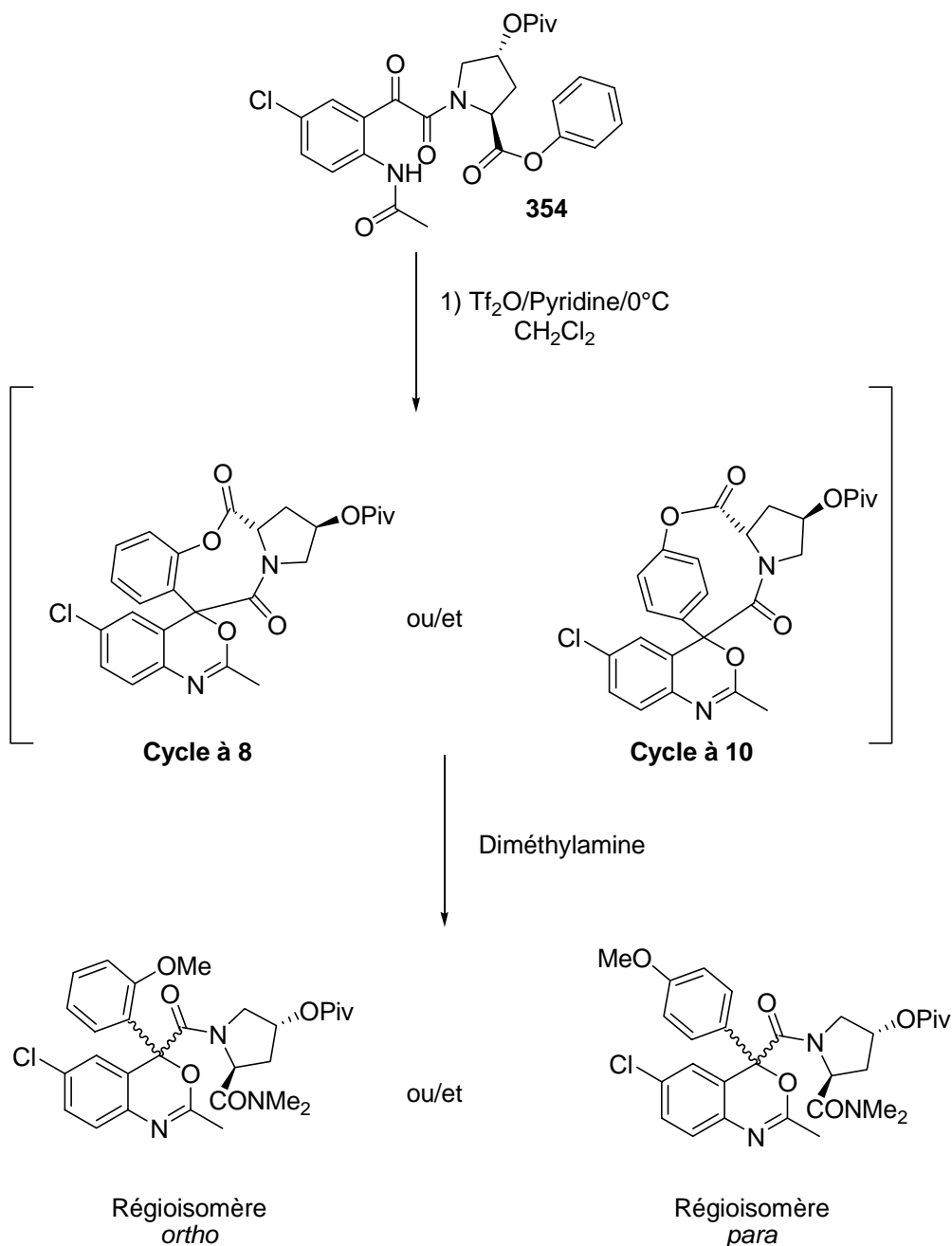


Schéma 8

La formation de nombreux sous-produits peut être expliquée tout d'abord par le fait que l'on peut isoler un mélange de régioisomères *ortho* (cycle à 8) et *para* (cycle à 10). Toutefois, la formation de ces deux cycles est défavorisée par rapport aux produits résultants d'une réaction intermoléculaire. Enfin, chacun de ces produits peut exister sous la forme de deux diastéréoisomères.

Il faudrait donc travailler en milieu très dilué de façon à favoriser la réaction intramoléculaire au détriment de l'attaque intermoléculaire. Des expériences de LC-MS sont actuellement en cours afin d'identifier quels sont les produits obtenus lors de cette réaction. L'isolement de chacun d'entre eux

devra être fait par chromatographie liquide préparative. Faute de temps, cette méthodologie n'a pas pu être davantage étudiée.

Formation du noyau oxoindole par réaction de
Petasis couplée à une *N*-arylation d'amide

VIII.1 - Analyse rétrosynthétique

L'analyse rétrosynthétique est basée sur la formation du noyau oxindole au moyen d'une réaction de cyclisation intramoléculaire au départ des intermédiaires **137** et **136**.

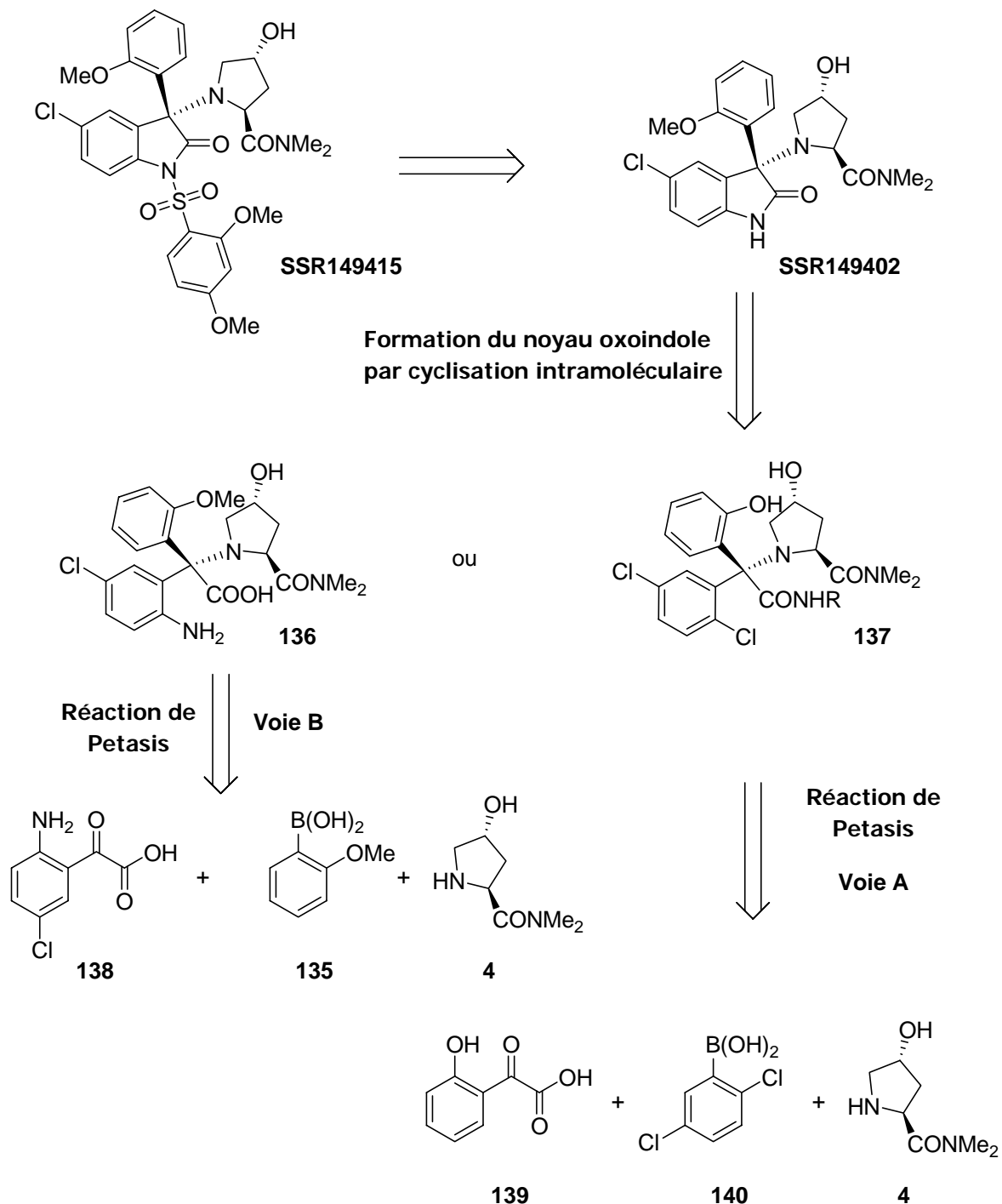


Schéma 1

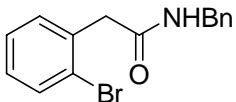
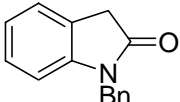
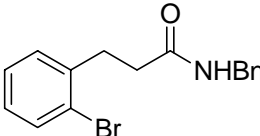
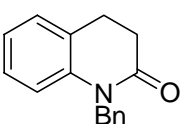
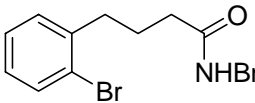

Le noyau oxoindole serait formé *via* une arylation d'amide catalysée au palladium, un type de réaction déjà décrit par le groupe de Buchwald³⁰. L'intermédiaire clé **137** pourrait être obtenu par une réaction de Petasis entre l'acide 2-hydroxyphénylgyoxylique **139**, l'acide 2,5-dichlorophénylboronique **140** et l'hydroxyprolinamide **4**. La deuxième solution pour atteindre la molécule cible serait de passer par un intermédiaire de type **136** et de former l'oxoindole par un couplage classique. Ce dérivé pourrait être préparé au moyen d'une réaction de Petasis, comme précédemment. La réaction mettrait ainsi en jeu le dérivé glyoxylique **138**, l'acide 2-méthoxyphénylboronique **135** et l'hydroxyprolinamide **4**. Dans un premier temps, nous allons décrire quelques résultats de la littérature sur la cyclisation d'amide catalysée au palladium.

VIII.2 - Voie A

VIII.2.1 - Bibliographie

Buchwald *et al.* ont décrit des réactions de *N*-arylation intramoléculaire catalysée au palladium conduisant à un grand nombre d'hétérocycles azotés.³⁰ L'utilisation de carbonate de potassium en présence de Pd(OAc)₂ et du ligand MOP permet de former des lactames à 5 et 6 chaînons (Tableau 1, Entrées 1 et 2).

Tableau 1 : Cyclisation d'amide secondaire.

Entrée	Substrat	Produit	Conditions	Rendements
1			(+/-)-MOP/Pd(OAc) ₂ K ₂ CO ₃ / 36h	82%
2			(+/-)-MOP/Pd(OAc) ₂ K ₂ CO ₃ / 24h	94%
3			(+/-)-MOP/Pd(OAc) ₂ Cs ₂ CO ₃ / 48h	88%

Conditions : Pd(OAc)₂ (3,3 mol% Pd), Ligand (5 mol%), Base (1,4 éq), Toluène, 100°C.

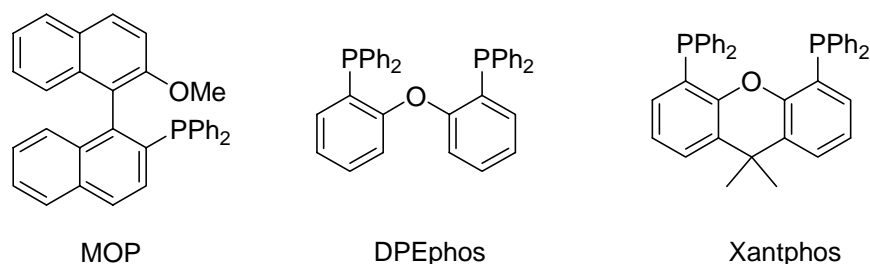


Figure 1

La formation d'un cycle à 7 chaînons nécessite des taux catalytiques plus importants (5mol % de Pd(OAc)₂ et 7,5 mol% de ligand) et l'utilisation de carbonate de césium. Le rendement est alors de 88%. Les ligands utilisés sont des diphosphines (MOP, DPEPhos ou Xantphos) (**Figure1**).

Buchwald a également décrit la cyclisation de sulfonamides **422** en lactames correspondants **423** avec de bons rendements et un temps de réaction plus court (5 heures). Dans ce cas, le système catalytique utilisé est composé de Pd₂(dba)₃, de P(*o*-tolyl)₃ et de K₂CO₃. La plus forte acidité du proton NH du sulfonamide (pka ~ 10-12 contre 17 pour les amides classiques ¹⁶² permet d'expliquer le fait que la réaction soit plus rapide (**Schéma 2**).

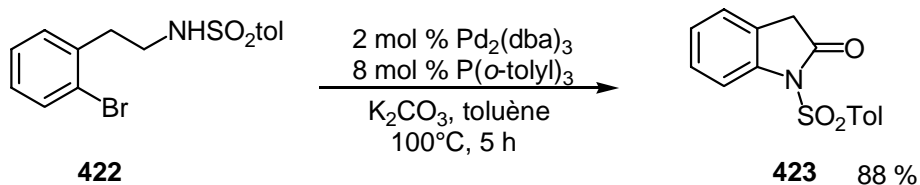


Schéma 2

En 1986, Fleming a décrit une cyclisation intramoléculaire, en présence d'hydrure de lithium, conduisant à la formation d'un noyau oxoindole **425** avec un rendement de 64% (83% si on utilise un dérivé bromé) (**Schéma 3**).

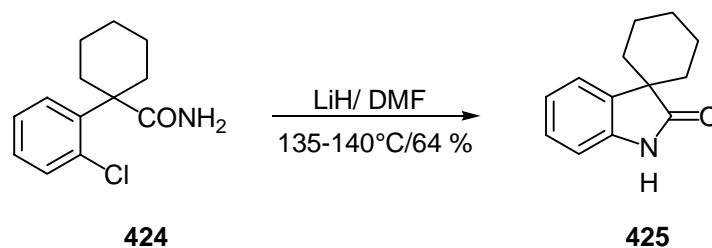


Schéma 3

¹⁶² King, J. F. The Chemistry of Sulphonics acids, Esters, and their Derivatives; Patai, S.; Rapoport, Z. Eds.; John Wiley & Sons : West Sussex, 1991, 252-257.

Enfin, récemment, Turner¹⁶³ a décrit une synthèse en deux étapes d'oxoindoles-*N*-substitués **428**. La première étape consiste à former une liaison amide entre des acides 2-haloarylacétiques **426** et diverses anilines ou alkylamines en utilisant une activation aux micro-ondes (**Schéma 4**). La deuxième étape est une *N*-arylation intramoléculaire catalysée au palladium, en présence du ligand **427**, et conduit à la formation des oxoindoles **428**. Il est possible d'enchaîner ces deux réactions et le rendement global est d'environ 80% en fonction des substrats de départ. Un avantage de cette réaction est qu'elle peut être conduite en milieu aqueux.

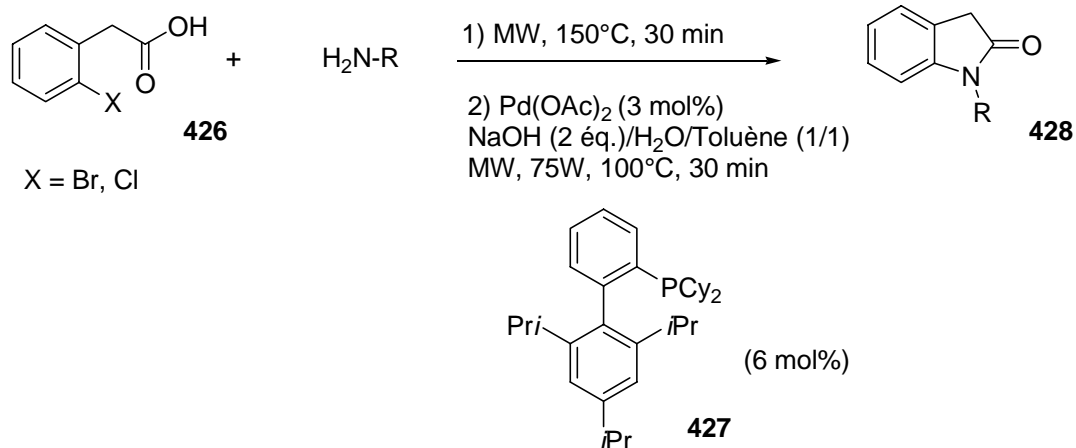


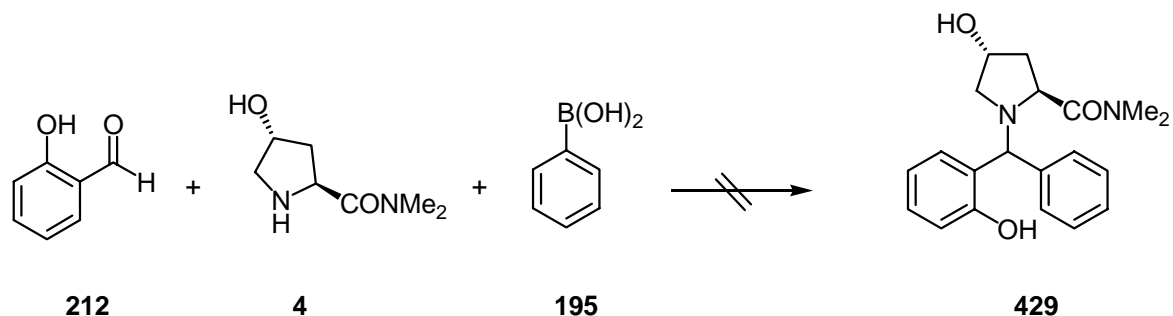
Schéma 4

VIII.2.2 - Etude de la réactivité des dérivés de l'hydroxyproline

Les résultats que nous allons présenter ont été obtenus au début de cette thèse. Notre objectif était de sonder la réactivité de l'hydroxyproline dans la réaction de Petasis. Nous avons choisi le salicyaldéhyde **212** comme substrat carbonyle. Le premier essai réalisé en présence d'acide phénylboronique **195** et de l'hydroxyprolinamide **4** n'a pas conduit pas au produit **429** désiré, que ce soit au reflux de l'éthanol ou du dioxane. Les trois substrats de départ sont retrouvés quantitativement en fin de réaction (**Tableau 2**). L'absence de réactivité pourrait être expliquée par la présence de la fonction amide qui pourrait se complexer avec l'acide phénylboronique **195**. La présence d'un hydroxyle libre ne devrait en théorie pas poser de problème. En effet, il existe plusieurs exemples de réactions de Petasis conduites dans le méthanol ou l'éthanol.

¹⁶³ Poondra, R. R.; Turner, N. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 863-866.

Tableau 2 : Réaction de Petasis au départ de l'hydroxyprolinamide **4**.



Entrée	Conditions	Résultats
1	Dioxane/ Reflux	Produit de départ
2	Ethanol/ Reflux	Produit de départ

Afin de vérifier si l'amide pouvait inhiber la réaction de couplage, nous avons décidé de reproduire la réaction au départ de la pyrrolidine **430** (Schéma 5).

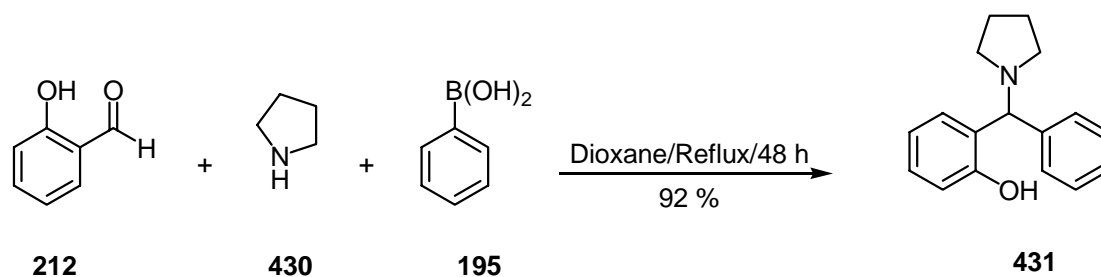


Schéma 5

Dans ce cas le produit désiré **431** a été obtenu avec un rendement de 92% après purification par chromatographie sur colonne de silice. Un deuxième essai a été réalisé en changeant la nature de l'acide boronique.

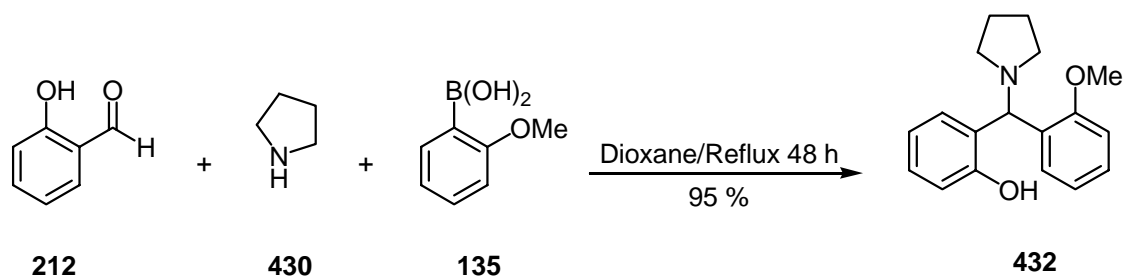


Schéma 6

Ainsi, l'acide-2-méthoxyphénylboronique **135** a donné le phénol **432** avec un excellent rendement de 95% (Schéma 6). Un cristal du composé **432** a pu être isolé et a été soumis à une analyse par diffraction des RX confirmant notre hypothèse de structure (Figure 2).

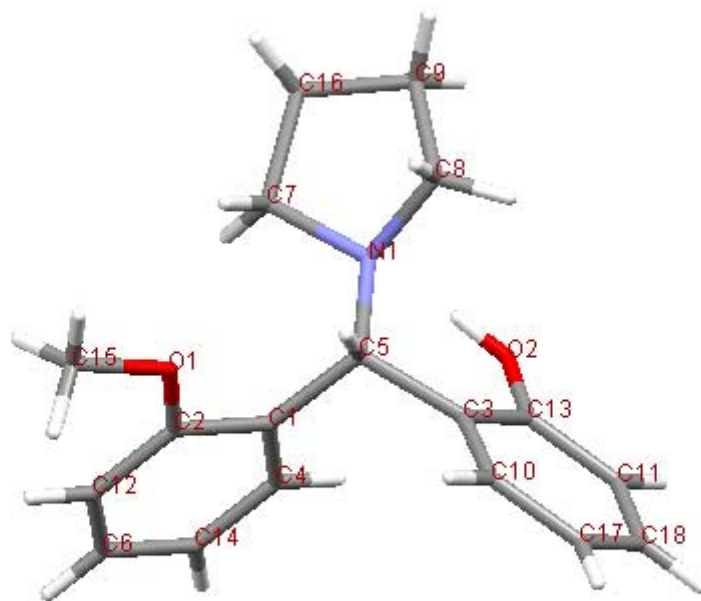


Figure 2 : Structure RX du composé **432**.

Ces deux résultats démontrent que la pyrrolidine **430** peut réagir dans la réaction de Petasis et conduire au produit de couplage désiré avec d'excellents rendements. Nous avons ensuite conduit la réaction avec l'ester méthylique de la proline **433**. La plus faible basicité de la fonction ester, par rapport à la fonction amide, devrait permettre de diminuer fortement une éventuelle complexation avec l'acide boronique **195** (Schéma 7).

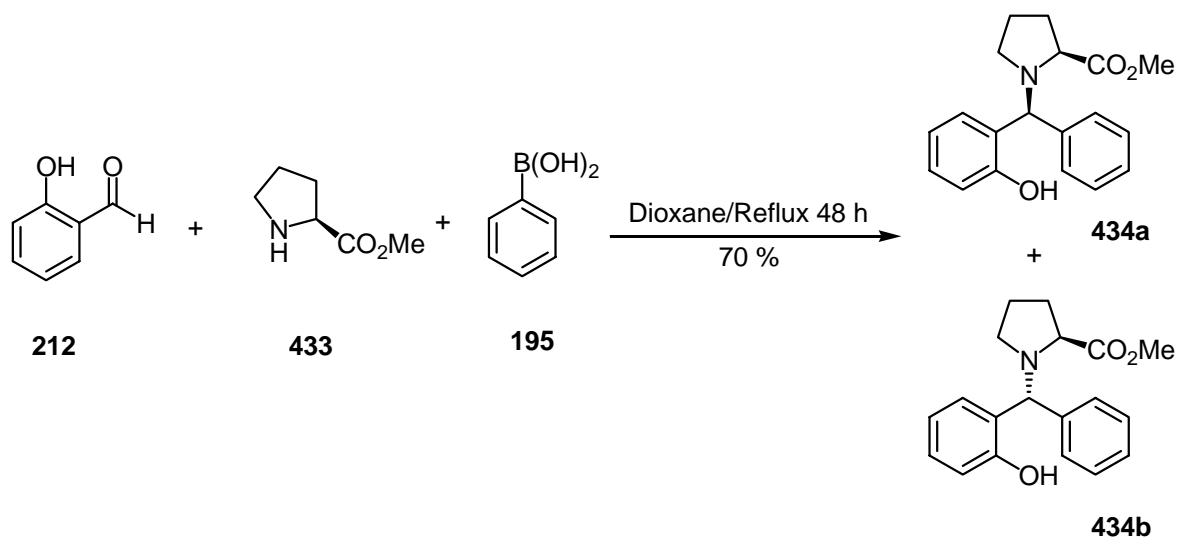
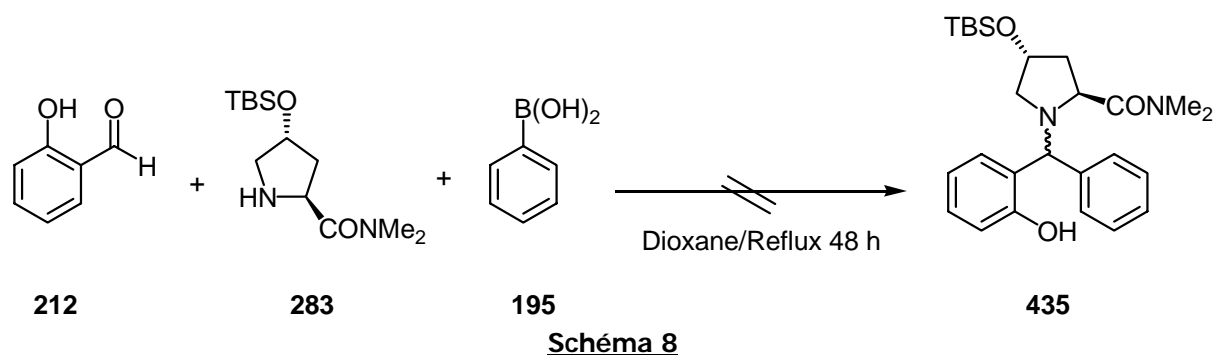


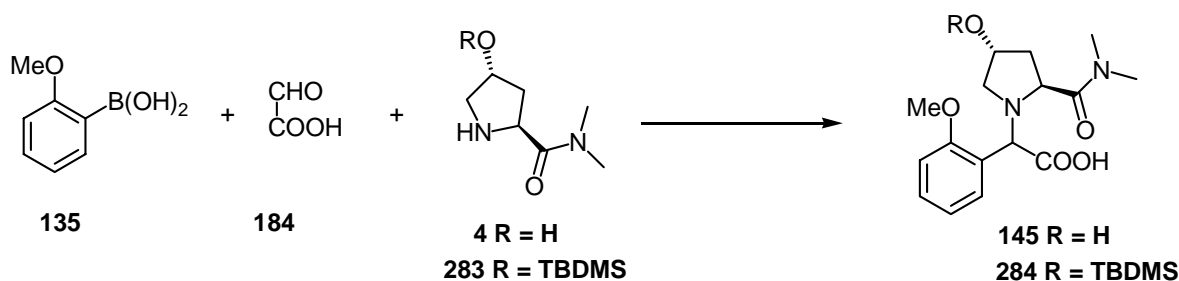
Schéma 7

La réaction conduit à un mélange de deux diastéréoisomères **434a** et **434b** avec un rendement global de 70% (**Schéma 7**). Le rapport diastéréoisomérique (1/2,3) a pu être calculé sur la base de l'intégration du proton α de l'arylglycine de chacun des diastéréoisomères dans la RMN ^1H du brut. Les deux diastéréoisomères ont pu être séparés par colonne de chromatographie, mais nous n'avons pas cherché à établir les configurations. Ce résultat montre que le dérivé de la proline **433** est capable d'induire une certaine diastéréosélectivité, qui reste cependant assez faible. Enfin, la dernière expérience conduite au départ du dérivé salicyaldéhyde a été l'utilisation de l'éther silylé de l'hydroxyprolinamide **283**. La synthèse de ce dérivé a été décrite dans le chapitre 4 (cf IV.3.2.1). La réaction consiste à chauffer un mélange équimolaire de salicyaldéhyde, d'acide phénylboronique et de l'hydroxyprolinamide **283** au reflux du dioxane pendant 48 heures (**Schéma 8**). Malheureusement, les substrats de départ sont récupérés en fin de réaction et ce, de manière quasi quantitative.



Ces premiers résultats montrent que les hydroxyprolinamides **4** (cf **tableau 2**) et **283** ne réagissent pas avec le salicyaldéhyde dans la réaction de Petasis. Cela est sans doute à mettre sur le compte de la plus faible réactivité du groupe carbonyle du salicyaldéhyde par rapport à l'acide glyoxylique.

Tableau 3 : Réactivité de l'hydroxyprolinamide dans la réaction de Petasis.



Entrée	R	Conditions	Rapport Diastéréoisomérique	Rendement
1	H	Toluene-CH ₃ CN/24h/30°C	90/10	74%
2	TBDMS	CH ₂ Cl ₂ : HFIP (9/1) 24h/TA	95/5	83%

En effet, nous avons montré dans le chapitre 4 que l'acide glyoxylique était capable de réagir avec l'acide 2-méthoxyphénylboronique et les dérivés hydroxyproline **4** et **283** pour conduire aux produits de couplage attendus avec des rendements respectifs de 74 et 83% (cf IV.3.1.1 et tableau 3).

Sur la base de ces informations nous avons décidé d'étudier la voie A (**Schéma 1**). La première étape consiste à réaliser une réaction de Petasis entre l'acide 2-hydroxyphénylgyoxylique **139**, l'acide 2,4-dichlorophénylboronique **140** et l'hydroxyprolinamide **4**. L'acide 2-hydroxyphénylgyoxylique **139** n'étant pas commercial, nous avons d'abord utilisé l'acide phénylgyoxylique **436**. L'acide **437** résultant de la condensation des trois composés de départ a été obtenu avec un rendement de 90%. Le produit est insoluble dans le dichlorométhane et précipite au fur et à mesure de la réaction. Il est isolé par filtration et lavage à l'acétone (**Schéma 9**). Cependant, même après plusieurs lavages il n'a pas été possible d'éliminer la totalité des réactifs de départ et d'obtenir un échantillon pur du composé **437**.

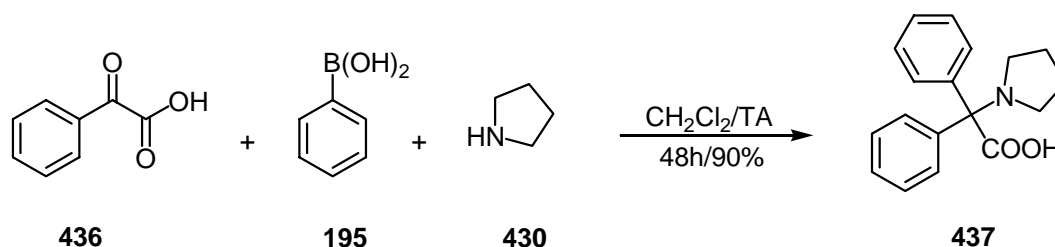


Schéma 9

Nous avons ensuite fait varier la nature de l'acide boronique en utilisant l'acide 2,5-dichlorophénylboronique **140** (**Schéma 10**). La réaction, conduite dans les mêmes conditions opératoires, donne l'acide carboxylique **438** avec un rendement de 59%.

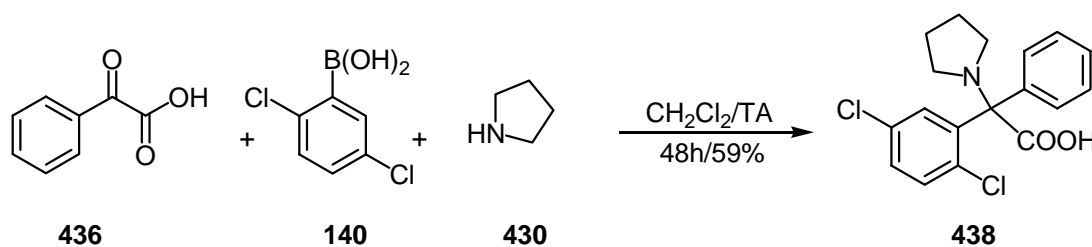


Schéma 10

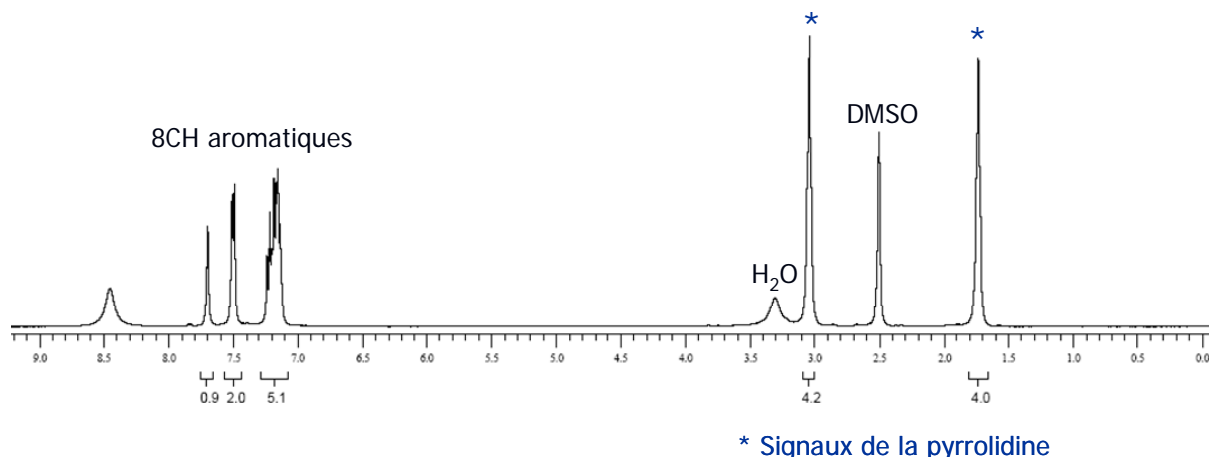


Figure 3 : Spectre ^1H du composé **31** (DMSO-d_6 , 25°C).

La **figure 3** décrit le spectre proton du produit de couplage **438**. On dénote sur le spectre la présence des signaux attribués à la pyrrolidine, à savoir deux triplets (intégrant chacun pour 4 protons) à 3,04 et 1,75 ppm ainsi que 8 CH aromatiques. Cela est concordant avec la structure. En RMN ^{13}C , on observe l'apparition d'un carbone quaternaire à 97 ppm. Ces premiers résultats étant encourageants, nous avons donc décidé de préparer l'acide 2-hydroxyphénylglyoxylique **139** à partir des méthodes décrites dans la littérature, afin de lui appliquer la réaction de Petasis par la suite.

VIII.2.3 - Synthèse de l'acide 2-hydroxyphénylglyoxylique **139**

Il fallait alors synthétiser l'acide glyoxylique **139** dérivant du phénol **327**. Une des méthodes décrites est celle du groupe de Sartori en 1984¹⁶⁴ qui consiste à faire réagir le phénol **327** en présence de bromure d'éthylmagnésium. Une fois le phénolate de bromomagnésium formé, il suffit de le traiter par un équivalent de chlorure d'oxalyle pour obtenir l'acide 2-hydroxyphénylglyoxylique **139**. La sélectivité *ortho* est expliquée par une coordination du métal avec le phénolate et le chlorure d'acyle. Ainsi, l'attaque électrophile sur la position *ortho* serait favorisée pour des raisons de proximité (**Schéma 11**). Nous avons donc décidé de reproduire cette méthode malgré le rendement modeste décrit par les auteurs.

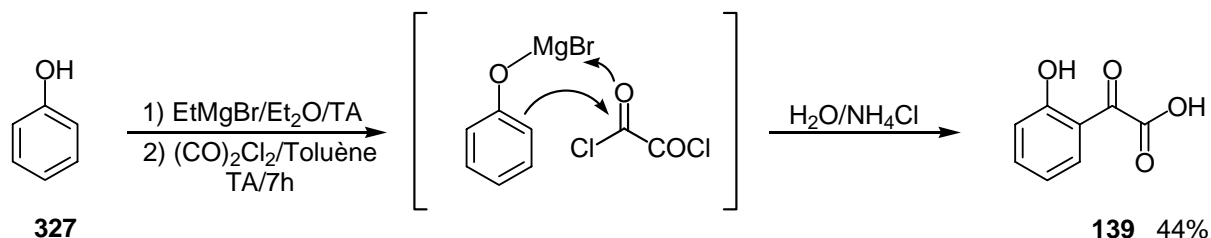


Schéma 11

¹⁶⁴ a) Bigi, F.; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Sartori, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1984**, 2655-2657. ; b) Bigi, F.; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Marchesi, S.; Sartori, G.; Vignali, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4081-4084. ; c) Casnati, G.; Casiraghi, G.; Pochini, A.; Sartori, G.; Ungaro, R. *Pure and Applied Chemistry* **1983**, *55*, 1677-1688.

Malheureusement, nous n'avons pas obtenu l'acide 2-hydroxyphénylglyoxylique **139** attendu, mais le produit de double *o*-alkylation **439** avec un rendement de 95% (**Schéma 12**).

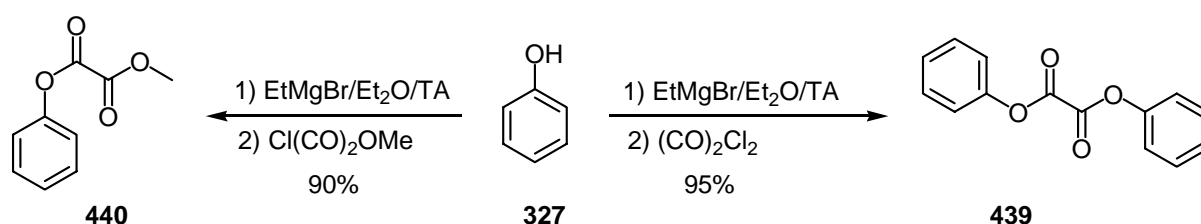


Schéma 12

Ce produit avait été décrit antérieurement¹⁶⁵. Nous avons alors remplacé le chlorure d'oxalyle par le chlorooxoacétate de méthyle (**Schéma 12**). Dans ce cas, nous avons isolé le produit de *o*-alkylation **440** avec un rendement de 90%. Une des solutions envisagées dans un premier temps a été de soumettre le dérivé **440** à un réarrangement de Fries¹⁶⁶. Un seul exemple est décrit dans la littérature¹⁶⁷, mais le rendement en dérivé *ortho*-hydroxyarylglyoxylate n'est pas précisé. Nous n'avons donc pas réalisé cette expérience.

Nous nous sommes alors tournés vers les conditions décrites par Citterio et *al.*¹⁶⁸, qui ont traité le naphthol **441** en présence de TiCl₄ à -20°C et de chlorooxoacétate de méthyle (**Schéma 13**) et ont isolé le composé **442** avec un rendement de 90%.

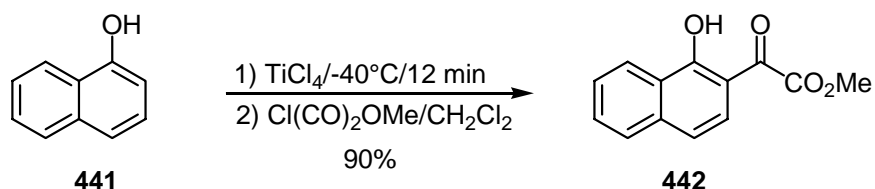


Schéma 13

Nous avons conduit la réaction au départ du phénol **327** dans des conditions similaires. Cependant, le produit attendu **443** n'est obtenu qu'avec un faible rendement de l'ordre de 20%. On retrouve 80% du phénol de départ. Une augmentation du temps de réaction n'a pas d'influence sur le rendement.

¹⁶⁵ Neveux, M.; Bruneau, C.; Lecolier, S.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2629-2640.

¹⁶⁶ a) Kobayashi, S.; Moriwaki, M.; Hachiya, I. *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 2053-2056. ; b) Kobayashi, S.; Moriwaki, M.; Hachiya, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1997**, *70*, 267-273.

¹⁶⁷ Inoue, T.; Shigemitsu, Y.; Odaira, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1972**, 668.

¹⁶⁸ Piccolo, O.; Filippini, L.; Tinucci, L.; Valoti, E.; Citterio, A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 885-891.

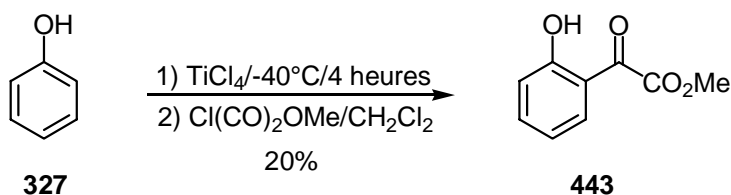


Schéma 14

Cette méthode nous a permis de préparer environ 1 g du produit **443**, ce qui nous a permis de faire quelques réactions de Petasis. La présence du groupement hydroxyle en position *ortho* devrait permettre la complexation de l'acide boronique, comme cela est requis pour le bon fonctionnement de la réaction de Petasis. La première expérience a consisté à faire réagir le dérivé phénolique **443** en présence d'acide 2,5-dichlorophénylboronique **140** et de pyrrolidine **430** (**Schéma 15**).

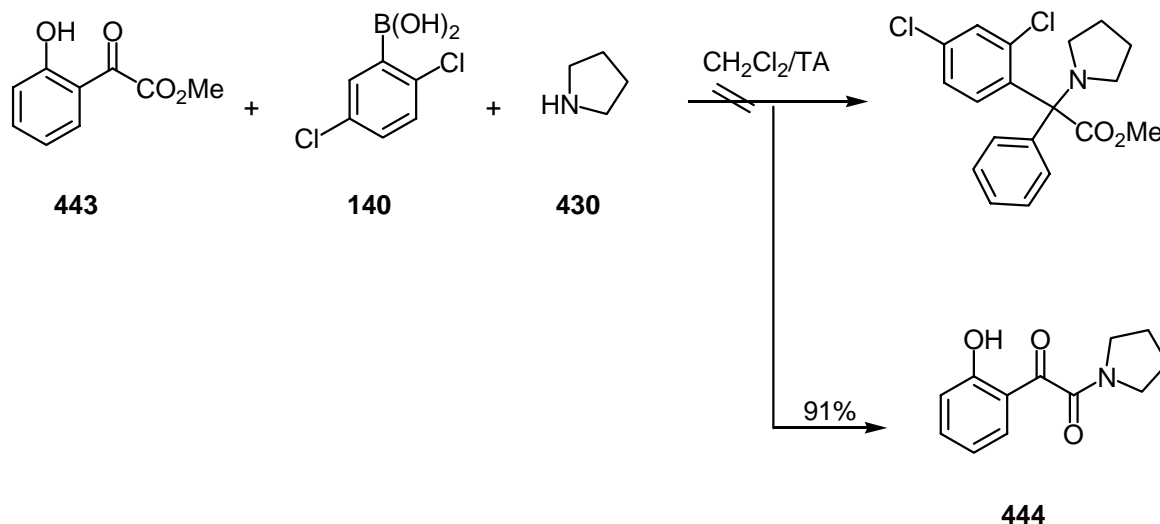


Schéma 15

Un nouveau produit est isolé, mais il ne correspond pas au produit attendu. En RMN ^1H , les signaux de la pyrrolidine, à savoir deux triplets à 3,41 et 3,29 ppm, ainsi qu'un multiplet entre 1,89 et 1,82 ppm sont présents et intègrent pour la somme de 8 protons. Par contre, on ne dénombre que quatre protons aromatiques soit le même nombre que dans le produit de départ **443**. Enfin, en RMN ^{13}C , on observe un pic à 196,8 ppm correspondant à la fonction cétone en position benzylique, ce qui démontre que cette position n'a pas réagi. En réalité, il s'agit du produit **444**.

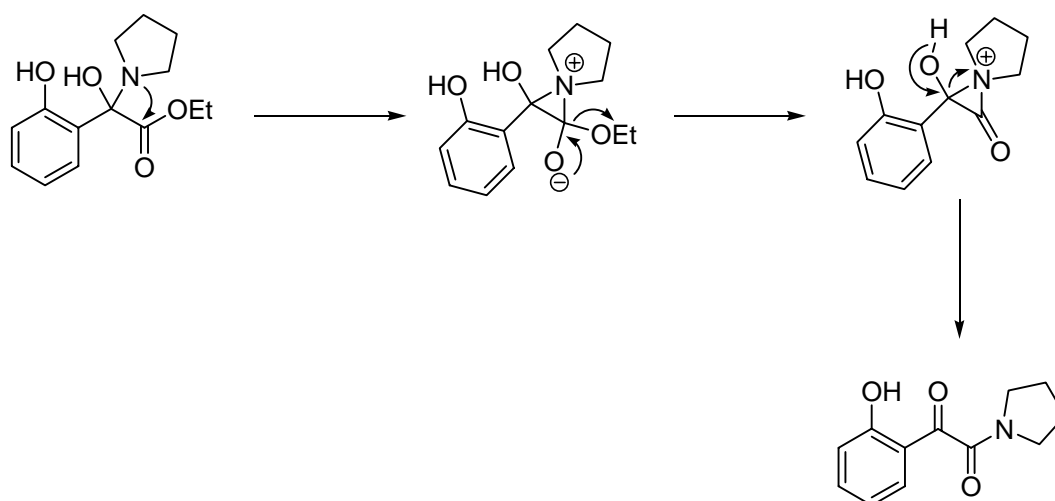


Schéma 16

La formation de ce produit pourrait être expliquée par le fait que dans un premier temps, la pyrrolidine vient se condenser sur la fonction la plus réactive, à savoir la cétone, de façon à former un hémiaminal. Dans un second temps, la pyrrolidine réagirait de façon intramoléculaire avec la fonction ester conduisant à une espèce aziridinium intermédiaire. Enfin, l'expulsion d'une molécule d'éthanol et la régénération de la cétone benzyle conduirait à la formation du composé **444**.

Nous avons alors décidé de faire un second essai sur l'acide 2-hydroxyphénylgyoxylique **139** qui est le substrat défini lors de l'analyse rétrosynthétique (cf **Schéma 1**). On pourrait ainsi s'affranchir de la réaction observée précédemment. L'acide carboxylique **139** a été préparé par saponification de l'ester 2-hydroxyphénylgyoxylique **443** avec un rendement de 82% (**Schéma 17**).

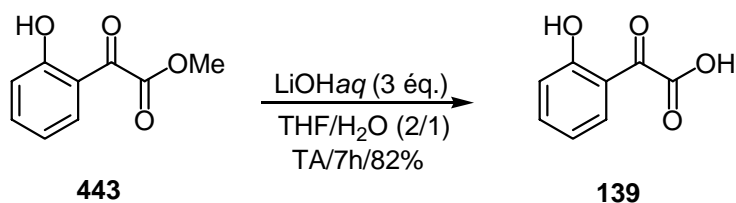


Schéma 17

La réaction de Petasis a été conduite en mélangeant l'acide carboxylique **139**, l'acide 2,4-dichlorophénylboronique **140** et la pyrrolidine **430** en quantité équimolaire dans le dichlorométhane (**Schéma 18**). Après 48 heures d'agitation à température ambiante, un précipité blanchâtre est observé dans le milieu réactionnel. Cela est en accord avec les observations décrites par le groupe de Petasis⁵⁴.

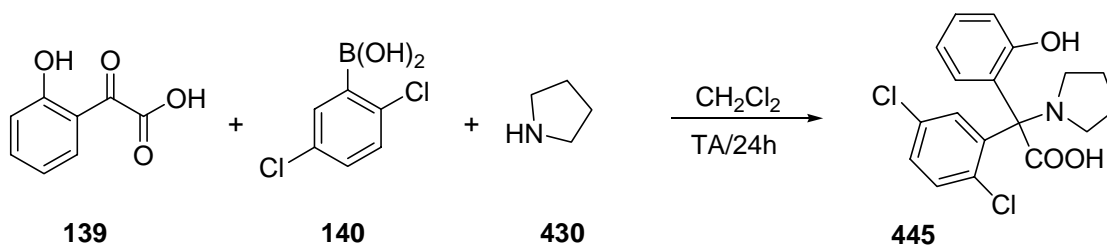


Schéma 18

Cependant, après filtration et lavage de notre filtrat nous n'avons jamais réussi à obtenir le produit totalement pur. En effet, il reste des petits signaux dans le spectre RMN suggérant la présence de petites quantités de produits de départ. La RMN ^{13}C de ce brut (**Figure 4**) montre la présence d'un nouveau carbone «quaternaire» à 91 ppm ce qui irait dans le sens d'une structure telle que **445**. On note la présence de 7 C aromatiques (C-H) et 4 C à 45,7, 44,9, 24,1 et 23,6 (CH_2 de la pyrrolidine).

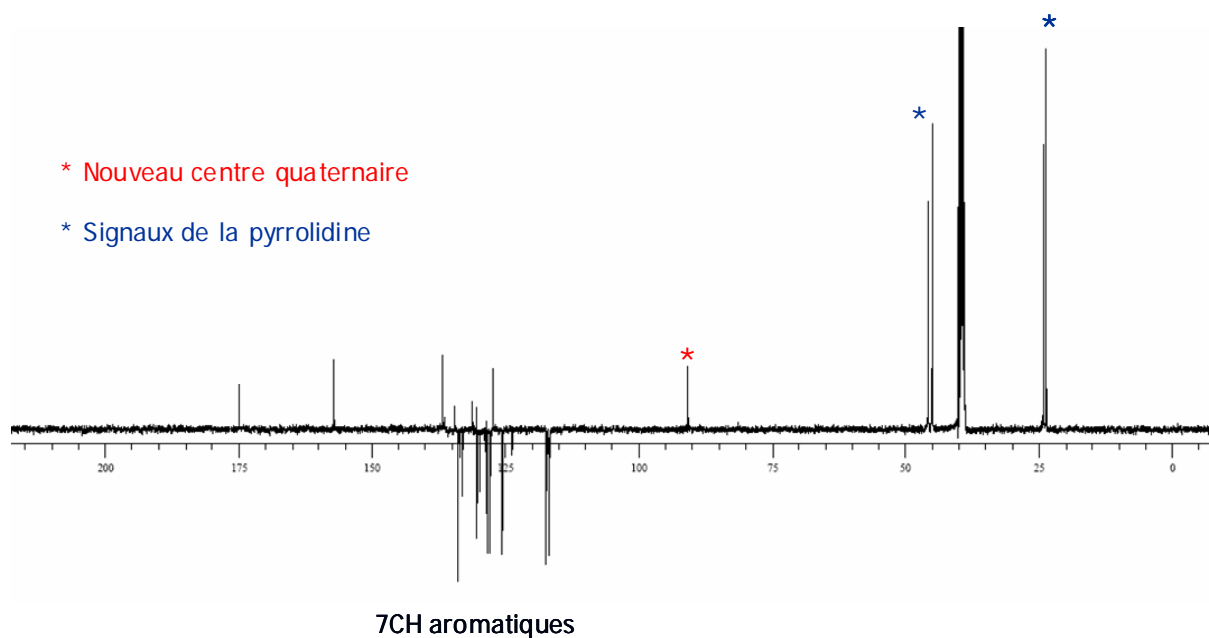


Figure 4 : RMN ^{13}C du brut de la réaction de Petasis décrite au schéma **17** (CDCl_3 , J_{MOD} , 25°C).

Le signal du carbonyl de l'acide carboxylique à 175 ppm est toujours présent. En revanche, celui de la cétone benzyle (188,9 ppm dans le produit de départ **139**) a disparu. Cela démontre que c'est bien cette position qui a réagi au cours de la réaction de couplage. Cependant, nous ne pouvons pas affirmer avec certitude que le produit **445** est formé. En effet, on ne dénombre que quatre carbones quaternaires au lieu de six. De plus, la spectrométrie de masse avec ionisation par électrospray ou par impact électronique ne permet pas de mettre en évidence la présence du composé **445**. Nos travaux sur cette voie A ont été arrêtés à ce stade.

VIII.3 - Voie B

Nous allons maintenant présenter les premiers résultats observés lors de notre étude de la voie B. Il s'agit ici d'utiliser le substrat glyoxylique **138** dans la réaction de Petasis (**Figure 3**).

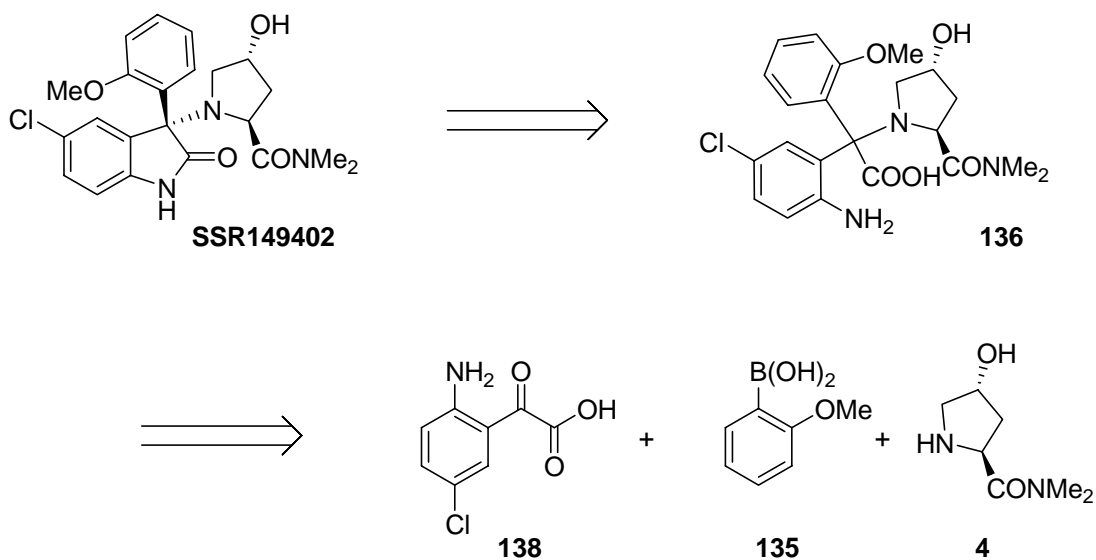


Schéma 19

Dans un premier temps, il était nécessaire de préparer le dérivé carbonylé **138**. Pour cela, nous avons effectué l'ouverture de la *N*-acétyl-5-chloroisatine **342**, selon la méthode décrite par Bergman et Vallberg¹⁶⁹. Le dérivé glyoxylique **446** a été isolé avec un rendement quantitatif et à pu être utilisé par la suite sans purification (**Schéma 20**).

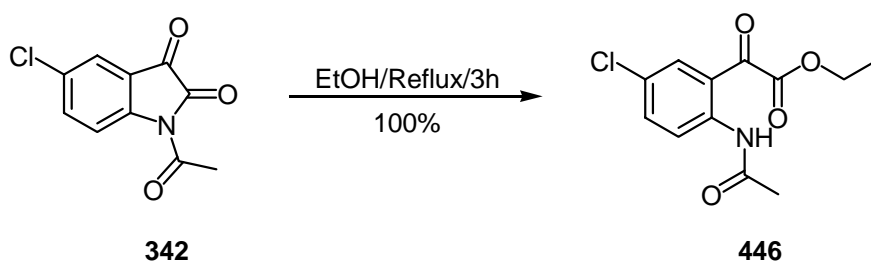
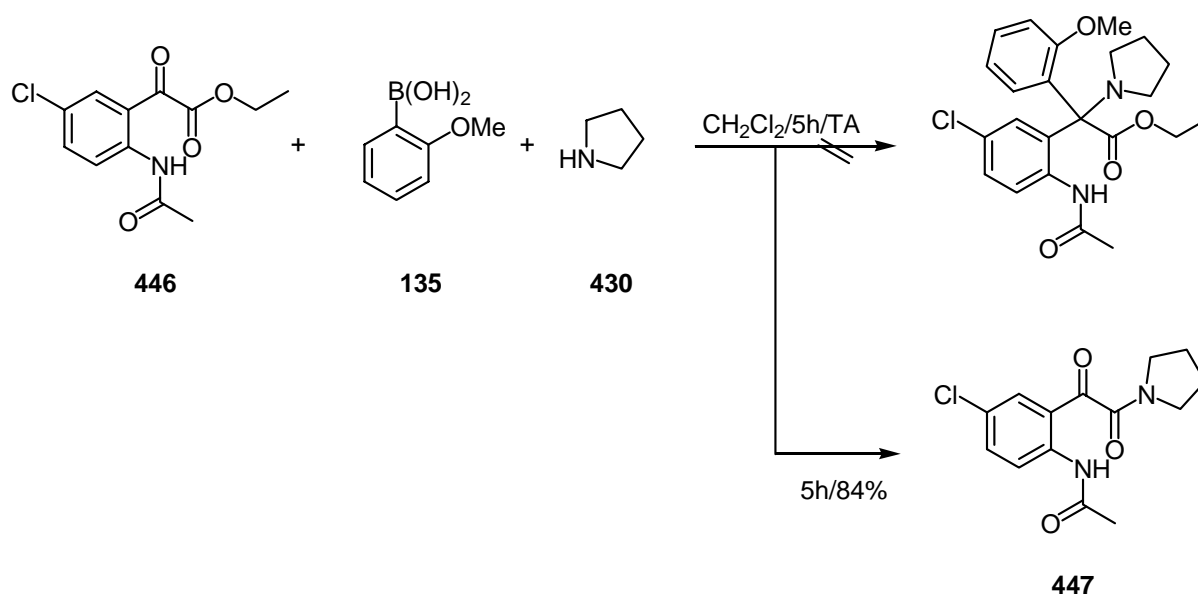


Schéma 20

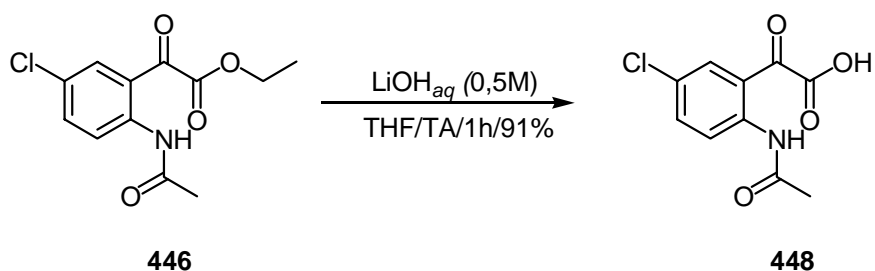
Nous avons ensuite traité le dérivé **446** dans les conditions de la réaction de Petasis en utilisant la pyrrolidine comme substrat aminé. Malheureusement, comme précédemment, la formation du produit de couplage n'est pas observée (**Schéma 21**). Au contraire, la formation de l'amide **447**

¹⁶⁹ Bergman, J.; Vallberg, H. *Acta Chem. Scand.* **1997**, 51, 742.

est observée à hauteur de 84%. Ce résultat conforte les observations obtenues précédemment (cf schéma 15 et 16).



Nous avons saponifié l'ester **446** à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium. L'acide carboxylique **448** a été isolé avec un rendement de 91% (**Schéma 22**). Cependant, le substrat **448** est inerte dans les conditions de la réaction de Petasis.



En résumé, nous avons exploré la réactivité de dérivés de l'hydroxyproline sur différents substrats carbonylés. Seul l'acide 2-hydroxyphénylgyoxylique **139** semble conduire à la formation du produit de couplage attendu même si cela n'a pu être démontré de manière définitive.

Conclusions & Perspectives

IX.1 - α -arylation de la fonction amide

Au cours de cette thèse, plusieurs voies de synthèse du SSR149415 ont pu être explorées. La première a consisté à étudier la formation de la molécule cible par une cyclisation intramoléculaire palladocatalysée. Dans un premier temps, l'aminoacide **283** a pu être préparé avec un rendement global de 71% en trois étapes. Cet aminoacide a ensuite été utilisé dans une réaction de Petasis avec l'acide 2-phénylboronique **135** et l'acide glyoxylique **184** pour conduire à l'arylglycine **284** avec un rendement de 83% (Schéma 1).

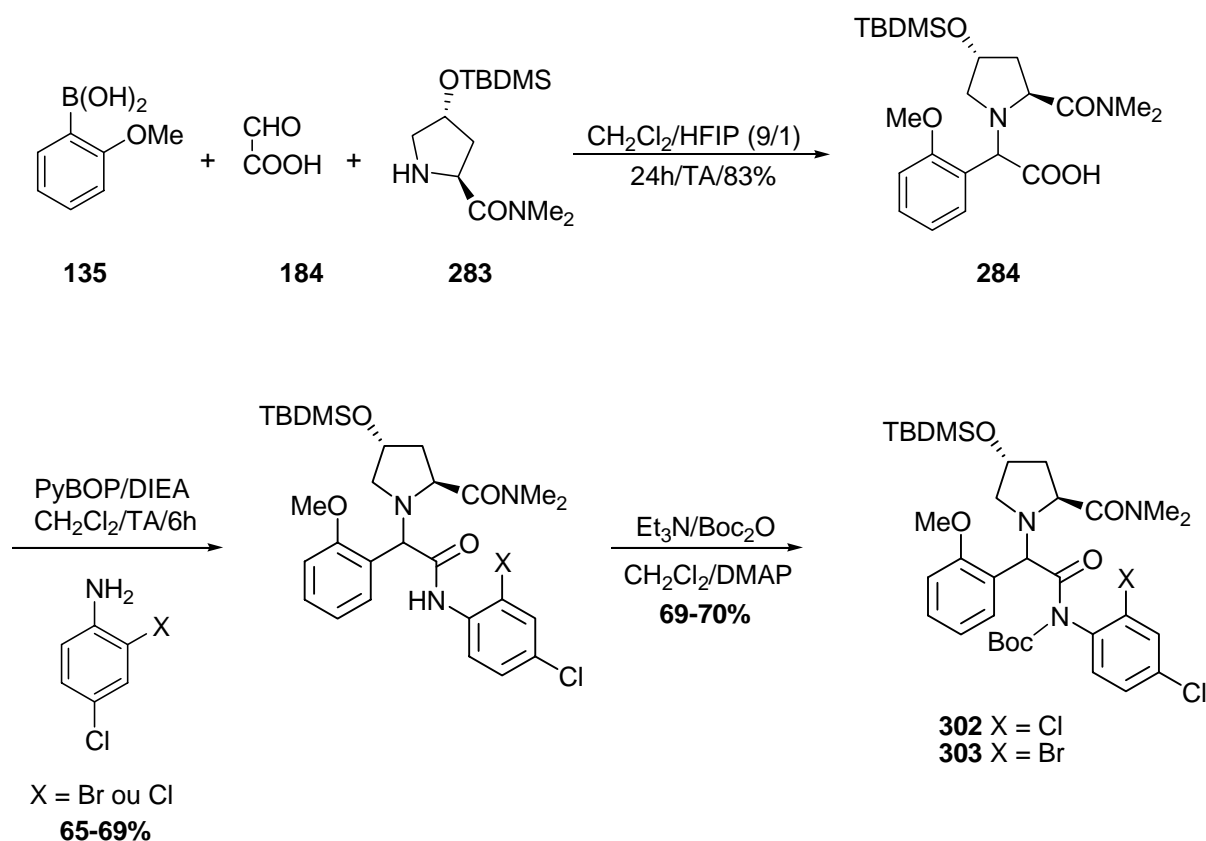


Schéma 1

Le couplage de l'arylglycine **284** avec différentes halogénoanilines conduit à la formation des amides correspondants avec des rendements compris entre 55 et 69%. Ces amides secondaires ont ensuite été protégées par un groupement Boc. La dernière étape consiste à former le noyau oxindole au moyen d'une cyclisation intramoléculaire catalysée au palladium. Dans un premier temps, nous avons cherché à reproduire les réactions décrites par le groupe d'Hartwig. Nous avons effectivement observé les réactions de cyclisation mais avec des rendements nettement inférieurs à ceux décrits dans la littérature. Deux essais ont été également réalisés sur les substrats **302** et **303**. Cependant, dans ce cas nous avons observé le clivage de ces substrats régénérant l'acide carboxylique **284** et une aniline Boc-protégée **304**. Ce clivage pourrait s'expliquer par les conditions

fortement basiques appliquées lors de la réaction de cyclisation (chauffage à 50°C dans le dioxane en présence d'un excès de *tert*butanolate de sodium (1,5 éq.)).

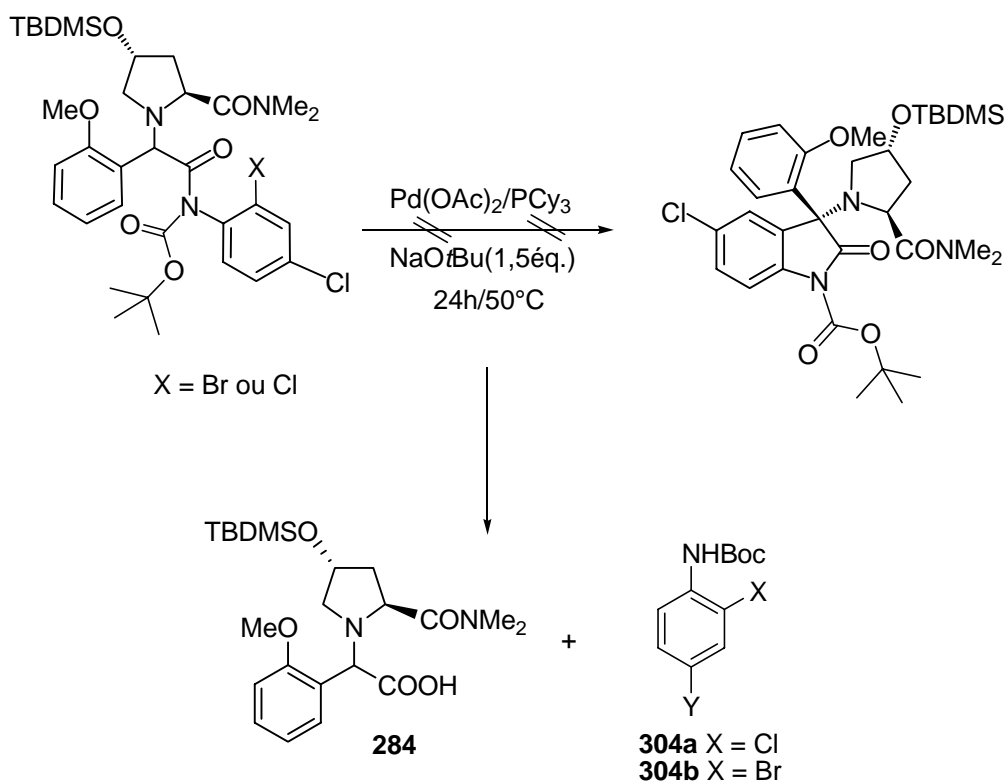


Schéma 2

Deux solutions peuvent être envisagées pour résoudre ce problème. La première serait de méthyler l'amide secondaire et d'appliquer à ce substrat les conditions opératoires décrites par le groupe d'Hartwig.³⁵ La seconde serait d'utiliser des conditions moins basiques.

Cette voie de synthèse nous semble très prometteuse même si elle implique l'optimisation du système catalytique pour l'étape de cyclisation intramoléculaire.

L'intermédiaire **284** préparé ici pourrait nous être utile dans une voie de synthèse qui n'a, à l'heure actuelle, pas encore été explorée mais qui avait été évoquée au cours du chapitre 1 (**Schéma 3**). La première étape consisterait à coupler l'acide hydroxamique **147** avec un acide carboxylique. Nous pourrions ainsi utiliser l'arylglycine **284** synthétisée précédemment. Le couplage conduirait au dérivé **449** qui, après traitement par une base et addition de chlorure de triméthylsilyle donnerait l'éther d'énol silylé **450** qui serait alors susceptible de se réarranger en acide *o*-aminobenzoylphénylacétique **451** comme cela a été décrit par le groupe de Prabhakar.⁴¹ La dernière étape consisterait à réaliser une cyclisation intramoléculaire entre l'acide carboxylique et l'amide en vue de former le noyau oxindole **452** précurseur du SSR149415.

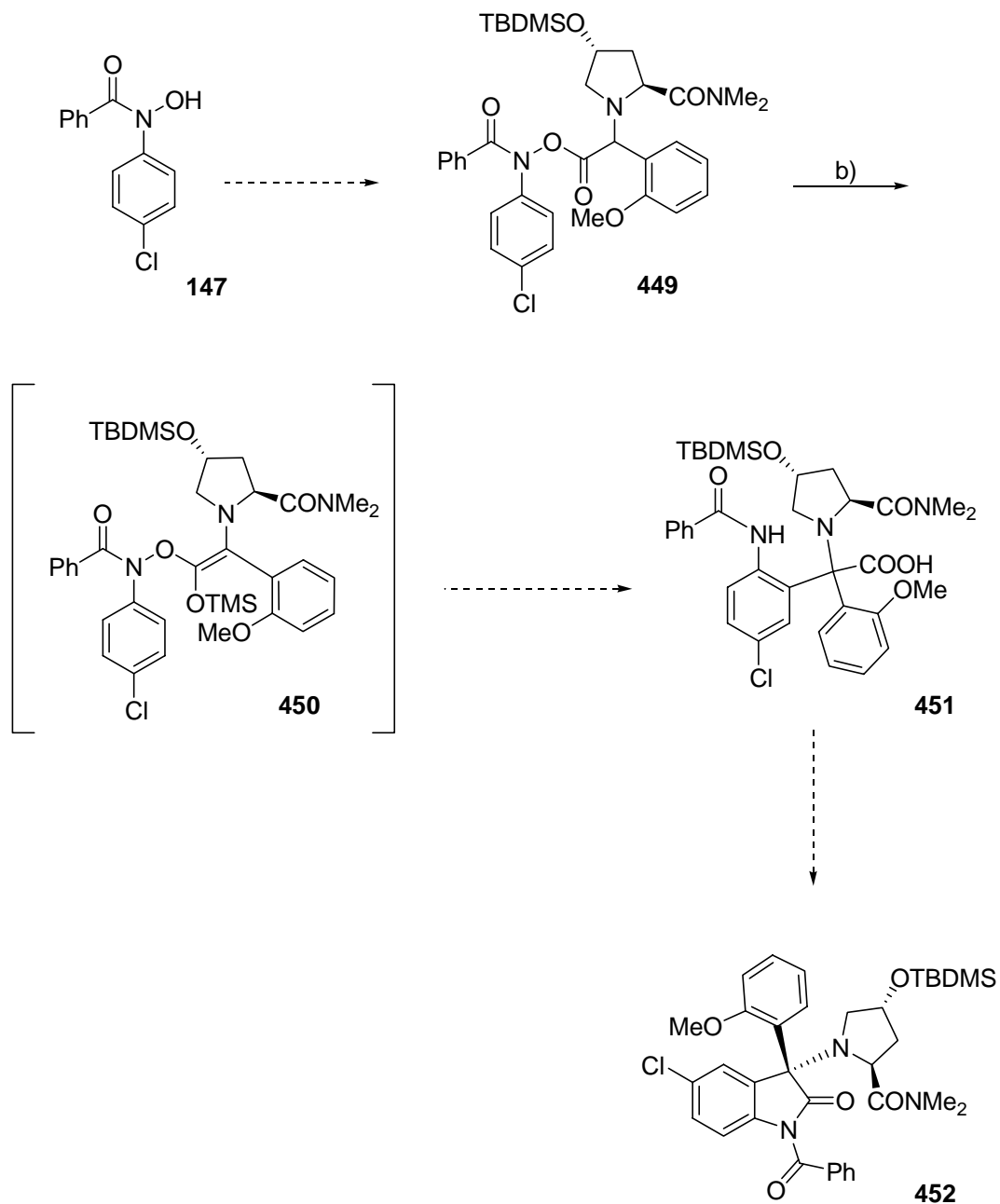


Schéma 3

Il serait intéressant de faire une étude de cette voie de synthèse qui a l'avantage d'être très courte. De plus, suivant l'acide hydroxamique de départ on pourrait introduire une certaine diversité au niveau du noyau oxindole.

IX.2 - Création du centre quaternaire *via* la formation de sels d'iminium

Initialement, notre objectif était de mettre au point une méthodologie originale permettant la création du centre quaternaire en position 3 de la 5-chloroisatine-*N*-acétylisatine **342**.

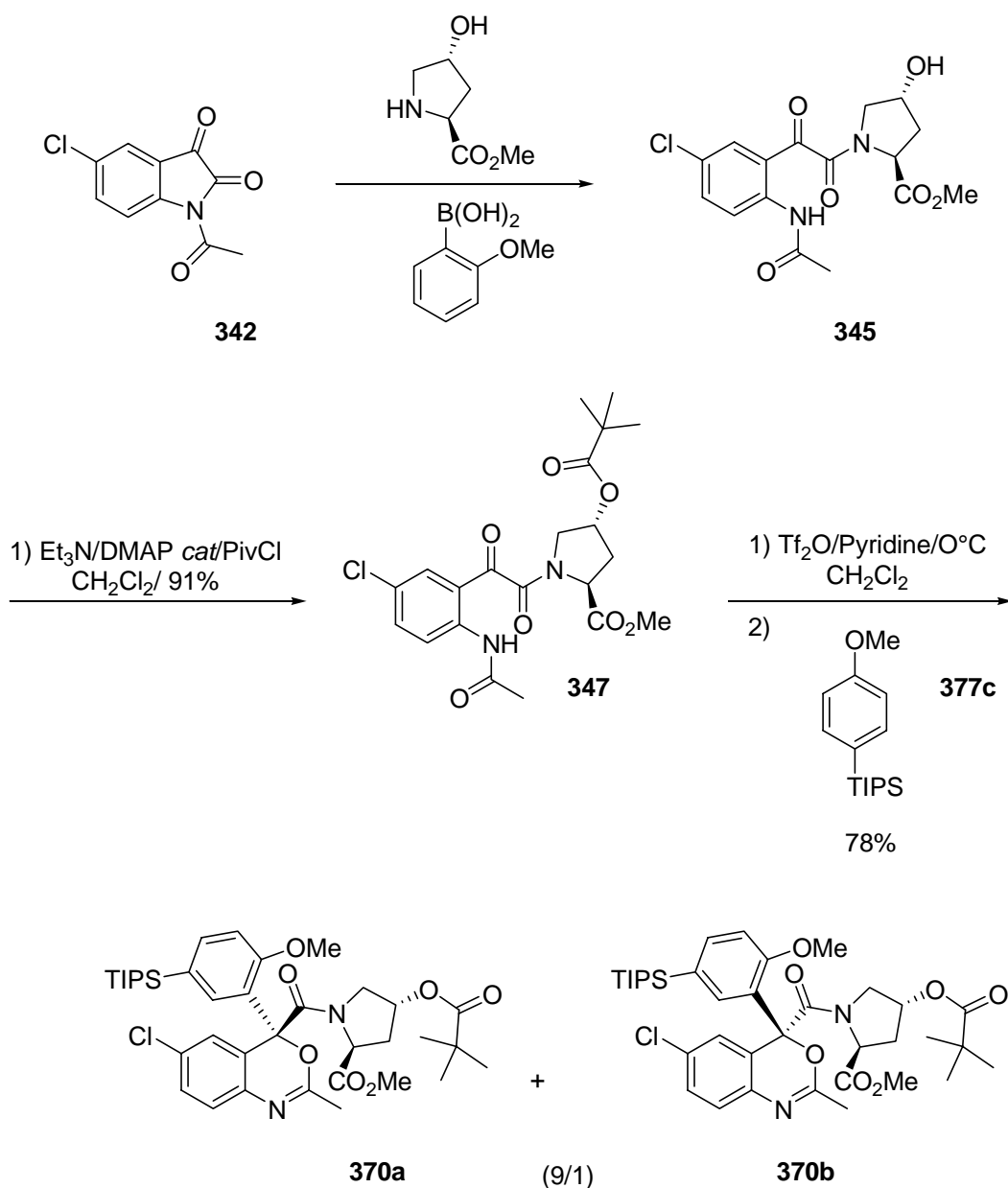


Schéma 4

Nous avons tout d'abord essayé d'appliquer la réaction de Petasis à la 5-chloroisatine-*N*-acétylisatine avec l'acide 2-méthoxyphénylboronique et l'ester méthylique de l'hydroxyproline, mais sans succès. Dans ces conditions nous avons observé l'ouverture du cycle lactame et isolé le dérivé **345** (Schéma 4). Lorsque le composé **347**, analogue de **345** protégé par un groupement pivaloyl, est traité en présence d'un excès de pyridine, d'anhydride triflique et du nucléophile **377c**, la formation du dérivé benzoxazine **370** est observée avec un rendement de 78%. Une étude du

contrôle de la régiochimie de la réaction lors de la substitution électrophile aromatique a été réalisée. L'utilisation du 4-méthoxyphényltriisopropylsilane **377c** a permis l'obtention d'une régiosélectivité exclusivement *ortho*. La diastéréosélectivité de la réaction est également très bonne (9/1). Un cristal du diastéréoisomère majoritaire a pu être collecté et sa structure résolue par diffraction des RX. Le centre quaternaire de ce diastéréoisomère majoritaire **370a** est de configuration (*S*). Tout ce travail d'optimisation pourrait être maintenant appliqué à la synthèse du SSR149415.

Ainsi un mauvais choix du groupe protecteur a conduit à l'ouverture de la 5-chloroisatine **1**. Cependant, les résultats obtenus sur le contrôle de la régiochimie ainsi que sur la diastéréosélectivité de la réaction pourraient être appliqués à la synthèse du SSR149415 si le problème de l'addition du dérivé de l'hydroxyproline, sans ouverture de cycle, pouvait être résolu. On formerait ainsi l'hémiaminal de type **345**. Pour cela, il faudrait avoir recours à un groupe protecteur sur l'azote différent de l'acétyle (benzyle, allyle...).

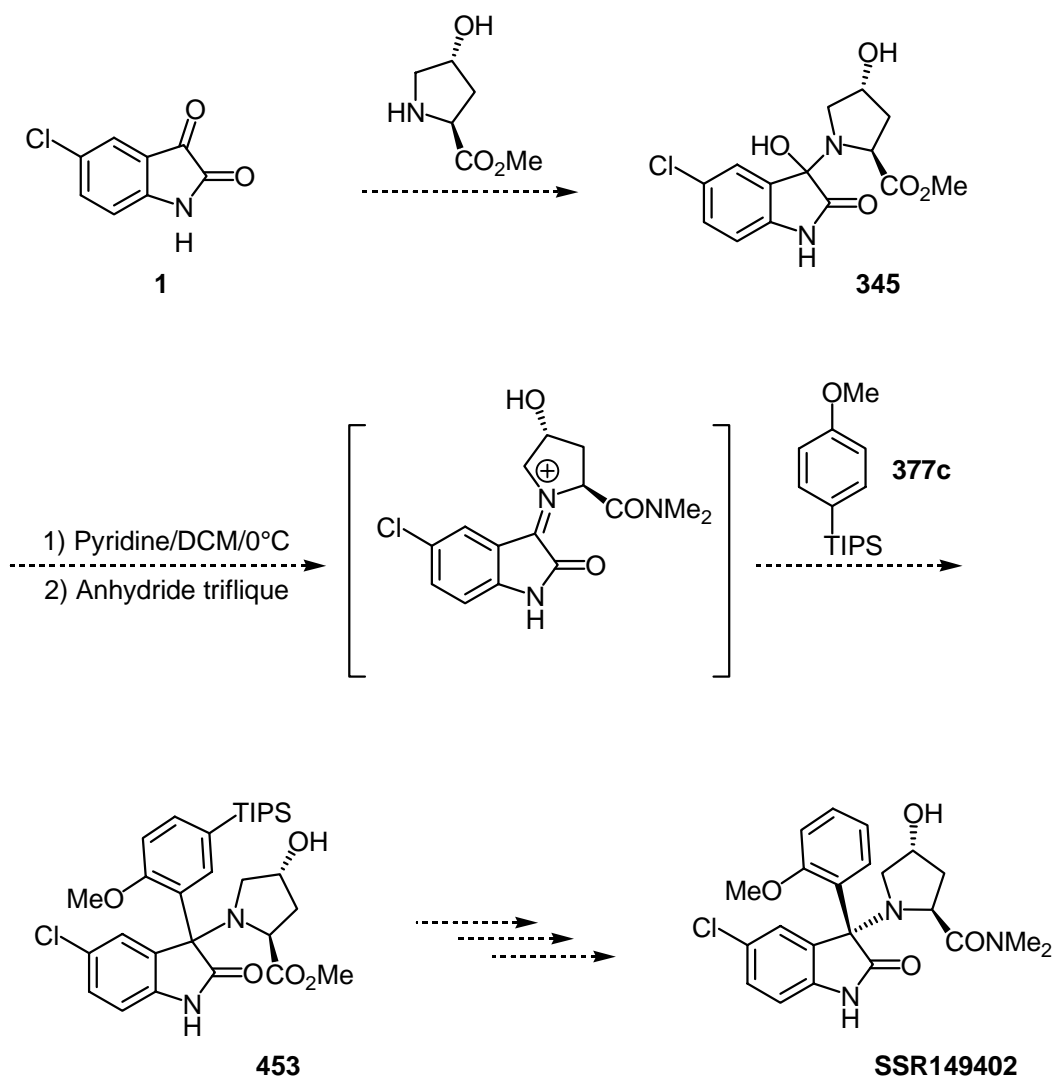


Schéma 5

Nous avons montré dans le chapitre six (cf VI.3), qu'il existe quelques exemples de condensation d'amine sur le carbonyle en position 3 de l'isatine, conduisant à la formation d'hémiaminals.^{154, 155, 156} Ces différents exemples prouvent qu'il est possible de préparer l'hémiaminal **345** (cf schéma 5) par condensation de l'ester méthylique de l'hydroxyproline sur la 5-chloroisatine **2**. Le traitement de **345** par un excès de pyridine et d'anhydride triflique devrait théoriquement conduire à la formation *in situ* du sel d'iminium. Sa capture par le 4-méthoxyphényltriisopropylsilane **377c** générerait alors l'intermédiaire **453** qui est un précurseur du SSR149415. Cette voie de synthèse s'avère très prometteuse et originale (Schéma 5).

Enfin une dernière voie d'accès au SSR149415, basée également sur la formation d'un intermédiaire iminium serait l'utilisation d'une réaction de Strecker énantiosélective au départ de la méthoxybenzophénone **455** (Schéma 6).¹⁷⁰

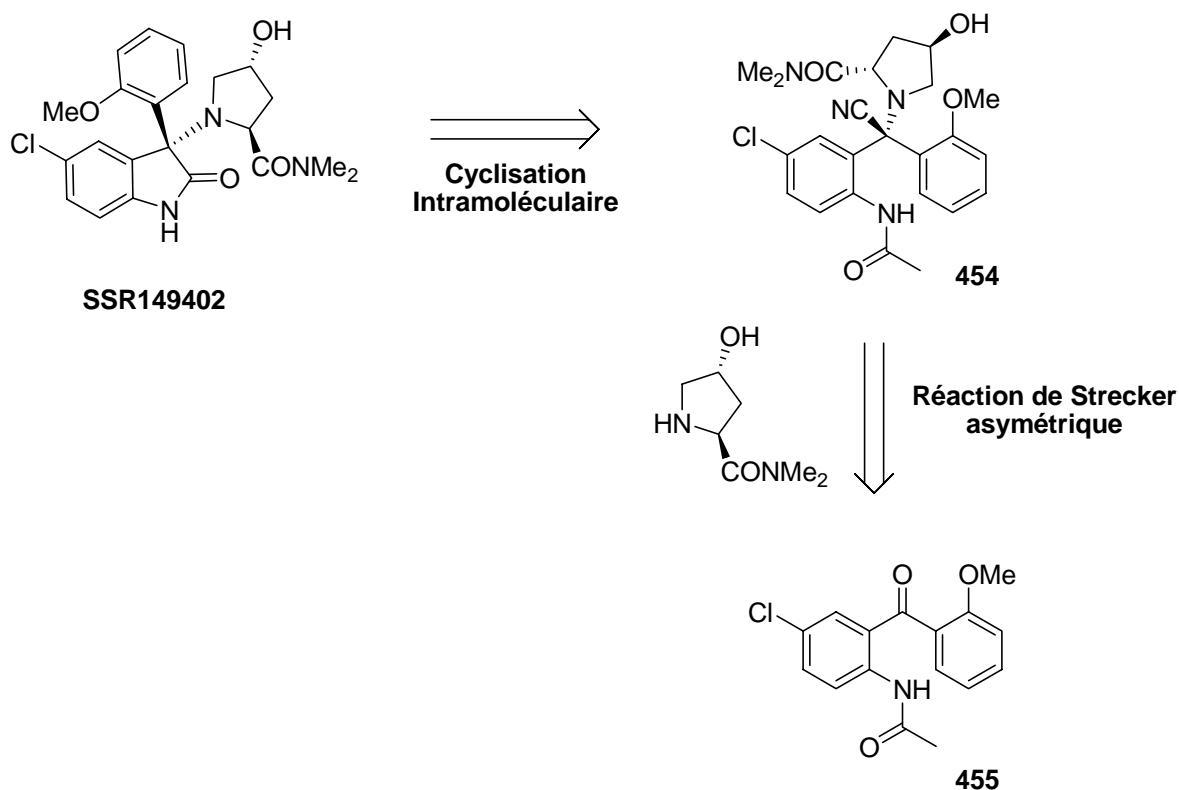


Schéma 6

La synthèse du dérivé **455** est décrite dans la littérature.¹⁷¹ Il serait nécessaire de mettre au point les conditions de la condensation de l'hydroxyprolinamide sur la méthoxybenzophénone **455** afin de former une espèce iminium intermédiaire sur laquelle pourra venir se condenser un nucléophile de type cyanure (TSMCN...) générant ainsi une espèce α -aminonitrile **454**. Ce produit pourrait ensuite

¹⁷⁰ Groeger, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795-2827.

¹⁷¹ a) Kolbah, D.; Blazevic, N.; Hannoun, M.; Kajfez, F.; Kovac, T.; Rendic, S.; Sunjic, V. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 265-283 b) Yamaguchi, S.; Yokoi, T.; Yamada, M.; Arai, H.; Uchiuzo, Y.; Kawase, Y. *J. Heterocycl Chem.* **1990**, *27*, 1003-1005.

être hydrolysé en milieu acide fort pour donner l'acide correspondant qui pourrait alors conduire à un précurseur du SSR149415 par cyclisation intramoléculaire.

Il serait également intéressant de continuer les travaux initiés sur la synthèse du noyau oxindole par α -arylation palladocatalysée de la fonction ester (cf chapitre 5) ou par une réaction de *N*-arylation intramoléculaire catalysée au palladium (cf chapitre 8).

De plus les voies de synthèse potentielles proposées dans ce chapitre nous laissent beaucoup d'espoir pour la synthèse du SSR149415.

Partie expérimentale

X.1.1 - Solvants et Réactifs

Les produits commerciaux ont été utilisés sans purification préalable. La pyridine, la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la TMEDA et le chlorure de triméthylsilyle et de triéthylsilyle sont séchés à reflux sur hydrure de calcium puis distillés avant emploi.

Les solvants utilisés en synthèse sont séchés à reflux et distillés avant emploi :

- ✦ le dichlorométhane sur hydrure de calcium ;
- ✦ le THF et le dioxane sont préséchés sur potasse, séchés à reflux sur sodium/benzophénone puis distillés.
- ✦ le DMF est séché 24h sur tamis moléculaire 3Å, distillé sur hydrure de calcium sous pression réduite puis stocké sur tamis moléculaire 4Å.

Le chloroforme deutéré utilisé pour les analyses RMN est conservé sur tamis moléculaire 4Å.

Les réactions sont réalisées sous atmosphère inerte (argon ou azote).

X.1.2 - Purifications et Analyses

X.1.2.1 - Techniques de purification

Le suivi des réactions par Chromatographie sur Couche Mince (CCM) a été effectué sur des plaques de silicagel MACHEREY-NAGEL POLYGRAM® Silica gel 60 F₂₅₄ sur feuille d'aluminium. Les tâches sont visualisées à l'UV (254 nm) et révélées soit au permanganate de potassium (KMnO₄ 3 g/ AcOH 5% 100 mL/ H₂O 300 mL/ K₂CO₃ 20 g), soit à l'acide phosphomolybdique (20% dans l'éthanol), si nécessaire. Les rapports frontaux (R_f) sont présentés en fonction du système d'éluant utilisé. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice 60 ROCC pour chromatographie éclair (40-63 µm) à l'aide d'air comprimé.

Les distillations sous pression réduite ont été effectuées avec un montage de distillation muni d'une colonne de Vigreux et d'une pompe Edwards allant de 0 torr à 10-3 torr ou d'un appareil de distillation horizontale Büchi B-580 (Glass oven Kugelrohr).

X.1.2.3. - Analyses

X.1.2.3.1 - Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

Les spectres RMN proton (¹H), carbone (¹³C) et phosphore (³¹P) ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER Avance DPX 400 (400 MHz pour le proton, 100 MHz pour le carbone et 162 MHz pour le phosphore). Les expériences carbones sont des J_{mod}. Les déplacements chimiques sont donnés en

ppm par rapport aux signaux résiduels des solvants deutérés comme référence (CDCl_3 : $\delta = 7,26$ ppm en proton et 77,23 ppm en carbone ; DMSO-d_6 : $\delta = 2,50$ ppm en proton et 39,51 ppm en carbone).

Pour la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées : *s* pour singulet, *s'* pour singulet large, *d* pour doublet, *dd* pour doublet de doublet, *t* pour triplet, *dt* pour doublet de triplets, *quint.* pour quintuplet, *q* pour quadruplet, *m* pour multiplet et *ma* pour massif.

X.1.2.3.2 - Spectroscopie de masse

Les masses indiquées correspondent aux masses monoisotopiques.

Basse résolution : les analyses sont effectuées sur un appareil LCQ Advantage (Thermoelectron) qui comporte une source électrospray couplée à un analyseur de type trappe ionique.

Haute résolution : les analyses sont effectuées sur un appareil LCT Premier (Waters) qui comporte une source électrospray couplée à un analyseur de type temps de vol.

Les échantillons sont préparés dans le méthanol pour les deux types d'analyse.

X.1.2.3.3 - Spectroscopie Infra-rouge (IR) :

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Bruker IFS-55 à transformée de Fourier. Les composés huileux ont été analysés sous forme de film entre deux fenêtres de chlorure de sodium. Les échantillons solides ont été analysés sous forme de pastilles de bromure de potassium (environ 1 mg de produit pour 99 mg de KBr). Les nombres d'ondes correspondants aux bandes d'absorption caractéristiques sont exprimés en cm^{-1} .

X.1.2.3.4 - Analyses Élémentaires (AE):

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO - Rennes) et au Service Central d'Analyse du CNRS (Vernaison).

IX.1.2.3.5 - Points de fusion (T_{fuse}) :

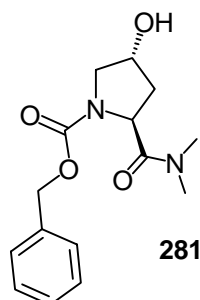
Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil Electrothermal IA9100. La lettre "d" à côté de la valeur signifie que le composé se décompose au lieu de fondre.

IX.1.2.3.6 – Pouvoir rotatoire :

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre KRUSS P3001 Electronic dans une cellule de 10 mL. La concentration de l'échantillon (c) est exprimée en g/100 mL. La température, la concentration et le solvant sont indiqués pour chaque mesure.

IX.1.4 - Remarques Générales

Les noms IUPAC ont été générés à l'aide des logiciels ACDLabs ou Chemdraw Ultra version 8.0. Les produits sont présentés dans l'ordre logique de la synthèse et regroupés par type de stratégie, dans l'ordre des chapitres 4 à 8.

Synthèse du (2*S*,4*R*)-2-[(diméthylamino)carbonyl]-4-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxylate de benzyle


$C_{15}H_{20}N_2O_4$
 $M = 292,1 \text{ g/mol}$

281

Dans un ballon monocol de 250 mL est introduit l'hydroxyprolinamide (15,0 g ; 94,8 mmol) dissous dans 100 mL d'un mélange DMF/H₂O (8/5). La diisopropyléthylamine (23,2 mL ; 132,7 mmol) et le chlorure de benzyloxycarbonyle (14,8 mL ; 104,3 mmol) sont tour à tour additionnés à 0°C. Le milieu réactionnel est ensuite agité 1 heure à 0°C puis une nuit à température ambiante. La phase aqueuse est alors extraite à l'acétate d'éthyle, lavée à l'eau, avec une solution aqueuse d'HCl 1N, avec une solution aqueuse de NaHCO₃ à 5 % et avec une solution de saumure. Les phases organiques sont alors combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 96/4) pour conduire à une huile incolore (19,9 g ; 72 %) sous la forme d'un mélange de rotamères (1/1).

Rf : 0,25 (CH₂Cl₂/MeOH 96/4).

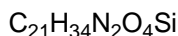
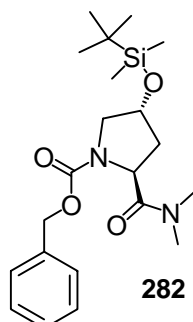
RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆), δ (ppm) : 7,40-7,24 (*m*, 5H) ; 5,10-4,92 (*m*, 3H) ; 4,78-4,70 (*m*, 1H) ; 4,27 (*s*, 1H, OH) ; 3,50-3,35 (*m*, 2H) ; 3,03 (*s*, 1,5H) ; 2,88 (*s*, 1,5H) ; 2,81 (*s*, 1,5H) ; 2,74 (*s*, 1,5H) ; 2,20-2,08 (*m*, 1H) ; 1,86-1,76 (*m*, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 172,3 (CO-N) ; 172,0 (CO-N) ; 154,8 (CO-O) ; 154,2 (CO-O) ; 136,4 (C) ; 136,0 (C) ; 128,1 (CH) ; 128,0 (CH) ; 127,8 (CH) ; 127,7 (CH) ; 127,6 (CH) ; 127,4 (CH) ; 69,6 (CH-OH) ; 69,0 (CH-OH) ; 67,0 (O-CH₂Ph) ; 66,6 (O-CH₂Ph) ; 55,2 (CH₂) ; 54,7 (CH₂) ; 55,2 (CH) ; 54,6 (CH) ; 38,6 (CH₂) ; 37,8 (CH₂) ; 36,8 (NCH₃) ; 36,6 (NCH₃) ; 35,8 (NCH₃) ; 35,6 (NCH₃).

SM (ESI⁺) : $m/z = 293,3 [M+H]^+$; 249,2 [M-NMe₂]⁺ ; 315,3 [M+Na]⁺ ; 607,1 [2M+Na]⁺.

IR (NaCl, cm⁻¹) : 3401 ν(OH) ; 3064 ; 3033 ; 2944 ; 1698 ν(C=O) ; 1640 ν(C=O) ; 1424 ; 1359 ν_s(CH₃) ; 1179 ; 1147 ; 1123 ; 1085.

HRMS (ESI-[M+Na]⁺) : C₁₅H₂₀N₂NaO₄ Calculée : 315,1321 ; Trouvée : 315,1315 (Δ = 1,8 ppm).

Synthèse du (2*S*,4*R*)-4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-2-[(diméthylamino)carbonyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de benzyle


Dans un ballon monocol de 250 mL est introduit le dérivé hydroxyprolinamide **281** (20,0 g ; 68,6 mmol) dissous dans 90 mL de *N,N*-diméthylformamide (DMF) fraîchement distillé. A cette solution est ajouté l'imidazole (9,4 g ; 137,2 mmol) et le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (11,4 g ; 75,5 mmol). Le mélange est alors agité 16 heures à température ambiante, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée de la phase aqueuse, lavée avec de l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl , séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) pour conduire à une huile incolore (27,3 g ; 98 %) sous la forme d'un mélange de rotamères (1/1).

Rf : 0,32 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2).

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3), δ (ppm) : 7,40-7,24 (*m*, 5H) ; 5,14-4,92 (*m*, 2H) ; 4,80-4,68 (*m*, 1H) ; 4,50-4,44 (*m*, 1H) ; 3,60-3,50 (*m*, 1H) ; 3,38-3,25 (*m*, 1H) ; 3,02 (*s*, 1,5H) ; 2,81 (*s*, 1,5H) ; 2,75 (*s*, 1,5H) ; 2,73 (*s*, 1,5H) ; 2,25-2,20 (*m*, 1H) ; 1,96-1,84 (*m*, 1H) ; 0,86 (2*s*, 9H) ; 0,04 (2*s*, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 171,3 (CO-N) ; 170,9 (CO-N) ; 153,9 (CO-O) ; 153,5 (CO-O) ; 137,0 (C) ; 136,7 (C) ; 128,2 (CH) ; 128,1 (CH) ; 127,6 (CH) ; 127,5 (CH) ; 127,1 (CH) ; 127,0 (CH) ; 70,3 (CH) ; 69,6 (CH) ; 65,8 (O- CH_2Ph) ; 65,7 (O- CH_2Ph) ; 55,2 (CH) ; 55,0 (CH_2) ; 54,6 (CH) ; 54,6 (CH_2) ; 38,0 (CH_2) ; 36,3 (NCH_3) ; 36,2 (NCH_3) ; 35,6 (NCH_3) ; 35,2 (NCH_3) ; 25,5 (SiCH_3) ; 25,5 (SiCH_3) ; 17,6 (C) ; 17,5 (C) ; -5,0 (CH_3) ; -5,1 (CH_3).

SM (ESI $^+$) : $m/z = 407,6$ [M+H] $^+$; 429,6 [M+Na] $^+$; 835,2 [M+Na] $^+$.

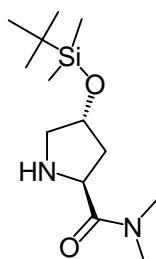
IR (NaCl, cm^{-1}) : 2953 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$; 2930 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$; 2886 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; 2857 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$; 1709 $\nu(\text{C}=\text{O}$ carbamate) ; 1658 $\nu(\text{C}=\text{O}$ amide) ; 1498 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1418 ; 1358 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; 1257 ; 1115 ; 1062 ; 837 ; 777 ; 698.

AE : *Calculée* : C : 62,03 ; H : 8,43 ; N : 6,89.

Trouvée : C : 62,26 ; H : 8,76 ; N : 6,79.

HRMS (ESI $^+$ -[M+Na] $^+$) : $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{Si}$ Calculée : 429,2186 ; Trouvée : 429,2172 ($\Delta = 3,2$ ppm).

Synthèse de la (2*S*,4*R*)-4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N,N*-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide



$C_{13}H_{28}N_2O_2Si$

$M = 272,2 \text{ g/mol}$

283

A une solution de l'acide amino **282** (11,0 g ; 27,1 mmol) dissous dans 500 mL d'éthanol est ajouté le palladium sur charbon (1,1 g ; 10 %). Cette suspension est ensuite placée sous atmosphère d'hydrogène. Le mélange est alors vigoureusement agité pendant 4 heures à température ambiante. Une simple filtration sur célite permet d'obtenir l'amine sous forme d'une huile brune (7,3 g ; 100 %).

Rf : 0,38 ($CH_2Cl_2/MeOH$: 95/5).

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$), δ (ppm) : 4,38-4,32 (*m*, 1H) ; 4,10 (*t*, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,27 (*dd*, $J = 12,0 \text{ Hz}$, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,02 (*s*, 3H) ; 2,96 (*s*, 3H) ; 2,72 (*dd*, $J = 12,0 \text{ Hz}$, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 1,98-1,91 (*m*, 1H) ; 1,83-1,76 (*m*, 1H) ; 0,86 (*s*, 9H) ; 0,04 (*s*, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 173,4 (CO-N) ; 75,5 (CH) ; 56,8 (CH) ; 55,7 (CH_2) ; 40,2 (CH_2) ; 36,4 (NCH₃) ; 35,7 (NCH₃) ; 25,7 (CH_3) ; 18,0 (C) ; -4,9 (CH_3).

SM (ESI⁺) : $m/z = 273,1 [M+H]^+$; 544,8 $[2M+H]^+$.

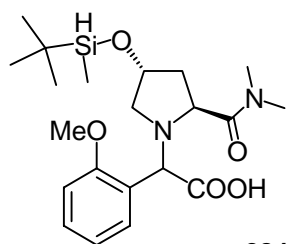
IR (NaCl, cm^{-1}) : 3305 $\nu(NH)$; 2954 $\nu_{as}(CH_3)$; 2930 $\nu_{as}(CH_2)$; 2857 $\nu_s(CH_2)$; 1647 $\nu_{as}(C=O)$; 1392 ; 1255 ; 1095 ; 836 ; 776.

HRMS (ESI- $[M+H]^+$) : $C_{13}H_{29}N_2O_2Si$ Calculée : 273,1998 ; Trouvée : 273,2009 ($\Delta = 3,9 \text{ ppm}$).

$[\alpha]_D^{23} = -57,1^\circ$ ($c = 0,07$, CH_2Cl_2)

Structure RX (Voir annexe).

Synthèse de l'acide 2-[(2*S*,4*R*)-2-[(diméthylamino)carbonyl]-4-[(*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]pyrrolidinyl]-2-(2-méthoxyphényl) acétique



$$C_{22}H_{36}N_2O_5Si$$

$$M = 436,2 \text{ g/mol}$$

284

Dans un ballon monocol, une solution d'acide glyoxylique **184** (0,91 g ; 9,9 mmol) dans 52 mL d'un mélange CH_2Cl_2 /Hexafluoroisopropanol (9/1) est préparée. L'acide 2-méthoxyphénylboronique **135** (1,51 g ; 9,9 mmol) et l'hydroxyprolinamide **283** (2,7 g ; 9,9 mmol) sont tour à tour additionnés. Le mélange est alors agité 20 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré sous vide puis le solide résiduel est purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2 /MeOH : 95/5) pour conduire à une mousse blanche (3,6 g ; 83%). Le diastéréoisomère majoritaire a pu être isolé et caractérisé.

Rf : 0,35 (CH_2Cl_2 /MeOH : 95/5).

RMN 1H (400 MHz ; DMSO d_6), δ (ppm) : 7,29 (*t*, $J = 7$ Hz, 1H) ; 7,25 (*d*, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,05 (*d*, $J = 8,4$ Hz, 1H) ; 6,95 (*t*, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 4,84 (*s*, 1H) ; 4,41 (*qt*, $J = 6,6$ Hz, 1H) ; 3,90-3,85 (*m*, 1H) ; 3,73 (*s*, 3H) ; 3,32 (*m*, 1H) ; 2,83 (*s*, 3H) ; 2,75 (*s*, 3H) ; 2,36-2,28 (*m*, 1H) ; 1,90-1,80 (*m*, 2H) ; 0,79 (*s*, 9H) ; 0,00 (*s*, 3H) ; -0,01 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 173,9 (C) ; 172,0 (C) ; 157,4 (C) ; 131,7 (CH) ; 129,5 (CH) ; 121,8 (C) ; 120,5 (CH) ; 110,9 (CH) ; 70,3 (CH) ; 62,1 (CH) ; 61,5 (CH) ; 55,5 (CH₃) ; 55,3 (CH₂) ; 38,8 (CH₂) ; 36,4 (NCH₃) ; 36,1 (NCH₃) ; 25,6 (CH₃) ; 17,7 (C) ; -5,03 (CH₃).

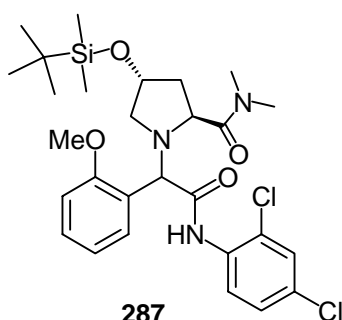
SM (ESI⁺) : $m/z = 437,4$ [M+H]⁺.

IR (NaCl, cm^{-1}) : 3371 $\nu(OH)$; 2953 $\nu_{as}(CH_3)$; 2929 $\nu_{as}(CH_2)$; 2856 $\nu_s(CH_2)$; 1648 $\nu(C=O)$; 1629 $\nu(C=O)$; 1494 $\nu(C=C)$; 1463 $\nu(C=C)$; 1370 ; 1251 $\nu_{as}(COC)$; 1026 $\nu_s(COC)$; 837 ; 778 ; 757 $\delta_{hp}(CH_{ar})$.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : $C_{22}H_{37}N_2O_5Si$ Calculée : 437,2472 ; Trouvée : 437,2473 ($\Delta = 0,3$ ppm).

$[\alpha]_D^{23} = -79,2^\circ$ ($c = 0,24$, MeOH)

Synthèse du (2*S*,4*R*)-1-[2-(2,4-dichloroanilino)-1-(2-méthoxyphényl)-2-oxoéthyl]-*N,N*-diméthyl-4-[(*tert*-butyl(diméthyl)silyl)oxy]-2-pyrrolidinecarboxamide



$C_{28}H_{39}Cl_2N_3O_4Si$

$M = 579,1 \text{ g/mol}$

Dans un ballon tricol de 100 mL est introduit l'acide carboxylique **284** (2,70 g ; 6,18 mmol) dissous dans 50 mL de CH_2Cl_2 anhydre. La diisopropyléthylamine (2,16 mL ; 12,36 mmol), le PyBOP (4,82 g ; 9,27 mmol) et la 2,4-dichloroaniline (1,10 g ; 6,80 mmol) dissoute dans 10 mL de CH_2Cl_2 sont tour à tour additionnés au milieu réactionnel qui est agité 14 heures à température ambiante. La phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane, lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, avec de l'eau, avec une solution de saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous vide. Le solide résiduel est purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour conduire à une mousse blanche (2,5 g ; 69%). Le produit de départ est récupéré à hauteur de 23%.

Rf : 0,21 (Cyclohexane/AcOEt : 7/ 3).

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 11,00 (*s*, NH, 1H) ; 8,32 (*d*, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,71 (*d*, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,44 (*dd*, $J = 8,8 \text{ Hz}$, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,34-7,30 (*m*, 1H) ; 7,13-7,05 (*m*, 2H) ; 6,97-6,93 (*m*, 1H) ; 4,89 (*sl*, 1H) ; 4,42 (*quint*, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,00-3,94 (*m*, 1H) ; 3,74 (*s*, 3H) ; 3,25-3,16 (*m*, 1H) ; 2,90 (*s*, 3H) ; 2,85 (*s*, 3H) ; 2,10-1,84 (*m*, 3H) ; 0,81 (*s*, 9H) ; -0,01 (*s*, 3H) ; -0,02 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 172,9 (C) ; 170,1 (C) ; 157,9 (C) ; 134,1 (C) ; 132,1 (CH) ; 129,2 (CH) ; 128,6 (CH) ; 128,2 (C) ; 127,5 (CH) ; 124,0 (C) ; 122,0 (CH) ; 121,3 (C) ; 120,3 (CH) ; 110,9 (CH) ; 70,2 (CH) ; 61,4 (CH) ; 59,3 (CH) ; 55,4 (CH₃) ; 55,3 (CH₂) ; 38,2 (CH₂) ; 36,3 (NCH₃) ; 35,8 (NCH₃) ; 25,7 (CH₃) ; 17,9 (C) ; -5,03 (CH₃).

SM (ESI⁺) : $m/z = 580,5 [M+H]^+$; 466,4 $[M-Si^tBu]^+$; 1181,2 $[2M+Na]^+$.

IR (NaCl, cm^{-1}) : 3226 $\nu(NH)$; 2996 ; 2954 $\nu_{as}(CH_3)$; 2929 $\nu_{as}(CH_2)$; 2857 $\nu_s(CH_2)$; 1698 (C=O) ; 1652 (C=O) ; 1602 $\nu(C=C)$; 1588 $\nu(C=C)$; 1510 $\nu(C=C)$; 1463 $\nu(C=C)$; 1294 ; 1249 $\nu_{as}(COC)$; 1100 ; 1052 ; 1029 $\nu_s(COC)$; 838 ; 778 ; 755 $\delta_{hp}(CH_{ar})$.

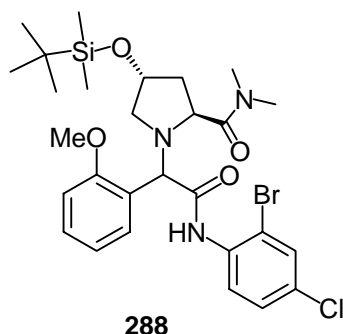
AE: Calculée : C : 57,92 ; H : 6,77 ; Cl : 12,21 ; N : 7,24 ; Si : 4,84.

Trouvée : C : 58,11 ; H : 6,92 ; Cl : 11,92 ; N : 7,02 ; Si : 4,79.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : $C_{28}H_{40}Cl_2N_3O_4Si$ Calculée : 580,2165 ; Trouvée : 580,2165 ($\Delta = 0 \text{ ppm}$).

$[\alpha]_D^{23} = -57,2^\circ$ ($c = 0,07$, CH_2Cl_2)

Synthèse du (2*S*,4*R*)-1-[2-(2-bromo-4-chloroanilino)-1-(2-méthoxyphényl)-2-oxoéthyl]-*N,N*-diméthyl-4-[(*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-2-pyrrolidinecarboxamide



$C_{28}H_{39}BrClN_3O_4Si$

$M = 623,2 \text{ g/mol}$

Dans un ballon tricol de 100 mL est introduit l'acide carboxylique **284** (1,29 g ; 2,95 mmol) dissous dans 30 mL de CH_2Cl_2 anhydre. La diisopropyléthylamine (1,50 mL ; 8,9 mmol), le PyBOP (2,31 g ; 4,43 mmol) et la 2-bromo-4-chloroaniline (0,67 g ; 3,25 mmol) dissoute dans 10 mL de CH_2Cl_2 , sont tour à tour additionnés au milieu réactionnel qui est agité 14 heures à température ambiante. La phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane, lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, avec de l'eau, avec une solution de saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous vide. Le solide résiduel est purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/ $AcOEt$: 7/3) pour conduire à une mousse blanche (1,16 g ; 63 %). Le produit de départ est récupéré à hauteur de 14%.

Rf : 0,22 (Cyclohexane/ $AcOEt$: 7/3).

RMN 1H (400 MHz ; $DMSO-d_6$), δ (ppm) : 10,99 (*s*, 1H, NH) ; 8,33 (*d*, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,83 (*d*, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,48 (*dd*, $J = 9,0 \text{ Hz}$, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,32 (*m*, 1H) ; 7,09 (*m*, 2H) ; 6,95 (*t*, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,91 (*sl*, 1H) ; 4,47 (*quint*, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,00-3,93 (*m*, 1H) ; 3,74 (*s*, 3H) ; 3,23-3,19 (*m*, 1H) ; 2,91 (*s*, 3H) ; 2,86 (*s*, 3H) ; 2,01-1,96 (*m*, 1H) ; 1,94-1,84 (*m*, 2H) ; 0,77 (*s*, 9H) ; -0,01 (*s*, 3H) ; -0,06 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $DMSO-d_6$, J_{mod}), δ (ppm) : 172,8 (C) ; 170,2 (C) ; 158,0 (C) ; 135,4 (C) ; 132,1 (CH) ; 131,6 (CH) ; 129,3 (CH) ; 128,6 (C) ; 128,1 (CH) ; 122,1 (CH) ; 121,3 (C) ; 120,4 (CH) ; 113,9 (C) ; 111,0 (CH) ; 70,2 (CH) ; 61,4 (CH) ; 59,4 (CH) ; 55,4 (CH_3) ; 55,3 (CH_2) ; 38,3 (CH_2) ; 36,3 (NCH_3) ; 35,8 (NCH_3) ; 25,7 (CH_3) ; 18,0 (C) ; -4,9 (CH_3).

SM (ESI $^+$) : $m/z = 624,2 [M+H]^+$.

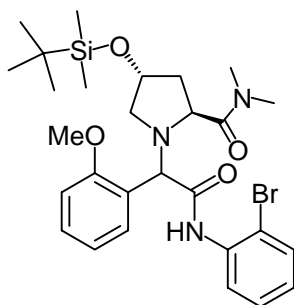
IR (NaCl, cm^{-1}) : 3226 (NH) ; 2996 ; 2954 $\nu_{as}(CH_3)$; 2929 $\nu_{as}(CH_2)$; 2856 $\nu_s(CH_2)$; 1695 $\nu(C=O)$; 1652 $\nu(C=O)$; 1586 $\nu(C=C)$; 1567 $\nu(C=C)$; 1508 $\nu(C=C)$; 1463 $\nu(C=C)$; 1291 ; 1250 $\nu_{as}(COC)$; 1129 ; 1095 ; 1027 $\nu_s(COC)$; 841 ; 777 ; 755 $\delta_{hp}(CH_{ar})$.

AE : Calculée : C : 53,80 ; H : 6,29 ; Br : 12,78 ; Cl : 5,67 ; N : 6,72.

Trouvée : C : 53,83 ; H : 6,51 ; Br : 12,10 ; Cl : 5,00 ; N : 6,63.

HRMS (ESI- $[M+H]^+$) : $C_{28}H_{40}BrClN_3O_4Si$ Calculée : 624,1660 ; Trouvée : 624,1657 ($\Delta = 0,5 \text{ ppm}$).

Synthèse du (2*S*,4*R*)-1-[2-(2-bromoanilino)-1-(2-méthoxyphényl)-2-oxoéthyl]-*N,N*-diméthyl-4-[(*tert*-butyl(diméthyl)silyl)oxy]-2-pyrrolidinecarboxamide



$C_{28}H_{40}BrN_3O_4Si$

$M = 589,2 \text{ g/mol}$

289

Dans un ballon tricol de 100 mL est introduit l'acide carboxylique **284** (1,00 g ; 2,30 mmol) dissous dans 30 mL de CH_2Cl_2 anhydre. La diisopropyléthylamine (1,20 mL ; 6,90 mmol), le PyBOP (1,80 g ; 3,45 mmol) et la 2-bromoaniline (410 mg ; 2,50 mmol) dissoute dans 10 mL de CH_2Cl_2 , sont tour à tour additionnés au milieu réactionnel, puis est agité 14 h à température ambiante. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, avec de l'eau, avec une solution de saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous vide. Le solide résiduel est purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour conduire à une mousse blanche (0,88 g ; 65 %). Le produit de départ est récupéré à hauteur de 14%.

Rf : 0,22 (Cyclohexane/AcOEt : 7/3).

RMN 1H (400 MHz ; $DMSO-d_6$), δ (ppm) : 10,9 (*sl*, 1H, NH) ; 8,30 (*dd*, $J = 8,4 \text{ Hz}$; $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,68 (*dd*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,40-7,30 (*m*, 2H) ; 7,11-7,03 (*m*, 3H) ; 6,98-6,93 (*m*, 1H) ; 4,92 (*sl*, 1H) ; 4,49 (*quint*, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,97-3,94 (*m*, 1H) ; 3,74 (*s*, 3H, OMe) ; 3,25-3,19 (*m*, 1H) ; 2,90 (*s*, 3H, NMe) ; 2,86 (*s*, 3H, NMe) ; 2,04-1,84 (*m*, 3H) ; 0,77 (*s*, 9H) ; -0,01 (*s*, 3H) ; -0,05 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 172,7 (C) ; 170,0 (C) ; 158,0 (C) ; 136,5 (C) ; 132,3 (CH) ; 132,1 (CH) ; 129,1 (CH) ; 128,0 (CH) ; 124,5 (CH) ; 121,6 (CH) ; 121,5 (C) ; 120,3 (CH) ; 113,8 (C) ; 110,9 (CH) ; 70,2 (CH) ; 61,4 (CH) ; 55,5 (CH_2) ; 59,3 (CH) ; 55,4 (CH_3) ; 38,2 (CH_2) ; 36,3 (CH_3) ; 35,7 (CH_3) ; 25,7 (tBu) ; 17,9 (C) ; -4,9 (CH_3) ; -5,0 (CH_3).

SM (ESI $^+$) : $m/z = 590,4 [M+H]^+$; 1201,8 $[2M+Na]^+$.

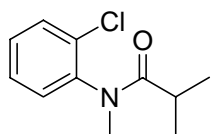
IR (NaCl, cm^{-1}) : 3223 (NH) ; 2952 $\nu_{as}(CH_3)$; 2929 $\nu_{as}(CH_2)$; 2894 $\nu_s(CH_3)$; 2856 $\nu_s(CH_2)$; 1695 (C=O) ; 1652 (C=O) ; 1589 $\nu(C=C)$; 1573 $\nu(C=C)$; 1518 $\nu(C=C)$; 1463 $\nu(C=C)$; 1294 ; 1248 $\nu_{as}(COC)$; 1129 ; 1104 ; 1025 $\nu_s(COC)$; 837 ; 777 ; 753 $\delta_{hp}(CH_{ar})$.

HRMS (ESI- $[M+H]^+$) : $C_{28}H_{41}BrN_3O_4Si$ Calculée : 590,2050 ; Trouvée : 590,2025 ($\Delta = 4,2 \text{ ppm}$)

F = 118-120 °C

Synthèse du *N*-(2-chlorophényle)-*N*-méthyl-2-méthylpropanamide³⁵

RN = 93646-29-8



296

C₁₁H₁₄ClNO

M = 211,1 g/mol

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduite la 2-chloro-*N*-méthylaniline (2,2 g ; 15,5 mmol) dissoute dans 50 mL de dichlorométhane anhydre. La triéthylamine (3,2 mL ; 23,3 mmol) et le chlorure d'isobutyryle (2,0 mL ; 18,6 mmol) sont tour à tour introduits. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, la réaction est quenchée par addition de 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite à l'éther, lavée à l'eau puis avec une solution de saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/AcOEt : 9/1) pour conduire à la *N*-(2-bromophényl)-*N*-méthylisobutyramide (3,1 g ; 95 %)(*lit.* 96%) sous la forme d'un solide blanc.

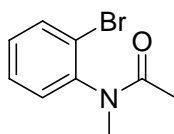
Rf : 0,48 (CH₂Cl₂/AcOEt : 9/1).

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆), δ (ppm) : 7,80-7,76 (*m*, 1H) ; 7,56-7,46 (*m*, 2H) ; 7,37-7,33 (*m*, 1H) ; 3,04 (*s*, 3H) ; 2,13 (*sept*, *J* = 6,8 Hz, 1H) ; 0,94 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 3H) ; 0,88 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 177,3 (C) ; 141,3 (C) ; 133,0 (C) ; 130,6 (CH) ; 129,6 (CH) ; 129,3 (CH) ; 128,1 (CH) ; 35,7 (CH₃) ; 31,4 (CH) ; 19,8 (CH₃) ; 19,2 (CH₃).

SM (ESI⁺) : m/z = 212,3 [M+H]⁺.Synthèse du *N*-(2-bromophényle)-*N*-méthylacétamide³⁵

RN = 153704-11-1



297

C₉H₁₀BrNO

M = 227,0 g/mol

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduite la 2-bromoaniline (3,0 g ; 17,4 mmol) dissoute dans 50 mL de dichlorométhane anhydre. La triéthylamine (3,6 mL ; 26,1 mmol) et le chlorure d'acétyle (1,5 mL ; 20,9 mmol) sont tour à tour introduits. Après 3 heures d'agitation à température ambiante la réaction est quenchée par addition de 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite à l'éther, lavée à l'eau puis avec une solution de saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide.

Le *N*-(2-bromophényl)acétamide ainsi obtenu (3,0 g ; 14,0 mmol) est additionné à une suspension d'hydrure de sodium (672 mg ; 16,8 mmol) dans 60 mL de THF anhydre refroidi à 0°C. Le système est agité 1 heure à 0°C puis l'iodure de méthyle (1,30 mL ; 21,0 mmol) est additionné au mélange qui est laissé lentement remonté à température ambiante et agité pendant 5 heures. La réaction est stoppée par addition de 20 mL d'eau.

La phase aqueuse est extraite à l'éther, lavée à l'eau et avec une solution de saumure, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 95/5) pour conduire au *N*-(2-bromophényl)-*N*-méthylacétamide (2,3 g ; 72 %) sous forme d'une huile jaune.

Rf : 0,45 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 95/5)

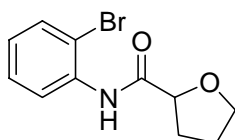
RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3), δ (ppm) : 7,67 (*d*, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H) ; 7,41-7,35 (*m*, 1H) ; 7,30-7,21 (*m*, 2H) ; 3,18 (*s*, 3H) ; 1,80 (*s*, 3H).

SM (ESI $^+$) : $m/z = 228,0$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 478,8 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI- $[\text{M}+\text{H}]^+$) : $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrNO}$ Calculée : 228,0024 ; Trouvée : 228,0023 ($\Delta = 0,4$ ppm).

Synthèse du *N*-(2-bromophényl)-tétrahydrofuran-2-carboxamide³⁵

RN = 349081



298

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$

$M = 269,0$ g/mol

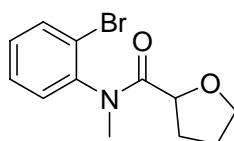
La 2-bromoaniline **293** (3,01 g ; 17,5 mmol) est additionnée à un mélange de DIC (3,30 mL ; 21,0 mmol) et d'acide 2-tétrahydrofurane (2,44 g ; 21,0 mmol) dans 80 mL de DMF anhydre. Le milieu réactionnel est alors agité 12 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite dilué dans de l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous vide. Le brut résiduel est purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/ AcOEt : 9/1) pour conduire à la *N*-(2-bromophényl)-tétrahydrofuran-2-carboxamide (3,2 g ; 65 %)(*lit.* 41 %) sous forme d'une huile orange.

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3), δ (ppm) : 9,17 (*s*, 1H, NH) ; 8,40 (*dd*, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H) ; 7,53 (*dd*, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H) ; 7,34-7,28 (*m*, 1H) ; 7,00-6,95 (*m*, 1H) ; 4,51 (*dd*, $J = 8,4$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 1H) ; 4,16-4,09 (*m*, 1H) ; 4,02-3,95 (*m*, 1H) ; 2,40-2,30 (*m*, 1H) ; 2,24-2,15 (*m*, 1H) ; 2,01-1,90 (*m*, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 175,7 (C) ; 135,9 (C) ; 133,1 (C) ; 129,1 (CH) ; 125,9 (CH) ; 122,2 (CH) ; 114,4 (C) ; 79,5 (CH) ; 70,6 (CH_2) ; 31,4 (CH_2) ; 26,4 (CH_2).

Synthèse du *N*-(2-bromophényl)-tétrahydro-*N*-méthylfuran-2-carboxamide³⁵

RN = 349081-42-1



299

C₁₂H₁₄BrNO₂

M = 283,0 g/mol

Le *N*-(2-bromophényl)-tétrahydrofuran-2-carboxamide **298** (1,78 g ; 6,59 mmol) est ajouté à une suspension d'hydrure de sodium (237 mg ; 9,88 mmol) dans 40 mL de THF anhydre. Le mélange est agité pendant 3 heures et l'iodure de méthyle (0,82 mL ; 13,18 mmol) est ensuite additionné. La réaction est stoppée par addition de 20 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite à l'éther, séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut est alors purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour conduire à un solide blanc (1,35 g ; 70%)(*lit.* 73 %). Le produit se présente sous la forme d'un mélange de rotamère (3 : 2).

Rf : 0,53 (Cyclohexane/AcOEt : 7/3)

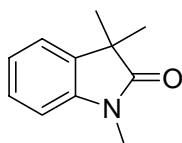
RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,69-7,63 (*m*, 1H) ; 7,40-7,35 (*m*, 2H) ; 7,26-7,20 (*m*, 1H) ; 4,20-4,10 (*m*, 1H) ; 4,07-3,90 (*m*, 1H) ; 3,84-3,72 (*m*, 1H) ; 3,19 (*s*, 3H) ; 2,14-1,92 (*m*, 2H) ; 1,86-1,68 (*m*, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 173,0 (C) ; 172,2 (C) ; 141,9 (C) ; 141,7 (C) ; 133,8 (CH) ; 133,5 (CH) ; 130,3 (CH) ; 130,0 (CH) ; 129,7 (CH) ; 128,8 (CH) ; 128,6 (CH) ; 75,5 (CH) ; 74,9 (CH) ; 69,5 (CH₂) ; 69,2 (CH₂) ; 36,1 (CH₃) ; 30,4 (CH₂) ; 29,3 (CH₂) ; 25,9 (CH₂) ; 25,6 (CH₂).

SM (ESI⁺) : m/z = 284,1 [M+H]⁺ ; 590,9 [2M+Na]⁺.

Synthèse du 1,3,3-triméthylloxindole³⁵

RN = 20200-86-6



77

C₁₁H₁₃NO

M = 175,1 g/mol

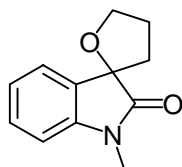
Dans un ballon tricol de 50 mL, surmonté d'un réfrigérant et d'une entrée d'argon, est introduit le *tert*butanolate de sodium (296 mg ; 3,08 mmol), le Pd(OAc)₂ (23 mg ; 0,10 mmol) et la tricyclohexylphosphine (28 mg ; 0,10 mmol). Le système est mis sous complète atmosphère d'argon. 15 mL de dioxane anhydre et préalablement dégazé sont alors introduits dans le milieu réactionnel qui est agité pendant 2 minutes. Dans un ballon monocol de 50 mL est introduit le dérivé chloré **296** (433 mg ; 2,05 mmol) dissous dans 7 mL de dioxane anhydre. Ce mélange est alors rapidement cannulé sur la solution préparée comme indiquée ci-dessus. Le milieu réactionnel alors chauffé à 50°C pendant 24 heures. La réaction est ensuite quenchée par addition de 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite à l'éther, lavée à l'eau et avec une solution de saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/AcOEt : 9/1) pour donner une huile incolore (130 mg ; 36 %)(*lit.* 99 %).

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3), δ (ppm) : 7,29-7,24 (*m*, 1H) ; 7,19 (*d*, $J = 7,4$ Hz, 1H) ; 7,04 (*t*, $J = 7,8$ Hz ; $J = 7,4$ Hz, 1H) ; 6,85 (*d*, $J = 7,8$ Hz, 1H) ; 3,21 (*s*, 3H) ; 1,31 (*s*, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 181,3 (C) ; 142,6 (C) ; 135,8 (C) ; 127,6 (CH) ; 122,4 (CH) ; 122,2 (CH) ; 107,9 (CH) ; 44,1 (C) ; 26,1 (CH_3) ; 24,3 (CH_3).

Synthèse du *N*-1-méthyle-3-(2-spirotétrahydrofuranyl)oxoindole³⁵

RN = 349081-43-2



300

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

M = 203,1 g/mol

Dans un ballon tricol de 50 mL, surmonté d'un réfrigérant et d'une entrée d'argon, est introduit le *tert*butoxyde de sodium (531 mg ; 5,52 mmol), le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et la tricyclohexylphosphine (103 mg ; 0,37 mmol). Le système est placé sous stricte atmosphère d'argon. 15 mL de dioxane anhydre, préalablement dégazé, sont alors introduits dans le milieu réactionnel qui est agité pendant 2 minutes. Dans un ballon monocol de 50 mL est introduit le dérivé bromé **299** (1,05 g ; 3,68 mmol) dissous dans 22 mL de dioxane anhydre. Ce mélange est alors rapidement cannulé sur la solution préparée comme indiqué ci-dessus. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 50°C pendant 24 heures. La réaction est ensuite quenchée par addition de 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite à l'éther, lavée à l'eau et avec une solution de saumure, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 95/5) pour donner une huile incolore (325 mg ; 44 %)(*lit.* 98 %).

Rf : 0,52 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 95/5).

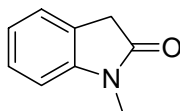
RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3), δ (ppm) : 7,34-7,26 (*m*, 2H) ; 7,06 (*ddd*, $J = 7,6$ Hz ; $J = 7,4$ Hz ; $J = 0,8$ Hz, 1H) ; 6,79 (*d*, $J = 7,4$ Hz, 1H) ; 4,32 (*m*, 1H) ; 4,25 (*m*, 1H) ; 3,16 (*s*, 3H) ; 2,52-2,42 (*m*, 1H) ; 2,40-2,33 (*m*, 1H) ; 2,28-2,20 (*m*, 1H) ; 2,19-2,09 (*m*, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{Mod}), δ (ppm) : 178,5 (C) ; 144,2 (C) ; 131,2 (C) ; 130,2 (CH) ; 124,1 (CH) ; 123,7 (CH) ; 108,9 (CH) ; 83,4 (C) ; 71,0 (CH_2) ; 36,6 (CH_2) ; 27,1 (CH_2) ; 26,7 (CH_3).

HRMS (ESI- $[\text{M}+\text{Na}]^+$) : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ Calculée : 226,0844 ; Trouvée : 226,0839 ($\Delta = 2,2$ ppm).

Synthèse du 1-méthyl-1,3-dihydro-2H-indèn-2-one³⁵

RN = 61-70-1



301

C₉H₉NO

M = 147,1 g/mol

Dans un ballon tricol de 50 mL, surmonté d'un réfrigérant et d'une entrée d'argon, sont introduits le *tert*-butanolate de sodium (316 mg ; 3,29 mmol), le Pd(OAc)₂ (25 mg ; 0,11 mmol) et la tricyclohexylphosphine (31 mg ; 0,11 mmol). Le système est mis sous complète atmosphère d'argon. 15 mL de dioxane anhydre et préalablement dégazé sont alors introduits dans le milieu réactionnel qui est agité pendant 2 minutes. Dans un ballon monocol de 50 mL est introduit le dérivé bromé **297** (500 mg ; 2,19 mmol) dissous dans 7 mL de dioxane anhydre. Ce mélange est alors rapidement cannulé sur la solution préparée comme indiquée ci-dessus. Le milieu réactionnel alors chauffé à 50°C pendant 24 heures. La réaction est ensuite quenchée par addition de 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite à l'éther, lavée à l'eau et avec une solution de saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/AcOEt : 95/5) pour donner une huile incolore (55 mg ; 17 %)(*lit.* 62 %).

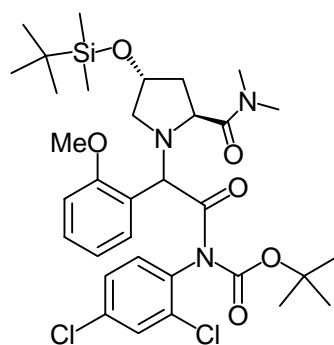
Rf : 0,46 (CH₂Cl₂/AcOEt : 95/5)

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,31-7,21 (*m*, 2H) ; 7,04 (*t*, *J* = 7,6 Hz, 1H) ; 7,81 (*d*, *J* = 7,6 Hz, 1H) ; 3,51 (*s*, 2H) ; 3,20 (*s*, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 175,0 (C) ; 145,1 (C) ; 127,8 (CH) ; 124,4 (C) ; 124,2 (CH) ; 122,3 (CH) ; 108,0 (CH) ; 35,7 (CH₂) ; 26,1 (CH₃).

SM (ESI⁺) : m/z = 148,3 [M+H]⁺.

Synthèse du *tert*-butyl 2,4-dichlorophényl[2-{(2*S*,4*R*)-2-[(diméthylamino)carbonyl]-4-[(*tert*-butyl(diméthyl)silyl)oxy]pyrrolidinyl}-2-(2-méthoxyphényl)acétyl]carbamate



$C_{33}H_{47}Cl_2N_3O_6Si$

$M = 679,3 \text{ g/mol}$

302

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit le dérivé **287** (800 mg ; 1,38 mmol) dans 30 mL de CH_2Cl_2 anhydre. La diméthylaminopyridine (34 mg ; 0,28 mmol), la triéthylamine (0,8 mL ; 5,52 mmol) et le di-*tert*-butyl dicarbonate (2,4 g ; 11,0 mmol) sont tour à tour introduits dans le milieu réactionnel. Le milieu réactionnel est alors chauffé pendant 14 heures au reflux. La phase organique est ensuite lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, de l'eau et de la saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est alors purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2) pour conduire à une mousse blanche (650 mg ; 69%). Le produit se présente sous la forme d'un mélange de rotamères dans un rapport de 3 pour 2.

Rf : 0,41 ($CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2).

RMN 1H (400 MHz ; $DMSO-d_6$), δ (ppm) : 7,86-7,81 (*m*, 1H) ; 7,51-7,46 (*m*, 1H) ; 7,35-7,23 (*m*, 2H) ; 7,11-6,87 (*m*, 3H) ; 6,00 (*s*, 0,6H) ; 5,93 (*s*, 0,4H) ; 4,41-4,32 (*m*, 1H) ; 4,09 (*m*, 0,4H) ; 3,72 (*s*, 1H, OCH_3) ; 3,70 (*s*, 2H, OCH_3) ; 3,69-3,64 (*m*, 1H) ; 3,52 (*m*, 0,6H) ; 2,88 (*s*, 1H, NCH_3) ; 2,81 (*s*, 2H, NCH_3) ; 2,79 (*s*, 1H, NCH_3) ; 2,77 (*s*, 2H, NCH_3) ; 2,28-2,35 (*m*, 0,4H) ; 2,16-2,10 (*m*, 0,6H) ; 1,84-1,70 (*m*, 2H) ; 1,24 (*s*, 3,5H, $NBoc$) ; 1,18 (*s*, 5,5H, $NBoc$) ; 0,78 (*s*, 3,5H, Si^tBu) ; 0,76 (*s*, 5,5H, Si^tBu) ; -0,02 (*s*, 1,2H) ; -0,03 (*s*, 1,8H) ; -0,06 (*s*, 1,8H) ; -0,07 (*s*, 1,2H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 173,3 (C) ; 173,2 (C) ; 172,9 (C) ; 172,5 (C) ; 158,1 (C) ; 157,8 (C) ; 150,3 (C) ; 150,1 (C) ; 135,5 (C) ; 135,0 (C) ; 134,3 (C) ; 134,02 (C) ; 134,00 (C) ; 134,8 (C) ; 131,6 (CH) ; 131,0 (CH) ; 130,9 (CH) ; 130,2 (CH) ; 129,34 (CH) ; 129,28 (CH) ; 129,2 (CH) ; 129,0 (CH) ; 127,5 (CH) ; 127,2 (CH) ; 122,3 (C) ; 121,3 (C) ; 120,2 (CH) ; 119,8 (CH) ; 110,7 (CH) ; 110,6 (CH) ; 83,2 (C) ; 83,0 (C) ; 70,2 (CH) ; 70,1 (CH) ; 59,9 (CH) ; 59,6 (CH) ; 59,5 (CH) ; 59,4 (CH) ; 56,5 (CH₂) ; 56,4 (CH₂) ; 55,5 (CH₃) ; 55,2 (CH₃) ; 38,1 (CH₂) ; 37,7 (CH₂) ; 36,34 (CH₃) ; 36,26 (CH₃) ; 35,8 (CH₃) ; 27,4 (CH₃, O^tBu) ; 25,7 (CH₃, O^tBu) ; 17,9 (C, Si^tBu) ; -4,9 (SiCH₃) ; -5,0 (SiCH₃).

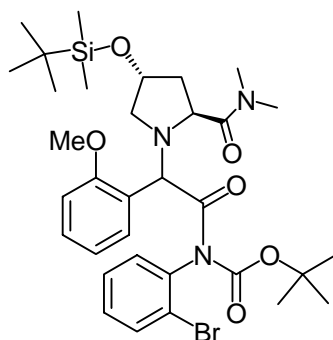
SM (ESI⁺) : $m/z = 680,6 [M+H]^+$.

IR (NaCl, cm^{-1}) : 2954 $\nu_{as}(CH_3)$; 2931 $\nu_{as}(CH_2)$; 2856 $\nu_s(CH_2)$; 1737 (C=O) ; 1645 (C=O) ; 1602 $\nu(C=C)$; 1598 $\nu(C=C)$; 1511 $\nu(C=C)$; 1370 ; 1252 $\nu_{as}(COC)$; 1102 ; 1025 $\nu_s(COC)$; 837 ; 778 ; 774.

HRMS (ESI-[$M+H$]⁺) : $C_{33}H_{48}Cl_2N_3O_6Si$ Calculée : 680,2722 ; Trouvée : 680,2689 ($\Delta = 3,2 \text{ ppm}$).

$[\alpha]_D^{23} = -23,5^\circ$ ($c = 0,15$, CH_2Cl_2)

Synthèse du *tert*-butyl 2-bromophényl[2-{(2*S*,4*R*)-2-[(diméthylamino)carbonyl]-4-[(*tert*-butyl(diméthyl)silyl)oxy]pyrrolidinyl}-2-(2-méthoxyphényl)acétyl]carbamate



$C_{33}H_{48}BrN_3O_6Si$

$M = 690,7 \text{ g/mol}$

303

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit le dérivé **289** (1,0 g ; 1,7 mmol) dans 35 mL de CH_2Cl_2 anhydre. La diméthylaminopyridine (42 mg ; 0,34 mmol), la triéthylamine (1,0 mL ; 6,8 mmol) et le di-*tert*-butyl dicarbonate (3,0 g ; 13,6 mmol) sont tour à tour introduits dans le milieu réactionnel. Celui-ci est alors chauffé pendant 14 heures au reflux. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, de l'eau, de la saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est alors purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($CH_2Cl_2/MeOH : 98/2$) pour conduire à une mousse blanche (822 mg ; 70%) correspondant au produit attendu qui se présente sous la forme d'un mélange de rotamères (3 : 2).

Rf : 0,36 ($CH_2Cl_2/MeOH : 98/2$).

RMN 1H (400 MHz ; $DMSO-d_6$), δ (ppm) : 7,86-7,81 (*m*, 1H) ; 7,51-7,45 (*m*, 1H) ; 7,35-7,24 (*m*, 2H) ; 7,11-6,87 (*m*, 4H) ; 6,01 (*s*, 0,6H) ; 5,87 (*s*, 0,4H) ; 4,42-4,32 (*m*, 1H) ; 4,12 (*t*, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 0,4H) ; 3,72 (*s*, 1H, OCH_3) ; 3,70 (*s*, 2H, OCH_3) ; 3,69-3,64 (*m*, 1H) ; 3,55 (*t*, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 0,6H) ; 2,88 (*s*, 1H, NCH_3) ; 2,81 (*s*, 2H, NCH_3) ; 2,79 (*s*, 1H, NCH_3) ; 2,77 (*s*, 2H, NCH_3) ; 2,28-2,33 (*m*, 0,4H) ; 2,16-2,10 (*m*, 0,6H) ; 1,84-1,72 (*m*, 2H) ; 1,25 (*s*, 3,5, $NBoc$) ; 1,18 (*s*, 5,5H, $NBoc$) ; 0,78 (*s*, 3,5H, Si^tBu) ; 0,77 (*s*, 5,5H, Si^tBu) ; -0,02 (*s*, 1,2H) ; -0,03 (*s*, 1,8H) ; -0,06 (*s*, 1,2H) ; -0,07 (*s*, 1,8H).

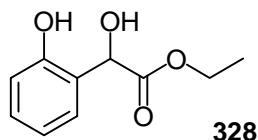
RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 173,3 (C) ; 173,1 (C) ; 172,9 (C) ; 172,5 (C) ; 158,0 (C) ; 157,7 (C) ; 150,4 (C) ; 150,1 (C) ; 138,2 (C) ; 137,5 (C) ; 132,4 (CH) ; 130,7 (CH) ; 130,6 (CH) ; 130,2 (CH) ; 129,8 (CH) ; 129,0 (CH) ; 128,9 (CH) ; 127,7 (CH) ; 127,3 (CH) ; 123,6 (C) ; 123,2 (C) ; 122,3 (C) ; 121,7 (C) ; 119,8 (CH) ; 119,5 (CH) ; 110,6 (CH) ; 82,6 (C) ; 82,4 (C) ; 70,0 (CH) ; 59,9 (CH) ; 59,5 (CH) ; 59,2 (CH) ; 59,0 (CH) ; 56,6 (CH_2) ; 56,4 (CH_2) ; 55,3 (CH_3) ; 55,1 (CH_3) ; 37,9 (CH_2) ; 37,7 (CH_2) ; 36,2 (CH_3) ; 36,1 (CH_3) ; 35,6 (CH_3) ; 27,3 (CH_3 , O^tBu) ; 27,2 (CH_3 , O^tBu) ; 25,5 (CH_3) ; 17,7 (C, Si^tBu) ; -5,1 ($SiCH_3$) ; -5,2 ($SiCH_3$).

SM (ESI $^+$) : $m/z = 590,4 [M+H]^+$; 1201,8 $[2M+Na]^+$.

HRMS (ESI- $[M+H]^+$) : $C_{33}H_{49}BrN_3O_6$ Calculée : 690,2574 ; Trouvée : 690,2563 ($\Delta = 1,6 \text{ ppm}$).

Synthèse de l'acétate 2-hydroxy-2-(2-hydroxyphényle) d'éthyle¹²⁹

RN= 13511-31-4

C₁₀H₁₂O₄

M = 196,1 g/mol

A une solution de phénol (3,0 g ; 31,9 mmol) dans 100 mL de CH₂Cl₂ anhydre est ajouté à -30°C, le tétrachlorure de titane TiCl₄ (31,9 mL ; C = 1M dans le CH₂Cl₂). Après 30 minutes d'agitation, le glyoxylate d'éthyle (3,3 mL ; 31,9 mmol) est additionné et le mélange est agité 16 heures à -30°C. La réaction est ensuite quenchée par addition d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl, extraite au dichlorométhane, séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous vide. L'huile résiduelle est alors purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/AcOEt : 4/1) pour conduire à un solide blanc (5 g ; 81 %).

Rf : 0,31 (CH₂Cl₂/AcOEt : 4/1)

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,28-7,16 (*m*, 2H) ; 6,94-6,86 (*m*, 2H) ; 5,31 (*d*, *J* = 3,2 Hz, 1H, CH(OH)) ; 4,31-4,20 (*m*, 2H, CH₂) ; 3,67 (*d*, *J* = 3,6 Hz, 1H) ; 1,25 (*t*, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃).

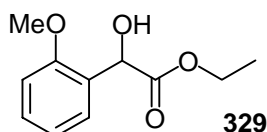
RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 173,2 (C) ; 154,7 (C) ; 129,9 (CH) ; 128,9 (CH) ; 123,0 (C) ; 120,3 (CH) ; 116,9 (CH) ; 72,0 (CH) ; 62,24 (CH₂) ; 13,8 (CH₃).

IR (NaCl, cm⁻¹) : 3350 ν(OH) ; 1731 ν(C=O) ; 1599 ν(C=C) ; 1459 ν(C=C) ; 1232 ; 1068 ; 755 δ_{hp}(CH_{ar}).

HRMS (ESI-[M+Na]⁺) : C₁₀H₁₂NaO₄ Calculée : 219,0633 ; Trouvée : 219,0637 (Δ = 1,7 ppm).

Synthèse de l'acétate 2-hydroxy-2-(2-méthoxyphényle) d'éthyle

RN= 41024-43-5

C₁₁H₁₄O₄

M = 210,1 g/mol

Dans un ballon monocol est introduit le dérivé phénolique **328** (2,6 g ; 13,3 mmol) dissous dans 50 mL d'acétone. Le K₂CO₃ (3,7 g ; 26,6 mmol) et l'iodure de méthyle (1,65 mL ; 26,6 mmol) sont tour à tour introduits. Le mélange est alors chauffé au reflux pendant 4 heures. 60 mL d'acétate d'éthyle sont alors introduits et la phase organique est extraite, lavée avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl et à l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/AcOEt : 95/5) pour donner une huile incolore (2,7 g ; 98 %).

Rf : 0,33 (CH₂Cl₂/AcOEt : 95/5)

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3), δ (ppm) : 7,36-7,24 (*m*, 2H) ; 7,00-6,88 (*m*, 2H) ; 5,26 (*d*, $J = 3,6$ Hz, 1H, CH(OH)) ; 4,26-4,18 (*m*, 2H, CH_2) ; 3,83 (*s*, 3H, CH_3) ; 3,55 (*d*, $J = 3,6$ Hz, 1H) ; 1,20 (*t*, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3).

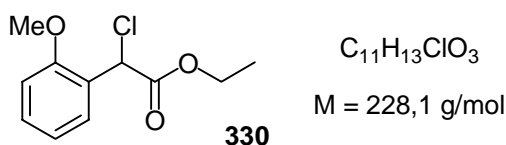
RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 173,6 (C) ; 157,0 (C) ; 129,7 (CH) ; 129,3 (CH) ; 127,0 (C) ; 120,7 (CH) ; 110,9 (CH) ; 70,0 (CH) ; 61,5 (CH_2) ; 55,3 (CH_3) ; 13,9 (CH_3).

IR (NaCl, cm^{-1}) : 3480 $\nu(\text{OH})$; 2981 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$; 2940 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$; 2840 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$; 1738 (C=O) ; 1602 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1590 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1495 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1465 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1249 $\nu_{\text{as}}(\text{COC})$; 1075 ; 1026 $\nu_{\text{s}}(\text{COC})$; 757 $\delta_{\text{np}}(\text{CH}_{\text{ar}})$ (substitution ortho).

HRMS (ESI-[M+Na] $^+$) : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$ Calculée : 233,0790 ; Trouvée : 233,0800 ($\Delta=4,4$ ppm)

Synthèse de l'acétate 2-chloro-2-(2-méthoxyphényle) d'éthyle¹³⁰

RN= 41023-34-1



Dans un ballon monocol est introduit le dérivé **329** (1,1 g ; 5,23 mmol) et le chlorure de thionyle (1,53 mL, 20,92 mmol). Le milieu réactionnel est agité 8 heures à température ambiante puis concentré sous vide. L'huile résiduelle est versée dans un bain de glace puis la phase aqueuse est extraite à l'éther, lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , séchée sur MgSO_4 , filtrée, et concentrée sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour conduire à une huile jaune (1,14 g ; 95 %).

Rf : 0,44 (Cyclohexane/AcOEt : 8/2)

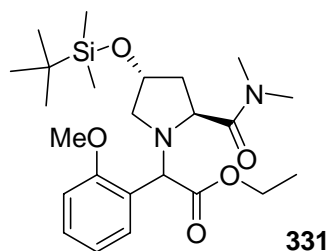
RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3), δ (ppm) : 7,51-7,31 (*m*, 2H) ; 7,01-6,89 (*m*, 2H) ; 5,81 (*s*, 1H, CH) ; 4,31-4,20 (*m*, 2H, CH_2) ; 3,87 (*s*, 3H, CH_3) ; 1,26 (*t*, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 168,5 (C=O) ; 156,4 (C-OMe) ; 130,4 (CH) ; 129,0 (CH) ; 124,6 (C) ; 120,9 (CH) ; 110,8 (CH) ; 62,2 (CH_2) ; 55,6 (CH_3) ; 53,6 (CH) ; 13,9 (CH_3).

IR (NaCl, cm^{-1}) : 2981 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$; 2941 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$; 2906 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; 2841 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; 1752 (C=O) ; 1602 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1589 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1494 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1465 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1291 ; 1253 $\nu_{\text{as}}(\text{COC})$; 1180 ; 1160 ; 1026 $\nu_{\text{s}}(\text{COC})$; 755 $\delta_{\text{np}}(\text{CH}_{\text{ar}})$.

HRMS (ESI-[M+Na] $^+$) : $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NaCl}$ Calculée : 251,0451 ; Trouvée : 251,0463 ($\Delta = 4,8$ ppm).

Synthèse de l'acétate 2-{2-[(diméthylamino)carbonyl]-4-[(*tert*-butyl(diméthyl)silyl)oxy]-1-pyrrolidiny]-2-(2-méthoxyphényle) d'éthyle.



$C_{24}H_{40}N_2O_5Si$

$M = 464,3 \text{ g/mol}$

Dans un ballon monocol de 100 mL sont introduits le dérivé chloré **330** (1,05 g ; 4,6 mmol), 40 mL de DMF anhydre et l'iodure de potassium (381 mg ; 2,30 mmol). Dans un second ballon monocol de 25 mL, l'hydroxyprolinamide O-protégée **283** (1,50 g ; 5,51 mmol) est traitée en présence de DBU (0,86 mL ; 5,74 mmol). Après 30 minutes d'agitation, le mélange est cannulé sur le contenu du premier ballon. Le milieu réactionnel est alors agité pendant 8 heures, puis 100 mL d'acétate d'éthyle sont introduits. La phase organique est séparée de la phase aqueuse, lavée à l'eau puis avec une solution de saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($CH_2Cl_2/AcOEt$: 4/1) pour conduire à une huile brune (1,30 ; 61%). Seul le diastéréoisomère majoritaire (47%) a pu être isolé et caractérisé.

Rf : 0,33 ($CH_2Cl_2/AcOEt$: 4/1).

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$), δ (ppm)(Diastéréoisomère majoritaire) : 7,30-7,22 (*m*, 2H) ; 6,96-6,82 (*m*, 2H) ; 5,12 (*s*, 1H, CH) ; 4,50-4,60 (*m*, 1H) ; 4,20-4,08 (*m*, 2H, CH_2) ; 3,76 (*s*, 3H, OMe) ; 3,70-3,60 (*m*, 2H) ; 2,91 (*s*, 3H, NMe_2) ; 2,79 (*s*, 3H, NMe_2) ; 2,43-2,39 (*m*, 1H) ; 2,02-1,98 (*m*, 1H) ; 1,88-1,82 (*m*, 1H) ; 1,17 (*t*, 3H, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H) ; 0,82 (*s*, 9H) ; 0,01 (*s*, 3H) ; -0,01 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 171,8 (C) ; 171,0 (C) ; 156,9 (C) ; 130,1 (CH) ; 128,6 (CH) ; 121,9 (C) ; 119,7 (CH) ; 110,2 (CH) ; 69,7 (CH) ; 59,7 (CH_2) ; 58,9 (CH) ; 58,5 (CH) ; 56,3 (CH_2) ; 54,7 (OCH_3) ; 37,5 (CH_2) ; 35,7 (NCH_3) ; 35,0 (NCH_3) ; 25,2 (CH_3) ; 17,3 (C) ; 13,4 (CH_3) ; -5,5 (CH_3).

SM (ESI $^+$) : $m/z = 465,2 [M+H]^+$; 487,3 [$MH + Na$] $^+$; 951,0 [$2MH + Na$] $^+$.

IR (NaCl, cm^{-1}) : 2954 $\nu_{as}(CH_3)$; 2931 $\nu_{as}(CH_2)$; 2856 $\nu_s(CH_2)$; 1739 ($C=O_{ester}$) ; 1647 ($C=O_{amide}$) ; 1599 $\nu(C=C)$; 1492 $\nu(C=C)$; 1464 $\nu(C=C)$; 1250 $\nu_{as}(COC)$; 1184 ; 1157 ; 1098 (OSi) ; 1026 $\nu_s(COC)$; 837 $\gamma(SiCH_3)$; 776 ; 756 $\delta_{hp}(CH_{ar})$.

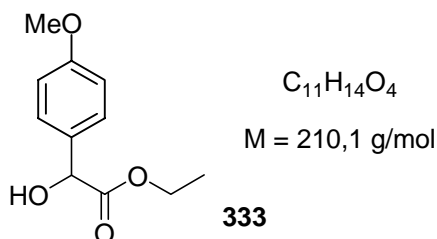
AE : Calculée : C : 62,03 ; H : 8,68 ; N : 6,03 ; O : 17,22 ; Si : 6,04.

Trouvée : C : 61,76 ; H : 9,05 ; N : 5,92 ; O : 17,44 ; Si : 5,83.

HRMS (ES- $[M+H]^+$) : $C_{24}H_{41}N_2O_5Si$ Calculée : 465,2785 ; Trouvée: 465,2774 ($\Delta = 2,3 \text{ ppm}$).

Synthèse de l'acétate 2-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl) d'éthyle

RN= 36141-66-9



A une solution d'anisole (4,55 mL ; 41,9 mmol) dans 50 mL de dichlorométhane anhydre est ajouté l'ytterbium trifluorométhanesulfonate (1,30 g ; 2,1 mmol). Le glyoxolate d'éthyle (4,3 mL ; 41,9 mmol) fraîchement distillé est alors additionné, et le système est ensuite agité 48 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et l'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/ AcOEt : 4/1) pour donner une huile incolore (4,90 g ; 56 %).

Rf : 0,22 (cyclohexane/ AcOEt : 4/1).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,33 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 2H) ; 6,89 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 2H) ; 5,10 (*d*, *J* = 5,6 Hz, 1H, CH(OH)) ; 4,30-4,16 (*m*, 2H, CH₂) ; 3,81 (*s*, 3H, OCH₃) ; 3,37 (*d*, *J* = 5,6 Hz, 1H) ; 1,23 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

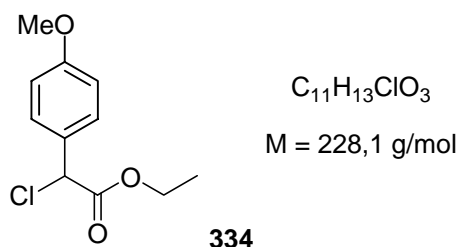
RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 173,8 (C) ; 159,6 (C) ; 130,5 (C) ; 127,8 (CH) ; 113,9 (CH) ; 72,4 (CH) ; 62,0 (CH₂) ; 55,2 (CH₃) ; 13,9 (CH₃).

IR (NaCl, cm⁻¹) : 3442 ν(OH) ; 3055 ; 2987 ν_{as}(CH₃) ; 2931 ν_{as}(CH₂) ; 2856 ν_s(CH₂) ; 1732 (C=O_{ester}) ; 1599 ν(C=C) ; 1513 ν(C=C) ; 1265 ν_{as}(COC) ; 1176 ; 1077 ; 1033 ; 896 ; 738.

HRMS (ESI-[M+Na]⁺) : C₁₁H₁₄O₄Na Calculée : 233,0790 ; Trouvée : 233,0800 (Δ = 2,2 ppm).

Synthèse de l'acétate 2-chloro-2-(4-méthoxyphényl) d'éthyle

RN= 75908-61-1



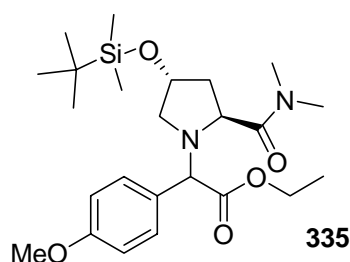
Dans un ballon monocol est introduit l'alcool **333** (3,0 g ; 14,3 mmol) et le chlorure de thionyle (4,2 mL, 57,1 mmol). Le système est agité 8 heures à température ambiante. Le mélange est alors concentré sous vide. L'huile résiduelle est versée dans un bain de glace puis la phase aqueuse est extraite à l'éther, lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, séché sur MgSO₄, filtrée, et concentrée sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 4/1) pour conduire à une huile jaune (3,0 g ; 92 %).

Rf : 0,42 (Cyclohexane/AcOEt : 4/1)

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3), δ (ppm) : 7,42 (*d*, $J = 8,4$ Hz, 2H) ; 6,90 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 2H) ; 5,31 (*s*, 1H, CH(Cl)) ; 4,28-4,14 (*m*, 2H, CH_2) ; 3,81 (*s*, 3H, OCH_3) ; 1,27 (*t*, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3).

HRMS (EI^+) : $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ Calculée : 228,0553 ; Trouvée : 228,0551 ($\Delta = 0,0$ ppm) ; $[\text{M}]^+$; $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$

Synthèse de l'acétate 2-{4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-2-[(diméthylamino)carbonyl]-1-pyrrolidiny]-2-(4-méthoxyphényl) d'éthyle.



$C_{24}H_{40}N_2O_5Si$

$M = 464,3 \text{ g/mol}$

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit le dérivé chloré **334** (0,80 g ; 3,50 mmol), 30 mL de *N,N*-diméthylformamide anhydre et de l'iodure de potassium (0,29 mg, 1,75 mmol). Dans un second ballon monocol de 25 mL, l'hydroxyprolinamide O-protégée **283** (1,14 g ; 4,20 mmol) est traitée en présence de DBU (0,66 mL ; 4,38 mmol). Après 30 minutes d'agitation, le mélange est cannulé sur le contenu du premier ballon. Le système est alors agité pendant 8 heures, 100 mL d'acétate d'éthyle sont introduits et la phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution de saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($CH_2Cl_2/AcOEt$: 4/1) pour conduire à une huile brune (0,88 g ; 54 %). Les deux diastéréoisomères (Rapport : 7/3) ont pu être séparés et caractérisés.

Rf : 0,56 et 0,24 ($CH_2Cl_2/AcOEt$: 4/1).

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$), δ (ppm) (Diastéréoisomère majoritaire) : 7,31 (*d*, $J = 8,4$ Hz, 2H) ; 6,84 (*d*, $J = 8,4$ Hz, 2H) ; 4,68-4,62 (*m*, 1H) ; 4,51 (*s*, 1H, CH) ; 4,20-4,08 (*m*, 2H, CH_2) ; 3,88-3,85 (*m*, 1H) ; 3,79 (*s*, 3H, OMe) ; 3,42-3,38 (*m*, 1H) ; 2,86-2,83 (*m*, 1H) ; 2,79 (*s*, 3H, NMe_2) ; 2,50 (*s*, 3H, NMe_2) ; 2,08-1,93 (*m*, 2H) ; 1,18 (*t*, $J = 7,2$ Hz, 3H) ; 0,87 (*s*, 9H) ; -0,02 (*s*, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 173,1 (C) ; 171,7 (C) ; 159,3 (C) ; 130,1 (CH) ; 127,9 (C) ; 113,4 (CH) ; 70,9 (CH) ; 67,7 (CH) ; 60,4 (CH_2) ; 59,0 (CH_2) ; 58,5 (CH) ; 55,0 (OCH₃) ; 38,5 (CH_2) ; 36,4 (NCH₃) ; 35,2 (NCH₃) ; 25,6 (CH₃) ; 17,8 (C) ; 13,8 (CH₃) ; -5,0 (CH₃).

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$), δ (ppm) (Diastéréoisomère minoritaire) : 7,39 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 2H) ; 6,83 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 2H) ; 4,51 (*s*, 1H, CH) ; 4,48-4,42 (*m*, 1H) ; 4,20-4,03 (*m*, 3H) ; 3,78 (*s*, 3H, OMe) ; 3,24-3,20 (*m*, 1H) ; 2,86 (*s*, 3H, NMe_2) ; 2,80 (*s*, 3H, NMe_2) ; 2,69-2,65 (*m*, 1H) ; 2,03 (*m*, 2H) ; 1,18 (*t*, $J = 7,2$ Hz, 3H) ; 0,85 (*s*, 9H) ; -0,75 (*s*, 3H) ; -0,76 (*s*, 3H)

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 173,0 (C) ; 171,5 (C) ; 159,2 (C) ; 129,8 (CH) ; 128,9 (C) ; 113,3 (CH) ; 70,7 (CH) ; 68,5 (CH) ; 60,2 (CH_2) ; 59,3 (CH) ; 58,5 (CH_2) ; 54,9 (OCH₃) ; 39,3 (CH_2) ; 36,5 (NCH₃) ; 35,4 (NCH₃) ; 25,5 (CH₃) ; 17,7 (C) ; 13,9 (CH₃) ; -5,1 (CH₃).

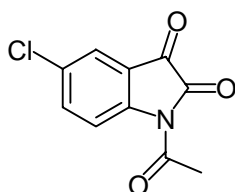
SM (ESI⁺) : $m/z = 465,2 [M+H]^+$; 487,3 $[M+Na]^+$; 951,1 $[2M+Na]^+$.

IR (NaCl, cm^{-1}) (Diastéréoisomère majoritaire) : 2955 $\nu_{as}(CH_3)$; 2931 $\nu_{as}(CH_2)$; 2856 $\nu_s(CH_2)$; 1740 ($C=O_{ester}$) ; 1644 ($C=O_{amide}$) ; 1611 $\nu(C=C)$; 1512 $\nu(C=C)$; 1464 $\nu(C=C)$; 1251 $\nu_{as}(COC)$; 1175 ; 1100 (OSi) ; 1032 $\nu_s(COC)$; 837 $\gamma(SiCH_3)$; 777 ; 756.

HRMS (ESI- $[M+H]^+$) : $C_{24}H_{41}N_2O_5Si$ Calculée : 465,2785 ; Trouvée : 465,2758 ($\Delta = 4,9$ ppm).

Synthèse de la *N*-acétyl-5-chloroisatine¹³⁷

(RN= 126719-06-0)

 $C_{10}H_6ClNO_3$

M = 223,0 g/mol

342

Dans un ballon monocol de 100 mL sont introduits la 5-chloroisatine **1** (10 g ; 55 mmol) et l'anhydride acétique (36 mL ; 385 mmol), puis le mélange est porté au reflux pendant 4 heures. La solution est alors laissée lentement à refroidir à 10°C tout en maintenant une agitation vigoureuse. Un précipité apparaît. La *N*-acétyl-5-chloroisatine **342** est isolée par filtration sur fritté et lavage à l'éther, sous la forme d'une poudre brune (9,5 g ; 77%)(*lit.* 84%).

Rf : 0,27 (Cyclohexane/AcOEt : 7/3)

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 8,42 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1H) ; 7,75 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 7,68 (*dd*, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 2,74 (*s*, 3H).

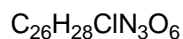
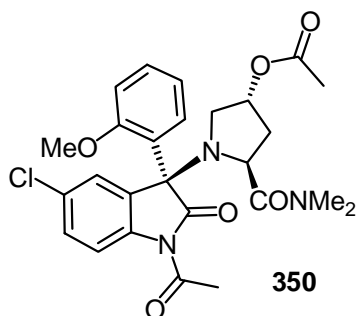
RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, *J*_{mod}), δ (ppm) : 179,2 (C) ; 169,5 (C) ; 157,1 (C) ; 146,8 (C) ; 138,8 (CH) ; 132,2 (C) ; 124,8 (CH) ; 120,1 (C) ; 119,7 (CH) ; 26,4 (CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹) : 2953 *v*_{as}(CH₃) ; 2886 *v*_s(CH₃) ; 1765 *v*(C=O) ; 1749 *v*(C=O) ; 1718 *v*(C=O) ; 1599 *v*(C=C) ; 1583 *v*(C=C) ; 1467 *v*(C=C) ; 1454 *v*(C=C) ; 1380 ; 1307 ; 1290 ; 1209 ; 1162 ; 746.

AE : Calculée : C : 53,71 ; H : 2,70 ; N : 6,03 ; Cl : 15,95 ; O : 21,46.

Trouvée : C : 54,01 ; H : 2,51 ; N : 5,92 ; Cl : 15,87 ; O : 21,68.

Synthèse de l'acétate ((3*R*,5*S*)-1-[(3*S*)-1-acétyl-5-chloro-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]pyrrolidine.



M = 513,2 g/mol

Dans un ballon monocol de 25 mL, est introduit le SSR149401 (300 mg ; 0,70 mmol) et l'anhydride acétique (0,31 mL ; 2,80 mmol). Le système est alors chauffé au reflux pendant 4 heures puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau, avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. L'huile résiduelle est alors purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ : MeOH : 98/2) pour conduire à une mousse blanche (315 mg ; 88%).

Rf : 0,24 (CH₂Cl₂ : MeOH : 98/2)

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆), δ (ppm) : 8,22-8,16 (*m*, 2H) ; 7,31-7,21 (*m*, 2H) ; 7,13 (*t*, *J* = 7,6 Hz, 1H) ; 6,94 (*d*, *J* = 2 Hz, 1H) ; 6,77 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H) ; 5,20 (*sl*, 1H) ; 3,82-3,72 (*m*, 2H) ; 3,66 (*dd*, *J* = 12,4 Hz ; *J* = 4,2 Hz, 1H) ; 3,51 (*s*, 3H, OMe) ; 2,76 (*s*, 3H, NCH₃) ; 2,71 (*s*, NCH₃, 3H) ; 2,51 (*s*, 3H, CH₃, NCOCH₃) ; 2,10-2,04 (*m*, 2H) ; 2,05 (*s*, 3H, OCOCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 176,4 (C) ; 173,4 (C) ; 170,5 (C) ; 170,3 (C) ; 155,2 (C) ; 138,5 (C) ; 130,1 (C) ; 129,7 (C) ; 129,1 (CH) ; 129,0 (CH) ; 128,3 (C) ; 126,9 (CH) ; 121,5 (CH) ; 116,8 (CH) ; 116,8 (CH) ; 111,7 (CH) ; 73,9 (CH) ; 67,8 (C) ; 57,1 (CH) ; 55,4 (CH₃) ; 53,6 (CH₂) ; 36,3 (CH₂) ; 36,2 (NCH₃) ; 35,8 (NCH₃) ; 26,3 (CH₃) ; 21,1 (CH₃).

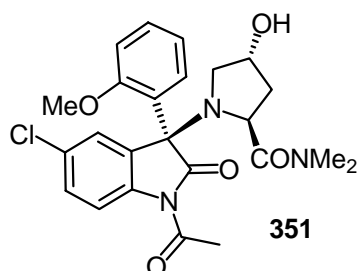
SM (ESI⁺) : *m/z* = 514,2 [M+H⁺] ; 536,2 [M+Na]⁺ ; 1049,4 [2M+Na]⁺.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3072 ; 2964 ν_{as}(CH₃) ; 2933 ν_{as}(CH₂) ; 2864 ν_s(CH₃) ; 2838 ν_s(CH₂) ; 1765 ν(C=O) ; 1733 ν(C=O) ; 1707 ν(C=O) ; 1648 ν(C=O) ; 1600 ν(C=C) ; 1585 ν(C=C) ; 1488 ν(C=C) ; 1471 ν(C=C) ; 1369 ; 1327 ; 1290 ; 1283 ; 1252 ν_{as}(COC) ; 1156 ; 1015 ; 824 ; 774 ; 613.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₂₆H₂₉ClN₃O₆ Calculée : 514,1745 ; Trouvée : 514,1744 (Δ = 0,2 ppm).

F = 204-205°C

Synthèse du (2*S*,4*R*)-1-[(3*S*)-1-acétyl-5-chloro-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-4-hydroxy-*N,N*-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide.



$C_{24}H_{26}ClN_3O_5$

M = 471,2 g/mol

Dans un ballon monocol de 25 mL sont introduits le dérivé diacétylé **350** (300 mg ; 0,58 mmol), 4,3 mL de THF et 4,3 mL d'une solution aqueuse de LiOH (c= 0,15 M ; 0,64 mmol. Le mélange est ensuite agité 3 heures à 0°C. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau puis avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le solide résiduel est alors purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2) pour conduire à un solide blanc (256 mg ; 93 %).

Rf : 0,22 (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2).

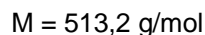
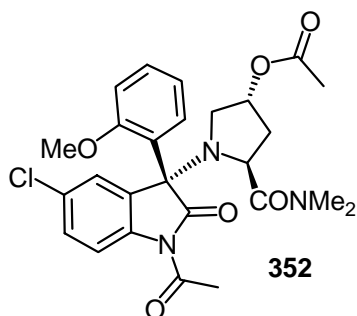
RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆), δ (ppm) : 10,57 (*s*, OH, 1H) ; 8,04 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H) ; 7,29 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 1H) ; 7,19 (*dd*, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H) ; 7,11 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 1H) ; 6,91 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H) ; 6,83 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H) ; 6,50 (*d*, *J* = 1,6 Hz, 1H) ; 4,97 (*sbr*, 1H) ; 3,82-3,74 (*m*, 1H) ; 3,69-3,64 (*m*, 1H) ; 3,47 (*s*, 3H, OMe) ; 3,32-3,28 (*m*, 1H) ; 2,59 (*s*, 3H, NCH₃) ; 2,51 (*s*, 3H, NCH₃) ; 2,13-2,06 (*m*, 1H) ; 1,98 (*s*, 3H, NCOCH₃) ; 1,85-1,76 (*m*, 1H)

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 177,9 (C) ; 173,8 (C) ; 170,7 (C) ; 155,9 (C) ; 139,9 (C) ; 131,5 (C) ; 129,6 (CH) ; 129,02 (CH) ; 129,0 (CH) ; 128,4 (C) ; 127,6 (CH) ; 127,1 (C) ; 121,5 (CH) ; 112,0 (CH) ; 109,5 (CH) ; 73,9 (CH) ; 68,4 (C) ; 58,1 (CH) ; 55,5 (CH₃) ; 53,0 (CH₂) ; 36,3 (CH₃) ; 36,2 (CH₂) ; 36,1 (CH₃) ; 21,3 (CH₃).

SM (ESI⁺) : m/z = 472,2 [M+H⁺] ; 494,0 [M+Na]⁺ ; 965,4 [2M+Na]⁺.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3417 ν(OH) ; 3128 ; 3075 ; 2964 ν_{as}(CH₃) ; 2934 ν_{as}(CH₂) ; 2870 ν_s(CH₃) ; 2833 ν_s(CH₂) ; 1743 ν(C=O) ; 1719 ν(C=O) ; 1638 ν(C=O) ; 1599 ν(C=C) ; 1585 ν(C=C) ; 1486 ν(C=C) ; 1477 ν(C=C) ; 1280 ; 1243 ν_{as}(COC) .

Synthèse de l'acétate (3*R*,5*S*)-1-[(3*R*)-1-acétyl-5-chloro-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]pyrrolidine.



Dans un ballon monocol de 25 mL sont introduits le SSR149401 (300 mg ; 0,70 mmol) et l'anhydride acétique (0,31 mL ; 2,80 mmol). Le système est alors chauffé au reflux pendant 4 heures puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau, avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide. L'huile résiduelle est alors purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2) pour conduire à une mousse blanche (324 mg ; 90%).

Rf : 0,22 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2)

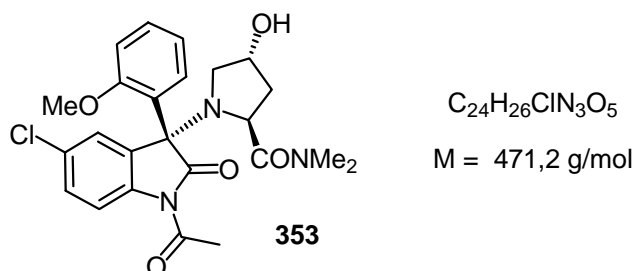
RMN ^1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 8,10 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 1H) ; 7,97 (*d*, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,39 (*dd*, $J = 8,8$ Hz ; $J = 1,2$ Hz, 1H) ; 7,33 (*t*, $J = 7,8$ Hz, 1H) ; 7,12 (*t*, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,00 (*d*, $J = 1,4$ Hz, 1H) ; 6,95 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 5,21-5,15 (*m*, 1H) ; 4,38-4,31 (*m*, 1H) ; 3,66 (*dd*, $J = 10,8$ Hz ; $J = 4,0$ Hz, 1H) ; 3,44 (*s*, 3H, OMe) ; 2,94 (*m*, 1H) ; 2,62 (*s*, 3H, NCH_3) ; 2,40 (*s*, 3H, NCH_3) ; 2,36-2,29 (*m*, 1H) ; 2,34 (*s*, 3H, NCOCH_3) ; 2,14 (*s*, 3H, OCOCH_3) ; 1,93-1,85 (*m*, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 174,5 (C) ; 171,8 (C) ; 170,6 (C) ; 156,3 (C) ; 142,3 (C) ; 139,7 (C) ; 130,7 (C) ; 129,5 (C) ; 129,3 (CH) ; 129,0 (CH) ; 128,4 (C) ; 127,7 (CH) ; 125,2 (CH) ; 121, (CH) ; 117,6 (CH) ; 112,4 (CH) ; 74,0 (CH) ; 66,8 (C) ; 55,8 (CH) ; 55,5 (CH_3) ; 51,5 (CH_2) ; 36,4 (CH_2) ; 36,2 (CH_3) ; 35,0 (CH_3) ; 26,3 (CH_3) ; 21,2 (CH_3).

IR (KBr, cm^{-1}) : 3070 ; 2962 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$; 2932 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$; 2863 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; 2837 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$; 1762 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1732 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1707 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1646 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1600 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1585 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1487 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1469 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1368 ; 1326 ; 1290 ; 1283 ; 1252 $\nu_{\text{as}}(\text{COC})$; 1157 ; 1015 ; 826 ; 774 ; 613.

HRMS (ESI- $[\text{M}+\text{H}]^+$) : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$ Calculée : 514,1752 ; Trouvée : 514,1745 ($\Delta = 1,4$ ppm).

Synthèse du (2*S*,4*R*)-1-[(3*R*)-1-acétyl-5-chloro-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-4-hydroxy-*N,N*-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide.



Dans un ballon monocol de 25 mL sont introduits le dérivé diacétylé **352** (300 mg ; 0,58 mmol), 4,3 mL de THF et 4,3 mL d'une solution aqueuse de LiOH ($c = 0,15 \text{ M}$; 0,64 mmol). Le mélange est ensuite agité 3 heures à 0°C. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau, avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le solide résiduel est alors purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($CH_2Cl_2/MeOH : 98/2$) pour conduire à un solide blanc (241 mg ; 88 %).

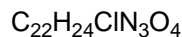
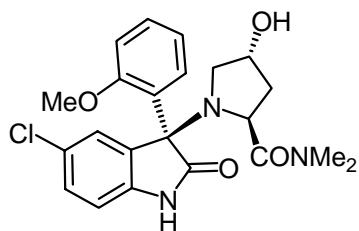
Rf : 0,21 ($CH_2Cl_2/MeOH : 98/2$).

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 10,42 (*s*, 1H, NH) ; 7,84 (*d*, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,26 (*t*, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,16 (*d*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,01 (*t*, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,90 (*d*, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,82 (*s*, 1H) ; 6,76 (*d*, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,21 (*m*, 1H) ; 4,69 (*s*, 1H) ; 3,48 (*s*, 3H) ; 2,59-2,51 (*m*, 2H) ; 2,54 (*s*, NCH_3 , 3H) ; 2,41 (*s*, NCH_3 , 3H) ; 2,14-2,08 (*m*, 1H) ; 2,00 (*s*, 3H) ; 1,94-1,86 (*m*, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 174,9 (C) ; 170,5 (C) ; 156,8 (C) ; 131,9 (C) ; 128,9 (CH) ; 128,7 (CH) ; 128,3 (C) ; 126,4 (C) ; 125,7 (CH) ; 120,7 (CH) ; 112,2 (CH) ; 110,4 (CH) ; 73,7 (CH) ; 55,5 (CH+ CH_3) ; 52,1 (CH_2) ; 36,5 (NCH_3) ; 35,3 (CH_2) ; 35,4 (NCH_3) ; 21,1 (CH_3).

HRMS (ESI- $[M+H]^+$) : $C_{24}H_{27}ClN_3O_5$ Calculée : 472,1639 ; Trouvée : 472,1657 ($\Delta = 3,8 \text{ ppm}$).

Synthèse du (2*S*,4*R*)-1-[(3*S*)-1-acétyl-5-chloro-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-4-hydroxy-*N,N*-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide.



$$M = 429,1$$

SSR149401

Dans un ballon monocol de 50 mL est introduit le dérivé diacétylé **350** (300 mg ; 0,58 mmol) dissous dans 4 mL de méthanol. Le carbonate de potassium est alors rajouté (240 mg ; 1,75 mmol) et le mélange est alors agité 4 heures à température ambiante. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau, avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide pour donner un solide blanchâtre. Une purification par colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5) permet d'obtenir un solide blanc (240 mg ; 96 %).

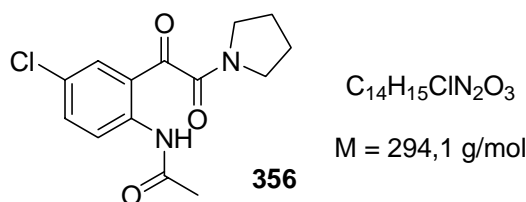
Rf : 0,34 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆), δ (ppm) : 8,04 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H) ; 7,27 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 1H) ; 7,16 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H) ; 7,10 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 1H) ; 6,91 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H) ; 6,81 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H) ; 6,50 (*s*, 1H) ; 4,27-4,18 (*m*, 1H) ; 3,70-3,61 (*m*, 1H) ; 3,48 (*s*, 3H) ; 3,24-3,08 (*m*, 2H) ; 2,57 (*s*, 3H) ; 2,44 (*s*, 3H) ; 1,87-1,76 (*m*, 1H) ; 1,70-1,61 (*m*, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆, *J*_{mod}), δ (ppm) : 176,6 (C) ; 173,7 (C) ; 156,0 (C) ; 141,9 (C) ; 131,3 (C) ; 128,9 (CH) ; 128,6 (CH) ; 128,53 (CH) ; 128,50 (C) ; 126,1 (CH) ; 124,2 (C) ; 120,7 (CH) ; 112,4 (CH) ; 110,1 (CH) ; 68,3 (CH) ; 67,5 (C) ; 55,7 (CH) ; 55,5 (CH₃) ; 53,7 (CH₂) ; 38,5 (CH₂) ; 35,7 (NCH₃) ; 35,3 (NCH₃).

SM (ESI⁺) : *m/z* = 430,0 [M+H]⁺ ; 452,1 [M+Na]⁺ ; 880,6 [2M+Na]⁺ ; 1311,4 [3M+Na]⁺.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₂₂H₂₅N₃O₄Cl Calculée : 430,1534 ; Trouvée : 430,1526 (Δ = 1,8 ppm).

Synthèse de *N*-{4-chloro-2-[2-oxo-2-(1-pyrrolidiny)acétyl]phényl}acétamide

A une solution de *N*-acétyl-5-chloroisatine **342** (2,1 g ; 9,39 mmol) dissoute dans 30 mL de dioxane, est additionnée la pyrrolidine (0,93 mL ; 11,26 mmol). Le mélange est agité pendant 5 heures à température ambiante. La phase aqueuse est alors extraite au dichlorométhane, lavée à l'eau, par une solution de saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 1/1) pour donner un solide jaune pâle (2,5 g ; 91 %).

Rf : 0,29 (cyclohexane/AcOEt : 1/1).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 11,2 (*s*, 1H, NH) ; 8,78 (*d*, *J* = 9,2 Hz, 1H) ; 7,69 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 7,56 (*dd*, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 3,67 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H) ; 3,40 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H) ; 2,26 (*s*, 3H) ; 2,02-1,96 (*m*, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 193,9 (C) ; 168,8 (C) ; 162,8 (C) ; 140,5 (C) ; 135,8 (CH) ; 132,1 (CH) ; 127,1 (C) ; 121,7 (CH) ; 119 (C) ; 46,3 (CH₂) ; 44,9 (CH₂) ; 25,4 (CH₂) ; 24,9 (CH₃) ; 23,5 (CH₂).

SM (ESI⁺) : m/z = 295,1 [M+H]⁺.

IR (NaCl, cm⁻¹) : 3306 ν(OH) ; 2975 ν_{as}(CH₃) ; 2882 ν_s(CH₃) ; 1701 ν(C=O) ; 1643 ν(C=O) ; 1580 ν(C=C) ; 1510 ν(C=C) ; 1449 ν(C=C) ; 1398 ; 1288 ; 1213.

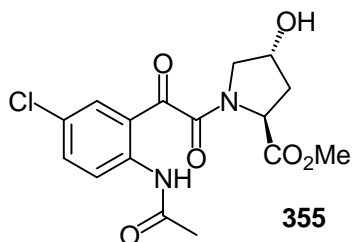
AE : Calculée : C : 57,05 ; H : 5,13 ; N : 9,50.

Trouvée : C : 56,80 ; H : 5,17 ; N : 9,36.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₁₄H₁₆ClN₂O₃ Calculée : 295,0849 ; Trouvée : 295,0858 (Δ = 2,9 ppm).

F = 152-153 °C.

Structure RX (Voir annexe)

Synthèse du méthyl (2*S*,4*R*)-1-{2-[2-(acétylamino)-5-chlorophényl]-2-oxoacétyl}-4-hydroxy-2-pyrrolidinecarboxylate
C₁₆H₁₇ClN₂O₆

M = 368,1 g/mol

355

A une solution de l'ester méthylique de l'hydroxyproline sous forme de chlorhydrate (1,0 g ; 5,50 mmol) dans le dichlorométhane (40 mL) est lentement additionnée la diisopropyléthylamine (1,92 mL ; 11,0 mmol). Après 30 minutes d'agitation, le milieu est cannulé sur une solution de 5-chloro-*N*-acétylisatine **342** (1,23 g ; 5,50 mmol) dissoute dans 30 mL de dichlorométhane. Au bout de 4 heures d'agitation, la réaction est stoppée. La phase aqueuse est alors extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau puis avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. L'huile résiduelle est alors purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2) pour donner une mousse blanche (1,42 g ; 70 %). Le produit est isolé sous la forme d'un mélange de rotamères (Rapport 4/1).

Rf : 0,31 (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 11,05 (*s*, 0,8 H, NH) ; 10,82 (*s*, 0,2H, NH) ; 8,71 (*d*, *J* = 9,2 Hz, 0,8 H) ; 8,66 (*d*, *J* = 9,2 Hz, 0,2H) ; 7,91 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 0,8H) ; 7,88 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 0,2H) ; 7,56 (*dd*, *J* = 9,2 Hz, *J* = 2,4 Hz, 0,8H) ; 7,53 (*dd*, *J* = 9,2 Hz, *J* = 2,4 Hz, 0,2H) ; 4,86 (*t*, *J* = 8,0 Hz, 0,2H) ; 4,80 (*t*, *J* = 8,0 Hz, 0,8H) ; 4,62-4,54 (*m*, 1H) ; 3,98-3,92 (*m*, 0,2H) ; 3,85 (*s*, CH₃, 2,4H) ; 3,75 (*dd*, *J* = 13,0 Hz, *J* = 4,0 Hz, 0,2H) ; 3,63 (*dd*, *J* = 13,0 Hz, *J* = 4,0 Hz, 0,8H) ; 3,54 (*s*, CH₃, 0,6H) ; 3,50-3,46 (*m*, 0,8H) ; 2,50-2,40 (*m*, 1H) ; 2,25 (*s*, 2,4H) ; 2,22 (*s*, 0,6H) ; 2,19-2,12 (*m*, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 193,1 (C) ; 192,0 (C) ; 171,9 (C) ; 171,4 (C) ; 169,7 (C) ; 169,5 (C) ; 164,0 (C) ; 163,5 (C) ; 140,4 (C) ; 140,1 (C) ; 136,4 (CH) ; 135,7 (CH) ; 133,2 (CH) ; 132,9 (CH) ; 128,0 (C) ; 127,6 (C) ; 122,1 (CH) ; 121,0 (CH) ; 119,0 (C) ; 69,6 (CH) ; 67,9 (CH) ; 58,1 (CH) ; 57,3 (CH) ; 55,1 (CH₂) ; 54,8 (CH₂) ; 52,6 (CH₃) ; 39,2 (CH₂) ; 37,3 (CH₂) ; 25,2 (CH₃) ; 25,0 (CH₃).

SM (ESI) : m/z = 369,0 [M+H]⁺ ; 758,7 [2M+Na]⁺.

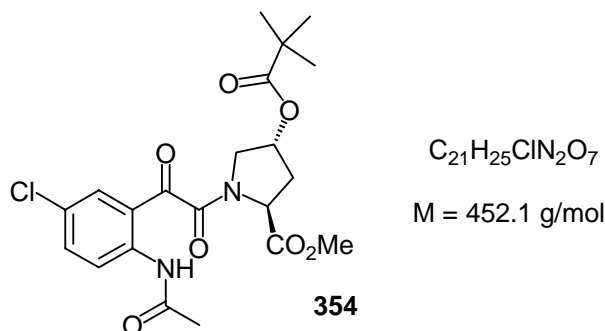
IR (KBr, cm⁻¹) : 3322 ν(NH+OH) ; 2954 ν_{as}(CH₃) ; 2926 ν_{as}(CH₂) ; 2903 ν_s(CH₃) ; 2869 ν_s(CH₂) ; 1745 ν(C=O) ; 1699 ν(C=O) ; 1655 ν(C=O) ; 1642 ν(C=O) ; 1604 ν(C=C) ; 1584 ν(C=C) ; 1511 ν(C=C) ; 1450 ν(C=C) ; 1400 ; 1371 ; 1292 ; 1210 ; 1179 ; 1112 ; 1085.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₁₆H₁₈ClN₂O₆ Calculée : 369,0853 ; Trouvée : 369,0842 (Δ = 3,1 ppm).

F = 119-120°C

[α]_D²³ = - 32,0° (c = 0,03, CH₂Cl₂)

Synthèse du carboxylate (2*S*,4*R*)-1-{2-[2-(acétylamino)-5-chlorophényl]-2-oxoacétyl}-4-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-2-pyrrolidine de méthyle



A une solution du dérivé **355** (5,6 g ; 15,45 mmol), de 4-diméthylaminopyridine (377 mg ; 3,09 mmol), de triéthylamine (2,60 mL ; 18,54 mmol) dans le dichlorométhane (60 mL) est additionné, à 0°C, une solution de chlorure de pivaloyle (3,8 mL ; 30,90 mmol) dissoute dans 5 mL de dichlorométhane en 10 minutes. La réaction est alors agitée 3 heures à température ambiante. La phase aqueuse est alors extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau puis avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est alors purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2) conduisant à une mousse blanche (5,70 g ; 81 %). Le produit se présente sous la forme d'un mélange de rotamère.

Rf : 0,41 (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2).

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆), δ (ppm) : 11,08 (*s*, 0,8 H, NH) ; 10,84 (*s*, 0,2H, NH) ; 8,78 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 0,8H) ; 8,70 (*d*, *J* = 9,2 Hz, 0,2H) ; 7,86-7,84 (*m*, 1H) ; 7,57 (*dd*, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 0,8H) ; 7,54 (*dd*, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 0,2H) ; 5,39-5,33 (*m*, 0,2H) ; 5,32-5,26 (*m*, 0,8H) ; 4,77 (*t*, *J* = 8,0 Hz, 0,8H) ; 4,76 (*t*, *J* = 8,0 Hz, 0,2H) ; 4,07-4,02 (*m*, 0,2H) ; 3,87 (*s*, 2,4H, CH₃) ; 3,85 (*dd*, *J* = 11,6 Hz, *J* = 4,4 Hz, 0,2H) ; 3,79 (*dd*, *J* = 11,6 Hz, *J* = 4,4 Hz, 0,8H) ; 3,63-3,57 (*m*, 0,8H) ; 3,55 (*s*, 0,6H) ; 2,58-2,49 (*m*, 1H) ; 2,42-2,35 (*m*, 0,2H) ; 2,35-2,27 (*m*, 0,8H) ; 2,25 (*s*, 2,4H) ; 2,22 (*s*, 0,6H) ; 1,20 (*s*, 1,8H) ; 1,18 (*s*, 7,2H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 193,2 (C) ; 192,6 (C) ; 177,7 (C) ; 177,6 (C) ; 171,1 (C) ; 170,7 (C) ; 169,3 (C) ; 169,1 (C) ; 163,7 (C) ; 163,3 (C) ; 141,0 (C) ; 140,7 (C) ; 136,8 (CH) ; 136,1 (CH) ; 133,3 (CH) ; 133,0 (CH) ; 127,7 (C) ; 127,4 (C) ; 121,9 (CH) ; 121,8 (CH) ; 119,1 (C) ; 118,4 (C) ; 71,9 (CH) ; 70,3 (CH) ; 57,9 (CH) ; 57,1 (CH) ; 52,8 (CH₃) ; 52,7 (CH₃) ; 52,4 (CH₂) ; 52,1 (CH₂) ; 40,0 (C) ; 38,6 (C) ; 36,6 (CH₂) ; 34,5 (CH₂) ; 26,9 (CH₃) ; 26,8 (CH₃) ; 25,4 (CH₃) ; 25,3 (CH₃).

SM (ESI⁺) : m/z = 452,9 [M+H]⁺ ; 904,6 [2M+H]⁺.

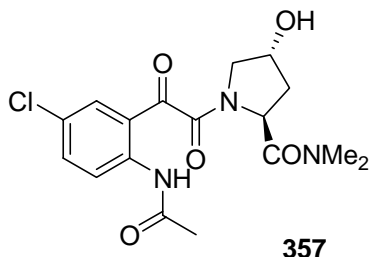
IR (KBr, cm⁻¹) : 3306 ν(NH) ; 3129 ; 3085 ; 2958 ν_{as}(CH₃) ; 2929 ν_{as}(CH₂) ; 2907 ν_s(CH₃) ; 2873 ν_s(CH₂) ; 1761 ν(C=O) ; 1720 ν(C=O) ; 1706 ν(C=O) ; 1664 ν(C=O) ; 1641 ν(C=O) ; 1604 ν(C=C) ; 1581 ν(C=C) ; 1511 ν(C=C) ; 1479 ν(C=C) ; 1400 ; 1366 ; 1286 ; 1219 ; 1192 ; 1180 ; 1153 ; 725.

AE: Calculée : C : 55,69 ; H : 5,56 ; Cl : 7,83 ; N : 6,19.
Trouvée : C : 56,04 ; H : 5,80 ; Cl : 8,10 ; N : 5,82.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₂₁H₂₆ClN₂O₇ Calculée : 453,1429 ; Trouvée : 453,1442 (Δ = 3 ppm).

F = 123-124°C

[α]_D²³ = - 26,2° (c = 0,021, CH₂Cl₂)

Synthèse du (2*S*,4*R*)-1-{2-[2-(acétylamino)-5-chlorophényl]-2-oxoacétyl}-4-hydroxy-*N,N*-diméthyl-2-pyrrolidincarboxamide
C₁₇H₂₀ClN₃O₅

M = 381,1 g/mol

357

A une solution de d'hydroxyprolinamide **4** (2,3 g ; 11,70 mmol) dans le dichlorométhane (25 mL) est lentement additionnée la diisopropyléthylamine (2,05 mL ; 11,70 mmol). Après 30 minutes cette solution est cannulé sur la 5-chloro-*N*-acétylisatine **342** (g ; 9,00 mmol) dissoute dans 25 mL de dichlorométhane. Au bout de 4 heures d'agitation, la réaction est stoppée. La phase aqueuse est alors extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau puis avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. L'huile résiduelle est alors purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2) pour donner une mousse blanche (2,60 g ; 77 %). Le produit est isolé sous la forme d'un mélange de rotamères (Rapport 4/1).

Rf : 0,33 (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2).

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆), δ (ppm) : 10,73 (*s*, 0,8H, NH) ; 10,38 (*s*, 0,2H, NH) ; 8,22 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 0,8H) ; 8,04 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 0,8H) ; 7,91 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 0,2H) ; 7,75 (*dd*, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 0,8H) ; 7,68 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 0,2H) ; 7,65 (*dd*, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 0,2H) ; 5,26 (*d*, *J* = 3,4 Hz, 0,2H) ; 5,21 (*d*, *J* = 4,0 Hz, 0,8H) ; 5,19 (*t*, *J* = 8,2 Hz, 0,2H) ; 4,99 (*t*, *J* = 7,8 Hz, 0,8H) ; 4,37-4,33 (*m*, 1H) ; 3,60-3,58 (*m*, 0,8H) ; 3,48-3,46 (*m*, 0,2H) ; 3,07 (*s*, 2,4H, NCH₃) ; 3,00 (*s*, 0,6H, NCH₃) ; 2,87 (*s*, 2,4H, NCH₃) ; 2,70 (*s*, 0,6H, NCH₃) ; 2,42-2,35 (*m*, 0,2H) ; 2,30-2,23 (*m*, 0,8H) ; 2,17 (*s*, 2,4H, CH₃) ; 2,06 (*s*, 0,6H, CH₃) ; 2,00-1,83 (*m*, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 193,7 (C) ; 190,6 (C) ; 171,3 (C) ; 170,4 (C) ; 169,5 (C) ; 169,0 (C) ; 163,7 (C) ; 163,1 (C) ; 140,4 (C) ; 138,2 (C) ; 136,2 (CH) ; 134,4 (CH) ; 133,4 (CH) ; 131,8 (CH) ; 128,6 (C) ; 128,0 (C) ; 123,9 (CH) ; 121,8 (CH) ; 119,1 (C) ; 119,0 (C) ; 69,8 (CH) ; 67,8 (CH) ; 57,1 (CH) ; 55,6 (CH₂) ; 55,5 (CH₂) ; 55,3 (CH) ; 39,0 (CH₂) ; 37,0 (CH₂) ; 36,9 (CH₃) ; 36,6 (CH₃) ; 36,0 (CH₃) ; 35,9 (CH₃) ; 25,3 (CH₃) ; 25,0 (CH₃).

SM (ESI⁺) : m/z = 382,5 [M+H]⁺.

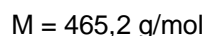
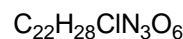
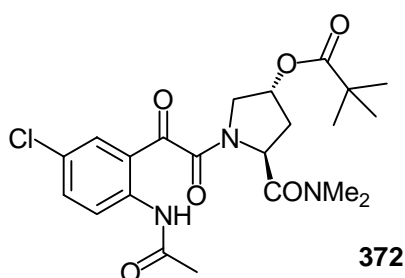
IR (NaCl, cm⁻¹) : 3316 ν(NH+OH) ; 2953 ν_{as}(CH₃) ; 2875 ν_s(CH₃) ; 2840 ν_s(CH₂) ; 1698 ν(C=O) ; 1662 ν(C=O) ; 1645 ν(C=O) ; 1604 ν(C=C) ; 1581 ν(C=C) ; 1510 ν(C=C) ; 1399 ; 1267 ; 1215 ; 736 ; 700.

AE : Calculée : C : 53,48 ; H : 5,28 ; O : 20,95.

Trouvée : C : 53,65 ; H : 5,55 ; O : 20,95.

HRMS (ESI-[M+Na]⁺) : C₁₇H₂₀ClN₃O₅Na Calculée : 404,0989 ; Trouvée : 415,1007 (Δ = 4,4 ppm).

Synthèse du (3*R*,5*S*)-1-{2-[2-(acétylamino)-5-chlorophényl]-2-oxoacétyl}-5-[(diméthylamino)carbonyl]pyrrolidinyl pivalate



372

Une solution du composé **357** (1,60 g ; 4,19 mmol), de 4-diméthylaminopyridine (103 mg ; 0,84 mmol), et de triéthylamine (0,70 mL ; 5,03 mmol) dissous dans 40 mL de dichlorométhane anhydre est refroidie à 0°C *via* un bain de glace. Le chlorure de pivaloyle (1,03 mL ; 8,38 mmol) est alors additionné en 10 minutes par l'intermédiaire d'une ampoule à brome. Le mélange est alors agité 3 heures à température ambiante. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau puis avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est alors purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2) pour conduire à une mousse blanche (1,35 g ; 69 %). Le produit est isolé sous la forme d'un mélange de rotamères (Rapport 4/1).

Rf : 0,35 (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 11,11 (*s*, 0,8H, NH) ; 10,53 (*s*, 0,2H, NH) ; 8,75 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 0,8H) ; 8,45 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 0,2H) ; 8,04 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 0,8H) ; 7,85 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 0,2H) ; 7,55 (*dd*, *J* = 8,8 Hz ; *J* = 2,4 Hz, 0,8H) ; 7,51 (*dd*, *J* = 8,8 Hz ; *J* = 2,4 Hz, 0,2H) ; 5,40-5,36 (*m*, 0,2H) ; 5,35-5,29 (*m*, 0,8H) ; 5,11 (*t*, *J* = 7,8 Hz, 1H) ; 4,00 (*d*, *J* = 12,0 Hz, 0,2H) ; 3,92 (*dd*, *J* = 12,0 Hz ; *J* = 4,0 Hz, 0,2H) ; 3,81 (*d*, *J* = 12,0 Hz, 0,8H) ; 3,61 (*dd*, *J* = 12,0 Hz ; *J* = 4,0 Hz, 0,8H) ; 3,18 (*s*, 2,4H) ; 3,05 (*s*, 2,4H) ; 3,00 (*s*, 0,6H) ; 2,76 (*s*, 0,6H) ; 2,50-2,28 (*m*, 2H) ; 2,25 (*s*, 2,4H) ; 2,20 (*s*, 0,6H) ; 1,20 (*s*, 1,8H, *t*Bu) ; 1,18 (*s*, 7,2H, *t*Bu).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 193,2 (C) ; 190,9 (C) ; 177,3 (C) ; 177,2 (C) ; 171,1 (C) ; 170,7 (C) ; 168,9 (C) ; 168,4 (C) ; 163,3 (C) ; 162,7 (C) ; 140,5 (C) ; 138,7 (C) ; 136,1 (CH) ; 134,5 (CH) ; 133,1 (CH) ; 132,1 (CH) ; 127,7 (C) ; 127,5 (C) ; 121,4 (CH) ; 118,5 (C) ; 72,2 (CH) ; 70,4 (CH) ; 56,4 (CH) ; 54,7 (CH) ; 52,5 (CH₃) ; 52,4 (CH₂) ; 52,3 (CH₂) ; 38,2 (C) ; 36,6 (CH₃) ; 36,3 (CH₃) ; 36,3 (C) ; 35,7 (CH₃) ; 35,6 (CH₃) ; 34,0 (CH₂) ; 26,5 (CH₃) ; 25,0 (CH₃).

SM (ESI⁺) : *m/z* = 466,0 [M+H]⁺ ; 930,7 [2M+H]⁺ ; 952,9 [2M+Na]⁺.

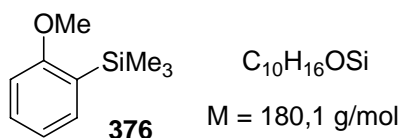
IR (NaCl, cm⁻¹) : 3316 *v*(NH) ; 2973 *v*_{as}(CH₃) ; 2935 *v*_{as}(CH₂) ; 2874 *v*_s(CH₃) ; 2840 *v*_s(CH₂) ; 1730 *v*(C=O) ; 1703 *v*(C=O) ; 1652 *v*(C=O) ; 1604 *v*(C=C) ; 1581 *v*(C=C) ; 1511 *v*(C=C) ; 1480 *v*(C=C) ; 1399 ; 1288 ; 1151 ; 736.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₂₂H₂₉ClN₃O₆ Calculée : 466,1745 ; Trouvée : 466,1743 (Δ = 0,4 ppm).

[α]_D²³ = - 43,8° (c = 0,04, CH₂Cl₂)

Synthèse du (2-méthoxyphényl)triméthylsilane¹⁵¹

RN= 704-48-8



Dans un ballon tricol de 100 mL, préalablement séché sous vide, est introduite l'anisole **378** (1,08 mL ; 10 mmol) dissoute dans 60 mL d'éther diéthylique anhydre. La TMEDA fraîchement distillée (3,17 mL ; 21,0 mmol) est ajoutée au milieu réactionnel, qui est ensuite refroidi à 0°C *via* un bain de glace. Le *n*-Butyllithium (c = 1,6 M dans l'hexane ; 13,1 mL ; 21,0 mmol) est lentement additionné en 10 minutes *via* une ampoule à addition puis agité 12 heures à température ambiante. Durant cette période de métallation, la formation d'un précipité brun, correspondant au sel de lithium, est observée. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et quenché par addition de chlorure de triméthylsilyle fraîchement distillé (3,0 mL ; 23,1 mmol). La formation d'un précipité blanc est observée. Après 30 minutes d'agitation, la réaction est stoppée par addition de 20 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. Le pH de la phase aqueuse est alors légèrement basique. La phase étherée est alors lavée jusqu'à ce que la phase aqueuse devienne neutre ou légèrement acide. Après un dernier lavage par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le (2-méthoxyphényl)triméthylsilane est obtenu sous forme d'une huile incolore après distillation (T_{éb} = 88-90°C (15 mm) (1,3g ; 73 %)(*lit.* 72%).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,43-7,35 (*m*, 2H) ; 6,98 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 1H) ; 6,86 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 1H) ; 3,83 (*s*, 3H), 0,30 (*s*, 9H).

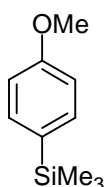
RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 164,3 (C) ; 134,9 (CH) ; 130,7 (CH) ; 127,9 (C) ; 120,4 (CH) ; 109,5 (CH) ; 55,0 (CH₃) ; -0,99 (SiCH₃).

IR (NaCl, cm⁻¹) : 1588 ν(C=C) ; 1475 ν(C=C) ; 1462 ν(C=C) ; 1430 ν(C=C) ; 1236 ν_{as}(COC) ; 1128 ; 851 ; 839 ; 755 ; 719.

SM (EI⁺) : 180 [M]⁺ ; 165 [M-Me]⁺.

Synthèse du (4-méthoxyphényl)triméthylsilane¹⁵³

RN = 877-68-9

C₁₀H₁₆OSi

M = 180,10 g/mol

377a

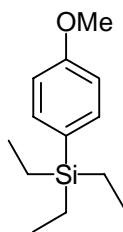
Le réactif de Grignard est préparé par addition d'une solution de 4-bromoanisole **379** (2,7 mL ; 21,4 mmol) dissous dans 20 mL de THF fraîchement distillé, sur des copeaux de magnésium (572 mg ; 23,5 mmol). La réaction est initiée par addition de quelques gouttes de 1,2-dibromoéthane. Le système est alors chauffé trois heures au reflux du THF puis le chlorure de triméthylsilyle fraîchement distillé (4,10 mL ; 32,1 mmol) et dissous dans 15 mL de THF anhydre est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite laissé 16 heures au reflux puis la réaction est alors quenchée par addition de 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, lavée à l'eau, avec une solution de saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour donner une huile jaune. Une distillation sous vide (80°C sous 35 mm de Hg) permet d'obtenir une huile incolore (3,5 g ; 91 %)(*litt.* 84%).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,46 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 2H) ; 6,92 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 2H) ; 3,83 (*s*, 3H, OMe) ; 0,26 (*s*, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 160,2 (C) ; 134,7 (CH) ; 131,3 (C) ; 113,5 (CH) ; 55,0 (CH₃) ; -0,96 (SiCH₃).

Synthèse du (4-méthoxyphényl)triéthylsilane¹⁵³

RN = 877-68-9



377b

C₁₃H₂₂OSi

M= 222,1 g/mol

Le réactif de Grignard est préparé par l'addition lente d'une solution de 4-bromoanisole **379** (4,4 mL ; 35,2 mmol) dissous dans 20 mL de THF fraîchement distillé sur une solution de copeaux de magnésium (560 mg ; 2,35 mmol) dans 3 mL de THF anhydre. La réaction peut être initiée par addition de quelques gouttes de 1,2-dibromoéthane. Le système est alors chauffé trois heures au reflux du THF, puis le chlorure de triéthylsilyle fraîchement distillé (8,9 mL ; 52,7 mmol) et dissous dans 15 mL de THF anhydre est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite laissé 16 heures au reflux puis la réaction est alors quenchée par addition de 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, lavée à l'eau, avec une solution de saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour donner une huile incolore. Une distillation sous vide (180°C sous 8 mm) permet d'obtenir une huile incolore (5,9 g ; 75 %).

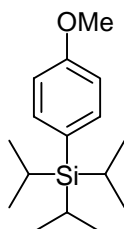
RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,42 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H) ; 6,91 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H) ; 3,82 (*s*, 3H) ; 0,96 (*t*, *J* = 8,0 Hz, 9H) ; 0,76 (*q*, *J* = 8,0 Hz, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 160,2 (C) ; 135,5 (CH) ; 128,1 (C) ; 113,5 (CH) ; 54,9 (CH₃) ; 7,4 (CH₃) ; 3,5 (CH₂).

IR (NaCl, cm⁻¹) : 2955 *v*_{as}(CH₃) ; 2909 *v*_{as}(CH₂) ; 2875 *v*_s(CH₃) ; 2835 *v*_s(CH₂) ; 1595 *v*(C=C) ; 1565 *v*(C=C) ; 1503 *v*(C=C) ; 1462 *v*(C=C) ; 1277 *v*_{as}(COC) ; 1247 ; 1182 ; 1110 ; 1035 ; 1017 ; 810 ; 797 ; 735.

Synthèse du (4-méthoxyphényl)triisopropylsilane¹⁵³

RN = 14311-77-4

C₁₆H₂₈OSi

M = 264,2 g/mol

377c

Dans un ballon tricol de 100 mL est introduit le 4-bromoanisole **379** (2,5 mL ; 20 mmol) dissous dans 50 mL de THF anhydre. Le système est alors refroidi à -78°C au moyen d'un cryostat. Une solution de *n*BuLi à 1,4 M dans le cyclohexane (16,3 mL ; 26 mmol) est additionnée goutte à goutte. Il se forme un précipité blanchâtre à la fin de l'addition. Après une heure d'agitation à -78°C le triflate de triisopropylsilyle fraîchement distillé (8,06 mL ; 30 mmol) est lentement ajouté au système qui est ensuite laissé remonté à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel redevient alors limpide. La réaction est quenchée par addition de 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, lavée à l'eau et avec une solution de saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour donner une huile jaune. La purification du brut par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 98/2) conduit à une huile incolore (5,1 g ; 96 %)(*litt* = 80 %).

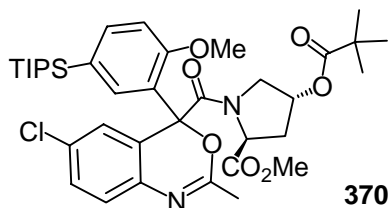
RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,42 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H) ; 6,92 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H) ; 3,82 (*s*, 3H) ; 1,37 (*sept*, *J* = 7,2 Hz, 3H) ; 1,07 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 18H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 160,0 (C) ; 136,6 (CH) ; 125,4 (C) ; 113,2 (CH) ; 54,9 (CH₃) ; 18,5 (CH₃) ; 10,8 (CH).

IR (NaCl, cm⁻¹) : 2944 *v*_{as}(CH₃) ; 2909 *v*_{as}(CH₂) ; 2865 *v*_s(CH₃) ; 1596 *v*(C=C) ; 1565 *v*(C=C) ; 1504 *v*(C=C) ; 1463 *v*(C=C) ; 1277 *v*_{as}(COC) ; 1246 ; 1183 ; 1105 ; 1036 ; 883 ; 823.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₁₆H₂₉OSi Calculée : 265,1988 ; Trouvée : 265,2000 (Δ = 4,6 ppm).

Synthèse du carboxylate (2*S*,4*R*)-1-({6-chloro-4-[2-méthoxy-5-(triisopropylsilyl)phényl]-2-méthyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yl}carbonyl)-4-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-2-pyrrolidine de méthyle.



$C_{37}H_{51}ClN_2O_7Si$

$M = 698,3 \text{ g/mol}$

A une solution du composé **354** (1,1 g ; 2,43 mmol) dans le dichlorométhane (60 mL), refroidie à 0°C *via* un bain de glace, est additionnée la pyridine (100 μL ; 1,27 mmol) goutte à goutte, suivie de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (0,39 mL ; 4,86 mmol). Après 15 minutes d'agitation, le (4-méthoxyphényl)triisopropylsilyle **377c** (0,94 mL ; 4,86 mmol) est ajouté au système à 0°C. Après 16 heures d'agitation, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau puis avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 . Le produit est alors purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) pour conduire à une mousse blanche (1,09 g ; 64 %). Le diastéréoisomère majoritaire a pu être isolé. Une fraction enrichie du diastéréoisomère minoritaire a également pu être obtenue.

Rf : 0,35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1)

RMN ^1H (400 MHz ; DMSO-d_6), δ (ppm) (Diastéréoisomère majoritaire) : 7,43 (*dd*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,41 (*d*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,18 (*d*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,10 (*d*, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,89 (*d*, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,39 (*s*, 1H) ; 5,17-5,12 (*m*, 1H) ; 4,38 (*m*, 1H) ; 3,88 (*m*, 1H) ; 3,75 (*s*, 3H) ; 3,70 (*s*, 3H) ; 3,45-3,38 (*m*, 1H) ; 2,27 (*m*, 1H) ; 2,14-2,08 (*m*, 1H) ; 2,01 (*s*, 3H) ; 1,11 (*spt*, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 3H) ; 0,96 (*s*, 9H) ; 0,86 (2*s*, 18H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 177,0 (C) ; 171,7 (C) ; 167,5 (C) ; 158,2 (C) ; 157,5 (C) ; 137,4 (C) ; 137,3 (CH) ; 135,5 (CH) ; 131,7 (C) ; 129,6 (CH) ; 126,8 (C) ; 125,5 (CH) ; 125,3 (CH) ; 123,9 (C) ; 122,1 (C) ; 111,0 (CH) ; 83,0 (C) ; 72,7 (CH) ; 59,4 (CH) ; 55,2 (CH_3) ; 54,1 (CH_2) ; 51,9 (CH_3) ; 38,1 (C) ; 33,9 (CH_2) ; 26,4 (CH_3) ; 21,3 (CH_3) ; 18,1 (CH_3) ; 10,3 (CH).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) (Diastéréoisomère minoritaire) : 177,5 (C) ; 171,8 (C) ; 167,0 (C) ; 158,2 (C) ; 157,3 (C) ; 137,5 (CH) ; 137,3 (C) ; 135,3 (CH) ; 131,5 (C) ; 129,7 (CH) ; 126,6 (C) ; 126,5 (CH) ; 125,7 (C) ; 125,5 (CH) ; 123,4 (C) ; 111,6 (CH) ; 83,1 (C) ; 72,7 (CH) ; 59,6 (CH) ; 55,7 (CH_3) ; 52,3 (CH_2) ; 52,3 (CH_3) ; 38,5 (C) ; 33,4 (CH_2) ; 26,9 (CH_3) ; 21,4 (CH_3) ; 18,4 (CH_3) ; 10,6 (CH).

SM (ESI $^+$) : $m/z = 699,1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 1397,6 [$2\text{M}+\text{H}$] $^+$.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3072 ; 2961 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$; 2944 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$; 2881 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; 2865 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$; 1760 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1728 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1642 $\nu(\text{C}=\text{N})+\nu(\text{C}=\text{O})$; 1595 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1565 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1478 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1496 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1434 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1286 ; 1258 $\nu_{\text{as}}(\text{COC})$; 1232 ; 1169 ; 1153 ; 1109 ; 1033.

AE: Calculée : C : 63,54 ; H : 7,35 ; Cl : 5,07 ; N : 4,01 ; Si : 4,02.

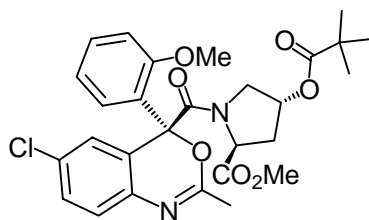
Trouvée : C : 63,36 ; H : 7,17 ; Cl : 4,95 ; N : 3,89 ; Si : 4,26.

HRMS (ESI- $[\text{M}+\text{H}]^+$) : $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{Si}$ Calculée : 699,3232 ; Trouvée : 699,3223 ($\Delta = 1,3 \text{ ppm}$).

F = 141-142 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -215^\circ$ ($c = 0,023$, CH_2Cl_2)

Structure RX du diastéréoisomère majoritaire (Voir annexe)

Synthèse du carboxylate (2*S*,4*R*)-1-[[*(4R)*-6-chloro-4-(2-méthoxyphényl)-2-méthyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yl]carbonyl]-4-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-2-pyrrolidine de méthyle



$$C_{28}H_{31}ClN_2O_7$$

$$M = 542,2 \text{ g/mol}$$

382a

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit le dérivé **370** (1,00 g ; 1,43 mmol) dissoute dans 15 mL d'un mélange CH_2Cl_2/TFA (1/1). Le milieu réactionnel est alors agité pendant 14 heures à température ambiante. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau puis avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide pour conduire à une huile rouge. Une purification par colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($CH_2Cl_2/AcOEt$: 9/1) conduit au produit qui se présente sous la forme d'une mousse blanche (706 mg ; 91 %).

Rf : 0,35 ($CH_2Cl_2/AcOEt$: 9/1).

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 7,43 (*dd*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,38-7,34 (*m*, 1H) ; 7,18 (*d*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,10 (*d*, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,88-6,81 (*m*, 2H) ; 6,53-6,57 (*m*, 1H) ; 5,17-5,12 (*m*, 1H) ; 4,39 (*dd*, $J = 10,4 \text{ Hz}$, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,79-3,76 (*m*, 1H) ; 3,74 (*s*, 3H) ; 3,70 (*s*, 3H) ; 3,43-3,38 (*m*, 1H) ; 2,30-2,24 (*m*, 1H) ; 2,14-2,10 (*m*, 1H) ; 2,01 (*s*, 3H) ; 0,96 (*s*, 9H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 177,3 (C) ; 172,0 (C) ; 167,6 (C) ; 158,3 (C) ; 157,2 (C) ; 137,2 (C) ; 131,7 (C) ; 130,5 (CH) ; 129,7 (CH) ; 128,2 (CH) ; 127,8 (C) ; 125,8 (CH) ; 125,5 (CH) ; 122,5 (C) ; 119,7 (CH) ; 111,8 (CH) ; 83,0 (C) ; 72,9 (CH) ; 59,5 (CH) ; 55,6 (CH_3) ; 53,9 (CH_2) ; 52,1 (CH_3) ; 38,2 (C) ; 34,1 (CH_2) ; 26,6 (CH_3) ; 21,5 (CH_3).

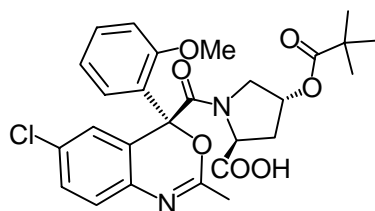
SM (ESI) : $m/z = 543,0 [M+H^+]$; $1084,6 [2M+H^+]$.

IR (NaCl, cm^{-1}) : 2956 $\nu_{as}(CH_3)$; 2935 $\nu_{as}(CH_2)$; 2872 $\nu_s(CH_3)$; 2836 $\nu_s(CH_2)$; 1744 $\nu(C=O)$; 1730 (C=O) ; 1652 $\nu(C=O)$; 1646 $\nu(C=N)$; 1600 $\nu(C=C)$; 1478 $\nu(C=C)$; 1436 $\nu(C=C)$; 1288 ; 1255 $\nu_{as}(COC)$; 1199 ; 1151 ; 757 $\delta_{hp}(CH_{ar})$; 734.

HRMS (ESI- $[M+H]^+$) : $C_{28}H_{32}ClN_2O_7$ Calculée : 543,1898 Trouvée : 543,1893 ($\Delta = 0,9 \text{ ppm}$).

$[\alpha]_D^{23} = -158^\circ$ ($c = 0,025$, CH_2Cl_2)

Synthèse de l'acide (2*S*,4*R*)-1-{[(4*R*)-6-chloro-4-(2-méthoxyphényl)-2-méthyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yl]carbonyl}-4-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-2-pyrrolidine carboxylique

**383a**C₂₇H₂₉ClN₂O₇

M = 528,2 g/mol

Dans un ballon monocol de 50 mL est introduit l'ester méthylique **382a** (600 mg ; 1,10 mmol) dissous dans 8 mL de THF. Une solution aqueuse de LiOH (c = 0,15 ; 8 mL ; 1,21 mmol) est alors introduite goutte à goutte au milieu réactionnel. Le mélange est alors agité 2 heures à 0°C. La phase aqueuse est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle, puis elle est récupérée pour être acidifiée à pH = 2 par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Elle est de nouveau extraite à l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le solide jaune obtenu (538 mg ; 92 %) est utilisé tel que dans l'étape suivante.

Rf : 0,26 (CH₂Cl₂ / MeOH : 95/5).

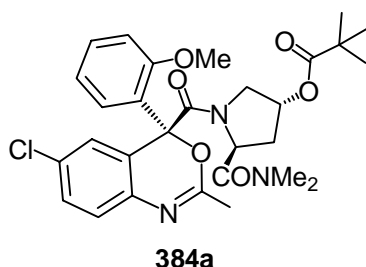
RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆), δ (ppm) : 7,45-7,40 (*m*, 1H) ; 7,35 (*t*, *J* = 7,8 Hz, 1H) ; 7,18 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1H) ; 7,09 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H) ; 6,88-6,86 (*m*, 1H) ; 6,83 (*t*, *J* = 7,6 Hz, 1H) ; 6,55 (*d*, *J* = 7,6 Hz, 1H) ; 5,13 (*s*, 1H) ; 4,34-4,28 (*m*, 1H) ; 3,78-3,65 (*m*, 2H) ; 3,73 (*s*, 3H) ; 2,31-2,23 (*m*, 1H) ; 2,13-2,04 (*m*, 1H) ; 2,00 (*s*, 3H) ; 0,96 (*s*, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 176,6 (C) ; 172,3 (C) ; 166,9 (C) ; 158,1 (C) ; 157,1 (C) ; 137,3 (C) ; 130,6 (CH) ; 130,3 (C) ; 129,8 (CH) ; 128,1 (C) ; 127,6 (CH) ; 125,8 (CH) ; 125,0 (CH) ; 122,7 (C) ; 119,5 (CH) ; 122,5 (CH) ; 82,4 (C) ; 73,1 (CH) ; 59,4 (CH) ; 55,8 (CH₃) ; 53,7 (CH₂) ; 37,8 (C) ; 33,4 (CH₂) ; 26,3 (CH₃) ; 21,1 (CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3440 ν(OH) ; 3072 ; 3000 ; 2958 ν_{as}(CH₃) ; 2933 ν_{as}(CH₂) ; 2871 ν_s(CH₃) ; 2838 ν_s(CH₂) ; 1732 ν(C=O) ; 1660 ν(C=O) ; 1631 ν(C=N) ; 1600 ν(C=C) ; 1491 ν(C=C) ; 1463 ν(C=C) ; 1438 ; 1418 ; 1403 δ(OH) ; 1280 ν(C-O) ; 1257 ν_{as}(COC) ; 1192 ; 1152 ; 1035.

HRMS (ESI⁺-[M+H]⁺) : C₂₇H₃₀ClN₂O₇ Calculée : 529,1754 ; Trouvée : 529,1742 (Δ = 2,4 ppm).

[α]_D²³ = - 190° (c = 0,015, CH₂Cl₂)

Synthèse du (3*R*,5*S*)-1-[[*(4R)*-6-chloro-4-(2-méthoxyphényl)-2-méthyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yl]carbonyl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]pyrrolidiny] pivalate

 $C_{29}H_{34}ClN_3O_6$
 $M = 556,0 \text{ g/mol}$

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit l'acide carboxylique **383a** (600 mg ; 1,13 mmol) dissous dans 20 mL de *N,N*-diméthylformamide anhydre. La *N*-di*is*opropyléthylamine (0,30 mL ; 1,70 mmol), le PyBOP (767 mg ; 1,47 mmol) et la diméthylamine en solution dans le THF ($c = 2M$; 1,13 mL ; 2,27 mmol) sont tour à tour introduits dans le milieu réactionnel. Le mélange est agité pendant 14 heures à température ambiante puis le diméthylformamide est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est ensuite reprise dans de l'acétate d'éthyle, lavée à l'eau puis avec une solution de saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. L'huile jaune résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($CH_2Cl_2/MeOH : 95/5$) pour conduire à une mousse blanche (509 mg ; 81 %).

Rf : 0,45 ($CH_2Cl_2/MeOH : 95/5$).

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 7,40-7,35 (*m*, 2H) ; 7,17 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 1H) ; 7,08 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,02-6,99 (*m*, 1H) ; 6,86-6,92 (*m*, 1H) ; 6,77 (*s*, 1H) ; 5,14 (*sl*, 1H) ; 4,94-4,88 (*m*, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 3,77-3,55 (*m*, 2H) ; 3,65 (*s*, 3H) ; 3,10 (*s*, 3H) ; 2,88 (*s*, 3H) ; 2,26-2,17 (*m*, 1H) ; 2,11-2,02 (*m*, 1H) ; 2,09 (*s*, 3H) ; 1,00 (*s*, 9H).

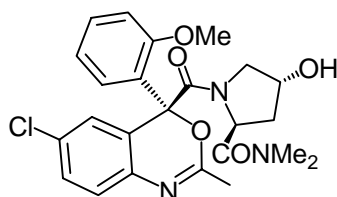
RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 177,4 (C) ; 171,1 (C) ; 167,4 (C) ; 158,3 (C) ; 157,3 (C) ; 137,2 (C) ; 131,4 (C) ; 130,4 (CH) ; 129,6 (CH) ; 128,3 (CH) ; 128,1 (C) ; 125,9 (CH) ; 125,4 (CH) ; 122,9 (C) ; 119,7 (CH) ; 111,9 (CH) ; 83,1 (C) ; 73,5 (CH) ; 56,0 (CH) ; 55,6 (CH₃) ; 54,0 (CH₂) ; 38,2 (C) ; 37,3 (CH₃) ; 35,9 (CH₃) ; 33,9 (CH₂) ; 26,6 (CH₃) ; 21,5 (CH₃).

SM (ESI⁺) : $m/z = 556,1 [M+H]^+$; 578,2 $[M+Na]^+$.

HRMS (ESI⁺- $[M+H]^+$) : $C_{29}H_{35}ClN_3O_6$ Calculée : 556,2228 ; Trouvée : 556,2214 ($\Delta = 2,4$ ppm).

$[\alpha]_D^{23} = -54^\circ$ ($c = 0,018$, CH_2Cl_2)

Synthèse du (2*S*,4*R*)-1-[[*(4R)*-6-chloro-4-(2-méthoxyphényl)-2-méthyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yl]carbonyl]-4-hydroxy-*N,N*-diméthyl-2-pyrrolidinecarboxamide

**387a**C₂₄H₂₆ClN₃O₅

M = 471,2 g/mol

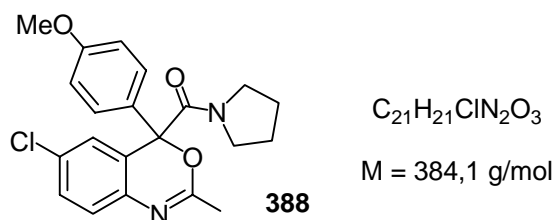
Dans un ballon monocol de 50 mL est introduit l'amide **384a** (450 mg ; 0,81 mmol) dissous dans 5 ml de THF. Une solution aqueuse de LiOH (c = 0,15 M ; 5,40 mL ; 0,97 mmol) est alors lentement introduit. Le milieu réactionnel est alors agité deux heures à température ambiante. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau puis avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide pour conduire à une mousse blanchâtre. Cette dernière est alors purifiée par une colonne de chromatographie sur gel de silice pour conduire à une mousse blanche (371 mg ; 97 %).

R_f = 0,46 (CH₂Cl₂ / MeOH : 95/5).

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆), δ (ppm) : 7,35-7,27 (*m*, 2H) ; 7,39 (*dd*, *J* = 11,0 Hz ; *J* = 3,2 Hz, 1H) ; 7,25 (*d*, *J* = 11,0 Hz, 1H) ; 6,95-6,89 (*m*, 2H) ; 7,06 (*d*, *J* = 3,2 Hz, 1H) ; 5,05-4,99 (*m*, 1H) ; 4,38 (*s*, 1H) ; 3,81-3,69 (*m*, 1H) ; 3,89 (*s*, 3H) ; 3,40 (*dd*, *J* = 15,6 Hz ; *J* = 5,6 Hz, 1H) ; 3,08 (*s*, 3H, NCH₃) ; 2,92 (*s*, 3H, NCH₃) ; 2,09 (*s*, 3H) ; 2,05-1,88 (*m*, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 171,9 (C) ; 167,3 (C) ; 158,6 (C) ; 157,3 (C) ; 136,6 (C) ; 130,9 (C) ; 130,5 (CH) ; 129,0 (CH) ; 128,2 (CH) ; 127,2 (C) ; 126,7 (CH) ; 124,8 (C) ; 124,6 (CH) ; 120,3 (CH) ; 112,1 (CH) ; 83,4 (C) ; 70,2 (CH) ; 56,4 (CH) ; 56,2 (CH₂) ; 55,7 (CH₃) ; 37,2 (CH₂) ; 36,6 (CH₃) ; 35,9 (CH₃) ; 21,2 (CH₃).

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₂₄H₂₇ClN₃O₅ Calculée : 472,1639 ; Trouvée : 472,1657 (Δ = 3,8 ppm).

Synthèse de la [6-chloro-4-(4-méthoxyphényl)-2-méthyl-4*H*-1,3-benzoxazin-4-yl](1-pyrrolidiny)méthanone


Une solution du composé **356** (340 mg ; 1,15 mmol) dissous dans 20 mL de dichlorométhane est refroidi à 0°C *via* un bain de glace. La pyridine (186 μ L ; 2,31 mmol) est alors ajoutée goutte à goutte, suivie de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (388 μ L ; 2,31 mmol). Après 15 minutes d'agitation à 0°C, l'anisole (187 μ l ; 1,73 mL) est additionnée et le système est laissé lentement remonté à température ambiante. Après 16 heures d'agitation, la phase organique est lavée avec de l'eau et une solution de saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous vide. L'huile résiduelle est alors purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 1/1) pour donner une mousse blanche (314 mg ; 71 %).

Rf : 0,24 (Cyclohexane/AcOEt : 1/1).

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$), δ (ppm) : 7,28-7,16 (*m*, 3H) ; 7,09 (*d*, $J = 8,4$ Hz, 1H) ; 6,92-6,84 (*m*, 3H) ; 3,79 (*s*, 3H) ; 3,60-3,48 (*m*, 2H) ; 3,24-3,40 (*m*, 2H) ; 2,18 (*s*, 3H) ; 1,84-1,64 (*m*, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 167,3 (C) ; 159,6 (C) ; 158,4 (C) ; 136,4 (C) ; 131,3 (C) ; 130,7 (C) ; 129,4 (CH) ; 127,9 (CH) ; 126,7 (CH) ; 126,1 (C) ; 125,2 (CH) ; 113,7 (CH) ; 84,8 (C) ; 55,2 (CH₃) ; 47,7 (CH₂) ; 47,5 (CH₂) ; 26,5 (CH₂) ; 23,2 (CH₂) ; 21,4 (CH₃).

SM (ESI⁺) : $m/z = 385,2 [M+H]^+$.

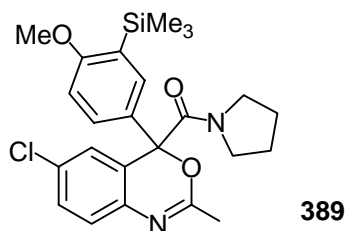
IR (NaCl, cm^{-1}) : 2953 ; 1650 $\nu(C=O)$; 1646 $\nu(C=N)$; 1593 $\nu(C=C)$; 1475 $\nu(C=C)$; 1454 $\nu(C=C)$; 1377 ; 1244 $\nu_{as}(COC)$; 1083 ; 1029 ; 1003 ; 839 $\nu(C-Cl)$.

AE : Calculée : C : 65,54 ; H : 5,50 ; Cl : 9,21 ; N : 7,28 ; O : 12,47
Trouvée : C : 65,71 ; H : 5,65 ; Cl : 9,10 ; N : 7,12 ; O : 12,73

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : $C_{21}H_{22}ClN_2O_3$ Calculée : 385,1319 ; Trouvée : 385,1322 ($\Delta = 0,8$ ppm).

F = 147-148 °C.

Synthèse de la {6-chloro-4-[4-méthoxy-3-(triméthylsilyl)phényl]-2-méthyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-yl}(1-pyrrolidinyl)méthanone



$C_{24}H_{29}ClN_2O_3Si$

$M = 456,2 \text{ g/mol}$

A une solution du composé **356** (320 mg ; 1,09 mmol) dans 15 mL de CH_2Cl_2 et refroidie à $0^\circ C$ est lentement ajoutée la pyridine (130 μL ; 1,63 mmol) suivie de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (270 μL ; 1,63 mmol). Après 15 minutes d'agitation le (2-méthoxyphényl)triméthylsilane **377a** est additionné à $0^\circ C$ et la réaction est laissée remonter à température ambiante et agitée pendant 16 heures. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane, lavée à l'eau et par une solution de saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est alors purifiée par chromatographie éclair sur colonne de silice ($CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2) pour donner le composé attendu sous la forme d'une mousse blanchâtre (329 mg ; 66 %).

Rf : 0,37 ($CH_2Cl_2/MeOH$ (98/2)).

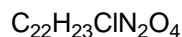
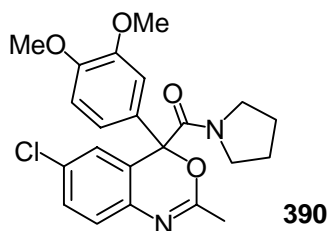
RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$), δ (ppm) : 7,26 (*dd*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,23-7,19 (*m*, 2H) ; 7,10 (*d*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,89 (*d*, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,80 (*d*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,80 (*s*, 3H) ; 3,60-3,55 (*m*, 2H) ; 3,34-3,31 (*m*, 2H) ; 2,20 (*s*, 3H) ; 1,84-1,64 (*m*, 4H) ; 0,22 (*s*, 9H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 167,1 (C) ; 164,2 (C) ; 158,3 (C) ; 136,3 (C) ; 132,6 (CH) ; 131,0 (C) ; 129,9 (C) ; 129,4 (CH) ; 129,0 (CH) ; 127,6 (C) ; 126,5 (CH) ; 126,2 (C) ; 125,0 (CH) ; 109,0 (CH) ; 84,9 (C) ; 54,5 (CH_3) ; 47,6 (CH_2) ; 47,4 (CH_2) ; 26,3 (CH_2) ; 23,0 (CH_2) ; 21,2 (CH_3) ; -1,32 ($SiCH_3$).

SM (ESI $^+$) : $m/z = 457,2$ $[M+H]^+$; 913,5 $[2M+H]^+$.

IR (NaCl, cm^{-1}) : 2954 $\nu_{as}(CH_3)$; 2922 $\nu_{as}(CH_2)$; 2873 $\nu_s(CH_3)$; 2841 $\nu_s(CH_2)$; 1650 $\nu(C=O)$ + $\nu(C=N)$; 1590 $\nu(C=C)$; 1473 $\nu(C=C)$; 1405 ; 1240 $\nu_{as}(COC)$; 1125 ; 1025 ; 849 ; 838 $\nu(C-Cl)$; 754 ; 719.

HRMS (ESI- $[M+H]^+$) : $C_{24}H_{30}ClN_2O_3Si$ Calculée : 457,1714 ; Trouvée : 457,1709 ($\Delta = 1,1 \text{ ppm}$).

Synthèse de la [6-chloro-4-(3,4-diméthoxyphényl)-2-méthyl-4H-benzo [d][1,3]oxazin-4-yl](1-pyrrolidiny)méthanone


$$M = 414,1 \text{ g/mol}$$

390

A une solution du composé **356** (400 mg ; 1,35 mmol) dans 20 mL de dichlorométhane, refroidie à 0°C à l'aide d'un bain de glace, est lentement additionnée la pyridine (220 μ L ; 2,72 mmol) puis l'anhydride trifluorométhanesulfonique (460 μ L ; 2,72 mmol). Après 15 minutes d'agitation, le 1,2-diméthoxybenzène (260 μ L ; 2,03 mmol) est ajouté à 0°C. La réaction est alors laissée remontée à température ambiante, agité pendant 12 heures, puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau, avec une solution de saumure, séchées sur $MgSO_4$, et concentrées sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie sur gel de silice ($CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2) pour conduire à une mousse blanche (408 mg ; 73 %).

Rf = 0,38 ($CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2).

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 7,37 (*dd*, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 7,12 (*d*, $J = 8,4$ Hz, 1H) ; 7,03 (*d*, $J = 8,4$ Hz, 1H) ; 6,84 (*d*, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 6,74 (*dd*, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 6,62 (*d*, $J = 2,4$ Hz, 1H) ; 3,80 (*s*, 3H) ; 3,73 (*s*, 3H) ; 3,44-3,30 (*m*, 3H) ; 3,18-3,10 (*m*, 1H) ; 2,21 (*s*, 3H) ; 1,80-1,70 (*m*, 3H) ; 1,60-1,50 (*m*, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 167,0 (C) ; 158,0 (C) ; 149,0 (C) ; 148,8 (C) ; 136,2 (C) ; 131,1 (C) ; 130,5 (C) ; 129,1 (CH) ; 126,5 (CH) ; 126,1 (C) ; 125,0 (CH) ; 118,9 (CH) ; 110,3 (CH) ; 109,5 (CH) ; 84,7 (C) ; 55,7 (CH₃) ; 55,6 (CH₃) ; 47,5 (CH₂) ; 47,3 (CH₂) ; 26,3 (CH₂) ; 23,0 (CH₂) ; 21,2 (CH₃).

SM (ESI⁺) : $m/z = 415,0$ [M+H]⁺ ; 437,1 [M+Na]⁺ ; 828,7 [2M+H]⁺ ; 850,9 [2M+Na]⁺.

AE : Calculée : C : 63,69 ; H : 5,59 ; Cl : 8,55 ; N : 6,75 ; O : 15,43.

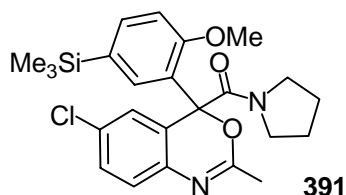
Trouvée : C : 63,60 ; H : 5,60 ; Cl : 8,89 ; N : 6,67 ; O : 15,24.

IR (NaCl, cm^{-1}) : 2970 $\nu_{as}(CH_3)$; 2880 $\nu_s(CH_3)$; 2837 $\nu_s(CH_2)$; 1659 ; 1696 $\nu(C=O)$; 1647 $\nu(C=N)$; 1592 $\nu(C=C)$; 1515 $\nu(C=C)$; 1473 $\nu(C=C)$; 1413 ; 1256 $\nu_{as}(COC)$; 1146 ; 1026 ; 838 $\nu(C-Cl)$; 734.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : $C_{22}H_{24}ClN_2O_4$ Calculée : 415,1425 ; Trouvée : 415,1417 ($\Delta = 1,8$ ppm).

F = 163-164 °C

Synthèse de la {6-chloro-4-[2-méthoxy-5-(triméthylsilyl)phényl]- 2-méthyl-4H-benzo [d][1,3]oxazin-4-yl}(1-pyrrolidiny)méthanone



$C_{24}H_{29}ClN_2O_3Si$

$M = 456,2 \text{ g/mol}$

Une solution du composé **356** (250 mg ; 0,85 mmol) dissous dans 15 mL de dichlorométhane est refroidie à 0°C *via* un bain de glace. La pyridine (100 μL ; 1,27 mmol) est alors ajoutée goutte à goutte, suivie de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (210 μL ; 1,27 mmol). Après 15 minutes d'agitation à 0°C le 4-(méthoxyphényl)triméthylsilyle est additionné. Le mélange est laissé lentement remonté à température ambiante puis est agité pendant 12 heures. La phase aqueuse est alors extraite au dichlorométhane, lavée avec de l'eau et par une solution de saumure, séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous vide. L'huile résiduelle est alors purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2) pour conduire à un solide blanc (171 mg ; 44 %). Le composé **388** est également récupéré à hauteur de 16%.

Rf : 0,29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2).

RMN ^1H (400 MHz ; DMSO-d_6), δ (ppm) : 7,55 (*dd*, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,33 (*dd*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,15 (*d*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,08 (*d*, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,95 (*d*, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,72 (*d*, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,67 (*s*, 3H) ; 3,44-3,30 (*m*, 3H) ; 3,18-3,10 (*m*, 1H) ; 2,03 (*s*, 3H) ; 2,24-1,64 (*m*, 4H) ; 0,18 (*s*, 9H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 166,9 (C) ; 158,0 (C) ; 157,9 (C) ; 136,6 (C) ; 135,7 (CH) ; 132,3 (CH) ; 131,1 (C) ; 130,7 (C) ; 128,9 (CH) ; 127,5 (C) ; 126,0 (CH) ; 124,9 (CH) ; 124,6 (C) ; 112,1 (CH) ; 84,8 (C) ; 55,7 (CH_3) ; 47,7 (CH_2) ; 47,6 (CH_2) ; 26,6 (CH_2) ; 23,2 (CH_2) ; 21,4 (CH_3) ; -1,21 (SiCH_3).

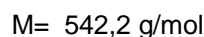
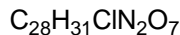
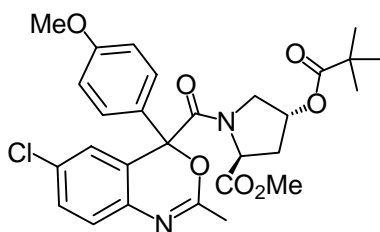
SM (ESI $^+$) : $m/z = 457,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 913,5 [$2\text{M}+\text{H}$] $^+$.

IR (NaCl, cm^{-1}) : 2953 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$; 2875 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; 2840 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$; 1696 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1648 $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1592 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1475 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1406 ; 1259 $\nu_{\text{as}}(\text{COC})$; 1111 ; 1025 ; 838 $\nu(\text{C}-\text{Cl})$.

HRMS (ESI-[$\text{M}+\text{H}$] $^+$) : $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Si}$ Calculée : 457,1714 ; Trouvée : 457,1708 ($\Delta = 1,4 \text{ ppm}$).

Structure RX : (Voir annexe)

Synthèse du carboxylate(2*S*,4*R*)-1-{[6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-2-méthyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yl]carbonyl}-4-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-2-pyrrolidine de méthyle



374

A une solution du composé **354** (550 mg ; 1,21 mmol) dans 30 mL de dichlorométhane, refroidie à 0°C *via* un bain de glace, est additionnée la pyridine (200 µL, 2,43 mmol) goutte à goutte, suivie de l'anhydride trifluorométhanesulfonique, (410 µL ; 2,43 mmol). Après 30 minutes d'agitation, l'anisole (0,27 mL ; 2,43 mmol) est ajoutée au milieu à 0°C. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 20 mL) puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau, avec une solution de saumure, séchées sur MgSO₄, et concentrées sous vide. Le produit est alors purifié par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 99/1) pour conduire au produit désiré sous la forme d'une mousse rose (590mg ; 89 %). Le produit se présente sous la forme d'un mélange de diastéréoisomère. Ceux-ci ont pu être séparé par chromatographie.

Rf : 0,32 et 0,27 (CH₂Cl₂/MeOH : 99/1).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) (Diastéréoisomère majoritaire) : 7,49-7,39 (*m*, 3H) ; 7,12 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H) ; 6,95 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 6,93-6,88 (*m*, 2H) ; 5,24-5,19 (*ma*, 1H) ; 4,60 (*m*, 1H) ; 3,81 (*s*, 3H) ; 3,78 (*s*, 3H) ; 3,79-3,71 (*m*, 1H) ; 3,59 (*m*, 1H) ; 2,36-2,26 (*m*, 1H) ; 2,18 (*s*, 3H) ; 2,15-2,06 (*m*, 1H) ; 1,09 (*s*, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 177,6 (C) ; 171,9 (C) ; 168,1 (C) ; 159,8 (C) ; 158,1 (C) ; 136,6 (C) ; 131,9 (C) ; 130,4 (C) ; 129,8 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 126,1 (CH) ; 125,7 (CH) ; 124,7 (C) ; 113,9 (2CH) ; 84,3 (C) ; 73,0 (CH) ; 59,5 (CH) ; 55,2 (CH₃) ; 53,6 (CH₂) ; 52,5 (CH₃) ; 38,5 (C) ; 34,1 (CH₂) ; 26,9 (CH₃) ; 21,6 (CH₃).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) (Diastéréoisomère minoritaire) : 7,29-7,24 (*m*, 3H) ; 7,11 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H) ; 6,94-6,89 (*m*, 2H) ; 6,81 (*d*, *J* = 2,0 Hz, 1H) ; 5,20-5,17 (*ma*, 1H) ; 4,67 (*t*, *J* = 8,6 Hz, 1H) ; 3,81 (*s*, 3H) ; 3,78-3,74 (*m*, 1H) ; 3,72 (*s*, 3H) ; 3,70-3,61 (*m*, 1H) ; 2,40-2,31 (*m*, 1H) ; 2,26 (*s*, 3H) ; 2,11-2,02 (*m*, 1H) ; 1,12 (*s*, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 177,3 (C) ; 171,4 (C) ; 168,4 (C) ; 159,8 (C) ; 158,1 (C) ; 136,2 (C) ; 131,3 (C) ; 129,5 (CH) ; 129,1 (C) ; 127,7 (2CH) ; 126,9 (CH) ; 126,3 (CH) ; 125,3 (C) ; 114,1 (2CH) ; 84,3 (C) ; 73,0 (CH) ; 59,1 (CH) ; 55,1 (CH₃) ; 53,2 (CH₂) ; 52,3 (CH₃) ; 38,4 (C) ; 33,9 (CH₂) ; 26,8 (CH₃) ; 21,2 (CH₃).

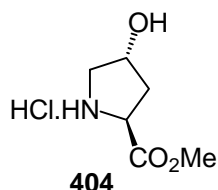
SM (ESI⁺) : *m/z* = 543,0 [M+H]⁺ ; 1084,6 [2M+H]⁺.

IR (NaCl, cm⁻¹) : 2955 ν_{as}(CH₃) ; 2935 ν_{as}(CH₂) ; 2873 ν_s(CH₃) ; 2834 ν_s(CH₂) ; 1744 ν(C=O) ; 1730 (C=O) ; 1655 ν(C=O) ; 1646 ν(C=N) ; 1600 ν(C=C) ; 1513 ν(C=C) ; 1476 ν(C=C) ; 1255 ν_{as}(COC) ; 1151 ; 827 δ_{hp}(CH_{ar}) ; 735.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₂₈H₃₂ClN₂O₇ Calculée : 543,1898 ; Trouvée : 543,1884 (Δ = 2,6 ppm).

Synthèse du Chlorhydrate (2*S*, 4*R*)-4-Hydroxyproline de méthyle¹⁵⁹

RN = 40216-83-9

C₆H₁₂ClNO₃

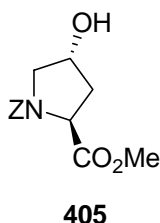
M = 181,1 g/mol

A une suspension de (2*S*,4*R*)-4-hydroxyproline (6,0 g ; 45,8 mmol) dans 55 mL de méthanol est additionné le chlorure de thionyle (6,67 mL ; 91,5 mmol) à 0°C. La suspension résultante est agitée 30 minutes à température ambiante puis chauffée 4 heures au reflux. L'évaporation du solvant conduit à un solide blanc (6,6 g ; 99 %) qui est utilisé dans l'étape suivante sans davantage de purification.

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆), δ (ppm) : 9,9 (*s*, 1H) ; 5,63 (*s*, 1H) ; 4,48-4,38 (*m*, 2H) ; 3,75 (*s*, 3H) ; 3,36 (*dd*, *J* = 12 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1H) ; 3,06 (*m*, 1H) ; 2,22-2,15 (*m*, 1H) ; 2,12-2,04 (*m*, 1H).

Synthèse de la 1-benzyl 2-méthyl (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-1,2-pyrrolidinedicarboxylate¹⁵⁹

RN = 64187-48-0

C₁₄H₁₇NO₅

M = 279,29 g/mol

A une solution du chlorhydrate de l'hydroxyprolinamide **404** (6,5 g ; 35,8 mmol) dans 4 mL de DMF et 20 mL d'eau, est additionnée la diisopropyléthylamine (15,0 mL ; 85,9 mmol) à 0°C suivie du chlorure de benzyloxychloroformiate (5,6 mL ; 39,4 mmol). Après 1 heure d'agitation à 0°C et une nuit à température ambiante, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, lavée avec une solution aqueuse d'HCl à 5%, avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, avec de la saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane/AcOEt : 1/1) pour conduire à une huile incolore (9,2 g ; 92 %)(*lit.* 99%). Le produit est obtenu sous la forme d'un mélange de rotamères dans un rapport 1/1.

R_f = 0,18 (Hexane/AcOEt : 1/1).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,40-7,24 (*m*, 5H) ; 5,21-4,98 (*m*, 2H) ; 4,52-4,45 (*m*, 2H) ; 3,75 (*s*, 1,5H) ; 3,54 (*s*, 1,5H) ; 3,67-3,56 (*m*, 2H), 2,35-2,26 (*m*, 1H) ; 2,10-2,03 (*m*, 1H).

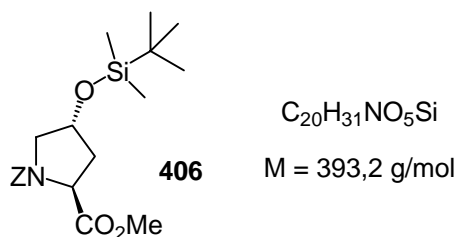
RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 173,2 (C) ; 173,1 (C) ; 155,0 (C) ; 154,5 (C) ; 136,2 (C) ; 136,0 (C) ; 128,3 (CH) ; 127,9 (CH) ; 127,7 (CH) ; 127,6 (CH) ; 69,6 (CH) ; 68,9 (CH) ; 67,13 (CH₂) ; 67,08 (CH₂) ; 57,8 (CH) ; 57,6 (CH) ; 55,0 (CH₂) ; 54,5 (CH₂) ; 52,2 (CH₃) ; 52,0 (CH₂) ; 38,9 (CH₂) ; 38,2 (CH₂).

SM (ESI⁺) : $m/z = 280,0$ $[M+H]^+$; $302,1$ $[M+Na]^+$.

$[\alpha]_D^{23} = -37^\circ$ ($c = 0,775$, $CHCl_3$) (*lit.* -39°)

Synthèse de la 1-benzyl-2-méthyl (2*S*,4*R*)-4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-1,2-pyrrolidinedicarboxylate¹⁵⁹

RN = 114358-14-4



Dans un ballon bicol de 250 mL est introduit l'ester méthylique **405** préparé précédemment (7,6 g ; 27,2 mmol) dans 70 mL de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette solution sont ajoutés l'imidazole (4,5 g ; 54,4 mmol) et le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (3,7 g ; 29,9 mmol). Le milieu réactionnel est alors agité 14 heures à température ambiante, puis dilué dans de l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl , séché sur $MgSO_4$ et concentré sous vide. L'huile résiduelle est alors purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/ AcOEt : 4/1) pour conduire à une huile incolore (10,2 g ; 95 %) (*lit.* 89%). Le produit est obtenu sous la forme d'un mélange de rotamères dans un rapport 1/1.

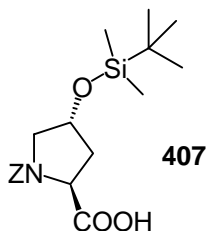
RMN ¹H (400 MHz ; $CDCl_3$), δ (ppm) : 7,40-7,26 (*m*, 5H) ; 5,21-5,02 (*m*, 2H, CH_2Ph) ; 4,52-4,36 (*m*, 2H) ; 3,75 (*s*, 1,5H) ; 3,70-3,61 (*m*, 1H) ; 3,54 (*s*, 1,5H) ; 3,50-3,39 (*m*, 1H) ; 2,25-2,15 (*m*, 1H) ; 2,08-2,00 (*m*, 1H) ; 0,86 (*s*, 4,5H) ; 0,85 (*s*, 4,5H) ; 0,06 (*s*, 3H) ; 0,05 (*s*, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 173,3 (C) ; 173,2 (C) ; 154,9 (C) ; 154,2 (C) ; 136,5 (C) ; 136,3 (C) ; 128,4 (CH) ; 128,3 (CH) ; 128,0 (CH) ; 127,90 (CH) ; 127,86 (CH) ; 127,8 (CH) ; 70,3 (CH) ; 69,6 (CH) ; 67,11 (CH_2) ; 67,09 (CH_2) ; 58,0 (CH) ; 57,8 (CH) ; 55,1 (CH_2) ; 54,7 (CH_2) ; 52,2 (CH_3) ; 51,9 (CH_3) ; 39,8 (CH_2) ; 38,9 (CH_2) ; 25,6 (CH_3) ; 25,5 (CH_3) ; 17,8 (C) ; 17,7 (C) ; -4,8 (CH_3) ; -4,9 (CH_3).

SM (ESI⁺) : $m/z = 394,1$ $[M+H]^+$.

Synthèse de l'acide (2*S*,4*R*)-1-[(benzyloxy)carbonyl]-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-pyrrolidine carboxylique¹⁵⁹

RN = 81396-84-1

**407**C₁₉H₂₉NO₅Si

M = 379,2 g/mol

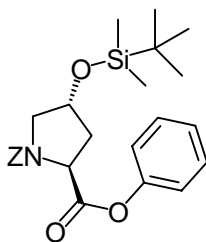
A une solution de l'ester méthylique **406** (11,0 g ; 28 mmol) dans 50 mL de MeOH est additionnée une solution aqueuse de LiOH à 0,1M (0,42 mL ; 42 mmol). Le mélange est ensuite chauffé à 45°C pendant 1 heure. Après avoir refroidi la solution à 0°C, celle-ci est acidifiée à pH=2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5%, puis la phase aqueuse est extraite à l'éther, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (CHCl₃/MeOH : 9/1) pour conduire à un solide blanc (10,5 g ; 99 %) (*lit.* 99%). Le produit est obtenu sous la forme d'un mélange de rotamères dans un rapport 1/1.

Rf : 0,36 (CHCl₃/MeOH : 9/1).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,40-7,25 (*m*, 5H) ; 5,22-5,11 (*m*, 2H) ; 4,57-4,30 (*m*, 2H) ; 3,59 (*dd*, *J* = 11,0 Hz ; *J* = 4,8 Hz, 1H) ; 3,45 (*dd*, *J* = 11,0 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1H) ; 2,30-2,10 (*m*, 2H) ; 0,84 (*d*, 9H) ; 0,07-0,02 (*m*, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 175,7 (C) ; 175,2 (C) ; 156,3 (C) ; 154,3 (C) ; 136,1 (C) ; 136,0 (C) ; 128,4 (CH) ; 128,3 (CH) ; 128,0 (CH) ; 127,9 (CH) ; 127,6 (CH) ; 70,0 (CH) ; 69,7 (CH) ; 67,8 (CH₂) ; 67,1 (CH₂) ; 59,4 (CH) ; 54,8 (CH₂) ; 54,5 (CH₂) ; 39,7 (CH₂) ; 38,2 (CH₂) ; 25,7 (^tBu) ; 25,6 (^tBu) ; 17,8 (C) ; 17,7 (C) ; -4,8 (CH₃) ; -4,9 (CH₃).

SM (ESI⁺) : m/z = 380,2 [M+H]⁺.[α]_D²³ = - 46° (c = 1,48, CH₂Cl₂)(*lit.* -47,8°)

Synthèse de la 1-benzyl-2-phenyl (2*S*,4*R*)-4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-1,2-pyrrolidinedicarboxylate
**408**C₂₅H₃₃NO₅Si

M = 455,2 g/mol

A une solution de l'acide carboxylique **407** (7,0 g ; 19,3 mmol) dissous dans 30 mL de dichlorométhane sont successivement additionnés le phénol (1,8 g ; 19,3 mmol) et la DMAP (2,35 g ; 19,3 mmol) à température ambiante, puis la DIC (3,3 mL ; 21,2 mmol) à 0°C. Le mélange est alors agité une nuit à température ambiante, puis concentré sous vide. Le solide résiduel est redissous dans de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5%, une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO₃), séchée sur (MgSO₄), filtrée puis concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/ AcOEt : 85/15) pour conduire à un solide blanc (5,7 g ; 65 %). Le produit est obtenu sous la forme d'un mélange de rotamère dans un rapport de 1/1.

Rf : 0,42 (Cyclohexane/ AcOEt : 85/15).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,40-7,17 (*m*, 8H) ; 7,12 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 1H) ; 6,75 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 1H) ; 5,23-5,10 (*m*, 2H, CH₂Ph) ; 4,73-4,62 (*m*, 1H) ; 4,52 (*sl*, 1H) ; 3,76-3,68 (*m*, 1H) ; 3,59-3,48 (*m*, 1H) ; 2,43-2,30 (*m*, 1H) ; 2,28-2,18 (*m*, 1H) ; 0,89 (*s*, 4,5H) ; 0,89 (*s*, 4,5H) ; 0,081 (*s*, 3H) ; 0,080 (*s*, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 171,3 (C) ; 171,2 (C) ; 155,1 (C) ; 154,4 (C) ; 150,6 (C) ; 150,2 (C) ; 136,5 (C) ; 136,2 (C) ; 129,3 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,0 (CH) ; 127,9 (CH) ; 127,7 (CH) ; 125,9 (CH) ; 121,4 (CH) ; 121,1 (CH) ; 70,5 (CH) ; 69,7 (CH) ; 67,4 (CH₂) ; 67,1 (CH₂) ; 58,3 (CH) ; 57,9 (CH) ; 55,3 (CH₂) ; 54,8 (CH₂) ; 40,0 (CH₂) ; 39,0 (CH₂) ; 25,7 (CH₃) ; 25,6 (CH₃) ; 18,0 (C) ; 17,9 (C) ; -4,91 (CH₃) ; -4,92 (CH₃).

SM (ESI⁺) : m/z = 456,0 [M+H⁺] ; 472,8.

IR (NaCl, cm⁻¹) : 2954 ν_{as}(CH₃) ; 2930 ν_{as}(CH₂) ; 2885 ν_s(CH₃) ; 2857 ν_s(CH₂) ; 1772 ν(C=O) ; 1711 ν(C=O) ; 1593 ν(C=C) ; 1493 ν(C=C) ; 1417 δ_p(CH₂) ; 1354 δ_p(CH₂) ; 1256 ; 1194 ; 1144 ; 1117 ; 1092 ; 1022 ν_s(COC) ; 837 ; 776.

AE : Calculée C : 65,90 ; H : 7,30 ; N : 3,07 ; Si : 6,16.

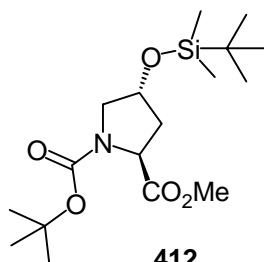
Trouvée C : 65,78 ; H : 7,35 ; N : 2,99 ; Si : 6,28.

HRMS (ESI⁺-[M+H]⁺) : C₂₅H₃₄NO₅Si Calculée : 456,2206 ; Trouvée : 456,2223 (Δ = 3,7 ppm).

F = 59-60 °C

Synthèse de la *N*-(*tert*-butyl) 2-méthyl (2*S*,4*R*)-4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-1,2-pyrrolidinedicarboxylate¹⁶⁰

RN = 114676-91-4

C₁₇H₃₃NO₅Si

M= 359,2 g/mol

412

A une solution d'ester méthylique de la *trans*-4-hydroxyproline **404** (10,0 g ; 55 mmol) dans 80 mL de dichlorométhane sont successivement additionnés la triéthylamine (15,3 mL ; 110 mmol) et le di-*tert*-butyl dicarbonate (13,2 g ; 60,5 mmol). Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 3 %, avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, séchées sur MgSO₄, filtrée et concentrées sous vide. L'huile jaune résiduelle est recristallisée dans l'hexane pour donner la (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-carbométhoxy-4-hydroxypyrrrolidine **411** sous forme d'un solide blanc (12,2 g ; 90 %) (*lit.* 100%).

Dans un ballon monocol de 250 mL, est introduite la (*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidine (12,2 g ; 49,7 mmol) préparée ci-dessus dissoute dans 50 mL de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. L'imidazole (7,1 g ; 104,5 mmol) et le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (8,3 g ; 54,7 mmol) sont tour à tour introduits dans le milieu réactionnel. La réaction est agitée pendant 4 heures à température ambiante, diluée dans de l'éther. La phase aqueuse est extraite, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau puis avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. L'huile incolore résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 4/1) pour donner un solide blanc (17,7 g ; 99 %) (*lit.* 98%). Le produit est obtenu sous la forme d'un mélange de rotamère dans un rapport de 3/2.

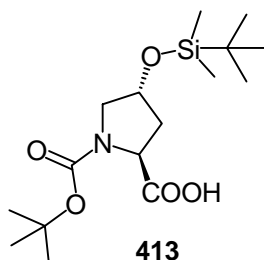
RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 4,43-4,31 (*m*, 2H) ; 3,73 (*s*, 1H) ; 3,72 (*s*, 2H) ; 3,62-3,54 (*m*, 1H) ; 3,42-3,27 (*m*, 1H) ; 2,21-2,11 (*m*, 1H) ; 2,04-1,95 (*m*, 1H) ; 1,45 (*s*, 3H) ; 1,40 (*s*, 6H) ; 0,86 (*s*, 9H) ; 0,06 (*s*, 2H) ; 0,06 (*s*, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 173,6 (C) ; 173,4 (C) ; 154,5 (C) ; 153,7 (C) ; 79,91 (C) ; 79,91 (C) ; 70,3 (CH) ; 69,6 (CH) ; 57,9 (CH) ; 57,5 (CH) ; 54,7 (CH₂) ; 54,4 (CH₂) ; 52,0 (CH₃) ; 51,9 (CH₃) ; 39,7 (CH₂) ; 38,8 (CH₂) ; 28,3 (CH₃) ; 28,1 (CH₃) ; 25,6 (CH₃) ; 25,6 (CH₃) ; 17,9 (C) ; 17,8 (C) ; -4,9 (SiMe₃) ; -5,0 (SiMe₃).

SM (ESI⁺) : m/z = 360,1 [M+H]⁺ ; 382,0 [M+Na]⁺ ; 740,9 [2M+Na]⁺.

Synthèse de l'acide (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-2-pyrrolidine carboxylique¹⁶⁰

RN = 149814-40-4



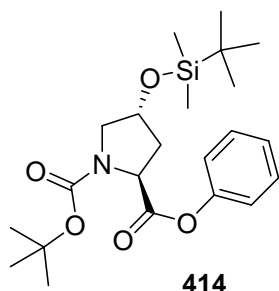
$C_{16}H_{31}NO_5Si$

M= 345,2 g/mol

A une solution de l'ester méthylique **412** (16,0 g ; 44,6 mmol) dans 80 mL de MeOH est additionnée une solution aqueuse de LiOH (2,8 g ; 70,0 mmol) dans 20 mL d'eau. Le mélange est ensuite chauffé à 45°C pendant 1 heure. Après avoir refroidi la solution à 0°C, celle-ci est acidifiée à pH=2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5%, puis la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide pour donner un solide blanc (15,2 g ; 99 %) (*lit.* 96 %) qui est utilisé sans davantage de purification dans l'étape suivante. Le produit est obtenu sous la forme d'un mélange de rotamère dans un rapport de 3/2.

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 4,58-4,35 (*m*, 2H) ; 3,55-3,34 (*m*, 2H) ; 2,20-2,03 (*m*, 2H) ; 1,48 (*s*, 5,5H) ; 1,42 (*s*, 3,5H) ; 0,88 (*s*, 9H) ; 0,08 (*s*, 6H).

SM (ESI⁺) : m/z = 346,0 [M+H]⁺ ; 368,2 [M+Na]⁺.

Synthèse de la *N*-(*tert*-butyl) 2-phényl (2*S*,4*R*)-4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-1,2-pyrrolidinedicarboxylate.


$C_{22}H_{35}NO_5Si$
 $M = 421,2 \text{ g/mol}$

414

A une solution de l'acide carboxylique **413** (7,0 g ; 20,5 mmol) dissous dans 90 mL de dichlorométhane anhydre sont successivement additionnés le phénol (1,9 g ; 20,5 mmol) et la 4-diméthylaminopyridine (2,5 g ; 20,5 mmol) à température ambiante puis la *N,N*-diisopropylcarbodiimide (3,5 mL ; 22,6 mmol) à 0°C. Le mélange est alors agité 12 heures à température ambiante puis concentré sous vide et redissous dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5%, par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO₃) puis séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/ AcOEt : 95/5) pour fournir un solide blanc (5,4 g ; 60 %) (Mélange de rotamères 3/2).

Rf : 0,17 (Cyclohexane/ AcOEt : 95/5).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 7,49-7,40 (*m*, 2H) ; 7,32-7,25 (*m*, 2H) ; 7,14-7,08 (*m*, 1H) ; 4,63-4,55 (*m*, 1H) ; 4,50 (*s*, 1H) ; 3,69-3,61 (*m*, 1H) ; 3,50-3,35 (*m*, 1H) ; 2,39-2,17 (*m*, 2H) ; 1,48 (*s*, 3,5H) ; 1,47 (*s*, 5,5H) ; 0,89 (*s*, 9H) ; 0,09 (*s*, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 171,6 (C) ; 154,6 (C) ; 153,9 (CH) ; 150,7 (C) ; 150,5 (C) ; 129,5 (CH) ; 129,3 (CH) ; 125,9 (CH) ; 125,8 (CH) ; 121,4 (CH) ; 121,1 (CH) ; 80,4 (C) ; 80,1 (C) ; 70,5 (CH) ; 69,7 (CH) ; 58,2 (CH) ; 58,0 (CH) ; 54,9 (CH₂) ; 54,6 (CH₂) ; 39,9 (CH₂) ; 38,9 (CH₂) ; 28,4 (CH₃) ; 28,3 (CH₃) ; 25,7(CH₃) ; 18,0 (C) ; 17,9 (C) ; -4,8 (SiCH₃) ; -4,9 (SiCH₃).

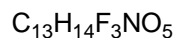
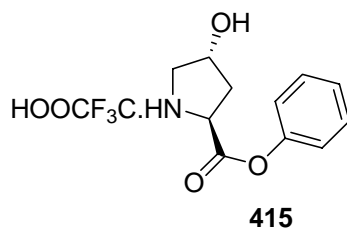
SM (ESI⁺) : $m/z = 441,1 [M+Na]^+$; 388,1 $[M+Na]^+ - tBu$; 322,2 $[M-Boc]^+$.

IR (NaCl, cm⁻¹) : 2953 $\nu_{as}(CH_3)$; 2931 $\nu_{as}(CH_2)$; 2885 $\nu_s(CH_3)$; 2858 $\nu_s(CH_2)$; 1772 $\nu(C=O)$; 1703 $\nu(C=O)$; 1593 $\nu(C=C)$; 1493 $\nu(C=C)$; 1473 $\nu(C=C)$; 1399 ; 1366 ; 1255 $\nu_{as}(COC)$; 1196 ; 1141 ; 1092 ; 1022 $\nu_s(COC)$; 837 ; 777.

AE : *Calculée* : C : 62,67 ; H : 8,37 ; N : 3,32 ; O : 18,97 ; Si : 6,66
Trouvée : C : 62,70 ; H : 8,54 ; N : 3,20 ; O : 18,86 ; Si : 6,70

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₂₂H₃₆NO₅Si Calculée : 422,2363 ; Trouvée : 422,2369 ($\Delta = 1,5 \text{ ppm}$).

$[\alpha]_D^{23} = -79,5^\circ$ (c=0,022, CH₂Cl₂)

Synthèse du trifluoroacétate de (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-2-(phénoxycarbonyl)pyrrolidinium.

$$M = 321,1 \text{ g/mol}$$

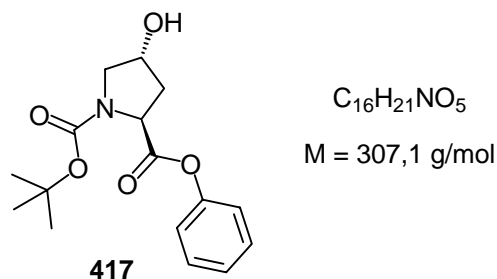
Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit l'ester phénolique **414** (4,0 g ; 9,5 mmol) dissous dans 12 mL d'un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1/1). Le milieu réactionnel est alors agité 4 heures à température ambiante puis concentré sous vide. L'huile résiduelle est alors redissoute dans un minimum d'éther à froid afin de faire précipiter le sel. Le produit désiré est alors récupéré sous la forme d'un solide blanc (3,0 g ; 100 %).

Ok

RMN ^1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 10,11 (*s*, 1H) ; 9,23 (*s*, 1H) ; 7,48 (*t*, $J = 7,8$ Hz, 2H) ; 7,32 (*t*, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,24 (*d*, $J = 7,6$ Hz, 2H) ; 4,81 (*t*, $J = 9,2$ Hz, 1H) ; 4,54-4,48 (*m*, 1H) ; 3,44-3,36 (*m*, 1H) ; 3,20-3,14 (*m*, 1H) ; 2,36 (*dd*, $J = 9,2$ Hz ; $J = 2,4$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 167,6 (C) ; 158,2 (q, $J_{\text{C-F}} = 130$ Hz, J) ; 149,7 (C) ; 129,6 (2CH) ; 126,5 (CH) ; 121,4 (2CH) ; 68,4 (CH) ; 57,7 (CH) ; 53,4 (CH_2) ; 36,9 (CH_2).

HRMS (ESI- $[\text{M}+\text{H}]^+$) : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ Calculée : 208,0974 ; Trouvée : 208,0969 ($\Delta = 2,3$ ppm).

Synthèse de la 1-(*tert*-butyl) 2-phényl (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-1,2-pyrrolidinedicarboxylate.

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit l'acide 414 (5,0 g ; 11,9 mmol) dissous dans une solution de fluorure de tétrabutylammonium (c = 1M en solution dans le THF ; 13,1 mL ; 13,1 mmol) Le mélange est alors agité pendant six heures à température ambiante, puis arrêté par ajout de quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane, puis les phases organiques sont combinées, lavées par une solution aqueuse en chlorure de sodium, séchées sur $MgSO_4$, filtrés et concentrés sous pression réduite. Le résidu est purifié par une colonne de chromatographie sur gel de silice ($CH_2Cl_2/AcOEt$: 4/1) pour conduire à un solide blanc (3,3 g ; 91%). Le produit se présente sous la forme d'un mélange de rotamère dans un rapport 3 pour 2.

Rf : 0,27 ($CH_2Cl_2/AcOEt$: 4/1).

RMN 1H (400 MHz ; $DMSO-d_6$), δ (ppm) : 7,48-7,41 (m, 2H) ; 7,31-7,25 (m, 1H) ; 7,14-7,08 (m, 2H) ; 5,18 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H) ; 4,49-4,40 (m, 1H) ; 4,34 (s, 1H) ; 3,51-3,43 (m, 1H) ; 3,38-3,30 (m, 1H) ; 2,34-2,11 (m, 2H) ; 1,42 (s, 3,6H) ; 1,39 (s, 5,4H)

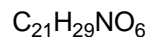
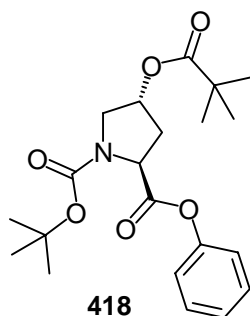
RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 171,4 (C) ; 171,1 (C) ; 153,8 (C) ; 152,9 (C) ; 150,3 (C) ; 150,1 (C) ; 129,6 (CH) ; 129,5 (CH) ; 126,0 (CH) ; 125,9 (CH) ; 121,4 (CH) ; 121,2 (CH) ; 79,2 (C) ; 68,6 (CH) ; 67,7 (CH) ; 57,7 (CH) ; 57,6 (CH) ; 54,7 (CH_2) ; 54,4 (CH_2) ; 38,7 (CH_2) ; 37,7 (CH_2) ; 28,0 (CH_3) ; 27,9 (CH_3).

IR ($NaCl$, cm^{-1}) : 2984 $\nu_{as}(CH_3)$; 2881 $\nu_s(CH_3)$; 1769 $\nu(C=O)$; 1693 $\nu(C=O)$; 1593 $\nu(C=C)$; 1495 $\nu(C=C)$; 1493 $\nu(C=C)$; 1407 ; 1368 ; 1195 ; 1164 ; 1084 ; 982 ; 896 ; 738.

HRMS (ESI- $[M+Na]^+$) : $C_{16}H_{21}NO_5Na$ Calculée : 330,1317 ; Trouvée : 330,1316 ($\Delta = 0,4$ ppm).

F = 124-125°C

Synthèse de la 1-(*tert*-butyl) 2-phényl (2*S*,4*R*)-4-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-1,2-pyrrolidinedicarboxylate.



$$M = 391,2 \text{ g/mol}$$

A une solution du l'acide amino **417** (4,0 g ; 9,5 mmol), de 4-diméthylaminopyridine (174 mg ; 1,4 mmol) et de triéthylamine (1,60 mL ; 11,4 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) est additionné à 0°C, une solution de chlorure de pivaloyle (2,3 mL ; 19,00 mmol) dans 3 mL de dichlorométhane pendant 10 minutes. La réaction est alors agitée 3h à température ambiante, puis la phase aqueuse est alors extraite au dichlorométhane, lavée à l'eau (3 fois), séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous vide. Le résidu est alors purifié par une colonne de chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 9/1) conduisant à un solide blanc (3,60 g ; 90 %). Le produit se présente sous la forme d'un mélange de rotamère dans un rapport 3 pour 2.

Rf : 0,31 (Cyclohexane/AcOEt : 9/1).

RMN ^1H (400 MHz ; DMSO-d_6), δ (ppm) : 7,50-7,41 (*m*, 2H) ; 7,32-7,25 (*m*, 1H) ; 7,16-7,10 (*m*, 2H) ; 5,24 (*s*, 1H) ; 4,51 (*dd*, $J = 15,6 \text{ Hz}$, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,70-3,58 (*m*, 1H) ; 3,55-3,42 (*m*, 1H) ; 2,48-2,38 (*m*, 1H) ; 1,40 (*s*, 9H) ; 1,15 (*s*, 9H).

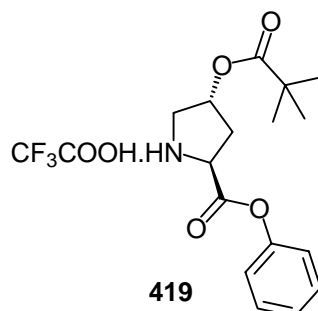
RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 177,8 (C) ; 177,6 (C) ; 170,7 (C) ; 154,2 (C) ; 153,5 (C) ; 150,5 (C) ; 150,3 (C) ; 129,4 (CH) ; 129,3 (CH) ; 126,0 (CH) ; 125,8 (CH) ; 121,2 (CH) ; 120,9 (CH) ; 80,7 (C) ; 80,5 (C) ; 72,4 (CH) ; 71,5 (CH) ; 58,0 (CH) ; 57,8 (CH) ; 52,2 (CH_2) ; 51,9 (CH_2) ; 38,5 (C*t*Bu) ; 36,6 (CH_2) ; 35,4 (CH_2) ; 28,2 (CH_3) ; 26,9 (CH_3).

SM (ESI $^+$) : $m/z = 414,2$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

IR (NaCl, cm^{-1}) : 2977 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$; 2885 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; 1772 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1702 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1593 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1493 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1481 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1399 ; 1368 ; 1283 ; 1150 ; 1069 ; 1026 ; 982 ; 937 ; 891 ; 861 ; 737 ; 690.

HRMS (ESI- $[\text{M} + \text{Na}]^+$) : $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$ Calculée : 414,1893 ; Trouvée : 414,1912 ($\Delta = 4,7 \text{ ppm}$).

F = 62-63°C

Synthèse du (2*S*,4*R*)-4-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-2-(phénoxy-carbonyl)pyrrolidinium 2,2,2-trifluoroacétate

 $C_{18}H_{22}F_3NO_6$
 $M = 405,1 \text{ g/mol}$

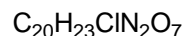
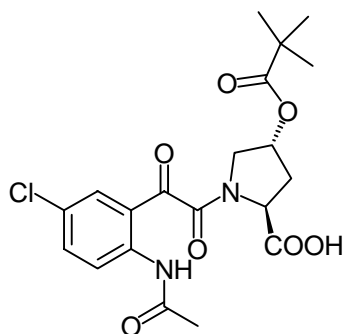
Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit l'ester phénolique **418** (2,9 g ; 7,4 mmol) dissous dans 12 mL d'un mélange CH_2Cl_2/TFA (1/1). Le milieu réactionnel est alors agité 4 heures à température ambiante puis concentré sous vide. L'huile résiduelle est alors dissoute dans un minimum d'éther à froid. Le produit désiré est alors récupéré sous la forme d'un solide blanc (2,8 g ; 92 %).

RMN 1H (400 MHz ; $DMSO-d_6$), δ (ppm) : 7,51-7,46 (*m*, 2H) ; 7,36-7,30 (*m*, 1H) ; 7,28-7,23 (*m*, 2H) ; 5,38 (*t*, $J = 4,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,88 (*dd*, $J = 10,4 \text{ Hz}$, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,67 (*dd*, $J = 13,2 \text{ Hz}$, $J = 4,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,38 (*d*, $J = 13,2 \text{ Hz}$, 1H) ; 2,62 (*ddd*, $J = 13,2 \text{ Hz}$, $J = 10,4 \text{ Hz}$, $J = 4,4 \text{ Hz}$, 1H) ; 2,54-2,45 (*m*, 1H) ; 1,18 (*s*, 9H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 177,8 (C) ; 166,9 (C) ; 160,8 (*q*, $J = 159 \text{ Hz}$) ; 149,6 (C) ; 129,8 (CH) ; 127,1 (CH) ; 120,7 (CH) ; 71,8 (CH) ; 58,8 (CH) ; 51,8 (CH_2) ; 38,7 (C) ; 35,0 (CH_2) ; 26,6 (CH_3).

HRMS (ESI- $[M+H]^+$) : $C_{16}H_{22}NO_4$ Calculée : 292,1549 ; Trouvée : 292,1546 ($\Delta = 1,0 \text{ ppm}$).

Synthèse de la 1-{2-[2-(acétylamino)-5-chlorophényl]-2-oxoacétyl}-4-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]proline



$$M = 438,1 \text{ g/mol}$$

420

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit l'ester méthylique **354** (1,5 g ; 3,31 mmol) dissous dans 24 mL de THF. Une solution aqueuse de LiOH (C = 0,15 M ; 24,2 mL ; 3,64 mmol) est additionnée goutte à goutte. Le mélange est alors agité 2 heures à température ambiante. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite récupérée, acidifiée à pH = 2 par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. La mousse blanche obtenue (1,45 g ; 100 %) est utilisée tel que dans l'étape suivante. Le produit se présente sous la forme d'un mélange de rotamères dans un rapport de 4 pour 1.

Rf : 0,21 ($CH_2Cl_2/MeOH$)

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 11,07 (sl, 0,8H, NH) ; 10,80 (sl, 0,2H, NH) ; 10,32 (s, 1H, OH) ; 8,75 (d, $J = 9,2$ Hz, 0,8H) ; 8,6 (d, $J = 9,2$ Hz, 0,2H) ; 7,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,2H) ; 7,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,8H) ; 7,56 (dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 0,8H) ; 7,51 (dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 0,2H) ; 5,41-5,35 (m, 0,2H) ; 5,35-5,29 (m, 0,8H) ; 4,82 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H) ; 4,06-4,02 (m, 0,2H) ; 3,90-3,84 (m, 0,2H) ; 3,80-3,73 (m, 0,8H) ; 3,65-3,60 (m, 0,8H) ; 2,65-2,54 (m, 1H) ; 2,47-2,35 (m, 1H) ; 2,27 (s, 2,4H) ; 2,22 (s, 0,6H) ; 1,22 (s, 1,8H) ; 1,19 (s, 7,2H).

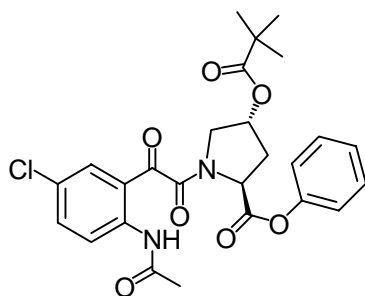
RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 193,1 (C) ; 191,9 (C) ; 177,8 (C) ; 177,9 (C) ; 173,3 (C) ; 173,2 (C) ; 170,0 (C) ; 163,8 (C) ; 163,3 (C) ; 140,7 (C) ; 140,0 (C) ; 136,7 (CH) ; 135,7 (CH) ; 133,5 (CH) ; 133,1 (CH) ; 128,0 (C) ; 127,9 (C) ; 122,1 (CH) ; 118,7 (C) ; 72,0 (CH) ; 70,4 (CH) ; 57,9 (CH) ; 57,0 (CH) ; 52,5 (CH_2) ; 52,2 (CH_2) ; 38,6 (C) ; 36,7 (CH_2) ; 34,4 (CH_2) ; 26,83 (CH_3) ; 26,80 (CH_3) ; 25,2 (CH_3) ; 25,2 (CH_3).

SM (ESI $^+$) : m/z = 439,0 [$M+H$] $^+$; 898,8 [$2M+Na$] $^+$.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3417 $\nu(OH)$; 2969 $\nu_{as}(CH_3)$; 2929 $\nu_{as}(CH_2)$; 2903 $\nu_s(CH_3)$; 2872 $\nu_s(CH_2)$; 1755 $\nu(C=O)$; 1721 $\nu(C=O)$; 1664 $\nu(C=O)$; 1645 $\nu(C=O)$; 1607 $\nu(C=C)$; 1580 $\nu(C=C)$; 1517 $\nu(C=C)$; 1450 $\nu(C=C)$; 1398 ; 1291 ; 1224 ; 1218 ; 1184 ; 1153 ; 1058 ; 751 ; 687.

HRMS (ESI- $[M+H]^+$) : $C_{20}H_{24}ClN_2O_7$ Calculée : 439,1272 ; Trouvée : 439,1277 ($\Delta = 1,1$ ppm)

Synthèse du 1-{2-[2-(acétylamino)-5-chlorophényl]-2-oxoacétyl}-4-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-2-pyrrolidinecarboxylate de phényle



$C_{26}H_{27}ClN_2O_7$

M = 514,2 g/mol

421

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit l'acide carboxylique **420** (1,0 g ; 2,28 mmol) dissous dans 50 mL de CH_2Cl_2 anhydre. La *N*-diisopropyléthylamine (0,80 mL ; 4,56 mmol), le PyBOP (1,80 g ; 3,42 mmol) et le phénol (236 mg ; 2,51 mmol) dissous dans 5 mL de CH_2Cl_2 sont tour à tour introduits dans le milieu réactionnel. Le mélange est alors agité pendant 14 heures à température ambiante. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau puis avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le solide résiduel est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice ($CH_2Cl_2/MeOH$: 99/1) pour conduire à une mousse blanchâtre (856 mg ; 73 %). Le produit se présente sous la forme d'un mélange de rotamère dans un rapport de 4 pour 1.

Rf : 0,41 ($CH_2Cl_2/MeOH$: 99/1).

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 10,63 (sl, 0,8H, NH) ; 10,58 (sl, 0,2H, NH) ; 7,75-7,67 (m, 2H) ; 7,65-7,60 (m, 1H) ; 7,48-7,41 (m, 2H) ; 7,32-7,27 (m, 1H) ; 7,20-7,12 (m, 2H) ; 5,39-5,34 (sl, 1H) ; 4,79 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H) ; 4,00 (dd, $J = 12,8$; $J = 4,0$ Hz, 0,8H) ; 3,95-3,90 (m, 0,8H) ; 3,90-3,85 (m, 0,2H) ; 3,80-3,75 (m, 0,2H) ; 2,80 (m, 0,2H) ; 2,62-2,55 (m, 0,8H) ; 2,54-2,45 (m, 1H) ; 2,08 (s, 3H) ; 1,175 (s, 1,8H) ; 1,169 (s, 7,2H)

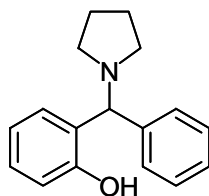
RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 192,9 (C) ; 192,4 (C) ; 177,5 (C) ; 177,4 (C) ; 169,5 (C) ; 169,1 (C) ; 168,9 (C) ; 168,8 (C) ; 163,7 (C) ; 162,9 (C) ; 150,1 (C) ; 149,7 (C) ; 141,0 (C) ; 140,7 (C) ; 136,7 (CH) ; 136,1 (CH) ; 133,2 (CH) ; 132,6 (CH) ; 129,3 (CH) ; 129,2 (CH) ; 127,7 (C) ; 127,4 (C) ; 126,3 (CH) ; 126,1 (CH) ; 121,9 (CH) ; 121,1 (CH) ; 120,5 (CH) ; 118,4 (CH) ; 72,0 (CH) ; 70,3 (CH) ; 58,05 (CH) ; 57,5 (CH) ; 52,5 (CH $_2$) ; 52,2 (CH $_2$) ; 38,5 (C) ; 36,8 (CH $_2$) ; 34,4 (CH $_2$) ; 26,8 (CH $_3$) ; 26,7 (CH $_3$) ; 25,2 (CH $_3$) ; 25,1 (CH $_3$).

SM (ESI $^+$) : m/z = 515,2 [M+H] $^+$; 537,2 [M+Na] $^+$; 1050,7 [2M+Na] $^+$.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3322 $\nu(NH)$; 2968 $\nu_{as}(CH_3)$; 2933 $\nu_{as}(CH_2)$; 2910 $\nu_s(CH_3)$; 2870 $\nu_s(CH_2)$; 1754 $\nu(C=O)$; 1714 $\nu(C=O)$; 1660 $\nu(C=O)$; 1642 $\nu(C=O)$; 1577 $\nu(C=C)$; 1508 $\nu(C=C)$; 1491 $\nu(C=C)$; 1435 $\nu(C=C)$; 1399 ; 1370 ; 1287 ; 1257 ; 1230 ; 1218 ; 1186 ; 1153 ; 1060 ; 744 ; 687.

HRMS (ESI-[M+Na] $^+$) : $C_{26}H_{27}ClN_2O_7Na$ Calculée : 537,1404 ; Trouvée : 537,1430 ($\Delta = 4,7$ ppm).

Synthèse du 2-(phényl(pyrrolidin-1-yl)méthyl)phénol



431

 $C_{17}H_{19}NO$

M = 253,2 g/mol

Dans un ballon monocol de 50 mL sont introduits le salicyaldéhyde **212** (0,43 mL ; 4,10 mmol), la pyrrolidine (0,36 mL ; 4,10 mmol) et 20 mL de dioxane. A cette solution est additionné l'acide phénylboronique (500 mg ; 4,10 mmol). Le mélange est chauffé au reflux pendant 48 heures puis le milieu réactionnel est alors concentré sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 9/1) et conduit produit attendu sous forme d'un solide blanc (990 mg ; 95 %).

Rf : 0,43 (Cyclohexane/AcOEt : 9/1)

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$), δ (ppm) : 12,35 (*s*, 1H, OH) ; 7,1-7,44 (*m*, 5H) ; 7,02 (*t*, $J = 10,4$ Hz, 1H) ; 6,88 (*d*, $J = 9,6$ Hz, 1H) ; 6,77 (*d*, $J = 10,8$ Hz, 1H) ; 6,63 (*t*, $J = 10,4$ Hz, 1H) ; 4,30 (*s*, 1H) ; 2,30-2,70 (*m*, 4H) ; 1,70-1,80 (*m*, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 156,7 (C) ; 142,2 (C) ; 128,8 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,3 (CH) ; 127,8 (CH) ; 127,7 (CH) ; 126,7 (C) ; 119,2 (CH) ; 116,9 (CH) ; 75,9 (CH) ; 53,4 (CH_2) ; 23,7 (CH_2).

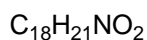
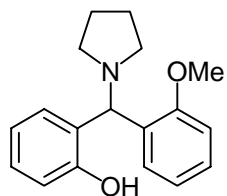
SM (D-APCI) : $m/z = 254,1 [M+H]^+$; 183,2.

IR (NaCl, cm^{-1}) : 2971 $\nu_{as}(CH_3)$; 2922 $\nu_{as}(CH_2)$; 2863 $\nu_s(CH_3)$; 2843 $\nu_s(CH_2)$; 1610 $\nu(C=C)$; 1591 $\nu(C=C)$; 1484 $\nu(C=C)$; 1470 $\nu(C=C)$; 1407 $\nu(CN)$; 1255 ; 1204 ; 1150 ; 1125 ; 888 ; 754 $\delta_{hp}(CH_{ar})$; 699.

HRMS (ESI- $[M+H]^+$) : $C_{17}H_{20}NO$ Calculée : 254,1545 ; Trouvée : 254,1542 ($\Delta = 1,1$ ppm).

F = 55-56 °C

Synthèse du 2-(phényl(pyrrolidin-1-yl)méthyl)phénol



$$M = 283,2 \text{ g/mol}$$

432

Dans un ballon monocol de 50 mL sont introduits le salicyaldéhyde **212** (0,35 mL ; 3,30 mmol) la pyrrolidine (0,27 mL ; 3,30 mmol) et 15 mL de dioxane. L'acide 2-méthoxyphénylboronique (500 mg ; 3,30 mmol) est alors additionné. Le mélange est chauffé au reflux pendant 48 heures, puis le milieu réactionnel est concentré sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (EP/AcOEt : 9/1) et conduit au produit désiré sous forme d'un solide jaunâtre (860 mg ; 92 %).

Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 9/1)

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3), δ (ppm) : 12,51 (*s*, 1H, OH) ; 7,57 (*d*, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 7,22-7,01 (*m*, 3H) ; 6,90-6,79 (*m*, 3H) ; 6,68 (*t*, $J = 7,4$ Hz, 1H) ; 5,17 (*s*, 1H) ; 3,85 (*s*, 3H) ; 2,70-2,50 (*m*, 4H) ; 1,88-1,74 (*m*, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 157,3 (C) ; 156,2 (C) ; 130,0 (C) ; 128,7 (CH) ; 128,3 (CH) ; 128,0 (CH) ; 126,8 (C) ; 121,0 (CH) ; 118,7 (CH) ; 116,6 (CH) ; 110,8 (CH) ; 55,4 (CH_3) ; 75,9 (CH) ; 52,5 (CH_2) ; 23,5 (CH_2).

SM (D-APCI) : $m/z = 284,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 213,2 ; 181,3 ; 107,2.

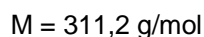
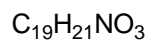
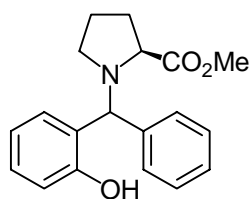
IR (NaCl, cm^{-1}) : 2972 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$; 2922 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$; 2863 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; 2842 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$; 1610 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1591 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1484 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1470 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1407 $\nu(\text{CN})$; 1253 $\nu_{\text{as}}(\text{COC})$; 1204 ; 1148 ; 1125 ; 887 ; 754 $\delta_{\text{np}}(\text{CH}_{\text{ar}})$.

AE : Calculée : C : 76,29 ; H : 7,47 ; N : 4,94.

Trouvée : C : 76,35 ; H : 7,21 ; N : 4,72.

F = 100-101°C

Synthèse du 1-[(2-hydroxyphényl)(phényl)méthyl]-2-pyrrolidinecarboxylate de méthyle.



434

Dans un ballon monocol de 50 mL sont introduits l'ester méthylique de la proline (0,27 mL ; 3,29 mmol), le salicylaldehyde **212** (0,35 mL ; 3,29 mmol), 20 mL de dioxane et une goutte d'acide acétique glaciale. La solution prend alors une coloration légèrement jaune. L'acide phénylboronique (500 mg ; 3,29 mmol) est alors introduit et le mélange est chauffé au reflux pendant 16 heures. La phase organique est extraite au dichlorométhane, lavée à l'eau puis par une solution de saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. Les deux diastéréoisomères sont alors séparés par une colonne de chromatographie éclair sur gel de silice (EP/AcOEt : 9/1) pour conduire à un solide blanc (477 mg ; 70 %).

Rf : 0,29 et 0,21 (EP/AcOEt : 9/1)

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$), δ (ppm) : 11,36 (*s*, 1H) ; 7,10-7,30 (*m*, 5H) ; 6,96 (*t*, $J = 10,2$ Hz, 1H) ; 6,74 (*d*, $J = 10,8$ Hz, 2H) ; 6,53 (*t*, $J = 10,0$ Hz, 1H) ; 5,04 (*s*, 1H) ; 3,48 (*s*, 3H) ; 3,30-3,38 (*m*, 1H) ; 2,74-3,30 (*m*, 2H) ; 1,6-2,0 (*m*, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 173,4 (C) ; 156,8 (C) ; 138,1 (C) ; 128,6 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,2 (CH) ; 128,1 (CH) ; 127,7 (CH) ; 124,9 (C) ; 118,6 (CH) ; 116,4 (CH) ; 68,8 (CH) ; 61,0 (CH) ; 51,4 (CH_3) ; 49,2 (CH_2) ; 29,2 (CH_2) ; 22,8 (CH_2).

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$), δ (ppm) : 11,82 (*s*, 1H) ; 7,40-6,90 (*m*, 5H) ; 6,97 (*t*, $J = 10,4$ Hz, 1H) ; 6,79 (*d*, $J = 11,2$ Hz, 2H) ; 6,55 (*t*, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 4,50 (*s*, 1H) ; 3,20 (*s*, 3H) ; 3,30-3,00 (*m*, 2H) ; 2,50-2,35 (*m*, 1H) ; 2,1-1,6 (*m*, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 173,9 (C) ; 155,9 (C) ; 140,5 (C) ; 128,5 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,0 (CH) ; 127,6 (CH) ; 126,0 (C) ; 118,7 (CH) ; 116,7 (CH) ; 74,6 (CH) ; 62,4 (CH) ; 54,7 (CH_2) ; 51,3 (CH_3) ; 30,4 (CH_2) ; 23,9 (CH_2).

SM (CI/ CH_4 - N_2O) : m/z 311,1 [M + H]⁺ ; 252 ; 182,9 ; 93,9.

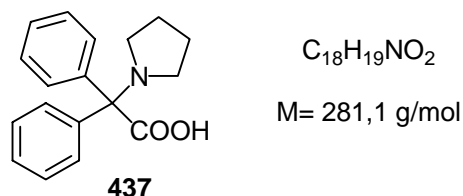
IR (NaCl, cm^{-1}) : 3061 ; 3030 ; 2973 ; 2951 $\nu_{as}(CH_3)$; 2878 $\nu_s(CH_3)$; 2843 $\nu_s(CH_2)$; 1742 $\nu(C=O_{ester})$; 1608 $\nu(C=C)$; 1584 $\nu(C=C)$; 1487 $\nu(C=C)$; 1467 $\nu(C=C)$; 1392 $\nu(CN)$; 1250 $\nu_{as}(COC)$; 1204 ; 1174 ; 756 $\delta_{hp}(CH_{ar})$; 700.

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : $C_{19}H_{22}NO_3$ Calculée : 312,1600 ; Trouvée : 312,1600 ($\Delta = 0,1$ ppm).

F = 71-72°C et F = 84-85°C

$[\alpha]_D^{23} = +172,4^\circ$ (c = 0,03, CH_2Cl_2) (Diastéréoisomère minoritaire)

Synthèse de l'acide 2,2-diphényl-2-(pyrrolidin-1-yl)acétique.

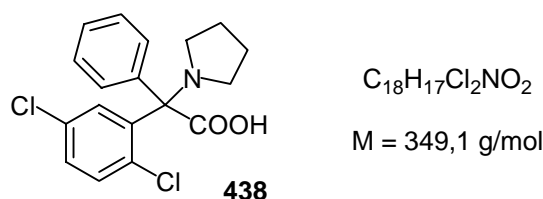


A une solution d'acide benzoylformique **436** (616 mg ; 4,10 mmol) dans 20 mL de dichlorométhane est ajoutée la pyrrolidine (0,34 mL ; 4,10 mmol) suivie de l'acide phénylboronique (500 mg ; 4,10 mmol). Le mélange est alors vigoureusement agité pendant 48 heures à température ambiante. Le produit attendu précipite lors de la réaction et est isolé par une simple filtration. Le solide ainsi obtenu est rincé plusieurs fois avec du dichlorométhane froid pour conduire à un solide blanc (1,02 g ; 88 %).

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 8,50 (*s*, 1H) ; 7,64-7,58 (*m*, 4H) ; 7,24-7,08 (*m*, 6H) ; 2,90 (*t*, $J = 6,8$ Hz, 4H) ; 1,63 (*t*, $J = 6,8$ Hz, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6 , J_{mod}), δ (ppm) : 179,2 (CO) ; 147,2 (C) ; 132,0 (CH) ; 126,6 (CH) ; 126,1 (CH) ; 97,5 (C) ; 44,7 (CH₂) ; 23,5 (CH₂).

Synthèse de l'acide 2-(2,5-dichlorophényl)-2-phényl-2-(pyrrolidin-1-yl) acétique



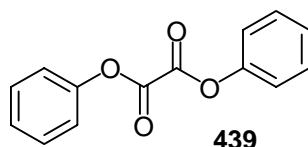
A une solution d'acide benzoylformique **436** (300 mg ; 2,00 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane est ajoutée la pyrrolidine (0,17 mL ; 2,00 mmol) suivie de l'acide phénylboronique (385 mg ; 2,00 mmol). Le mélange est alors vigoureusement agité pendant 48 h. Au fur et à mesure de l'avancement de la réaction le milieu réactionnel se trouble et prend une coloration blanchâtre. Le produit attendu est alors isolé par simple filtration. Un solide blanc (415 mg ; 59 %) est ainsi obtenu après plusieurs lavages avec du dichlorométhane froid.

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 8,50 (*s*, 1H) ; 7,69 (*d*, $J = 3,2$ Hz, 1H) ; 7,49 (*d*, $J = 6,8$ Hz, 2H) ; 7,20-7,00 (*m*, 5H) ; 3,04 (*t*, $J = 6,8$ Hz, 4H) ; 1,75 (*t*, $J = 6,8$ Hz, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6 , J_{mod}), δ (ppm) : 178,6 (CO) ; 146,3 (C) ; 136,3 (C) ; 133,9 (CH) ; 130,1 (CH) ; 126,6 (CH) ; 126,5 (CH) ; 126,4 (CH) ; 126,3 (CH) ; 97,5 (C) ; 44,9 (CH₂) ; 23,6 (CH₂).

Synthèse du phényle 2-oxo-2-phénoxyacetate.

RN = 3155-16-6

 $C_{14}H_{10}O_4$

M = 242,1 g/mol

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit le phénol **327** (1,88 g ; 20 mmol). Le système est alors mis sous atmosphère d'argon. 20 mL d'éther fraîchement distillé sont alors introduits dans le milieu réactionnel. Le bromure d'éthylmagnésium (6,7 mL ; 20 mmol ; $c = 3M$ dans le THF) est additionné goutte à goutte sur une durée de 20 minutes. Un précipité blanchâtre se forme. Le système est maintenu 40 minutes sous agitation, puis 40 mL de toluène anhydre sont ajoutés. Le chlorure d'oxalyle (1,8 mL ; 20 mmol) dissous dans 20 mL de toluène anhydre est alors lentement additionné en 20 minutes. Une fois l'addition terminée, le milieu prend une coloration rouge intense avant de se fader au fur et à mesure de l'avancement de la réaction. Au bout de 7 heures d'agitation, le système est quenchée par addition de 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, lavée à l'eau puis avec de la saumure séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut est purifié par une colonne de chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour conduire à un solide blanc (2,30 g ; 95 %).

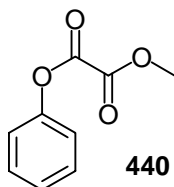
Rf : 0,38 (Cyclohexane/AcOEt : 9/1)

RMN 1H (400 MHz ; $DMSO-d_6$), δ (ppm) : 7,53-7,49 (*m*, 4H) ; 7,38-7,30 (*m*, 6H).RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$, J_{mod}), δ (ppm) : 156,0 (CO) ; 150,1 (C) ; 129,8 (CH) ; 126,6 (CH) ; 121,2 (CH).HRMS : (EI^+) : $C_7H_{15}O_4$ Calculée : 242,0579 ; Trouvée : 242,0568 ($\Delta = 4,0$ ppm).

F = 138-140°C

Synthèse du 2-méthoxy-2-oxoacetate de phényle.

RN = 38250-12-3

 $C_9H_8O_4$

M = 180,0 g/mol

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit le phénol **327** (500 mg ; 5,3 mmol). Le système est mis sous atmosphère d'argon. 10 mL d'éther fraîchement distillé sont alors introduits dans le milieu réactionnel. Le bromure d'éthylmagnésium (1,8 mL ; 5,3 mmol ; $c = 3M$ dans le THF) est additionné goutte à goutte en 20 minutes. Un précipité blanchâtre se forme. Le système est maintenu 40 minutes sous agitation puis 25 mL de toluène anhydre sont ajoutés entraînant une résolvubilisation du système. Le chlorooxoacétate de méthyle (0,5 mL ; 5,8 mmol) dissous dans 5 mL de toluène anhydre est alors lentement additionné sur une durée de 20 minutes. Une fois l'addition terminée le milieu prend une coloration rouge intense avant de se fader au fur et à mesure de l'avancement de la réaction.

Au bout de 7 heures d'agitation le système est quenchée par addition de 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther, lavée à l'eau puis avec de la saumure séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous vide. Le brut est purifié par une colonne de chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour conduire à un solide blanc (445 mg ; 93 %).

Rf : 0,26 (Cyclohexane/AcOEt : 9/1)

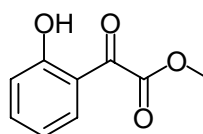
RMN ^1H (400 MHz ; DMSO- d_6), δ (ppm) : 7,28-7,20 (*m*, 2H) ; 7,14-7,06 (*m*, 1H) ; 7,02-6,98 (*m*, 2H) ; 3,80 (*s*, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6 , JMod), δ (ppm) : 157,6 (CO) ; 155,7 (C) ; 149,7 (C) ; 129,5 (CH) ; 126,6 (CH) ; 120,7 (CH) ; 53,7 (CH_3).

HRMS : (EI^+) : $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ Calculée : 180,0423 ; Trouvée : 180,0418 ($\Delta = 2,0$ ppm).

Synthèse du 2-(2-hydroxyphényle)-2-oxoacétate de méthyle.

RN = 34073-46-6



32

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$

$M = 180,0$ g/mol

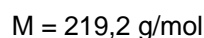
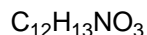
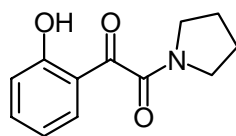
Dans un ballon tricol de 100 mL mis sous atmosphère d'argon et maintenu à -10 °C via un cryostat est introduit une solution de tétrachlorure de titane (20 mL ; 20 mmol ; $c=1\text{M}$ dans le CH_2Cl_2). Une solution de phénol (1,88 g ; 20 mmol) dans 30 mL de CH_2Cl_2 est alors additionné au système, suivit du chlorooxoacétate (1,84 mL ; 20 mmol). Le mélange est alors descendu à -40 °C et agité pendant une heure. La réaction est alors quenchée par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % et la phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution de saumure, séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (Cyclohexane/AcOEt : 95/5) pour conduire au produit désiré (720 mg ; 20 %) sous la forme d'une huile jaune. Le phénol de départ est récupéré à hauteur de 80 %.

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3), δ (ppm) : 11,17 (*s*, 1H) ; 7,70 (*dd*, $J = 8,0$ Hz ; $J = 1,6$ Hz, 1H) ; 7,60-7,50 (*m*, 1H) ; 7,05-7,00 (*m*, 1H) ; 6,99-6,92 (*m*, 1H) ; 4,00 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3 , J_{mod}), δ (ppm) : 190,4 (C) ; 163,6 (C) ; 162,7 (C) ; 138,2 (CH) ; 132,1 (CH) ; 119,6 (CH) ; 118,4 (CH) ; 115,9 (C) ; 52,9 (CH_3).

HRMS : (EI^+) : $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ Calculée : 180,0423 ; Trouvée : 180,0418 ($\Delta = 2,0$ ppm).

Synthèse du 1-(2-hydroxyphényl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1,2-éthanedione.



444

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit le dérivé phénolique **443** (210 mg ; 1,17 mmol) dissous dans 4 mL de dichlorométhane. L'acide 2,5-dichlorophénylboronique (222 mg ; 1,17 mmol) et la pyrrolidine (97 μ l ; 1,17 mmol) sont tour à tour additionnés et le mélange est agité pendant 5 heures à température ambiante. La phase aqueuse est extraite, lavée à l'eau et avec une solution de saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (Cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour conduire à une huile jaune (233 mg ; 91 %).

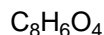
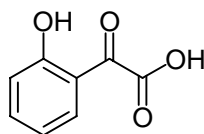
RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 10,82 (*sl*, 1H) ; 7,66 (*dd*, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H) ; 7,57-7,50 (*m*, 1H) ; 7,00-6,94 (*m*, 2H) ; 3,41 (*t*, *J* = 7,0 Hz, 2H) ; 3,29 (*t*, *J* = 7,0 Hz, 2H) ; 1,89-1,82 (*mt*, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 196,8 (C) ; 163,9 (C) ; 163,6 (C) ; 138,2 (CH) ; 132,7 (CH) ; 120,2 (CH) ; 118,8 (CH) ; 116,9 (C) ; 47,2 (CH₂) ; 45,7 (CH₂) ; 26,3 (CH₂) ; 24,4 (CH₂).

SM (ESI⁺) : m/z = 220,1 [M+H]⁺ ; 242,2 [M+Na]⁺.

Synthèse de l'acide 2-(2-hydroxyphényl)-2-oxoacétique

RN = 17392-16-4

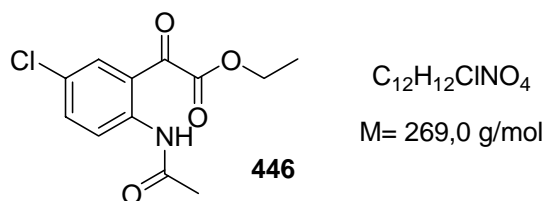


139

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit le dérivé phénolique de départ **443** (700 mg ; 3,80 mmol) dissous dans un mélange THF/H₂O (2/1). L'hydroxyde de lithium (480 mg ; 11,4 mmol) est alors introduit dans le milieu réactionnel qui est alors agité 7h à température ambiante. 60 mL de dichlorométhane sont alors additionnés et la phase aqueuse est extraite. La phase aqueuse est alors récupérée, acidifiée à pH = 2, extraite au dichlorométhane, lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour conduire à une huile jaune (518 mg ; 82%) qui sera utilisée telle quelle dans les étapes suivantes.

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 11,17 (*sl*, 1H) ; 8,95 (*sl*, 1H) ; 8,23 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H) ; 7,62 (*dd*, *J* = 8,4 Hz ; *J* = 8,0 Hz, 1H) ; 7,06 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H) ; 7,00 (*dd*, *J* = 8,4 Hz ; *J* = 8,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 188,9 (C) ; 164,2 (C) ; 162,8 (C) ; 138,9 (CH) ; 132,8 (CH) ; 120,0 (CH) ; 118,6 (CH) ; 116,0 (C).

Synthèse de l'éthyl 2-[2-(acétylamino)-5-chlorophényl]-2-oxoacetate¹⁶⁸

Dans un ballon monocol est introduit la *N*-acétyl-5-chloroisatine **342** (1,5 g ; 6,70 mmol) dissoute dans 30 mL d'éthanol. Le milieu réactionnel est alors chauffé 3h au reflux puis concentré sous vide pour donner un solide marron (1,80 g ; 100 %).

Rf = 0,18 (Cyclohexane/AcOEt).

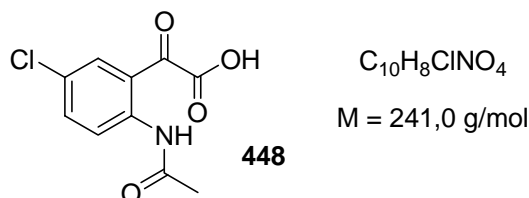
RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃), δ (ppm) : 11,00 (*s*, 1H) ; 8,80 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1H) ; 7,66 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 7,55 (*dd*, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 4,47 (*q*, *J* = 7,2 Hz, 2H) ; 2,23 (*s*, 3H) ; 1,42 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃, J_{mod}), δ (ppm) : 189,2 (C) ; 169,3 (C) ; 162,7 (C) ; 141,0 (C) ; 136,7 (CH) ; 132,4 (CH) ; 127,5 (C) ; 122,1 (CH) ; 118,0 (C) ; 62,9 (CH₂) ; 25,3 (CH₃) ; 13,9 (CH₃).

SM (ESI⁺) : m/z = 269,9 [M+H]⁺

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₁₂H₁₃ClNO₄ Calculée : 270,0532 ; Trouvée : 270,0533 (Δ = 0,4 ppm).

F = 65-67°C

Synthèse de l'acide 2-[2-(acétylamino)-5-chlorophényl]-2-oxoacétique¹⁶⁸

Dans un ballon monocol de 100 mL est introduit l'ester éthylique de départ **446** (1,1 g ; 4,1 mmol) qui est ensuite dissous dans 2 mL de THF. Une solution aqueuse de LiOH (c = 0,5 M ; 4,5 mmol) est alors lentement additionnée au milieu réactionnel. Après une heure d'agitation, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, acidifiée à pH = 2, extraite au dichlorométhane et lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄ filtrée et concentrée sous vide pour conduire à un solide orange (900 mg ; 91%) qui sera utilisé tel quel dans les étapes suivantes.

Rf = 0,15 (CH₂Cl₂/MeOH).

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆), δ (ppm) : 10,48 (*s*, 1H) ; 7,65 (*dd*, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 7,59 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 7,53 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1H) ; 2,02 (*s*, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-d₆, JMod), δ (ppm) : 185,2 (C) ; 168,9 (C) ; 162,9 (C) ; 135,7 (C) ; 132,8 (CH) ; 129,2 (CH) ; 128,0 (CH) ; 127,8 (CH) ; 124,1 (CH) ; 23,3 (CH₃).

HRMS (ESI-[M+H]⁺) : C₁₀H₉ClNO₄ Calculée : 242,0219 ; Trouvée : 242,0220 (Δ = 0,5 ppm).

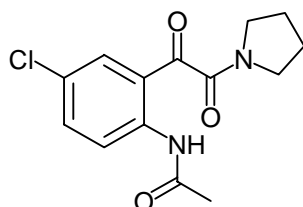
AE : *Calculée* : C : 49,71 ; H : 3,34 ; Cl : 14,67 ; N : 5,80 ; O : 26,49.

Trouvée : C : 49,05 ; H : 3,29 ; Cl : 14,94 ; N : 5,68 ; O : 26,50.

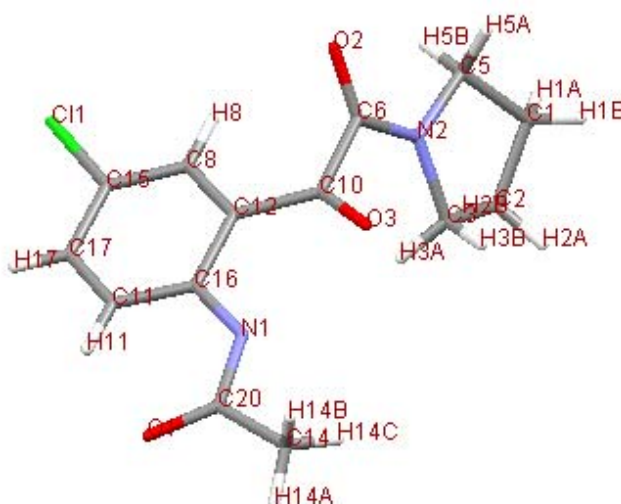
F = 168-169°C

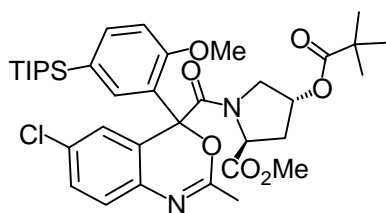
Annexe

Paramètres cristallographiques

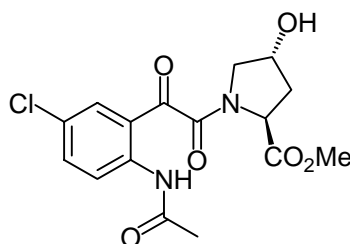

 $C_{14}H_{15}ClN_2O_3$
 $M = 294,73 \text{ g/mol}$

Solvant de cristallisation	CH_2Cl_2	Température (K)	173 (2)
Formule brute	$C_{14}H_{15}ClN_2O_3$	Volume de la maille (\AA^3)	1392.52 (15)
Dimension du cristal (mm)		Z	4
Couleur	jaune	FW (g.mol^{-1})	294.72
Maille	Monoclinique	ρ (g.cm^{-3})	
Groupe spatial	$P 2_1/a$	λ (\AA)	1.54180
a (\AA)	8.2203 (7)	θ mesurés	3.05-72.06
b (\AA)	11.7068 (6)	Refl. mesurées	6480
c (\AA)	14.5235 (7)	Refl. uniques	2502
α ($^\circ$)	90	GOF	1.102
β ($^\circ$)	94.907 (2)	R_1 ($I > 2\sigma(I)$)	0.0626
γ ($^\circ$)	90	wR_2	0.1743

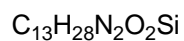
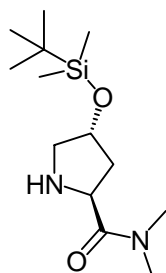



 $C_{37}H_{51}ClN_2O_7Si$
 $M = 699,3 \text{ g/mol}$

Solvant de cristallisation	CH_2Cl_2	Température (K)	173 (2)
Formule brute	$C_{37}H_{51}ClN_2O_7Si$	Volume de la maille (\AA^3)	4098,0 (5)
Dimension du cristal (mm)		Z	4
Couleur		FW (g.mol^{-1})	699,3
Maille	Orthorombique	ρ (g.cm^{-3})	1,187
Groupe spatial	$P 2_1 P 2_1 P 2_1$	λ (\AA)	1.54178
a (\AA)	12,4650 (10)	θ mesurés	3.38-73,72
b (\AA)	12,5900 (10)	Refl. mesurées	19414
c (\AA)	26,1130 (10)	Refl. uniques	7101
α ($^\circ$)	90	GOF	1.150
β ($^\circ$)	90	R_1 ($I > 2\sigma(I)$)	0.1093
γ ($^\circ$)	90	wR_2	0.3206

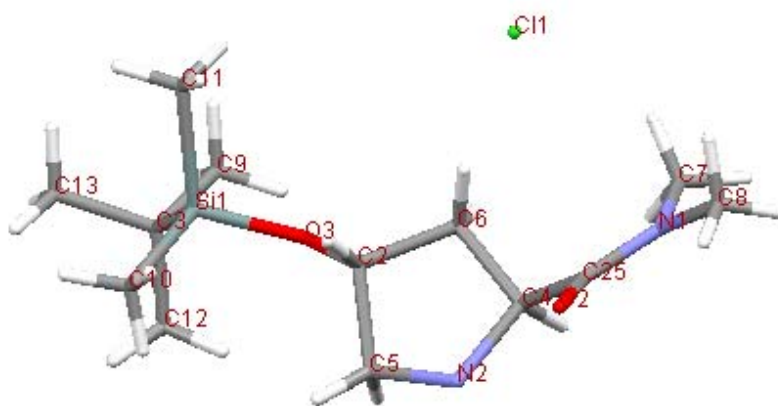

 $C_{16}H_{17}ClN_2O_6$
 $M = 368.77 \text{ g/mol}$

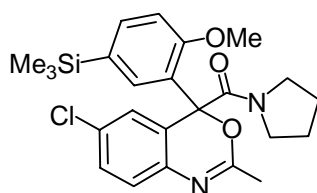
Solvant de cristallisation	CH_2Cl_2	Température (K)	173 (2)
Formule brute	$C_{16}H_{17}ClN_2O_6$	Volume de la maille (\AA^3)	2292,2
Dimension du cristal (mm)		Z	4
Couleur		FW (g.mol^{-1})	368,77
Maille	Monoclinique	ρ (g.cm^{-3})	1,312
Groupe spatial	C_2	λ (\AA)	1,853
a (\AA)	22,7387 (16)	θ mesurés	2,64-72,33
b (\AA)	6,0306 (5)	Refl. mesurées	2261
c (\AA)	17,0054 (14)	Refl. uniques	2261
α ($^\circ$)	90	GOF	1,071
β ($^\circ$)	100,588	R_1 ($I > 2\sigma(I)$)	0,0962
γ ($^\circ$)	90	wR_2	0,2557



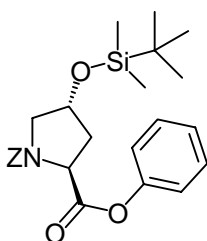
M = 272,46 g/mol

Solvant de cristallisation	$CH_2Cl_2 + HCl$	Température (K)	173 (2)
Formule brute	$C_{13}H_{28}N_2O_2Si$	Volume de la maille (Å^3)	882,13
Dimension du cristal (mm)		Z	2
Couleur		FW ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	272,46
Maille	Monoclinique	ρ ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1,155
Groupe spatial	$P2_1$	λ (Å)	2,573
a (Å)	10,0120	θ mesurés	3,70-72,16
b (Å)	7,3770	Refl. mesurées	2407
c (Å)	12,0410	Refl. uniques	2407
α (°)	90	GOF	1,159
β (°)	97,294	R_1 ($I > 2\sigma(I)$)	0,0788
γ (°)	90	wR_2	0,2206

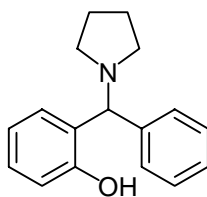



 $C_{24}H_{29}ClN_2O_3Si$
 $M = 457,04 \text{ g/mol}$

Solvant de cristallisation	CH_2Cl_2	Température (K)	173 (2)
Formule brute	$C_{24}H_{29}ClN_2O_3Si$	Volume de la maille (\AA^3)	4766,3
Dimension du cristal (mm)		Z	4
Couleur	Incolore	FW (g.mol^{-1})	457,04
Maille	Orthorombique	ρ (g.cm^{-3})	1,274
Groupe spatial	$Pna 2_1$	λ (\AA)	2,122
a (\AA)	22,308	θ mesurés	3,73-72,75
b (\AA)	9,022	Refl. mesurées	5499
c (\AA)	23,682	Refl. uniques	5499
α ($^\circ$)	90	GOF	0,669
β ($^\circ$)	90	R_1 ($I > 2\sigma(I)$)	0,0538
γ ($^\circ$)	90	wR_2	0,1431


 $C_{25}H_{33}NO_5Si$
 $M = 455,62 \text{ g/mol}$

Solvant de cristallisation	CH_2Cl_2	Température (K)	173 (2)
Formule brute	$C_{25}H_{33}NO_5Si$	Volume de la maille (\AA^3)	2548,9
Dimension du cristal (mm)		Z	4
Couleur	Blanc	FW (g.mol^{-1})	455,62
Maille	Orthorombique	ρ (g.cm^{-3})	1,187
Groupe spatial	$P 2_1 P2_1 P2_1$	λ (\AA)	1,088
a (\AA)	6,4590 (10)	θ mesurés	7,11-72,14
b (\AA)	16,9050 (10)	Refl. mesurées	30913
c (\AA)	23,344 (2)	Refl. uniques	4659
α ($^\circ$)	90	GOF	0,989
β ($^\circ$)	90	R_1 ($I > 2\sigma(I)$)	0,2459
γ ($^\circ$)	90	wR_2	0,3346



$C_{17}H_{19}NO$

$M = 253,15 \text{ g/mol}$

Solvant de cristallisation	CH_3CN	Température (K)	173 (2)
Formule brute	$C_{17}H_{19}NO$	Volume de la maille (\AA^3)	1516,3
Dimension du cristal (mm)		Z	4
Couleur		FW ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	455,62
Maille	Monoclinique	ρ ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1,237
Groupe spatial		λ (\AA)	
a (\AA)	9,481 (2)	θ mesurés	7,07-71,95
b (\AA)	13,608 (2)	Refl. mesurées	5410
c (\AA)	12,370 (2)	Refl. uniques	2542
α ($^\circ$)	90	GOF	0,980
β ($^\circ$)	108,176	R_1 ($I > 2\sigma(I)$)	0,0420
γ ($^\circ$)	90	wR_2	0,1226

References Bibliographiques

- 1 - a) Serradeil-Le Gal, C.; Wagnon, J.; Simiand, J.; Griebel, G.; Lacour, C.; Guillon, G.; Barberis, C.; Brossard, G.; Soubrie, P.; Nisato, D.; Pascal, M.; Pruss, R.; Scatton, B.; Maffrand, J.-P.; Le Fur, G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *300*, 1122-1130 b) Serradeil-Le Gal, C.; Wagnon, J.; Tonnerre, B.; Roux, R.; Garcia, G.; Griebel, G.; Aulombard, A. *CNS Drug Reviews* **2005**, *11*, 53-68.
- 2 - Derick, S.; Pena, A.; Durroux, T.; Wagnon, J.; Serradeil-Le Gal, C.; Hibert, M.; Rognan, D.; Guillon, G. *Mol. Endocrinol.* **2004**, *18*, 2777-2789.
- 3 - Roux, R.; Serradeil-Le Gal, C.; Wagnon, J.; FR2810320, **2000**, (83 pages).
- 4 - Trost, B. M.; Frederiksen, M. U. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2005**, *44*, 308-310.
- 5 - Trost, B. M.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4590-4591.
- 6 - Underwood, R.; Prasad, K.; Repic, O.; Hardtmann, G. E. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 343-349.
- 7 - Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500-6503.
- 8 - a) Hewawasam, P.; Meanwell, N. A.; Gribkoff, V. K.; EP0747354A1, 1997 b) Hewawasam, P.; Gribkoff, V. K.; Pendri, Y.; Dworetzky, S. I.; Meanwell, N. A.; Martinez, E.; Boissard, C. G.; Post-Munson, D. J.; Trojnecki, J. T.; Yeleswaram, K.; Pajor, L. M.; Knipe, J.; Gao, Q.; Perrone, R.; Starrett, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1023-1026.
- 9 - Hewawasam, P.; Meanwell, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7303-7306.
- 10 - Zoute, L.; Audouard, C.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1833-1834.
- 11 - Shibata, N.; Ishimaru, T.; Suzuki, E.; Kirk, K. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2494-2497.
- 12 - Klumpp, D. A.; Yeung, K. Y.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4481-4484.
- 13 - Natarajan, A.; Fan, Y.-H.; Chen, H.; Guo, Y.; Iyasere, J.; Harbinski, F.; Christ, W. J.; Aktas, H.; Halperin, J. A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1882-1885.
- 14 - Sawada, T.; Fuerst, D. E.; Wood, J. L. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 4919-4921.
- 15 - Adhikari, S.; Caille, S.; Hanbauer, M.; Ngo, V. X.; Overman, L. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2795-2797.
- 16 - Canas-Rodriguez, A.; Leeming, P. R. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 762-770.
- 17 - Stollé, R.; Bergdoll, R.; Luther, M.; Anerhahn, A.; Wacker, W. *J. Pr. Chem.*, **1930**, 128, 4.
- 18 - Ly, T.-M.; Laso, N. M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4889-4898.
- 19 - Simon, M. S.; Rogers, J. B.; Saenger, W.; Zanos Gougoutas, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5838-5844.
- 20 - Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Pho, H. Q.; Mahapatro, S. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1017-1022.
- 21 - Venkatesan, H.; Davis, M. C.; Altas, Y.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3653-3661.
- 22 - Brown, D. S.; Elliott, M. C.; Moody, C. J.; Mowlem, T. J.; Marino, J. P., Jr.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2447-2455.
- 23 - Trost, B. M.; Brennan, M. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2027-2030.
- 24 - El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4264-4270.

- 25 - a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 581 ; b) Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- 26 - Ashimori, A.; Bachand, B.; Calter, M. A.; Govek, S. P.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6488-6499.
- 27 - a) Ashimori, A.; Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949-6951 ; b) Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500-6503.
- 28 - Huang, A.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14043-14053.
- 29 - Dounay, A. B.; Hatanaka, K.; Kodanko, J. J.; Oestreich, M.; Overman, L. E.; Pfeifer, L. A.; Weiss, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6261-6271.
- 30 - a) Wolfe, J. P.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525-7546 b) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35-37.
- 31 - Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3423-3426.
- 32 - Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351-4354.
- 33 - Poondra, R. R.; Turner, N. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 863-866.
- 34 - Shaughnessy, K. H.; Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6546-6553.
- 35 - Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402-3415.
- 36 - a) Honda, T.; Namiki, H.; Satoh, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 631-633 ; b) Freund, R.; Mederski, W. K. R. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1247-1255 ; c) Zhang, T. Y.; Zhang, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 193-195 ; d) Zhang, T. Y.; Zhang, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1363-1365.
- 37 - a) Hama, T.; Liu, X.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11176-11177 ; b) Hama, T.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4976-4985.
- 38 - a) De Filippis, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9757-9767 b) De Filippis, A.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Synthesis* **2004**, 2930-2933 c) Cossy, J.; De Filippis, A.; Pardo, D. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3037-3039 d) Cossy, J.; de Filippis, A.; Pardo, D. G. *Synlett* **2003**, 2171-2174.
- 39 - Meyer, R. F. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3451-3454.
- 40 - a) Horner, L.; Steppan, H. *Ann.* **1957**, *606*, 24-47 b) Ohta, T.; Shudo, K.; Okamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1983-1986.
- 41 - Almeida, P. S.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Marcelo-Curto, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2671-2674.
- 42 - Hills, I. D.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3921-3924.
- 43 - Black, T. H.; Arrivo, S. M.; Schumm, J. S.; Knobeloch, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5425-5430.
- 44 - Vedejs, E.; Wang, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1031-1032.
- 45 - Goehring, R. R.; Sachdeva, Y. P.; Pisipati, J. S.; Slevi, M. C.; Wolfe, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 435-443.
- 46 - Jones, K.; Thompson, M.; Wright, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 115-116.

- 47 - Jones, K.; Wilkinson, J.; Ewin, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7673-7676.
- 48 - Stewart, W.E.; Siddall, T.H., *Chem. Rev.*, **1970**, *70*, 517-551.
- 49 - Jones, K.; McCarthy, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2657-2660.
- 50 - Lawrence N. J.; Davies C. A.; Gray, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4957-4960.
- 51 - Makosza, M.; Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631-2666.
- 52 - a) Foulon, L.; Garcia, G.; Serradeil-Le Gal, C.; Valette, G.; (Sanofi, Fr.). Application: WO9715556
b) Hermezc, I.; Santa-Csutor, A.; Gonczi, C.; Heja, G.; Csikos, E.; Simon, K.; Smelko-Esek, A.; Podanyi, B. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1401-1409.
- 53 - a) Wolff, J.; Taddei, M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4267-4272 b) Von Rohrscheidt, C.; Fritz, H.; *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 680.
- 54 - Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446.
- 55 - Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reaction*, Wiley-VCH, **2005**.
- 56 - Strecker, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
- 57- Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
- 58- a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317 ; Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879-888 b) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879-888.
- 59 - Mannich, C.; Kroschl. *Arch. Pharm.* **1912**, 250,647.
- 60 - Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, C.; Steinbrucker. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- 61 - a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583-586 b) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *Special Publication - Royal Society of Chemistry* **1997**, *201*, 179-182.
- 62 - Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10023-10030.
- 63 - Nöth, H.; Wrackmeyer, B. *Nuclear Magnetic Resonance of Boron Compounds*; Springer Verlag, **1978**.
- 64 - Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463-16470.
- 65 - Jiang, B.; Yang, C. G.; Gu, X. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2545-2547.
- 66 - Naskar, D.; Roy, A.; Seibel, W. L.; Portlock, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8865-8868.
- 67 - Portlock, D. E.; Naskar, D.; West, L.; Li, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6845-6847.
- 68 - Petasis, N. A.; Application : WO98/00398, 1998, 56 pp.
- 69 - Grootenhuis *et al.* *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2426-2429.
- 70 - McLean, N. J.; Tye, H.; Whittakr, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 993-995.
- 71 - Follmann, M.; Graul, F.; Schaefer, T.; Kopec, S.; Hamley, P. *Synlett* **2005**, 1009-1011.
- 72 - Jiang, B.; Yang, C. G.; Gu, X. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2545-2547.

- 73 - Nanda, K. K.; Wesley Trotter, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2025-2028.
- 74 - Petasis, N. A.; Zaviyalov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798-11799.
- 75 - Wang, Q.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4063-4065.
- 76 - Petasis, N. A.; Boral, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 539-542.
- 77 - Berrée, F.; Debache, A.; Marsac, Y.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3591-3594.
- 78 - Petasis, N. A.; Zaviyalov, I. A.; Patel, Z. D.; Application: US, 2004/0053330
- 79 - Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1303-1305.
- 80 - Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.
- 81 - a) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 4289-4292 b) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990-998 c) Lautens, M.; Ouellet, S. G.; Raepfel, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4079-4082.
- 82 - Tremblay-Morin, J-P.; Raepfel, S.; Gaudette, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3471-3474.
- 83 - Koolmeister, T.; Södergren, M.; Scobie, Martin. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5969-5970.
- 84 - Jourdan, H.; Gouhier, G.; Van Hijfte, L.; Angibaud, P.; Piettre, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8027-8031.
- 85 - Southwood, T. J.; Curry, M. C.; Hutton, C. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 236-242.
- 86 - Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Chen, J. J.; Shao, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4841-4844.
- 87 - Thompson, K. A.; Hall, D. G. *Chem. Comm.* **2000**, 2379-2380.
- 88 - Klopfenstein, S. R.; Chen, J. J.; Golebiowski, A.; Li, M.; Peng, S. X.; Shao, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4835-4839.
- 89 - Petasis, N. A.; Pavel, Z. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9607-9611.
- 90 - Grigg, R.; Sridharan, V.; Thayaparan, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9017-9019.
- 91 - Naskar, D.; Roy, A.; Seibel, W. L.; West, L.; Portlock, D. E.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6297-6300.
- 92 - Klopfenstein, S. R.; Chen, J. J.; Golebiowski, A.; Li, M.; Peng, S. X.; Shao, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4835-4839.
- 93 - Petasis, N. A.; Patel, Z. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9607-9611.
- 94 - Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Schweizer, S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *Organic Lett.* **2000**, *2*, 3173-3176.
- 95 - Naskar, D.; Roy, A.; Seibel, W. L.; Portlock, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5819-5821.
- 96 - Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383.
- 97 - Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109.

- 98 - Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 1740-1742.
- 99 - a) Krom, J. A.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6354-6359 b) Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
- 100 - Glorius, F.; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. *Chem. Comm.* **2002**, 2704-2705.
- 101 - Arao, T.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *47*, 1417-1420.
- 102 - Clark, A. J.; Jones, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6875-6882.
- 103 - Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823.
- 104 - King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683-684 ; Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254-2256.
- 105 - Fauvarque, J. F.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, C17-C19 ; Fauvarque, J. F.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *177*, 273-281.
- 106 - Negishi, E.-i. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 179-194 ; Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Vallarino, L. M. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *367*, 375-382.
- 107 - a) Magueur, G.; Crousse, B.; Ourevitch, M.; Begue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9763-9766 b) Ichikawa, J.; Miyazaki, S.; Fujiwara, M.; Minami, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2320-2321 c) Takita, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4661-4665.
- 108 - Mestres, R.; Palomo, C. *Synthesis* **1982**, 288-291.
- 109 - (Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate ; Castro, B.; Dormoy, J. R.; Dourtoglou, B.; Evin, G.; Selve, C.; Ziegler, J. C. *Synthesis* **1976**, 751-752.
- 110 - Prashad, M.; Har, D.; Chen, L.; Kim, H.-Y.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6612-6617.
- 111 - Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A. M.; Colens, A.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1979**, 1180-1181.
- 112 - Haveaux, B.; Dekoker, A.; Rens, M.; Sidani, A. R.; Toye, J.; Ghosez, L. *Organic Syntheses* **1980**, *59*, 26-34.
- 113 - Furstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731-3734.
- 114 - Davies, J. A.; Dutremez, S.; Pinkerton, A. A. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2380-2387.
- 115 - Johnson, T. W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4475-4479.
- 116 - Siddall, T. H., III; Stewart, W. E. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2927-2933.
- 117 - a) Chandrasekhar, S.; Chandraiah, L.; Reddy, C. R.; Reddy, M. V. *Chem. Lett.* **2000**, 780-781 b) Bose, D. S.; Kumar, K. K.; Reddy, A. V. N. *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 445-450 c) Kessler, A.; Coleman, C. M.; Charoenying, P.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7836-7846.
- 118 - Moradi, W. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996-8002.

- 119 - Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-1174.
- 120 - Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360-1370.
- 121 - Gaertzen, O.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465-475.
- 122 - Lee, S.; Beare, N. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8410-8411.
- 123 - Jorgensen, M.; Lee, S.; Liu, X.; Wolkowski Joanna, P.; Hartwig John, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557-65.
- 124 - a) L.J. Goossen. *Chem. Commun.* 2001, 669-770 ; b) Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 953-956
- 125 - Roth, E.; Altman, J.; Kapon, M.; Ben-Ishai, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 801-810.
- 126 - Keshavamurthy, K. S.; Vankar, Y. D.; Dhar, D. N. *Synthesis* **1982**, 506-508.
- 127 - Mestres, R.; Palomo, C. *Synthesis* **1982**, 288-291.
- 128 - Shieh, W.-C.; Dell, S.; Repic, O. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2188-2191.
- 129 - a) Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 852-853 ; b) Marchant-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2869 c) Haveaux, B.; Dekoker, A.; Rens, M.; Sidani, A. R.; Toye, J.; Ghosez, L. *Org. Syn.* **1980**, *59*, 26-34 ; d) Furstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Org Lett.* **2000**, *23*, 3731-3734.
- 130 - Bigi, F.; Bocelli, G.; Maggi, R.; Sartori, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5004-5009.
- 131 - Yamaguchi, S.; Uchiuzoh, Y.; Sanada, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 419-423.
- 132 - Chang, J.-y.; Shin, E.-k.; Kim, H. J.; Kim, Y.; Park, Y. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2743-2750.
- 133 - a) Kawada, A.; Mitamura, S.; Kobayashi, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1157-8 ; b) Zhang, W.; Wang, P. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4732-4735.
- 134 - Wieboldt, R.; Ramesh, D.; Carpenter, B. K.; Hess, G. P. *Biochemistry* **1994**, *33*, 1526-1533.
- 135 - Hatanaka, M.; Ishimaru, T. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 978-984.
- 136 - Wille, G.; Steglich, W. *Synthesis* **2001**, 759-762.
- 137 - Katritzky, A. R.; Fan, W. Q.; Liang, D. S.; Li, Q. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1541-1545.
- 138 - Organic Syntheses, CV 3, *28*, **1948**, 456.
- 139 - Garden, S. J.; Correa, M. B.; Pinto, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7617-7621.
- 140 - Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnston, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480-4491.
- 141 - Chung, Y. M.; Gong, J. H.; Kim, J. N. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1363-1364.
- 142 - Tarascou, I.; Barathieu, K.; Simon, C.; Ducasse, M.-A.; Andre, Y.; Fouquet, E.; Dufourc, E. J.; de Freitas, V.; Laguerre, M.; Pianet, I. *Mag. Reson. Chem.* **2006**, *44*, 868-880 b) Jeener, J.; Meier, B. H.; Bachmann, P.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546-4553.

- 143 - Boehme, H.; Viehe, H. G.; *Advances in Organic Chemistry: Methods and Results, Vol. 9: Iminium Salts in Organic Chemistry, Pt. 1, 1976, Wiley/Interscience*
- 144 - Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Taleb-Sahraoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 926-931.
Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163-165.
- 145 - Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163-165.
- 146 - Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245-248.
- 147 - Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908-909.
- 148 - Thomas, E. W. *Synthesis* **1993**, 767-768.
- 149 - Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677-1680.
- 150 - Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Churakov, A. V.; Nesterenko, P. N.; Balenkova, E. S. *Synlett* **2000**, 514-516.
- 151 - Goulaouic-Dubois, C.; Adams, D. R.; Sisti, N. J.; Fowler, F. W.; Grierson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4283-4286.
- 152 - Crowther, G. P.; Sundberg, R. J.; Sarpeshkar, A. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4657-4663.
- 153 - a) Chan, T. H.; Fleming, I. *Synthesis* **1979**, 761-786 b) Han, Y.; Walker, S. D.; Young, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2703-2706 c) Coe, P. L.; Stuart, A. M.; Moody, D. J. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 27-32.
- 154 - Moerlein, S. M. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *319*, 29-39.
- 155 - Brunin, T.; Legentil, L.; Henichart, J.-P.; Rigo, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3959-3968.
- 156 - Furukawa, M.; Suda, T.; Hayashi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 1708-1713.
- 157 - Agadzhanyan, T. E.; Gevorkyan, K. A. *Chem. Heterocycl Compd.* **1998**, *33*, 1288-1291.
- 158 - Popp, F. D. *J. Heterocycl Chem.* **1974**, *11*, 79-82.
- 159 - Roth, E.; Altman, J.; Kapon, M.; Ben-Ishai, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 801-810.
- 160 - Mayer, S. C.; Ramanjulu, J.; Vera, M. D.; Pfizenmayer, A. J.; Joullie, M. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5192-5205.
- 161 - a) Sato, T.; Kawasaki, S.; Oda, N.; Yagi, S.; El Bialy, S. A. A.; Uenishi, J. i.; Yamauchi, M.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2623-2631 b) Zhang, X.; Schmitt, A. C.; Jiang, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5335-5338.
- 162 - King, J. F. *The Chemistry of Sulphonics acids, Esters, and their Derivatives*; Patai, S.; Rapoport, Z. Eds.; John Wiley & Sons : West Sussex, 1991, 252-257.
- 163 - Poondra, R. R.; Turner, N. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 863-866.
- 164 - a) Bigi, F.; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Sartori, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1984**, 2655-2657. ; b) Bigi, F.; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Marchesi, S.; Sartori, G.; Vignali, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4081-4084. ; c) Casnati, G.; Casiraghi, G.; Pochini, A.; Sartori, G.; Ungaro, R. *Pure and Applied Chemistry* **1983**, *55*, 1677-1688.
- 165 - Neveux, M.; Bruneau, C.; Lecolier, S.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2629-2640.

166 - a) Kobayashi, S.; Moriwaki, M.; Hachiya, I. *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 2053-2056. ; b) Kobayashi, S.; Moriwaki, M.; Hachiya, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1997**, *70*, 267-273.

167 - Inoue, T.; Shigemitsu, Y.; Odaira, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1972**, 668.

168 - Piccolo, O.; Filippini, L.; Tinucci, L.; Valoti, E.; Citterio, A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 885-891.

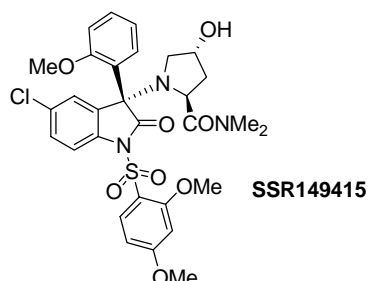
169 - Bergman, J.; Vallberg, H. *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 742.

170 - Groeger, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795-2827.

171 - a) Kolbah, D.; Blazevic, N.; Hannoun, M.; Kajfez, F.; Kovac, T.; Rendic, S.; Sunjic, V. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 265-283 b) Yamaguchi, S.; Yokoi, T.; Yamada, M.; Arai, H.; Uchiuzo, Y.; Kawase, Y. *J. Heterocycl Chem.* **1990**, *27*, 1003-1005.

Résumé

Le SSR149415 est une nouvelle molécule visant à traiter les troubles de l'émotion comme le stress et l'anxiété en ciblant les récepteurs V_{1b} de la vasopressine impliqués dans l'émotivité. Au cours de cette thèse, nous avons cherché à développer une nouvelle voie d'accès originale et efficace au SSR149415, noyau oxoindole α - α' substitué de configuration (*R*).

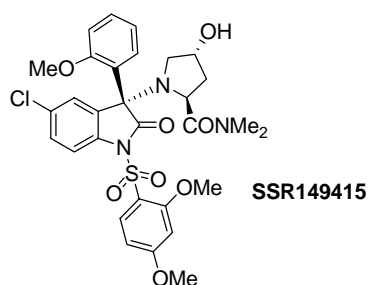


Les étapes clés des différentes approches entreprises sont une réaction de Petasis suivie, soit d'une α -arylation intramoléculaire d'une fonction ester, soit d'une α -arylation intermoléculaire d'une fonction ester ou une *N*-arylation d'amide. Une réaction inattendue lors de notre étude nous a conduit à décrire une voie d'accès originale a des dérivés de type benzoxazines, basée sur une réaction d'arylation intermoléculaire d'un sel d'oxonium.

Mots-clés : SSR149415, Vasopressine, Réaction de Petasis, α -arylation d'amide ou d'ester, *N*-arylation d'amide, oxonium, benzoxazine.

Abstract

The SSR149415 is an Arginine Vasopressin V_{1b} antagonist and exhibits a promising therapeutic profile in the field of anxiety and stress-related disorders. During this PhD, we tried to develop a new convergent synthetic pathway in order to synthesize the SSR149415, an α - α' oxoindole with (*R*) configuration.



The key steps of the different strategies involve a Petasis reaction followed either by an α -arylation of amide or ester, or a *N*-arylation of amide. An unexpected reaction, during our study, lead to a new route to benzoxazine cores based on an intermolecular α -arylation of an oxonium salt.

Keywords : SSR149415, Vasopressine, Petasis reaction , α -arylation of amide or ester, *N*-arylation of amide, oxonium, benzoxazine.