

Table des matières

Dédicace	
Avant-propos	
Liste des abréviations	
Introduction générale.....	2

Chapitre I

Rappel bibliographique sur la formation des liaisons C_{sp2}-N et C-I

I- Introduction	5
II- Formation de la liaison C_{sp2}-N	5
II.1- Couplage en présence d'un métal de transition	6
II.1.1- N-arylation d'amines et d'azoles	6
II.1.1.1- Formation de la liaison C _{sp2} -N en présence de palladium.....	6
II.1.1.2- Formation de la liaison C _{sp2} -N en présence de cuivre.....	9
II.1.2- N-arylation d'amides.....	15
III- Formation de la liaison C-I	22
III.1- Réaction de déprotoméallation.....	22
III.1.1- Réaction de déprotoméallation en présence de bases bimétalliques	23
III.1.2- Bases utilisées au laboratoire en déprotoméallation.....	25
III.1.2.1- Utilisation de cadmium	25
III.1.2.2- Utilisation du cuivre.....	28
III.1.2.3- Utilisation du cobalt.....	30
III.1.2.4- Utilisation du Zinc	31
IV- Conclusion	33

Chapitre II

Réaction de déprotoméallation d'hétérocycles aromatiques en présence de bases lithiées

I- Introduction	35
II- Déprotoméallation des benzofurane, benzothiophène, benzoxazole et	

benzothiazole	35
II.1- Généralités	35
II.2- Résultats et discussion	36
III- Métallation des dibenzofurane et dibenzothiophène	38
III.1- Généralités.....	38
III.2- Résultats et discussion.....	41
IV- Métallation de diarylcétones aromatiques	44
IV.1- Généralités et intérêts biologiques	44
IV.2- Résultats et discussion	46
IV.2.1- Métallation de la xanthone	46
IV.2.2- Métallation de la thioxanthone	48
IV.2.3- Métallation de la fluorénone.....	49
IV.2.4- Métallation de la benzophénone.....	51
IV.2.5- Métallation de la 2-benzoylpyridine.....	51
V- Métallation de l'isatine	52
V.1- Généralités.....	52
V.2- Interêt biologique de l'isatine.....	53
V.3- Résultats et Discussion.....	54
V.3.1- Métallation en présence de la base Li-Zn.....	54
V.3.2- Réaction d'iodation électrophile, accès aux tryptanthrines	55
V.3.2.1- Généralité sur les tryptanthrines	56
V.3.2.2- Obtention des tryptanthrines selon la littérature	58
V.3.2.2.1- A partir d'isatines	59
V.3.2.2.2- A partir d'indoles	61
V.3.3- Résultats et discussions	62
V.3.3.1- Synthèse des tryptanthrines à température ambiante	63
V.3.3.2- Synthèse des tryptanthrines par un chauffage.....	65
V.3.3.3- Synthèse des tryptanthrines à partir des isatines synthétisées	66
V.3.4- Métallation des tryptanthrines obtenues	67
VI- Conclusion	68
VII- Partie expérimentale	69
VII.1 -Appareillage et techniques d'analyses.....	69
VII.1.1- Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	69
VII.1.2- Spectrométrie de Masse	69
VII.1.3- Spectroscopie d'Infrarouge (IR)	69

VII.1.4- Diffraction des Rayons X.....	69
VII.1.5- Caractéristique Physique.....	69
VII.1.6- Chromatographies	70
VII.2- Préparation des bases lithiées	70
VII.2.1- conditions opératoires	70
VII.2.2- Synthèse du complexe ZnCl ₂ ·TMEDA	70
VII.2.3- Synthèse du complexe CdCl ₂ ·TMEDA	71
VII.3- Protocole de déproto-métallation.....	71
VII.4- Synthèse des tryptanthrines	71
VII.5- Description des hétérocycles iodés obtenus	72

Chapitre III

N-arylation des lactames : γ -lactame, δ -lactame et ϵ -lactame en présence de l'iodure de cuivre

I- Généralités sur les amides cycliques	89
II- N-arylation des amides cycliques	89
III- Résultats et discussions	91
III.1- <i>N</i> -Arylation de la 2-pyrrolidinone (γ -lactame).....	91
III.1.1- <i>N</i> -Arylation de la 2-pyrrolidinone par les aryles iodés commerciaux.....	91
III.1.2- <i>N</i> -Arylation de la 2-pyrrolidinone par les hétéroaromatiques iodés synthétisés	94
III.1.2.1- En présence des benzoaryles iodés	94
III.1.2.2- En présence des iodo dibenzoaryles et dibenzoaryles fonctionnalisés	95
III.1.2.2.1- Utilisation de la 1-iodo-9-thioxanthone 8b	95
III.1.2.2.2- Utilisation des autres dibenzoaryles iodés	97
III.1.2.3- Tentatives de <i>N</i> -arylation de la 2-pyrrolidinone par la tryptanthrine iodée	99
III.1.2.4- <i>N</i> -arylation de la pyrrolidinone par des azoles iodés synthétisés	100
III.1.2.5- Utilisation de 4-iodophénole 30a	101
III.1.2.6- <i>N</i> -arylation de la pyrrolidinone par les aryles diiodés	102
III.2- <i>N</i> -arylation du valérolactame (δ -lactame) 23a	103
III.3- <i>N</i> -arylation du caprolactame (ϵ -lactame) 24a	106
III.4- <i>N</i> -arylation de l'isatine	108
IV- Conclusion	110
V- Partie expérimentale	111

V.1- <i>N</i> -arylation des amides cycliques avec les iodo-aryles en présence de ligand.....	111
V.2- <i>N</i> -arylation des amides cycliques avec les iodo-aryles en absence de ligand.....	111
V.3- Bis <i>N</i> -arylation des amides avec les diiodo-aryles en absence de ligand.....	111
V.4- Description des produits isolés.....	112

Chapitre IV

Evaluation biologique des produits synthétisés

I-Introduction	133
II- Evaluation des produits synthétisés	134
II.1- Etude des activités antimicrobiennes.....	137
II.1.1- Partie expérimentale	138
II.1.2- Résultats des tests	138
II.1.2.1- Résultats de la première série.....	138
II.1.2.2- Résultats de la deuxième série	140
II.2- Etude de l'activité antioxydante	142
II.2.1- Partie expérimentale	142
II.2.1.1- Résultats des tests pour la première série.....	143
II.2.2.2- Résultats des tests pour la deuxième série	145
II.3- Etude de l'activité cytotoxique/antiproliférative	145
II.3.1- Dans les cellules du cancer du sein (MCF-7).....	145
II.3.1.1- Partie expérimentale.....	146
II.3.1.2- Résultats des tests.....	146
II.3.2- Dans les cellules souches mésenchymateuses (CSM).....	147
II.3.2.1- Partie expérimentale.....	148
II.3.2.2- Résultats des tests.....	148
II.4- L'inhibition de protéasome 20S	151
II.4.1- Introduction.....	151
II.4.2- Partie expérimentale	153
II.4.3- Résultats des tests	154
III- Conclusion	155
Conclusion générale	158
Annexe	159

Liste des abréviations

AcOEt : Acétate d'éthyle

ATP : Adénosine-triphosphate

CCM : chromatographie sur couche mince

CH₃CN : acetonitrile

CsF : fluorure de césium

CuI : iodure de cuivre

Cs₂CO₃ : carbonate de césium

Cu₂O : oxyde de cuivre

DCM : dichlorométhane

DFT : density functional theory (théorie de la fonctionnelle de la densité)

DMA : diméthylacetamide

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DOSY : diffusion ordered spectroscopy (diffusion spectroscopique ordonnée)

équiv. : équivalent

Et₃N : triéthylamine

h : heure

hCSMs : cellules souches mésenchymateuses humaines

IC₅₀ : concentration inhibitrice à 50%

j : jour

KOH : hydroxyde de potassium

K₂CO₃ : carbonate de potassium

K₃PO₄ : phosphate de potassium

LiTMP : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium

min : minute

NMP : N-méthyl-2-pyrrolidone

n-BuLi : *n*-butyllithium

ORTEP : oak ridge thermal ellipsoid plot program (structures cristallographiques)

[PdCl₂(*p*(*o*-tolyl)₃)₂] : dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium(II)

PhNO₂ : nitrobenzène

ppm : Partie par million

Rdt : Rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

t : temps

t.a : température ambiante

t-BuOK : tert-butylate de potassium

t-BuONa : tert-butylate de sodium

T_f : point de fusion en degré Celsius

THF : Tétrahydrofurane

TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine

TMP : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridino

Ub : Ubiquitine

% molaire : pourcentage molaire de réactif par rapport au substrat

Rapport-Gratuit.com

Introduction générale

Introduction générale

L'étude et la synthèse de composés possédant des propriétés pharmacologiques ont pris un essor considérable au cours des dernières décennies. Parmi ces composés, les hétérocycles azotés sont certainement les plus nombreux. Il est en effet difficile d'imaginer un système biologique ne comportant pas de substances organiques azotées.

Il est donc primordial, pour les chimistes organiciens, de développer de bonnes méthodes de formation de liaisons C-N et de bien comprendre leur réactivité.

En particulier, la fonction amide est omniprésente en chimie organique et en biochimie et constitue l'un des groupements les plus fréquemment rencontrés des substances naturelles et synthétiques à activité biologique très diversifiée, nous citons quelques exemples d'amides cycliques substitués bioactives¹ dans la Figure 1.

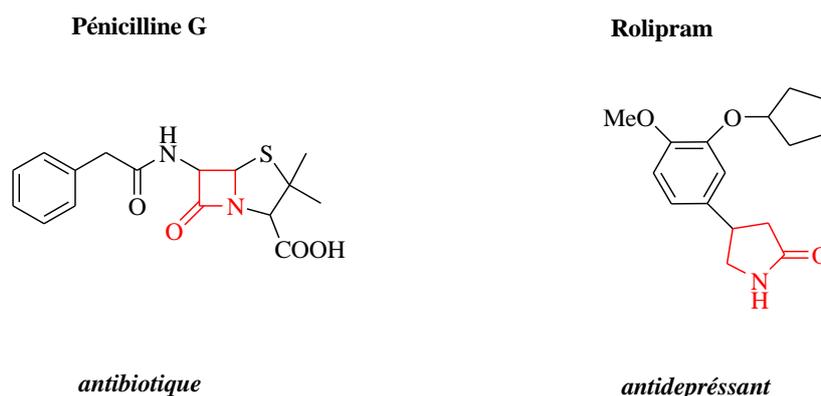


Figure 1 : Exemples de molécules bioactives intégrant l'amide cyclique

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques, contenant une fonction amide *N*-arylée.

Pour y parvenir, nous avons fait appel dans un premier temps à des réactions de déprotoméallation afin de préparer des hétérocycles aromatiques iodés utiles dans la deuxième partie de ce travail. Dans un second temps, les hétérocycles iodés isolés ont été engagés dans

¹ (a) https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/ (par Fleming, Florey et Chain);
(b) Ariel L. L. Garcia, Marcos J. S. Carpes, Antonio C. B. M. de Oca, Marco A. G. dos Santos, César C. Santana, Carlos Roque D. Correia. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1050-1053.

des couplages avec quelques amides cycliques en présence d'un métal de transition (Schéma 1).

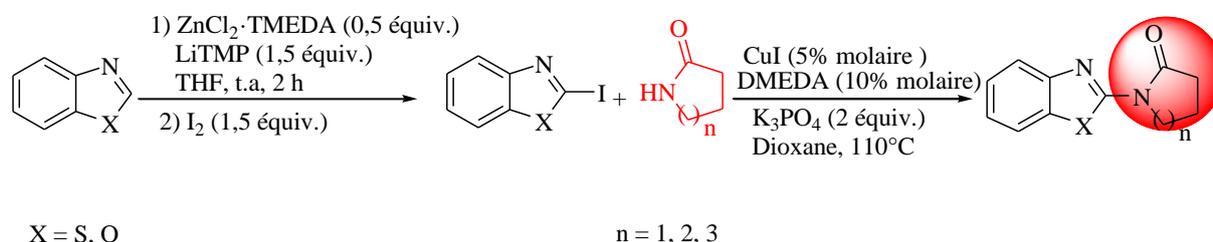


Schéma 1

Après un chapitre de rappel sur les différents travaux réalisés permettant la création de la liaison carbone-iode et carbone-azote, nous avons choisi une série d'hétérocycles à déprotométabler et une famille d'amides à *N*-aryler.

Dans le second chapitre, la déprotométablation de benzoaryles et dibenzoaryles s'est bien déroulée en présence d'une base mixte Li-Zn ou Li-Cd, conduisant aux dérivés iodés après piégeage. Dans le cas des dérivés de l'isatine, nous nous sommes plutôt tournés vers l'iodation directe en vue d'accéder aux dérivés iodés. Cependant, les conditions utilisées n'ont pas permis de préparer ces dérivés iodés, mais ont conduit de façon surprenante à des hétérocycles polycycliques biologiquement intéressants, des tryptanthrines. Nous avons alors étendu cette possibilité à des dérivés diversement substitués.

L'ensemble des hétérocycles iodés préparés sont couplés avec des amides cycliques dans le chapitre trois. Les lactames ont attiré notre attention car quelques-uns ont été peu étudiés en *N*-arylation.

Les produits isolés ont été identifiés par RMN (^1H et ^{13}C) et leur structure a été confirmée par diffraction des rayons X.

Un quatrième chapitre regroupe les différentes études biologiques réalisées pour les produits préparés dans les chapitres deux et trois dans le cadre de différentes collaborations internationales.

Chapitre I

*Rappel bibliographique sur la formation des liaisons
C_{sp2}-N et C-I*

I- Introduction

Les systèmes hétérocycliques sont des motifs rencontrés dans de nombreux médicaments et produits naturels. Ce sont des composés très recherchés en chimie médicinale et sont largement utilisés dans l'industrie des colorants, dans le domaine des plastiques et des produits agricoles. Ceci encourage les chimistes organiciens à développer de nouvelles méthodologies pour la synthèse de ce type de molécules.

La plupart de ces hétérocycles contient des liaisons autres que la liaison carbone-carbone ou carbone-hydrogène ; nous détaillerons dans ce chapitre quelques méthodes de formation de la liaison carbone-azote et carbone-halogène, plus particulièrement carbone-iode.

II- Formation de la liaison C_{sp^2-N}

Les composés *N*-arylés possèdent de nombreuses applications dans différents domaines tels que la médecine et la recherche pharmaceutique.² Nous citons quelques exemples³ dans la figure 2.

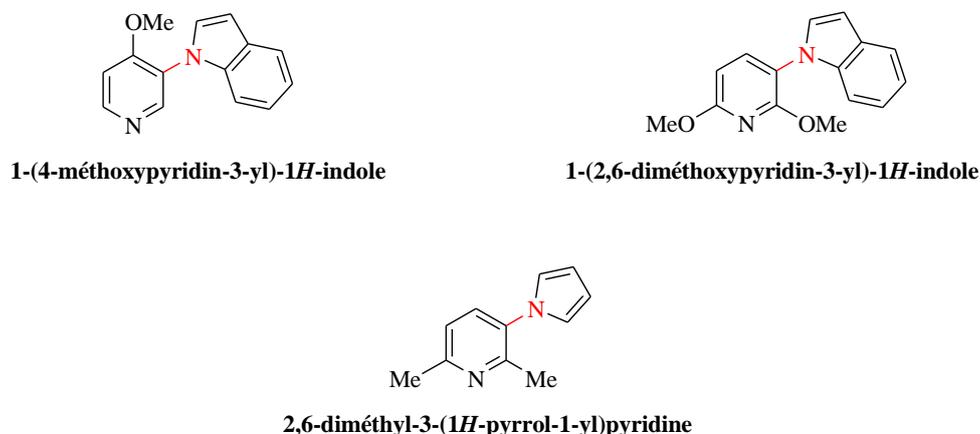


Figure 2 : Exemples de composés ayant une activité antiproliférative du mélanome invasif

Parmi les méthodes permettant la création de la liaison C_{sp^2-N} , nous pouvons citer la réaction d'arylation d'azote directe. Ces composés *N*-arylés peuvent être obtenus par différentes

² Carolin Fischer et Burkhard Koenig. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 59–74.

³ Madani Hedidi, William Erb, Ghenia Bentabed-Ababsa, Floris Chevallier, Laurent Picot, Valerie Thiery, Stephane Bach, Sandrine Ruchaud, Thierry Roisnel, Vincent Dorcet, Florence Mongin. *Tetrahedron.* **2016**, 72- 6467-6476.

méthodes telles que le couplage en présence d'un métal de transition⁴ les réactions classiques d'Ullmann ou par substitution nucléophile aromatique.⁵

Les deux méthodes d'Ullmann et de S_NAr souffrent d'un certain nombre d'inconvénients, l'utilisation de la grande quantité de cuivre dans les réactions d'Ullmann,⁶ ainsi que l'échec de la réaction de S_NAr vis-à-vis d'un certain nombre de substrats, rendent la méthode de couplage en présence d'un métal de transition plus indispensable.

II.1- Couplage en présence d'un métal de transition

Vue l'importance de la liaison C_{sp^2} -N dans les produits naturels et dans plusieurs produits biologiquement actifs, cette dernière a fait l'objet de nombreuses recherches. L'utilisation des métaux de transition s'avère très efficace pour la formation de ce type de liaison. Le palladium et le cuivre ont déjà fait leurs preuves par rapport à d'autres métaux tels que le fer, le nickel, le chrome, etc. La synthèse organométallique utilisant des réactifs au cuivre est décrite pour la première fois par Ullmann⁶ en 1903, et Goldberg⁷ en 1906. En 1983, Kosugi⁸ décrit le couplage au palladium, couplage développé peu de temps après par Buchwald et Hartwig.^{4f,g}

Dans cette partie, nous étudierons dans un premier temps la *N*-arylation de quelques azoles de manière générale, puis nous nous intéresserons à la *N*-arylation d'amides avec des halogénures d'aryles.

II.1.1- *N*-arylation d'amines et d'azoles

II.1.1.1- Formation de la liaison C_{sp^2} -N en présence de palladium

L'équipe de Buchwald^{4f} a effectué la réaction de *N*-arylation entre une amine secondaire et un bromure d'aryle en présence d'un catalyseur de palladium(II) [dichlorobis(tri-*o*-

⁴ (a) Pozharskii, A. F.; Marsokha, B. K.; Simonov, A. M. *J. Gen. Chem. USSR*, **1963**, 33, 994; (b) Barton, D. H. R.; Blazejewsky, J. C.; Charpiot, B.; Finet, J. P.; Motherwell, W. B.; Papoula, M. T. B.; Stanforth, S. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**, 2667-2675; (c) Barton, D. H. R.; Finet, J. P.; Khansi, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1115-1118; (d) Brown, R. A.; Fernando, S. I.; Roberts, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**, 197; (e) Tokmakmov, G. P.; Grandberg, J. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 209; (f) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1348-1350; (g) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609-3612.

⁵ Stabler, R. S.; Jahangir. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 123

⁶ Ullmann F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382-2384.

⁷ Goldberg I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691-1692.

⁸ Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927-928

tolylphosphine)palladium(II)] et de tert-butylate de sodium comme base dans le toluène (Schéma 2).

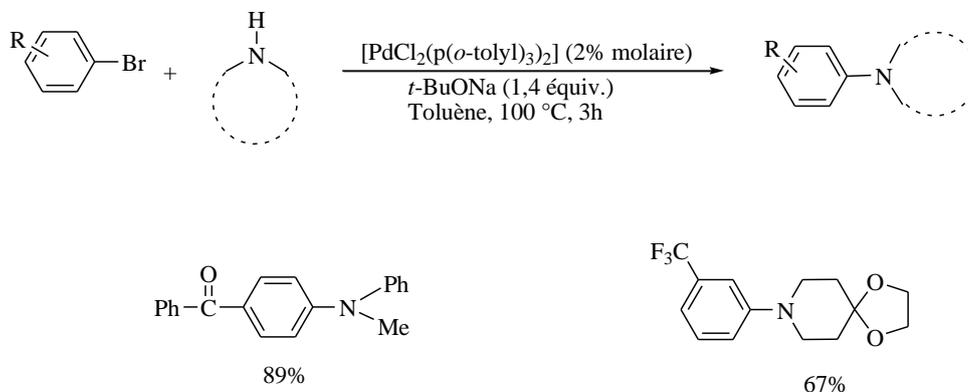


Schéma 2

Ce couplage a été développé par la suite et de nombreux nouveaux systèmes catalytiques ont été découverts permettant la *N*-arylation d'amines et d'azoles. Ce développement est lié aux exploitations de nouveaux ligands tels que les mono- et les diphosphines.

Old et coll.⁹ ont décrit une nouvelle méthode en 2000, pour la *N*-arylation de l'indole avec des aryles bromés en présence d'une phosphine ayant un squelette biarylé. Ce dernier s'avère très efficace pour le couplage en présence de palladium. La réaction a été effectuée en présence de $Pd_2(dba)_3$ [tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium] et *t*-BuONa (tert-butylate de sodium) comme base dans le toluène. Les rendements vont jusqu'à 93% (Schéma 3).

⁹ Old, D. W.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1403-1406.

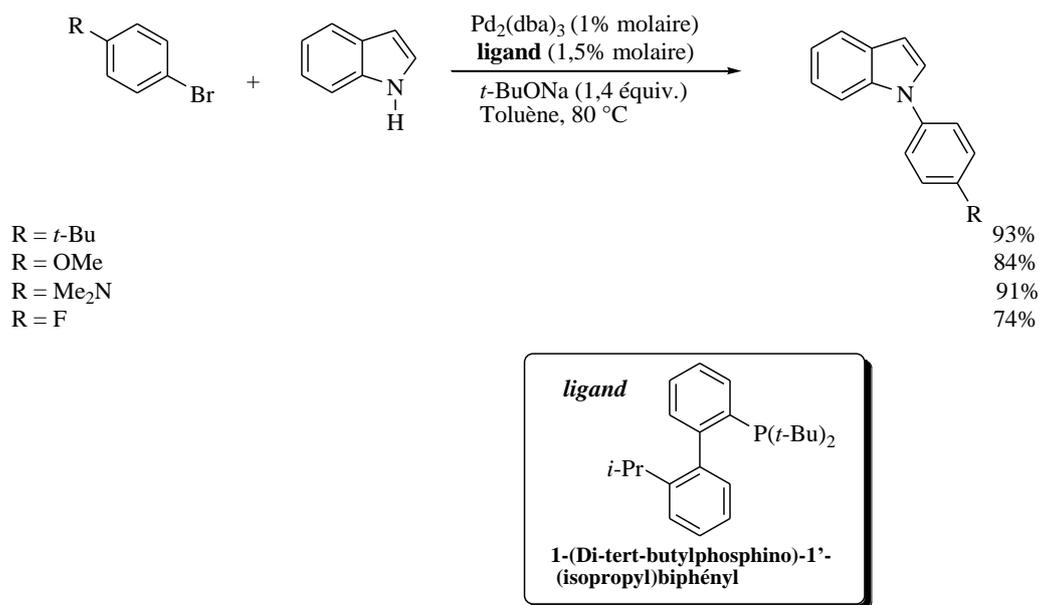


Schéma 3

Quelques ligands de type *N*-hétérocarbène (NHC) ont montré aussi une certaine efficacité pour la réaction de *N*-arylation en présence de palladium. Huang¹⁰ et son équipe ont utilisé ce système catalytique pour la réaction d'amination d'aryles chlorés. L'exemple suivant montre une excellente *N*-arylation de l'amine (Schéma 4).

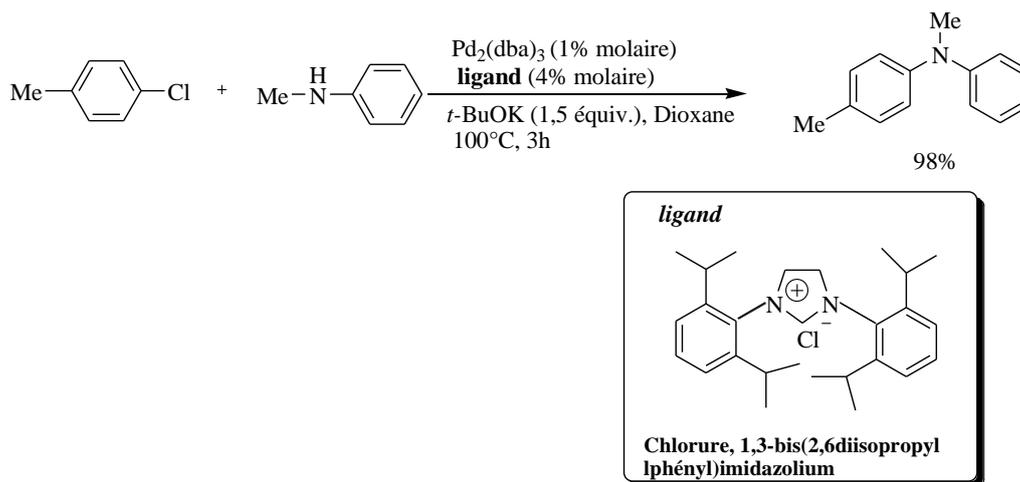


Schéma 4

¹⁰ Huang, J.; Grasa, G.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1307-1309.

Le palladium est un métal très efficace pour les réactions de *N*-arylation, mais son prix élevé a obligé les chercheurs à le remplacer par le cuivre qui est beaucoup moins coûteux. Les différentes méthodes d'utilisation du cuivre ont fait l'objet de différents travaux.

II.1.1.2- Formation de la liaison C_{sp^2} -N en présence de cuivre

La synthèse de l'acide 2-(phénylamino)benzoïque est la première réaction de *N*-arylation en présence de cuivre décrite dans la littérature.^{6,7} Elle utilise la poudre de cuivre. Plus de 90 ans plus tard, l'équipe de Ma¹¹ réalise la fonctionnalisation de différents acides aminés par des halogénures d'aryles en présence d'iodure de cuivre et de carbonate de potassium dans le DMA. Dans l'exemple suivant, l'équipe décrit le couplage de l'acide 2-amino-3-méthylbutanoïque en présence du bromobenzène avec succès (Schéma 5).

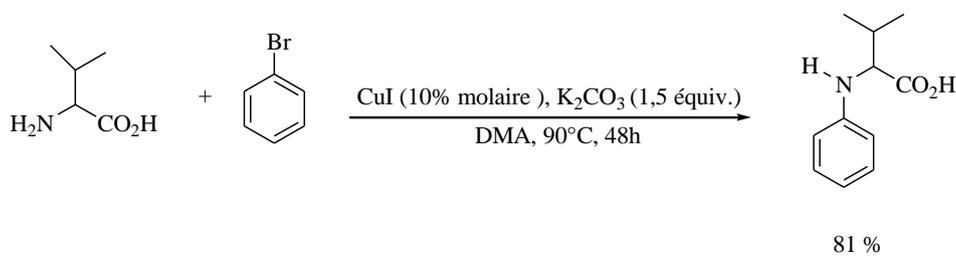


Schéma 5

Dans la même période, Chan et coll.¹² proposent une nouvelle approche pour la réaction de *N*-arylation. Ils réalisent le couplage de différentes amines avec l'acide phénylboronique en présence d'acétate de cuivre(II) et d'une amine comme base à température ambiante (Schéma 6, Tableau 1).

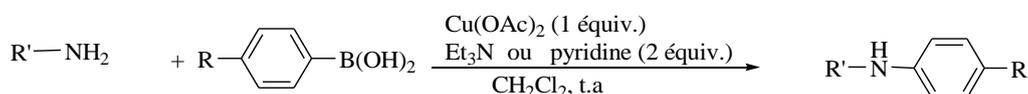


Schéma 6

¹¹ Dawei Ma, Yongda Zhang, Jiangchao Yao, Shihui Wu, Fenggang Tao. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12459-12467

¹² Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933-2936

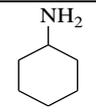
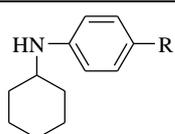
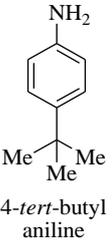
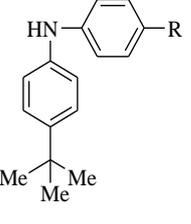
Entrées	Substrats	Produits	R	Bases	t (h)	Rdts (%)
1	 cyclohexanamine		Me	Et ₃ N	45	56
			Me	Pyridine	45	63
2	 4- <i>tert</i> -butyl aniline		Me	Et ₃ N	24	90
			H	Et ₃ N	48	58
			F	Et ₃ N	18	93

Tableau 1

D'après Kiyomori¹³ l'utilisation de ligand peut faciliter la solubilité du complexe formé par coordination du cuivre dans ce type de couplage. Afin d'obtenir les produits désirés avec des meilleurs rendements, ils ont choisi la phénanthroline comme ligand en présence de dibenzylidèneacétone (dba) et de carbonate de césium (Schéma 7).

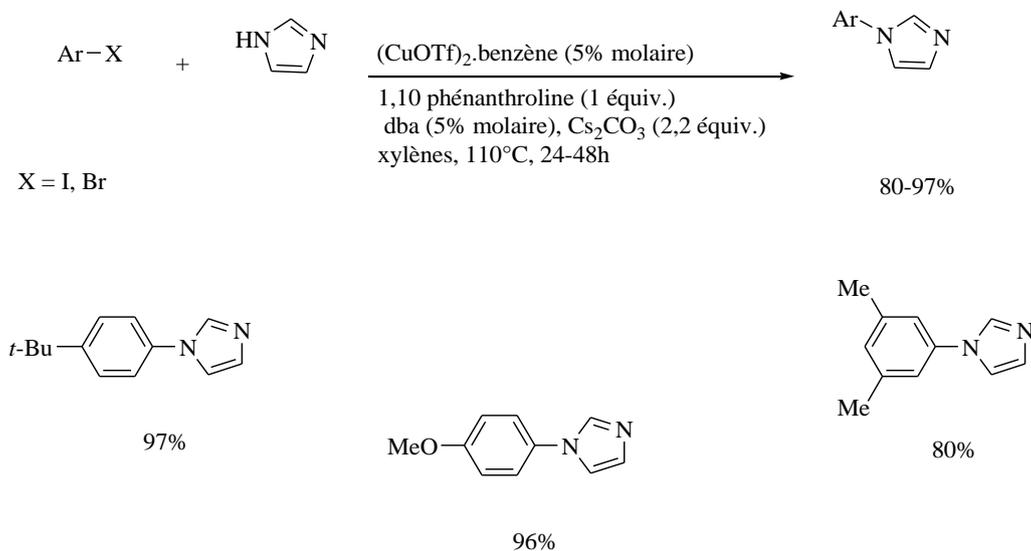


Schéma 7

¹³ Kiyomori, A.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2657-2660.

Depuis les années 2000, la réaction a bien évolué grâce au développement de la chimie des ligands. La plupart des couplages d'Ullmann catalysés au cuivre font état de l'utilisation d'un ligand aminé ou oxygéné, et très rarement d'un ligand de type phosphine.

En 2001, Klapars¹⁴ met au point un système catalytique performant en utilisant différentes diamines en présence de CuI. Ce système catalytique a été utilisé pour aryleter un grand nombre d'azoles avec des aryles iodés différemment substitués. Nous pouvons citer la réaction en présence de 1,2-cyclohexanediamine comme ligand pour la *N*-arylation d'azoles. Les réactions sont réalisées de manière quantitative (Schéma 8).

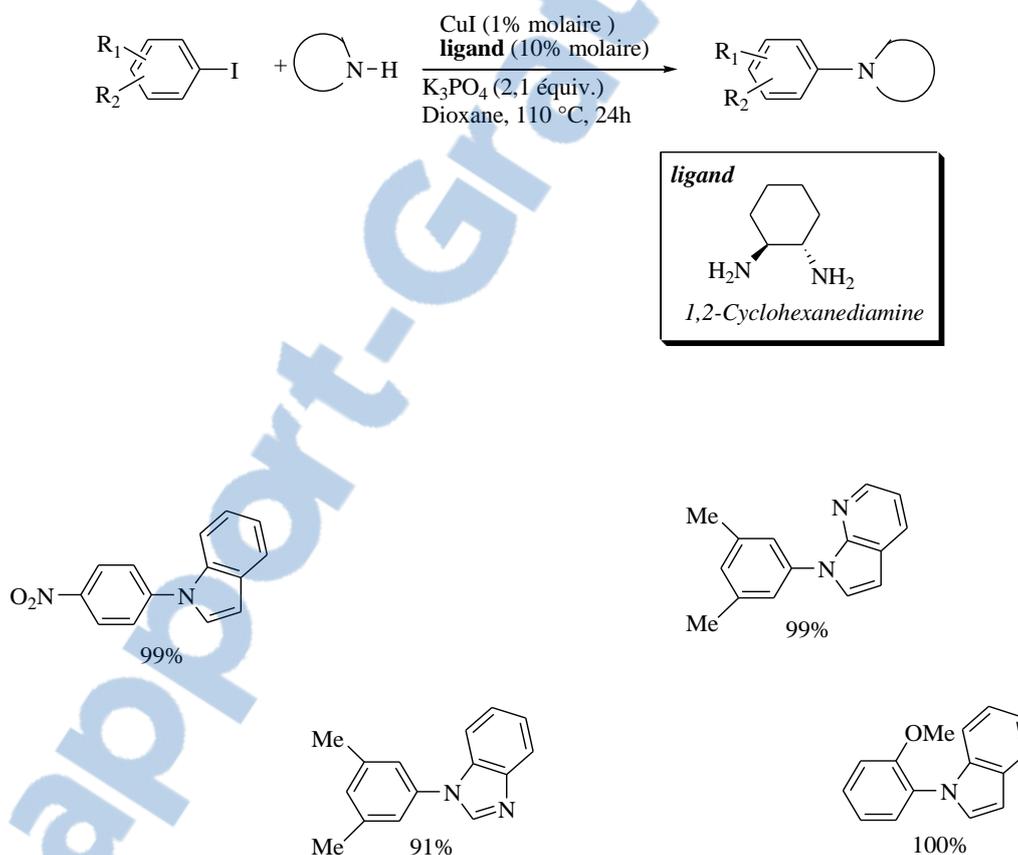


Schéma 8

¹⁴ Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123,7727-7729.

Ces nouvelles approches permettent une grande tolérance fonctionnelle et ouvrent un avancement remarquable pour le couplage de nouveaux azoles en présence de cuivre. Mais le coût des ligands reste le souci des chimistes.

En 2013, l'équipe de Young-Chu Teo¹⁵ a étudié la réaction de *N*-arylation de différents azoles avec la 3-iodopyridine dans le DMSO en absence de ligand. En utilisant Cu_2O comme catalyseur et Cs_2CO_3 comme base, les rendements sont compris entre 41 et 86% (Schéma 9, Tableau 2).

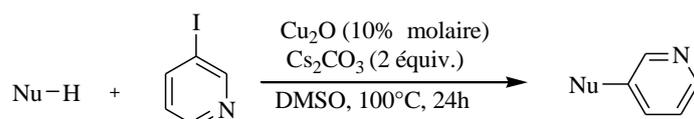


Schéma 9

Entr\u00e9es	Substrats	Produits	Rdts (%)
1			86
2			81
3			83
4			41

Tableau 2

L'équipe de Xavi Ribas¹⁶ a travaillé sur la *N*-arylation d'amines para-substitu\u00e9es par l'iodobenz\u00e8ne en pr\u00e9sence de CuI comme catalyseur et de CsF . Les rendements sont moyens (Sch\u00e9ma 10).

¹⁵ Yong-Chua Teo, Fui-Fong Yong, Shirlyn Sim. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 7279-7284

¹⁶ Imma Gu\u00e9ll, Xavi Ribas. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3188-3195.

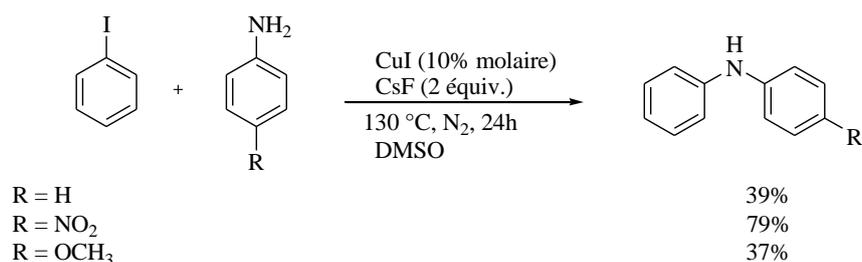
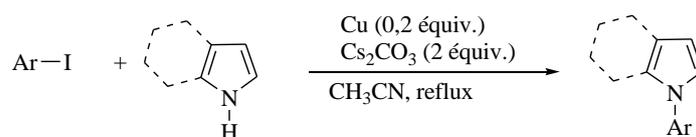


Schéma 10

En 2015, notre \u00e9quipe¹⁷ a effectu\u00e9 la *N*-arylation de l'indole et du pyrrole avec des aryles iod\u00e9s en pr\u00e9sence de poudre de cuivre, de carbonate de c\u00e9sium comme base et en absence de ligand au reflux de l'ac\u00e9tonitrile. La m\u00e9thode d\u00e9velopp\u00e9e permet l'obtention des d\u00e9riv\u00e9s du pyrrole et de l'indole avec des rendements vari\u00e9s, compris entre 15 et 81% (Sch\u00e9ma 11, Tableau 3).



Sch\u00e9ma 11

Entr\u00e9es	Aryles	Azoles	t (h)	Rdts (%)
1	2-thi\u00e9nyl	Pyrrole	16	75
2	4-BrC ₆ H ₄	Pyrrole	72	81
3	2-thi\u00e9nyl	Indole	48	50
4	3-pyridyl	Indole	48	70
5	4-BrC ₆ H ₄	Indole	56	60

Tableau 3

En utilisant le m\u00eame syst\u00e8me catalytique, la *N*-arylation des substrats sensibles n'a pas donn\u00e9 de bons r\u00e9sultats. Un an plus tard, Hedidi et coll.³ ont chang\u00e9 de m\u00e9thode et ont utilis\u00e9

¹⁷ Mohamed Yacine Ameur Messaoud, Ghena Bentabed-Ababsa, Madani Hedidi, A\u00e7ha Dourdour, Floris Chevallier, Yury S. Halauko, Oleg A. Ivashkevich, Vadim E. Matulis, Laurent Picot, Val\u00e9rie Thi\u00e9ry, Thierry Roisnel, Vincent Dorcet, Florence Mongin. *Beilstein; J. Org. Chem.* **2015**, 11, 1475–1485.

un nouveau système catalytique à base de Cu_2O dans le DMSO pendant 24 heures. Les rendements sont compris entre 55 et 97% (Schéma 12, Tableau 4).

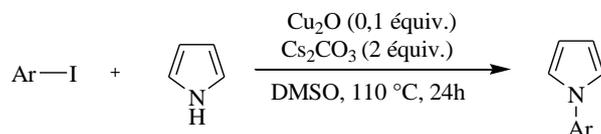


Schéma 12

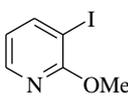
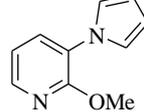
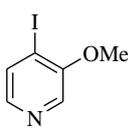
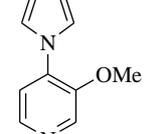
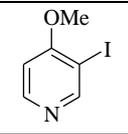
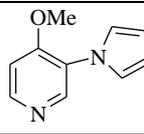
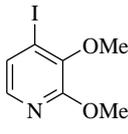
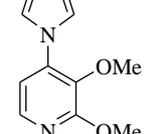
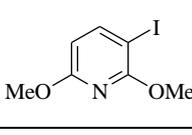
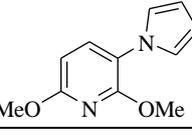
Entrées	Substrats	Produits	Rdts (%)
1			93
2			97
3			55
4			93
5			90

Tableau 4

II.1.2- N-arylation d'amides

Les N-arylamides sont très répandus dans de nombreux composés doués de propriétés biologiques, pharmaceutiques et dans des matériaux intéressants.¹⁸ Quelques pyrrolidinones N-arylées sont présentées dans la figure 3.¹⁹

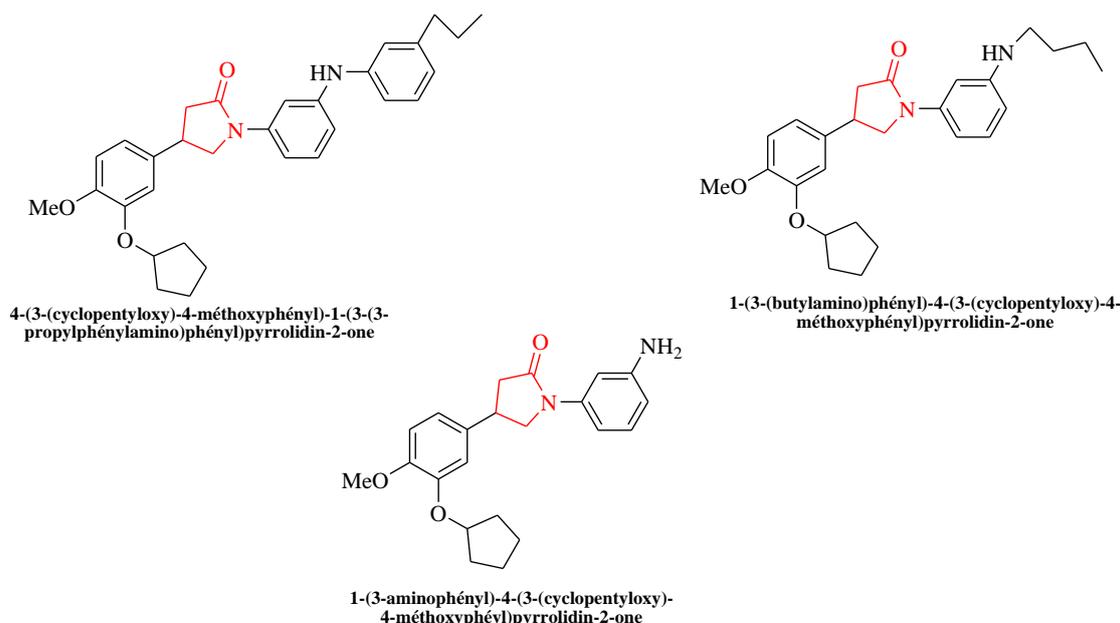


Figure 3 : N-arylpiperidinones ayant une activité anti *HIV-1*.

Parmi les différentes stratégies développées à ce jour, la réaction de couplage croisé des amides avec les halogénures d'aryle catalysée par des métaux de transition s'est avérée une méthode efficace pour accéder rapidement à des amides N-arylés. En 1999, William C. Shakespeare²⁰ a effectué une réaction de N-arylation d'amides cycliques avec des bromobenzènes substitués en présence d'acétate de palladium et de 1,1-diphénylphosphinoférocène (dppf) à 120 °C dans le toluène (Schéma 13, Tableau 5).

¹⁸ (a) Craig, P. N. In *Comprehensive Medicinal Chemistry* Drayton, C. J., Ed.; Pergamon Press: New York, **1991**; Vol. 8; (b) Negwer, M. *Organic Chemical Drugs Their Synonyms: An International Survey*, 7th ed.; Akademie: Berlin. **1994**; (c) Buckingham, J.B. In *Dictionary of Natural Products*; Chapman et Hall: London, **1994**; Vol. 1.; (d) Montalbetti, C. A. G.; Falque, N. V. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 10827; (e) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.

¹⁹ Baogen Wu, Kelli Kuhen, Truc Ngoc Nguyen, David Ellis, Beth Anaclerio, Xiaohui He, Kunyong Yang, Donald Karanewsky, Hong Yin, Karen Wolff, Kimberly Bieza, Jeremy Caldwell et Yun He. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3430–3433.

²⁰ Shakespeare William C. *Tetrahedron Letters*. **1999**, 40, 2035-2038.

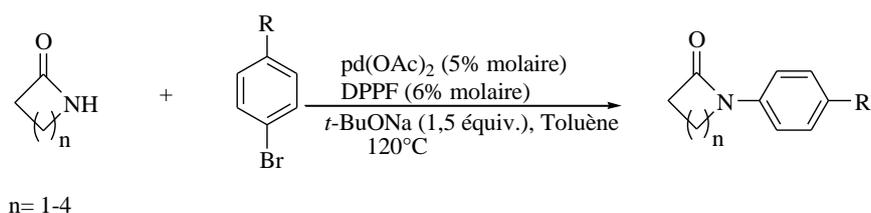


Schéma 13

Entrées	Substrats	Produits	t (h)	Rdts (%)
1			48	20
2			16	90
3			16	89
4			16	94

Tableau 5

La première réaction concernant la *N*-arylation d'amides catalysée par le cuivre a été obtenue en 1906 par Goldberg,⁷ entre un amide primaire et un aryle bromé. La réaction conduit à une conversion de 50% (Schéma 14).

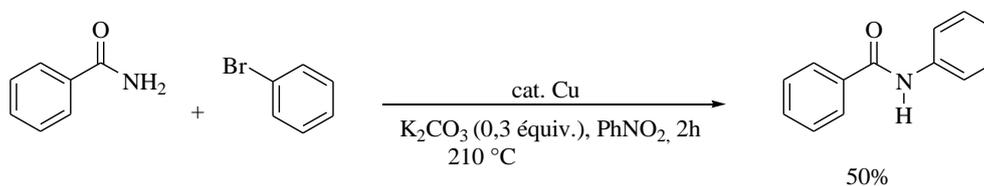


Schéma 14

72 ans plus tard, Freedman²¹ et son équipe ont développé une autre méthode de synthèse sans solvant, catalysée par l'iodure de cuivre en présence de carbonate de potassium. La *N*-arylation du *N*-phénylacétamide en présence des dérivés du bromobenzène a été réalisée avec des bons rendements (Schéma 15).

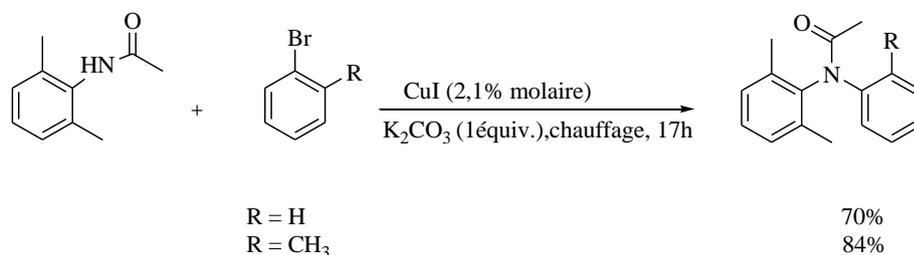


Schéma 15

En 1997, Sugahara et Ukita²² ont travaillé sur la *N*-arylation d'amides cycliques par l'iodobenzène en présence de CuI et de K_2CO_3 dans le DMF à 150 °C. Une variété d'amides cycliques a été utilisée et les rendements ont varié entre 32 et 89% (Schéma 16, Tableau 6).

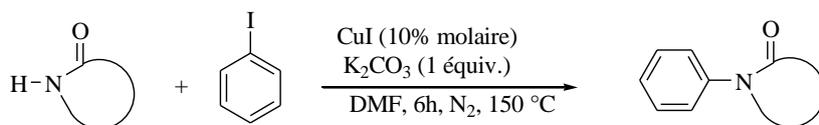


Schéma 16

Entrées	Amides	Produits	Rdts (%)
1			89
2			78
3			32

Tableau 6

²¹ Freeman, Butler et Freedman. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4975-4978.

²² Sugahara, M. et Ukita, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 719-721.

Après le développement de la chimie des ligands, les conditions de réaction ont été modifiées et, concernant le couplage d'amides avec des aryles halogénés catalysé au cuivre, la présence d'une diamine comme ligand est indispensable. Le système catalytique CuI/diamine développé par Klapars en 2001¹⁴ a donné une évolution au couplage des amides avec les aryles iodés. Seulement 1% molaire de CuI a été utilisé en présence du *trans*-cyclohexane-1,2-diamine comme ligand et d'une base faible telle que K_3PO_4 dans le dioxane à 110 °C. La *N*-arylation des amides est obtenue avec de très bons rendements allant jusqu'à 99% (Schéma 17).

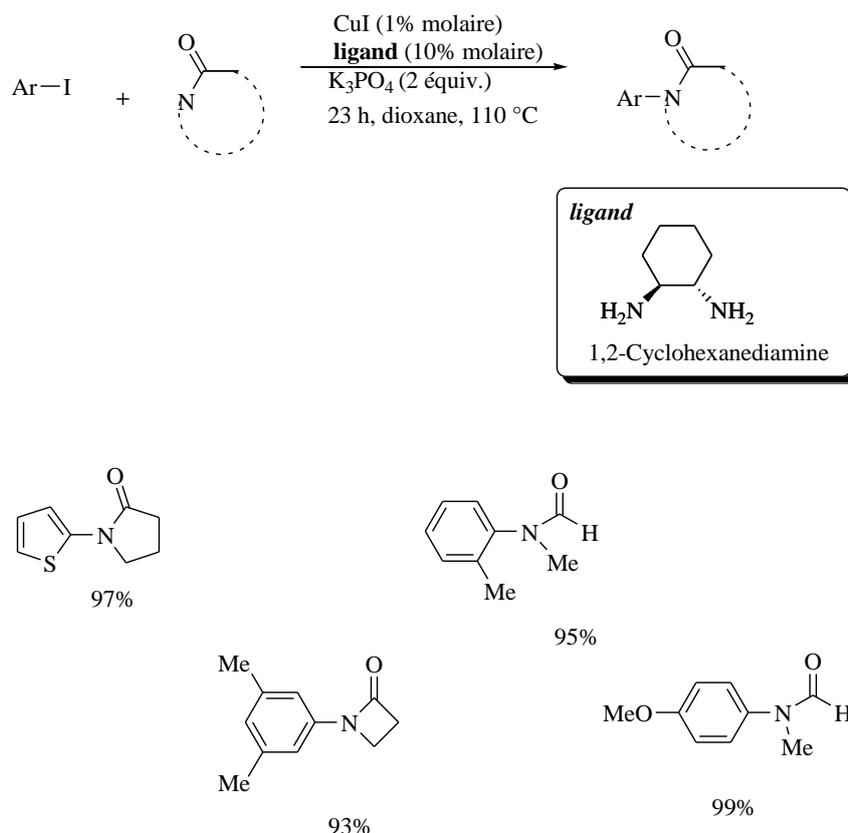
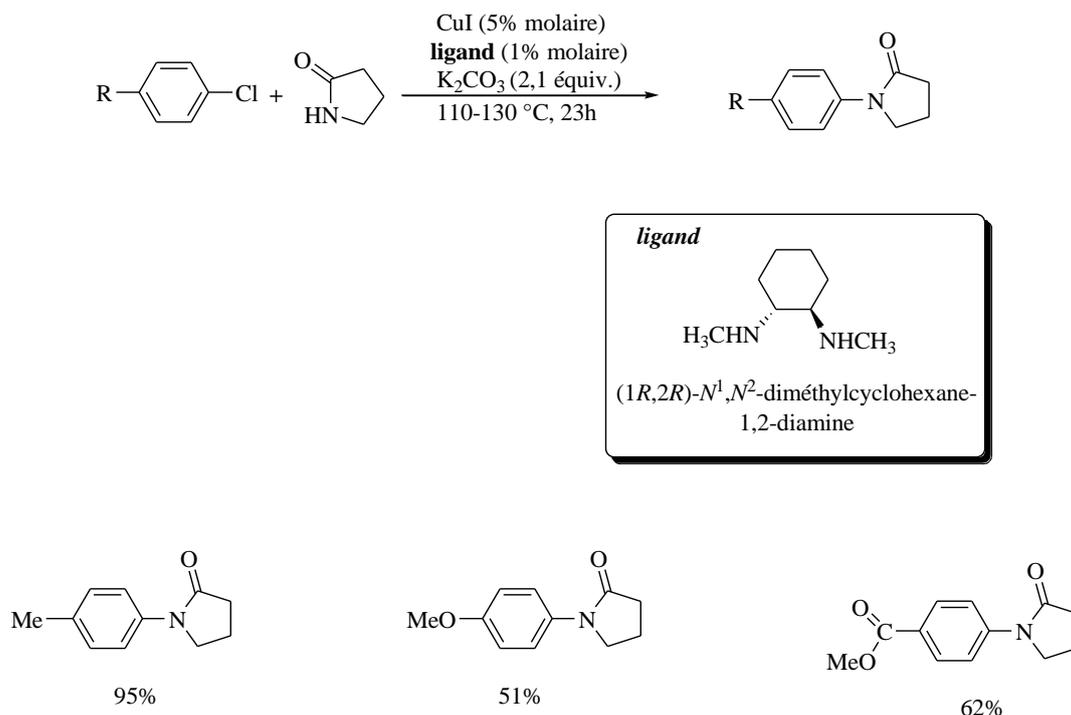


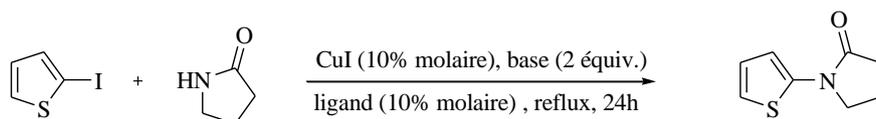
Schéma 17

La même réaction a été étudiée par la même équipe²³ en utilisant une autre diamine, la *trans*-*N,N*'diméthylcyclohexane-1,2-diamine, en présence de 5% molaire de CuI. La *N*-arylation de la pyrrolidinone en présence d'aryles chlorés est réalisée avec des rendements allant jusqu'à 95% (Schéma 18).

²³ Klapars Artis, Huang Xiaohua, Buchwald Stephen L.. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421-7428

**Sch\u00e9ma 18**

Dans la m\u00eame p\u00e9riode, l'\u00e9quipe de Suk-Ku Kang²⁴ a \u00e9tudi\u00e9 l'effet de diff\u00e9rents solvants lorsqu'ils ont fait la *N*-arylation de la pyrrolidinone avec le 2-iodothioph\u00e8ne en pr\u00e9sence de quelques ligands diamin\u00e9s (Sch\u00e9ma 19).

**Sch\u00e9ma 19**

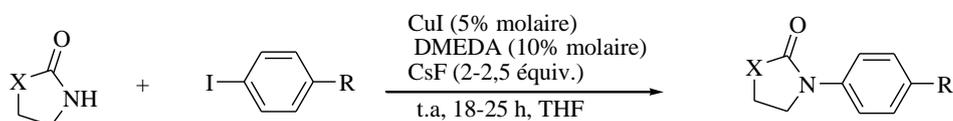
On voit dans le tableau ci-dessous que les rendements sont faibles \u00e0 tr\u00e8s bons selon le choix des conditions. L'utilisation du tolu\u00e8ne ou du *N*-m\u00e9thyl-2-pyrrolidone (NMP) ne s'av\u00e8re pas excellente pour cette r\u00e9action, contrairement au dioxane ou \u00e0 l'ac\u00e9tonitrile (Tableau 7).

²⁴ Suk-Ku Kang, Doo-Hwan Kim, Joung-Nam Park. *Synlett*. **2002**, 3, 427-430

Entrées	Ligands (10% molaire)	Bases	Solvants	Rdts (%)
1	Ethylènediamine	K_3PO_4	Dioxane	95
2	Ethylènediamine	K_3PO_4	Acétonitrile	95
3	1,3-propylènediamine	Cs_2CO_3	Dioxane	94
4	N,N,N',N'tétraméthyléthylène diamine	Cs_2CO_3	Dioxane	61
5	1,2-benzenediamine	Cs_2CO_3	Dioxane	70
6	Ethylènediamine	Cs_2CO_3	Dioxane	78
7	Ethylènediamine	K_3PO_4	N-méthyl-2-pyrrolidone	40
8	Ethylènediamine	K_3PO_4	Toluène	20

Tableau 7

Le groupe de Phillips²⁵ a utilisé la *N,N'*-diméthyléthylènediamine (DMEDA) comme ligand en présence d'une nouvelle base, à savoir le fluorure de césium, dans le THF à température ambiante (Schéma 20, Tableau 8).



X = C, O

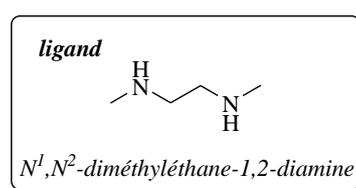


Schéma 20

²⁵ Dean P. Phillips, Xue-Feng Zhu, Thomas L. Lau, Xiaohui He, Kunyong Yang, Hong Liu. *Tetrahedron Letters*. **2009**, 50, 7293–7296

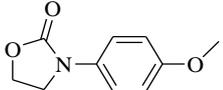
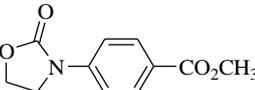
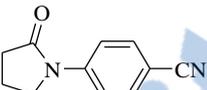
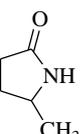
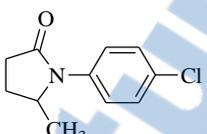
Entrées	Amides	Produits	Rdts (%)
1			98
2			92
3			89
4			83

Tableau 8

En 2006, une autre équipe²⁶ a étudié l'efficacité du couplage du 2-iodosélénophène avec des amides aliphatiques et cycliques en présence de CuI (10% molaire) et d'éthane-1,2-diamine (20% molaire) au reflux du dioxane pendant 24h. Les rendements varient entre 21 et 77% (Schéma 21, Tableau 9).

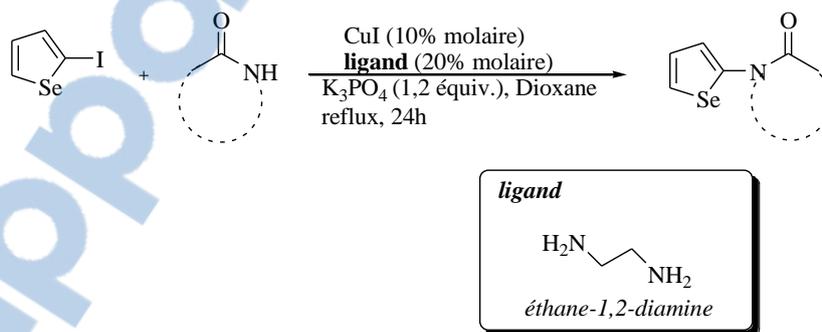


Schéma 21

²⁶ Olga Soares do Rego Barros, Cristina W. Nogueira, Eluza C. Stangherlin, Paulo Henrique Menezes, Gilson Zeni. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1552-1557

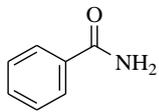
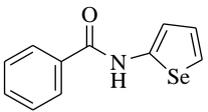
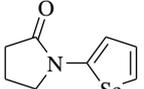
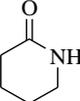
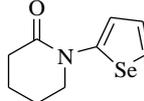
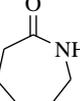
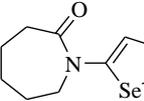
Entrées	Amides	Produits	Rdts (%)
1			77
2			77
3			23
4			21

Tableau 9

III- Formation de la liaison C-I

Les composés aromatiques et hétéroaromatiques halogénés sont des syntons très utilisées en synthèse organique. La présence de la liaison C-X permet à ces molécules d'être engagées dans diverses réactions d'alkylation, d'acylation et de couplage catalysé par des métaux de transition. En général, la liaison C-I est la plus utilisée. Parmi les différentes méthodes permettant sa formation, nous pouvons citer la réaction de déprotométtallation.

III.1- Réaction de déprotométtallation

La réaction de déprotométtallation est une réaction importante en synthèse organique. Elle permet la fonctionnalisation d'hétérocycles aromatiques de manière régiosélective²⁷ en arrachant un proton aromatique se trouvant en position α (ortho) d'un groupement directeur à l'aide d'une base forte (alkyllithien ou amidure de lithium). Le lithien intermédiaire peut être ensuite piégé par un électrophile de choix (Schéma 22).

²⁷ (a) Gschwend H. W. et Rodriguez. H. R. *Org. React.* **1979**, 26, 1–360; (b) Snieckus. V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879–933.

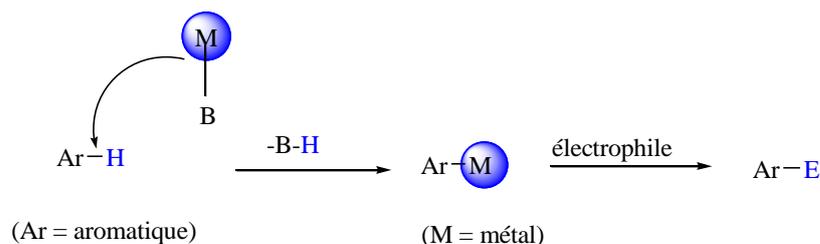


Schéma 22

III.1.1- Réaction de déprotoméallation en présence de bases bimétalliques

Les bases métalliques lithiées sont hautement réactives mais peu compatibles avec les groupements fonctionnels tels que les aldéhydes, les groupements amino et nitro. Les premières bases bimétalliques décrites dans la littérature sont les superbases hétéro-bimétalliques de Schlosser-Lochman²⁸ résultant par exemple de la combinaison du *n*-butyllithium avec le *tert*-butylate de potassium (Schéma 23).

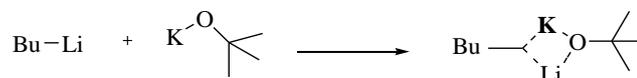


Schéma 23

Quant aux bases homobimétalliques de Caubère,²⁹ Gros et fort,³⁰ elles combinent par exemple de butyllithium avec le 2-diméthylaminoéthylate de lithium (Schéma 24). Elles ont surtout été utilisées en série pyridinique.

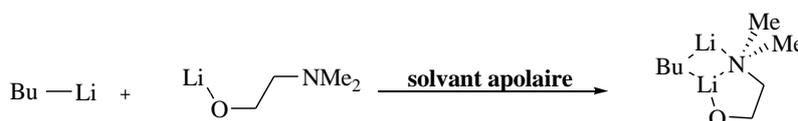


Schéma 24

²⁸ (a) Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 8, 9-16; (b) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115-1126.

²⁹ Caubère, P. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2317-2334.

³⁰ Gros, Philippe C.; Fort, Yves, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4199-4209.

A partir des années 2000, des bases combinant un amidure métallique (métal différent du lithium) à un sel métallique (souvent LiCl) ont commencé à apparaître. Ainsi, l'équipe de Knochel a développé l'utilisation de turbo-bases très solubles dans le THF, par exemple $(\text{TMP})_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$,³¹ $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$,³² $(\text{TMP})_3\text{Al}\cdot 3\text{LiCl}$,³³ qui se sont révélées être efficaces pour la déprotoméallation d'hétérocycles sensibles variés (par exemple portant des fonctions aldéhyde, amines, esters, nitrile, nitro), à condition qu'ils soient suffisamment activés. Ce type de base a permis la fonctionnalisation d'un grand nombre d'hétérocycles aromatiques et hétéroaromatiques de manière chimio et régiosélective.³⁴

Toujours à partir des années 2000, se sont développés en parallèle des bases bimétalliques de type 'ate. Ces bases correspondent à l'association entre deux composés métalliques, l'un se comportant comme une base et l'autre comme un acide de Lewis (Schéma 25).

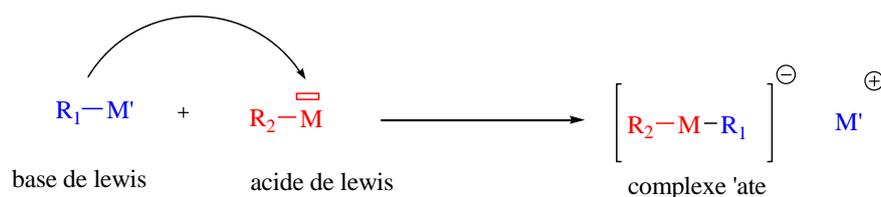


Schéma 25

La présence dans ce complexe 'ate de deux composés métalliques dont l'un est polaire ($\text{M}' = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}, \text{etc.}$) et l'autre moins ($\text{M} = \text{Zn}, \text{Cd}, \text{Al}, \text{Co}, \text{etc.}$) rend ces bases plus flexibles. Il est par exemple possible de conférer à un complexe 'ate à la fois une forte réactivité en tant que base et une bonne chimiosélectivité lui permettant de tolérer les groupements réactifs. On pourra ainsi les utiliser dans des réactions synergiques.³⁵

³¹ (a) Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7685-7688; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7829-7832; (b) Wunderlich, S.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2008**, 6387-6389; (c) Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4705-4707; (d) Mosrin, M.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 1468-1477.

³² Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1837-1840.

³³ Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem.* **2009**, 48, 1501-1504; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1530-1533.

³⁴ Haag, Benjamin; Mosrin, Marc; Ila, Hiriyakkanavar; Malakhov, Vladimir; Knochel, Paul *Angewandte Chemie. International Edition.* **2011**, 50, 9794-9824

³⁵ Mongin, Florence; Harrison-Marchand, Anne. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 7563-7727

Parmi les complexes utilisés en déprotométtation nous pouvons citer l'aluminate (i -Bu₃Al(TMP)Li),^{36,37} le manganate (Me₃SiCH₂)₂Mn(TMP)Li·TMEDA,³⁸ le cuprate de type Lipschutz MeCu(TMP)(CN)Li₂³⁹ et les zincates comme R₂Zn(TMP)Li(·TMEDA) (R = *t*-Bu, Bu).³⁷

III.1.2- Bases utilisées au laboratoire en déprotométtation

Une panoplie de bases biméttalliques a été développée par plusieurs équipes en introduisant différents métaux tels que le Zinc, le cadmium, le cobalt, le fer, le cuivre, etc. Nous citons dans les exemples ci-dessous l'utilisation de quelques bases préparées à partir de ces métaux et leur efficacité pour la déprotométtation d'hétérocycles aromatiques et hétéroaromatiques.

III.1.2.1- Utilisation de cadmium

Les bases formées à partir de cadmium peuvent être considérées du type R₃CdLi, même si ça n'a pas été clairement démontré.⁴⁰ En 1951, Wittig et coll.⁴¹ ont préparé un cadmate de type Ph₃CdLi pour déprotomer le fluorène dans le diéthyléther. Après piégeage avec le CO₂, l'acide obtenu est isolé avec un rendement de 64%.

Cette même réaction est réalisée en présence d'un zincate de type Ph₃ZnLi mais le rendement est moins bon, il est de l'ordre de 16% après 10 jours de réaction.

Notre équipe a réalisé beaucoup de travaux en présence de la base cadmium-lithium obtenue par addition du chélate CdCl₂·TMEDA au 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium selon la réaction suivante (Schéma 26).

³⁶ (a) Naka, H.; Morey, J. V.; Haywood, J.; Eisler, D. J.; Mc Partlin, M.; Garcia, F.; Kudo, H.; Kondo, Y.; Uchiyama, M.; Wheatley, A. E. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16193-16200; (b) Conway, B.; Garcia-Alvarez, J.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Robertson, S. D. *Organometallics*. **2009**, 28, 6462-6468.

³⁷ Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 3802-3824

³⁸ Garcia-Alvarez, J.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 1105-1108.

³⁹ Usui, S.; Hashimoto, Y.; Morey, J. V.; Wheatley, A. E. H.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15102-15103.

⁴⁰ Armstrong, David R.; Kennedy, Alan R.; Mulvey, Robert E.; Parkinson, John A.; Robertson, Stuart D. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2700-2707

⁴¹ Wittig, G.; Meyer, F. J.; Lange, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, 571, 167-201.



Schéma 26

Par l'utilisation de cette base, divers hétérocycles sensibles ont été déprotonés puis piégés en utilisant différents types d'électrophiles avec succès. Parmi les électrophiles utilisés pour piéger l'intermédiaire nous pouvons en passer en revue quelques-uns :

➤ Piégeage par l'iode

La déprotoméallation des dérivés benzéniques,^{42,43} en présence de 0,5 équivalent de $\text{CdCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ et 1,5 équivalent de LiTMP dans le THF pendant deux heures suivie d'un piégeage par l'iode, est obtenue avec de bons rendements allant jusqu'à 91% (Schéma 27).

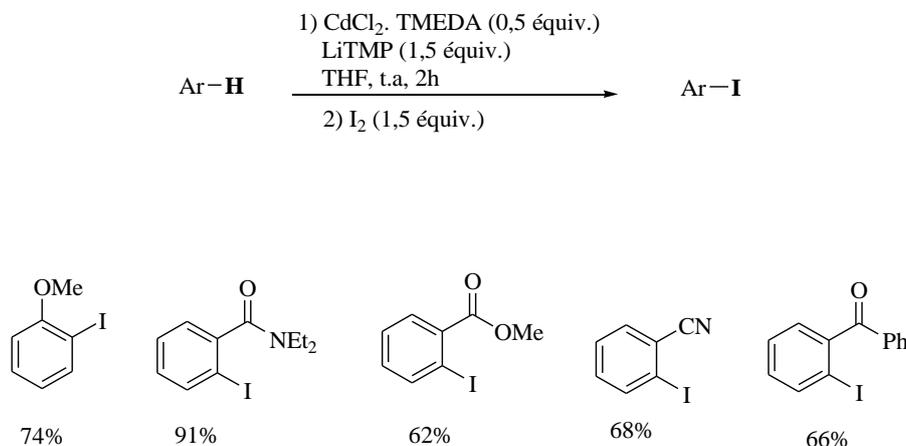


Schéma 27

⁴² Jean-Martial L'Helgoual'ch, Ghenia Bentabed-Ababsa, Floris Chevallier, Mitsuhiro Yonehara, Masanobu Uchiyama, Aicha Derdour, Florence Mongin. *Chem. Commun.* **2008**, 5375–5377

⁴³ Katia Sngaroff, Jean-Martial L'Helgoual'ch, Ghenia Bentabed-Ababsa, Tan Tai Nguyen, Floris Chevallier, Mitsuhiro Yonehara, Masanobu Uchiyama, Aicha Derdour, Florence Mongin. *J. Chem. Eur.* **2009**, 15, 10280 – 10290.

Dans les mêmes conditions, des hétérocycles sensibles variés^{44,45} ont été déprotonés puis piégés par l'iode avec des rendements allant de 46 à 77% (Schéma 28).

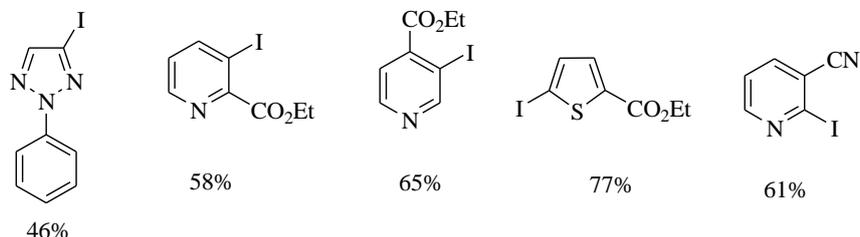


Schéma 28

➤ Piégeage par le chlorure de benzoyle

Dans les mêmes conditions, le chlorure de benzoyle a été utilisé comme électrophile pour piéger le furanne déprotonné.⁴² Le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 76% contrairement au piégeage avec l'iode qui a conduit à des rendements faibles compte tenu de la volatilité de ce dernier (Schéma 29).

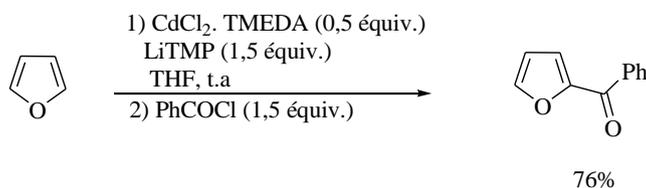


Schéma 29

➤ Piégeage par d'autres électrophiles

Différents électrophiles ont été testés dans la métallation de l'anisole,⁴³ mais les rendements n'étaient pas bons. En comparant ces résultats avec ceux obtenus lors du piégeage avec l'iode, ce dernier reste le meilleur électrophile (Schéma 30).

⁴⁴ Floris Chevallier, Thomas Blin, Elisabeth Nagaradja, Frédéric Lassagne, Thierry Roisnel, Yury Halauko, Vadim E. Matulis, Oleg A. Ivashkevich, Florence Mongin. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4878–4885.

⁴⁵ Ghenia Bentabed-Ababsa, Sidaty Cheikh Sid Ely St_ephanie Hesse, Ekhllass Nassar, Floris Chevallier, Tan Tai Nguyen, Aïcha Derdour, Florence Mongin. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 839–847

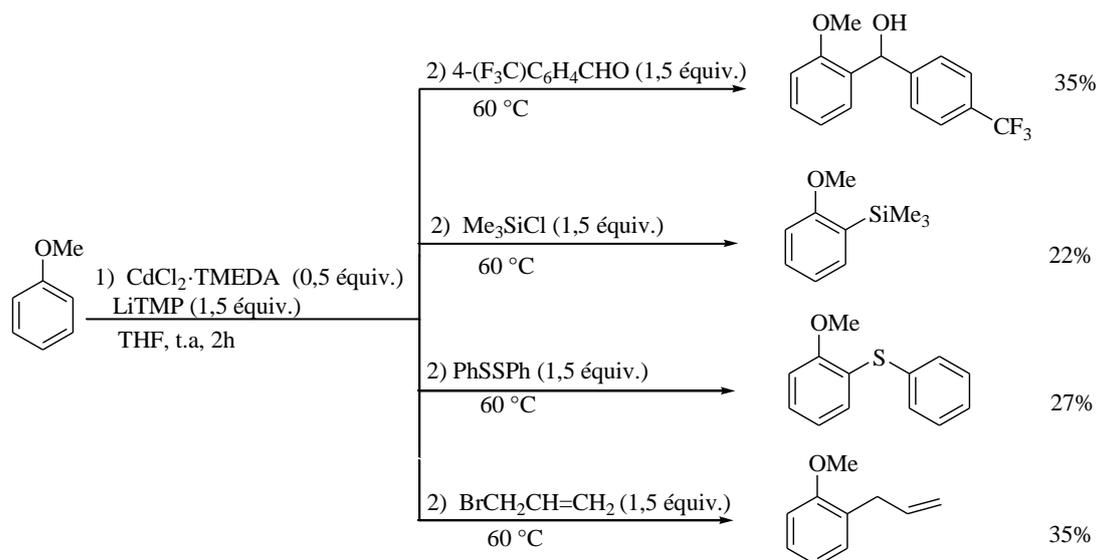


Schéma 30

III.1.2.2- Utilisation du cuivre

En 2007, Les équipes de Uchiyama et Wheatley³⁹ ont testé l'efficacité de différents cuprates, pour la déprotonation du benzonitrile dans le THF suivie d'un piégeage par l'iode (Schéma 31).

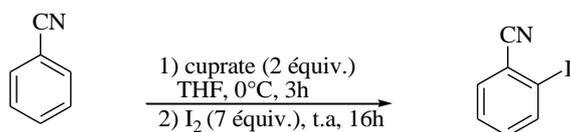
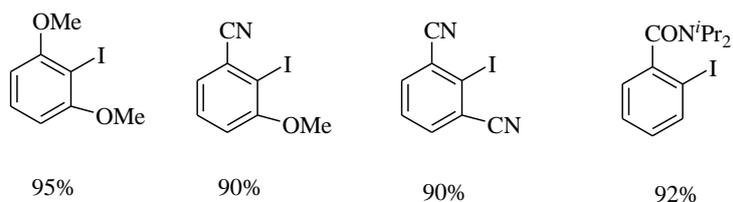


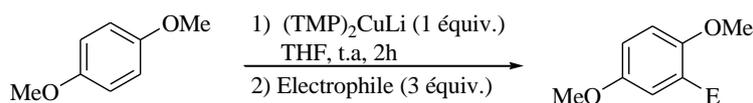
Schéma 31

L'utilisation de la base $\text{TMPCu}(\text{CN})\text{Li}$ n'a donné aucun résultat, les meilleurs rendements sont observés dans le cas des deux bases, $\text{MeCu}(\text{CN})(\text{TMP})\text{Li}_2$ et $\text{PhCu}(\text{CN})(\text{TMP})\text{Li}_2$, les rendements sont de l'ordre de 91 et 93% respectivement.

La base $\text{MeCu}(\text{TMP})(\text{CN})\text{Li}_2$ a été adoptée pour la métallation de différents substrats et les rendements ont été excellents (Schéma 32).

**Schéma 32**

Deux ans plus tard, l'équipe de Mongin⁴⁶ a développé une nouvelle base cuprate de type $(\text{TMP})_2\text{CuLi}$, préparée à partir de $\text{CuCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ (chlorure cuivreux) et LiTMP pour la déprotométtallation des dérivés de l'anisole. Parmi les électrophiles utilisés pour le piégeage, les chlorures d'aroyles ont donné un résultat satisfaisant contrairement à l'iode (Schéma 33, Tableau 10).

**Schéma 33**

Electrophiles	Produits	Rdts (%)
I_2		19
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$		53
$4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{COCl}$		57

Tableau 10

⁴⁶ Tan Tai Nguyen, Floris Chevallier, Viatcheslav Jouikov, Florence Mongin. *Tetrahedron Letters*. **2009**, 50, 6787-6790.

III.1.2.3- Utilisation du cobalt

En plus du cadmium et du cuivre, le cobalt a lui aussi été incorporé dans une base qui a permis la déprotométtallation d'une série d'aromatiques.⁴⁷ Même si nous ne savons pas si la base Li(TMP)-CoBr₂, préparée à partir de CoBr₂ et de LiTMP est pas un « ate » son utilisation a permis la déprotométtallation de l'anisole puis son piégeage par différents électrophiles avec succès (Schéma 34, Tableau 11).

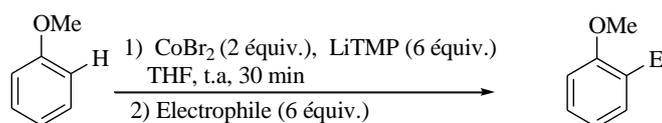


Schéma 34

Electrophiles	Produits	Rdts (%)
I ₂		93
4-MeOC ₆ H ₄ -CHO		84
PhCOPh		45
PhCOCl		30
Ph ₂ PCl		82

Tableau 11

⁴⁷ Gandrath Dayaker, Floris Chevallier, Philippe C. Gros, Florence Mongin. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 8904-8910

III.1.2.4- Utilisation du Zinc

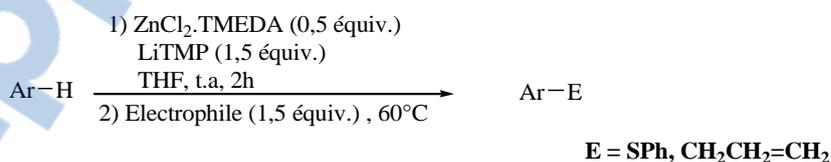
L'utilisation de bases mixtes de type TMP-Zincate $t\text{-Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}^{48}$ et $t\text{-Bu}_2\text{Zn}(\text{DA})\text{Li}^{49}$ a permis à Kondo et son équipe la déprotométtallation d'une variété d'aromatiques avec de bons rendements.

Dans cette même période, l'équipe de Mongin⁵⁰ s'est intéressée à ce type de base et a préparé à partir de 1 équivalent de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ et 3 équivalents de LiTMP une base mixte de type « $(\text{TMP})_3\text{ZnLi} \cdot \text{TMEDA}$ » capable de déprotométtaller de nombreux substrats sensibles de façon efficace et chimiosélective. Confirmé par une étude RMN [^{13}C et Dosy (diffusion ordered spectroscopy)]⁵¹ et des calculs théoriques DFT⁴³ (théorie de la fonctionnelle de la densité), cette base s'est avérée une base mixte de type $\text{Zn}(\text{TMP})_2\text{-LiTMP}$ possédant un comportement synergique, et non pas un zincate (Schéma 35).



Schéma 35

Un grand nombre de composés ont été deprotométtallés en présence de 0,5 équivalent de cette base mixte Li-Zn,^{50c} puis piégés par différents électrophiles. Les rendements vont de 36 à 58% (Schéma 36).

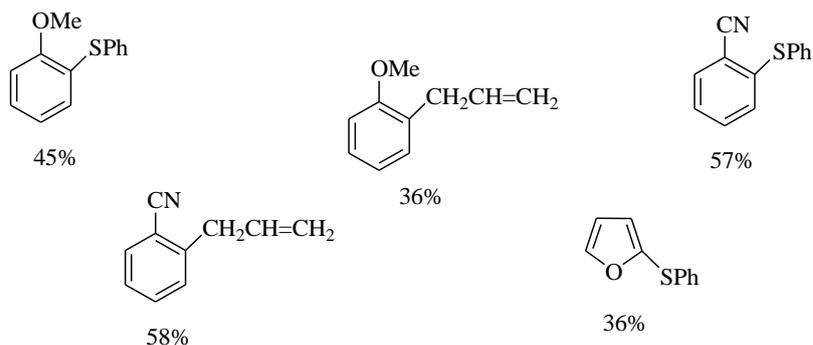


⁴⁸ (a) Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3539-3540; (b) Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8748-8750.

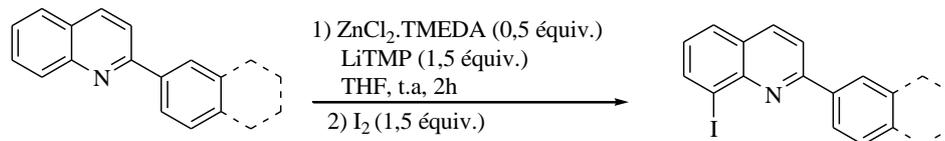
⁴⁹ Imahori, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2450-2451.

⁵⁰ (a) Seggio A., Lannou M.-I., Chevallier v, Nobuto D., Uchiyama M., Golhen S., Roisnel T., Mongin F. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9982-9989; (b) L'Helgoual'ch, J. M.; Seggio, A.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Jeanneau, E.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 177-183; (c) Snégaroff K., Komagawa S., Chevallier v, Gros P. C., Golhen S., Roisnel T., Uchiyama M., Mongin F. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8191-8201;

⁵¹ Garcia-Alvarez, P.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9668-9671.

**Schéma 36**

En 2014, Nada Marquise et collaborateurs⁵² ont effectué la déprotométtallation suivie d'une iodolyse des 2-phénylquinoléine et 2-naphtylquinoléine, en utilisant 0,5 équivalent de la base Li-Zn. Les dérivés 8-iodo correspondants sont obtenus avec des rendements de 74 et 54% respectivement (Schéma 37).

**Schéma 37**

Ces dernières années, notre équipe a étudié la déprotométtallation de différents azoles (pyrrole, imidazole, carbazole, 7-azaindole, etc.). En 2015, Ameer Messaoud et coll.¹⁷ ont montré l'efficacité de la base mixte Li-Zn dans la déprotométtallation de pyrrole et indole *N*-arylés. Les rendements étaient excellents, ils ont atteint les 97% (Schéma 38).

⁵² Nada Marquise, Guillaume Bretel, Frederic Lassagne, Floris Chevallier, Thierry Roisnel, Vincent Dorcet, Yury S. Halauko, Oleg A. Ivashkevich, Vadim E. Matulis, Philippe C. Gros, Florence Mongin. *RSC Adv.* **2014**, 4, 19602–19612.

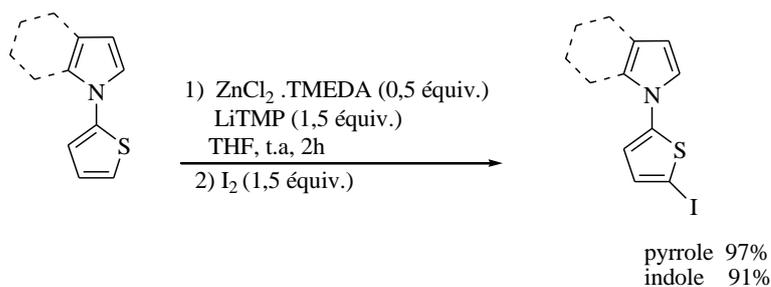


Schéma 38

IV- Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons rappelé d'une part la formation des liaisons C_{sp^2-N} et $C-I$, via différentes méthodes. En déprotométtation, les bases préparées à partir du zinc ou du cadmium permettent des réactions chimio- et régiosélectives, et peuvent être réalisées dans des conditions douces.

D'autre part, nous avons montré que les substrats iodés s'avèrent très efficaces pour la formation de la liaison C_{sp^2-N} via des réactions de N -arylation en présence de cuivre.

De notre part, nous allons utiliser ces réactions pour accéder à des hétérocycles plus élaborés pouvant avoir des activités biologiques potentielles.

Chapitre II

*Réaction de déprotométtallation d'hétérocycles
aromatiques en présence de bases lithiées*

I- Introduction

Les hétérocycles fonctionnalisés sont présents dans différents composés possédant des propriétés biologiques et thérapeutiques. Dans ce chapitre, nous allons étudier la déprotométtallation de quelques familles d'hétérocycles aromatiques dérivés de l'indène, en utilisant des bases lithiées.

II- Déprotométtallation des benzofurane, benzothiophène, benzoxazole et benzothiazole

II.1- Généralités

Les benzofuranes, benzothiophènes, benzoxazoles et benzothiazoles sont des synthons présents dans différents produits possédant des activités antitumorales,⁵³ antimicrobiennes,⁵⁴ anti-inflammatoires,⁵⁵ antituberculeuse⁵⁶ (Figure 4).

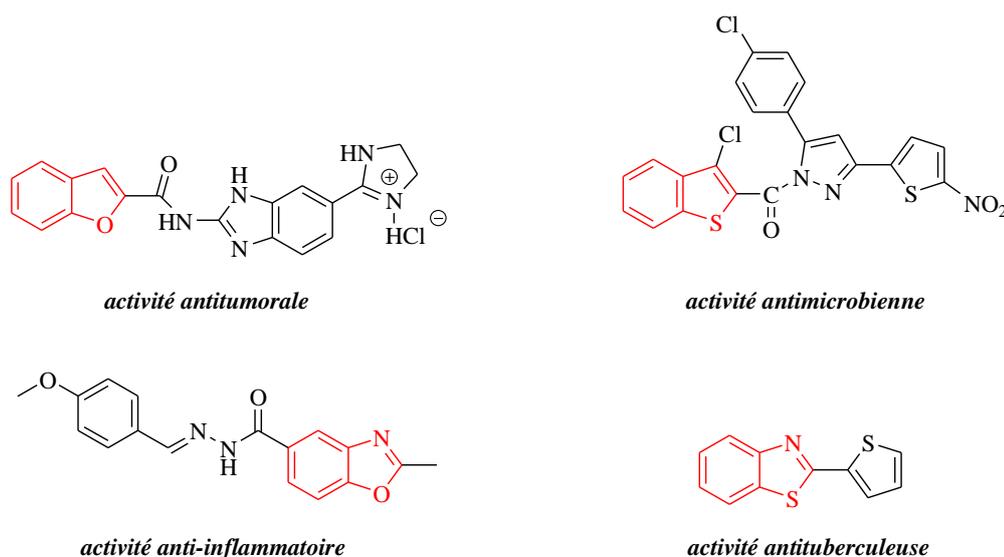


Figure 4 : exemples de benzoaryles possédants différentes activités.

Compte tenu de ces applications, les hétérocycles présentés dans la figure 5 ont attiré notre attention afin de les déprotométtaller puis iodés pour les utiliser en *N*-arylation.

⁵³ Hranjec M., Sovic I., Ratkaj I., Pavlovic G., Ilic N., Valjalo L., Pavelic K., Pavelic S.K., Zamola G.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 59, 111-119.

⁵⁴ Isloor A.M., Kalluraya .B., Pai K.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 825-830.

⁵⁵ Saritha Garrepalli, Manne Pavan Kumar, Ambati Praneeth Sai, Bommalla Sharanya, Ganneboina Jyothir Mai, Chikoti Abhinavgandhi. *Inter. J. Biopha.* **2012**, 3, 50-54.

⁵⁶ Ruhi Ali et Nadeem Siddiqui. *J. Chem.* **2013**, 1-12.

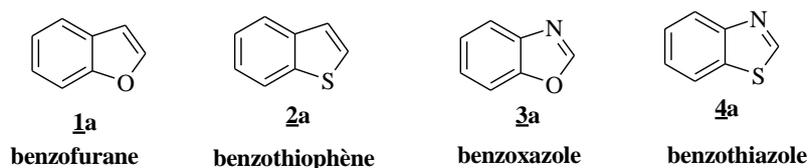


Figure 5

II.2- Résultats et discussion

Ces benzoaryles ont été déprotométtallés une première fois par notre équipe à l'aide de la base **Li-Zn** formée d'un mélange 1:1 de $\text{Zn}(\text{TMP})_2$ et LiTMP , préparée *in situ* à partir de 1 équivalent de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ et 3 équivalent LiTMP ,^{50b} l'utilisation de 0,5 équivalent $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ et 1,5 équivalent de LiTMP a permis la déprotométtallation-iodolyse avec des rendements allant de 52 à 73%. Ces rendements ont été améliorés six ans plutard⁵⁷ (Schéma 39, Tableau12) en doublant les quantités. Dans le cas du benzoxazole (**3a**), le rendement a diminué à cause de l'instabilité de l'espèce lithiée.^{58,50b}

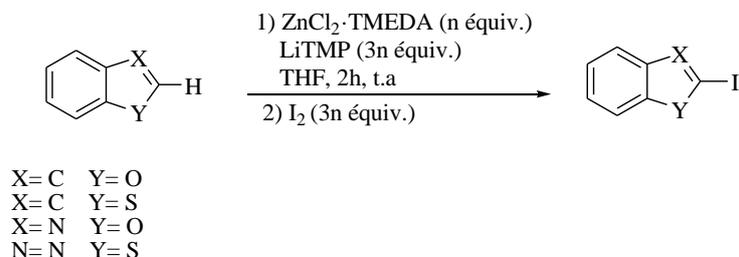
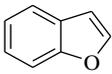
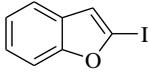
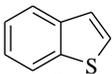
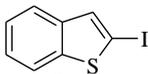
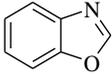
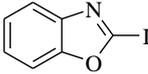
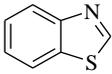
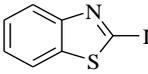


Schéma 39

⁵⁷ Madani Hedidi, Ghenia Bentabed-Ababsa, Aïcha Derdour, Thierry Roisnel, Vincent Dorcet, Floris Chevallier, Laurent Picot, Valérie Thiéry, Florence Mongin. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3498–3507

⁵⁸ (a) Crowe, E.; Hossner, F.; Hughes, M. J. *Tetrahedron.* **1995**, 51, 8889-8900; (b) Hilf, C.; Bosold, F.; Harms, K.; Marsch, M.; Boche, G. *Chem. Ber. Recl.* **1997**, 130, 1213-1221.

Entrées	Substrats	Produits	Rdts ¹ (%)	Rdts ² (%)
1	 1a	 1b	69	82
2	 2a	 2b	73	81
3	 3a	 3b	57	42
4	 4a	 4b	52	67

¹Rendements obtenus en présence de 0,5 équiv. de base Li-Zn, ²Rendements obtenu en présence de 1 équiv. de base Li-Zn

Tableau 12

Dans notre cas, en utilisant ce même protocole en présence de 0,5 équivalent de base Li-Zn dans le THF à température ambiante pendant 2 h, Après l'ajout de I₂, le mélange est laissé sous agitation durant toute la nuit. Les produits iodés **1b**, **2b**, **3b** et **4b** sont obtenus avec des rendements allant de 76 jusqu'à 96% après extraction des produits par l'acétate d'éthyle et purification par chromatographie sur colonnes éluées selon le cas. Une amélioration de rendement est observée par rapport aux résultats présentés dans le tableau 12 en particulier dans le cas du benzoxazole **3b** (Schéma 40, Tableau 13).

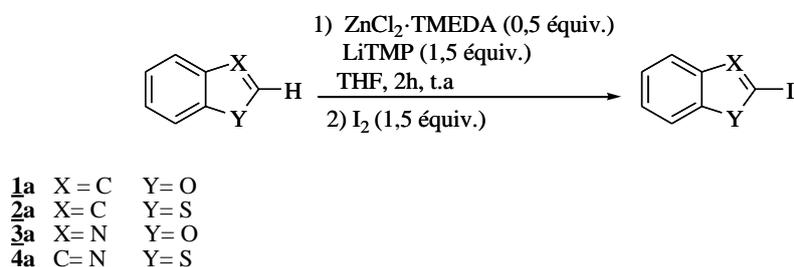
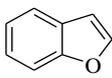
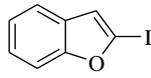
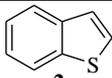
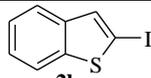
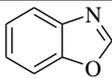
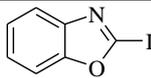
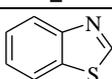
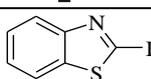


Schéma 40

Entrées	Substrats	Produits	Rdts* (%)
1	 1a	 1b	93
2	 2a	 2b	96
3	 3a	 3b	81
4	 4a	 4b	76

* Rendements en produits purs isolés

Tableau 13

Les résultats de l'analyse spectroscopique RMN ^1H (300 MHz) des composés **1b**, **2b**, **3b** et **4b** montrent que la réaction de métallation a bien eu lieu, en position 2 à proximité de l'hétéroatome. Nous avons comparé les déplacements RMN ^1H et RMN ^{13}C avec ceux de la littérature.^{50b, 58}

III- Métallation des dibenzofurane et dibenzothiophène

III.1- Généralités

Afin de tester la déprotométtallation des dibenzoaryles, nous avons choisi une deuxième série : le dibenzofurane **5a** et le dibenzothiophène **6a** (Figure 6).

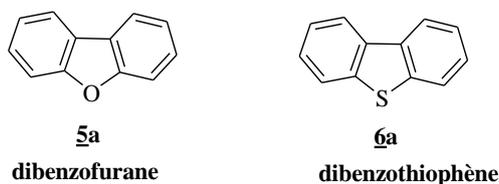


Figure 6

Les travaux sur la déprotométtallation de dibenzofurane **5a** et dibenzothiophène **6a** par des bases mixtes restent limités dans la littérature. Certaines équipes ont montré la mono- et la didéprotonation de ces hétérocycles en utilisant le butyllithium. La réaction de lithiation du dibenzofurane **5a** a été étudiée la première fois par Gilman et coll. en 1958⁵⁹ en utilisant 1 équivalent de n-BuLi dans le THF à -30 °C. L'acide carboxylique issu du piégeage du produit métallé a été obtenu avec un rendement de 75% (Schéma 41).

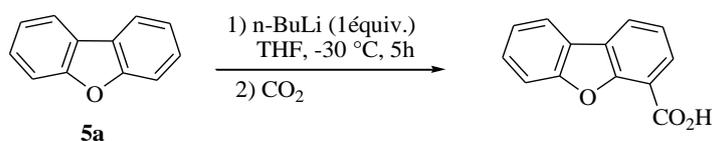


Schéma 41

A une température très basse, en présence de la TMEDA et le n-BuLi, la déprotométtallation du **5a** suivie du piégeage par la chlorodiphénylphosphine et de l'oxydation a eu lieu avec 75% de rendement⁶⁰ (Schéma 42).

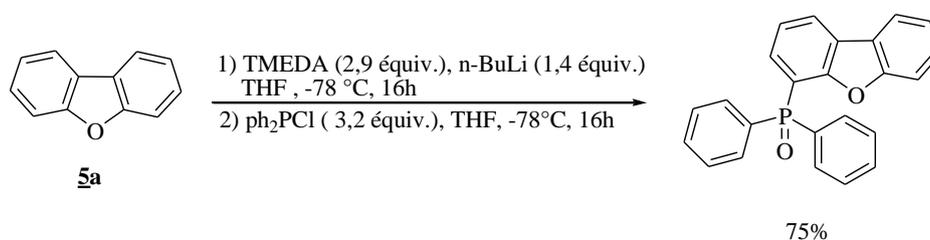


Schéma 42

La monolithiation du dibenzothiophène **6a** a été décrite par l'équipe de Katritzky⁶¹ en présence de 2 équivalents de n-BuLi dans le THF à -78 °C. De bons rendements ont été remarqués en utilisant différents électrophiles (Schéma 43, Tableau 14).

⁵⁹ Gilman H. et Gray S. *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1476-1479.

⁶⁰ Chunmiao Han, Guohua Xie, Hui Xu, Zhensong Zhang, Donghui Yu, Yi Zhao, Pengfei Yan, Zhaopeng Deng, Qiang Li, Shiyong Liu. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 445 – 449

⁶¹ Alan R. Katritzky, Subbu Permol. *J. Heterocyclic. Chem.* **1990**, 27, 1737-1740.

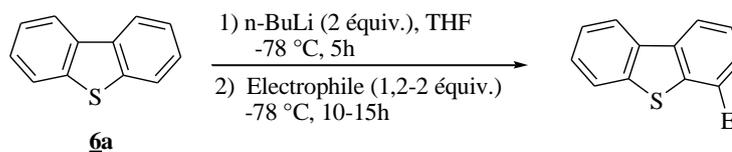


Schéma 43

Entrées	Electrophiles	Produits	Rdts(%)
1	C ₂ H ₅ I		90
2	C ₃ H ₇ I		85
3	C ₇ H ₇ ClO ₂ S		63

Tableau 14

L'équipe de Harvey⁶² a réalisé la didéprotonation du dibenzothiophène **6a** en utilisant du butyllithium en présence de TMEDA dans l'heptane (Schéma 44).

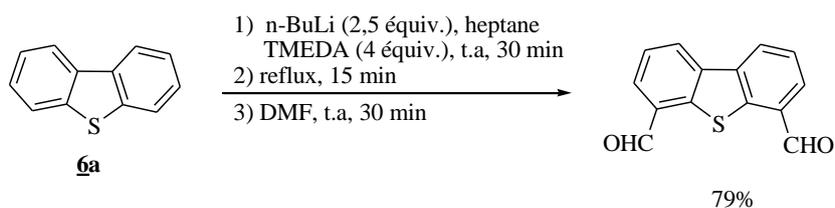


Schéma 44

⁶² Sebastien Faure, Christine Stern, Roger Guilard, Pierre D. Harvey. *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 9232-9241.

III.2- Résultats et discussion

L'utilisation de la base mixte Li-Zn n'est pas chimiosélective dans le cas du dibenzofurane. Dans un premier temps, nous avons réalisé la déprotométtallation du dibenzofurane **5a** à l'aide de la base préparée à partir de 0,5 équivalent de $ZnCl_2 \cdot TMEDA$ et 1,5 équivalent de LiTMP à température ambiante. Après piégeage par l'iode, le mélange réactionnel est extrait par l'acétate d'éthyle puis concentré. La RMN du brut réactionnel montre l'existence d'un mélange de monoiodé **5b** et diiodé **5b'**. Leurs rendements relatifs sont d'ordre de 90% et 10% respectivement (Schéma 45).

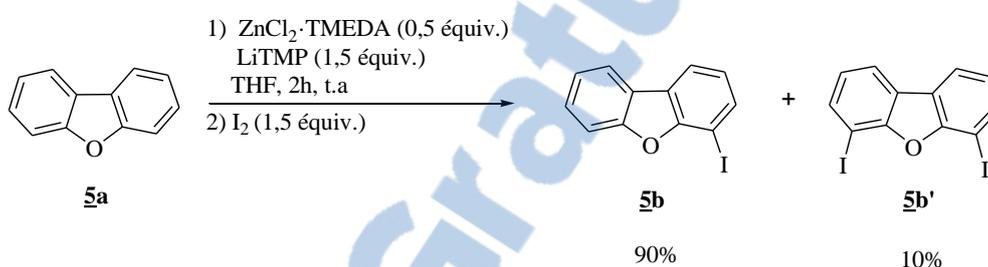


Schéma 45

Afin de favoriser la formation du produit diiodé, nous avons augmenté la quantité de base à 0,75 équivalent ; en présence de cette quantité, nous augmentons le rendement du diiodé **5b'** de 11% (Schéma 46).

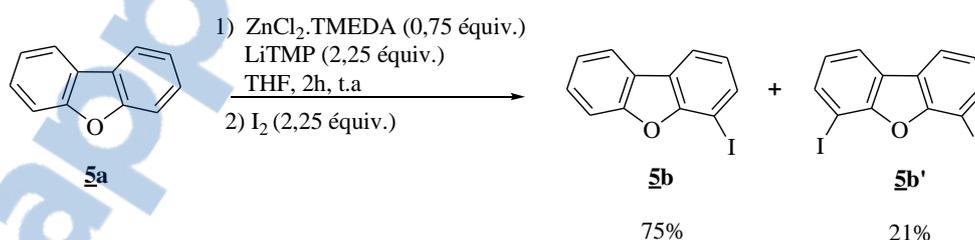


Schéma 46

En ajoutant encore 0,25 équivalent de base, le diiodé **5b'** est obtenu majoritairement avec un rendement de 79% à côté du monoiodé **5b** avec 8% (Schéma 47).

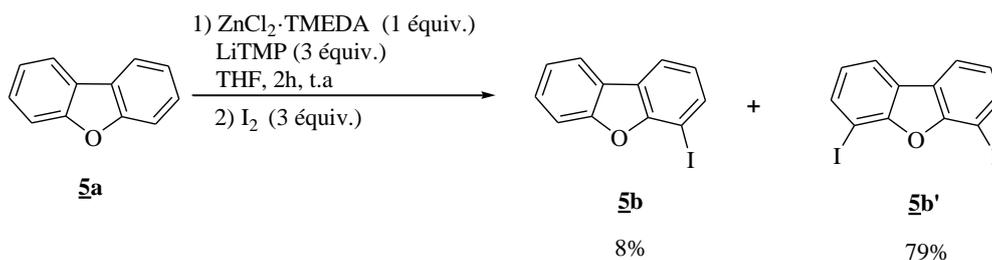
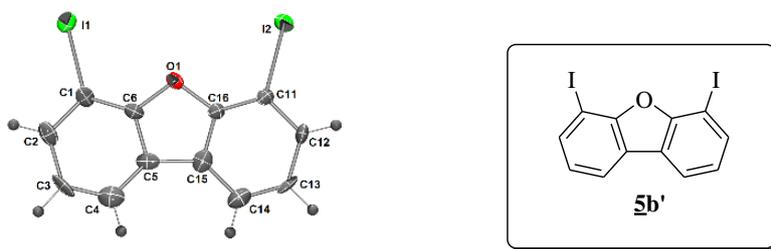


Schéma 47

Les structures sont en conformité avec les déplacements chimiques en RMN des signaux des protons et des carbones ; pour chaque cas le carbone qui porte l'iode est présent vers 75.5 ppm pour le **5b** et 75.7 ppm pour les deux carbones du **5b'**.

Dans le cas du composé **5b'**, la structure est confirmée par diffraction des rayons X et le diagramme ORTEP est présenté dans la figure 7.

Figure 7 : Diagrammes ORTEP (probabilité 50%) du composé **5b'**.

En ce qui concerne le dibenzothiophène **6a**, en suivant le même protocole, l'utilisation de 0,5 équivalent de base s'avère insuffisante pour obtenir le produit iodé de façon satisfaisante. En effet, nous obtenons dans ces conditions 53% de produit de départ **6a** à coté de 47% (rendements relatifs) de produit monoiodé **6b** (Schéma 48).

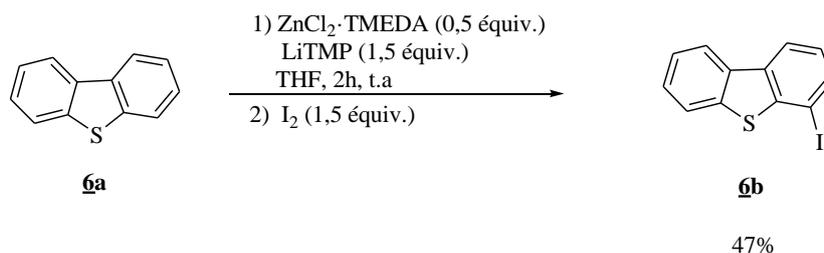


Schéma 48

En doublant la quantité de base, nous améliorons le rendement du monoiodé $6b$ qui passe à 66% (Schéma 49).

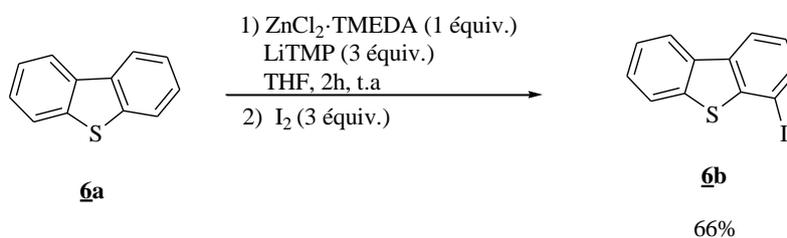


Schéma 49

L'ajout d'un demi-équivalent de base supplémentaire, nous a permis d'avoir le monoiodé $6b$ avec un excellent rendement de 85% à coté de traces de diiodé $6b'$ (Schéma 50).

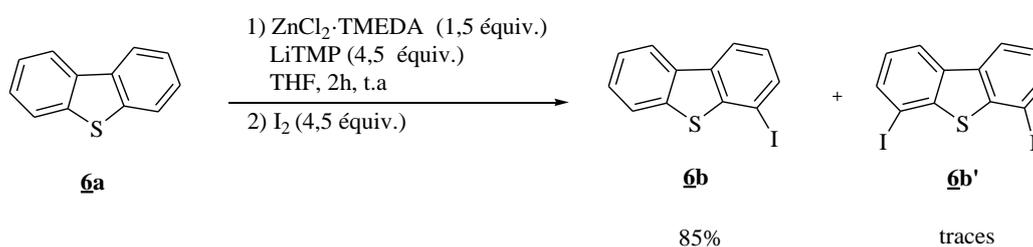


Schéma 50

Les structures des produits obtenus sont confirmées par RMN 1H et RMN ^{13}C .

IV- Méttallation de diarylcétones aromatiques

IV.1- Généralités et intérêts biologiques

Pour élargir notre étude, nous avons aussi choisi d'autres substrats susceptibles de fournir des composés bioactifs pour tester la méttallation, ce sont des cétones aromatiques. La réalisation de la déprotométtallation de ces cétones représente un défi du fait de leur incompatibilité vis-à-vis des espèces lithiées.⁶³

Des études réalisées par l'équipe de Paul Knochel ont montré que l'utilisation de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ pour la fonctionnalisation de cétones est limitée à quelques composés aromatiques à cinq^{31a,32,64} et à six chaînons.⁴³ Dans notre cas, nous avons choisi les cinq cétones présentées dans la figure 8 pour étudier la réaction de méttallation.

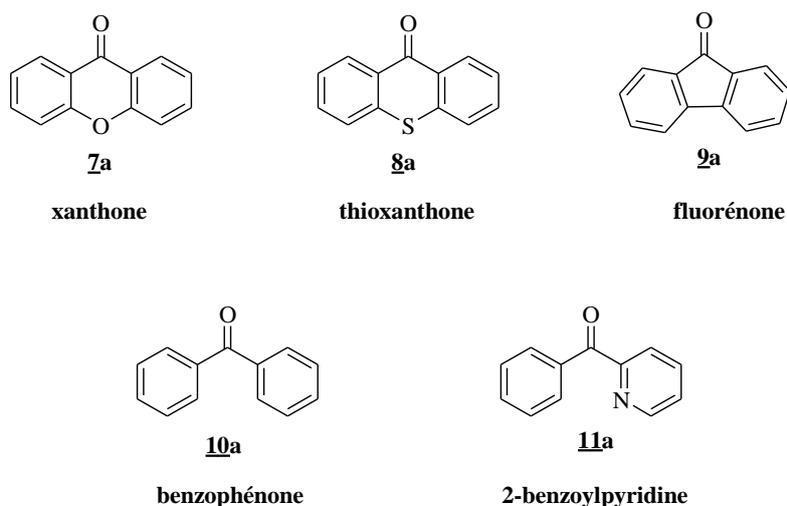


Figure 8

⁶³ Haas, D.; Sustac-Roman, D.; Schwarz, S.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2016**, 18, 6380-6383.

⁶⁴ (a) Lin, W.; Baron, O.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5673; (b) Bresser, T.; Mosrin, M.; Monzon, G.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4686

Cette série de composés possède des activités variées : antioxydantes,⁶⁵ antitumorales,⁶⁶ antibactériennes⁶⁷ et antifongiques,⁶⁸ antiparasitaires⁶⁹ et anti-cancéreuses⁷⁰ (Figure 9). Les chercheurs en chimie médicinale se sont principalement basés sur l'introduction de diverses chaînes latérales sur ces noyaux cycliques dans leurs tentatives pour améliorer les bioactivités.

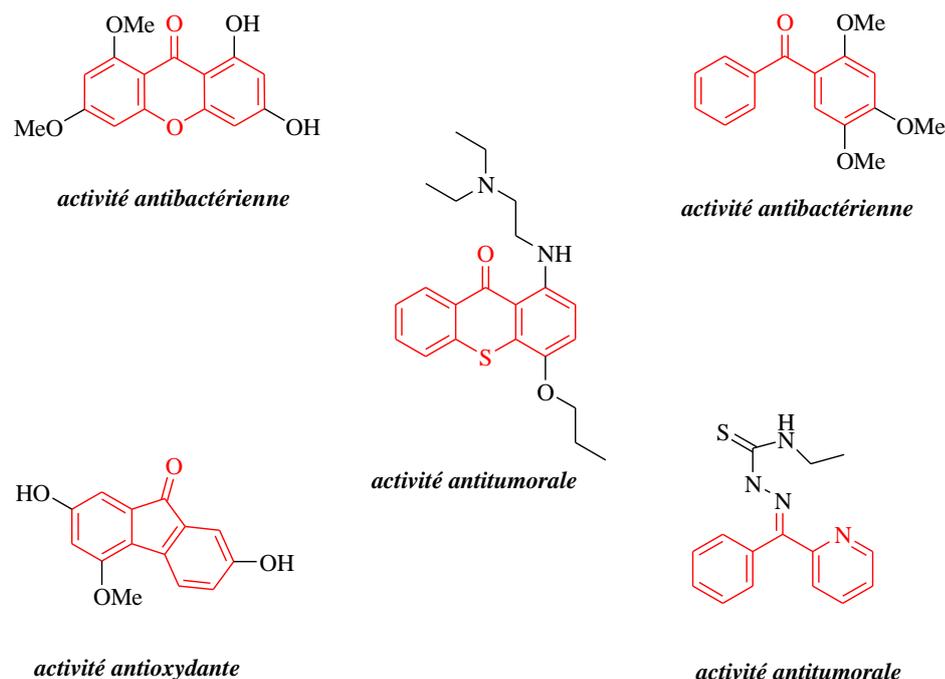


Figure 9 : Exemple de quelques composés biologiquement actif.

⁶⁵ (a) L. Hu, H. Hu, W. Wu, X. Chai, J. Luo, Q. Wu. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4013-4015; (b) B. W. Lee, J. H. Lee, S. T. Lee, H. S. Lee, W. S. Lee, T. S. Jeong, K. H. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 5548-5552; (c) Yingbo Shi, Shuanhu Gao. *Tetrahedron.* **2016**, 72, 1717-1735.

⁶⁶ (a) Foster, B. J.; Wiegand, R. A.; Patricia, S. P.; Lorusso, M.; Rake, J.; Corbett, T. H. *Clin. Cancer Res.* **1997**, 3, 2047-2053; (b) Wentland, M. P.; Perni, R. B.; Hlavac, A. G.; Corbett, T. H.; Coughlin, S. A.; Rake, J. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 609-614; (c) E. Sousa, A. Paiva, N. Nazareth, L. Gales, A. M. Damas, M. S. Nascimento, M. Pinto. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3830-3835; (d) Andreia Palmeira, M. Helena Vasconcelos, Ana Paiva, Miguel X. Fernandes, Madalena Pinto, Emilia Sousa. *Bio. Phar.* **2012**, 83, 57-68, (e) Danuta S. Kalinowski, Yu Yu, Philip C. Sharpe, Mohammad Islam, Yi-Tyng Liao, David B. Lovejoy, Naresh Kumar, Paul V. Bernhardt, Des R. Richardson. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3716-3729.

⁶⁷ Takeshi Kodama, Takuya Ito, Dya Fita Dibwe, So-Yeun Woo, Hiroyuki Morita. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 2397-2400

⁶⁸ J. J. Omolo, M. M. Johnson, S. F. van Vuuren, C. B. de Koning. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 7085-7088.

⁶⁹ (a) Watanabe, M.; Pate, M.; Tsukazaki, M.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 36-41; (b) Archer, S.; Mattoccia, L. P.; Cioli, D.; Seyed-Mozaffari, A.; Zayed, A. H. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 254-260.

⁷⁰ (a) Showalter, H. D. H.; Angelo, M. M.; Berman, E. M. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1527-1539; (b) Archer, S.; Abdel-Hadi, Zayed; Rabindra Rej; Thomas A. Rugino. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1240-1246; (c) Laidlaw, G. M.; Collins, J. C.; Archer, S.; Rosi, D.; Schulenberg J. W. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1743-1746 ; (d) Okabayashi, I.; Fujiwara, H. *J. Heterocyclic. Chem.* **1994**, 31, 733-735.

Plusieurs fluorénones sont isolées à partir des produits naturels^{65c} (Figure 10), alors que certaines thioxanthonnes naturelles sont utilisées en médecine traditionnelle.^{69b, 70a,b,c}

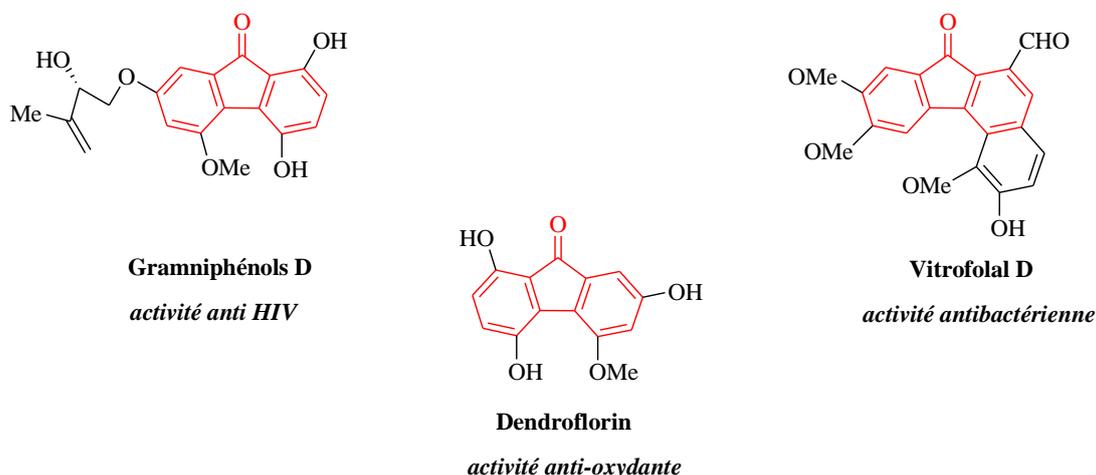


Figure 10 : fluorénones naturelles possédant des activités biologiques.

IV.2- Résultats et discussion

IV.2.1- Métallation de la xanthone

La métallation de la xanthone **7a** a été réalisée en utilisant 0,5 équivalent de la base Li-Zn (base préparée à partir de 0,5 équivalent de $ZnCl_2 \cdot TMEDA$ et 1,5 équivalent LiTMP) dans le THF à 0 °C pendant 2 heures. Après iodolyse, extraction avec l'acétate d'éthyle et évaporation, le brut réactionnel est purifié. Un mélange des produits monoiodé **7b** et diiodé **7b'** est obtenu avec des rendements de 43% et 5% respectivement (Schéma 51).

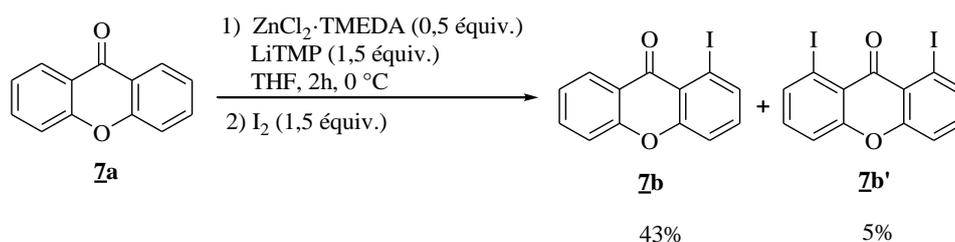


Schéma 51

Les RMN ^1H et ^{13}C nous ont permis d'identifier facilement les deux produits. L'étude RMN du diiodé **7b'** a été confirmée par une étude cristallographique. En effet, un cristal analysable par diffraction aux rayons X a été obtenu, conduisant au diagramme ORTEP correspondant présenté dans la figure 11.

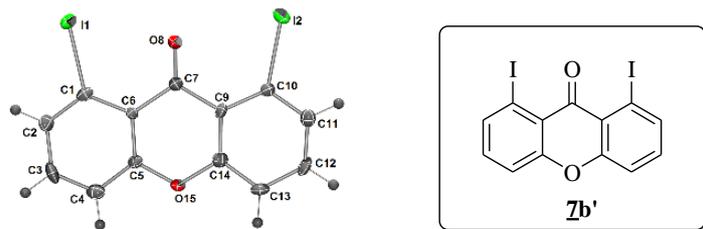


Figure 11 : Diagrammes ORTEP (probabilité 50%) du composé **7b'**.

Pour tenter d'améliorer ces résultats, nous avons repris cette réaction de métallation en augmentant la quantité de base à 1 équivalent ou bien la température à 25 °C (Schéma 52). Dans les deux cas la réaction a conduit à une dégradation du produit.

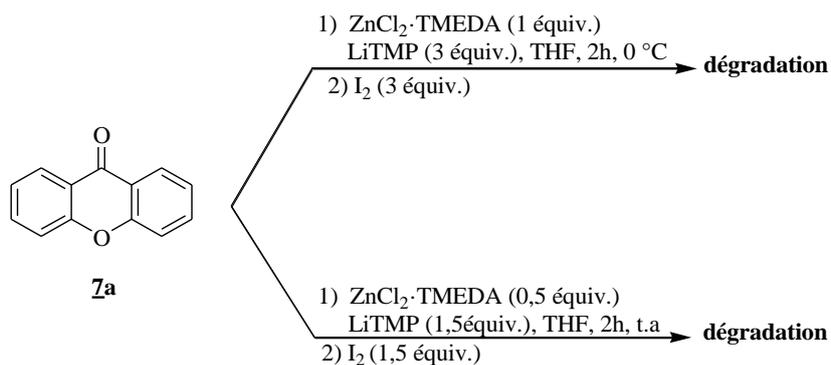


Schéma 52

IV.2.2- Méttallation de la thioxanthone

Contrairement à la xanthone, l'utilisation de 1 équivalent de base Li-Zn à 0 °C a permis l'obtention de la thioxanthone monoiodée: 1-iodo-9-thioxanthone **8b** avec un rendement de 45%. Après le même traitement le brut est purifié par chromatographie sur colonne (Schémas 53).

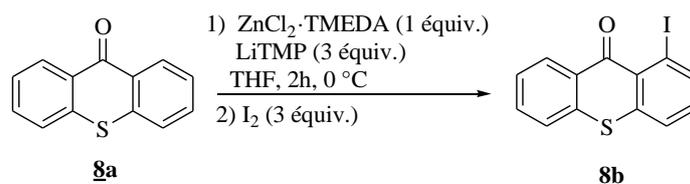
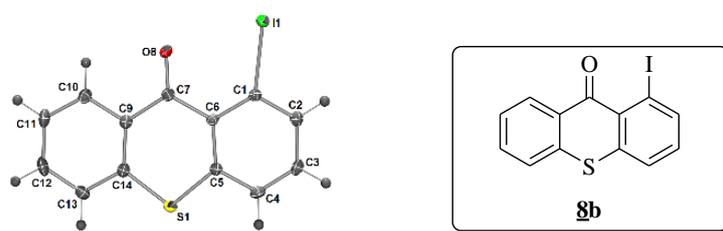


Schéma 53

Dans le but d'améliorer le rendement, nous avons augmenté la quantité de base à 1,5 équivalents, mais malheureusement le produit a subi une dégradation.

Comme dans le cas du 1-iodo-9-xanthone **7b**, l'analyse spectroscopique RMN ¹³C du composé **8b** montre l'apparition d'un pic vers 94,8 ppm correspondant au carbone lié à l'iode. Le produit obtenu cristallise par évaporation du solvant à température ambiante et une structure cristalline est obtenue ; celle-ci confirme l'étude RMN. Le diagramme ORTEP de ce composé est présenté dans la figure 12.

Figure 12 : Diagrammes ORTEP (probabilité 50%) du composé **8b**.

IV.2.3- Méttallation de la fluorénone

En présence de 0,5 équivalent de la base Li-Zn à 0 °C et en suivant le même protocole de méttallation et le même traitement, un mélange complexe est observé (difficile à séparer) (Schémas 54).

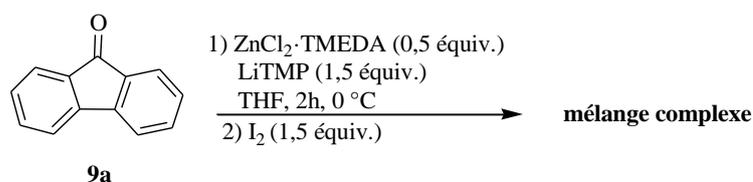


Schéma 54

En présence de la même quantité de base, mais en augmentant la température à 25 °C aucune trace de composé iodé n'est observée, En revanche, nous avons isolé le 9'-Hydroxy-1,9'-bifluorén-9-one **9b'** avec un rendement de 63% (Schéma 55).

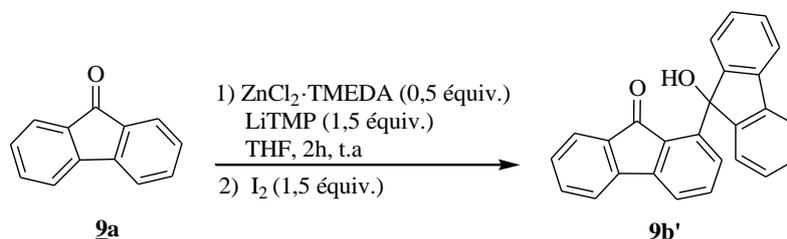
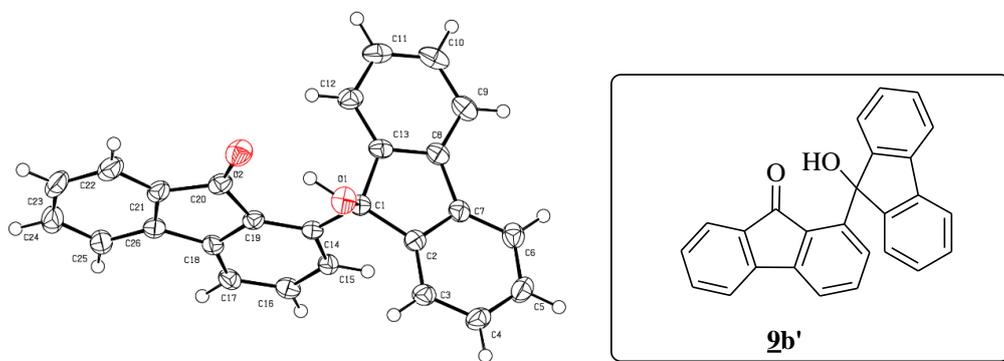


Schéma 55

La structure est confirmée par le diagramme ORTEP présenté dans la figure 13.

Figure 13 : Diagrammes ORTEP du composé **9b'**.

Outre la combinaison Li-Zn, nous avons pensé à d'autres bases plus réactives telles que la base Li-Cd « (TMP)₃CdLi », base capable de déprotomer plusieurs composés sensibles.⁴²⁻⁴⁵ La métallation de substrat **9a** en présence de 0,5 équivalent de base à 0 °C n'a pas abouti à une fonctionnalisation efficace. Le substrat initial a été récupéré à la fin de la réaction (Schéma 56).

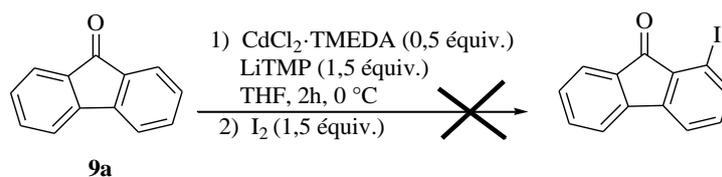


Schéma 56

En augmentant la température à 25 °C et en gardant les mêmes quantités, la fluorénone **9a** est déprotomérée et conduit au produit iodé l'1-iodo-9-fluorénone **9b** après piégeage par l'iode avec un rendement de 80% (Schéma 57).

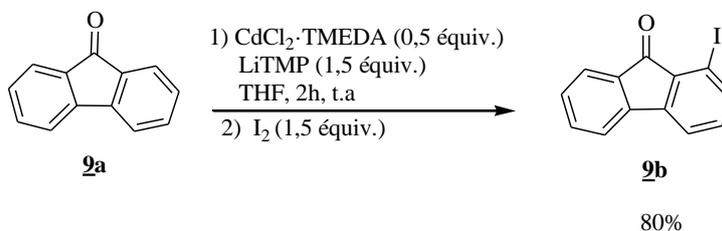
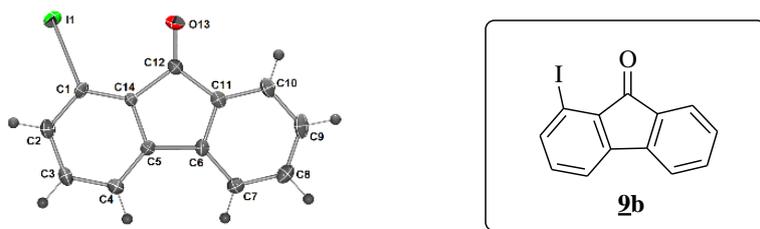


Schéma 57

La structure du composé **9b** est confirmée par diffraction des rayons X et son diagramme ORTEP est présenté dans la figure 14.

Figure 14 : Diagrammes ORTEP (probabilité 50%) du composé **9b**.

IV.2.4- Méttallation de la benzophénone

Comme la base Li-Cd a montré son efficacité lors la déprotométtallation de la fluorénone **9a**, nous l'avons choisie pour déprotomer la benzophénone **10a** de la même manière, en présence de 0,5 équivalent de la base « (TMP)₃CdLi » à température ambiante. Après purification sur colonne chromatographique le dérivé iodé **10b** est obtenu avec un rendement de 66% (Schéma 58).

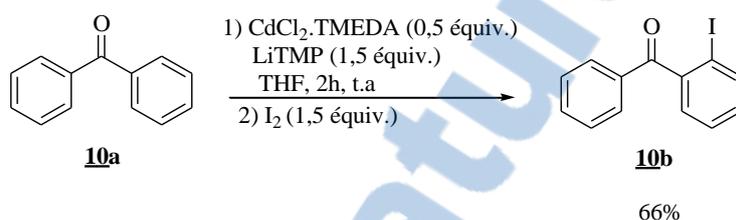


Schéma 58

IV.2.5- Méttallation de la 2-benzoylpyridine

Nos tentatives pour déprotomer la 2-benzoylpyridine **11a** en présence de la base lithium-zinc (0,5 équivalent, t.a ou 0 °C) ont échoué. Par conséquent, nous nous sommes tournés vers la méthode développée récemment par notre équipe⁷¹ ou ils ont montré qu'il est possible de réaliser la déprotométtallation de la 2-benzoylpyridine en utilisant LiTMP en présence de ZnCl₂.TMEDA à basse température (-30 °C). Cette étude a montré que le chélate de zinc est un piège plus efficace que Zn(TMP)₂ pour transméttaller l'aryllithien formé (Schéma 59).

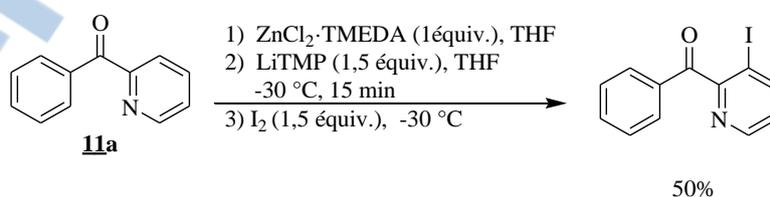


Schéma 59

⁷¹ Hedidi, M.; Erb, W.; Lassagne, F.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Roisnel, T.; Bentabed Ababsa, G.; Mongin, F. *RSC. Adv.* **2016**, 6, 63185-63189.

Nous avons utilisé ce protocole pour la méttallation de la 2-benzoylpyridine **11a**. Le produit fonctionnalisé attendu **11b** est obtenu avec un rendement de 45% en utilisant 1 équivalent de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ à -30°C . La structure est déterminée sans difficulté par RMN ^1H et ^{13}C (Schéma 60).

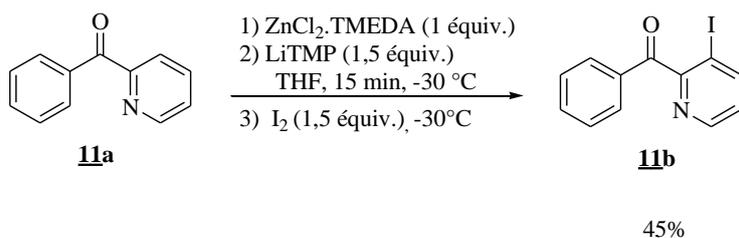


Schéma 60

V- Méttallation de l'isatine

D'après notre étude bibliographique, l'isatine n'a jamais été testée en déprotométtallation. Nous avons décidé d'étudier sa méttallation afin de l'utiliser comme substrat iodé pour la *N*-arylation vis-à-vis d'amides dans le chapitre suivant.

V.1- Généralités

La 1*H*-indole-2,3-dione (l'isatine) a été découverte par Erdmann et Laurent⁷² en 1840 lors de l'oxydation de l'indigo par les acides nitrique et chromique (Schéma 61).

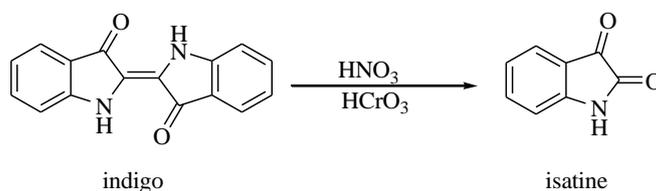


Schéma 61

⁷² (a) Erdmann, O. L. J. Prakt. Chem. **1840**, 19, 321–362; (b) Laurent, A. Ann. Chim. Phys. **1840**, 3, 393–434.

Ainsi, les équipes de Silva⁷³ et Vine⁷⁴ ont rapporté que l'isatine se trouve dans les plantes du genre *Isatis*, *Couroupita guianensis* Aubl. et *Calanthe discolor* Lindl. (Figure 15).

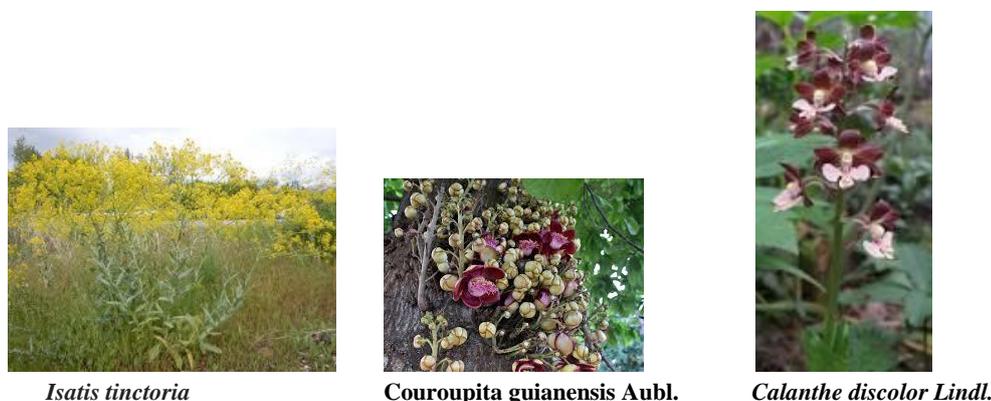


Figure 15

V.2- Intérêt biologique de l'isatine

L'isatine et ses dérivés sont connus pour leurs activités, anti-convulsantes,⁷⁵ antidepressantes,⁷⁶ antibactériennes et antifongiques⁷⁷ ainsi que pour leurs activités anti virales⁷⁸ et anti HIV.⁷⁹ Récemment, des résultats ont aussi montré des propriétés cytotoxiques et anticancéreuses⁸⁰ (Figure 16).

⁷³ Joaquim F. M. da Silva, Simon J. Garden, Angelo C. Pinto. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 273–324.

⁷⁴ Vine, K. L., Matesic, L., Locke, J. M.; Ranson, M. Skropeta, D. *Anticancer Agents. Med. Chem.* **2009**, 9, 397–414.

⁷⁵ Manjusha Verma, Surendra Nath Pandeya, Krishna Nand Singh, James P. Stables. *Acta Pharm.* **2004**, 54, 49–56

⁷⁶ R. Rohini, P.M. Reddy, K. Shanker, K. Kanthaiah, V. Ravinder. *Archives pharmacal Research.* **2011**, 34, 1077-1084.

⁷⁷ (a) Z. H. Chohan, H Pervez, A. Rauf, K. M. Khan, C. T. Supuran. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2004**, 19, 417-423; (b) S.N. Pandeya, P. Yogeeshwari, D. Sriram, G. Nath. *Indian Journal. Pharmaceutical Sciences.* **2002**, 64, 209-212.

⁷⁸ (a) Sriram D, Bal TR, Yogeeshwari P. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5865-5873; (b) Michael C. Pirrung, Sunil V. Pansare, Koushik Das Sarma, Kathy A. Keith, and Earl R. Kern. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3045-3050.

⁷⁹ P. Selvam, N. Muruges, M. Chandramohan, Z. Debyser, M. Witvrouw, Design. *Indian. J. Pharm Sci.* **2008**, 70, 779-782.

⁸⁰ (a) W.M. Eldehna, A. Altoukhy, H. Mahrous, H.A. Abdel-Aziz, Design. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 90, 684-694; (b) P. Sharma, K.R. Senwar, M.K. Jeengar, T.S. Reddy, V.G. Naidu, A. Kamal, N. Shankaraiah. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 104, 11-24; (c) Yu-OuTeng, Hong-YeZhao, JingWang, HuanLiu, Mei-LeGao, YaoZhou, Kai-LinHan, Zhen-ChuanFan, Yong-MinZhang, HuaSun, PengYu. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 112, 145-156

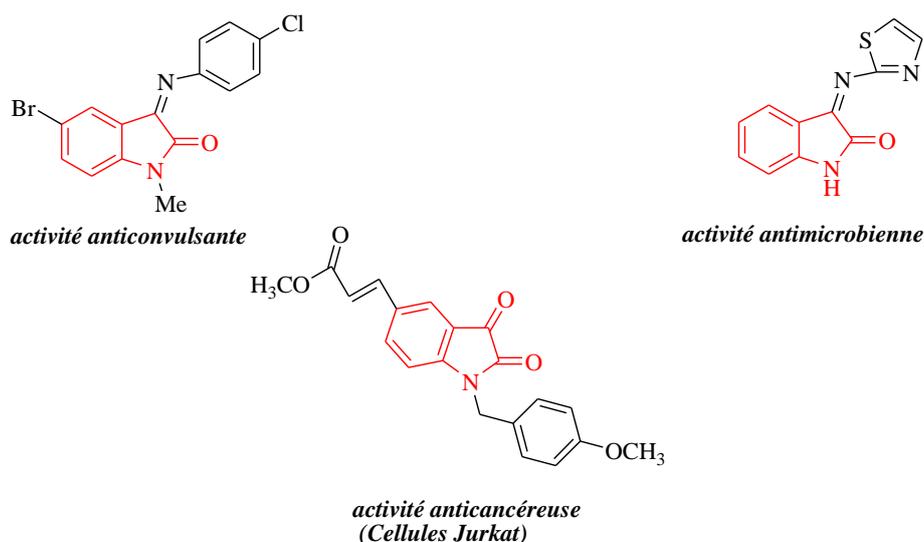


Figure 16 : Exemple de dérivés d'isatine ayant différentes activités.

V.3- Résultats et Discussion

V.3.1- Métallation en présence de la base Li-Zn

Après la déprotoméallation des trois séries d'hétérocycles, nous avons choisi ce noyau aromatique comme substrat pour tester sa métallation. En présence de 1 équivalent de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ et 3 équivalent LiTMP dans le THF à température ambiante, la réaction de métallation n'a pas eu lieu. Par RMN ^1H , nous avons observé une dégradation du substrat. Nous avons baissé la température à 0°C et même diminué les quantités à 0,5 équivalent mais le même résultat est observé (Schéma 62).

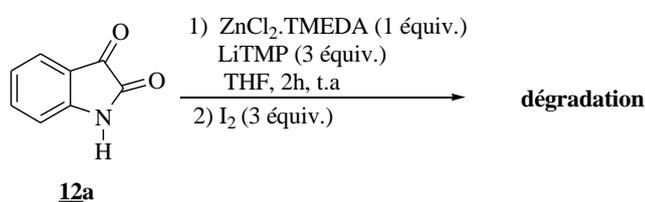


Schéma 62

D'après notre étude bibliographique, l'iodation électrophile permet la formation directe de liaisons C-I en série hétérocyclique. Nous allons la tenter pour ce cas.

V.3.2- Réaction d'iodation électrophile, accès aux tryptanthrines

Comme décrit dans l'article de Witulski et coll.,⁸¹ nous avons mélangé 1 équivalent d'isatine, 2 équivalents de potasse et 1 équivalent de diiode à température ambiante dans le DMF. Après un suivi de la réaction par CCM, la réaction est arrêtée après 4 jours. L'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H a révélé l'existence d'un produit différent d'une isatine iodée. L'absence du signal du N-H et la présence de huit protons nous a orientés vers un autre type d'hétérocycle. Par spectrométrie de masse, le pic moléculaire (m/z) = 248 est observé. En plus de ces résultats, nous sommes parvenus à obtenir des monocristaux analysables par diffraction des rayons X, ce qui nous a permis d'aboutir à la structure du produit **12b**. Le diagramme ORTEP de ce composé est présenté dans la figure 17. Nous formons donc dans ces conditions la tryptanthrine **12b** avec un rendement de 73% (Schéma 63).

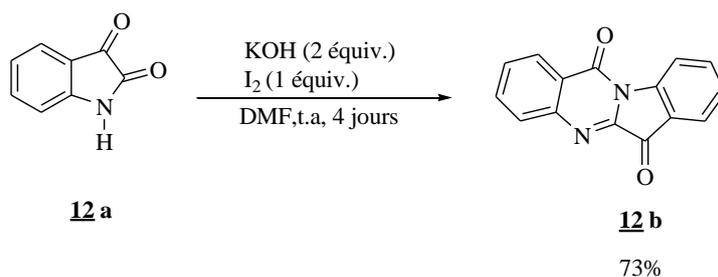


Schéma 63

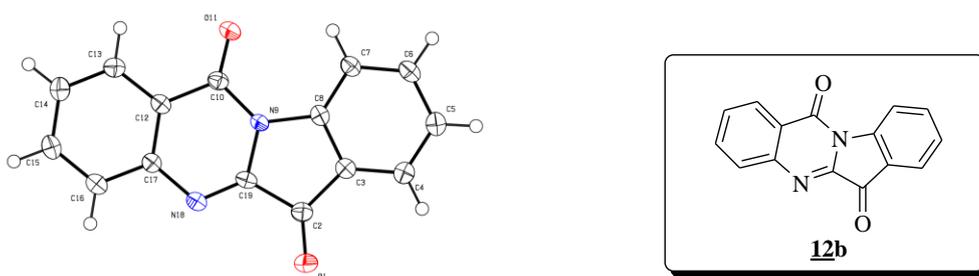


Figure 17 : diagramme ORTER de composé **12b**.

Ainsi, la RMN du proton ne révèle pas la présence de la bande N-H alors que celle du carbone montre l'existence des pics des différents carbones quaternaires qui ont disparu dans

⁸¹ Bernhard Witulski, Nicole Buschmann, Uwe Bergsträsser. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 8473-8480.

le Dept. Les deux signaux déblindés vers 182.7 et 158.2 ppm qui correspondent aux deux carbonyles sont présents.

V.3.2.1- Généralité sur les tryptanthrines

La tryptanthrine (indolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione) est un produit naturel composé d'un noyau quinazoline fusionné à un indole avec du groupement carbonyle en position 6 et 12. Parfois, le carbonyle en position 6 est substitué par d'autres groupements fonctionnels tels qu'il est montré dans la figure 18.⁸²

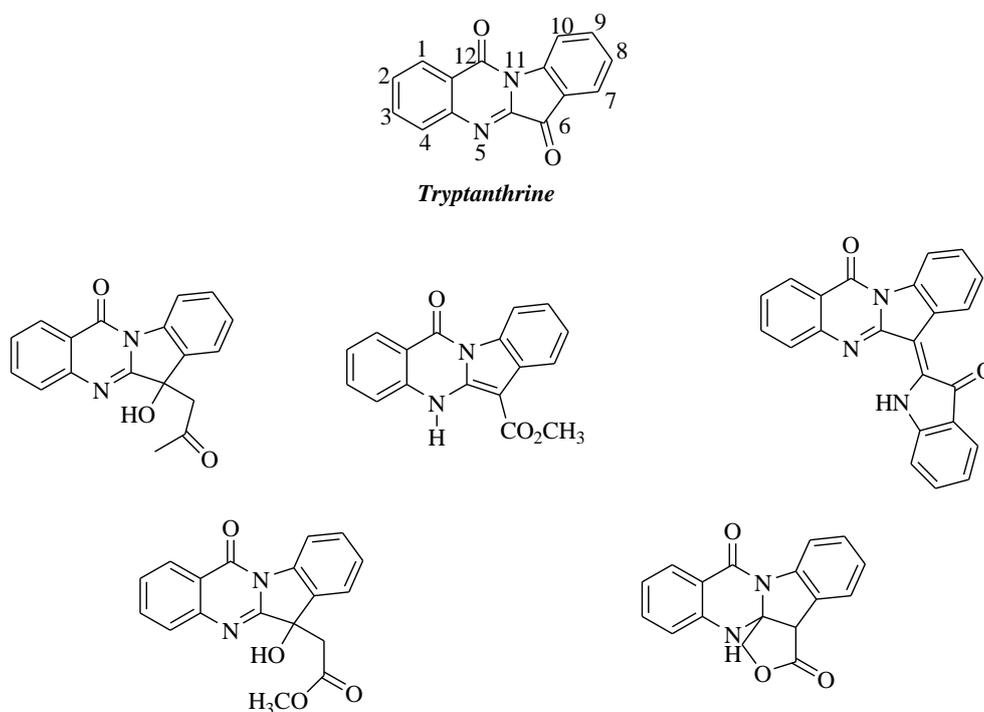


Figure 18

⁸² Yurndong Jahng. *Arch. Pharm. Res.* **2013**, 36, 517–535.

La tryptanthrine est isolée des fruits de l'arbre de boulet de canon (*Couroupita Guaianensis*),⁸³ des orchidées *Phaius mishmensis*⁸⁴ et *Calanthe discolor*⁸⁵ et des *leucopaxillus cerealis*.⁸⁶ Chez les mammifères, on la trouve dans l'urine de l'éléphant d'Asie (*Elephas maximus*).⁸⁷ On la retrouve aussi dans le matériel végétal utilisé traditionnellement comme colorants tel que le pastel Chinois (*Isatis tinctoria*),^{88,89} indigo japonais (*Polygonum tinctorium*),^{90,90} Assam indigo (*Strobilanthes cusia*),⁹¹ naturalis Indigo (*Strobilanthes formosanus*)⁹² et le laurier-rose des teinturiers (*Wrightia tinctoria*).⁹³

Dans le domaine biologique, la tryptanthrine et ses dérivés sont particulièrement intéressants en raison de leurs activités antimicrobiennes,⁹⁴ antiparasitaires,⁹⁵

⁸³ (a) Sen, A. K.; Mahato, S. B.; Dutta, N. L. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 609-610; (b) Bergman, J., Egestad, B.; Lindstroem, J. O. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2625-2626.

⁸⁴ Jao, C. W.; Lin, W. C.; Wu, Y. T.; Wu, P. L. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1275-1279.

⁸⁵ Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Kishi, A.; Sakurama, T.; Matsuda, H.; Nomura, M.; Matsuda, H.; Kubo, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 886-888.

⁸⁶ (a) Hosoe, T.; Nozawa, K.; Kawahara, N.; Fukushima, K.; Nishimura, K.; Miyaji, M.; Kawai, K.-i. *Mycopathologia.* **1999**, 146, 9-12; (b) Jarrah, M. Y.; Thaller, V. *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, 186.

⁸⁷ Rasmussen, L. E. L.; Lee, T. D.; Daves, D., Jr.; Schmidt, M. J. *J. Chem. Ecol.* **1993**, 19, 2115-2128.

⁸⁸ Honda, G.; Tosirisuk, V.; Tabata, M. *Planta. Med.* **1980**, 38, 275-276.

⁸⁹ (a) Li, Q.; Jin, J.; Chong, M.; Song, Z. *Zhongcaoyao.* **1983**, 14, 440; (b) Seifert, K.; Unger, W. Z. *Naturforsch., C: Biosci.* **1994**, 49, 44-48; (c) Ruan, J.-L.; Zou, J.-H.; Cai, Y.-L. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* **2005**, 30, 1525-1526; (d) Mohn, T.; Plitzko, I.; Hamburger, M. *Phytochemistry.* **2009**, 70, 924-934.

⁹⁰ Hashimoto, T.; Aga, H.; Chaen, H.; Fukuda, S.; Kurimoto, M. *Nat. Med. (Tokyo)* **1999**, 53, 27-31.

⁹¹ (a) Honda, G.; Tabata, M. *Planta Med.* **1979**, 36, 85-90; (b) Mitscher, L. A.; Baker, W. R. *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 365-371; (c) Liao, B.-C.; Jong, T.-T.; Lee, M.-R.; Chen, S.-S. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2007**, 43, 346-351.

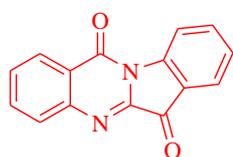
⁹² Lin, Y.-K.; Leu, Y.-L.; Huang, T.-H.; Wu, Y.-H.; Chung, P.-J.; Su Pang, J.-H.; Hwang, T.-L. *J. Ethnopharmacol.* **2009**, 125, 51-58.

⁹³ George, V.; Koshy, A. S.; Singh, O. V.; Nayar, M. N. S.; Pushpangadan, P. *Fitoterapia* **1996**, 67, 553-554.

⁹⁴ (a) Honda, G.; Tabata, M.; Tsuda, M. *Planta Med.* **1979**, 37, 172-174; (b) Mitscher, L. A.; Baker, W. *Med. Res. Rev.* **1998**, 18, 363-374; (c) Kataoka, M.; Hirata, K.; Kunikata, T.; Ushio, S.; Iwaki, K.; Ohashi, K.; Ikeda, M.; Kurimoto, M. *J. Gastroenterol.* **2001**, 36, 5-9; (d) Bandekar, P. P.; Roopnarine, K. A.; Parekh, V. J.; Mitchell, T. R.; Novak, M. J.; Sinden, R. R. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3558-3565.

⁹⁵ (a) Bhattacharjee, A. K.; Skanchy, D. J.; Jennings, B.; Hudson, T. H.; Brendle, J. J.; Werbovetz, K. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1979-1989; (b) Scovill, J.; Blank, E.; Konnick, M.; Nenortas, E.; Shapiro, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 882-883; (c) Bhattacharjee, A. K.; Hartell, M. G.; Nichols, D. A.; Hicks, R. P.; Stanton, B.; Van Hamont, J. E.; Milhous, W. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 59-67; (d) Krivogorsky, B.; Grundt, P.; Yolken, R.; Jones-Brando, L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 4466-4469; (e) Hicks, R. P.; Nichols, D. A.; DiTusa, C. A.; Sullivan, D. J.; Hartell, M. G.; Koser, B. W.; Bhattacharje, A. K. *J. Mol. Des.* **2005**, 4, 751-764.

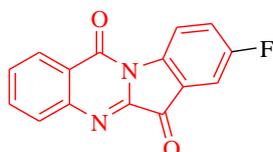
antinéoplastiques,^{96,97} anti-inflammatoires,⁹⁸ antioxydantes⁹⁹ et anticancéreuses^{97,100} (Figure 19).



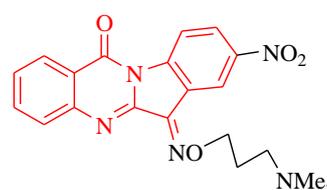
activité antioxydante



activité antibactérienne



activité antiparasitaire



activité anticancéreuse (du colon)

Figure 19 : Exemples de quelques activités biologiques.

V.3.2.2- Obtention des tryptanthrines selon la littérature

D'après la littérature, les tryptanthrines peuvent être obtenues à partir d'isatine ou bien d'indole.

- ⁹⁶ (a) Motoki, T.; Takami, Y.; Yagi, Y.; Tai, A.; Yamamoto, I.; Gohda, E. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, 28, 260-266; (b) Yu, S.-T.; Chen, T.-M.; Chern, J.-W.; Tseng, S.-Y.; Chen, Y.-H. *Anti-Cancer Drugs.* **2009**, 20, 382-388.
- ⁹⁷ Vedula M. Sharma, P. Prasanna, K. V. Adi Seshu, B. Renuka, C. V. Laxman Rao, G. Sunil Kumar, C. Prasad Narasimhulu, P. Aravind Babu, R. C. Puranik, D. Subramanyam, A. Venkateswarlu, Sriram Rajagopal, K. B. Sunil Kumar, C. Seshagiri Rao, N. V. S. Rao Mamidi, Dhanvanthri S. Deevi, R. Ajaykumar, R. Rajagopalan. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2303–2307
- ⁹⁸ (a) H. Danz, S. Stoyanova, O.A. Thomet, H.-U. Simon, G. Dannhardt, H. Ulbrich, M. Hamburger. *Planta Med.* **2002**, 68, 875-880; (b) M. Hamburger. *Phytochem. Rev.* **2002**, 1, 333-344; (c) Recio, M.C., Cerda Nicoles, M., Potterat, O., Hamburger, M., Rios, J.L. *Planta Medica.* **2006**, 72, 539-546; (d) C. Oberthur, R. Jaeggi, M. Hamburger. *Fitoterapia.* **2005**, 76, 324–332
- ⁹⁹ Soo Young Moon, Ju-Hee Lee, Hee Yoon Choi, Il Je Cho, Sang Chan Kim, Young Woo Kim. *Biol. Pharm. Bull.* **2014**, 37, 1633–1640.
- ¹⁰⁰ (a) C.-W. Jao, W.-C. Lin, Y.-T. Wu, P.-L. Wu. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1275–1279; (b) RamuGuda, Sirassu Narsimha, Ramavath Babu, Srujana Muthadi, Harikiran Lingabathula, Rambabu Palabindela, Narsimha Reddy Yellu, Girijesh Kumar, Mamatha Kasula. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5517–5523.

V.3.2.2.1- A partir d'isatines

Plusieurs équipes ont travaillé sur la synthèse des tryptanthrines en utilisant l'anhydride isatoïque ; c'est la méthode la plus simple et la plus utilisée. Par exemple L'équipe de Sharma⁹⁷ a rapporté la synthèse de la tryptanthrine à partir de l'anhydride isatoïque au reflux du toluène en présence de triéthylamine (Schéma 64).

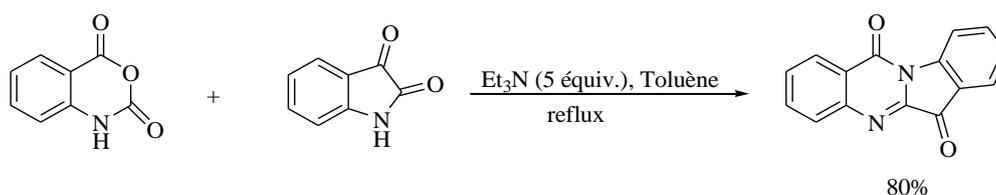


Schéma 64

L'équipe de Jahng¹⁰¹ a décrit la formation de la tryptanthrine en faisant réagir l'acide anthranilique avec le chlorure de thionyle pour former un analogue soufré de l'anhydride isatoïque. Ce dernier réagit avec l'isatine pour donner la tryptanthrine avec un rendement de 85% (Schéma 65).

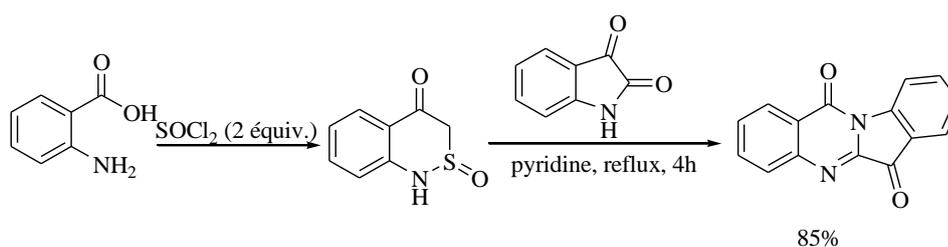


Schéma 65

¹⁰¹ Jahng, K. C.; Kim, S. I.; Kim, D. H.; Seo, C. S.; Son, J.-K.; Lee, S. H.; Lee, E. S.; Jahng, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 607-609.

En 2012, Moskovkina et coll.¹⁰² ont effectué la synthèse de tryptanthrines disubstituées en position 2 et 8 par réaction d'isatines diversement substituées en position 5 avec le chlorure de phosphoryle, dans le toluène. Les rendements sont faibles entre 27 et 37% (Schéma 66).

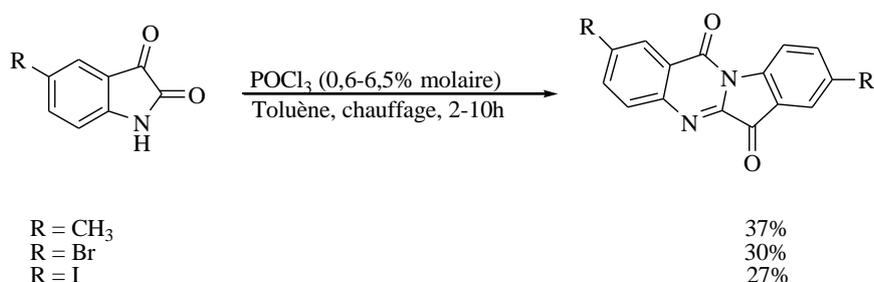


Schéma 66

Un an plus tard,¹⁰³ la même équipe a réussi à modifier légèrement ces rendements par réaction d'oxydation d'isatines en présence de permanganate de potassium dans l'acétonitrile anhydre (Schéma 67).

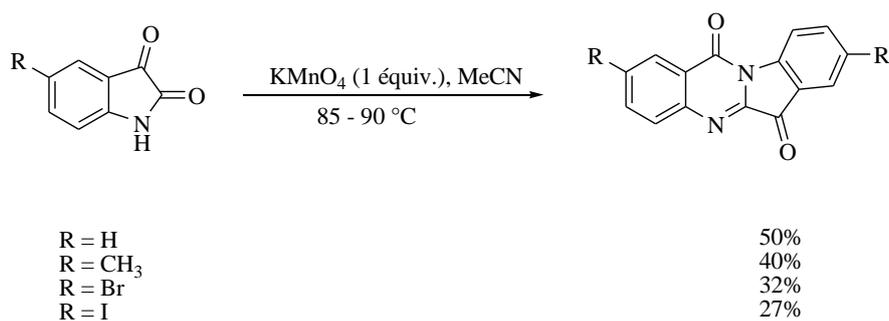


Schéma 67

¹⁰² Moskovkina T. V., Kalinovskii A. I., Makhan'kov V. V. *Rus. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 123–126.

¹⁰³ Moskovkina T.V., Denisenko M.V., Kalinovskii A.I., Stonik V.A.. *Rus J. Org. Chem.* **2013**, 49,1760–1763.

V.3.2.2.2- A partir d'indoles

Zhang et coll.¹⁰⁴ ont utilisé l'indole pour réaliser la synthèse de la tryptanthrine dans le DMF à 100 °C durant 34 h en présence d'iodure de cuivre. La réaction a conduit à la formation de 46% de tryptanthrine et 16% de 1*H*-indole-3-carbaldéhyde (Schéma 68).

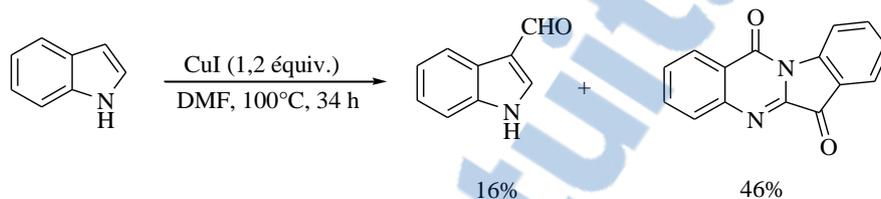


Schéma 68

Dans la même période, une autre équipe¹⁰⁵ a développé une méthode de synthèse de tryptanthrines par réaction de condensation entre l'indole-3-carbaldéhyde et l'anhydride isatoïque en présence du peroxyde de carbamide (UHP = CH₆N₂O₃) (Schéma 69).

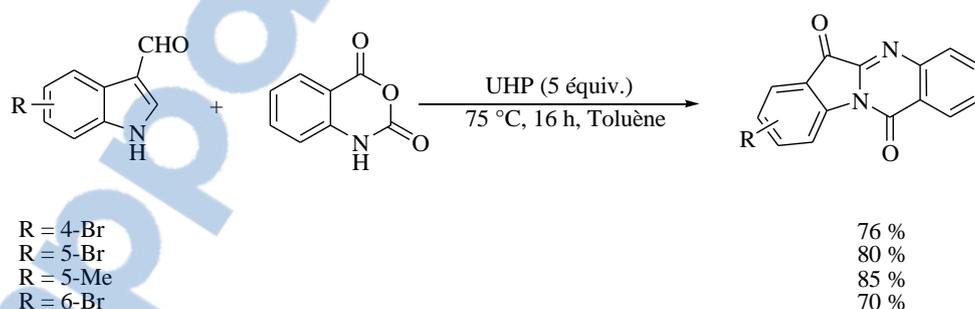


Schéma 69

¹⁰⁴ Lianpeng Zhang, Qiaodong Wen, Jisong Jin, Chen Wang, Ping Lu, Yanguang Wang. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 4236-4240

¹⁰⁵ Takumi Abe, Tomoki Itoh, Tominari Choshi, Satoshi Hibino, Minoru Ishikura. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 5268–5270.

V.3.3- Résultats et discussions

En ce qui nous concerne, nous avons gardé l'utilisation de l'hydroxyde de potassium et du diiode dans le DMF pour aboutir à des tryptanthrines diversement substituées en utilisant comme réactif des isatines variées telles que les 5-chloroisatine **13a**, 5-méthoxyisatine **14a**, 5-iodoisatine **15a**, 7-chloroisatine **16a**, 5-bromoisatine **17a**, 5-fluoroisatine **18a**, 4-bromoisatine **19a**, 5-(trifluorométhoxy)isatine **20a** et 5-butylisatine **21a** (Figure 20).

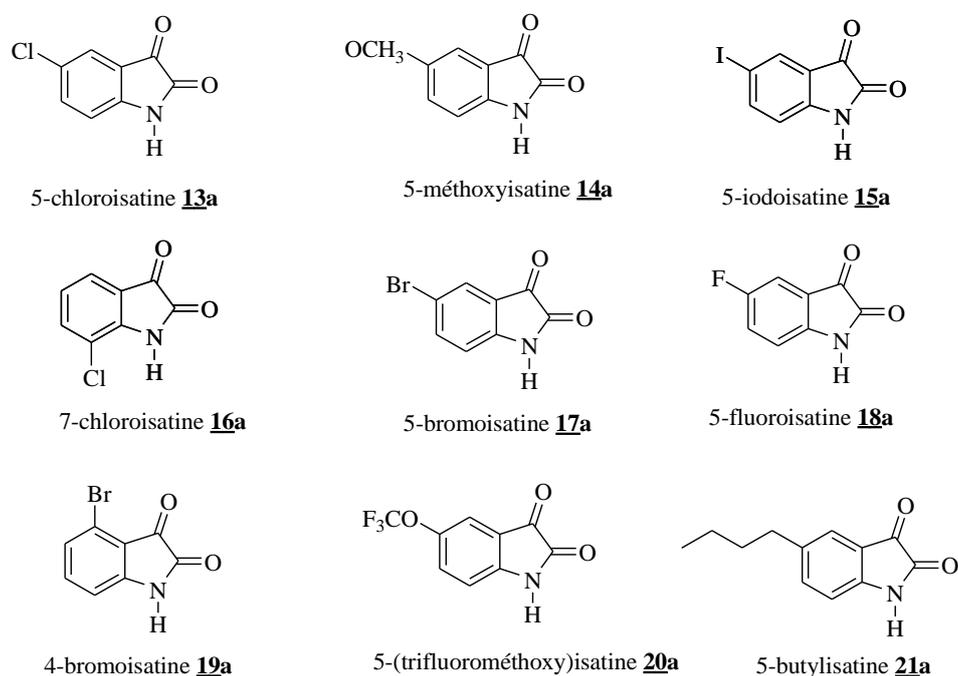


Figure 20

Pour mieux optimiser les conditions de notre réaction de condensation, nous avons étudié l'impact de différents paramètres. Nous avons essayé de synthétiser notre tryptanthrine sans utiliser le diiode d'une part et d'autre part sans utiliser la potasse. Dans les deux cas, le produit de départ est récupéré (Schéma 70).

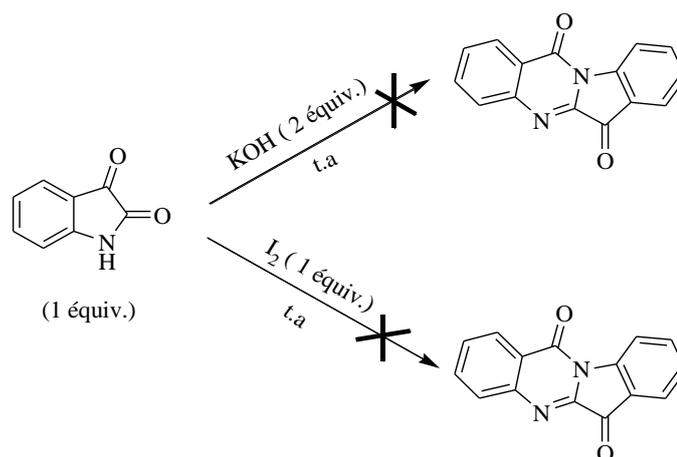
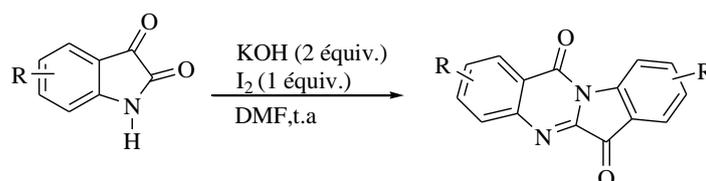


Schéma 70

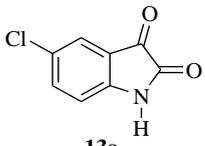
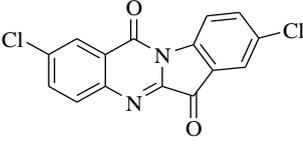
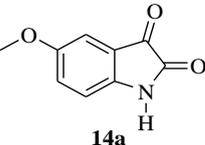
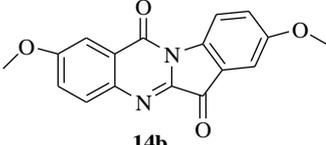
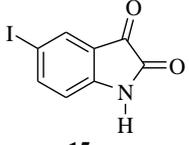
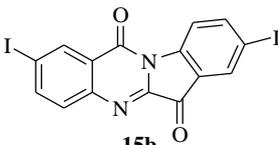
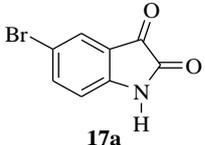
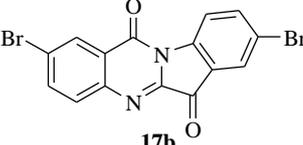
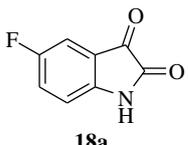
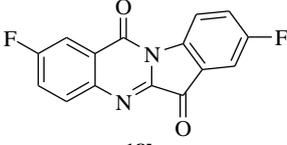
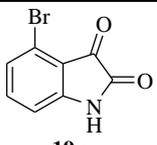
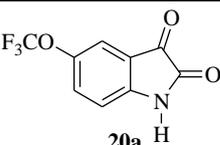
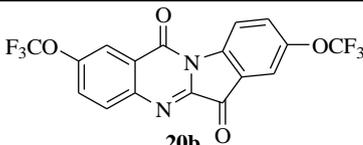
A partir de ces résultats, le premier protocole (KOH en présence de I₂ dans le DMF) reste le plus fiable.

V.3.3.1- Synthèse des tryptanthrines à température ambiante

Dans un bicol, un mélange de KOH, d'isatine (ou bien d'isatine substituée) dans le DMF est mis à température ambiante. Après l'ajout d'une solution de I₂. Après un suivi par chromatographie sur couche mince le mélange est laissé sous agitation pendant un temps t. A la fin de chaque réaction, on ajout au mélange une solution formée d'eau glacée, de NH₄OH et du Na₂S₂O₃ puis on met ce mélange au réfrigérateur pendant la nuit. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'acétate d'éthyle. Les bruts réactionnels sont analysés par RMN ¹H, puis purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 71, tableau 15).



R = Cl, OCH₃, I, Br, F, OCF₃.

Entrées	Isatine de départ	Produits	t (j)	Rdts* (%)
1	 13a	 13b	4	53
2	 14a	 14b	4	80
3	 15a	 15b	4	40
4	 17a	 17b	3	15
5	 18a	 18b	8	traces
6	 19a	/	4	/
7	 20a	 20b	4	34

*Rendements après purification par chromatographie sur colonne.

Tableau 15

L'examen du tableau 15 montre que la réaction de condensation de l'isatine a donné des tryptanthrines avec des rendements variant entre 15 et 80%, alors que pour l'isatine **18a** nous avons obtenu que des traces de produits par contre dans le cas de l'isatine **19a** aucun produit n'est observé.

Dans tous les cas, les structures sont déterminées par RMN ^1H et ^{13}C . Concernant les deux tryptanthrines **14b** et **20b**, la structure des produits a été confirmée par diffraction des rayons X (figure 21).

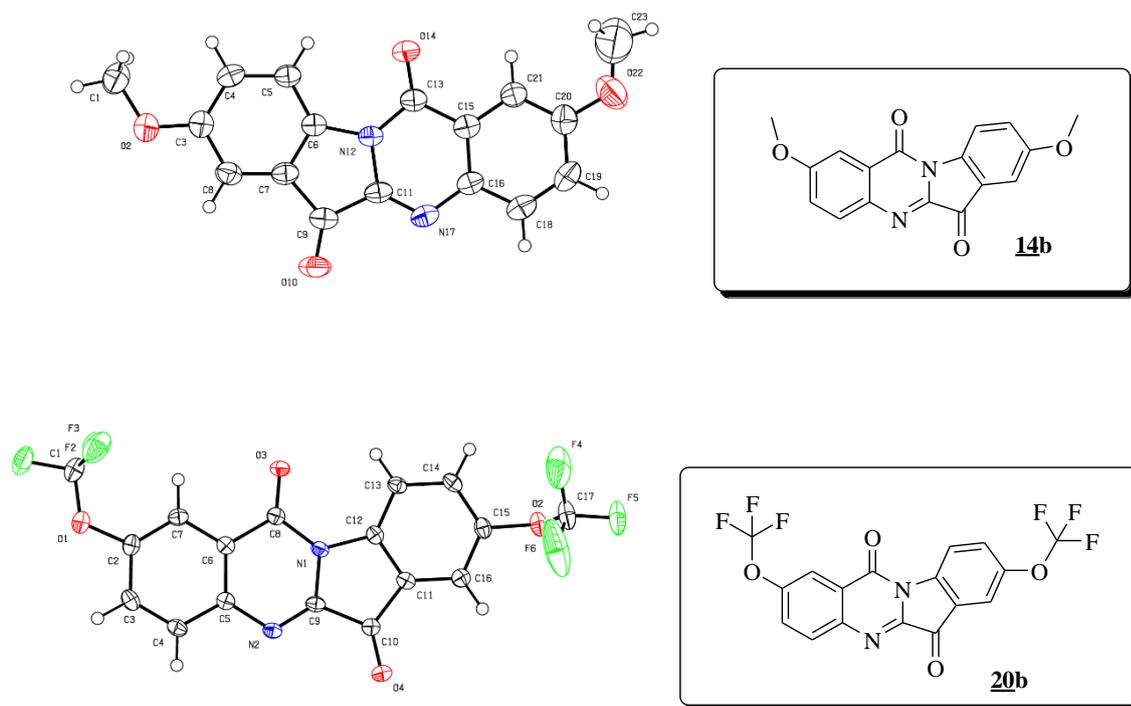


Figure 21 : diagrammes ORTER de **14b** et **20b**

V.3.3.2- Synthèse des tryptanthrines par un chauffage

Dans le cas de 5-fluoroisatine **18a** des traces de produit sont obtenues après 8 jours et dans le cas de 4-bromoisatine **19a** aucun produit n'est obtenu après 4 jours à température ambiante. Afin d'améliorer ce résultat nous avons augmenté la température à 100°C. Un suivie par chromatographie sur couche mince montre une évolution de la réaction. Suivant le même traitement, les bruts réactionnels sont purifiés par chromatographie sur gel de silice. Après 3 heures nous avons observé dans le cas du **18a** la tryptanthrine **18b** que nous avons isolé avec un rendement de 60% (Schéma 72), alors que dans le cas du **19a** nous avons eu une dégradation de l'isatine de départ après 19 heures de chauffage.

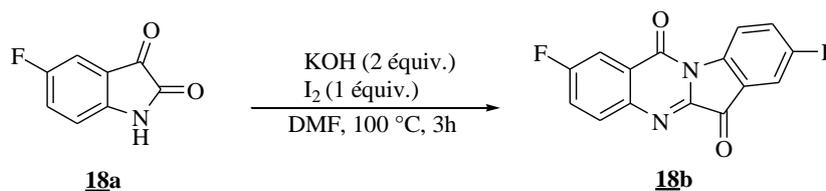


Schéma 72

V.3.3.3- Synthèse des tryptanthrines à partir des isatines synthétisées

Concernant les deux isatines 7-chloroisatine **16a** et 5-butyloisatine **21a** préparées dans le laboratoire via une réaction de condensation d'anilines substitués et chlorure d'hydroxylammonium,¹⁰⁶ nous les avons utilisé à température ambiante suivant le même protocole. Dans le cas d'isatine **16a** le produit a subit une dégradation par contre dans le cas d'isatine **21a** nous avons obtenu la tryptanthrine **21b** correspondante avec un rendement de 70% (Schéma 73) et sa structure est confirmée par diffraction au rayon X (Figure 22).

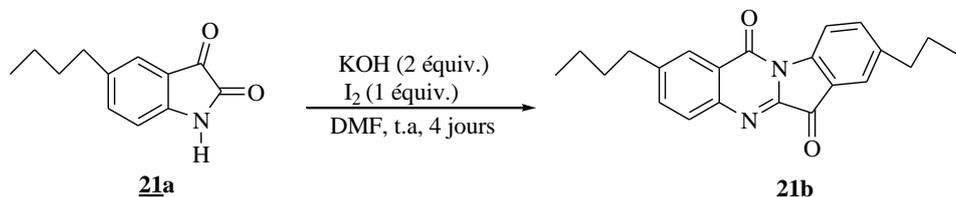
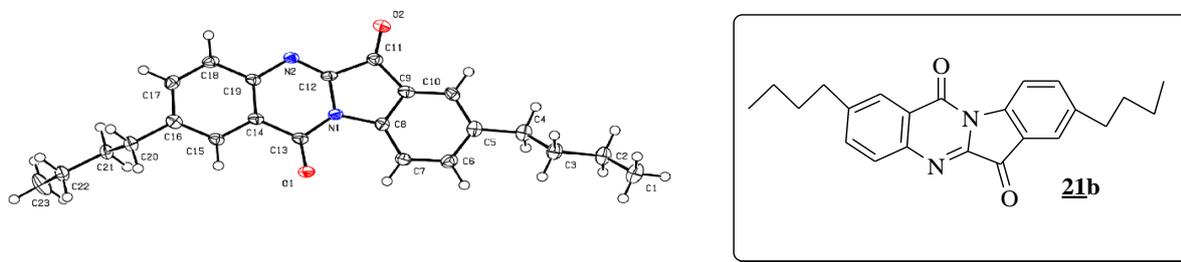


Schéma 73

Figure 22 : diagrammes ORTER de **21b**.

¹⁰⁶ Song, Z.; Chen, C.-P.; Liu, J.; Wen, X.; Sun, H.; Yuan, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 809-819

V.3.4- Méttallation de la tryptanthrine obtenue

Après avoir synthétisé les tryptanthrines à partir d'isatine par condensation en milieu basique, nous avons essayé leur méttallation en présence de la base Li-Zn. En utilisant 0,5 équivalent de cette base dans le THF à t.a., aucun résultat n'est observé après piégeage par l'iode ; seule la tryptanthrine est retrouvée (Schéma 74).

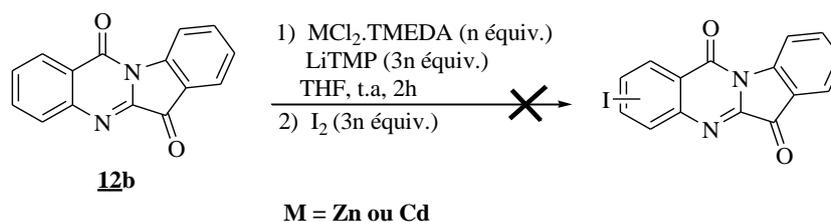


Schéma 74

Nous avons augmenté le nombre d'équivalent de base à 1 équivalent mais sans succès. Comme la base cadmiatée a permis d'améliorer quelques rendements en déprotométtallation nous l'avons testé aussi. Le passage de 0,5 équivalent à 1 équivalent de cadmiatée dans le THF n'a conduit à aucun produit méttallé (Tableau 16).

Entrées	Conditions	Résultats
1	ZnCl ₂ ·TMEDA (0,5 équiv.) , LiTMP (1,5 équiv.) ; I ₂ (1,5 équiv.)	Tryptanthrine
2	ZnCl ₂ ·TMEDA (1 équiv.) , LiTMP (3 équiv.) ; I ₂ (3 équiv.)	//
3	CdCl ₂ ·TMEDA (0,5 équiv.) , LiTMP (1,5 équiv.) ; I ₂ (1,5 équiv.)	//
4	CdCl ₂ ·TMEDA (1 équiv.) , LiTMP (3 équiv.) ; I ₂ (3 équiv.)	//

Tableau 16

VI- Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons réalisé la synthèse d'une série de composés hétérocycliques iodés par réaction de déprotométtallation en utilisant deux bases biméttalliques : « lithium-zinc » et « lithium-cadmium ». Les deux bases ont montré leur efficacité vis-à-vis de la majorité des substrats choisis.

Nous avons aussi développé une nouvelle méthode pour accéder à des tryptanthrines à partir de l'isatine et ses dérivés avec des rendements allant jusqu'à 80%. Les produits obtenus ont été isolés avec des rendements bons à très bons ; ces produits iodés seront engagés dans des réactions de *N*-arylation d'amides cycliques dans le chapitre suivant.

VII- Partie expérimentale

VII.1 -Appareillage et techniques d'analyses

Au cours de ce travail, nous avons utilisé différentes techniques d'analyses ; une partie a été réalisée au sein de notre laboratoire de Synthèse Organique Appliqué LSOA (Université d'Oran 1) et une autre partie a été réalisée à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes, Corint (UMR 6226), Université de Rennes 1.

VII.1.1- Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN sont enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker AC-300 :

^1H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz).

- Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au déplacement du tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne.
- Pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :
s: singulet, **d**: doublet, **t**: triplet, **m**: multiplet, **dd**: double doublet, **quint**: quintuplé
td: triplet de doublet, **ddd**: doublet de doublet de doublet, **dt**: doublet de triplet, **tt**: triplet de triplet, **brs**: signal large.
- Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

VII.1.2- Spectrométrie de Masse

L'appareil de GC utilisé est un HP 6890 s'appuyant sur l'impact électronique (EI).

VII.1.3- Spectroscopie d'Infrarouge (IR)

Les spectres infra-rouge sont enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer Spectrum 100.

VII.1.4- Diffraction des Rayons X

Les données cristallographiques sont collectées sur un diffractomètre APEX-II Bruker-AXS au Centre de diffractométrie X (UMR 6226 CNRS, Université de Rennes 1).

VII.1.5- Caractéristique Physique

Les points de fusion (T_f) sont mesurés à l'aide d'un banc de Kofler, ils sont exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$).

VII.1.6- Chromatographies

-Les chromatographies analytiques sur couche mince sont réalisées sur des plaques Merck (support aluminium recouvert de gel de silice 60F254, épaisseur 0,2 mm). Après élution des produits avec le mélange approprié de solvants, les plaques sont révélées par lumière UV.

-Les séparations en chromatographie sur colonne sont réalisées sur du gel de silice (40-63 μm).

VII.2- Préparation des bases lithiées

VII.2.1- conditions opératoires

Les complexes $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ et $\text{CdCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ utilisés pour synthétiser les différentes bases sont stockés sous atmosphère d'argon dans un dessiccateur contenant du chlorure de calcium.

Les réactifs n-BuLi, TMP-H sont utilisés directement ou stockés sur potasse dans un dessiccateur. Le THF est distillé sur sodium/benzophénone avant utilisation. Les substrats aromatiques, l'isatine et les dérivés utilisés sont des substrats commerciaux de grande pureté

VII.2.2- Synthèse du complexe $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$

Dans un bicol de 250 mL parfaitement sec, sous atmosphère d'argon, le chlorure de zinc (ZnCl_2) (0,04 mole ; 5g) est chauffé sous vide au décapeur thermique pendant une demi-heure. Après refroidissement, ce dernier est ajouté à 100 mL de THF sec. La solution est chauffée jusqu'à complète dissolution du sel (environ 60 °C). 11 mL de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) sont alors additionnés lentement au pousse-seringue. Le mélange est laissé sous agitation de THF (environ 18 mL). Les cristaux blancs sont obtenus par filtration sur Büchner et lavés au pentane.

Caractéristiques

Aspect : poudre blanche

Point de fusion : 176 °C

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.65 (s, 12H), 2.77 (s, 4H)

VII.2.3- Synthèse du complexe CdCl₂·TMEDA

Sous agitation, la TMEDA (22 mmole, 3,25 mL) est ajoutée à CdCl₂ séché (11 mmole, 2,0 g) dans du CH₂Cl₂ anhydre (50 mL). Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 h et évaporé. Le solide résiduel est lavé sous argon avec du CH₂Cl₂ (20 mL) et de l'éthanol (20 mL). Le solvant est évaporé et le CdCl₂-TMEDA (2,4 g, 73%) est récupéré.

Aspect: solide blanc

RMN ¹H (200 MHz, [D₆] DMSO): 2.29 (s, 12H), 2.45 ppm (s, 4H)

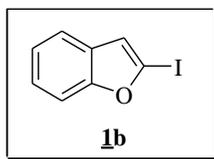
VII.3- Protocole de déproto-méttallation

Dans un tube de Schlenk dégazé, sont introduits sous argon la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (3 mmole 0,50 mL) et le THF (5 mL) à 0 °C. Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique, puis le butyllithium (solution à 1,6 M, 3 mmole) est ajouté. Après 5 min à 0 °C, ZnCl₂·TMEDA (1 mmole, 0,25 g) ou bien CdCl₂·TMEDA (1 mmole, 0,30g) est ajouté. Après 15 min d'agitation, 2 mmole de substrat sont introduites à 0 °C. Après 2 h d'agitation à température ambiante ou bien à 0 °C, une solution de I₂ (3 mmole, 0,74 g) dans le THF (5 mL) est ajouté au milieu réactionnel *via* une canule à 0 °C. Après toute une nuit d'agitation à t.a., une solution saturée de Na₂S₂O₃ (10 mL) est ajoutée au mélange. La solution est extraite au AcOEt (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

VII.4- Synthèse des tryptanthrines

Dans un bicol, à un mélange d'isatine ou d'isatine substituée (14 mmole) et du KOH (1,6 g, 28 mmole) et de DMF (30 mL) on ajoute goutte à goutte à température ambiante une solution de I₂ (3,6 g, 14 mmole) dans 30 mL de DMF. Après un suivi de la réaction par CCM cette dernière est arrêtée après un temps t. A la fin de la réaction, on additionne au mélange une solution d'eau glacée (200 mL) de NH₄OH (8 mL) et du Na₂S₂O₃ (14 g) puis le mettre au réfrigérateur pendant la nuit. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'AcOEt (4 x 30 mL) avant de le sécher sous vide.

VII.5- Description des hétérocycles iodés obtenus

➤ 2-iodobenzo[b]furane 1b

Formule brute : C₈H₅IO

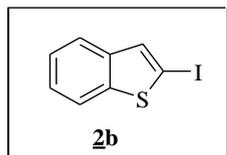
Rendement : 93%

Aspect : huile jaune

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 6.96 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 96.0 (C), 110.9 (CH), 117.3 (CH), 119.8 (CH), 123.2 (CH), 124.3 (CH), 129.3 (C), 158.3(C).

➤ 2-iodoben[b]thiophène 2b

Formule brute : C₈H₅IS

Rendement : 96%

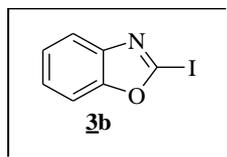
Aspect : solide jaune clair

T_f : 66 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.41-7.45 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.81-7.92 (m, 2H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 79.3 (C), 121.3 (CH), 122.4 (CH), 124.5 (CH), 124.6 (CH), 133.9 (CH), 140.9 (C), 144.5 (C).

➤ 2-iodobenzoxazole **3b**

Formule brute : C₇H₄INO

Rendement : 81%

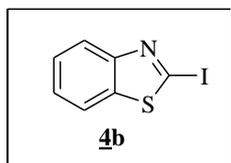
Aspect : solide jaune clair

T_f : 88 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane / AcOEt (80/20).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.26-7.31 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 109.2 (C), 109.9 (CH), 118.9 (CH), 124.4 (CH), 125.1 (CH), 142.3 (C), 153.7 (C).

➤ 2-iodobenzothiazole **4b**

Formule brute : C₇H₄INS

Rendement : 76%

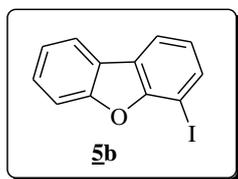
Aspect : solide jaune

T_f : 80 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane / AcOEt (80/20).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.49 (m, 2H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 105.8 (C), 120.6 (CH), 122.7 (CH), 125.8 (CH), 126.5 (CH), 139.3 (C), 154.4 (C).

➤ 4-Iododibenzofurane **5b**

Formule brute : C₁₂H₇IO

Rendement : 90%

Aspect : Poudre jaune pâle

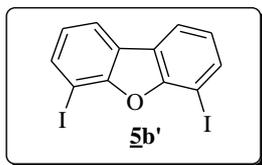
T_f : 72 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane.

IR (ATR, cm⁻¹): 704, 722, 744, 785, 842, 851, 1022, 1100, 1192, 1303, 1382, 1432, 1444, 1470, 1539, 1570, 1788, 3048

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.09 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.36 (td, 1H, J = 7.5 et 0.9 Hz), 7.49 (ddd, 1H, J = 8.1, 7.2 et 1.2 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 7.8 et 1.2 Hz), 7.86-7.92 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 75.5 (C), 112.2 (CH), 120.6 (CH), 121.2 (CH), 123.3 (CH), 124.5 (CH), 124.6 (C), 124.7 (C), 127.8 (CH), 136.0 (CH), 155.8 (C), 156.5 (C).

➤ 4,6-Diiododibenzofurane **5b'**

Formule brute : C₁₂H₆I₂O

Rendement : 79%

Aspect : Poudre jaune pâle

T_f : 155 °C

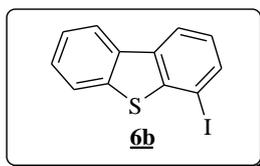
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane.

IR (ATR, cm^{-1}) : 663, 672, 724, 749, 763, 853, 1024, 1051, 1174, 1403, 1413, 1458, 1570, 2852, 2922, 2953, 3061.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7.12 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.83-7.89 (m, 4H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 75.7 (2C), 121.1 (2CH), 124.9 (2CH), 125.0 (2C), 136.7 (2CH), 156.2 (2C).

➤ **4-Iododibenzothiophène 6b**



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{IS}$

Rendement : 85%

Aspect : Poudre jaune pâle

T_f : 95-96 °C

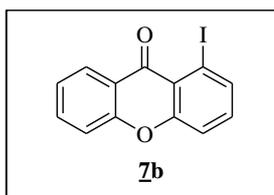
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane.

IR (ATR, cm^{-1}) : 703, 729, 745, 785, 1010, 1022, 1100, 1302, 1382, 1432, 1539, 1789, 3047.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7.18 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H, J = 7.5 et 0.9 Hz), 7.86-7.89 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.13 (dd, 1H, J = 7.8 et 0.9 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 88.3 (C), 121.2 (CH), 122.5 (CH), 122.9 (CH), 124.8 (CH), 125.8 (CH), 127.3 (CH), 135.8 (C), 136.0 (CH), 136.7 (C), 138.8 (C), 146.3 (C).

➤ **1-Iodo-9-xanthone 7b**



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{IO}_2$

Rendement : 43%

Aspect : poudre jaune pâle

T_f : 176 °C

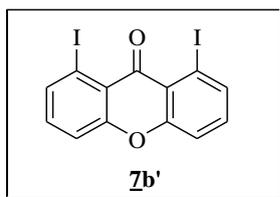
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane / DCM (80/20).

IR (ATR, cm⁻¹) : 663, 752, 777, 849, 903, 931, 1108, 1147, 1161, 1234, 1255, 1297, 1328, 1346, 1421, 1443, 1466, 1554, 1590, 1612, 1661, 3065.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.27 (dd, 1H, J = 8.4 et 7.8 Hz), 7.36 (ddd, 1H, J = 8.1, 7.2 et 0.9 Hz), 7.41 (dm, 1H, J = 9.0 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 8.4 et 1.2 Hz), 7.70 (ddd, 1H, J = 8.7, 7.2 et 1.8 Hz), 8.00 (dd, 1H, J = 7.6 et 1.1 Hz), 8.31 (ddd, 1H, J = 8.1, 1.8 et 0.5 Hz, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 91.3 (C), 117.7 (CH), 119.1 (CH), 120.1 (C), 121.3 (C), 124.3 (CH), 127.3 (CH), 134.7 (CH), 135.0 (CH), 138.6 (CH), 154.9 (C), 156.8 (C), 175.4 (C).

➤ **1,8-Diiodo-9-xanthone 7b'**



Formule brute : C₁₃H₆I₂O

Rendement : 5%

Aspect : Poudre jaune

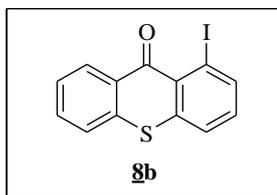
T_f : 252 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane / DCM (80/20).

IR (ATR, cm⁻¹) : 658, 777, 804, 868, 906, 1159, 1276, 1354, 1448, 1578, 1659, 2927.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.26 (dd, 2H, J = 8.1 et 7.8 Hz), 7.42 (dd, 2H, J = 8.3 et 1.1 Hz), 8.01 (dd, 2H, J = 7.5 et 1.2 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 92.1 (C), 118.7 (CH), 120.3 (C), 124.8 (C), 134.6 (CH), 138.9 (CH), 155.6 (C).

➤ **1-Iodo-9-thioxanthone 8b**

Formule brute : C₁₃H₇IOS

Rendement : 45%

Aspect : Poudre verdâtre

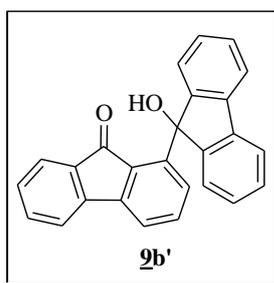
T_f : 156-158 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane / DCM (80/20).

IR (ATR, cm⁻¹) : 664, 711, 745, 777, 923, 1080, 1159, 1241, 1300, 1425, 1537, 1573, 1589, 1641, 3062.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.10 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 8.14 (dd, 1H, J = 7.5 et 1.2 Hz), 8.47 (dm, 1H, J = 8.1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 94.8 (C), 125.5 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.7 (C), 129.6 (C), 130.2 (CH), 131.8 (CH), 132.3 (CH), 135.0 (C), 138.7 (C), 141.8 (CH), 179.5 (C).

➤ **9'-Hydroxy-1,9'-bi-9-fluorénone 9b'**

Formule brute : C₂₆H₁₆IO₂

Rendement : 63%

Aspect : poudre beige

T_f : 222-224 °C

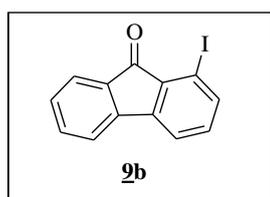
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane / DCM (80/20).

IR (ATR, cm^{-1}) : 686, 728, 753, 771, 803, 909, 958, 1066, 1102, 1139, 1195, 1265, 1284, 1427, 1451, 1469, 1572, 1592, 1607, 1683, 2245, 3060, 3302.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.47 (dd, 1H, J = 8.1 et 0.9 Hz), 7.11 (dd, 1H, J = 8.1 et 7.5 Hz), 7.28 (td, 2H, J = 7.5 et 0.9 Hz), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.47-7.57 (m, 4H), 7.70 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.94 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 85.5 (C), 119.9 (CH), 120.3 (2CH), 120.3 (CH), 124.7 (2CH), 125.3 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (2CH), 129.2 (2CH), 129.6 (CH), 132.1 (C), 133.4 (C), 135.5 (CH), 136.0 (CH), 139.9 (2C), 144.3 (C), 146.8 (C), 148.8 (C), 149.5 (2C), 198.2 (C).

➤ **1-Iodo-9-fluorénone 9b**



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{IO}$

Rendement : 80%

Aspect : poudre jaune

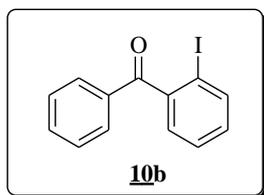
T_f : 148 °C

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane.

IR (ATR, cm^{-1}) : 733, 747, 784, 792, 918, 1056, 1085, 1126, 1149, 1186, 1257, 1281, 1295, 1437, 1563, 1588, 1606, 1715, 3048.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.15 (dd, 1H, J = 8.1 et 7.5 Hz), 7.33 (ddd, 1H, J = 10.2, 7.5 et 4.8 Hz), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.68-7.74 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 91.6 (C), 120.1 (CH), 120.2 (CH), 124.7 (CH), 129.8 (CH), 134.0 (C), 134.1 (C), 135.0 (CH), 135.1 (CH), 140.6 (CH), 142.0 (C), 147.2 (C), 191.8 (C).

➤ **2-iodobenzophénone 10b**

Formule brute : C₁₃H₉IO

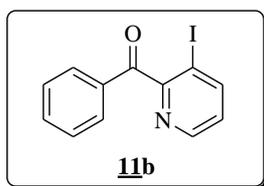
Rendement : 66%

Aspect : huile jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.18 (dt, 1H, *J* = 1.8 et 7.4), 7.30 (dd, 1H, *J* = 1.8 et 7.6), 7.47 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H, *J* = 0.9 et 7.9).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 92.3, 127.9, 128.6, 128.8 (2C), 130.6 (2C), 131.3, 133.9, 135.7, 139.8, 144.4, 197.4

➤ **3-iodo-2-benzoylpyridine 11b**

Formule brute : C₁₂H₈INO

Rendement : 45%

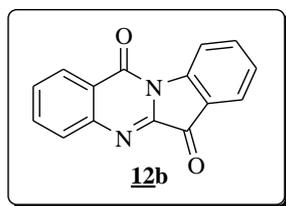
Aspect : poudre jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane / AcOEt (80/20).

IR (ATR, cm⁻¹) : 666, 702, 739, 795, 939, 1011, 1064, 1165, 1287, 1316, 1416, 1450, 1595, 1674, 3056.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.16 (dd, *J* = 8.1 et 4.8 Hz, 1 H), 7.44–7.50 (m, 2 H), 7.61 (tt, *J* = 7.4 et 1.4 Hz, 1H), 7.81–7.86 (m, 2 H), 8.26 (dd, *J* = 8.1 et 1.2 Hz, 1 H), 8.63 (dd, *J* = 4.5 et 1.5 Hz, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 89.8 (C), 125.6 (CH), 128.8 (2CH), 130.6 (2CH), 134.1 (CH), 134.8 (C), 147.3 (CH), 148.1 (CH), 159.2 (C), 194.3 (C)

➤ Indolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione ou tryptanthrine **12b**

Formule brute : C₁₅H₈N₂O₂

Rendement : 73%

Aspect : poudre jaune

T_f : 260-262 °C

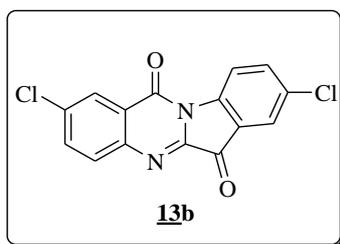
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (60/40).

IR (ATR, cm⁻¹) : 689, 755, 777, 867, 925, 1039, 1103, 1116, 1165, 1185, 1311, 1353, 1457, 1593, 1680, 1724, 3036, 3070, 3438, 3750.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.41 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.66 (td, 1H, *J* = 7.7 et 0.9 Hz), 7.77 (td, 1H, *J* = 7.8 et 1.2 Hz), 7.84 (td, 1H, *J* = 7.7 et 1.5 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.01 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.41 (dd, 1H, *J* = 8.0 et 1.1 Hz), 8.60 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 118.1 (CH), 122.0 (C), 123.8 (C), 125.5 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 130.4 (CH), 130.8 (CH), 135.3 (CH), 138.4 (CH), 144.4 (C), 146.4 (C), 146.7 (C), 158.2 (C), 182.7 (C).

RMN ¹³C Dept (75 MHz, CDCl₃) : δ = 117.9 (CH), 125.3 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 130.2 (CH), 130.7 (CH), 135.1 (CH), 138.2 (CH).

➤ 2,8-Dichloroindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione **13b**

Formule brute : C₁₅H₆Cl₂N₂O₂

Rendement : 53%

Aspect : poudre jaune

T_f > 260 °C

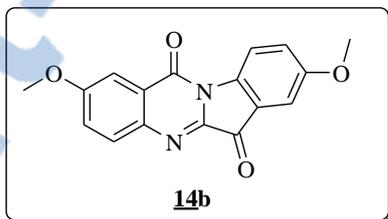
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (60/40).

IR (ATR, cm⁻¹) : 700, 709, 760, 781, 845, 1015, 1024, 1038, 1133, 1170, 1187, 1214, 1255, 1335, 1437, 1462, 1554, 1590, 1603, 1671, 1722, 1734, 2841, 2943, 2971, 3075.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.75 (dd, 1H, J = 8.6 et 2.3 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 8.4 et 2.4 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 8.7 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 119.4 (CH), 123.3 (C), 124.9 (C), 125.5 (CH), 127.4 (CH), 132.4 (CH), 133.8 (C), 135.8 (CH), 137.1 (C), 138.0 (CH), 144.1 (C), 144.3 (C), 145.2 (C), 156.9 (C), 181.2 (C).

➤ **2,8-Diméthoxyindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione 14b**



Formule brute : C₁₇H₁₂N₂O₄

Rendement : 80%

Aspect : poudre jaune

T_f > 260 °C

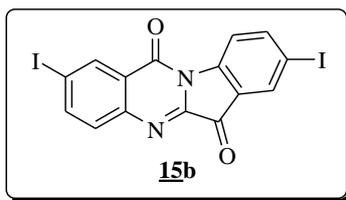
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (60/40).

IR (ATR, cm⁻¹) : 703, 732, 780, 807, 843, 1014, 1023, 1073, 1108, 1137, 1168, 1219, 1256, 1285, 1319, 1345, 1436, 1464, 1479, 1556, 1603, 1665, 1721, 2841, 2943, 2973, 3027, 3053

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.89 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.29 (dd, 1H, J = 9.0 et 2.7 Hz), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.81 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 8.7 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 56.1 (CH_3), 56.2 (CH_3), 108.3 (CH), 108.4 (CH), 119.3 (CH), 123.5 (C), 124.3 (CH), 124.9 (CH), 125.5 (C), 132.5 (CH), 140.4 (C), 141.0 (C), 142.9 (C), 157.6 (C), 158.9 (C), 161.5 (C), 182.7 (C).

➤ **2,8-Diiodoindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione 15b**



Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_6\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$

Rendement : 40%

Aspect : poudre jaune

T_f > 260 °C

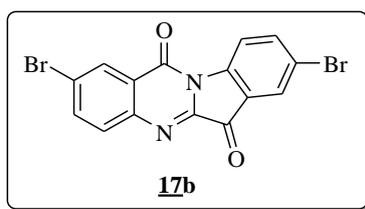
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (60/40).

IR (ATR, cm^{-1}): 733, 845, 856, 1036, 1051, 1117, 1178, 1188, 1303, 1341, 1422, 1458, 1544, 1583, 1678, 1725, 2921, 3024, 3058, 3081.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.10 (dd, 1H, J = 8.7 et 1.2 Hz), 8.14 (dd, 1H, J = 8.4 et 1.8 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.77 (d, 1H, J = 1.8 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 91.3 (C), 96.5 (C), 119.8 (CH), 119.8 (C), 123.4 (C), 124.9 (C), 132.2 (CH), 134.1 (CH), 136.6 (CH), 143.7 (C), 144.3 (CH), 145.9 (C), 146.6 (CH), 156.4 (C), 180.8 (C).

➤ **2,8-Dibromoindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione 17b**



Formule brute : C₁₅H₆Br₂N₂O₂

Rendement : 15%

Aspect : poudre jaune

T_f > 260 °C

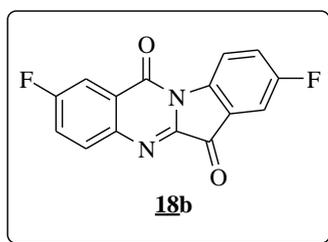
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (60/40).

IR (ATR, cm⁻¹) : 741, 782, 803, 845, 1037, 1182, 1262, 1301, 1330, 1459, 1585, 1674, 1730, 2852, 2921.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.89 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.91 (dd, 1H, *J* = 8.4 et 2.1 Hz), 7.96 (dd, 1H, *J* = 8.6 et 2.3 Hz), 8.03 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.52 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 8.56 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 118.2 (C), 120.7 (C), 121.9 (CH), 122.8 (C), 125.3 (CH), 130.1 (CH), 130.5 (CH), 136.3 (C), 137.4 (CH), 137.7 (CH), 141.8 (C), 145.8 (C), 151.0 (C), 157.6 (C), 185.0 (C).

➤ **2,8-Difluoroindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione 18b**



Formule brute : C₁₅H₆F₂N₂O₂

Rendement : 60%

Aspect : poudre jaune

T_f > 260 °C

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (60/40).

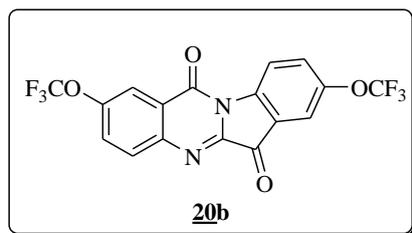
IR (ATR, cm⁻¹) : 704, 744, 776, 814, 835, 888, 1037, 1099, 1120, 1162, 1206, 1242, 1270, 1306, 1350, 1470, 1568, 1606, 1678, 1729, 3081, 3130.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.50 (td, 1H, *J* = 8.6 et 2.7 Hz), 7.53-7.60 (m, 2H), 8.01-8.10 (m, 2H), 8.63 (dd, 1H, *J* = 8.9 et 4.1 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 112.3 (CH, *d*, *J* = 24 Hz), 113.5 (CH, *d*, *J* = 25 Hz), 119.9 (CH, *d*, *J* = 7 Hz), 123.7 (CH, *d*, *J* = 24 Hz), 125.0 (CH, *d*, *J* = 24 Hz), 125.8 (C, *d*, *J* = 9 Hz),

133.4 (CH, d, $J = 9$ Hz), 142.4 (C, d, $J = 3$ Hz), 143.3 (C), 143.3 (C), 143.9 (C), 157.1 (C, d, $J = 4$ Hz), 161.4 (C, d, $J = 249$ Hz), 163.4 (C, d, $J = 253$ Hz), 181.5 (C, d, $J = 3$ Hz).

➤ **2,8-Bis(trifluorométhoxy)indolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione 20b**



Formule brute : C₁₇H₆F₆N₂O₄

Rendement : 34%

Aspect : poudre jaune

T_f : 246-247 °C

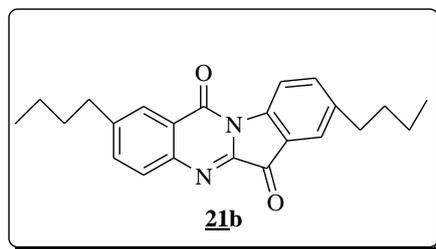
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (60/40).

IR (ATR cm⁻¹) : 677, 781, 801, 837, 852, 863, 1040, 1104, 1125, 1160, 1210, 1256, 1292, 1474, 1605, 1683, 1741, 2852, 2924, 2958, 3081

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.65$ (ddd, 1H, $J = 8.9, 2.6$ et 0.8 Hz), 7.69 (ddd, 1H, $J = 8.9, 2.7$ et 0.7 Hz), 7.77 - 7.78 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.26 (dd, 1H, $J = 2.4$ et 0.9 Hz), 8.69 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz).

RMN ¹H ((CD₃)₂SO) : $\delta = 7.92$ (dd, 1H, $J = 9.0$ et 1.5 Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 7.98 (dd, 1H, $J = 9.0$ et 2.5 Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.56 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz).

RMN ¹³C ((CD₃)₂SO, 378 K) : $\delta = 116.6$ (CH), 117.3 (CH), 118.4 (CH), 119.5 (CF₃, q, $J = 257$ Hz), 119.6 (CF₃, q, $J = 256$ Hz), 123.3 (C), 124.3 (C), 127.3 (CH), 129.3 (C), 132.1 (CH), 143.7 (C), 144.7 (C), 144.9 (C), 146.3 (C), 148.3 (C), 156.2 (C), 180.2 (C).

➤ 2,8-Dibutylindolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione 21b

Formule brute : C₂₄H₂₄N₂O₂

Rendemen : 70%

Aspect : poudre jaune

T_f : 160 °C

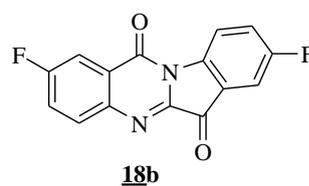
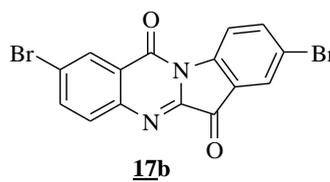
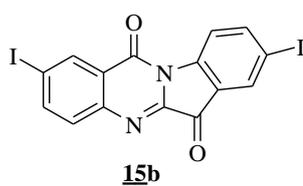
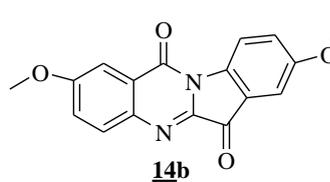
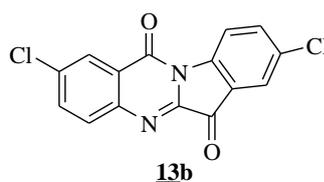
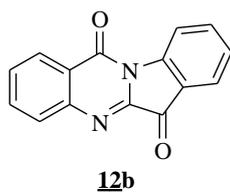
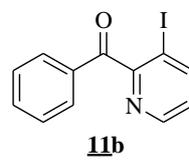
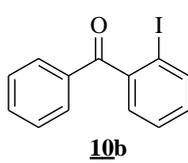
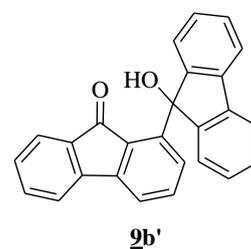
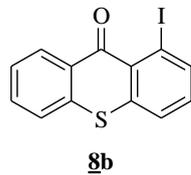
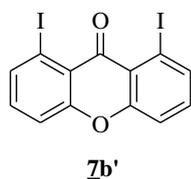
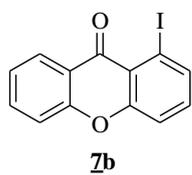
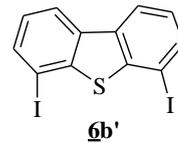
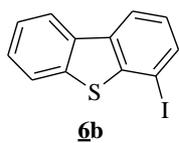
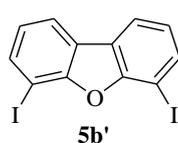
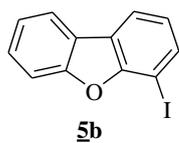
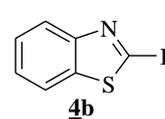
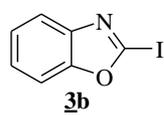
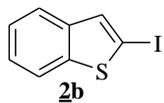
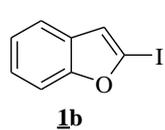
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (60/40).

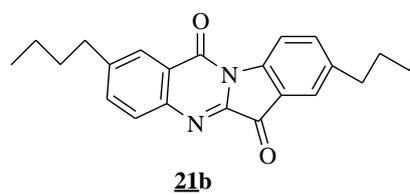
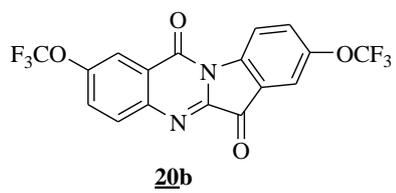
IR (ATR, cm⁻¹) : δ = 706, 759, 787, 839, 847, 863, 1044, 1102, 1119, 1135, 1207, 1315, 1350, 1431, 1478, 1588, 1603, 1662, 1725, 2858, 2870, 2930, 2959, 3052.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 0.95 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 0.96 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.31- 1.46 (m, 4H), 1.59-1.75 (m, 4H), 2.70 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.80 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.57 (dd, 1H, *J* = 8.3 et 2.0 Hz), 7.65 (dd, 1H, *J* = 8.4 et 2.1 Hz), 7.70 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.22 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.49 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 14.0 (CH₃), 14.0 (CH₃), 22.3 (CH₂), 22.4 (CH₂), 33.4 (CH₂), 33.4 (CH₂), 35.2 (CH₂), 35.8 (CH₂), 117.8 (CH), 122.3 (C), 123.7 (C), 124.9 (CH), 126.8 (CH), 130.7 (CH), 135.8 (CH), 138.4 (CH), 142.5 (C), 144.2 (C), 144.6 (C), 144.9 (C), 146.2 (C), 158.2 (C), 182.9 (C).

Liste des produits synthétisés par déprotométtation





Chapitre III

N-arylation des lactames : γ -lactame, δ -lactame et ε -lactame en présence de l'iodure de cuivre

I- Généralités sur les amides cycliques

Les amides cycliques sont appelés *lactames* ; ils constituent une classe importante en synthèse organique, et cette importance s'est considérablement accrue avec l'émergence de la chimie des antibactériens β -lactamiques et γ -lactamiques, possédant diverses activités biologiques.¹⁰⁷ Le cycle 2-pyrrolidinone (γ -lactame) est présent *via* des liaisons Csp²-N dans divers composés ayant des activités biologiques et pharmaceutiques^{19,108,109} tel qu'il est montré dans la figure 23.

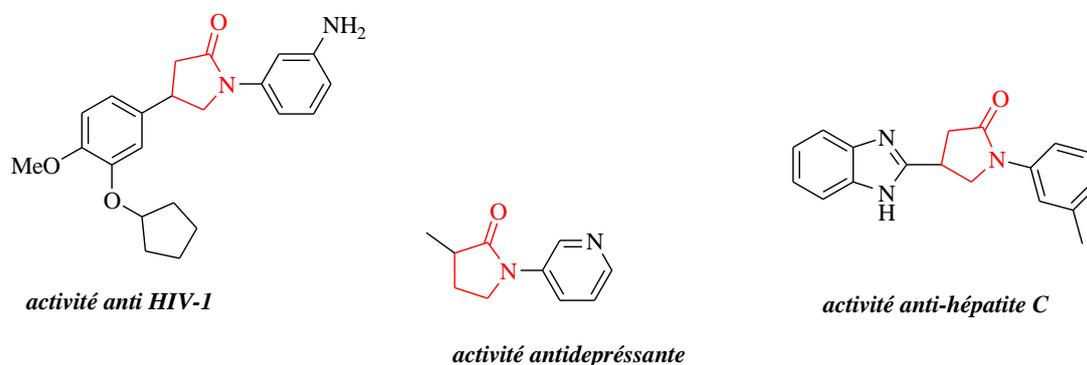


Figure 23 : molécules ayant des activités biologiques

II- N-arylation des amides cycliques

Les carboxamides secondaires sont difficilement compatibles avec les conditions requises pour leur N-arylation et la N-hétéroarylation catalysée au palladium.¹⁴ Les réactions

¹⁰⁷ (a) Pal, A. P. J.; Kadigachalam, P.; Mallick, A.; Doddi, V. R.; Vankar, Y. D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 809-819; (b) Szostak, M.; Aubé, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 27-35; (c) Kim, M. H.; Choi, Y. L.; Heo, J.-N.; Min, Y. K.; Kim, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 2047-2050; (d) Mehta, P. D.; Sengar, N. P. S.; Pathak, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5541-5560; (e) Lim, S.-H.; Mahmood, K.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1104-1106; (f) Oshiro, Y.; Sakurai, Y.; Sato, S.; Kurahashi, N.; Tanaka, T.; Kikuchi, T.; Tottori, K.; Uwahodo, Y.; Miwa, T.; Nishi, T. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 177-189; (g) Murakami, Y.; Hara, H.; Okada, T.; Hashizume, H.; Kii, M.; Ishihara, Y.; Ishikawa, M.; Shimamura, M.; Mihara, S.-i.; Kato, G.; Hanasaki, K.; Hagishita, S.; Fujimoto, M. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2621-2632

¹⁰⁸ Silvia Sternativo, Benedetta Battistelli, Luana Bagnoli, Claudio Santi, Lorenzo Testaferri Francesca Marini. *Tetrahedron Letters.* **2013**, 54, 6755-6757.

¹⁰⁹ (a) Ivan A. Andreev, Dinesh Manvar, Maria Letizia Barreca, Dmitry S. Belov, Amartya Basu, Noreena L. Sweeney, Nina K. Ratmanova, Evgeny R. Lukyanenko, Giuseppe Manfroni, Violetta Cecchetti, David N. Frick, Andrea Altieri, Neerja Kaushik-Basu, Alexander V. Kurkin. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 96, 250-258; (b) J. Alex Grizzell, Alexander Iarkov, Rosalee Holmes, Takahashi Mori, Valentina Echeverria. *Behavioural Brain Research.* **2014**, 268, 55-65

catalysées par le cuivre ont bénéficié du développement de systèmes catalyseur-base.¹¹⁰ L'iodure de cuivre(I) est souvent utilisé en présence d'une diamine comme ligand (*trans*-1,2-cyclohexanediamines, 1,2-éthylènediamines, *N,N'*-dialkylées ou non etc.) en présence de base comme le K_3PO_4 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ou CsF .^{14,23-26}

L'équipe de Buchwald²³ a réalisé toute une étude sur les ligands diamminés afin de montrer l'efficacité de ce système catalytique utilisé pour la *N*-arylation d'amides cycliques en présence d'aryles halogénés. Dans l'exemple suivant, l'équipe a utilisé 10% molaire de différent ligand en présence de CuI (1-10% molaire) et 2 équivalents de base pour la *N*-arylation de la pyrrolidinone avec quelques aryles iodés et bromés. L'équipe a obtenu la pyrrolidinone *N*-arylée avec des excellents rendements allant de 93 à 97% (Schéma 75, Tableau 17).

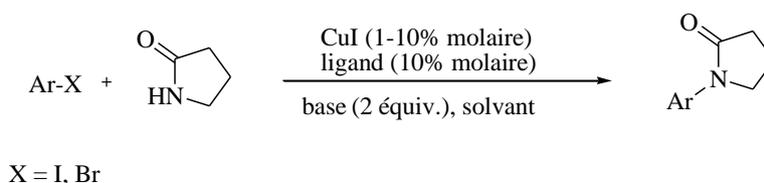


Schéma 75

Aryles	CuI (% molaire)	Ligands	conditions	Rdts (%)
	1		Dioxane, K_3PO_4 , 23h, 110 °C	97
	5		Toluène, K_3PO_4 , 3h, 80 °C	93
	10		Dioxane, K_2CO_3 , 24h, 110°C	96
	5		Toluène, K_2CO_3 , 24h, 110°C	94

Tableau 17

¹¹⁰ (a) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6954-6971; (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Organometallics*. **2012**, 31, 7753-7808.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la *N*-arylation des amides cycliques tels que la 2-pyrrolidinone (γ -lactame) **22a**, la 2-pipéridinone ou valérolactame (δ -lactame) **23a**, la 2-azépanone ou caprolactame (ϵ -lactame) **24a** (Figure 24) et l'isatine en utilisant ce système catalytique.

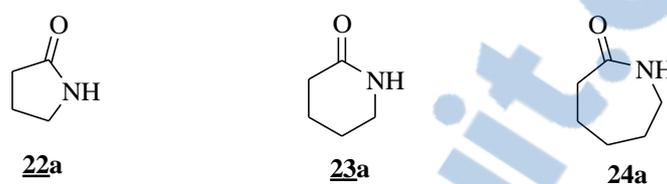


Figure 24

III- Résultats et discussions

III.1- *N*-Arylation de la 2-pyrrolidinone (γ -lactame)

Dans un premier temps, nous avons choisi une série d'aryles halogénés aromatiques ou hétéroaromatiques **25a**, **26a**, **27a**, **28a**, **29a**, **30a**, **31a**, **32a**, **33a** et **34a** pour réaliser ces réactions de *N*-arylation en suivant le protocole de Buchwald, en présence de l'iodure de cuivre (CuI) comme catalyseur et de la DMEDA comme ligand.

III.1.1- *N*-Arylation de la 2-pyrrolidinone par les aryles iodés commerciaux

Un mélange d'halogénure d'aryle, de 2-pyrrolidinone **22a**, d'iodure de cuivre (5% molaire), de DMEDA (10% molaire) et de 2 équivalent de phosphate tripotassique est porté au reflux du dioxane sous atmosphère inerte. Le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince (CCM) révèle l'existence d'un nouveau produit (Schéma 76). Après un temps *t*, la réaction est arrêtée puis le mélange est repris à l'acétate d'éthyle. Les bruts réactionnels sont analysés par RMN ^1H puis purifiés par chromatographie sur gel de silice. Le tableau 18 regroupe les conditions d'obtention des *N*-aryl amides.

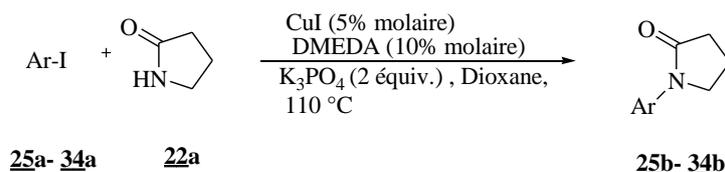
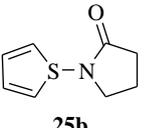
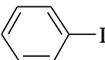
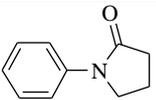
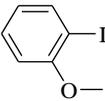
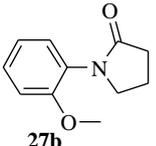
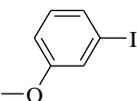
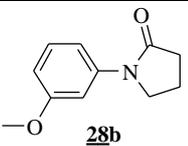
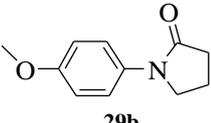
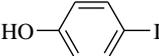
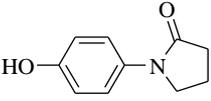
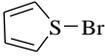
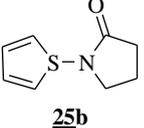
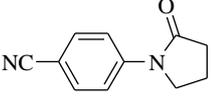
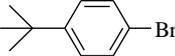
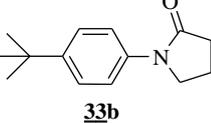
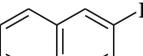
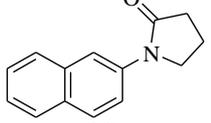


Schéma 76

Entrées	Ar-I	Produits obtenus	t (h)	Rdts*(%)
1	 25a	 25b	48	93
2	 26a	 26b	24	95
3	 27a	 27b	24	99
4	 28a	 28b	24	99
5	 29a	 29b	24	85
6	 30a	 30b	48	26
7	 31a	 25b	24	99
8	 32a	 32b	24	89
9	 33a	 33b	48	30
10	 34a	 34b	72	45

* Rendements après purification par chromatographie sur colonne.

Tableau 18

D'après les rendements du tableau, nous remarquons que la réaction de N-arylation a bien marché, avec des rendements allant jusqu'à 99%. Un faible rendement est obtenu dans le cas

du 4-iodophénol (entrée **6**), ce qui peut s'expliquer par la difficulté du produit à être isolé du mélange réactionnel. De même, le 1-bromo-4-*tert*-butylbenzène **33a**, qui est un bromure d'aryle enrichi en électrons, donne le produit avec un faible rendement (entrée **9**). Les structures sont identifiées par RMN ^1H et RMN ^{13}C et, dans le cas du produit **25b**, **28b** et **29b**, elles sont confirmées par diffraction des rayons X. Les diagrammes ORTEP sont présentés dans la figure 25.

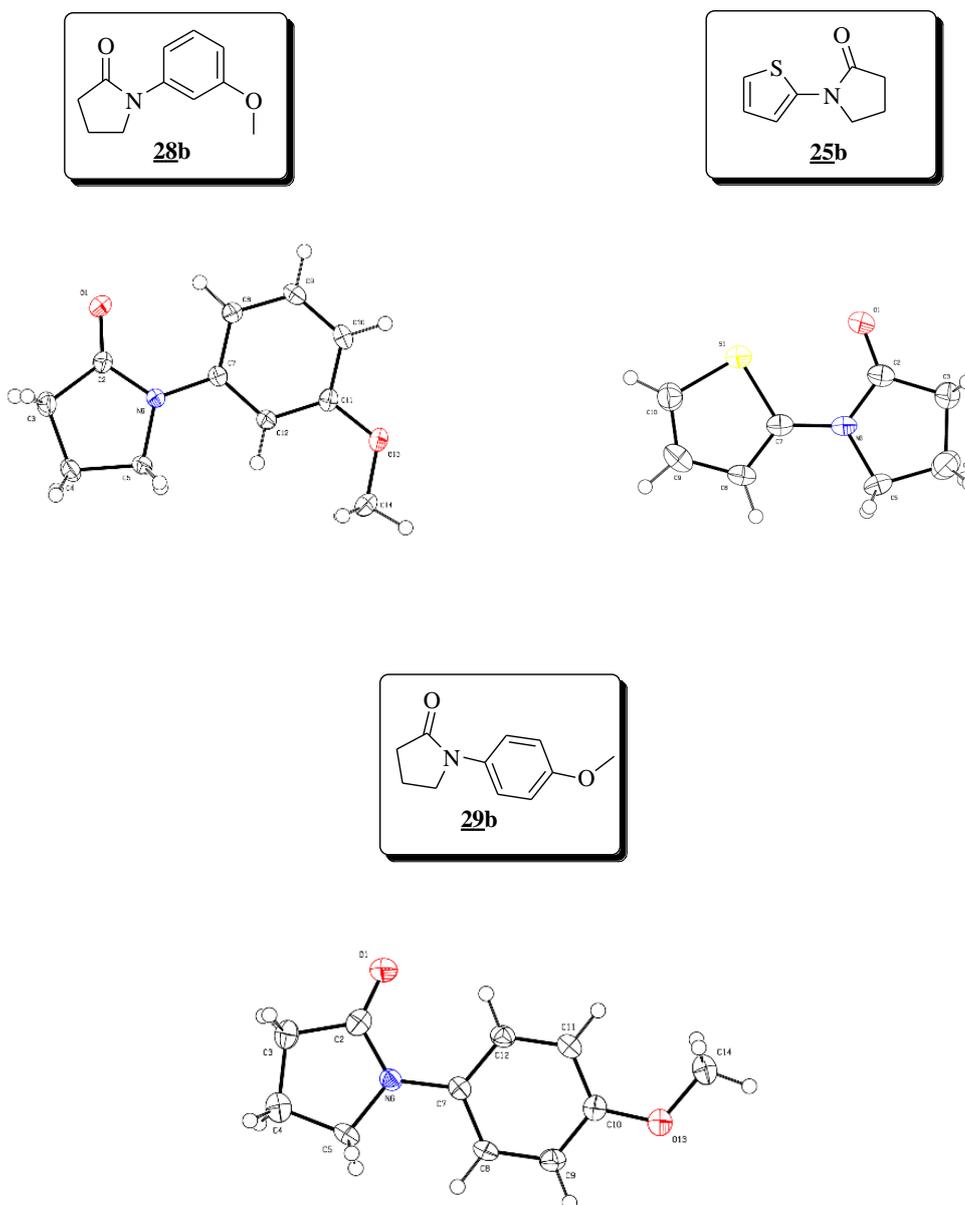


Figure 25 : Diagrammes ORTEP des composés **25b**, **28b** et **29b**.

III.1.2- N-Arylation de la 2-pyrrolidinone par les hétéroaromatiques iodés synthétisés

III.1.2.1- En présence des benzoaryles iodés

Dans les conditions opératoires utilisées pour la N-arylation de la pyrrolidinone avec les halogénures d'aryles commerciaux, nous avons testé sa N-arylation par les 2-iodobenzofurane **1b**, 2-iodobenzothiophène **2b**, 2-iodobenzoxazole **3b** et 2-iodobenzothiazole **4b** obtenus dans le chapitre II.

Pour des temps compris entre 24 et 48 heures, les pyrrolidinones N-arylées sont obtenues avec des rendements de l'ordre de 84 et 88% pour les benzoaryles **1b** et **2b** respectivement, alors que la 1-(2-benzothiazolyl)-2-pyrrolidinone **4c** est obtenue avec un rendement de 66% (Schéma 77, Tableau 19).

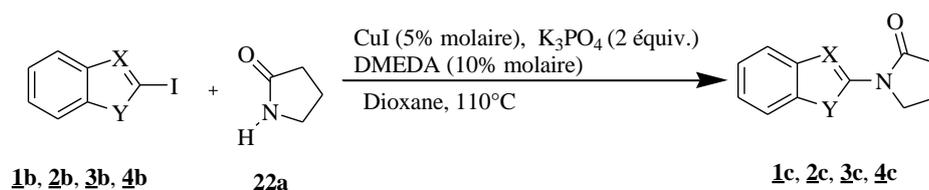


Schéma 77

Entrées	Ar-I	Produits obtenus	t (h)	Rdts*(%)
1			48	84
2			48	88
3		dégradation	48	/
4			24	66

*Rendements après purification par chromatographie sur colonne.

Tableau 19

L'étude RMN montre la disparition de la bande N-H de l'amide (RMN ^1H) et le pic correspondant au carbone lié à l'iode (RMN ^{13}C). Concernant les autres signaux, ils sont en conformité avec les structures, en particulier la présence du groupement carbonyle de la pyrrolidinone que l'on retrouve vers 174 ppm. Dans le cas du 2-iodobenzoxazole **3b** (entrée 3) aucun produit n'est formé, le produit a subi une dégradation,

Le composé **1c** a été identifié sans ambiguïté par diffraction des rayons X (Figure 26).

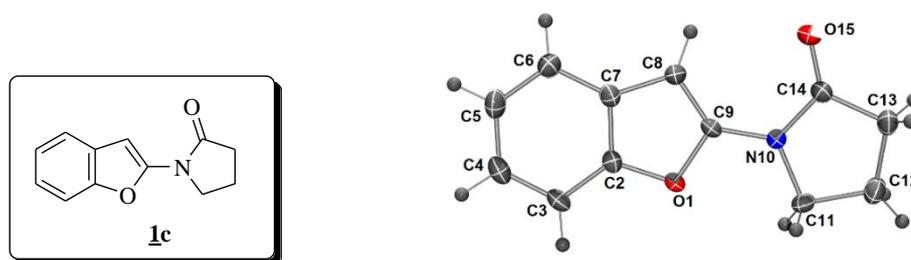


Figure 26 : Diagramme ORTEP (probabilité 50%) du composé **1c**

III.1.2.2- En présence des iodo dibenzoaryles et dibenzoaryles fonctionnalisés

III.1.2.2.1- Utilisation de la 1-iodo-9-thioxanthone **8b**

En utilisant le même protocole, nous avons effectué la N-arylation de la 2-pyrrolidinone avec l'1-iodo-9-thioxanthone **8b** préparée. Les résultats RMN ^1H et ^{13}C confirment l'existence de notre produit N-arylé après 24 heures en présence du produit déiodé. Après purification, le rendement est égal à 10%. Après 72 heures, nous remarquons que le rendement est toujours faible il atteint seulement 32% (Schéma 78, tableau 20).

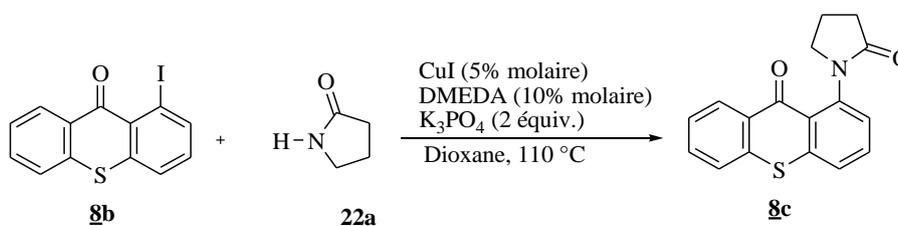


Schéma 78

Entrée	CuI	2-Pyrrolidinone 22a	DMEDA	t (h)	Rdts* %
1	5%	2 équivalents	10%	24	10
2	5%	2 équivalents	10%	72	32

*Rendements après purification par chromatographie sur colonne.

Tableau 20

Par RMN ^{13}C , nous avons confirmé la structure de la 9-thioxanthone *N*-arylée **8c** à l'aide des signaux des deux carbonyles à 175.8 et 180.8 ppm. Cette étude RMN a été confirmée par une étude cristallographique. En effet, des cristaux analysables par diffraction des rayons X ont été obtenus et le diagramme ORTEP correspondant est présenté dans la figure 27.

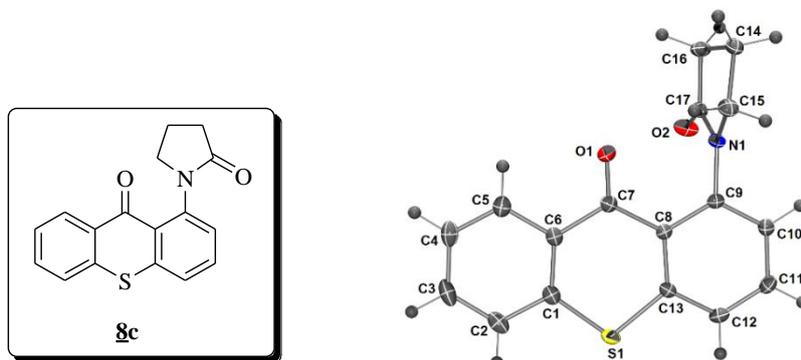


Figure 27 : Diagramme ORTEP (probabilité 50%) du composé **8c**.

Inspirés par la méthode de Güell et Ribas,¹⁶ et conformément aux travaux récemment développés dans notre groupe sur la *N*-arylation de différents azoles sensibles,³ nous avons testé cette méthode pour la *N*-arylation de la pyrrolidinone **22a** par l'iodo-9-thioxanthone **8b**. Commencant par une quantité catalytique de CuI (5% molaire) sans ligand en présence de la 1-iodo-9-thioxanthone **8b**, de la pyrrolidinone **22a** et du phosphate tripotassique dans le DMSO, nous avons amélioré le rendement ; en effet, nous sommes passés de 10% à 62% après 24

heures. Pour le même temps, en augmentant la quantité de catalyseur à 10% molaire, une faible amélioration est observée (Schéma 79, Tableau 21).

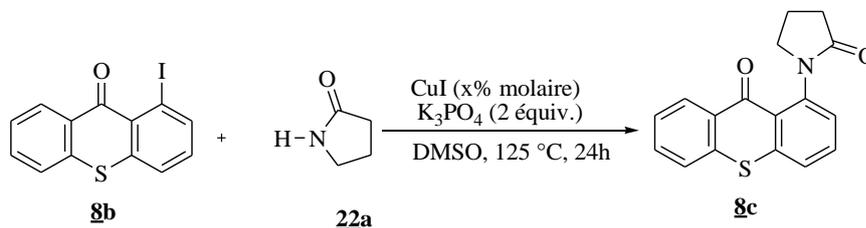


Schéma 79

Entrées	CuI	2-Pyrrolidinone <u>22a</u>	t (h)	Rdts* %
1	5%	2 équivalents	24	62
2	10%	2 équivalents	24	65

*Rendements après purification par chromatographie sur colonne.

Tableau 21

La RMN ^1H et ^{13}C est en accord avec les résultats obtenus précédemment.

III.1.2.2.2- Utilisation des autres dibenzoaryles iodés

En utilisant ce deuxième protocole, nous avons testé la N-arylation de la 2-pyrrolidinone 22a avec l'iododibenzofurane 5b, l'iododibenzothiophène 6b, l'iodo-9-xanthone 7b, l'iodo-9-fluorénone 9b, l'iodobenzophénone 10b et l'iodo-2-benzoylpyridine 11b. Dans le DMSO, en utilisant les mêmes proportions des réactifs, ces composés iodés sont couplés avec succès (Schéma 80).

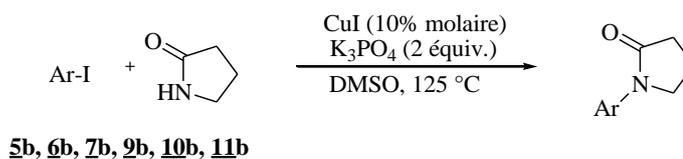
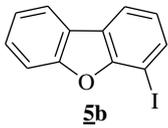
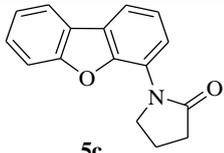
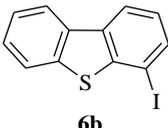
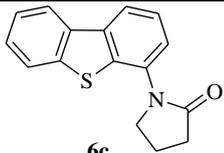
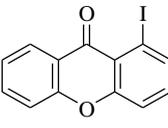
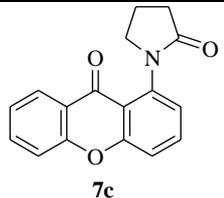
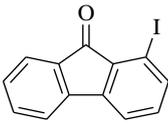
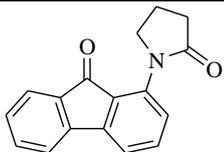
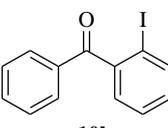
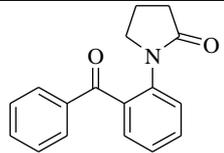
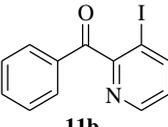
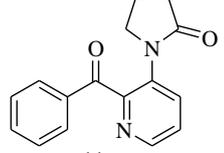


Schéma 80

Le tableau 22 regroupe les conditions d'obtention des produits couplés avec leurs rendements.

Entrées	Ar-I	Produits obtenus	t (h)	Rdts*(%)
1	 5b	 5c	48	50
2	 6b	 6c	48	54
3	 7b	 7c	24	70
4	 9b	 9c	24	62
5	 10b	 10c	24	56
6	 11b	 11c	72	40

*Rendements après purification par chromatographie sur colonne.

Tableau 22

Les structures sont identifiées par RMN ^1H et ^{13}C . Dans le cas des produits **7c**, **9c** et **11c**, les structures sont confirmées par diffraction des rayons X et les diagrammes ORTEP sont présentés dans la figure 28.

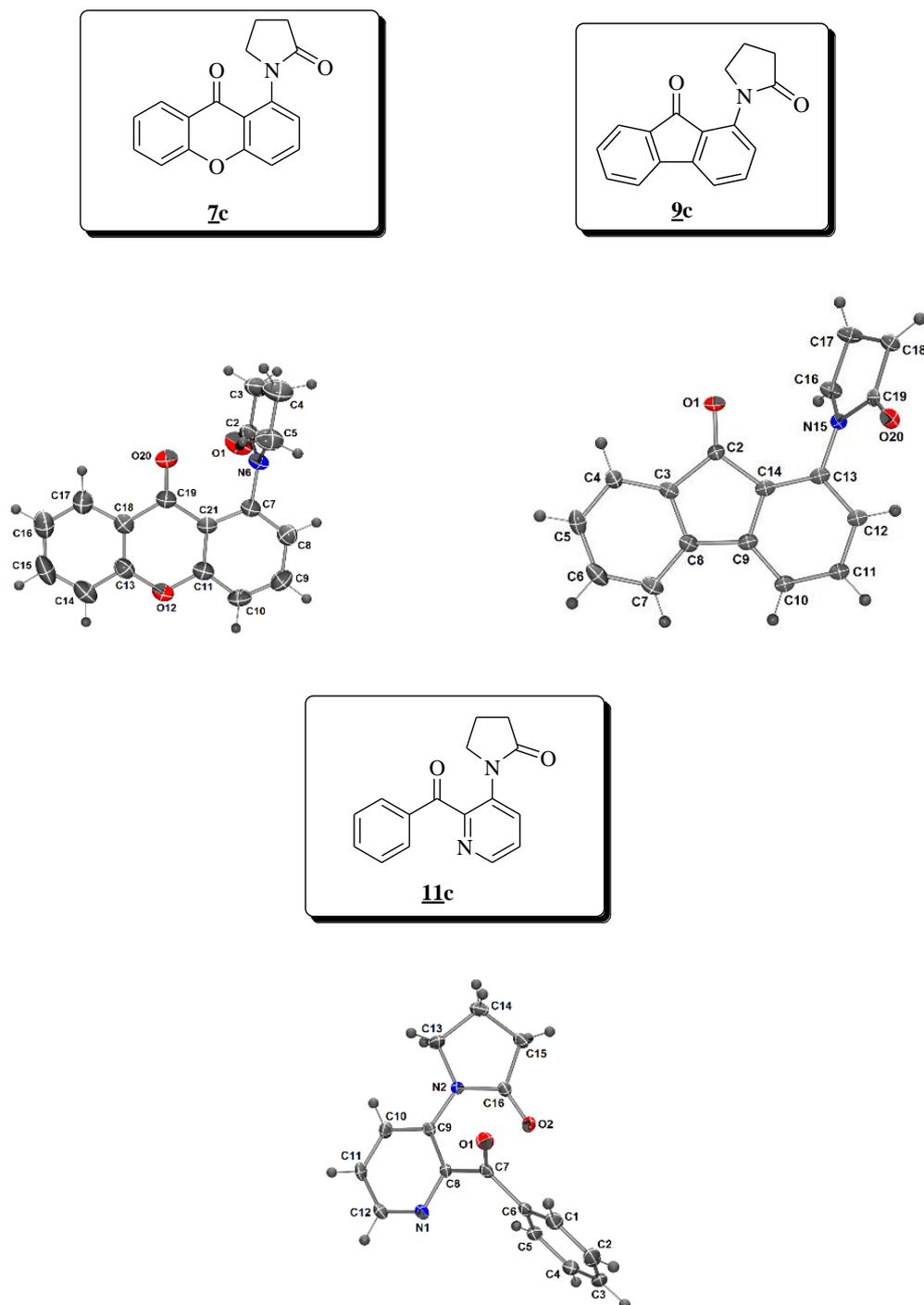


Figure 28 : Diagrammes ORTEP (probabilité 50%) des produits **7c**, **9c** et **11c**.

III.1.2.3- Tentatives de N-arylation de la 2-pyrrolidinone par la tryptanthrine iodée

Par l'utilisation de la méthode de Buchwald en présence de ligand, nous avons essayé la N-arylation de la tryptanthrine iodée (la diiodoindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione **15b** obtenue précédemment dans le chapitre II par condensation de la 5-iodoisatine **15a**, mais

malheureusement la réaction n'a pas évolué ; la RMN ^1H du brut réactionnel montre la présence de notre produit de départ et des traces de produit déiodé. La RMN ^1H nous a confirmé la présence du produit de départ et la tryptanthrine **12b**. En utilisant de la deuxième méthode en présence du DMSO, la réaction n'a pas évolué le même résultat est observé (Schéma 81).

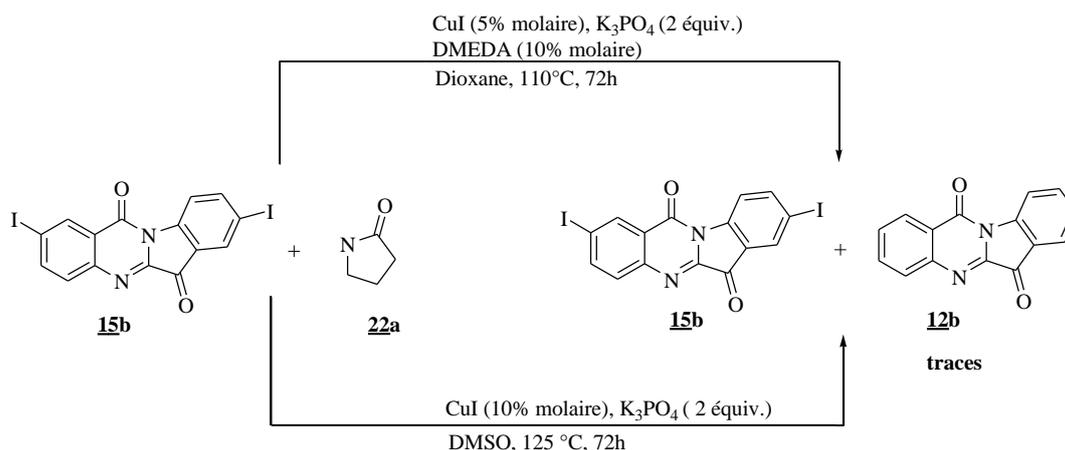


Schéma 81

Ces résultats ne sont pas surprenants car nous avons rencontré un problème de solubilité de la tryptanthrine dans les deux milieux.

III.1.2.4- N-arylation de la pyrrolidinone par des azoles iodés synthétisés

La N-arylation de la pyrrolidinone **22a** avec des azoles iodés obtenus par notre équipe *via* des réactions de N-arylation-déprotométallation-iodolyse ou encore iodation directe, tels que le 1-(2-iodophényl)-1,2,3-triazole **35a**, le 3-iodo-1*H*-indole **36a** et le 3-iodo-1*H*-indazole **37a** n'a pas marché ; nous avons obtenu seulement les produits déiodés. Leurs structures sont confirmées par RMN ^1H en comparaison avec la littérature¹¹¹ (Schéma 82, Tableau 23).

¹¹¹ Elisabeth Nagaradja, Ghenia Bentabed-Ababsa, Mathieu Scalabrini, Floris Chevallier, Stéphanie Philippot, Stéphane Fontanay, Raphaël E. Duval, Yury S. Halauko, Oleg A. Ivashkevich, Vadim E. Matulis, Thierry Roisnel, Florence Mongin. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 6355–6363.

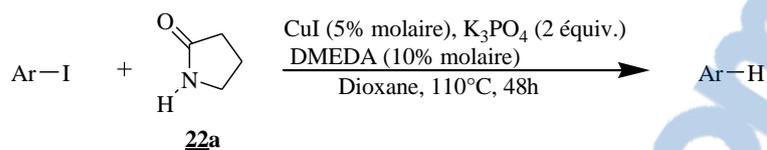


Schéma 82

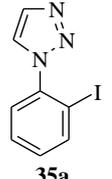
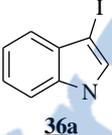
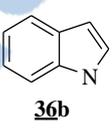
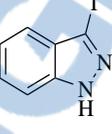
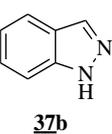
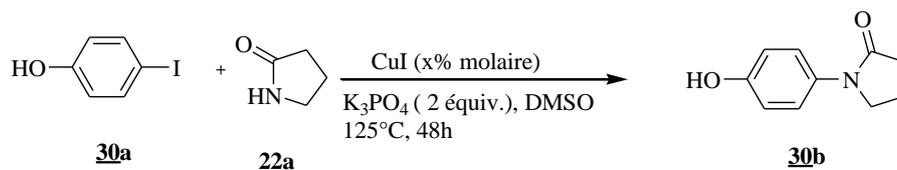
Entr\u00e9es	Ar-I	Produits obtenus
1	 35a	 35b
2	 36a	 36b
3	 37a	 37b

Tableau 23

III.1.2.5- Utilisation de 4-iodoph\u00e9nole **30a**

Dans le but d'am\u00e9liorer le rendement obtenu pr\u00e9c\u00e9demment en utilisant la DMEDA dans le Dioxane qui est de l'ordre de 26%, nous avons refait la r\u00e9action en utilisant le nouveau protocole de DMSO ; malheureusement nous n'avons pas pu augmenter le rendement ; il est \u00e9gal \u00e0 20% en utilisant 5% molaire de CuI et 29% en pr\u00e9sence de 10% molaire de ce dernier (Sch\u00e9ma 83, Tableau 24).



Sch\u00e9ma 83

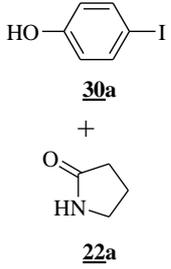
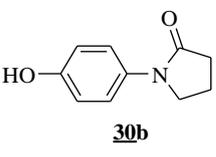
réactifs	Produit N-arylé	Conditions		
		CuI (5 %), DMEDA (10%), Dioxane	CuI (5%) DMSO	CuI (10%) DMSO
 <p>30a + 22a</p>	 <p>30b</p>	26%	20%	29%

Tableau 24

III.1.2.6- N-arylation de la pyrrolidinone par les aryles diiodés

Dans le cas du 4,6-diiodobenzofurane **5b'**, en augmentant les quantités des réactifs pour un dicouplage, les résultats spectroscopiques montrent la présence de deux produits : un monocouplé déiodé **5c** et le monocouplé monoiodé **5c'** (Schéma 84).

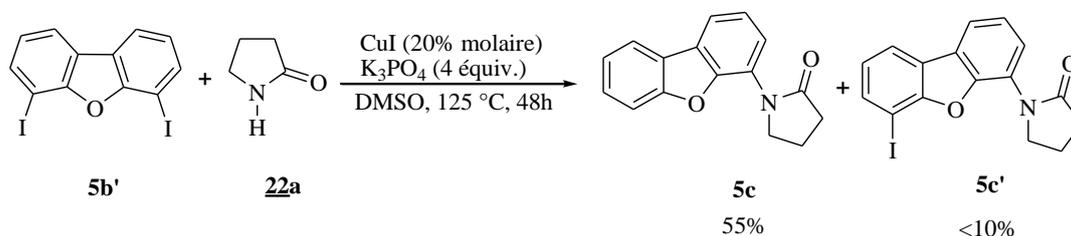
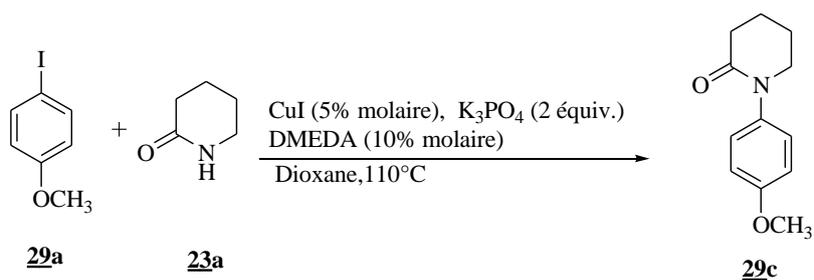


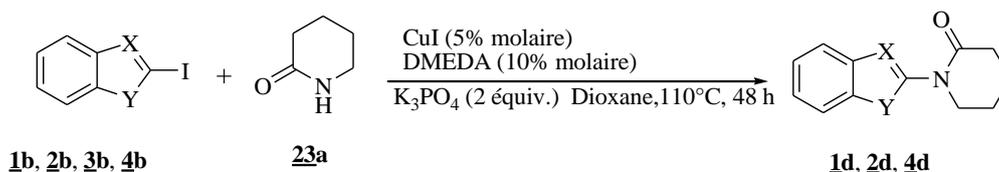
Schéma 84

Afin d'interpréter ce résultat de déiodation, nous avons suivi la réaction par chromatographie à phase gazeuse. Au cours de notre étude, nous avons constaté sans pouvoir l'expliquer que le produit monocouplé monoiodé se forme et se déiode en même temps. Ceci nous a conduit à tester un substrat plus commun, le 1,4-diiodobenzène, pour tenter la même réaction dans les mêmes conditions, et ceci afin de confirmer l'échec du dicouplage. En utilisant les mêmes nombres d'équivalents, la N-arylation de la pyrrolidinone **22a** en présence du 1,4-diiodobenzène **38a** conduit à un mélange de produits: un dicouplé 1,1'-(1,4-Phénylène)bispyrrolidinone **38b** avec un rendement modéré de 30% et un monocouplé monoiodé 1-(4-Iodophényl)pyrrolidin-2-one **38b'** avec un rendement de 7% (Schéma 85).

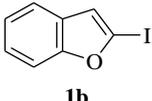
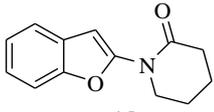
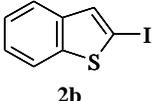
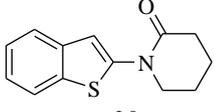
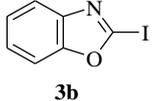
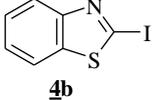
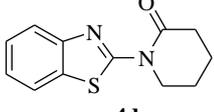


Sch\u00e9ma 86

Pour le reste de la s\u00e9rie, apr\u00e8s un temps de 48 heures, les *N*-aryl val\u00e9rolactames sont obtenus par la m\u00eame m\u00e9thode. Apr\u00e8s purification par chromatographie sur colonne, les produits sont isol\u00e9s avec des rendements compris entre 15 et 93% (Sch\u00e9ma 87, Tableau 25).



Sch\u00e9ma 87

Entr\u00e9es	Ar-I	Produits obtenus	t (h)	Rdts*(%)
1	 1b	 1d	48	93
2	 2b	 2d	48	81
3	 3b	d\u00e9gradation	48	/
4	 4b	 4d	48	15

*Rendements apr\u00e8s purification par chromatographie sur colonne.

Tableau 25

Dans le cas de l'iodobenzothiazole **4b**, seulement 15% de rendement est obtenu ; ceci confirme que l'iodobenzothiazole est moins réactif par rapport à l'iodobenzofurane **1b** et l'iodobenzothiophène **2b**. Par contre, dans le cas de l'iodobenzoxazole **3b**, on observe une dégradation, et aucun produit *N*-arylé n'est obtenu.

L'étude RMN ^1H et ^{13}C des produits isolés est en accord avec les structures proposées. Les monocristaux des composés **1d**, **2d**, et **4d** permettent de confirmer notre étude (Figure 30).

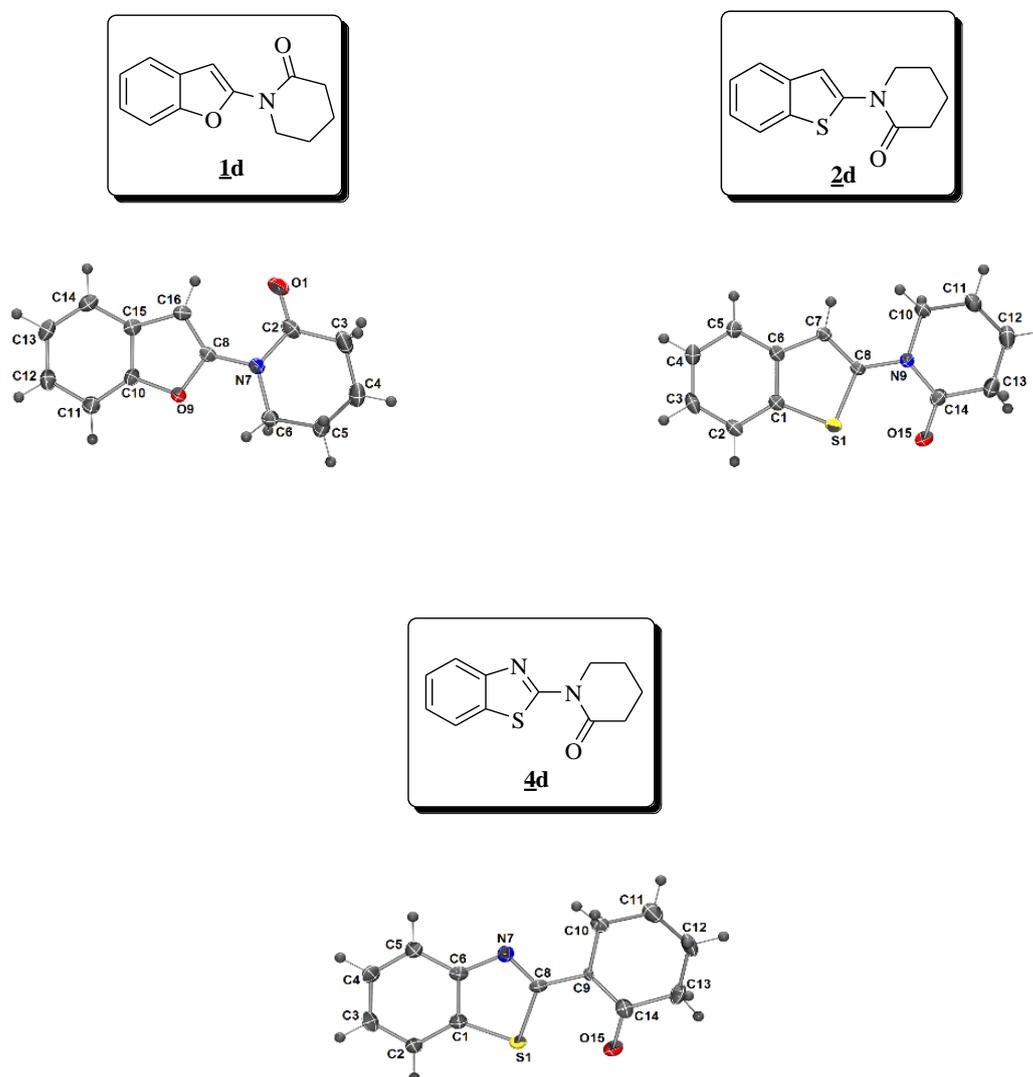


Figure 30 : Diagrammes ORTEP (probabilité 50%) des composés **1d**, **2d** et **4d**

III.3- N-arylation du caprolactame (ε -lactame) **24a**

La N-arylation de 2-azépanone (caprolactame) **24a** par le 4-iodoanisole **29a** dans les mêmes conditions est quantitative et donne un excellent rendement après 24h. Pour les autres benzoaryles iodés, les rendements sont moyens. Le tableau ci-dessous montre les résultats obtenus (Schéma 88, Tableau 26).

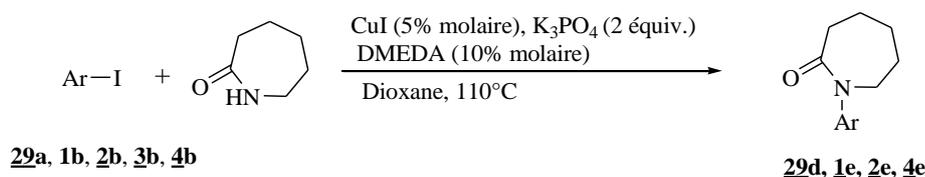


Schéma 88

Entr\u00e9es	Ar-I	Produits obtenus	t (h)	Rdts*(%)
1			24	99
2			24	65
3			48	53
4		d\u00e9gradation	48	/
5			48	50

*Rendements apr\u00e8s purification par chromatographie sur colonne.

Tableau 26

Les résultats du tableau 28 montrent la même réactivité pour les benzoaryles iodés, l'iodobenzofurane **1b** et l'iodobenzothiophène **2b** réagissent mieux que l'iodobenzothiazole **4b**. L'iodobenzoxazole **3b** est instable dans ces conditions et ne conduit à aucun résultat.

Les structures des produits **29d**, **1e** et **2e** sont confirmées par diffraction des rayons X (Figure 31).

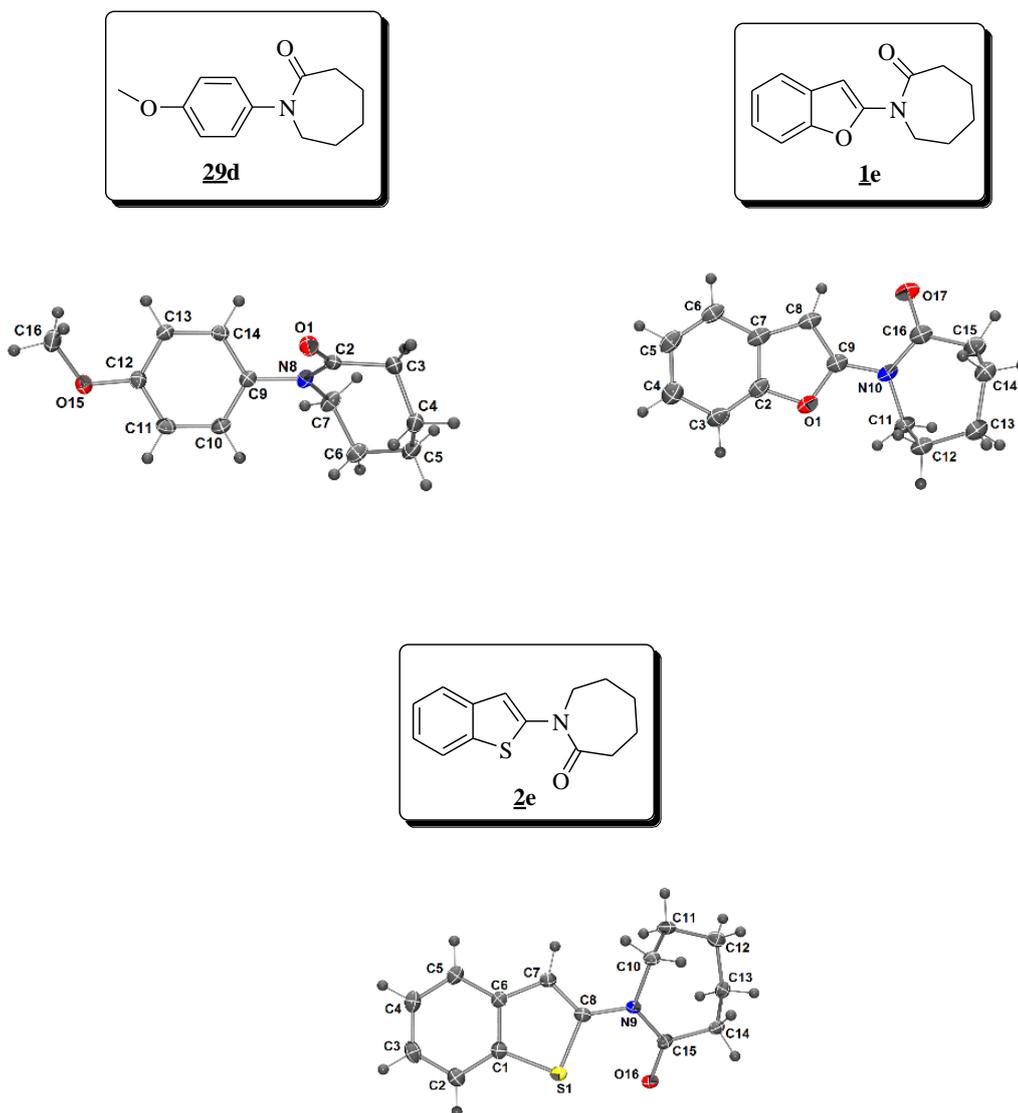


Figure 31 : Diagrammes ORTEP (probabilité 50%) des composés **29d**, **1e** et **2e**

III.4- N-arylation de l'isatine

La réaction de N-arylation d'isatine **12a** a été peu étudiée par des méthodes plus ou moins complexes. Quelques équipes ont étudié cette réaction. Parmi eux, l'équipe de Nageswar¹¹² l'a réalisée avec le bromobenzène en utilisant 10% molaire d'oxyde de lanthane (III) et 20% molaire de DMEDA en présence de KOH dans le DMSO à 110 °C pendant 12h. Ils ont isolé l'isatine N-arylée avec un rendement de 73% (Schéma 89).

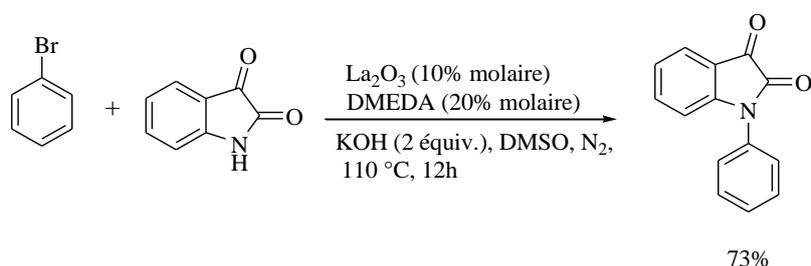


Schéma 89

Rima Das et coll.¹¹³ ont décrit la N-arylation en présence de l'iodobenzène lorsqu'ils ont utilisé les nitrates d'argent AgNO_3 combiné au ligand *N,N*-diméthyléthylènediamine DMEDA en présence de *t*-BuOK dans le DMSO (Schéma 90).

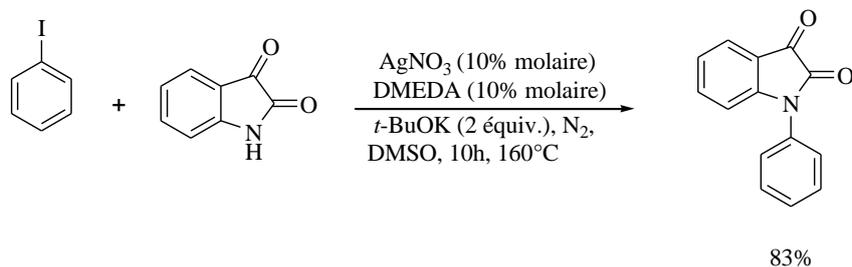


Schéma 90

¹¹² Narayana Murthy v., B. Madhav, V. Prakash Reddy, Y. V. D. Nageswara. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3241–3245

¹¹³ Rima Das, Mrinmay Mandal, Debashish Chakraborty. *Asian. J. Org. Chem.* **2013**, 2, 579 – 585

Pour notre part, pour tester la N-arylation de l'isatine, nous avons choisi pour des premiers tests l'iodobenzène et le 4-iodoanisole en présence de l'isatine **12a** et la 5-chloroisatine **13a**, mais aucun des protocoles utilisés n'a permis la N-arylation de l'isatine; nous avons testé aussi d'autres protocoles utilisés par notre groupe,^{3,111} mais sans succès ; dans tous les cas les produits de départ sont récupérés dans les bruts réactionnels (Schéma 91, Tableau 27).

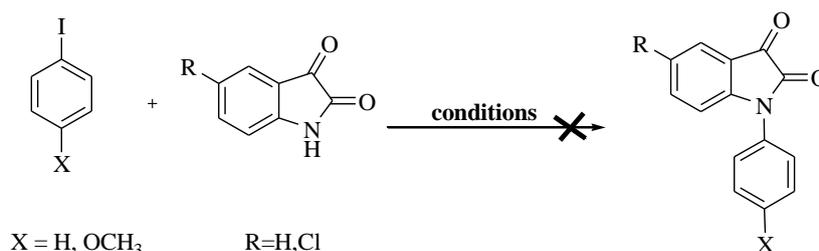


Schéma 91

méthodes	X	R	Conditions
1	Iodobenzène	H	La ₂ O ₃ (10% molaire), DMEDA (20% molaire) KOH (2 équiv.), DMSO, 110 °C, 15h
	4-iodoanisole		
2	Iodobenzène	H	AgNO ₃ (10% molaire), DMEDA (10% molaire), t-BuOK (2 équiv.), DMSO, 160 °C, 15h
3	Iodobenzène	Cl	CuI (5% molaire), DMEDA (10% molaire), K ₃ PO ₄ (2 équiv.), Dioxane, 110 °C, 48h
3	Iodobenzène	H	Cu ₂ O (0,1 équiv.), Cs ₂ CO ₃ (2 équiv.), DMSO, 120 °C, 24h
	4-iodoanisole		
2	Iodobenzène	H	CuI (5% molaire), DMEDA (10% molaire), K ₃ PO ₄ (équiv.), DMF, 110 °C, 72h
6	4-iodoanisole	H	1) NaH (60%), 30 min 2) CuI (2 équiv.), DMF, 150 °C, 24h

Tableau 27

IV- Conclusion

Dans ce chapitre nous avons réussi à effectuer des réactions de *N*-arylation du γ -lactame, δ -lactame et ϵ -lactame avec des iodo benzoaryles et dibenzoaryles synthétisés dans le chapitre II et d'autres commerciaux en présence d'iodure de cuivre avec des très bons rendements.

Nous avons aussi développé une nouvelle méthode d'accès aux tryptanthrines à température ambiante mais, malheureusement, leurs réactions de déprotoméallation et *N*-arylation se sont révélées impossibles.

Les produits ont des structures intéressantes analogues à des produits biologiquement actifs. Dans le chapitre suivant nous détaillerons l'activité biologique potentielle de ces composés.

V- Partie expérimentale**V.1- N-arylation des amides cycliques avec les iodo-aryles en présence de ligand****(Protocole 1)**

Un mélange de : CuI (0,05 mmole, 0,009 g), lactame (1,2 mmole), K_3PO_4 (2,0 mmole, 0,424 g), iodure d'aryle (1,0 mmole), *N, N'*-diméthyléthylènediamine (0,1 mmole 0,011 mL) et de dioxane (5 mL) est dégazé puis chauffé sous argon à 110 °C. Après un temps *t*, la solution est filtrée sur celite[®] puis lavée par l'acétate d'éthyle. Après élimination du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice éluée selon le cas.

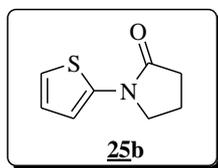
V.2- N-arylation des amides cycliques avec les iodo-aryles en absence de ligand**(Protocole 2)**

Dans un Schlenk, un mélange de CuI (0,10 mmole, 0,019 g), K_3PO_4 (2,0 mmole, 0,424 g), de lactame (2,0 mmole), de l'iodure d'aryle (1,0 mmole) dans du DMSO (2 mL) est dégazé et agité sous Argon à 110-125 °C. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est filtré sur celite[®]. Après l'ajout de H₂O (25 mL) au filtrat, extraction par l'acétate d'éthyle (3 x 10 mL), séchage sur Na₂SO₄, la phase organique est concentrée, puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (l'éluant est donné dans la description des produits).

V.3- Bis N-arylation des amides avec les diiodo-aryles en absence de ligand**(Protocole 3)**

On utilise le même protocole concernant la mono *N*-arylation (protocole 2) mais en doublant les quantités des réactifs : CuI (0,20 mmole, 0,038 g), K_3PO_4 (4,0 mmole, 0,848 g), lactame (4,0 mmole), l'iodure d'aryle (1,0 mmole) dans du DMSO (3-4 mL)

V.4- Description des produits isolés

➤ 1-(2-Thiényl)pyrrolidin-2-one **25b**

Formule brute : C₁₁H₁₃NO₂

Rendement : 93%

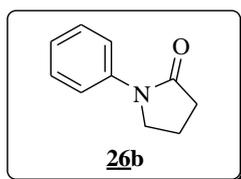
Aspect : Poudre blanchâtre

T_f : 118 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : Hexane / AcOEt (50/50).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.22 (quint, 2H, J = 7.7 Hz), 2.59 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 3.86 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 6.51 (dd, 1H, J = 3.6 et 1.5 Hz), 6.84-6.92 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 17.9 (CH₂), 31.3 (CH₂), 48.8 (CH₂), 110.6 (CH), 118.0 (CH), 123.8 (CH), 140.5 (C), 172.1 (C).

➤ 1-Phénylpyrrolidin-2-one **26b**

Formule brute : C₁₀H₁₁NO

Rendement : 95%

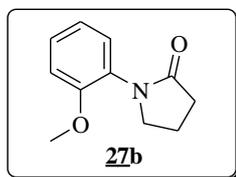
Aspect : poudre blanche

T_f : 67-68 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : Hexane/AcOEt (50/50).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.16 (quint, 2H, J = 7.6 Hz), 2.61 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.86 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 7.14 (tt, 1H, J = 7.6 et 1.2 Hz), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 18.2 (CH₂), 32.9 (CH₂), 48.9 (CH₂), 120.1 (2CH), 124.6 (CH), 128.9 (2CH), 139.5 (C), 174.4 (C).

➤ 1-(2-Méthoxyphényl)pyrrolidin-2-one **27b**

Formule brute : C₁₁H₁₃NO₂

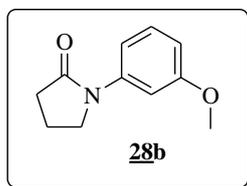
Rendement : 99%

Aspect : huile jaune pâle

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : Hexane / AcOEt (40/60).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.17 (quint, 2H, J = 7.6 Hz), 2.55 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.74 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.82 (s, 3H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 19.0 (CH₂), 31.2 (CH₂), 50.1 (CH₂), 55.6 (CH₃), 112.0 (CH), 120.9 (CH), 127.1 (C), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 154.8 (C), 175.5 (C).

➤ 1-(3-Méthoxyphényl)pyrrolidin-2-one **28b**

Formule brute : C₁₁H₁₃NO₂

Rendement : 99%

Aspect : Poudre jaune pâle

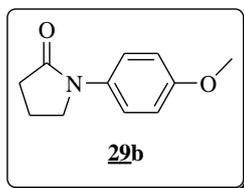
T_f : 62-63 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : Hexane / AcOEt (50/50).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.12 (quint, 2H, J = 7.7 Hz), 2.59 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.82 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 6.68 (ddd, 1H, J = 8.1, 2.4 et 0.9 Hz), 7.10 (dt, 1H, J = 8.1 et 0.9 Hz), 7.24 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 2.3 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 18.0 (CH₂), 33.0 (CH₂), 48.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 106.0 (CH), 110.0 (CH), 112.0 (CH), 129.5 (CH), 140.6 (C), 159.9 (C), 174.4 (C).



➤ 1-(4-Méthoxyphényl)pyrrolidin-2-one **29b**

Formule brute : C₁₁H₁₃NO₂

Rendement : 85%

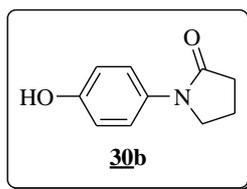
Aspect : poudre blanche

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : Hexane / AcOEt (40/60).

T_f : 119-120 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.13 (quint, 2H, J = 7.7 Hz), 2.57 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.81 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 6.89 (m, 2H), 7.48 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 18.1 (CH₂), 32.6 (CH₂), 49.3 (CH₂), 55.5 (CH₃), 114.1 (2CH), 121.9 (2CH), 132.6 (C), 156.6 (C), 174.0 (C).

➤ 1-(4-Hydroxyphényl)pyrrolidin-2-one **30b**

Formule brute : C₁₀H₁₁NO₂

Rendement : 26%

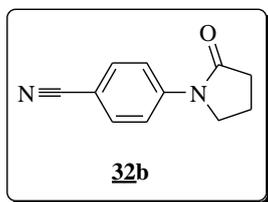
Aspect : Poudre blanchâtre

T_f : 168 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : Hexane / AcOEt (40/60)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.16 (quint, 2H, J = 7.6 Hz), 2.61 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.82 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.19 (brs, 1H), 6.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 9.0 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 18.2 (CH₂), 32.5 (CH₂), 49.9 (CH₂), 115.9 (2CH), 122.9 (2CH), 132.0 (C), 153.7 (C), 173.9 (C).

➤ 1-(4-Cyanophényl)pyrrolidin-2-one **32b**

Formule brute : C₁₁H₁₀N₂O

Rendement : 89%

Aspect : poudre blanche

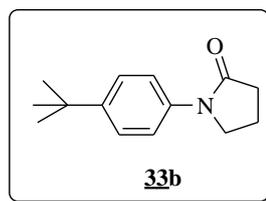
T_f : 115-116 °C

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : Hexane / AcOEt (30/70)

IR (ATR, cm⁻¹) : 748, 772, 984, 1007, 1029, 1091, 1220, 1257, 1308, 1334, 1407, 1455, 1589, 1703, 2911, 3332.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.19 (quint, 2H, J = 7.6 Hz), 2.63 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.86 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 9.0 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 17.8 (CH₂), 32.9 (CH₂), 48.3 (CH₂), 107.0 (C), 119.0 (C), 119.3 (2CH), 133.0 (2CH), 143.2 (C), 175.0 (C).

➤ 1-(4-*tert*-Butylphényl)pyrrolidin-2-one **33b**

Formule brute : C₁₄H₁₉NO

Rendement : 30%

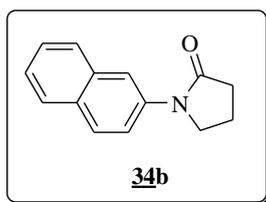
Aspect : Huile jaune pâle

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : Hexane / AcOEt (50/50).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.31 (s, 9H), 2.15 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.85 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 9.0 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 18.3 (CH_2), 29.8 (CH_2), 31.5 (3CH_3), 32.8 (C), 49.0 (CH_2), 120.0 (2CH), 125.8 (2CH), 136.9 (C), 147.6 (C), 174.2 (C).

➤ **1-(2-Naphthyl)pyrrolidin-2-one 34b**



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$

Rendement : 45%

Aspect : Poudre jaune

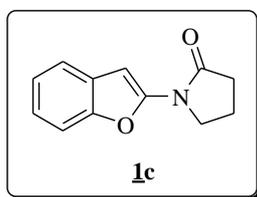
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : Ether de pétrole / DCM (50/50)

T_f : 120 °C

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2.27 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 2.68 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.81 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 7.2 et 1.2 Hz), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.74-7.90 (m, 3H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 19.1 (CH_2), 31.4 (CH_2), 51.7 (CH_2), 122.6 (CH), 124.5 (CH), 125.5 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (C), 134.4 (C), 135.4 (C), 175.3 (C).

➤ **1-(Benzofuran-2-yl)pyrrolidin-2-one 1c**



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

Rendement : 84%

Aspect : poudre blanche

T_f : 138 °C

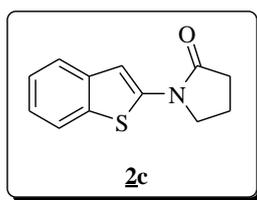
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane / AcOEt (40/60)

IR (ATR, cm^{-1}) : 748, 772, 931, 984, 1007, 1029, 1091, 1220, 1308, 1334, 1407, 1455, 1589, 1703, 2911, 3332

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2.24 (quint, 2H, J = 7.6 Hz), 2.63 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 4.08 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.14-7.24 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 18.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 46.8 (CH_2), 90.2 (CH), 110.5 (CH), 120.5 (CH), 122.8 (CH), 123.4 (CH), 129.5 (C), 148.9 (C), 150.0 (C), 172.9 (C).

➤ **1-(Benzothiéphen-2-yl)-2-pyrrolidin-2-one 2c**



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$

Rendement : 88%

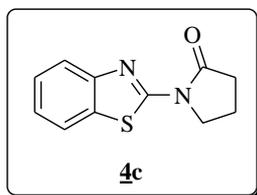
Aspect : poudre blanche

T_f : 210 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane / AcOEt (40/60).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2.23 (quint, 2H, J = 7.7 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.91 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 0.6 Hz), 7.22-7.35 (m, 2H), 7.63 (dm, 1H, J = 7.8 Hz), 7.76 (dm, 1H, J = 7.8 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 17.8 (CH_2), 31.5 (CH_2), 48.8 (CH_2), 106.1 (CH), 122.0 (CH), 122.2 (CH), 123.3 (CH), 124.5 (CH), 135.6 (C), 137.0 (C), 140.4 (C), 172.9 (C).

➤ 1-(Benzothiazol-2-yl)pyrrolidin-2-one **4c**

Formule brute : C₁₁H₁₀N₂OS

Rendement : 66%

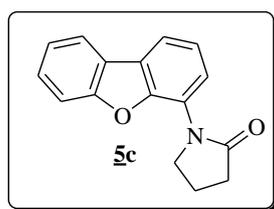
Aspect : poudre blanche

T_f : 180 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (60/40).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.30 (quint, 2H, J = 8.4 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 4.29 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.31 (ddd, 1H, J = 7.8, 7.2 et 1.2 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J = 8.1, 7.5 et 1.5 Hz), 7.80-7.87 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 18.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 48.2 (CH₂), 121.3 (CH), 121.4 (CH), 124.0 (CH), 126.1 (CH), 132.3 (C), 148.5 (C), 157.1 (C), 174.3 (C).

➤ 1-(Dibenzofuran-4-yl)pyrrolidin-2-one **5c**

Formule brute : C₁₆H₁₃NO₂

Rendement : 50%

Aspect : Poudre beige

T_f : 85 °C

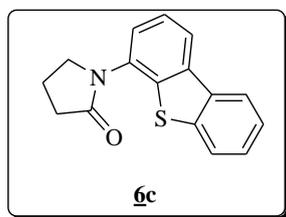
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane / AcOEt (60/40)

IR (ATR, cm⁻¹) : 675, 740, 753, 832, 1019, 1192, 1250, 1265, 1299, 1318, 1392, 1424, 1451, 1503, 1602, 1688, 2895, 2924, 2985.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2.27 (quint, 2H, J = 7.6 Hz), 2.65 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 4.12 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.45 (td, 1H, J = 7.8 et 1.4 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 8.0 et 1.1 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 7.8 et 1.2 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 7.5 et 0.6 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 19.0 (CH_2), 31.5 (CH_2), 49.9 (CH_2), 111.8 (CH), 118.7 (CH), 120.8 (CH), 123.1 (CH), 123.1 (CH), 123.7 (C), 123.9 (CH), 124.0 (C), 126.0 (C), 127.5 (CH), 149.5 (C), 156.0 (C), 174.8 (C).

➤ **1-(Dibenzothiophèn-4-yl)pyrrolidin-2-one 6c**



Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS}$

Rendement : 54%

Aspect : Poudre beige

T_f : 98 °C

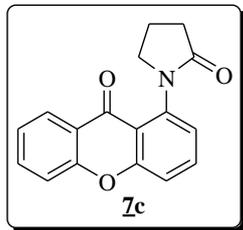
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane / AcOEt (60/40)

IR (ATR, cm^{-1}) : 704, 744, 837, 848, 888, 1067, 1120, 1206, 1229, 1243, 1270, 1305, 1410, 1443, 1466, 1569, 1606, 1682, 1729, 2901, 2972, 2988, 3675.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2.25 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.90 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 7.36-7.50 (m, 4H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.06 (dd, 1H, J = 7.8 et 1.2 Hz), 8.09-8.13 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 19.4 (CH_2), 31.5 (CH_2), 49.8 (CH_2), 120.5 (CH), 121.9 (CH), 122.8 (CH), 124.2 (CH), 124.6 (CH), 125.3 (CH), 127.2 (CH), 133.8 (C), 135.6 (C), 136.1 (C), 137.6 (C), 139.3 (C), 174.4 (C).

➤ **1-(9-oxo-9H-xanthén-1-yl)pyrrolidin-2-one 7c**



Formule brute : C₁₇H₁₃NO₃

Rendement : 70%

Aspect : Poudre jaune

T_f : 236 °C

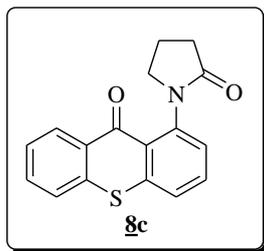
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt

IR (ATR, cm⁻¹) : 671, 727, 767, 797, 925, 1139, 1233, 1252, 1306, 1333, 1351, 1416, 1438, 1470, 1604, 1615, 1653, 1683, 2974.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.33 (brs, 2H), 2.68 (brs, 2H), 3.82 (brs, 2H), 7.19 (dd, 1H, J = 7.8 et 1.2 Hz), 7.35 (ddd, 1H, J = 8.1, 7.2 et 1.2 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 8.4 et 0.6 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.7 et 1.2 Hz), 7.70 (ddd, 1H, J = 8.4, 7.2 et 1.5 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 8.4 et 7.5 Hz), 8.24 (dd, 1H, J = 8.0 et 1.4 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 19.4 (CH₂), 31.6 (CH₂), 51.5 (CH₂), 117.7 (CH), 118.4 (C), 118.8 (CH), 122.6 (C), 124.2 (CH), 125.1 (CH), 126.8 (CH), 134.6 (CH), 134.9 (CH), 138.8 (C), 155.3 (C), 157.9 (C), 176.3 (C), 176.3 (C).

➤ **1-(9-Thioxo-9H-xanthén-1-yl)pyrrolidin-2-one 8c**



Formule brute : C₁₇H₁₃NO₂S

Rendement : 10% (protocole 1), 65% (protocole 2).

Aspect : Poudre jaune

T_f : 192 °C

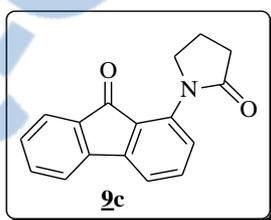
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt

IR (ATR, cm⁻¹) : 673, 728, 755, 791, 918, 1079, 1122, 1160, 1249, 1308, 1409, 1449, 1591, 1641, 1691, 2975.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.33 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.90 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 6.9 et 1.8 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J = 8.4, 6.9 et 1.5 Hz), 7.49-7.63 (m, 4H), 8.40 (ddd, 1H, J = 8.7, 1.5 et 0.6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 19.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 51.6 (CH₂), 125.4 (CH), 126.0 (C), 126.3 (CH), 122.6 (CH), 127.4 (CH), 129.9 (CH), 131.3 (C), 132.1 (CH), 132.3 (CH), 135.7 (C), 139.5 (C), 140.5 (C), 175.8 (C), 180.8 (C).

➤ **1-(9-oxo-9H-fluorén-1-yl)pyrrolidin-2-one 2c**



Formule brute : C₁₇H₁₃NO₂

Rendement : 62%

Aspect : Poudre jaune

T_f : 124 °C

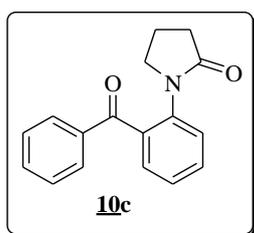
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt

IR (ATR, cm⁻¹) : 676, 757, 802, 911, 1148, 1188, 1239, 1308, 1398, 1455, 1484, 1591, 1607, 1700, 2973.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.27 (quint, 2H, J = 7.4 Hz), 2.63 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.90 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 7.22 (dd, 1H, J = 7.7 et 1.1 Hz), 7.29 (td, 1H, J = 7.2 et 1.2 Hz), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.61 (dt, 1H, J = 7.5 et 1.7 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 50.4 (CH_2), 119.2 (CH), 120.4 (CH), 124.4 (CH), 127.9 (C), 128.2 (CH), 129.5 (CH), 134.2 (C), 134.7 (CH), 135.7 (CH), 137.1 (C), 143.7 (C), 146.2 (C), 175.4 (C), 191.7 (C).

➤ **1-(2-Benzoylphényl)pyrrolidin-2-one 10c**



Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Rendement : 56%

Aspect : huile jaune

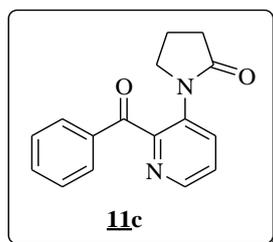
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (80/20)

IR (ATR, cm^{-1}): 701, 756, 921, 1137, 1236, 1316, 1397, 1454, 1484, 1599, 1664, 1698, 2961

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.88 (quint, 2H, J = 7.4 Hz), 2.21 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.77 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 8.0 et 0.7 Hz), 7.34 (td, 1H, J = 7.8 et 1.2 Hz), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.78-7.83 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.7 (CH_2), 31.4 (CH_2), 50.8 (CH_2), 125.4 (CH), 126.5 (CH), 128.3 (2CH), 129.9 (2CH), 130.2 (CH), 131.7 (CH), 132.9 (CH), 135.7 (C), 137.4 (C), 137.5 (C), 174.6 (C), 195.9 (C).

➤ **1-(2-Benzoyl-3-pyridyl)pyrrolidin-2-one 11c**



Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$

Rendement : 40%

Aspect : Poudre jaune pâle

T_f : 132 °C

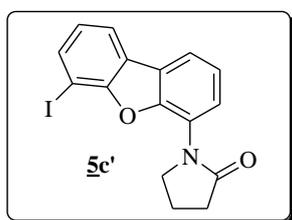
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (60/40).

IR (ATR, cm⁻¹) : 664, 693, 711, 781, 804, 815, 920, 946, 1022, 1066, 1151, 1225, 1241, 1296, 1315, 1328, 1397, 1457, 1666, 1692, 2888, 2923, 2968, 3063

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.14 (quint, 2H, J = 7.2 Hz), 2.39 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.88 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.55 (td, 1H, J = 7.4 et 1.2 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.53 (d, 1H, J = 4.5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 18.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 50.2 (CH₂), 125.4 (CH), 128.3 (2CH), 130.7 (2CH), 132.9 (CH), 133.2 (CH), 134.1 (C), 135.8 (C), 146.0 (CH), 152.4 (C), 174.6 (C), 193.1 (C).

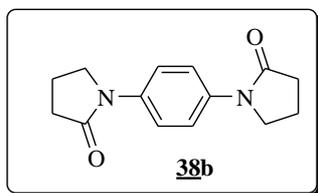
➤ **1-(6-Iodo-4-dibenzofuran-4-yl)pyrrolidin-2-one 5c'**



Formule brute : C₁₆H₁₂INO₂

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.32 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 2.68 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 7.13 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.39 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.78 (dd, 1H, J = 7.8 et 1.2 Hz), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H, J = 7.7 et 1.1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 19.3 (CH₂), 31.7 (CH₂), 50.0 (CH₂), 75.5 (C), 118.8 (CH), 120.8 (CH), 123.8 (CH), 124.2 (CH), 124.2 (C), 124.4 (C), 124.9 (CH), 126.3 (C), 136.2 (CH), 148.4 (C), 156.4 (C), 175.1 (C).

➤ 1,1'-(1,4-Phénylène)bispyrrolidin-2-one **38b**

Formule brute : C₁₄H₁₆N₂O₂

Rendement : 30%

Aspect : Poudre beige

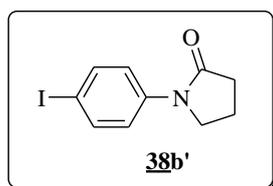
T_f : 255 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / MeOH (90/10)

IR (ATR, cm⁻¹) : 832, 1223, 1300, 1387, 1425, 1456, 1512, 1674, 2340, 2894.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.14 (quint, 4H, J = 7.5 Hz), 2.59 (t, 4H, J = 8.1 Hz), 3.83 (t, 4H, J = 6.9 Hz), 7.59 (s, 4H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 18.0 (2CH₂), 32.7 (2CH₂), 48.8 (2CH₂), 120.3 (4CH), 135.9 (2C), 174.2 (2C).

➤ 1-(4-Iodophényl)pyrrolidin-2-one **38b'**

Formule brute : C₁₀H₁₀INO

Rendement : 7%

Aspect : poudre blanche

T_f : 140°C

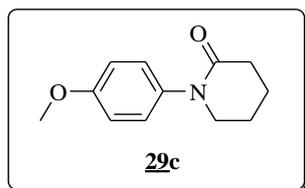
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt

IR (ATR, cm⁻¹) : 694, 735, 765, 812, 836, 1001, 1034, 1068, 1126, 1189, 1224, 1303, 1386, 1403, 1484, 1583, 1598, 1678, 2854, 2924, 2955, 3101, 3349.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.15 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 2.59 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.81 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.62-7.67 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 18.0 (CH_2), 32.8 (CH_2), 48.6 (CH_2), 88.0 (C), 121.6 (2CH), 128.9 (C), 137.8 (2CH), 174.4 (C).

➤ 1-(4-Méthoxyphényl)piperidin-2-one 29c



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Rendement : 73%

Aspect : Poudre jaune pâle

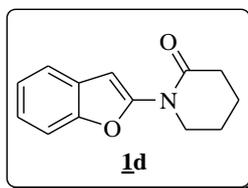
T_f : 72 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (60/40)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.92 (quint, 4H, J = 3.2 Hz), 2.51-2.57 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.90 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.14 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 21.1 (CH_2), 23.1 (CH_2), 32.4 (CH_2), 51.6 (CH_2), 55.0 (CH_3), 114.0 (2CH), 127.0 (2CH), 135.9 (C), 157.6 (C), 169.7 (C).

➤ 1-(Benzofuran-2-yl)pipéridin-2-one 1d



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

Rendement : 93%

Aspect : poudre blanche

T_f : 114-115 °C

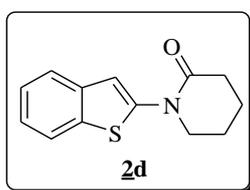
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (40/60)

IR (ATR, cm^{-1}) : 754, 774, 932, 985, 1008, 1092, 1182, 1221, 1335, 1408, 1455, 1489, 1567, 1591, 1668, 1704, 2955.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.87-1.98 (m, 4H), 2.61 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 20.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 33.3 (CH_2), 47.9 (CH_2), 95.0 (CH), 110.5 (CH), 120.7 (CH), 123.0 (CH), 123.1 (CH), 129.2 (C), 150.2 (C), 150.3 (C), 169.1 (C).

➤ **1-(Benzothiophèn-2-yl)pipéridin-2-one 2d**



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NOS}$

Rendement : 81%

Aspect : Poudre jaune

T_f : 180 °C

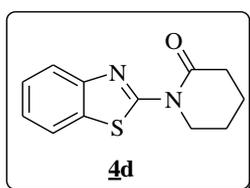
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (40/60).

IR (ATR, cm^{-1}) : 728, 741, 799, 1167, 1238, 1266, 1296, 1353, 1410, 1437, 1485, 1515, 1637, 2953, 3053.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.86-1.95 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.66 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.88 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 6.81 (s, 1H), 7.25 (td, 1H, J = 7.2 et 1.5 Hz), 7.31 (td, 1H, J = 7.2 et 1.2 Hz), 7.65 (dm, 1H, J = 7.2 Hz), 7.76 (dm, 1H, J = 7.8 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 20.5 (CH_2), 23.2 (CH_2), 33.2 (CH_2), 49.6 (CH_2), 107.0 (CH), 121.7 (CH), 122.2 (CH), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 136.6 (C), 136.8 (C), 143.5 (C), 168.6 (C).

➤ **1-(Benzothiazol-2-yl)pipéridin-2-one 4d**



Formule brute : C₁₂H₁₂N₂OS

Rendement : 15%

Aspect : Poudre beige

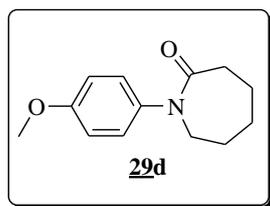
T_f : 143 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt/heptane (30/70).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.92-2.06 (m, 4H), 2.72 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 7.30 (td, 1H, J = 7.6 et 1.2 Hz), 7.42 (td, 1H, J = 7.8 et 1.4 Hz), 7.82 (t, 1H, J = 7.7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 20.3 (CH₂), 22.8 (CH₂), 33.2 (CH₂), 48.7 (CH₂), 121.2 (CH), 121.4 (CH), 124.0 (CH), 126.0 (CH), 133.5 (C), 148.2 (C), 159.4 (C), 170.5 (C).

➤ 1-(4-Méthoxyphényl)hétéro-2H-azépin-2-one **29d**



Formule brute : C₁₃H₁₇NO₂

Rendement : 99%

Aspect : Poudre jaune pâle

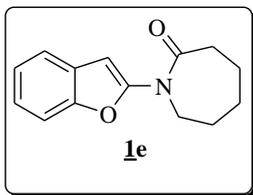
T_f : 66 °C

Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (60/40)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.76-1.85 (m, 6H), 2.67-2.70 (m, 2H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.88 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 23.2 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 37.2 (CH₂), 53.0 (CH₂), 55.1 (CH₃), 114.0 (2CH), 127.0 (2CH), 137.2 (C), 157.5 (C), 175.6 (C).

➤ 1-(Benzofuran-2-yl)hétéro-2H-azépin-2-one 1e



Formule brute : C₁₄H₁₅NO₂

Rendement : 65%

Aspect : poudre blanche

T_f : 76 °C

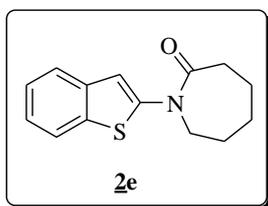
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (40/60).

IR (ATR, cm⁻¹) : 746, 786, 806, 945, 970, 983, 1148, 1165, 1187, 1247, 1352, 1364, 1401, 1437, 1454, 1571, 1678, 2858, 2931.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.81-1.91 (m, 6H), 2.73-2.77 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 2H), 6.73 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 23.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 38.0 (CH₂), 49.1 (CH₂), 95.5 (CH), 110.6 (CH), 120.7 (CH), 123.1 (CH), 123.2 (CH), 129.3 (C), 150.4 (C), 150.5 (C), 174.9 (C).

➤ 1-(Benzothiophène-2-yl)hétéro-2H-azépin-2-one 2e



Formule brute : C₁₄H₁₅NOS

Rendement : 53%

Aspect : poudre blanche

T_f : 143 °C

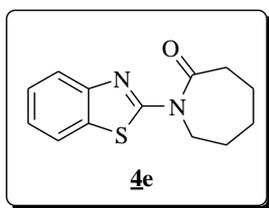
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; éluant : AcOEt / heptane (30/70).

IR (ATR, cm^{-1}) : 744, 793, 979, 1195, 1217, 1242, 1267, 1303, 1397, 1439, 1522, 1659, 2857, 2930.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.81-1.92 (m, 6H), 2.78-2.82 (m, 2H), 4.00-4.03 (m, 2H), 6.87 (d, 1H, J = 0.3 Hz), 7.24 (td, 1H, J = 7.5 et 1.3 Hz), 7.31 (td, 1H, J = 7.5 et 1.3 Hz), 7.64 (dm, 1H, J = 7.2 Hz), 7.74 (dm, 1H, J = 7.5 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 23.4 (CH_2), 27.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 37.6 (CH_2), 51.4 (CH_2), 109.0 (CH), 121.7 (CH), 122.3 (CH), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 136.7 (C), 136.9 (C), 144.5 (C), 174.4 (C).

➤ **1-(Benzothiazol-2-yl)h \acute{e} xahydro-2H-az \acute{e} pin-2-one 4e**



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$

Rendement : 50%

Aspect : Poudre jaune p \acute{a} le

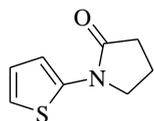
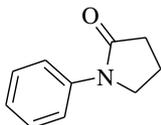
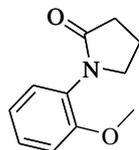
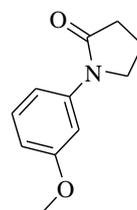
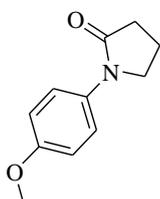
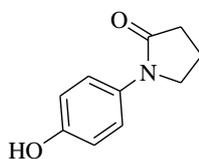
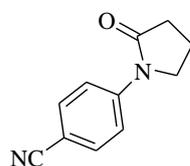
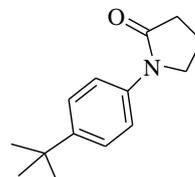
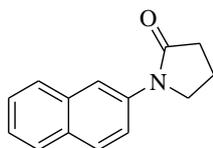
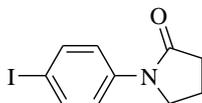
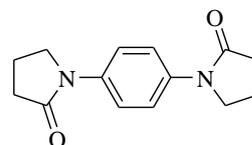
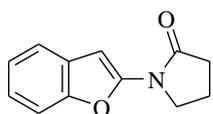
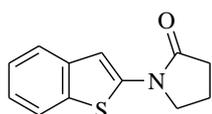
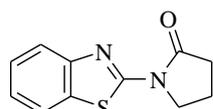
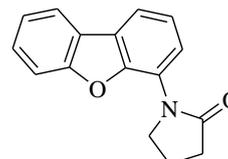
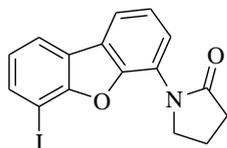
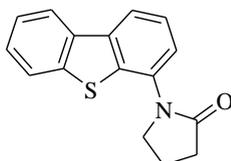
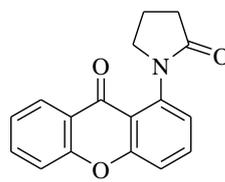
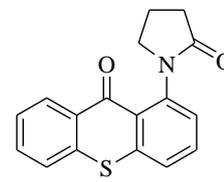
T $_f$: 130 $^{\circ}\text{C}$

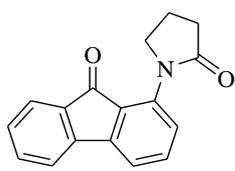
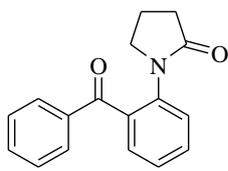
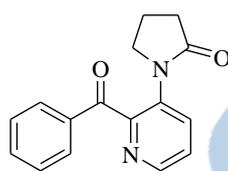
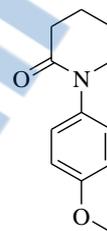
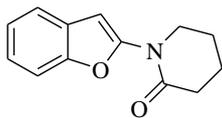
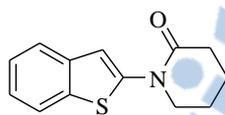
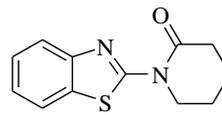
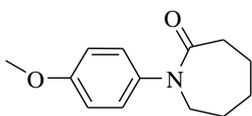
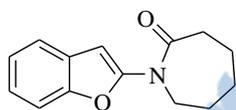
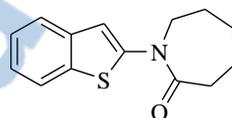
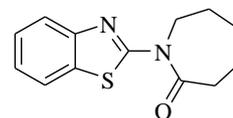
Purification : Chromatographie sur gel de silice ; \acute{e} luant : AcOEt / heptane (40/60)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.83-1.90 (m, 6H), 2.85-2.89 (m, 2H), 4.57-4.61 (m, 2H), 7.29 (ddd, 1H, J = 8.4, 7.4 et 1.4 Hz), 7.42 (ddd, 1H, J = 8.1, 6.9 et 1.2 Hz), 7.78-7.83 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 23.5 (CH_2), 28.0 (CH_2), 29.4 (CH_2), 37.9 (CH_2), 47.8 (CH_2), 121.0 (CH), 121.1 (CH), 123.7 (CH), 125.9 (CH), 133.6 (C), 147.9 (C), 159.7 (C), 175.6 (C).

Liste des produits synthétisés par N-arylation

**25b****26b****27b****28b****29b****30b****32b****33b****34b****38b'****38b****1c****2c****4c****5c****5c'****6c****7c****8c**

**9c****10c****11c****29c****1d****2d****4d****29d****1e****2e****4e**

Chapitre IV

Evaluation biologique des produits synthétisés

I-Introduction

La plupart des hétérocycles choisis pour réaliser ce travail confèrent aux composés qui contiennent leur squelette des activités intéressantes.

➤ Nous pouvons citer quelques dérivés de la pyrrolidinone schématisés dans la figure 32.

- **La cotinine** est utilisé pour traiter la dépression, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de stress post-traumatique et la schizophrénie.¹¹⁴
- **Le doxapram** est un stimulant respiratoire.¹¹⁵
- **Le piracétam** est un dérivé cyclique de l'acide γ -aminobutyrique principalement utilisé pour traiter le myoclonie.¹¹⁶

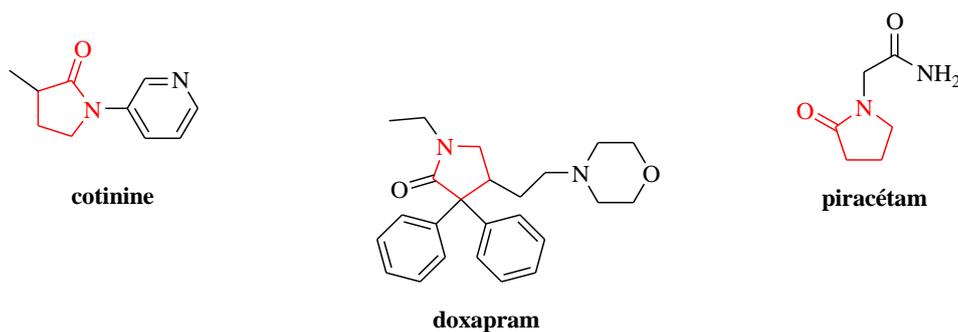


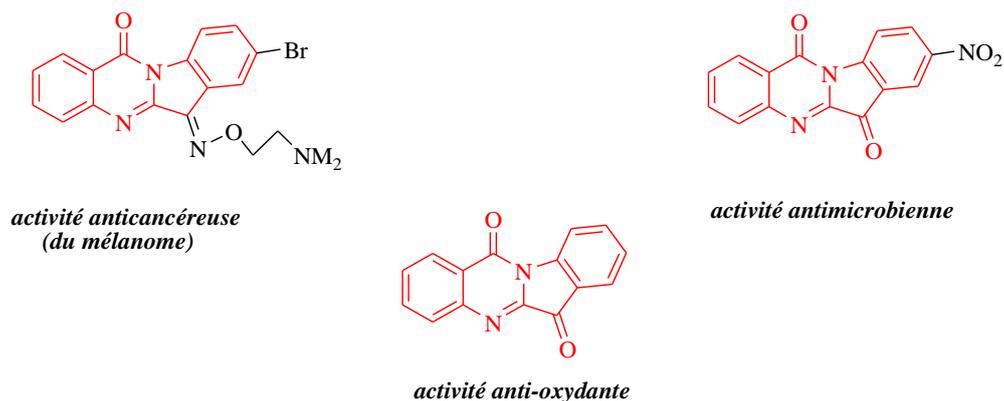
Figure 32

➤ La tryptanthrine et ses dérivés sont connus pour leurs vastes applications antimicrobiennes,^{94d} antioxydantes⁹⁹ et anticancéreuses⁹⁷ (Figure 33).

¹¹⁴ Triggle, D. J. *Dictionary of Pharmacological Agents*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. 1996.

¹¹⁵ Singh, P.; Dimitriou, V.; Mahajan, R. P.; Crossley, A. W. *Br. J. Anaesth.* 1993, 71, 685-688.

¹¹⁶ Nootropil, *NetDoctor.co.uk*, 8th July 2004, Retrieved 21 September 2009.

**Figure 33**

Concernant nos produits synthétisés dans les deux chapitres II et III, nous avons fait tester leurs activités par des équipes spécialisées dans le cadre de collaborations.

Les activités antioxydantes, antimicrobienne et cytotoxiques (CSM) ont été testées par l'équipe du docteur **Ziad FAJLOUN** (Laboratoire de biotechnologie appliquée, Centre Azm de recherche en biotechnologie et ses applications, EDST et Faculté des Sciences III, Université libanaise, Tripoli, Liban).

L'activité cytotoxique (MCF-7) a été effectuée par l'équipe du docteur EKHLAS Nassar (Département de chimie, Faculté des femmes pour les arts, Science et Education, Université Ain Shams, Caire, Egypte).

Les tests d'inhibition du protéasome ont été réalisés par l'équipe du professeur **Jöelle VIDAL** (Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226, Université de Rennes1, France).

II- Evaluation des produits synthétisés

Les hétérocycles synthétisés dans cette thèse sont répartis en deux séries :

- La première série comprend les produits synthétisés par *N*-arylation de type *N*-aryl pyrrolidinone, valérolactame et caprolactame (Figure 34) ; ils ont été testés pour leur activité antioxydante, antibactérienne, antifongique et cytotoxique (MCF-7).

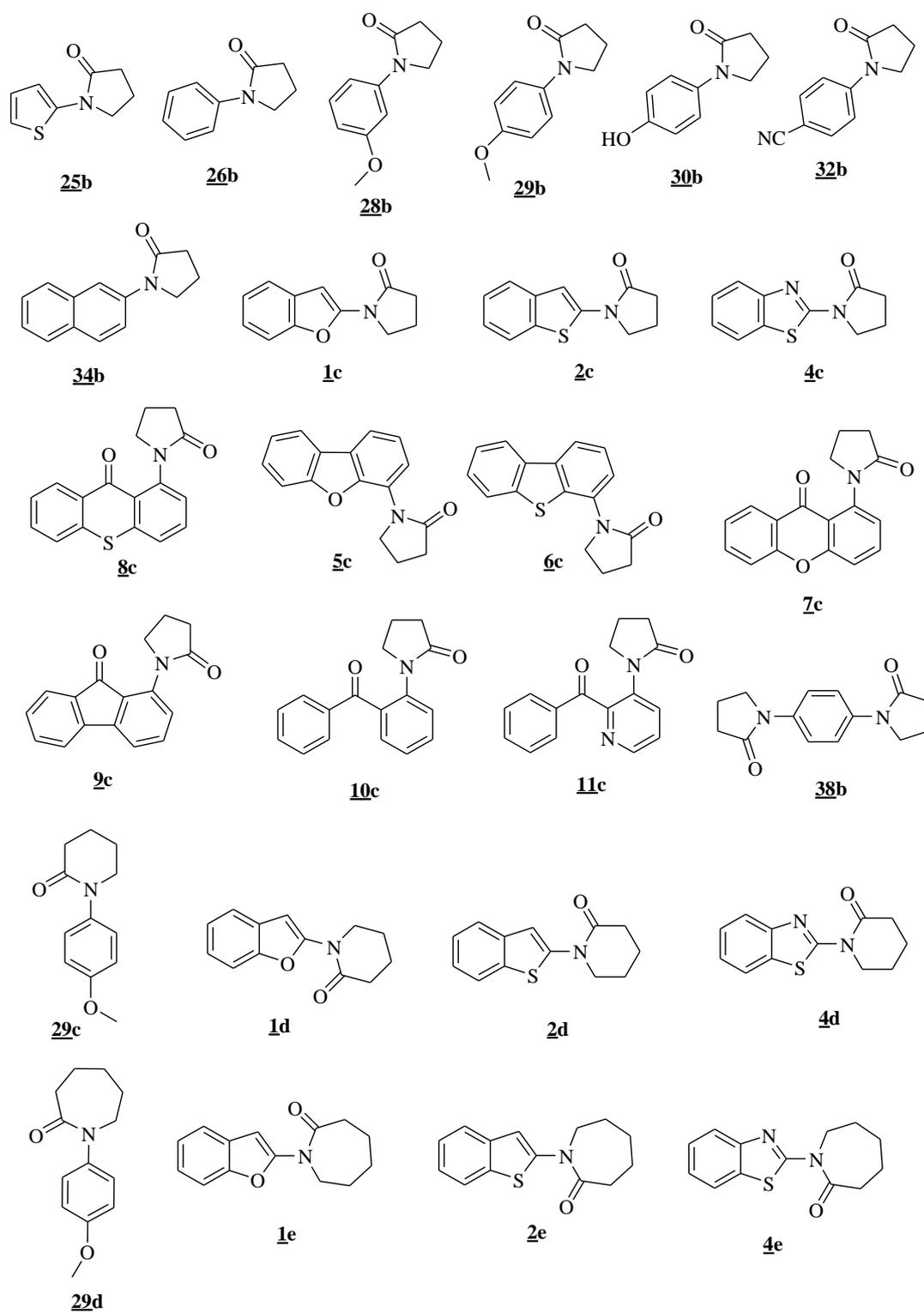


Figure 34

- La deuxième série concerne les tryptanthrines synthétisées par condensation de l'isatine et ses dérivés (Figure 35). Ils ont été évalués pour leurs activités antioxydantes, antibactériennes, antifongiques, cytotoxiques (CSM) et aussi comme inhibiteurs du protéasome **20S**.

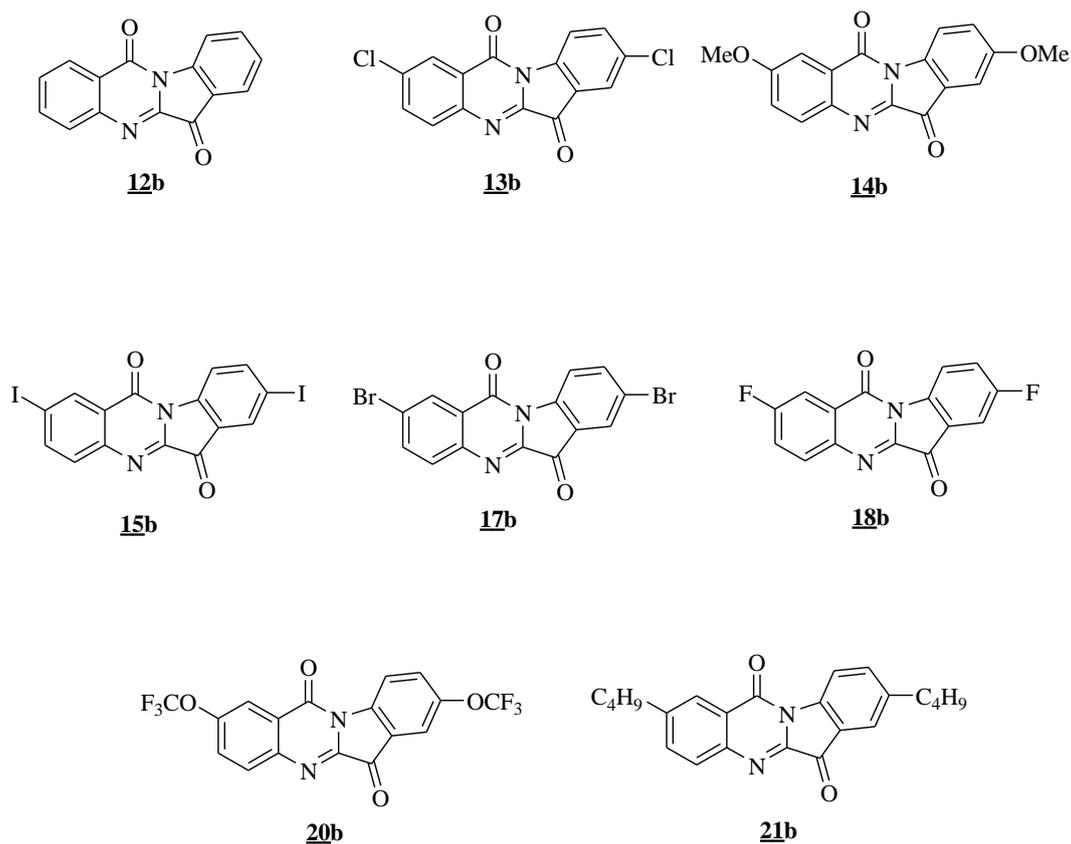


Figure 35

II.1- Etude des activités antimicrobiennes

L'activité antimicrobienne *in vitro* est évaluée en utilisant la méthode des puits en boîtes de Petri contre sept souches microbiennes dont : ¹¹⁷

- cinq souches bactériennes : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*
- deux souches fongiques : *Candida albicans* et *Candida dubliensis*.

Ces souches sont obtenues à partir du département de microbiologie au centre Azm au Liban.

Pour les témoins utilisés, leurs principales caractéristiques sont regroupées dans le tableau 28.

Noms	Classes	Propriétés
Ceftazidime	Antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> • Famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines de troisième génération (C3G) injectables. • Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.
Vancomycine	Antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> • Famille des glycopeptides. • Inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne. • Pas de résistance croisée entre la vancomycine et les autres familles d'antibiotiques.
Ampicilline	Antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> • Famille des bêtalactamines, du groupe A des pénicillines. • Agissant sur les bactéries Gram + et sur certaines bactéries Gram -
Méropénem	Antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> • Classe des carbapénèmes. • Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne des bactéries Gram + et Gram -
Nystatine	Antifongique	<ul style="list-style-type: none"> • Famille des polyènes. • Active <i>in vitro</i> sur une large variété de champignons levuriformes et filamenteux. • Son action <i>in vivo</i> s'exerce essentiellement sur le genre <i>Candida</i> et <i>Geotrichum</i>.

Tableau 28

¹¹⁷ Balouiri, M.; Sadiki, M.; Ibsouda, S. K. *J. Pharm. Anal.* **2016**, 6, 71-79.

II.1.1- Partie expérimentale

La méthode consiste à mesurer les diamètres d'inhibition obtenus et à les comparer avec les témoins.

Les surfaces du milieu gélosé du gel d'agar (4 mm d'épaisseur) sontensemencées par une suspension microbienne préparée dans une solution aqueuse stérile de NaCl (9/1000) puis des puits seront découpés avec une pipette Pasteur (8 mm de diamètre). La quantité de produit ajoutée dans ces puits varie de 10 à 50 μL selon les produits testés. Les boîtes sont incubées à 37 °C pendant 18 h. La zone de dégagement autour du puits indique la diffusion et l'inhibition de la croissance microbienne.

II.1.2- Résultats des tests**II.1.2.1- Résultats de la première série (cf. figure 34)**

- L'effet sur la croissance microbienne des souches bactériennes (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*) et souches fongiques (*Candida albicans* et *Candida dubliniensis*) de cette série n'est observé que dans le cas des composés 1-(2-Benzoylphényl)pyrrolidin-2-one **10c**, 1-(Dibenzofuran-4-yl)pyrrolidin-2-one **5c**, 1-(Dibenzothiophène-4-yl)pyrrolidin-2-one **6c** et 1,1'-(1,4-Phénylène)bispyrrolidin-2-one **38b**. Les résultats sont présentés dans le tableau 29.

Composés	Concentration (mg/ml)	Souches bactériennes					Souches fongiques	
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida albicans</i>
38b^c	1,5	0	0	0	0	0	-	15
5c^c	1,5	0	0	4	0	0	-	14
6c^c	1,5	0	0	0	0	0	-	14
10c^b	5	8	8	10	9	±	8	-
DMSO	-	0	0	0	0	0	0	0
Contrôle		Ceftazidime 28 mm	Ceftazidime 28 mm	Vancomycine 18 mm	Vancomycine 24 mm	Ampicilline 30 mm	Nystatine 10 mm	Nystatine 13 mm

Les diamètres des zones d'inhibition sont donnés en mm, volume utilisé: ^b 10 µL / puits. ^c 30 µL / puits.

Tableau 29

D'après les résultats, nous remarquons que les produits 1,1'-(1,4-Phénylène)bispyrrolidin-2-one **38b**, 1-(Dibenzothiophèn-4-yl)pyrrolidin-2-one **6c** et , 1-(Dibenzofuran-4-yl)pyrrolidin-2-one **5c** possèdent un effet d'inhibition intéressant sur *Candida albicans*, légèrement supérieur à celui de l'antifongique de référence (Nystatine) . Par contre, la 1-(2-Benzoylphényl)pyrrolidin-2-one **10c** a un faible effet d'inhibition sur *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecium* et aussi sur *Candida dubliniensis*.

II.1.2.2- Résultats de la deuxième série (cf. figure 35)

Les produits de cette série des tryptanthrines, ont été testés sur les cinq souches bactériennes (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*) et une seule souche fongique (*Candida albicans*), les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 30.

Composés	Concentration (mg/ml)	Souches bactériennes					Souche fongique
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Candida albicans</i>
12b^b	4,5	0	0	10	0	-	0
13b^b	4,5	0	0	19	0	-	0
14b^b	4,5	0	0	10	0	-	0
15b^b	4,5	0	0	10	0	-	0
17b^c	5	0	0	21	0	0	13
18b^c	5	0	0	23	10	0	5
20b^c	5	0	0	5	0	0	0
21b^c	5	0	0	0	0	0	0
DMSO	-	0	0	0	0	0	0
Contrôle		Ceftazidime 29 mm	Ceftazidime 28 mm	Vancomycine 18mm	Vanco 18 mm	Meropénem 29 mm	Nystatine 13 mm

Les diamètres des zones d'inhibition sont donnés en mm, volume utilisé: ^b 50µL / puits. ^c 30 µL / puits.

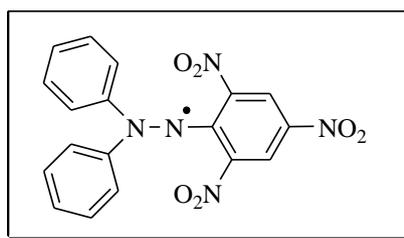
Tableau 30

D'après les résultats obtenus, les produits de cette série sont moins actifs par rapport à la première série, les produits 2,8-dichloroindolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione **13b**, 2,8-dibromoindolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione **17b** et 2,8-difluoroindolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione **18b** montrent une réduction totale (100%) de la bactérie *Staphylococcus aureus* ainsi le produit **17b** montre une réduction totale (égal à celui obtenu par l'antifongique Nystatine utilisé) du champignon *Candida albicans*.

II.2- Etude de l'activité antioxydante

II.2.1- Partie expérimentale

Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (α,α -diphényl- β -picrylhydrazyle) DPPH est utilisé pour étudier l'activité antioxydante des molécules organiques. Ce composé est un radical libre possédant un électron non apparié sur un atome du pont azoté.¹¹⁸



Structure chimique du radical DPPH

Du fait de cette délocalisation, les molécules du radical ne forment pas des dimères, et le DPPH reste dans sa forme monomérique relativement stable à température ordinaire. Ceci provoque aussi la couleur bleue bien caractéristique de la solution de DPPH.

La mesure de l'efficacité d'une molécule anti-oxydante se fait en mesurant la diminution de la coloration bleue, due à une recombinaison des radicaux DPPH, mesurable par spectrophotométrie à 515-518 nm.¹¹⁹ Le DPPH ou 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle, lorsqu'il est réduit par un antioxydant, montre un spectre d'absorption à 517 nm avec une couleur violette ou la réduction de ce radical révèle une coloration jaune.

¹¹⁸ (a) Blois, M. S. *Nature* **1958**, 181, 1199-1200; (b) Brand-Williams, W.; Cuvelier, M. E.; Berset, C. *Food Sci. Technol. (London)* **1995**, 28, 25-30.

¹¹⁹ Lee, D.-S.; Kim, N.-S.; Lee, S.-H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, 24, 727-728.

L'activité est définie par l'indice de la réduction de l'activité anti-radicalaire en pourcentage % RSA (Radical Scavenger Activity), où l'absorbance du mélange réactionnel qui contient le radical libre et l'échantillon de l'antioxydant est reliée avec l'absorbance du mélange sans aucun antioxydant (solution témoin ou contrôle) à un temps t :

$$\% RSA = \frac{Ac - Ae}{Ac} \times 100 \quad \left\{ \begin{array}{l} Ac : \text{Absorption du contrôle} \\ Ae : \text{Absorption de l'échantillon.} \end{array} \right.$$

L'activité anti-oxydante des différents composés est évaluée à une concentration de 500 µg/mL à t = 0 et t = 30 minutes par spectrophotométrie montrant la réduction de ce radical qui s'accompagne par la déviation de la coloration violette à la coloration jaune.

II.2.1.1- Résultats des tests pour la première série

- Comme le montre le tableau 31, tous les composés de la première série montrent une activité antioxydante moyenne autour de 41-64%, même dans le cas de 1-(9-oxo-9H-fluorén-1-yl)pyrrolidin-2-one **9c** pour lequel le pourcentage d'inhibition était de l'ordre de 72% à 0 min (" Pourcentage de l'activité de balayage radical).

Composés	RSA (%)^a à t = 0 min	RSA (%)^a à t = 30 min
<u>7</u>c	49	52
<u>8</u>c	53	52
<u>9</u>c	72	50
<u>10</u>c	54	54
<u>11</u>c	58	61
<u>5</u>c	63	64
<u>6</u>c	60	61
<u>26</u>b	44	51
<u>38</u>b	53	53
<u>28</u>b	12	50
<u>29</u>b	47	55
<u>29</u>d	46	46
<u>29</u>e	42	42
<u>32</u>b	41,5	49
<u>34</u>b	45	47
<u>25</u>b	43,5	49
<u>1</u>c	48	53
<u>1</u>d	50	55
<u>1</u>e	45,5	46
<u>2</u>c	44	47
<u>2</u>d	40	41
<u>2</u>e	41	42,5
<u>4</u>c	47	49
<u>4</u>d	51	53
<u>4</u>e	42	42

Tableau 31

II.2.2.2- Résultats des tests pour la deuxième série

Suivant le même protocole, les dérivés de la tryptanthrine montrent une activité antioxydante meilleure par rapport à la première série des *N*-arylamides. Le composé 2,8-dichloroindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione **13b** possède une meilleure activité antioxydante, de l'ordre de 82%, même à $t = 0$ min. Les résultats sont présentés dans le tableau 32.

Composés	RSA (%) ^a à $t = 0$ min	RSA (%) ^a à $t = 30$ min
12b	40	40
13b	82	82
14b	49	51
15b	55	58
17b	48	49
18b	74	81
20b	60	65
21b	30	39

^a Pourcentage de l'activité de balayage radical.

Tableau 32

II.3- Etude de l'activité cytotoxique/antiproliférative

II.3.1- Dans les cellules du cancer du sein (MCF-7)

Une étude a également été réalisée afin d'étudier le potentiel cytotoxique des différents dérivés synthétisés.

L'activité antiproliférative des dérivés **25b**, **26b**, **28b**, **29b**, **30b** et **32b** est déterminée en utilisant la lignée **MCF-7**, qui est une lignée cellulaire du cancer du sein épithéliale mammaire différenciée invasive, utilisée dans le monde entier pour cribler et comparer l'activité antiproliférative de nouvelles molécules par rapport aux composés anticancéreux standards.

II.3.1.1- Partie expérimentale

Les composés sont testés contre la lignée cellulaire MCF-7 de carcinome du sein. La méthode appliquée est semblable à celle rapportée par Skehan et coll.¹²⁰ en utilisant 20 taches de sulfo-rhodamine-B (SRB). Les cellules sont étalées dans une plaque de 96 puits multipuits (104 cellules / puits) pendant 24 h avant le traitement avec le composé d'essai pour permettre la fixation de la cellule à la paroi de la plaque. Des concentrations différentes du composé à testé (1.0, 2.5 et 10 mg / mL) sont ajoutées à la monocouche cellulaire dans des puits triplés à une dose individuelle et les cellules monocouches sont incubées avec les composés pendant 48 h à 37 °C dans l'atmosphère de 5% de CO₂. Après 48 h, les cellules sont fixées, lavées et colorées avec une coloration SRB, l'excès de colorant a été lavé avec de l'acide et le colorant attaché a été récupéré avec du tampon Tris-EDTA. L'intensité de la couleur a été mesurée dans un lecteur ELISA, et la relation entre la fraction survivante et la concentration du médicament est tracée pour obtenir la courbe de survie de la lignée cellulaire tumorale après que le composé spécifié et les IC₅₀ ont été calculés.

II.3.1.2- Résultats des tests

- D'après les résultats obtenus, les composés 1-Phénylpyrrolidin-2-one **26b**, 1-(3-Méthoxyphényl)pyrrolidin-2-one **28b**, 1-(4-Méthoxyphényl)pyrrolidin-2-one **29b**, 1-(4-Hydroxyphényl)pyrrolidin-2-one **30b**, 1-(4-Cyanophényl)pyrrolidin-2-one **32b** et 1-(2-Thiényl)pyrrolidin-2-one **25b** possèdent une activité antiproliférative du MCF-7 mais aucun de ces composés ne peut rivaliser avec la doxorubicine standard de référence tel qu'il est montré dans le tableau 33.

¹²⁰ Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, 82, 1107-1112.

Composés	IC ₅₀ (µg/ mL)
<u>25b</u>	13,0
<u>26b</u>	12,7
<u>28b</u>	12,4
<u>29b</u>	12,2
<u>30b</u>	11,9
<u>32b</u>	15,7
Doxorubicine	3,5

Tableau 33

II.3.2- Dans les cellules souches mésenchymateuses (CSM)

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules souches d'origine mésodermique présentes dans divers types de tissus de l'organisme adulte, tels que la moelle osseuse ou le tissu adipeux, elles constituent aujourd'hui un outil thérapeutique prometteur pour la régénération et la réparation tissulaire.

Elles peuvent proliférer jusqu'à la 40^{ème} génération et se différencier en cellules d'origine mésodermique, l'os, le cartilage, le tissu adipeux et stromal, le muscle lisse, les ligaments et les tendons (figure 36). Elles peuvent également, sous certaines conditions, générer une large variété de types cellulaires, tels que les cardiomyocytes, les myocytes squelettiques, les cellules neuronales, les cellules rétinienne, les astrocytes, les hépatocytes, les cellules pancréatiques, les fibroblastes, les myofibroblastes, et les fibrocytes.

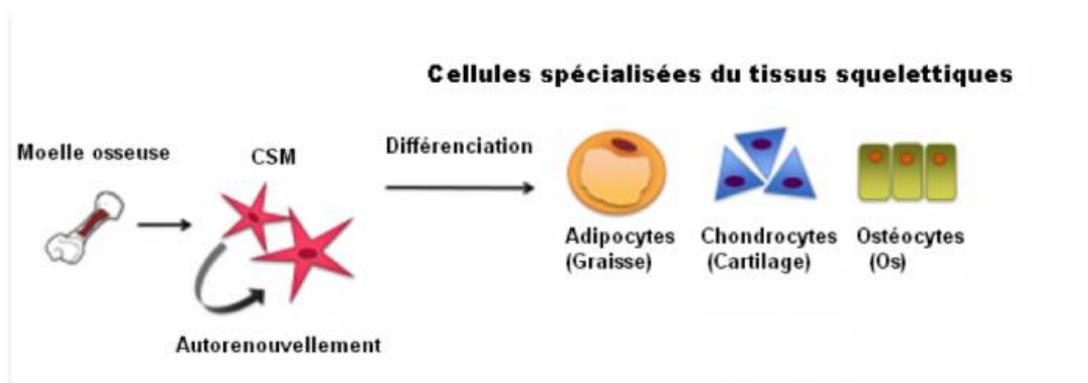


Figure 36

II.3.2.1- Partie expérimentale

Une lignée cellulaire de cellules souches mésenchymateuses issue de tissu adipeux d'humain adulte (ATCC, PCS-500-011) a été utilisée au passage 4. Les cellules ont étéensemencées à une densité de 5,103 cellules/cm² dans chaque puits d'une plaque à six puits (Corning). Les cellules ont été traitées avec les produits **12b**, **13b**, **14b** et **15b** à des concentrations 0.01, 0.03, 0.1 et 3 mg/ml respectivement. Tous les produits ont été reconstitués dans du DMSO. Après 24 et 48h, les cellules ont été comptées dans une chambre de Neubauer pour estimer l'indice de croissance d'inhibition. La viabilité a été évaluée en utilisant la coloration au bleu trypan. Les cellules souches mésenchymateuses dérivées de l'adipose traitées au DMSO ont été considérées comme des témoins de référence.

Indice d'inhibition de la croissance = $1 / (\text{nombre de cellules dans le puits traité} / \text{nombre de cellules dans le puits témoin})$.

II.3.2.2- Résultats des tests

Les résultats des tests de l'activité antiproliférative des composés **12b**, **13b**, **14b** et **15b** à 0.01, 0.03, 0.1 et 3 mg/ml respectivement des cellules souches mésenchymateuses humaines ont été traitées pendant 24 et 48h pour chaque concentration, sont présentés dans le tableau 34.

Composés	% viabilité des hCSMs à 0,01 mg/ml		% viabilité des hCSMs à 0,03 mg/ml		% viabilité des hCSMs à 0,1 mg/ml		% viabilité des hCSMs à 3 mg/ml	
	24 h	48h	24 h	48h	24 h	48h	24 h	48h
<u>12b</u>	50	50	45	40	30	30	35	25
<u>13b</u>	45	48	50	50	40	35	30	25
<u>14b</u>	45	51	50	45	35	19	38	18
<u>15b</u>	59	49	38	30	30	10	15	7
DMSO	50	50	50	50	50	50	50	50

Tableau 34

D'après les résultats obtenus, nous remarquons qu'après un traitement avec 0,01 mg/ml des quatre composés **12b**, **13b**, **14b** et **15b**, le pourcentage de viabilité des cellules hCSMs reste dans l'ordre de celui du contrôle après 24 et 48h de traitement.

Par contre, en augmentant la concentration des composés, ce pourcentage diminue. Avec un traitement de 3 mg/ml, il est d'ordre de 15% après 24h et 7% et 18% après 48h dans le cas des composés **15b** et **14b** respectivement.

Donc nos produits possèderaient une activité antiproliférative dans les hCSMs en fonction de la concentration.

Les figures 37 et 38 montrent l'évaluation de l'effet antiprolifératif des produits **12b**, **13b**, **14b** et **15b** vis-à-vis des hCSMs après 24h et 48h de traitement.

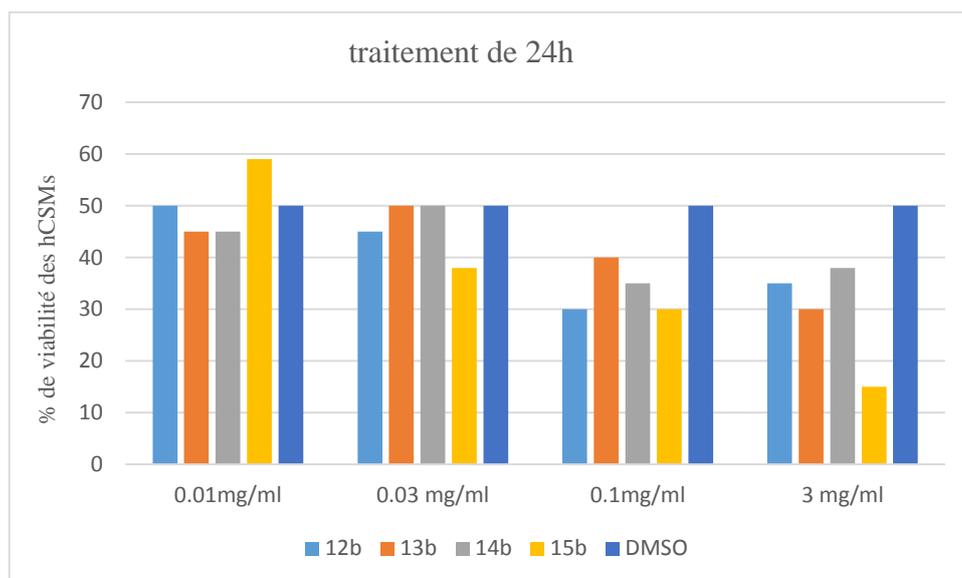


Figure 37

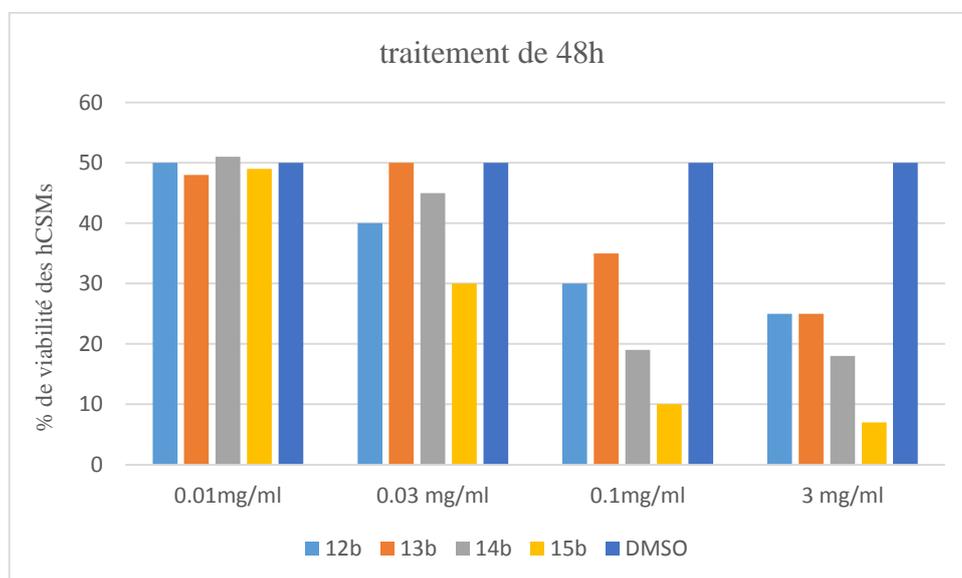


Figure 38

II.4- L'inhibition de protéasome 20S

II.4.1- Introduction

Le protéasome est la protéase responsable de la dégradation des protéines intracellulaires, qui a une structure complexe possédant plusieurs sites catalytiques. Dans les cellules eucaryotes, le système ubiquitine-protéasome joue un rôle majeur dans le processus de dégradation des protéines usagées ou défectueuses, il contrôle la qualité des protéines, le traitement de l'antigène, transduction du signal, différenciation cellulaire, progression du cycle cellulaire et l'apoptose.^{121,122} Ce système a été découvert en 1970 par Avram Hershko, Irwin Rose et Aaron Ciechanover (prix Nobel de chimie en 2004),¹²³ ou la dégradation des protéines a été marquée par une chaîne de poly-ubiquitine et l'ubiquitine étant un peptide constitué de 76 acides aminés grâce à une cascade enzymatique spécialisée.

Il existe différentes formes de protéasome :

- Le protéasome constitutif qui est présent dans toutes les cellules.
- l'immunoprotéasome qui est exprimé de manière continue dans les cellules du système immunitaire.

Le protéasome **20S** constitue le corps catalytique des différentes formes de protéasome constitutif. Sa caractéristique structurale première est de former un cylindre creux renfermant plusieurs sites catalytiques dans une cavité interne. Ce complexe multiprotéique de 700 kDa existe sous diverses formes chez toutes les espèces vivantes allant des archaebactéries aux eucaryotes. La structure du protéasome **20S** se complexifie au cours de l'évolution (Figure 39).

¹²¹ Coux, O.; Tanaka, K.; Goldberg, A. L. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, 65, 801-847

¹²² Hershko, A.; Ciechanover, A. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, 67, 425-479

¹²³ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2004/

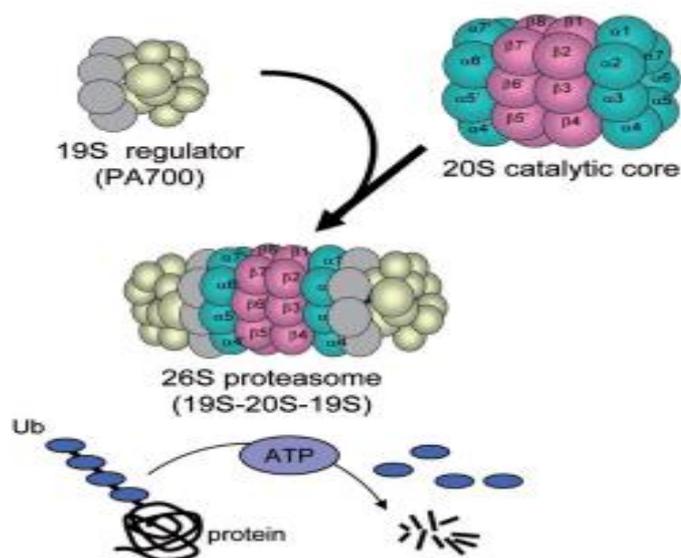


Figure 39

Le protéasome constitutif eucaryote est composé de 28 sous-unités disposées en quatre anneaux empilés, chacun ayant 7 sous-unités (deux α 1-7 bagues et deux β 1-7 bagues internes) qui forment trois chambres continues. Seulement trois des sous-unités β sont catalytiquement actives, fournissant l'activité de type « chymotrypsine» (CT-L) (β 5), l'activité «trypsine-like» (T-L) (β 2) et l'activité de type« caspase-like» ou « post-acide» (PA) (β 1).¹²⁴

Expérimentalement, l'inhibition pharmacologique du protéasome induit, *in vitro*, la mort des cellules tumorales car le protéasome est nécessaire à la survie de toutes les cellules, y compris les cellules tumorales qui sont encore plus sensibles que les cellules saines à son inhibition. L'inhibition spécifique du protéasome bloque la progression des cellules tumorales dans le cycle cellulaire et diminue ainsi la prolifération cellulaire. De plus, en régulant négativement l'expression d'inhibiteurs d'apoptose, il contribue à accélérer la mort des cellules tumorales. Cependant, les mécanismes moléculaires précis mis en jeu restent à ce jour peu connus.

Les inhibiteurs du protéasome sont de puissants outils en biologie cellulaire, mais aussi peuvent conduire à de nouveaux traitements contre le cancer, les dystrophies musculaires, les

¹²⁴ Emilie Génin, Michèle Reboud-Ravaux, Joëlle Vidal. *J. Med. Chem.* **2010**, 10, 232-256

maladies inflammatoires ou auto-immunes.^{125,126,127} Le nombre d'études sur l'inhibition du protéasome sont développées depuis la découverte du premier inhibiteur.¹²⁸

En collaboration avec le professeur Joëlle VIDAL (Rennes 1), nous avons testé les dérivés du tryptanthrine sur le protéasome constitutif **20S**.

II.4.2- Partie expérimentale

Les activités du protéasome constitutif **20S** humain ont été déterminées en surveillant l'hydrolyse du substrat approprié Suc-LLVY-AMC (activité ChT-L), Boc-LRR-AMC (T-L activité) et Z-LLE-AMC (activité PA) en utilisant $\lambda_{exc} = 360$ nm, $\lambda_{em} = 460$ nm pour les trois substrats, L'émission de fluorescence catalysée par l'enzyme a été suivie pendant 45 min à 37 °C dans des microplaques en utilisant le FLUOstar Optima (BMG Labtech), dans la présence de protéasome non traité (témoin) ou traité.

Avant utilisation, les substrats et composés ont été préalablement dissous dans du DMSO. Le pourcentage de ce co-solvant a été maintenue égale à 2% (v / v) dans toutes les expériences. En plus du DMSO, les tampons (pH 8) utilisés pour mesurer les activités ChT-L et PA contenaient 20 mM de Tris-HCl, 10% glycérol, 0,01% (p/v) SDS, tandis que le SDS a été remplacé par 0,005% de Triton X-100 (p / v) dans le tampon utilisé pour l'activité T-L.

La concentration enzymatique était de 0,3 nM et pour les trois activités étudiées ChT-L, PA et T-L, les concentrations étaient ou bien 20 μ M ou bien 50 μ M.

Pour déterminer les valeurs IC_{50} (concentration d'inhibiteur donnant 50% d'inhibition) l'enzyme (protéasome) et les inhibiteurs (2,5-5 mM) ont été incubés pendant 15 min avant la mesure de l'activité restante. Ils ont été obtenus en ajustant les données expérimentales à équation 1 (eq 1), avec V_0 étant le taux initial du contrôle et V_i le taux initial en présence de composé testé à la concentration [I].

$$\%Inhibition = 100 \times \left(1 - \frac{V_i}{V_0}\right) = \frac{100 \times [I]}{IC_{50} + [I]} \quad (eq\ 1)$$

¹²⁵ Huber, E. M.; Groll, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8708-8720.

¹²⁶ Kisselev, A. F.; Goldberg, A. L. *Chem. Biol.* **2001**, 8, 739-758.

¹²⁷ Kisselev, A. F.; van der Linden, W. A.; Overkleeft, H. S. *Chem. Biol.* **2012**, 19, 99-115.

¹²⁸ Vinitsky, A.; Michaud, C.; Powers, J. C.; Orłowski. *Biochemistry.* **1992**, 31, 9421-9428.

II.4.3- Résultats des tests

Tous les produits de la série des tryptanthrines **12b**, **13b**, **14b**, **15b**, **17b**, **18b**, **20b**, **21b** ont été testés sur le protéasome constitutif **20S** ; les trois sites catalytiques utilisés sont : **ChT-L**, **T-L** et **PA**. Seuls les produits **12b**, **13b**, **14b**, **15b** et **21b** ont donné une inhibition, les résultats sont présentés dans le tableau 35.

Produits	% d'inhibition ChT-L	% d'inhibition T-L	% d'inhibition PA
12b	24%*	Ni	16%*
13b	25%*	Ni	19%*
14b	94%*	Ni	96%*
15b	38%**	Ni	29%**
21b	22%*	Ni	18%*

* mesuré à C = 50 μ M; ** mesuré à C = 25 μ M.; Ni : non inhibiteur

Les produits **14b** et **15b** ne permettent pas d'avoir des solutions 5×10^{-3} mol/L (5 mM) dans le DMSO. La solution la plus concentrée utilisée dans le cas de **14b** a été : 3,83 mM (saturée à 20 °C, tiédie à 45 °C et dans le cas du **15b** a été 2,5 mM (pas saturée).

Tableau 35

D'après les résultats obtenus, nous concluons que le produit 2,8-diméthoxyindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione **14b** a un bon pouvoir d'inhibition sur le protéasome constitutif **20S**, il inhibe l'activité **ChT-L** avec une $IC_{50} = 21 \pm 1 \mu$ M et l'activité **PA** avec une $IC_{50} = 14,0 \pm 0,91 \mu$ M. Par contre aucune inhibition n'est remarqué dans le cas du **T-L**.

III- Conclusion

Suite aux différentes activités étudiées, les meilleurs résultats sont observés dans les cas suivants :

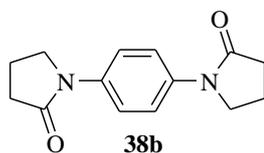
- Le produit 1-(2-Benzoylphényl)pyrrolidin-2-one **10c** a une activité antibactérienne, il inhibe *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecium*. Alors que dans le cas des composés **13b**, **17b** et **18b** donnent une activité antibactérienne excellente ; ils inhibent le *Staphylococcus aureus* à 100%.

Concernant l'activité antifongique, les composés **17b**, **38b**, **5c** et **6c** présentent une excellente activité vis-à-vis le champignon *Candida Albican*.

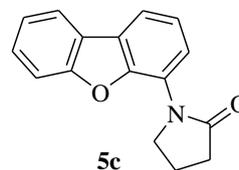
- Parmi les différentes séries testées ; le composé **13b** possède une activité antioxydante de 82%, même à t = 0 min.
- Sur le plan thérapeutique, les dérivés de la tryphantrine **12b**, **13b**, **14b** et **15b** testés contre les cellules souches mésenchymateuses (hCSMs) possèdent une activité antiproliférative à forte concentration. En plus de cette activité, le composé **14b** possède un bon pouvoir sur l'inhibition de protéasome **20S**.

Liste des produits possédant des activités biologiques

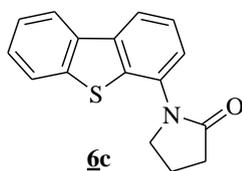
➤ Série de la pyrrolidinone



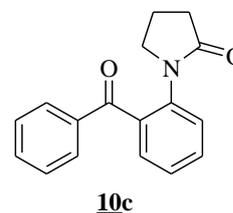
activité antifongique



activité antifongique

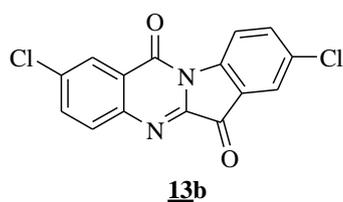


activité antifongique

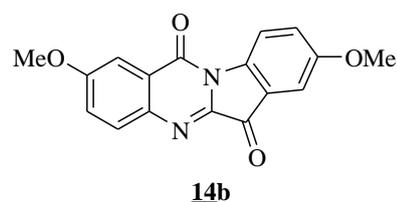


activité antibactérienne

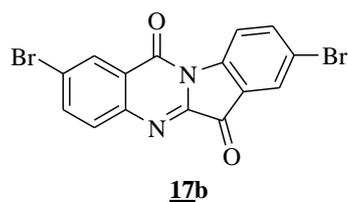
➤ Série des tryptantrines



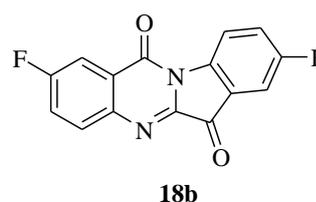
- *activité antibactérienne*
- *activité anti-oxydante*



inhibiteur de protéasome 20S



- *activité antibactérienne*
- *activité antifongique*



activité antibactérienne

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de ce travail était la synthèse de nouvelles molécules potentiellement actives par combinaison de différentes réactions.

Dans un premier temps, nous avons effectué des réactions de déprotoméallation-iodolyse d'hétérocycles azotés et/ou oxygénés en présence de la base mixte Li-Zn avec une bonne chimiosélectivité ; les résultats sont bons sauf pour quelques cas où nous avons fait appel à la base cadmate pour améliorer les rendements. Au cours de cette partie, une méthode simple utilisant l'iode comme oxydant nous a permis d'accéder aux tryptanthrines avec de bons rendements par condensation d'isatines.

Nous avons entamé, dans un second temps, la *N*-arylation de lactames, et plus précisément du γ -lactame, du δ -lactame et du ε -lactame avec de très bons rendements en présence d'iodure de cuivre avec ou sans ligand, en utilisant comme source d'aryles des benzoaryles, dibenzoaryles et tryptanthrines iodés synthétisés dans le chapitre II. Les résultats sont favorables conduisant à des hétérocycles originaux plus élaborés.

Les produits ont été isolés, caractérisés, puis leurs structures ont été confirmées par diffraction des rayons X.

Pour mettre en évidence l'activité de ces composés, des tests biologiques (activité antibactérienne, antifongique, cytotoxique, antioxydante et d'inhibitrice de protéasome constitutif **20S**) ont été réalisés par des équipes spécialisées.

Les résultats de ces tests montrent que quelques produits possèdent d'une part une bonne activité antibactérienne, le cas des composés **13b**, **17b** et **18b**, et d'autre part une excellente activité antifongique en particulier les composés **17b**, **38b**, **5c** et **6c**.

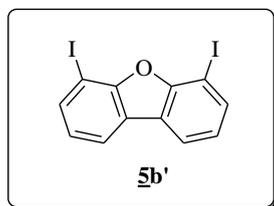
Parmi tous les composés testés, l'activité antioxydante de la tryptanthrine 2,8-dichloroindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione **13b** est de l'ordre de 82%, même à $t = 0$ min.

En plus de ces activités, les tryptanthrines **12b**, **13b**, **14b** et **15b** testées contre les cellules souches mésenchymateuses (hCSMs) sont moins toxique à des concentrations faibles, leurs activités antiprolifératives commencent à des concentrations élevées. Les tests effectués sur l'inhibition du protéasome constitutif **20S** révèlent un bon pouvoir inhibiteur dans le cas de la 2,8-diméthoxyindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione **14b**.

Annexe

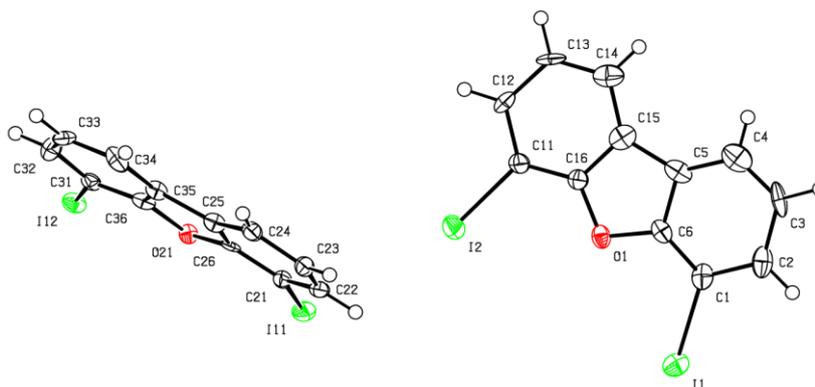
Études cristallographiques

➤ 4,6-Diiododibenzofuranne 5b'



• Données structurales

(C₁₂ H₆ I₂ O); $M = 419.97$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractomete, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150 \text{ K}$; monoclinic $P 2_1$ (I.T.#4), $a = 4.6869(8)$, $b = 13.973(3)$, $c = 17.703(3) \text{ \AA}$, $\beta = 92.702(7)^\circ$, $V = 1158.1(4) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 2.409 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 5.400 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by dual-space algorithm using the *SHELXT* program,¹²⁹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-2014*).¹³⁰ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 4835 unique intensities and 266 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1172$ ($R(F) = 0.0477$) for 4447 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.



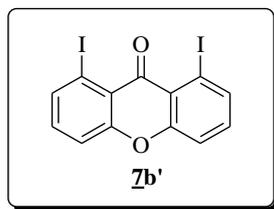
¹²⁹ G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A71*. **2015**, 3-8

¹³⁰ heldrick G.M., *Acta Cryst. C71*. **2015**, 3-8

• **Table :** Crystal data and structure refinement

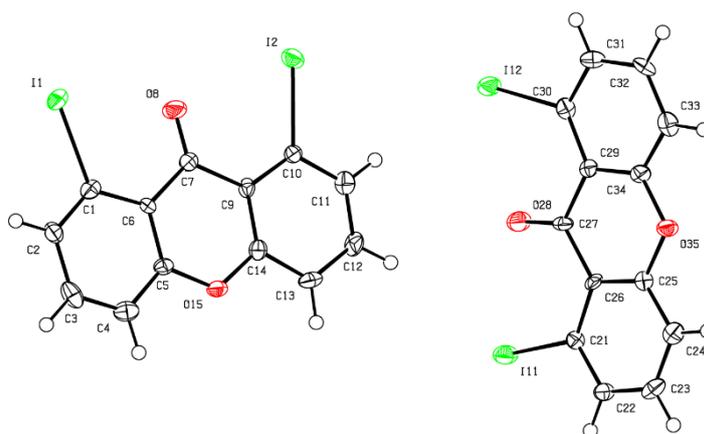
Empirical formula	C ₁₂ H ₆ I ₂ O
Formula weight	419.97
Temperature	150 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, <i>P</i> 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 4.6869(8) Å, α = 90 ° b = 13.973(3) Å, β = 92.702(7) ° c = 17.703(3) Å, γ = 90 °
Volume	1158.1(4) Å ³
Z, Calculated density	4, 2.409 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	5.400 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	768
Crystal size	0.180 x 0.140 x 0.030 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.916 to 27.484 °
h _{min} , h _{max}	-6, 6
k _{min} , k _{max}	-18, 151
l _{min} , l _{max}	-22, 22
Reflections collected / unique	9340 / 4835 [R(int) ^a = 0.0445]
Reflections [I>2σ]	4447
Completeness to theta _{max}	0.997
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.850 , 0.493
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	4835 / 1 / 266
Flack parameter	0.46(8)
^b S (Goodness-of-fit)	1.031
Final <i>R</i> indices [I>2σ]	<i>R</i> 1 ^c = 0.0477, <i>wR</i> 2 ^d = 0.1172
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 ^c = 0.0546, <i>wR</i> 2 ^d = 0.1222
Largest diff. peak and hole	1.851 and -1.495 e ⁻ .Å ⁻³

➤ 1,8-Diiodo-9-xanthone 7b'



• Données structurales

($2(\text{C}_{13} \text{H}_6 \text{I}_2 \text{O}_2)$); $M = 895.96$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo- $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; triclinic $P - 1$ (I.T.#2), $a = 8.2003(2)$, $b = 10.2204(2)$, $c = 15.1904(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 86.8230(10)$, $\beta = 74.5930(10)$, $\gamma = 75.9650(10)^\circ$, $V = 1190.67(4) \text{ \AA}^3$. $Z = 2$, $d = 2.499 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 5.267 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³³ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 5418 unique intensities and 307 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0725$ ($R(F) = 0.0402$) for 4325 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.



¹³¹ A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **1999**, 32, 115-119

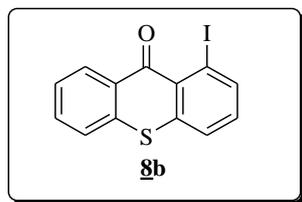
¹³² Sheldrick G.M., *Acta Cryst. A* **64**, 2008, 112-122

¹³³ L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **2012**, 45, 849-854

- **Table :** Crystal data and structure refinement

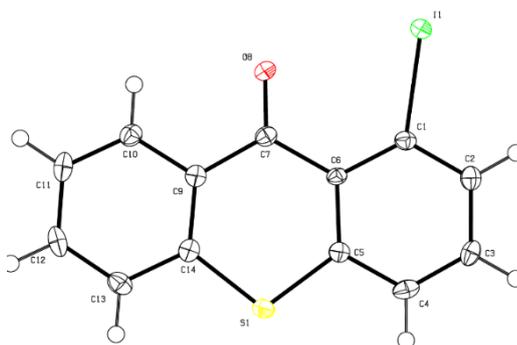
Empirical formula	$C_{26} H_{12} I_4 O_4$
Extended formula	$2(C_{13} H_6 I_2 O_2)$
Formula weight	895.96
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	triclinic, $P \bar{1}$
Unit cell	$a = 8.2003(2)$ Å, $\alpha = 86.8230(10)^\circ$ $b = 10.2204(2)$ Å, $\beta = 74.5930(10)^\circ$ $c = 15.1904(3)$ Å, $\gamma = 75.9650(10)^\circ$
Volume	1190.67(4) Å ³
Z, Calculated density	2, 2.499 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	5.267 mm ⁻¹
$F(000)$	824
Crystal size	0.35 x 0.21 x 0.09 mm
Crystal color	light yellow
Theta range for data collection	2.95 to 27.48 °
h_{\min} , h_{\max}	-10, 10
k_{\min} , k_{\max}	-13, 11
l_{\min} , l_{\max}	-17, 19
Reflections collected / unique	10654 / 5418 [$R(\text{int})^a = 0.0411$]
Reflections [$I > 2\sigma$]	4325
Completeness to θ_{\max}	0.991
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.622 , 0.465
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5418 / 0 / 307
^b Goodness-of-fit	1.003
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0402$, $wR2^d = 0.0725$
R indices (all data)	$R1^c = 0.053$, $wR2^d = 0.0779$
Largest diff. peak and hole	1.381 and -1.135 e ⁻ .Å ⁻³

➤ **1-Iodo-9-thioxanthone 8b**



• **Données structurales**

(C₁₃ H₇ I O S); $M = 338.15$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $C 2/c$ (I.T.#15), $a = 13.5793(4)$, $b = 8.3628(3)$, $c = 19.5623(6) \text{ \AA}$, $\beta = 101.6770(10)^\circ$, $V = 2175.54(12) \text{ \AA}^3$. $Z = 8$, $d = 2.065 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 3.107 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³³ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2491 unique intensities and 145 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0537$ ($R(F) = 0.0249$) for 2207 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

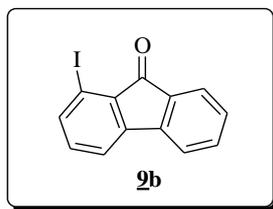


• **Table :** Crystal data and structure refinement

Empirical formula	C ₁₃ H ₇ I O S
Formula weight	338.15

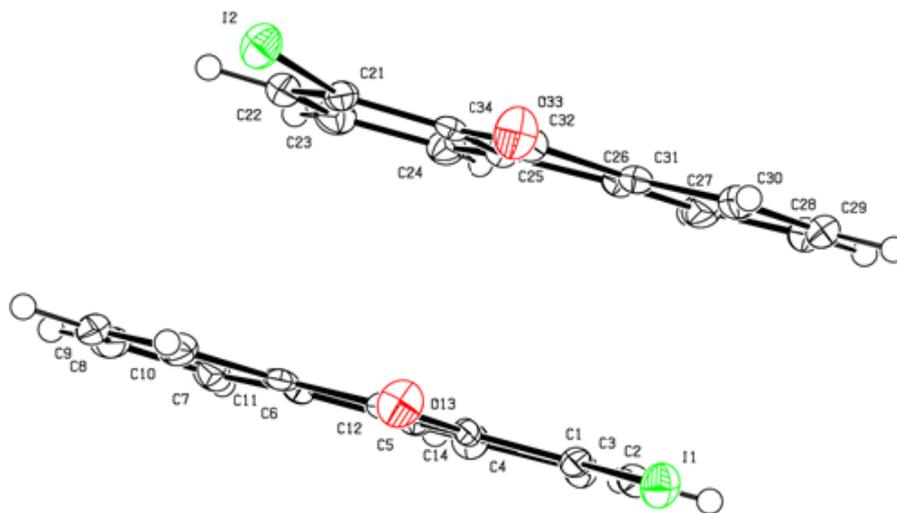
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, $C 2/c$
Unit cell dimensions	$a = 13.5793(4)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 8.3628(3)$ Å, $\beta = 101.6770(10)^\circ$ $c = 19.5623(6)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	2175.54(12) Å ³
Z, Calculated density	8, 2.065 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	3.107 mm ⁻¹
$F(000)$	1296
Crystal size	0.41 x 0.29 x 0.13 mm
Crystal color	yellow
Theta range for data collection	2.96 to 27.48 °
h_min, h_max	-12, 17
k_min, k_max	-10, 10
l_min, l_max	-25, 25
Reflections collected / unique	8296 / 2491 [R(int) ^a = 0.037]
Reflections [I>2σ]	2207
Completeness to theta_max	0.996
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.668 , 0.492
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2491 / 0 / 145
^b Goodness-of-fit	1.061
Final R indices [I>2σ]	$R1^c = 0.0249$, $wR2^d = 0.0537$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0296$, $wR2^d = 0.0556$
Largest diff. peak and hole	0.454 and -0.539 e ⁻ .Å ⁻³

➤ **1-Iodo-9-fluorénone 9b**



• **Données structurales**

(C₁₃ H₇ I O); $M = 306.09$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150 \text{ K}$; monoclinic $P 2_1$ (I.T.#4), $a = 7.5211(7)$, $b = 18.9683(18)$, $c = 7.6189(7) \text{ \AA}$, $\beta = 108.620(3)^\circ$, $V = 1030.04(17) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.974 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 3.074 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹²⁹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*).¹³⁰ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2426 unique intensities and 272 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0597$ ($R(F) = 0.0248$) for 2370 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

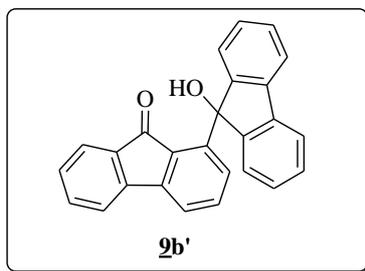


• **Table :** Crystal data and structure refinement

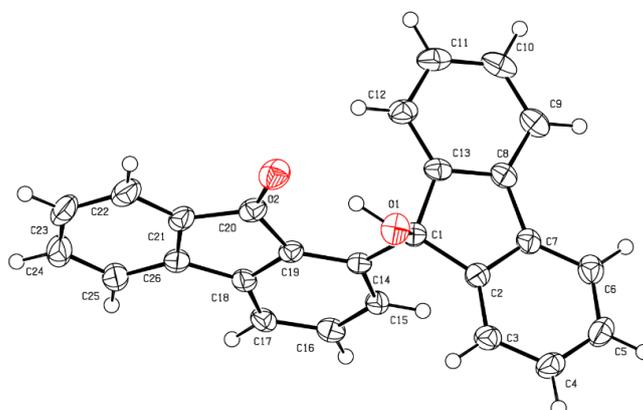
Empirical formula

C₁₃ H₇ I O

Formula weight	306.09
Temperature	150 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, $P 2_1$
Unit cell dimensions	$a = 7.5211(7)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 18.9683(18)$ Å, $\beta = 108.620(3)^\circ$ $c = 7.6189(7)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1030.04(17)$ Å ³
Z, Calculated density	4, 1.974 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	3.074 mm ⁻¹
$F(000)$	584
Crystal size	0.470 x 0.110 x 0.050 mm
Crystal color	yellow
Theta range for data collection	2.821 to 27.517 °
h_{\min} , h_{\max}	-9, 9
k_{\min} , k_{\max}	0, 24
l_{\min} , l_{\max}	0, 9
Reflections collected / unique	2426 / 2426 [R(int) ^a = ?]
Reflections [$I > 2\sigma$]	2370
Completeness to θ_{\max}	0.994
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.858 , 0.216
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2426 / 1 / 272
Flack parameter	0.08(3)
^b S (Goodness-of-fit)	1.048
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0248$, $wR2^d = 0.0597$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0259$, $wR2^d = 0.0602$
Largest diff. peak and hole	0.565 and -0.868 e ⁻ .Å ⁻³

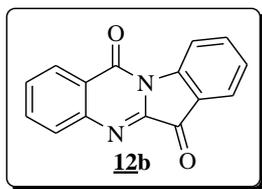
➤ 9'-Hydroxy-1,9'-bifluorén-9-one **9b'**• **Données structurales**

(C₂₆ H₁₆ O₂); $M = 360.39$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), $T = 150(2)$ K; monoclinic $P 2_1/c$ (I.T.#14), $a = 8.1791(3)$, $b = 15.1330(9)$, $c = 14.8514(10)$ Å, $\beta = 100.614(2)^\circ$, $V = 1806.77(18)$ Å³. $Z = 4$, $d = 1.325$ g.cm⁻³, $\mu = 0.083$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³⁶ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. Except oxygen linked hydrogen atom that was introduced in the structural model through Fourier difference maps analysis, H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 4140 unique intensities and 256 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1243$ ($R(F) = 0.0541$) for 2969 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

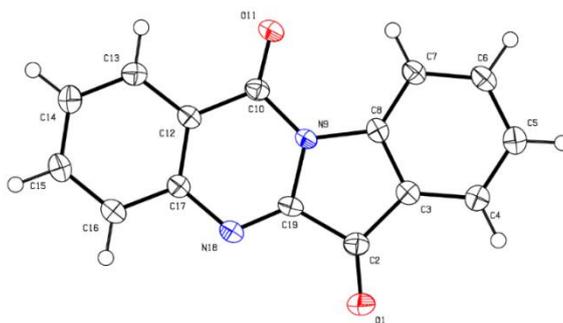


• **Table :** Crystal data and structure refinement

Empirical formula	C ₂₆ H ₁₆ O ₂
Formula weight	360.39
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Unit cell dimensions	$a = 8.1791(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 15.1330(9) \text{ \AA}$, $\beta = 100.614(2)^\circ$ $c = 14.8514(10) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volume	1806.77(18) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.325 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.083 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	752
Crystal size	0.53 x 0.4 x 0.17 mm
Crystal color	yellow
Theta range for data collection	2.98 to 27.48 °
<i>h</i> _min, <i>h</i> _max	-8, 10
<i>k</i> _min, <i>k</i> _max	-19, 19
<i>l</i> _min, <i>l</i> _max	-19, 19
Reflections collected / unique	16086 / 4140 [<i>R</i> (int) ^a = 0.0522]
Reflections [<i>I</i> >2σ]	2969
Completeness to theta_max	0.999
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.986 , 0.914
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	4140 / 0 / 256
^b Goodness-of-fit	1.045
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> >2σ]	<i>R</i> 1 ^c = 0.0541, <i>wR</i> 2 ^d = 0.1243
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 ^c = 0.0805, <i>wR</i> 2 ^d = 0.1374
Largest diff. peak and hole	0.79 and -0.226 e ⁻ .Å ⁻³

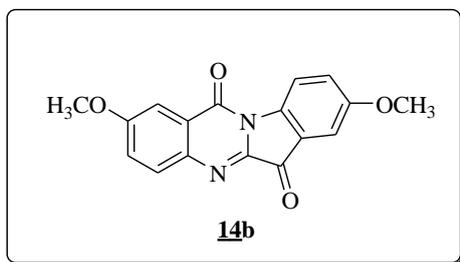
➤ Indolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione ou tryptanthrine **12b**• **Données structurales**

(C₁₅ H₈ N₂ O₂); $M = 248.23$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $P 2_1/n$ (I.T.#14), $a = 7.2839(5)$, $b = 7.5706(5)$, $c = 19.4214(14) \text{ \AA}$, $\beta = 91.033(3)^\circ$, $V = 1070.79(13) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.54 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.105 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³³ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2455 unique intensities and 172 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1094$ ($R(F) = 0.0481$) for 1732 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

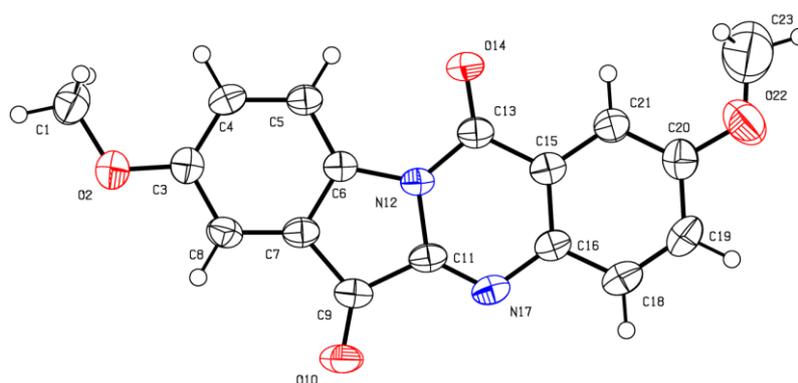
• **Table :** Crystal data and structure refinement

Empirical formula	C ₁₅ H ₈ N ₂ O ₂
Formula weight	248.23

Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, $P 2_1/n$
Unit cell dimensions	$a = 7.2839(5)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.5706(5)$ Å, $\beta = 91.033(3)^\circ$ $c = 19.4214(14)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	1070.79(13) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.54 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.105 mm ⁻¹
$F(000)$	512
Crystal size	0.58 x 0.17 x 0.05 mm
Crystal color	yellow
Theta range for data collection	2.97 to 27.47 °
h_{\min} , h_{\max}	-9, 9
k_{\min} , k_{\max}	-7, 9
l_{\min} , l_{\max}	-25, 25
Reflections collected / unique	13937 / 2455 [$R(\text{int})^a = 0.0472$]
Reflections [$I > 2\sigma$]	732
Completeness to θ_{\max}	0.999
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.995 , 0.910
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2455 / 0 / 172
^b Goodness-of-fit	1.028
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0481$, $wR2^d = 0.1094$
R indices (all data)	$R1^c = 0.077$, $wR2^d = 0.121$
Largest diff. peak and hole	0.189 and -0.267 e ⁻ .Å ⁻³

➤ 2,8-Diméthoxyindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione **14b**• **Données structurales**

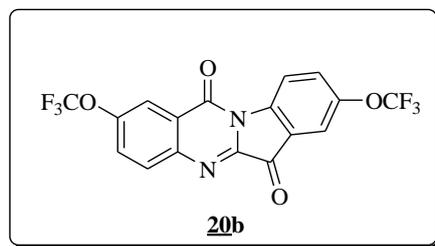
(C₁₇ H₁₂ N₂ O₄); $M = 308.29$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 295 \text{ K}$; monoclinic $P 2_1/n$ (I.T.#14), $a = 18.012(7)$, $b = 3.8582(15)$, $c = 20.150(7) \text{ \AA}$, $\beta = 100.88(2)^\circ$, $V = 1375.1(9) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.489 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.108 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by dual-space algorithm using the *SHELXT* program,¹²⁹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-2014*).¹³⁰ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 3109 unique intensities and 210 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.2482$ ($R(F) = 0.0904$) for 1838 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.



- **Table :** Crystal data and structure refinement

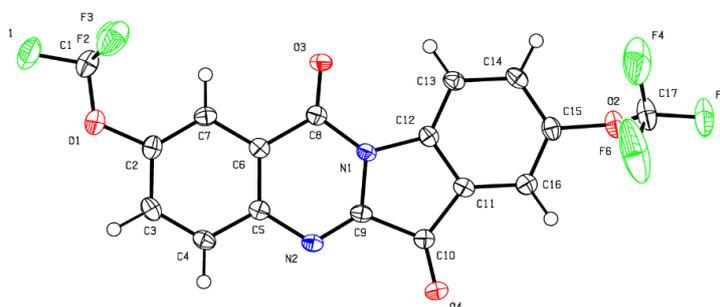
Empirical formula	$C_{17} H_{12} N_2 O_4$
Formula weight	308.29
Temperature	295 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, $P 2_1/n$
Unit cell dimensions	$a = 18.012(7)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 3.8582(15)$ Å, $\beta = 100.88(2)^\circ$ $c = 20.150(7)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	1375.1(9) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.489 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.108 mm ⁻¹
$F(000)$	640
Crystal size	0.580 x 0.030 x 0.020 mm
Crystal color	orange
Theta range for data collection	3.086 to 27.484 °
h_{\min} , h_{\max}	-22, 23
k_{\min} , k_{\max}	-5, 4
l_{\min} , l_{\max}	-26, 26
Reflections collected / unique	22018 / 3109 [$R(\text{int})^a = 0.1472$]
Reflections [$I > 2\sigma$]	1838
Completeness to θ_{\max}	0.998
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.998 , 0.607
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3109 / 0 / 210
^b Goodness-of-fit	1.102
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0904$, $wR2^d = 0.2482$
R indices (all data)	$R1^c = 0.1494$, $wR2^d = 0.2920$
Largest diff. peak and hole	1.199 and -0.464 e ⁻ .Å ⁻³

➤ 2,8-Bis(trifluorométhoxy)indolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione 20b



• **Données structurales**

(C₁₇ H₆ F₆ N₂ O₄); $M = 416.24$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; triclinic $P \bar{1}$ (I.T.#2), $a = 6.9024(9)$, $b = 7.5517(10)$, $c = 14.893(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 85.430(5)$, $\beta = 78.965(5)$, $\gamma = 89.996(5)^\circ$, $V = 759.42(18) \text{ \AA}^3$. $Z = 2$, $d = 1.820 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.178 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by dual-space algorithm using the *SHELXT* program,¹²⁹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-2014*).¹³⁰ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 3466 unique intensities and 262 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1114$ ($R(F) = 0.0464$) for 2593 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

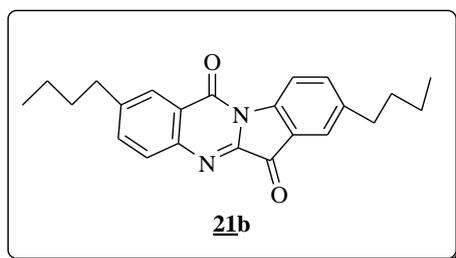


• **Table :** Crystal data and structure refinement

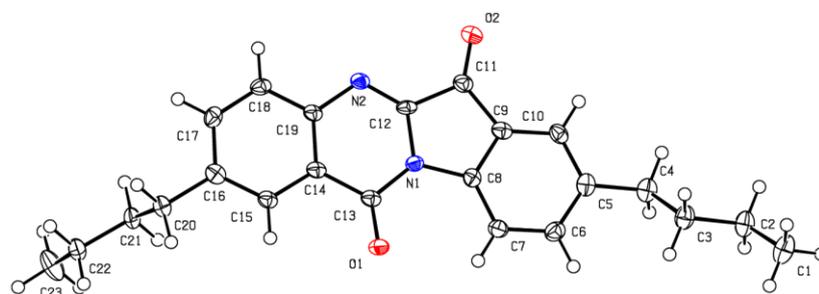
Empirical formula

C₁₇ H₆ F₆ N₂ O₄

Formula weight	416.24
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	triclinic, $P \bar{1}$
Unit cell dimensions	$a = 6.9024(9)$ Å, $\alpha = 85.430(5)^\circ$ $b = 7.5517(10)$ Å, $\beta = 78.965(5)^\circ$ $c = 14.893(2)$ Å, $\gamma = 89.996(5)^\circ$
Volume	759.42(18) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.820 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.178 mm ⁻¹
$F(000)$	416
Crystal size	0.410 x 0.110 x 0.100 mm
Crystal color	yellow
Theta range for data collection	2.944 to 27.479 °
h_{\min} , h_{\max}	-8, 8
k_{\min} , k_{\max}	-9, 9
l_{\min} , l_{\max}	-19, 19
Reflections collected / unique	14665 / 3466 [$R(\text{int})^a = 0.0454$]
Reflections [$I > 2\sigma$]	2593
Completeness to θ_{\max}	0.997
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.982 , 0.882
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3466 / 0 / 262
^b Goodness-of-fit	1.025
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0464$, $wR2^d = 0.1114$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0684$, $wR2^d = 0.1237$
Largest diff. peak and hole	0.415 and -0.427 e ⁻ .Å ⁻³

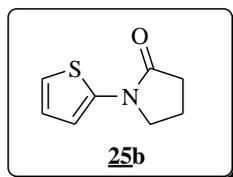
➤ **2,8-Dibutylindolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione 21b**• **Données structurales**

(C₂₃ H₂₄ N₂ O₂); $M = 360.44$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; triclinic $P - 1$ (I.T.#2), $a = 5.1503(12)$, $b = 13.656(3)$, $c = 13.902(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 74.392(7)$, $\beta = 89.234(8)$, $\gamma = 85.397(7)^\circ$, $V = 938.7(3) \text{ \AA}^3$. $Z = 2$, $d = 1.275 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.082 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by dual-space algorithm using the *SHELXT* program,¹²⁹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-2014*).¹³⁰ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 4316 unique intensities and 246 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.2119$ ($R(F) = 0.0856$) for 3008 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

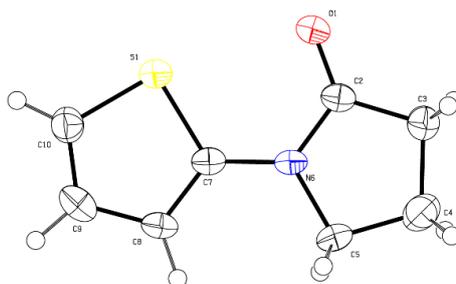


- **Table :** Crystal data and structure refinement

Empirical formula	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₂
Formula weight	360.44
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	triclinic, <i>P</i> -1
Unit cell dimensions	a = 5.1503(12) Å, α = 74.392(7) ° b = 13.656(3) Å, β = 89.234(8) ° c = 13.902(3) Å, γ = 85.397(7) °
Volume	938.7(3) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.275 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.082 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	384
Crystal size	0.560 x 0.510 x 0.070 mm
Crystal color	yellow
Theta range for data collection	3.022 to 27.484 °
h _{min} , h _{max}	-6, 6
k _{min} , k _{max}	-16, 17
l _{min} , l _{max}	-18, 18
Reflections collected / unique	17513 / 4316 [R(int) ^a = 0.1110]
Reflections [I>2σ]	3008
Completeness to theta _{max}	0.999
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.994 , 0.471
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	4316 / 0 / 246
^b Goodness-of-fit	1.043
Final <i>R</i> indices [I>2σ]	<i>R</i> 1 ^c = 0.0856, <i>wR</i> 2 ^d = 0.2119
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 ^c = 0.1192, <i>wR</i> 2 ^d = 0.2335
Largest diff. peak and hole	0.525 and -0.427 e ⁻ .Å ⁻³

➤ 1-(2-Thiényl)pyrrolidin-2-one **25b**• **Données structurales**

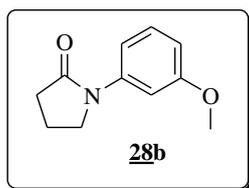
(C₈ H₉ N O S); $M = 167.22$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $C c$ (I.T.#9), $a = 15.6785(13)$, $b = 5.7017(4)$, $c = 8.9360(7) \text{ \AA}$, $\beta = 97.344(3)^\circ$, $V = 792.27(11) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.402 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.344 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³³ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 1221 unique intensities and 100 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0797$ ($R(F) = 0.035$) for 1042 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

• **Table :** Crystal data and structure refinement

Empirical formula	C ₈ H ₉ N O S
Formula weight	167.22
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system, space group	monoclinic, $C c$

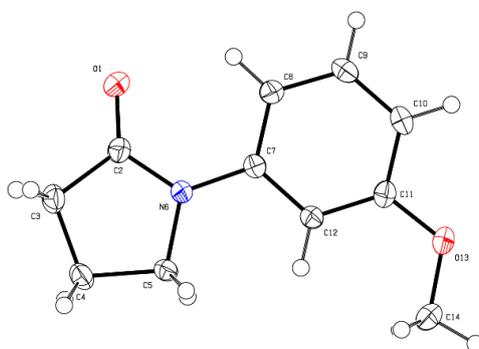
Unit cell dimensions	$a = 15.6785(13) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 5.7017(4) \text{ \AA}$, $\beta = 97.344(3)^\circ$ $c = 8.9360(7) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$792.27(11) \text{ \AA}^3$
Z, Calculated density	4, $1.402 \text{ (g.cm}^{-3}\text{)}$
Absorption coefficient	0.344 mm^{-1}
$F(000)$	352
Crystal size	0.36 x 0.13 x 0.04 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.81 to 27.47°
h_{min} , h_{max}	-13, 20
k_{min} , k_{max}	-7, 6
l_{min} , l_{max}	-10, 11
Reflections collected / unique	2252 / 1221 [$R(\text{int})^a = 0.0249$]
Reflections [$I > 2\sigma$]	1042
Completeness to θ_{max}	0.991
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.986 , 0.807
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1221 / 2 / 100
^b Goodness-of-fit	1.048
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.035$, $wR2^d = 0.0797$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0431$, $wR2^d = 0.0853$
Largest diff. peak and hole	0.218 and $-0.269 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

➤ **1-(3-Méthoxyphényl)pyrrolidin-2-one 28b**



- **Données structurales**

(C₁₁ H₁₃ N O₂); $M = 191.22$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $P 2_1/c$ (I.T.#14), $a = 9.5486(8)$, $b = 7.4520(8)$, $c = 13.6565(14) \text{ \AA}$, $\beta = 103.073(3)^\circ$, $V = 946.56(16) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.342 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.093 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX*¹³³ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2162 unique intensities and 128 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1097$ ($R(F) = 0.0414$) for 1834 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

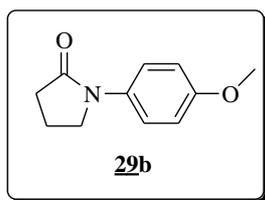


- **Table:** Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C ₁₁ H ₁₃ N O ₂
Formula weight	191.22
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, $P 2_1/c$
Unit cell dimensions	$a = 9.5486(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.4520(8) \text{ \AA}$, $\beta = 103.073(3)^\circ$ $c = 13.6565(14) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volume	946.56(16) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.342 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.093 mm ⁻¹
$F(000)$	408
Crystal size	0.53 x 0.29 x 0.22 mm

Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.13 to 27.45 °
h_min, h_max	-8, 12
k_min, k_max	-9, 9
l_min, l_max	-17, 17
Reflections collected / unique	8190 / 2162 [R(int) ^a = 0.0376]
Reflections [I>2σ]	1834
Completeness to theta_max	0.996
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.980 , 0.842
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2162 / 0 / 128
^b Goodness-of-fit	1.053
Final R indices [I>2σ]	$R1^c = 0.0414$, $wR2^d = 0.1097$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0488$, $wR2^d = 0.115$
Largest diff. peak and hole	0.269 and -0.2 e ⁻ .Å ⁻³

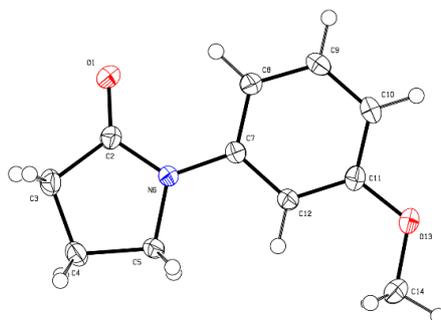
➤ **1-(4-Méthoxyphényl)pyrrolidin-2-one 29b**



• **Données structurales**

(C₁₁ H₁₃ N O₂); $M = 191.22$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), $T = 150(2)$ K; orthorhombic $P c a b$ (I.T.#61), $a = 6.4531(9)$, $b = 7.2771(11)$, $c = 40.841(6)$ Å, $V = 1917.9(5)$ Å³. $Z = 8$, $d = 1.325$ g.cm⁻³, $\mu = 0.091$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³³ All non-

hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2206 unique intensities and 128 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1947$ ($R(F) = 0.0887$) for 1434 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

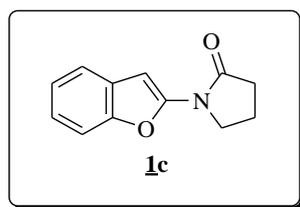


• **Table :** Crystal data and structure refinement

Empirical formula	$C_{11} H_{13} N O_2$
Formula weight	191.22
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, $P c a b$
Unit cell dimensions	$a = 6.4531(9)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.2771(11)$ Å, $\beta = 90^\circ$ $c = 40.841(6)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1917.9(5)$ Å ³
Z, Calculated density	8, 1.325 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.091 mm ⁻¹
$F(000)$	816
Crystal size	0.58 x 0.26 x 0.05 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.97 to 27.48 °
h_min, h_max	5, 8
k_min, k_max	-9, 9
l_min, l_max	-52, 40
Reflections collected / unique	8559 / 2206 [$R(\text{int})^a = 0.0619$]

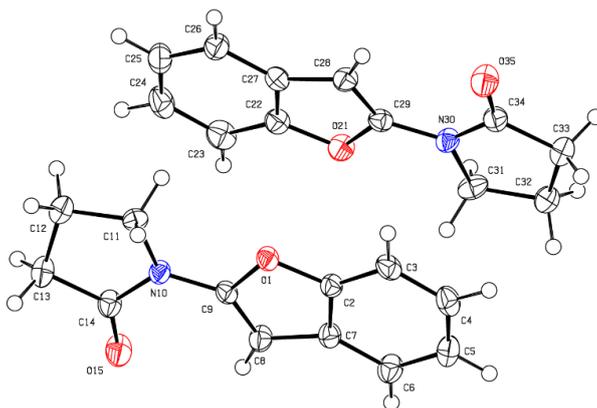
Reflections [$I > 2\sigma$]	1434
Completeness to theta_max	0.996
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.995 , 0.823
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2206 / 0 / 128
^b Goodness-of-fit	1.108
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0887$, $wR2^d = 0.1947$
R indices (all data)	$R1^c = 0.1263$, $wR2^d = 0.2102$
Largest diff. peak and hole	0.32 and $-0.278 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

➤ **1-(Benzofuran-2-yl)pyrrolidin-2-one 1c**



• **Données structurales**

(C₁₂ H₁₁ N₁ O₂); $M = 201.22$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; triclinic $P \bar{1}$ (I.T.#2), $a = 7.0061(4)$, $b = 10.3157(7)$, $c = 14.2592(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 70.602(3)$, $\beta = 86.907(3)$, $\gamma = 86.026(3)^\circ$, $V = 969.19(11) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $d = 1.379 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.095 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³³ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 4400 unique intensities and 271 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1157$ ($R(F) = 0.0469$) for 2847 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$

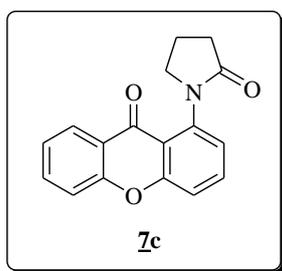


• **Table :** Crystal data and structure refinement

Empirical formula	C ₁₂ H ₁₁ N ₁ O ₂
Formula weight	201.22
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	triclinic, <i>P</i> -1
Unit cell dimensions	a = 7.0061(4) Å, α = 70.602(3) ° b = 10.3157(7) Å, β = 86.907(3) ° c = 14.2592(9) Å, γ = 86.026(3) °
Volume	969.19(11) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.379 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	24
Crystal size	0.39 x 0.28 x 0.18 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.92 to 27.47 °
h_min, h_max	-8, 9
k_min, k_max	-13, 13
l_min, l_max	-18, 18
Reflections collected / unique	9682 / 4400 [R(int) ^a = 0.0321]
Reflections [I > 2σ]	2847
Completeness to theta_max	0.993

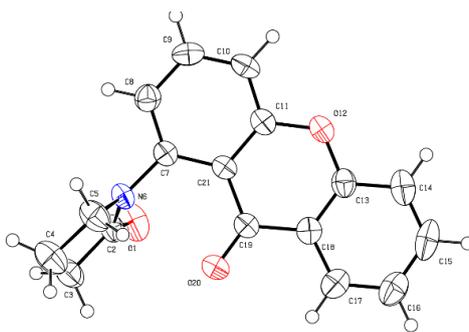
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.983 , 0.921
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4400 / 0 / 271
^b Goodness-of-fit	1.073
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0469$, $wR2^d = 0.1157$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0758$, $wR2^d = 0.1359$
Largest diff. peak and hole	0.195 and $-0.27 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

➤ **1-(9-oxo-9H-xanthén-1-yl)pyrrolidin-2-one 7c**



• **Données structurales**

($C_{17} H_{13} N O_3$); $M = 279.28$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer, Mo- $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 295 \text{ K}$; orthorhombic $P n a 2_1$ (I.T.#33), $a = 18.9134(17)$, $b = 5.5288(5)$, $c = 12.5988(9) \text{ \AA}$, $V = 1317.44(19) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.408 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.097 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by dual-space algorithm using the *SHELXT* program,¹²⁹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-2014*).¹³⁰ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2959 unique intensities and 190 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1398$ ($R(F) = 0.0628$) for 2150 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

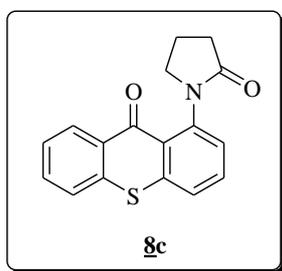


• **Table :** Crystal data and structure refinement

Empirical formula	$C_{17}H_{13}NO_3$
Formula weight	279.28
Temperature	295 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, $Pna2_1$
Unit cell dimensions	$a = 18.9134(17)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 5.5288(5)$ Å, $\beta = 90^\circ$ $c = 12.5988(9)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1317.44(19)$ Å ³
Z, Calculated density	4, 1.408 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.097 mm ⁻¹
$F(000)$	584
Crystal size	0.550 x 0.050 x 0.030 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.234 to 27.473 °
h_min, h_max	-24, 24
k_min, k_max	-7, 6
l_min, l_max	-16, 16
Reflections collected / unique	7258 / 2959 [R(int) ^a = 0.1087]
Reflections [$I > 2\sigma$]	2150
Completeness to theta_max	0.999
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.997 , 0.835

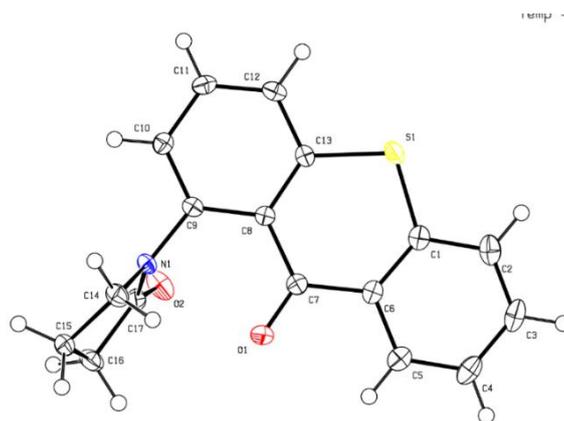
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2959 / 1 / 190
^b Goodness-of-fit	1.055
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0628$, $wR2^d = 0.1398$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0935$, $wR2^d = 0.1541$
Largest diff. peak and hole	0.305 and $-0.337 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

➤ **1-[1-(9-Thioxanthyl)]-2-pyrrolidinone 8c**



• **Données structurales**

(C₁₇ H₁₃ N O₂ S); $M = 295.34$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $P 2_1/c$ (I.T.#14), $a = 13.3409(9)$, $b = 5.4022(5)$, $c = 18.5865(15) \text{ \AA}$, $\beta = 100.595(3)^\circ$, $V = 1316.70(18) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.490 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.249 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by dual-space algorithm using the *SHELXT* program,¹²⁹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-2014*).¹³⁰ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2988 unique intensities and 190 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0889$ ($R(F) = 0.0394$) for 2290 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

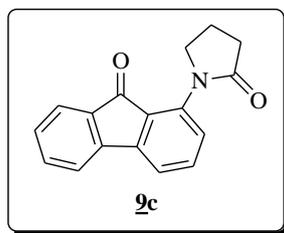


• **Table :** Crystal data and structure refinement

Empirical formula	$C_{17}H_{13}NO_2S$
Formula weight	295.34
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, $P 2_1/c$
Unit cell dimensions	$a = 13.3409(9)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 5.4022(5)$ Å, $\beta = 100.595(3)^\circ$ $c = 18.5865(15)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1316.70(18)$ Å ³
Z, Calculated density	4, 1.490 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.249 mm ⁻¹
$F(000)$	616
Crystal size	0.250 x 0.080 x 0.030 mm
Crystal color	yellow
Theta range for data collection	2.943 to 27.476 °
h_{\min} , h_{\max}	-16, 17
k_{\min} , k_{\max}	-7, 6
l_{\min} , l_{\max}	-24, 24
Reflections collected / unique	13011 / 2988 [$R(\text{int})^a = 0.0558$]
Reflections [$I > 2\sigma$]	2290
Completeness to θ_{\max}	0.997

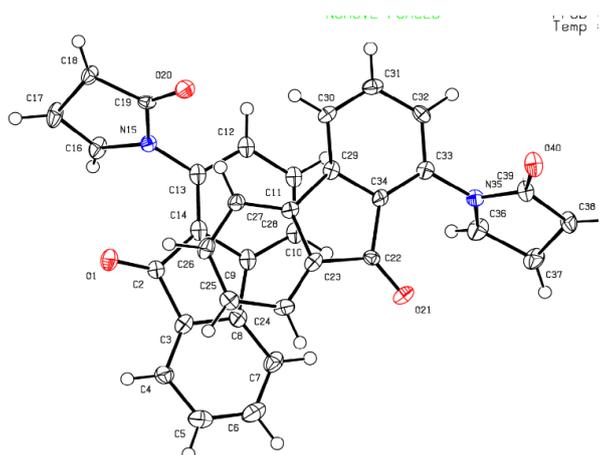
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.993 , 0.890
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2988 / 0 / 190
^b Goodness-of-fit	1.020
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0394$, $wR2^d = 0.0889$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0602$, $wR2^d = 0.0973$
Largest diff. peak and hole	0.300 and $-0.285 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

➤ **1-(9-oxo-9H-fluorén-1-yl)pyrrolidin-2-one 9c**



• **Données structurales**

($2(\text{C}_{17} \text{H}_{10} \text{N} \text{O}_2)$); $M = 520.52$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo- $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; Monoclinic $P 2_1/c$ (I.T.#14), $a = 7.0380(3)$, $b = 22.3046(13)$, $c = 16.6958(9) \text{ \AA}$, $\beta = 104.886(2)^\circ$, $V = 2532.9(2) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.365 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.090 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*).¹³² All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 5301 unique intensities and 331 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.3050$ ($R(F) = 0.1373$) for 4131 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

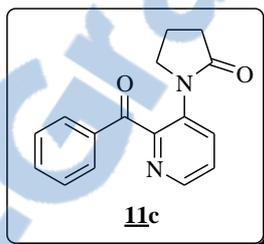


• **Table :** Crystal data and structure refinement

Empirical formula	$C_{34} H_{20} N_2 O_4$
Extended formula	$2(C_{17} H_{10} N O_2)$
Formula weight	520.52
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, $P 2_1/c$
Unit cell dimensions	$a = 7.0380(3)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 22.3046(13)$ Å, $\beta = 104.886(2)^\circ$ $c = 16.6958(9)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$2532.9(2)$ Å ³
Z, Calculated density	4, 1.365 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹
$F(000)$	1080
Crystal size	0.510 x 0.070 x 0.050 mm
Crystal color	yellow
Theta range for data collection	2.995 to 27.484 °
h_min, h_max	-8, 9
k_min, k_max	-25, 28
l_min, l_max	-21, 21
Reflections collected / unique	20836 / 5301 [R(int) ^a = 0.0680]
Reflections [$I > 2\sigma$]	4131
Completeness to theta_max	0.913

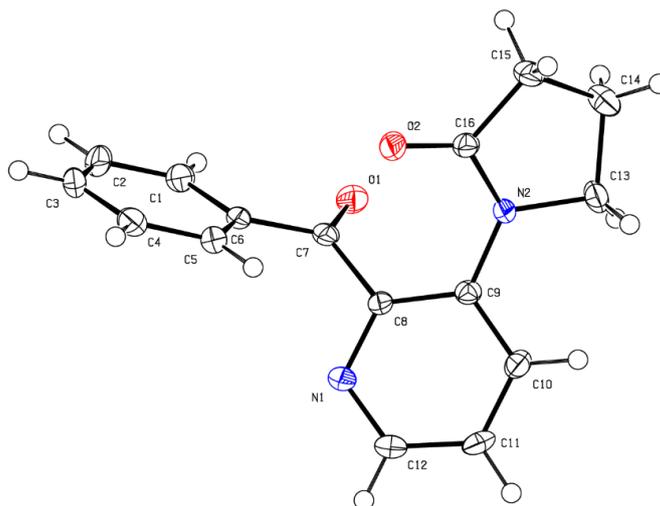
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.996 , 0.672
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5301 / 0 / 331
^b Goodness-of-fit	1.195
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.1373$, $wR2^d = 0.3050$
R indices (all data)	$R1^c = 0.1597$, $wR2^d = 0.3157$
Largest diff. peak and hole	0.872 and $-0.766 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

➤ **1-(2-Benzoyl-3-pyridyl)pyrrolidin-2-one 11c**



• **Données structurales**

($\text{C}_{16} \text{H}_{14} \text{N}_2 \text{O}_2$); $M = 266.29$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer, Mo- $\text{K}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $P 2_1/c$ (I.T.#14), $a = 10.8301(10)$, $b = 8.2056(6)$, $c = 14.9205(14) \text{ \AA}$, $\beta = 91.168(4)^\circ$, $V = 1325.7(2) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.334 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $\mu = 0.090 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by dual-space algorithm using the *SHELXT* program,¹²⁹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-2014*).¹³⁰ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 3012 unique intensities and 181 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1349$ ($R(F) = 0.0550$) for 2432 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

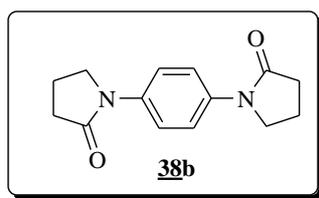


• **Table :** Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂
Formula weight	266.29
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Unit cell dimensions	a = 10.8301(10) Å, α = 90 ° b = 8.2056(6) Å, β = 91.168(4) ° c = 14.9205(14) Å, γ = 90 °
Volume	1325.7(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.334 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	560
Crystal size	0.600 x 0.420 x 0.230 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.115 to 27.457 °
h _{min} , h _{max}	-14, 14
k _{min} , k _{max}	-9, 10
l _{min} , l _{max}	-19, 19
Reflections collected / unique	13484 / 3012 [R(int) ^a = 0.0629]

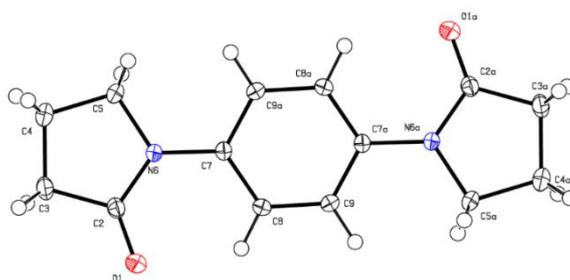
Reflections [$I > 2\sigma$]	2432
Completeness to theta_max	0.994
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.980 , 0.636
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3012 / 0 / 181
^b Goodness-of-fit	1.046
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0550$, $wR2^d = 0.1349$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0700$, $wR2^d = 0.1458$
Largest diff. peak and hole	0.397 and -0.304 $e^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

➤ **1,1'-(1,4-Phénylène)bispyrrolidin-2-one 38b**



• **Données structurales**

$C_{14}H_{16}N_2O_2$; $M = 244.29$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150 \text{ K}$; monoclinic $P 2_1/c$ (I.T.#14), $a = 12.2154(6)$, $b = 7.2772(3)$, $c = 6.5169(3) \text{ \AA}$, $\beta = 91.436(2)^\circ$, $V = 579.13(5) \text{ \AA}^3$. $Z = 2$, $d = 1.401 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.095 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by dual-space algorithm using the *SHELXT* program,¹²⁹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-2014*).¹³⁰ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 1315 unique intensities and 82 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1134$ ($R(F) = 0.0425$) for 1202 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

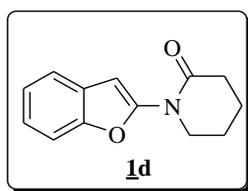


• **Table :** Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	$C_{14} H_{16} N_2 O_2$
Formula weight	244.29
Temperature	150 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, $P 2_1/c$
Unit cell dimensions	$a = 12.2154(6)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.2772(3)$ Å, $\beta = 91.436(2)^\circ$ $c = 6.5169(3)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$579.13(5)$ Å ³
Z, Calculated density	2, 1.401 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹
$F(000)$	260
Crystal size	0.580 x 0.460 x 0.340 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.259 to 27.511 °
h_{\min} , h_{\max}	-15, 15
k_{\min} , k_{\max}	-9, 9
l_{\min} , l_{\max}	-8, 7
Reflections collected / unique	4947 / 1315 [$R(\text{int})^a = 0.0252$]
Reflections [$I > 2\sigma$]	1202
Completeness to θ_{\max}	0.981
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.968 , 0.889

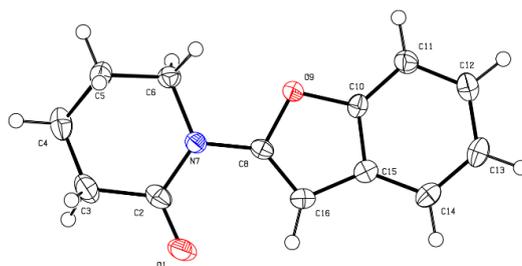
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1315 / 0 / 82
χ^2 (Goodness-of-fit)	1.048
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0425$, $wR2^d = 0.1134$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0462$, $wR2^d = 0.1162$
Largest diff. peak and hole	0.290 and $-0.197 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

➤ **1-(Benzofuran-2-yl)pipéridin-2-one 1d**



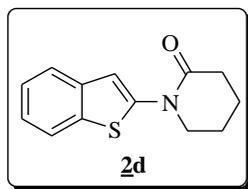
• **Données structurales**

($\text{C}_{13} \text{H}_{13} \text{N} \text{O}_2$); $M = 215.24$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $P 2_1/n$ (I.T.#14), $a = 6.2043(6)$, $b = 13.6566(11)$, $c = 12.3273(9) \text{ \AA}$, $\beta = 95.109(3)^\circ$, $V = 1040.34(15) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.374 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.093 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³³ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2374 unique intensities and 145 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1113$ ($R(F) = 0.0437$) for 1943 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

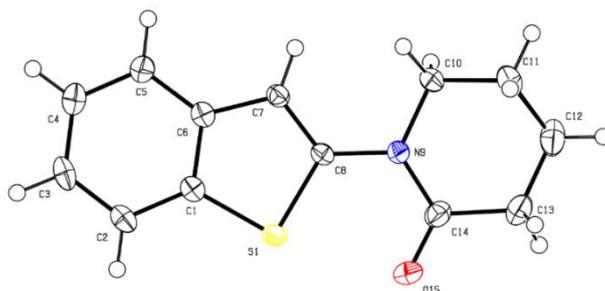


- **Table:** Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	$C_{13}H_{13}NO_2$
Formula weight	215.24
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, $P 2_1/n$
Unit cell dimensions	$a = 6.2043(6)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 13.6566(11)$ Å, $\beta = 95.109(3)^\circ$ $c = 12.3273(9)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	1040.34(15) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.374 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.093 mm ⁻¹
$F(000)$	456
Crystal size	0.57 x 0.43 x 0.3 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.98 to 27.48 °
h_min, h_max	-8, 8
k_min, k_max	-17, 13
l_min, l_max	-15, 12
Reflections collected / unique	9274 / 2374 [$R(\text{int})^a = 0.0366$]
Reflections [$I > 2\sigma$]	1943
Completeness to theta_max	0.999
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.972 , 0.904
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2374 / 0 / 145
^b Goodness-of-fit	1.151
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0437$, $wR2^d = 0.1113$
R indices (all data)	$R1^c = 0.054$, $wR2^d = 0.1171$
Largest diff. peak and hole	0.188 and -0.269 e ⁻ .Å ⁻³

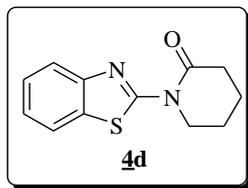
➤ **1-(Benzothiophèn-2-yl)pipéridin-2-one 2d**• **Données structurales**

(C₁₃ H₁₃ N₁ O₁ S₁); $M = 231.3$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $P 2_1/n$ (I.T.#14), $a = 6.2311(4)$, $b = 13.6241(8)$, $c = 12.9733(7) \text{ \AA}$, $\beta = 97.711(2)^\circ$, $V = 1091.39(11) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.408 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.272 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³³ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2493 unique intensities and 145 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1091$ ($R(F) = 0.0438$) for 1983 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

• **Table: Crystal data and structure refinement**

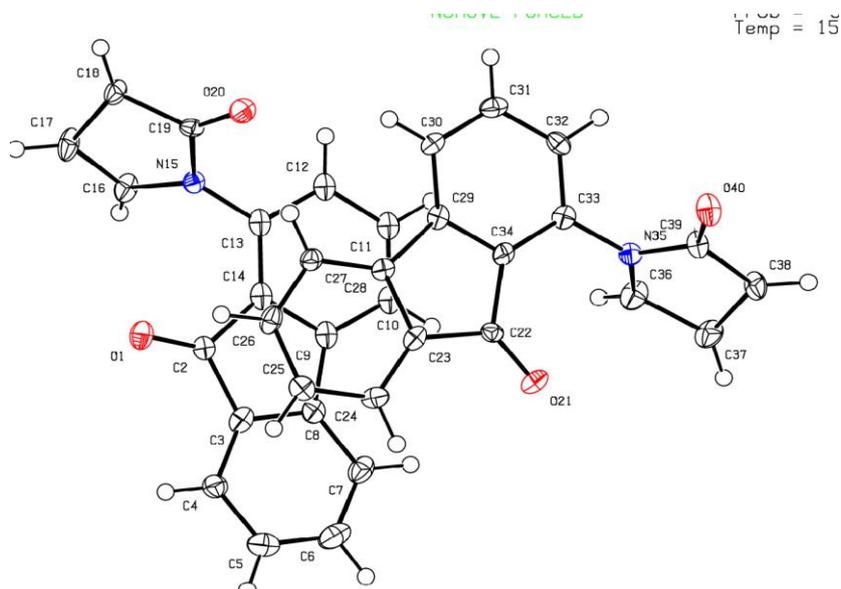
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₃ N O S
Extended formula	C ₁₃ H ₁₃ N ₁ O ₁ S ₁
Formula weight	231.3

Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, $P 2_1/n$
Unit cell dimensions	$a = 6.2311(4)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 13.6241(8)$ Å, $\beta = 97.711(2)^\circ$ $c = 12.9733(7)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	1091.39(11) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.408 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.272 mm ⁻¹
$F(000)$	488
Crystal size	0.6 x 0.59 x 0.23 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.99 to 27.46 °
h_min, h_max	-7, 8
k_min, k_max	-17, 16
l_min, l_max	-15, 16
Reflections collected / unique	7975 / 2493 [R(int) ^a = 0.0429]
Reflections [I>2σ]	1983
Completeness to theta_max	1
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.939 , 0.824
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2493 / 0 / 145
^b Goodness-of-fit	1.026
Final R indices [I>2σ]	$R1^c = 0.0438$, $wR2^d = 0.1091$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0579$, $wR2^d = 0.1163$
Largest diff. peak and hole	0.508 and -0.281 e ⁻ .Å ⁻³

➤ 1-(Benzothiazol-2-yl)pipéridin-2-one **4d**

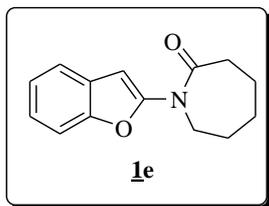
• Données structurales

($2(C_{13}H_{12}NO_2S)$); $M = 460.59$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo- $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; tetragonal $P -4 2_1 c$ (I.T.#114), $a = 14.2662(9)$, $c = 21.0404(18) \text{ \AA}$, $V = 4282.2(5) \text{ \AA}^3$. $Z = 8$, $d = 1.429 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.277 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³³ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 4894 unique intensities and 289 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.2382$ ($R(F) = 0.1$) for 3133 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

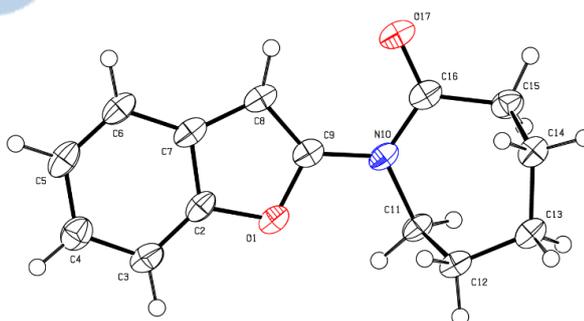


- **Table:** Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂
Extended formula	2(C ₁₃ H ₁₂ N O S)
Formula weight	460.59
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	tetragonal, <i>P</i> -4 2 ₁ c
Unit cell dimensions	a = 14.2662(9) Å, α = 90 ° b = 14.2662 Å, β = 90 ° c = 21.0404(18) Å, γ = 90 °
Volume	4282.2(5) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.429 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.277 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	1936
Crystal size	0.4 x 0.29 x 0.12 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.02 to 27.46 °
h _{min} , h _{max}	-18, 18
k _{min} , k _{max}	-15, 18
l _{min} , l _{max}	-14, 27
Reflections collected / unique	19039 / 4894 [R(int) ^a = 0.1028]
Reflections [I>2σ]	3133
Completeness to theta _{max}	0.997
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.967 , 0.805
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	4894 / 0 / 289
Flack parameter	0.18(19)
^b Goodness-of-fit	1.005
Final <i>R</i> indices [I>2σ]	<i>R</i> 1 ^c = 0.1, <i>wR</i> 2 ^d = 0.2382
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 ^c = 0.1422, <i>wR</i> 2 ^d = 0.2778
Largest diff. peak and hole	2.916 and -0.445 e ⁻ .Å ⁻³

➤ 1-(Benzofuran-2-yl)h xahydro-2H-azépin-2-one **1e**• **Données structurales**

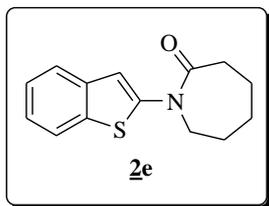
(C₁₄ H₁₅ N O₂); $M = 229.27$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $C 2/c$ (I.T.#15), $a = 15.2276(19)$, $b = 10.4953(13)$, $c = 14.7612(19) \text{ \AA}$, $\beta = 108.973(4)^\circ$, $V = 2230.9(5) \text{ \AA}^3$. $Z = 8$, $d = 1.365 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.091 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³³ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2496 unique intensities and 154 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1127$ ($R(F) = 0.0465$) for 1881 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

• **Table : Crystal data and structure refinement**

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₅ N O ₂
Formula weight	229.27

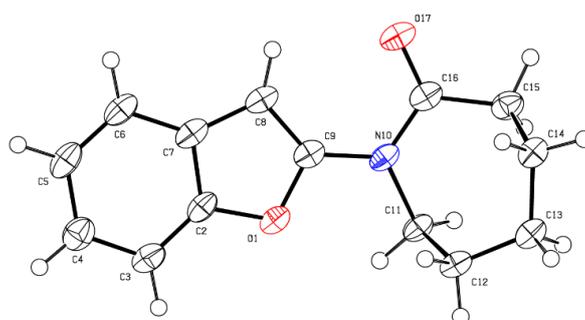
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, <i>C</i> 2/c
Unit cell dimensions	$a = 15.2276(19)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.4953(13)$ Å, $\beta = 108.973(4)^\circ$ $c = 14.7612(19)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	2230.9(5) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.365 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.091 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	976
Crystal size	0.58 x 0.4 x 0.36 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.92 to 27.42 °
h_min, h_max	-13, 19
k_min, k_max	-8, 13
l_min, l_max	-19, 19
Reflections collected / unique	4731 / 2496 [R(int) ^a = 0.0243]
Reflections [I>2σ]	1881
Completeness to theta_max	0.983
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.968 , 0.803
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	2496 / 0 / 154
^b Goodness-of-fit	1.034
Final <i>R</i> indices [I>2σ]	$R1^c = 0.0465$, $wR2^d = 0.1127$
<i>R</i> indices (all data)	$R1^c = 0.0648$, $wR2^d = 0.1244$
Largest diff. peak and hole	0.32 and -0.196 e ⁻ .Å ⁻³

➤ 1-(Benzothiophèn-2-yl)h xahydro-2H-azépin-2-one 2e



• **Données structurales**

(C₁₄ H₁₅ N O S); *M* = 245.33. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation (λ = 0.71073  ), *T* = 150(2) K; orthorhombic *P b n 2*₁ (I.T.#33), *a* = 6.2621(7), *b* = 9.9132(10), *c* = 19.3294(15)  , *V* = 1199.9(2)  ³. *Z* = 4, *d* = 1.358 g.cm⁻³, μ = 0.252 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program,¹³¹ and then refined with full-matrix least-square methods based on *F*² (*SHELXL-97*)¹³² with the aid of the *WINGX* program.¹³³ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on *F*² with 2458 unique intensities and 154 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.0788 (*R*(*F*) = 0.0355) for 2294 observed reflections with *I* > 2 σ (*I*).



• **Table:** Crystal data and structure refinement

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₅ N O S
Formula weight	245.33
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 �
Crystal system, space group	orthorhombic, <i>P b n 2</i> ₁



Unit cell dimensions	$a = 6.2621(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.9132(10) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$ $c = 19.3294(15) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1199.9(2) \text{ \AA}^3$
Z, Calculated density	4, $1.358 \text{ (g.cm}^{-3}\text{)}$
Absorption coefficient	0.252 mm^{-1}
$F(000)$	520
Crystal size	0.56 x 0.35 x 0.17 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.42 to 27.43°
h_{min} , h_{max}	-8, 7
k_{min} , k_{max}	-12, 12
l_{min} , l_{max}	-25, 24
Reflections collected / unique	5516 / 2458 [$R(\text{int})^a = 0.0388$]
Reflections [$I > 2\sigma$]	2294
Completeness to θ_{max}	0.997
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.958 , 0.808
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2458 / 1 / 154
Flack parameter	0.08(8)
^b Goodness-of-fit	1.05
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0355$, $wR2^d = 0.0788$
R indices (all data)	$R1^c = 0.039$, $wR2^d = 0.0809$
Largest diff. peak and hole	0.214 and $-0.224 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

ملخص:

خلال هذا العمل، قمنا باستخدام تفاعل déprotométtallation-iodolyse باستعمال قواعد مختلطة لمركبات من نوع Benzoaryles و Dibenzoaryles وتفاعل *N*-arylation لمركبات من نوع لاكتام بوجود يود النحاس. في حالة مشتقات isatine استبدلنا طريقة déprotométtallation-iodolyse بطريقة إضافة اليود مباشرة مما أدى إلى تشكيل مركبات من نوع Tryptanthrines. وأخيراً، تم اختبار المنتجات المركبة في خلال هذا العمل لأنشطتها المضادة للميكروبات، والمضادة للأكسدة، السامة للخلايا وتثبيط البروتياز (Proteasome)، أظهرت بعض المنتجات نشاط جيد.

كلمات البحث: مركبات حلقيّة غير متجانسة، اقتران، إزالة بروتون بالمعادن، لاكتام، النشاط المضاد للميكروبات.

Abstract

During this work, we first realized the deprotometallation-iodolysis of various heterocyclic types of benzoaryl and dibenzoaryl in the presence of lithiated bases. In a second step, we carried out the *N*-arylation of different lactams by iodinated heterocycles obtained in the presence of copper iodide. In the case of the isatin derivatives, their deprotometallation was found to be impossible and was replaced by a direct iodization which made it possible to obtain a new heterocycle family, namely variously substituted tryptanthrines. Finally, the products synthesized during this work were tested for their antimicrobial, antioxidant, cytotoxic and proteasome inhibition activities, some products showed good activity.

Key words: Heterocyclic compounds, Coupling, Deprotometallation-iodolysis, Lactams, Antimicrobial activity.

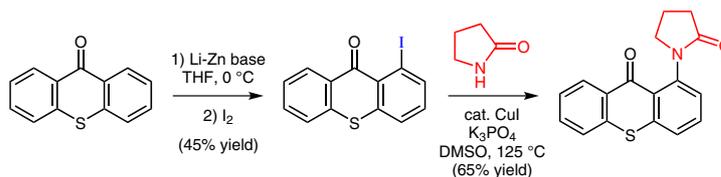
Résumé

Au cours de ce travail, nous avons réalisé dans un premier temps la déprotométtallation-iodolyse de différents hétérocycliques de types benzoaryles et dibenzoaryles en présence de bases lithiées. Dans un second temps, nous avons réalisé la *N*-arylation de différents lactames par les hétérocycles iodés obtenus en présence de l'iodure de cuivre. Dans le cas des dérivés de l'isatine, leur déprotométtallation s'est avérée impossible et a été remplacée par une iodation directe qui a permis l'obtention d'une nouvelle famille d'hétérocycle à savoir des tryptanthrines diversement substituées.

Enfin, les produits synthétisés au cours de ce travail ont été testés pour leurs activités antimicrobiennes, antioxydantes, cytotoxiques et sur l'inhibition du protéasome, quelques produits ont montré une bonne activité.

Mots Clés: Composés hétérocycliques, Couplage, Déprotométtallation-iodolyse, Lactames, Activité antimicrobienne.

Synthesis of *N*-Aryl and *N*-Heteroaryl γ -, δ -, and ϵ -Lactams Using Deprotometalation–Iodination and *N*-Arylation, and Properties Thereof

Rim Amara^{a,b}Ghenia Bentabed-Ababsa^{*a}Madani Hedidi^{a,b,1}Joseph Khoury^cHaçan Awad^cEkhlass Nassar^{*d}Thierry Roisnel^eVincent Dorcet^eFloris Chevallier^bZiad Fajloun^{*c}Florence Mongin^{*b}

^a Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée, Faculté des Sciences Exactes et Appliquées, Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, BP 1524 El M'Naouer, 31000 Oran, Algeria

^b Chimie Organique et Interfaces, Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226, CNRS-Université de Rennes 1, Bâtiment 10A, Case 1003, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France
florence.mongin@univ-rennes1.fr

^c Laboratory of Applied Biotechnology, Azm Center for Research in Biotechnology and its Applications, EDST & Faculty of Science III, Lebanese University, Tripoli, Lebanon

^d Chemistry Department, Faculty of Women for Arts, Science and Education, Ain Shams University, Cairo, Egypt

^e Centre de Diffraction X, Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226, CNRS-Université de Rennes 1, Bâtiment 10B, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France

Received: 18.05.2017

Accepted: 22.05.2017

Published online: 19.07.2017

DOI: 10.1055/s-0036-1590798; Art ID: ss-2017-z0343-op

Abstract Xanthone, thioxanthone, fluorenone, benzophenone, 2-benzoylpyridine, dibenzofuran, and dibenzothiophene were deprotonated using a base prepared in situ from $MCl_2 \cdot TMEDA$ ($M = Zn$ or Cd ; $TMEDA = N,N,N',N'$ -tetramethylethylenediamine) and lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide in a 1:3 ratio, as demonstrated by subsequent iodolysis. The different aryl halides were involved as partners in the *N*-arylation of pyrrolidin-2-one. In the presence of copper(I) iodide and tripotassium phosphate, and using dimethyl sulfoxide as solvent, the reactions could be performed in yields ranging from 40 to 70%. Most of the products were tested for their antimicrobial, antifungal, antioxidant, and cytotoxic (MCF-7) activity.

Key words C–N bond formation, deprotonative metalation, lactam, aromatic compound, antimicrobial activity, antifungal activity

Due to their presence in molecules of biological importance or in organic materials for various applications, aromatic compounds and notably heterocycles are essential, as well as the development of methods to functionalize them.

To regioselectively introduce substituents, deprotonation has imposed itself as a powerful tool.² If alkylolithiums and hindered lithium dialkylamides have been largely employed, alternative approaches using lithium-metal combinations based on 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (TMP) have recently emerged for performing reactions with sensitive substrates.³ The 1:1 mixture of the homometallic amides $LiTMP$ and $Zn(TMP)_2$, generated from $LiTMP$ and $ZnCl_2 \cdot TMEDA$ ($TMEDA = N,N,N',N'$ -tetramethylethylenediamine) in a 3:1 ratio, falls into this category.⁴ With $LiTMP$ -mediated deprotonation and in situ $Zn(TMP)_2$ -induced transmetalation, this 'trans-metal trapping'⁵ approach ensures both chemoselective and high-yielding reactions.⁶

Whereas secondary carboxamides are hardly compatible with the conditions required for their palladium-catalyzed *N*-arylation and *N*-heteroarylation (Goldberg reaction),⁷ the corresponding copper-catalyzed reactions have benefited from the development of catalyst-base systems.⁸ Copper(I) iodide is often used in the presence of a diamine (e.g., *trans*-cyclohexane-1,2-diamines or other 1,2-ethylenediamines, either *N*-alkylated or not) as ligand, and in combination with either a base (K_3PO_4 , K_2CO_3 , or Cs_2CO_3) or

CsF.^{7,9} Ligand-free catalysis is also possible at moderate reaction temperatures provided that DMSO is used as solvent.¹⁰

We here describe the use of the lithium-zinc combination developed in the group to access aromatic iodides, as well as their conversion to *N*-arylated amides based on pyrrolidin-2-ones, piperidin-2-ones and hexahydro-2*H*-azepin-2-ones. The antimicrobial, antifungal, antioxidant, and cytotoxic activities of some of the prepared compounds were evaluated.

To subsequently access new *N*-aryl and *N*-heteroaryl lactams, we first involved xanthone (**1a**), thioxanthone (**2a**), fluorenone (**3a**), benzophenone (**4a**), and 2-benzoylpyridine (**5a**) in the reaction using mixed lithium-metal bases before interception with iodine (Table 1). Achieving the deprotometalation of such aromatic ketones represents a challenge due to their low compatibility toward lithium species.¹¹ Indeed, the method has so far been restricted to a few carbonyl-containing five-membered¹² and six-membered¹³ aromatic compounds.

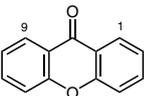
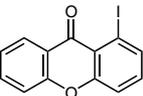
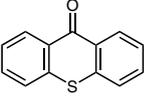
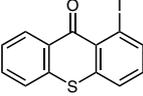
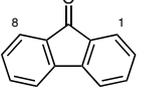
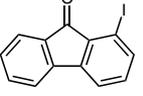
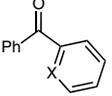
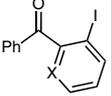
First, xanthone (**1a**) was reacted with a 1:1 mixture of LiTMP and Zn(TMP)₂ amides obtained by mixing ZnCl₂·TMEDA (0.5 equiv) and LiTMP (1.5 equiv).^{4a} Conducting the reaction in tetrahydrofuran (THF) at 0 °C for 2 h provided, after interception with iodine, the 1-iodo derivative **1b** in 43%

yield; a small amount (5% yield) of 1,9-diiodoxanthone (**1b'**) was also isolated (entry 1) and identified unambiguously (Figure 1). Increasing either the amount of base to 1 equiv of ZnCl₂·TMEDA and 3 equiv of LiTMP, or the reaction temperature to 20–25 °C, led to extended degradation due to the high reactivity of the ketone. In addition, replacing ZnCl₂·TMEDA (0.5 equiv) by CdCl₂·TMEDA^{3d} (0.5 equiv) in the preparation of the base did not improve this result since a complex mixture was obtained.

Starting from thioxanthone (**2a**), similar behavior was observed; using the 1:1 mixture of amides LiTMP and Zn(TMP)₂, this time obtained by mixing ZnCl₂·TMEDA (1 equiv) and LiTMP (3 equiv), furnished the 1-iodo derivative **2b** in 45% yield (entry 2, Figure 1).

In the case of fluorenone (**3a**), treatment by the base prepared from ZnCl₂·TMEDA (0.5 equiv) and LiTMP (1.5 equiv) in THF at room temperature for 2 h did not give any iodide; instead, the hydroxy ketone **3b'** was isolated in 63% yield (entry 3). Even if we did not observe the expected iodide **3b**, this result is of interest because it confirms that an aryllithium is first formed by reaction using this basic mixture (Scheme 1).⁴ Indeed, trapping by the keto group would have been much more sluggish had an arylzinc (or zincate) been formed.^{6c} By decreasing the reaction temperature to 0 °C, a complex mixture was noticed.

Table 1 Deprotometalation-iodination of the Ketones **1a–5a**

Entry	Ketone	M, x	Temperature	Iodo ketone	Product, yield (%) ^a
1	1a 	Zn, 0.5	0 °C		1b , 43 ^b
2	2a 	Zn, 1	0 °C		2b , 45
3	3a 	Zn, 0.5	rt		3b , – ^c
4		Cd, 0.5			3b , 80
5	4a 	X = CH	rt		4b , 66 ^d
6		5a X = N			Zn, 0.5 or 1

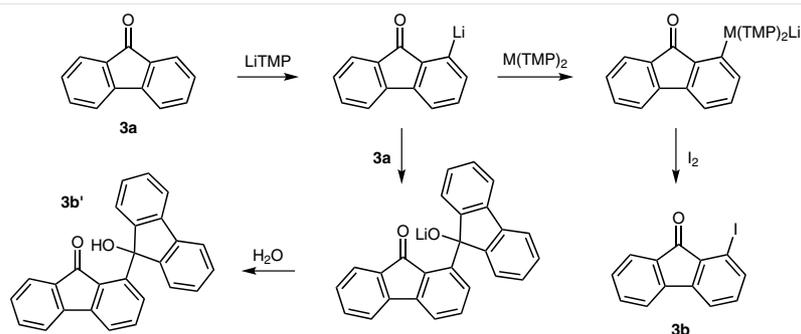
^a After purification by column chromatography.

^b 1,9-Diiodoxanthone (**1b'**) was also isolated in 5% yield.

^c The hydroxy ketone **3b'** was obtained instead in 63% yield (see Scheme 1).

^d Using a protocol previously reported.¹³

^e Complex mixtures were obtained under these conditions, and the ketone **5b** was prepared as described recently.¹⁴



Scheme 1 Deprotometalation of fluorenone (**3a**)

To obtain the 1-iodo derivative **3b**, we efficiently turned to the corresponding lithium-cadmium base generated from CdCl_2 -TMEDA (0.5 equiv) and LiTMP (1.5 equiv). After 2 h contact with **3a** in THF at room temperature and subsequent quenching with iodine, **3b** was this time obtained in 80% yield (Table 1, entry 4, Figure 1). This result (no detection of the hydroxy ketone **3b'**) suggests a lithium cadmate mediated deprotonation.^{3d,13,15} Otherwise, if deprotolithiation followed by transmetalation (Scheme 1) would rather happen as proposed,¹⁶ the latter could be considered as being faster with cadmium compared with zinc. Unfortunately, due to the lack of studies concerning compared kinetics/mechanisms of both lithium/zinc and lithium/cadmium transmetalations,¹⁷ it is not possible to come to a conclusion. Nevertheless, the superiority of the lithium-cadmium base over the lithium-zinc one to solve chemoselectivity issues is a general trend, and was for example used to convert benzophenone (**4a**) into the iodide **4b** (entry 5).¹³

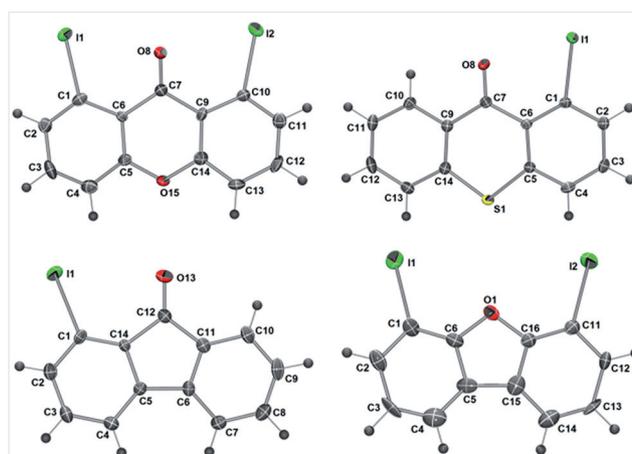


Figure 1 ORTEP diagrams (50% probability) of the compounds **1b'**, **2b**, **3b**, and **6b'**

Table 2 Deprotometalation–Iodination of the Substrates **6a** and **7a**

Entry	Substrate	x	Iodide/diiodide	Product, yield (%) ^a
1	6a 	0.5		6b , 90 ^b
2	6a 	1		6b' , 79
3	7a 	0.5		7b , 47 ^c
4		1		7b , 66 ^c
5		1.5		7b , 85

^a After purification by column chromatography.

^b 4,6-Diiododibenzofuran (**6b'**) was also identified in the crude.

^c The remainder was recovered starting material.

Our attempts to use the lithium-zinc base as before from 2-benzoylpyridine (**5a**) failed (entry 6). In a recent communication,¹⁴ we showed it is possible to achieve its conversion to the 3-iodo derivative **5b** by using LiTMP in the presence of ZnCl₂·TMEDA, and used this protocol. These results suggest that the zinc chelate is a more efficient in situ trap than Zn(TMP)₂ to transmetalate the generated aryllithium.

We next turn to deprotometalation-iodolysis sequences starting from dibenzofuran (**6a**) and dibenzothiophene (**7a**) in order to generate either monoiodides or diiodides (Table 2). We chose the 1:1 mixture of amides LiTMP and Zn(TMP)₂ obtained by mixing ZnCl₂·TMEDA (*x* equiv) and LiTMP (3 *x* equiv) because it has been efficiently used to either monofunctionalize or difunctionalize depending on the amount of base.^{6d,e,18}

Dibenzofuran (**6a**) can be either mono-¹⁹ or dideprotonated²⁰ by using butyllithium, in the presence or not of TMEDA, at temperatures ranging from -75 °C to 60 °C. Us-

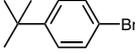
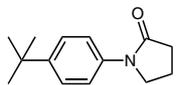
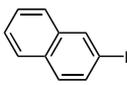
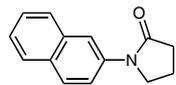
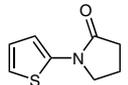
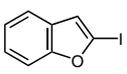
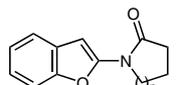
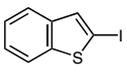
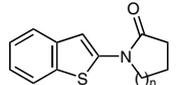
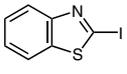
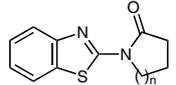
ing the base prepared from ZnCl₂·TMEDA (*x* equiv) and LiTMP (3*x* equiv) also led, at room temperature, to either the monometalated (*x* = 0.5) or the dimetalated (*x* = 1) derivatives in good yields, as evidenced by subsequent iodolysis (entries 1 and 2, Figure 1). Dibenzothiophene (**7a**) can be similarly mono-^{19d,21} or dideprotonated^{21c,22} using butyllithium. Surprisingly, whereas it was found possible to achieve its monometalation using the lithium-zinc base, an efficient dimetalation proved impossible under the conditions tried (entries 3–5).

These iodides in hand, we considered their conversion to *N*-arylated amides. In search of an efficient method to achieve the C–N bond formation, we evaluated a protocol^{9a,c,d} using copper(I) iodide (5 mol%) as transition metal source, DMEDA (10 mol%) as ligand (DMEDA = *N,N'*-dimethylethylenediamine), K₃PO₄ (2 equiv) as base and dioxane as solvent at 110 °C on different aryl halides (Table 3, Figure 2).

Table 3 *N*-Arylation of Pyrrolidin-2-one, Piperidin-2-one, and Hexahydro-2*H*-azepin-2-one with Different Aryl Halides

Entry	Ar-X	Time (h)	<i>N</i> -Arylamide	Product, yield (%) ^a
1	8b	24		8c , 95
2	9b	24		9c , 99
3	10b	24		10c , 99
4	11b	24		<i>n</i> = 1 11c , 85
5		24		<i>n</i> = 2 11d , 73
6		24		<i>n</i> = 3 11e , 99
7	12b	48		12c , 26 ^b , 20 ^c , 29 ^d
8	13b'	24		13c , 89

Table 3 (continued)

Entry	Ar-X	Time (h)	N-Arylamide	Product, yield (%) ^a
	14b' 	48		14c , 30
10	15b 	72		15c , 45
11	16b 16b' 	24		16c , 93 16c , 99
12				
13	17b 	48		n = 1 17c , 84
14		48		n = 2 17d , 93
15		24		n = 3 17e , 65
16	18b 	48		n = 1 18c , 88
17				n = 2 18d , 81
18				n = 3 18e , 53
19	19b 	24		n = 1 19c , 66
20		48		n = 2 19d , 15
21		48		n = 3 19e , 50

^a After purification by column chromatography.

^b A similar result was obtained by using K_3PO_4 (3 equiv) (reaction time: 72 h).

^c Using DMSO instead of dioxane (48 h at 125 °C).

^d Using CuI (10 mol%) and DMSO instead of dioxane (48 h at 125 °C).

The method works well with phenyl iodides provided that it is not substituted by a strong electron-donating group (entries 1–7). From phenyl bromides, these conditions are more suitable in the presence of electron-withdrawing substituents compared with electron-donating (entries 8 and 9). Whereas a moderate yield is noticed from 2-iodonaphthalene (**15b**, entry 10), both 2-iodo- and 2-bromothiophene (**16b** and **16b'**, entries 11 and 12) are converted efficiently. This encouraged us to involve in the reaction iodinated benzoazoles prepared by deprotometalation-iodolysis (entries 13–21).²³ The reactions proceed in correct to high yields from 2-iodobenzofuran (**17b**) and 2-iodobenzothiophene (**18b**) whereas 2-iodobenzothiazole (**19b**) is converted less efficiently.

Inspired by the study published by Güell and Ribas in 2014,¹⁰ and in keeping with works recently developed in our group on azole *N*-arylation,²⁴ we next compared the previous protocol with a ligand-free one using DMSO as solvent. For this purpose, we employed 1-iodo-9-thioxanthone (**2b**) as substrate in the reaction with pyrrolidin-2-one, and demonstrated the superiority of the second protocol to arylate the lactam (Table 4).

These optimized conditions in hand, we first involved in the reaction the different aryl iodides **b** synthesized by deprotometalation-iodolysis. The expected *N*-functionalized lactams were obtained in yields ranging from 40 to 70% (Table 5, Figure 3).

Unfortunately, the double C–N bond formation performed on the aryl diiodide **6b'** proved less obvious (Scheme 2, Figure 3). Double functionalization did not take place at all, the monoamides either deiodinated (**6c**, 55% yield) or not (**6c'**, detected) being the only reaction products. Reacting **6c'** under the same reaction conditions also failed, only leading to loss of iodine.

This disappointing result led us to consider a more common substrate, 1,4-diiodobenzene (**8b'**), to attempt the same reaction. Even if more successful, the expected diamide **8c''** was isolated in a moderate 30% yield together with the iodinated amide **8c'** (7% yield). As already noticed for 4-iodophenol (**12b**) in Table 3 using similar conditions (entry 7, footnotes c and d), these results show that an electron-donating group (here, the introduced amide) tends to inhibit the reaction.

Because many pharmaceuticals are pyrrolidinone derivatives, e.g. cotinine (used to treat depression, Alzheimer's disease, post-traumatic stress disorder and schizophre-

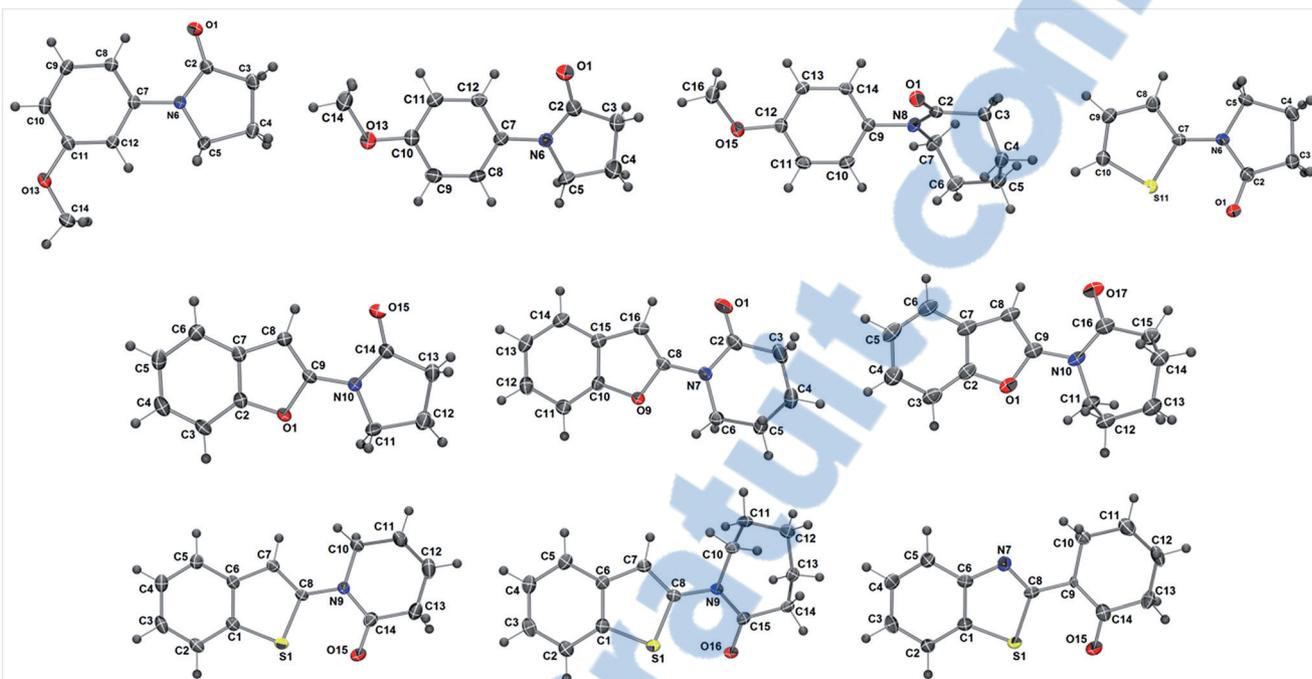


Figure 2 ORTEP diagrams (50% probability) of the compounds 10c, 11c, 11e, 16c, 17c–e, 18d,e, and 19d

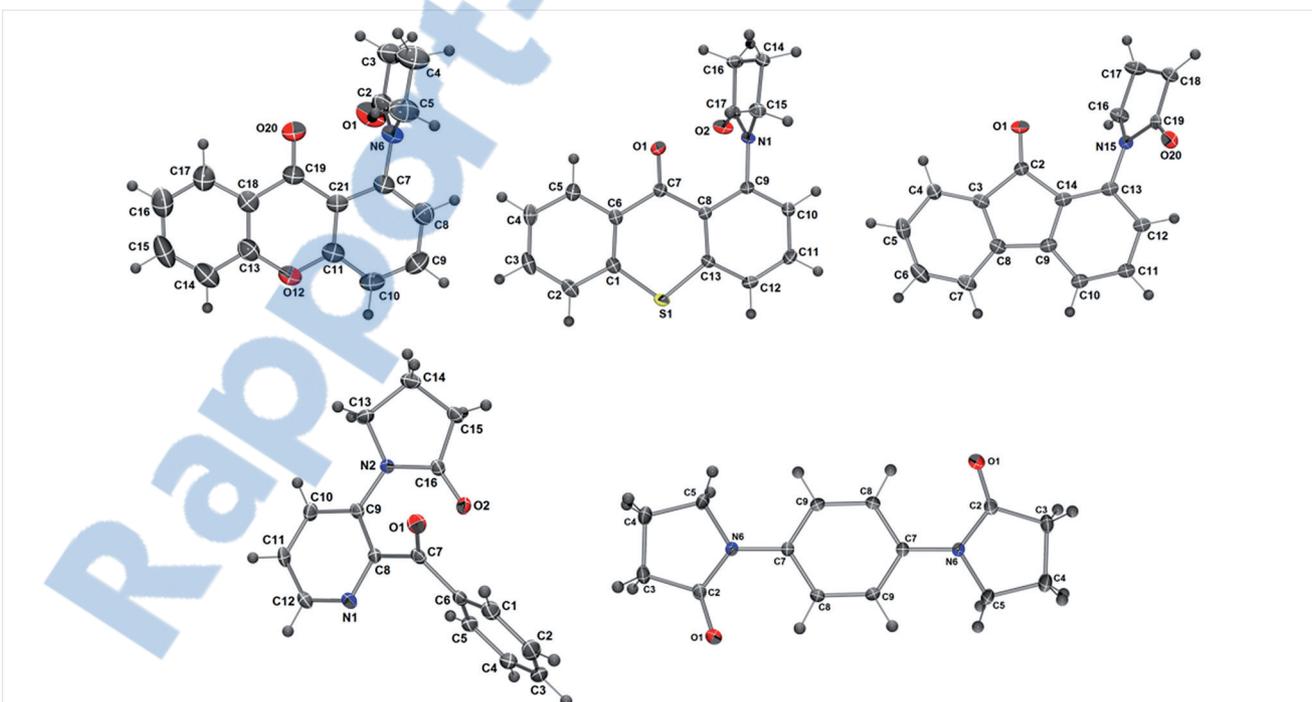
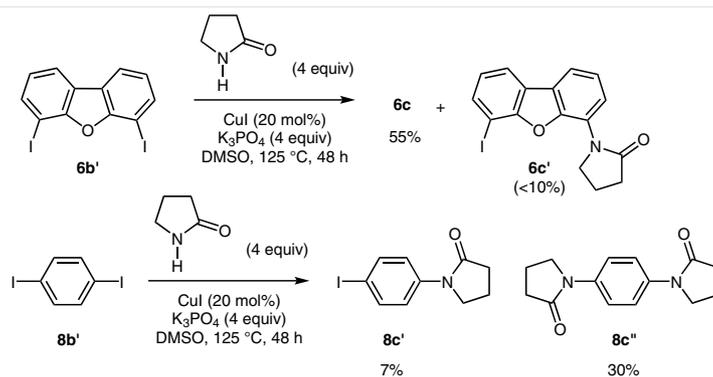


Figure 3 ORTEP diagrams (50% probability) of compounds 1c, 2c, 3c, 5c, and 8c''



Scheme 2 C–N Bond formation from diiodides

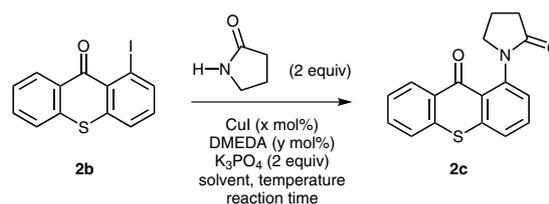
nia),²⁵ doxapram (a respiratory stimulant),²⁶ and piracetam (a cyclic derivative of γ -aminobutyric acid mainly used to treat myoclonus),²⁷ some of the synthesized compounds were evaluated for their biological properties.

The compounds **1c**, **2c**, **3c**, **4c**, **5c**, **6c**, **7c**, **8c**, **8c''**, **10c**, **11c–e**, **13c**, **15c**, **16c**, **17c–e**, **18c–e**, and **19c–e** were screened for their antimicrobial activity against bacteria and for their antifungal activity. An effect on the microbial growth of strains of bacteria was only noticed in the case of **4c**, **6c**, **7c**, and **8c''**. 1-(2-Benzoylphenyl)pyrrolidin-2-one (**4c**) has no significant inhibition effect on *L. monocytogenes*; it inhibits *E. coli*, *P. aeruginosa*, and *C. dubliniensis* at the same power while it strongly inhibits *S. aureus* and *E. faecium* compared to the positive control. 1-(Dibenzofuran-4-yl)pyrrolidin-2-one (**6c**) inhibits *S. aureus*, but above all *C. albicans*. The behavior of 1-(dibenzothiophen-4-yl)piperidin-2-one (**7c**) and 1,1'-(1,4-phenylene)bispyrrolidin-2-one (**8c''**) is even more interesting since both selectively inhibit *C. albicans* with a strength comparable to that of nystatin (Table 6).

As shown in Table 7, various compounds showed an average antioxidant activity around 40–50%. A study was also carried out in order to investigate the cytotoxic potential of the derivatives **8c**, **10c**, **11c**, **12c**, **13c**, and **16c** (Table 8). The antiproliferative activity of the derivatives was determined using breast cancer cell line MCF-7, which is an invasive differentiated mammary epithelial breast cancer cell line used worldwide to screen and compare the antiproliferative activity of new molecules vs standard anticancer compounds. None of the compounds synthesized can compete with the reference standard doxorubicin.

Thus, by combining deprotometalation-iodination of aromatic ketones with *N*-arylation of cyclic amides, we could access a large range of *N*-aryl and *N*-heteroaryl γ -, δ -, and ϵ -

Table 4 Comparison of Both Protocols for the *N*-Arylation of Pyrrolidin-2-one with 1-Iodo-9-thioxanthone (**2b**)

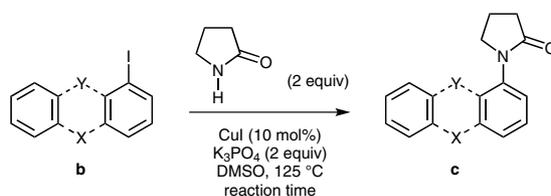


Entry	CuI (mol%)	DMEDA (mol%)	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) ^a
1	5	10	dioxane	110	24	10
2	5	10	dioxane	110	72	32
3	5	–	DMSO	125	24	62
4	10	–	DMSO	125	24	65

^a After purification by column chromatography.

lactams. Whereas **4c** shows promising activity as antimicrobial and antifungal, compounds **6c** and, above all, **7c** and **8c''** exhibit interesting selective antifungal activity against *C. albicans*.

All reactions were performed under an argon atmosphere. THF was distilled over Na/benzophenone. Column chromatography separations were achieved on silica gel (40–63 μ m). Melting points were measured on a Kofler apparatus. IR spectra were taken on a Perkin-Elmer Spectrum 100 spectrophotometer. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III spectrometer at 300 MHz and 75 MHz, respectively, ¹H NMR spectra relative to the solvent residual peak and ¹³C NMR spectra are relative to the central peak of the solvent signal.²⁸ The structure of the new compounds was confirmed either by X-ray diffraction or through microanalysis.

Table 5 N-Arylation of Pyrrolidin-2-one with Different Aryl Monoiodides

Entry	Ar-I	Time (h)	N-Arylamide	Product, yield (%) ^a
1	1b 	24		1c , 70
2	3b 	24		3c , 62
3	4b 	24		X = CH X = N 4c , 56
4	5b 	72		
5	6b 	48		6c , 50
6	7b 	48		7c , 54

^a After purification by column chromatography.**Table 6** Antimicrobial and Antifungal Activity of Compounds **4c**, **6c**, **7c**, and **8c**^{1a}

Compound	Amount (μg) dissolved in DMSO	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida albicans</i>
4c ^b	500	8	8	10	9	±	8	–
6c ^c	150	0	0	4	0	0	–	14
7c ^c	150	0	0	0	0	0	–	14
8c ^{1c}	150	0	0	0	0	0	–	15
DMSO	–	0	0	0	0	0	0	0
Reference compound		28	28	18	24	30	10	13
		Ceftazidime (30 μg)		Vancomycin (30 μg)		Ampicillin (25 μg)	Nystatin (416 UI)	

^a The diameters of zones of inhibition are given in mm.^b 10 μL /well.^c 30 μL /well.

Table 7 Antioxidant Activity of Compounds **1c**, **2c**, **3c**, **4c**, **5c**, **6c**, **7c**, **8c**, **8c''**, **10c**, **11c–e**, **13c**, **15c**, **16c**, **17c–e**, **18c–e**, and **19c–e**

Compound	RSA (%) ^a at t = 0 min	RSA (%) ^a at t = 30 min
1c	49	52
2c	53	52
3c	72	50
4c	54	54
5c	58	61
6c	63	64
7c	60	61
8c	44	51
8c''	53	53
10c	12	50
11c	47	55
11d	46	46
11e	42	42
13c	41.5	49
15c	45	47
16c	43.5	49
17c	48	53
17d	50	55
17e	45.5	46
18c	44	47
18d	40	41
18e	41	42.5
19c	47	49
19d	51	53
19e	42	42

^a Percentage of the radical scavenger activity.

Table 8 Cytotoxic Activity on MCF-7 of the Compounds **8c**, **10c**, **11c**, **12c**, **13c**, and **16c**

Compound	IC ₅₀ (μg mL ⁻¹) ^a
8c	12.7
10c	12.4
11c	12.2
12c	11.9
13c	15.7
16c	13.0
doxorubicin	3.5

^a IC₅₀ is defined as the concentration which results in a 50% decrease in the cell number as compared with that of the control structures in the absence of an inhibitor.

Crystallography: The samples were studied with graphite monochromatized Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). For compounds **1b'**, **2b**, **10c**, **11c**, **16c**, **17c–e**, **18d,e**, and **19d**, the X-ray diffraction data were collected at $T = 150 \text{ K}$ using an APEXII Bruker-AXS diffractometer. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program,²⁹ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (SHELX-97)³⁰ with the aid of the WINGX program.³¹ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. For **3b**, **6b'**, **11e**, **1c**, **2c**, **3c**, **5c**, and **8c''**, the X-ray diffraction data were collected using a D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer at the temperature given in the crystal data. The structure was solved by dual-space algorithm using the SHELXT program,³² and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (SHELXL-2014).³³ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. The molecular diagrams were generated by ORTEP-3 (version 2.02).³⁴

1-Iodo-9-xanthone (**1b**) and 1,8-Diiodo-9-xanthone (**1b'**); Typical Procedure

To a stirred, cooled ($0 \text{ }^\circ\text{C}$) solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.25 mL, 1.5 mmol) in THF (2–3 mL) were successively added ca. 1.6 M BuLi in hexanes (1.5 mmol) and, after 5 min, ZnCl₂·TMEDA³⁵ (0.13 g, 0.50 mmol). The mixture was stirred for 15 min at $0 \text{ }^\circ\text{C}$ before introduction of xanthone (**1a**, 0.20 g, 1.0 mmol). After 2 h at this temperature, a solution of I₂ (0.38 g, 1.5 mmol) in THF (4 mL) was added. The mixture was stirred overnight before the addition of aq sat. Na₂S₂O₃ soln (4 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3 \times 20 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (silica gel, heptane/CH₂Cl₂ 100:0 to 80:20) afforded the products.

1-Iodo-9-xanthone (**1b**)

Pale yellow powder; yield: 0.14 g (43%); mp $176 \text{ }^\circ\text{C}$ (Lit.³⁶ 172–173.5 $^\circ\text{C}$).

IR (ATR): 663, 752, 777, 849, 903, 931, 1108, 1147, 1161, 1234, 1255, 1297, 1328, 1346, 1421, 1443, 1466, 1554, 1590, 1612, 1661, 3065 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.27$ (dd, $J = 8.4, 7.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.36 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 0.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.41 (dm, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 1.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.70 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), 8.00 (dd, $J = 7.6, 1.1 \text{ Hz}$, 1 H), 8.31 (ddd, $J = 8.1, 1.8, 0.5 \text{ Hz}$, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 91.3$ (C), 117.7 (CH), 119.1 (CH), 120.1 (C), 121.3 (C), 124.3 (CH), 127.3 (CH), 134.7 (CH), 135.0 (CH), 138.6 (CH), 154.9 (C), 156.8 (C), 175.4 (C).

These data are similar to those reported previously.³⁶

1,8-Diiodo-9-xanthone (**1b'**)

Yellow powder; yield: 22 mg (5%); mp $252 \text{ }^\circ\text{C}$.

IR (ATR): 658, 777, 804, 868, 906, 1159, 1276, 1354, 1448, 1578, 1659, 2927 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.26$ (dd, $J = 8.1, 7.8 \text{ Hz}$, 2 H), 7.42 (dd, $J = 8.3, 1.1 \text{ Hz}$, 2 H), 8.01 (dd, $J = 7.5, 1.2 \text{ Hz}$, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 92.1$ (C), 118.7 (CH), 120.3 (C), 124.8 (C), 134.6 (CH), 138.9 (CH), 155.6 (C).

Crystal data for 1b': 2(C₁₃H₆I₂O₂), $M = 895.96$, triclinic, $P - 1$, $a = 8.2003(2)$, $b = 10.2204(2)$, $c = 15.1904(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 86.8230(10)$, $\beta = 74.5930(10)$, $\gamma = 75.9650(10)^\circ$, $V = 1190.67(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $d = 2.499 \text{ g}$

cm^{-3} , $\mu = 5.267 \text{ mm}^{-1}$. A final refinement on F^2 with 5418 unique intensities and 307 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0725$ ($R(F) = 0.0402$) for 4325 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1544822.

1-Iodo-9-thioxanthone (2b)³⁷

Following the typical procedure for **1b** using 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.25 mL, 1.5 mmol) in THF (2–3 mL) with ca. 1.6 M BuLi in hexanes (1.5 mmol) and then $\text{ZnCl}_2\cdot\text{TMEDA}^{35}$ (0.13 g, 0.50 mmol) and 9-thioxanthone (**2a**, 0.11 g, 0.50 mmol), and finally I_2 (0.38 g, 1.5 mmol) in THF (4 mL). Purification by chromatography (silica gel, heptane/ CH_2Cl_2 100:0 to 80:20) afforded **2b** (75 mg, 45%) as a greenish powder; mp 156–158 °C.

IR (ATR): 664, 711, 745, 777, 923, 1080, 1159, 1241, 1300, 1425, 1537, 1573, 1589, 1641, 3062 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.10$ (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.41–7.47 (m, 2 H), 7.52–7.60 (m, 2 H), 8.14 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1 H), 8.47 (dm, $J = 8.1$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 94.8$ (C), 125.5 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.7 (C), 129.6 (C), 130.2 (CH), 131.8 (CH), 132.3 (CH), 135.0 (C), 138.7 (C), 141.8 (CH), 179.5 (C).

Crystal data for 2b: $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{IOS}$, $M = 338.15$, monoclinic, $C2/c$, $a = 13.5793(4)$, $b = 8.3628(3)$, $c = 19.5623(6)$ Å, $\beta = 101.6770(10)^\circ$, $V = 2175.54(12)$ Å³, $Z = 8$, $d = 2.065 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 3.107 \text{ mm}^{-1}$. A final refinement on F^2 with 2491 unique intensities and 145 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0537$ ($R(F) = 0.0249$) for 2207 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1544824.

9'-Hydroxy-1,9'-bifluoren-9-one (3b')

Following the typical procedure for **1b** using 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.25 mL, 1.5 mmol) in THF (2–3 mL) with ca. 1.6 M BuLi in hexanes (1.5 mmol) and then $\text{ZnCl}_2\cdot\text{TMEDA}^{35}$ (0.13 g, 0.50 mmol) with addition of 9-fluorenone (**3a**, 0.18 g, 1.0 mmol) at 0–10 °C and stirring at rt for 2 h; finally I_2 (0.38 g, 1.5 mmol) in THF (4 mL) was added. Purification by chromatography (silica gel, heptane– CH_2Cl_2 80:20) afforded **3b'** (0.11 g, 63%) as a beige powder; mp 222–224 °C (Lit.³⁸ 222–224 °C).

IR (ATR): 686, 728, 753, 771, 803, 909, 958, 1066, 1102, 1139, 1195, 1265, 1284, 1427, 1451, 1469, 1572, 1592, 1607, 1683, 2245, 3060, 3302 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.47$ (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 8.1, 7.5$ Hz, 1 H), 7.28 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 2 H), 7.33–7.42 (m, 4 H), 7.47–7.57 (m, 4 H), 7.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 85.5$ (C), 119.9 (CH), 120.3 (2 CH), 120.3 (CH), 124.7 (2 CH), 125.3 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.6 (CH), 132.1 (C), 133.4 (C), 135.5 (CH), 136.0 (CH), 139.9 (2 C), 144.3 (C), 146.8 (C), 148.8 (C), 149.5 (2 C), 198.2 (C).

These data are as described previously.¹⁴

1-Iodo-9-fluorenone (3b)

Following the typical procedure for **1b** using 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.25 mL, 1.5 mmol) in THF (2–3 mL) with ca. 1.6 M BuLi in hexanes (1.5 mmol) and then $\text{CdCl}_2\cdot\text{TMEDA}^{13}$ (0.15 g, 0.50 mmol) with addition of 9-fluorenone (**3a**, 0.18 g, 1.0 mmol) at 0–10 °C and stirring at rt for 2 h; finally I_2 (0.38 g, 1.5 mmol) in THF (4 mL) was added. Purification by chromatography (silica gel, heptane) afforded **3b** (0.24 g, 80%) as a yellow powder; mp 148 °C (Lit.³⁹ 144–145 °C).

IR (ATR): 733, 747, 784, 792, 918, 1056, 1085, 1126, 1149, 1186, 1257, 1281, 1295, 1437, 1563, 1588, 1606, 1715, 3048 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.15$ (dd, $J = 8.1, 7.5$ Hz, 1 H), 7.33 (ddd, $J = 10.2, 7.5, 4.8$ Hz, 1 H), 7.49–7.56 (m, 3 H), 7.68–7.74 (m, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 91.6$ (C), 120.1 (CH), 120.2 (CH), 124.7 (CH), 129.8 (CH), 134.0 (C), 134.1 (C), 135.0 (CH), 135.1 (CH), 140.6 (CH), 142.0 (C), 147.2 (C), 191.8 (C).

These data are as described previously.¹⁴

Crystal data for 3b: $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{IO}$, $M = 306.09$, $T = 150$ K, monoclinic, $P2_1$, $a = 7.5211(7)$, $b = 18.9683(18)$, $c = 7.6189(7)$ Å, $\beta = 108.620(3)^\circ$, $V = 1030.04(17)$ Å³, $Z = 4$, $d = 1.974 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 3.074 \text{ mm}^{-1}$. A final refinement on F^2 with 2426 unique intensities and 272 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0597$ ($R(F) = 0.0248$) for 2370 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1544826.

4-Iododibenzofuran (6b)

Following the typical procedure for **1b** using 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.25 mL, 1.5 mmol) in THF (2–3 mL) with ca. 1.6 M BuLi in hexanes (1.5 mmol) and then $\text{ZnCl}_2\cdot\text{TMEDA}^{35}$ (0.13 g, 0.50 mmol) with addition of dibenzofuran (**6a**, 0.17 g, 1.0 mmol) and stirring at rt for 2 h; finally I_2 (0.38 g, 1.5 mmol) in THF (4 mL) was added. Purification by chromatography (silica gel, heptane) afforded **6b** (0.26 g, 90%) as a pale yellow powder; mp 72 °C (Lit.⁴⁰ 71–72 °C).

IR (ATR): 704, 722, 744, 785, 842, 851, 1022, 1100, 1192, 1303, 1382, 1432, 1444, 1470, 1539, 1570, 1788, 3048 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.09$ (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.36 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1 H), 7.49 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.2$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1 H), 7.86–7.92 (m, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 75.5$ (C), 112.2 (CH), 120.6 (CH), 121.2 (CH), 123.3 (CH), 124.5 (CH), 124.6 (C), 124.7 (C), 127.8 (CH), 136.0 (CH), 155.8 (C), 156.5 (C).

These data are similar to those reported previously.⁴¹

4,6-Diiododibenzofuran (6b')

Following the typical procedure using 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.50 mL, 3.0 mmol) in THF (4 mL) with ca. 1.6 M BuLi in hexanes (3.0 mmol) and then $\text{ZnCl}_2\cdot\text{TMEDA}^{35}$ (0.26 g, 1.0 mmol) and then dibenzofuran (**6a**, 0.17 g, 1.0 mmol) and stirring at rt for 2 h; finally I_2 (0.76 g, 3.0 mmol) in THF (7 mL) was added. Purification by chromatography (silica gel, heptane) afforded **6b'** (0.33 g, 79%) as a pale yellow powder; mp 155 °C (Lit.⁴² 160 °C).

IR (ATR): 663, 672, 724, 749, 763, 853, 1024, 1051, 1174, 1403, 1413, 1458, 1570, 2852, 2922, 2953, 3061 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.12$ (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.83–7.89 (m, 4 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 75.7$ (2 C), 121.1 (2 CH), 124.9 (2 CH), 125.0 (2 C), 136.7 (2 CH), 156.2 (2 C).

These data are similar to those reported previously.⁴³

Crystal data for 6b': $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{I}_2\text{O}$, $M = 419.97$, $T = 150$ K, monoclinic, $P2_1$, $a = 4.6869(8)$, $b = 13.973(3)$, $c = 17.703(3)$ Å, $\beta = 92.702(7)^\circ$, $V = 1158.1(4)$ Å³, $Z = 4$, $d = 2.409 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 5.400 \text{ mm}^{-1}$. A final refinement on F^2 with 4835 unique intensities and 266 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1172$ ($R(F) = 0.0477$) for 4447 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1544830.

4-Iododibenzothiophene (7b)

Following the typical procedure for **1b** using 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.75 mL, 4.5 mmol) in THF (5 mL) with ca. 1.6 M BuLi in hexanes (4.5 mmol) and then $\text{ZnCl}_2\cdot\text{TMEDA}^{35}$ (0.39 g, 1.5 mmol) with addition of dibenzothiophene (**7a**, 0.18 g, 1.0 mmol) and stirring at rt for 2 h; finally I_2 (1.1 g, 4.5 mmol) in THF (10 mL). Workup used as

sat. Na₂S₂O₃ (10 mL) soln. Purification by chromatography (silica gel, heptane) afforded **7b** (0.26 g, 85%) as a pale yellow powder; mp 95–96 °C.

IR (ATR): 703, 729, 745, 785, 1010, 1022, 1100, 1302, 1382, 1432, 1539, 1789, 3047 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.47–7.50 (m, 2 H), 7.81 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.86–7.89 (m, 1 H), 8.06–8.09 (m, 1 H), 8.13 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 88.3 (C), 121.2 (CH), 122.5 (CH), 122.9 (CH), 124.8 (CH), 125.8 (CH), 127.3 (CH), 135.8 (C), 136.0 (CH), 136.7 (C), 138.8 (C), 146.3 (C).

These data are similar to those reported previously.⁴⁴

N-Aryl Lactams **8c–10c**, **11c–e**, **12c–16c**, **17c–g**, **18c–e**, **19c–e**; General Procedure 1 (GP1)

A mixture of CuI (0.10 g, 0.50 mmol), lactam (12 mmol), K₃PO₄ (4.4 g, 20 mmol), halide (10 mmol), and DMEDA (0.11 mL, 1.0 mmol) in dioxane (5 mL) was degassed and heated under argon at 110 °C. After filtration over Celite (washing using EtOAc) and removal of the solvents, the crude product was purified by chromatography (silica gel).

1-Phenylpyrrolidin-2-one (**8c**)

Following GP1 using iodobenzene (**8b**, 1.1 mL) and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 50:50) gave **8c** (1.5 g, 95%) as a white powder; mp 67–68 °C (Lit.⁴⁵ 68–69 °C).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.16 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.61 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 3.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.14 (tt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.34–7.40 (m, 2 H), 7.59–7.63 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 18.2 (CH₂), 32.9 (CH₂), 48.9 (CH₂), 120.1 (2 CH), 124.6 (CH), 128.9 (2 CH), 139.5 (C), 174.4 (C).

1-(2-Methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one (**9c**)

Following GP1 using 2-iodoanisole (**9b**, 2.3 g) and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 40:60) gave **9c** (1.9 g, 99%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.17 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.55 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 3.74 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 6.93–7.00 (m, 2 H), 7.21–7.29 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 19.0 (CH₂), 31.2 (CH₂), 50.1 (CH₂), 55.6 (CH₃), 112.0 (CH), 120.9 (CH), 127.1 (C), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 154.8 (C), 175.5 (C).

The spectral data are analogous to those described previously.⁴⁶

1-(3-Methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one (**10c**)

Following GP1 using 3-iodoanisole (**10b**, 2.3 g) and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 50:50) gave **10c** (1.9 g, 99%) as a pale yellow powder; mp 62–63 °C (Lit.⁴⁷ 56 °C).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.12 (quint, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 6.68 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.10 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1 H), 7.24 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.33 (t, *J* = 2.3 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 18.0 (CH₂), 33.0 (CH₂), 48.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 106.0 (CH), 110.0 (CH), 112.0 (CH), 129.5 (CH), 140.6 (C), 159.9 (C), 174.4 (C).

Crystal data for 10c: C₁₁H₁₃NO₂, *M* = 191.22, monoclinic, *P*2₁/*c*, *a* = 9.5486(8), *b* = 7.4520(8), *c* = 13.6565(14) Å, β = 103.073(3)°, *V* = 946.56(16) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.342 g cm⁻³, μ = 0.093 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 2162 unique intensities and 128 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.1097 (*R*(*F*) = 0.0414) for 1834 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1544832.

1-(4-Methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one (**11c**)

Following GP1 using 4-iodoanisole (**11b**, 2.3 g) and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 40:60) gave **11c** (1.6 g, 85%) as a white powder; mp 119–120 °C (Lit.⁴⁸ 113–114 °C).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.13 (quint, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 6.89 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 18.1 (CH₂), 32.6 (CH₂), 49.3 (CH₂), 55.5 (CH₃), 114.1 (2 CH), 121.9 (2 CH), 132.6 (C), 156.6 (C), 174.0 (C).

Crystal data for 11c: C₁₁H₁₃NO₂, *M* = 191.22, orthorhombic, *Pcab*, *a* = 6.4531(9), *b* = 7.2771(11), *c* = 40.841(6) Å, *V* = 1917.9(5) Å³, *Z* = 8, *d* = 1.325 g cm⁻³, μ = 0.091 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 2206 unique intensities and 128 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.1947 (*R*(*F*) = 0.0887) for 1434 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1544827.

1-(4-Methoxyphenyl)piperidin-2-one (**11d**)

Following GP1 using 4-iodoanisole (**11b**, 2.3 g) and piperidin-2-one (1.2 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 40:60) gave **11d** (1.5 g, 73%) as a pale yellow powder; mp 72 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.92 (quint, *J* = 3.2 Hz, 4 H), 2.51–2.57 (m, 2 H), 3.56–3.61 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.1 (CH₂), 23.1 (CH₂), 32.4 (CH₂), 51.6 (CH₂), 55.0 (CH₃), 114.0 (2 CH), 127.0 (2 CH), 135.9 (C), 157.6 (C), 169.7 (C).

The spectral data are analogous to those described previously.⁴⁹

1-(4-Methoxyphenyl)hexahydro-2*H*-azepin-2-one (**11e**)⁵⁰

Following GP1 using 4-iodoanisole (**11b**, 2.3 g) and hexahydro-2*H*-azepin-2-one (1.4 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 40:60) gave **11e** (2.2 g, 99%) as a pale yellow powder; mp 66 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.76–1.85 (m, 6 H), 2.67–2.70 (m, 2 H), 3.69–3.72 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.2 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 37.2 (CH₂), 53.0 (CH₂), 55.1 (CH₃), 114.0 (2 CH), 127.0 (2 CH), 137.2 (C), 157.5 (C), 175.6 (C).

Crystal data for 11e: C₁₃H₁₇NO₂, *M* = 219.27, monoclinic, *P*2₁/*c*, *a* = 6.0345(3), *b* = 19.2831(7), *c* = 10.1665(4) Å, β = 105.317(2)°, *V* = 1140.99(8) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.276 g cm⁻³, μ = 0.086 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 2618 unique intensities and 147 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0986 (*R*(*F*) = 0.0387) for 2269 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1544833.

1-(4-Hydroxyphenyl)pyrrolidin-2-one (**12c**)

Following GP1 using 4-iodophenol (**12b**, 2.2 g) and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 40:60) gave **12c** (0.46 g, 26%) as a whitish powder; mp 168 °C (Lit.⁵¹ 167 °C).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.16 (quint, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.61 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 3.82 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 6.19 (br s, 1 H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2 H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 18.2 (CH_2), 32.5 (CH_2), 49.9 (CH_2), 115.9 (2 CH), 122.9 (2 CH), 132.0 (C), 153.7 (C), 173.9 (C).

These data are analogous to those described previously.⁵¹

1-(4-Cyanophenyl)pyrrolidin-2-one (**13c**)⁵²

Following GP1 using 4-bromobenzonitrile (**13b'**, 1.8 g) and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 70:30) gave **13c** (1.7 g, 89%) as a white powder; mp 115–116 °C.

IR (ATR): 748, 772, 984, 1007, 1029, 1091, 1220, 1257, 1308, 1334, 1407, 1455, 1589, 1703, 2911, 3332 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.19 (quint, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.63 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 3.86 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2 H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 17.8 (CH_2), 32.9 (CH_2), 48.3 (CH_2), 107.0 (C), 119.0 (C), 119.3 (2 CH), 133.0 (2 CH), 143.2 (C), 175.0 (C).

1-(4-tert-Butylphenyl)pyrrolidin-2-one (**14c**)⁵³

Following GP1 using 1-bromo-4-(tert-butyl)benzene (**14b'**, 2.1 g) and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 50:50) gave **14c** (0.65 g, 30%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.31 (s, 9 H), 2.15 (quint, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.60 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 3.85 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 18.3 (CH_2), 29.8 (CH_2), 31.5 (3 CH_3), 32.8 (C), 49.0 (CH_2), 120.0 (2 CH), 125.8 (2 CH), 136.9 (C), 147.6 (C), 174.2 (C).

1-(2-Naphthyl)pyrrolidin-2-one (**15c**)

Following GP1 using 2-iodonaphthalene (**15b**, 2.5 g) and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 72 h; chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 50:50) gave **15c** (0.95 g, 45%) as a yellow powder; mp 120 °C (Lit.⁵⁴ 125 °C).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.27 (quint, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.68 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 3.81 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 7.36 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.45–7.56 (m, 3 H), 7.74–7.90 (m, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 19.1 (CH_2), 31.4 (CH_2), 51.7 (CH_2), 122.6 (CH), 124.5 (CH), 125.5 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (C), 134.4 (C), 135.4 (C), 175.3 (C).

1-(2-Thienyl)pyrrolidin-2-one (**16c**)

Following GP1 using 2-iodothiophene (**16b**, 1.1 mL) [or 2-bromothiophene (**16b'**, 0.97 mL)] and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 50:50) gave **16c** [1.6 g, 93% (or 99%)] as a whitish powder; mp 118–119 °C (Lit.^{9d} 116–117 °C).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.22 (quint, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.59 (t, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.86 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.51 (dd, J = 3.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.84–6.92 (m, 2 H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 17.9 (CH_2), 31.3 (CH_2), 48.8 (CH_2), 110.6 (CH), 118.0 (CH), 123.8 (CH), 140.5 (C), 172.1 (C).

Crystal data for 16c: $\text{C}_8\text{H}_9\text{NOS}$, M = 167.22, monoclinic, $P2_1/n$, a = 7.6305(14), b = 8.928(2), c = 11.712(2) Å, β = 107.493(10)°, V = 761.0(3) Å³, Z = 4, d = 1.46 g cm^{-3} , μ = 0.358 mm^{-1} . A final refinement

on F^2 with 1732 unique intensities and 100 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.1199 ($R(F)$ = 0.0435) for 1379 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1544834.

1-(Benzofuran-2-yl)pyrrolidin-2-one (**17c**)

Following GP1 using 2-iodobenzofuran (**17b**, 2.4 g) and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 40:60) gave **17c** (1.7 g, 84%) as a white powder; mp 138 °C.

IR (ATR): 748, 772, 931, 984, 1007, 1029, 1091, 1220, 1308, 1334, 1407, 1455, 1589, 1703, 2911, 3332 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.24 (quint, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.63 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.08 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 7.14–7.24 (m, 2 H), 7.36–7.40 (m, 1 H), 7.47–7.51 (m, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 18.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 46.8 (CH_2), 90.2 (CH), 110.5 (CH), 120.5 (CH), 122.8 (CH), 123.4 (CH), 129.5 (C), 148.9 (C), 150.0 (C), 172.9 (C).

Crystal data for 17c: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$, M = 201.22, triclinic, $P-1$, a = 7.0061(4), b = 10.3157(7), c = 14.2592(9) Å, α = 70.602(3)°, β = 86.907(3)°, γ = 86.026(3)°, V = 969.19(11) Å³, Z = 4, d = 1.379 g cm^{-3} , μ = 0.095 mm^{-1} . A final refinement on F^2 with 4400 unique intensities and 271 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.1157 ($R(F)$ = 0.0469) for 2847 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1544835.

1-(Benzofuran-2-yl)piperidin-2-one (**17d**)

Following GP1 using 2-iodobenzofuran (**17b**, 2.4 g) and piperidin-2-one (1.2 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 60:40) gave **17d** (2.0 g, 93%) as a white powder; mp 114–115 °C.

IR (ATR): 754, 774, 932, 985, 1008, 1092, 1182, 1221, 1335, 1408, 1455, 1489, 1567, 1591, 1668, 1704, 2955 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.87–1.98 (m, 4 H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 7.17–7.23 (m, 2 H), 7.35–7.40 (m, 1 H), 7.48–7.54 (m, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 20.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 33.3 (CH_2), 47.9 (CH_2), 95.0 (CH), 110.5 (CH), 120.7 (CH), 123.0 (CH), 123.1 (CH), 129.2 (C), 150.2 (C), 150.3 (C), 169.1 (C).

Crystal data for 17d: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, M = 215.24, monoclinic, $P2_1/n$, a = 6.2043(6), b = 13.6566(11), c = 12.3273(9) Å, β = 95.109(3)°, V = 1040.34(15) Å³, Z = 4, d = 1.374 g cm^{-3} , μ = 0.093 mm^{-1} . A final refinement on F^2 with 2374 unique intensities and 145 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.1113 ($R(F)$ = 0.0437) for 1943 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1544855.

1-(Benzofuran-2-yl)hexahydro-2H-azepin-2-one (**17e**)

Following GP1 using 2-iodobenzofuran (**17b**, 2.4 g) and hexahydro-2H-azepin-2-one (1.4 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 60:40) gave **17e** (1.5 g, 65%) as a white powder; mp 76 °C.

IR (ATR): 746, 786, 806, 945, 970, 983, 1148, 1165, 1187, 1247, 1352, 1364, 1401, 1437, 1454, 1571, 1678, 2858, 2931 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.81–1.91 (m, 6 H), 2.73–2.77 (m, 2 H), 3.96–3.99 (m, 2 H), 6.73 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 7.17–7.23 (m, 2 H), 7.34–7.41 (m, 1 H), 7.46–7.53 (m, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 23.6 (CH_2), 28.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 38.0 (CH_2), 49.1 (CH_2), 95.5 (CH), 110.6 (CH), 120.7 (CH), 123.1 (CH), 123.2 (CH), 129.3 (C), 150.4 (C), 150.5 (C), 174.9 (C).

Crystal data for 17e: $C_{14}H_{15}NO_2$, $M = 229.27$, monoclinic, $C2/c$, $a = 15.2276(19)$, $b = 10.4953(13)$, $c = 14.7612(19)$ Å, $\beta = 108.973(4)^\circ$, $V = 2230.9(5)$ Å³, $Z = 8$, $d = 1.365$ g cm⁻³, $\mu = 0.091$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 2496 unique intensities and 154 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1127$ ($R(F) = 0.0465$) for 1881 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1544836.

1-(Benzothiophen-2-yl)pyrrolidin-2-one (18c)

Following GP1 using 2-iodobenzothiophene (**18b**, 2.6 g) and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 40:60) gave **18c** (1.9 g, 88%) as a white powder; mp 210 °C.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.23$ (quint, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 2.64 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 3.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.65 (d, $J = 0.6$ Hz, 1 H), 7.22–7.35 (m, 2 H), 7.63 (dm, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.76 (dm, $J = 7.8$ Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 17.8$ (CH₂), 31.5 (CH₂), 48.8 (CH₂), 106.1 (CH), 122.0 (CH), 122.2 (CH), 123.3 (CH), 124.5 (CH), 135.6 (C), 137.0 (C), 140.4 (C), 172.9 (C).

The spectral data are analogous to those described previously.⁵⁵

1-(Benzothiophen-2-yl)piperidin-2-one (18d)

Following GP1 using 2-iodobenzothiophene (**18b**, 2.6 g) and piperidin-2-one (1.2 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 60:40) gave **18d** (1.9 g, 81%) as a yellow powder; mp 180 °C.

IR (ATR): 728, 741, 799, 1167, 1238, 1266, 1296, 1353, 1410, 1437, 1485, 1515, 1637, 2953, 3053 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.86$ –1.95 (m, 2 H), 1.99–2.08 (m, 2 H), 2.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 7.25 (td, $J = 7.2$, 1.5 Hz, 1 H), 7.31 (td, $J = 7.2$, 1.2 Hz, 1 H), 7.65 (dm, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.76 (dm, $J = 7.8$ Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 20.5$ (CH₂), 23.2 (CH₂), 33.2 (CH₂), 49.6 (CH₂), 107.0 (CH), 121.7 (CH), 122.2 (CH), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 136.6 (C), 136.8 (C), 143.5 (C), 168.6 (C).

Crystal data for 18d: $C_{13}H_{13}NOS$, $M = 231.30$, monoclinic, $P2_1/n$, $a = 6.2311(4)$, $b = 13.6241(8)$, $c = 12.9733(7)$ Å, $\beta = 97.711(2)^\circ$, $V = 1091.39(11)$ Å³, $Z = 4$, $d = 1.408$ g cm⁻³, $\mu = 0.272$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 2493 unique intensities and 145 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1091$ ($R(F) = 0.0438$) for 1983 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1544837.

1-(Benzothiophen-2-yl)hexahydro-2H-azepin-2-one (18e)

Following GP1 using 2-iodobenzothiophene (**18b**, 2.6 g) and hexahydro-2H-azepin-2-one (1.4 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 70:30) gave **18e** (1.3 g, 53%) as a white powder; mp 143 °C.

IR (ATR): 744, 793, 979, 1195, 1217, 1242, 1267, 1303, 1397, 1439, 1522, 1659, 2857, 2930 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.81$ –1.92 (m, 6 H), 2.78–2.82 (m, 2 H), 4.00–4.03 (m, 2 H), 6.87 (d, $J = 0.3$ Hz, 1 H), 7.24 (td, $J = 7.5$, 1.3 Hz, 1 H), 7.31 (td, $J = 7.5$, 1.3 Hz, 1 H), 7.64 (dm, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.74 (dm, $J = 7.5$ Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 23.4$ (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 37.6 (CH₂), 51.4 (CH₂), 109.0 (CH), 121.7 (CH), 122.3 (CH), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 136.7 (C), 136.9 (C), 144.5 (C), 174.4 (C).

Crystal data for 18e: $C_{14}H_{15}NOS$, $M = 245.33$, orthorhombic, $Pbn2_1$, $a = 6.2621(7)$, $b = 9.9132(10)$, $c = 19.3294(15)$ Å, $V = 1199.9(2)$ Å³, $Z = 4$, $d = 1.358$ g cm⁻³, $\mu = 0.252$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 2458

unique intensities and 154 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0788$ ($R(F) = 0.0355$) for 2294 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1544838.

1-(Benzothiazol-2-yl)pyrrolidin-2-one (19c)

Following GP1 using 2-iodobenzothiazole (**19b**, 2.5 g) and pyrrolidin-2-one (1.0 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 60:40) gave **19c** (1.4 g, 66%) as a white powder; mp 180 °C.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.30$ (quint, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 2.75 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 4.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.31 (ddd, $J = 7.8$, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.44 (ddd, $J = 8.1$, 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.80–7.87 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 18.1$ (CH₂), 31.9 (CH₂), 48.2 (CH₂), 121.3 (CH), 121.4 (CH), 124.0 (CH), 126.1 (CH), 132.3 (C), 148.5 (C), 157.1 (C), 174.3 (C).

The spectral data are analogous to those described previously.⁵⁶

1-(Benzothiazol-2-yl)piperidin-2-one (19d)

Following GP1 using 2-iodobenzothiazole (**19b**, 2.5 g) and piperidin-2-one (1.2 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 70:30) gave **19d** (0.35 g, 15%) as a beige powder; mp 143 °C.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.92$ –2.06 (m, 4 H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 4.28 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 7.30 (td, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1 H), 7.42 (td, $J = 7.8$, 1.4 Hz, 1 H), 7.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 20.3$ (CH₂), 22.8 (CH₂), 33.2 (CH₂), 48.7 (CH₂), 121.2 (CH), 121.4 (CH), 124.0 (CH), 126.0 (CH), 133.5 (C), 148.2 (C), 159.4 (C), 170.5 (C).

The spectral data are analogous to those described previously.⁵⁵

Crystal data for 19d: $2(C_{13}H_{12}NOS)$, $M = 460.59$, tetragonal, $P-4$ 2₁/c, $a = 14.2662(9)$, $c = 21.0404(18)$ Å, $V = 4282.2(5)$ Å³, $Z = 8$, $d = 1.429$ g cm⁻³, $\mu = 0.277$ mm⁻¹. A final refinement on F^2 with 4894 unique intensities and 289 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.2382$ ($R(F) = 0.1$) for 3133 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. CCDC 1544839.

1-(Benzothiazol-2-yl)hexahydro-2H-azepin-2-one (19e)

Following GP1 using 2-iodobenzothiazole (**19b**, 2.5 g) and hexahydro-2H-azepin-2-one (1.4 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 60:40) gave **19e** (1.2 g, 50%) as a pale yellow powder; mp 130 °C.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.83$ –1.90 (m, 6 H), 2.85–2.89 (m, 2 H), 4.57–4.61 (m, 2 H), 7.29 (ddd, $J = 8.4$, 7.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.42 (ddd, $J = 8.1$, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.78–7.83 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 23.5$ (CH₂), 28.0 (CH₂), 29.4 (CH₂), 37.9 (CH₂), 47.8 (CH₂), 121.0 (CH), 121.1 (CH), 123.7 (CH), 125.9 (CH), 133.6 (C), 147.9 (C), 159.7 (C), 175.6 (C).

The spectral data are analogous to those described previously.⁵⁵

N-Arylated Pyrrolidin-2-ones 1c–7c; General Procedure 2 (GP2)

A mixture of CuI (19 mg, 0.10 mmol), K₃PO₄ (0.42 g, 2.0 mmol), pyrrolidin-2-one (0.17 g, 2.0 mmol), and iodide (1.0 mmol) in DMSO (2 mL) was degassed and stirred under argon at 125 °C. After cooling to rt, the mixture was filtered over Celite. H₂O (25 mL) was added to the filtrate and it was extracted with Et₂O (3 × 10 mL). The combined extracts were dried (Na₂SO₄), the solvent was removed, and the residue was purified by chromatography (silica gel).

1-(9-Oxo-9H-xanthen-1-yl)pyrrolidin-2-one (1c)

Following GP2 using 1-iodo-9-xanthone (**1b**, 0.32 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, EtOAc) gave **1c** (0.20 g, 70%) as a yellow powder; mp 236 °C.

IR (ATR): 671, 727, 767, 797, 925, 1139, 1233, 1252, 1306, 1333, 1351, 1416, 1438, 1470, 1604, 1615, 1653, 1683, 2974 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.33 (br s, 2 H), 2.68 (br s, 2 H), 3.82 (br s, 2 H), 7.19 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.35 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1 H), 8.24 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 19.4 (CH₂), 31.6 (CH₂), 51.5 (CH₂), 117.7 (CH), 118.4 (C), 118.8 (CH), 122.6 (C), 124.2 (CH), 125.1 (CH), 126.8 (CH), 134.6 (CH), 134.9 (CH), 138.8 (C), 155.3 (C), 157.9 (C), 176.3 (C), 176.3 (C).

Crystal data for 1c: C₁₇H₁₃NO₃, *M* = 279.28, *T* = 295 K, orthorhombic, *Pna*2₁, *a* = 18.9134(17), *b* = 5.5288(5), *c* = 12.5988(9) Å, *V* = 1317.44(19) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.408 g cm⁻³, *μ* = 0.097 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 2959 unique intensities and 190 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.1398 (*R*(*F*) = 0.0628) for 2150 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1544823.

1-(9-Thioxo-9H-xanthen-1-yl)pyrrolidin-2-one (2c)

Following GP2 using 1-iodo-9-thioxanthone (**2b**, 0.34 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, EtOAc) gave **2c** (0.19 g, 65%) as a yellow powder; mp 192 °C.

IR (ATR): 673, 728, 755, 791, 918, 1079, 1122, 1160, 1249, 1308, 1409, 1449, 1591, 1641, 1691, 2975 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.33 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.64 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 3.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 7.26 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.44 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.49–7.63 (m, 4 H), 8.40 (ddd, *J* = 8.7, 1.5, 0.6 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 19.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 51.6 (CH₂), 125.4 (CH), 126.0 (C), 126.3 (CH), 122.6 (CH), 127.4 (CH), 129.9 (CH), 131.3 (C), 132.1 (CH), 132.3 (CH), 135.7 (C), 139.5 (C), 140.5 (C), 175.8 (C), 180.8 (C).

Crystal data for 2c: C₁₇H₁₃NO₂S, *M* = 295.34, *T* = 150 K, monoclinic, *P2*₁/*c*, *a* = 13.3409(9), *b* = 5.4022(5), *c* = 18.5865(15) Å, β = 100.595(3)°, *V* = 1316.70(18) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.490 g cm⁻³, *μ* = 0.249 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 2988 unique intensities and 190 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.0889 (*R*(*F*) = 0.0394) for 2290 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1544825.

1-(9-Oxo-9H-fluoren-1-yl)pyrrolidin-2-one (3c)

Following GP2 using 1-iodo-9-fluorenone (**3b**, 0.31 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, EtOAc) gave **3c** (0.16 g, 62%) as a yellow powder; mp 124 °C.

IR (ATR): 676, 757, 802, 911, 1148, 1188, 1239, 1308, 1398, 1455, 1484, 1591, 1607, 1700, 2973 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.27 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.22 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1 H), 7.29 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.43–7.54 (m, 4 H), 7.61 (dt, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 19.3 (CH₂), 31.7 (CH₂), 50.4 (CH₂), 119.2 (CH), 120.4 (CH), 124.4 (CH), 127.9 (C), 128.2 (CH), 129.5 (CH), 134.2 (C), 134.7 (CH), 135.7 (CH), 137.1 (C), 143.7 (C), 146.2 (C), 175.4 (C), 191.7 (C).

Crystal data for 3c: 2(C₁₇H₁₀NO₂), *M* = 520.52, monoclinic, *P2*₁/*c*, *a* = 7.0380(3), *b* = 22.3046(13), *c* = 16.6958(9) Å, β = 104.886(2)°, *V* = 2532.9(2) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.365 g cm⁻³, *μ* = 0.090 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 5301 unique intensities and 331 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.3050 (*R*(*F*) = 0.1373) for 4131 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1544828.

1-(2-Benzoylphenyl)pyrrolidin-2-one (4c)

Following GP2 using 2-iodobenzophenone (**4b**, 0.31 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, EtOAc/heptane 80:20) gave **4c** (0.15 g, 56%) as a yellow oil.

IR (ATR): 701, 756, 921, 1137, 1236, 1316, 1397, 1454, 1484, 1599, 1664, 1698, 2961 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.88 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.77 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1 H), 7.34 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.40–7.47 (m, 2 H), 7.49–7.58 (m, 3 H), 7.78–7.83 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 18.7 (CH₂), 31.4 (CH₂), 50.8 (CH₂), 125.4 (CH), 126.5 (CH), 128.3 (2 CH), 129.9 (2 CH), 130.2 (CH), 131.7 (CH), 132.9 (CH), 135.7 (C), 137.4 (C), 137.5 (C), 174.6 (C), 195.9 (C).

The spectral data are analogous to those described previously.⁵⁷

1-(2-Benzoyl-3-pyridyl)pyrrolidin-2-one (5c)

Following GP2 using 2-benzoyl-3-iodopyridine¹⁴ (**5b**, 0.31 g) with reaction time 72 h; chromatography (silica gel, EtOAc/heptane 60:40) gave **5c** (0.11 g, 40%) as a pale yellow powder; mp 132 °C.

IR (ATR): 664, 693, 711, 781, 804, 815, 920, 946, 1022, 1066, 1151, 1225, 1241, 1296, 1315, 1328, 1397, 1457, 1666, 1692, 2888, 2923, 2968, 3063 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.14 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.42–7.49 (m, 3 H), 7.55 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.92–7.96 (m, 2 H), 8.53 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 18.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 50.2 (CH₂), 125.4 (CH), 128.3 (2 CH), 130.7 (2 CH), 132.9 (CH), 133.2 (CH), 134.1 (C), 135.8 (C), 146.0 (CH), 152.4 (C), 174.6 (C), 193.1 (C).

Crystal data for 5c: C₁₆H₁₄N₂O₂, *M* = 266.29, *T* = 150 K, monoclinic, *P2*₁/*c*, *a* = 10.8301(10), *b* = 8.2056(6), *c* = 14.9205(14) Å, β = 91.168(4)°, *V* = 1325.7(2) Å³, *Z* = 4, *d* = 1.334 g cm⁻³, *μ* = 0.090 mm⁻¹. A final refinement on *F*² with 3012 unique intensities and 181 parameters converged at ω*R*(*F*²) = 0.1349 (*R*(*F*) = 0.0550) for 2432 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1544829.

1-(Dibenzofuran-4-yl)pyrrolidin-2-one (6c)

Following GP2 using 4-iododibenzofuran (**6b**, 0.29 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 60:40) gave **6c** (0.13 g, 50%) as a beige powder; mp 85 °C.

IR (ATR): 675, 740, 753, 832, 1019, 1192, 1250, 1265, 1299, 1318, 1392, 1424, 1451, 1503, 1602, 1688, 2895, 2924, 2985 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.27 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 4.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.31–7.38 (m, 2 H), 7.45 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.93 (dd, *J* = 7.5, 0.6 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 19.0 (CH₂), 31.5 (CH₂), 49.9 (CH₂), 111.8 (CH), 118.7 (CH), 120.8 (CH), 123.1 (CH), 123.1 (CH), 123.7 (C), 123.9 (CH), 124.0 (C), 126.0 (C), 127.5 (CH), 149.5 (C), 156.0 (C), 174.8 (C).

1-(Dibenzothiophen-4-yl)pyrrolidin-2-one (7c)

Following GP2 using 4-iododibenzothiophene (**7b**, 0.31 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 60:40) gave **7c** (0.14 g, 54%) as a beige powder; mp 98 °C.

IR (ATR): 704, 744, 837, 848, 888, 1067, 1120, 1206, 1229, 1243, 1270, 1305, 1410, 1443, 1466, 1569, 1606, 1682, 1729, 2901, 2972, 2988, 3675 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.25 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.64 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 3.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.36–7.50 (m, 4 H), 7.79–7.83 (m, 1 H), 8.06 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 8.09–8.13 (m, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 19.4 (CH₂), 31.5 (CH₂), 49.8 (CH₂), 120.5 (CH), 121.9 (CH), 122.8 (CH), 124.2 (CH), 124.6 (CH), 125.3 (CH), 127.2 (CH), 133.8 (C), 135.6 (C), 136.1 (C), 137.6 (C), 139.3 (C), 174.4 (C).

N-Iodoarylated Pyrrolidines 6c' and 8c'; General Procedure 3 (GP3)

A mixture of CuI (38 mg, 0.20 mmol), K₃PO₄ (0.84 g, 4.0 mmol), pyrrolidin-2-one (0.34 g, 4.0 mmol), and iodide (1.0 mmol) in DMSO (2 mL) was degassed and stirred under argon at 125 °C. After cooling to rt, the mixture was filtered over Celite. H₂O (25 mL) was added to the filtrate and it was extracted with Et₂O (3 × 10 mL). The combined extracts were dried (Na₂SO₄), the solvent was removed, and the residue was purified by chromatography (silica gel).

1-(Dibenzofuran-4-yl)pyrrolidin-2-one (6c) and 1-(6-Iododibenzofuran-4-yl)pyrrolidin-2-one (6c')

Following GP3 using 4,6-diiododibenzofuran (**6b'**, 0.42 g) with reaction time 48 h; chromatography (silica gel, heptane/EtOAc 60:40) gave **6c** (0.21 g, 55%) and **6c'**, which was also detected in the crude product, and identified by NMR.

1-(6-Iododibenzofuran-4-yl)pyrrolidin-2-one (6c')

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.32 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 4.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.79–7.84 (m, 2 H), 7.90 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 19.3 (CH₂), 31.7 (CH₂), 50.0 (CH₂), 75.5 (C), 118.8 (CH), 120.8 (CH), 123.8 (CH), 124.2 (CH), 124.2 (C), 124.4 (C), 124.9 (CH), 126.3 (C), 136.2 (CH), 148.4 (C), 156.4 (C), 175.1 (C).

1,1'-(1,4-Phenylene)bispyrrolidin-2-one (8c'') and 1-(4-Iodophenyl)pyrrolidin-2-one (8c')

Following GP3 using 1,4-diiodobenzene (**8b'**, 0.33 g) with reaction time 24 h; chromatography (silica gel, EtOAc/MeOH 90:10) gave **8c''** and **8c'**.

1,1'-(1,4-Phenylene)bispyrrolidin-2-one (8c'')

Beige powder; yield: 73 mg (30%) as a beige powder; mp 255 °C (Lit.⁵⁸ 251–253 °C).

IR (ATR): 832, 1223, 1300, 1387, 1425, 1456, 1512, 1674, 2340, 2894 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.14 (quint, *J* = 7.5 Hz, 4 H), 2.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 4 H), 3.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 4 H), 7.59 (s, 4 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 18.0 (2 CH₂), 32.7 (2 CH₂), 48.8 (2 CH₂), 120.3 (4 CH), 135.9 (2 C), 174.2 (2 C).

Crystal data for **8c''**: C₁₄H₁₆N₂O₂, *M* = 244.29, *T* = 150 K, monoclinic, *P*2₁/*c*, *a* = 12.2154(6), *b* = 7.2772(3), *c* = 6.5169(3) Å, β = 91.436(2)°, *V* = 579.13(5) Å³, *Z* = 2, *d* = 1.401 g cm⁻³, μ = 0.095 mm⁻¹. A final re-

finement on *F*² with 1315 unique intensities and 82 parameters converged at ω(*R*²) = 0.1134 (*R*(*F*) = 0.0425) for 1202 observed reflections with *I* > 2σ(*I*). CCDC 1544831.

1-(4-Iodophenyl)pyrrolidin-2-one (8c')

White powder; yield: 20 mg (7%); mp 140 °C (Lit.⁵⁹ 140–142 °C).

IR (ATR): 694, 735, 765, 812, 836, 1001, 1034, 1068, 1126, 1189, 1224, 1303, 1386, 1403, 1484, 1583, 1598, 1678, 2854, 2924, 2955, 3101, 3349 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.15 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 3.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.37–7.42 (m, 2 H), 7.62–7.67 (s, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 18.0 (CH₂), 32.8 (CH₂), 48.6 (CH₂), 88.0 (C), 121.6 (2 CH), 128.9 (C), 137.8 (2 CH), 174.4 (C).

The spectral data are analogous to those described previously.⁵⁹

Funding Information

We thank the Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche scientifique Algérien (M.H.), the Centre National de la Recherche Scientifique, the Institut Universitaire de France and Rennes Métropole (F.M.). We acknowledge FEDER funds (D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer) and Thermofisher (generous gift of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine). This research has been partly performed as part of the CNRS PICS project 'Bimetallic synergy for the functionalization of heteroaromatics'.

Acknowledgment

R.A., M.H., and F.M. thank Dr. William Erb and Frédéric Lassagne, and Z.F. thanks Dr. Monzer Hamze for helpful discussions.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590798>.

References

- (1) Present address: Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes et Informatique, Université Hassiba Benbouali de Chlef, Hay Es-Salem, RN 19, 02000 Chlef, Algeria.
- (2) (a) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1. (b) Beak, P.; Snieckus, V. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306. (c) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. (d) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297. (e) Schlosser, M. *Organoalkali Chemistry*, In *Organometallics in Synthesis: A Manual*, 2nd ed.; Schlosser, M., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, **2002**, Chap. 1, 1. (f) Chinchilla, R.; Najera, C.; Yus, M. *ARKIVOC* **2007**, 152; <http://www.arkat-usa.org/home>.
- (3) (a) Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802. (b) Mulvey, R. E. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 743. (c) Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794. (d) Mongin, F.; Uchiyama, M. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2340. (e) Mongin, F.; Harrison-Marchand, A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563. (f) Harford, P. J.; Peel, A. J.; Chevallier, F.; Takita, R.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Wheatley, A. E. H. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14181.

- (4) (a) L'Helgoual'ch, J. M.; Seggio, A.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Jeanneau, E.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 177. (b) García-Álvarez, P.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9668.
- (5) Fuentes, M. A.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A.; Rantanen, T.; Robertson, S. D.; Snieckus, V. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14812.
- (6) (a) Seggio, A.; Lannou, M. I.; Chevallier, F.; Nobuto, D.; Uchiyama, M.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9982. (b) Seggio, A.; Chevallier, F.; Vaultier, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6602. (c) Snégaroff, K.; Komagawa, S.; Chevallier, F.; Gros, P. C.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8191. (d) Kadiyala, R. R.; Tilly, D.; Nagaradja, E.; Roisnel, T.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Halauko, Y. S.; Chevallier, F.; Gros, P. C.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7944. (e) Hedidi, M.; Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Mongin, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2196.
- (7) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727.
- (8) (a) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Organometallics* **2012**, *31*, 7753.
- (9) (a) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421. (b) Kang, S.-K.; Kim, D.-H.; Park, J.-N. *Synlett* **2002**, 427. (c) Crawford, K. R.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7365. (d) Padwa, A.; Crawford, K. R.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2609. (e) Soares Do Rêgo Barros, O.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552. (f) Heinrich, D. M.; Flanagan, J. U.; Jamieson, S. M. F.; Silva, S.; Rigoreau, L. J. M.; Trivier, E.; Raynham, T.; Turnbull, A. P.; Denny, W. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 738. (g) Wang, M.; Zhang, Z.; Xie, F.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3163.
- (10) Güell, I.; Ribas, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3188.
- (11) Haas, D.; Sustac-Roman, D.; Schwarz, S.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6380.
- (12) (a) Lin, W.; Baron, O.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5673. (b) Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685. (c) Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837. (d) Bresser, T.; Mosrin, M.; Monzon, G.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4686.
- (13) Snégaroff, K.; L'Helgoual'ch, J.-M.; Bentabed-Ababsa, G.; Nguyen, T. T.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Uchiyama, M.; Derdour, A.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10280.
- (14) Hedidi, M.; Erb, W.; Lassagne, F.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Roisnel, T.; Bentabed-Ababsa, G.; Mongin, F. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 63185.
- (15) Snégaroff, K.; Komagawa, S.; Yonehara, M.; Chevallier, F.; Gros, P. C.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3117.
- (16) Armstrong, D. R.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A.; Robertson, S. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2700.
- (17) (a) Eaton, P. E.; Higuchi, H.; Millikan, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1055. (b) Kruger, C.; Thiele, K. H.; Dargatz, M.; Bartik, T. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *362*, 147.
- (18) (a) Chevallier, F.; Halauko, Y. S.; Pécceu, C.; Nassar, I. F.; Dam, T. U.; Roisnel, T.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4671. (b) Chevallier, F.; Blin, T.; Nagaradja, E.; Lassagne, F.; Roisnel, T.; Halauko, Y. S.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4878. (c) Nagaradja, E.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1475. (d) Marquise, N.; Bretel, G.; Lassagne, F.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Gros, P. C.; Mongin, F. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19602. (e) Nagaradja, E.; Bentabed-Ababsa, G.; Scalabrini, M.; Chevallier, F.; Philippot, S.; Fontanay, S.; Duval, R. E.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Roisnel, T.; Mongin, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6355.
- (19) (a) Fotouhi, N.; Galakatos, N. G.; Kemp, D. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2803. (b) Kitamura, T.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H.; Hori, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6240. (c) Bekele, H.; Nesloney, C. L.; McWilliams, K. W.; Zacharias, N. M.; Chitnumsub, P.; Kelly, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2259. (d) Tye, H.; Eldred, C.; Wills, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 457. (e) Oliveira, A. M. A. G.; Raposo, M. M. M.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Griffiths, J.; Machado, A. E. H. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2900. (f) Werle, S.; Robert, F.; Bouas-Laurent, H.; Landais, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8909. (g) Unger, Y.; Meyer, D.; Molt, O.; Schildknecht, C.; Muenster, I.; Wagenblast, G.; Strassner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10214. (h) Lakshminarayana, N.; Prasad, Y. R.; Gharat, L.; Thomas, A.; Narayanan, S.; Raghuram, A.; Srinivasan, C. V.; Gopalan, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3709. (i) Han, C.; Xie, G.; Xu, H.; Zhang, Z.; Yu, D.; Zhao, Y.; Yan, P.; Deng, Z.; Li, Q.; Liu, S. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 445.
- (20) (a) Haenel, M. W.; Jakubik, D.; Rothenberger, E.; Schroth, G. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1705. (b) Diaz, H.; Kelly, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5725. (c) Baret, P.; Beguin, C.; Gaude, D.; Gellon, G.; Mourral, C.; Pierre, J. L.; Serratrice, G.; Favier, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2077. (d) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081. (e) Iserloh, U.; Curran, D. P.; Kanemasa, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2417. (f) Deng, Y.; Chang, C. J.; Nocera, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 410. (g) Ooi, T.; Saito, A.; Maruoka, K. *Chem. Lett.* **2001**, 1108. (h) Zhang, W.; Su, L.; Sun, W.-H.; Jin, X. *J. Chem. Res., Synop.* **2003**, 734. (i) Iserloh, U.; Oderaotoshi, Y.; Kanemasa, S.; Curran, D. P. *Org. Synth.* **2003**, *80*, 46. (j) Clare, B.; Sarker, N.; Shoemaker, R.; Hagadorn, J. R. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 1159. (k) Skene, W. G.; Berl, V.; Risler, H.; Khoury, R.; Lehn, J.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3652. (l) Sato, Y.; Yamasaki, R.; Saito, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 504. (m) Ireland, B. J.; Wheaton, C. A.; Hayes, P. G. *Organometallics* **2010**, *29*, 1079. (n) Asensio, G.; Cuenca, A. B.; Esteruelas, M. A.; Medio-Simon, M.; Oliván, M.; Valencia, M. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 8665. (o) Han, C.-M.; Xie, G.-H.; Li, J.; Zhang, Z.-S.; Xu, H.; Deng, Z.-P.; Zhao, Y.; Yan, P.-F.; Liu, S.-Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8947. (p) Wheaton, C. A.; Hayes, P. G. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *704*, 65. (q) Rosario-Amorin, D.; Duesler, E. N.; Paine, R. T.; Hay, B. P.; Delmau, L. H.; Reilly, S. D.; Gaunt, A. J.; Scott, B. L. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 6667. (r) Graham, D. J.; Zheng, S.-L.; Nocera, D. G. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 2449.
- (21) (a) Dunkerton, L. V.; Barot, B. C.; Nigam, A. J. *Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 749. (b) Katritzky, A. R.; Perumal, S. J. *Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1737. (c) Kuehm-Caubère, C.; Adach-Becker, S.; Fort, Y.; Caubère, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9087. (d) Rossi, R.; Bellina, F.; Ciucci, D.; Carpita, A.; Fanelli, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7595. (e) Reich, H. J.; Gudmundsson, B. O.; Green, D. P.; Bevan, M. J.; Reich, I. L. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3748. (f) Tronnier, A.; Risler, A.; Langer, N.; Wagenblast, G.; Muenster, I.; Strassner, T. *Organometallics* **2012**, *31*, 7447. (g) Pittalis, M.; Azzena, U.; Pisano, L. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 207.
- (22) (a) Kadish, K. M.; Ou, Z.; Shao, J.; Gros, C. P.; Barbe, J.-M.; Jerome, F.; Bolze, F.; Burdet, F.; Guillard, R. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 3990. (b) Voituriez, A.; Fiaud, J.-C.; Schulz, E. *Tetrahedron Lett.*

- 2002, 43, 4907. (c) Faure, S.; Stern, C.; Guillard, R.; Harvey, P. D. *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 9232. (d) Korang, J.; Grither, W. R.; McCulla, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4466.
- (23) Hedidi, M.; Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Chevallier, F.; Picot, L.; Thiéry, V.; Mongin, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3498.
- (24) Hedidi, M.; Erb, W.; Bentabed-Ababsa, G.; Chevallier, F.; Picot, L.; Thiery, V.; Bach, S.; Ruchaud, S.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Mongin, F. *Tetrahedron* **2016**, 72, 6467.
- (25) Triggie, D. J. *Dictionary of Pharmacological Agents*; Chapman & Hall/CRC: Boca Raton, **1996**.
- (26) Singh, P.; Dimitriou, V.; Mahajan, R. P.; Crossley, A. W. *Br. J. Anaesth.* **1993**, 71, 685.
- (27) Nootropil, NetDoctor.co.uk, 8th July 2004, Retrieved 21 September 2009.
- (28) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.
- (29) Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 115.
- (30) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, 64, 112.
- (31) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, 45, 849.
- (32) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2015**, 71, 3.
- (33) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C* **2015**, 71, 3.
- (34) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 565.
- (35) Kjønaas, R. A.; Hoffer, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4133.
- (36) Odrowaz-Sypniewski, M. R.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G.; Cordopatis, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5981.
- (37) Hollins, R. A.; Salim, V. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 591.
- (38) Koelsch, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 4744.
- (39) Huntress, E. H.; Pfister, K. III.; Pfister, K. H. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2845.
- (40) Gilman, H.; Young, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1415.
- (41) Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.; Fu, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5652.
- (42) Gilman, H.; Avakian, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 349.
- (43) Tsang, K. Y.; Diaz, H.; Graciani, N.; Kelly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3988.
- (44) (a) Nag, M.; Jenks, W. S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8177. (b) Katritzky, A. R.; Perumal, S. *Magn. Reson. Chem.* **1990**, 28, 914.
- (45) Meyer, W. L.; Vaughan, W. R. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1554.
- (46) Desai, L. V.; Malik, H. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1141.
- (47) Braunholtz, J. T.; Mann, F. G. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4174.
- (48) Lawson, C. P. A. T.; Slawin, A. M. Z.; Westwood, N. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1057.
- (49) Guazzelli, G.; Duffy, L. A.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4291.
- (50) Deng, W.; Zhang, C.; Liu, M.; Zou, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Chin. J. Chem.* **2005**, 23, 1241.
- (51) Bassoli, A.; Boronovo, G.; Busnelli, G.; Morini, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1656.
- (52) Phillips, D. P.; Zhu, X.-F.; Lau, T. L.; He, X.; Yang, K.; Liu, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7293.
- (53) Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6653.
- (54) Reppe, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 596, 158.
- (55) Mitsuda, S.; Fujiwara, T.; Kimigafukuro, K.; Monguchi, D.; Mori, A. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3585.
- (56) Wang, Q.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5178.
- (57) Fang, P.; Li, M.; Ge, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11898.
- (58) Kornet, M. J. *J. Pharm. Sci.* **1979**, 68, 350.
- (59) Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11483.

Résumé

Au cours de ce travail, nous avons réalisé dans un premier temps la déprotoméallation-iodolyse de différents hétérocycliques de types benzoaryles et dibenzoaryles en présence de bases lithiées. Dans un second temps, nous avons réalisé la N -arylation de différents lactames par les hétérocycles iodés obtenus en présence de l'iodure de cuivre. Dans le cas des dérivés de l'isatine, leur déprotoméallation s'est avérée impossible et a été remplacée par une iodation directe qui a permis l'obtention d'une nouvelle famille d'hétérocycle à savoir des tryptanthrines diversement substituées. Enfin, les produits synthétisés au cours de ce travail ont été testés pour leurs activités antimicrobiennes, antioxydantes, cytotoxiques et sur l'inhibition du protéasome, quelques produits ont montré une bonne activité.

Mots Clés:

Composés hétérocycliques; Couplage; Déprotoméallation-iodolyse; Lactames; Activité antimicrobienne, Tryptanthrine; Iodure de cuivre; Activité antioxydante; Activité cytotoxique; Inhibition de protéasome.