

Aix-Marseille Université

Faculté de Pharmacie de Marseille

**CYCLISATIONS RADICALAIRES OXYDATIVES
MEDIÉES PAR L'ACÉTATE DE MANGANESE(III)
ET ORIENTÉES VERS LA CHIMIE MÉDICINALE**

THESE

Pour obtenir le grade de

Docteur en Sciences d'Aix-Marseille Université

Discipline : Chimie Organique

Présentée et soutenue publiquement par

Ahlem BOUHLEL

Le 25 Septembre 2012

Directeurs de thèse : Pr Patrice VANELLE & Dr Christophe CURTI

JURY :

MM.	Dr C. CURTI	Aix-Marseille Université	Examineur
	Pr P. FULCRAND	Université de Montpellier I	Rapporteur
	Dr D. GIGMES	Aix-Marseille Université	Président
	Pr S. RAULT	Université de Caen	Rapporteur
	Pr J.-C. TEULADE	Université de Clermont-Ferrand I	Examineur
	Pr P. VANELLE	Aix-Marseille Université	Examineur

*"Faites ce que vous êtes capables d'effectuer ou croyez pouvoir faire.
L'audace est porteuse de génie, de pouvoir et de magie. "*

Jean de La Fontaine

Je tiens tout d'abord à remercier mes parents.
Sans vous je ne serais jamais arrivée là. Cette réussite, c'est avant tout la vôtre.

A toi Papa,

Merci pour tout ! Tu as toujours été un exemple pour moi. C'est toi qui m'as enseigné les valeurs du travail. Tu m'as souvent répété que tout travail était récompensé. Ainsi, cette thèse est le fruit de ton travail.

A toi Maman,

qui a toujours été présente à toutes les étapes de ma vie. Tu t'es dévouée corps et âmes pour t'occuper de nous. Et tu as fait de nous, ce que nous sommes aujourd'hui. Je ne te remercierai jamais assez.

Je remercie également toutes mes sœurs ainsi que mon frère, je nomme :

Dorsaf,

Durant ma thèse, tu m'as souvent demandé "t'as trouvé des trucs ?" Après les différentes réponses que j'ai pu te donner en fonction des jours, aujourd'hui, je te dis "lis cette histoire, et tu comprendras ce que j'ai fait pendant ces trois années". Je te souhaite beaucoup de réussite pour la suite, en espérant que tu marcheras sur nos pas, petite sœur. Allez l'OM 😊.

Wafa,

Merci pour tous tes conseils ! A certains moments, on aurait pu se demander qui était la grande sœur. Merci et bon courage pour la suite de tes études d'ingénieur !

Ménel,

Nous avons choisi la même discipline pour combler notre vie. Tu es celle qui met l'ambiance à la maison. Merci pour tous les fous rires. Bonne continuation à toi aussi pour tes concours !

Eptissen,

Depuis un peu plus d'un an, tu es maman et tu nous as apporté énormément de joie avec le petit Seyf même si je n'ai pas eu l'occasion de le voir très souvent. Merci pour tes conseils et ta gentillesse, maîtresse ! Merci également à Imed pour les bons moments passés en famille !

Helmi, mon frère adoré

Je te remercie pour ton écoute, l'attention que tu me portes, ta sincérité et ta gentillesse. Pour toi aussi, l'année 2012 a été importante et studieuse, nouveau bachelier !

J'espère assister à ta thèse d'ici quelques années... 😊

Et, enfin, Karim, mon cher et tendre époux,

On s'est connu il y a un peu plus de dix ans sur les bancs de la fac.

Durant toutes ces années tu as été compréhensif, patient, toujours à mes côtés quoiqu'il se passe... Je te remercie de tout mon cœur que tu as su remplir de bonheur !

Remerciements

Au terme de mon travail effectué au sein de l'équipe de Pharmaco-Chimie Radicalaire de l'Institut de Chimie Radicalaire UMR 7273 situé à la Faculté de Pharmacie d'Aix-Marseille Université, je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

Dans un premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Patrice Vanelle, Doyen de la Faculté de Pharmacie d'Aix-Marseille Université. Il m'a accueillie une première fois pour le Master puis une deuxième fois pour le Doctorat, je le remercie pour toute la confiance qu'il a mise en moi. Malgré toutes ses responsabilités que ce soit à l'hôpital, à la faculté ou au sein de l'équipe, il a toujours été présent et disponible.

Un grand merci !

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude envers le Docteur Christophe Curti qui a co-encadré cette thèse. Je le remercie pour sa gentillesse, sa bonne humeur, son optimisme (quel que soit les résultats expérimentaux obtenus...), son encadrement, sa patience, sa disponibilité malgré ses fonctions à l'hôpital. Vous étiez toujours présent pour m'orienter dans mes recherches.

Merçi pour toutes ces années passées avec vous !

Je tiens à remercier le Professeur Pierre Fulcrand de l'Université de Montpellier 1 de m'honorer de sa présence et d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail

Un grand merci également au Docteur Didier Gignès d'Aix-Marseille Université, directeur de l'Institut de Chimie Radicalaire, d'avoir accepté d'examiner mon travail et d'écouter mon exposé oral. Qu'il trouve ici toute ma reconnaissance pour sa disponibilité.

Je adresse mes profonds remerciements au Professeur Sylvain Rault qui m'honore en acceptant d'évaluer ce travail malgré son emploi du temps chargé que lui imposent ses hautes responsabilités scientifiques et administratives.

Merçi également au Professeur Jean-Claude Teulade, de l'Université de Clermont-Ferrand 1 qui a accepté de juger ce travail et de se déplacer à Marseille.

Je tiens à remercier également le Professeur Thierry Terme pour sa gentillesse, ses compétences, son implication dans mon travail et dans la vie du laboratoire, ainsi que pour ses conseils tout au long de ces années. Merci !

Merçi au Professeur Pascal Rathelot pour sa gentillesse, sa franchise ainsi que les quelques discussions que nous avons pu avoir.

Merçi au Professeur Maxime Crozet (récemment promu) pour l'ambiance qu'il met au sein du laboratoire ainsi que pour ses compétences scientifiques et informatiques.

Je tiens également à remercier le Professeur Michèle Bertrand pour sa gentillesse ainsi que pour toutes les précisions qu'elle a pu apporter à mon travail.

Merçi aux docteurs Julie Broggi, Gamal Giuglio-Tonolo et Pierre Verhaeghe pour leur gentillesse, le temps qu'ils m'ont accordé ainsi que leurs précieux conseils. Un grand Merci !

Je remercie également les Docteurs Frédéric Garzino, Philippe Marsal et Gilles Quelver pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur accueil sur le site de Luminy durant mes enseignements.

Merçi au Docteur Vincent Rémusat pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa joie de vivre ainsi que tous les spectres qu'il a pu me faire. Même pendant tes jours de congés, tu pensais à nous et tu te déplaçais.

Merci aux Docteurs Youssef Kabri et Omar Khoumeri, les inséparables.

Merci à Youssef pour sa gentillesse, son aide, son assurance, sa diplomatie, ses compétences, sa bonne humeur. Merci pour toutes les fois où tu m'as remonté le moral et pour tous les fous rires !

Merci à Omar pour sa générosité, sa disponibilité, ses encouragements, son soutien, son savoir, ses discussions. Merci d'avoir été présent pendant ces années Mr MacGyver!

Merci aux Docteurs Caroline Castera-Ducrous, Armand Gellis, Marc Montana, Nicolas Primas, pour leur bonne humeur, leur gentillesse, et leur accueil

Je remercie également l'ensemble du personnel administratif et technique pour leurs qualités de cœur, et leur gentillesse, ils s'efforcent de nous aider tous les jours. Je nomme Françoise & Gilles Arzocchi, Gilles Lanzada, Martine Maillard, Mélanie Piednoel ainsi que Françoise Sifredi qui vient de prendre sa retraite bien méritée.

Merci à tous les Doctorants avec qui j'ai passé de bons moments : Anita Cohen, Chearline Kieffer, Kévin Neilde, Manon Roche, Laura Zink. Merci pour votre gentillesse, pour la gaieté que vous mettez au sein du laboratoire. Je vous souhaite bonne chance pour la suite.

Merci aussi à Clemence Tabele et Manel Merabet, futures doctorantes, pour leur gentillesse, les discussions partagées et tous les fous rires. J'espère qu'il y en aura plein d'autres !

Merci aussi aux Docteurs Thierry Juspín, Marc Since, et Rémi Szabo pour leur bonne humeur.

De même, je remercie Aida Nadji qui soutient bientôt son doctorat, et avec qui j'ai passé près de un an et demi au laboratoire. Je la remercie pour sa gentillesse, et ses conseils avisés.

Je remercie également le Spectropole d'Aix-Marseille Université et en particulier le Docteur Michel Giorgi pour les études par diffraction des rayons X, le Docteur Valérie Monier et Christophe Chendo pour les analyses de spectrométrie de masse ainsi que Grégory Excoffier pour les analyses élémentaires.

Merci à Hicham, Vincent, Céline, Maud pour tous les bons moments passés en leur compagnie et tous ceux à venir.

Bien évidemment, cette liste n'est pas exhaustive et je prie par avance tous ceux qui n'ont pas été cités de bien vouloir m'excuser pour cet impardonnable oubli.

Pour terminer, je souhaite remercier le Professeur Yvon Berland, président d'Aix-Marseille Université qui a financé ma thèse, ce qui m'a permis de conduire mes activités de recherches et d'enseignements dans de très bonnes conditions.

Mer •  • **Ci**  **MerCi**

Tables des Matières

<i>Introduction générale</i>	1
<u>Chapitre 1 : L'acétate de manganèse(III)</u>	3
Introduction	3
Partie A : Les aspects généraux de l'acétate de manganèse(III)	6
I) Structure et réactivité	6
1. Un oxydant monoélectronique	6
2. Structure	6
3. Réactivité de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$	7
II) Les débuts de l'acétate de manganèse(III)	8
1. Introduction	8
2. Considérations mécanistiques	10
III) Conditions réactionnelles d'oxydations radicalaires <i>via</i> l'acétate de manganèse(III)	12
1. $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ anhydre ou hydraté ?	12
2. Choix du solvant	13
3. $\text{Mn}(\text{OAc})_3$: en excès ou en quantité catalytique ?	13
IV) Terminaison de chaînes	15
1. Seconde oxydation <i>via</i> $\text{Mn}(\text{OAc})_3$	15
2. Oxydation par $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	16
3. Chloration	19
4. Capture d'hydrogène	20
a) Intérêt de la capture d'hydrogène	20
b) Etude mécanistique	21
c) Comment éviter la capture d'hydrogène ?	23
Partie B : Substrat et réactivité de l'acétate de manganèse(III)	25
I) Composés monocarbonylés	26
1. Aldéhydes	26
2. Cétones	27
3. Dérivés nitrés	30

II) Composés dicarboxylés	32
1. Diketones	32
2. β -Cétoesters	32
3. Malonates	34
4. β -Cétoamides	37
5. Autres dérivés d'amides	39
III) Autres types de réactivité de $Mn(OAc)_3$	42
1. Alcène et solvant	42
2. Addition sur les groupements aromatiques	45
3. Cycloperoxydation	47
4. Arylation	49
IV) Induction asymétrique	50
V) Nombre d'insaturation du nucléophile	53
1. Alcynes	53
2. Alcadiènes	54
Conclusion	56
<u>Chapitre 2 : Objectifs et Methodologies</u>	57
Introduction	57
Partie A : Vaincre la leishmaniose	58
I) La leishmaniose	58
1. Une maladie parasitaire	58
2. Cycle de vie des leishmanies	58
3. Manifestations cliniques	60
4. Traitements	61
II) Stratégie de synthèse de dérivés potentiellement anti-leishmaniens	62
1. Analogie avec la pafuramide	62
2. Synthèse de la β -céto sulfone	67
3. Synthèse du dihydrofurane	68
4. Réactions métallo-catalysées	71
a) Généralités	71
b) Couplage de Buchwald-Hartwig	73
c) Couplage de Heck	76
d) Elongation de chaînes	79
Partie B : Les spirocycles : un agencement unique	80
I) Intérêt biologique des composés spirocycliques	80

II) Synthèse de dérivés spirocycliques via $\text{Mn}(\text{OAc})_3$	81
1. Synthèse de spirolactames	82
2. Synthèse de spirodiones et de spirolactames	83
3. Synthèse de spirofuranes	83
III) Nos objectifs	84
1. Synthèse de composés spirocycliques	84
2. Synthèse de thiobarbiturates	89
Conclusion	90
<u>Chapitre 3 : Résultats et Discussions</u>	91
Introduction	91
Partie A : Stratégie de synthèse de composés potentiellement anti-leishmaniens	92
I) Synthèse de la 1 ^{ère} série d'amidoximes	92
II) Pharmacomodulation de monoamidoximes	95
III) Accès aux précurseurs de diamidoximes via un double couplage one-pot de Buchwald-Hartwig	97
Partie B : Synthèse de composés spirocycliques	100
I) Accès à des dérivés spirocycliques originaux	100
II) Synthèse de thiobarbiturates	102
Conclusion	104
<i>Conclusion générale</i>	<i>105</i>

Introduction Générale

Introduction Générale

Le laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire de la Faculté de Pharmacie de Marseille (Aix-Marseille Université, UMR-CNRS 7273 Institut de Chimie Radicalaire) centre ses recherches, depuis maintenant plus de trente ans, sur le développement de nouvelles stratégies de synthèse *via* la chimie radicalaire permettant ainsi l'accès à une large panoplie de molécules originales potentiellement bioactives.

Les structures variées de ces molécules présentent des intérêts thérapeutiques dans divers domaines comme la cancérologie, l'infectiologie, ou encore la neurologie.

Dans la continuité des travaux réalisés au sein de l'équipe sur les réactions de transfert monoélectronique que sont la Substitution Radicalaire Nucléophile unimoléculaire $S_{RN}1$ et les réactions initiées par le Tétrakis(Diméthylamino)Éthylène TDAE, une nouvelle thématique utilisant les réactions radicalaires médiées par l'acétate de manganèse(III) $Mn(OAc)_3$ a été récemment développée.

Alors que les deux premiers axes de recherche font appel à une réduction de substrats lors de la première étape, l'acétate de manganèse(III) décrit des réactions oxydatives sur des substrats carbonylés. Ainsi, les thématiques de recherche de l'équipe s'avèrent à la fois différentes et complémentaires.

Dans le cadre de ce nouveau programme, il m'a été confié le sujet suivant :

***"Cyclisations Radicalaires Oxydatives
Médiées par l'Acétate de Manganèse(III)
et Orientées vers la Chimie Médicinale."***

Ce travail de recherche sera présenté sous la forme de thèse sur articles et sera divisé en trois chapitres.

Le **Chapitre 1** sera consacré à la présentation de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. Après avoir précisé sa structure et sa réactivité, nous exposerons les premiers travaux décrits, les différents mécanismes réactionnels rencontrés, ainsi que l'impact des conditions opératoires sur les produits de réaction obtenus. Enfin, dans une deuxième partie, nous présenterons les divers types de substrats possibles pour ces réactions d'oxydation médiées par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ au moyen d'exemples pertinents et récemment publiés.

Le **Chapitre 2** servira à introduire puis énoncer nos objectifs et les méthodologies utilisées pour y parvenir.

Deux problématiques ont guidé nos axes de recherches. Tout d'abord, nous nous sommes focalisés sur un problème de santé publique concernant une infection parasitaire : la leishmaniose. Malgré la diversité des traitements actuels, nous verrons que cette infection continue de tuer des milliers de personnes à travers le monde. Il apparaît donc nécessaire de trouver de nouveaux principes actifs. Ainsi, par analogie à la structure de la pafuramidine (médicament arrivé en essai clinique de phase III), nous avons opté pour la synthèse d'amidoximes. Pour ce faire, nous avons développé une stratégie centrée sur les cyclisations oxydatives *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ et les réactions pallado-catalysées.

Notre deuxième centre d'intérêt s'est dirigé vers la vaste famille que constituent les molécules spirocycliques de par leur agencement spatial unique qu'aucun bioisostère ne peut remplacer. Nous avons ainsi développé une stratégie de synthèse donnant accès à une grande variété de dérivés spirocycliques.

Enfin, le **Chapitre 3** regroupera tous les résultats obtenus et permettra la discussion de ces derniers. Nous pourrons ainsi présenter les cinq publications internationales effectuées.

En conclusion générale de ce travail, nous ferons un récapitulatif de l'ensemble des travaux menés et nous dégagerons les diverses perspectives de recherche.

Chapitre 1 :

L'Acétate de

Manganèse(III)

Chapitre 1 : L'Acétate de Manganèse(III)

Introduction

Depuis plusieurs années, le laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire UMR-CNRS 7273 a développé ses axes de recherches autour de la chimie radicalaire afin d'obtenir de nouvelles molécules à potentialités biologiques. Ainsi, différents outils synthétiques utilisant les réactions par transfert monoélectronique ont été utilisés.

La substitution radicalaire nucléophile unimoléculaire $S_{RN}1$ a tout d'abord retenu notre attention, en permettant de substituer divers halogénoalcanes en présence de nucléophile (Schéma 1).¹

Le mécanisme passe par la formation d'un radical anion, qui donnera ensuite un radical à caractère électrophile. Celui-ci réagira avec le nucléophile présent dans le milieu afin de donner à nouveau un radical anion. Ce dernier est ensuite oxydé en produit final de réaction RNu *via* la réduction d'une autre molécule de substrat RX , ce qui permet ainsi à la réaction en chaîne de se poursuivre.

¹ (a) P. Vanelle *In Electron Transfer Reactions in Organic Synthesis*, Ed.; Research Signpost : Trivandrum, **2002**. (b) R. Szabo; M. D. Crozet; P. Vanelle *Synlett* **2008**, 2836. (c) L. Zink; M. D. Crozet; T. Terme; P. Vanelle *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6991. (c) M. Roche; T. Terme; P. Vanelle *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4184.

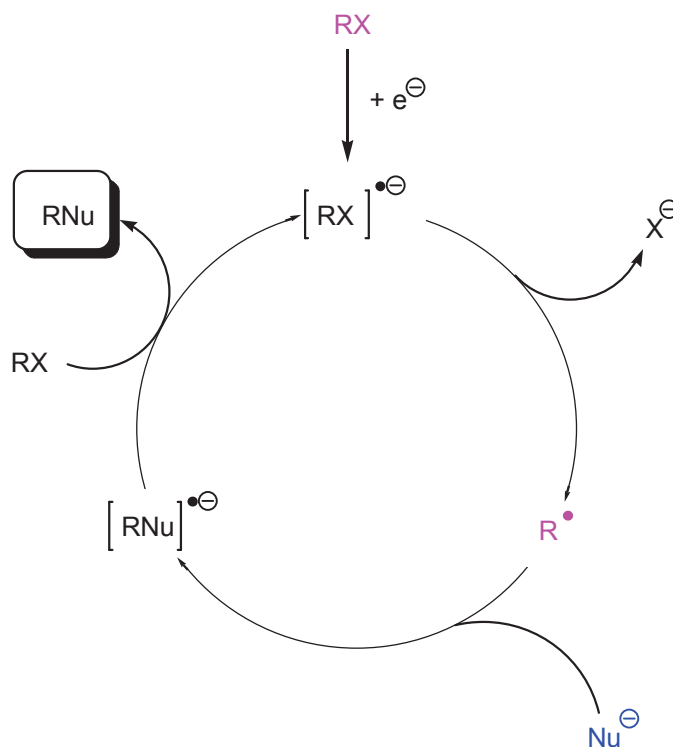


Schéma 1

Un peu plus tard, à partir de 2002, un 2^{ème} axe de recherche a été abordé : les réactions par transfert monoélectronique initiées par le Tétrakis(DiméthylAmino)Éthylène TDAE (Figure 1).² L'utilisation du TDAE en présence d'un dérivé halogéné peut conduire *via* un complexe de transfert de charge (CTC) à la formation *in situ* d'un carbanion capable de réagir avec divers électrophiles, à l'image des dérivés carbonylés, des halogénoalcanes ou encore des composés éthyléniques (Schéma 2). Le TDAE agit comme un réducteur organique, son potentiel réducteur étant d'ailleurs comparable à celui du zinc ($E^0_{\text{Zn}^{2+}/\text{Zn}} = -0,76\text{V}$).

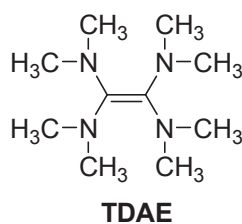


Figure 1

² (a) G. Giuglio-Tonolo; T. Terme; M. Médebielle; P. Vanelle *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6433. (b) G. Giuglio-Tonolo; T. Terme; M. Médebielle; P. Vanelle *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5121. (c) O. Amiri-Attou; T. Terme; P. Vanelle *Synlett* **2005**, 3047. (d) O. Khoumeri; G. Giuglio-Tonolo; M. D. Crozet; T. Terme; P. Vanelle *Tetrahedron* **2011**, 67, 6173.

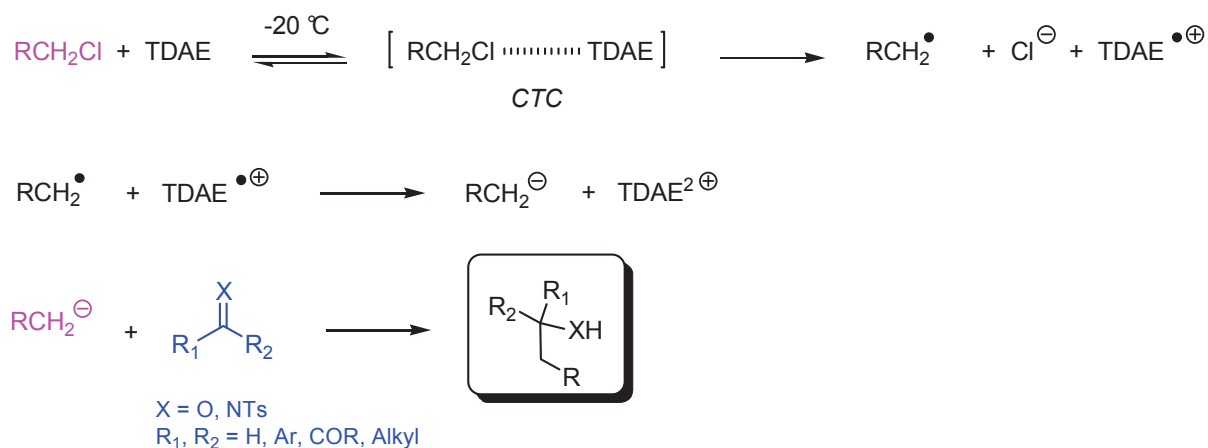


Schéma 2

Ces deux stratégies de synthèse ont permis d'accéder à une grande variété de réactions dont la première étape est une réduction monoélectronique.

Toujours dans l'idée de développer de nouvelles réactions radicalaires, une nouvelle thématique utilisant l'acétate de manganèse(III) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ a été mise en place à partir de 2007. A la différence des précédentes réactions décrites, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ permet des réactions radicalaires oxydatives dont la mise en œuvre ne nécessite pas de précautions particulières.

La présentation de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ainsi que sa réactivité constituent l'objet de ce 1^{re} chapitre.

Partie A :**Les Aspects Généraux de
l'Acétate de Manganèse(III)****I) Structure et Réactivité****1. Un oxydant monoélectronique**

Le manganèse(III) appartient à la famille des oxydants monoélectroniques. Le potentiel d'oxydo-réduction du couple Mn(III)/Mn(II) est de 1,51 V, qu'il est possible de comparer avec celui d'autres oxydants monoélectroniques (Tableau 1).

Tableau 1 : Potentiels d'oxydoréduction de quelques oxydants monoélectroniques

Couple Redox	E° (V)
Co ³⁺ /Co ²⁺	1,81
Ce ⁴⁺ /Ce ³⁺	1,61
Mn³⁺/Mn²⁺	1,51
Fe ³⁺ /Fe ²⁺	0,77
Cu ²⁺ /Cu ⁺	0,15

2. Structure

Le triacétate de manganèse existe sous deux formes : sa forme anhydre Mn(OAc)₃ et sa forme hydratée Mn(OAc)₃ · 2H₂O.

La structure de la forme anhydre a été établie par Hessel et Romers (Schéma 3).³ Ce complexe est un polymère linéaire de formule empirique [Mn₃O(OAc)₆, AcOH, OAc]_n. Dans l'unité de base, trois atomes de manganèse sont reliés par six ligands acétate et forment un triangle

³ L. W. Hessel; C. Romers *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1969**, 88, 545.

équilatéral avec un atome d'oxygène central. Des molécules d'acide acétique et des liaisons acétates entre les différentes unités monomériques complètent la structure cristalline.

La forme hydratée $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ est la forme couramment utilisée en synthèse. Sa structure exacte n'a pas été établie formellement mais elle semble très proche de la forme anhydre.^{4,5}

$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ est très facilement préparé par oxydation permanganique de $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$,^{6,7} mais l'un de ses avantages réside dans son faible coût, ce qui le rend beaucoup plus accessible que bien des métaux.

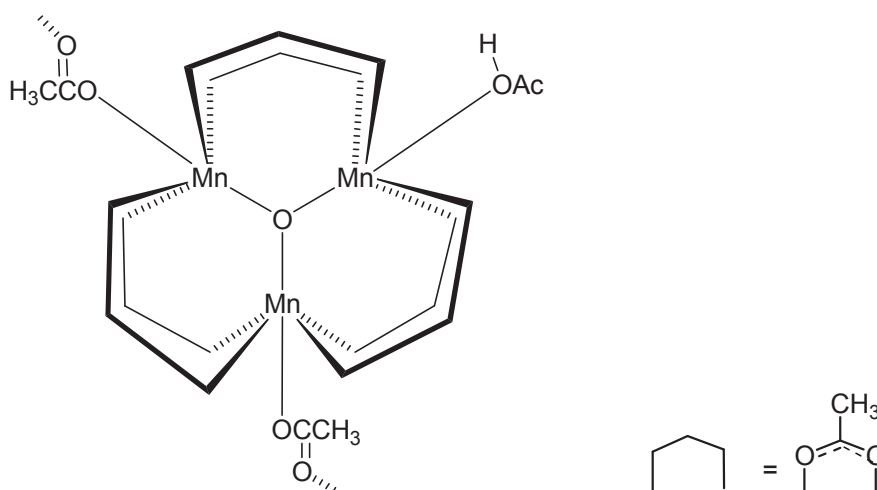


Schéma 3

3. Réactivité de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$

Les réactions radicalaires médiées par $\text{Mn}(\text{III})$ mettent en jeu un substrat carbonyle ayant un hydrogène en position α et un composé insaturé, possédant au moins une liaison multiple (Schéma 4). L'espèce électrophile générée par $\text{Mn}(\text{III})$ s'additionne sur le composé insaturé pour donner une nouvelle espèce radicalaire. Cette dernière pourra évoluer d'après différents mécanismes réactionnels, intramoléculaires ou intermoléculaires et donner lieu à la formation d'une grande variété de produits de réaction, en fonction des conditions réactionnelles, de la nature des substrats carbonyles et des produits insaturés. Ainsi, l'utilisation de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$

⁴ W. E. Fristad; J. R. Peterson *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 10.

⁵ W. E. Fristad; J. R. Peterson; A. B. Ernst *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3143.

⁶ O. T. Christen *Z. Anorg. Chem.* **1901**, 27, 321.

⁷ H. Finkbeiner; J. B. Bush *Discuss. Faraday. Soc.* **1968**, 46, 150.

avec un composé carbonylé et un alcène permet la formation d'une liaison C-C, cette addition étant dans la plupart des cas régiosélective.

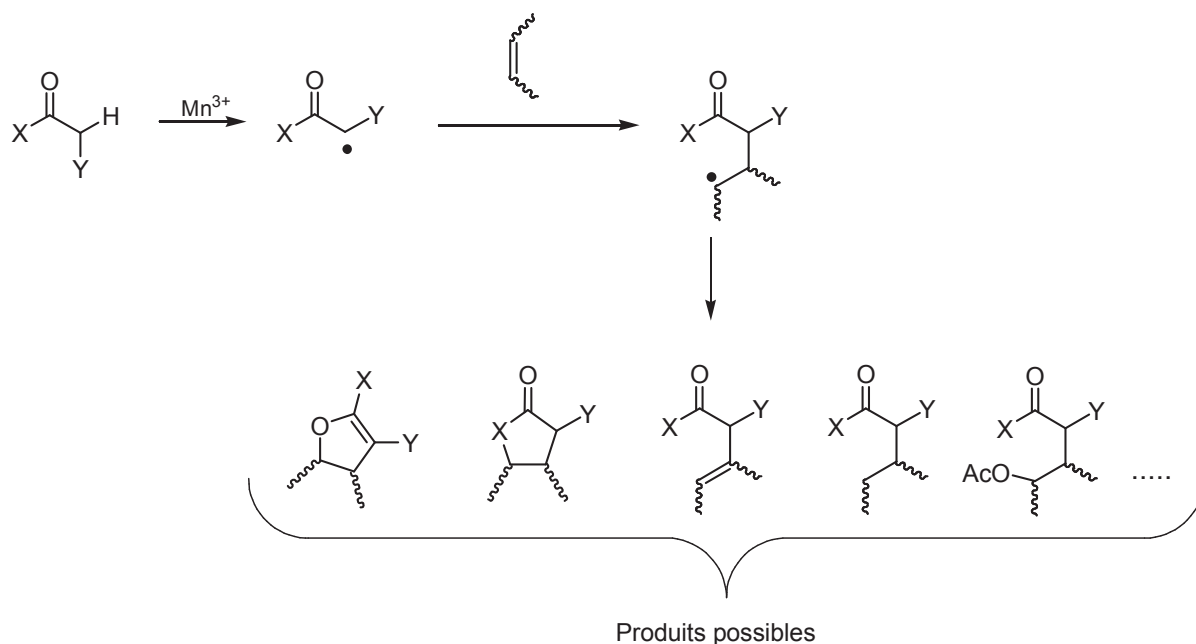


Schéma 4

II) Les débuts de l'acétate de manganèse(III)

1. Introduction

C'est en 1968 que Heiba et Dessau⁸, ainsi que Bush et Finkbeiner⁹ décrivent l'addition oxydative de l'acide acétique sur des alcènes. Ils ont été les premiers à apporter les bases d'une nouvelle approche de cyclisation radicalaire oxydative.

En effet, en chauffant le triacétate de manganèse, oxydant monoélectronique, dans l'acide acétique à reflux (115 °C), un radical méthylcarboxyle est généré (Schéma 5). Ce dernier va s'additionner sur l'alcène pour donner naissance à un nouveau radical qui sera, par la suite, oxydé par un deuxième équivalent d'acétate de manganèse. Enfin, par cyclisation, une γ -lactone a été obtenue.

⁸ E. I. Heiba; R. M. Dessau; W. J., Jr. Koehl *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5905.

⁹ J. B., Jr. Bush; H. Finkbeiner *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5903.

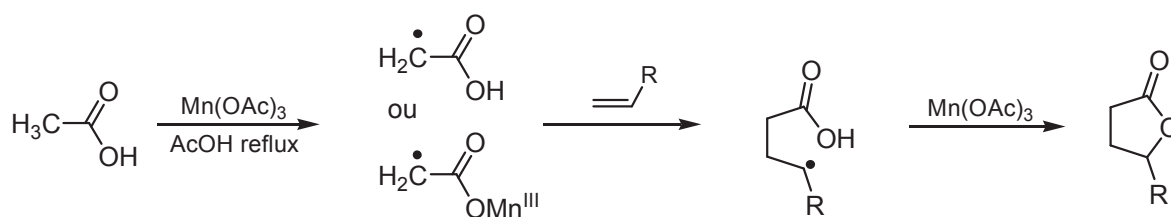


Schéma 5

Lors de cette synthèse, le radical, généré par l'acétate de manganèse s'est additionné sur l'alcène formant ainsi une liaison C-C. Cette formation de liaison C-C a fait l'objet de nombreuses études et a donné et continue de donner naissance à une grande variété de molécules.^{10,11,12}

Quelques années plus tard, en 1974, Heiba et Dessau ont rapporté que les β -cétoesters et les composés dicarbonylés similaires pouvaient également être oxydés en radicaux. Ainsi, l'oxydation de l'acétoacétate d'éthyle en présence de styrène dans l'acide acétique à 45°C conduit à la formation de dihydrofuranes (Schéma 6).¹³

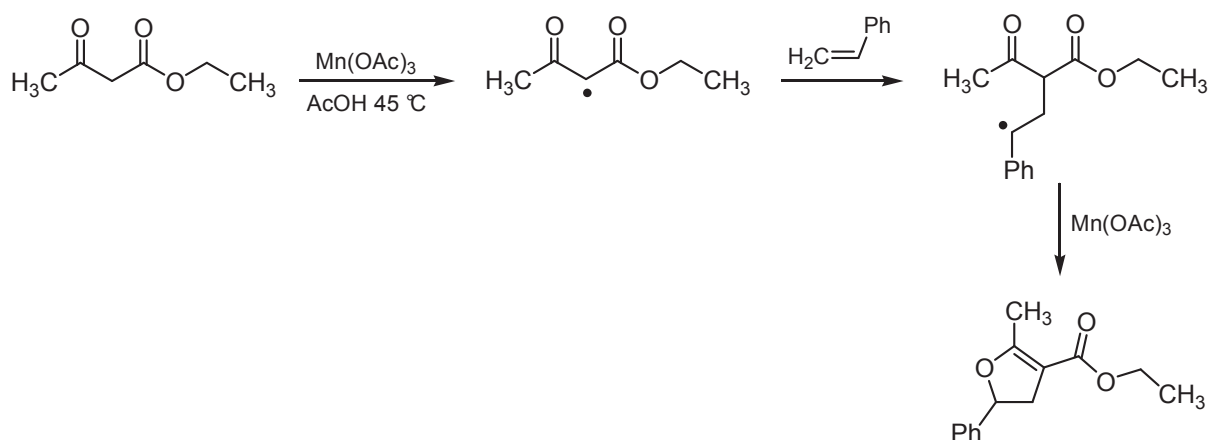


Schéma 6

¹⁰ B. B. Snider *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339.

¹¹ G. G. Melikyan *Synthesis* **1993**, 833.

¹² A. S. Demir; M. Emrullahoglu *Curr. Org. Synth.* **2007**, 4, 223.

¹³ E. I. Heiba; R. M. Dessau *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3456.

2. Considérations mécanistiques

Le mécanisme d'oxydation des substrats monocarbonylés par l'acétate de manganèse a été largement étudié. Lors de l'oxydation de l'acide acétique par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, $2\text{H}_2\text{O}$ en présence d'alcène, Fristad et Peterson ont montré que la perte d'un proton au niveau du complexe **A**, aboutissant à l'énolate de manganèse **B**, constituait l'étape cinétiquement déterminante (ECD) (Schéma 7).^{4,5,14,15,16} Par la suite, grâce à un transfert monoélectronique rapide, le radical **C** est obtenu. Ce dernier va s'additionner sur l'alcène, ce qui aboutira à l'intermédiaire **D**. Cette réaction est donc non dépendante de la concentration en alcène, étant donné que l'alcène n'intervient pas au niveau de l'ECD.

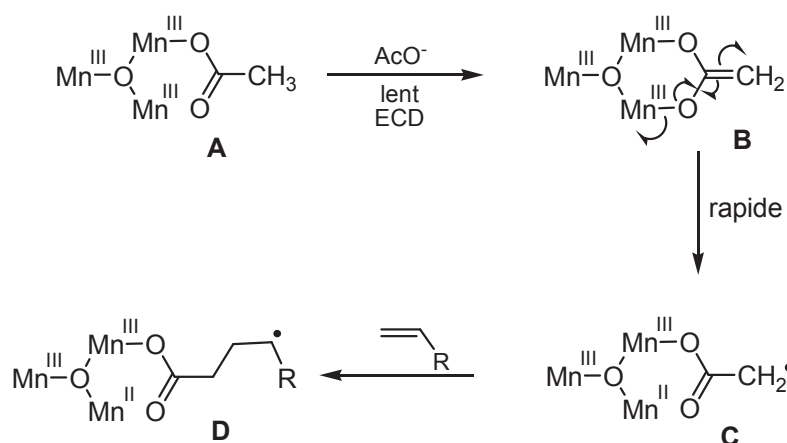


Schéma 7

Un mécanisme similaire a été décrit par Snider et son équipe pour l'oxydation d' α -alkyl β -cétoesters (Schéma 8).¹⁷ Ces composés ne possèdent qu'un seul hydrogène énolisable.

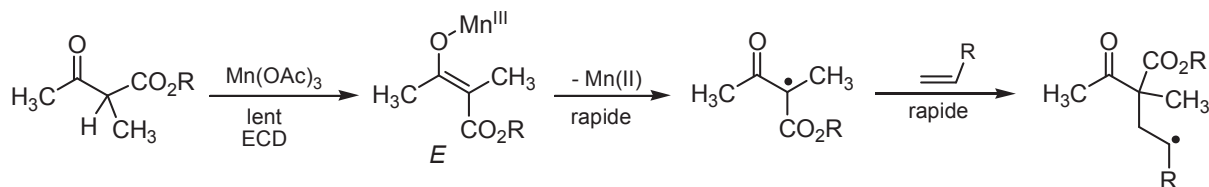


Schéma 8

⁴ W. E. Fristad; J. R. Peterson *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 10.

⁵ W. E. Fristad; J. R. Peterson; A. B. Ernst *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3143.

¹⁴ W. E. Fristad; S. S. Hershberger *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1026.

¹⁵ W. E. Fristad; J. R. Peterson; A. B. Ernst; G. B. Urbi *Tetrahedron* **1986**, 42, 3429.

¹⁶ F. Z. Yang; M. K. Trost; W. E. Fristad *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1493.

¹⁷ B. B. Snider; J. J. Patricia; S. A. Kates *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2137.

L'énolisation, première étape du mécanisme, est lente. Par contre, le transfert électronique avec perte de Mn(II) est rapide. Le taux de conversion de la réaction est donc indépendant de la concentration en alcène ainsi que de la nature du substituant R. Suite à des analyses stéréochimiques, la configuration de l'intermédiaire a été déterminée comme indiqué sur le Schéma 8.

En ce qui concerne les β -cétoesters non substitués en α , l'étape d'énolisation est rapide et réversible (Schéma 9). Par contre, le transfert électronique permettant d'aboutir au radical est très lent.¹⁷

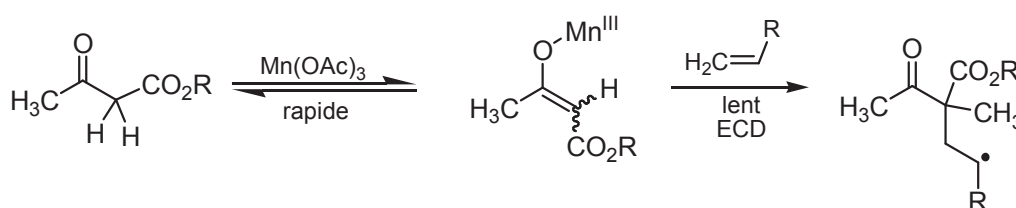


Schéma 9

Dans ce cas, l'ECD dépend de la concentration en alcène. C'est pourquoi l'intermédiaire possédant un radical en α du carbonyle n'apparaît pas avec des substrats possédant deux hydrogènes énolisables. Si l'addition de l'alcène sur le complexe énolate-Mn(III) constitue l'ECD, alors la longueur du substituant R aura une grande influence sur la cyclisation oxydative de β -cétoesters insaturés. Par ailleurs, les cyclisations 6-*exo* sont plus rapides que les 5-*exo*.¹⁷

Pour comprendre pourquoi la présence ou non d'un substituant en position α affecte le mécanisme de la réaction, il faut faire appel à l'acidité des protons en α ainsi qu'à la stabilisation du radical formé. En effet, un groupement méthyle en position α d'un β -cétoester va ralentir la formation du complexe énolate-Mn(III) puisque le groupement méthyle a un effet électrodonneur et de ce fait va diminuer l'acidité du proton. Par contre, ce groupement va faciliter l'oxydation, autrement dit le transfert monoélectronique au niveau du complexe énolate-Mn(III). Le radical généré se retrouve ainsi stabilisé par l'effet électrodonneur du méthyle. Des données électrochimiques sur l'oxydation des énolates (issus des composés β -

¹⁷ B. B. Snider; J. J. Patricia; S. A. Kates *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2137.

dicarbonylés) en radical dans le DMSO viennent appuyer cette hypothèse. La présence d'un groupement méthyle en α faciliterait l'oxydation de 0,25 voir 0,4V.^{18,19}

Ainsi, la nature de la réaction dépend de deux paramètres : le taux de formation du complexe énolate-Mn(III) qui dépend lui du pKa, et la facilité à oxyder l'énolate pour aboutir au radical libre. Pour la plupart des composés, l'énolisation est l'ECD. Mais pour des composés très acides comme par exemple des β -cétoesters et des β -dicétones non substitués, l'énolisation s'effectuera très vite alors que l'oxydation sera lente.

Une étude menée par Fristad a mis en évidence un lien entre le pKa d'un dérivé de l'acide acétique et sa vitesse d'addition sur un alcène (Tableau 2).¹⁷ Plus le pKa est faible, plus le proton est acide et donc plus l'énolisation est rapide, ce qui augmente la vitesse de réaction sur l'alcène.

Tableau 2: Influence du pKa(CH₂) sur la vitesse relative d'addition de ZCH₂CO₂H par rapport à AcOH

Z	Vitesse relative d'addition ZCH ₂ CO ₂ H/AcOH	pKa(CH ₂)
H	1	25
Cl	11	22
SO ₂ Ph	6,1.10 ³	14
CO ₂ Me	1,3.10 ⁴	13
CN	3,2.10 ⁵	9

III) Conditions réactionnelles d'oxydations radicalaires via l'acétate de manganèse(III)

1. Mn(OAc)₃ anhydre ou hydraté ?

L'acétate de manganèse anhydre est légèrement plus réactif que Mn(OAc)₃, 2H₂O. Les temps de réaction avec le réactif anhydre sont généralement plus courts mais les rendements des divers produits obtenus restent comparables.¹⁰

¹⁸ J. M. Kern; P. Federlin *Tetrahedron Lett.* **1977**, 837.

¹⁹ J. M. Kern; P. Federlin *Tetrahedron* **1978**, 34, 661.

¹⁷ B. B. Snider; J. J. Patricia; S. A. Kates *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2137.

¹⁰ B. B. Snider *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339.

2. Choix du solvant

L'acide acétique est le solvant de choix pour les réactions d'oxydation médiées par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, $2\text{H}_2\text{O}$. Néanmoins, la solubilité de ce dernier n'étant pas parfaite, une légère teneur en eau du solvant ainsi qu'un léger chauffage permettront une meilleure solubilité du manganèse(III).¹² D'autres solvants peuvent aussi être utilisés comme le DMSO, l'éthanol, le méthanol, le dioxane, ou encore l'acétonitrile. Cependant, ces derniers nécessitent souvent de plus hautes températures de réaction et les rendements obtenus sont souvent plus faibles.²⁰ L'utilisation de l'éthanol peut s'avérer avantageuse lors de réactions mettant en jeu des alcynes. En effet, les radicaux vinyliques formés lors d'addition sur des alcynes ne sont pas rapidement oxydés par Mn(III) et vont donner des produits secondaires non désirés à moins qu'il n'y ait un bon donneur d'hydrogène à proximité. C'est l'éthanol qui va jouer ce rôle en réduisant le radical vinylique en alcène et libérer de ce fait un radical hydroxyéthyle, qui sera par la suite oxydé en aldéhyde *via* Mn(III). Ainsi, l'éthanol peut donner de meilleurs rendements en alcènes et de ce fait, être préféré à l'acide acétique dans le cas de cyclisation d'alcynes.²¹

L'acide trifluoroacétique ainsi que l'acétate de potassium ou de sodium sont souvent utilisés avec $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. L'utilisation de l'acide trifluoroacétique comme co-solvant augmente généralement le taux de conversion de la réaction mais diminue souvent les rendements des produits.¹⁰ Les acétates de potassium ou de sodium sont supposés accélérer l'énolisation.¹⁰

3. $\text{Mn}(\text{OAc})_3$: en excès ou en quantité catalytique ?

Très souvent, 2 équivalents d'acétate de manganèse(III) sont nécessaires dans les réactions d'oxydation, et dans certains cas, un excès de manganèse est utilisé ; mais à l'échelle industrielle et dans un souci de chimie verte, toute cette quantité de manganèse reste problématique.

¹² A. S. Demir; M. Emrullahoglu *Curr. Org. Synth.* **2007**, 4, 223.

²⁰ B. B. Snider; B. A. McCarthy *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6217.

²¹ B. B. Snider; J. E. Merritt; M. A. Dombroski; B. O. Buckman *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5544.

¹⁰ B. B. Snider *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339.

Dans le but de remédier à cette contrainte, plusieurs groupes ont montré que Mn(III) pouvait être utilisé en quantité catalytique et être régénéré *in situ* de manière électrochimique.^{22,23,24,25,26}

Plus récemment, Linker a montré que Mn(OAc)₃ pouvait aussi être régénéré par le permanganate de potassium à partir de Mn(OAc)₂ *in situ* (Schéma 10).²⁷ Cette méthode de synthèse de Mn(OAc)₃ à partir de Mn(OAc)₂, est connue depuis bien longtemps (Equation 1),^{28,29} mais son application *in situ* a été développée par Linker.

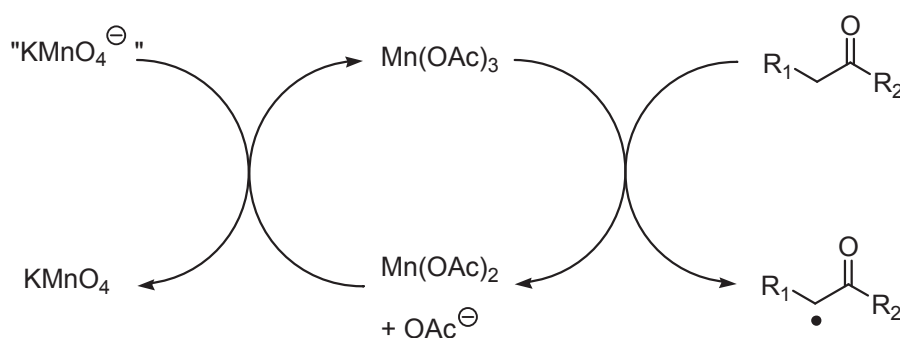
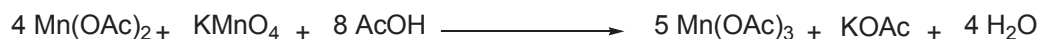


Schéma 10



Équation 1

L'utilisation de Mn(OAc)₃ en quantité catalytique lors d'additions radicalaires de composés carbonylés sur des alcènes est également rencontrée à travers un processus impliquant Mn(II)/Co(II)/O₂ (Schéma 11).³⁰

²² F. Bergamini; A. Citterio; N. Gatti; M. Nicolini; R. Santi; R. Sebastiano *J. Chem. Res. S* **1993**, 364.

²³ R. Warsinsky; E. Steckhan *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 2027.

²⁴ J. P. Coleman; R. C. Hallcher; D. E. McKackins; T. E. Rogers; J. H. Wagenknecht *Tetrahedron* **1991**, 47, 809.

²⁵ (a) R. Shundo; I. Nishiguchi; Y. Matsubara; T. Hirashima *Chem. Lett.* **1990**, 2285. (b) R. Shundo; I. Nishiguchi; Y. Matsubara; M. Toyoshima; T. Hirashima *Chem. Lett.* **1991**, 185. (c) R. Shundo; I. Nishiguchi; Y. Matsubara; T. Hirashima *Chem. Lett.* **1991**, 235. (d) R. Shundo; I. Nishiguchi; Y. Matsubara; T. Hirashima *Tetrahedron* **1991**, 47, 831.

²⁶ J. Y. Nédélec; K. Nohair *Synlett* **1991**, 659.

²⁷ T. Linker *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 159.

²⁸ O. T. Christensen *Z. Anorg. Chem.* **1901**, 27, 321.

²⁹ H. Finkbeiner; J. B. Bush *Discuss. Faraday. Soc.* **1968**, 46, 150.

³⁰ K. Hirase; T. Iwahama; S. Sakaguchi; Y. Ishii *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 970.

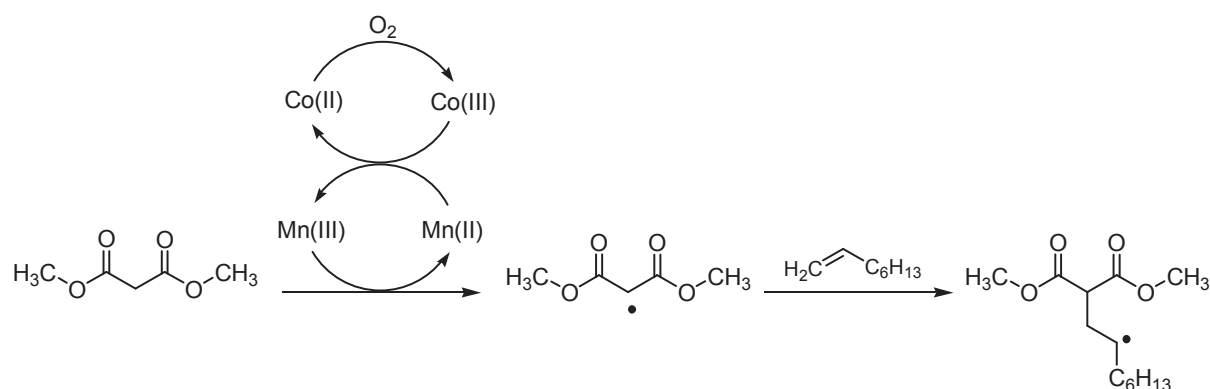


Schéma 11

IV) Terminaison de chaînes

1. Seconde oxydation *via* Mn(OAc)_3

On a vu que Mn(OAc)_3 intervenait au niveau de la 1^{ère} étape de la réaction d'oxydation afin de former le complexe énoate- Mn(III) . Mais, il peut aussi intervenir dans l'étape de terminaison. En effet, il est capable d'oxyder rapidement un radical tertiaire en cation. Le cation ainsi formé pourra subir l'élimination d'un proton et aboutir ainsi à l'alcène correspondant ou réagir avec le solvant et subir une attaque nucléophile. Une réaction d'oxydation radicalaire *via* Mn(OAc)_3 dans l'acide acétique pourra ainsi donner un ester d'acétate.

Mn(OAc)_3 est aussi capable d'oxyder un radical cyclohexadiényle issu de l'addition d'un benzène sur un radical. Après perte d'un proton, le système aromatique est régénéré.

Cependant, Mn(OAc)_3 ne peut oxyder rapidement les radicaux primaires et secondaires. Dans ce cas, c'est la capture d'un atome d'hydrogène à partir du solvant ou du substrat qui sera observée. Un co-oxydant ajouté dans le milieu permettra d'éviter cette réaction. Ainsi, pour favoriser la formation d'alcènes à partir de radicaux primaires et secondaires, l'acétate de cuivre Cu(OAc)_2 est couramment utilisé en tant que co-oxydant. Ceci sera discuté ultérieurement.

Dans le cas de radicaux γ -carboxyle (Schéma 12), une lactone est obtenue par cyclisation oxydative *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. Sachant que $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ oxyde très lentement les radicaux primaires et secondaires, plusieurs hypothèses ont été envisagées.³¹

La première possibilité serait l'oxydation du radical γ -carboxyle grâce à la liaison qui lie $\text{Mn}(\text{III})$ au carboxylate. Le cation **A**, ainsi obtenu, se cycliserait par la suite en lactone. Une seconde possibilité impliquerait une addition directe du radical sur l'oxygène du carbonyle ce qui aboutirait à un radical tertiaire **B** qui pourrait être oxydé *via* $\text{Mn}(\text{III})$ pour conduire à la lactone. Enfin, la formation du complexe **C**, suivie d'une élimination réductrice aboutissant aussi à la lactone pourrait être envisagée. A ce jour, le mécanisme de formation des lactones n'a toujours pas été clarifié.

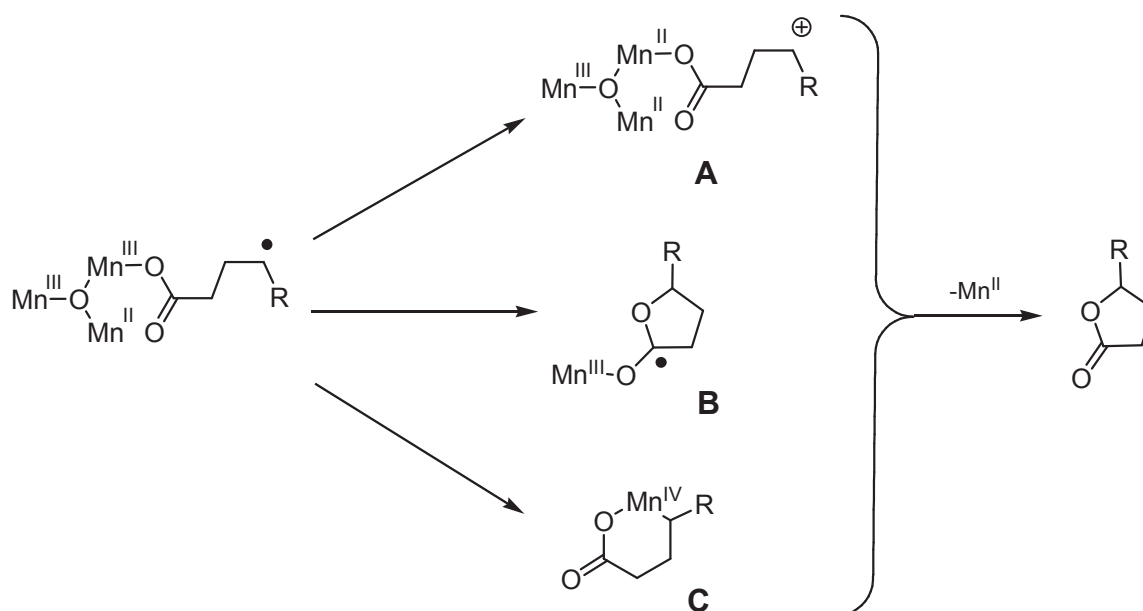


Schéma 12

2. Oxydation par $\text{Cu}(\text{OAc})_2$

Dans les années 60, Kochi et *al* ont montré que les sels de $\text{Cu}(\text{II})$ réagissaient rapidement avec les radicaux ($10 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$) pour donner des organocuprates(III). Suite à une perte d'un complexe de $\text{Cu}(\text{I})$, cet organocuprate pourra évoluer de trois manières différentes et donner ainsi trois produits différents : une oléfine, un carbocation, ou un halogénoalcane (Schéma 13).^{32,33}

³¹ B. B. Snider *Tetrahedron* **2009**, 65, 10738.

³² J. K. Kochi *In Free Radicals*; J. K. Kochi, Ed.; Wiley: New York, **1973**; Vol. 1, Chapitre 11.

³³ J. K. Kochi *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 351.

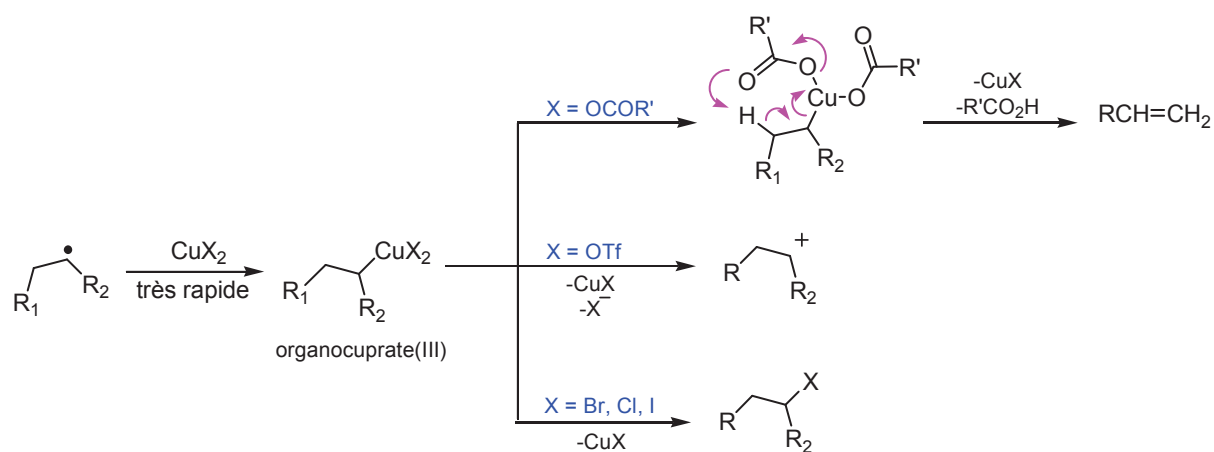


Schéma 13

Avec des carboxylates de cuivre, la formation d'oléfines issues d'une *syn*-élimination oxydative est préférée si le radical est primaire ou secondaire. Ce mécanisme permet, entre autre, d'expliquer pourquoi les oléfines ne sont obtenues qu'avec les carboxylates de cuivre. Effectivement, si on change la nature de X par un halogène, un dérivé halogéné est obtenu *via* un transfert de ligand et l'élimination d'un complexe de cuivre(I). En présence de triflates de cuivre, c'est l'oxydation en cation qui est observée.³¹

Enfin, dans le cas d'un radical tertiaire ou allylique, donc stabilisé, c'est la formation d'un carbocation qui est favorisée.

Dans la plupart des cas, en présence de carboxylates de cuivre(II), une préférence pour les alcènes provenant d'une élimination d'Hofmann et possédant la stéréochimie *E* est observée.³⁴ Comme le montre l'exemple suivant, c'est l'alcène le moins substitué qui est obtenu (Schéma 14).^{35,36}

³¹ B. B. Snider *Tetrahedron* **2009**, 65, 10738.

³⁴ B. B. Snider; Q. Zhang; M. A. Dombroski *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4195.

³⁵ B. B. Snider; B. O. Buckman *Tetrahedron* **1989**, 45, 6969.

³⁶ C.-P. Chuang *Synlett* **1991**, 859.

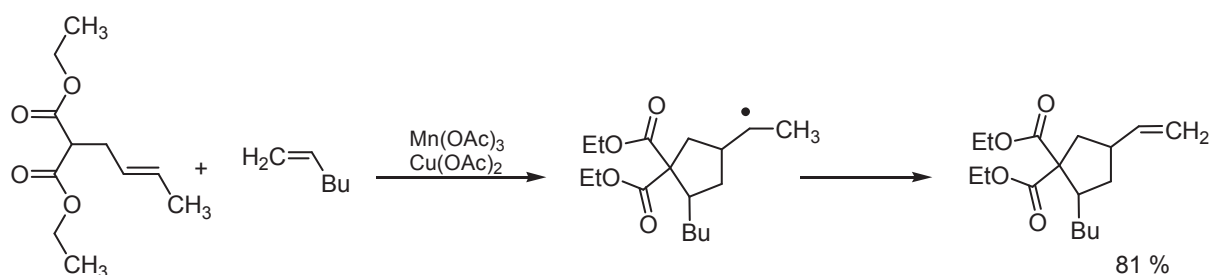


Schéma 14

Heiba et Dessau ont montré que l'utilisation de Cu(OAc)₂ était compatible avec Mn(OAc)₃ et que Cu(II) oxydait les radicaux secondaires en alcènes 350 fois plus vite que ne pouvait le faire le Mn(III).^{37,38} Le cuivre(I) généré à la suite de cette oxydation est rapidement réoxydé en Cu(II) par Mn(III) présent dans le milieu. Ainsi, seulement une quantité catalytique de cuivre est utile, mais deux équivalents de Mn(OAc)₃ restent toujours nécessaires.

On a vu précédemment qu'un radical primaire complexé au cuivre(II) conduisait à un alcène. Cependant, si l'organocuprate(III) peut interagir avec des fonctions adjacentes, alors il donnera d'autres produits comme par exemple une lactone (Schéma 15) ou un cyclopropane (Schéma 16).^{10,39,40,41} En ce qui concerne les radicaux secondaires, ce type de réaction avec diverses fonctions adjacentes est cependant peu observé, comme le montre aussi le Schéma 16.

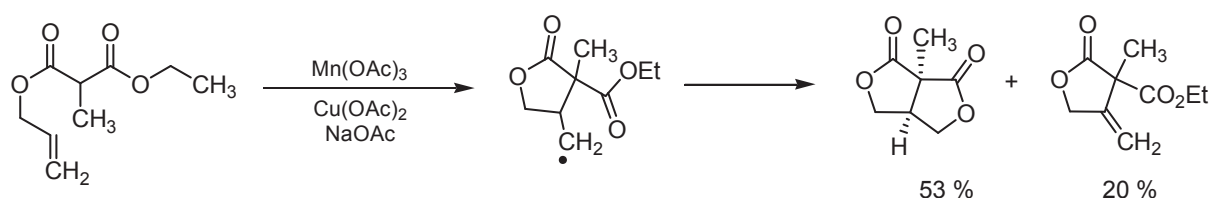


Schéma 15

³⁷ E. I. Heiba; R. M. Dessau *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 524.

³⁸ E. I. Heiba; R. M. Dessau *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2888.

¹⁰ B. B. Snider *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339.

³⁹ J. M. Surzur; M. P. Bertrand *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1659.

⁴⁰ H. Oumar-Mahamat; C. Moustrou; J. M. Surzur; M. P. Bertrand *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 331.

⁴¹ H. Oumar-Mahamat; C. Moustrou; J. M. Surzur; M. P. Bertrand *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5684.

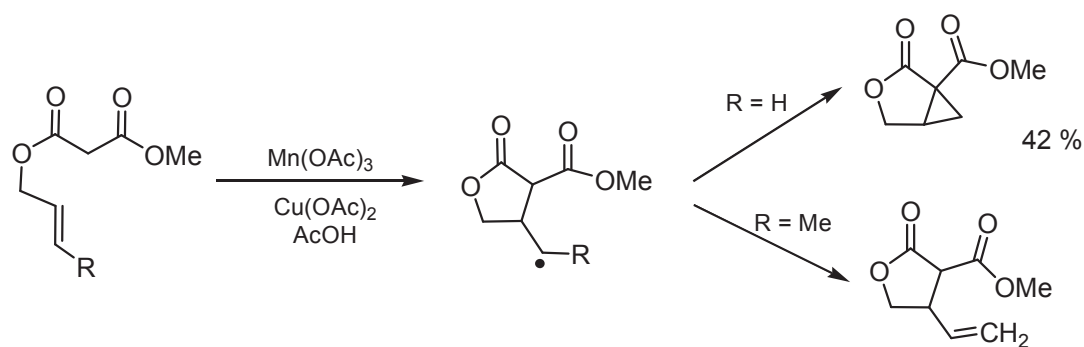


Schéma 16

3. Chloration

Vinogradov and Nikishin ont décrit l'oxydation de l'acétoacétate d'éthyle avec 4 équivalents de Mn(OAc)₃ et un excès de LiCl en présence du hex-1-ène. Cette réaction conduit à une molécule dichlorée (Schéma 17).^{42,43} La première chloration de la position α empêche les oxydations supplémentaires du substrat.

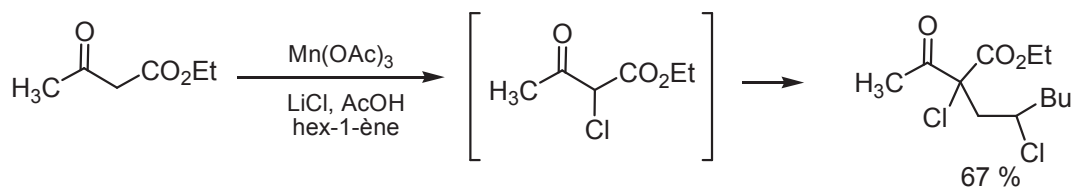


Schéma 17

Par ailleurs, l'utilisation de chlorure cuivrique ne permet d'obtenir que le produit dichloré en position α (Schéma 18). La réaction entre l'intermédiaire et l'alcène n'est pas observée dans ces conditions. Ceci peut s'expliquer grâce au concept acide-base de Pearson. Cl⁻ est une base dure et Li⁺ est un acide dur alors que Cu²⁺ est un acide mou. Ainsi, le caractère nucléophile des ions chlorures sera plus marqué dans CuCl₂, d'où le résultat obtenu.

⁴² M. G. Vinogradov; V. I. Dolinko; G. I. Nikishin *Bull. Nat. Acad. Sci. USSR. Ser. Chem.* **1984**, 334; *Izv. Akad. Nauk SSSR., Ser. Khim.* **1984**, 375.

⁴³ M. G. Vinogradov; V. I. Dolinko; G. I. Nikishin *Bull. Nat. Acad. Sci. USSR. Ser. Chem.* **1984**, 1884; *Izv. Akad. Nauk SSSR., Ser. Khim.* **1984**, 2065.

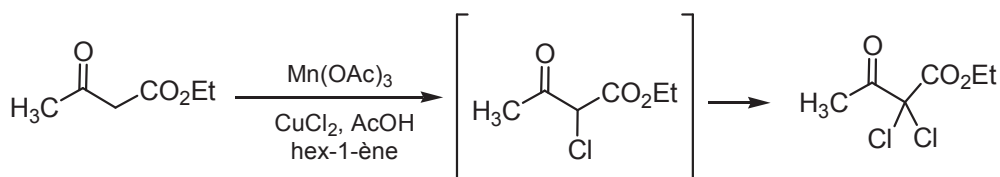


Schéma 18

4. Capture d'hydrogène

a) Intérêt de la capture d'hydrogène

La terminaison de chaîne par capture d'hydrogène est rarement une réaction voulue. Cependant, elle est souvent rencontrée lors de la conversion de radical vinylique en alcène puisque les radicaux vinyliques ne sont pas oxydés en cations vinyliques (Schéma 19).²¹ Ce radical vinylique peut être issu d'une addition oxydante intramoléculaire entre un alcyne et un radical en α d'un carbonyle.

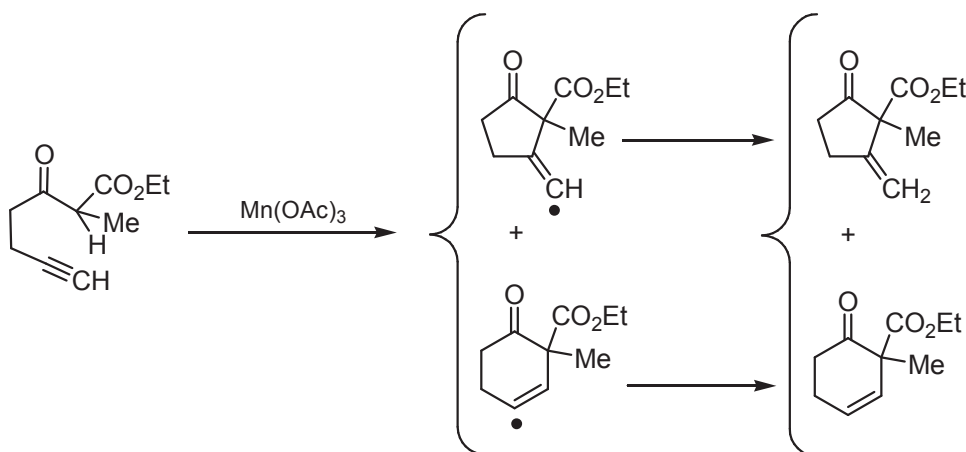


Schéma 19

L'hydrogène, quant à lui, peut provenir du solvant ou du substrat. L'éthanol est le solvant de choix pour ce type de réactions, puisqu'il est meilleur donneur d'hydrogène que l'acide acétique.²¹

²¹ B. B. Snider; J. E. Merritt; M. A. Dombroski; B. O. Buckman *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5544.

b) Etude mécanistique

Dans le but, de déterminer la provenance des hydrogènes capturés, une étude avec l'isotope deutérium est effectuée. Cette étude a été menée avec un β -cétoester en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ dans l'acide acétique ou dans l'éthanol. La cyclisation oxydative intramoléculaire du substrat avec $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ conduit à l'intermédiaire **D** via le processus habituel (Schéma 20). Puis, par le biais d'un transfert d'hydrogène à partir du solvant ou du substrat, l'intermédiaire **D** conduira à l'alcane avec un rendement de 24% que la réaction soit menée dans l'acide acétique ou dans l'éthanol.²⁰

Afin de déterminer le mécanisme conduisant à l'alcane, Snider et McCarthy ont remplacé les atomes d'hydrogènes du solvant, puis dans une autre expérience, l'hydrogène en α de l'ester par le deutérium. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 3.

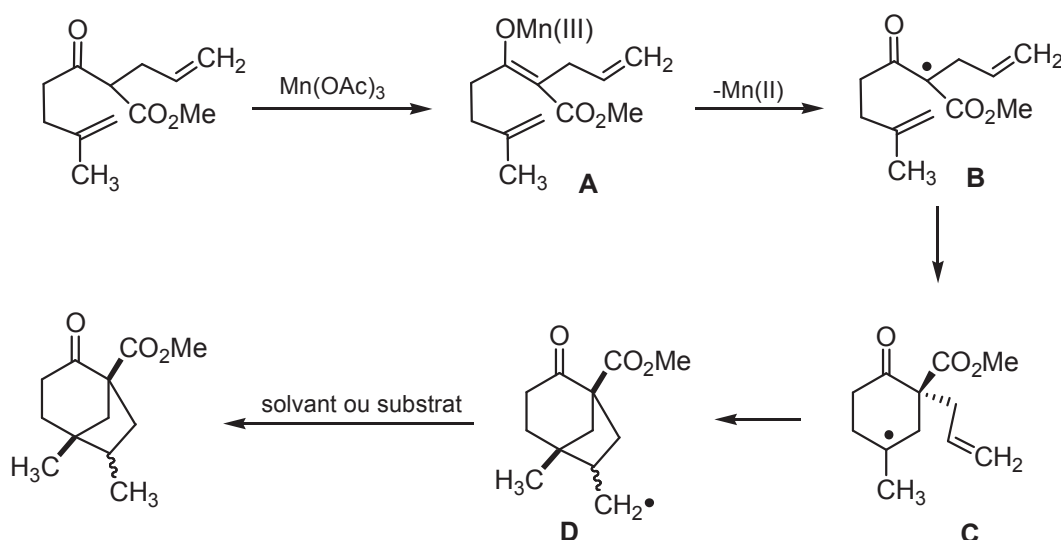


Schéma 20

Tableau 3 : Effets du deutérium sur la cyclisation radicalaire oxydative du β -cétoester

Essai	Solvant	Substrat	Rdt (%)
1	AcOH	non deutéré	24
2	EtOH	non deutéré	24
3	AcOH- d_4	non deutéré	24
4	EtOH- d_6	non deutéré	25
5	EtOH	deuté	65
6	AcOH	deuté	60
7	AcOH- d_4	deuté	0

²⁰ B. B. Snider; B. A. McCarthy *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6217.

Dans toutes les réactions menées, il n'y a à aucun moment d'incorporation de deutérium dans l'alcane, même dans le cas, où le solvant et le substrat sont deutérés (essai 7). Dans ce cas, c'est le produit d'oligomérisation qui est obtenu en grande majorité. Snider et McCarthy justifient les résultats obtenus par l'impact de l'effet isotopique sur les réactions de transfert d'hydrogène.^{44,45}

Par ailleurs, les rendements obtenus avec les solvants deutérés sont comparables à ceux obtenus avec les solvants non deutérés (essais 1-4). Dans ces conditions, la formation de l'alcane en présence de $Mn(OAc)_3$ suit le Schéma 21. L'intermédiaire **D** capte l'hydrogène en α du substrat pour former l'alcane et libère, de ce fait, l'espèce radicalaire acyclique **B**.

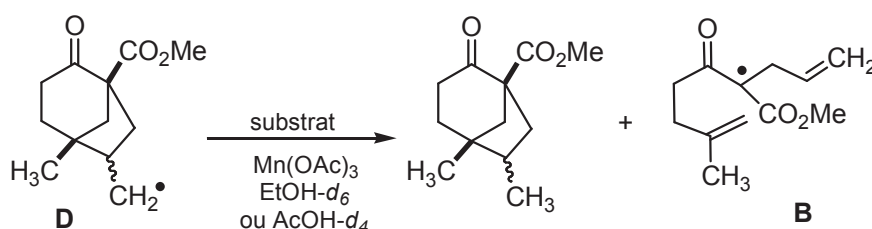


Schéma 21

Par la suite, l'utilisation de β -cétoester deutéré au niveau de l'hydrogène en α a conduit à des résultats inattendus et intéressants. L'oxydation du substrat deutéré par $Mn(OAc)_3$ s'est avérée plus lente que celle du substrat non deutéré (24h contre 12h) mais le rendement en alcane a nettement augmenté, atteignant 65% dans l'éthanol et 60% dans l'acide acétique (essais 1-2 et 5-6). Et comme précédemment, dans aucun cas, il n'y a d'incorporation de deutérium. Ces résultats montrent que la source du transfert d'hydrogène est le solvant (Schéma 22).

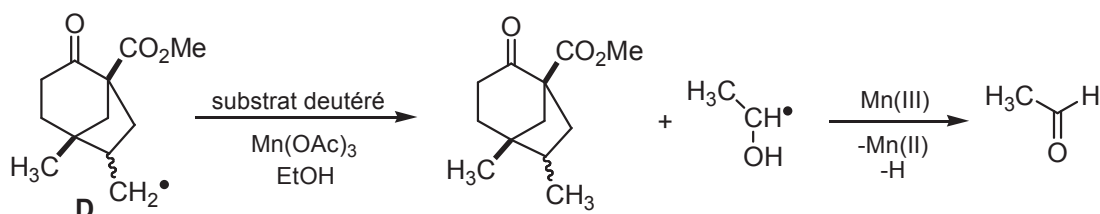


Schéma 22

⁴⁴ C. Eaborn; D. A. R. Happer *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1608.

⁴⁵ M. Cher *J. Phys. Chem.* **1963**, 67, 605.

Pour expliquer la nette augmentation du rendement en alcane obtenu avec le substrat deutéré, Snider et McCarthy ont émis l'hypothèse que l'intermédiaire **B** issu du complexe énolate-Mn(III) (Schéma 21) aurait une énergie cinétique plus faible que l'intermédiaire **B** formé par un transfert d'hydrogène entre l'intermédiaire **D** et le substrat (Schéma 22).

De plus, l'intermédiaire **B** le moins énergétique cycliserait préférentiellement pour donner l'intermédiaire **D**. Par contre, l'intermédiaire **B** le plus énergétique, formé par transfert d'hydrogène à partir du substrat, semblerait plutôt s'additionner de manière intermoléculaire à un alcène pour initier l'oligomérisation. Dans la littérature, les différences de réactivité des radicaux en fonction de leur énergie sont largement connues.^{46,47}

Ainsi, en utilisant un substrat deutéré, on empêche l'oligomérisation et de ce fait, les rendements sont considérablement augmentés.

c) Comment éviter la capture d'hydrogène ?

Les réactions de transfert d'hydrogène sont relativement lentes et de ce fait, des réarrangements ou des isomérisations peuvent avoir lieu en l'absence de Cu(OAc)₂.

En revanche, l'oxydation des radicaux par Cu(OAc)₂ est suffisamment rapide pour que toutes les cyclisations oxydatives effectuées en présence de Cu(OAc)₂ soient sous contrôle cinétique.

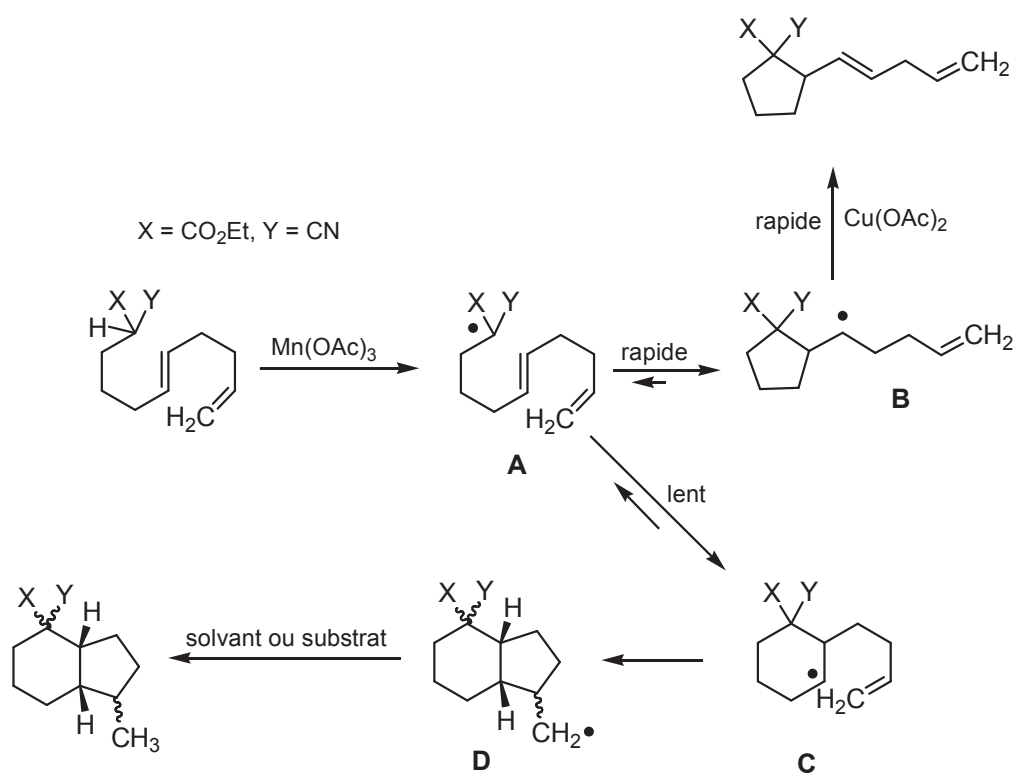
Par exemple, la cyclisation oxydative de l' α -cyanoester insaturé en présence de Mn(OAc)₃ et de Cu(OAc)₂ dans l'acide acétique conduit à 35% d'alcène. Une réaction similaire avec uniquement Mn(OAc)₃ dans l'éthanol conduit à 35% de stéréoisomères d'alcanes.

Ces résultats impliquent que la cyclisation de l'intermédiaire **A** en **B** est une réaction réversible et que l'intermédiaire le plus stable est l'intermédiaire **C**. Dans des conditions douces, l'intermédiaire **C** cyclise de manière irréversible pour conduire à l'intermédiaire **D** qui *via* un transfert d'hydrogène à partir du solvant ou du substrat donnera l'alcane (Schéma 23).⁴⁸

⁴⁶ J. M. White; G. P., Jr. *Sturm Can. J. Chem.* **1969**, 47, 357.

⁴⁷ R. G. Bergman *In Free Radicals*; J. K. Kochi, Ed.; Wiley: New York, **1973**; Vol. 1, Chapitre 5.

⁴⁸ B. B. Snider; L. Armanetti; R. Baggio *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1701.



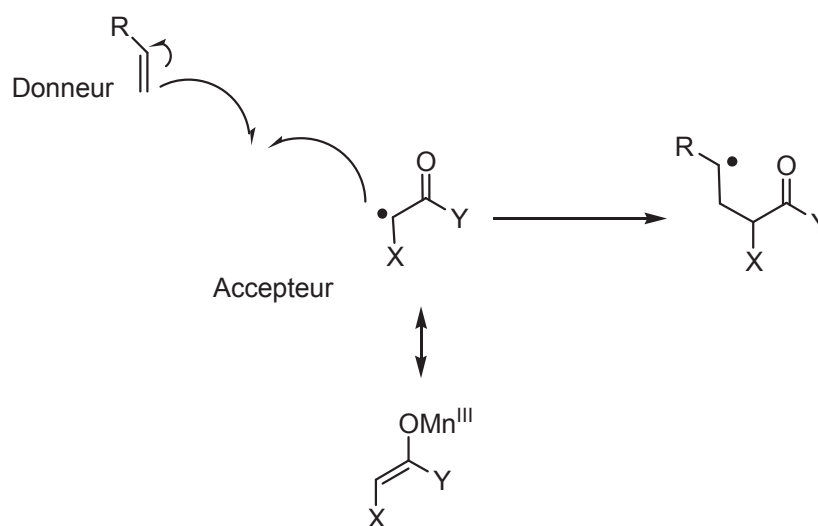
Ainsi, pour des radicaux secondaires ou primaires, en l'absence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, la capture d'hydrogène sera préférée. Mais, en présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, c'est l'oxydation et donc la formation d'alcène qui sera privilégiée. L'acétate de cuivre(II) est donc un inhibiteur de capture d'hydrogène.

Pour ce qui est des radicaux tertiaires, la présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ n'est pas nécessaire à l'oxydation, étant donné que $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ les oxyde facilement.

Partie B :**Substrats et Réactivités de l'Acétate de Manganèse(III)**

L'addition oxydative d'un radical alkyle sur un système insaturé a permis la construction de liaison carbone-carbone. Cette approche a rapidement suscité de l'intérêt, ce qui s'est traduit par l'émergence de nombreux travaux visant à étendre et améliorer ces réactions.

Les réactions radicalaires induites par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ nécessitent la présence d'un donneur et d'un accepteur d'électrons afin de former la liaison C-C. L'accepteur est habituellement une molécule carbonylée possédant un hydrogène en α , qui permet la formation du complexe énolate-Mn(III). Quant au donneur, c'est souvent un alcène riche en électrons. Son rôle sera de transférer un électron au complexe énolate-Mn(III) formé au préalable (Schéma 24).

**Schéma 24**

Que ce soit en inter- ou en intramoléculaire, ces réactions radicalaires oxydatives ont été conduites sur divers types de substrats.

I) Composés monocarbonylés

1. Aldéhydes

Nikishin *et al* ont montré que les aldéhydes qui portaient des hydrogènes en position α étaient oxydés par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ pour former des radicaux α -formylalkyle. Ces derniers, *via* un transfert d'hydrogène intermoléculaire à partir du groupe formyl de l'aldéhyde, peuvent conduire à un radical acyle (Schéma 25).⁴⁹

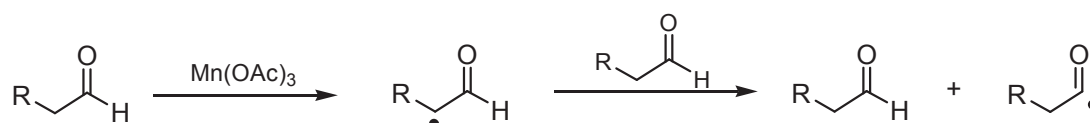


Schéma 25

Une étude avec l'isotope deutérium a montré que l'effet isotopique de l'oxydation de CD_3CHO et CD_3CDO était égal à 5,6-5,8. En revanche, l'absence d'effet isotopique pour CH_3CDO confirme l'hypothèse que le radical acyle ne peut provenir que de la réaction du radical α -formylalkyle avec l'aldéhyde et non de l'oxydation directe de l'aldéhyde.⁴⁹

Avec de faibles concentrations en $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, la formation du radical acyle est importante, ce qui engendre, en présence d'alcène, la formation de cétone. Ainsi, le radical acétyle issu d'un transfert d'hydrogène entre un radical α -formyl alkyle et l'aldéhyde, donne en présence de maléate d'éthyle, un intermédiaire qui *via* un second transfert d'hydrogène donnera le 2-acétylsuccinate de diéthyle avec un rendement de 75% (Schéma 26).⁵⁰ Le radical acétyle est ainsi régénéré, ce qui permet à la fois de continuer la synthèse et d'utiliser très peu de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (0,5 équiv.).

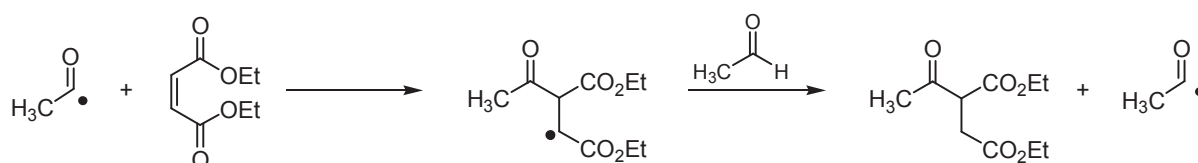


Schéma 26

⁴⁹ G. I. Nikishin *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1984**, 33, 109, et références citées.

⁵⁰ G. I. Nikishin; M. G. Vinogradov; S. P. Verenchikov *Izv. Akad. Nauk. SSR, Ser. Khim.* **1969**, 1835.

En présence de fortes concentrations en $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ($>0,2\text{M}$), le transfert d'hydrogène devient difficile en raison de la complexation du radical α -formylalkyle avec le manganèse. Dans ce cas, en présence d'alcène, c'est une alkylation en position α qui est préférée. Cette méthode de synthèse a été très fructueuse dans la synthèse d'aldéhyde α -substitué. De plus, en présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, une élimination oxydante conduira à des aldéhydes insaturés (Schéma 27).⁴⁹

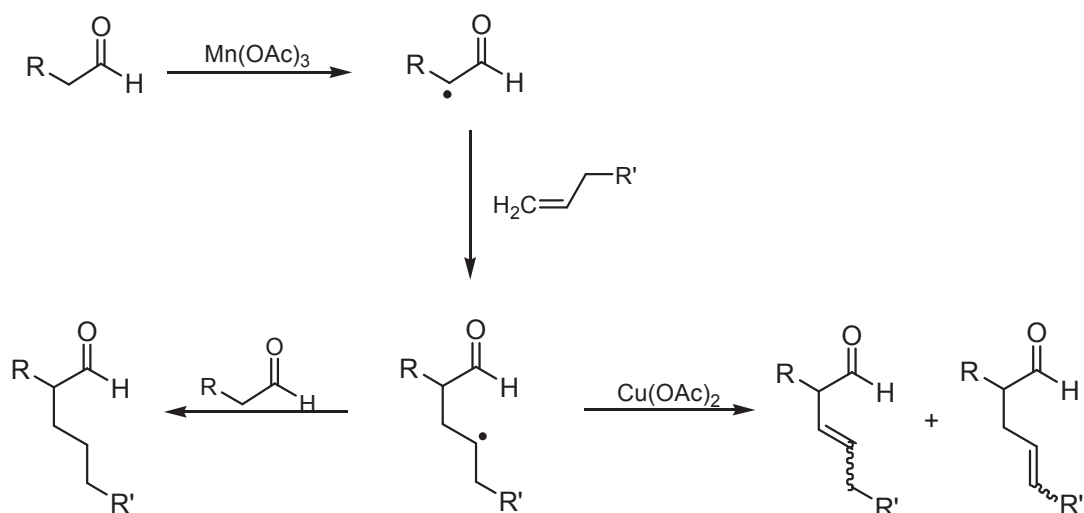


Schéma 27

2. Cétones

L'oxydation des cétones par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ conduit à un radical oxoalkyle qui peut évoluer de différentes manières en fonction des espèces présentes dans le milieu réactionnel. La dimérisation du radical formé pour conduire à une 1,4-dicétone peut être rencontrée.^{49,51,52} Mais, en présence d'alcènes, c'est l'addition radicalaire qui est observée, ce qui permet la formation de l'intermédiaire radicalaire. Ce dernier peut ensuite capter un hydrogène pour former une cétone saturée, ou peut être oxydé *via* un transfert de ligand ou une élimination oxydative pour conduire au composé acétylé ou à la cétone insaturée respectivement (Schéma 28).^{37,49}

⁴⁹ G. I. Nikishin *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1984**, 33, 109, et références citées.

⁵¹ M. G. Vinogradov; P. A. Direi; G. I. Nikishin *J. Org. Chem. USSR* **1978**, 14, 1894.

⁵² M. Okano; T. Aratani *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 2811.

³⁷ E. I. Heiba; R. M. Dessau *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 524.

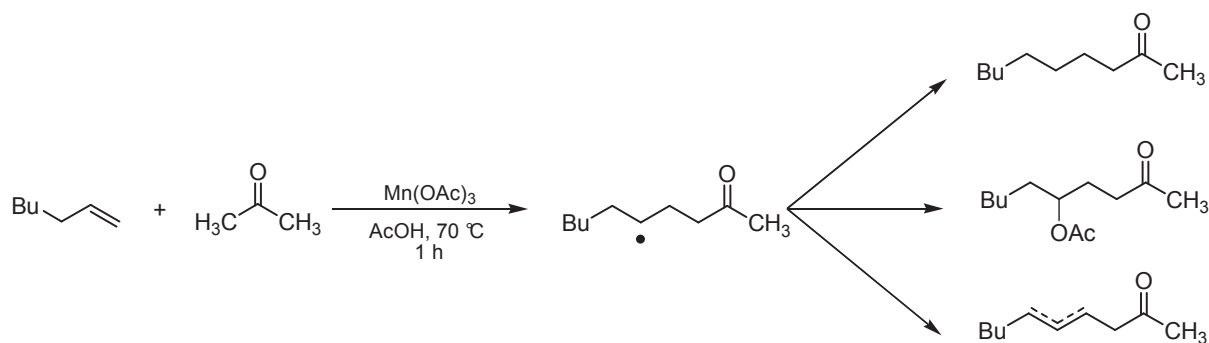


Schéma 28

Lorsque la cétone n'est énoalisable que d'un seul côté, la réaction de cyclisation oxydante donne, en général, de très bons rendements.

C'est le cas par exemple de la cyclopentanone qui conduit à un rendement global en stéréoisomères de 90% (Schéma 29).¹⁰ Malgré la présence d'hydrogène en α du carbonyle, les cétones bicycliques obtenues ne peuvent subir d'oxydation supplémentaire en raison de la géométrie du substrat.

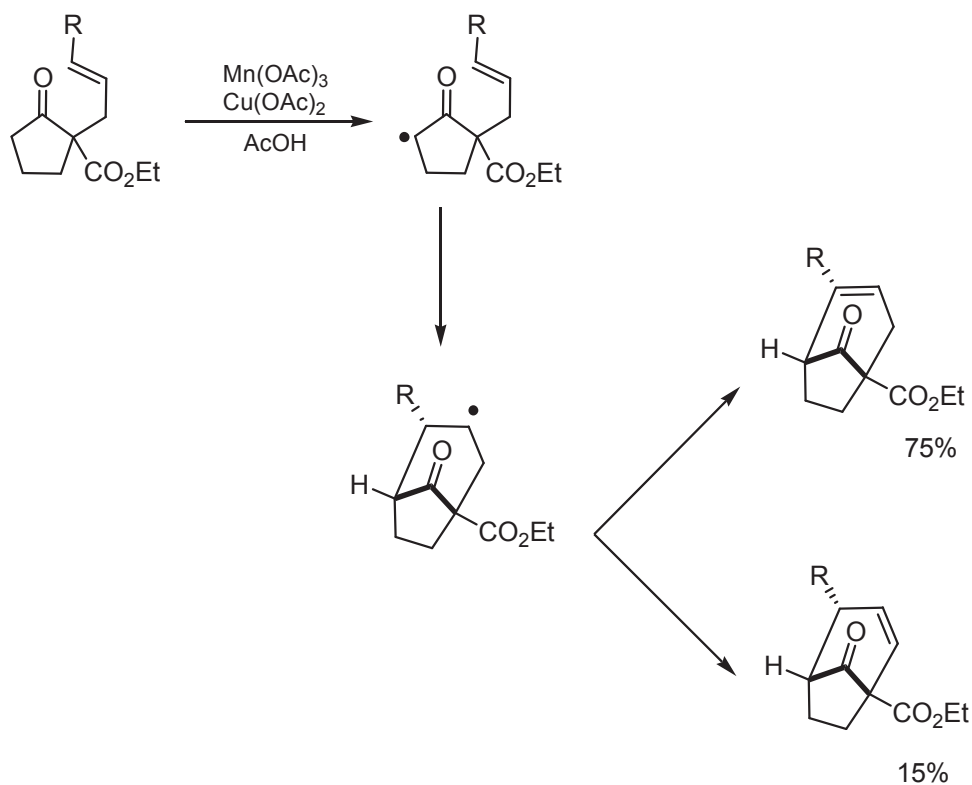


Schéma 29

¹⁰ B. B. Snider *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339.

En revanche, si le produit issu d'une première cyclisation oxydante permet l'énolisation, une deuxième oxydation pourra alors avoir lieu. C'est le cas de la cétone acyclique insaturée qui en présence de 6 équiv. de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, et de 1 équiv. de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ dans l'acide acétique à 80 °C et durant 48 h, conduit à un mélange de stéréoisomères de cétones cycliques insaturées et acétylées (Schéma 30).⁵³ En effet, du fait de son caractère acide plus marqué que le substrat, l'intermédiaire évolue vers cette nouvelle cétone insaturée et acétylée.⁵⁴

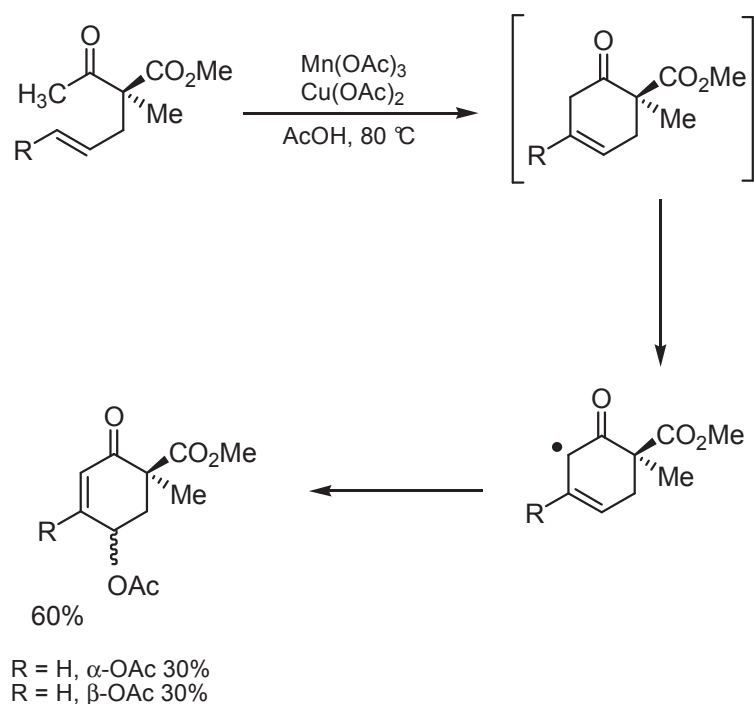


Schéma 30

Dans certains cas, malgré une possible énolisation des deux côtés, une régiosélectivité est observée. L'oxydation de la 2-allylcyclohexanone conduit à 52% de la bicyclo[3.3.1]non-2-èn-9-one (Schéma 31).¹⁷

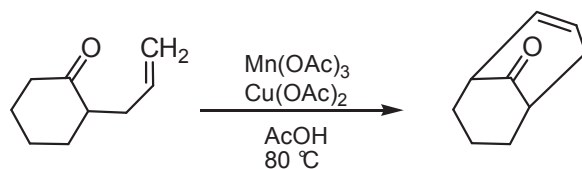


Schéma 31

D'après le produit obtenu, c'est le radical secondaire et non le radical tertiaire qui est formé ce qui correspond à l'acidité des protons, plus élevée pour les protons du méthylène qu'elle ne

⁵³ B. B. Snider; B. M. Cole *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5376.

⁵⁴ P. Breuilles; D. Uguen *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1988**, 705.

¹⁷ B. B. Snider; J. J. Patricia; S. A. Kates *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2137.

l'est pour les protons de la méthine. Ce résultat montre que l'étape d'énolisation de la cétone correspond à l'ECD. Ceci suggère qu'il est donc possible de générer sélectivement des radicaux α -cétoniques.

3. Dérivés nitrés

La cyclisation des nitroacétates d'esters a également été étudiée avec $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.⁵⁵ La réaction du nitroacétate d'allyle avec 2 équiv. de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, 1 équiv. de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, et 2 équiv. de NaOAc dans l'acide acétique à 90 °C pendant 45 min conduit au cyclopropane attendu avec un faible rendement (9%). Le produit majoritaire de cette réaction est une isoxazoline bicyclique, obtenue avec un rendement de 48% (Schéma 32).

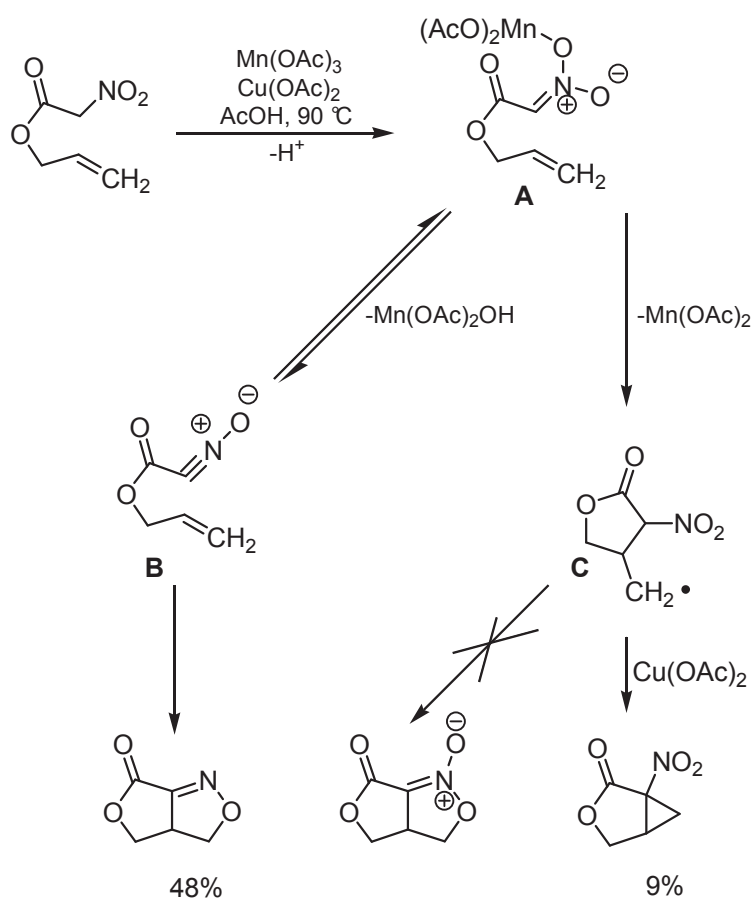


Schéma 32

⁵⁵ B. B. Snider; Q. Che *Tetrahedron* **2002**, 58, 7821.

Ces résultats ont conduit les auteurs à suggérer un mécanisme original pour la réactivité des dérivés nitrés β -carbonylés aliphatiques vis-à-vis de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. Dans un premier temps, le dérivé nitré β -carbonylé et $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ vont se complexer. Snider insiste bien sur le fait que la formation de l'isoxazoline à partir du dérivé nitré est une déshydratation aboutissant à l'intermédiaire **B**, suivie d'une cyclisation dipolaire et non une oxydation. En effet, il a été montré qu'en présence de NaOAc , de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, dans l'acide acétique à 90 °C, le dérivé nitré conduisait à 24% d'isoxazoline. Ces résultats viennent confirmer l'idée que $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ et $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ pourraient agir comme agent de déshydratation dans la réaction. Récemment, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ a montré des propriétés de déshydratation dans la condensation de Biginelli.⁵⁶

Pour appuyer l'hypothèse selon laquelle la formation d'isoxazoline aurait lieu selon une cyclisation dipolaire, et non une oxydation, Snider a effectué cette réaction en partant d'éthyléniques non terminaux (Schéma 33).

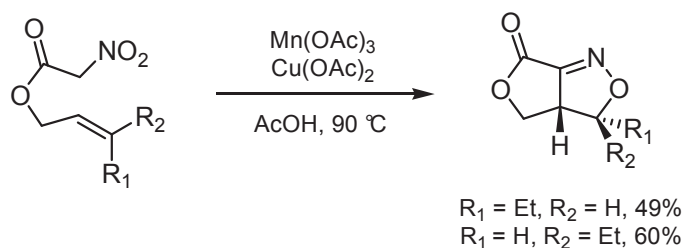


Schéma 33

Lors de cette réaction, la stéréochimie du dérivé nitré a été conservée, ce qui oriente bien vers une cyclisation 1,3-dipolaire. De même, la régiospécificité observée vient aussi confirmer que l'addition sur la double liaison s'est faite de manière concertée.

En ce qui concerne la formation du cyclopropane, le passage de l'intermédiaire **A** à **C** avec perte de $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ constitue l'ECD. L'oxydation et la cyclisation de l'intermédiaire **C** conduisent au cyclopropane.

⁵⁶ K. A. Kumar; M. Kasthuraiah; C. S. Reddy; C. D. Reddy *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7873.

II) Composés dicarbonylés

L'intérêt d'utiliser des composés dicarbonylés présente plusieurs avantages. Sachant que le point crucial pour l'étape d'oxydation est la complexation de la forme énol avec l'ion métallique Mn^{3+} , la présence d'un deuxième carbonyle orientera la position du manganèse qui interagira mieux avec le substrat (pseudo-cycle à 6 chaînons). Par ailleurs, la présence de deux carbonyles accentuera l'acidité de l'hydrogène en α des deux carbonyles, ce qui facilitera l'énolisation et donc la formation du complexe énol- $Mn(III)$.

1. Dicétones

Grâce au caractère acide marqué des hydrogènes du méthylène, les dicétones sont donc de bons substrats pour les réactions de cyclisations radicalaires oxydatives *via* $Mn(OAc)_3$. En partant du méthylènebenzocyclohexane et de la pentane-2,4-dione, des dérivés du dihydrofurane sont obtenus en un temps relativement court (Schéma 34).⁵⁷

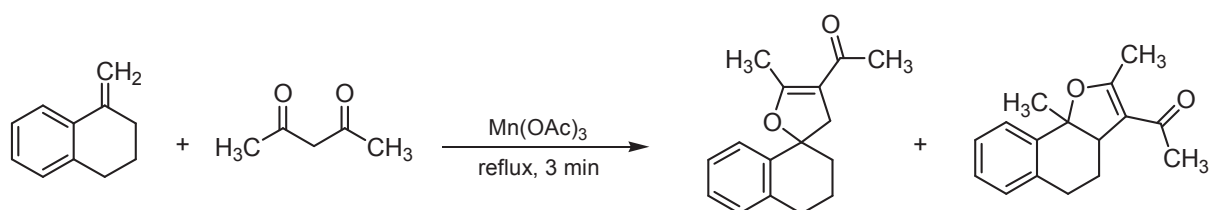


Schéma 34

2. β -Cétoesters

Une synthèse intramoléculaire efficace pour l'obtention de macrocycles à partir d'un β -cétoester insaturé permet l'obtention d'un dihydrofurane accolé à un cycle à dix chaînons (Schéma 35).⁵⁸

⁵⁷ H.-L. Chen; C.-Y. Lin; Y.-C. Cheng; A.-I. Tsai; C.-P. Chuang *Synthesis* **2005**, 6, 977.

⁵⁸ S. Jogo; H. Nishino; M. Yasutake; T. Shinmyozu *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9031.

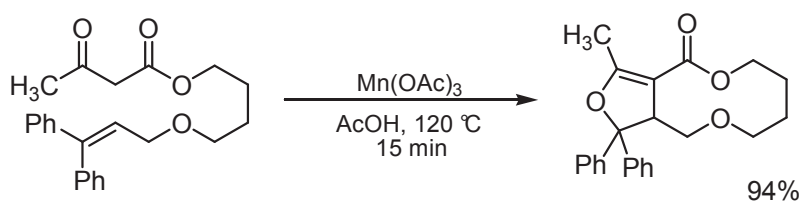


Schéma 35

Récemment, Suang et Wang ont effectué des études mécanistiques par calculs de DFT (Théorie de la Densité Fonctionnelle) sur une réaction radicalaire de cyclisation intramoléculaire sur des allyl d' α -méthyl- β -cétoester *via* Mn(OAc)_3 (Schéma 36).⁵⁹ La stéréosélectivité observée varie en fonction des substituants sur le substrat. Ainsi, avec l'allyl d' α -méthyl- β -cétoester, il existe une préférence pour le composé *cis*. En revanche, pour l'allyl d' α -méthyl- β -cétoester substitué, c'est le composé *trans* qui sera préféré. Ces résultats s'expliquent par le fait que les intermédiaires réactionnels issus de la réaction d'addition entre le 1^{er} radical formé et l'alcène sont énergétiquement plus stables.

Cette stéréosélectivité pour le produit *trans* sera retrouvée lors de nos travaux, développés dans les chapitres 2 et 3, sur la cyclisation radicalaire oxydative intramoléculaire effectuée sur des β -esteramides.

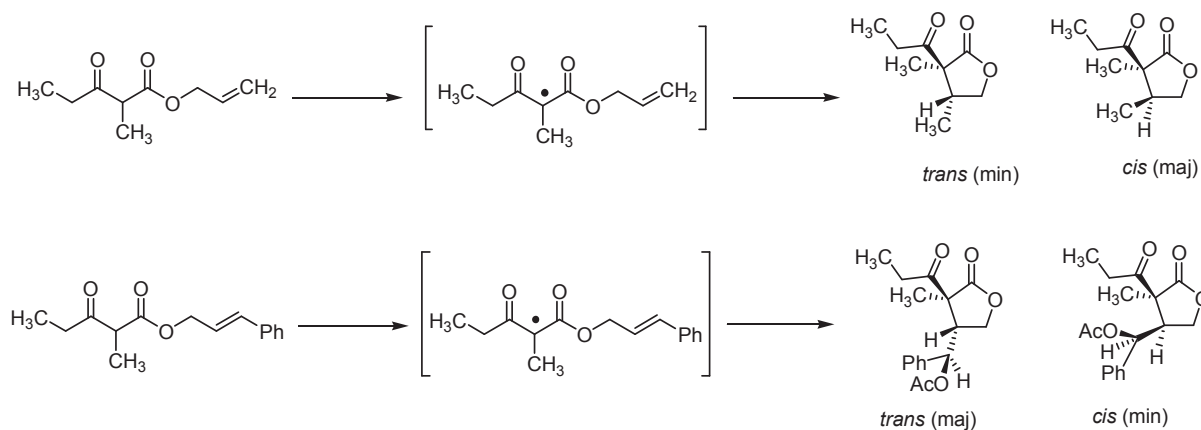


Schéma 36

⁵⁹ K. Sung; Y. Y. Wang *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2771.

3. Malonates

Huang *et al.* ont effectué des cyclisations radicalaires entre le (cyclopropylidène-méthyl)benzène et le diéthylmalonate pour aboutir à un diéthylmalonate substitué au niveau du méthylène en α des deux carbonyles (Schéma 37).⁶⁰ La formation de ce composé passe par la formation de 2 intermédiaires **A** et **B**. Dans un premier temps, le radical de diéthylmalonate réagit avec l'alcène et génère l'espèce radicalaire stabilisée **A**. Puis, *via* l'ouverture du cyclopropane, une double liaison est formée et une nouvelle espèce radicalaire **B** apparaît. Celle-ci s'additionne sur le cycle aromatique, ce qui permet d'aboutir au diéthylmalonate substitué après l'oxydation et la perte d'un proton en présence d'un deuxième équivalent de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.

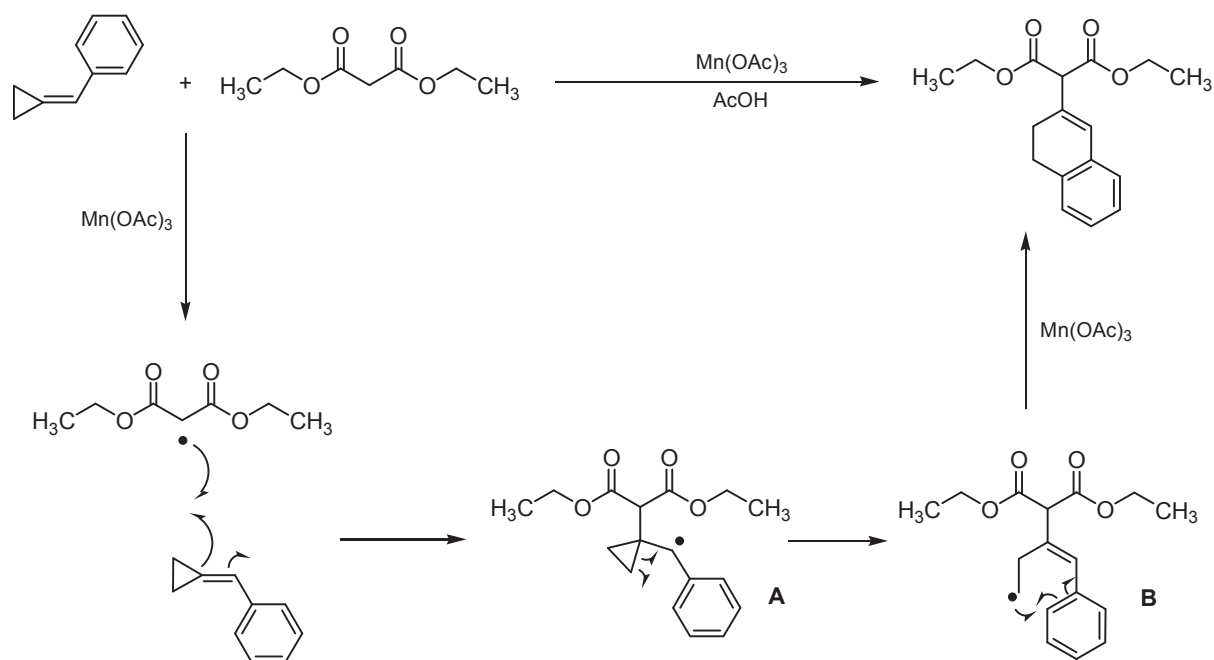


Schéma 37

Une autre étude compare les types de produits obtenus par réaction radicalaire oxydative intramoléculaire *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ avec un malonate et avec un acide de Meldrum.⁵⁵ En partant d'un malonate, les produits majoritaires sont un méthylènegcyclopentane et une lactone. Le cyclohexène n'est observé qu'à l'état de traces (Schéma 38). En revanche, en partant d'un acide de Meldrum, c'est le cyclohexène qui est obtenu en grande majorité (Schéma 39).

⁶⁰ H. Zhou; X. Huang; W. Chen *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5471.

⁵⁵ B. B. Snider; Q. Che *Tetrahedron* **2002**, 58, 7821.

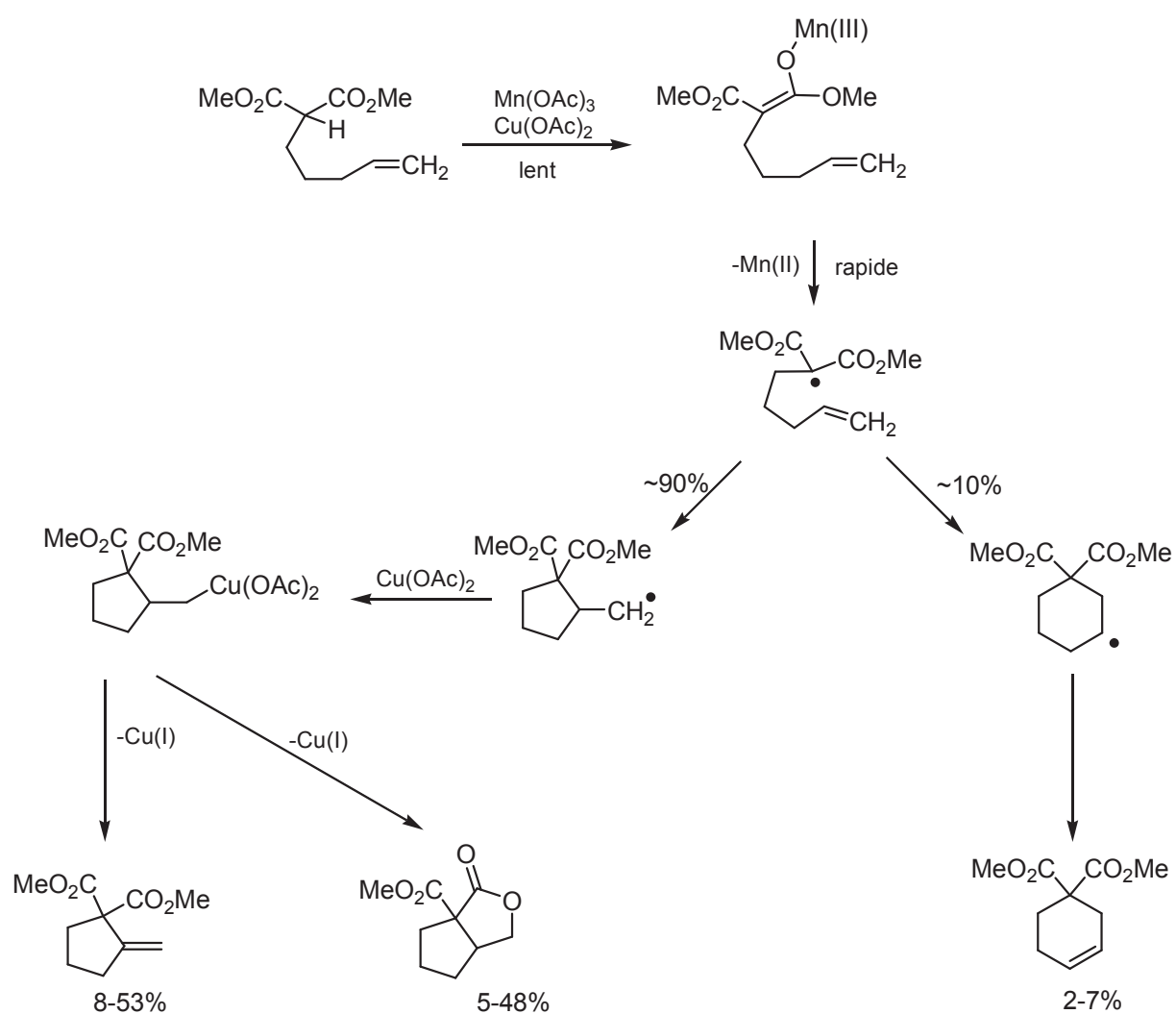


Schéma 38

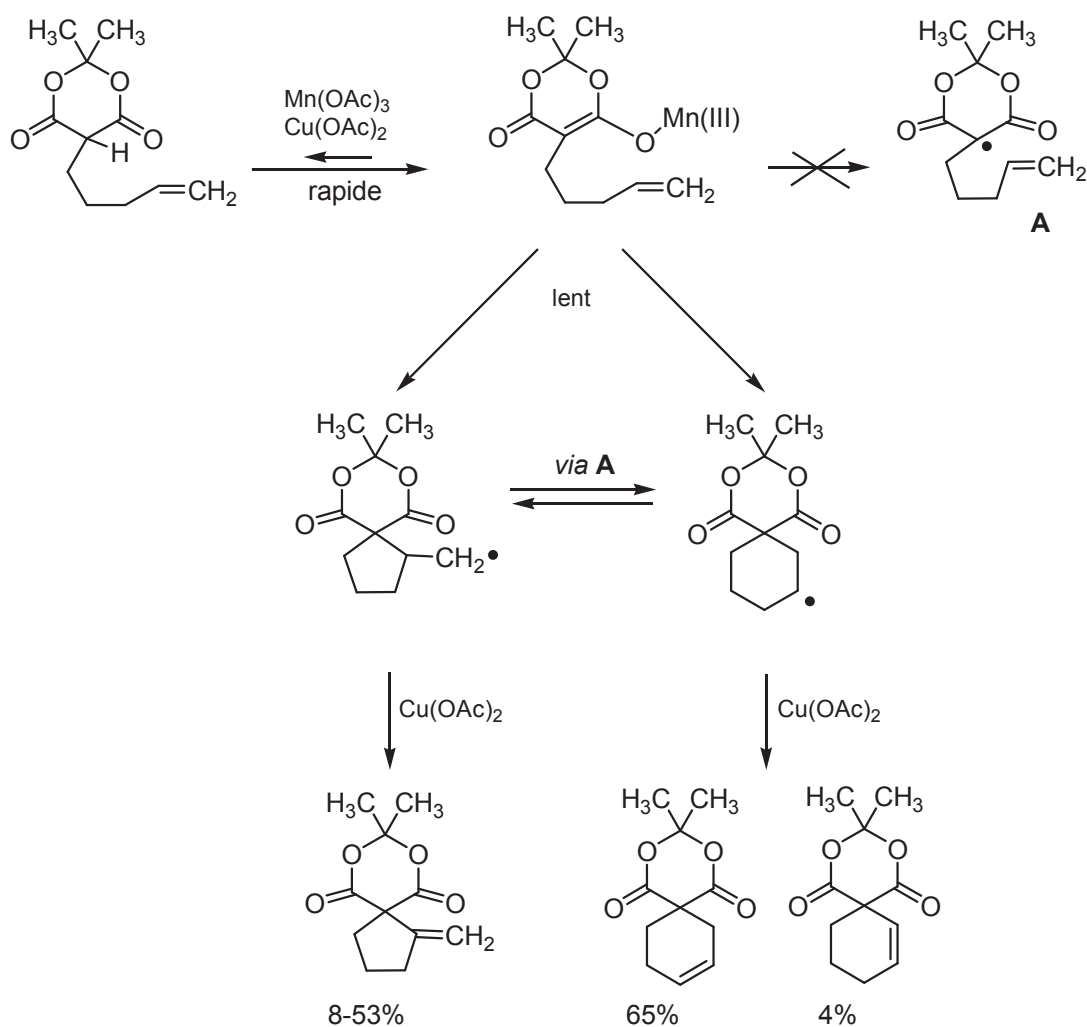


Schéma 39

On pourrait penser que ces résultats sont contradictoires, mais cette différence de réactivité s'explique par la nature de l'ECD qui change en fonction du substrat.

Des études menées par Bausch montrent que les pKa de l'acide de Meldrum et du diméthylmalonate dans le DMSO sont de 7,3 et 15,9 respectivement, indiquant ainsi que l'énolisation de l'acide de Meldrum est favorisée de 11,8 kcal.mol⁻¹. De plus, les potentiels d'oxydation des énolates de l'acide de Meldrum et du diméthylmalonate sont de 1,16 V et 0,77 V respectivement, indiquant cette fois-ci qu'il est plus facile de 9 kcal.mol⁻¹ d'oxyder l'énolate de diméthylmalonate que l'énolate de l'acide de Meldrum (Schéma 40).⁶¹

⁶¹ M. J. Bausch; C. Guadalupe-Fasano; R. Gostowski; D. Selmarten; A. Vaughn *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5640.

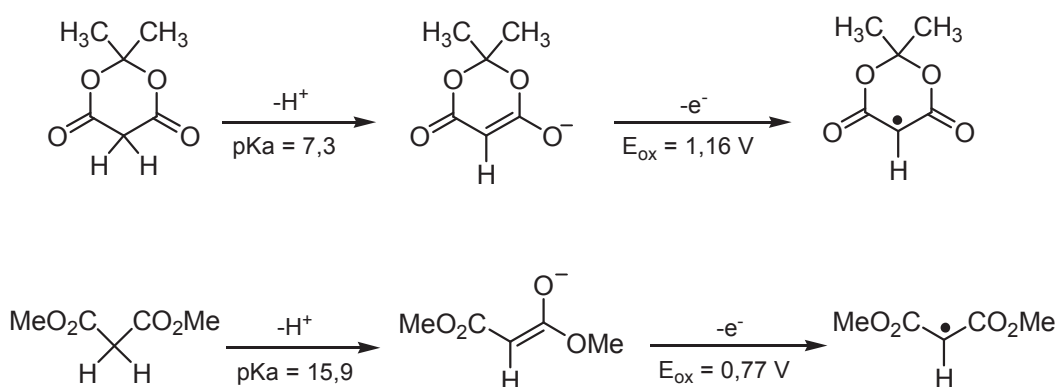


Schéma 40

Compte tenu de ces données, l'ECD pour le substrat malonate sera l'énolisation car les hydrogènes en α sont peu acides. Quant à la cyclisation radicalaire, celle-ci sera rapide du fait du potentiel d'oxydation relativement bas. Dans ces conditions, c'est la cyclisation de type 5-*exo* qui sera favorisée d'où les rendements importants en méthylènegcyclopentane et lactone.

En revanche, l'énolisation de l'acide de Meldrum sera rapide en raison de l'acidité prononcée des hydrogènes en α des carbonyles. De ce fait, c'est la cyclisation radicalaire qui deviendra l'ECD, ce qui engendrera une préférence pour des cyclisations de type 6-*endo*.

Ainsi, ces deux cyclisations sont mécanistiquement différentes, et de ce fait les résultats obtenus ne sont pas en contradiction.

4. β -Cétoamides

Cossy a décrit la cyclisation oxydative des β -cétoamides portant des substituants tels qu'un *N,N*-bis-(allyle) ou un *N*-propargyle. Les réactions sont conduites dans l'éthanol avec 2 équiv. de $Mn(OAc)_3$ pendant 1 h à température ambiante (Schéma 41). Dans ces conditions, en l'absence de $Cu(OAc)_2$ et en présence d'éthanol, le radical cyclisé captera un hydrogène pour donner les spirolactames correspondantes avec de bons rendements et pour l'une d'entre-elles, une diastéréosélectivité est observée.⁶²

⁶² J. Cossy; C. Leblanc *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4531.

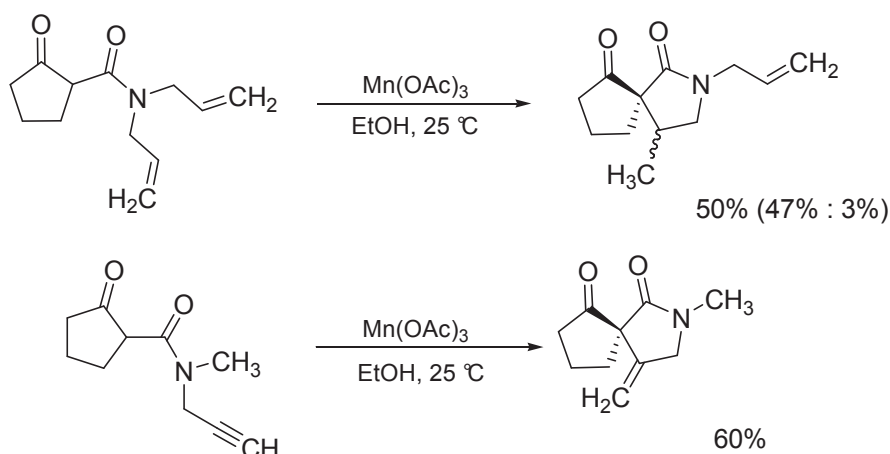


Schéma 41

La cyclisation intramoléculaire du *N*-(2-alkèn-1-yl)amide médiée par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ a été décrite par Orena *et al.* comme une réaction régiosélective de type 5-*exo*, menant à un mélange diastéroisomérique (7:3) de pyrrolidin-2-ones trisubstituées en 1, 3, et 4 (Schéma 42).⁶³ Cette réaction est conduite dans l'acide acétique, avec 2 équiv. de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ et 1 équiv. de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ à température ambiante.

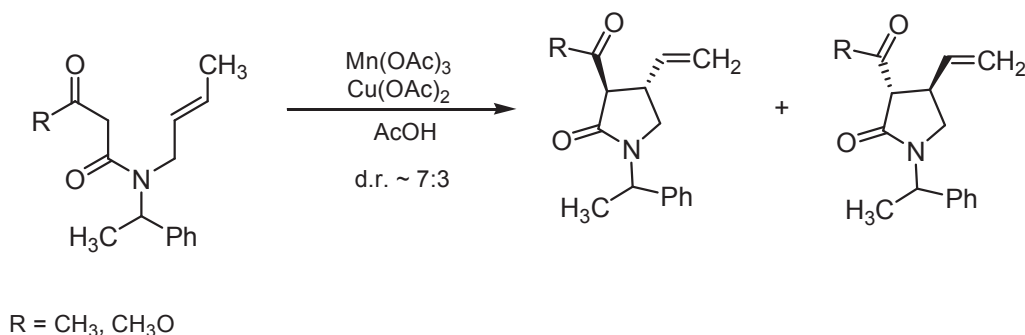


Schéma 42

Au chapitre 2, une réaction de cyclisation oxydante intramoléculaire *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ sur des β-esteramides est présentée. Lors de notre étude, une diastéréosélectivité a aussi été observée.

⁶³ R. Galeazzi; G. Mobbili; M. Orena *Tetrahedron* **1996**, 52, 1069.

5. Autres dérivés d'amides

Une synthèse de dérivés d'araliopsine a été décrite *via* des réactions de cyclisations radicalaires médiées par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ sur la 4-hydroxy-1-méthyl-2(1*H*)-quinolone (Schéma 43).⁶⁴

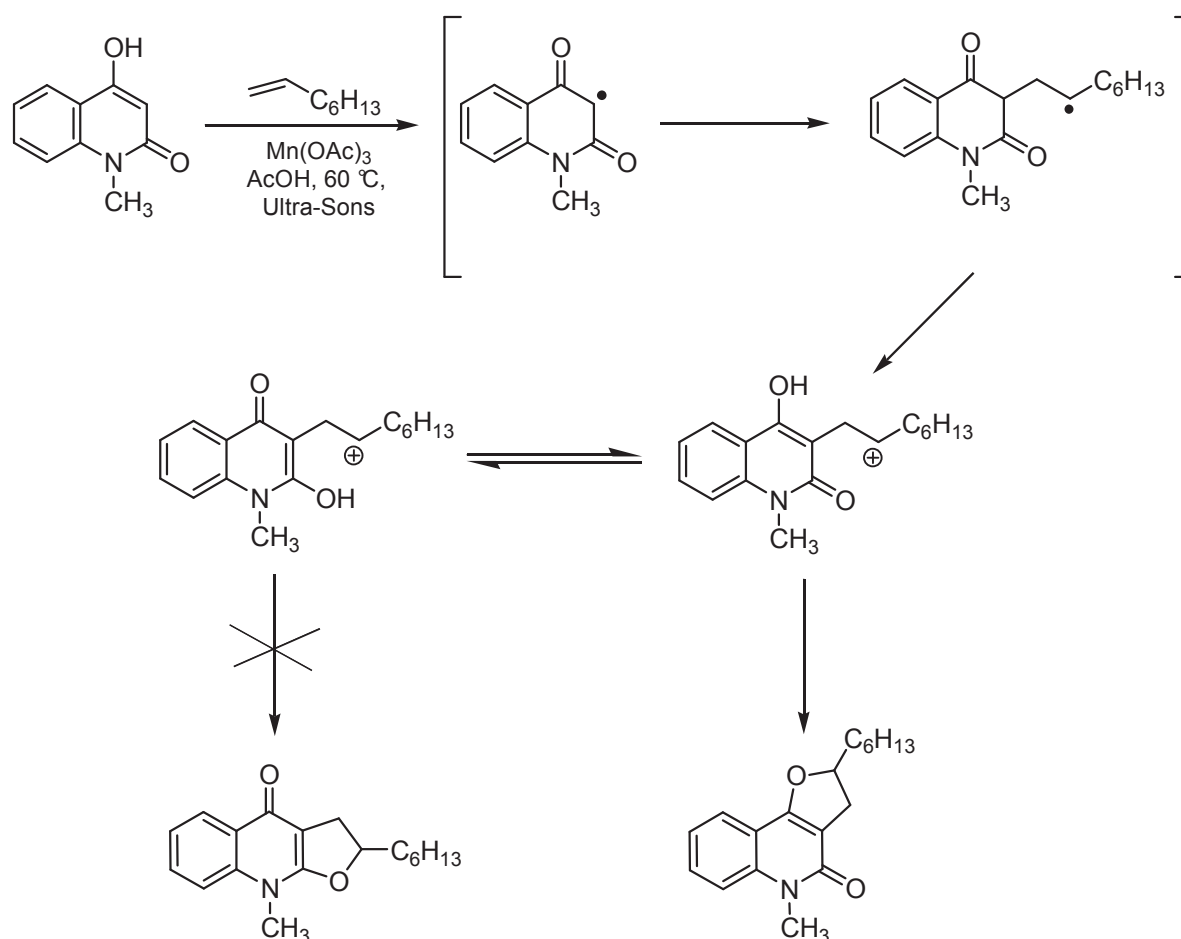


Schéma 43

Lors d'un premier essai conduit dans l'acide acétique à 60 °C avec 1 équiv. d'alcène et 2 équiv. de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, le produit de départ a été récupéré dans sa totalité. Pensant que cet échec était dû à la non solubilité de leur substrat, les auteurs ont reconduit la réaction sous ultra-sons. En effet, il est reporté dans la littérature que les ultra-sons peuvent nettement améliorer les rendements des cyclisations oxydatives médiées par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.^{65,66} Dans ces conditions,

⁶⁴ G. Bar; A. F. Parsons; C. B. Thomas *Tetrahedron* **2001**, 57, 4719.

⁶⁵ M. Allegretti; A. D'Annibale; C. Trogolo *Tetrahedron* **1993**, 49, 10705.

⁶⁶ C. Bosman; A. D'Annibale; S. Resta; C. Trogolo *Tetrahedron* **1994**, 50, 13847.

l'alkylation a lieu et le produit de réaction est obtenu avec un rendement de 28%. Puis, en effectuant la réaction avec 10 équiv. d'alcène et une quantité catalytique de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ en présence de permanganate de potassium,^{67,68} le rendement est doublé (58%).

Comme le montre le Schéma 44, c'est suite à une addition radicalaire régiosélective, suivie d'une oxydation et d'une cyclisation de l'énol que l'alcaloïde tricyclique angulaire est obtenu. Lors de cette réaction, aucune trace du régioisomère linéaire n'est observée.

Cependant, avec d'autres alcènes comme le styrène, l' α -méthylstyrène ou le 1,1-diphényléthylène, un mélange de quinoléines linéaires et angulaires a été obtenu (Schéma 44). La nature de l'alcène influence donc les produits de réaction.

Il est constaté que lorsque les substituants sur l'alcène permettent une stabilisation des intermédiaires radical/cation, les isomères linéaires et angulaires seront obtenus avec des rendements similaires. En revanche, lorsque les radicaux sont uniquement stabilisés par des effets inductifs donneurs, le régioisomère angulaire n'est pas observé. L'explication des résultats observés n'est pas encore élucidée.

⁶⁷ U. Linker; B. Kersten; T. Linker *Tetrahedron* **1995**, 51, 9917.

⁶⁸ T. Linker; B. Kersten; U. Linker; K. Peters; E.-M. Peters; H. G. von Schnering *Synlett* **1996**, 468.

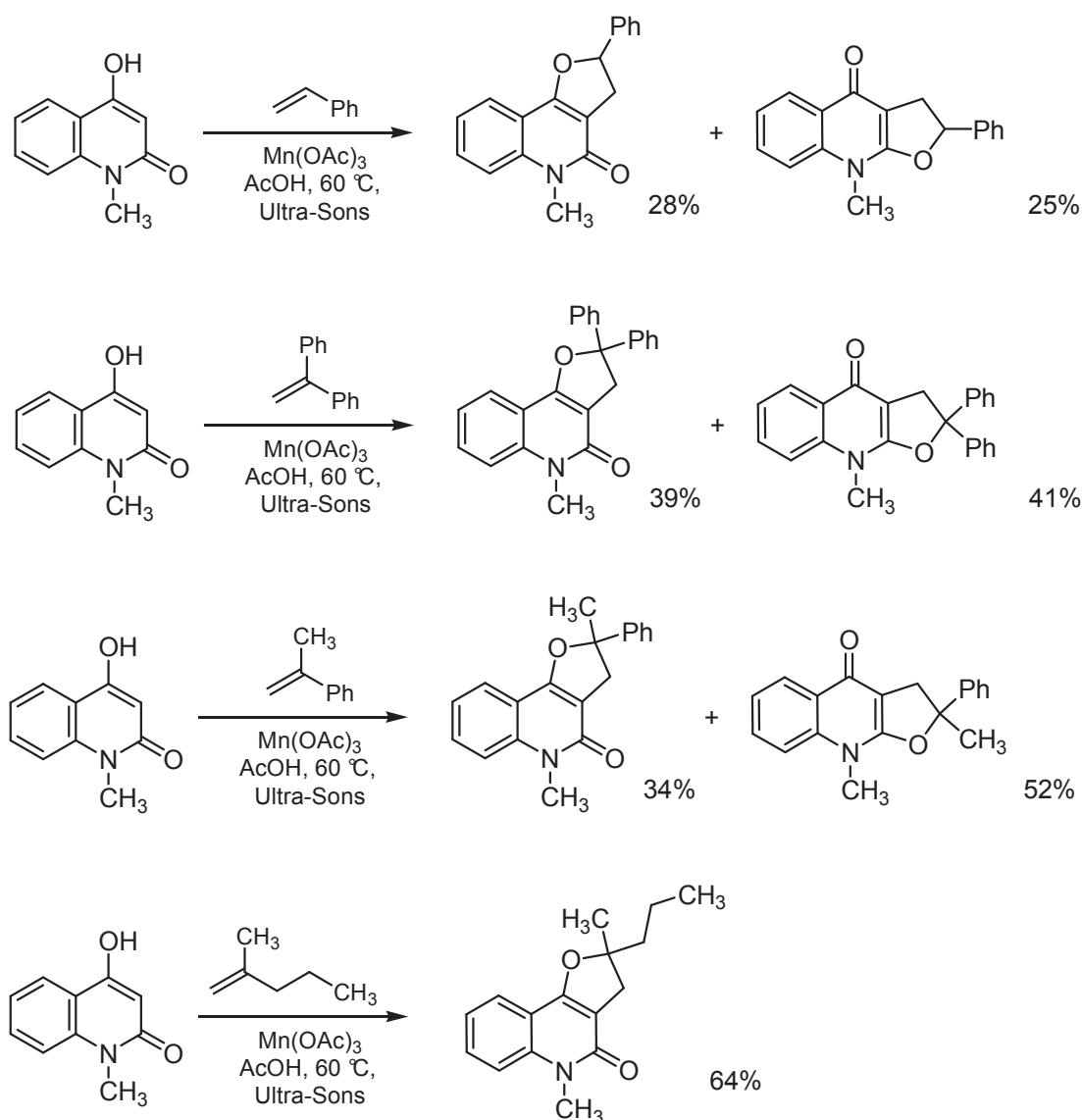


Schéma 44

Ishibashi a développé des réactions radicalaires *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ sur des α -alkylthioacétamides.^{69,70,71} A partir de dérivés de la *N*-(cyclohex-1-ényl)- α -(méthylthio)acétamide, et en présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, une cyclisation de type *5-endo-trig* conduira à des dérivés de 1,4,5,6-tétrahydro-3-méthylthio-2*H*-indol-2-ones (Schéma 45). Suite au premier radical **A** formé en α du carbonyle et du thiométhyle, une réaction de type *5-endo-trig* a lieu, ce qui va générer une deuxième espèce radicalaire **B** qui *via* une oxydation et

⁶⁹ A. Toyao; S. Chikaoka; Y. Takeda; O. Tamura; O. Muraoka; G. Tanabe; H. Ishibashi *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1729.

⁷⁰ S. Chikaoka; A. Toyao; M. Ogasawara; T. Tamura; H. Ishibashi *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 312.

⁷¹ H. Ishibashi; A. Toyao; Y. Takeda *Synlett* **1999**, 1468.

l'élimination d'un proton conduira à l'intermédiaire **C**. Des oxydations et déprotonations successives donneront alors le produit de réaction.

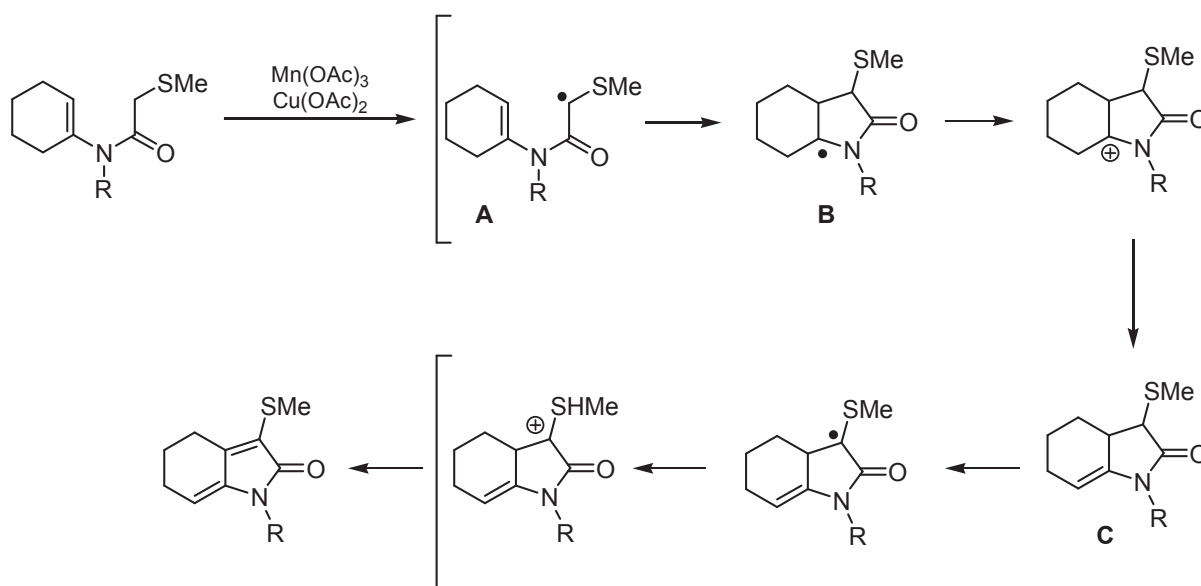


Schéma 45

III) Autres types de réactivité de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$

1. Alcène et Solvant

Fristad *et al.* ont montré qu'en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, un stilbène non fonctionnalisé ne donnait que 4% de γ -butyrolactone, produit issu de la réaction avec l'acide acétique. Dans le cas où l'alcène était riche électroniquement, c'était le produit diacétylé qui était favorisé.^{15,72} Presque vingt ans après, Thomas *et al* ont cherché à améliorer la formation de cette γ -butyrolactone.⁷³ Ainsi, dans un mélange anhydride acétique/acide acétique (87/13) à reflux, sous atmosphère inerte, en présence de KOAc, et de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, le stilbène enrichi par des groupement mésomères donneurs conduit à la formation de la γ -butyrolactone avec un rendement de 35% et au produit acétylé avec un rendement de 10% (Schéma 46).

¹⁵ W. E. Fristad; J. R. Peterson; A. B. Ernst; G. B. Urbi *Tetrahedron* **1986**, 42, 3429.

⁷² W. E. Fristad; T. A. Brandvold; J. R. Peterson; S. R. Thompson *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3647.

⁷³ N. F. Thomas; K. C. Lee; T. Paraidathathu; J. F. F. Weber; K. Awang *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3151.

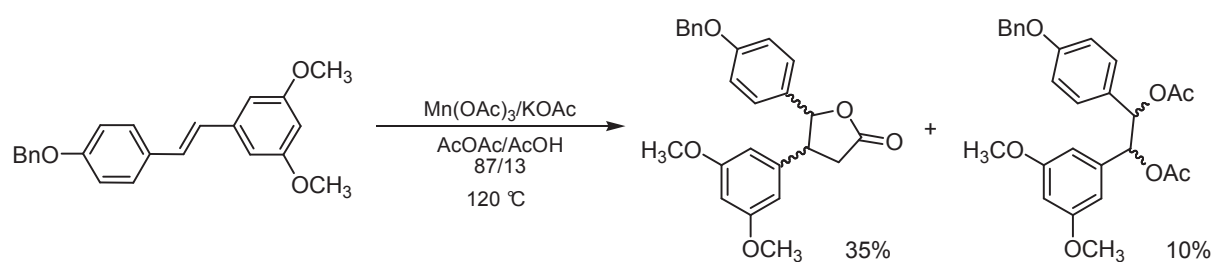


Schéma 46

Pour expliquer la régiosélectivité observée, un mécanisme a été proposé par Thomas *et al* (Schéma 47).⁷³ Du fait de la stabilisation des espèces intermédiaires radical/cation par les effets électroniques mésomères donneurs, les auteurs estiment que le chemin réactionnel *A* est préféré au chemin réactionnel *B*.

⁷³ N. F. Thomas; K. C. Lee; T. Paraidathathu; J. F. F. Weber; K. Awang *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3151.

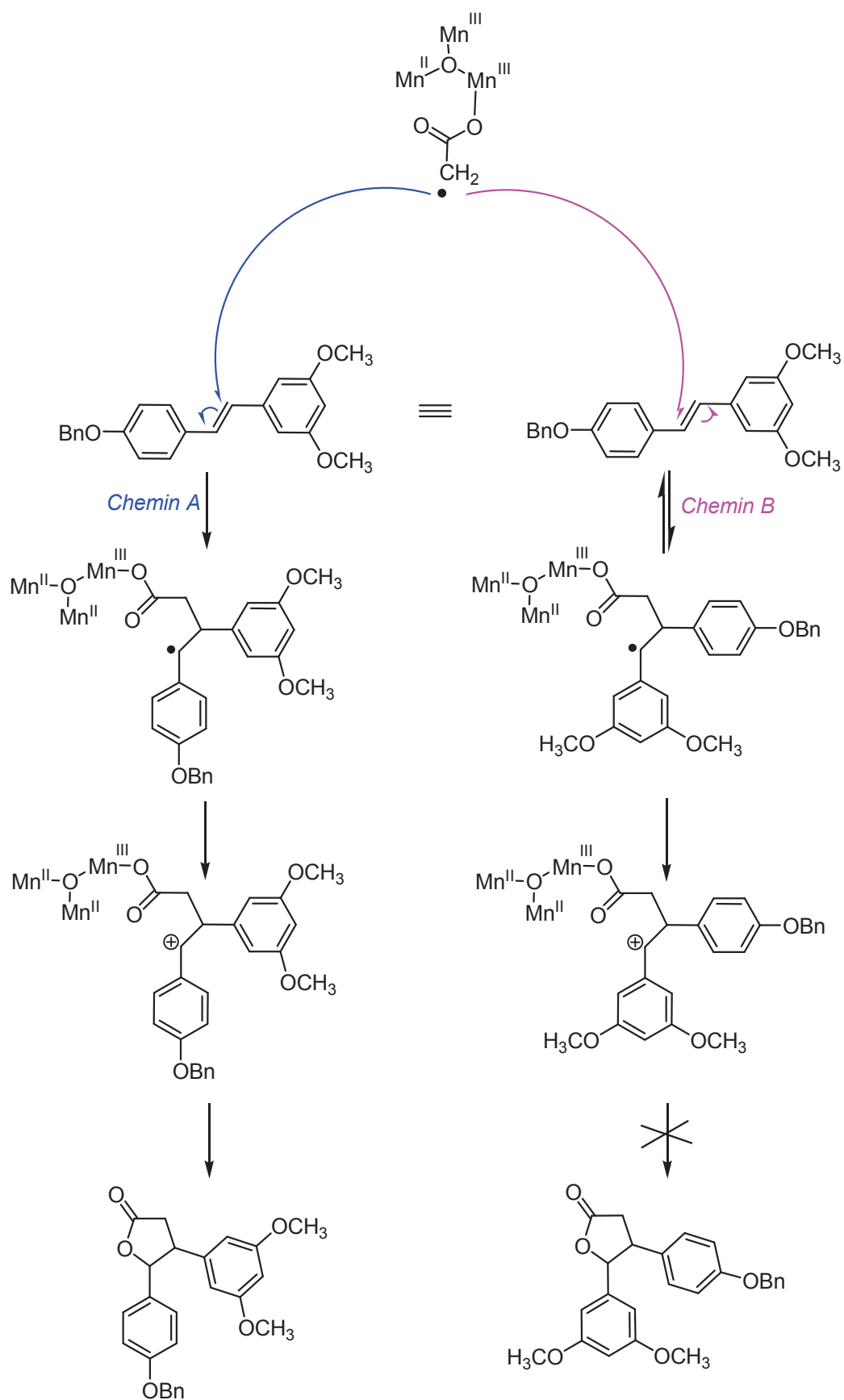


Schéma 47

2. Additions sur les groupements aromatiques

Citterio a largement étudié les cyclisations radicalaires oxydantes sur les esters d' α -arylalkylmalonate médiées par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.^{74,75}

Les cyclisations oxydantes intramoléculaires de malonates substitués aussi bien par des groupements électrodonneurs tels que le méthoxy, des groupements attracteurs comme le nitro, ou encore l'acétamido conduisent aux produits de réaction avec de très bons rendements allant de 80 à 88% (Schéma 48).⁷⁵ Par le biais de ces cyclisations radicalaires oxydantes intramoléculaires, des noyaux comme le chromane ou le phénanthrène ont été synthétisés avec des rendements de 90 et 93% respectivement (Schéma 48).⁷⁵

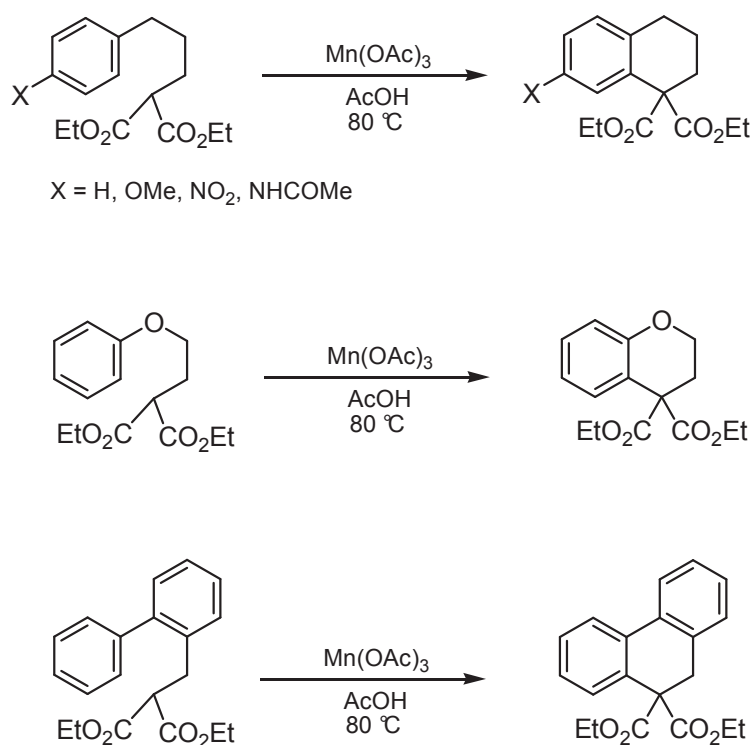


Schéma 48

⁷⁴ (a) A. Citterio; A. Cerati; R. Sebastiano; C. Finzi; R. Santi *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1289. (b) A. Citterio; L. Pesce; R. Sebastiano; R. Santi *Synthesis* **1990**, 142. (c) A. Citterio; M. Nicolini; R. Sebastiano; M. C. Carvajal; S. Cardani *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, 123, 189. (d) A. Citterio; R. Sebastiano; M. Nicolini *Tetrahedron* **1993**, 49, 7743.

⁷⁵ A. Citterio; D. Fancelli; C. Finzi; L. Pesce; R. Santi *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2713.

Les réactions d'additions radicalaires *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ sur des substituants aromatiques ont aussi été étudiées par Chuang *et al.* Ces derniers ont utilisé des alkylsulfonylanilides comme substrats (Schéma 49).⁷⁶ Dans le mécanisme proposé, le substrat est oxydé par $\text{Mn}(\text{III})$ pour donner l'intermédiaire **A**. Celui-ci, par une addition radicalaire sur le benzène conduira à l'intermédiaire **B**. Puis, *via* une 2^{ème} oxydation et l'élimination d'un proton, l'intermédiaire **C** sera obtenu. Ce dernier subira une β -élimination de l'acide *p*-toluènesulfonique, ce qui permettra d'aboutir au produit de la réaction.

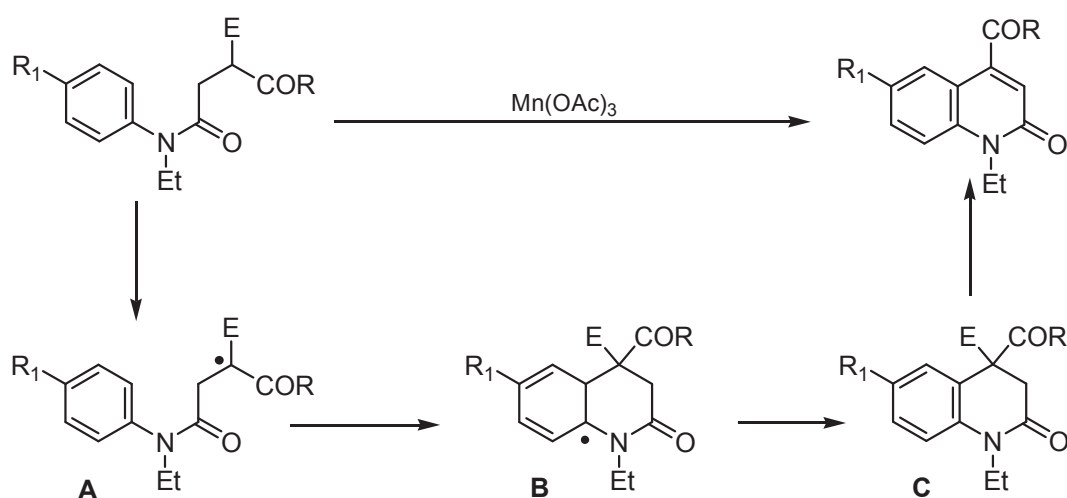


Schéma 49

⁷⁶ Y.-L. Wu; C.-P. Chuang; P.-Y. Lin *Tetrahedron* **2000**, 56, 6209.

Les résultats des différents substrats utilisés sont regroupés dans le Tableau 4. On constate qu'avec des groupements électroattracteurs en R₁, le rendement de la réaction est faible. En revanche, avec des groupements électrodonneurs, les rendements des réactions sont nettement améliorés. Par ailleurs, la nature du groupement R exerce aussi une influence sur cette réaction, le rendement augmentant avec le caractère électroattracteur de R.

Tableau 4 : Cyclisations radicalaires oxydatives d'anilides substituées

Essai	Substrat			Rdt(%)
	R	E	R ₁	
1	4-Cl(C ₆ H ₄)	Ts	Me	88
2	2,4-Cl ₂ (C ₆ H ₃)	Ts	Me	85
3	C ₆ H ₅	Ms	Br	65
4	Me	Ts	Me	62
5	OEt	Ms	Me	53
6	OEt	Ms	H	51
7	OEt	Ms	Br	44
8	OEt	Ms	CO ₂ Et	42
9	OEt	Ms	Cl	41

3. Cycloperoxydation

Ces dernières années, Nishino *et al* ont largement étudié les cycloperoxydations *via* des quantités catalytiques de Mn(OAc)₃ et en présence de dioxygène.^{77,78} Ces réactions de cyclisations radicalaires ont été conduites sur différents types de composés carbonylés tels que les 1,3-dicétones,⁷⁹ les acylacétonitriles,⁸⁰ les β-cétoesters,⁸¹ les acétoacétamides,⁸² les 4-pipéridone-3-carboxylates,⁸³ les 2,3-pyrrolidinediones⁸⁴ ou encore des dérivés de la quinoléine.⁸⁵ Par exemple, la réaction entre la 1,3-cyclopentadione et le 1,1-diphényléthylène permet la formation d'un tricycle original (Schéma 50).⁸⁶

⁷⁷ H. Nishino *Top Heterocycl. Chem.* **2006**, 6, 39.

⁷⁸ X.-Q. Pan; J.-P. Zou; W. Zhang *Mol Divers* **2009**, 13, 421.

⁷⁹ S. Tategami; T. Yamada; H. Nishino; J. D. Korp; K. Kurosawa *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6371.

⁸⁰ V.-H. Nguyen; H. Nishino; K. Kurosawa *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4949.

⁸¹ T. Yamada; Y. Iwahara; H. Nishino; K. Kurosawa *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 609.

⁸² C.-Y. Qian; H. Nishino; K. Kurosawa *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1991**, 64, 3557.

⁸³ R. Kumabe; H. Nishino; M. Yasutake; V.-H. Nguyen; K. Kurosawa *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 69.

⁸⁴ V.-H. Nguyen; H. Nishino; K. Kurosawa *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1173.

⁸⁵ R. Kumabe; H. Nishino *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 703.

⁸⁶ C.-Y. Qian; T. Yamada; H. Nishino; K. Kurosawa *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1992**, 65, 1371.

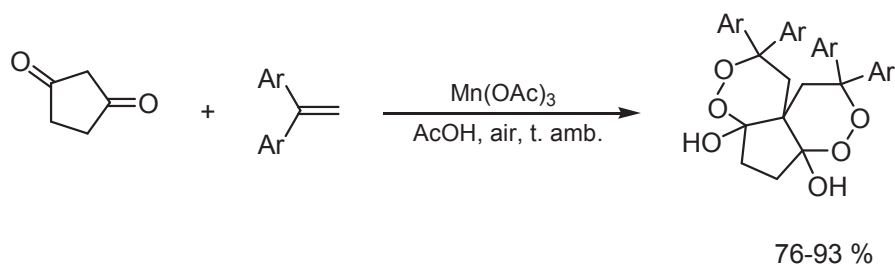


Schéma 50

Un mécanisme réactionnel général a été proposé par Nishino *et al.*⁷⁷ Le complexe Mn(III)-énolate réagirait avec l'alcène pour libérer Mn(II) et former l'espèce radicalaire **A**. Cette dernière réagirait ensuite avec le dioxygène dissout dans le solvant pour former un radical peroxyde **B**. Celui-ci serait réduit par Mn(OAc)₂ ou par le complexe Mn(II)-énolate pour conduire à l'anion peroxyde **C**. Et, la cyclisation de ce dernier mènerait à la formation du 1,2-dioxane (Schéma 51).

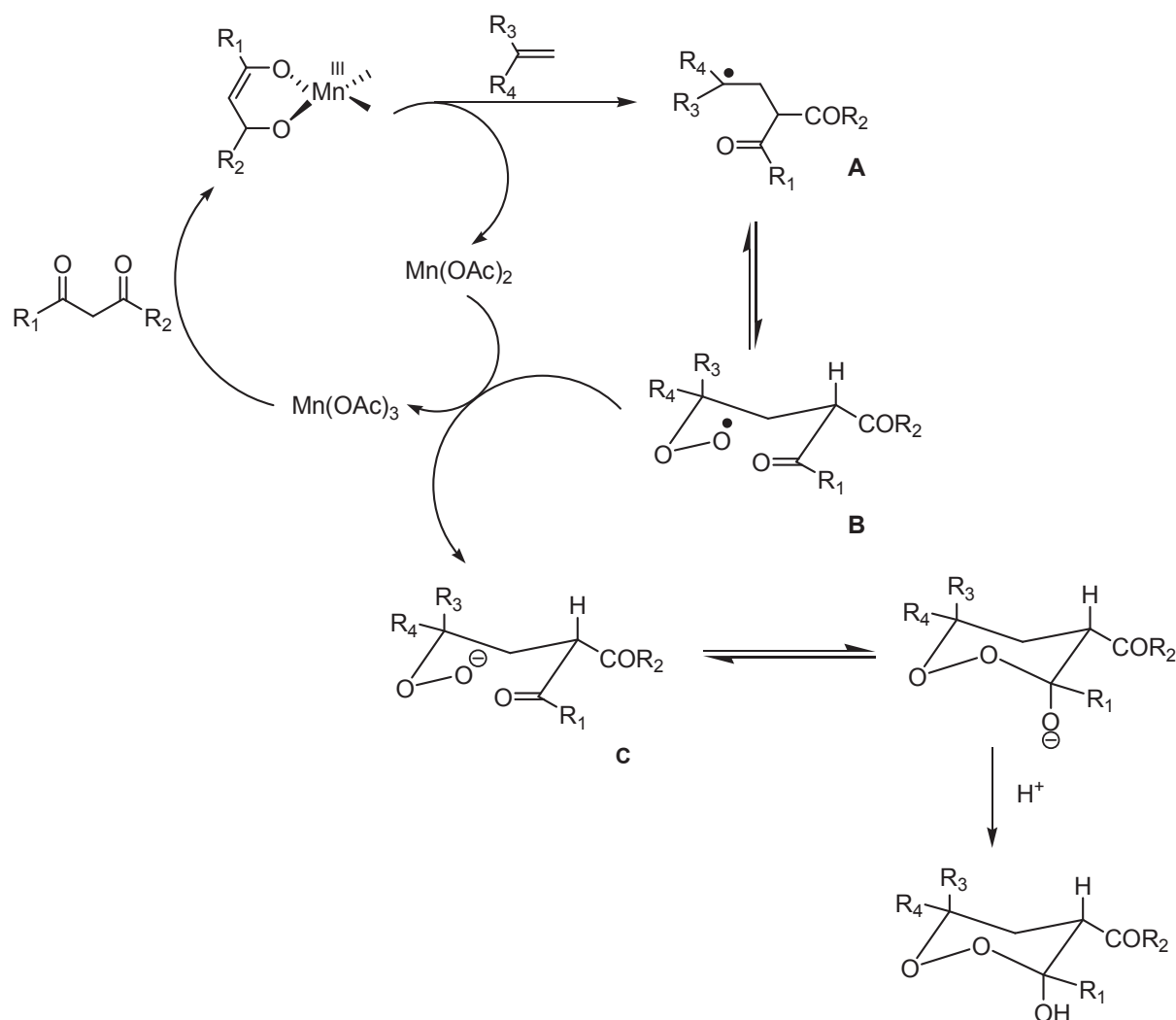


Schéma 51

⁷⁷ H. Nishino *Top Heterocycl. Chem.* **2006**, 6, 39.

4. Arylation

Demir *et al.* ont développé une réaction de couplage permettant la synthèse de biaryles ou d'hétéroaryles en partant d'arylhydrazines et de solvants aromatiques en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (Schéma 52).^{87,88} Ils ont été les premiers à montrer que $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ pouvait générer un radical arylique à partir d'arylhydrazine.⁸⁷ Ainsi, que ce soit dans le benzène, le furane, ou le thiophène et en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, différentes arylhydrazines substituées aussi bien par des groupements donneurs que des groupements attracteurs ont conduit à des biaryles ou des hétéroaryles. La réaction est décrite comme sélective et aucune isomérisation du radical aryle n'a été observée.

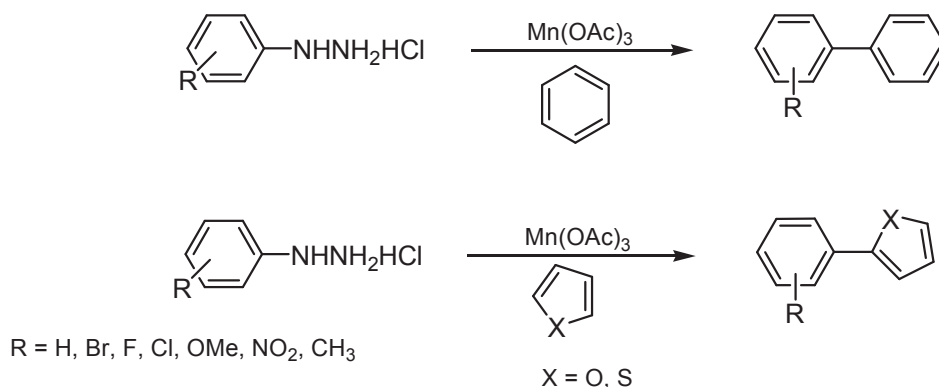
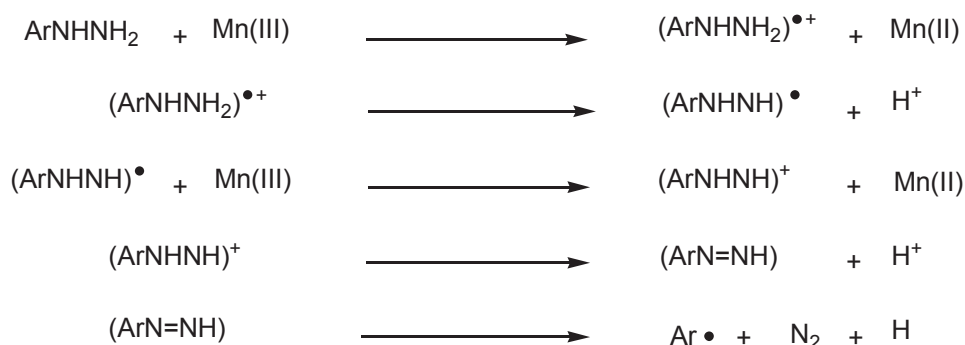


Schéma 52

Pour expliquer la formation de ces biaryles, le mécanisme suivant a été proposé (Equation 2).



Équation 2

⁸⁷ A. S. Demir; O. Reis; E. Ozgul-Karaaslan *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 3042.

⁸⁸ A. S. Demir; O. Reis; M. Emrullahoglu *Tetrahedron* **2002**, 58, 8055.

Dans cette continuité, Demir *et al.* ont étendu leurs études à un autre type de réaction de couplage *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. Il s'agit d'un couplage entre un acide boronique et un composé aromatique comme le benzène, le furane ou le thiophène (Schéma 53).⁸⁹

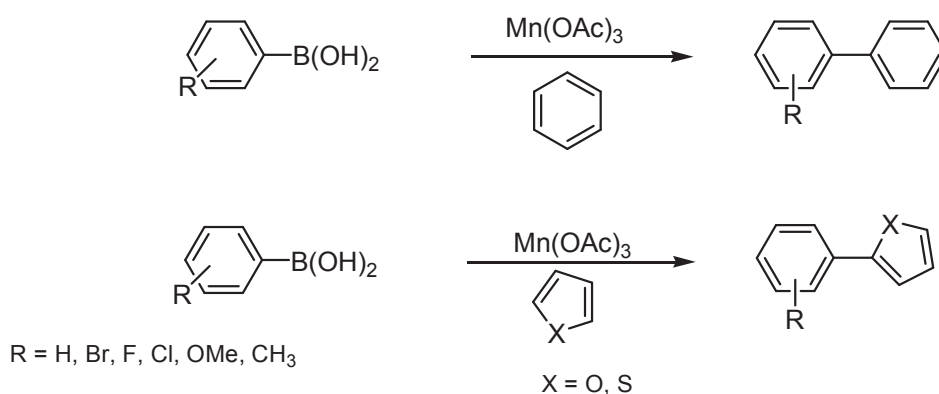


Schéma 53

IV) Induction asymétrique

Parmi toutes les réactions oxydantes médiées par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ précédemment décrites, certaines ont présenté un excellent contrôle de la stéréochimie relative. Afin de développer cet aspect de la réaction, plusieurs auteurs se sont orientés vers le contrôle d'une stéréochimie absolue *via* l'utilisation de copules chirales.^{90,91}

Snider *et al.* ont été les premiers à effectuer une cyclisation oxydante intramoléculaire à partir de β -céto-sulfoxydes *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.⁹² Le groupement sulfoxyde utilisé a servi d'inducteur chiral et de ce fait, le substrat a conduit à 44% de produit de réaction avec un excès diastéréoisomérique de 100% (Schéma 54).

⁸⁹ A. S. Demir; O. Reis; M. Emrullahoglu *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 578.

⁹⁰ N. A. Porter; B. Giese; D. P. Curran *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 296.

⁹¹ P. A. Zoretic; X. Weng; C. K. Biggers *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2637.

⁹² B. B. Snider; B. Y.-F. Wan; B. O. Buckman; B. M. Foxman *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 328.

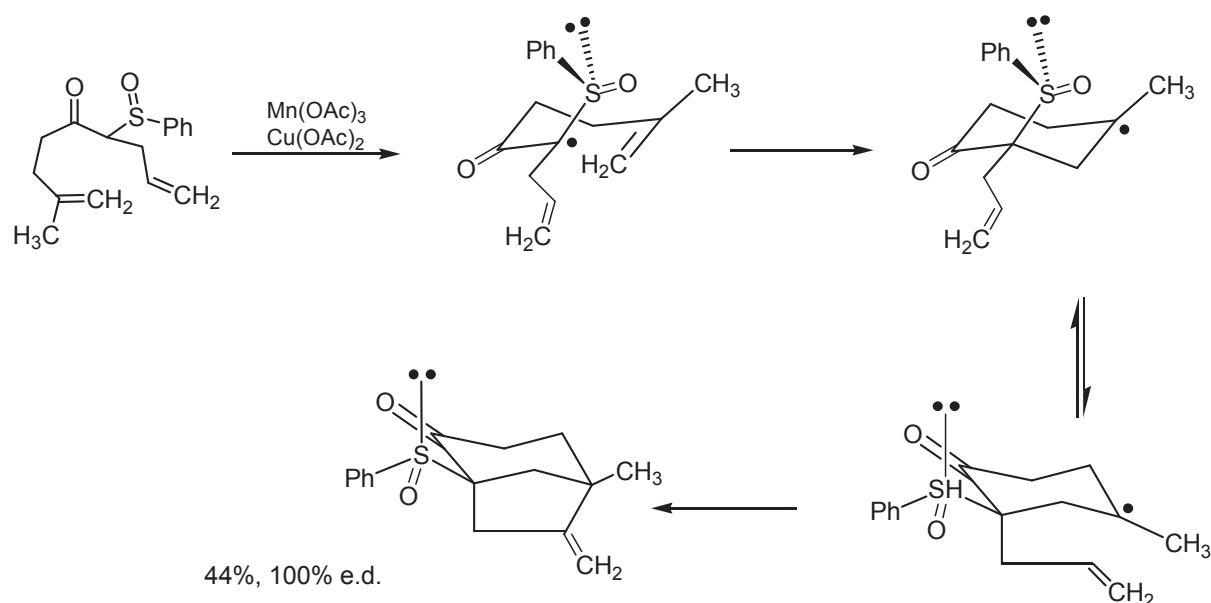


Schéma 54

Un peu plus tard, D'Annibale *et al.* ont étudié la synthèse diastéréosélective de β -lactames à partir d'énamides *via* une cyclisation radicalaire oxydative intramoléculaire de type 4-*exo-trig* médiée par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (Schéma 55).⁹³ Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 5. Les auteurs ont montré que lorsque le centre chiral de l'énamide portait un groupement ester au niveau R_1 et que R_2 était un carbone secondaire ou tertiaire, une diastéréosélectivité significative était observée.

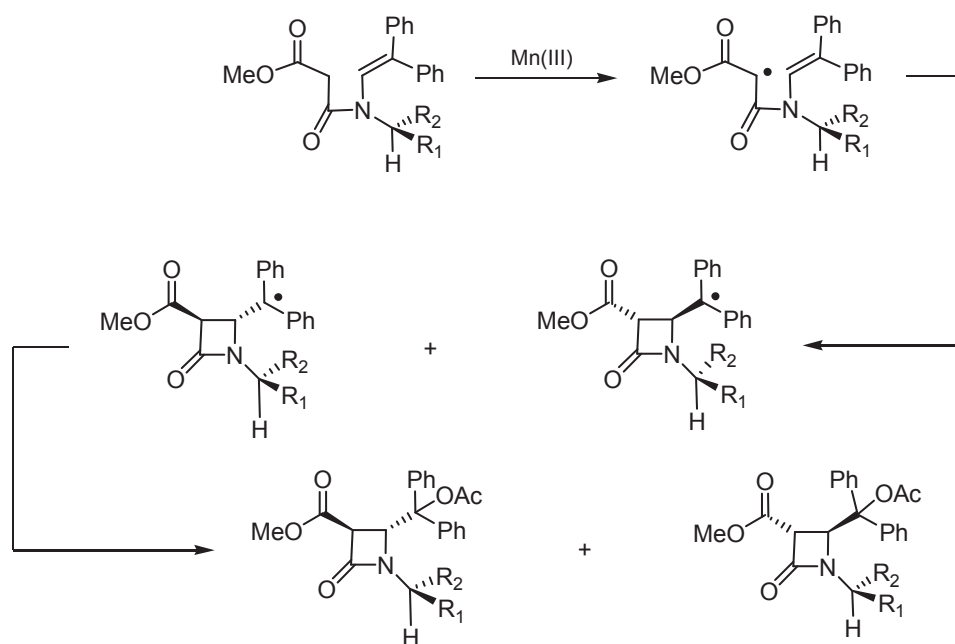


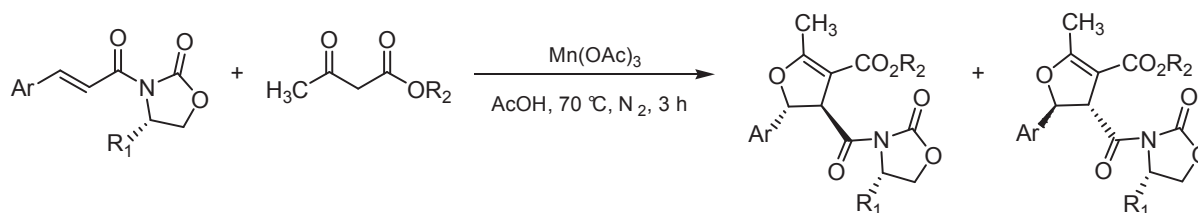
Schéma 55

⁹³ A. D'Annibale; D. Nanni; C. Trogolo; F. Umani *Org. Lett.* **2000**, 2, 401.

Tableau 5 : Réactions d'énamides chirales avec Mn(OAc)₃

Essai	R ₁	R ₂	Rdt (%)	r.d.
1	Me	Ph	78	55 : 46
2	Ph	Me	68	55 : 45
3	cyclohexyl	Me	79	61 : 39
4	Me	naphtyl	72	62 : 38
5	CO ₂ Et	Me	55	57 : 43
6	CO ₂ Et	Bn	72	50 : 50
7	CO ₂ Et	Ph	57	80 : 20
8	CO ₂ Et	<i>i</i> -Pr	63	80 : 20
9	CO ₂ Et	<i>i</i> -Bu	55	80 : 20

Garzino *et al.* ont, quant à eux, étudié la synthèse radicalaire asymétrique médiée par Mn(OAc)₃ de 2,3-dihydrofuranes fonctionnalisés.⁹⁴ La cyclisation radicalaire oxydative d'acétoacétates d'alkyle sur des *p*-méthoxycinnamoyl d'oxazolidinones conduit uniquement à des 2,3-dihydrofuranes de configuration *trans* et avec un rapport diastéréoisomérique pouvant aller de 2:1 à 9:1 en fonction des substituants utilisés sur l'auxiliaire chiral (Schéma 56 et Tableau 6).

**Schéma 56****Tableau 6 :** Influence des substituants de l'oxazolidinone sur la diastéréosélectivité

Essai	R ₁	R ₂	r. d.	Rdt (%)
1	PhCH ₂	Me	2 : 1	80
2	PhCH ₂	<i>i</i> -Pr	2 : 1	72
3	<i>i</i> -Pr	Me	2,7 : 1	75
4	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	2,7 : 1	69
5	<i>t</i> -Bu	Me	5,3 : 1	80
6	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	5,3 : 1	74
7	<i>t</i> -Bu	1-adamantyl	5,3 : 1	65
8	Ph ₂ CH	Me	9 : 1	80
9	Ph ₂ CH	<i>i</i> -Pr	9 : 1	75

⁹⁴ F. Garzino; A. Méou; P. Brun *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9803.

V) Nombre d'insaturations du nucléophile

Au départ, les réactions radicalaires d'oxydation *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ étaient effectuées avec des alcènes. Par la suite, la méthode s'est généralisée aux composés à liaisons multiples comme les alcynes, les alcadiènes, les alcadiynes, ou encore les alcénynes.^{10,11}

Seuls deux exemples seront présentés ici.

1. Alcynes

Citterio *et al.* ont étudié l'addition radicalaire oxydante entre le 3-picolylmalonate et un alcyne (Schéma 57).⁹⁵ L'addition conduit, dans un premier temps, à la formation d'un radical vinylique qui cyclise par la suite *via* l'addition intramoléculaire sur le groupement aromatique. Ainsi, la dihydroquinoline et l'isoquinoline sont obtenues avec un rendement global allant de 74 à 80%.

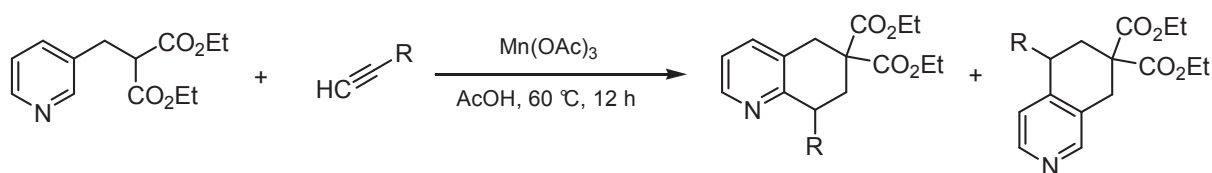


Schéma 57

La réaction de la 2,4-pentanedione avec le phénylacétylène en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ et de dioxygène conduit à la formation originale de 1,2-dioxalane et d'oxirane (Schéma 58).⁹⁶ En ce qui concerne l'oxirane, sa formation viendrait de la décomposition du 1,2-dioxalane.

¹⁰ B. B. Snider *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339.

¹¹ G. G. Melikyan *Synthesis* **1993**, 833.

⁹⁵ A. Citterio; R. Sebastiano; M. C. Carvayal *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5335.

⁹⁶ T. Tsubusaki; H. Nishino *Tetrahedron* **2009**, 65, 3745.

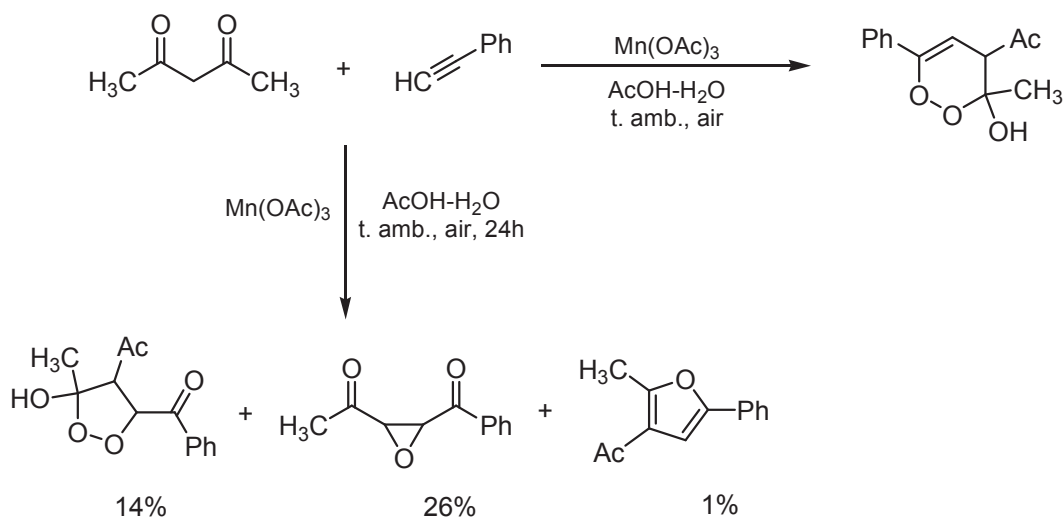


Schéma 58

2. Alcadiènes

La réaction de cyclisation radicalaire oxydative *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ entre le diéthylallylmalonate et le penta-1,4-diène conduit à une cyclisation tandem où deux modes de cyclisation sont présents (Schéma 59).³⁵ La réaction a lieu en deux temps. Une première cyclisation conduit à un intermédiaire radicalaire pouvant être de configuration *cis* ou *trans*. Malgré une bonne régiosélectivité observée, la stéréosélectivité est insuffisante. L'isomère *cis* évoluera vers la formation de méthylènebicyclopentane *via* une *exo*-cyclisation, alors que l'intermédiaire *trans* subira plutôt une *endo*-cyclisation ce qui aboutira à la formation d'un hexène endocyclique. L'intermédiaire *trans* donnera aussi le produit issu d'élimination.

³⁵ B. B. Snider; B. O. Buckman *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6969.

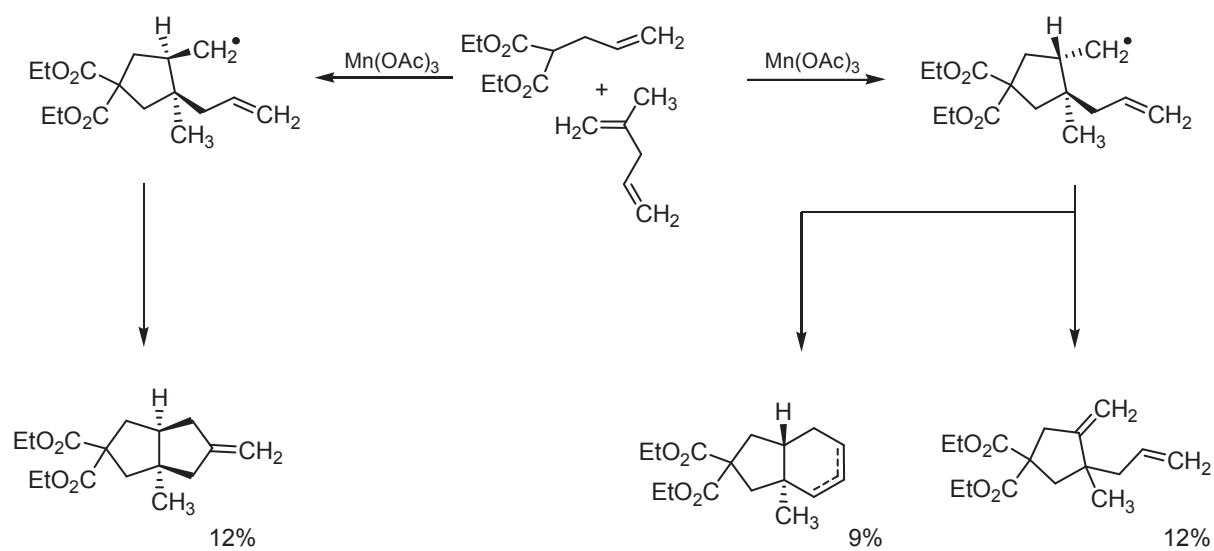


Schéma 59

Conclusion

Durant ce 1^{re} chapitre, nous avons essayé de présenter les principaux types de réactions radicalaires oxydatives *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. Ces réactions, étudiées maintenant depuis près de quarante ans, permettent la formation de liaison C-C en intra- ou inter-moléculaire.

L'application de cette réaction à une large variété de substrats (cétones, β -cétoesters, malonates d'esters, amides...), a permis l'obtention de divers produits à l'image des dihydrofuranes, des γ -butyrolactones, des lactames... La réaction radicalaire oxydative *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ peut aussi être une étape clef pour la synthèse de produits naturels plus complexes comme l'acide podocarpique, les stéroïdes.... Par ailleurs, nous avons pu constater que les réactions induites par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ étaient compatibles avec plusieurs fonctions organiques, et qu'elles pouvaient aussi présenter une chimio-, régio-, et/ou stéréo-sélectivité.

Le seul aspect limitant de cette réaction est la nécessité d'avoir un hydrogène énolisable afin de complexer le manganèse.

Dans le 2^{ème} chapitre, nous nous intéresserons en particulier à la réactivité des β -cétosulfones vis-à-vis de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, ce type de substrat ayant été peu étudié.

Chapitre 2 :

Objectifs

et

Méthodologies

Chapitre 2 : Objectifs et Méthodologies

Introduction

Une des principales ambitions du laboratoire est la mise au point de molécules potentiellement brevetables. C'est dans cette perspective que nous nous efforçons de mettre au point de nouvelles stratégies de synthèse permettant l'accès à des composés originaux, diversement substitués à potentialités pharmacologiques.

La leishmaniose, infection parasitaire constitue une de nos cibles privilégiée. Celle-ci, délaissée par l'industrie pharmaceutique et de ce fait, classée parmi les "neglected diseases", demeure un problème majeur de santé publique dont la recherche universitaire s'est saisi.

Afin d'élargir les éventuelles applications biologiques de nos molécules, nous nous sommes aussi tournés vers la synthèse de divers composés spirocycliques.

Ce chapitre sera divisé en deux parties.

Dans un premier temps, nous présenterons l'état actuel de la leishmaniose, maladie qui continue de décimer des milliers de personnes. Au cours de cette partie, nous exposerons la stratégie employée pour parvenir à un éventuel candidat médicament.

La seconde partie sera consacrée aux dérivés spirocycliques. Leurs intérêts biologiques ainsi que quelques exemples récents de synthèses *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ seront présentés.

Partie A : **Vaincre la Leishmaniose**

I) La leishmaniose

1. Une maladie parasitaire

La leishmaniose est une maladie parasitaire sévissant sur les quatre continents (~ 89 pays) et touchant environ 12 millions de personnes. L'incidence annuelle mondiale est estimée à 1,5 millions pour la leishmaniose cutanée et à 500 000 pour la leishmaniose viscérale. 50 000 morts sont recensés chaque année. On estime à 350 millions, le nombre de personnes à risques pouvant contracter cette maladie. La leishmaniose se rencontre principalement au niveau des pays les plus faiblement développés. Cependant, les pays industrialisés commencent à être touchés du fait de la présence de malades immunodéprimés (VIH, greffes) qui contractent plus facilement la maladie.¹ En 2009, en France, 243 cas ont été rapportés. La leishmaniose reste donc un grave problème de santé publique.

2. Cycle de vie des Leishmanies

La leishmaniose se contracte *via* la piqûre d'un insecte vecteur, le phlébotome femelle. C'est au cours de son repas sanguin chez l'homme ou le chien que celui-ci va transmettre les leishmanies sous forme promastigote (Figure 1).² Ces dernières seront phagocytées par les cellules du système immunitaire. Elles se transformeront en amastigotes et se multiplieront par simple division jusqu'à faire éclater le macrophage et coloniser d'autres cellules saines. Les amastigotes atteindront différents tissus suivant l'espèce de *Leishmania* qui est impliquée. Ces diverses spécificités d'atteintes tissulaires seront la cause des différents types de leishmanioses observées.

¹ F. Chappuis; S. Sudar; A. Hailu; H. Ghalib; S. Rijal; R. W. Peeling; J. Alvar; M. Boelaert *Nat. Rev. Microb.* **2007**, 5, 873.

² E. Handman *Clin. Microbiol. Rev.* **2001**, 14, 229.

Inversement, lors de son repas sanguin chez un hôte infecté, l'insecte pourra ingérer des leishmanies sous forme amastigote. Ces dernières seront transformées en promastigotes au niveau de l'intestin du phlébotome, puis se différencieront en promastigotes métacycliques qui ne se divisent plus, sont plus minces avec un long flagelle et hautement mobiles. Ces dernières, infectieuses pour les mammifères, migreront dans la trompe du phlébotome.

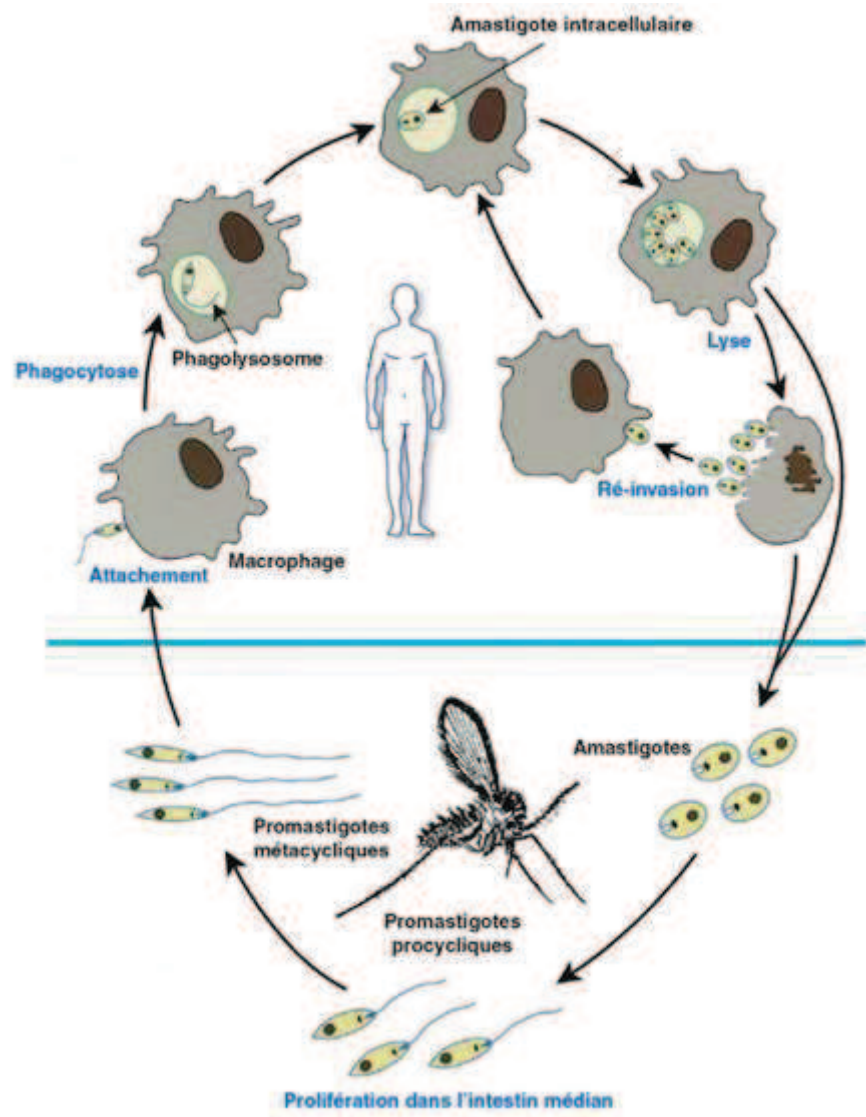


Figure 1²

² E. Handman *Clin. Microbiol. Rev.* **2001**, 14, 229.

3. Manifestations cliniques

Il existe trois types de leishmaniose :³

- la leishmaniose viscérale

C'est la forme la plus grave de la maladie. Elle est provoquée principalement par deux types de leishmanies : *Leishmania infantum* et *Leishmania donovani*. Contrairement aux autres formes de leishmaniose, celle-ci ne se présente pas par un ulcère cutané. En effet, après la piquûre, les leishmanies vont migrer vers les organes lymphoïdes tels le foie, la rate et la moelle osseuse via les systèmes sanguin et lymphatique. La période d'incubation dure entre 2 et 4 mois. Les symptômes sont : fièvre, frissons, nausée, œdème facial, saignement des muqueuses, diarrhée et difficultés respiratoires. La diminution du nombre de phagocytes due à l'infection provoque la surproduction de phagocytes au détriment de la production de globules rouges dans la rate et la moelle, ce qui entraîne une anémie et une émaciation. À l'opposé, le foie et la rate augmentent en volume. La mort survient chez les patients non-traités de 6 mois à quelques années suivant l'infection. La mort peut également être causée par des infections secondaires que le système immunitaire affaibli ne peut contrôler.

- la leishmaniose cutanéomuqueuse

Celle-ci est principalement causée par *Leishmania Braziliensis*, mais des cas similaires ont été causés par *Leishmania donovani*. Cette affection évolue en deux temps : une primo-invasion cutanée pouvant être ultérieurement suivie par une atteinte muqueuse secondaire. La lésion cutanée initiale est identique à la leishmaniose cutanée. Une fois la guérison de la lésion cutanée acquise, l'infection leishmanienne reste quiescente pour une durée de vie variable, pouvant aller de quelques semaines à plusieurs années. Et lorsqu'elle survient, elle provoque une dégénérescence des tissus avec une possibilité de nécrose ou d'infection bactérienne. Le tout peut générer une destruction étendue et défigurante des muqueuses du nez, de la bouche et de la gorge des malades qui peuvent finir par perdre la voix.

³ (a) M. Deniau; R. Houin Manifestations cliniques et biologie des leishmanioses viscérales "*Les Leishmanioses*", coordination: Jean-Pierre Dedet, Ed Ellipses **1999**, p 161. (b) J.-P. Dedet Leishmanioses tégumentaires "*Les Leishmanioses*", coordination: Jean-Pierre Dedet, Ed Ellipses **1999**, p 173. (c) G. Forget *Thèse de Doctorat en Microbiologie-Immunologie*, Université Laval, **2004**.

- la leishmaniose cutanée

Toutes les leishmanies peuvent provoquer des ulcérations dermiques siégeant préférentiellement à l'oreille, aux membres supérieurs ou à la face. L'évolution de ces lésions est rapide avec guérison spontanée en quelques mois, sauf pour la localisation au pavillon de l'oreille.

4. Traitements

Actuellement, divers médicaments anti-leishmaniens sont disponibles mais, ces derniers présentent d'importantes limitations. En première intention, ce sont les dérivés stibiés (Glucantime[®] ou Pentostam[®]) qui sont prescrits, et ce depuis les années 1920. Lorsque ces derniers ne permettent pas la guérison, et qu'une résistance au médicament est rencontrée, la pentamidine (Pentacarinat[®]) ou l'amphotéricine B (Fungizone[®]) prennent le relais (Figure 2).^{4,5} L'amphotéricine B est un antibiotique connu depuis les années 1950. Actuellement, elle est utilisée sous forme liposomale (AmBisome[®]), moins toxique. Néanmoins, étant administrées par voie parentérale, la pentamidine et l'amphotéricine B nécessitent certaines structures médicales, et de ce fait, ces deux médicaments ne peuvent être utilisés en routine dans les pays pauvres. Par ailleurs, l'émergence de souches résistantes à ces traitements a aussi été reportée.⁶

Plus récemment, la Miltéfosine[®] (Figure 2), premier médicament administré par voie orale, s'est révélée très efficace contre la leishmaniose. Cependant, en plus de son coût relativement élevé, elle possède une demi-vie assez longue (100-200h) chez l'homme, ce qui peut engendrer une résistance médicamenteuse.⁷

⁴ P. G. Bray; M. P. Barrett; S. A. Ward; H. P. De Koning *Trends Parasitol.* **2003**, 19, 232.

⁵ J. D. Berman *Clin. Infect. Dis.* **1997**, 24, 684.

⁶ (a) A. Mukherjee; P. K. Padmanabhan; M. H. Sahani; M. P. Barrett; R. Madhubala *Mol. Biochem. Parasit.* **2006**, 145, 1. (b) B. Purkait; A. Kumar; N. Nandi; A. H. Sardar; S. Das; S. Kumar; K. Pandey; V. Ravidas; M. Kumar; T. De; D. Singh; P. Das *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56, 1031.

⁷ I. Papanastasiou; K. C. Prousis; K. Georgikopoulou; T. Pavlidis; E. Scoulica; N. Kolocouris; T. Calogeropoulou *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5484.

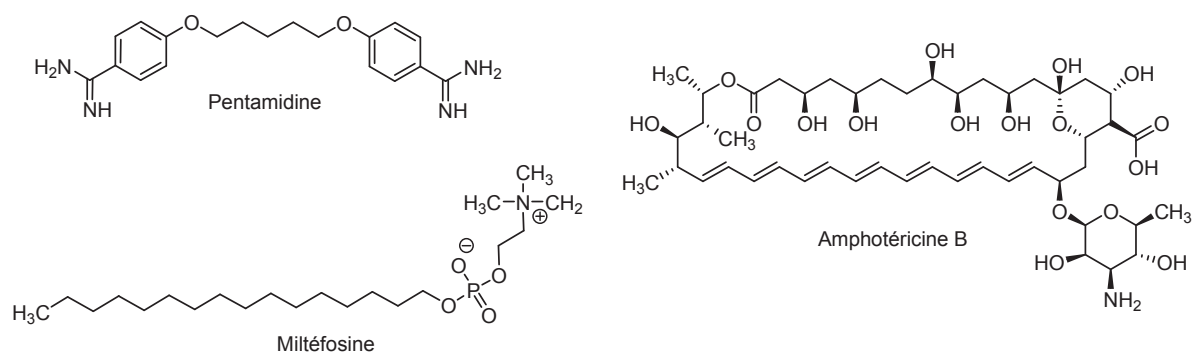


Figure 2

En attendant l'arrivée d'un éventuel vaccin,⁸ il apparaît donc essentiel de trouver de nouveaux principes actifs combinant à la fois efficacité, innocuité et coût moins élevé.

II) Stratégie de synthèse de dérivés potentiellement anti-leishmaniens

1. Analogie avec la pafuramidine

Plusieurs diamidines dérivées de la pentamidine ont été synthétisées ces dernières années, montrant de bonnes activités sur diverses souches bactériennes, fongiques et parasitaires.⁹ Néanmoins, à pH physiologique, les amidines sont protonées du fait de leur forte basicité, ce qui diminue la perméabilité membranaire et donc impose une administration parentérale.¹⁰ Sachant que les pays les plus touchés par ces types de maladies sont le plus souvent des pays pauvres, une administration orale serait plus appropriée car ne nécessiterait pas de structures médicales particulières.

C'est dans cette optique qu'est née la pafuramidine (Schéma 1), une prodrogue de la furamidine. La pafuramidine a montré des activités thérapeutiques intéressantes vis-à-vis de plusieurs maladies parasitaires (pneumonie à *Pneumocystis*, maladie du sommeil et

⁸ J. M. Bethony; R. N. Cole; X. Guo; S. Kamhawi; M. W. Lightowers; A. Loukas; W. Petri; S. Reed; J. G. Valenzuela; P. J. Hotez *Immunol Rev* **2011**, 239, 237.

⁹ (a) M. N. Soerio; E. M. De Souza; C. E. Stephens; D. W. Boykin *Expert Opin Investig Drugs* **2005**, 14, 957. (b) K. Werbovetz *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2006**, 7, 147. (c) L. Hu; M. L. Kully; D. W. Boykin; N. Aboud *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1292.

¹⁰ T. P. Waalkes; D. R. Makulu *Natl Cancer Inst Monogr* **1976**, 43, 171.

paludisme). Cette dernière a également présenté une très bonne activité sur *Leishmania*, *in vitro* et *in vivo*.¹¹

Mais après avoir atteint la phase III des essais cliniques sur diverses maladies parasitaires, cette molécule s'est malheureusement révélée toxique.¹² Cependant, d'autres dérivés similaires sont en cours d'études.¹³

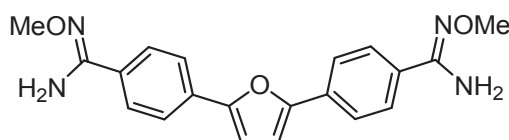


Schéma 1

Comme nous l'avons dit précédemment, de par la présence de groupements méthoxy, la pafuramidine est une prodrogue des amidines, administrable par voie orale.¹⁴

Une prodrogue désigne tout composé destiné à l'usage thérapeutique qui suite à une biotransformation, après son administration, libère l'espèce pharmacologiquement active. La biotransformation peut être de nature métabolique (enzymatique) ou se faire par clivage chimique spontané (hydrolyse). La prodrogue est une forme d'optimisation par modulation moléculaire où la chimie intervient pour modifier non pas les propriétés pharmacodynamiques intrinsèques du principe actif, mais pour changer ses propriétés pharmacocinétiques (ou parfois galéniques).

La prodrogue s'obtient notamment en liant la molécule active, en général par une liaison covalente, à un groupement temporaire, ce qui fournit une nouvelle molécule, par elle-même inactive ou moins active que le médicament d'origine. Elle doit être clivable *in vivo* à une vitesse supérieure à celle de son propre métabolisme, et à celle du métabolisme du médicament libéré. Par ailleurs, le groupement temporaire libéré ne doit pas avoir, par lui-même, d'action pharmacologique ni de toxicité.

¹¹ (a) C. Yeates *IDrugs* **2003**, 6, 1086. (b) M. M. Nyunt; C. W. Hendrix; R. P. Bakshi; N. Kumar; T. A. Shapiro *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2009**, 80, 528.

¹² M. P. Barrett *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2010**, 23, 603.

¹³ K. A. Werbovetz; J. J. Brendle; D. W. Boykin; C. E. Stephens WO 2002036588, **2001** (*Chem. Abstr* **2002**, 136, 363813).

¹⁴ (a) D. Chen; R. Marsh; J. A. Aberg *Expert Rev Anti Infect Ther* **2007**, 5, 921. (b) J. K. Thuita; S. M. Karanja; T. Wenzler; R. E. Mdachi; J. M. Ngotho; J. M. Kagira; R. Tidwell; R. Brun *Acta Tropica* **2008**, 108, 6.

Les prodrogues permettent de contourner divers problèmes. Les objectifs visés lors de la conception de prodrogues peuvent être multiples :

- ✓ Augmentation de la biodisponibilité
- ✓ Passage des barrières (intestinale, cutanée, oculaire, hématoencéphalique)
- ✓ Prolongation de l'activité pharmacologique (augmenter la durée de vie, éviter les pics de concentration, provoquer l'effet retard)
- ✓ Diminution de la toxicité du médicament
- ✓ Amélioration de la stabilité chimique du médicament (résistance au milieu stomacal, aux enzymes hépatiques)
- ✓ Amélioration des propriétés organoleptiques (masquage de l'odeur ou de la saveur)
- ✓ Amélioration de la formulation (liquide à présenter en comprimés)

Au niveau moléculaire, et après biotransformation hépatique, le principe actif qui n'est autre que la furamidine agit en se liant spécifiquement au niveau du petit sillon de l'ADN du parasite (Figure 3).¹⁵

¹⁵ (a) I. Francesconi; W. D. Wilson; F. A. Tanious; J. E. Hall; B. C. Bender; R. R. Tidwell; D. McCurdy; D. W. Boykin *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2260. (b) A. Lansiaux; L. Dassonnville; M. Facompre; A. Kumar; C. E. Stephens; M. Bajic; F. Tanious; W. D. Wilson; D. W. Boykin; C. Bailly *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1994. (c) W. D. Wilson; B. Nguyen; F. A. Tanious; A. Mathis; J. E. Hall; C. E. Stephens; D. W. Boykin *Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents* **2005**, *5*, 389.

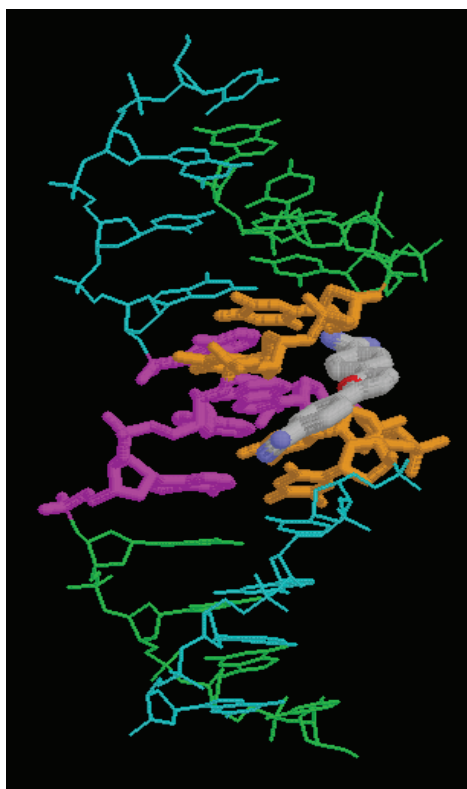


Figure 3 : Interactions entre la double hélice de l'ADN du parasite et la furamidine ^{15c}

La stratégie adoptée par le laboratoire a consisté à synthétiser des analogues de la pafuramidine. Ces analogues peuvent être schématisés par une structure présentant un noyau central (le dihydrofurane) avec deux bras portant des groupements hydroxyamidines à la place des groupements méthoxyamidines à chaque extrémité (Figure 4). En 2002, Clement avait montré que les hydroxyamidines appelées aussi amidoximes pouvaient être utilisées comme des prodrogues des amidines.¹⁶

De plus, ces amidoximes présentent un autre avantage ; elles sont également connues pour produire des oxydes nitriques *via* des NO synthases.¹⁷ La production de ces oxydes nitriques dans le milieu intracellulaire constituerait un mécanisme d'action supplémentaire pour éliminer les leishmanies du système biologique.¹⁸

Par ailleurs, en fonction de la nature des bras utilisés, nous avons pu faire varier la longueur de ces deux bras ainsi que l'angle reliant ces deux derniers.

^{15c} W. D. Wilson; B. Nguyen; F. A. Tanious; A. Mathis; J. E. Hall; C. E. Stephens; D. W. Boykin *Curr. Med. Chem. –Anti-Cancer Agents* **2005**, 5, 389.

¹⁶ B. Clement *Drug Metabol. Rev.* **2002**, 34, 565.

¹⁷ (a) A. Jousserandot; J. L. Boucher; C. Desseaux; M. Delaforge; D. Mansuy *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 423. (b) A. Jousserandot; J. L. Boucher; Y. Henry; B. Niklaus; B. Clement; D. Mansuy *Biochemistry* **1998**, 37, 17179. (c) B. Clement; F. Jung *Drug Metab Dispos* **1994**, 22, 486.

¹⁸ (a) C. Bogdan; M. Rollinghoff *Int J Parasitol* **1998**, 28, 121. (b) H. W. Murray; C. F. Nathan *J Exp Med* **1999**, 189, 741. (c) S. McSorley; L. Proudfoot; C. A. O'Donnell; F. Y. Liew *Clin Dermatol* **1996**, 14, 451.

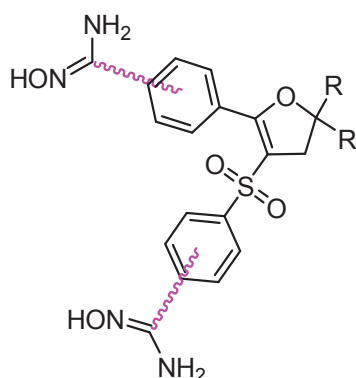


Figure 4

Une fois la biotransformation réalisée par les enzymes (Schéma 2),¹⁶ la molécule potentiellement bioactive pourra donc par le biais de ses groupements amidines interagir avec les bases nucléiques de l'ADN du parasite, et ainsi bloquer la multiplication des leishmanies.

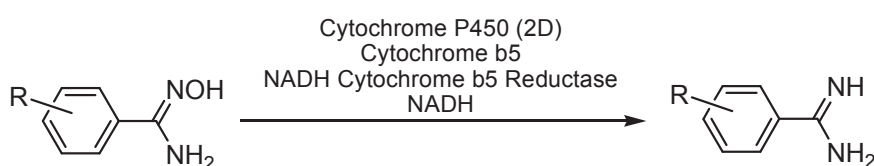


Schéma 2

En raison de l'introduction de l'atome d'oxygène, les amidoximes seront moins basiques que les amidines, et de ce fait se protoneront moins à pH physiologique, ce qui améliorera la biodisponibilité de la molécule et le passage des barrières membranaires.

La synthèse de nos amidoximes s'est faite *via* une synthèse en trois ou quatre étapes (schéma 3). Dans un premier temps, des β -cétosulfones différemment substituées ont été synthétisées. Celles-ci seront les substrats des réactions de cyclisations oxydatives radicalaires initiées par $Mn(OAc)_3$ et permettront d'obtenir le noyau dihydrofurane. Lorsque ce dernier portera un halogène, il fera l'objet de réactions de couplages pallado-catalysées. Cette étape permettra de faire varier le squelette carboné des substituants du dihydrofurane, et ainsi faire varier les angles et distances entre les deux groupements hydroxyamidines. Enfin, la dernière étape consistera à obtenir ces hydroxyamidines à partir du (ou des) groupement(s) cyano.

¹⁶ B. Clement *Drug Metabol. Rev.* **2002**, 34, 565.

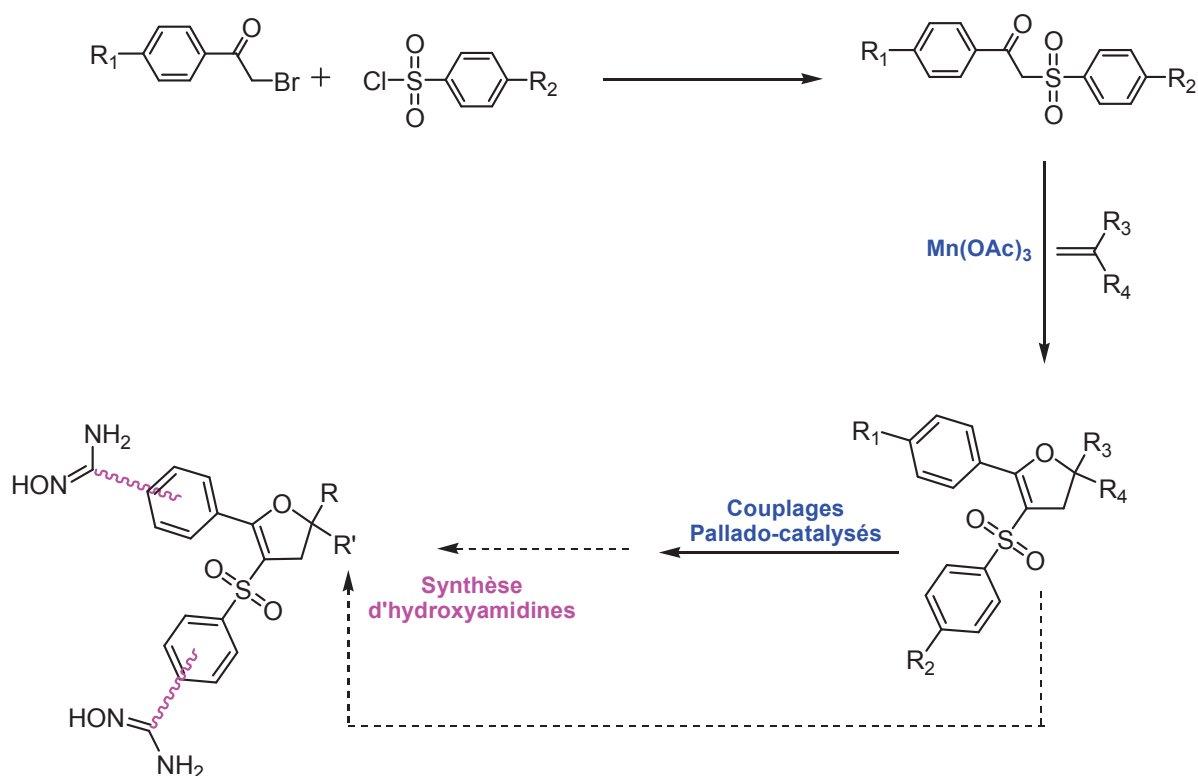


Schéma 3

2. Synthèse de la β -céto-sulfone

La synthèse de sulfones à partir de chlorure de sulfonyl a été étudiée par Liu.¹⁹ Celui-ci préconisait d'utiliser un mélange de sels comme le sulfite de sodium avec de l'hydrogencarbonate de sodium en milieu aqueux pour former dans un premier temps *in situ* le sulfinat de sodium, espèce nucléophile pouvant ensuite facilement réagir sur un site électrophile.

Par la suite, notre équipe a réussi à conduire cette stratégie de synthèse sous irradiation micro-ondes sur divers substrats comme les benzimidazoles,²⁰ les benzothiazoles,²¹ ou encore des cétones α -bromées.²²

¹⁹ J. K. Liu; Y. Chi; K. Jen *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 406.

²⁰ N. Boufatah; A. Gellis; J. Maldonado; P. Vanelle *Tetrahedron* **2004**, 60, 9131.

²¹ A. Gellis; N. Boufatah; P. Vanelle *Green Chem.* **2006**, 8, 483.

²² C. Curti; M. Laget; A. Ortiz Carle; A. Gellis; P. Vanelle *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 880.

Ainsi, dans un premier temps, le chlorure de sulfonyl est mis dans une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium et de sulfite de sodium. Le tout est placé sous irradiation micro-ondes à 100 °C durant 20 à 40 minutes. Puis, la 2-bromoacétophénone est ajoutée *in situ* avec quelques gouttes d'éthanol. L'irradiation micro-ondes est alors reconduite durant 45 ou 90 minutes en fonction des sulfones synthétisées (Schéma 4).²² L'intérêt des micro-ondes en synthèse organique est indéniable : gain de temps dans les transformations, souplesse et rapidité de mise en œuvre, contrôle rapide et automatique des processus, rendement énergétique accru par rapport aux techniques classiques.²³

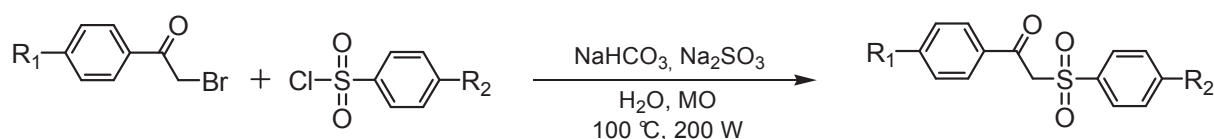


Schéma 4

3. Synthèse du dihydrofurane

Les cyclisations radicalaires oxydatives *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ont été très largement développées depuis plus de quarante ans.^{24,25} Cependant, la réactivité des β -céto-sulfones avec des alcènes et en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ dans le but d'obtenir des dihydrofuranes a été peu étudiée du fait des temps de réaction assez longs des substrats portant des sulfoxydes ou des sulfones (de 12 à 36 h).^{26,27,28}

Les réactions médiées par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ pouvant être lancées sous irradiation micro-ondes,²⁹ une synthèse *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ entre une β -céto-sulfone et un alcène terminal conduisant à la formation de dihydrofuranes avec un temps de réaction relativement court a été mise en place par notre équipe (Schéma 5).³⁰

²² C. Curti; M. Laget; A. Ortiz Carle; A. Gellis; P. Vanelle *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 880.

²³ D. Dallinger; C. O. Kappe *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2563.

²⁴ A. S. Demir; M. Emrullahoglu *Curr. Org. Synth.* **2007**, 4, 321 et références citées.

²⁵ B. B. Snider *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339 et références citées.

²⁶ P. Shanmugam; K. H. Kumar; P. T. Perumal *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44, 827.

²⁷ C.-Y. Qian; H. Nishino; K. Kurosawa *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 209.

²⁸ B. B. Snider; B. Y.-F. Wan; B. O. Buckman; M. F. Bruce *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 328.

²⁹ X. J. Mu; J. P. Zou; R. S. Zeng; J. C. Wu *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4345.

³⁰ C. Curti; M. D. Crozet; P. Vanelle *Tetrahedron* **2009**, 65, 200.

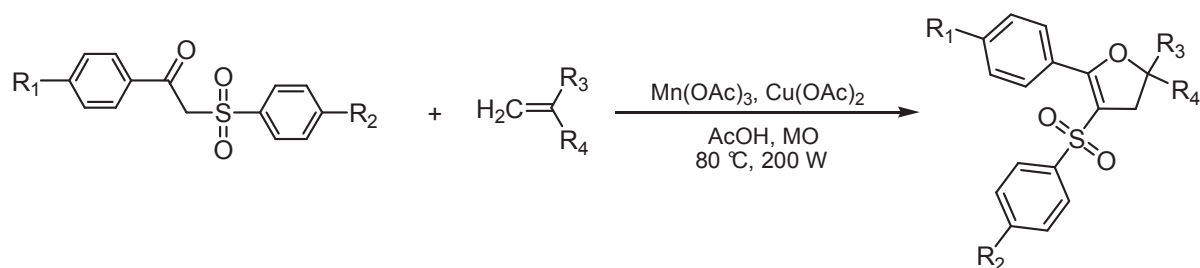


Schéma 5

L'étude a montré que l'utilisation d'alcène exocyclique disubstitué comme le diphényléthylène améliorerait les rendements de la réaction comparés au vinylbenzène. Un mécanisme expliquant les résultats obtenus a d'ailleurs été proposé (Schéma 6). Dans un premier temps, l'interaction de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ avec la forme énol de la sulfone β -carbonylée va permettre la formation du complexe énolate- $\text{Mn}(\text{III})$ **A**. Puis, la réaction de ce complexe avec l'alcène va permettre, *via* la réduction du Mn^{3+} , la formation d'une liaison C-C, aboutissant à une espèce radicalaire **B**. Sachant que la formation de cette espèce **B** constitue l'étape limitante de la réaction, la synthèse de ces dérivés sera ainsi d'autant plus favorisée avec un alcène substitué par deux groupements phényles comme le 1,1-diphényléthylène. Par la suite, un second équivalent de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ou de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ pourra oxyder ce radical pour former le carbocation **C**. Finalement, une cyclisation intramoléculaire aboutira au dihydrofurane correspondant.

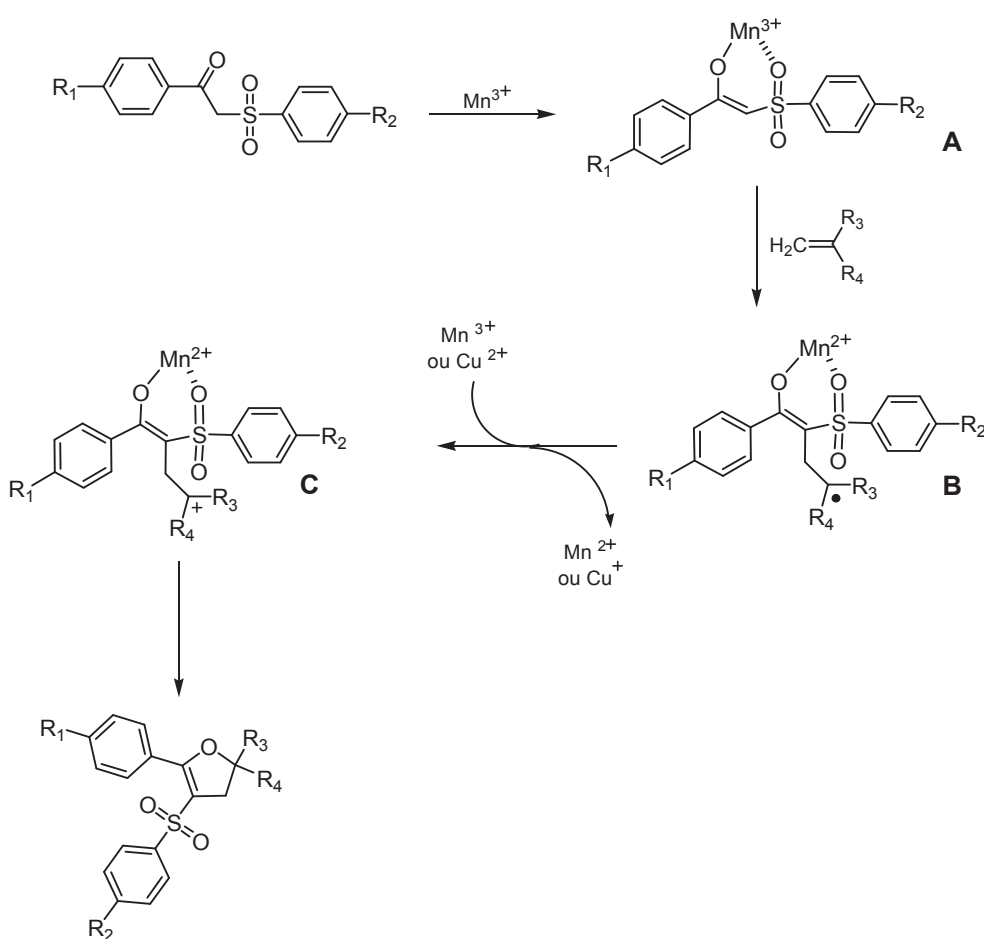


Schéma 6

Par le biais de cette méthodologie de synthèse et en faisant varier l'alcène et la β -cétosulfone, plusieurs dihydrofuranes substitués en position 2, 3 et 5 ont pu être synthétisés.

Certains de ces dihydrofuranes synthétisés seront transformés en hydroxyamidines, directement grâce à la présence d'un groupement cyano. Par contre, les dihydrofuranes portant un halogène (en l'occurrence un atome de brome), serviront de substrats pour les réactions de couplages de Buchwald-Hartwig et Heck, développées dans la partie suivante.

4. Réactions métallocatalysées

a. Généralités

Depuis leur découverte, au début des années soixante-dix, les réactions de couplage sont unanimement reconnues, constituant aujourd'hui un outil appréciable en synthèse organique.³¹ Elles permettent la formation de liaisons C-C, C-N, C-O à partir d'un dérivé halogéné aromatique ou vinylique. D'ailleurs, en 2010, le prix Nobel en chimie a été décerné à Richard Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki.

Le schéma suivant décrit le mécanisme général d'une réaction de couplage et présente les combinaisons de réactifs les plus communément utilisées desquels découlent d'ailleurs les noms des réactions (Schéma 7).

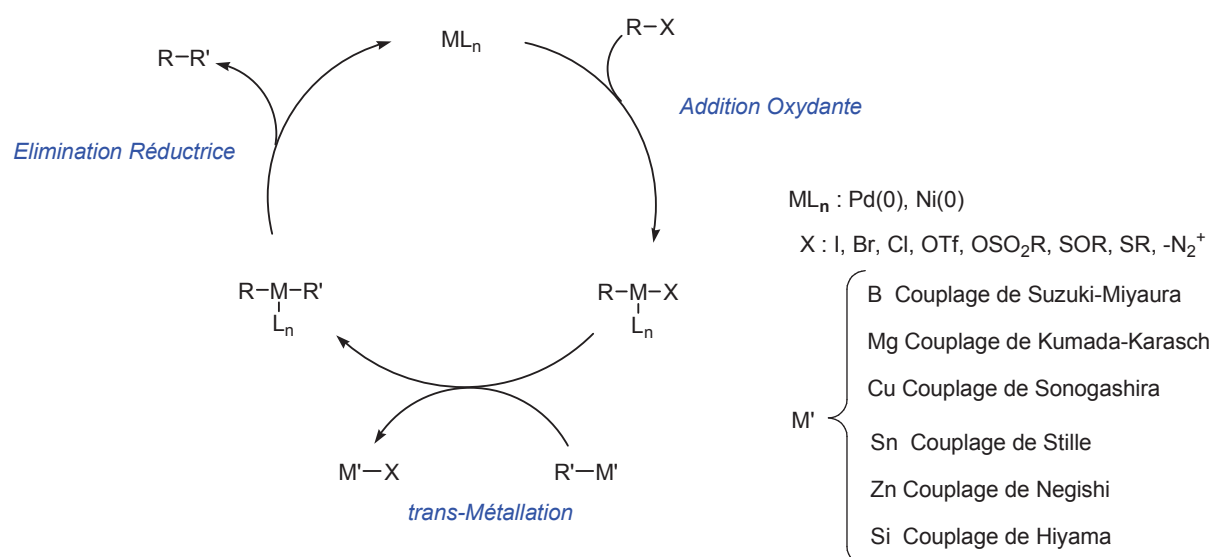


Schéma 7

Le mécanisme des réactions de couplage se déroule généralement en trois étapes :

- addition oxydante
- *trans*-métallation
- élimination réductrice

³¹ (a) J. Hassan; M. Sévignon; C. Gozzi; E. Schulz; M. Lemaire *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359. (b) E. Negishi; L. Anastasia *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979.

La première étape du cycle catalytique est *l'addition oxydante* qui correspond à l'insertion du Pd⁰ ou Ni⁰ dans la liaison C-X simultanée à l'oxydation du métal vers le degré d'oxydation II. Parmi les groupements partants utilisés, les halogénures et sulfonates restent les plus couramment employés.³² Des phosphates,³³ fluorosulfonates,³⁴ sulfoniums³⁵ et ammoniums quaternaires³⁶ ont également fourni de bons résultats. Lorsque le groupement R₁ est un alkyle possédant des atomes d'hydrogène en position β, le complexe R₁-Pd^{II}-X n'est pas stable et conduit généralement à des produits d'élimination. En revanche, l'élimination réductrice étant souvent plus rapide que la β-élimination, il est possible d'utiliser des composés organométalliques R₂-M où R₂ est un groupement alkyle. Concernant la nature du groupement X, il a été observé l'ordre de réactivité suivant :³²



Le palladium(0) étant un élément riche en électrons, les dérivés halogénés substitués par des groupements fortement électroattracteurs sont beaucoup plus réactifs vis-à-vis de l'addition oxydante. Il a toutefois été récemment mis au point de nouveaux catalyseurs, dans lesquels le palladium est associé à un ligand souvent fonctionnalisé, permettant de coupler des dérivés chlorés avec d'excellents rendements.³⁷ Le coût des composés aromatiques chlorés étant moins élevé que celui des bromés ou iodés contribue à encourager le développement de tels catalyseurs.

L'étape de *trans-métallation* conduit à une espèce palladiée toujours au degré d'oxydation II par transfert du groupement R₂ sur le palladium par substitution de l'halogène (ou du groupement partant utilisé). Une grande variété d'organométalliques (zinciques, magnésiens, cuprates, stannates, boranes, silanes...) a été utilisée dans les réactions de couplage.

³² N. Miyaura; A. Suzuki *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

³³ (a) A. L. Hansen; J.-P. Ebran; T. M. Gøgsig; T. Skrydstrup *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6464. (b) L. Pedzisa; I. W. Vaughn; R. Pongdee *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4142.

³⁴ V. V. Rostovtsev; L. M. Bryman; C. P. Junk; M. A. Harmer; L. G. Carcani *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 711.

³⁵ S. Zhang; D. Marshall; L. S. Liebeskind *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2796.

³⁶ (a) A.-S. Castanet; F. Colobert; J.-R. Desmurs; T. Schlama *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 182-183, 481. (b) K. R. Buszek; N. Brown *Org. Lett.* **2007**, 9, 707.

³⁷ (a) X. Han; Z. Weng; T. S. A. Hor *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 5690. (b) Q. Luo; S. Eibauer; O. Reiser *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 268, 65. (c) M. Ulusoy; O. Şahin; O. Büyükgüngör; B. Cetinkaya *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 1895. (d) F. Li; S. Bai; T. S. A. Hor *Organometallics* **2008**, 27, 672. (e) C. D. Gutierrez; V. Bavetsias; E. McDonald *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 280.

L'élimination réductrice est une décomposition rapide du complexe de palladium(II) fournissant le produit de couplage R₁-R₂ et régénérant l'espèce catalytique en réduisant le palladium au degré d'oxydation 0.

b. Couplage de Buchwald-Hartwig

La première amination pallado-catalysée a été décrite par Migita *et al.*³⁸ Ils ont montré que le chlorure de tri-*ortho*-tolyl phosphine palladium pouvait catalyser des réactions de couplage entre la *N,N*-diéthylamino-tributylétain et le bromobenzène (Schéma 8). Ce procédé était comparé à un couplage de Stille avec amine.

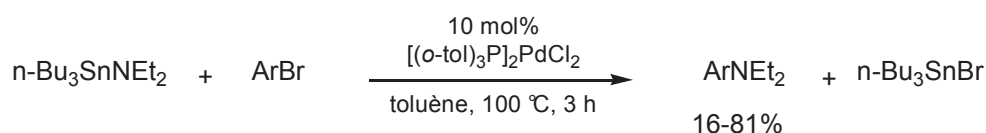


Schéma 8

Quelques années plus tard, Buchwald et Hartwig se sont penchés chacun de leur côté sur cette réaction de couplage à partir d'aminostannins décrite par Migita.

Buchwald et Guramont ont pu développer cette réaction en réussissant à former *in situ* des amino-stannins très variés, ce qui a permis par la suite de coupler des amines secondaires sur un dérivé halogéné (Schéma 9).³⁹ La même année, Hartwig a réussi à isoler et à caractériser par diffraction des rayons X, un intermédiaire présent en quantité catalytique, il s'agit du complexe *trans*-[(*o*-tolyl)₃P](NH₂)PdCl₂.⁴⁰

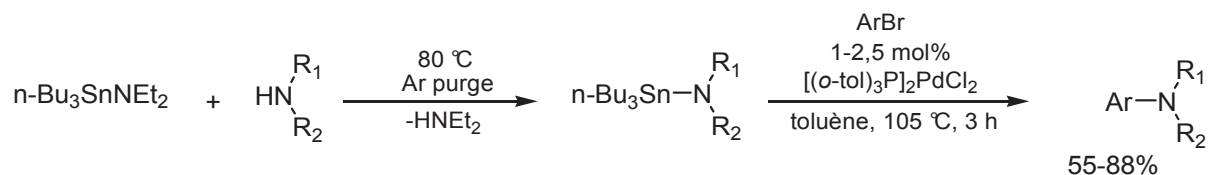


Schéma 9

³⁸ M. Kosugi; M. Kameyama; T. Migita *Chem. Lett.* **1983**, 927.

³⁹ A. S. Guram; S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901.

⁴⁰ F. Paul; J. Patt; J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5969.

Buchwald *et al.* réussirent à conduire la réaction en remplaçant l'étain toxique par le bore, et en utilisant $B(NMe_2)_3$. Ce couplage de Suzuki "aminé" fut conduit en présence de *tert*-butylate de sodium en quantité stœchiométrique. Puis, ils se rendirent compte que le bore n'était pas nécessaire et que de simples amines pouvaient aussi être couplées (schéma 10).⁴¹ Au même moment, Hartwig *et al.* arrivèrent aux mêmes conclusions (Schéma 10).⁴²

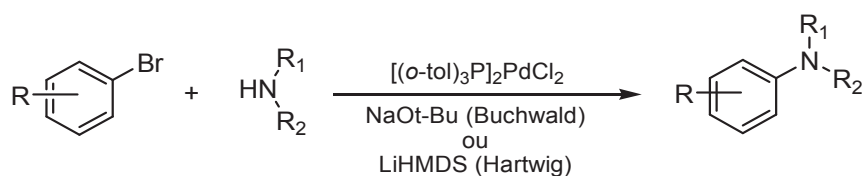


Schéma 10

Les trois étapes du cycle catalytique général des réactions de couplage que sont l'addition oxydante, l'échange de ligand et l'élimination réductrice se retrouvent aussi dans le cycle catalytique pour l'amination de Buchwald-Hartwig (Schéma 11).⁴³

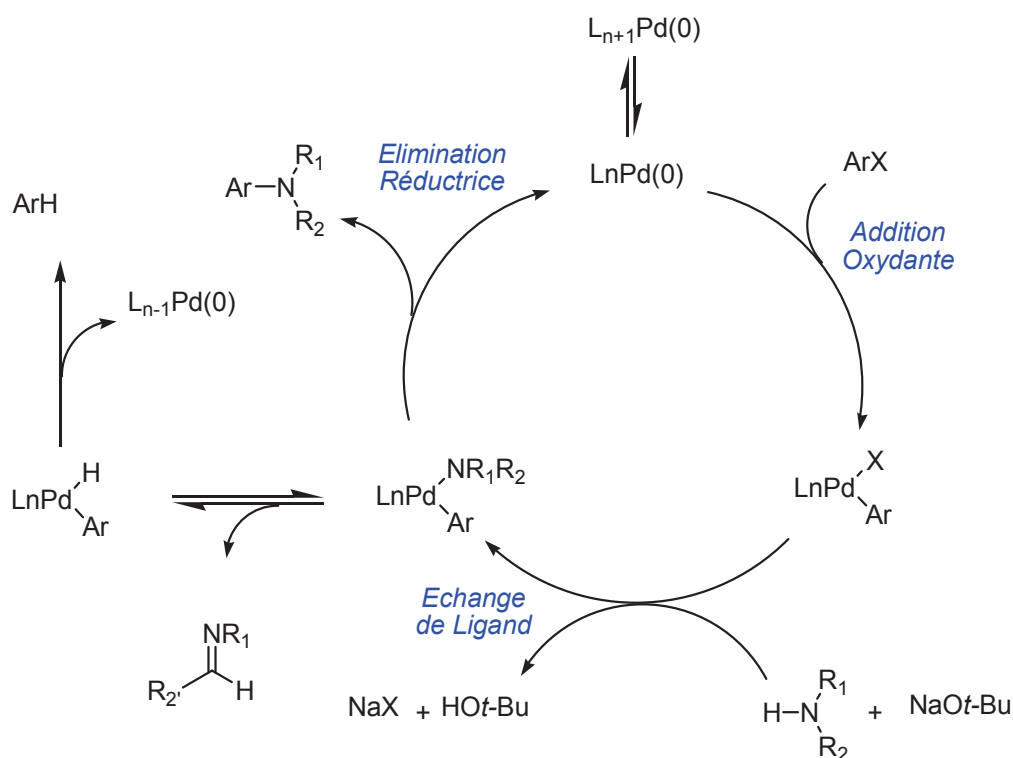


Schéma 11

⁴¹ A. S. Guram; R. A. Rennels; S. L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1995**, 34, 1348.

⁴² J. Louie; J. F. Hartwig *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609.

⁴³ J. M. Janey *In Name Reactions for Functional Group Transformations*; J. Jack Li, E. J. Corey, Eds.; Wiley-Interscience, **2007**; p 564.

Pour certaines combinaisons ligands-palladium, en particulier avec les ligands de 1^{ère} génération,⁴⁴ les amines possédant des protons en α sont sujettes à des β -éliminations d'hydrure, ce qui conduit à la formation d'imine et à la réduction du substrat halogéné.

Avec le développement des ligands et plus particulièrement l'arrivée des ligands de 2^{ème} génération⁴⁵ et de 3^{ème} génération,^{46,47} cette limite à la réalisation du couplage de Buchwald-Hartwig a pu être contournée et de grandes avancées comme l'extension à de nombreux types de substrats et d'amines ont pu être réalisées.

En ce qui concerne le type de base utilisée dans ces réactions de Buchwald-Hartwig, le *tert*-butylate de sodium peut s'avérer incompatible avec certains substituants du dérivé halogéné. Ainsi, Buchwald recommande d'utiliser le carbonate de césium avec des halogénures d'aryle substitués par un ester, un nitrile, un nitro, un aldéhyde ou encore une cétone.⁴⁸

Le grand intérêt de cette réaction de couplage repose sur sa compatibilité avec différents groupements fonctionnels, comme le montre l'exemple suivant avec des substrats de départ substitués par des groupements amide, alcool ou cétone. Cette méthode permet d'effectuer la réaction d'amination sans nécessairement utiliser de groupements protecteurs (Schéma 12).⁴⁹

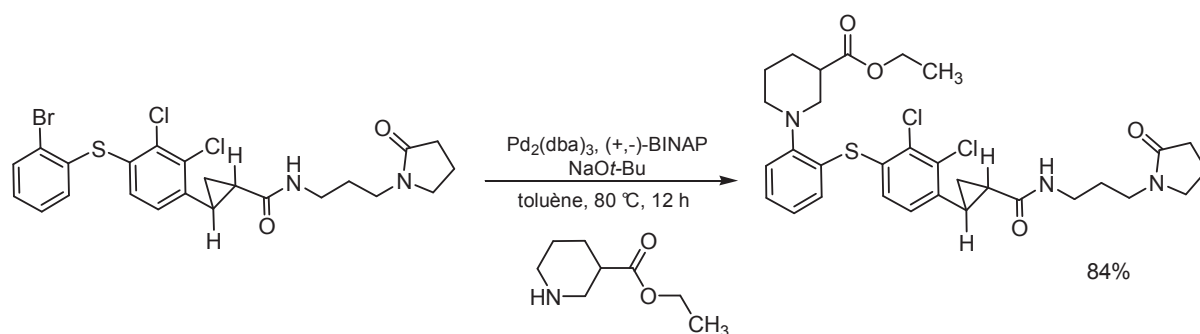


Schéma 12

⁴⁴ T. Ikawa; T. E. Barder; M. R. Biscoe; S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13001.

⁴⁵ S. Shekhar; P. Ryberg; J. F. Hartwig; J. S. Mathew; D. G. Blackmond; E. R. Strieter; S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584.

⁴⁶ M. Yamashita; J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5344.

⁴⁷ E. R. Strieter; S. L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **2006**, *45*, 925.

⁴⁸ J. P. Wolfe; S. L. Buchwald *Org. Synth.* **2004**, *10*, 423.

⁴⁹ J. T. Link; B. Sorensen; G. Liu; Z. Pei; E. B. Reilly; S. Leitza; G. Okasinski *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 973.

c. Couplage de Heck

A la fin des années 60, Heck et Tsuji avaient montré que des espèces organiques de palladium(II) permettaient le couplage entre un halogénoaryle de mercure (ArHgX) et un alcène, ce qui avait conduit à l'obtention d'un produit vinylique *via* la formation d'une liaison C-C.⁵⁰ Mais la nécessité de travailler avec des quantités stœchiométriques de réactifs n'avait pas intéressé les chimistes organiciens. Ce n'est qu'après avoir découvert que l'addition oxydante conduisait à un complexe de type $\text{RPd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2\text{X}$ (ce qui permettait d'éviter l'utilisation de Hg) que la réaction de couplage C-C fut appréciée par tous les chimistes.⁵¹ Par la suite, Mizoroki et Heck, qui travaillaient chacun de leur côté, ont montré que la réaction pouvait être conduite avec une quantité catalytique de palladium et que la présence d'une base était nécessaire pour capturer l'halogénohydrogène HX (Schéma 13).⁵²

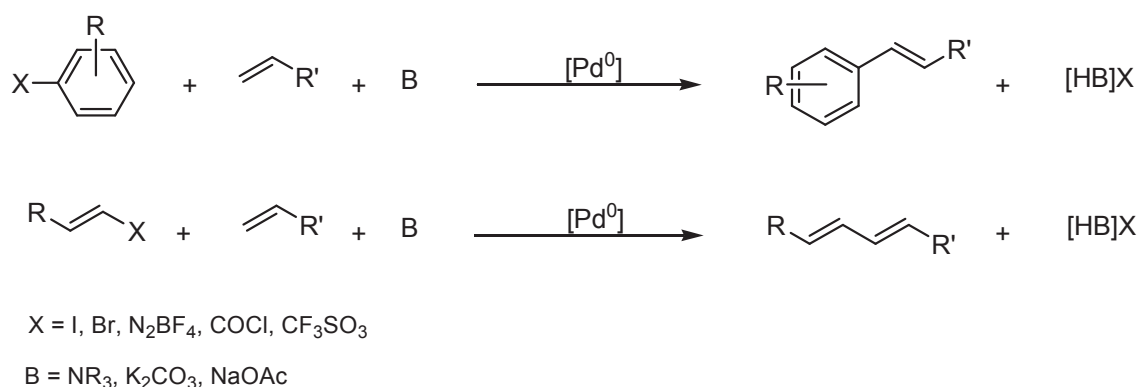


Schéma 13

⁵⁰ (a) R. F. Heck *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518. (b) R. F. Heck *ibid.* **1971**, *93*, 6896. (c) J. Tsuji *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 151.

⁵¹ (a) P. Fitton; M. P. Johnson; J. E. McKeon *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, *6*. (b) D. R. Coulson *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1530. (c) P. Fitton; E. A. Rick *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287.

⁵² (a) T. Mizoroki; K. Mori; A. Osaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) R. F. Heck; J. P. Nolley *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

Le cycle catalytique du couplage de Heck est présenté au Schéma 14.⁵³

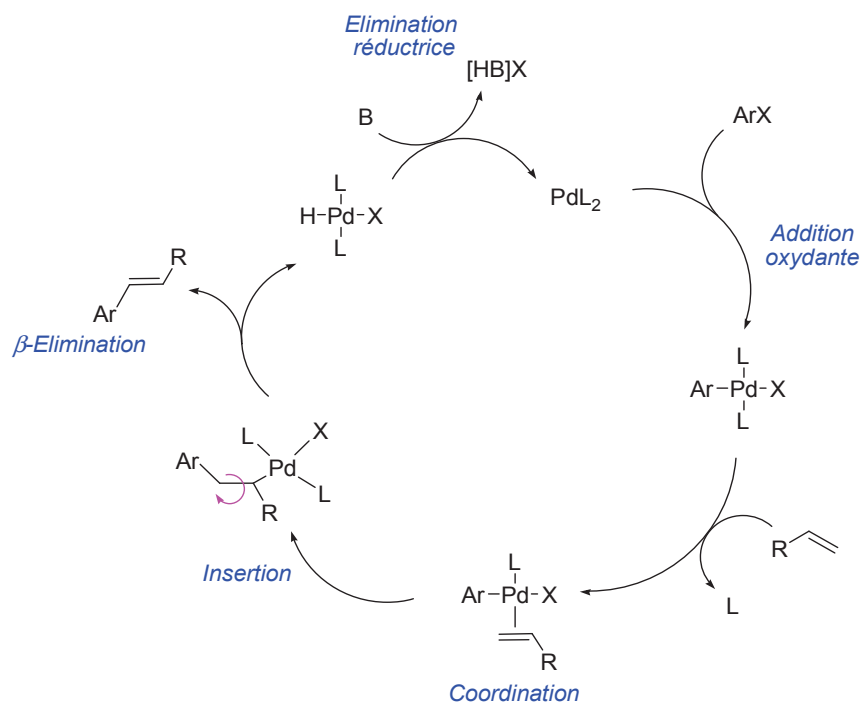


Schéma 14

Comme dans les cycles catalytiques précédents, la première étape est l'addition oxydante permettant l'insertion du Pd au niveau du vinyne ou de l'halogénure d'aryle.

Puis, l'oléfine se coordonne au complexe et s'insère au niveau de la liaison Pd-C selon une *syn*-addition et de manière régiosélective. En effet, les effets stériques vont gouverner cette régiochimie. La liaison C-C se formera de préférence sur le carbone le moins substitué, et par conséquent, la liaison Pd-C se fera sur le carbone le plus encombré.

Par la suite, le produit de réaction est obtenu *via* une *syn*-élimination ce qui donne en général un produit de configuration *trans*. Lors de cette étape, une rotation permettra de rapprocher l'hydrogène en β du Pd afin que la β -élimination puisse avoir lieu et que le catalyseur puisse être régénéré *via* une élimination réductrice qui constitue la dernière étape du cycle catalytique.

La réaction de Heck peut être conduite dans divers solvants polaires aprotiques tels que l'acétonitrile, le diméthylacétamide, le DMSO, ou encore le DMF. Pour ce qui est de la base,

⁵³ R. F. Heck; J. P., Jr. Nolley *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.

la plus commune est la triéthylamine NEt_3 , mais on rencontre également K_2CO_3 , NaHCO_3 , ou NaOAc . En ce qui concerne le catalyseur, c'est souvent la combinaison $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ avec $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ qui est utilisée.⁵⁴

Par ailleurs, les oléfines électroniquement pauvres, et/ou monosubstituées sont plus réactives que les oléfines électroniquement riches, disubstituées ou cycliques.

Le couplage de Heck se déroule aussi bien en inter qu'en intra- moléculaire, et est compatible avec diverses fonctions organiques (Schéma 15).⁵⁵

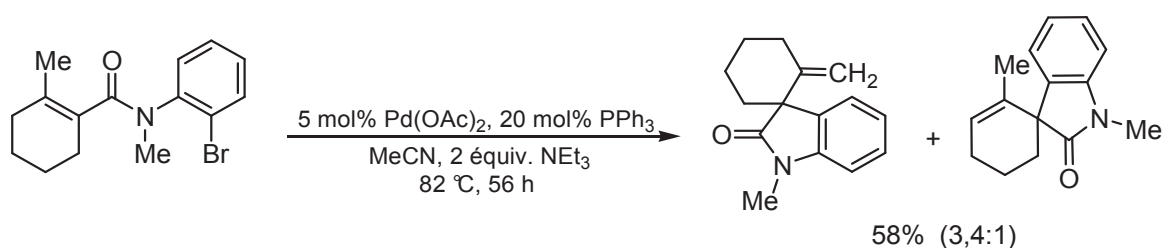


Schéma 15

De plus, la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de Heck facilitent l'obtention de réactions énantiosélectives.⁵⁶ La première synthèse énantiosélective a été conduite par Ozawa *et al.* à partir du 2,3-dihydrofurane qu'ils ont mis à réagir avec un triflate d'aryle en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et du (*R*)-BINAP servant d'auxiliaire chiral (Schéma 16).⁵⁷

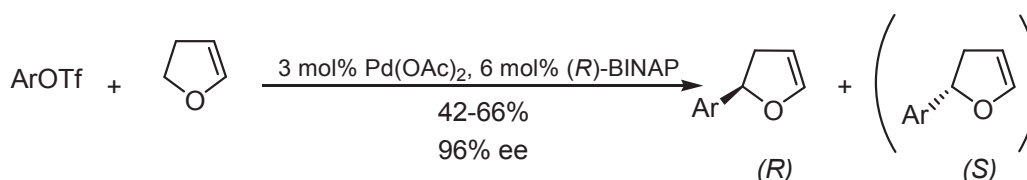


Schéma 16

⁵⁴ S. Bräse; A. de Meijere *In Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich; P. J. Stang, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**; p 99.

⁵⁵ M. M. Abelman; T. Oh; L. E. Overman *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4130.

⁵⁶ H.-G. Schmalz *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, 42, 270.

⁵⁷ F. Ozawa; A. Kubo; T. Hayashi *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1417.

d. Elongation de chaînes

Comme nous venons de le décrire, les réactions de couplage métallocatalysées comptent parmi les outils les plus importants en synthèse organique. Ainsi, nous avons utilisé ces réactions de couplage de Buchwald-Hartwig et de Heck afin de développer notre étude de pharmacomodulation (Schéma 17).

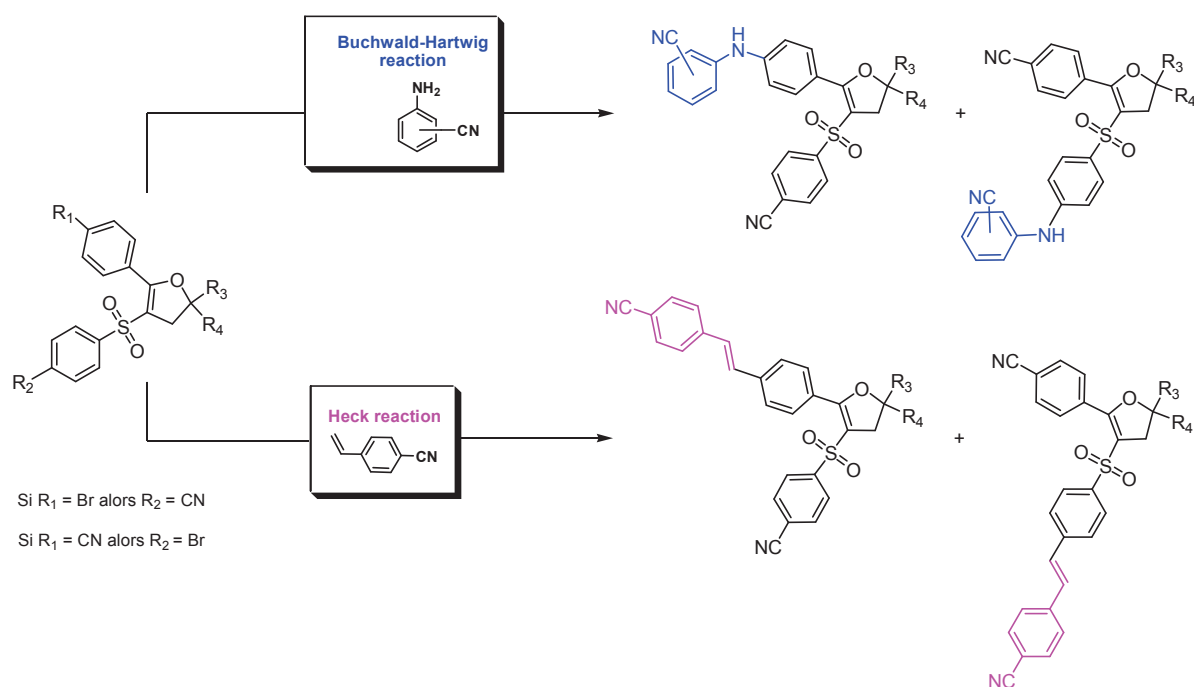


Schéma 17

Partie B : **Les Spirocycles : un Agencement Unique**

I) Intérêt biologique des composés spirocycliques

Les composés spirocycliques sont une vaste famille de molécules de grand intérêt biologique. En effet, l'agencement spatial unique de ces composés peut être à l'origine de pharmacophores originaux. L'industrie pharmaceutique et les chimistes en général s'intéressent donc particulièrement à la découverte de nouvelles méthodes de synthèse de spirocycles originaux.

Plusieurs produits naturels bioactifs⁵⁸ présentent un spirocycle comme par exemple la frédéricamycine, un antibiotique antitumoral,⁵⁹ la spirofornabuxine, un anticancéreux et antiviral (Figure 5).⁶⁰

On trouve également des produits de synthèse faisant l'objet de brevets,⁶¹ comme par exemple une pipéridine spirocyclique⁶² (Figure 5) qui a montré des bénéfices dans les maladies cardiovasculaires et l'insuffisance rénale. On peut également citer des analogues du Darunavir (Figure 5) qui ont montré une activité inhibitrice de la protéase pour le VIH-1.⁶³

⁵⁸ F.-A. Kang; Z. Sui *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4204.

⁵⁹ J. A. Wendt; P. J. Gauvreau; R. D. Bach *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9921.

⁶⁰ C. Fourneau; R. Hocquemiller; D. Guédon; A. Cavé *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2965.

⁶¹ (a) R. E. Dolle; B. Le Bourdonnec; G.-H. Chu US 7598261, **2006** (*Chem. Abstr.* **2009**, 151, 403125). (b) G. J. Breitenbucher; J. M. Keith; W. M. Jones WO 2010141817, **2010** (*Chem. Abstr.* **2010**, 154, 45908). (c) L. Alcaraz; A. Bailey; N. Kindon WO 2011012896, **2010** (*Chem. Abstr.* **2011**, 154, 207628).

⁶² A. Chen; R. Aspiotis; D. McKay; Y. Han; P.-A. Fournier WO 2011057382, **2010** (*Chem. Abstr.* **2011**, 154, 615019).

⁶³ A. K. Ghosh; B. D. Chapsal; A. Baldridge; K. Ide; Y. Koh; H. Mitsuya *Org. Lett.* **2008**, 10, 5135.

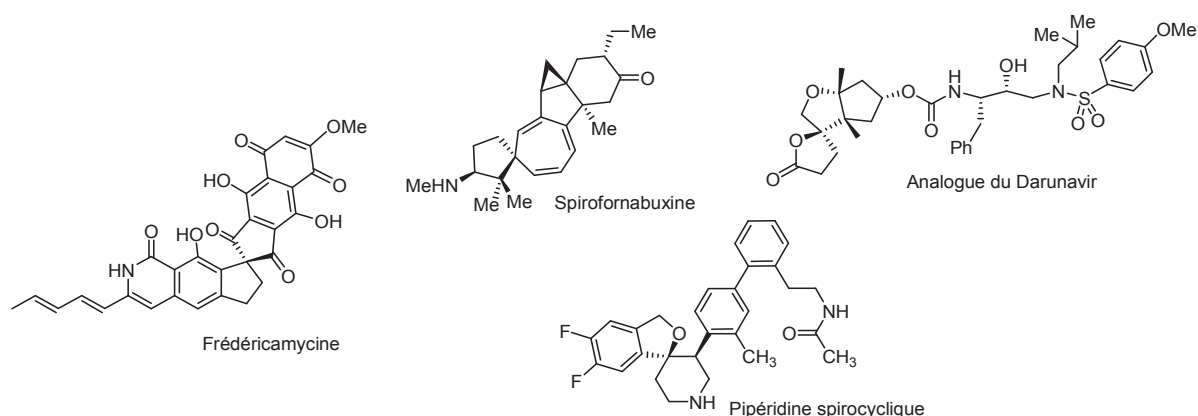


Figure 5

Ainsi, les molécules spirocycliques peuvent présenter différents types d'activités biologiques, que ce soit dans le domaine anti-cancéreux,⁶⁴ antiviral,⁶⁵ antifongique,⁶⁶ ou antibactérien.^{67,68,69}

II) Synthèses de dérivés spirocycliques *via* Mn(OAc)₃

Dans la littérature, plusieurs méthodologies de synthèses de dérivés spirocycliques sont décrites.^{70,71} Cependant, l'obtention de ces composés spirocycliques nécessite souvent une synthèse multi-étapes, et des conditions opératoires contraignantes.

Néanmoins, ces réactions sont d'autant plus intéressantes qu'elles permettent la formation de centres asymétriques.⁷² Aucune réaction à ce jour ne permet l'obtention de cet agencement de manière systématique.

⁶⁴ K. J. Chavez; X. Feng; J. A. Flanders; E. Rodriguez; F. C. Schroeder *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1293.

⁶⁵ T. H. M. Jonckers; T.-I. Lin; C. Buyck; S. Lachau-Durand; K. Vandyck; S. Van Hoof; L. A. M. Vandekerckhove; L. Hu; J. M. Berke; L. Vijgen; L. L. A. Dillen; M. D. Cummings; H. de Kock; M. Nilsson; C. Sund; C. Rydegard; B. Samuelsson; A. Rosenquist; G. Fanning; K. Van Emelen; K. Simmen; P. Raboisson *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8150.

⁶⁶ R. J. Shah; N. R. Modi; M. J. Patel; L. J. Patel; B. F. Chauhan; M. M. Patel *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 587.

⁶⁷ I. A. Katsoulis; G. Kythreoti; A. Papakyriakou; K. Koltsida; P. Anastasopoulou; C. I. Stathakis; I. Mavridis; T. Cottin; E. Saridakis; D. Vourloumis *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1188.

⁶⁸ T. O. Olomola; D. A. Bada; C. A. Obafemi *Toxicol. Environ. Chem.* **2009**, *91*, 941.

⁶⁹ R. J. Shah; N. R. Modi; M. J. Patel; L. J. Patel; B. F. Chauhan; M. M. Patel *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 587.

⁷⁰ Sannigrahi, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9007.

⁷¹ S. Kotha; A. C. Deb; K. Lahiri; E. Manivannan *Synthesis* **2009**, 165.

⁷² T. Hudlicky; J. W. Red *In The way of synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim **2007**; p 98.

Ainsi, récemment, plusieurs chercheurs se sont orientés vers la synthèse de ces dérivés spirocycliques *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. Quelques exemples sont cités ci-dessous.

1. Synthèse de spirolactames

Cossy *et al.* ont étudié la cyclisation radicalaire oxydative médiée par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ sur des β -cétocarboxamides insaturés (Schéma 18).⁷³ En fonction des conditions réactionnelles, les produits obtenus sont différents. Dans l'éthanol, sous atmosphère inerte, et avec du $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ anhydre, les produits obtenus sont les produits issus de la capture d'hydrogène avec un rapport diastéréoisomérique de 6:1 et un rendement global de 42%. En revanche, en présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, ce sont les produits d'élimination et de cyclisation avec le carbonyle qui sont observés avec un rendement global de 90%.

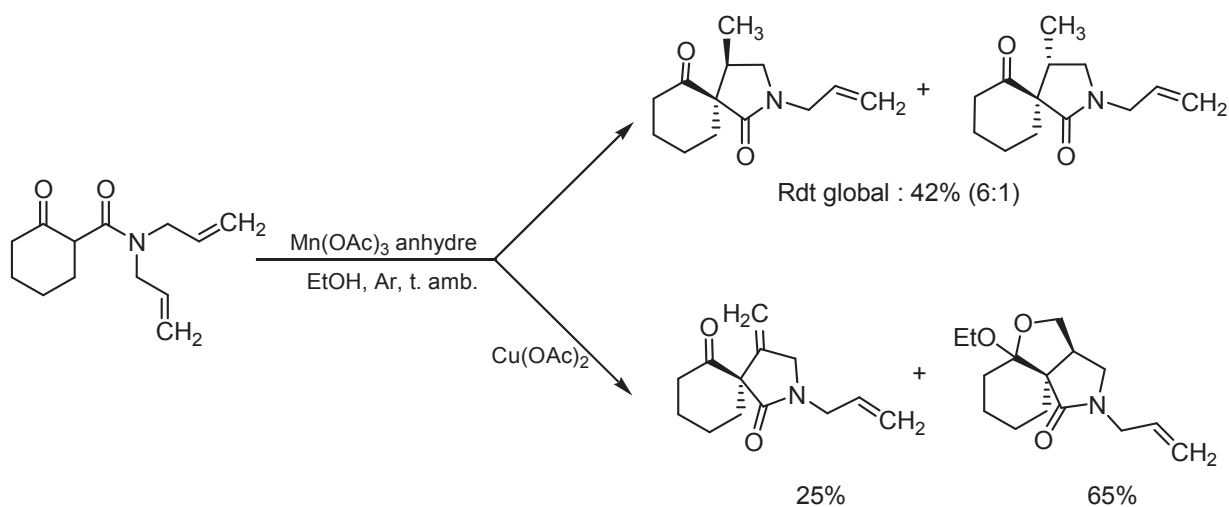


Schéma 18

⁷³ J. Cossy; A. Bouzide; C. Leblanc *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7257.

2. Synthèse de spirodiones et de spirolactones

Chuang *et al.* ont décrit une méthode de synthèse de spirodiones et de spirolactones à partir d'une réaction d'addition oxydante médiée par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ entre une 2-amino-1,4-benzoquinone et un benzoylacétonitrile (Schéma 19).⁷⁴

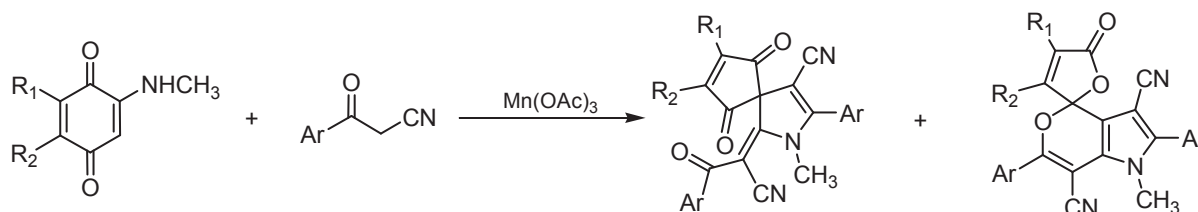


Schéma 19

3. Synthèse de spirofuranes

Nishino *et al.* ont reporté une synthèse de spirofuranes obtenus par réaction d'une cétone ou dicétone sur un méthylènebenzocycloalcane (Schéma 20).⁷⁵ Pour éviter l'isomérisation de l'alcène lorsqu'elle est possible, les auteurs introduisent les trois réactifs qui sont le composé carbonylé, l'alcène et l'acétate de manganèse(III) en même temps.

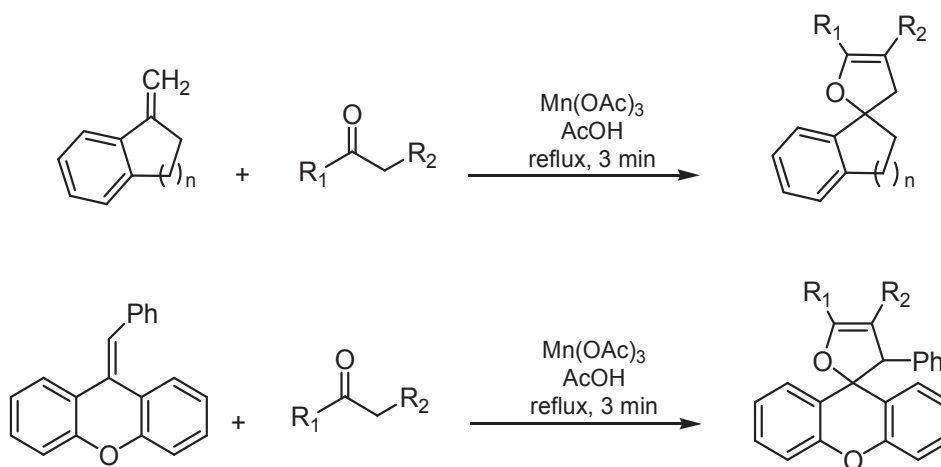


Schéma 20

⁷⁴ C.-P. Chang; A.-I. Tsai *Tetrahedron* **2007**, 63, 9712.

⁷⁵ R. Fujino; H. Nishino *Synthesis* **2005**, 731.

III) Nos objectifs

1. Synthèses de composés spirocycliques

Dans la continuité de nos recherches centrées sur la mise au point de réactions permettant l'obtention de nouvelles molécules potentiellement bioactives, nous nous sommes orientés vers la mise au point d'une stratégie de synthèse de composés spirocycliques. Comme nous l'avons dit précédemment, les dérivés spirocycliques présentent un agencement spatial unique pouvant constituer un pharmacophore qu'aucun bioisostère ne peut remplacer.

Ainsi, la mise au point d'une synthèse efficace et reproductible *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ permettant l'accès à une grande variété de composés spirocycliques aussi bien en inter- qu'en intra-moléculaire constituera un de nos objectifs et sera présentée au chapitre 3.

Lors de ce travail, nous avons fait appel à une réaction bien connue du laboratoire pour synthétiser un substrat de départ: la Substitution Radicalaire Nucléophile Unimoléculaire $\text{S}_{\text{RN}}1$.⁷⁶

La substitution radicalaire nucléophile unimoléculaire $\text{S}_{\text{RN}}1$ est une réaction en chaîne qui fait intervenir des molécules neutres, des radicaux, des radicaux anions et des anions, comme le montre le schéma suivant dans lequel R représente un groupe possédant un carbone sp^3 (ou sp^2 aromatique), X un nucléofuge convenable et Nu^- un nucléophile.

⁷⁶ (a) P. Vanelle; T. Terme; L. Giraud; M. P. Crozet *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **2000**, 4, 1. (b) P. Vanelle; T. Terme; A. Gellis; M. P. Crozet *Res. Adv. in Organic Chem.*, **2000**, 1, 27. (c) P. Vanelle; T. Terme; M. P. Crozet *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **2001**, 5, 129. (d) P. Vanelle *In Electron Transfer Reactions in Organic Synthesis*, Ed.; Research Signpost : Trivandrum, **2002**. (e) T. Terme; M. Crozet; A. Gellis; P. Vanelle *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **2004**, 8, 437.

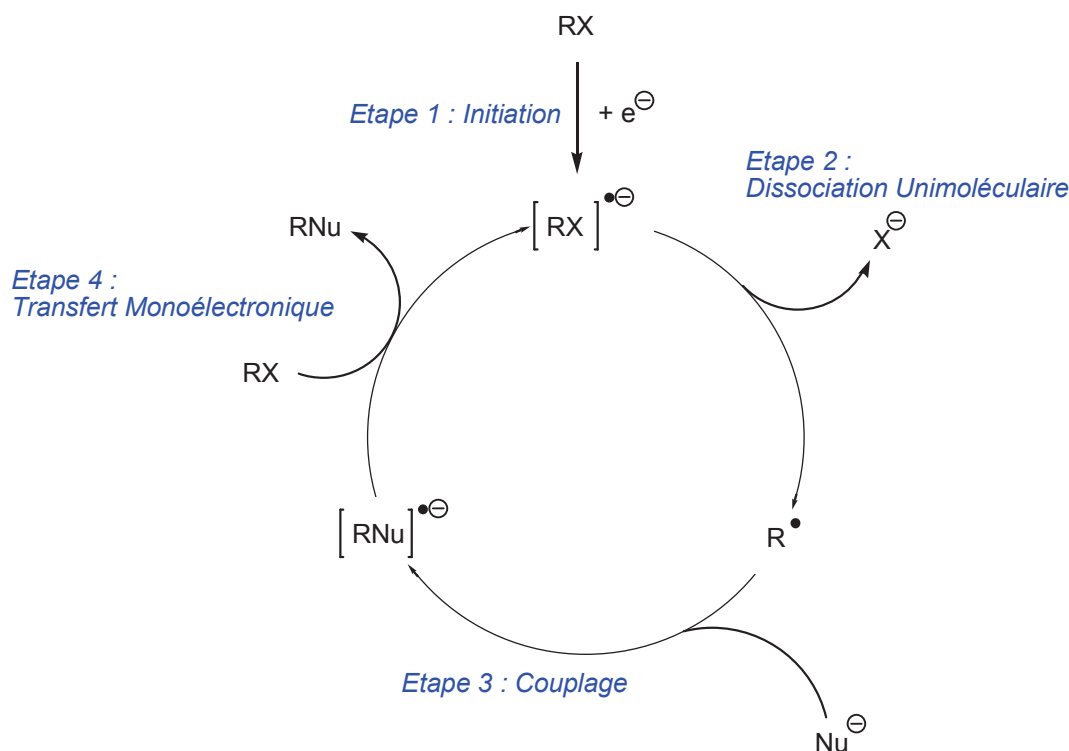


Schéma 21

Ce mécanisme a lieu en quatre étapes (Schéma 21):

La première étape, dite d'*initiation* ou d'amorçage, est une réduction monoélectronique du substrat RX qui se comporte donc comme un accepteur d'électron ou oxydant. Elle conduit au radical anion correspondant $RX^{\bullet-}$ et nécessite une source d'électrons pouvant, provenir du nucléophile lui-même, de l'action d'une électrode (réduction cathodique),^{77,78} des électrons solvatés (métaux alcalins, radical anion du type sodium-naphtalène), des sels inorganiques, de l'amalgame $[Na(Hg)]$, ou encore être de nature photochimique (photoréduction), thermique ou sonique.⁷⁹ Dans le cas d'une $S_{RN}1$ sur un atome de carbone sp^3 , le substrat RX contient un groupement fonctionnel, le plus souvent un groupement nitro, ayant une orbitale moléculaire de basse énergie dans laquelle l'électron non apparié peut aller pour former un radical anion relativement stable.

⁷⁷ (a) J.-M. Savéant. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, 26, 1. (b) J.-M. Savéant *New. J. Chem.* **1992**, 16, 131. (c) C. P. Andrieux; P. Hapiot; J.-M. Savéant *Chem. Rev.* **1990**, 90, 723. (d) J. Pinson; J.-M. Savéant *In Electrororganic Synthesis*, R. D. Littler; N. L. Weinberg, Eds., Marcel Dekker : New-York, **1991**, p 29. (e) C. Degrand; R. Prest; P. L. Compagnon *In Electrororganic Synthesis* R. D. Littler; N. L. Weinberg, Eds.; Marcel Dekker : New-York, **1991**; p 45.

⁷⁸ N. Alam; C. Amatore; A. Combella; A. Thiebault; J. N. Verpeaux *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6347.

⁷⁹ M. J. Dickens; J. L. Luche *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4709.

La seconde étape correspond à la dissociation unimoléculaire du radical anion $RX^{\bullet-}$ en anion X^- (nucléofuge) et en radical $R^\bullet$. Le radical $R^\bullet$ ainsi formé devient le réactif électrophile, dans la suite de la réaction, de préférence au substrat RX .

La vitesse de cette dissociation dépend de plusieurs facteurs tels que la force de liaison $R-X$, la nucléofugacité du groupement partant X , et la structure du radical anion. Nous observerons généralement que les mauvais nucléofuges pour les réactions S_N1 et S_N2 sont de bons nucléofuges pour les réactions $S_{RN}1$ et inversement.

La troisième étape est le couplage du radical $R^\bullet$ avec le nucléophile Nu^- conduisant au radical anion $RNu^{\bullet-}$. Cette étape est l'étape clé de ce mécanisme. Elle constituait une nouveauté en 1966, puisqu'à l'exception des travaux de Waters,⁸⁰ aucun exemple de couplage entre un radical $R^\bullet$ et un nucléophile Nu^- n'avait été proposé précédemment. De plus, elle est peu sensible à l'encombrement stérique contrairement à la S_N2 . Cette étape procure donc à la $S_{RN}1$ tout son intérêt et lui permet l'obtention de molécules très ramifiées dans des conditions de réactions douces.

La quatrième étape est le transfert monoélectronique qui correspond à l'oxydation du radical anion du produit de substitution $RNu^{\bullet-}$ en produit final RNu . Cette oxydation pourra être réalisée par un accepteur d'électron présent dans le milieu ou une électrode par exemple ou plus généralement par le substrat RX qui est réduit en radical anion $RX^{\bullet-}$, ce qui va permettre à la réaction en chaîne de se poursuivre.

Ces quatre étapes du mécanisme de la substitution par transfert électronique montrent que la réaction est catalytique en électron dans le cas idéal. Ceci n'est pas réalisé dans la majorité des cas et différentes réactions secondaires sont observées.

Parmi ces réactions secondaires, on trouve différentes réactions de transfert monoélectronique qui aboutissent à la formation du carbanion R^- , qui conduit par protonation ultérieure, au produit de réduction RH (Schéma 22).

⁸⁰ W. A. Waters *J. Chem. Soc.* **1942**, 266.

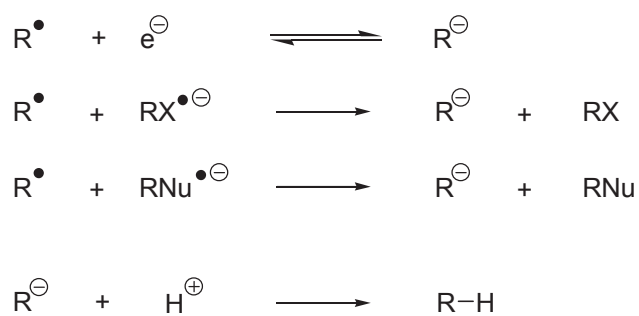


Schéma 22

Par ailleurs, dans des solvants comme le DMSO ou l'acétonitrile, l'arrachement d'hydrogène par le radical $\text{R}^\bullet$ sur le solvant donneur d'hydrogène (SH) peut conduire au même produit de réduction RH (Schéma 23).

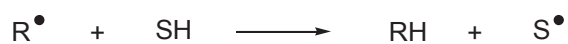


Schéma 23

D'autres réactions de terminaison potentielles peuvent conduire soit à des dissociations soit à des dimérisations (Schéma 24).

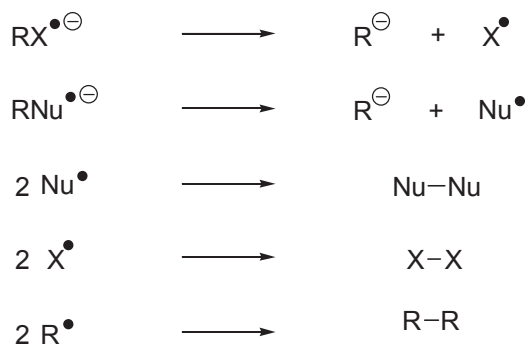


Schéma 24

Enfin, une autre réaction secondaire peut entrer en compétition avec la $S_{RN}1$ lorsque le nucléophile utilisé est un anion nitronate. Cette complication supplémentaire qui est à l'origine de la découverte de la réaction de substitution par transfert monoélectronique s'ajoute aux différentes réactions évoquées précédemment.

Le caractère ambident de l'anion nitronate fait qu'il peut réagir avec un substrat électrophile RX soit par l'atome de carbone pour conduire au produit de C -alkylation par un mécanisme $S_{RN}1$, soit par l'atome d'oxygène par un mécanisme S_N2 et conduire au produit de O -alkylation généralement instable qui évolue vers la formation d'aldéhyde ou de cétone (Schéma 25).

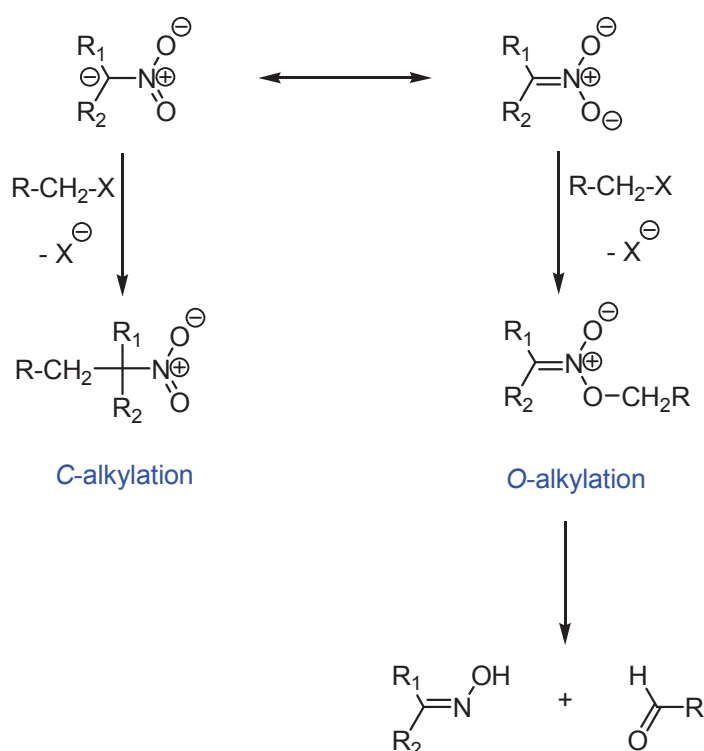


Schéma 25

2. Synthèse de thiobarbiturates

L'obtention de composés spirocycliques originaux portant un groupement malonate nous a permis de fonctionnaliser ces dérivés en noyaux barbituriques. Ainsi, une nouvelle série de molécules potentiellement actives a pu être obtenue.

Les barbituriques représentent une classe pharmacologique largement connue pour ses propriétés anti-convulsivantes, sédatives, et anesthésiques.⁸¹ De récentes études ont montré que la lipophilie de ces composés jouait un rôle important au niveau de l'effet anesthésique.⁸² C'est donc dans le but d'augmenter la lipophilie de nos molécules que nous nous sommes orientés vers la synthèse de thiobarbituriques plutôt que des barbituriques,⁸³ sachant que le soufre est un bioisostère de l'oxygène.⁸⁴ De même, nous avons aussi cherché à greffer des substituants portant des chaînes hydrocarbonées pour aller dans ce sens. Enfin, afin d'avoir des composés administrables par voie intraveineuse, nous avons opté pour la synthèse de sels, en l'occurrence des sels de potassium.⁸⁵ Tout ce travail sera présenté dans le 3^{ème} chapitre.

⁸¹ M. C. Smith; B. J. Riskin *Drugs* **1991**, 42, 365.

⁸² W. Soine, Sedative-Hypnotics. In *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 6th ed.; W. O. Foye, T. L. Lemke; D. A. Williams, Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD, USA, **2007**; p 504.

⁸³ E. Kepczyńska; E. Obłóza; A. Stasiewicz-Urban; J. Bojarski; A. Pyka *Acta Pol. Pharm.* **2007**, 64, 295.

⁸⁴ (a) R. P. Sheridan *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, 42, 103. (b) H. Jeon; H. Bae; D. J. Baek; Y.-S. Kwak; D. Kim; S. Kim *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7237.

⁸⁵ T. Sun; S. Watson; R. Manchanda US 0035904, **2010** (*Chem. Abstr.* **2010**, 152, 223581).

Conclusion :

Ce chapitre nous a permis d'énoncer les stratégies entreprises par notre équipe afin d'obtenir diverses molécules potentiellement bioactives.

Dans un premier temps, nous avons présenté la leishmaniose, infection parasitaire sévissant dans les quatre continents. Malgré la diversité des traitements, des difficultés thérapeutiques ainsi que l'émergence croissante de souches résistantes aux traitements classiques empêchent l'éradication de cette maladie. Il apparaît donc essentiel de trouver de nouveaux principes actifs efficaces et accessibles à tous.

Ainsi, pour combattre cette maladie, notre équipe de recherche s'est lancée dans la synthèse de produits analogues à la pafuramidine. Pour ce faire, différentes méthodologies comme les cyclisations oxydatives *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ et les réactions pallado-catalysées seront utilisées.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons dégagé un second axe de recherche. Celui-ci consiste à mettre au point une stratégie de synthèse donnant accès à une grande variété de dérivés spirocycliques. En raison de leur agencement spatial unique qu'aucun bioisostère ne peut remplacer, les composés spirocycliques suscitent toujours de l'intérêt aussi bien de la part des chimistes que des biologistes.

Ces travaux seront développés dans le chapitre 3.

Chapitre 3 :

Résultats

et

Discussions

Chapitre 3 : Résultats et Discussions

Introduction

Après avoir présenté les stratégies adoptées par notre équipe pour développer à la fois des synthèses originales *via* l'acétate de manganèse(III) et mettre au point d'éventuelles molécules bioactives lors du chapitre précédent, nous allons maintenant exposer l'ensemble des travaux menés, ainsi que les résultats obtenus. Une discussion suivra chaque publication.

Par analogie au chapitre 2, ce chapitre sera divisé en deux parties.

Dans un premier temps, les travaux de recherche entrepris pour aboutir à des molécules potentiellement anti-leishmaniennes seront détaillés. Cette partie a fait l'objet de trois publications internationales.

La deuxième partie de ce chapitre sera consacrée à l'obtention d'une grande variété de composés spirocycliques par le biais de réactions oxydatives médiées par l'acétate de manganèse(III). Ces travaux ont permis la publication de deux articles internationaux.

Partie A :
Stratégie de Synthèse
de Composés Potentiellement Anti-Leishmaniens

I) Synthèse de la 1^{ère} série d'amidoximes

Dans le cadre de nos recherches centrées sur la mise au point de nouveaux anti-leishmaniens, nous nous sommes proposés de synthétiser des analogues de la pafuramidine, molécule qui est arrivée jusqu'à la phase III des essais cliniques sur divers parasites dont les leishmanies.¹ Comme nous l'avions déjà introduit dans le chapitre 2, nous avons opté pour des hydroxyamidines appelées aussi amidoximes.

Pour ce faire, nous avons mis au point une synthèse multi-étapes. Nous avons choisi de *i*) synthétiser des dérivés du dihydrofurane à partir de sulfones β -carbonylées (préalablement obtenues) par des réactions de cyclisations oxydatives radicalaires initiées par l'acétate de manganèse(III), suivies éventuellement par *ii*) une seconde étape de réactions de couplages pallado-catalysées (couplages de Buchwald-Hartwig et Heck). Par la suite, sachant que toutes les molécules synthétisées portaient un (ou deux) groupement(s) cyano, ces dernières ont été transformées en hydroxyamidines.

Ainsi, nous avons obtenu aussi bien des mono- que des di-amidoximes qui ont fait l'objet d'évaluations biologiques sur *Leishmania donovani* promastigotes par le laboratoire Infections Parasitaires : Transmission, Physiopathologie et Thérapeutiques IP-TPT UMR_MD3 de Aix-Marseille Université.

Cette étude regroupant les synthèses des molécules ainsi que les résultats biologiques est présentée dans l'article suivant.²

¹ M. P. Barrett *Curr Opin Infect Dis* **2010**, 23, 603.

² A. Bouhlel; C. Curti; A. Dumètre; M. Laget; M. D. Crozet; N. Azas; P. Vanelle *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 7310.



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmc



Synthesis and evaluation of original amidoximes as antileishmanial agents

Ahlem Bouhlef^a, Christophe Curti^a, Aurélien Dumètre^b, Michèle Laget^b, Maxime D. Crozet^a, Nadine Azas^b, Patrice Vanelle^{a,*}

^a Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire (LPCR), Faculté de Pharmacie, Universités d'Aix-Marseille I, II, et III—CNRS, UMR 6264: Laboratoire Chimie Provence, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

^b UMR-MD3-Relation Hôte-Parasites, Pharmacologie et Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, Université d'Aix-Marseille II, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 March 2010

Revised 25 June 2010

Accepted 29 June 2010

Available online 11 July 2010

Keywords:

Amidoximes

Antileishmanial

Dihydrofuran

ABSTRACT

An original series of amidoxime derivatives was synthesized using manganese(III) acetate, Buchwald–Hartwig and Heck reactions. Two amidoximes (**39** and **52**) showed interesting in vitro activities toward *Leishmania donovani* promastigotes, exhibiting 8.3 and 8.8 μM IC_{50} values. Moreover, the cytotoxicity of these compounds was evaluated on human THP1 cells, giving access to the corresponding selectivity index. Among the 25 tested compounds, amidoximes **38** and **39** and diamidoximes **50** and **52** exhibited a better selectivity index than pentamidine used as a drug compound reference.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Leishmaniasis is one of the most important parasitic diseases worldwide. It is transmitted by the bite of a sand-fly contaminated by a flagellate protozoan belonging to the genus *Leishmania*. Three different forms of the disease are encountered: visceral (VL), cutaneous (CL) and muco-cutaneous leishmaniasis (MCL). The disease is endemic in 88 countries, leading to 500,000 new cases and 50,000 death due to its visceral form caused by *Leishmania donovani*, each year.¹

There are very few antileishmanial therapeutics, among which pentavalent antimonials are used as first-line drugs. However, they are not well tolerated and antimonial-resistant parasites have emerged in several endemic areas.² 1,5-Bis(4-amidinophenoxy)pentane (pentamidine, Fig. 1) is a well known antiprotozoan aromatic diamidine.³ It is commonly used as antileishmanial drug, in case of antimonial failure.^{4,5} Used in other various infections such trypanosomiasis^{4,6} and HIV related *Pneumocystis jirovecii* opportunistic pneumonia,⁷ pentamidine is not a well tolerated drug.^{3,8}

Furthermore, at physiological pH, amidine groups are salified, decreasing membrane permeability and thus imposing a parenteral administration.⁹

Arylamidines similar to pentamidine are known to bind to the minor groove of AT DNA sequences.¹⁰ Among the series of synthetic arylamidines, furamidine (DB75, Fig. 1) has shown interesting therapeutic activities against *Leishmania*, *Trypanosoma*,

Plasmodium and *Pneumocystis jirovecii*, and its prodrug, pafuramidine (DB289, Fig. 1), possesses a good oral bioavailability.¹¹

In view of our general interest in the preparation of antiparasitic compounds,¹² we report herein the synthesis of mono- and diarylamidoxime derivatives, presenting a 2,3-dihydrofuran heterocyclic scaffold in place of the furan scaffold of pafuramidine. Using three different strategies, manganese(III) acetate radical oxidative cyclization, Buchwald–Hartwig and Heck coupling reactions, we decided to vary the angles and distances between the amidoximes groups.

2. Results and discussion

2.1. Chemistry

Several β -ketosulfones (**1–5**) were synthesized using a previously reported microwave irradiated method.¹³

Thus, an aqueous solution of sodium sulfite, sodium bicarbonate and sulfonyl chlorides was irradiated at 500 W for 20 min in a microwave oven, giving the corresponding sodium sulfinates.

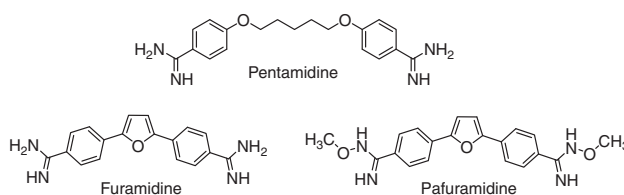


Figure 1.

* Corresponding author. Tel.: +33 4 91 83 55 80; fax: +33 4 91 79 46 77.

E-mail addresses: patrice.vanelle@univmed.fr, patrice.vanelle@pharmacie.univ-mrs.fr (P. Vanelle).

An ethanolic solution of the corresponding acetophenone was then added and the reaction mixture was irradiated for 10 min to give sulfones (**1–5**) (Scheme 1).

The β -ketosulfone derivatives thus obtained are presented in Table 1. All these products (**1–5**) bear an active methylene group next to the carbonyl one, and constitute promising candidates to effect a manganese(III) acetate oxidative cyclization.¹⁴

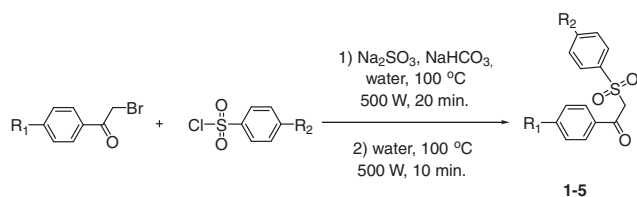
Following a previously described procedure,¹⁵ manganese(III) acetate was dissolved in glacial acetic acid at 80 °C under nitrogen atmosphere. To this solution, β -ketosulfones **1–5** and corresponding alkene were added and the mixture was irradiated (200 W) for 60 min.

The desired 2,3-dihydrofuran derivatives (**6–15**), were obtained (Scheme 2, Table 2) in moderate to good yields.

Next, in order to develop a pharmacomodulation study, we investigated palladium-catalyzed coupling reactions of molecules **9, 10, 14, 15**, bearing a bromine atom. Thus, we examined the Buchwald–Hartwig cross-coupling reaction.

The method employed to carry out palladium-catalyzed C–N bond forming reaction (Scheme 3), used 4 mol % of palladium acetate, 4 mol % of BINAP, 1.2 equiv of arylamine and 1.4 equiv of Cs₂CO₃.¹⁶

Using *o*-, *m*- and *p*-aminobenzonitrile, a series of 12 substituted 2,3-dihydrofuran derivatives (**16–27**) was obtained (Table 3). Yields observed were better for Buchwald–Hartwig amination made on the sulfone moiety (51–87%). This difference could be attributed to the electron-attracting effect of sulfonyl group. Indeed, in the oxidative addition step, Pd(0) acts as a nucleophile and will preferentially attack the most electron-deficient position.¹⁷



Scheme 1.

Table 1

Microwave-assisted synthesis of β -ketosulfones

Compound	R ₁	R ₂	Yield ^a (%)
1	–CN	–H	61
2	–H	–CN	68
3	–CN	–CN	64
4	–CN	–Br	68
5	–Br	–CN	72

^a Yield of isolated product based on the corresponding acetophenone.

Table 2

Mn(OAc)₃ assisted oxidative cyclizations

Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Yield ^a (%)
6	–CN	–H	–Ph	–Ph	65
7	–H	–CN	–Ph	–Ph	56
8	–CN	–CN	–Ph	–Ph	57
9	–CN	–Br	–Ph	–Ph	54
10	–Br	–CN	–Ph	–Ph	30
11	–CN	–H	–Bn	–CH ₃	53
12	–H	–CN	–Bn	–CH ₃	60
13	–CN	–CN	–Bn	–CH ₃	52
14	–CN	–Br	–Bn	–CH ₃	47
15	–Br	–CN	–Bn	–CH ₃	10

^a Yield of isolated product based on the corresponding β -ketosulfone.

Table 3

Buchwald–Hartwig pallado-catalyzed coupling reactions

Compound	R ₁	R ₂	R ₃ /R ₄	Yield ^a (%)
16	–CN	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–Ph/–Ph	51
17	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–CN	–Ph/–Ph	26
18	–CN	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–CH ₃ /–Bn	57
19	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–CN	–CH ₃ /–Bn	26
20	–CN	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–Ph/–Ph	63
21	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–CN	–Ph/–Ph	47
22	–CN	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–CH ₃ /–Bn	78
23	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–CN	–CH ₃ /–Bn	28
24	–CN	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–Ph/–Ph	85
25	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–CN	–Ph/–Ph	32
26	–CN	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–CH ₃ /–Bn	87
27	NC–C ₆ H ₄ –NH–	–CN	–CH ₃ /–Bn	32

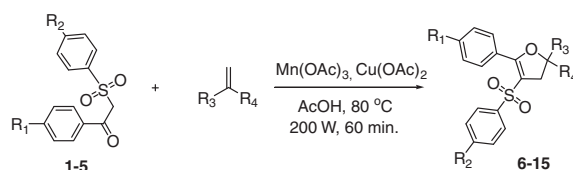
^a Yield of isolated product based on the corresponding dihydrofurans.

Table 4

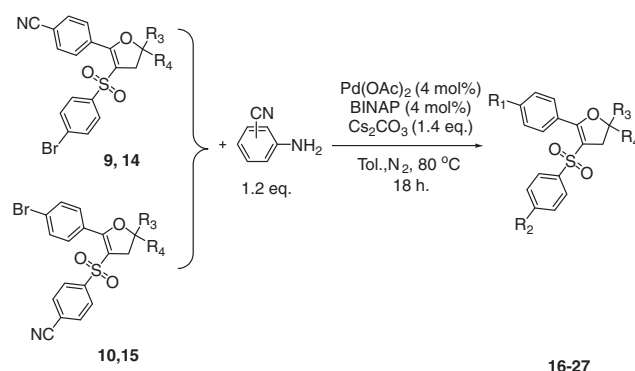
Heck pallado-catalyzed coupling reactions

Compound	R ₁	R ₂	R ₃ /R ₄	Yield ^a (%)
28	–CN	NC–C ₆ H ₄ –CH=CH ₂	–Ph/–Ph	56
29	NC–C ₆ H ₄ –CH=CH ₂	–CN	–Ph/–Ph	30
30	–CN	NC–C ₆ H ₄ –CH=CH ₂	–CH ₃ /–Bn	47
31	NC–C ₆ H ₄ –CH=CH ₂	–CN	–CH ₃ /–Bn	15

^a Yield of isolated product based on the corresponding dihydrofurans



Scheme 2.



Scheme 3.

Another palladium mediated coupling reaction investigated was the Heck coupling (Scheme 4). The method which was tested to carry out the Heck palladium-catalyzed C–C coupling reaction used 5 mol % of palladium acetate, 20 mol % of triphenylphosphine, 1 equiv of vinylic compound and 2 equiv of triethylamine.¹⁸

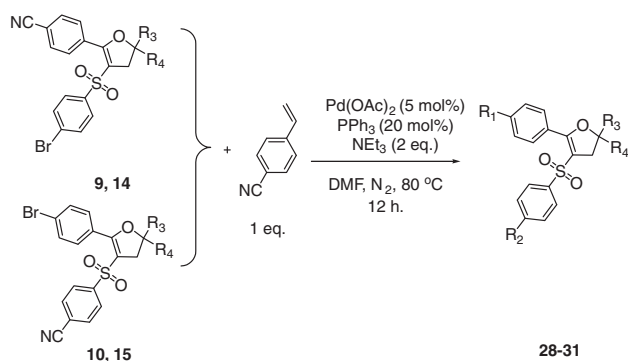
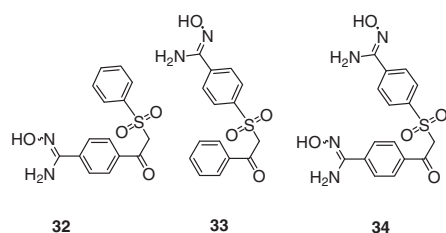
As observed for Buchwald–Hartwig amination, and most probably for same reasons, the yields observed were better for the vinylation reaction on the sulfone moiety (Table 4).

Finally, treatment of all the previously synthesized nitrile derivatives (1–3, 6–8, 11–13, 16–31) with hydroxylamine hydrochloride and potassium *tert*-butoxide in DMSO¹⁹ allowed conversion of the cyano group into amidoximes (32–56) in moderate to excellent yields (45–98%, mean yield = 62%) as shown in Scheme 5 and Table 5.

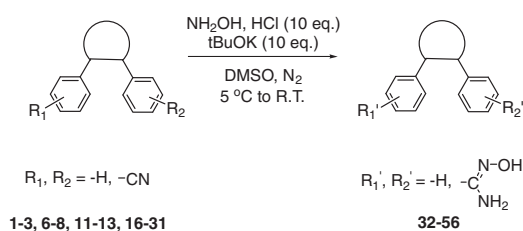
2.2. Biology

Synthesized amidoximes 32–56 were evaluated in vitro for their activity against promastigotes *Leishmania donovani* (GFP-transfected strain HOM/IN/01/2001) and for their cytotoxicity toward human monocytes THP1 (ATCC, Manassas VA, USA). THP1 cells commonly serve as in vitro model for screening antileishmanial drugs, because they can be used as host cells for the development of the intracellular stage amastigote of the parasites *Leishmania*.²⁰ The results of the evaluation are summarized in Table 6.

2.2.1. Antiparasitic activity

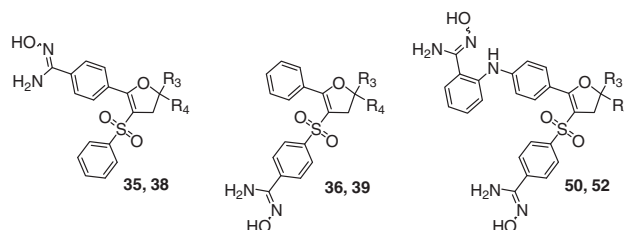


Scheme 4.



Scheme 5.

Among the tested compounds, β -ketosulfone derivatives 32–34 are amidoximes which do not present a 2,3-dihydrofuran scaffold. These compounds do not display activity toward *Leishmania*, which indicates that the amidoxime group is not sufficient for the molecules to present antileishmanial activity.



Among all other 2,3-dihydrofuran derivatives tested, 14 exhibited an antileishmanial activity which suggests that 2,3-dihydrofuran scaffold can be a valuable linker for amidoxime-containing antileishmanial compounds. Moreover, monoamidoxime compound 39

Table 5
Synthesis of amidoximes from nitriles

Nitrile substrate	Amidoxime product	Yield ^a (%)	Nitrile substrate	Amidoxime product	Yield ^a (%)
1	32	87	20	45	83
2	33	83	21	46	52
3	34	71	22	47	83
6	35	94	23	48	89
7	36	93	24	49	61
8	37	98	25	50	52
11	38	97	26	51	57
12	39	95	27	52	45
13	40	93	28	53	73
16	41	72	29	54	70
17	42	72	30	55	77
18	43	80	31	56	51
19	44	89			

^a Yield of isolated product based on the corresponding dihydrofurans.

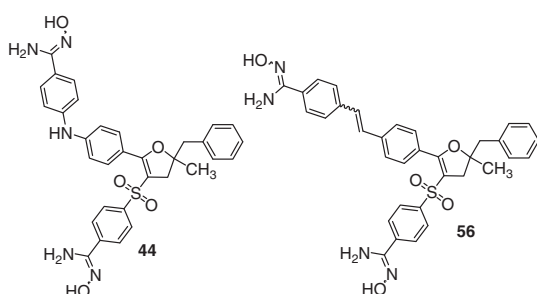
Table 6
In vitro activity/cytotoxicity of compounds 32–56

Compound	<i>Leishmania donovani</i> , promastigotes IC ₅₀ (μM)	Cytotoxicity, THP1 monocytes IC ₅₀ (μM)	Selectivity index (SI)
32	>125	>125	nd
33	>125	>125	nd
34	>125	>125	nd
35	20.6	30.6	1.5
36	17.6	37.9	2.1
37	74.3	119.2	1.6
38	30.3	94.6	3.1
39	8.3	54.7	6.6
40	99.5	99.5	1.0
41	39.1	>50	>1.3
42	>50	48.9	<1.0
43	>50	47.6	<1.0
44	30.1	9.8	0.3
45	>50	>50	nd
46	>50	48.1	<1.0
47	>50	46.6	<1.0
48	>50	44.0	<0.9
49	39.1	>50	>1.3
50	13.3	47.8	3.6
51	48.3	48.4	1.0
52	8.8	48.1	5.5
53	50	>10	>0.2
54	>50	41.3	<0.9
55	>50	>50	nd
56	17.1	23.4	1.4
Pentamidine	11.2	31.2	2.8
Doxorubicin		0.008	

showed better antileishmanial activity than the one of pentamidine (IC_{50} = 8.3 μ M, SI = 6.6). For this compound, a single amidoxime group appears to be sufficient for antileishmanial activity.

In diamidoximes series, compounds **50** and **52** exert a good activity (13.3 and 8.8 μ M, respectively). These compounds bear an amidoxime group in *para*-position on the sulfone moiety, and on the other moiety a second amidoxime group in *ortho*-position. This configuration including two amidoxime groups appears to be the better combination for a good activity against *Leishmania*. Moreover, structural differences between molecules **50** and **52** are on the R_3/R_4 moiety. The higher activity is obtained for **52**, which bears a methyl group as R_3 and a benzyl group as R_4 . Structural modulations of these substituents may improve antileishmanial activities of diamidoximes compounds.

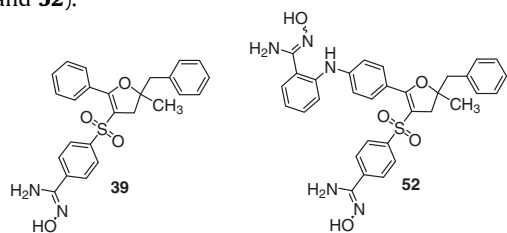
2.2.2. Cytotoxicity



Except from molecules **44** (IC_{50} THP1 = 9.8 μ M) and **56** (IC_{50} THP1 = 23.4 μ M), cytotoxicity of mono- and diamidoximes was ranging from low to moderate (30.6–119.2 μ M).

Moreover, for the two most active compounds **39** and **52**, cytotoxicity was moderate (**39**, IC_{50} THP1 = 54.7 μ M, and **52**, IC_{50} THP1 = 48.1 μ M), which suggests that antileishmanial activity could be selective.

To sum up, comparison of antileishmanial activity and cytotoxicity has allowed to determine a selectivity index (SI). This SI is better than the one of pentamidine (2.8) in four of our molecules (**38**, **39**, **50** and **52**).



Therefore, from our study, two different models of 2,3-dihydrofurans bearing antileishmanial activity can be noted: 2,3-dihydrofurans containing two amidoximes groups, for which spatial configuration appears to present a great influence on the activity and, surprisingly, 2,3-dihydrofurans substituted with only one amidoxime group.

3. Conclusion

In conclusion, pallado-coupling and manganese(III) assisted reactions have allowed the synthesis of a large series of original molecules. Among 25 tested products, 12 exhibited antileishmanial activity and moderate cytotoxicity. In comparison with pentamidine, used as a reference, four molecules displayed a better selectivity index.

Molecule **39**, a monoamidoxime derivative, has the lowest IC_{50} against *Leishmania donovani* promastigote (8.3 vs 11.2 μ M for pentamidine), and molecule **52**, a diamidoxime derivative, also has a low

IC_{50} (8.8 μ M). In order to identify the biological target of monoamidoxime derivatives, mechanistic studies are in progress.

4. Experimental

4.1. Chemistry

4.1.1. Instruments and analyses

Microwave assisted reactions were done in a multimode microwave oven ETHOS Synth Lab Station (Ethos start, Milestone Inc.). Melting points were determined with a B-540 Büchi melting point apparatus. 1H NMR (200 MHz) and ^{13}C NMR (50 MHz) spectra were recorded on a Bruker ARX 200 spectrometer in $CDCl_3$ at the Service interuniversitaire de RMN de la Faculté de Pharmacie de Marseille. 1H and ^{13}C NMR chemical shifts (δ) are reported in parts per million with respect to $CDCl_3$ 7.26 ppm (1H) and 77 ppm (^{13}C). Elemental analysis was carried out at the Spectropole de la Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme. The following adsorbent was used for flash column chromatography: Silica Gel 60 (Merck, particle size 0.063–0.200 nm, 70–230 mesh ASTM). TLC was performed on 5 $\times$ 10 cm aluminium plates coated with Silica Gel 60F₂₅₄ (Merck) in appropriate solvent. Mass spectra were run on an API-QqToF mass spectrometer.

4.1.2. β -Ketosulfones synthesis

To a solution of sulfonyl chloride (6.00 mmol) in water (15 mL), sodium sulfite (1.26 g, 10 mmol) and sodium bicarbonate (0.84 g, 10 mmol) were added. The reaction mixture was heated under reflux in a microwave oven under irradiation (500 W, 100 $^{\circ}C$) during 20 min. Then, an ethanolic solution of the corresponding acetophenone (2.05 mmol) was added. Heating of the reaction mixture was continued for 10 min under the same conditions. After cooling, the reaction mixture was neutralized with diluted hydrochloric acid. The resulting solution was filtered and the precipitate thus formed was crystallized from the appropriate solvent.

4.1.2.1. 4-[2-(Phenylsulfonyl)acetyl]benzonitrile (1). White solid, mp 150–151 $^{\circ}C$ (isopropyl alcohol) 1H NMR ($CDCl_3$), δ : 4.74 (s, 2H, CH_2), 7.53–7.72 (m, 3H, 3CH), 7.79 (d, J = 8.3, 2H, 2CH), 7.85–7.89 (m, 2H, 2CH), 8.07 (d, J = 8.3, 2H, 2CH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ : 63.7 (CH_2), 117.5 (2C), 128.5 (2CH), 129.4 (2CH), 129.7 (2CH), 132.6 (2CH), 134.6 (CH), 138.4 (C), 138.5 (C), 197.0 (C). Anal. Calcd for $C_{15}H_{11}NO_3S$ (285.32): C, 63.14; H, 3.89; N, 4.91. Found: C, 63.32; H, 3.86; N, 4.80.

4.1.2.2. 4-(2-Oxo-2-phenylethylsulfonyl)benzonitrile (2). White solid, mp 148–149 $^{\circ}C$ (isopropyl alcohol) 1H NMR ($CDCl_3$), δ : 4.79 (s, 2H, CH_2), 7.47–7.55 (m, 2H, 2CH), 7.63–7.70 (m, 1H, CH), 7.83–7.94 (m, 4H, 4CH), 8.04 (d, J = 8.3, 2H, 2CH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ : 63.0 (CH_2), 117.1 (C), 118.0 (C), 129.1 (2CH), 129.2 (2CH), 129.6 (2CH), 132.9 (2CH), 134.8 (CH), 135.4 (C), 142.6 (C), 187.7 (C). Anal. Calcd for $C_{15}H_{11}NO_3S$ (285.32): C, 63.14; H, 3.89; N, 4.91. Found: C, 63.09; H, 3.88; N, 4.83.

4.1.2.3. 4-[2-(4-Cyanophenyl)-2-oxoethylsulfonyl]benzonitrile (3). White solid, mp 174–176 $^{\circ}C$ (isopropyl alcohol) 1H NMR ($CDCl_3$), δ : 4.78 (s, 2H, CH_2), 7.84 (d, J = 8.6, 2H, 2CH), 7.89 (d, J = 8.6, 2H, 2CH), 8.04 (d, J = 8.6, 2H, 2CH), 8.08 (d, J = 8.6, 2H, 2CH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ : 63.2 (CH_2), 116.9 (C), 117.4 (C), 118.0 (C), 118.4 (C), 129.5 (2CH), 129.7 (2CH), 132.8 (2CH), 133.1 (2CH), 138.2 (C), 142.2 (C), 186.7 (C). Anal. Calcd for $C_{16}H_{10}N_2O_3S$ (310.33): C, 61.93; H, 3.25; N, 9.03. Found: C, 61.70; H, 3.21; N, 8.83.

4.1.2.4. 4-[2-(4-Bromophenylsulfonyl)acetyl]benzonitrile (4). White solid, mp 163–164 $^{\circ}C$ (isopropyl alcohol) 1H NMR

(CDCl₃), δ : 4.75 (s, 2H, CH₂), 7.68–7.75 (m, 4H, 4CH), 7.80 (d, J = 8.5, 2H, 2CH), 8.06 (d, J = 8.5, 2H, 2CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ : 63.4 (CH₂), 117.5 (C), 117.6 (C), 129.6 (2CH), 130.0 (2CH), 130.1 (C), 132.7 (4CH), 137.2 (C), 138.3 (C), 186.9 (C). Anal. Calcd for C₁₅H₁₀BrNO₃S (364.21): C, 49.47; H, 2.77; N, 3.85. Found: C, 49.54; H, 2.74; N, 3.84.

4.1.2.5. 4-[2-(4-Bromophenyl)-2-oxoethylsulfonyl]benzonitrile (5). White solid, mp 229 °C (dichloromethane) ¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ : 5.56 (s, 2H, CH₂), 7.78 (d, J = 7.9, 2H, 2CH), 7.87 (d, J = 7.9, 2H, 2CH), 8.13 (m, 4H, 4CH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆), δ : 61.7 (CH₂), 116.3 (C), 117.5 (C), 128.8 (C), 128.9 (2CH), 130.9 (2CH), 131.9 (2CH), 133.3 (2CH), 134.5 (C), 143.4 (C), 188.4 (C). Anal. Calcd for C₁₅H₁₀BrNO₃S (364.21): C, 49.47; H, 2.77; N, 3.85. Found: C, 49.11; H, 2.75; N, 3.78.

4.1.3. General procedure for Mn(OAc)₃-mediated reaction of β -ketosulfones with alkenes

A solution of manganese(III) acetate dihydrate (6.87 mmol, 1.84 g) and copper(II) acetate (3.27 mmol, 0.59 g) in 30 mL of glacial acetic acid was heated under microwave irradiation (200 W, 80 °C) for 15 min, until dissolution. Then, the reaction mixture was cooled down to 50 °C, and a solution of **1–5** (3.27 mmol) and 1,1-diphenylethene (9.81 mmol) in 5 mL acetic acid was added. The mixture was heated under microwave irradiation (200 W, 80 °C) for 45 min. The reaction mixture was poured into 200 mL of cold water, and extracted with chloroform (3 $\times$ 40 mL). The organic extracts were collected and washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3 $\times$ 40 mL) and dried (MgSO₄). Solvent evaporation was followed by column chromatography (gradient, from chloroform/petroleum ether (1:1) to chloroform/petroleum ether/diethyl ether (5:3:2)), and the product obtained was recrystallized from the appropriate solvent.

4.1.3.1. 4-[5,5-Diphenyl-3-(phenylsulfonyl)-4,5-dihydrofuran-2-yl]benzonitrile (6). White solid, mp 208–209 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (CDCl₃), δ : 3.80 (s, 2H, CH₂), 7.24–7.35 (m, 10H, 10CH), 7.40–7.61 (m, 3H, 3CH), 7.67–7.74 (m, 4H, 4CH), 7.88 (d, J = 8.6, 2H, 2CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ : 45.4 (CH₂), 92.5 (C), 112.7 (C), 114.6 (C), 118.2 (C), 125.5 (4CH), 127.0 (2CH), 128.2 (2CH), 128.6 (4CH), 129.2 (2CH), 130.5 (2CH), 131.6 (2CH), 132.6 (C), 133.3 (CH), 141.1 (C), 143.3 (2C), 159.7 (C). Anal. Calcd for C₂₉H₂₁NO₃S (463.55): C, 75.14; H, 4.57; N, 3.02. Found: C, 75.04; H, 4.63; N, 3.00.

4.1.3.2. 4-(2,5,5-Triphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl)benzonitrile (7). White solid, mp 153 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (CDCl₃), δ : 3.83 (s, 2H, CH₂), 7.26–7.35 (m, 10H, 10CH), 7.40–7.54 (m, 3H, 3CH), 7.59 (d, J = 8.6, 2H, 2CH), 7.67 (d, J = 8.6, 2H, 2CH), 7.73–7.78 (m, 2H, 2CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ : 45.3 (CH₂), 92.3 (C), 109.2 (C), 116.3 (C), 117.3 (C), 125.4 (4CH), 127.3 (2CH), 127.8 (C), 128.1 (4CH), 128.6 (4CH), 129.7 (2CH), 131.7 (CH), 132.6 (2CH), 143.4 (2C), 145.8 (C), 164.4 (C). Anal. Calcd for C₂₉H₂₁NO₃S (463.55): C, 75.14; H, 4.57; N, 3.02. Found: C, 74.67; H, 4.62; N, 2.96.

4.1.3.3. 4-[2-(4-Cyanophenyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzonitrile (8). White solid, mp 197–198 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (CDCl₃), δ : 3.78 (s, 2H, CH₂), 7.26–7.39 (m, 10H, 10CH), 7.70–7.78 (m, 6H, 6CH), 7.90 (d, J = 8.4, 2H, 2CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ : 45.1 (CH₂), 93.1 (C), 111.2 (C), 115.1 (C), 116.8 (C), 117.0 (C), 117.9 (C), 125.3 (4CH), 127.4 (2CH), 128.3 (2CH), 128.7 (4CH), 130.5 (2CH), 131.7 (2CH), 132.0 (C), 132.9 (2CH), 142.8 (2C), 145.1 (C), 161.6 (C). Anal. Calcd for C₃₀H₂₀N₂O₃S (488.56): C, 73.75; H, 4.13; N, 5.73. Found: C, 73.45; H, 4.21; N, 5.52.

4.1.3.4. 4-[3-(4-Bromophenylsulfonyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]benzonitrile (9). White solid, mp 183–184 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (CDCl₃), δ : 3.77 (s, 2H, CH₂), 7.23–7.34 (m, 10H, 10CH), 7.50 (d, J = 9.0, 2H, 2CH), 7.56 (d, J = 9.0, 2H, 2CH), 7.74 (d, J = 8.5, 2H, 2CH), 7.89 (d, J = 8.5, 2H, 2CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ : 45.2 (CH₂), 92.7 (C), 112.2 (C), 114.8 (C), 118.1 (C), 125.4 (4CH), 128.2 (2CH), 128.4 (2CH), 128.5 (C), 128.6 (4CH), 130.5 (2CH), 131.7 (2CH), 132.3 (C), 132.4 (2CH), 140.1 (C), 143.1 (2C), 160.2 (C). Anal. Calcd for C₂₉H₂₀BrNO₃S (542.44): C, 64.21; H, 3.72; N, 2.58. Found: C, 64.25; H, 3.80; N, 2.50.

4.1.3.5. 4-[2-(4-Bromophenyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzonitrile (10). White solid, mp 200 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (CDCl₃), δ : 3.78 (s, 2H, CH₂), 7.26–7.34 (m, 10H, 10CH), 7.57–7.73 (m, 8H, 8CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ : 45.5 (CH₂), 92.6 (C), 109.6 (C), 116.7 (C), 117.2 (C), 125.5 (4CH), 126.5 (C), 126.6 (C), 127.5 (2CH), 128.2 (2CH), 128.8 (4CH), 131.5 (2CH), 131.6 (2CH), 132.9 (2CH), 143.3 (2C), 145.7 (C), 163.0 (C). Anal. Calcd for C₂₉H₂₀BrNO₃S (542.44): C, 64.21; H, 3.72; N, 2.58. Found: C, 64.15; H, 3.77; N, 2.54.

4.1.3.6. 4-[5-Benzyl-5-methyl-3-(phenylsulfonyl)-4,5-dihydrofuran-2-yl]benzonitrile (11). White solid, mp 143–144 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (CDCl₃), δ : 1.49 (s, 3H, CH₃), 2.82–3.10 (m, 4H, 2CH₂), 7.03–7.08 (m, 2H, 2CH), 7.17–7.23 (m, 3H, 3CH), 7.38–7.55 (m, 5H, 5CH), 7.63–7.68 (m, 4H, 4CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ : 27.1 (CH₃), 41.8 (CH₂), 46.4 (CH₂), 88.9 (C), 111.7 (C), 114.2 (C), 118.2 (C), 126.7 (2CH), 127.0 (CH), 128.3 (2CH), 129.0 (2CH), 130.1 (2CH), 130.2 (2CH), 131.4 (2CH), 132.9 (CH), 133.1 (C), 135.3 (C), 141.1 (C), 160.1 (C). Anal. Calcd for C₂₅H₂₁NO₃S (415.50): C, 72.27; H, 5.09; N, 3.37. Found: C, 72.07; H, 5.27; N, 3.34.

4.1.3.7. 4-(5-Benzyl-5-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl)benzonitrile (12). Yellow oil, ¹H NMR (CDCl₃), δ : 1.53 (s, 3H, CH₃), 2.80–3.11 (m, 4H, 2CH₂), 7.13–7.27 (m, 5H, 5CH), 7.33–7.59 (m, 9H, 9CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ : 27.6 (CH₃), 41.2 (CH₂), 46.3 (CH₂), 88.5 (C), 108.3 (C), 115.8 (C), 117.3 (C), 126.9 (CH), 127.0 (2CH), 127.8 (2CH), 128.1 (2CH), 128.2 (C), 129.1 (2CH), 130.3 (2CH), 131.0 (CH), 132.4 (2CH), 135.4 (C), 145.9 (C), 164.7 (C). HMRS (EI): m/z calcd for C₂₅H₂₁NO₃S M+H⁺: 416.1315. Found: 416.1314.

4.1.3.8. 4-[5-Benzyl-2-(4-cyanophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzonitrile (13). Yellow solid, mp 139–141 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (CDCl₃), δ : 1.54 (s, 3H, CH₃), 2.78–3.10 (m, 4H, 2CH₂), 7.06–7.09 (m, 2H, 2CH), 7.16–7.23 (m, 3H, 3CH), 7.51 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 7.65–7.73 (m, 6H, 6CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ : 27.7 (CH₃), 41.2 (CH₂), 46.4 (CH₂), 89.5 (C), 110.2 (C), 114.7 (C), 116.5 (C), 117.1 (C), 117.9 (C), 127.1 (3CH), 128.3 (2CH), 130.0 (2CH), 130.3 (2CH), 131.6 (2CH), 132.6 (C), 132.8 (2CH), 135.1 (C), 145.3 (C), 162.1 (C). Anal. Calcd for C₂₆H₂₀N₂O₃S (440.51): C, 70.89; H, 4.58; N, 6.36. Found: C, 70.95; H, 4.71; N, 6.31.

4.1.3.9. 4-[5-Benzyl-3-(4-bromophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]benzonitrile (14). White solid, mp 181–182 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (CDCl₃), δ : 1.52 (s, 3H, CH₃), 2.82 (d, J = 13.9, 1H, CH), 2.85 (d, J = 14.8, 1H, CH), 3.00 (d, J = 14.8, 1H, CH), 3.02 (d, J = 13.9, 1H, CH), 7.03–7.08 (m, 2H, 2CH), 7.15–7.23 (m, 3H, 3CH), 7.32 (d, J = 8.6, 2H, 2CH), 7.54 (d, J = 8.6, 2H, 2CH), 7.64–7.73 (m, 4H, 4CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ : 27.5 (CH₃), 41.4 (CH₂), 46.4 (CH₂), 89.1 (C), 111.2 (C), 114.4 (C), 118.1 (C), 127.1 (CH), 128.0 (C), 128.2 (2CH), 128.3 (2CH), 130.1 (2CH), 130.2 (2CH), 131.5 (2CH), 132.3 (2CH), 132.9 (C), 135.2 (C), 140.2 (C), 160.7 (C). Anal. Calcd for C₂₅H₂₀BrNO₃S (494.40): C, 60.73; H, 4.08; N, 2.83. Found: C, 60.69; H, 4.16; N, 2.76.

4.1.3.10. 4-[5-Benzyl-2-(4-bromophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzonitrile (15). White solid, mp 98 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.52 (s, 3H, CH_3), 2.81 (d, $J = 14.0$, 1H, CH), 2.87 (d, $J = 14.6$, 1H, CH), 3.03 (d, $J = 14.6$, 1H, CH), 3.05 (d, $J = 14.0$, 1H, CH), 7.11–7.26 (m, 5H, 5CH), 7.41–7.65 (m, 8H, 8CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.6 (CH_3), 41.3 (CH_2), 46.4 (CH_2), 88.8 (2C), 108.7 (C), 116.2 (C), 117.3 (C), 125.9 (C), 127.1 (3CH), 128.3 (2CH), 130.3 (2CH), 130.8 (2CH), 131.2 (2CH), 132.7 (2CH), 135.4 (C), 145.8 (C), 163.4 (C). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3\text{S}$ (494.40): C, 60.73; H, 4.08; N, 2.83. Found: C, 60.86; H, 4.12; N, 2.99.

4.1.4. General procedure for Buchwald coupling reactions

A solution of palladium acetate (0.024 mmol, 0.005 g, 0.04 equiv) and BINAP (0.024 mmol, 0.005 g, 0.04 equiv) in 20 mL of dry and degassed toluene was stirred under inert atmosphere. Then, dihydrofuran derivative (0.59 mmol, 1 equiv), corresponding aminobenzonitrile (0.71 mmol, 0.084 g, 1.2 equiv) and cesium carbonate (0.83 mmol, 0.16 g, 1.4 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at 80 °C from 18 h, and monitored by TLC. Solvent evaporation gave a crude mixture, solubilized in dichloromethane and filtered in order to remove inorganic salts. The mixture was purified by column chromatography (CH_2Cl_2), and the product obtained was recrystallized from the appropriate solvent.

4.1.4.1. 4-[4-[2-(4-Cyanophenyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]phenylamino]benzonitrile (16). Yellow solid, mp 222–223 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 3.82 (s, 2H, CH_2), 6.61 (br s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH), 7.13 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH), 7.29–7.35 (m, 10H, 10CH), 7.57 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH), 7.59 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH), 7.71 (d, $J = 8.6$, 2H, 2CH), 7.89 (d, $J = 8.6$, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 45.4 (CH_2), 92.3 (C), 104.6 (C), 113.1 (C), 114.4 (C), 117.3 (2CH), 117.7 (2CH), 118.1 (C), 119.1 (C), 125.5 (4CH), 128.1 (2CH), 128.6 (4CH), 129.0 (2CH), 130.4 (2CH), 131.6 (2CH), 132.7 (C), 133.3 (C), 133.8 (2CH), 143.4 (2C), 145.0 (C), 145.6 (C), 159.0 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 580.1689. Found: 580.1689.

4.1.4.2. 4-[2-[4-(4-Cyanophenylamino)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzonitrile (17). Yellow solid, mp 127 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 3.77 (s, 2H, CH_2), 7.15 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH), 7.18 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH), 7.28–7.33 (m, 10H, 10CH), 7.55 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH), 7.61 (d, $J = 8.2$, 2H, 2CH), 7.71 (d, $J = 8.2$, 2H, 2CH), 7.86 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 45.5 (CH_2), 91.9 (C), 103.9 (C), 107.2 (C), 116.3 (C), 117.0 (2CH), 117.5 (2CH), 121.5 (CH), 124.9 (C), 125.5 (4CH), 127.3 (2CH), 128.1 (2CH), 128.6 (4CH), 131.8 (2CH), 132.6 (2CH), 133.9 (2CH), 143.3 (2C), 143.9 (C), 145.2 (C), 145.7 (C), 145.9 (C), 163.6 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 580.1689. Found: 580.1676.

4.1.4.3. 4-[4-[5-Benzyl-2-(4-cyanophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]phenylamino]benzonitrile (18). Yellow oil, ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.49 (s, 3H, CH_3), 2.84 (d, $J = 14.8$, 1H, CH), 2.88 (d, $J = 13.9$, 1H, CH), 3.00 (d, $J = 13.9$, 1H, CH), 3.06 (d, $J = 14.8$, 1H, CH), 6.90 (br s, 1H), 7.06–7.14 (m, 5H, 5CH), 7.18–7.23 (m, 4H, 4CH), 7.41 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH), 7.55 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH), 7.65 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH), 7.71 (d, $J = 8.7$, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.0 (CH_3), 41.9 (CH_2), 46.4 (CH_2), 88.8 (C), 104.1 (C), 112.2 (C), 114.0 (C), 117.2 (2CH), 117.5 (2CH), 118.2 (C), 119.2 (C), 126.9 (CH), 128.2 (2CH), 128.7 (2CH), 130.1 (2CH), 130.3 (2CH), 131.4 (2CH), 132.2 (C), 133.7 (2CH+1C), 135.4 (C), 145.3 (C), 145.5 (C), 159.5 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 532.1689. Found: 532.1693.

4.1.4.4. 2-[4-[5-Benzyl-3-(4-cyanophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]phenylamino]benzonitrile (19). solid, mp 120 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.52 (s, 3H, CH_3), 2.84 (d, $J = 14.0$, 1H, CH), 2.88 (d, $J = 14.5$, 1H, CH), 3.04 (d, $J = 14.5$, 1H, CH), 3.06 (d, $J = 14.0$, 1H, CH), 7.10–7.25 (m, 10H, 10CH), 7.50–7.65 (m, 7H, 7CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.6 (CH_3), 41.6 (CH_2), 46.2 (CH_2), 88.3 (C), 105.3 (C), 111.0 (C), 115.6 (C), 116.8 (2CH), 117.7 (2CH), 118.3 (C), 119.2 (C), 124.0 (C), 127.1 (2CH), 128.3 (2CH), 129.7 (CH), 130.4 (2CH), 131.1 (2CH), 132.7 (2CH), 133.9 (2CH), 135.6 (C), 143.3 (C), 143.5 (C), 147.7 (C), 161.0 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 532.1689. Found: 532.1697.

4.1.4.5. 3-[4-[2-(4-Cyanophenyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]phenylamino]benzonitrile (20). Yellow solid, mp 209–210 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 3.81 (s, 2H, CH_2), 6.98 (d, $J = 8.8$, 2H, 2CH), 7.37–7.44 (m, 14H, 14CH), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H, 2CH), 7.72 (d, $J = 8.5$, 2H, 2CH), 7.91 (d, $J = 8.5$, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 45.4 (CH_2), 92.3 (C), 113.3 (C), 113.7 (C), 114.4 (C), 115.9 (2CH), 118.2 (C), 118.3 (C), 122.4 (CH), 124.0 (CH), 125.5 (4CH), 126.6 (CH), 128.1 (2CH), 128.6 (4CH), 129.2 (2CH), 130.4 (2CH), 130.6 (CH), 131.6 (2CH), 132.4 (C), 133.0 (C), 141.4 (C), 143.5 (2C), 146.7 (C), 158.8 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{NH}_4^+$: 597.1955. Found: 597.1953.

4.1.4.6. 3-[4-[3-(4-Cyanophenylsulfonyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]phenylamino]benzonitrile (21). Yellow solid, mp 112 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 3.77 (s, 2H, CH_2), 6.24 (br s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.8$, 2H, 2CH), 7.27–7.33 (m, 10H, 10CH), 7.37–7.41 (m, 4H, 4CH), 7.60 (d, $J = 8.5$, 2H, 2CH), 7.71 (d, $J = 8.5$, 2H, 2CH), 7.85 (d, $J = 8.8$, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 45.4 (CH_2), 91.8 (C), 106.6 (C), 113.5 (C), 115.9 (2CH), 116.2 (C), 117.3 (C), 118.6 (C), 120.4 (C), 121.5 (CH), 123.0 (CH), 125.4 (4CH), 125.6 (CH), 127.2 (2CH), 128.1 (2CH), 128.5 (4CH), 130.4 (CH), 131.9 (2CH), 132.6 (2CH), 142.4 (C), 143.3 (2C), 145.2 (C), 146.0 (C), 163.8 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 580.1689. Found: 580.1681.

4.1.4.7. 3-[4-[5-Benzyl-2-(4-cyanophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]phenylamino]benzonitrile (22). Yellow oil, ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.49 (s, 3H, CH_3), 2.85 (d, $J = 14.8$, 1H, CH), 2.90 (d, $J = 13.8$, 1H, CH), 3.01 (d, $J = 13.8$, 1H, CH), 3.08 (d, $J = 14.8$, 1H, CH), 6.58 (br s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$, 2H, 2CH), 7.08–7.12 (m, 2H, 2CH), 7.21–7.24 (m, 3H, 3CH), 7.33–7.43 (m, 6H, 6CH), 7.64 (d, $J = 8.5$, 2H, 2CH), 7.72 (d, $J = 8.5$, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.0 (CH_3), 41.9 (CH_2), 46.4 (CH_2), 88.8 (C), 112.2 (C), 113.4 (C), 113.9 (C), 115.7 (2CH), 118.2 (C), 118.4 (C), 122.2 (CH), 123.6 (CH), 126.1 (CH), 126.9 (CH), 128.2 (2CH), 128.8 (2CH), 130.1 (2CH), 130.3 (2CH), 130.5 (CH), 131.4 (2CH), 132.2 (C), 133.2 (C), 135.4 (C), 141.6 (C), 146.6 (C), 159.3 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 532.1689. Found: 532.1686.

4.1.4.8. 3-[4-[5-Benzyl-3-(4-cyanophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]phenylamino]benzonitrile (23). Yellow solid, mp 102 °C ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.51 (s, 3H, CH_3), 2.83 (d, $J = 14.0$, 1H, CH), 2.88 (d, $J = 14.4$, 1H, CH), 3.04 (d, $J = 14.4$, 1H, CH), 3.06 (d, $J = 14.0$, 1H, CH), 5.30 (br s, 1H), 7.00–7.65 (m, 17H, 17CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.5 (CH_3), 41.6 (CH_2), 46.4 (CH_2), 88.1 (C), 106.2 (C), 113.5 (C), 116.0 (C), 116.1 (2CH), 117.4 (C), 118.6 (C), 121.1 (C), 121.2 (CH), 122.8 (CH), 125.4 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (2CH), 128.3 (2CH), 130.4 (3CH), 131.2 (2CH), 132.6 (2CH), 135.6 (C), 142.4 (C), 144.6 (C), 146.2 (C), 164.2 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 532.1689. Found: 532.1696.

4.1.4.9. 2-{4-[2-(4-Cyanophenyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]phenylamino}benzonitrile (24). White solid, mp 98–99 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 3.82 (s, 2H, CH_2), 6.62 (br s, 1H), 7.05–7.12 (m, 3H, 3CH), 7.26–7.35 (m, 10H, 10CH), 7.37 (d, $J = 8.4$, 1H, CH), 7.48–7.52 (m, 1H, CH), 7.56–7.63 (m, 3H, 3CH), 7.72 (d, $J = 8.3$, 2H, 2CH), 7.91 (d, $J = 8.3$, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 45.4 (CH_2), 92.3 (C), 102.6 (C), 113.2 (C), 114.4 (C), 116.8 (C), 117.5 (2CH), 118.0 (CH), 118.2 (C), 122.5 (CH), 125.5 (4CH), 128.1 (2CH), 128.6 (4CH), 129.0 (2CH), 130.4 (2CH), 131.6 (2CH), 132.7 (C), 133.5 (CH), 133.6 (C), 134.0 (CH), 143.4 (2C), 144.0 (C), 145.7 (C), 159.0 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 580.1689. Found: 580.1697.

4.1.4.10. 2-{4-[3-(4-Cyanophenylsulfonyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]phenylamino}benzonitrile (25). Yellow solid, mp 194 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 3.79 (s, 2H, CH_2), 6.51 (br s, 1H), 6.98–7.06 (m, 1H, CH), 7.19 (d, $J = 8.6$, 2H, 2CH), 7.28–7.37 (m, 10H, 10CH), 7.42–7.50 (m, 3H, 3CH), 7.61 (d, $J = 8.5$, 2H, 2CH), 7.71 (d, $J = 8.5$, 2H, 2CH), 7.87 (d, $J = 8.6$, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 45.6 (CH_2), 92.0 (C), 101.5 (C), 107.5 (C), 116.4 (C), 117.0 (CH), 117.2 (C), 117.4 (C), 117.9 (2CH), 121.7 (CH), 121.8 (C), 125.6 (4CH), 127.4 (2CH), 128.2 (2CH), 128.7 (4CH), 131.9 (2CH), 132.8 (2CH), 133.6 (CH), 134.1 (CH), 143.5 (2C), 144.2 (C), 145.0 (C), 146.1 (C), 164.8 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 580.1689. Found: 580.1681.

4.1.4.11. 2-{4-[5-Benzyl-2-(4-cyanophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]phenylamino}benzonitrile (26). Yellow oil, ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.48 (s, 3H, CH_3), 2.85 (d, $J = 14.8$, 1H, CH), 2.87 (d, $J = 13.8$, 1H, CH), 3.00 (d, $J = 13.8$, 1H, CH), 3.07 (d, $J = 14.8$, 1H, CH), 6.74 (br s, 1H), 7.04–7.11 (m, 5H, 5CH), 7.21–7.26 (m, 3H, 3CH), 7.35–7.39 (m, 1H, CH), 7.42 (d, $J = 8.8$, 2H, 2CH), 7.48–7.52 (m, 1H, CH), 7.56–7.62 (m, 1H, CH), 7.65 (d, $J = 8.9$, 2H, 2CH), 7.71 (d, $J = 8.9$, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.0 (CH_3), 41.9 (CH_2), 46.4 (CH_2), 88.7 (C), 102.6 (C), 112.3 (C), 114.0 (C), 116.8 (C), 117.3 (2CH), 118.0 (CH), 118.2 (C), 122.5 (CH), 126.9 (CH), 128.2 (2CH), 128.7 (2CH), 130.1 (2CH), 130.3 (2CH), 131.4 (2CH), 133.2 (C), 133.5 (CH), 133.7 (C), 134.0 (CH), 135.4 (C), 144.1 (C), 145.5 (C), 159.4 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 532.1689. Found: 532.1696.

4.1.4.12. 4-{5-Benzyl-2-[4-(4-cyanophenylamino)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}benzonitrile (27). Yellow solid, mp 113 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.52 (s, 3H, CH_3), 2.84 (d, $J = 13.9$, 1H, CH), 2.89 (d, $J = 14.5$, 1H, CH), 3.00 (d, $J = 14.5$, 1H, CH), 3.06 (d, $J = 13.9$, 1H, CH), 6.45 (br s, 1H), 7.11–7.66 (m, 17H, 17CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.1 (CH_3), 41.6 (CH_2), 47.1 (CH_2), 88.2 (C), 107.0 (C), 109.3 (C), 115.2 (C), 118.0 (2CH), 118.7 (2CH), 120.1 (C), 121.3 (C), 122.4 (C), 127.1 (2CH), 128.4 (2CH), 130.2 (2CH), 130.6 (2CH), 131.1 (CH), 132.3 (CH), 132.4 (CH), 133.2 (CH), 136.5 (C), 141.3 (C), 141.6 (C), 143.4 (C), 146.2 (C), 163.5 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 532.1689. Found: 532.1686.

4.1.5. General procedure for Heck coupling reactions

A solution of dihydrofuran derivative (0.46 mmol, 1 equiv) and 4-vinylbenzonitrile (0.46 mmol, 0.059 g, 1 equiv) in 10 mL of dry and degazed DMF was stirred under inert atmosphere. Then, palladium acetate (0.023 mmol, 0.005 g, 0.05 equiv), triphenylphosphine (0.092 mmol, 0.024 g, 0.2 equiv) and triethylamine (0.92 mmol, 0.11 g, 2 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at 80 °C from 12 h, and monitored by TLC. The reaction mixture was poured into 100 mL of cold water, and extracted with chloroform (3×40 mL). The organic extracts were collected and washed with brine (3×40 mL) and dried (MgSO_4). Solvent evaporation was followed by column chromatography (CH_2Cl_2 /petroleum

ether (9:1)), and the product obtained was recrystallized from the appropriate solvent.

4.1.5.1. 4-{4-[2-(4-Cyanophenyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]styryl}benzonitrile (28). White solid, mp 123 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 3.82 (s, 2H, CH_2), 7.19 (s, 2H, 2CH), 7.26–7.32 (m, 10H, 10CH), 7.55 (d, $J = 8.4$, 2H, 2CH), 7.61 (d, $J = 8.8$, 2H, 2CH), 7.66–7.70 (m, 4H, 4CH), 7.73 (d, $J = 8.8$, 2H, 2CH), 7.90 (d, $J = 8.4$, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 45.3 (CH_2), 92.5 (C), 111.6 (C), 112.6 (C), 114.6 (C), 118.1 (C), 118.7 (C), 125.5 (4CH), 127.2 (3CH), 127.3 (2CH), 127.5 (2CH), 128.1 (2CH), 128.6 (4CH), 130.0 (CH), 130.4 (2CH), 131.6 (2CH), 132.5 (C), 132.6 (2CH), 140.3 (C), 140.6 (C), 141.2 (C), 143.2 (2C), 159.8 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 591.1737. Found: 591.1724.

4.1.5.2. 4-{4-[3-(4-Cyanophenylsulfonyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]styryl}benzonitrile (29). Yellow solid, mp 234 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 3.81 (s, 2H, CH_2), 7.22 (s, 2H, 2CH), 7.28–7.35 (m, 10H, 10CH), 7.58–7.87 (m, 8H, 8CH), 7.71 (d, $J = 8.4$, 2H, 2CH), 7.85 (d, $J = 8.8$, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 45.6 (CH_2), 92.3 (C), 109.2 (C), 111.3 (C), 116.4 (C), 117.3 (C), 118.9 (C), 125.5 (4CH), 126.4 (2CH), 127.2 (2CH), 127.4 (2CH), 127.6 (C), 128.2 (2CH), 128.6 (4CH), 129.1 (CH), 130.5 (2CH), 131.1 (CH), 132.6 (2CH), 132.7 (2CH), 139.7 (C), 141.2 (C), 143.3 (2C), 145.8 (C), 163.6 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 591.1737. Found: 591.1739.

4.1.5.3. 4-{4-[5-Benzyl-2-(4-cyanophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]styryl}benzonitrile (30). Brown oil, ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.50 (s, 3H, CH_3), 2.84–3.12 (m, 4H, 2 CH_2), 7.05–7.09 (m, 2H, 2CH), 7.17–7.22 (m, 5H, 5CH), 7.50 (d, $J = 8.6$, 2H, 2CH), 7.55 (d, $J = 8.6$, 2H, 2CH), 7.60–7.73 (m, 8H, 8CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.1 (CH_3), 41.7 (CH_2), 46.4 (CH_2), 89.0 (C), 111.6 (C), 111.7 (C), 114.2 (C), 118.1 (C), 118.7 (C), 127.0 (CH), 127.2 (4CH), 127.3 (2CH), 128.2 (2CH), 130.0 (2CH), 130.1 (CH), 130.2 (CH), 130.3 (2CH), 131.5 (2CH), 132.6 (2CH), 133.0 (C), 135.3 (C), 140.5 (C), 140.7 (C), 140.8 (C), 160.3 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 543.1737. Found: 543.1730.

4.1.5.4. 4-{5-Benzyl-2-[4-(4-cyanostyryl)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}benzonitrile (31). Yellow solid, mp 88 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.54 (s, 3H, CH_3), 2.84 (d, $J = 14.0$, 1H, CH), 2.90 (d, $J = 14.5$, 1H, CH), 3.07 (d, $J = 14.5$, 1H, CH), 3.09 (d, $J = 14.0$, 1H, CH), 7.14–7.26 (m, 9H, 9CH), 7.47–7.70 (m, 10H, 10CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.6 (CH_3), 41.5 (CH_2), 46.4 (CH_2), 88.6 (C), 108.5 (C), 111.2 (C), 116.1 (C), 117.3 (C), 118.8 (C), 126.3 (2CH), 127.0 (2CH), 127.1 (2CH), 128.3 (2CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 129.9 (2CH), 130.4 (2CH), 131.1 (CH), 132.5 (2CH), 132.6 (2CH), 135.5 (C), 136.4 (C), 139.0 (C), 141.2 (C), 146.0 (C), 164.0 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 543.1737. Found: 543.1715.

4.1.6. General procedure for amidoximes synthesis from nitriles

A suspension of hydroxylamine hydrochloride (1.7 mmol, 0.12 g, 10 equiv) in 8 mL of DMSO was stirred under inert atmosphere and cooled down to 5 °C. Then, potassium tertobutylate (1.7 mmol, 0.19 g, 10 equiv) was slowly added. The reaction mixture was stirred at room temperature from 30 min, and the corresponding nitrile (0.17 mmol, 1 equiv) was added. The reaction mixture was stirred from 12 h and poured into 100 mL of cold water. The precipitate thus formed was crystallized from the appropriate solvent.

4.1.6.1. *N*-Hydroxy-4-(2-oxo-2-phenylethylsulfonyl) benzimidamide (32). White solid, mp 192–194 °C (ethyl alcohol/diethyl

ether, (3:1)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 5.31 (s, 2H, CH_2), 5.95 (br s, 2H), 7.58–7.70 (m, 3H, 3CH), 7.79 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 7.86–7.94 (m, 4H, 4CH), 10.00 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 62.4 (CH_2), 125.6 (2CH), 128.2 (2CH), 129.2 (2CH), 129.4 (2CH), 134.2 (CH), 135.9 (C), 138.6 (C), 139.7 (C), 150.1 (C), 188.7 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 319.0747. Found: 319.0740.

4.1.6.2. *N'*-Hydroxy-4-[2-(phenylsulfonyl)acetyl]benzimidamide (33). White solid, mp 148–150 °C (ethyl alcohol/diethyl ether, (3:2)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 5.42 (s, 2H, CH_2), 5.99 (br s, 2H), 7.47–7.66 (m, 3H, 3CH), 7.88–7.97 (m, 6H, 6CH), 10.00 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 62.3 (CH_2), 126.0 (2CH), 128.1 (2CH), 128.9 (2CH), 129.2 (2CH), 134.4 (CH), 135.9 (C), 138.6 (C), 139.6 (C), 149.8 (C), 189.3 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 319.0747. Found: 319.0740.

4.1.6.3. *N'*-Hydroxy-4-[2-[4-(*N'*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-2-oxoethylsulfonyl]benzimidamide (34). White solid, mp 211–212 °C (ethyl alcohol/diethyl ether, (3:1)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 5.39 (s, 2H, CH_2), 6.02–6.04 (br s, 4H), 7.81 (d, J = 8.2, 2H, 2CH), 7.88–7.92 (m, 4H, 4CH), 7.97 (d, J = 8.2, 2H, 2CH), 10.01 (br s, 1H), 10.03 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 62.3 (CH_2), 125.6 (2CH), 126.1 (2CH), 128.1 (2CH), 129.2 (2CH), 135.9 (C), 138.6 (2C), 139.6 (C), 149.9 (C), 150.2 (C), 188.7 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 377.0914. Found: 377.0908.

4.1.6.4. 4-[5,5-Diphenyl-3-(phenylsulfonyl)-4,5-dihydrofuran-2-yl]-*N'*-hydroxybenzimidamide (35). White solid, mp 163–164 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 3.82 (s, 2H, CH_2), 5.95 (br s, 2H), 7.28–7.49 (m, 10H, 10CH), 7.53–7.83 (m, 9H, 9CH), 9.89 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 45.2 (CH_2), 91.7 (C), 110.6 (C), 125.2 (2CH), 125.3 (4CH), 126.6 (2CH), 128.0 (2CH), 128.2 (C), 128.8 (4CH), 129.4 (2CH), 129.6 (2CH), 133.6 (CH), 136.2 (C), 141.3 (C), 144.0 (2C), 150.3 (C), 161.1 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 496.1430. Found: 496.1545.

4.1.6.5. *N'*-Hydroxy-4-(2,5,5-triphenyl-4,5-dihydrofuran-3-yl-sulfonyl)benzimidamide (36). White solid, mp 157–158 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 3.83 (s, 2H, CH_2), 5.96 (br s, 2H), 7.28–7.47 (m, 10H, 10CH), 7.51–7.58 (m, 3H, 3CH), 7.66–7.83 (m, 6H, 6CH), 9.99 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 45.0 (CH_2), 91.7 (C), 110.4 (C), 125.3 (4CH), 126.3 (2CH), 126.5 (2CH), 128.0 (2CH), 128.3 (2CH), 128.7 (4CH), 129.5 (2CH), 131.6 (CH), 138.0 (C), 141.2 (C), 144.0 (2C), 149.7 (C), 161.7 (C), 1' (C) not observed in these conditions. HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 497.1530. Found: 497.1521.

4.1.6.6. *N'*-Hydroxy-4-[2-[4-(*N'*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzimidamide (37). White solid, mp 155–156 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 3.83 (s, 2H, CH_2), 6.34 (br s, 2H), 7.06 (br s, 2H), 7.29–7.46 (m, 10H, 10CH), 7.74 (d, J = 8.5, 2H, 2CH), 7.80–7.91 (m, 6H, 6CH), 10.19 (br s, 1H), 10.52 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 45.0 (CH_2), 92.1 (C), 111.1 (C), 125.2 (4CH), 126.4 (2CH), 126.6 (2CH), 126.8 (2CH), 128.1 (2CH), 128.8 (4CH), 129.7 (2CH), 129.8 (C), 130.4 (C), 130.5 (C), 137.2 (C), 141.4 (C), 143.9 (2C), 150.7 (C), 160.9 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 555.1697. Found: 555.1695.

4.1.6.7. 4-[5-Benzyl-5-methyl-3-(phenylsulfonyl)-4,5-dihydrofuran-2-yl]-*N'*-hydroxybenzimidamide (38). White solid, mp 58–61 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 1.42 (s, 3H, CH_3), 2.75–3.03 (m, 4H, 2 CH_2), 5.90 (br s, 2H), 7.11–7.23 (m, 5H, 5CH), 7.47–7.65 (m, 7H, 7CH), 7.71 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 9.83 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 26.8 (CH_3), 41.6 (CH_2), 45.4 (CH_2), 88.5 (C), 109.4 (C), 124.9 (2CH), 126.3 (2CH), 126.9

(CH), 127.4 (C), 128.2 (2CH), 129.0 (2CH), 129.5 (2CH), 130.5 (2CH), 133.2 (CH), 135.4 (C), 136.0 (C), 141.5 (C), 150.5 (C), 161.8 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 449.1530. Found: 449.1528.

4.1.6.8. 4-(5-Benzyl-5-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-yl-sulfonyl)-*N'*-hydroxybenzimidamide (39). White solid, mp 76–80 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 1.43 (s, 3H, CH_3), 2.77–3.04 (m, 4H, 2 CH_2), 5.98 (br s, 2H), 7.14–7.19 (m, 5H, 5CH), 7.38–7.52 (m, 7H, 7CH), 7.79 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 9.99 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 26.9 (CH_3), 41.4 (CH_2), 45.5 (CH_2), 88.5 (C), 109.2 (C), 126.2 (2CH), 126.3 (2CH), 126.8 (CH), 128.0 (2CH), 128.2 (2CH), 128.7 (C), 129.2 (2CH), 130.5 (2CH), 131.0 (C), 136.0 (C), 137.7 (C), 141.5 (C), 149.8 (C), 162.4 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 449.1530. Found: 449.1530.

4.1.6.9. 4-[5-Benzyl-2-[4-(*N'*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]-*N'*-hydroxybenzimidamide (40). White solid, mp 114–117 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 1.43 (s, 3H, CH_3), 2.73–3.03 (m, 4H, 2 CH_2), 6.23 (br s, 2H), 7.10 (br s, 2H), 7.13–7.20 (m, 5H, 5CH), 7.49–7.56 (m, 4H, 4CH), 7.72–7.84 (m, 4H, 4CH), 10.10 (br s, 1H), 10.28 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 26.8 (CH_3), 41.4 (CH_2), 45.5 (CH_2), 88.8 (C), 109.7 (C), 125.7 (2CH), 126.3 (2CH), 126.5 (2CH), 126.8 (CH), 128.2 (2CH), 129.2 (2CH), 130.1 (C), 130.4 (2CH), 133.4 (C), 135.9 (C), 137.2 (C), 141.6 (C), 150.4 (C), 152.7 (C), 161.6 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 507.1697. Found: 507.1718.

4.1.6.10. *N'*-Hydroxy-4-[4-[2-[4-(*N'*-hydroxycarbamimidoyl)-phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]phenyl-amino]benzimidamide (41). White solid, mp 146–147 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 3.79 (s, 2H, CH_2), 5.74 (br s, 2H), 5.94 (br s, 2H), 7.04–7.95 (m, 22H, 22CH), 9.00 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 45.3 (CH_2), 91.3 (C), 112.1 (C), 114.8 (2CH), 118.8 (2CH), 125.2 (2CH), 125.3 (4CH), 126.7 (2CH), 127.4 (2CH), 128.0 (2CH), 128.8 (4CH), 129.5 (2CH), 136.0 (C), 136.6 (C), 141.8 (C), 144.2 (C), 144.3 (2C), 148.2 (C), 150.5 (C), 150.8 (C), 159.4 (C), 167.5 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 646.2119. Found: 646.2099.

4.1.6.11. *N'*-Hydroxy-4-[2-[4-[4-(*N'*-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-yl-sulfonyl]benzimidamide (42). Yellow solid, mp 132 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 3.83 (s, 2H, CH_2), 5.95 (br s, 4H), 7.23–7.85 (m, 22H, 22CH), 8.89 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 45.3 (CH_2), 91.0 (C), 101.2 (C), 108.3 (C), 116.6 (2CH), 117.2 (2CH), 119.9 (C), 120.2 (C), 125.3 (4CH), 126.3 (2CH), 126.4 (2CH), 128.0 (2CH), 128.7 (4CH), 131.3 (2CH), 134.0 (2CH), 138.0 (C), 141.6 (C), 144.1 (2C), 144.4 (C), 146.8 (C), 149.8 (C), 161.3 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ $\text{M}+\text{H}^+$: 646.2119. Found: 646.2098.

4.1.6.12. 4-[4-[5-Benzyl-2-[4-(*N'*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]phenylamino]-*N'*-hydroxybenzimidamide (43). White solid, mp 75–76 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 1.41 (s, 3H, CH_3), 2.79–3.04 (m, 4H, 2 CH_2), 5.74 (br s, 2H), 5.90 (br s, 2H), 7.05–7.24 (m, 10H, 10CH), 7.36 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 7.48–7.66 (m, 3H, 3CH), 7.72 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 8.98 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 26.7 (CH_3), 41.8 (CH_2), 45.5 (CH_2), 88.0 (C), 110.8 (C), 114.8 (2CH), 117.2 (2CH), 118.6 (2CH), 124.8 (2CH), 126.7 (2CH), 126.8 (CH), 128.3 (2CH), 129.1 (2CH), 129.3 (C), 130.3 (C), 130.5 (2CH), 132.7 (C), 135.4 (C),

136.2 (C), 141.9 (C), 146.3 (C), 147.9 (C), 150.4 (C), 160.1 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ $M+H^+$: 598.2119. Found: 598.2125.

4.1.6.13. 4-[5-Benzyl-2-{4-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenylamino]phenyl}-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]-*N*-hydroxybenzimidamide (44). Yellow solid, mp 126 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 1.40 (s, 3H, CH_3), 2.71–3.09 (m, 4H, 2 CH_2), 5.71 (br s, 2H), 5.97 (br s, 2H), 7.20–7.88 (m, 17H, 17CH), 8.76 (br s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 26.7 (CH_3), 41.8 (CH_2), 45.4 (CH_2), 87.7 (C), 100.9 (C), 107.5 (C), 116.3 (2CH), 117.2 (2CH), 119.9 (C), 121.2 (C), 126.1 (2CH), 126.2 (CH), 126.8 (2CH), 128.2 (2CH), 130.5 (2CH), 130.8 (2CH), 133.9 (2CH), 136.1 (C), 137.5 (C), 141.8 (C), 143.7 (C), 147.0 (C), 149.8 (C), 161.9 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ $M+H^+$: 598.2119. Found: 598.2122.

4.1.6.14. *N*-Hydroxy-3-[4-{2-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}phenylamino]benzimidamide (45). White solid, mp 211–212 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 3.78 (s, 2H, CH_2), 5.80 (br s, 2H), 5.94 (br s, 2H), 7.04 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 7.28–7.55 (m, 16H, 16CH), 7.73–7.86 (m, 4H, 4CH), 8.94 (br s, 1H), 9.64 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 45.4 (CH_2), 91.2 (C), 112.0 (C), 114.4 (2CH), 117.0 (CH), 119.9 (CH), 120.5 (CH), 125.1 (2CH), 125.3 (4CH), 128.0 (2CH), 128.5 (C), 128.8 (4CH), 128.9 (2CH), 129.4 (2CH), 129.5 (C), 134.8 (C), 135.9 (C), 140.9 (C), 144.2 (2C), 148.7 (C), 150.4 (C), 151.0 (C), 159.2 (C), 1 (CH) not observed in these conditions. HMRS (EI): m/z calcd for $C_{36}H_{31}N_5O_5S$ $M+H^+$: 646.2119. Found: 646.2104.

4.1.6.15. *N*-Hydroxy-3-[4-{3-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenylsulfonyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-2-yl}phenylamino]benzimidamide (46). Yellow solid, mp 135 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 3.81 (s, 2H, CH_2), 5.79 (br s, 2H), 5.93 (br s, 2H), 7.09–7.80 (m, 22H, 22CH), 8.81 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 45.3 (CH_2), 90.6 (C), 106.8 (C), 114.3 (2CH), 115.5 (C), 115.8 (CH), 117.5 (CH), 119.0 (2CH), 119.7 (CH), 125.3 (4CH), 126.3 (2CH), 127.9 (2CH), 128.7 (4CH), 129.3 (CH), 131.4 (2CH), 134.7 (C), 137.7 (C), 141.5 (C), 141.8 (C), 144.2 (2C), 147.1 (C), 149.8 (C), 151.1 (C), 161.6 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $C_{36}H_{31}N_5O_5S$ $M+H^+$: 646.2119. Found: 646.2104.

4.1.6.16. 3-[4-{5-Benzyl-2-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}phenylamino]-*N*-hydroxybenzimidamide (47). White solid, mp 100–101 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 1.41 (s, 3H, CH_3), 2.72–3.01 (m, 4H, 2 CH_2), 5.81 (br s, 2H), 5.91 (br s, 2H), 7.03–7.38 (m, 12H, 12CH), 7.52–7.56 (m, 3H, 3CH), 7.73 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 8.93 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 26.7 (CH_3), 41.8 (CH_2), 45.5 (CH_2), 87.9 (C), 110.8 (C), 114.4 (2CH), 116.7 (CH), 119.7 (CH), 120.3 (CH), 124.8 (2CH), 126.8 (CH), 128.2 (2CH), 128.6 (2CH), 129.1 (2CH), 129.3 (C), 129.4 (CH), 130.1 (C), 130.5 (2CH), 134.9 (C), 135.4 (C), 136.1 (C), 141.0 (C), 148.3 (C), 150.4 (C), 151.1 (C), 160.0 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ $M+H^+$: 598.2119. Found: 598.2119.

4.1.6.17. 3-[4-{5-Benzyl-3-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenylsulfonyl]-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl}phenylamino]-*N*-hydroxybenzimidamide (48). Yellow solid, mp 114 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 1.38 (s, 3H, CH_3), 2.73–3.02 (m, 4H, 2 CH_2), 5.82 (br s, 2H), 5.97 (br s, 2H), 6.95–7.80 (m, 17H, 17CH), 8.70 (br s, 1H), 9.64 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 26.6 (CH_3), 45.4 (CH_2), 41.9 (CH_2), 87.3 (C), 106.0 (C), 114.2 (2CH), 115.6 (CH), 118.4 (CH), 118.8 (C),

119.5 (CH), 126.2 (4CH), 126.8 (CH), 128.2 (2CH), 129.2 (CH), 130.5 (2CH), 130.9 (2CH), 134.7 (C), 136.2 (C), 137.5 (C), 141.7 (C), 142.1 (C), 146.4 (C), 149.9 (C), 151.2 (C), 162.3 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ $M+H^+$: 646.2119. Found: 646.2126.

4.1.6.18. *N*-Hydroxy-2-[4-{2-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}phenylamino]benzimidamide (49). White solid, mp 129–131 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 3.79 (s, 2H, CH_2), 5.94 (br s, 2H), 6.01 (br s, 2H), 7.03 (d, J = 8.5, 2H, 2CH), 7.28–7.95 (m, 20H, 20CH), 9.16 (br s, 1H), 9.87 (br s, 2H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 45.3 (CH_2), 91.4 (C), 105.2 (C), 111.9 (C), 115.8 (2CH), 115.9 (2CH), 117.5 (C), 122.2 (C), 124.1 (CH), 126.2 (2CH), 125.3 (4CH), 127.4 (CH), 128.0 (2CH), 128.5 (CH), 128.8 (4CH), 129.5 (2CH), 131.3 (C), 134.4 (CH), 134.7 (C), 136.0 (C), 144.2 (2C), 148.1 (C), 150.5 (C), 159.7 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $C_{36}H_{31}N_5O_5S$ $M+H^+$: 646.2119. Found: 646.2119.

4.1.6.19. *N*-Hydroxy-2-[4-{3-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenylsulfonyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-2-yl}phenylamino]benzimidamide (50). Yellow solid, mp 210 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 3.83 (s, 2H, CH_2), 5.95–6.04 (br s, 4H), 7.13–7.78 (m, 22H, 22CH), 9.90–9.97 (br s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 45.3 (CH_2), 90.8 (C), 107.5 (C), 116.0 (2CH), 118.0 (CH), 118.8 (C), 120.8 (2CH), 125.3 (4CH), 126.2 (2CH), 126.3 (2CH), 127.9 (2CH), 128.7 (4CH), 129.4 (CH), 131.4 (2CH), 137.8 (C), 139.8 (C), 141.7 (C), 144.1 (2C), 145.9 (C), 149.8 (C), 152.2 (C), 161.5 (C). 1' (C) not observed in these conditions. HMRS (EI): m/z calcd for $C_{36}H_{31}N_5O_5S$ $M+H^+$: 646.2119. Found: 646.2105.

4.1.6.20. 2-[4-{5-Benzyl-2-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}phenylamino]-*N*-hydroxybenzimidamide (51). White solid, mp 117–118 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 1.41 (s, 3H, CH_3), 2.72–2.94 (m, 4H, 2 CH_2), 5.90 (br s, 2H), 6.02 (br s, 2H), 7.01–7.28 (m, 9H, 9CH), 7.36 (d, J = 8.7, 2H, 2CH), 7.51 (d, J = 8.3, 2H, 2CH), 7.59–7.63 (m, 1H, CH), 7.72 (d, J = 8.3, 2H, 2CH), 7.78–7.82 (m, 1H, CH), 9.83 (br s, 2H), 9.92 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 26.8 (CH_3), 41.8 (CH_2), 45.5 (CH_2), 88.1 (C), 110.8 (C), 116.0 (2CH), 118.8 (CH), 121.7 (CH), 124.9 (CH), 126.9 (CH), 128.2 (2CH), 128.6 (2CH), 128.9 (CH), 129.1 (2CH), 129.5 (CH), 130.5 (2CH), 131.3 (C), 134.4 (C), 134.7 (C), 135.4 (C), 136.1 (C), 139.3 (C), 147.3 (C), 150.5 (C), 152.1 (C), 160.3 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ $M+H^+$: 598.2119. Found: 598.2126.

4.1.6.21. 2-[4-{5-Benzyl-3-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenylsulfonyl]-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl}phenylamino]-*N*-hydroxybenzimidamide (52). Yellow solid, mp 105 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 1.40 (s, 3H, CH_3), 2.71–3.09 (m, 4H, 2 CH_2), 5.97 (br s, 4H), 7.04–7.78 (m, 17H, 17CH), 8.89 (br s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 26.4 (CH_3), 41.6 (CH_2), 45.2 (CH_2), 87.3 (C), 103.3 (C), 106.9 (C), 115.8 (2CH), 117.4 (C), 120.0 (C), 120.3 (CH), 122.4 (CH), 125.9 (2CH), 126.5 (CH), 127.9 (2CH), 130.2 (2CH), 130.5 (2CH), 130.7 (CH), 134.0 (CH), 134.3 (2CH), 135.9 (C), 137.3 (C), 141.7 (C), 145.0 (C), 145.3 (C), 149.6 (C), 161.8 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ $M+H^+$: 646.2119. Found: 646.2127.

4.1.6.22. *N*-Hydroxy-4-[4-{2-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}styryl]benzimidamide (53). White solid, mp 129 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 3.83 (s, 2H, CH_2), 5.85 (br s, 2H), 5.95 (br s, 2H), 7.31–7.42 (m, 12H, 12CH), 7.70–7.80 (m, 12H, 12CH), 9.71 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-

δ : 45.2 (CH₂), 91.7 (C), 110.8 (C), 125.2 (2CH), 125.3 (4CH), 125.9 (2CH), 126.9 (2CH), 127.1 (2CH), 127.3 (2CH), 128.0 (CH), 128.2 (2CH), 128.3 (CH), 128.7 (4CH), 129.4 (2CH), 131.7 (C), 133.3 (C), 136.2 (C), 137.0 (C), 139.5 (C), 142.1 (C), 144.0 (2C), 150.3 (C), 150.6 (C), 160.9 (C). HMRS (EI): m/z calcd for C₃₈H₃₂N₄O₅S M+H⁺: 657.2166. Found: 657.2184.

4.1.6.23. *N*'-Hydroxy-4-[4-{3-[4-(*N*'-hydroxycarbamimidoyl)-phenylsulfonyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-2-yl}styryl]benzimidamide (54). Yellow solid, mp 133 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ : 3.85 (s, 2H, CH₂), 5.85 (br s, 2H), 5.96 (br s, 2H), 7.29–7.54 (m, 12H, 12CH), 7.63–7.95 (m, 12H, 12CH), 9.71 (br s, 1H), 9.99 (br s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆), δ : 45.2 (CH₂), 91.6 (C), 110.2 (C), 125.3 (4CH), 125.8 (2CH), 126.3 (2CH), 126.4 (2CH), 126.5 (2CH), 126.7 (2CH), 128.0 (2CH), 128.7 (4CH), 130.0 (2CH), 130.4 (CH), 130.7 (CH), 132.9 (C), 133.0 (C), 137.3 (C), 137.8 (C), 140.2 (C), 141.3 (C), 144.0 (2C), 149.8 (C), 150.6 (C), 161.3 (C). HMRS (EI): m/z calcd for C₃₈H₃₂N₄O₅S M+H⁺: 657.2166. Found: 657.2178.

4.1.6.24. 4-[4-{5-Benzyl-2-(4-[*N*'-hydroxycarbamimidoyl]-phenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}styryl]-*N*'-hydroxybenzimidamide (55). White solid, mp 145–147 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ : 1.41 (s, 3H, CH₃), 2.75–3.02 (s, 4H, 2CH₂), 5.83 (br s, 2H), 5.89 (br s, 2H), 7.10–7.21 (m, 5H, 5CH), 7.40–7.52 (m, 6H, 6CH), 7.66–7.74 (m, 8H, 8CH), 9.69 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆), δ : 26.8 (CH₃), 42.8 (CH₂), 45.4 (CH₂), 88.4 (C), 109.6 (C), 124.8 (2CH), 125.8 (2CH), 126.8 (3CH), 126.9 (2CH), 127.2 (CH), 127.3 (2CH), 128.2 (2CH), 129.0 (C), 129.1 (2CH), 130.4 (2CH), 131.5 (CH), 133.2 (C), 135.6 (C), 136.0 (C), 137.1 (C), 139.9 (C), 141.8 (C), 150.3 (C), 150.6 (C), 161.6 (C). HMRS (EI): m/z calcd for C₃₄H₃₂N₄O₅S M+H⁺: 609.2166. Found: 609.2173.

4.1.6.25. 4-[5-Benzyl-2-{4-[4-(*N*'-hydroxycarbamimidoyl)styryl]-phenyl}-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]-*N*'-hydroxybenzimidamide (56). Yellow solid, mp 110 °C (ethyl alcohol/water, (1:1)) ¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ : 1.44 (s, 3H, CH₃), 2.73–3.05 (m, 4H, 2CH₂), 5.84 (br s, 2H), 5.99 (br s, 2H), 7.14–7.84 (m, 19H, 19CH), 9.70 (br s, 1H), 9.99 (br s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆), δ : 26.8 (CH₃), 41.6 (CH₂), 45.5 (CH₂), 88.3 (C), 109.0 (C), 109.3 (C), 125.8 (2CH), 126.0 (2CH), 126.5 (CH), 126.6 (2CH), 126.7 (2CH), 126.8 (CH), 127.6 (2CH), 128.2 (2CH), 129.7 (2CH), 130.5 (CH), 132.9 (2CH), 136.0 (C), 137.7 (C), 139.0 (C), 141.5 (C), 141.6 (C), 141.7 (C), 149.8 (C), 150.7 (C), 161.9 (C). HMRS (EI): m/z calcd for C₃₄H₃₂N₄O₅S M+H⁺: 609.2166. Found: 609.2177.

4.2. Biology

4.2.1. General

Cell culture media (RPMI 1640 and M199), foetal calf serum (FCS), L-glutamine, non essential amino acids and others medium additives were from Eurobio (Paris, France). All other chemicals were of highest chemical purity and were purchased from Sigma except contrary mention. Stock solutions of amidoxime derivatives were prepared in DMSO. Stock solutions of reference drugs (doxorubicin and pentamidine) were prepared in DMSO. Flow cytometry was performed at the Faculté de Pharmacie de Marseille, using a FACSort flow cytometer apparatus (Becton Dickinson, Paris, France), equipped with an argon laser (power of 15 mW, and wavelength of 488 nm).

4.2.2. Cytotoxic assays on human monocytes THP1

Cytotoxicity was assessed on human monocytes THP1 (ATCC, Manassas VA, USA) by flow cytometry as described previously.²¹

Late log-phase THP1 cells were incubated in RPMI 1640 (without phenol red) supplemented with 10% FCS, 2% L-glutamine and 1% penicillin–streptomycin mix (complete RPMI medium) and a range of compound concentrations incorporated in duplicate (final DMSO concentration less than 0.5% v/v). Appropriate controls treated with or without solvent (DMSO), and various concentrations of doxorubicin (positive control) and pentamidine were added to each set of experiments. After 72 h incubation at 37 °C and 6% CO₂, cell growth was measured by flow cytometry after staining monocytes with 5 μ L of propidium iodide. Antiproliferative activity was evaluated by counting the number of live cells in a 100 μ L sample. Inhibitory concentration 50% (IC₅₀ THP1) was defined as the concentration of drug required to induce a 50% in the THP1 cell proliferation compared to the control. IC₅₀ was calculated by non-linear regression analysis processed on dose–response curves, using GraphPad Prism (version 4.03) software. IC₅₀ values represent the mean value calculated from three independent experiments.

4.2.3. Antileishmanial activity

The effects of the tested compounds on the growth of *Leishmania donovani* promastigotes (GFP-transfected strain HOM/IN/01/2001, kindly provided by Dr. N. Singh, Lucknow, India) were assessed by flow cytometry as described previously by Singh and Dube.²² Briefly, promastigotes in late log-phase in M199 medium supplemented with 10% FCS and 500 μ g/mL of G418 were incubated at an average density of 10⁵ parasites/mL in 24-well plates with various concentrations of compounds dissolved in DMSO (final concentration less than 0.5% v/v) incorporated in duplicate. Appropriate controls treated by DMSO or pentamidine (reference drug) were added to each set of experiments. After a 72-h incubation period at 27 °C, parasite growth was determined using a FACSort flow cytometer. Settings were: Forward Scatter (FSC-H), size: Voltage E-1, gain 1, mode Lin; Side Scatter (SSC-H), granularity: Voltage 489, gain 1, mode Lin; Fluorescence 1 (FL1), green fluorescence: Voltage 505, gain 1, mode Log. Pentamidine and amphotericin B were used as the reference drug. Inhibitory concentration 50% (IC₅₀ *Ld*) was defined as the concentration of drug required to induce a 50% in the *Leishmania* proliferation compared to the control. IC₅₀ was calculated by non-linear regression analysis processed on dose–response curves, using GraphPad Prism (version 4.03) software. IC₅₀ values represent the mean value calculated from three independent experiments.

Acknowledgments

This work is supported by the CNRS and the Universities of Aix-Marseille. The authors thank V. Remusat for the NMR spectra recording and V. Monnier for the mass spectra recording.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.bmc.2010.06.099.

References and notes

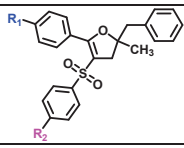
- Chappuis, F.; Sundar, S.; Hailu, A.; Ghalib, H.; Rijal, S.; Peeling, R. W.; Alvar, J.; Boelaert, M. *Nat. Rev. Microb.* **2007**, *5*, 7.
- Croft, S. L.; Sundar, S.; Fairlamb, A. H. *Clin. Microbiol. Rev.* **2006**, *19*, 111.
- Sands, M.; Kron, M. A.; Brown, R. B. *Rev. Infect. Dis.* **1985**, *7*, 625.
- Bray, P. G.; Barrett, M. P.; Ward, S. A.; De Koning, H. P. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 232.
- Berman, J. D. *Clin. Infect. Dis.* **1997**, *24*, 684.
- Damper, D.; Patton, C. L. *J. Protozool.* **1976**, *23*, 349.
- (a) Salamone, F. R.; Cunha, B. A. *Clin. Pharm.* **1988**, *7*, 501; (b) Castro, M. *Semin. Respir. Infect.* **1998**, *13*, 296.
- Waalkes, T. P.; Makulu, D. R. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* **1976**, *43*, 171.
- Fairlamb, A. H. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 488.
- (a) Boykin, D. W.; Kumar, A.; Spychala, J.; Zhou, M.; Lombardy, R. J.; Wilson, W. D.; Dykstra, C. C.; Jones, S. K.; Hall, J. E. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 912; (b) Zimmer, C.; Wahnert, U. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1986**, *47*, 31.

11. (a) Thuita, J. K.; Karanja, S. M.; Wenzler, T.; Mdachi, R. E.; Ngotho, J. M.; Kagira, J. M.; Tidwell, R.; Brun, R. *Acta Trop.* **2008**, *108*, 6; (b) Chen, D.; Marsh, R.; Aberg, J. A. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2007**, *5*, 921.
12. (a) Vanelle, P.; De Meo, M. P.; Maldonado, J.; Nouguier, R.; Crozet, M. P.; Laget, M.; Dumenil, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 241; (b) Delmas, F.; Gasquet, M.; Timon-David, P.; Madadi, N.; Vanelle, P.; Vaille, A.; Maldonado, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 23; (c) Rathelot, P.; Azas, N.; El Kashef, H.; Delmas, F.; Di Giorgio, C.; Timon-David, P.; Maldonado, J.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 671; (d) Upcroft, J. A.; Dunn, L. A.; Wright, J. M.; Benakli, K.; Upcroft, P.; Vanelle, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 344; (e) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Hutter, S.; Castera-Ducros, C.; Laget, M.; Dumetre, A.; Gasquet, M.; Reboul, J. P.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4313.
13. (a) Curti, C.; Laget, M.; Ortiz Carle, A.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 880; (b) Cohen, A.; Crozet, M. D.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1736.
14. (a) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339; (b) Demir, A. S.; Emrullahoglu, M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 321.
15. Curti, C.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 200.
16. Janey, J. M. Buchwald–Hartwig Amination. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Jack Li, J., Corey, E. J., Eds.; Wiley-Interscience, 2007; p 564, and references herein.
17. Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245.
18. (a) Herrmann, W. A. Catalytic Carbon–Carbon Coupling by Palladium Complexes: Heck Reactions. In *Applied Homogeneous Catalysis with Metal Complexes*; Cornils, B., Ed.; VCH: Weinheim, 1996; p 712. and references herein; (b) Bräse, S.; de Meijere, A. Palladium-catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes—The Heck Reaction. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; p 99. and references herein.
19. Chackal-Catoen, S.; Miao, Y.; Wilson, D.; Wenzler, T.; Brun, R.; Boykin, D. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7434.
20. Gebre-Hiwot, A.; Tadesse, G.; Croft, S. L.; Frommel, D. *Acta Trop.* **1992**, *51*, 237.
21. Hadjeri, M.; Barbier, M.; Ronot, X.; Mariotte, A.-M.; Boumendjel, A.; Boutonnat, J. J. *Med. Chem.* **2003**, *46*, 2125.
22. Singh, N.; Dube, A. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2004**, *71*, 400.

Grâce aux deux précédentes méthodologies de synthèse sous irradiation micro-ondes développées au sein de l'équipe que sont la synthèse de sulfones¹ et leurs cyclisations radicalaires oxydatives médiées par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$,² nous avons pu obtenir 10 dihydrofuranes avec d'assez bons rendements.

Face au faible rendement obtenu pour le composé **15**, nous avons également étudié l'influence du substrat, autrement dit de la sulfone β -carbonylée sur cette réaction. Il avait déjà été mis en évidence que la nature du substituant R_2 n'avait aucune influence sur les rendements des réactions de cyclisation radicalaire oxydative *via* l'acétate de manganèse(III).⁴ Nous avons donc supposé que la différence de rendements observée provenait de la nature du substituant R_1 . En comparant les résultats du Tableau 1 (ci-dessous), on constate que lorsque le groupement R_1 est un fort groupement mésomère attracteur tel le groupement nitro, alors on obtient un rendement de 84%.⁴ Il en est de même pour le groupement cyano, à la fois mésomère et inductif attracteur, qui donne un assez bon rendement (52%). On obtient, par contre, de très faibles rendements, de l'ordre de 8 à 10%, en partant d'une sulfone β -carbonylée substitué par un méthyle ou un brome. Tout ceci pourrait être expliqué par le fait qu'un groupement mésomère attracteur favoriserait la forme énolique de la sulfone β -carbonylée. Par conséquent, l'initiation de la réaction serait plus rapide, ce qui aboutirait à un rendement nettement supérieur.

Tableau 1 : Influence du groupement R_1 de la sulfones β -carbonylée sur la cyclisation radicalaire oxydative médiée par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$

R_1	R_2	
NO_2	H	84
CN	CN	52
Br	CN	10
Me	CN	<8

Pour ce qui est des réactions pallado-catalysées (Buchwald-Hartwig et Heck) conduites sur les dérivés du dihydrofurane portant un brome, elles nous ont permis de synthétiser 16 molécules. Par ailleurs, nous constatons que les meilleurs rendements ont été obtenus avec les dérivés

¹ C. Curti; M. Laget; A. Ortiz Carle; A. Gellis; P. Vanelle *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 880.

² C. Curti; M. D. Crozet; P. Vanelle *Tetrahedron* **2009**, 65, 200.

portant le brome sur la partie sulfonique. Ceci s'explique facilement par l'influence de la sulfone qui, par le biais de ses effets attracteurs va appauvrir l'aryle. Ce dernier se retrouvant plus électrophile sur la position bromée, l'addition oxydante du palladium sera par conséquent favorisée, étant donné que le substrat sera avide d'électrons.³

Au cours de cette étude, 25 amidoximes ont pu être synthétisées avec de bons rendements et être testées. Parmi elles, 3 molécules ne présentant pas le noyau dihydrofurane, n'ont présenté aucune activité anti-leishmaniale, d'où la nécessité de conserver le noyau central de la structure.

En revanche, certaines mono- et di-amidoximes ont montré une bonne activité sur *Leishmania donovani* promastigotes avec des CI_{50} inférieures voire similaires à celle de la pentamidine, médicament pris pour référence.

Cependant, avoir une bonne activité ne suffit pas. Il faut également que la molécule testée soit peu toxique, pour cela on se réfère à la CI_{50} trouvée sur THP1, ce qui correspond à la concentration inhibant la moitié des monocytes. Ainsi, grâce à ces deux valeurs, on peut estimer l'index de sélectivité, exprimé comme étant le ratio de CI_{50} THP1 sur CI_{50} *Leishmania donovani* promastigotes. Cet index prend ainsi en compte les deux premières caractéristiques d'un candidat médicament que sont l'innocuité et l'efficacité.

Ainsi, nous retiendrons particulièrement les quatre molécules suivantes que sont :

- ✓ les monoamidoximes **38** et **39** (Figure 1)
- ✓ ainsi que les diamidoximes **50** et **52** (Figure 2).

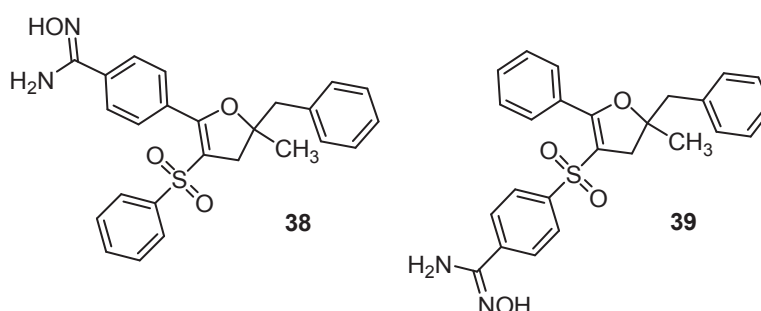


Figure 1

³ S. Schröter; C. Stock; T. Bach *Tetrahedron* **2005**, 61, 2245.

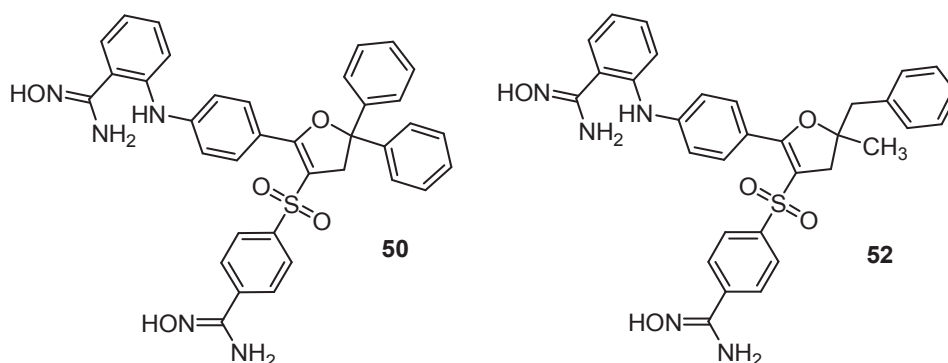


Figure 2

I) Pharmacomodulation de monoamidoximes

Dans la continuité de nos travaux de pharmacomodulation, et du fait des assez bonnes activités biologiques rencontrées sur *Leishmania donovani* promastigotes,⁴ nous nous sommes focalisés sur la synthèse d'autres monoamidoximes en faisant varier aussi bien la position de l'hydroxyamidine (autrement dit position 2 ou 3 du dihydrofurane) que la nature des substituants présents sur l'aryle de l'autre bras de la molécule (Figure 3).

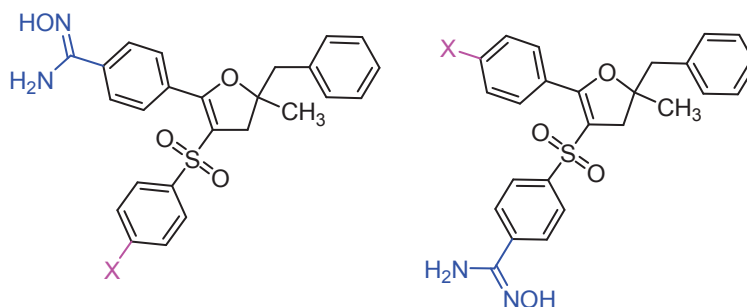


Figure 3

L'intérêt de ces monoamidoximes proviendrait de leur possible mécanisme d'action original. Sharad *et al.* ont récemment décrit une monoamidoxime avec une bonne activité anti-leishmanienne, meilleure que celle de la pentamidine (Figure 4).⁵

⁴ A. Bouhlel; C. Curti; A. Dumètre; M. Laget; M. D. Crozet; N. Azas; P. Vanelle *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7310.

⁵ P. Sharad; S. C. Shikha; M. S. C. Prem; S. Nishi; V. Aditya; G. Suman *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5793.

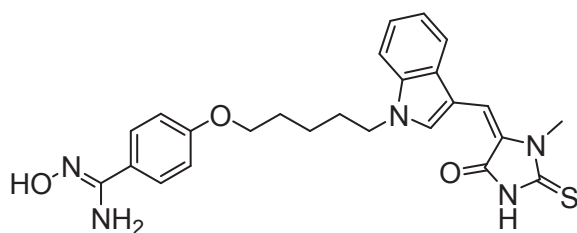


Figure 4

Toutes les molécules obtenues ont pu par la suite faire aussi l'objet d'évaluations biologiques par le laboratoire Infections Parasitaires : Transmission, Physiopathologie et Thérapeutiques IP-TPT UMR_MD3 de Aix-Marseille Université.

Ce travail a pu faire l'objet d'une publication.⁶

⁶ L. Paloque; A. Bouhlel; C. Curti; A. Dumètre; P. Verhaeghe; N. Azas; P. Vanelle *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2984.



Original article

Synthesis and evaluation of monoamidoxime derivatives: Toward new antileishmanial compounds

Lucie Paloque^a, Ahlem Bouhlef^b, Christophe Curti^b, Aurélien Dumètre^a, Pierre Verhaeghe^b, Nadine Azas^a, Patrice Vanelle^{b,*}^a UMR-MD3-Relations Hôte-Parasites, Pharmacologie et Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, Université d'Aix-Marseille II, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05, France^b Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicale (LPCR), Faculté de Pharmacie, Universités d'Aix-Marseille I, II, et III – CNRS, UMR 6264: Laboratoire Chimie Provence, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 February 2011

Received in revised form

7 April 2011

Accepted 9 April 2011

Available online 15 April 2011

Keywords:

Manganese(III) acetate

Amidoxime

Leishmania donovani

Anti-infectious

ABSTRACT

A new series of monoamidoxime derivatives was synthesized using manganese(III) acetate by microwave irradiation. Several amidoximes (**27–31**, **33**, **38**) showed valuable *in vitro* activities toward *Leishmania donovani* promastigotes, exhibiting IC₅₀ values between 5.21 and 7.89 μM. In parallel, the cytotoxicity of these compounds was evaluated on murine J774A.1 cells, revealing the corresponding selectivity index (SI). Among the 13 tested compounds, 4 monoamidoximes (**27–30**) exhibited an SI more than 20 times better than pentamidine. Moreover, monoamidoxime **28** (4-[5-Benzyl-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]-N'-hydroxybenzimidamide) is 40 times more selective than pentamidine, and 1.6 times more than amphotericin B, used as reference drug compounds.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Leishmaniasis is one of the most widespread parasitic diseases. It is transmitted by the bite of a sand-fly contaminated by a flagellate protozoan belonging to the genus *Leishmania*. The disease is endemic in 89 countries and its visceral form, caused by *Leishmania donovani*, leads to 5,00,000 new cases and 50,000 deaths per year [1].

1,5-Bis(4-amidinophenoxy)pentane (pentamidine, Scheme 1) is a well-known antiprotozoan aromatic diamidine [2]. It is commonly used against various infections such as leishmaniasis [3,4], trypanosomiasis [3,5] and HIV-related *Pneumocystis jirovecii* opportunistic pneumonia [6]. In spite of its wide antiparasitic spectrum, the use of pentamidine remains limited by its high toxicity, in particular nephro-, cardio- and neurological toxicities [2,7]. Furthermore, at physiological pH, amidine groups are salified, decreasing membrane permeability and thus necessitating parenteral administration [8].

Arylamidines are known to bind to the minor groove of AT DNA sequences along the phosphodiester backbone [9,10]. Two amidinium end groups appear to be necessary for this interaction [11] while the central part of the drug inserts into the minor groove.

Among the series of synthetic arylamidines, pafuramidine (Scheme 1) has shown interesting therapeutic activities against *L. donovani* and offers good oral bioavailability due to the replacement of amidines by methoxyamidoximes [12].

In the course of our ongoing work on the preparation of antiparasitic compounds [13], we have previously reported the synthesis of diarylamidoxime derivatives, yielding a 2,3-dihydrofuran instead of the furan scaffold of pafuramidine [14]. Several of these diamidoxime derivatives exhibited good activity against *L. donovani*. Surprisingly, monoamidoxime derivatives also had good activity, whereas with amidoxime, two scaffolds appeared to be necessary for antiparasitic potential. We present herein a complementary study in which we synthesized various substituted monoamidoximes, in order to confirm and further characterize this newly-observed activity.

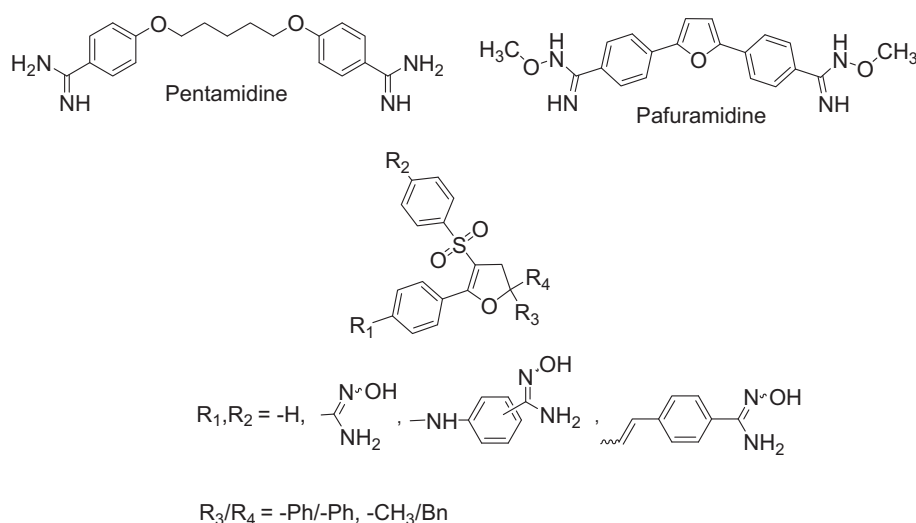
2. Results and discussion

2.1. Chemistry

Several β-ketosulfones (**1–13**) were synthesized using a previously reported microwave-irradiated method [15].

Sodium sulfite, sodium bicarbonate and sulfonyl chlorides in water were irradiated at 500 W for 20 min in a microwave oven. An ethanolic solution of the corresponding acetophenone was then

* Corresponding author. Tel.: +33 4 91 83 55 80; fax: +33 4 91 79 46 77.
E-mail address: patrice.vanelle@univmed.fr (P. Vanelle).



Scheme 1.

added to sodium sulfinate and the reaction mixture was irradiated for 10 min to produce sulfones in good yields (**1–13**) (Scheme 2).

Following a previously described procedure [16], manganese(III) acetate was added to glacial acetic acid, and the suspension was irradiated in a microwave oven at 80 °C for 15 min until solubilization. To this solution, β -ketosulfone **1–13** and (2-methylallyl)benzene were added and the mixture was irradiated (200 W) for 60 min.

The desired 2,3-dihydrofuran derivatives (**14–26**) were obtained (Scheme 3) in low to good yields. Yields highly depend on the R_1 substituent on the acetophenone moiety.

Finally, 10 equivalents of hydroxylamine hydrochloride and potassium *tert*-butoxide were added to previously synthesized nitrile derivative (**14–26**) in DMSO (Scheme 4) [17]. Corresponding monoamidoximes (**27–39**) were obtained in good yields (Table 1).

2.2. Biology

Synthesized amidoximes **27–39** were evaluated *in vitro* for their activity against promastigotes of *L. donovani* strain MHOM/IN/00/DEVI and for their cytotoxicity toward mouse J774A.1 macrophages that serve as an *in vitro* host cell model for screening antileishmanial drugs [18]. The results of the evaluation are summarized in Table 2.

2.2.1. Antiparasitic activity

All monoamidoxime derivatives tested exhibited antileishmanial activity. One of them, monoamidoxime **30**, showed better antileishmanial activity than that of pentamidine ($IC_{50} = 5.21 \mu M$ versus $6.29 \mu M$). Moreover, 6 other monoamidoximes **27–29**, **31**, **33**, **38** (Scheme 5) had antileishmanial activities close to that of pentamidine (IC_{50} between 6.29 and $7.89 \mu M$).

Substituents such as halogen, trifluoromethyl or methoxy groups improved antileishmanial activity on monoamidoximes.

The best activities were obtained for substituents carried on the sulfone moiety with amidoxime carried on the other benzenic moiety. Given the IC_{50} of monoamidoximes **32** and **39**, nitro groups seem to decrease antileishmanial activities.

2.2.2. Cytotoxicity

Compared to the cytotoxicity of pentamidine ($IC_{50} = 1.03 \mu M$) and amphotericin B ($IC_{50} = 3.14 \mu M$), the cytotoxicity of monoamidoximes ranged from low to moderate ($50.65–7.05 \mu M$).

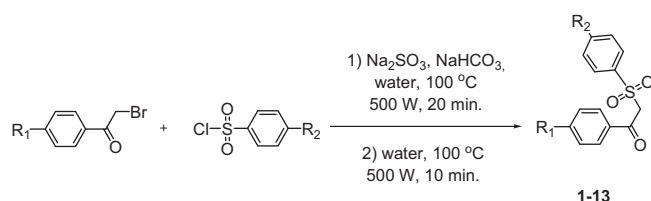
For the most active compounds, cytotoxicity values of monoamidoximes **27–30** were low ($20.07–45.53 \mu M$). Cytotoxicity seems to be increased by iodo and methoxy substituents when amidoxime is carried on the sulfone moiety.

By comparing antileishmanial activity and cytotoxicity we determined a selectivity index. This SI is better than that of pentamidine (0.16) for all of our molecules. 4 monoamidoximes (**27–30**) are over 20 times more selective than pentamidine ($3.71–6.37$), and the most interesting monoamidoxime, **28**, which bears a fluoro-substituent on the sulfone moiety (Scheme 6), is 40 times more selective than pentamidine and 1.6 times more than amphotericin B.

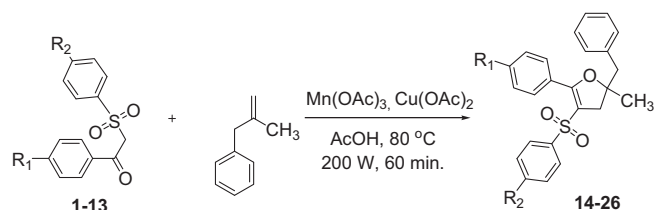
3. Conclusion

In conclusion, manganese(III)-assisted reactions allowed the synthesis of a new series of monoamidoximes. Thirteen tested products exhibited antileishmanial activity and moderate cytotoxicity with a better selectivity index compared to pentamidine, used as reference.

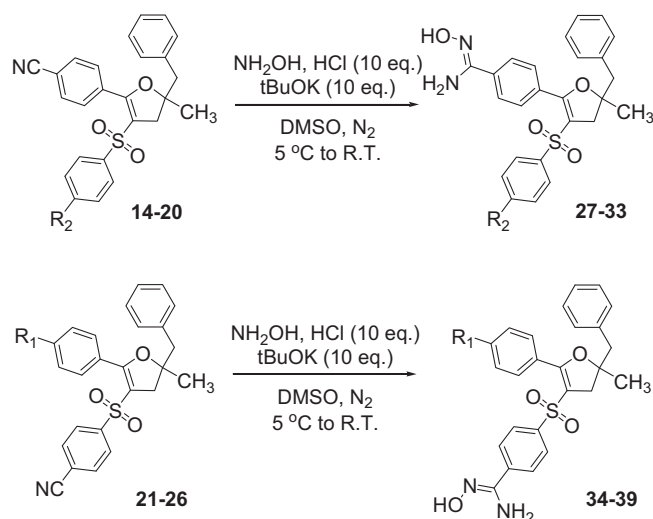
Moreover, molecule **30**, a bromo derivative, has the lowest IC_{50} against *L. donovani* promastigote ($5.21 \mu M$ versus $6.29 \mu M$ for pentamidine), and molecule **28**, a fluoro derivative, has an interesting activity coupled with low cytotoxicity, making it 40 times



Scheme 2.



Scheme 3.



Scheme 4.

more selective than pentamidine, and 1.6 times more than amphotericin B. With a view to refining these findings, pharmacomodulation studies are in progress, targeting substituents on position 5 of the dihydrofuran.

4. Experimental

4.1. Chemistry

4.1.1. Instruments and analyses

Microwave-assisted reactions were performed in a multimode microwave oven ETHOS Synth Lab Station (Ethos start, Milestone Inc.). Melting points were determined with a B-540 Büchi melting point apparatus. ^1H NMR (200 MHz) and ^{13}C NMR (50 MHz) spectra were recorded on a Bruker ARX 200 spectrometer at the Service Interuniversitaire de RMN de la Faculté de Pharmacie de Marseille. ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts (δ) are reported in parts per million with respect to CDCl_3 7.26 ppm (^1H) and 77 ppm (^{13}C). Elemental analysis was carried out at the Spectropole de la Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme. The following adsorbent was used for flash column chromatography: silica gel 60 (Merck, particle size 0.063–0.200 nm, 70–230 mesh ASTM). TLC was performed on 5 cm $\times$ 10 cm aluminum plates coated with silica gel 60F₂₅₄ (Merck) in appropriate solvent. Mass spectra were run on an API-QqToF mass spectrometer.

4.1.2. β -Ketosulfones synthesis

Compounds **1–13** were synthesized according to previously described procedures [14,15].

4.1.2.1. β -[2-(4-(Trifluoromethyl)phenylsulfonyl)acetyl]benzonitrile (**1**)

White solid, mp 186–187 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 4.78 (s, 2H, CH_2), 7.82 (d, J = 8.6, 2H, 2CH), 7.87 (d, J = 8.1, 2H, 2CH), 8.04 (d, J = 8.1, 2H, 2CH), 8.08 (d, J = 8.6, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 63.3 (CH_2), 117.4 (C), 117.8 (C), 122.9 (q, J = 273.3, C), 126.5 (q, J = 4.0, 2CH), 129.3 (2CH), 129.7 (2CH), 132.7 (2CH), 136.2 (q, J = 33.3, C), 138.2 (C), 141.7 (C), 186.7 (C). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ (353.32 g mol $^{-1}$): C, 54.39; H, 2.85; N, 3.96. Found: C, 54.43; H, 2.75; N, 3.94.

4.1.2.2. β -[2-(4-Fluorophenylsulfonyl)acetyl]benzonitrile (**2**). White solid, mp 160–161 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 4.74 (s, 2H, CH_2), 7.21–7.30 (m, 2H, 2CH), 7.82 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 7.88–7.94 (m, 2H, 2CH), 8.08 (d, J = 8.4, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3),

δ : 63.7 (CH_2), 116.8 (d, J = 22.7, 2CH), 117.5 (C), 117.7 (C), 129.7 (2CH), 131.6 (d, J = 9.9, 2CH), 132.7 (2CH), 134.2 (d, J = 3.3, C), 138.3 (C), 166.3 (d, J = 258.3, C), 187.0 (C). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_3\text{S}$ (303.31 g mol $^{-1}$): C, 59.40; H, 3.32; N, 4.62. Found: C, 59.35; H, 3.35; N, 4.59.

4.1.2.3. 4-[2-(4-Chlorophenylsulfonyl)acetyl]benzonitrile (**3**). White solid, mp 146–148 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 4.75 (s, 2H, CH_2), 7.54 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 7.78–7.82 (m, 4H, 4CH), 8.06 (d, J = 8.4, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 63.5 (CH_2), 117.4 (C), 117.6 (C), 129.6 (2CH), 129.7 (2CH), 130.0 (2CH), 132.6 (2CH), 136.6 (C), 138.3 (C), 141.4 (C), 186.9 (C). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S}$ (319.76 g mol $^{-1}$): C, 56.34; H, 3.15; N, 4.38. Found: C, 55.94; H, 3.10; N, 4.30.

4.1.2.4. 4-[2-(4-Bromophenylsulfonyl)acetyl]benzonitrile (**4**) [14]

4.1.2.4.1. 4-[2-(4-Iodophenylsulfonyl)acetyl]benzonitrile (**5**). White solid, mp 179 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 4.72 (s, 2H, CH_2), 7.57 (d, J = 8.6, 2H, 2CH), 7.82 (d, J = 8.5, 2H, 2CH), 7.94 (d, J = 8.6, 2H, 2CH), 8.07 (d, J = 8.5, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 63.6 (CH_2), 102.9 (C), 117.5 (C), 117.7 (C), 129.7 (2CH), 129.8 (2CH), 132.7 (2CH), 137.8 (C), 138.3 (C), 138.7 (2CH), 186.9 (C). Anal. Calcd

Table 1
Synthesis of amidoximes from nitriles.

Compound	R ₁	R ₂	Yield (%) ^a
27	N-OH -C- NH ₂	-CF ₃	91
28	N-OH -C- NH ₂	-F	85
29	N-OH -C- NH ₂	-Cl	79
30	N-OH -C- NH ₂	-Br	89
31	N-OH -C- NH ₂	-I	83
32	N-OH -C- NH ₂	-NO ₂	80
33	N-OH -C- NH ₂	-OCH ₃	89
34	-CF ₃	N-OH -C- NH ₂	81
35	-F	N-OH -C- NH ₂	93
36	-Cl	N-OH -C- NH ₂	91
37	-Br	N-OH -C- NH ₂	56
38	-I	N-OH -C- NH ₂	83
39	-NO ₂	N-OH -C- NH ₂	55

^a Yield of isolated product based on the corresponding 2,3-dihydrofuran.

Table 2*In vitro* activity/cytotoxicity of compounds **27–39**.

Compound	<i>Leishmania donovani</i> , promastigotes IC ₅₀ (μM) ± SD	Cytotoxicity J774A.1 IC ₅₀ (μM) ± SD	Selectivity Index (SI)
27	7.89 ± 2.23	30.52 ± 2.23	3.87
28	7.15 ± 2.17	45.53 ± 0.28	6.37
29	7.40 ± 0.13	27.43 ± 4.30	3.71
30	5.21 ± 0.55	20.07 ± 5.24	3.85
31	6.89 ± 0.47	11.84 ± 2.47	1.72
32	19.40 ± 9.74	50.65 ± 1.16	2.61
33	7.49 ± 1.04	9.03 ± 2.84	1.21
34	8.46 ± 0.30	11.86 ± 4.59	1.40
35	30.67 ± 11.37	36.19 ± 13.87	1.18
36	9.87 ± 1.43	7.05 ± 0.37	0.71
37	8.95 ± 0.28	9.78 ± 0.06	1.09
38	6.63 ± 0.31	8.08 ± 2.10	1.22
39	18.83 ± 1.33	18.46 ± 8.77	0.98
Pentamidine	6.29 ± 0.07	1.03 ± 0.40	0.16
Amphotericin B	0.77 ± 0.03	3.14 ± 0.45	4.08
Doxorubicin		0.02 ± 0.01	

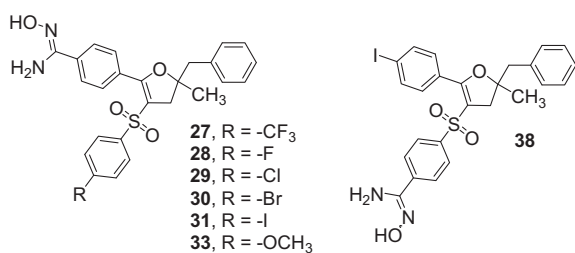
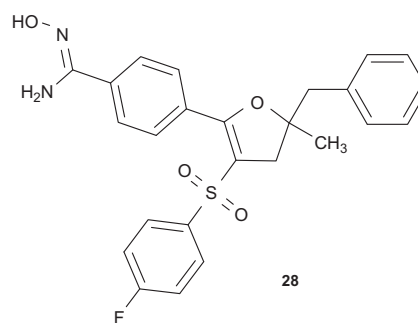
for C₁₅H₁₀INO₃S (411.21 g mol⁻¹): C, 43.81; H, 2.45; N, 3.41. Found: C, 43.60; H, 2.45; N, 3.43.

4.1.2.4.2. 4-[2-(4-Nitrophenylsulfonyl)acetyl]benzonitrile (6). Yellow solid, mp 188–190 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (CDCl₃), δ: 4.81 (s, 2H, CH₂), 7.84 (d, *J* = 8.5, 2H, 2CH), 8.09 (d, *J* = 8.2, 2H, 2CH), 8.11 (d, *J* = 8.6, 2H, 2CH), 8.44 (d, *J* = 8.6, 2H, 2CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ: 63.2 (CH₂), 117.3 (C), 118.1 (C), 124.5 (2CH), 129.6 (2CH), 130.3 (2CH), 132.8 (2CH), 138.1 (C), 143.5 (C), 151.2 (C), 186.6 (C). Anal. Calcd for C₁₅H₁₀N₂O₅S (330.32 g mol⁻¹): C, 54.54; H, 3.05; N, 8.48. Found: C, 54.16; H, 3.26; N, 8.13.

4.1.2.4.3. 4-[2-(4-Methoxyphenylsulfonyl)acetyl]benzonitrile (7). White solid, mp 144–145 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (CDCl₃), δ: 3.89 (s, 3H, CH₃), 4.71 (s, 2H, CH₂), 7.00 (d, *J* = 9.0, 2H, 2CH), 7.78 (d, *J* = 9.0, 2H, 2CH), 7.80 (d, *J* = 8.6, 2H, 2CH), 8.08 (d, *J* = 8.6, 2H, 2CH). ¹³C NMR (CDCl₃), δ: 55.8 (CH₃), 64.1 (CH₂), 114.5 (2CH), 117.4 (C), 117.6 (C), 129.7 (C), 129.8 (2CH), 130.8 (2CH), 132.6 (2CH), 138.5 (C), 164.4 (C), 187.3 (C). Anal. Calcd for C₁₆H₁₃NO₄S (315.34 g mol⁻¹): C, 60.94; H, 4.16; N, 4.44. Found: C, 60.80; H, 4.15; N, 5.04.

4.1.2.4.4. 4-[2-oxo-2-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]ethylsulfonyl]benzonitrile (8). White solid, mp 160–162 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 5.65 (s, 2H, CH₂), 7.91 (d, *J* = 8.3, 2H, 2CH), 8.09–8.17 (m, 6H, 6CH). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 62.2 (CH₂), 116.6 (C), 117.7 (C), 123.8 (q, *J* = 273.0, C), 125.9 (q, *J* = 3.7, 2CH), 129.1 (2CH), 129.9 (2CH), 133.5 (2CH), 133.6 (q, *J* = 32.2, C), 138.7 (C), 143.4 (C), 188.9 (C). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₁₆H₁₀F₃NO₃S M + NH₄⁺: 371.0672. Found: 371.0664.

4.1.2.4.5. 4-[2-(4-Fluorophenyl)-2-oxoethylsulfonyl]benzonitrile (9). White solid, mp 168 °C (ethyl alcohol) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 5.56 (s, 2H, CH₂), 7.37 (t, *J* = 8.8, 2H, CH), 8.02–8.18 (m, 6H, CH). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 61.9 (CH₂), 115.9 (CH), 116.4 (d, *J* = 22.0, 2CH), 117.7 (C), 129.0 (2CH), 132.3 (d, *J* = 9.9, 2CH), 133.4 (2CH), 143.6 (C), 165.9 (d, *J* = 253.9, C), 187.2 (C). 1 (C) not observed in these

**Scheme 5.**

IS = 6.37

IS Pentamidine = 0.16

IS Amphotericin B = 4.08

Scheme 6.

conditions. Anal. Calcd for C₁₅H₁₀FO₃S (319.76 g mol⁻¹): C, 59.40; H, 3.32; N, 4.62. Found: C, 59.48; H, 3.34; N, 4.63.

4.1.2.4.6. 4-[2-(4-Chlorophenyl)-2-oxoethylsulfonyl]benzonitrile (10). White solid, mp 205–206 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 5.56 (s, 2H, CH₂), 7.61 (d, *J* = 8.6, 2H, 2CH), 7.97 (d, *J* = 8.6, 2H, 2CH), 8.10 (d, *J* = 8.9, 2H, 2CH), 8.15 (d, *J* = 8.9, 2H, 2CH). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 61.9 (CH₂), 116.5 (C), 117.7 (C), 129.0 (2CH), 129.1 (2CH), 131.0 (2CH), 133.5 (2CH), 134.4 (C), 139.6 (C), 143.6 (C), 183.3 (C). Anal. Calcd for C₁₅H₁₀ClNO₃S (319.76 g mol⁻¹): C, 56.34; H, 3.15; N, 4.38. Found: C, 56.24; H, 3.14; N, 4.31.

4.1.2.5. 4-[2-(4-Bromophenyl)-2-oxoethylsulfonyl]benzonitrile (11) [14]

4.1.2.5.1. 4-[2-(4-Iodophenyl)-2-oxoethylsulfonyl]benzonitrile (12). Yellow solid, mp 218 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 5.53 (s, 2H, CH₂), 7.70 (d, *J* = 8.4, 2H, CH), 7.93 (d, *J* = 8.4, 2H, CH), 8.11–8.13 (m, 4H, CH). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 61.8 (CH₂), 103.8 (C), 116.5 (C), 117.7 (C), 129.0 (2CH), 130.7 (2CH), 133.4 (2CH), 134.9 (C), 137.9 (2CH), 143.5 (C), 188.9 (C). Anal. Calcd for C₁₅H₁₀INO₃S (411.21 g mol⁻¹): C, 43.81; H, 2.45; N, 3.41. Found: C, 44.21; H, 2.43; N, 3.57.

4.1.2.5.2. 4-[2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethylsulfonyl]benzonitrile (13). Yellow solid, mp 175–176 °C (isopropyl alcohol) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 5.66 (s, 2H, CH₂), 8.09–8.19 (m, 4H, 4CH), 8.17 (d, *J* = 8.9, 2H, 2CH), 8.33 (d, *J* = 8.9, 2H, 2CH). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 62.4 (CH₂), 116.7 (C), 117.7 (C), 124.0 (2CH), 129.1 (2CH), 130.6 (2CH), 133.6 (2CH), 140.1 (C), 143.4 (C), 150.7 (C), 188.7 (C). Anal. Calcd for C₁₅H₁₀N₂O₅S (330.32 g mol⁻¹): C, 54.54; H, 3.05; N, 8.48. Found: C, 54.58; H, 3.06; N, 8.38.

4.1.3. General procedure for Mn(OAc)₃-mediated reaction of β-ketosulfones with alkenes

A solution of manganese(III) acetate dihydrate (6.87 mmol, 1.84 g) and copper(II) acetate (3.27 mmol, 0.59 g) in 30 mL of glacial acetic acid was heated under microwave irradiation (200 W, 80 °C) for 15 min, until dissolution. Then, the reaction mixture was cooled to 50 °C, and a solution of **1–5** (3.27 mmol) and 1,1-diphenylethene (9.81 mmol) in 5 mL acetic acid was added. The mixture was heated under microwave irradiation (200 W, 80 °C) for 45 min. The reaction mixture was poured into 200 mL of cold water, and extracted with chloroform (3 × 40 mL). The organic extracts were collected and washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3 × 40 mL) and dried (MgSO₄). Solvent evaporation was followed by column chromatography (gradient, from chloroform/petroleum ether (1/1) to chloroform/petroleum ether/diethyl ether (5/3/2)), and the product obtained was recrystallized from the appropriate solvent.

4.1.3.1. 4-[5-Benzyl-5-methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl]-4,5-dihydrofuran-2-yl]benzonitrile (14). White solid, mp 152–153 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.54 (s, 3H, CH_3), 2.78–3.08 (m, 4H, 2 CH_2), 7.02–7.07 (m, 2H, 2CH), 7.13–7.20 (m, 3H, 3CH), 7.56 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 7.64–7.69 (m, 6H, 6CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.7 (CH_3), 41.2 (CH_2), 46.4 (CH_2), 89.3 (C), 110.7 (C), 114.6 (C), 118.0 (C), 123.1 (q, J = 273.0, C), 126.2 (q, J = 3.7, 2CH), 127.1 (CH), 127.2 (2CH), 128.3 (2CH), 130.0 (2CH), 130.2 (2CH), 131.6 (2CH), 132.8 (C), 134.5 (q, J = 32.9, C), 135.1 (C), 144.6 (C), 161.6 (C). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ (483.50 g mol $^{-1}$): C, 64.59; H, 4.17; N, 2.90. Found: C, 64.53; H, 4.37; N, 2.89.

4.1.3.2. 4-[5-Benzyl-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]benzonitrile (15). Yellow solid, mp 147–148 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.51 (s, 3H, CH_3), 2.81–3.07 (m, 4H, 2 CH_2), 7.03–7.11 (m, 4H, 4CH), 7.20–7.24 (m, 2H, 2CH), 7.45–7.52 (m, 3H, 3CH), 7.67–7.72 (m, 4H, 4CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.4 (CH_3), 41.6 (CH_2), 46.4 (CH_2), 89.0 (C), 111.6 (C), 114.3 (C), 116.3 (d, J = 22.7, 2CH), 118.1 (C), 127.1 (CH), 128.3 (2CH), 129.5 (d, J = 9.5, 2CH), 130.0 (2CH), 130.3 (2CH), 131.5 (2CH), 133.0 (C), 135.3 (C), 137.3 (d, J = 3.3, C), 160.4 (C), 165.2 (d, J = 255.8, C). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{S}$ (433.49 g mol $^{-1}$): C, 69.27; H, 4.65; N, 3.23. Found: C, 68.96; H, 4.77; N, 3.19.

4.1.3.3. 4-[5-Benzyl-3-(4-chlorophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]benzonitrile (16). White solid, mp 144–146 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.52 (s, 3H, CH_3), 2.79–3.06 (m, 4H, 2 CH_2), 7.04–7.08 (m, 2H, 2CH), 7.20–7.23 (m, 3H, 3CH), 7.35 (d, J = 8.8, 2H, 2CH), 7.40 (d, J = 8.8, 2H, 2CH), 7.64–7.72 (m, 4H, 4CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.5 (CH_3), 41.5 (CH_2), 46.4 (CH_2), 89.1 (C), 111.3 (C), 114.4 (C), 118.1 (C), 127.1 (CH), 128.1 (2CH), 128.3 (2CH), 129.3 (2CH), 130.1 (2CH), 130.2 (2CH), 131.5 (2CH), 132.9 (C), 135.2 (C), 139.5 (C), 139.7 (C), 160.7 (C). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{S}$ (449.95 g mol $^{-1}$): C, 66.73; H, 4.48; N, 3.11. Found: C, 66.51; H, 4.67; N, 3.02.

4.1.3.4. 4-[5-Benzyl-3-(4-bromophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]benzonitrile (17) [14]

4.1.3.4.1. 4-[5-Benzyl-3-(4-iodophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]benzonitrile (18). White solid, mp 176–177 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.52 (s, 3H, CH_3), 2.79–3.06 (m, 4H, 2 CH_2), 7.02–7.07 (m, 2H, 2CH), 7.15–7.26 (m, 5H, 5CH), 7.64–7.72 (m, 4H, 4CH), 7.75 (d, J = 8.6, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.5 (CH_3), 41.4 (CH_2), 46.4 (CH_2), 89.1 (C), 100.5 (C), 111.2 (C), 114.4 (C), 118.1 (C), 127.1 (CH), 128.1 (2CH), 128.3 (2CH), 130.1 (2CH), 130.2 (2CH), 131.5 (2CH), 132.9 (C), 135.2 (C), 138.3 (2CH), 140.8 (C), 160.7 (C). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{INO}_3\text{S}$ (541.40 g mol $^{-1}$): C, 55.46; H, 3.72; N, 2.59. Found: C, 55.18; H, 3.85; N, 2.53.

4.1.3.4.2. 4-[5-Benzyl-5-methyl-3-(4-nitrophenylsulfonyl)-4,5-dihydrofuran-2-yl]benzonitrile (19). Yellow solid, mp 189–190 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.55 (s, 3H, CH_3), 2.78–3.11 (m, 4H, 2 CH_2), 7.05–7.21 (m, 5H, 5CH), 7.57 (d, J = 8.9, 2H, 2CH), 7.66 (d, J = 8.8, 2H, 2CH), 7.72 (d, J = 8.8, 2H, 2CH), 8.20 (d, J = 8.9, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.8 (CH_3), 41.1 (CH_2), 46.4 (CH_2), 89.5 (C), 110.1 (C), 114.7 (C), 117.9 (C), 124.3 (2CH), 127.1 (CH), 127.8 (2CH), 128.3 (2CH), 130.0 (2CH), 130.3 (2CH), 131.6 (2CH), 132.5 (C), 135.1 (C), 146.7 (C), 150.0 (C), 162.3 (C). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (460.50 g mol $^{-1}$): C, 65.20; H, 4.38; N, 6.08. Found: C, 65.46; H, 4.47; N, 5.77.

4.1.3.4.3. 4-[5-Benzyl-3-(4-methoxyphenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]benzonitrile (20). Yellow solid, mp 155–156 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.47 (s, 3H, CH_3), 2.79–3.08 (m, 4H, 2 CH_2), 3.86 (s, 3H, CH_3), 6.87 (d, J = 8.9, 2H, 2CH), 7.04–7.11 (m, 2H, 2CH), 7.18–7.23 (m, 3H, 3CH), 7.46 (d, J = 8.9, 2H, 2CH), 7.66 (d, J = 8.8, 2H, 2CH), 7.71 (d, J = 8.8, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.0 (CH_3), 41.9 (CH_2), 46.4 (CH_2), 55.6 (CH_3), 88.7 (C), 112.5 (C), 114.1 (C), 114.2 (2CH), 118.2 (C), 127.0 (CH), 128.3 (2CH),

129.0 (2CH), 130.1 (2CH), 130.3 (2CH), 131.4 (2CH), 132.8 (C), 133.2 (C), 135.4 (C), 159.2 (C), 163.1 (C). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ (445.53 g mol $^{-1}$): C, 70.09; H, 5.20; N, 3.14. Found: C, 69.76; H, 5.43; N, 3.52.

4.1.3.4.4. 4-[5-Benzyl-5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzonitrile (21). White solid, mp 198–200 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.55 (s, 3H, CH_3), 2.80–3.11 (m, 4H, 2 CH_2), 7.08–7.12 (m, 2H, 2CH), 7.18–7.24 (m, 3H, 3CH), 7.50 (d, J = 8.1, 2H, 2CH), 7.62–7.66 (m, 6H, 6CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.1 (CH_3), 41.2 (CH_2), 46.4 (CH_2), 89.2 (C), 109.7 (C), 116.4 (C), 117.2 (C), 123.6 (q, J = 273.0, C), 124.9 (q, J = 3.7, 2CH), 127.1 (CH), 127.2 (2CH), 128.3 (2CH), 129.7 (2CH), 130.3 (2CH), 131.8 (C), 132.7 (2CH), 135.3 (C), 145.5 (C), 162.9 (C). 1 (C) not observed in these conditions. HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ $\text{M} + \text{H}^+$: 484.1189. Found: 484.1189.

4.1.3.4.5. 4-[5-Benzyl-2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzonitrile (22). Yellow oil ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.52 (s, 3H, CH_3), 2.83 (d, J = 14.0, 1H, CH_2), 2.88 (d, J = 14.5, 1H, CH_2), 3.05 (d, J = 14.5, 1H, CH_2), 3.06 (d, J = 14.0, 1H, CH_2), 7.03–7.13 (m, 4H, 4CH), 7.19–7.25 (m, 3H, 3CH), 7.47 (d, J = 8.4, 2H, 2CH), 7.54–7.64 (d, 4H, 4CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.6 (CH_3), 41.3 (CH_2), 46.4 (CH_2), 88.6 (C), 108.2 (C), 115.2 (d, J = 22.0, 2CH), 116.1 (C), 117.3 (C), 124.3 (d, J = 3.3, C), 127.0 (3CH), 128.3 (2CH), 130.4 (2CH), 131.6 (d, J = 8.8, 2CH), 132.6 (2CH), 135.4 (C), 145.9 (C), 163.5 (C), 164.3 (d, J = 252.9, C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{S}$ $\text{M} + \text{H}^+$: 434.1221. Found: 434.1225.

4.1.3.4.6. 4-[5-Benzyl-2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzonitrile (23). Yellow oil, ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.52 (s, 3H, CH_3), 2.79–3.10 (m, 4H, 2 CH_2), 7.07–7.12 (m, 2H, 2CH), 7.20–7.25 (m, 2H, 2CH), 7.29–7.41 (m, 3H, 3CH), 7.46–7.54 (m, 4H, 4CH), 7.63 (d, J = 8.4, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.6 (CH_3), 41.4 (CH_2), 46.4 (CH_2), 88.7 (2C), 108.6 (C), 116.2 (C), 117.3 (C), 126.6 (CH), 127.0 (C), 127.1 (2CH), 128.3 (2CH), 130.4 (2CH), 130.6 (2CH), 131.6 (2CH), 132.7 (2CH), 135.4 (C), 145.9 (C), 163.4 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{S}$ $\text{M} + \text{H}^+$: 450.0925. Found: 450.0917.

4.1.3.5. 4-[5-Benzyl-2-(4-bromophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzonitrile (24) [14]

4.1.3.5.1. 4-[5-Benzyl-2-(4-iodophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzonitrile (25). Yellow solid, mp 72 °C (isopropyl alcohol) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1.51 (s, 3H, CH_3), 2.81 (d, J = 14.0, 1H, CH_2), 2.86 (d, J = 14.6, 1H, CH_2), 3.01 (d, J = 14.6, 1H, CH_2), 3.05 (d, J = 14.0, 1H, CH_2), 7.06–7.11 (m, 2H, 2CH), 7.20–7.30 (m, 5H, 5CH), 7.48 (d, J = 8.5, 2H, 2CH), 7.63 (d, J = 8.5, 2H, 2CH), 7.74 (d, J = 8.5, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.6 (CH_3), 41.3 (CH_2), 46.4 (CH_2), 88.8 (C), 98.1 (C), 108.6 (C), 116.1 (C), 117.3 (C), 127.0 (CH), 127.1 (2CH), 127.7 (C), 128.2 (2CH), 130.3 (2CH), 130.7 (2CH), 132.7 (2CH), 135.3 (C), 137.1 (2CH), 145.7 (C), 163.5 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{INO}_3\text{S}$ $\text{M} + \text{H}^+$: 542.0281. Found: 542.79.

4.1.3.5.2. 134-[5-Benzyl-5-methyl-2-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]benzonitrile (26). Yellow oil ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ : 1.49 (s, 3H, CH_3), 2.80–3.04 (m, 4H, 2 CH_2), 7.14–7.27 (m, 5H, 5CH), 7.62–7.74 (m, 4H, 4CH), 8.02 (d, J = 8.0, 2H, 2CH), 8.30 (d, J = 8.0, 2H, 2CH). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ : 25.6 (CH_3), 41.8 (CH_2), 45.5 (CH_2), 90.1 (C), 110.6 (C), 115.8 (C), 117.7 (C), 123.3 (2CH), 126.9 (CH), 127.3 (2CH), 128.1 (2CH), 128.3 (C), 130.4 (2CH), 130.7 (2CH), 133.8 (2CH), 135.7 (C), 144.7 (C), 148.8 (C), 161.5 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $\text{M} + \text{H}^+$: 461.1166. Found: 461.1161.

4.1.4. General procedure for amidoxime synthesis from nitriles

A suspension of hydroxylamine hydrochloride (1.7 mmol, 0.12 g, 10 eq.) in 8 mL of DMSO was stirred under inert atmosphere and cooled to 5 °C. Then, potassium tertobutylate (1.7 mmol, 0.19 g, 10 eq.) was slowly added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min, and the corresponding nitrile (0.17 mmol,

1 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 12 h and poured into 100 mL of cold water. The precipitate thus formed was crystallized from the appropriate solvent.

4.1.4.1. 4-[5-Benzyl-5-methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl]-4,5-dihydrofuran-2-yl]-N'-hydroxy-benzimidamide (27). White solid, mp 73–76 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.80–3.03 (m, 4H, 2CH₂), 5.93 (bs, 2H), 7.07–7.17 (m, 5H, 5CH), 7.47 (d, *J* = 8.4, 2H, 2CH), 7.67 (d, *J* = 8.3, 2H, 2CH), 7.73 (d, *J* = 8.4, 2H, 2CH), 7.90 (d, *J* = 8.3, 2H, 2CH), 9.86 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 27.1 (CH₃), 40.8 (CH₂), 45.4 (CH₂), 89.0 (C), 108.5 (C), 123.6 (q, *J* = 273.0, C), 124.9 (2CH), 126.7 (CH), 126.8 (2CH), 127.4 (2CH), 128.1 (2CH), 128.7 (C), 129.0 (2CH), 130.4 (2CH), 132.8 (q, *J* = 32.2, C), 135.8 (C), 135.9 (C), 145.2 (C), 150.3 (C), 163.2 (C). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₂₆H₂₃F₃N₂O₄S M + H⁺: 517.1403. Found: 517.1400.

4.1.4.2. 4-[5-Benzyl-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]-N'-hydroxybenzimidamide (28). White solid, mp 139–140 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 1.40 (s, 3H, CH₃), 2.73–2.98 (m, 4H, 2CH₂), 5.87 (bs, 2H), 7.07–7.19 (m, 5H, 5CH), 7.26–7.35 (m, 2H, 2CH), 7.44 (d, *J* = 8.6, 2H, 2CH), 7.49–7.53 (m, 2H, 2CH), 7.69 (d, *J* = 8.4, 2H, 2CH), 9.80 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 26.9 (CH₃), 41.4 (CH₂), 45.5 (CH₂), 88.5 (C), 109.4 (C), 116.7 (d, *J* = 22.7, 2CH), 124.9 (2CH), 126.8 (CH), 128.2 (2CH), 128.8 (C), 129.0 (2CH), 129.5 (d, *J* = 9.9, 2CH), 130.5 (2CH), 135.6 (C), 136.0 (C), 137.9 (d, *J* = 2.9, C), 150.3 (C), 162.0 (C), 165.0 (d, *J* = 251.8, C). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₃FN₂O₄S M + H⁺: 467.1435. Found: 467.1434.

4.1.4.3. 4-[5-Benzyl-3-(4-chlorophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]-N'-hydroxybenzimidamide (29). White solid, mp 89–91 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 1.44 (s, 3H, CH₃), 2.84–3.01 (m, 4H, 2CH₂), 5.91 (bs, 2H), 7.12–7.22 (m, 5H, 5CH), 7.46–7.49 (m, 4H, 4CH), 7.59 (d, *J* = 8.7, 2H, 2CH), 7.73 (d, *J* = 8.4, 2H, 2CH), 9.84 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 27.0 (CH₃), 41.3 (CH₂), 45.4 (CH₂), 88.7 (C), 109.1 (C), 124.9 (2CH), 126.8 (CH), 128.1 (2CH), 128.3 (2CH), 128.8 (C), 129.0 (2CH), 129.7 (2CH), 130.4 (2CH), 135.7 (C), 136.0 (C), 138.1 (C), 140.3 (C), 150.3 (C), 162.3 (C). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₃ClN₂O₄S M + H⁺: 483.1140. Found: 483.1143.

4.1.4.4. 4-[5-Benzyl-3-(4-bromophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]-N'-hydroxybenzimidamide (30). White solid, mp 93–95 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 1.44 (s, 3H, CH₃), 2.77–3.03 (m, 4H, 2CH₂), 5.91 (bs, 2H), 7.11–7.22 (m, 5H, 5CH), 7.38–7.50 (m, 4H, 4CH), 7.71–7.73 (m, 4H, 4CH), 9.83 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 27.0 (CH₃), 41.2 (CH₂), 45.4 (CH₂), 88.7 (C), 109.0 (C), 124.9 (2CH), 126.8 (CH), 127.2 (C), 128.1 (2CH), 128.4 (2CH), 128.8 (C), 129.0 (2CH), 130.4 (2CH), 132.6 (2CH), 135.7 (C), 135.9 (C), 140.7 (C), 150.3 (C), 162.4 (C). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₃BrN₂O₄S M + H⁺: 527.0635. Found: 527.0643.

4.1.4.5. 4-[5-Benzyl-3-(4-iodophenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]-N'-hydroxybenzimidamide (31). White solid, mp 68–70 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 1.44 (s, 3H, CH₃), 2.75–3.02 (m, 4H, 2CH₂), 5.90 (bs, 2H), 7.08–7.26 (m, 7H, 7CH), 7.48 (d, *J* = 8.4, 2H, 2CH), 7.72 (d, *J* = 8.4, 2H, 2CH), 7.91 (d, *J* = 8.5, 2H, 2CH), 9.83 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 26.9 (CH₃), 41.6 (CH₂), 45.4 (CH₂), 88.6 (C), 101.7 (C), 109.0 (C), 124.9 (2CH), 126.8 (CH), 128.0 (2CH), 128.1 (2CH), 128.8 (C), 129.0 (2CH), 130.4 (2CH), 135.7 (C), 135.9 (C), 138.4 (2CH), 141.1 (C), 150.3 (C), 162.4 (C). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₃IN₂O₄S M + H⁺: 575.0496. Found: 575.0492.

4.1.4.6. 4-[5-Benzyl-5-methyl-3-(4-nitrophenylsulfonyl)-4,5-dihydrofuran-2-yl]-N'-hydroxybenzimidamide (32). White solid, mp

167–168 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 1.46 (s, 3H, CH₃), 2.82–3.05 (m, 4H, 2CH₂), 5.95 (bs, 2H), 7.14–7.18 (m, 5H, 5CH), 7.48 (d, *J* = 8.3, 2H, 2CH), 7.70–7.76 (m, 4H, 4CH), 8.31 (d, *J* = 8.8, 2H, 2CH), 9.86 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 27.0 (CH₃), 35.9 (CH₂), 45.5 (CH₂), 89.2 (C), 108.2 (C), 124.9 (2CH), 125.0 (2CH), 126.8 (CH), 128.0 (2CH), 128.1 (2CH), 128.6 (C), 129.0 (2CH), 130.4 (2CH), 135.8 (C), 135.9 (C), 146.7 (C), 150.0 (C), 150.4 (C), 163.7 (C). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₃N₃O₆S M + H⁺: 494.1380. Found: 494.1378.

4.1.4.7. 4-[5-Benzyl-3-(4-methoxyphenylsulfonyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl]-N'-hydroxybenzimidamide (33). White solid, mp 79–83 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 1.40 (s, 3H, CH₃), 2.71–2.99 (m, 4H, 2CH₂), 3.84 (s, 3H, CH₃), 5.92 (bs, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.9, 2H, 2CH), 7.09–7.23 (m, 5H, 5CH), 7.45 (d, *J* = 8.9, 2H, 2CH), 7.50 (d, *J* = 8.6, 2H, 2CH), 7.71 (d, *J* = 8.6, 2H, 2CH), 9.84 (bs, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 26.7 (CH₃), 41.7 (CH₂), 45.4 (CH₂), 55.9 (CH₃), 88.2 (C), 110.3 (C), 114.7 (2CH), 124.8 (2CH), 126.8 (CH), 128.2 (2CH), 128.7 (2CH), 129.0 (2CH), 129.1 (C), 130.5 (2CH), 133.2 (C), 135.5 (C), 136.1 (C), 150.4 (C), 160.8 (C), 162.8 (C). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₂₆H₂₆N₂O₅S M + H⁺: 479.1635. Found: 479.1632.

4.1.4.8. 4-[5-Benzyl-5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]-N'-hydroxybenzimidamide (34). White solid, mp 92 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 1.45 (s, 3H, CH₃), 2.85–3.01 (m, 4H, 2CH₂), 6.00 (bs, 2H), 7.09–7.19 (m, 5H, 5CH), 7.48–7.52 (m, 2H, 2CH), 7.65–7.69 (m, 2H, 2CH), 7.81–7.85 (m, 4H, 4CH), 10.00 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 27.0 (CH₃), 41.2 (CH₂), 45.5 (CH₂), 89.4 (C), 110.9 (C), 125.2 (q, *J* = 3.7, 2CH), 126.4 (2CH), 126.5 (2CH), 126.9 (CH), 128.2 (2CH), 129.5 (q, *J* = 272.6, C), 130.2 (2CH), 130.5 (2CH), 130.8 (q, *J* = 31.5, C), 132.8 (C), 135.9 (C), 137.9 (C), 141.0 (C), 149.9 (C), 160.8 (CH). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₂₆H₂₃F₃N₂O₄S M + H⁺: 517.1403. Found: 517.1392.

4.1.4.9. 4-[5-Benzyl-2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]-N'-hydroxybenzimidamide (35). White solid, mp 88 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 1.42 (s, 3H, CH₃), 2.75–3.00 (m, 4H, 2CH₂), 5.98 (bs, 2H), 7.11–7.27 (m, 7H, 7CH), 7.44–7.51 (m, 4H, 4CH), 7.79 (d, *J* = 7.8, 2H, 2CH), 10.02 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 26.9 (CH₃), 41.4 (CH₂), 45.5 (CH₂), 88.6 (C), 109.4 (C), 115.3 (d, *J* = 22.3, 2CH), 126.2 (d, *J* = 3.3, C), 126.3 (2CH), 126.4 (2CH), 126.9 (CH), 128.2 (2CH), 130.5 (2CH), 131.8 (d, *J* = 8.8, 2CH), 134.0 (C), 137.7 (C), 141.4 (C), 149.9 (C), 161.3 (C), 163.5 (d, *J* = 249.0, C). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₃FN₂O₄S M + H⁺: 467.1435. Found: 467.1436.

4.1.4.10. 4-[5-Benzyl-2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]-N'-hydroxybenzimidamide (36). White solid, mp 56–58 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 1.38 (s, 3H, CH₃), 2.71–2.96 (m, 4H, 2CH₂), 5.92 (bs, 2H), 7.03–7.14 (m, 5H, 5CH), 7.40–7.50 (m, 4H, 4CH), 7.68–7.82 (m, 4H, 4CH), 9.99 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 27.1 (CH₃), 41.5 (CH₂), 45.6 (CH₂), 89.1 (C), 109.9 (C), 125.8 (C), 126.5 (2CH), 126.6 (2CH), 126.7 (CH), 127.1 (C), 128.4 (2CH), 128.5 (2CH), 130.6 (2CH), 131.2 (2CH), 136.1 (C), 137.9 (C), 141.4 (C), 150.1 (C), 161.4 (C). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₃ClN₂O₄S M + H⁺: 483.1140. Found: 483.1134.

4.1.4.11. 4-[5-Benzyl-2-(4-bromophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]-N'-hydroxybenzimidamide (37). White solid, mp 107 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) ¹H NMR (DMSO-d₆), δ: 1.43 (s, 3H, CH₃), 2.75–3.01 (m, 4H, 2CH₂), 5.99 (bs, 2H), 7.10–7.17 (m, 5H, 5CH), 7.41–7.51 (m, 4H, 4CH), 7.64–7.68 (m, 2H, 2CH), 7.80–7.84 (m, 2H, 2CH), 10.00 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ: 26.8 (CH₃), 41.4 (CH₂), 45.4 (CH₂), 88.8 (C), 109.8 (C), 124.6 (C), 126.3 (2CH), 126.4 (2CH), 126.8 (CH), 127.9 (C), 128.2 (2CH), 130.4 (2CH), 131.1 (2CH), 131.2

(2CH), 135.9 (C), 137.8 (C), 141.2 (C), 149.8 (C), 161.1 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $C_{25}H_{23}BrN_2O_4S$ M + H^+ : 527.0635. Found: 527.0632.

4.1.4.12. 4-[5-Benzyl-2-(4-iodophenyl)-5-methyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]-*N'*-hydroxybenzimidamide (**38**). White solid, mp 102 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 1.42 (s, 3H, CH_3), 2.74–2.99 (m, 4H, 2 CH_2), 5.99 (bs, 2H), 7.09–7.28 (m, 7H, 7CH), 7.48 (d, J = 8.2, 2H, 2CH), 7.80–7.84 (m, 4H, 4CH), 10.02 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 26.9 (CH_3), 41.4 (CH_2), 45.5 (CH_2), 88.9 (C), 98.4 (C), 109.7 (C), 126.3 (2CH), 126.4 (2CH), 126.9 (CH), 128.2 (2CH), 128.7 (C), 130.4 (2CH), 131.1 (2CH), 135.9 (C), 137.0 (2CH), 137.8 (C), 141.3 (C), 149.9 (C), 161.5 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $C_{25}H_{23}IN_2O_4S$ M + H^+ : 575.0496. Found: 575.0489.

4.1.4.13. 4-[5-Benzyl-5-methyl-2-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]-*N'*-hydroxybenzimidamide (**39**). White solid, mp 94 °C (ethyl alcohol/water, (1/1)) 1H NMR (DMSO- d_6), δ : 1.42 (s, 3H, CH_3), 2.75–3.00 (m, 4H, CH_2), 5.97 (bs, 2H), 7.04–7.14 (m, 5H, CH), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2CH), 7.68 (d, 2H, J = 8.6 Hz, 2CH), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2CH), 8.25 (d, J = 8.6 Hz 2H, 2CH), 10.00 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 27.2 (CH_3), 41.5 (CH_2), 45.8 (CH_2), 89.9 (C), 112.0 (C), 123.5 (2CH), 126.7 (2CH), 126.8 (2CH), 127.2 (CH), 128.5 (2CH), 130.7 (2CH), 131.0 (2CH), 135.2 (C), 136.1 (C), 138.3 (C), 141.0 (C), 149.0 (C), 150.2 (C), 160.2 (C). HMRS (EI): m/z calcd for $C_{25}H_{23}N_3O_6S$ M + H^+ : 494.1380. Found: 494.80.

4.2. Biology

4.2.1. General

Reagents for cell culture media and compound screening included Schneider's medium (Invitrogen), RPMI 1640 (PAA), fetal calf serum (FCS) (PAA), L-glutamine-penicillin-streptomycin solution (Sigma), thiazolyl blue tetrazolium bromide (MTT) and dimethyl sulfoxide (DMSO) (Sigma). Stock solutions of amidoxime derivatives and reference drugs (doxorubicin, amphotericin B and pentamidine, all from Sigma) were prepared in DMSO.

4.2.2. Cytotoxic assays on mouse monocyte macrophages J774A.1

Cytotoxicity was assessed on mouse monocyte macrophages J774A.1 (ECACC, Salisbury, UK) by a colorimetric assay based on the mitochondrial reduction of MTT as described previously [19]. J774A.1 cells routinely cultured in RPMI 1640 (without phenol red) supplemented with 10% FCS, 2 mM L-glutamine and antibiotics (100 U/mL penicillin and 100 μ g/mL streptomycin) were seeded in sterile 96-well plate at an average density of 5×10^4 cell/mL with a range of compound concentrations in duplicate (final DMSO concentration less than 0.5% v/v). Appropriate controls treated with or without solvent (DMSO), and various concentrations of doxorubicin (positive control), pentamidine and amphotericin B were added to each set of experiments. After 72 h incubation at 37 °C and 6% CO_2 , well supernatant was removed. The formation of formazan was measured by adding MTT (0.5 mg/mL in RPMI 1640, 100 μ L/well) and incubating plates for 2 h at 37 °C. The supernatant was subsequently removed. The pellet was dissolved in 100 μ L of DMSO and the absorbance measured in a plate reader at 570 nm. Inhibitory concentration 50% (IC_{50} J774A.1) was defined as the concentration of drug required to inhibit by 50% the metabolic activity of J774A.1 cells compared to the control. IC_{50} was calculated by non-linear regression analysis processed on dose–response curves, using TableCurve 2D V5 software. IC_{50} values represent the mean value calculated from three independent experiments.

4.2.3. Antileishmanial activity

The effects of the tested compounds on the growth of *L. donovani* (strain MHOM/IN/00/DEVI, CNR *Leishmania*, Montpellier,

France) promastigotes were assessed by MTT assay Briefly, promastigotes in late log-phase in Schneider's medium supplemented with 20% FCS, 2 mM L-glutamine and antibiotics (100 U/mL penicillin and 100 μ g/mL streptomycin) were incubated at an average density of 10^6 parasites/mL in sterile 96-well plates with various concentrations of compounds dissolved in DMSO (final concentration less than 0.5% v/v) incorporated in duplicate. Appropriate controls treated by DMSO, pentamidine or amphotericin B (reference drugs) were added to each set of experiments. After a 72-h incubation period at 27 °C, parasite metabolic activity was determined. Plates were centrifuged at 900 G for 10 min and the supernatant removed. After the addition of MTT (0.5 mg/mL in RPMI 1640, 100 μ L/well), plates were incubated for 6 h at 27 °C. The plates were subsequently centrifuged at 900 G for 10 min and the supernatant removed. The pellet was dissolved in 100 μ L of DMSO and the absorbance measured in a plate reader at 570 nm. Inhibitory concentration 50% (IC_{50} *Ld*) was defined as the concentration of drug required to inhibit by 50% the metabolic activity of *Leishmania* promastigotes compared to the control. IC_{50} was calculated by non-linear regression analysis processed on dose–response curves, using TableCurve 2D V5 software. IC_{50} values represent the mean value calculated from three independent experiments.

Acknowledgments

This work is supported by the CNRS and the Universities of Aix-Marseille. The authors thank V. Remusat for the NMR spectra recording and V. Monnier for the mass spectra recording. L. Paloque is supported by Région PACA/Yelen BDE Ph.D. fellowship.

Appendix. Supplementary material

Supplementary data related to this article can be found online at doi:10.1016/j.ejmech.2011.04.026.

References

- [1] F. Chappuis, S. Sundar, A. Hailu, H. Ghalib, S. Rijal, R.W. Peeling, J. Alvar, M. Boelaert, Nat. Rev. Microbiol. 5 (2007) 7.
- [2] M. Sands, M.A. Kron, R.B. Brown, Rev. Infect. Dis. 7 (1985) 625.
- [3] P.G. Bray, M.P. Barrett, S.A. Ward, H.P. De Koning, Trends Parasitol. 19 (2003) 232.
- [4] J.D. Berman, Clin. Infect. Dis. 24 (1997) 684.
- [5] C. Burri, Parasitology 137 (2010) 1987.
- [6] a) F.R. Salamone, B.A. Cunha, Clin. Pharm. 7 (1988) 501;
b) M. Castro, Semin. Respir. Infect. 13 (1998) 296.
- [7] L.F. Oliveira, A.O. Schubach, M.M. Martins, S.L. Passos, R.V. Oliveira, M.C. Marzochi, C.A. Andrade, Acta Trop. 118 (2011) 87.
- [8] J. Kotthaus, H. Hungeling, C. Reeh, J. Kotthaus, D. Schade, WeinS, S. Wolfram, B. Clement, Bioorg. Med. Chem. 19 (2011) 1907.
- [9] A.H. Fairlamb, Trends Parasitol. 19 (2003) 488.
- [10] T. Zetek, D. Maciejewska, Eur. J. Med. Chem. 45 (2010) 1991.
- [11] T. Moreno, J. Pous, J.A. Subirana, J.L. Campos, Acta Crystallogr. 66 (2010) 251.
- [12] a) J.K. Thuita, S.M. Karanja, T. Wenzler, R.E. Mdachi, J.M. Ngotho, J.M. Kagira, R. Tidwell, R. Brun, Acta Trop. 108 (2008) 6;
b) D. Chen, R. Marsh, J.A. Aberg, Expert Rev. Anti Infect. Ther. 5 (2007) 921;
c) M.F. Paine, M.Z. Wang, C.N. Generaux, D.W. Boykin, W.D. Wilson, H.P. De Koning, C.A. Olson, G. Pohlig, C. Burri, R. Brun, G.A. Murilla, J.K. Thuita, M.P. Barrett, R.R. Tidwell, Curr. Opin. Investig. Drugs 11 (2010) 876.
- [13] a) P. Vanelle, M.P. De Meo, J. Maldonado, R. Nougier, M.P. Crozet, M. Laget, G. Dumenil, Eur. J. Med. Chem. 25 (1990) 241;
b) F. Delmas, M. Gasquet, P. Timon-David, N. Madadi, P. Vanelle, A. Vaille, J. Maldonado, Eur. J. Med. Chem. 28 (1993) 23;
c) P. Rathelot, N. Azas, H. El Kashef, F. Delmas, C. Di Giorgio, P. Timon-David, J. Maldonado, P. Vanelle, Eur. J. Med. Chem. 37 (2002) 671;
d) J.A. Upcroft, L.A. Dunn, J.M. Wright, K. Benakli, P. Upcroft, P. Vanelle, Antimicrob. Agents Chemother. 50 (2006) 344;
e) P. Verhaeghe, N. Azas, S. Hutter, C. Castera-Ducros, M. Laget, A. Dumetere, M. Gasquet, J.P. Reboul, S. Rault, P. Rathelot, P. Vanelle, Bioorg. Med. Chem. 17 (2009) 4313.
- [14] A. Bouhlef, C. Curti, A. Dumetere, M. Laget, M.D. Crozet, N. Azas, P. Vanelle, Bioorg. Med. Chem. 18 (2010) 7310.

- [15] a) C. Curti, M. Laget, A. Ortiz Carle, A. Gellis, P. Vanelle, *Eur. J. Med. Chem.* 42 (2007) 880;
b) A. Cohen, M.D. Crozet, P. Rathelot, P. Vanelle, *Green Chem.* 11 (2009) 1736.
- [16] C. Curti, M.D. Crozet, P. Vanelle, *Tetrahedron* 65 (2009) 200.
- [17] S. Chackal-Catoen, Y. Miao, D. Wilson, T. Wenzler, R. Brun, D.W. Boykin, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 7434.
- [18] K. Seifert, P. Escobar, S.L. Croft, *J. Antimicrob. Chemother.* 65 (2010) 508.
- [19] T.J. Mosmann, *J. Immunol. Methods* 65 (1983) 55.

Supplementary data

Microwave-assisted synthesis of β -ketosulfones

Compound	R ₁	R ₂	Yield (%) ^a
1	-CN	-CF ₃	63
2	-CN	-F	67
3	-CN	-Cl	73
4	-CN	-Br	68
5	-CN	-I	80
6	-CN	-NO ₂	62
7	-CN	-OCH ₃	71
8	-CF ₃	-CN	71
9	-F	-CN	86
10	-Cl	-CN	68
11	-Br	-CN	77
12	-I	-CN	62
13	-NO ₂	-CN	77

^a Yield of isolated product based on the corresponding acetophenone

Mn(OAc)₃ assisted oxidative cyclizations

Compound	R ₁	R ₂	Yield (%) ^a
14	-CN	-CF ₃	65
15	-CN	-F	61
16	-CN	-Cl	57
17	-CN	-Br	47
18	-CN	-I	52
19	-CN	-NO ₂	41
20	-CN	-OCH ₃	72
21	-CF ₃	-CN	25
22	-F	-CN	12
23	-Cl	-CN	11
24	-Br	-CN	10
25	-I	-CN	10
26	-NO ₂	-CN	52

Au cours de cette étude complémentaire, un net écart au niveau de l'indice de sélectivité est apparu entre les molécules. Ce sont les composés portant le groupement hydroxyamidine dans la partie non sulfonique (position 2) qui ont montré les meilleurs indices de sélectivité par comparaison à celui de l'amphotéricine B, médicament de référence. Nous constatons par ailleurs que la molécule **28** a présenté un index de sélectivité supérieur à celui de l'amphotéricine B (Figure 5).

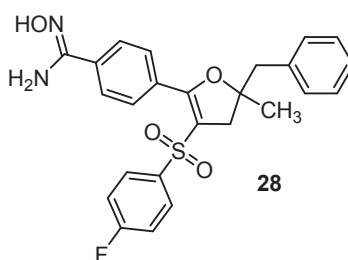


Figure 1

Ces résultats fortement encourageants ont incité notre équipe à continuer les investigations sur ces monoamidoximes en modulant cette fois-ci la position 5 du dihydrofurane, ce travail faisant l'objet d'une thèse commencée récemment au sein de l'équipe.

I) Accès aux précurseurs de diamidoximes *via* un double couplage "one-pot" de Buchwald-Hartwig

Les résultats préliminaires d'activités biologiques sur *Leishmania donovani* obtenus sur les diamidoximes issues du couplage de Buchwald-Hartwig² nous ont encouragés à développer une méthodologie de synthèse efficace et rapide permettant l'accès à divers dérivés du dihydrofurane portant des aminobenzonitriles en position 2 et 3. Ainsi, ces dérivés pourront être les précurseurs de futures amidoximes.

² A. Bouhlef; C. Curti; A. Dumètre; M. Laget; M. D. Crozet; N. Azas; P. Vanelle *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7310.

Par ailleurs, suite à la différence de réactivité observée précédemment pour les positions 2 et 3 du dérivé dihydrofurane vis-à-vis du couplage de Buchwald-Hartwig,² nous avons réussi à mettre au point un double couplage de Buchwald-Hartwig one-pot à partir d'un dihydrofurane dibromé (Figure 6).

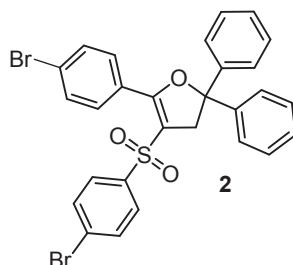


Figure 2

Ce travail permettant l'accès à divers produits issus de couplages croisés de Buchwald-Hartwig a fait l'objet d'une publication.¹

² A. Bouhlef; C. Curti; A. Dumètre; M. Laget; M. D. Crozet; N. Azas; P. Vanelle *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7310.

¹ A. Bouhlef; C. Curti; O. Khoumeri; P. Vanelle *Tetrahedron. Lett.* **2011**, *52*, 1919.



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Efficient one-pot double Buchwald–Hartwig coupling reaction on 5-phenyl-4-phenylsulfonyl-2,3-dihydrofuran derivatives

Ahlem Bouhlef, Christophe Curti, Omar Khoumeri, Patrice Vanelle*

Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire, Faculté de Pharmacie, Universités d'Aix-Marseille I, II, III-CNRS, UMR 6264, Laboratoire Chimie Provence, 27 Bd J. Moulin, 13385 Marseille Cedex 05, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 November 2010

Revised 8 February 2011

Accepted 9 February 2011

Available online 13 February 2011

Keywords:

One-pot

Double Buchwald–Hartwig coupling

Manganese(III) acetate

Microwave

ABSTRACT

We report a new and efficient method of conducting a one-pot double Buchwald–Hartwig coupling reaction on 2,3-dihydrofuran derivatives bearing two bromine atoms. This rapid and convenient synthesis allows us to access a great variety of original mixed dicoupled compounds. The strategy appears promising for combinatorial chemistry and pharmacomodulation studies.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

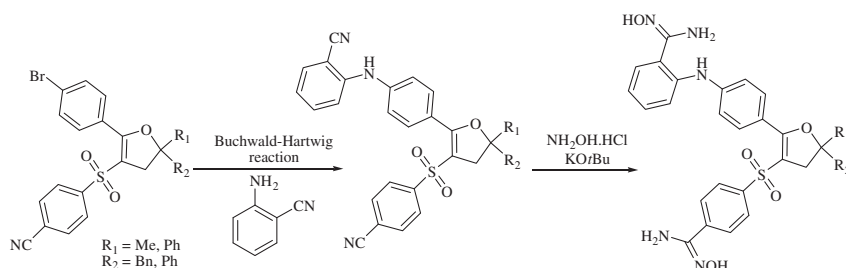
In view of our interest in anti-infectious drug discovery,¹ we have recently explored the antileishmaniasis potential of some diamidoximes. Several diamidoximes presenting a 2,3-dihydrofuran heterocyclic scaffold and obtained via a single Buchwald–Hartwig coupling reaction (Scheme 1) showed interesting antiparasitic activities.²

These promising results encouraged us to synthesize a series of dicyano-derivatives using various aminobenzonitriles so as to perform a double Buchwald–Hartwig reaction. Our earlier results had shown that Buchwald–Hartwig amination realized on the sulfone moiety led to better yields.² Thus, we were able to use this differ-

ence in reactivity to carry out a one-pot double Buchwald–Hartwig reaction.

Since Buchwald–Hartwig's discovery, the amination reaction has successfully been applied to heteroaryl substrates, such as pyridines, quinolines, thiophenes, thiazoles, indoles, 1,3,5-triazines, or pyrimidines.³ Moreover, C–N cross-coupling reaction on dihalogenated compounds has been fairly thoroughly investigated, as reported in the literature.⁴

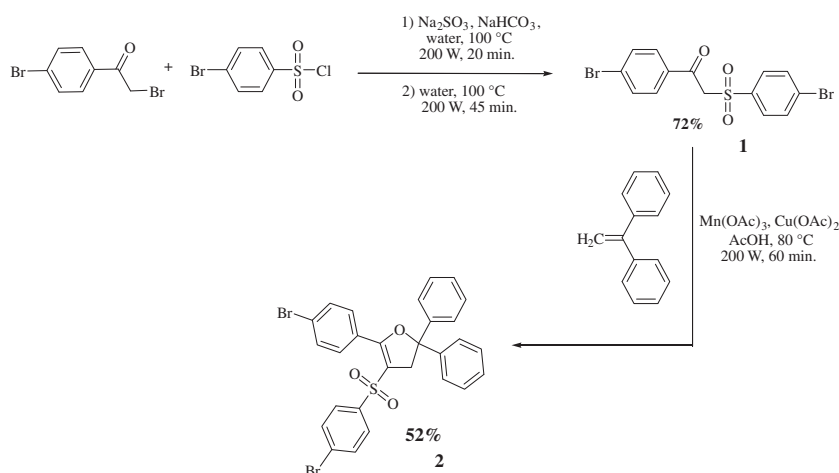
However, there have been few examples of efficiently modulating simple aryl scaffolds, particularly with products containing a sulfone moiety.⁵



Scheme 1. Synthesis of amidoximes.

* Corresponding author.

E-mail address: patrice.vanelle@pharmacie.univ-mrs.fr (P. Vanelle).



Scheme 2. Synthesis of 5-(4-bromophenyl)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-2,2-diphenyl-2,3-dihydrofuran **2**.

To our knowledge, very few one-pot Buchwald–Hartwig coupling reactions have been conducted. One of these is reported as a tandem inter- and intra-molecular Buchwald–Hartwig amination;⁶ while others include an intramolecular domino process,⁷ or a double amination on the same aryl halide followed by an inter-molecular Heck reaction.⁸

Herein, we report a study allowing a convenient one-pot double Buchwald–Hartwig coupling reaction using three aminobenzonitriles differing from the cyano position (*ortho*, *meta*, or *para*) and a 2,3-dihydrofuran derivative bearing two bromine atoms. The combination of these aminobenzonitriles involved in C–N cross coupling reactions allowed us to access several dissymmetric dicoupled products.

The required starting material, 5-(4-bromophenyl)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-2,2-diphenyl-2,3-dihydrofuran (**2**), was synthesized in two steps (see Scheme 2). Firstly, the β -ketosulfone **1** was obtained by using a previously reported microwave irradiated method.⁹ In the second step, the β -ketosulfone **1** was converted into the desired 2,3-dihydrofuran derivative **2** under microwave irradiation, via a manganese(III) acetate-based oxidative cyclization between compound **1** and 1,1-diphenylethene.¹⁰

Thus, we obtained our key-substrate, a double aryl halide (**2**), to be used in conducting the Buchwald–Hartwig coupling reaction. First of all, the reaction of 5-(4-bromophenyl)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-2,2-diphenyl-2,3-dihydrofuran (**2**) with 2-aminobenzonitrile was conducted with only one equivalent of amine. We obtained a mixture of monocoupled **3**,¹¹ dicoupled **4aa**,¹¹ and unreacted **2** products (Scheme 3).

The presence of one monocoupling product (**3**) revealed a difference in reactivity between the two brominated positions. This difference can be attributed to the electron-attracting effect of the sulfonyl group. Indeed, in the oxidative addition step, Pd(0) acts as a nucleophile and preferentially attacks the most electron-deficient position.¹² The position on which the first coupling

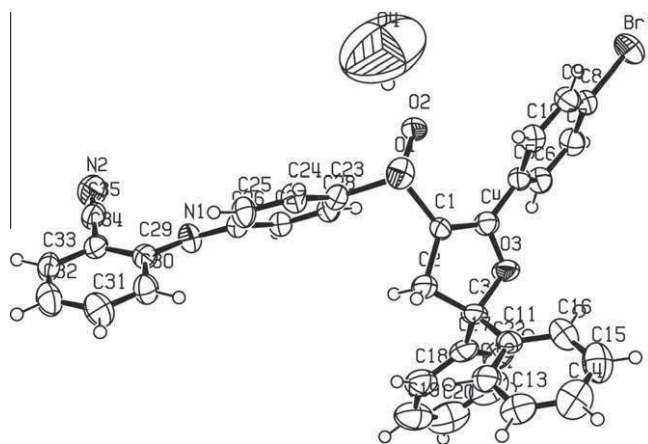


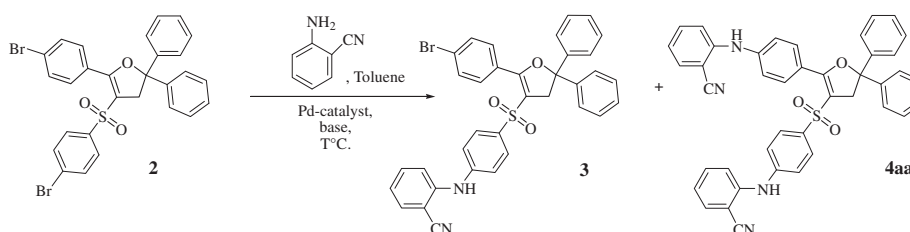
Figure 1. ORTEP view of compound **3**.

reaction took place was confirmed by X-ray diffraction analysis of compound **3** (2-{4-[2-(4-bromophenyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl]phenylamino}-benzonitrile, Fig. 1).¹³

In order to optimize the one-pot double Buchwald–Hartwig reaction, we started by investigating the conditions most likely to lead to a majority of monocoupled product in the first step. The study, realized with 2-aminobenzonitrile, examined various parameters (Table 1).

We began with two catalyst systems and different bases (entries 1–6). We noted that the combined use of Pd(OAc)₂/BINAP and Cs₂CO₃ appeared to be the best reactive combination.¹⁴

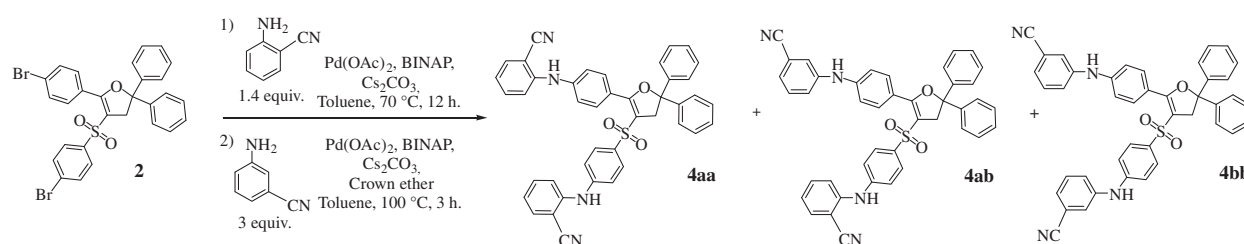
Then, studies to optimize the temperature were undertaken (entries 1, 7–10). We noted that yields of monocoupled product **3** increased from rt to 70 °C, but decreased on reaching 100 °C, favoring the dicoupled product.



Scheme 3. Reaction of **2** in a Buchwald–Hartwig reaction with 2-aminobenzonitrile.

Table 1
Survey of Buchwald–Hartwig reaction conditions

Entry	Amine nbr equiv	Catalyst ^a	Base ^b	Temperature	Yield ^c 2 (%)	Yield ^c 3 (%)	Yield ^c 4aa (%)
1	0.8	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	70	41	26	13
2	0.8	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	70	82	7	0
3	0.8	Pd(OAc) ₂ /INAP	K ₂ CO ₃	70	100	0	0
4	0.8	Pd(OAc) ₂ /INAP	Na ₂ CO ₃	70	100	0	0
5	0.8	Pd(OAc) ₂ /INAP	K ₃ PO ₄	70	100	0	0
6	0.8	Pd(OAc) ₂ /BINAP	KOtBu	70	60	10	0
7	0.8	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	rt	100	0	0
8	0.8	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	40	83	8	8
9	0.8	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	50	50	25	8
10	0.8	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	100	10	32	19
11	1	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	70	40	29	8
12 ^d	1	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	70	35	23	12
13 ^e	1	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	70	25	37	20
14	1.4	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	70	28	41	17
15 ^e	1.4	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	70	5	42	31
16	3	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	70	5	18	67
17 ^e	3	Pd(OAc) ₂ /BINAP	Cs ₂ CO ₃	70	0	16	71

^a 4 mol %.^b 1.2 equiv base for 1 equiv amine.^c Reaction in dry toluene, under argon atmosphere, during 12 h, yields for isolated products based on compound **2**.^d Crown ether in catalytic amount.^e Crown ether in stoichiometric amount.**Scheme 4.** Reaction of **2** in the one-pot double sequential Buchwald–Hartwig coupling reaction with 2-aminobenzonitrile and 3-aminobenzonitrile.**Table 2**
Synthesis of dicoupled products¹⁶

Entry ^a	First amine	Second amine	Total coupling yield (%)	Dicoupled of 1st amine product/yield ^b (%)	Dissymmetric product/yield ^b (%)	Dicoupled of 2nd amine product/yield ^b (%)
1			83	4aa (31)	4ab (35)	4bb (17)
2			86	4aa (20)	4ac (32)	4cc (34)
3			71	4bb (14)	4ba (36)	4aa (21)
4			47	4bb (11)	4bc (21)	4cc (15)
5			72	4cc (16)	4ca (21)	4aa (37)
6			47	4cc (7)	4cb (34)	4bb (6)

^a 4 mol % Pd(OAc)₂, 4 mol % BINAP, 2.86 mmol Cs₂CO₃, 2.35 mmol of first aminobenzonitrile in dry toluene under argon atmosphere at 70 °C for 12 h; then, 4 mol % Pd(OAc)₂, 4 mol % BINAP, 6.05 mmol Cs₂CO₃, 5.04 mmol of second aminobenzonitrile, 5.04 mmol crown ether are added at 100 °C.^b Yields for isolated products based on compound **2**.

Concerning the equivalent number of amine (entries 1, 11, 14, and 16), it appeared that 1.4 equiv of amine led to the best yield of monocoupled product. Indeed, we observed some selectivity of monosubstituted product (41% of monocoupled vs 17% of dicoupled product).

Moreover, as shown in Table 1, the use of three equivalents of amine led to complete consumption of the starting material, and we obtained, as expected, a majority of double-coupled product **4** (67%). This last result (entry 16) is considered at the time when the second amine was added.

Next, we explored the compound produced by the sequential double Buchwald–Hartwig coupling reaction. First, we kept the same catalyst system and the same base, which were the most efficient. Then, in order to maximize double coupling product, we increased the amount of amine and the temperature. The first attempt was performed at 100 °C, using 3 equiv of the second aminobenzonitrile.

This second coupling reaction was improved by the use of crown ether. When we tested the influence of crown ether on coupling reactions with the optimized parameters, we observed a significant rate enhancement when stoichiometric amount 18-Crown-6 was added to the reaction mixture (entries 13, 15, and 17). As reported in the literature, crown ether can facilitate the exchange of the halide with amine in the intermediate palladium complex, resulting in the overall reaction rate acceleration.¹⁵

These optimizations enabled us to carry out the one-pot double sequential Buchwald–Hartwig coupling reaction. We used a combination of three aminobenzonitriles on compound **2**, which permitted us to obtain several dissymmetric dicoupled products (**4ab**, **4ac**, **4ba**, **4bc**, **4ca**, and **4cb**) (Scheme 4, Table 2).

Moreover, we were able here to synthesize three compounds per reaction at the same time. The method, therefore, offers great promise for future pharmacomodulation studies.

In summary, we have developed a novel and efficient method for a one-pot sequential double Buchwald–Hartwig coupling reaction on 2,3-dihydrofuran derivatives. We show that by controlling the amount of amine and the temperature, it is possible to synthesize dissymmetric dicoupled products in rather good global coupling yields.

This strategy can now be exploited with various amines, allowing access to a wide range of dihydrofuran derivatives. It should contribute to a combinatorial chemistry approach, of value in pharmacomodulation studies.

Acknowledgments

This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique and the Université de la Méditerranée. We would like to express our thanks to Dr. V. Remusat for RMN spectra recording.

References and notes

- (a) Kabri, Y.; Azas, N.; Dumêtre, A.; Hutter, S.; Laget, M.; Verhaeghe, P.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 616–622; (b) Juspin, T.; Laget, M.; Terme, T.; Azas, N.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 840–845; (c) Crozet, M. D.; Botta, C.; Gasquet, M.; Curti, C.; Remusat, V.; Hutter, S.; Chapelle, O.; Azas, N.; De Meo, M.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 653–659; (d) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Gasquet, M.; Hutter, S.; Ducros, C.; Laget, M.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 396–401; (e) Upcroft, J. A.; Dunn, L. A.; Wright, J. M.; Benakli, K.; Upcroft, P.; Vanelle, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 344–347; (f) Rathelot, P.; Azas, N.; El-Kashef, H.; Delmas, F.; Di Giorgio, C.; Timon-David, P.; Maldonado, J.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 671–679; (g) Vanelle, P.; Meuche, J.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Delmas, F.; Timon-David, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 157–162; (h) Upcroft, J. A.; Campbell, R. W.; Benakli, K.; Upcroft, P.; Vanelle, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 73–76; (i) Delmas, F.; Gasquet, M.; Timon-David, P.; Madadi, N.; Vanelle, P.; Vaille, A.; Maldonado, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 23–27; (j) Jentzer, O.; Vanelle, P.; Crozet, M. P.; Maldonado, J.; Barreau, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 687–697.
- Bouhlef, A.; Curti, C.; Dumêtre, A.; Laget, M.; Crozet, M. D.; Azas, N.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7310–7320.
- (a) Das, A. R.; Medda, A.; Singha, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1099–1102; (b) Patriciu, O.-I.; Finaru, A.-L.; Massip, S.; Léger, J.-M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *22*, 3753–3764; (c) Begouin, A.; Hesse, S.; Queiroz, M.-J. R. P.; Kirsch, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *10*, 1678–1682; (d) Queiroz, M.-J. R. P.; Calhella, R. C.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 13000–13005; (e) Hostyn, S.; Maes, B. U. W.; Van Baelen, G.; Gulevskaia, A.; Meyers, C.; Smits, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4684; (f) Sing Li, C.; Dixon, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4257–4260.
- (a) Koley, M.; Schnuerch, M.; Mihovilovic, M. D. *Synlett* **2010**, 1505–1510; (b) Romero, M.; Harak, Y.; Basset, J.; Orue, J. A.; Pujol, M. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1951–1956; (c) Wagaw, S.; Buchwald, S. L. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240–7241.
- (a) Cao, J.; Fine, R.; Gritzen, C.; Hood, J.; Kang, X.; Klebansky, B.; Lohse, D.; Mak, C. C.; McPherson, A.; Noronha, G.; Palanki, M. S. S.; Pathak, V. P.; Renick, J.; Soll, R.; Zeng, B.; Zhu, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5812–5818; (b) Cao, J.; Soll, R. M.; Noronha, G.; Barrett, K.; Gritzen, C.; Hood, J.; Mak, C. C.; McPherson, A.; Pathak, V. P.; Renick, J.; Splittergerber, U.; Zeng, B. 2006101977, 2006; PCT Int. Appl. 2006.
- Loones, K. T. J.; Maes, B. U. W.; Dommissie, R. A.; Lemièrre, G. L. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2466–2467.
- Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4774–4777.
- Nandakumar, M. N.; Verkade, J. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3115–3118.
- For procedure see: (a) Cohen, A.; Crozet, M. D.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1736–1742; (b) Curti, C.; Laget, M.; Ortiz Carle, A.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 880–884. 1-(4-Bromophenyl)-2-(4-bromophenylsulfonylethanol (**1**) (with 200 W, and 45 min. in the 2nd step): white solid, mp 162 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 5.42 (s, 2H, CH₂), 7.74 (d, 2H, CH₂, J = 8.6 Hz), 7.84–7.91 (m, 6H, CH₂). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 62.3 (CH₂), 128.5 (C), 128.8 (C), 130.3 (2CH), 131.1 (2CH), 132.1 (2CH), 132.5 (2CH), 134.8 (C), 138.8 (C), 188.6 (C). Anal. Calcd for C₁₄H₁₀Br₂O₃S: C, 40.22; H, 2.41. Found: C, 40.45; H, 2.37.
- For procedure see: *Tetrahedron* **2009**, *65*, 200–205. 5-(4-Bromophenyl)-4-(4-bromophenylsulfonylethanol)-2,2-diphenyl-2,3-dihydrofuran (**2**): white solid, mp 166 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): 3.76 (s, 2H, CH₂), 7.29 (s, 10H, 10CH), 7.50 (s, 4H, 4CH), 7.57 (d, 2H, CH₂, J = 8.7 Hz), 7.67 (d, 2H, CH₂, J = 8.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): 45.3 (CH₂), 92.1 (C), 110.4 (C), 115.6 (C), 125.5 (4CH), 126.1 (C), 126.9 (C), 128.1 (2CH), 128.4 (2CH), 128.6 (4CH), 131.3 (4CH), 132.3 (2CH), 140.5 (C), 143.4 (2C), 161.7 (C). Anal. Calcd for C₂₈H₂₀Br₂O₃S: C, 56.39; H, 3.38. Found: C, 56.36; H, 3.43.
- General procedure for the first step optimization: into a two-necked flask containing 25 mL of dry and degazed toluene, under inert atmosphere were added compound **2** (0.5 g, 0.84 mmol), 2-aminobenzonitrile (0.139 g, 1.18 mmol), palladium acetate (0.007 g, 0.03 mmol), BINAP (0.021 g, 0.03 mmol), and cesium carbonate (0.275 g, 1.43 mmol). The reaction mixture was stirred at 70 °C from 12 h, and monitored by TLC. Solvent evaporation gave a crude mixture which was solubilized in dichloromethane and filtered through Celite in order to remove inorganic salts. The mixture was purified by column chromatography (Chloroform/Petroleum Ether/Diethyl Ether: 5:4.5:0.5) and products obtained were recrystallized from isopropanol. 2-[(2-(4-Bromophenyl)-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonylethanol)]phenylamino]benzonitrile (**3**): white solid, mp 171 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 3.81 (s, 2H, CH₂), 6.46 (brs, 1H, 1NH), 7.02–7.09 (m, 3H, 3CH), 7.21–7.35 (m, 10H, 10CH), 7.37 (s, 1H, CH), 7.47–7.51 (m, 1H, CH), 7.55–7.62 (m, 5H, 5CH), 7.67–7.71 (m, 2H, 2CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 45.6 (CH₂), 91.8 (C), 102.2 (C), 111.4 (C), 116.8 (C), 117.5 (CH), 117.7 (2CH), 122.2 (CH), 125.5 (4CH), 125.8 (C), 127.2 (C), 128.0 (2CH), 128.5 (4CH), 129.0 (2CH), 131.2 (2CH), 131.3 (2CH), 133.5 (CH), 134.0 (CH), 134.5 (C), 143.7 (2C), 144.2 (C), 145.2 (C), 160.5 (C). Anal. Calcd for C₃₅H₂₅BrN₂O₃S: C, 66.35; H, 3.98; N, 4.42. Found: C, 66.27; H, 4.16; N, 4.32. 2-(4-[2-(2-Cyanophenylamino)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonylethanol)]phenylamino]benzonitrile (**4aa**): white solid, mp 220 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 3.82 (s, 2H, CH₂), 6.45 (brs, 1H, 1NH), 6.48 (brs, 1H, 1NH), 6.94–7.07 (m, 4H, 4CH), 7.18 (d, 2H, 2CH, J = 8.6 Hz), 7.29–7.37 (m, 10H, 10CH), 7.43–7.64 (m, 8H, 8CH), 7.86 (d, 2H, 2CH, J = 8.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 45.7 (CH₂), 91.2 (C), 100.7 (C), 102.0 (C), 109.4 (C), 116.4 (CH), 116.9 (C), 117.2 (C), 117.4 (CH), 117.7 (2CH), 118.1 (2CH), 121.0 (CH), 122.1 (CH), 122.5 (C), 125.6 (4CH), 127.9 (2CH), 128.5 (4CH), 128.9 (2CH), 131.5 (2CH), 133.3 (CH), 133.5 (CH), 133.9 (CH), 134.0 (CH), 134.8 (C), 143.2 (C), 143.9 (2C), 144.3 (C), 145.0 (C), 145.2 (C), 161.1 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₄₂H₃₀N₄O₃S M⁺H⁺: 671.2111. Found: 671.2110.
- Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245–2267.
- Crystal data for compound **3**: C₃₅H₂₇BrN₂O₄S, colorless prism (0.4 × 0.2 × 0.2 mm³), *M*_w = 651.56, orthorhombic, space group Pna2₁ (*T* = 293 K), *a* = 12.3746(2) Å, *b* = 9.9706(2) Å, *c* = 24.0578(5) Å, α = 90°, β = 90°, γ = 90°, *V* = 2968.30(10) Å³, *Z* = 4, *D*_{calc} = 14.58 g cm^{−3}, μ = 1.499 mm^{−1}, *F*(0 0 0) = 1336, index ranges 0 ≤ *h* ≤ 15, 0 ≤ *k* ≤ 12, −30 ≤ *l* ≤ 0, θ range = 3.12°–27.29°, 388 variables and one restraint, were refined for 2762 reflections with *I* ≥ 2σ to *R* = 0.05, GoF = 1.35. Crystallographic data for the structure **3** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) under number 798040. Copy of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: +44 (0) 1223 336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- (a) Scholz, U.; Schlummer, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6379–6385; (b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. *Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144–1157; (c) Scholz, U.; Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215–7216.
- (a) Torisawa, Y.; Nishi, T.; Minamikawa, J.-I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2489–2491; (b) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818.
- General procedure for one pot double sequential Buchwald–Hartwig coupling reaction: into a two-necked flask containing 50 mL of dry and degazed toluene, under inert atmosphere were added compound **2** (1 g, 1.68 mmol), corresponding first aminobenzonitrile (0.278 g, 2.35 mmol), palladium acetate (0.015 g, 0.07 mmol), BINAP (0.042 g, 0.07 mmol), and cesium carbonate (0.552 g, 2.86 mmol). The reaction mixture was stirred at 70 °C from 12 h. Then were added the second aminobenzonitrile (0.595 g, 5.04 mmol), crown ether (1.33 g, 5.04 mmol), palladium acetate (0.015 g, 0.07 mmol), BINAP (0.042 g, 0.07 mmol), and cesium carbonate (1.17 g,

6.05 mmol). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 3 h, and monitored by TLC. Solvent evaporation gave a crude mixture which was solubilized in dichloromethane and filtered through Celite in order to remove inorganic salts. The mixture was purified by column chromatography (Dichloromethane/Petroleum Ether/Diethylether: 6.5:3:0.5) and products obtained were recrystallized from isopropanol.

3-(4-{2-[4-(3-Cyanophenylamino)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}phenylamino)benzonitrile (4bb**):** white solid, mp 188 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.78 (s, 2H, CH₂), 7.10 (d, 2H, 2CH, *J* = 8.8 Hz), 7.20 (d, 2H, 2CH, *J* = 8.7 Hz), 7.27–7.40 (m, 9H, 9CH), 7.45–7.51 (m, 9H, 9CH), 7.58 (d, 2H, 2CH, *J* = 8.8 Hz), 7.82 (d, 2H, 2CH, *J* = 8.7 Hz), 9.04 (s, 1H, 1NH), 9.13 (s, 1H, 1NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 45.3 (CH₂), 90.2 (C), 108.7 (C), 112.2 (2C), 115.3 (3CH), 118.7 (C), 118.8 (C), 119.2 (C), 119.9 (CH), 120.9 (CH), 122.3 (CH), 123.2 (CH), 124.1 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (4CH), 127.6 (2CH), 128.5 (5CH), 130.6 (2CH), 130.7 (2CH), 131.1 (2CH), 131.5 (C), 142.2 (C), 143.0 (C), 144.1 (2C), 145.1 (C), 146.8 (C), 159.7 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₄₂H₃₀N₄O₃S M+H⁺: 671.2111. Found: 671.2113.

4-(4-{2-[4-(4-Cyanophenylamino)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}phenylamino)benzonitrile (4cc**):** white solid, mp 209 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.80 (s, 2H, CH₂), 7.12–7.32 (m, 10H, 10CH), 7.35–7.39 (m, 3H, 3CH), 7.44–7.48 (m, 4H, 4CH), 7.59–7.71 (m, 7H, 7CH), 7.80–7.84 (m, 2H, 2CH), 9.32 (s, 1H, 1NH), 9.39 (s, 1H, 1NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 45.3 (CH₂), 90.7 (C), 101.1 (C), 102.0 (C), 109.4 (C), 116.4 (2CH), 117.2 (2CH), 117.3 (4CH), 119.6 (C), 119.8 (C), 120.5 (C), 125.3 (4CH), 127.9 (2CH), 128.6 (2CH), 128.7 (4CH), 131.2 (2CH), 132.7 (C), 133.9 (4CH), 144.1 (C), 144.2 (2C), 145.9 (C), 146.1 (C), 146.9 (C), 160.0 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₄₂H₃₀N₄O₃S M+H⁺: 671.2111. Found: 671.2111.

2-(4-{2-[4-(3-Cyanophenylamino)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}phenylamino)benzonitrile (4ab**):** white solid, mp 220 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.78 (s, 2H, CH₂), 7.03 (d, 2H, 2CH, *J* = 8.7 Hz), 7.17–7.22 (m, 3H, 3CH), 7.25–7.39 (m, 8H, 8CH), 7.44–7.51 (m, 8H, 8CH), 7.57 (d, 2H, 2CH, *J* = 8.8 Hz), 7.78–7.82 (m, 3H, 3CH), 9.04 (s, 1H, 1NH), 9.12 (s, 1H, 1NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 45.4 (CH₂), 90.4 (C), 105.0 (C), 108.9 (C), 112.3 (C), 115.5 (2CH), 115.7 (2CH), 117.4 (C), 109.0 (C), 119.4 (C), 120.1 (CH), 121.9 (CH), 122.5 (CH), 123.8 (CH), 124.3 (CH), 125.3 (4CH), 127.3 (CH), 127.8 (2CH), 128.5 (2CH), 128.7 (4CH), 130.8 (CH), 131.3 (2CH), 131.9 (C), 134.3 (CH), 143.1 (C), 144.2 (C), 144.3 (2C), 145.2 (C), 147.7 (C), 159.9 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₄₂H₃₀N₄O₃S M+H⁺: 671.2111. Found: 671.2108.

2-(4-{2-[4-(4-Cyanophenylamino)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}phenylamino)benzonitrile (4ac**):** yellow solid, mp 138 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.79 (s, 2H, CH₂), 7.01–7.16 (m, 3H, 3CH), 7.20–7.39 (m, 10H, 10CH), 7.44–7.47 (m, 5H, 5CH), 7.55–7.71 (m, 5H, 5CH), 7.77–7.84 (m, 3H, 3CH), 9.12 (s, 1H, 1NH), 9.31 (s, 1H, 1NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 45.4 (CH₂), 90.6 (C), 101.0 (C), 105.0 (C), 109.6 (C), 115.7 (2CH), 115.9 (CH), 116.4 (2CH), 117.2 (2CH), 117.3 (2CH), 119.6 (C), 120.6 (C), 122.0 (CH), 123.8 (CH), 125.3 (4CH), 127.8 (2CH), 128.7 (4CH), 131.2 (2CH), 131.7 (C), 133.9

(2CH), 134.3 (C), 134.5 (CH), 144.1 (C), 144.2 (C), 144.3 (2C), 146.9 (C), 147.8 (C), 159.7 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₄₂H₃₀N₄O₃S M+H⁺: 671.2111. Found: 671.2110.

2-(4-{3-[4-(3-Cyanophenylamino)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-2-ylsulfonyl}phenylamino)benzonitrile (4ba**):** yellow solid, mp 121 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.78 (s, 2H, CH₂), 7.05–7.21 (m, 5H, 5CH), 7.27–7.59 (m, 18H, 18CH), 7.77–7.81 (m, 3H, 3CH), 8.98 (s, 1H, 1NH), 9.13 (s, 1H, 1NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 45.4 (CH₂), 90.4 (C), 103.8 (C), 109.1 (C), 112.4 (C), 115.5 (2CH), 115.7 (CH), 115.9 (2CH), 117.7 (C), 118.9 (C), 119.7 (CH), 120.8 (CH), 121.1 (CH), 122.9 (CH), 123.5 (CH), 125.3 (4CH), 127.8 (2CH), 128.7 (4CH), 130.9 (2CH), 131.1 (2CH), 131.3 (CH), 131.7 (C), 134.3 (CH), 134.5 (C), 142.4 (C), 144.3 (2C), 145.1 (C), 145.9 (C), 147.0 (C), 159.9 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₄₂H₃₀N₄O₃S M+H⁺: 671.2111. Found: 671.2115.

3-(4-{2-[4-(4-Cyanophenylamino)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-3-ylsulfonyl}phenylamino)benzonitrile (4bc**):** yellow solid, mp 211 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.79 (s, 2H, CH₂), 7.10 (d, 2H, 2CH, *J* = 8.7 Hz), 7.22–7.41 (m, 11H, 11CH), 7.45–7.49 (m, 7H, 7CH), 7.58 (d, 2H, 2CH, *J* = 8.7 Hz), 7.67 (d, 2H, 2CH, *J* = 8.7 Hz), 7.82 (d, 2H, 2CH, *J* = 8.7 Hz), 9.14 (s, 1H, 1NH), 9.32 (s, 1H, 1NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 45.4 (CH₂), 90.6 (C), 101.0 (C), 109.5 (C), 112.4 (C), 115.5 (CH), 116.4 (2CH), 117.2 (2CH), 117.3 (2CH), 117.9 (CH), 118.9 (C), 120.6 (C), 121.1 (CH), 123.5 (C), 125.3 (4CH), 127.3 (CH), 127.9 (2CH), 128.7 (4CH), 130.9 (2CH), 131.2 (2CH), 131.5 (C), 133.9 (2CH), 142.4 (C), 144.1 (C), 144.3 (2C), 145.8 (C), 146.9 (C), 159.7 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₄₂H₃₀N₄O₃S M+H⁺: 671.2111. Found: 671.2114.

2-(4-{3-[4-(4-Cyanophenylamino)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-2-ylsulfonyl}phenylamino)benzonitrile (4ca**):** yellow solid, mp 140 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.79 (s, 2H, CH₂), 7.01–7.05 (m, 1H, 1CH), 7.12–7.16 (m, 2H, 2CH), 7.20–7.27 (m, 5H, 5CH), 7.29–7.38 (m, 6H, 6CH), 7.44–7.47 (m, 5H, 5CH), 7.55–7.71 (m, 5H, 5CH), 7.76–7.84 (m, 2H, 2CH), 8.98 (s, 1H, 1NH), 9.39 (s, 1H, 1NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 45.4 (CH₂), 90.6 (C), 102.0 (C), 103.9 (C), 109.0 (C), 115.7 (CH), 115.9 (2CH), 116.4 (CH), 117.2 (2CH), 117.3 (2CH), 119.7 (C), 120.8 (C), 122.9 (C), 125.3 (4CH), 127.9 (2CH), 128.6 (2CH), 128.7 (4CH), 131.2 (2CH), 132.9 (C), 133.9 (2CH), 134.3 (CH), 134.5 (CH), 144.3 (2C), 145.0 (C), 145.8 (C), 146.0 (C), 146.2 (C), 160.2 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₄₂H₃₀N₄O₃S M+H⁺: 671.2111. Found: 671.2108.

3-(4-{3-[4-(4-Cyanophenylamino)phenyl]-5,5-diphenyl-4,5-dihydrofuran-2-ylsulfonyl}phenylamino)benzonitrile (4cb**):** yellow solid, mp 139 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.79 (s, 2H, CH₂), 7.08–7.28 (m, 6H, 6CH), 7.32–7.39 (m, 6H, 6CH), 7.44–7.49 (m, 8H, 8CH), 7.55–7.71 (m, 4H, 4CH), 7.79–7.83 (m, 2H, 2CH), 9.13 (s, 1H, 1NH), 9.39 (s, 1H, 1NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 45.4 (CH₂), 90.5 (C), 102.0 (C), 108.7 (C), 112.4 (C), 115.5 (2CH), 116.4 (CH), 117.2 (2CH), 119.0 (C), 120.1 (CH), 121.1 (C), 122.5 (C), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 125.3 (4CH), 127.8 (2CH), 128.7 (4CH), 130.8 (2CH), 131.2 (2CH), 131.3 (2CH), 132.9 (C), 133.9 (2CH), 142.4 (C), 143.1 (C), 144.3 (2C), 145.3 (C), 146.2 (C), 160.1 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₄₂H₃₀N₄O₃S M+H⁺: 671.2111. Found: 671.2114.

Malgré la faible différence de réactivité des deux bromes sur notre substrat, nous sommes parvenus à optimiser la 1^{ère} réaction de couplage de Buchwald-Hartwig. Divers paramètres ont pu être étudiés comme le type de catalyseur, de base, la température ou encore le nombre d'équivalents d'aminobenzonitrile.

A l'issue de cette mise au point, les doubles couplages de Buchwald-Hartwig en "one-pot" ont pu être conduits et permettre l'obtention de produits dicouplés symétriques ou dissymétriques avec des rendements globaux convenables.

Cette stratégie de synthèse pourrait s'étendre à d'autres types d'amines, et ainsi donner accès à des dérivés du dihydrofurane diversement substitués en position 2 et 3. De plus, étant donné que l'on forme trois produits de couplage analogues en parallèle, cette stratégie se révèle intéressante pour une étude de pharmacomodulation.

Partie B :

Synthèse de Composés Spirocycliques

I) Accès à des dérivés spirocycliques originaux

En raison de leur agencement spatial unique et de l'intérêt que suscitent les composés spirocycliques en chimie médicinale, nous avons cherché à mettre au point une stratégie de synthèse médiée par l'acétate de manganèse(III) qui soit rapide, efficace et qui permette l'accès à divers composés spirocycliques potentiellement bioactifs.

Ainsi, dans un premier temps, nous sommes parvenus à optimiser une cyclisation radicalaire oxydative entre le diéthylbenzylmalonate et un alcène exocyclique (en l'occurrence le méthylènegcyclohexane) en faveur de la formation de la tétraline spirocyclique. Puis, dans une deuxième partie, nous avons appliqué ce protocole à des β -cétoamides portant une oléfine afin de permettre la cyclisation intramoléculaire et l'accès à divers composés spirocycliques.

Ce travail a fait l'objet d'une publication.¹

¹ A. Bouhlef; C. Curti; M. P. Bertrand; P. Vanelle *Tetrahedron* **2012**, 68, 3596.



Access to original spirocyclic derivatives via inter- or intramolecular reaction mediated by manganese(III) acetate

Ahlem Bouhlef^a, Christophe Curti^a, Michèle P. Bertrand^b, Patrice Vanelle^{a,*}

^aAix-Marseille Univ, CNRS, Institut de Chimie Radicale ICR, UMR 7273, Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicale, Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, CS 30064, 13385 Marseille Cedex 05, France

^bAix-Marseille Univ, CNRS, Institut de Chimie Radicale ICR, UMR 7273, Laboratoire de Chimie Moléculaire Organique, Faculté des Sciences et Techniques de Saint Jérôme, Avenue Normandie-Niemen, 13397 Marseille Cedex 20, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 November 2011

Received in revised form 17 February 2012

Accepted 1 March 2012

Available online 8 March 2012

Keywords:

Manganese(III) acetate

Spirocyclic derivatives

Benzophenanthridinone

Spirolactones

ABSTRACT

An easily reproducible protocol allowing inter- or intramolecular spirocyclization on β -dicarbonyl structures is described. This methodology could afford a wide variety of spirocyclic pharmacophores. As examples, highly substituted spirobenzophenanthridin-6(5H)-ones and spirolactones were synthesized. These scaffolds could be used for the design of many compounds exhibiting biological activities.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Mn(III)-based oxidative free-radical cyclizations have been extensively explored over the past 40 years. Indeed, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ is an important tool in C–C bond formation in organic synthesis.¹ Several reactions have been conducted on β -ketoesters² like acetoacetate,³ 1,3-diketones,² α -nitro ketones,⁴ malonates,^{2,5} β -ketoenamines,⁶ β -ketosulfones,⁷ β -ketonitriles,⁸ and β -ketoamides.⁹

For instance, Citterio and co-workers have explored additions to aromatic rings¹⁰ and the subsequent formation of substituted tetralin. Snider and co-workers have also reported spirocyclic scaffold synthesis with this methodology.¹¹

Despite the existence of several synthetic methodologies to obtain spirocyclic compounds¹² the last decade has seen a large number of patents on spirocyclic scaffold synthesis and applications¹³ illustrating the high level of interest in the unique spatial arrangement of spirocyclic rings in medicinal chemistry.¹⁴

We report herein the synthesis of spirocyclic compounds via intermolecular radical addition mediated by $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ under mild conditions. This protocol was extended to the intramolecular $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ promoted multistep synthesis of substituted spirobenzophenanthridin-6(5H)-ones, spirolactones, and tetrahydroquinolinones. These scaffolds have been extensively used for the design of many

compounds exhibiting a wide range of biological activities (i.e., anti-tumor¹⁵ or antiviral¹⁶ activities).

Our study establishes an easily reproducible protocol allowing inter- or intramolecular spirocyclization of β -dicarbonyl structures.

2. Results and discussion

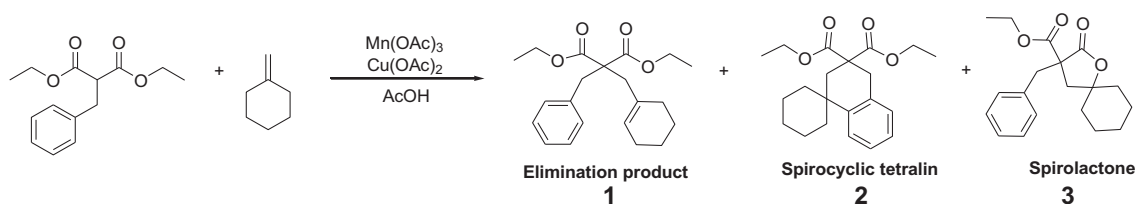
2.1. Intermolecular $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -mediated reaction

Intermolecular $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -mediated reaction between benzyl-malonate and alkene was first reported by Citterio and co-workers in several studies.¹⁰ With a 1,1-disubstituted alkene, 2,4,4-trimethylpent-1-ene, they described tetralin (63%) as the major product. Their reaction was conducted in acetic acid, at 60 °C, using a 1:1.5:2 molar ratio, corresponding, respectively, to substrate/alkene/ $\text{Mn}(\text{III})$.^{10a}

The use of a methylenecycloalkane as a 1,1-disubstituted alkene allowed efficient spirocyclization under mild conditions. Thus, the reaction yielded three different products, in proportions, which varied with the reaction conditions: the elimination product **1**, spirocyclic tetralin **2**, and spirolactone **3** (Scheme 1).

As shown in Table 1, three products were formed in nearly equal yields in our first attempt (entry 1). Microwave irradiation at 80 °C improved slightly tetralin **2** and spirolactone **3** yields (entry 2), and at rt, none of these products was observed (entry 4). To investigate conditions that might favor spirocyclic tetralin formation, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$

* Corresponding author. Tel.: +33 4 91 83 55 80; fax: +33 4 91 79 46 77; e-mail address: patrice.vanelle@univ-amu.fr (P. Vanelle).



Scheme 1. Radical oxidative cyclization via manganese acetate between benzyldiethylmalonate and methylenecyclohexane.

Table 1
Survey of manganese acetate reaction conditions

Entry	Alkene (equiv)	Mn(OAc) ₃ (equiv)	Oxidant (equiv)	Heating	Yield of 1 (%)	Yield of 2 (%)	Yield of 3 (%)
1	2	2.1	0	Classical, 60 °C	22	17	13
2	2	2.1	0	MW, 80 °C	28	22	20
3	2	2.1 ^a	0	MW, 80 °C	11	52	2
4	2	2.1	0	None	0	0	0
5	2 ^a	2.1	0	Classical, 60 °C	20	20	14
6	2	3	0	MW, 80 °C	26	18	23
7	2	3	Cu(OAc) ₂ (1)	MW, 80 °C	31	17	22
8	2	6	Cu(OAc) ₂ (2)	MW, 80 °C	28	8	23
9	2	0	CAN (2) ^b	None	27	0	19

^a Reactant fractionated in five portions added successively.

^b Reaction conducted in ethyl alcohol for 72 h.

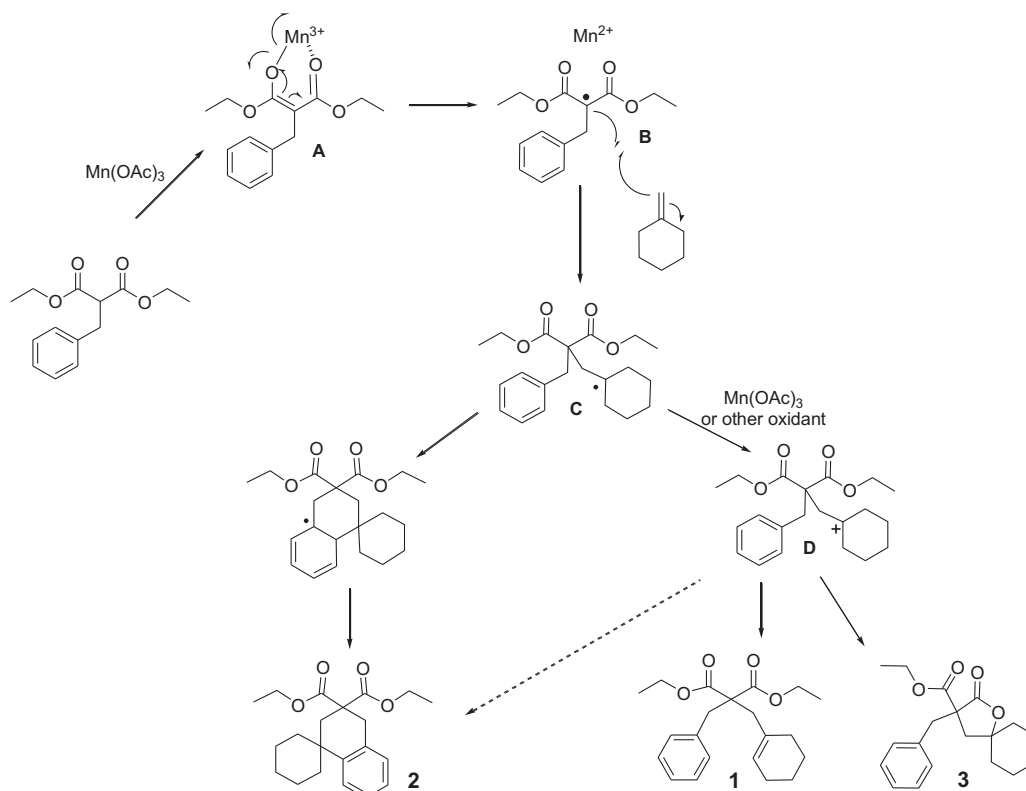
was divided in five portions that were added successively (entry 3) in order to ensure, according to Snider, moderate oxidizing conditions.¹¹ Tetralin **2** was effectively obtained as the major product (52%) via radical aromatic substitution. Alkene fractionation had almost no effect on reaction yields (entry 5).

The formation of elimination product **1** and spirolactone **3** could be promoted under strong oxidative conditions. Adding copper acetate¹⁷ (entries 7 and 8) led to an increase in elimination product **1** and spirolactone **3** yields, while these conditions drastically decreased the yield of compound **2**. Replacing Mn(OAc)₃ by CAN also resulted in a decrease of product **2** yield (entry 9). These results can be explained by the reaction mechanism proposed in Scheme 2.¹⁸

According to this mechanism, the reaction of Mn(OAc)₃ with diethylbenzylmalonate yields manganese(III)-enolate **A**. Then, radical **B** is formed. Addition of **B** to the alkene forms a carbon-carbon bond and radical **C** is obtained. There are two possible pathways. Under strong oxidative conditions, oxidation to carbocation **D** is promoted. This carbocation leads to product **1** via proton elimination or to spirolactone **3** via intramolecular cyclization-lactonization.¹⁹ Under mild oxidation conditions, radical **C** is more slowly oxidized, which promotes the formation of tetralin **2**.¹⁸

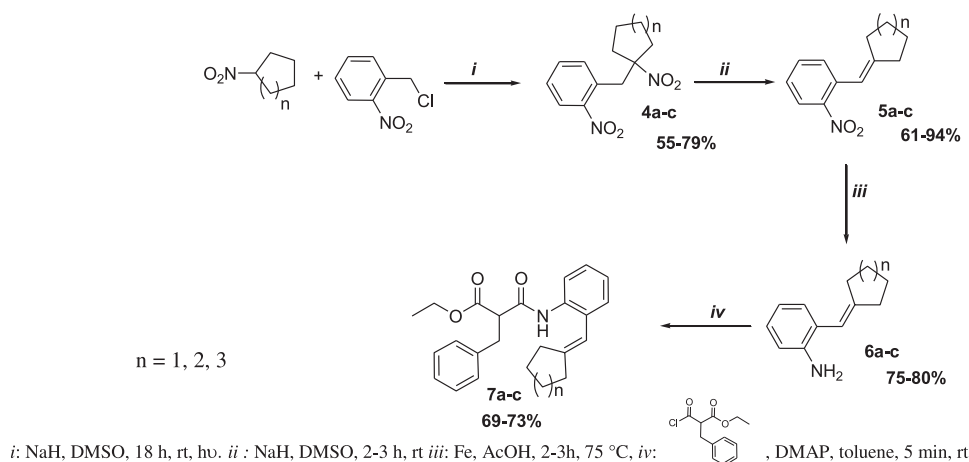
2.2. Intramolecular Mn(OAc)₃-mediated reactions

We propose a multistep synthesis leading in parallel to three types of products: (i) spirobenzophenanthridin-6(5*H*)-one series **8a–c**, (ii) tetrahydroquinolinone series **9a–c**, (iii) and spirolactone attached to tetrahydroquinolinone, series **10a–c**.



Scheme 2. Mechanism for formation of elimination product **1**, spirocyclic tetralin **2**, and spirolactone **3**.

The required starting materials, ethyl 2-benzyl-3-(2-(cycloalkylenemethyl)phenylamino)-3-oxopropanoates **7a–c**, were synthesized in four steps as shown in Scheme 3.



Scheme 3. Synthesis of starting materials **7a–c**.

First, we synthesized 1-nitro-2-[(1-nitrocycloalkyl)methyl]benzenes **4a–c** via the $S_{RN}1$ process.²⁰ This radical chain reaction is particularly efficient when *p*-nitrobenzylchloride reacts with aliphatic and cyclic nitronate anions. Indeed, in the presence of 2-nitropropane anions, *p*-nitrobenzylchloride led to 83–95% of C-alkylation. In contrast, *o*-nitrobenzylchloride led to only 46% of C-alkylation product.²¹ Here, the $S_{RN}1$ reaction conditions had to change to ensure the reaction of *o*-nitrobenzylchloride with various nitrocycloalkanes. The synthesis was performed in two steps. First, nitrocycloalkane reacted with sodium hydride, under inert atmosphere and in DMSO^{20a} to give the corresponding nitronate anion. Then, 1-(chloromethyl)-2-nitrobenzene was added under light irradiation. Corresponding C-alkylation products were obtained in moderate to good yields (55–79%). Elimination products were also observed in very low yields (0–7%).

Compounds **4a–c** were then converted into the desired elimination products 1-(cycloalkylenemethyl)-2-nitrobenzenes **5a–c**, as a result of loss of nitrous acid from the C-alkylation products. Reaction led to good yields (61–94%).

The third step was nitro group reduction conducted with iron in acetic acid at 70 °C.²² The 2-(cycloalkylenemethyl)benzenamines **6a–c** were obtained in good yields (75–80%).

Finally, the formation of amide linkage was carried out by reacting compounds **6a–c** with ethyl 2-(chlorocarbonyl)-3-phenylpropanoate. The reaction, conducted in 5 min at rt, led to ethyl 2-benzyl-3-(2-(cycloalkylenemethyl)phenylamino)-3-oxopropanoates **7a–c** in good yields (69–73%). β -Ketoamides **7a–c**, bearing a C–C double bond, were used as key substrates for intramolecular oxidative cyclization mediated by Mn(OAc)₃.

In acetic acid at 80 °C and under microwave irradiation, the first synthesis was conducted from ethyl 2-benzyl-3-[2-(cyclohexylenemethyl)phenylamino]-3-oxopropanoate **7a**. Mn(OAc)₃, separated into five fractions, was added slowly every 20 min. The reaction led to three compounds: spirocyclic benzophenanthridin-6(5*H*)-one **8a** (17%), 1,2,3,4-tetrahydroquinolinone **9a** (23%), and spiro lactone **10a** (19%) (Scheme 4, Table 2).

As shown in Scheme 4, the reaction of β -ketoamide **7a** and Mn(OAc)₃ affords radical **A**. Then, intramolecular radical addition to the double bond allows cyclization, and a new radical is formed as a mixture of two diastereomers (**B** and **C**). Bertrand and co-workers previously worked on Mn(III)-mediated oxidative cyclizations of β -diesters bearing a benzyl side chain.²³ Different mechanistic pathways may occur.

We postulate that when the carbon centered radical and the aromatic ring are *cis* (radical **B**), their proximity allows addition to the aromatic ring, and thus the formation of **8a**. In contrast, when the

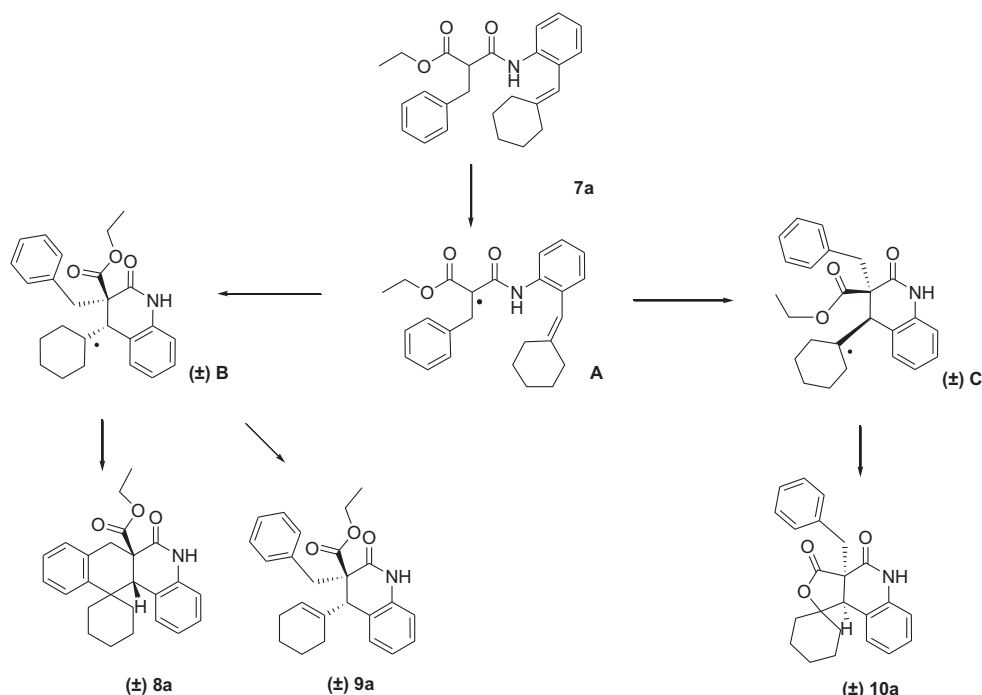
carbon centered radical and the aromatic ring are *trans* (radical **C**), distance and steric hindrance slow down the rate of the aromatic substitution leading to *trans*-fused products. The proximity of the cyclohexyl radical and the ester group promotes the formation of lactone **10a**. Lactonization is likely to originate from the oxidation of the tertiary alkyl radical. The absence of any alkene resulting from oxidative elimination of radical **C** is very surprising, since the diastereomeric radical **B** was shown to lead to alkene **9a** according to a similar pathway.

Under experimental conditions, which promoted radical addition to the aromatic ring in the previously described intermolecular reactions (entry 2, Table 1), we observed only 19% of lactone **10a** from radical **C**, and an overall 40% yield of products originating from radical **B** (Table 2). In the case of β -diesters, Bertrand and co-workers reported that in the cyclization of 5-hexenyl radical, the diastereomer analogous to **C** was clearly preferred over radical **B** analogous, and that steric bulk of the substituents on the double bond enhanced this preference. The dramatic influence of the substituents on the double bond was demonstrated by recent mechanistic studies on Mn(OAc)₃-mediated cyclization of substituted allyl α -methyl- β -ketoesters.²⁴

Mn(III)-mediated oxidative cyclization was extended to cyclopentylidene and cycloheptylidene derivatives, **7b** and **7c**, respectively. Products such as spirobenzophenanthridin-6(5*H*)-ones **8b,c**, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinones **9b,c**, and spiro lactones **10b,c** were obtained in moderate yields (11–29%). These results are reported in Table 2.

In the case of amides **7a–c** bearing a disubstituted cycloalkyl scaffold the diastereoselectivity between radicals **B** and **C** was reversed as compared to that reported in the case of diesters. These differences probably result from the nature of the unsaturated tether, i.e., 5-hexenyl or 6-heptenyl radical intermediates (the latter being rigidified by the conjugate aromatic system). The fate of the 6-heptenyl radicals, formed from **7a–c** was clearly probed, by the stereochemical assignment of products **8a**, **9c**, and **10a**.

The structure of compounds **8a**, **9c**, and **10a** was established by X-ray diffraction analysis (Figs. 1–3). Product **9a** is an oil and NOE analysis was unsuccessful. Its structure was deduced from the X-ray analysis of its cycloheptyl- analogous **9c**. This crystal structure contains four conformers and an acetonitrile molecule in the asymmetric unit. Fig. 2 represents the ORTEP view of only one of the four conformers, ORTEP views of all the asymmetric units of **9c** are provided as Supplementary data.



Scheme 4. Hypothesis of spirobenzophenanthridin-6(5H)-one **8a**, tetrahydroquinoline **9a**, and spirolactone **10a** formation.

Table 2
Intramolecular oxidative radical cyclization of **7a**, **7b**, **7c** via manganese acetate

	Spirobenzophenanthridin-6(5H)-one 8	1,2,3,4-Tetrahydroquinolinone 9	Spirolactone 10
7a ($n=2$)	8a (17%)	9a (23%)	10a (19%)
7b ($n=1$)	8b (22%)	9b (11%)	10b (29%)
7c ($n=3$)	8c (20%)	9c (28%)	10c (20%)

3. Conclusion

An efficient and convenient radical oxidative cyclization initiated by manganese acetate between diethylmalonate and methyl-encyclohexane was performed in this study. This reaction afforded three different types of products: an elimination product, a spirocyclic tetralin, and spirolactone. By modifying the conditions, the spirocyclic compound could be obtained as the major product.

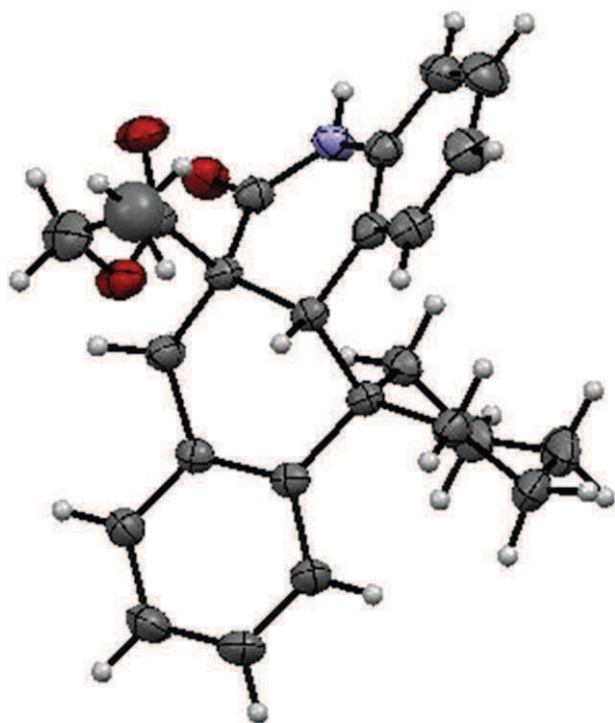
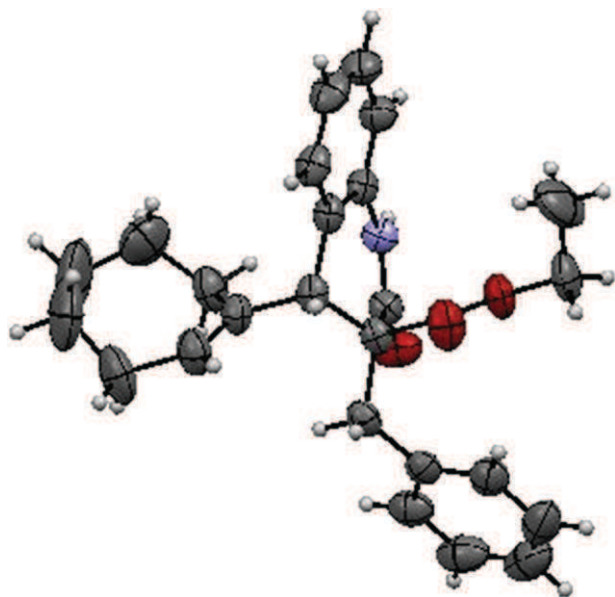
Then, extension to β -ketoamide bearing a C–C double bond allowed us to obtain spirobenzophenanthridin-6(5H)-ones **8a–c**, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinone derivatives **9a–c** and spirolactones **10a–c**. Stereocontrol should make it possible for this synthesis to serve as a key step in accessing various molecules with potential biological activities.

To further define the scope and limitations of our reaction and to extend our chemical library, applications of this reaction to other starting materials are in progress.

4. Experimental section

4.1. General

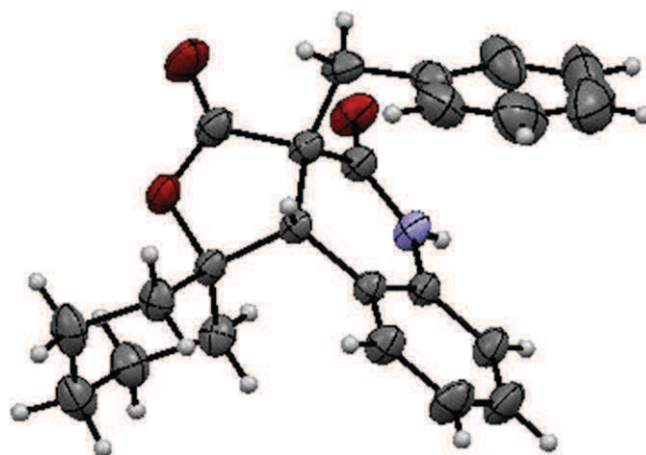
Microwave-assisted reactions were performed in a multimode microwave oven (ETHOS Synth Lab Station, Ethos start, Milestone Inc.). Melting points were determined with a B-540 Büchi melting point apparatus. ^1H NMR (200 MHz) and ^{13}C NMR (50 MHz) spectra were recorded on a Bruker ARX 200 spectrometer in CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$ at the Service Interuniversitaire de RMN de la Faculté de Pharmacie de Marseille. The ^1H chemical shifts are reported as parts per million downfield from tetramethylsilane (Me_4Si), and the ^{13}C chemical shifts were referenced to the solvent peaks: CDCl_3 (76.9 ppm) or $\text{DMSO}-d_6$ (39.6 ppm). Absorptions are reported with the following notations: s, singlet; br s, broad singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, a more complex multiplet or overlapping

Fig. 1. ORTEP view of one enantiomer of ($\pm$)**8a**.Fig. 2. ORTEP view of one enantiomer of ($\pm$)**9c**.

multiplets. Elemental analysis and mass spectra, which were run on an API-QqToF mass spectrometer were carried out at the Spectro-pole de la Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme. The following adsorbent was used for flash column chromatography: Silica Gel 60 (Merck, particle size 0.040–0.063 nm, 70–230 mesh ASTM). TLC was performed on 5 cm $\times$ 10 cm aluminum plates coated with silica gel 60 F-254 (Merck) in an appropriate solvent.

4.2. Protocol for Mn(OAc)₃-mediated reaction leading to compounds **1**–**3** following conditions in entry 2 of Table 1

A solution of manganese(III) acetate dihydrate (1.68 mmol, 0.449 g) in 55 mL of glacial acetic acid was heated under microwave

Fig. 3. ORTEP view of one enantiomer of ($\pm$)**10a**.

irradiation (200 W, 80 °C) for 15 min, until dissolution. Then, the reaction mixture was cooled down to 60 °C, and a solution of diethylbenzylmalonate (3.99 mmol, 1.0 g) and methyl-enecyclohexane (7.98 mmol, 0.767 g) in 5 mL of glacial acetic acid was added. The mixture was heated under microwave irradiation (200 W, 80 °C) for 20 min. Then, the reaction mixture was cooled down to 60 °C once more, and a second quantity of manganese(III) acetate dihydrate (1.68 mmol, 0.449 g) was added. The mixture was heated under microwave irradiation (200 W, 80 °C) for 20 min. The addition of manganese(III) acetate dihydrate (1.68 mmol, 0.449 g) was repeated three times in the same conditions every 20 min successively. The reaction mixture was poured into 100 mL of cold water, and extracted with chloroform (3 $\times$ 70 mL). The organic extracts were collected, washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3 $\times$ 50 mL) and brine (3 $\times$ 50 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography with ethyl acetate/petroleum ether (0.5:9.5) to give compounds **1**, **2**, and **3**.

4.2.1. Diethyl 2-benzyl-2-(cyclohexenylmethyl)malonate 1. Colorless oil; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ _H 1.20 (t, J =7.1 Hz, 6H, 2CH₃), 1.55–1.59 (m, 4H, 2CH₂), 1.90–2.00 (m, 4H, 2CH₂), 2.58 (s, 2H, CH₂), 3.26 (s, 2H, CH₂), 4.12 (q, J =7.1 Hz, 4H, 2CH₂), 5.52 (s, 1H, 1CH), 7.11–7.24 (m, 5H, 5CH). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ _C 13.9 (2CH₃), 22.1 (CH₂), 23.0 (CH₂), 25.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 39.0 (CH₂), 41.4 (CH₂), 58.7 (C), 61.0 (2CH₂), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 128.0 (2CH), 130.1 (2CH), 133.1 (C), 136.7 (C), 171.4 (2C). Anal. Calcd for C₂₁H₂₈O₄: C, 73.23; H, 8.19. Found: C, 72.95; H, 8.35.

4.2.2. Diethyl 2'H-spiro[cyclohexane-1,1'-naphthalene]-3',3'(4'H)-dicarboxylate 2. Colorless oil; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ _H 1.22 (t, J =7.1 Hz, 6H, 2CH₃), 1.47–1.80 (m, 10H, 5CH₂), 2.46 (s, 2H, CH₂), 3.19 (s, 2H, CH₂), 4.14 (q, J =7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.15 (q, J =7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.10–7.23 (m, 3H, 3CH), 7.35–7.39 (m, 1H, 1CH). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ _C 13.9 (2CH₃), 21.9 (2CH₂), 25.9 (CH₂), 34.9 (CH₂), 35.6 (CH₂), 36.8 (C), 39.6 (2CH₂), 52.4 (C), 61.26 (2CH₂), 125.8 (CH), 126.1 (CH), 126.5 (CH), 128.7 (CH), 133.4 (C), 144.0 (C), 171.8 (2C). Anal. Calcd for C₂₁H₂₈O₄: C, 73.23; H, 8.19. Found: C, 73.40; H, 8.50.

4.2.3. Ethyl 3-benzyl-5-cyclohexyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-carboxylate 3. Colorless oil; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ _H 1.30 (t, J =7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.36–1.79 (m, 10H, 5CH₂), 2.03 (d, J =13.7 Hz, 1H, CH₂), 2.48 (d, J =13.7 Hz, 1H, CH₂), 3.14 (d, J =13.7 Hz, 1H, CH₂), 3.42 (d, J =13.7 Hz, 1H, CH₂), 4.25 (q, J =7.2 Hz, 2H, CH₂), 7.16–7.30 (m, 5H, 5CH). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ _C 13.9 (CH₃), 22.4 (CH₂), 22.5 (CH₂), 24.6 (CH₂), 37.4 (CH₂), 37.7 (CH₂), 39.8 (CH₂), 40.2 (CH₂), 57.4 (C), 62.3 (CH₂), 84.1 (C), 127.3 (CH), 128.5 (2CH), 130.3 (2CH), 135.6 (C),

170.6 (2C). HMRS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{24}O_4$ $M+H^+$: 317.1747, found: 317.1746.

4.3. General procedure for the synthesis of C-alkylation products 4a–c

Into a two-necked flask containing 70 mL of DMSO, sodium hydride (0.372, 15.5 mmol) was added under inert atmosphere and at rt. Then, nitrocycloalkane (15.5 mmol) was added and the solution was stirred for 2–3 h. Under light stimulation, 1-(chloromethyl)-2-nitrobenzene (0.892 mg, 5.20 mmol) was added. The reaction mixture, maintained under inert atmosphere, was stirred at rt and monitored by TLC. When the starting material disappeared, the reaction was quenched with 50 mL of water at 0 °C. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (5×100 mL). The combined organic layers were washed with a solution of brine (5×200 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography with dichloromethane/petroleum ether/diethyl ether (1:8.5:0.5) to give the corresponding C-alkylation products 4a–c. These products were recrystallized in isopropanol.

4.3.1. 1-Nitro-2-((1-nitrocyclohexyl)methyl)benzene 4a.²⁵ White solid; mp 94 °C; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.22–1.61 (m, 8H, 4CH₂), 2.34–2.41 (m, 2H, CH₂), 3.58 (s, 2H, CH₂), 7.08 (dd, $J=7.4$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H, CH), 7.39–7.55 (m, 2H, 2CH), 7.89 (dd, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C 22.1 (2CH₂), 24.4 (CH₂), 33.6 (2CH₂), 42.3 (CH₂), 92.5 (C), 124.9 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (C), 132.5 (CH), 133.0 (CH), 150.2 (C).

4.3.2. 1-Nitro-2-((1-nitrocyclopentyl)methyl)benzene 4b. White solid; mp 51 °C; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.70–1.87 (m, 6H, 3CH₂), 2.47–2.55 (m, 2H, CH₂), 3.78 (s, 2H, CH₂), 7.15 (dd, $J=7.4$, 1.6 Hz, 1H, CH), 7.37–7.55 (m, 2H, 2CH), 7.88 (dd, $J=7.8$, 1.6 Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C 23.2 (2CH₂), 36.5 (2CH₂), 39.2 (CH₂), 100.7 (C), 125.0 (CH), 128.5 (CH), 130.1 (C), 132.0 (CH), 133.1 (CH), 150.0 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $C_{12}H_{14}N_2O_4$ $M+H^+$: 268.1292, found: 268.1293.

4.3.3. 1-Nitro-1-(2-nitrobenzyl)cycloheptane 4c. White solid; mp 75 °C; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.46 (s, 8H, 4CH₂), 1.74–1.82 (m, 2H, CH₂), 2.20–2.27 (m, 2H, CH₂), 3.59 (s, 2H, CH₂), 7.01 (d, $J=6.7$ Hz, 1H, CH), 7.34–7.42 (m, 2H, 2CH), 7.79 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C 22.4 (2CH₂), 29.4 (2CH₂), 36.2 (2CH₂), 41.1 (CH₂), 96.3 (C), 124.5 (CH), 128.3 (CH), 129.1 (C), 131.9 (CH), 132.7 (CH), 150.1 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{18}N_2O_4$ $M+H^+$: 296.1605, found: 296.1608.

4.4. General procedure for the synthesis of elimination products 5a–c

To a solution of sodium hydride (0.202 g, 8.40 mmol) in 25 mL of DMSO, C-alkylation product 4 (2.80 mmol) was added under inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt and monitored by TLC. When the starting material disappeared, the reaction was quenched with 25 mL of water at 0 °C. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (5×50 mL). The combined organic layers were washed with a solution of brine (5×100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography with dichloromethane/petroleum ether/diethyl ether (1.5:8:0.5) to give the corresponding elimination products 5a–c.

4.4.1. 1-(Cyclohexylidenemethyl)-2-nitrobenzene 5a.²⁶ Yellow oil; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.50–1.70 (m, 6H, 3CH₂), 2.09–2.15 (m, 2H, CH₂), 2.26–2.32 (m, 2H, CH₂), 6.43 (s, 1H, CH), 7.24–7.39 (m,

2H, 2CH), 7.35–7.57 (m, 1H, CH), 7.91–7.95 (m, 1H, CH). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C 26.5 (CH₂), 27.9 (CH₂), 28.4 (CH₂), 29.9 (CH₂), 37.2 (CH₂), 117.6 (CH), 124.2 (CH), 127.0 (CH), 132.3 (CH), 132.4 (CH), 133.4 (C), 145.6 (C), 148.8 (C).

4.4.2. 1-(Cyclopentylidenemethyl)-2-nitrobenzene 5b.²⁶ Yellow oil; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.67–1.75 (m, 4H, 2CH₂), 2.34–2.41 (m, 2H, CH₂), 2.47–2.53 (m, 2H, CH₂), 6.61–6.63 (m, 1H, CH), 7.29–7.34 (m, 1H, CH), 7.45–7.56 (m, 2H, 2CH), 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C 25.5 (CH₂), 26.7 (CH₂), 30.9 (CH₂), 35.0 (CH₂), 115.7 (CH), 124.1 (CH), 126.5 (CH), 130.7 (CH), 132.2 (CH), 133.7 (C), 148.2 (C), 151.1 (C).

4.4.3. (2-Nitrobenzylidene)cycloheptane 5c. Yellow oil; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.53–1.72 (m, 8H, 4CH₂), 2.21–2.26 (m, 2H, CH₂), 2.39–2.45 (m, 2H, CH₂), 6.46 (s, 1H, CH), 7.30–7.39 (m, 2H, 2CH), 7.53 (td, $J=7.5$, 1.2 Hz, 1H, CH), 7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C 27.1 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 31.1 (CH₂), 37.7 (CH₂), 121.0 (CH), 124.1 (CH), 127.0 (CH), 132.1 (CH), 132.3 (CH), 133.8 (C), 147.1 (C), 148.6 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{17}NO_2$ $M+H^+$: 249.1598, found: 249.1589.

4.5. General procedure for the synthesis of 2-(cycloalkylidenemethyl)benzenamines 6a–c

To a solution of 1-(cycloalkylidenemethyl)-2-nitrobenzene 5a–c (4 mmol) in 60 mL of acetic acid at 70 °C, Fe (5.58 g, 100 mmol) was added. The resulting suspension was refluxed for 2–3 h. Then, the mixture was filtered on Celite to remove Fe. The filtrate was extracted with dichloromethane (3×80 mL). The combined organic layers were washed with a solution of brine (2×80 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography with dichloromethane/petroleum ether (3L7) to give the corresponding 2-(cycloalkylidenemethyl)benzenamine 6a–c.

4.5.1. 2-(Cyclohexylidenemethyl)benzenamine 6a.²⁷ Yellow oil; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.52–1.64 (m, 6H, 3CH₂), 2.17–2.32 (m, 4H, 2CH₂), 3.69 (br s, 2H, NH₂), 6.01 (s, 1H, CH), 6.68–6.76 (m, 2H, 2CH), 6.98–7.10 (m, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C 26.6 (CH₂), 28.0 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.9 (CH₂), 37.1 (CH₂), 114.9 (CH), 117.6 (CH), 118.0 (CH), 124.0 (C), 127.4 (CH), 130.2 (CH), 144.1 (C), 145.4 (C).

4.5.2. 2-(Cyclopentylidenemethyl)benzenamine 6b.²⁷ Yellow oil; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.67–1.74 (m, 4H, 2CH₂), 2.38–2.48 (m, 4H, 2CH₂), 3.68 (s, 2H, NH₂), 6.22 (s, 1H, CH), 6.67–6.78 (m, 2H, 2CH), 7.00–7.07 (m, 1H, CH), 7.14 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C 25.7 (CH₂), 26.6 (CH₂), 30.6 (CH₂), 34.5 (CH₂), 115.1 (CH), 115.7 (CH), 118.2 (CH), 124.9 (C), 127.2 (CH), 129.0 (CH), 143.6 (C), 148.6 (C).

4.5.3. 2-(Cycloheptylidenemethyl)benzenamine 6c.²⁷ Yellow oil; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.56–1.69 (m, 8H, 4CH₂), 2.29–2.31 (m, 2H, CH₂), 2.40–2.46 (m, 2H, CH₂), 3.67 (s, 2H, NH₂), 6.09 (s, 1H, CH), 6.68–6.77 (m, 2H, 2CH), 7.00–7.09 (m, 2H, 2CH). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C 27.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.1 (CH₂), 37.8 (CH₂), 114.8 (CH), 118.0 (CH), 121.0 (CH), 124.5 (C), 127.4 (CH), 129.9 (CH), 143.9 (C), 147 (C).

4.6. General procedure for the synthesis of β -ketoamides 7a–c

To a solution of ethyl 2-(chlorocarbonyl)-3-phenylpropanoate (0.520 mg, 2.16 mmol) in 10 mL of toluene were added 2-(cycloalkylidenemethyl)benzenamine 6a–c (1.44 mmol) and dimethylaminopyridine (0.352 mg, 2.88 mmol). The reaction mixture was

stirred at rt for 5 min. Evaporation of the solvent left a yellow oil as crude product. Purification with dichloromethane by silica gel chromatography gave the corresponding β -ketoamide **7a–c**.

4.6.1. Ethyl 2-benzyl-3-(2-(cyclohexylidenemethyl)phenylamino)-3-oxopropanoate 7a. Yellow oil; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.46–1.70 (m, 6H, 3CH_2), 1.99–2.05 (m, 2H, CH_2), 2.29–2.34 (m, 2H, CH_2), 3.26 (dd, $J=13.7$, 8.7 Hz, 1H, CH_2), 3.38 (dd, $J=13.7$, 6.3 Hz, 1H, CH_2), 3.62 (dd, $J=8.7$, 6.3 Hz, 1H, CH), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2), 5.94 (s, 1H, CH), 7.07–7.09 (m, 2H, 2CH), 7.21–7.32 (m, 6H, 6CH), 8.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, CH), 8.46 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} 13.9 (CH_3), 26.4 (CH_2), 27.7 (CH_2), 28.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 36.8 (CH_2), 36.9 (CH_2), 55.9 (CH), 61.5 (CH_2), 116.4 (CH), 120.3 (CH), 123.8 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 128.4 (C), 128.5 (2CH), 128.8 (2CH), 129.7 (CH), 135.4 (C), 137.6 (C), 147.8 (C), 165.4 (C), 171.2 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ $\text{M}+\text{H}^+$: 392.2220, found: 392.2221.

4.6.2. Ethyl 2-benzyl-3-(2-(cyclopentylidenemethyl)phenylamino)-3-oxopropanoate 7b. Yellow oil; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.64–1.75 (m, 4H, 2CH_2), 2.13–2.30 (m, 2H, CH_2), 2.41–2.57 (m, 2H, CH_2), 3.25 (dd, $J=13.6$, 8.5 Hz, 1H, CH_2), 3.37 (dd, $J=13.6$, 6.3 Hz, 1H, CH_2), 3.62 (dd, $J=8.5$, 6.3 Hz, 1H, CH), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2), 6.10 (s, 1H, CH), 7.08–7.28 (m, 8H, 8CH), 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH), 8.48 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} 13.9 (CH_3), 25.7 (CH_2), 26.5 (CH_2), 30.5 (CH_2), 34.4 (CH_2), 37.0 (CH_2), 55.8 (CH), 61.6 (CH_2), 114.8 (CH), 121.1 (CH), 124.1 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 128.5 (2CH), 128.8 (CH), 128.9 (2CH), 134.6 (C), 137.6 (C), 151.4 (C), 165.5 (C), 171.4 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ $\text{M}+\text{H}^+$: 378.2064, found: 378.2066.

4.6.3. Ethyl 2-benzyl-3-(2-(cycloheptylidenemethyl)phenylamino)-3-oxopropanoate 7c. Yellow oil; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.52–1.72 (m, 8H, 4CH_2), 2.15–2.17 (m, 2H, CH_2), 2.42–2.47 (m, 2H, CH_2), 3.23 (dd, $J=13.7$, 8.9 Hz, 1H, CH_2), 3.35 (dd, $J=13.7$, 6.1 Hz, 1H, CH_2), 3.59 (dd, $J=8.9$, 6.1 Hz, 1H, CH), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2), 6.00 (s, 1H, CH), 7.06–7.09 (m, 2H, 2CH), 7.22–7.25 (m, 6H, 6CH), 8.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH), 8.48 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} 13.9 (CH_3), 27.1 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.6 (CH_2), 31.0 (CH_2), 37.1 (CH_2), 37.6 (CH_2), 56.0 (CH), 61.6 (CH_2), 119.8 (CH), 120.3 (CH), 123.9 (CH), 126.9 (CH), 127.3 (CH), 128.5 (2CH), 128.8 (C), 128.9 (2CH), 129.6 (CH), 135.3 (C), 137.6 (C), 149.9 (C), 165.4 (C), 171.3 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ $\text{M}+\text{H}^+$: 406.2377, found: 406.2370.

4.7. General procedure for $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -mediated reaction

A solution of manganese(III) acetate dihydrate (1.56 mmol, 0.418 g) in 55 mL of glacial acetic acid was heated under microwave irradiation (200 W, 80°C) for 15 min, until dissolution. Then, the reaction mixture was cooled down to 60°C , and the corresponding β -ketoamide **7a–c** (3.71 mmol) in 5 mL of glacial acetic acid was added. The mixture was heated under microwave irradiation (200 W, 80°C) for 20 min. Then, the reaction mixture was cooled down to 60°C once more, and a second quantity of manganese(III) acetate dihydrate (1.56 mmol, 0.418 g) was added. The mixture was heated under microwave irradiation (200 W, 80°C) for 20 min. The addition of manganese(III) acetate dihydrate (1.56 mmol, 0.418 g) was repeated three times in the same conditions every 20 min successively. The reaction mixture was poured into 100 mL of cold water, and extracted with chloroform (3×70 mL). The organic extracts were collected, washed with saturated aqueous NaHCO_3 (3×50 mL) and brine (3×50 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography with a gradient from ethyl acetate/petroleum ether (0.2:9.8) to ethyl acetate/petroleum ether (1:9) to

give the corresponding products **8a–c**, **9a–c**, **10a–c**. For solid products, a recrystallization was conducted in the appropriate solvent.

4.7.1. Ethyl 6-oxo-5,12a-dihydro-6H-spiro[benzo[j]phenanthridine-12,1'-cyclohexane]-6a(7H)-carboxylate 8a. White solid; recrystallized in diethyl ether; mp 255°C ; ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} 0.82 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.12–1.33 (m, 2H, CH_2), 1.47–1.74 (m, 4H, 2CH_2), 1.88–2.10 (m, 4H, 2CH_2), 3.02–3.11 (m, 2H, CH_2), 3.79–3.98 (m, 3H, CH, CH_2), 6.93–6.98 (m, 2H, 2CH), 7.11–7.26 (m, 5H, 5CH), 7.60–7.63 (m, 1H, CH), 10.51 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{C} 13.7 (CH_3), 22.3 (CH_2), 24.1 (CH_2), 25.4 (CH_2), 30.1 (CH_2), 33.0 (CH_2), 33.4 (CH_2), 42.2 (C), 51.2 (C), 53.3 (CH), 61.2 (CH_2), 115.7 (CH), 120.8 (C), 121.6 (CH), 125.7 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 128.5 (CH), 129.3 (CH), 132.9 (CH), 134.6 (C), 137.8 (C), 144.9 (C), 169.7 (C), 172.9 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ $\text{M}+\text{H}^+$: 390.2064, found: 390.2068.

4.7.2. Ethyl 6-oxo-5,12a-dihydro-6H-spiro[benzo[j]phenanthridine-12,1'-cyclopentane]-6a(7H)-carboxylate 8b. White solid; recrystallized in diethyl ether/petroleum ether (5:5); mp 167°C ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.95 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.40–1.65 (m, 5H, 1CH, 2CH_2), 1.69–2.11 (m, 3H, 1CH, 1CH_2), 3.19 (d, $J=17.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.59 (s, 1H, CH), 3.90–4.12 (m, 3H, CH, CH_2), 6.76 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, CH), 6.98–7.06 (m, 1H, CH), 7.17–7.23 (m, 6H, 6CH), 7.89 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} 13.7 (CH_3), 24.5 (CH_2), 24.8 (CH_2), 32.5 (CH_2), 34.9 (CH_2), 37.1 (CH_2), 48.9 (CH), 49.6 (C), 52.9 (C), 61.7 (CH_2), 115.6 (CH), 122.8 (CH), 123.3 (C), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 132.1 (CH), 132.5 (C), 136.9 (C), 145.0 (C), 169.9 (C), 172.5 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ $\text{M}+\text{H}^+$: 376.1907, found: 376.1908.

4.7.3. Ethyl 6-oxo-5,12a-dihydro-6H-spiro[benzo[j]phenanthridine-12,1'-cycloheptane]-6a(7H)-carboxylate 8c. Colorless oil; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.92 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.38–2.36 (m, 12H, 6CH_2), 3.19 (d, $J=17.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.38 (s, 1H, CH), 3.89–4.15 (m, 3H, CH, CH_2), 6.78 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 6.96–7.03 (m, 1H, CH), 7.20–7.25 (m, 5H, 5CH), 7.47–7.52 (m, 1H, CH), 7.94 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} 13.7 (CH_3), 23.4 (CH_2), 24.8 (CH_2), 31.2 (CH_2), 32.2 (CH_2), 33.0 (CH_2), 34.0 (CH_2), 37.4 (CH_2), 45.5 (CH_2), 52.4 (C), 52.7 (CH), 61.7 (CH_2), 115.3 (CH), 123.0 (CH), 123.3 (C), 124.9 (CH), 125.8 (CH), 126.3 (CH), 128.4 (CH), 129.4 (CH), 131.9 (CH), 133.8 (C), 136.8 (C), 145.8 (C), 170.8 (C), 172.7 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ $\text{M}+\text{H}^+$: 404.2220, found: 404.2212.

4.7.4. Ethyl 3-benzyl-4-cyclohex-1-en-1-yl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylate 9a. Colorless oil; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.79 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.39–1.83 (m, 6H, 3CH_2), 2.05–2.11 (m, 2H, CH_2), 2.99 (d, $J=13.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.60 (d, $J=13.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.73 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.99 (s, 1H, CH), 5.85 (s, 1H, CH), 6.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, CH), 6.92–6.99 (m, 1H, CH), 7.10–7.19 (m, 5H, 5CH), 7.33–7.37 (m, 2H, 2CH), 8.25 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} 13.5 (CH_3), 22.0 (CH_2), 22.7 (CH_2), 25.1 (CH_2), 25.5 (CH_2), 37.3 (CH_2), 53.4 (CH), 57.2 (C), 61.4 (CH_2), 115.2 (CH), 123.4 (CH), 126.3 (C), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (2CH), 128.8 (CH), 130.8 (2CH), 135.5 (C), 135.7 (C), 137.0 (C), 169.8 (C), 170.0 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ $\text{M}+\text{H}^+$: 390.2064, found: 390.2065.

4.7.5. Ethyl 3-benzyl-4-cyclopent-1-en-1-yl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylate 9b. Colorless oil; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.84 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.75–2.36 (m, 6H, 3CH_2), 3.03 (d, $J=13.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.61 (d, $J=13.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.78 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2), 4.20 (s, 1H, CH), 5.79 (s, 1H, CH), 6.71 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, CH), 6.91–6.99 (m, 1H, CH), 7.09–7.13 (m, 2H, 2CH), 7.22–7.28 (m, 5H, 5CH), 7.78 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3)

δ_C 13.5 (CH₃), 23.1 (CH₂), 32.2 (CH₂), 32.7 (CH₂), 37.1 (CH₂), 46.4 (CH), 57.4 (C), 61.3 (CH₂), 115.2 (CH), 123.5 (CH), 126.2 (C), 126.7 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (2CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 130.6 (2CH), 135.3 (C), 136.7 (C), 140.5 (C), 169.4 (C), 169.5 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₂₄H₂₅NO₃ M+H⁺: 376.1907, found: 376.1908.

4.7.6. Ethyl 3-benzyl-4-cyclohept-1-en-1-yl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylate 9c. White solid; recrystallized in diethyl ether; mp 136 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_H 0.81 (t, J=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.34–1.85 (m, 6H, 3CH₂), 2.03–2.23 (m, 4H, 2CH₂), 3.04 (d, J=13.7 Hz, 1H, CH₂), 3.52 (d, J=13.7 Hz, 1H, CH₂), 3.74 (q, J=7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.09 (s, 1H, CH), 5.95–6.01 (m, 1H, CH), 6.72 (d, J=7.8 Hz, 1H, CH), 6.96–7.38 (m, 7H, 7CH), 7.97 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_C 13.5 (CH₃), 26.4 (CH₂), 26.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 30.1 (CH₂), 32.0 (CH₂), 37.4 (CH₂), 54.6 (CH), 58.0 (C), 61.4 (CH₂), 115.4 (CH), 123.4 (CH), 125.9 (C), 126.6 (CH), 127.7 (3CH), 128.9 (CH), 130.8 (2CH), 132.4 (CH), 135.7 (C), 137.2 (C), 141.4 (C), 169.6 (C), 170.0 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₂₆H₂₉NO₃ M+H⁺: 421.2486, found: 421.2481.

4.7.7. 3a'-Benzyl-5',9b'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexane-1,1'-furo[3,4-c]quinoline]-3',4'(3a'H)-dione 10a. White solid; recrystallized in acetone; mp 255 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_H 1.32–1.75 (m, 10H, 5CH₂), 3.05 (d, J=13.6 Hz, 1H, CH₂), 3.14 (s, 1H, CH), 3.54 (d, J=13.6 Hz, 1H, CH₂), 6.82 (d, J=7.8 Hz, 1H, CH), 7.03–7.07 (m, 4H, 4CH), 7.14–7.29 (m, 4H, 4CH), 8.92 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_C 21.0 (CH₂), 22.4 (CH₂), 24.6 (CH₂), 31.1 (CH₂), 36.6 (CH₂), 40.9 (CH₂), 52.1 (CH), 54.3 (C), 86.5 (C), 116.0 (CH), 117.9 (C), 124.0 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (2CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 130.2 (2CH), 134.1 (C), 136.1 (C), 167.0 (C), 171.8 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₂₃H₂₃NO₃ M+H⁺: 362.1751, found: 362.1752.

4.7.8. 3a'-Benzyl-5',9b'-dihydro-3'H-spiro[cyclopentane-1,1'-furo[3,4-c]quinoline]-3',4'(3a'H)-dione 10b. White solid; recrystallized in diethyl ether; mp 232 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_H 1.59–1.84 (m, 8H, 4CH₂), 3.04 (d, J=13.7 Hz, 1H, CH₂), 3.47–3.53 (m, 2H, 2CH), 6.75 (d, J=7.9 Hz, 1H, CH), 6.99–7.20 (m, 8H, 8CH), 8.29 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_C 22.4 (CH₂), 23.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 37.4 (CH₂), 39.9 (CH₂), 48.2 (CH), 55.3 (C), 95.2 (C), 115.7 (CH), 118.1 (C), 124.0 (CH), 127.4 (CH), 128.3 (2CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 130.3 (2CH), 134.0 (C), 136.2 (C), 166.4 (C), 171.7 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₂₁NO₃ M+H⁺: 348.1594, found: 348.1589.

4.7.9. 3a'-Benzyl-5',9b'-dihydro-3'H-spiro[cycloheptane-1,1'-furo[3,4-c]quinoline]-3',4'(3a'H)-dione 10c. White solid; recrystallized in diethyl ether; mp 211 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_H 1.10–1.72 (m, 12H, 6CH₂), 3.03 (d, J=13.3 Hz, 1H, CH₂), 3.24 (s, 1H, CH), 3.53 (d, J=13.3 Hz, 1H, CH₂), 6.77 (d, J=7.8 Hz, 1H, CH), 7.04–7.20 (m, 8H, 8CH), 8.40 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_C 21.4 (CH₂), 22.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 34.4 (CH₂), 41.1 (CH₂), 42.3 (CH₂), 52.5 (CH), 54.6 (C), 90.0 (C), 115.9 (CH), 117.7 (C), 124.0 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (2CH), 129.1 (2CH), 130.2 (2CH), 134.1 (C), 136.0 (C), 166.6 (C), 171.7 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₂₄H₂₅NO₃ M+H⁺: 376.1907, found: 376.1910.

4.8. X-ray structure determination of compounds 8a, 9c, and 10a

Crystal data for compound **8a**: C₂₅H₂₇NO₃, colorless prism (0.25×0.2×0.06 mm³), M_W =389.48, monoclinic, space group P2₁/c (T =293 K), a =14.2821(3) Å, b =8.9954(3) Å, c =16.9435(4) Å, α =90°, β =112.176(2)°, γ =90°, V =2015.77(9) Å³, Z =4, D_{calcd} =12.83 g cm⁻³, μ =0.084 mm⁻¹, $F(000)$ =832, index ranges $0 \leq h \leq 19$, $0 \leq k \leq 12$, $-21 \leq l \leq 20$, θ range=1.54–28.65°, 258 variables and 1 restraint, were refined for 3750 reflections with $I \geq 2\sigma_1$ to R =0.0605, GoF =1.128.

Crystal data for compound **9c**: C₁₀₆H₁₁₉N₅O₁₂, colorless prism (0.4×0.3×0.2 mm³), M_W =1655.06, triclinic, space group P-1 (T =293 K), a =12.6276(2) Å, b =17.7477(4) Å, c =22.0139(7) Å, α =81.9686(6)°, β =78.1177(6)°, γ =72.946(10)°, V =4598.94(1) Å³, Z =2, D_{calcd} =11.95 g cm⁻³, μ =0.077 mm⁻¹, $F(000)$ =1772, index ranges $0 \leq h \leq 16$, $-21 \leq k \leq 23$, $-27 \leq l \leq 28$, θ range=0.95–27.44°, 1135 variables and 2 restraints, were refined for 13,655 reflections with $I \geq 2\sigma_1$ to R =0.0783, GoF =1.087.

Crystal data for compound **10a**: C₂₃H₂₃NO₃, colorless prism (0.4×0.4×0.3 mm³), M_W =361.42, monoclinic, space group C2/c (T =293 K), a =26.8219(4) Å, b =10.9244(2) Å, c =14.1090(3) Å, α =90°, β =115.984(1)°, γ =90°, V =3716.23(12) Å³, Z =8, D_{calcd} =12.92 g cm⁻³, μ =0.085 mm⁻¹, $F(000)$ =1536, index ranges $0 \leq h \leq 35$, $0 \leq k \leq 14$, $-19 \leq l \leq 17$, θ range=1.69–28.69°, 244 variables and 0 restraint, were refined for 3727 reflections with $I \geq 2\sigma_1$ to R =0.055, GoF =1.115.

Crystallographic data for the structure **8a**, **9c**, and **10a** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) under the numbers 852539 for **8a**, 864201 for **9c** and 852540 for **10a**. Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: +44 (0)1223 336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Acknowledgements

This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique and the Université de la Méditerranée. We would like to express our thanks to V. Remusat for NMR spectra recording, M. Giorgi for X-ray diffraction and structure analysis, V. Monnier for mass spectra recording and M. Kaafarani and reviewers for useful discussions and advices.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found in the online version, at [doi:10.1016/j.tet.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.03.004).

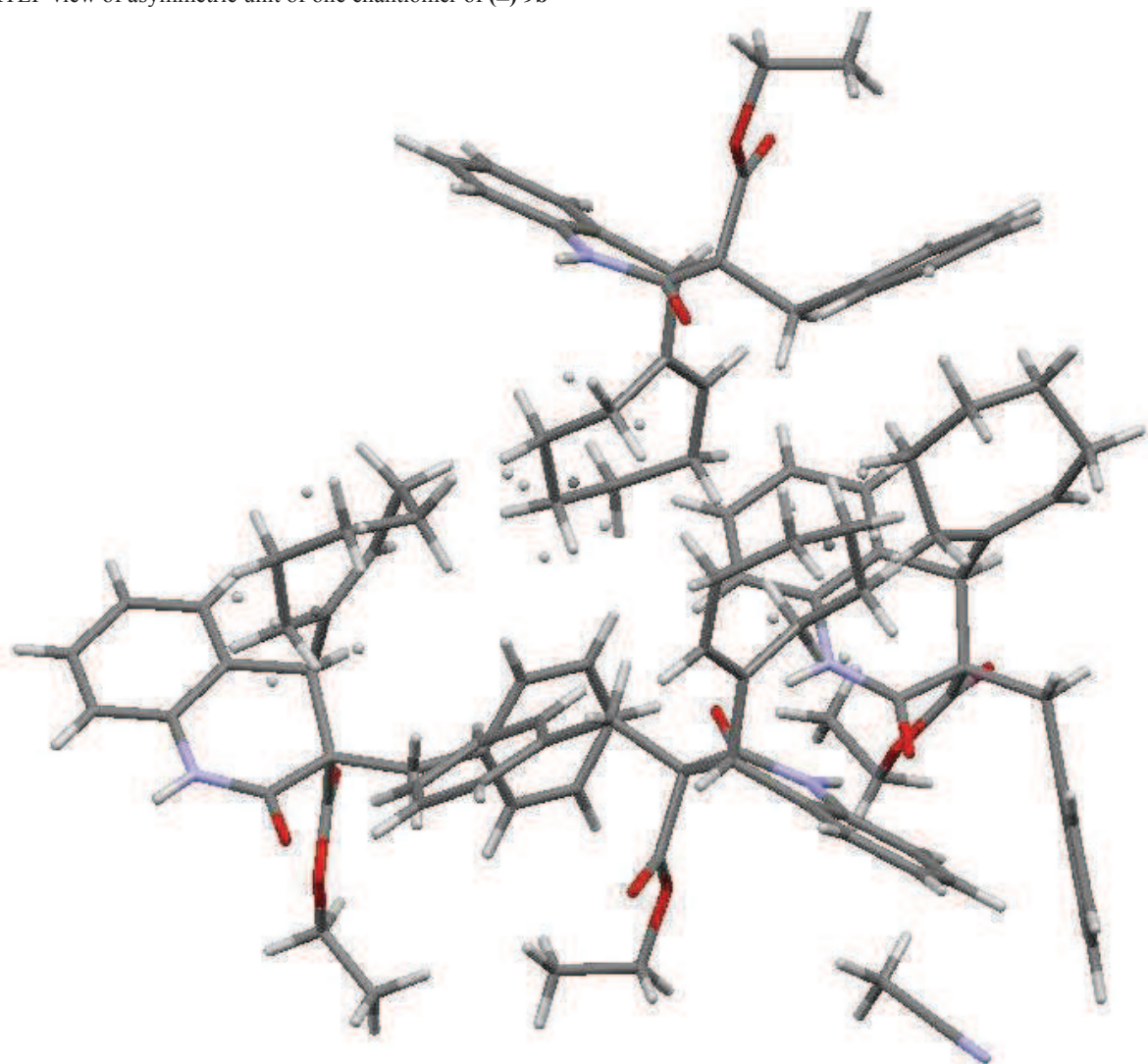
References and notes

- (a) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339–363 and references therein; (b) Demir, A. S.; Emrullahoglu, M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, 4, 321–350 and references.
- Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2427–2436.
- Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1417–1426.
- Warsinsky, R.; Steckhan, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2027–2037.
- (a) Tsubusaki, T.; Nishino, H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9448–9459; (b) Nguyen, V.; Nishino, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3373–3377.
- Cossy, J.; Bouzide, A.; Leblanc, C. *Synlett* **1993**, 202–204.
- (a) Curti, C.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Tetrahedron* **2009**, 65, 200–205; (b) Bouhlef, A.; Curti, C.; Dumêtre, A.; Laget, M.; Crozet, M. D.; Azas, N.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 7310–7320; (c) Paloque, L.; Bouhlef, A.; Curti, C.; Dumêtre, A.; Verhaeghe, P.; Azas, N.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2984–2991.
- (a) Chuang, C.-P.; Tsai, A.-I. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9712–9717; (b) Logoglu, E.; Yilmaz, M.; Katircioglu, H.; Yakut, M.; Mercan, S. *Med. Chem. Res.* **2010**, 19, 490–497.
- Cossy, J.; Leblanc, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4531–4534.
- (a) Citterio, A.; Sebastiano, R.; Marion, A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5328–5335; (b) Citterio, A.; Sebastiano, R.; Nicolini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4250–4255; (c) Bergamini, F.; Citterio, A.; Gatti, N.; Nicolini, M.; Santi, R.; Sebastiano, R. *J. Chem. Res., Synop.* **1993**, 9, 364–365.
- Snider, B. B.; Buckman, B. O. *Tetrahedron* **1989**, 45, 6969–6978.
- Sannigrahi, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9007–9071.
- (a) Chen, A.; Aspiotis, R.; McKay, D.; Han, Y.; Fournier, P. -A. WO2011057382, 2010; (*Chem. Abstr.* **2011**, 154, 615019); (b) Alcaraz, L.; Bailey, A.; Kindon, N. WO2011012896, 2010; (*Chem. Abstr.* **2011**, 154, 207628); (c) Breitenbucher, G. J.; Keith, J. M.; Jones, W. M. WO2010141817, 2010; (*Chem. Abstr.* **2010**, 154, 45908); (d) Dolle, R. E.; Le Bourdonnec, B.; Chu, G. -H. U.S. Patent 7,598,261, 2006; (*Chem. Abstr.* **2009**, 151, 403125).
- (a) Katsoulis, I. A.; Kythreoti, G.; Papakyriakou, A.; Koltida, K.; Anastasopoulou, P.; Stathakis, C. I.; Mavridis, I.; Cottin, T.; Saridakis, E.; Vourloumis, D. *Chem-BioChem* **2011**, 12, 1188–1192; (b) Bunyapaiboonsri, T.; Yoiprommarat, S.; Intereya, K.; Rachtawee, P.; Hywel-Jones, N. L.; Isaka, M. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 756–759; (c) Smallheer, J. M.; Weigelt, C. A.; Woerner, F. J.; Wells, J. S.; Daneker,

- W. F.; Mousa, S. A.; Wexler, R. R.; Jadhav, P. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 383–387.
15. Ibn-Ahmed, S.; Khaldi, M.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6722–6731.
16. (a) Patel, M.; McHugh, R. J., Jr.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Bacheler, L. T.; Erickson-Viitanen, S.; Rodgers, J. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1943–1945; (b) Ellis, D.; Kuhlen, K. L.; Anaclerio, B.; Wu, B.; Wolff, K.; Yin, H.; Bursulaya, B.; Caldwell, J.; Karanewsky, D.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4246–4251.
17. Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2888–2889.
18. (a) Mohan, R.; Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 845–848; (b) Snider, B. B.; Smith, R. B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 25–34.
19. Powell, L. H.; Docherty, P. H.; Hulcoop, D. G.; Kemmitt, P. D.; Burton, J. W. *Chem. Commun.* **2008**, 2559–2561.
20. (a) Kornblum, N.; Pink, P.; Yorka, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2779–2780; (b) Crozet, M. P.; Archaimbault, G.; Vanelle, P.; Nougier, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5133–5134; (c) Vanelle, P.; Maldonado, J.; Madadi, N.; Gueiffier, A.; Teulade, J.-C.; Chapat, J.-P.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3013–3016; (d) Crozet, M. P.; Giraud, L.; Sabuco, J.-F.; Vanelle, P.; Barreau, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4125–4128; (e) Roubaud, C.; Vanelle, P.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9643–9656; (f) Crozet, M. P.; Gellis, A.; Pasquier, C.; Vanelle, P.; Aune, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 525–528; (g) Gellis, A.; Vanelle, P.; Kaafarani, M.; Benakli, K.; Crozet, M. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5471–5484; (h) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñónori, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71–167; (i) Curti, C.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Molecules* **2007**, *12*, 797–804.
21. Hass, H. B.; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1767–1769 and 3482–3485.
22. Crozet, M. D.; George, P.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Molecules* **2005**, *10*, 1318–1324.
23. Bertrand, M.-P.; Surzur, J.-M.; Oumar-Mahamat, H.; Moustrou, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3089–3097.
24. Sung, K.; Wang, Y. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2771–2778.
25. Teuber, H. J.; Glosauer, O. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2929–2953.
26. Sundberg, R.; Yamazaki, T. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 290–294.
27. Sun, K.; Liu, S.; Bec, P. M.; Driver, T. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1702–1706.

Supplementary data:

ORTEP view of asymmetric unit of one enantiomer of ($\pm$) **9b**



Dans la première partie de notre étude, et en s'inspirant des travaux de Snider,¹ nous avons montré qu'il fallait un milieu oxydant relativement doux pour favoriser la tétraline spirocyclique **2**. En revanche, on note que la formation du produit d'élimination **1** ainsi que de la spirolactone **3** est dirigée par les mêmes conditions réactionnelles et qu'elle nécessite un milieu oxydant fort.

Par la suite, en partant de β -cétoamides, préalablement obtenus par une stratégie de synthèse multi-étapes impliquant une $S_{RN}1$, nous sommes parvenus à synthétiser de manière intramoléculaire et en parallèle trois composés spirocycliques comportant divers noyaux tels qu'une spirobenzophénanthridin-6(5*H*)-one, une spirolactone ou encore une quinolénone.

Grâce à l'étude de diffraction de rayons X, nous avons pu déterminer la stéréochimie relative des trois produits de réaction. Par ailleurs, sachant que les composés **8** et **9** proviennent de l'intermédiaire **B** et que le composé **10** de **C** (comme indiqué sur le schéma 4 de la publication), on constate qu'au plus la chaîne alkyle de l'alcène est importante, au plus la réaction est diastéréosélective au niveau des intermédiaires radicalaires **B** et **C** comme indiqué dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 1 : Rapport des diastéréoisomères en fonction de la chaîne alkyle de l'alcène

Substrats	Rdts issus de B (%)	Rdts issus de C (%)	B/C
7b (cycle à 5 chaînons)	33	29	1,1
7a (cycle à 6 chaînons)	40	19	2,1
7c (cycle à 7 chaînons)	48	20	2,4

Outre ces résultats forts intéressants, cette stratégie de synthèse permet une grande compatibilité de fonctions organiques, et peut donner accès à d'autres types de composés spirocycliques aussi bien en intra- qu'en inter-moléculaire.

¹ B. B. Snider; B. O. Buckman *Tetrahedron* **1989**, 45, 6969.

I) Synthèse de thiobarbiturates

Le travail précédent décrivant l'obtention de composés spirocycliques par cyclisation radicalaire médiée par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ sur des esters maloniques nous a conduits vers la formation de noyaux barbituriques, et en particulier des thiobarbituriques.

Cette étude s'inscrivant dans la continuité de nos travaux de recherches centrés sur la synthèse de molécules potentiellement bioactives, nous nous sommes donc proposés de mener la synthèse de divers sels de thiobarbiturates *via* une synthèse multiétapes.

Ce travail a pu faire l'objet d'une publication internationale.²

² A. Bouhlef; C. Curti; P. Vanelle *Molecules* **2012**, *17*, 4313.

Communication

New Methodology for the Synthesis of Thiobarbiturates Mediated by Manganese(III) Acetate

Ahlem Bouhlef, Christophe Curti and Patrice Vanelle *

Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire, Faculté de Pharmacie, Institut de Chimie Radicalaire ICR, UMR 7273, Aix-Marseille Univ, CNRS, 27 Bd Jean Moulin, CS 30064, 13385 Marseille Cedex 05, France

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: patrice.vanelle@univ-amu.fr; Tel.: +33-491-835-580; Fax: +33-491-794-677.

Received: 15 March 2012; in revised form: 30 March 2012 / Accepted: 31 March 2012 /

Published: 10 April 2012

Abstract: A three step synthesis of various thiobarbiturate derivatives **17–24** was established. The first step is mediated by $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, in order to generate a carbon-carbon bond between a terminal alkene and malonate. Derivatives **1–8** were obtained in moderate to good yields under mild conditions. This key step allows synthesis of a wide variety of lipophilic thiobarbiturates, which could be tested for their anticonvulsive or anesthetic potential.

Keywords: manganese(III) acetate; barbiturates; radical

1. Introduction

Manganese(III) acetate has been extensively explored during the past decades, and it remains an useful tool for carbon-carbon bond formation [1,2]. Its specificity to carbonyl derivatives allows a wide variety of radical synthetic applications, as studied on acetoacetate [3], β -ketoesters [4], β -ketonitriles [5,6] and β -ketosulfones [7–9]. Malonate derivatives, key-step substrates for barbiturates synthesis [10,11], are also useful substrates for manganese(III) acetate-mediated reactions [12,13]. In continuation of our research program centered on the design and synthesis of original molecules with pharmacological properties [14–18], we propose herein a manganese(III) acetate-mediated multistep synthesis of new original barbiturates.

Barbiturate derivatives are a well-known pharmacological class with anticonvulsive, sedative and anesthetic properties [19]. Original barbiturates were also recently reported as matrix metalloproteinase inhibitors with potent pharmacological applications against focal cerebral ischemia after acute stroke [20] and cancer cells invasiveness inhibitors [21]. Barbiturate derivatives also show antitubercular [22], PPAR- γ agonist [23–25] and protein kinase C inhibitor [26] activities.

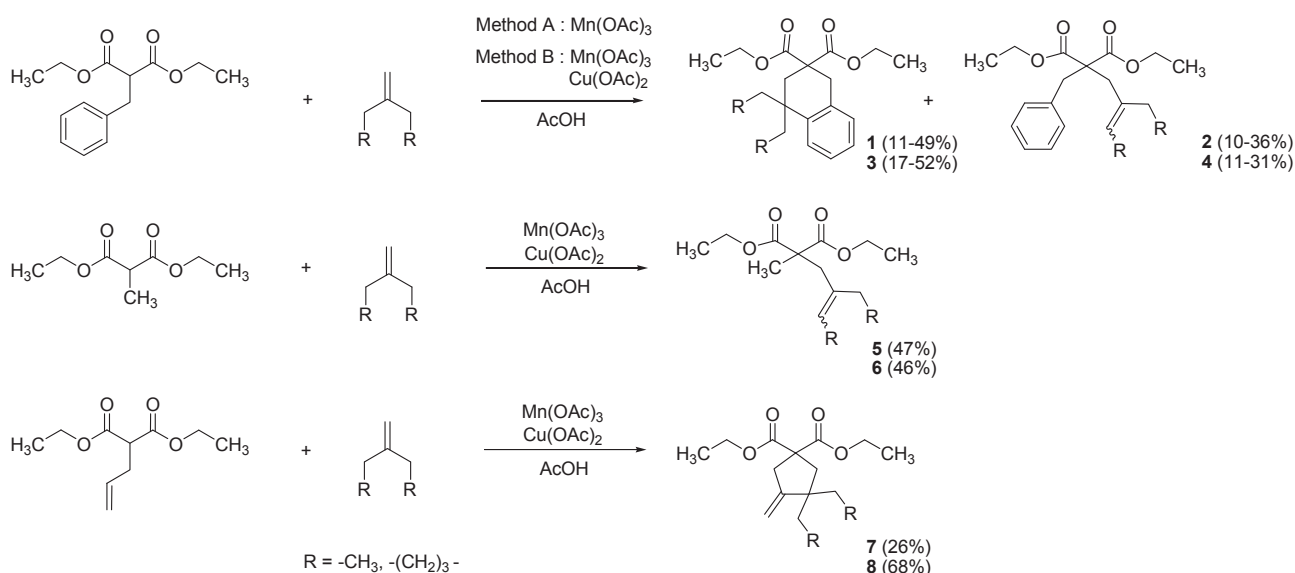
The lipophilicity of barbiturates is an important parameter which enhances anesthetic onset [27]. It can be improved by replacing oxygen by a sulfur [28], as seen with the very short acting barbiturate thiopental. Substituents on the carbons of the barbituric acid scaffold also have a great influence on the pharmacological activity [27,29]. Our methodology allows synthesis of a wide variety of substituted barbiturates, which could be tested for their anticonvulsive or anesthetic potentialities.

2. Results and Discussion

Starting from malonate barbiturate precursors, reproducible methodology for synthesis of various and highly functionalized derivatives was established. As reported in previously described mechanisms [30], $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ and malonates in acetic acid form a Mn^{3+} -enolate complex. Mn^{3+} is reduced in Mn^{2+} , generating a carbon centered radical between carbonyl groups. This radical reacts with terminal alkene, generating a carbon-carbon bond.

Depending on the malonate substituent, several reactions may occur and in order to investigate a larger variety of barbiturate synthesis possibilities, we have studied three of them. Results are reported in Scheme 1.

Scheme 1. $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ reactivity towards various malonate derivatives.



As reported by Citterio and coworkers [31–33], benzylmalonate allowed synthesis of two derivatives: Tetralines **1,3** from radical aromatic substitution, and elimination products **2,4**. We have previously reported different methods for optimizing yields of these two products [34]. For conditions favoring spirocyclic tetralin **1,3** formation, we divided up the $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ to ensure moderate oxidizing conditions (*method A*). Tetralins **1,3** were obtained as the major compound (49–52%) and alkenes **2,4** were observed as secondary products (10–11%). Stronger oxidative conditions [$\text{Cu}(\text{OAc})_2 + \text{Mn}(\text{OAc})_3$,

method B] afforded an increase in elimination products **2,4** (31–36%), while these conditions drastically decreased yields of tetralines **1,3** (11–17%).

With methyl malonate, only elimination products **5–6** were obtained with moderate yields (46–47%). With allyl malonate, cyclization generates a cyclopentane ring [35], and annulation products **7–8** were synthesized (26–68%). These three different reactivities depend on the malonate substituents, and allow access to a wide variety of substituted substrates for barbiturate synthesis.

C-Functionalized malonates **1–8** thus obtained reacted with thiourea [36], forming thiobarbituric scaffolds **9–16** in moderate to good yields (46–90%). Results are summarized in Scheme 2 and Table 1.

Scheme 2. Thiobarbituric acid synthesis from malonates **1–8**.

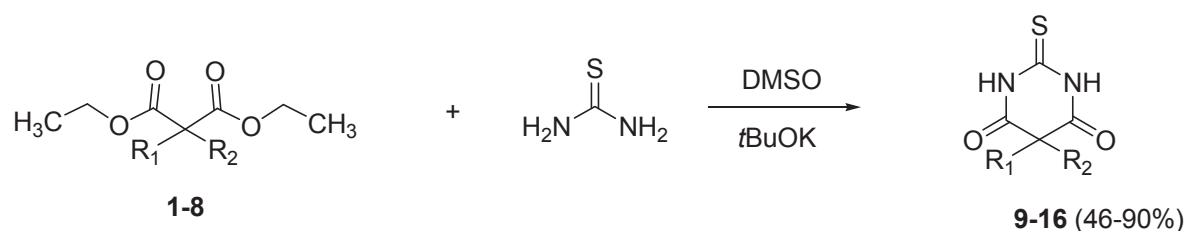


Table 1. Thiobarbituric acids **9–16** synthesis from malonates **1–8**.

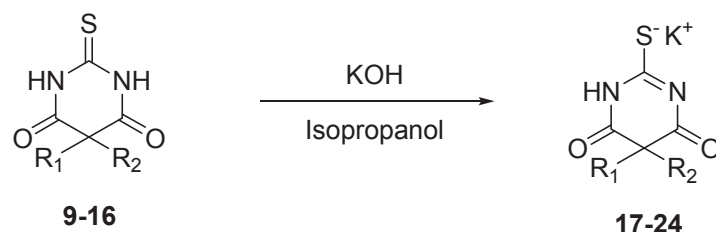
Entry	R ₁ ,R ₂ (malonate)	Product	Yields
1			53%
2			46%
3			64%
4			88%
5			75%

Table 1. Cont.

Entry	R1,R2 (malonate)	Product	Yields
6			90%
7			70%
8			54%

Finally, in order to synthesize intravenous administrable thiobarbiturates, each thiobarbituric acid was turned into the corresponding salt with potassium hydroxide in isopropanol [37], as reported in Scheme 3.

Scheme 3. Thiobarbituric acid to thiobarbiturate salt formation.



3. Experimental

3.1. General

Microwave-assisted reactions were performed in a multimode microwave oven (ETHOS Synth Lab Station, Ethos start, Milestone Inc., Shelton, CT, USA). Melting points were determined with a B-540 Büchi melting point apparatus. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) and $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz) spectra were recorded on a Bruker ARX 200 spectrometer in CDCl_3 or D_2O at the Service interuniversitaire de RMN de la Faculté de Pharmacie de Marseille. The $^1\text{H-NMR}$ chemical shifts are reported as parts per million downfield from tetramethylsilane (Me_4Si), and the $^{13}\text{C-NMR}$ chemical shifts were referenced to the solvent peaks: CDCl_3 (76.9 ppm) or $\text{DMSO-}d_6$ (39.6 ppm). Absorptions are reported with the following notations: s, singlet; bs, broad singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, a more complex multiplet or overlapping multiplets. Elemental analysis and mass spectra which were run on an API-QqToF mass spectrometer were carried out at the Spectropole de la Faculté des Sciences Saint-Jérôme site. Silica gel 60 (Merck, particle size 0.040–0.063 nm, 70–230 mesh ASTM) was used

for flash column chromatography. TLC were performed on 5 cm × 10 cm aluminium plates coated with silica gel 60 F-254 (Merck, Gernsheim, Germany) in an appropriate solvent.

3.2. General Procedure for the Synthesis of Substituted Malonates 1–8

Method A: A solution of manganese(III) acetate dihydrate (1.68 mmol, 0.45 g) in glacial acetic acid (55 mL) was heated under microwave irradiation (200 W, 80 °C) for 15 min, until dissolution. Then, the reaction mixture was cooled down to 60 °C, and a solution of malonate (3.99 mmol, 1 equiv.) and alkene (11.97 mmol, 3 equiv.) in glacial acetic acid (5 mL) was added. The mixture was heated under microwave irradiation (200 W, 80 °C) for 20 min. Then, the reaction mixture was cooled down to 60 °C once more, and a second portion of manganese(III) acetate dihydrate (1.68 mmol, 0.45 g) was added. The mixture was heated under microwave irradiation (200 W, 80 °C) for 20 min. The addition of manganese(III) acetate dihydrate (1.68 mmol, 0.45 g) was repeated three times under the same conditions every 20 min. successively. The reaction mixture was poured into cold water (100 mL), and extracted with chloroform (3 × 70 mL). The organic extracts were collected, washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3 × 50 mL) and brine (3 × 50 mL), dried over MgSO₄, filtrated, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography with ethyl acetate/petroleum ether (0.5/9.5) to give corresponding compounds 1–4.

Method B: A solution of manganese(III) acetate dihydrate (8.38 mmol, 2.24 g, 2.1 equiv.) and copper(II) acetate monohydrate (3.99 mmol, 0.80 g, 1 equiv.) in glacial acetic acid (55 mL) was heated under microwave irradiation (200 W, 80 °C) for 15 min, until dissolution. Then, the reaction mixture was cooled down to 60 °C, and a solution of malonate (3.99 mmol, 1 equiv.) and alkene (7.98 mmol, 3 equiv.) in glacial acetic acid (5 mL) was added. The mixture was heated under microwave irradiation (200 W, 80 °C) for 60 min. The reaction mixture was poured into cold water (100 mL), and extracted with chloroform (3 × 70 mL). The organic extracts were collected, washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3 × 50 mL) and brine (3 × 50 mL), dried over MgSO₄, filtrated, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography with ethyl acetate/petroleum ether (0.5/9.5) to give corresponding compounds 1–8.

Diethyl 4,4-diethyl-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate (1). Colorless oil; yields: 49% (*method A*), 11% (*method B*); ¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 0.77 (t, *J* = 7.3, 6H, 2CH₃), 1.22 (t, *J* = 7.2, 6H, 2CH₃), 1.52–1.68 (m, 4H, 2CH₂), 2.32 (s, 2H, CH₂), 3.17 (s, 2H, CH₂), 4.08–4.21 (m, 4H, 2CH₂), 7.10–7.18 (m, 4H, 4CH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_C 8.3 (2CH₃), 13.8 (2CH₃), 33.1 (CH₂), 33.3 (2CH₂), 35.4 (CH₂), 40.2 (C), 52.5 (C), 61.2 (2CH₂), 125.5 (CH), 126.2 (CH), 126.5 (CH), 128.6 (CH), 134.2 (C), 141.5 (C), 172.9 (2C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₈O₄ [M+H⁺]: 333.2060. Found: 333.2061.

Diethyl 2-benzyl-2-(2-ethylbut-2-enyl)malonate (2a/2b) (50:50 inseparable mixture of *Z/E* isomers). Colorless oil; yields: 10% (*method A*), 36% (*method B*); ¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 0.89–0.99 (m, 3H, CH₃), 1.12–1.22 (m, 6H, 2CH₃), 1.54–1.64 (m, 3H, CH₃), 1.93–2.04 (m, 2H, CH₂), 2.63 and 2.80 (s, 2H, CH₂), 3.24 and 3.26 (s, 2H, CH₂), 4.03–4.15 (m, 4H, 2CH₂), 5.26–5.42 (m, 1H, CH), 7.11–7.36 (m, 5H, 5CH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_C 12.7 (CH₃), 12.8 and 13.2 (CH₃), 13.8 and 13.9 (2CH₃), 23.3 and 29.6 (CH₂), 33.5 and 40.6 (CH₂), 39.1 and 39.2 (CH₂), 58.9 and 59.0 (C), 61.1 (2CH₂), 122.2 and

123.0 (CH), 126.7 (CH), 128.0 (2CH), 130.1 (2CH), 130.2 (C), 136.8 and 137.3 (C), 171.5 and 171.6 (2C). HMRS (ESI): m/z calcd for $C_{20}H_{28}O_4$ $[M+H]^+$: 333.2060. Found: 333.2063.

Diethyl 2'H-spiro[cyclohexane-1,1'-naphthalene]-3',3'(4'H)-dicarboxylate (3). [34] Colorless oil; yields: 52% (*method A*), 17% (*method B*); 1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H 1.22 (t, $J = 7.1$, 6H, 2CH₃), 1.47–1.80 (m, 10H, 5CH₂), 2.46 (s, 2H, CH₂), 3.19 (s, 2H, CH₂), 4.14 (q, $J = 7.1$, 2H, CH₂), 4.15 (q, $J = 7.1$, 2H, CH₂), 7.10–7.23 (m, 3H, 3CH), 7.35–7.39 (m, 1H, 1CH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ_C 13.9 (2CH₃), 21.9 (2CH₂), 25.9 (CH₂), 34.9 (CH₂), 35.6 (CH₂), 36.8 (C), 39.6 (2CH₂), 52.4 (C), 61.26 (2CH₂), 125.8 (CH), 126.1 (CH), 126.5 (CH), 128.7 (CH), 133.4 (C), 144.0 (C), 171.8 (2C). Anal. Calcd for $C_{21}H_{28}O_4$: C, 73.23; H, 8.19. Found: C, 73.40; H, 8.50.

Diethyl 2-benzyl-2-(cyclohexenylmethyl)malonate (4). [34] Colorless oil; yields: 11% (*method A*), 31% (*method B*); 1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H 1.20 (t, $J = 7.1$, 6H, 2CH₃), 1.55–1.59 (m, 4H, 2CH₂), 1.90–2.00 (m, 4H, 2CH₂), 2.58 (s, 2H, CH₂), 3.26 (s, 2H, CH₂), 4.12 (q, $J = 7.1$, 4H, 2CH₂), 5.52 (s, 1H, 1CH), 7.11–7.24 (m, 5H, 5CH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ_C 13.9 (2CH₃), 22.1 (CH₂), 23.0 (CH₂), 25.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 39.0 (CH₂), 41.4 (CH₂), 58.7 (C), 61.0 (2CH₂), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 128.0 (2CH), 130.1 (2CH), 133.1 (C), 136.7 (C), 171.4 (2C). Anal. Calcd for $C_{21}H_{28}O_4$: C, 73.23; H, 8.19. Found: C, 72.95; H, 8.35.

Diethyl 2-(2-ethylbut-2-enyl)-2-methylmalonate (5a/5b) (50:50 inseparable mixture of *Z/E* isomers). Colorless oil; yields: 47% (*method B*); 1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H 0.81–0.93 (m, 3H, CH₃), 1.14–1.21 (m, 6H, 2CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.48–1.53 (m, 3H, CH₃), 1.65–1.96 (m, 2H, CH₂), 2.57 and 2.71 (s, 2H, CH₂), 4.04–4.15 (m; 4H, 2CH₂), 5.13 and 5.34 (m, 1H, 1CH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ_C 12.4 (CH₃), 12.6 and 12.9 (CH₃), 13.7 and 13.8 (CH₃), 19.2 and 19.7 (CH₃), 22.9 and 29.7 (CH₂), 33.6 and 40.8 (CH₂), 53.2 and 53.4 (C), 60.9 and 61.0 (2CH₂), 122.4 and 123.4 (CH), 136.6 and 136.8 (C), 172.3 and 172.5 (2C). HMRS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{24}O_4$ $[M+H]^+$: 257.1747. Found: 257.1743.

Diethyl 2-(cyclohexenylmethyl)-2-methylmalonate (6). Colorless oil; yields: 46% (*method B*); 1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.44–1.58 (m, 4H, 2CH₂), 1.73–2.03 (m, 4H, 2CH₂), 2.58 (s, 2H, CH₂), 4.15 (q, $J = 7.1$, 2CH₂), 5.43 (s, 1H, 1CH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ_C 14.0 (2CH₃), 19.9 (CH₃), 22.0 (CH₂), 22.9 (CH₂), 25.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 43.7 (CH₂), 53.3 (C), 61.1 (2CH₂), 126.6 (CH), 132.9 (C), 172.6 (2C). HMRS (ESI): m/z calcd for $C_{15}H_{24}O_4$ $[M+H]^+$: 269.1747. Found: 269.1754.

Diethyl 3,3-diethyl-4-methylenecyclopentane-1,1-dicarboxylate (7). Colorless oil; yields: 26% (*method B*); 1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H 0.79 (t, $J = 7.3$, 6H, 2CH₃), 1.24 (t, $J = 7.1$, 6H, 2CH₃), 1.33–1.41 (m, 4H, 2CH₂), 2.29 (s, 2H, CH₂), 2.98–3.00 (m, 2H, CH₂), 4.17 (q, $J = 7.1$, 4H, 2CH₂), 4.65 (bs, 1H, CH), 4.95 (bs, 1H, CH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ_C 8.6 (2CH₃), 14.0 (2CH₃), 29.9 (2CH₂), 41.8 (CH₂), 43.3 (CH₂), 48.5 (C), 57.3 (C), 61.4 (2CH₂), 106.0 (CH₂), 154.8 (C), 172.3 (2C). HMRS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{26}O_4$ $[M+H]^+$: 283.1904. Found: 283.1906.

Diethyl 4-methylenespiro[4.5]decane-2,2-dicarboxylate (8). Colorless oil; yields: 68% (*method B*); 1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H 1.22 (t, $J = 7.2$, 6H, 2CH₃), 1.33–1.66 (m, 10H, 5CH₂), 2.33 (s, 2H, CH₂), 3.01

(bs, 2H, CH₂), 4.15 (q, $J = 7.1$, 4H, 2CH₂), 4.77 (bs, 1H, CH), 4.87 (bs, 1H, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_c 13.9 (2CH₃), 23.2 (2CH₂), 25.8 (CH₂), 38.0 (2CH₂), 40.8 (CH₂), 42.6 (CH₂), 45.6 (C), 57.9 (C), 61.4 (2CH₂), 104.6 (CH₂), 158.4 (C), 172.1 (2C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₂₆O₄ [M+H⁺]: 295.1904. Found: 295.1903.

3.3. General Procedure for the Synthesis of Thiobarbituric Acids 9–16

Thiourea (1.25 g, 16.38 mmol, 6 equiv.) was added to a solution of malonate **1–8** (2.73 mmol, 1 equiv.) in dry DMSO (3 mL). Then, a solution 1M of potassium *tert*-butoxide (0.67 g, 6.0 mmol, 2.2 equiv.) was added dropwise. The solution was stirred for 4 h under inert atmosphere and at rt (starting from malonates **1**, **3**, **7**, **8**) or at 50 °C (starting from malonates **2**, **4**, **5**, **6**). The solution was diluted with ethyl acetate (15 mL) and washed with a solution of 1 N hydrochloric acid. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The collected organic phase was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified with column chromatography (CH₂Cl₂/petroleum ether, 8:2), affording the corresponding thiobarbituric acids **9–16**.

4,4-Diethyl-2'-thioxo-3,4-dihydro-1H,2'H-spiro[naphthalene-2,5'-pyrimidine]-4',6'(1'H,3'H)-dione (9). White solid; m.p. 151 °C (cyclohexane); yields: 53% ¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 0.76 (t, $J = 7.4$, 6H, 2CH₃), 1.67–1.80 (m, 4H, 2CH₂), 2.23 (s, 2H, CH₂), 3.28 (s, 2H, CH₂), 7.12–7.36 (m, 4H, 4CH), 8.99 (bs, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_c 8.4 (2CH₃), 31.5 (2CH₂), 34.3 (CH₂), 38.2 (CH₂), 52.2 (C), 53.4 (C), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 126.8 (CH), 128.5 (CH), 132.4 (C), 140.9 (C), 170.4 (2C), 176.0 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₂₀N₂O₂S [M+H⁺]: 317.1318. Found: 317.1317.

5-Benzyl-5-(2-ethylbut-2-enyl)-2-thioxo-dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione (10a/10b) (50:50 inseparable mixture of *Z/E* isomers). White solid; m.p. 182 °C (cyclohexane); yields: 46% ¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 0.90–0.99 (m, 3H, CH₃), 1.53–1.66 (m, 3H, CH₃), 1.85–2.02 (m, 2H, CH₂), 2.87 and 3.00 (s, 2H, CH₂), 3.30 and 3.38 (s, 2H, CH₂), 5.19–5.30 and 5.41–5.52 (m, 1H, CH), 7.07–7.24 (m, 5H, 5CH), 8.84 (bs, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_c 12.6 and 13.0 (CH₃), 13.4 and 13.7 (CH₃), 23.4 and 29.9 (CH₂), 39.1 and 44.9 (CH₂), 45.0 and 45.2 (CH₂), 58.0 and 59.0 (C), 124.6 and 124.8 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (2CH), 129.5 and 129.6 (2CH), 134.2 and 134.3 (C), 134.7 and 135.7 (C), 169.6 (2C), 175.3 (C). m/z calcd for C₁₇H₂₀N₂O₂S [M+H⁺]: 317.1318. Found: 317.1323.

2"-Thioxo-2"H,4'H-dispiro[cyclohexane-1,1'-naphthalene-3',5"-pyrimidine]-4",6"(1"H,3"H)-dione (11). White solid; m.p. 200–202 °C (ethyl alcohol); yields: 64% ¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 1.49–1.84 (m, 10H, 5CH₂), 2.35 (s, 2H, CH₂), 3.31 (s, 2H, CH₂), 7.12–7.41 (m, 4H, 4CH), 9.33 (bs, 2H, 2NH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_c 22.0 (2CH₂), 25.7 (CH₂), 33.6 (CH₂), 37.8 (C), 38.1 (2CH₂), 38.3 (CH₂), 52.2 (C), 125.1 (CH), 126.1 (CH), 127.2 (CH), 128.5 (CH), 132.1 (C), 143.8 (C), 170.2 (2C), 176.0 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₂₀N₂O₂S [M+H⁺]: 329.1318. Found: 329.1317.

5-Benzyl-5-(cyclohexenylmethyl)-2-thioxo-dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione (12). Colorless oil; yields: 88% ¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 1.35–2.04 (m, 8H, 4CH₂), 2.82 (s, 2H, CH₂), 3.31 (s, 2H, CH₂), 5.50 (s, 1H, 1CH), 7.13–7.26 (m, 5H, 5CH), 8.98 (bs, 2H, 2NH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_c 21.9 (CH₂), 22.8

(CH₂), 23.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 44.5 (CH₂), 47.6 (CH₂), 58.9 (C), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (2CH), 129.5 (2CH), 131.5 (C), 134.3 (C), 169.7 (2C), 175.4 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₂₀N₂O₂S [M+NH₄⁺]: 346.1584. Found: 346.1579.

5-(2-Ethylbut-2-enyl)-5-methyl-2-thioxo-dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione (13a/13b) (50:50 inseparable mixture of *Z/E* isomers). Colorless oil; yields: 75% ¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 0.87–0.97 (m, 3H, CH₃), 1.54–1.61 (m, 3H, CH₃), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.80–2.01 (m, 2H, CH₂), 2.70 and 2.82 (s, 2H, CH₂), 5.18 and 5.47 (m, 1H, CH), 9.05 (bs, 2H, 2NH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_C 12.6 and 13.0 (CH₃), 13.3 and 13.9 (CH₃), 23.1 and 23.3 (CH₃), 23.5 and 29.9 (CH₂), 40.4 and 46.2 (CH₂), 51.0 and 51.9 (C), 124.5 and 125.0 (CH), 134.8 and 135.9 (C), 170.5 and 170.6 (2C), 176.0 (C). Anal. Calcd for C₁₁H₁₆N₂O₂S: C, 54.98; H, 6.71; N, 11.66. Found: C, 55.15; H, 6.86; N, 11.63.

5-(Cyclohexenylmethyl)-5-methyl-2-thioxo-dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione (14). White solid; m.p. 160–164 °C (ethyl alcohol); yields: 90% ¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 1.37–1.52 (m, 4H, 2CH₂), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.76–1.98 (m, 4H, 2CH₂), 2.65 (s, 2H, CH₂), 5.44 (s, 1H, 1CH), 9.61 (bs, 2H, 2NH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_C 21.8 (CH₂), 22.8 (CH₂), 23.0 (CH₃), 25.4 (CH₂), 29.7 (CH₂), 48.5 (CH₂), 51.8 (C), 127.5 (CH), 131.6 (C), 170.9 (2C), 176.2 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₆N₂O₂S [M+H⁺]: 253.1005. Found: 253.1007.

2,2-Diethyl-3-methylene-8-thioxo-7,9-diazaspiro[4.5]decane-6,10-dione (15). White solid; m.p. 194–196 °C (cyclohexane); yields: 70% ¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 0.83 (t, *J* = 7.4, 6H, 2CH₃), 1.43–1.70 (m, 4H, 2CH₂), 2.27 (s, 2H, CH₂), 3.03 (bs, 2H, CH₂), 4.77 (bs, 1H, CH), 5.01 (bs, 1H, CH), 8.96 (bs, 2H, 2NH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_C 8.7 (2CH₃), 29.0 (2CH₂), 44.4 (CH₂), 47.2 (CH₂), 49.9 (C), 54.3 (C), 107.4 (CH₂), 153.4 (C), 170.7 (2C), 176.1 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₈N₂O₂S [M+NH₄⁺]: 284.1427. Found: 284.1434.

14-Methylene-3-thioxo-2,4-diazadispiro[5.1.5.2]pentadecane-1,5-dione (16). White solid; m.p. 177 °C (isopropanol); yields: 54% ¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 1.22–1.47 (m, 6H, 2CH₃), 1.66–1.77 (m, 4H, 2CH₂), 2.33 (s, 2H, CH₂), 3.06 (s, 2H, CH₂), 4.89–4.93 (m, 2H, CH₂), 9.09 (bs, 2H, 2NH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_C 23.2 (2CH₂), 25.7 (CH₂), 37.5 (2CH₂), 44.0 (CH₂), 45.2 (CH₂), 46.8 (C), 55.0 (C), 105.4 (CH₂), 157.4 (C), 170.7 (2C), 176.2 (C). HMRS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₈N₂O₂S [M+NH₄⁺]: 296.1427. Found: 296.1422.

3.4. General Procedure for Salification of Barbituric Acids to Barbiturate Potassium Salts 17–24

A suspension of potassium hydroxide (0.02 g, 0.36 mmol, 1 equiv.) in isopropanol (5 mL) was stirred under inert atmosphere. The corresponding barbituric acid **9–16** (0.36 mmol, 1 equiv.) was added, and reaction was monitored by TLC until the barbituric acid disappeared. Isopropanol was removed *in vacuo*, and corresponding barbiturates **17–24** were obtained without further purification.

Potassium 4,4-diethyl-4',6'-dioxo-1',3,4,6'-tetrahydro-1H,4'H-spiro[naphthalene-2,5'-pyrimidine]-2'-thiolate (17). White solid; m.p. 161–163 °C (isopropanol); yields: 77%; ¹H-NMR (D₂O) δ_H 0.72 (s, 3H, CH₃), 0.99 (s, 3H, CH₃), 1.42–1.79 (m, 4H, 2CH₂), 2.38 (d, *J* = 15.4, 1H, CH₂), 2.53 (d, *J* = 15.4, 1H, CH₂), 3.13 (d, *J* = 16.4, 1H, CH₂), 3.40 (d, *J* = 16.4, 1H, CH₂), 7.35–7.41 (m, 4H, 4CH). ¹³C-NMR

(D₂O) δ_C 8.4 (CH₃), 8.5 (CH₃), 32.9 (CH₂), 35.1 (CH₂), 35.2 (CH₂), 35.8 (CH₂), 41.2 (C), 57.2 (C), 126.5 (CH), 127.0 (CH), 127.9 (CH), 129.1 (CH), 136.2 (C), 142.8 (C), 177.0 (2C), 178.9 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₁₉N₂O₂S[−] M: 315.1173. Found: 315.1183.

Potassium 5-benzyl-5-[2-ethylbut-2-en-1-yl]-4,6-thioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-thiolate (18a/ 18b) (50:50 inseparable mixture of *Z/E* isomers). White solid; m.p. 142–144 °C (isopropanol); yields: 78%; ¹H-NMR (D₂O) δ_H 0.98–1.05 (m, 3H, CH₃), 1.61–1.73 (m, 3H, CH₂), 1.93–2.12 (m, 2H, CH₂), 2.89 and 3.01 (s, 2H, CH₂), 3.28 and 3.38 (s, 2H, CH₂), 5.11 and 5.51 (bs, 1H, 1CH), 7.22–7.39 (m, 5H, 5CH). ¹³C-NMR (D₂O) δ_C 12.6 and 12.7 (CH₃), 13.2 and 13.3 (CH₃), 23.6 and 29.8 (CH₂), 39.3 and 44.8 (CH₂), 45.0 and 45.9 (CH₂), 57.6 (C), 122.7 and 123.8 (CH), 128.0 (CH), 129.1 (2CH), 129.9 (2CH), 135.9 (C), 138.0 (C), 172.9 (C), 179.6 (2C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₁₉N₂O₂S[−] M: 315.1173. Found: 315.1180.

Potassium 4'',6''-dioxo-1'',6''-dihydro-4'H,4''H-dispiro[cyclohexane-1,1'-naphtalene-3',5''-pyrimidine]-2''-thiolate (19). White solid; m.p. 216–218 °C (isopropanol); yields: 70%; ¹H-NMR (D₂O) δ_H 1.38–2.25 (m, 10H, 5CH₂), 2.40 (bs, 1H, CH₂), 3.08–3.68 (m, 3H, CH₂), 7.40–7.58 (m, 3H, 3CH), 7.72–7.78 (m, 1H, 1CH). ¹³C-NMR (D₂O) δ_C 22.1 (CH₂), 22.4 (CH₂), 26.0 (CH₂), 35.8 (CH₂), 37.6 (CH₂), 37.7 (C), 38.2 (CH₂), 42.0 (CH₂), 56.9 (C), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 129.3 (CH), 135.3 (C), 144.7 (C), 176.5 (C), 178.8 (C), 181.5 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₁₉N₂O₂S[−] M: 327.1173. Found: 327.1184.

Potassium 5-benzyl-5-(cyclohex-1-en-1-ylmethyl)-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-thiolate (20). White solid; m.p. 143 °C (isopropanol); yields: 84% ¹H-NMR (D₂O) δ_H 1.36–1.60 (m, 4H, 2CH₂), 1.74–2.00 (m, 4H, 2CH₂), 2.70 (s, 2H, CH₂), 3.18 (s, 2H, CH₂), 5.39 (s, 1H, 1CH), 7.06–7.11 (m, 2H, 2CH), 7.26–7.30 (m, 3H, 3CH). ¹³C-NMR (D₂O) δ_C 22.3 (CH₂), 23.3 (CH₂), 25.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 45.5 (CH₂), 47.6 (CH₂), 57.3 (C), 126.2 (CH), 127.8 (CH), 129.1 (2CH), 129.9 (2CH), 134.0 (C), 136.6 (C), 181.5 (2C), 192.6 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₁₉N₂O₂S[−] M: 327.1173. Found: 327.1173.

Potassium 5-[2-ethylbut-2-en-1-yl]-5-methyl-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-thiolate (21a/ 21b) (50:50 inseparable mixture of *Z/E* isomers). White solid; m.p. 174–176 °C (isopropanol); yields: 28% ¹H-NMR (D₂O) δ_H 0.82–0.98 (m, 3H, CH₃), 1.32–1.42 (m, 3H, CH₃), 1.49–1.56 (m, 3H, CH₃), 1.76–2.05 (m, 2H, CH₂), 2.54–2.69 (m, 2H, CH₂), 5.01 and 5.45 (bs, 1H, 1CH). ¹³C-NMR (D₂O) δ_C 12.8 and 13.0 (CH₃), 13.2 and 14.0 (CH₃), 21.0 and 22.7 (CH₃), 23.7 and 30.2 (CH₂), 38.5 and 44.8 (CH₂), 56.7 and 57.0 (C), 123.1 and 123.8 (CH), 138.3 and 139.1 (C), 177.8 and 177.9 (C), 180.0 and 180.1 (C), 181.5 and 181.6 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for C₁₁H₁₅N₂O₂S[−] M: 239.0860. Found: 239.0857.

Potassium 5-(cyclohex-1-en-1-ylmethyl)-5-methyl-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-thiolate (22). White solid; m.p. 177 °C (isopropanol); yields: 69% ¹H-NMR (D₂O) δ_H 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.45–1.61 (m, 4H, 2CH₂), 1.84–2.09 (m, 4H, 2CH₂), 2.55 (s, 2H, CH₂), 5.41 (s, 1H, 1CH). ¹³C-NMR (D₂O) δ_C 22.4 (CH₂), 22.5 (CH₃), 23.3 (CH₂), 25.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 47.4 (CH₂), 56.8 (C), 126.7

(CH), 134.9 (C), 177.9 (2C), 181.6 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $C_{12}H_{15}N_2O_2S^-$ M: 251.0860. Found: 251.0859.

Potassium 2,2-diethyl-3-methylene-6,10-dioxo-7,9-diazaspiro[4.5]dec-7-ene-8-thiolate (23). White solid; decomp. 270 °C (isopropanol); yields: 88% 1H -NMR (D_2O) δ_H 0.72–0.83 (m, 6H, 2CH₃), 1.14–1.53 (m, 4H, 2CH₂), 2.27 (s, 2H, CH₂), 2.84 (d, J = 16.3, 1H, CH₂), 3.04 (d, J = 16.3, 1H, CH₂), 4.72 (bs, 1H, CH), 5.01 (bs, 1H, CH). ^{13}C -NMR (D_2O) δ_C 8.6 (CH₃), 8.7 (CH₃), 30.5 (CH₂), 31.0 (CH₂), 41.7 (CH₂), 45.0 (CH₂), 49.1 (C), 62.5 (C), 105.8 (CH₂), 157.2 (C), 176.7 (C), 179.1 (C), 182.1 (C). HMRS (ESI): m/z calcd for $C_{13}H_{17}N_2O_2S^-$ M: 265.1016. Found: 265.1025.

Potassium 14-methylene-1,5-dioxo-2,4-diazaspiro[5.1.5.2]pentadec-2-ene-3-thiolate (24). White solid; m.p. 174–176 °C (isopropanol); yields: 53% 1H -NMR (D_2O) δ_H 1.13–1.65 (m, 10H, 5CH₂), 2.25 (d, J = 14.0, 1H, CH₂), 2.40 (d, J = 14.0, 1H, CH₂), 2.88 (d, J = 16.4, 1H, CH₂), 3.04 (d, J = 16.4, 1H, CH₂), 4.86 (bs, CH), 4.96 (bs, CH). ^{13}C -NMR (D_2O) δ_C 22.8 (CH₂), 22.9 (CH₂), 37.6 (CH₂), 38.6 (CH₂), 40.1 (CH₂), 44.0 (CH₂), 45.7 (C), 62.3 (C), 104.0 (CH₂), 160.7 (C), 175.9 (C), 178.3 (C). 1C not observed in these conditions. HMRS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{17}N_2O_2S^-$ M: 277.1016. Found: 277.1009.

4. Conclusions

We have synthesized eight new functionalized thiobarbiturates by a three steps synthesis, thanks to $Mn(OAc)_3$ radical reactivity. This methodology allows *C*-functionalization of barbituric acid with a wide variety of scaffolds, such as aromatic, aliphatic and spirocyclic moieties. Derivatives thus obtained could be tested for their anesthetic potentialities, but also for targeting anticonvulsive leads.

Acknowledgements

This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique and Aix-Marseille University. We would like to express our thanks to V. Remusat for recording the NMR spectra and V. Monnier for recording the mass spectra.

References and Notes

1. Snider, B.B. Manganese(III)-based oxidative free-radical cyclizations. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–363.
2. Demir, A.S.; Emrullahoglu, M. Manganese(III) acetate: A versatile reagent in organic chemistry. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 321–350.
3. Dombroski, M.A.; Snider, B.B. Manganese(III)-Based oxidative free-radical. Cyclizations of γ,γ -bis(allylic) acetoacetates. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1417–1426.
4. Kates, S.A.; Dombroski, M.A.; Snider, B.B. Manganese(III)-based oxidative free-radical cyclization of unsaturated beta-keto esters, 1,3-diketones, and malonate diesters. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2427–2436.
5. Chuang, C.-P.; Tsai, A.-I. A novel oxidative free radical reaction between 2-amino-1,4-benzoquinones and benzoylacetone nitriles. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9712–9717.

6. Logoglu, E.; Yilmaz, M.; Katircioglu, H.; Yakut, M.; Mercan, S. Synthesis and biological activity studies of furan derivatives. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 490–497.
7. Curti, C.; Crozet, M.D.; Vanelle, P. Microwave-assisted manganese(III) acetate based oxidative cyclizations of alkenes with β -ketosulfones. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 200–205.
8. Bouhlel, A.; Curti, C.; Dumètre, A.; Laget, M.; Crozet, M.D.; Azas, N.; Vanelle, P. Synthesis and evaluation of original amidoximes as antileishmanial agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7310–7320.
9. Paloque, L.; Bouhlel, A.; Curti, C.; Dumètre, A.; Verhaeghe, P.; Azas, N.; Vanelle, P. Synthesis and evaluation of monoamidoxime derivatives: Toward new antileishmanial compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2984–2991.
10. Biltz, H.; Witteck, H. Alkylated and acylated barbituric acids. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 1035–1059.
11. Clark-Lewis, J.W.; Thompson, M.J. Preparation of 1,3-dimethylbarbituric acid and formation of 5-ethoxycarbonylacetyl-1,3-dimethylbarbituric acid. *J. Chem. Soc.* **1959**, 1628–1629.
12. Nguyen, V.; Nishino, H. Novel synthesis of dihydropyrans and 2,8-dioxabicyclo[3.3.0]oct-3-enes using Mn(III)-based oxidative cyclization. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3373–3377.
13. Tsubusaki, T.; Nishino, H. Manganese(III)-mediated facile synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-quinolinones: Selectivity of the 6-endo and 5-exo cyclization. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9448–9459.
14. Delmas, F.; Gasquet, M.; Timon-David, P.; Madadi, N.; Vanelle, P.; Vaille, A.; Maldonado, J. Synthesis and *in vitro* anti-protozoan activity of new 5-nitrothiophene oxime ether derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 23–27.
15. Baraldi, P.G.; El-Kashef, H.; Farghaly, A.R.; Vanelle, P.; Fruttarolo, F. Synthesis of new pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidines and related heterocycles. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5093–5104.
16. Boufatah, N.; Gellis, A.; Maldonado, J.; Vanelle, P. Efficient microwave-assisted synthesis of new sulfonylbenzimidazole-4,7-diones: Heterocyclic quinones with potential antitumor activity. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9131–9137.
17. Verhaeghe, P.; Azas, N.; Gasquet, M.; Hutter, S.; Ducros, C.; Laget, M.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. Synthesis and antiplasmodial activity of new 4-aryl-2-trichloromethylquinazolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 396–401.
18. Kabri, Y.; Gellis, A.; Vanelle, P. Microwave-assisted synthesis in aqueous medium of new quinazoline derivatives as anticancer agent precursors. *Green Chem.* **2009**, *11*, 201–208.
19. Smith, M.C.; Riskin, B.J. The clinical use of barbiturates in neurological disorders. *Drugs* **1991**, *42*, 365–378.
20. Nagel, S.; von Heinemann, P.; Heiland, S.; Koziol, J.; Gardner, H.; Wagner, S. Selective MMP-inhibition with Ro 28–2653 in acute experimental stroke—A magnetic resonance imaging efficacy study. *Brain Res.* **2011**, *1368*, 264–270.
21. Wang, J.; Medina, C.; Radomski, M.W.; Gilmer, J.F. N-substituted homopiperazine barbiturates as gelatinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4985–4999.

22. Vijaya, L.S.; Thirupathi, R.Y.; Suresh, K.B.; Narsimha, R.P.; Crooks, P.A.; Rajitha, B. Synthesis and evaluation of chromenyl barbiturates and thiobarbiturates as potential antitubercular agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4329–4331.
23. Al-Najjar, B.O.; Wahab, H.A.; Muhammad, T.S.T.; Shu-Chien, A.C.; Noruddin, N.A.A.; Taha, M.O. Discovery of new nanomolar peroxisome proliferator-activated receptor γ activators via elaborate ligand-based modeling. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2513–2529.
24. Ma, L.; Li, S.; Zheng, H.; Chen, J.; Lin, L.; Ye, X.; Chen, Z.; Xu, Q.; Chen, T.; Yang, J.; *et al.* Synthesis and biological activity of novel barbituric and thiobarbituric acid derivatives against non-alcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2003–2010.
25. Zheng, H.; Li, S.; Ma, L.; Cheng, L.; Deng, C.; Chen, Z.; Xie, C.; Xiang, M.; Jiang, W.; Chen, L. A novel agonist of PPAR- γ based on barbituric acid alleviates the development of non-alcoholic fatty liver disease by regulating adipocytokine expression and preventing insulin resistance. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *659*, 244–251.
26. Gruber, P.; Rechfeld, F.; Kirchmair, J.; Hauser, N.; Boehler, M.; Garczarczyk, D.; Langer, T.; Hofmann, J. Barbituric acid derivative BAS 02104951 inhibits PKC ϵ , PKC η , PKC ϵ /RACK2 interaction, Elk-1 phosphorylation in HeLa and PKC ϵ and η translocation in PC3 cells following TPA-induction. *J. Biochem.* **2011**, *149*, 331–336.
27. Soine, W. Sedative-Hypnotics. In *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 6th ed.; Foye, W.O., Lemke, T.L., Williams, D.A., Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD, USA, 2007; pp. 504–520.
28. Kepczyńska, E.; Obłoz, E.; Stasiewicz-Urban, A.; Bojarski, J.; Pyka, A. Lipophilicity of thiobarbiturates determined by TLC. *Acta Pol. Pharm.* **2007**, *64*, 295–302.
29. Toon, S.; Rowland, M. Structure-pharmacokinetic relationships among the barbiturates in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1983**, *225*, 752–763.
30. Snider, B.B.; Patricia, J.J.; Kates, S.A. Mechanism of manganese(III)-based. Oxidation of β -keto esters. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2137–2143.
31. Citterio, A.; Sebastiano, R.; Marion, A. Synthesis of substituted tetrahydronaphthalenes by manganese(III), cerium(IV), and iron(III) oxidation of substituted diethyl α -benzylmalonates in the presence of olefins. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5328–5335.
32. Santi, R.; Bergamini, F.; Citterio, A.; Sebastiano, R.; Nicolini, M. Reactivity of malonyl radicals. Synthesis of substituted dihydronaphthalenes by manganese(III) oxidation of diethyl α -benzylmalonate in the presence of alkynes. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4250–4255.
33. Bergamini, F.; Citterio, A.; Gatti, N.; Nicolini, M.; Santi, R.; Sebastiano, R. Metal-induced electrochemical oxidation of diethyl benzylmalonates in the presence of alkenes and alkynes. Synthesis of substituted tetrahydro- and dihydronaphthalenes. *J. Chem. Res. (S)* **1993**, *9*, 364–365.
34. Bouhlel, A.; Curti, C.; Vanelle, P. Access to original spirocyclic derivatives via inter- or intramolecular reaction mediated by manganese(III) acetate. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3596–3604.
35. Snider, B.B.; Buckman, B.O. Manganese(III) based oxidative free-radical annulations. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6969–6978.
36. Jagodzinska, M.; Huguenot, F.; Candiani, G.; Zanda, M. Assessing the bioisosterism of the trifluoromethyl group with a protease probe. *Chem. Med. Chem.* **2009**, *4*, 49–51.

37. Sun, T.; Watson, S.; Manchanda, R. Disclosed are new phenobarbital salts, methods of preparation, and uses thereof. U.S. Patent 0035904, 11 February 2010; *Chem. Abstr.* **2010**, 152, 223581.

Sample Availability: Samples of the compounds **6**, **8**, **10**, **15**, **17–24** are available from the authors.

© 2012 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

Lors de cette étude, nous avons montré dans un premier temps qu'en fonction des conditions oxydatives du milieu, il était possible de favoriser un produit de réaction sur l'autre, ce qui est observé avec les composés **1**, **3** et **2**, **4** correspondant aux produits de cyclisation et d'élimination respectivement.

En effet, dans le cas du diéthylméthylmalonate, nous étions dans des conditions oxydantes fortes, et comme attendu, c'est le produit issu de l'élimination qui a été formé.

Cependant, nous constatons que la formation du composé **8** se fait avec un bon rendement (68%) malgré la présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ et l'ajout de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ en une seule fois. Ceci pourrait s'expliquer par l'importance de la réactivité de l'alcène qui contrairement à un aromatique peut entrer en compétition avec la formation du produit d'élimination.

En utilisant 2 alcènes terminaux et 3 esters maloniques lors de ce travail, nous sommes parvenus à obtenir 8 produits portant divers substituants comme des aromatiques, des aliphatiques ou encore des spirocycles. Ces derniers ont ensuite servi de substrats pour la synthèse de 8 acides thiobarbituriques qui ont été transformés à leur tour en sels de potassium afin de permettre une potentielle administration en intraveineuse.

Ces sels sont en cours de tests pour révéler leurs éventuels effets anesthésiques ou anticonvulsivants.

Conclusion

Utilisé depuis plus de quarante ans, l'acétate de manganèse(III), peu coûteux et non toxique, permet encore aujourd'hui de conduire des réactions de cyclisations radicalaires oxydatives originales donnant accès à une large variété de dérivés potentiellement bioactifs.

En effet, au cours de ce chapitre, par le biais des dihydrofuranes, diverses amidoximes synthétisées se sont révélées plus actives et ont présenté un index de sélectivité meilleur que celui de la pentamidine ou de l'amphotéricine B utilisées comme médicaments de première intention pour la leishmaniose. Par ailleurs, plusieurs stratégies de synthèse ont pu être développées pour conduire à des composés spirocycliques et des thiobarbiturates.

Nous avons également montré la sélectivité ainsi que la grande compatibilité de fonctions organiques que pouvaient offrir les réactions radicalaires oxydatives médiées par l'acétate de manganèse(III).

Ainsi, ce chapitre a rassemblé tous les travaux menés se traduisant par la publication de 5 articles dans des journaux internationaux :

"New methodology for the synthesis of thiobarbiturates mediated by manganese(III) acetate"
A. Bouhlel; C. Curti; P. Vanelle *Molecules* **2012**, 17, 4313.

"Access to original spirocyclic derivatives via inter- or intramolecular reaction mediated by manganese acetate"
A. Bouhlel; C. Curti; M. P. Bertrand; P. Vanelle *Tetrahedron* **2012**, 68, 3596.

"Efficient one-pot double Buchwald-Hartwig coupling reaction on 5-phenyl-4-phenylsulfonyl-2,3-dihydrofuran derivatives"
A. Bouhlel; C. Curti; O. Khoumeri; P. Vanelle *Tetrahedron. Lett.* **2011**, 52, 1919.

"Synthesis and evaluation of monoamidoxime derivatives: toward new antileishmanial compounds"
L. Paloque; A. Bouhlel; C. Curti; A. Dumètre; P. Verhaeghe; N. Azas; P. Vanelle *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2984.

"Synthesis and evaluation of original amidoximes as antileishmanial agents"
A. Bouhlel; C. Curti; A. Dumètre; M. Laget; M. D. Crozet; N. Azas; P. Vanelle *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 7310.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Le travail réalisé au cours de cette thèse s'inscrit parfaitement dans les axes de recherche développés par le laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire de la Faculté de Pharmacie de Marseille (Aix-Marseille Université, UMR-CNRS 7273 Institut de Chimie Radicalaire) :

- ✓ Concevoir et synthétiser des molécules à visée thérapeutique
- ✓ Développer de nouvelles stratégies de synthèse *via* la chimie radicalaire.

Au cours du **Chapitre 1**, nous avons introduit l'acétate de manganèse(III), qui constitue une nouvelle thématique abordée au sein de notre équipe. Nous avons présenté sa structure, sa réactivité, ses débuts d'utilisation ainsi que les divers substrats carbonylés concernés possibles. Nous avons également pu constater qu'avec une copule chirale, nous pouvions atteindre des réactions possédant un rapport diastéréoisomérique proche de 100%, que $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ pouvait également permettre des réactions de couplage, et qu'en présence de dioxygène, une autre panoplie de molécules était accessible.

Le **Chapitre 2** a permis d'exposer les deux axes de recherches menés ainsi que les moyens mis en œuvre pour y parvenir.

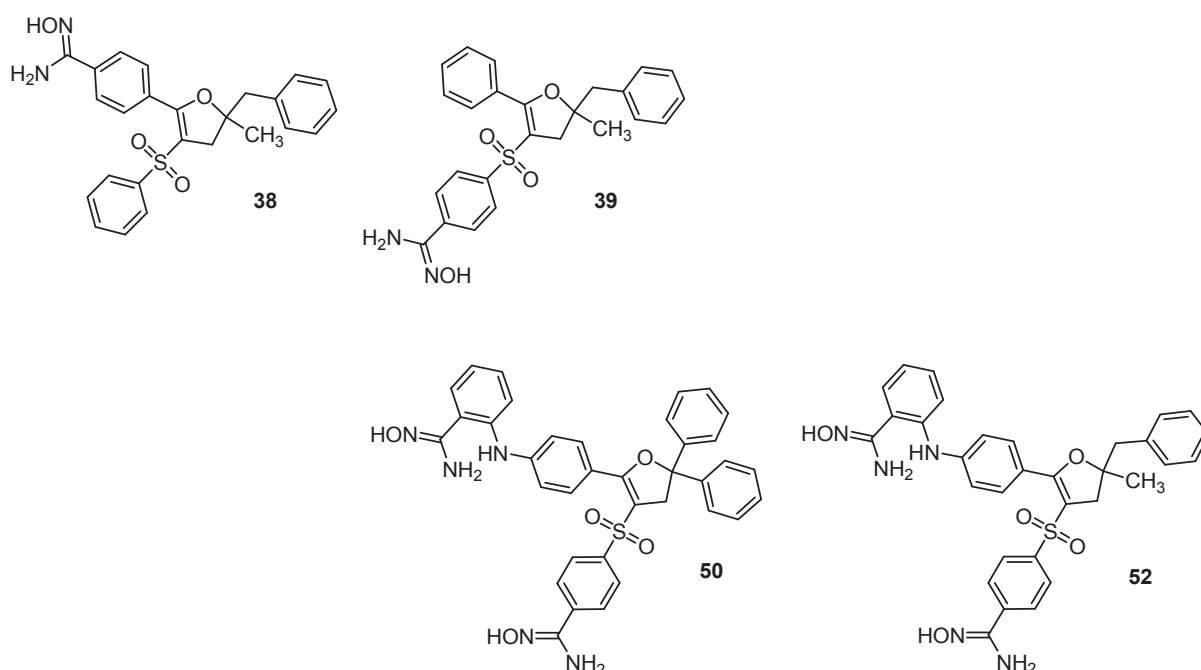
Notre premier axe de recherche a été dirigé vers la leishmaniose, maladie parasitaire touchant essentiellement les pays pauvres et fatale si elle n'est pas traitée. Or, il se trouve que les traitements actuels coûtent chers et nécessitent souvent des structures médicales particulières. Ainsi, nous avons choisi de développer une stratégie basée sur la mise au point de prodrogues permettant une administration *per os* afin de permettre l'accès aux soins à tous. Après, un bref rappel sur l'intérêt d'une prodrogue, nous avons présenté les moyens utilisés pour atteindre notre objectif. Nous avons tout d'abord présenté les précédents travaux menés au laboratoire comme la synthèse de sulfones β -carbonylés ainsi que la cyclisation radicalaire oxydative de ces dernières aboutissant au noyau dihydrofurane. Ce noyau a été la structure centrale de nos amidoximes. Nous avons, par la suite, rappelé quelques généralités sur les réactions pallado-

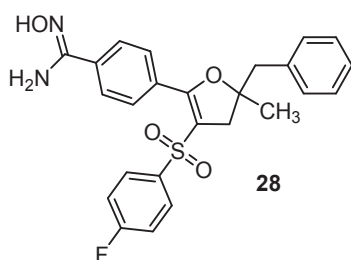
catalysées, outil également utilisé pour une étude de pharmacomodulation sur nos amidoximes.

Notre deuxième objectif a été la mise en place d'une stratégie de synthèse donnant accès à diverses molécules spirocycliques. Ainsi, après avoir montré la diversité des composés spirocycliques que pouvaient permettre les réactions médiées par $Mn(OAc)_3$, nous avons choisi de mettre au point une synthèse rapide et efficace à partir de β -diesters et de β -cétoamide permettant l'obtention de noyaux spirocycliques très variés. Par ailleurs, étant donné que certains de nos substrats ont été obtenus *via* une synthèse multi-étapes dont une réaction $S_{RN}1$, un bref rappel sur celle-ci a été effectué.

Dans le **Chapitre 3**, nous avons présenté les résultats issus de ces deux axes de recherche.

En ce qui concerne la découverte d'un nouveau candidat-médicament anti-leishmanien, deux pistes se sont révélées intéressantes : les diamidoximes mais aussi les monoamidoximes. En effet, les monoamidoximes **38** et **39** ainsi que les diamidoximes **50** et **52** ont montré des index de sélectivité de 3,1 ; 6,6 ; 3,6 et 5,5 respectivement, qui se trouvent être équivalents ou meilleurs à celui de la pentamidine, molécule de référence.





Suite aux résultats surprenants mais forts encourageants des monoamidoximes, une deuxième série de molécules a été réalisée en variant la position de l'hydroxyamidine et la nature du substituant sur l'autre bras. Ainsi, un nouveau "hit" a été obtenu : le composé **28**. Celui-ci a présenté un index de sélectivité respectivement 40 fois et 1,6 fois supérieur à celui de la pentamidine et de l'amphotéricine B.

Nous avons ensuite mis au point une méthode rapide et efficace permettant de conduire un couplage de Buchwald-Hartwig "one-pot" sur un substrat dibromé présentant une faible différence de réactivité entre les deux positions bromées. Ainsi, divers produits dissymétriques dicouplés ont pu être synthétisés.

Nous avons aussi présenté une stratégie efficace de synthèse de composés spirocycliques *via* des cyclisations radicalaires oxydatives médiées par $Mn(OAc)_3$ et ce, de manière diastéréosélective. Cette synthèse rapide et pratique peut être menée en inter- ou même en intra-moléculaire. Par le biais de cette méthode reposant essentiellement sur l'ajout fractionné de $Mn(OAc)_3$, divers noyaux ont été obtenus tels que les spirobenzophénanthridin-6(5*H*)-ones, les spirolactones, les dérivés de la quinoléine, ou de la tétraline, mais bien d'autres produits pourraient être obtenus. Notons par ailleurs l'aspect pratique de cette synthèse, où trois produits potentiellement bioactifs sont obtenus simultanément. Cette stratégie pourrait ainsi trouver une application intéressante dans les études de pharmacomodulation.

Dans la continuité de ces travaux, une autre stratégie de synthèse multi-étapes a été développée permettant cette fois-ci l'obtention de sels de barbiturates. Ainsi, grâce aux réactions radicalaires oxydatives *via* $Mn(OAc)_3$ et en utilisant trois esters maloniques avec deux alcènes, nous sommes parvenus à synthétiser huit esters maloniques présentant des substituants très variés comme des chaînes alkyles, des aromatiques ou des spirocycles. Ces produits ont conduit à la synthèse de sels de thiobarbiturates, analogues de molécules anesthésiques ou anti-convulsivantes.

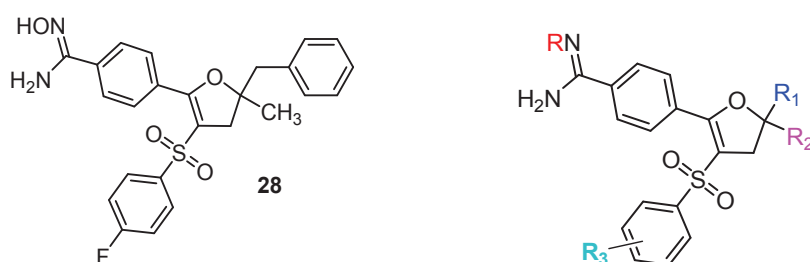
L'ensemble des résultats obtenus a été valorisé par la publication de cinq articles internationaux dans *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, *Tetrahedron Letters*, *Tetrahedron* et *Molecules*.

Cependant, de nombreuses perspectives sont à attendre de ce travail.

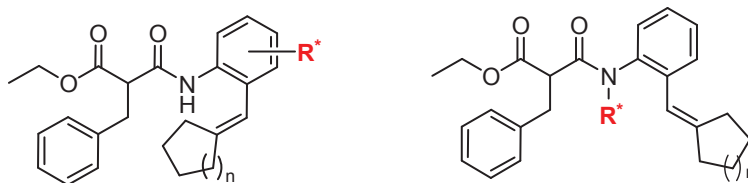
Tout d'abord, en ce qui concerne les monoamidoximes, et suite aux résultats forts encourageants obtenus avec la molécule **28**, nous envisageons d'effectuer une étude de pharmacomodulation complémentaire en modifiant :

- ✓ les substituants en position 5
- ✓ le nombre et la position du ou des atome(s) de fluor sur la partie sulfonique
- ✓ l'amidoxime par différents dérivés tels une méthoxyamidine, une acétoxyamidine, une amidine non substituée afin de comparer le pKa et le logP des dérivés ainsi obtenus.

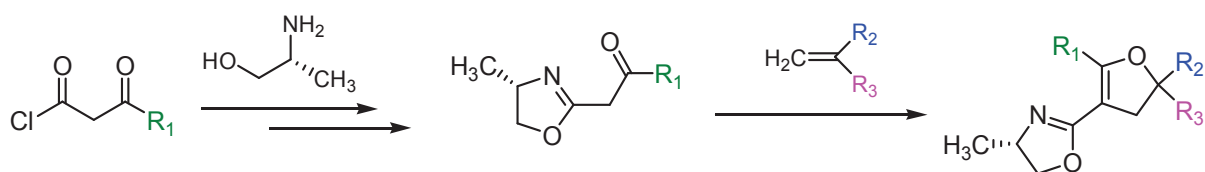
Ces perspectives font d'ailleurs l'objet d'une prochaine thèse au sein de l'équipe.



Dans un deuxième temps, nous souhaitons accentuer la stéréosélectivité observée au niveau de la cyclisation radicalaire oxydative intramoléculaire des β -cétamides *via* $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. Pour cela, nous envisageons d'introduire sur le groupement aryle de l'amine ou sur l'amine elle-même, un substituant R portant un centre asymétrique.



Nous programmons également de mener une étude de diastéréosélectivité sur la formation de dérivés du dihydrofurane. Pour ce faire, nous pourrions utiliser une copule chirale comme indiqué dans le schéma ci-dessous.



Résumé : Ce travail s'inscrit dans la recherche et le développement de nouvelles molécules à visée thérapeutique *via* la mise au point de cyclisations radicalaires oxydatives médiées par l'acétate de manganèse(III). Deux problématiques ont dirigé nos recherches. Tout d'abord, nous avons développé une stratégie de synthèse de prodrogues analogues de la pafuramidine, molécule antileishmanienne. Ainsi, une 1^{ère} série d'amidoximes a été obtenue à partir de β -céto-sulfones par une synthèse multi-étapes faisant appel aux réactions *i*) de cyclisations radicalaires oxydatives médiées par $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ et *ii*) de couplages pallado-catalysés de Buchwald-Hartwig et de Heck. Suite à l'évaluation biologique *in vitro* sur *Leishmania donovani* et sur des cellules humaines, une 2^{ème} série d'amidoximes et en particulier des monoamidoximes a été réalisée, ce qui a révélé une molécule présentant un index de sélectivité 40 fois plus élevé que celui de la pentamidine, médicament utilisé comme référence. Nous avons également mis au point un double couplage "one-pot" de Buchwald-Hartwig dans le but d'obtenir des produits dicouplés dissymétriques, précurseurs éventuels de futures diamidoximes. Dans une deuxième partie, nous nous sommes focalisés sur la synthèse de composés spirocycliques pouvant constituer un pharmacophore original. De ce fait, une stratégie de synthèse conduisant à divers noyaux tels des tétralines spirocycliques, des spirolactones, des spirobenzophénanthrédin-6(5*H*)-ones a été mise au point. Ce travail nous a également menés vers la synthèse de dérivés thiobarbiturates, analogues de composés anesthésiques ou anticonvulsivants.

Mots clés : $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, cyclisations radicalaires, dihydrofuranes, pharmacochimie, Buchwald-Hartwig, Heck, "one-pot", *Leishmania*, barbituriques, amidoximes, β -céto-sulfones, β -céto-amides, malonates, $\text{S}_{\text{RN}}1$, micro-ondes, spirocycles.

Manganese(III)-based oxidative free radical cyclizations for medicinal chemistry

Summary: This work focuses on the research and development of new therapeutic molecules through optimized radical cyclizations mediated by manganese(III) acetate. Two problematics directed our research. First, we developed analogous prodrugs of pafuramidine, an antileishmanial molecule. Thus, a 1st series of amidoximes was obtained from β -ketosulfones by a multi-step synthesis involving *i*) radical oxidative cyclizations mediated by $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ and *ii*) pallado-catalyzed Buchwald-Hartwig and Heck coupling reactions. The 1st series being biologically evaluated *in vitro*, both on *Leishmania donovani* and human cells, a 2nd series and particularly monoamidoximes was prepared and revealed a molecule presenting a selectivity index 40 times higher than the one of pentamidine, used as reference drug compound. We also developed a one-pot double Buchwald-Hartwig coupling reaction in the aim to obtain dissymmetric dicoupled products, potential precursors of future diamidoximes. In a second time, we focused on the synthesis of spirocyclic compounds which could constitute an original pharmacophore. Therefore, we performed a synthesis allowing access to a wide variety of scaffolds such as spirocyclic tetralins, spirolactones, spirobenzophenanthridin-6(5*H*)-ones. This work allowed the synthesis of thiobarbiturates, analogous of anesthetic or anticonvulsive compounds.

Keywords: $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, radical cyclizations, dihydrofuranes, pharmacochimie, Buchwald-Hartwig, Heck, one-pot, *Leishmania*, barbiturics, amidoximes, β -ketosulfones, β -ketoamides, malonates, $\text{S}_{\text{RN}}1$, microwaves, spirocycles.

Discipline : Chimie Organique

Intitulé et adresse du Laboratoire de Recherche :

Aix-Marseille Univ, CNRS, Institut de Chimie Radicalaire ICR, UMR 7273, Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire, Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, CS 30064, 13385 Marseille Cedex 05, France.