HAL
open science

Vers la synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C. Synthèse d'hétérocycles par activation C–H catalysée au Rh(III)

Augustin Peneau

To cite this version:

Augustin Peneau. Vers la synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C. Synthèse d'hétérocycles par activation C–H catalysée au Rh(III). Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2018. Français. NNT : 2018SACLS410 . tel-02132282

HAL Id: tel-02132282

https://theses.hal.science/tel-02132282

Submitted on 17 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2018SACLE410

Vers la synthèse totale du 13-Desméthyle spirolide C Synthèse d'hétérocycles par activation C–H catalysée au Rh(III)

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°571 Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : chimie

Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette, le 26 Octobre 2018, par

Augustin PENEAU

Composition du Jury :

Docteur Phannarath PHANSAVATH Maitre de Conférence (Chimie ParisTech)	Rapporteur
Docteur Christophe MEYER Directeur de recherche CNRS (ESPCI – ParisTech)	Rapporteur
Docteur Emmanuelle SCHULZ Directrice de recherche CNRS (ICMMO)	Présidente
Professeur Philippe BELMONT Professeur des Universités (Université Paris-Descartes)	Examinateur
Docteur Laurent CHABAUD Chargé de recherche CNRS (Université de Bordeaux)	Co-Directeur de thèse
Docteur Catherine GUILLOU Directrice de recherche CNRS (ICSN, UPR 2301)	Directrice de thèse

Thèse de doctorat

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été intégralement réalisé à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, à Gif-sur-Yvette, sous la direction du **Dr. Catherine GUILLOU** et du **Dr. Laurent CHABAUD**. Je tiens donc à offrir mes sincères remerciements à toutes les personnes que j'ai eu la chance de croiser durant ces 3 années et qui ont, chacune à leur manière, rendu ces moments inoubliables et exceptionnels.

Je commencerai par la **Dr. Angela MARINETTI**, directrice de l'ICSN, qui a validé mon admission dans cet institut de chimie, l'un des plus prestigieux de France en termes de recherche en chimie organique. Au cours de mon séjour dans ces murs, elle a toujours porté un regard curieux et intéressé sur les travaux réalisés, apportant conseils et encouragements.

Ensuite, j'aimerai prendre le temps de remercier très chaleureusement la **Dr. Catherine GUILLOU** pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans son équipe de recherche. Elle m'a accordé sa confiance pour mener à bien les projets successifs qui me furent confiés. Toujours présente pour partager son immense expérience et donner de précieux conseils, elle fut un support inestimable dans la conduite de ma thèse. Une mention très particulière à l'aide apportée à la paillasse pour la réalisation des multiples réductions de Birch et autres couplages de Heck.

Je serai également éternellement reconnaissant au **Dr. Laurent CHABAUD** pour son encadrement quotidien. Il m'est impossible d'estimer tout ce qu'il a pu m'apporter, tant humainement que scientifiquement. Son exigence de tous les instants, sa rigueur scientifique et l'amitié qu'il m'a accordé, sont autant d'éléments m'ayant permis de progresser sans discontinuer tout au long de ma thèse.

Un grand merci à tous les deux pour leur aide si précieuse durant la rédaction de ce manuscrit. Les multiples relectures, critiques et questions ont grandement amélioré la qualité de ce dernier.

A ces remerciements, je souhaite associer le **Dr. Christophe MEYER**, qui m'a fait le plaisir de suivre mes travaux de thèse. Nos rendez-vous annuels furent d'une aide fantastique, tant par la qualité scientifique de nos entretiens que par la convivialité de nos discussions. Il m'a fait également l'honneur de rapporter ces travaux de thèse, les éclairant de son immense savoir.

En outre, il me faut remercier chaleureusement la **Dr. Phannarath PHANSAVATH**, qui a accepté de rapporter également le contenu de ce manuscrit. Son expertise dans le domaine de la catalyse au rhodium apportera un regard critique sur ces travaux.

J'offre de sincères remerciements au **Dr. Emmanuelle SCHULZ** et au **Prof. Philippe BELMONT** qui ont accepté de participer au jury d'évaluation de cette thèse. Rencontrés à de nombreuses reprises au cours de mon séjour à l'ICSN, je suis très honoré de les compter parmi mes examinateurs. Deux chercheurs de renoms, ils allient à merveilles la rigueur scientifique et bonté d'âme, je ne saurai que trop les remercier pour la qualité de nos discussions, au détour de couloirs, congrès ou autres soutenances de thèses.

Travailler à l'ICSN fut aussi une magnifique aventure humaine, faite de nombreuses rencontres. Je commencerai par les membres de l'équipe 54, plus particulièrement **Elvina BARRE**, qui m'a très chaleureusement accueilli lors de mon arrivée. Merci également à **Quentin RAYNAL** pour avoir partagé avec moi les aléas de la synthèse totale sans jamais se départir de sa bonne humeur. Plus récemment arrivée, mais néanmoins précieuse, j'adresse mes amitiés à **Sandra BEAUPIERRE**. Stagiaires, leur passage au sein de notre équipe fut certainement trop court à mon goût, mais leurs contributions restent très importantes. Merci donc à **Albane DECERF** (M2), **Quentin TRICART** (IUT), **Olivier CINQUIN** (ESCOM).

Je remercie aussi les membres de mon CEI, tradition de l'Institut, promotion de doctorants de la même année :

- **Gwendal GRELIER** et **Coralie GELIS**, toujours volontaires pour parler de chimie, de voile, de musique entre deux portes.
- **Florent OLIVON**, alias Papa-Flo', qui a toujours partagé son immense culture et son amour de l'OM avec nous.
- **Ludmilla GUDUFF**, RMNiste exilée au bâtiment 23B, qui a toujours fait l'effort de se mêler aux chimistes organiciens que nous sommes.

Plus généralement, je vais associer à ces remerciements tous les étudiants, post-doctorants de l'Institut, que j'ai pu côtoyer quasi quotidiennement. Mention particulière néanmoins au **Dr. Valentin MAGNE**, au **Dr. Charles DEMMER**, pour les innombrables discussions et aventures rugbystiques ! Je pense également à tous les habitués du Bar 12, **Camille** (toujours la première) **Matthieu, Guillaume, Alexandre, Julien & Julien, Romain & Romain, Laurent & Eugénie et tant d'autres…** La liste serait trop longue, mais les souvenirs resteront gravés ! J'envoie mes amitiés à **Charlotte, Charlotte et Charlotte**, du 3ème étage, un prénom original, sans doute prérequis pour intégrer ce couloir ! Les repas en compagnie des « **Dauban & Roussettes** » me manqueront … Je gage que nous sommes tous appelés à nous revoir rapidement.

A cette immense liste de remerciements, je veux ajouter mes collègues vacataires de l'Université Paris-Saclay. **Chloée, David, Julie, Thomas, Marion, Nadine, Sophie** et tous les autres … Me plaindre de mes étudiants avec vous me manquera !

Avant de conclure, il me faut aussi remercier tous les membres permanents de l'Institut qui ont apporté une contribution professionnelle, matérielle et humaine à ma thèse. Merci à **Jean-François GALLARD**, pour m'avoir appris à démonter, remonter, redémonter, reremonter, en un mot, comment réparer spectromètre RMN. Son expertise dans l'analyse est inestimable et sa patience à toute épreuve. Merci à **Guillaume LOIRE** et **David LÊ**, magiciens du service informatique commun et sauveurs de disques durs. Merci à **Sandy DESRAT, Fanny ROUSSI, Benjamin DARSES, Philippe DAUBAN, Alain BRUNELLE, Luc NEUVILLE, Kévin CARIOU, Jean-François BETZER et Xavier GUINCHARD**, chercheurs de l'Institut, qui ont su me faire profiter de leur expérience, de leurs conseils, avec humilité et bienveillance.

Je remercie également toutes les personnes que j'ai pu croiser dans les couloirs de l'ICSN et sur le campus du CNRS. Les sourires et quelques phrases échangées permettent toujours d'égayer le quotidien.

En conclusion, je souhaite remercier du fond du cœur **mes parents**, **ma famille**, pour leur soutien sans faille au cours de mes années d'études. A leur grand regret, je n'ai pas fait exploser mon laboratoire, ni guéri le cancer, mais j'espère que ma modeste contribution scientifique participera à l'un ou l'autre de ces nobles objectifs.

« Drinking rum before 10 a.m. makes you a Pirate, not an alcoholic! »
Jake Sparrow
Pirate

« Il est bien difficile de croire que tant de merveilles, tant d'ingéniosité dans le monde soient l'effet du hasard et de la chimie seulement. »
René Barjavel
Artiste, Écrivain, Journaliste (1911 - 1985)

« Essaie ! On n'est pas à l'abri d'un coup de chance ! »
Jean Normant
Chimiste (1936 – 2016)

« The End » - The Doors (1967)

Sommaire

REMERCIEMENTS **3**

SOMMAIRE **6**

ABREVIATIONS ET SYMBOLES **11**

INTRODUCTION GENERALE **21**

PARTIE 1. VERS LA SYNTHESE TOTALE DU 13-DESMETHYLE SPIROLIDE C **25**

1.1. LES TOXINES DE LA FAMILLE DES SPIROIMINES **25**
1.1.1. INTRODUCTION 25
1.1.2. ISOLEMENT DES SPIROLIDES 30
1.1.3. ACTIVITE BIOLOGIQUE 32
1.1.3.1. Mesure de Dose Létale 50 32
1.1.3.2. Cibles biologiques 33
1.1.4. METHODES DE DETECTION 34
1.1.4.1. Test de la souris 35
1.1.4.2. Méthodes HPLC 35
1.1.5. BILAN 36
1.2. APPROCHES SYNTHETIQUES DES TOXINES A IMINE CYCLIQUE **36**
1.2.1. INTRODUCTION 36
1.2.2. SYNTHESE PAR REACTION DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAIRE 38
1.2.2.1. Hypothèse biosynthétique 38
1.2.2.2. Approche bio-inspirée de Kishi 39
1.2.3. SYNTHESE PAR REACTION DE DIELS-ALDER INTERMOLECULAIRE 43
1.2.3.1. Exigences structurales du diénophile 43
1.2.3.2. Stratégie utilisant un lactame α-méthylénique : approche de Murai 44
1.2.3.3. Stratégie utilisant un lactame α-méthylénique : approche de Romo 45
1.2.3.4. Stratégie utilisant un dérivé de l'acide de Meldrum : approche de White 47
1.2.4. SYNTHESE PAR REARRANGEMENT SIGMATROPIQUE. 48
1.2.4.1. Réarrangement d'Ireland-Claisen 48
1.2.4.2. Réarrangement d'Ireland-Mislow-Evans 49
1.2.5. SYNTHESE PAR CYCLISATION ANIONIQUE EN CASCADE 51

1.2.6. CONCLUSION SUR LES APPROCHES SYNTHETIQUES 51
1.3. TRAVAUX ANTERIEURS DU LABORATOIRE ET OBJECTIFS DU PROJET 52
1.3.1. ANALYSE RETROSYNTHETIQUE 52
1.3.2. SYNTHESE DU MOTIF SPIROIMINE 54
1.3.2.1. Réaction de Birch alkylante asymétrique 54
1.3.2.2. Réaction d'alkylation allylique asymétrique 56
1.3.2.3. Réaction de décarboxylation allylante asymétrique 56
1.3.2.4. Conclusions sur l'accès au motif spiroimine 58
1.3.3. INTRODUCTION DU MOTIF BUTENOLIDE 59
1.4. TRAVAUX PERSONNELS : STRATEGIE PAR DECARBOXYLATION ALLYLANTE ASYMETRIQUE 60
1.4.1. SYNTHESE DES SUBSTRATS DE LA REACTION D'ADC 60
1.4.1.1. Préparation des chaînes latérales 60
1.4.1.2. Préparations des substrats de la réaction d'ADc 62
1.4.2. REACTION D'ADC ET ISOMERISATION 63
1.4.3. FORMATION DU SPIROCYCLE PAR COUPURE OXYDANTE 65
1.4.3.1. Coupure oxydante sur les produits d'ADc 65
1.4.3.2. Coupure oxydante sur les produits d'ADc dérivés 67
1.4.4. BILAN PROVISOIRE 69
1.5. TRAVAUX PERSONNELS : STRATEGIE PAR REACTION DE DIELS-ALDER ET ADDITION CONJUGUEE 72
1.5.1. ÉTAT DE L'ART 72
1.5.1.1. Diène de Danishefsky pour la synthèse de spiroénone 72
1.5.1.2. Diène de Rawal pour la synthèse d'énones énantioenrichies 73
1.5.1.3. Stratégie proposée 73
1.5.2. SYNTHESE DES PARTENAIRES DE LA REACTION DE DIELS-ALDER 74
1.5.2.1. Diènes 74
1.5.2.2. Diénophiles 75
1.5.3. ÉTUDE DES CONDITIONS DE LA REACTION DE DIELS-ALDER 77
1.5.3.1. Spirocycles synthétisés 78
1.5.4. ÉTUDE DE LA REACTION D'ADDITION CONJUGUEE 79
1.5.4.1. Addition conjuguée sur la spirolactone **128** 79
1.5.4.2. Addition conjuguée sur les lactames **147a-b** 80
1.5.5. BILAN 81
1.6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 82

PARTIE 2. SYNTHESE D'HETEROCYCLES PAR ACTIVATION C–H CATALYSEE AU RH(III) 87

2.1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES 87

2.1.1. CONCEPT D'ACTIVATION C–H CATALYSEE PAR LES METAUX DE TRANSITION 87
2.1.1.1. Généralités..... 87
2.1.1.2. Mécanismes..... 88
2.1.1.3. Activation de la liaison C–H par un complexe Cp*Rh(III) 89
2.1.1.4. Fonctionnalisation..... 91
2.1.1.5. Libération du produit 91
2.1.1.6. Oxydant externe..... 93
2.1.1.7. Oxydant interne 94
2.1.1.8. Oxydation *via* un Rh(V)..... 96
2.1.1.9. Bilan..... 96
2.1.2. REACTIONS D'ACTIVATION C–H SUIVIES DE CYCLISATIONS INTRAMOLECULAIRES 97
2.1.2.1. Premières avancées en version intramoléculaire 97
2.1.2.2. Cas généraux..... 99
2.1.2.3. Approches énantiosélectives..... 100
2.1.2.4. Synthèse de dérivés indoliques..... 101
2.1.2.5. Synthèse d'azafluorènes..... 104
2.1.2.6. Macrocyclisation par activation C–H..... 105
2.1.3. TRAVAUX ANTERIEURS DU LABORATOIRE..... 107
2.1.3.1. Première synthèse totale de la (±)-galanthamine 107
2.1.3.2. Nouvelle analyse rétrosynthétique de la (±)-5-azagalanthamine **199**..... 108
2.1.3.3. Réaction de spirocyclisation catalysée au Rh(III) développée au laboratoire 109
2.1.3.4. Tentative d'application à la synthèse de la (±)-5-azagalanthamine..... 111
2.1.3.5. Bilan et perspectives 111
2.2. SYNTHESE DE SPIROPIPERIDINES PAR ACTIVATION C–H..... 112
2.2.1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES SPIROPIPERIDINES 112
2.2.1.1. Utilisation de spiropipéridines en thérapeutique humaine 112
2.2.1.2. Synthèses de spiropipéridines 113
2.2.1.3. Analyse rétrosynthétique 116
2.2.2. TRAVAUX PERSONNELS : 117
2.2.2.1. Préparation du substrat modèle 117
2.2.2.2. Optimisation des conditions de cyclisation 118
2.2.2.3. Étude de l'influence des substituants des substrats 121
2.2.2.4. Étude de l'étendue de la réaction..... 126
2.2.2.5. Discussion et mécanismes 129
2.2.2.6. Bilan et perspectives 132
2.3. SYNTHESE D'AZEPINONES PAR ACTIVATION C–H 134
2.3.1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA SYNTHESE DE DERIVES D'AZEPINES 134

2.3.1.1. Réactions intermoléculaires catalysées par les métaux de transitions 134
2.3.1.2. Formation d'azépinones par activation C–H intermoléculaire 135
2.3.1.3. Analyse rétrosynthétique 139
2.3.2. TRAVAUX PERSONNELS : 140
2.3.2.1. Préparation du substrat modèle 140
2.3.2.2. Optimisation des conditions de cyclisation 141
2.3.2.3. Étude de l'influence des substituants des substrats 143
2.3.2.4. Étude de l'étendue de la réaction 147
2.3.2.5. Discussion et mécanisme 150
2.3.2.6. Bilan et perspectives 152
2.4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 154
2.4.1. DEVELOPPEMENT DE DEUX METHODOLOGIES DE SYNTHESE 154
2.4.2. PERSPECTIVES 155

CONCLUSION GENERALE 159

VERS LA SYNTHESE TOTALE DU 13-DESMETHYLE SPIROLIDE C 159
SYNTHESE D'HETEROCYCLES PAR ACTIVATION C–H 161

PARTIE 3. EXPERIMENTAL PART 162

3.1. GENERALITY 162
3.1.1. REAGENT AND SOLVENT 162
3.1.2. CHROMATOGRAPHY TECHNOLOGIES 162
3.1.3. ANALYSES INSTRUMENTS 163
3.2. EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER 1 – TOWARD THE TOTAL SYNTHESIS OF 13-DESMETHYL SPIROLIDE C 165
3.2.1. ADC STRATEGY 165
3.2.2. DIELS-ALDER STRATEGY 176
3.3. EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER 2 – SYNTHESIS OF SPIROPIPERIDINES 184
3.3.1. PROCEDURE A: ALKYLATION 184
3.3.2. PROCEDURE B : PYRIDINE DEAROMATIZATION 184
3.3.3. PROCEDURE C: AMIDE SYNTHESIS 184
3.3.4. PROCEDURE D: CBZ PROTECTION 185
3.3.5. PROCEDURE E : BENZYL DEPROTECTION 185
3.3.6. PROCEDURE F: AMINE ACYLATION 185
3.3.7. PROCEDURE G: HECK-TYPE REACTION 186
3.3.8. PROCEDURE H: CYCLIZATION 186

3.4. EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER 2 – SYNTHESIS OF AZEPINES 259

3.4.1. PROCEDURE A : ALKYLATION 259

3.4.2. PROCEDURE B : SAPONIFICATION. 259

3.4.3. PROCEDURE C: AMIDE COUPLING 259

3.4.4. PROCEDURE D : RH(III)-CATALYZED HECK-TYPE REACTION 260

Abréviations et symboles

Å : angström
AAA : alkylation allylique asymétrique
Ac : acétyle
AcCl : Chlorure d'acétyle
ACh : acétylcholine
AChBP : acetylcholine binding protein
AChR : récepteur de l'acétylcholine
ACN : Acétonitrile
AcOEt : acétate d'éthyle
AcOH : acide acétique
ADc : allylation décarboxylante
APTS : acide *para*-toluène sulfonique
ASP : amnesic shellfish poisoning
AZP : azaspiracid shellfish poisoning
Bn : benzyle
BnBr : Bromure de benzyle
Bz : benzoyle
Cat : catalytique
CCM : chromatographie sur couche mince (= TLC)
CE_{50} : concentration donnant 50% de l'effet maximum
CFP : ciguatera fish poisoning
CMD : *Concerted Metallation Deprotonation* (Métallation Déprotonation Concertée)
COSY : correlation spectroscopy
DA : Diels-Alder
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DACH : 1,2-diaminocyclohexane
dba : dibenzilidène acétone
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC : N,N'-dicyclohexylcarbodiimide
DCM : dichlorométhane
DEAD : diéthyl azodicarboxylate
DEDL : Détecteur évaporatif à diffusion de lumière
Dem SPX : desméthyle spirolide

DFT : densité théorique fonctionnelle

DIBAL : hydrure de di*iso*butylaluminium

Didem SPX : didesméthyle spirolide

DIPEA : Diisopropyléthylamine

DL : dose léthale

DMAP : 4-(*N*,*N*-diméthylamino)pyridine

Dmdba : bis (3,5-diméthoxybenzylidène)acétone

DME : diméthyléther

DMF : diméthylformamide

DMP : 2,2-dimethoxypropane

DMSO : diméthylsulfoxyde

DPPBA : acide diphénylphosphinobenzoïque

Dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

DSP : diarrheic shellfish poisoning

DUPHOS : 1,2-bis[2,5-diisopropylphospholano]benzene

EDCI : 1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

e.d. : excès diastéréomérique

EDTA : acide éthylène diamine tétracétique

e.e. : excès énantiomérique

EFSA : european food safety authority

équiv. : équivalent

Et : éthyle

Et_2O : éther diéthylique

Et_3N : triéthylamine

EtOH : éthanol

GD : Groupement directeur

GYM : gymnodimine

h : heure

HMBC : heteronuclear multiple-bond correlation

HMPA : hexamethylphosphoramide

HMQC : heteronuclear multiquantum coherence

HOBt : Hydroxybenzotriazole

HPLC : chromatographie liquide à haute performance (High Performance Liquid Chromatography)

HWE : Horner-Wadsworth-Emmons

i-Pr : *iso*-propyle

i.e. : *id est* = c'est-à-dire

IBX : 1-hydroxy-1,2-benzodoxol-3(1*H*)-one-1-oxyde

IC : concentration inhibitrice

IE : impact électronique

LC : liquid chromatography

LDA : lithium di*iso*propylamide

$LiAlH_4$: hydrure de lithium et d'aluminium

LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

LOD : limite de détection

LOQ : limite de quantification

M.S. : mass spectroscopy

mAChR : récepteur muscarinique de l'acétylcholine

MALDI : matrix-assisted laser desorption/ionization

Me : méthyle

MeCBS : methyl oxazaborolidine

MeCN : acétonitrile

MeOH : méthanol

Min : minute

MMV : Mukaiyama-Michael vinylogue

MOM : méthoxyméthyle

MTBE : méthyl *tert*-butyl éther

MsCl : Chlorure de mésyle

MVK : méthyle vinyle cétone

nAChR : récepteur neuronal de l'acétylcholine

NBS : N-bromosuccinimide

NHK : Nozaki-Hiyama-Kishi

NoE : nuclear overhauser effect

NoESY : nuclear overhauser effect spectroscopy

NSP : neurologic shellfish poisoning

Nu : nucleophile

OA : acide okadaïque

PDA : photodiode array detector

PhMe : Toluène

PHOX : (diphénylphosphino)phényl]-2-oxazoline

PKS : polycétide synthase

pmdba : *p*-méthoxydibenzylidène acétone

PnTX : pinnatoxine

PP2A : protéine phosphatase 2A

PSP : paralytic shellfish poisoning

PtTX : ptériatoxine

PTX : pectenotoxine

Py = Pyr : pyridine

PyBOP : (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

RCM : ring-closing metathesis

Rdt : rendement

r.d. : ratio diastéréomérique

r.e. : ratio énantiomérique

RMN = NMR : résonance magnétique nucléaire

S_N2 : substitution nucléophile d'ordre 2

SPX : spirolide

STX : saxitoxine

t-Bu : *tert*-butyle

TA : température ambiante

TBAF : tetrabutylammonium fluoride

TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle

TBS = TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle

TES : N,N,N',N'-tetraethylsulfamide

Tf: trifluorométhanesulfonyle

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TMEDA : N,N,N,N-tétraméthyléthylènediamine

TMG : tétraméthylguanidine

TMS : triméthylsilyl

Tol : tolyle

Trp : tryptophane

Ts = Tos : tosyle

Tyr : tyrosine

UE : union européenne

UPLC : ultra performance liquid chromatography

UV : ultraviolet

Val : valine

YTX : yessotoxine
1,2- DCE : 1,2-dichloroéthane

Introduction générale

Introduction générale

La Terre, 3ème planète du système solaire, prend le nom de « Planète Bleue » sous l'inspiration poétique des astronautes qui ont pu l'observer depuis l'espace. En effet, les mers et les océans recouvrent environ 75% de la surface totale du globe. Ces étendues d'eau contiennent d'immenses richesses et une infinité d'espèces vivantes qui assurent la survie des populations côtières. La base du réseau trophique marin est la centaine d'espèces de phytoplanctons servant de nourriture aux animaux herbivores ainsi qu'aux mollusques filtreurs. Parmi elles, certaines espèces de microalgues, libèrent des substances toxiques, aussi appelées phycotoxines, qui s'accumulent alors dans les coquillages ou poissons. Les analyses rigoureuses et régulières des eaux côtières ont permis de mettre en évidence la présence de ces nouvelles toxines sur une grande partie du globe. Les interdictions de commercialisation des coquillages liées à ces contaminations fragilisent tout un secteur professionnel.

Des études biologiques complètes, sur les toxines réglementées ainsi que sur les toxines émergentes, ont alors été mises en place afin de résoudre ces problèmes de pollution marine. De plus, les scientifiques se sont intéressés de très près à la caractérisation structurale et aux origines des toxines retrouvées dans les coquillages. Parallèlement, le développement de techniques analytiques adaptées à la détection et la quantification de ces molécules est devenu un enjeu économique important.

Au milieu des années 1990, une nouvelle famille de phycotoxines, les « spiroimines », a été découverte et s'enrichit régulièrement de nouveaux membres. Ces molécules présentent une similarité structurale qu'est la fonction imine spirocyclique, possiblement liée à son activité biologique. Toutefois, le mécanisme d'action n'est pas encore connu avec précision et l'isolement en faibles quantités de ces molécules constitue une limite pour l'étude de leur activité biologique. La synthèse chimique de ces phycotoxines ou d'analogues devient un outil indispensable pour mieux appréhender leur toxicité intrinsèque. Toutefois, achever la synthèse totale de ces molécules complexes demeure un défi important pour les chimistes en raison de leur grande complexité structurale. De nouvelles stratégies, doivent être mise en œuvre pour répondre à cette problématique. Plus généralement, l'élaboration de nouveaux outils pour la synthèse d'objets moléculaires sophistiqués reste un axe de recherche important pour le monde académique.

Ces travaux de thèse couvriront dans un premier temps, les avancées réalisées dans le cadre de la synthèse totale du 13-desméthyl spirolide C, membre de la famille des phycotoxines « spiromines ». Afin d'atteindre ce but, deux stratégies seront présentées. La première faisant intervenir une réaction-clef de décarboxylation allylante asymétrique, permettant la formation stéréosélective d'un centre quaternaire. La seconde approche utilise une réaction de Diels-Alder intermoléculaire pour construire le même motif.

Dans un second chapitre de ce manuscrit seront détaillés les récents avancements dans la synthèse d'hétérocycles par activation C–H, catalysée au rhodium (III). Ainsi, les synthèses de spirocycles carbonés, de spiropipéridines et d'azépinones seront présentées, accompagnées des considérations mécanistiques de ces réactions.

Vers la synthèse totale du 13-desméthyl spirolide C

Partie 1. Vers la synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C

1.1. Les toxines de la famille des spiroimines

1.1.1. Introduction

Pressions gigantesques, profondeurs abyssales, températures extrêmes et absence totale de lumière, sont autant de barrières pour l'exploration du monde sous-marin, qui reste donc majoritairement inconnu. Cependant, il recèle l'une des plus vastes biodiversités de la planète, qui représente une ressource formidable pour la découverte de nouvelles structures chimiques possédant des activités biologiques intéressantes. L'isolement de métabolites secondaires issus de coraux, de bactéries, d'éponges ou encore de microalgues connaît un intérêt grandissant aux yeux de la communauté scientifique. En plus du caractère inhabituel de ces structures, ces molécules ont souvent montré des activités biologiques intéressantes, ce qui les a rendues très attractives aux yeux de la communauté scientifique.[1a,b]

Les dinoflagellés sont des micro-organismes phytoplanctoniques dont certaines espèces sécrètent des toxines pour des raisons encore mal comprises. L'une d'entre elles pourrait être un rôle de défense et de protection. La genèse de ces toxines serait aussi influencée par des facteurs génétiques et surtout environnementaux.[2]

Un phénomène bien connu sous le nom d'efflorescence algale est responsable de la présence de ces phycotoxines. Ces épisodes de prolifération d'algues sont de plus en plus fréquents et omniprésents dans les mers et océans de la planète. Plusieurs facteurs sont à l'origine de ces efflorescences : on peut citer les facteurs naturels comme les courants marins, la salinité ainsi que la température des eaux.[3] Mais aussi les facteurs anthropogéniques provenant des effluves des zones littorales. Bien souvent, ce sont ces derniers qui sont considérés comme les facteurs prédominants à la genèse des efflorescences algales.[4]

---

[1] a) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *32*, 116. b) Montaser, R.; Luesch, H. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1475.
[2] (Senft-Batoh, C. D.; Dam, H. G.; Shumway, S. E.; Wikfors, G. H.; Schlichting, C. D. *Limnol. Oceanogr.* **2015**, *60*, 318.
[3] Salgado P.; Vázquez J.A.; Riobó P.; Franco J.M.; Figueroa R.I.; Kremp A.; Bravo I.; *PLoS ONE,* **2015**, *12*.
[4] Zhang, J.; Huo, Y.; Wu, H.; Yu, K.; Kim, J. K.; Yarish, C.; Qin, Y.; Liu, C.; Xu, R.; He, P. *Mar. Pollut. Bull.* **2014**, *89*, 276.

On recense environ 80 espèces de phytoplancton capables de produire des phycotoxines dangereuses pour l'homme ou la faune marine.[5] La bioaccumulation de ces toxines dans les coquillages ou les poissons herbivores peut être la source de problèmes sanitaires et économiques pour l'Homme.[6] A ce jour, six différentes classes de phycotoxines ont été identifiées en fonction des symptômes observés chez l'homme après avoir été ingérées (Figure 1)[7] :

-Les toxines diarrhéiques (**DSP** = **D**iarrheic **S**hellfish **P**oisoning)[8]

-Les toxines paralytiques (**PSP** = **P**aralytic **S**hellfish **P**oisoning)[9]

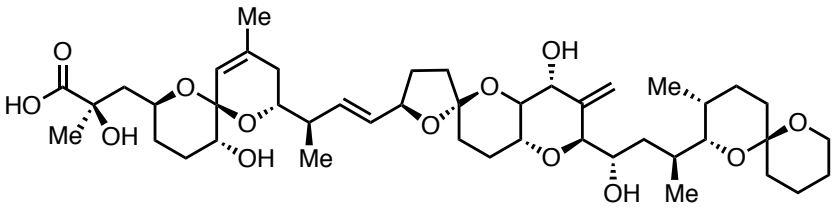
-Les toxines amnésiantes (**ASP** = **A**mnesic **S**hellfish **P**oisoning)[10]

-Les toxines neurologiques (**NSP** = **N**eurologic **S**hellfish **P**oisoning)[11]

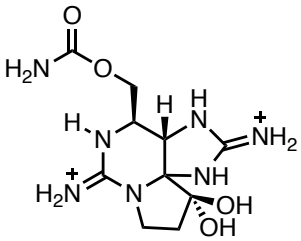
-Les toxines azaspiracides (**AZP** = **A**zaspiracid **P**oisoning)[12]

-Les toxines de la ciguatéra (**CFP** = **C**iguatera **F**ish **P**oisoning)[13]

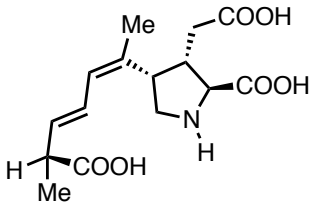
[5] Hallegraeff, G. M.; Anderson, D. M.; Cembella, A. D.; Enevoldsen, H. O. *Manual on Harmful Marine Microalgae*; Unesco, **2003**, 25.
[6] a) Oliveira, M. M.; Camanho, A. S.; Gaspar, M. B. *Mar. Policy* **2015**, *52*, 45. b) Wang, D.-Z. *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 349. c) Hoagland, P.; Anderson, D. M.; Kaoru, Y.; White, A. W. *Estuaries* **2002**, *25*, 819.
[7] Pour une revue sur les phycotoxines : Silva, M.; Pratheepa, V.; Botana, L.; Vasconcelos, V. *Toxins* **2015**, *7*, 859.
[8] Mafra, L.; Lopes, D.; Bonilauri, V.; Uchida, H.; Suzuki, T. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 3920.
[9] Kodama, M. *Aqua-Biosci. Monogr.* **2010**, *3*, 1.
[10] Tammilehto, A.; Nielsen, T. G.; Krock, B.; Møller, E. F.; Lundholm, N. *Aquat. Toxicol.* **2015**, *159*, 52.
[11] Abraham, A.; Wang, Y.; El Said, K. R.; Plakas, S. M. *Toxicon* **2012**, *60*, 1030.
[12] Jauffrais, T.; Kilcoyne, J.; Séchet, V.; Herrenknecht, C.; Truquet, P.; Hervé, F.; Bérard, J. B.; Nulty, C.; Taylor, S.; Tillmann, U.; Miles, C. O.; Hess, P. *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 1360.
[13] Pennotti, R.; Scallan, E.; Backer, L.; Thomas, J.; Angulo, F. J. *Foodborne Pathog. Dis.* **2013**, *10*, 1059.



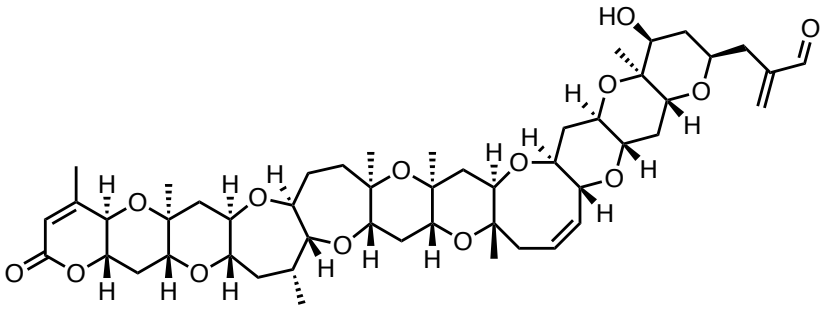
Acide okadaïque **1**
DSP



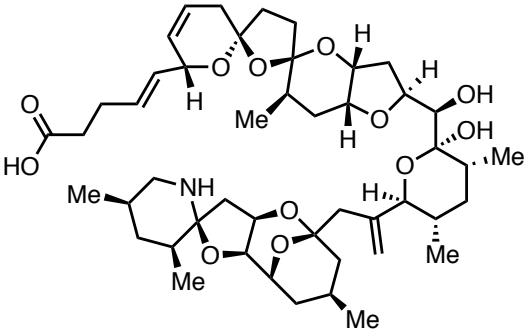
Saxitoxine **2**
PSP



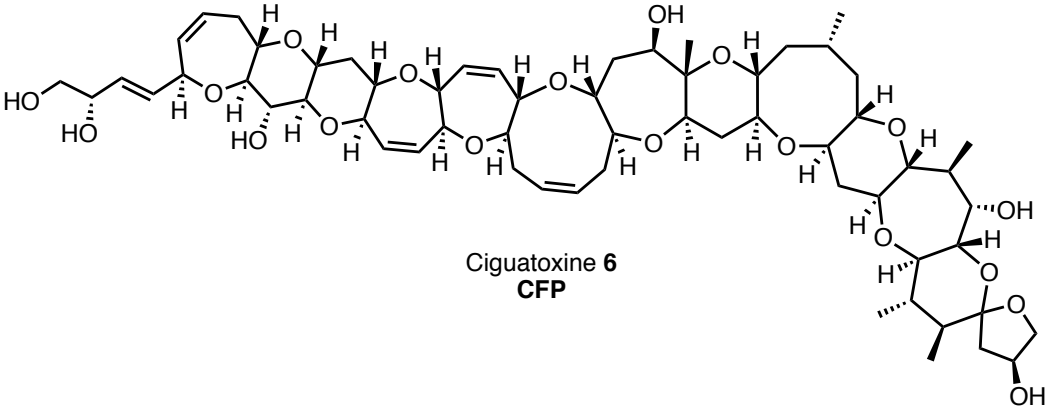
Acide domoïque **3**
ASP



Brevetoxine B **4**
NSP



Azaspiracide **5**
AZP



Ciguatoxine **6**
CFP

Figure 1 : Exemples représentatifs des 6 classes de phycotoxines marines

Isolées au milieu des années 1990, les toxines à imines cycliques (**C**yclic **I**mine **T**oxins) forment un nouveau groupe de phycotoxines (Figure 2). Les premières toxines de cette famille qui ont été isolées sont la (−)-gymnodimine A (GYM A) **7**[14] et la pinnatoxine A **8** (PnTX A).[15] Depuis lors, d'autres composés sont venus enrichir cette famille de toxines tels que les spirolides (SPX) **9**,[16] les ptériatoxines (PtTX) **10**,[17] les prorocentrolides **11**,[18] la spiro-prorocentrimine **12**,[19] la symbioimine **13**[20] et la portimine **14**.[21] Plusieurs de ces phycotoxines ont été jugées coupables de problèmes sanitaires dans le monde. Plus particulièrement, en France, les autorités sanitaires ont interdit à plusieurs reprises la commercialisation des huîtres et des moules du bassin d'Arcachon.[22]

[14] Seki, T.; Satake, M.; Mackenzie, L.; Kaspar, H. F.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7093.
[15] Uemura, D.; Chou, T.; Haino, T.; Nagatsu, A.; Fukuzawa, S.; Zheng, S.; Chen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1155.
[16] Hu, T.; Curtis, J. M.; Oshima, Y.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Watson-Wright, W. M.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *20*, 2159.
[17] Takada, N.; Umemura, N.; Suenaga, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3495.
[18] Torigoe, K.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Iwashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7876.
[19] Lu, C.-K.; Lee, G.-H.; Huang, R.; Chou, H.-N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1713.
[20] Kita, M.; Kondo, M.; Koyama, T.; Yamada, K.; Matsumoto, T.; Lee, K.-H.; Woo, J.-T.; Uemura, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4794.
[21] Selwood, A. I.; Wilkins, A. L.; Munday, R.; Shi, F.; Rhodes, L. L.; Holland, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4705.
[22] *EFSA J.* **2010**, *8*, 1627.

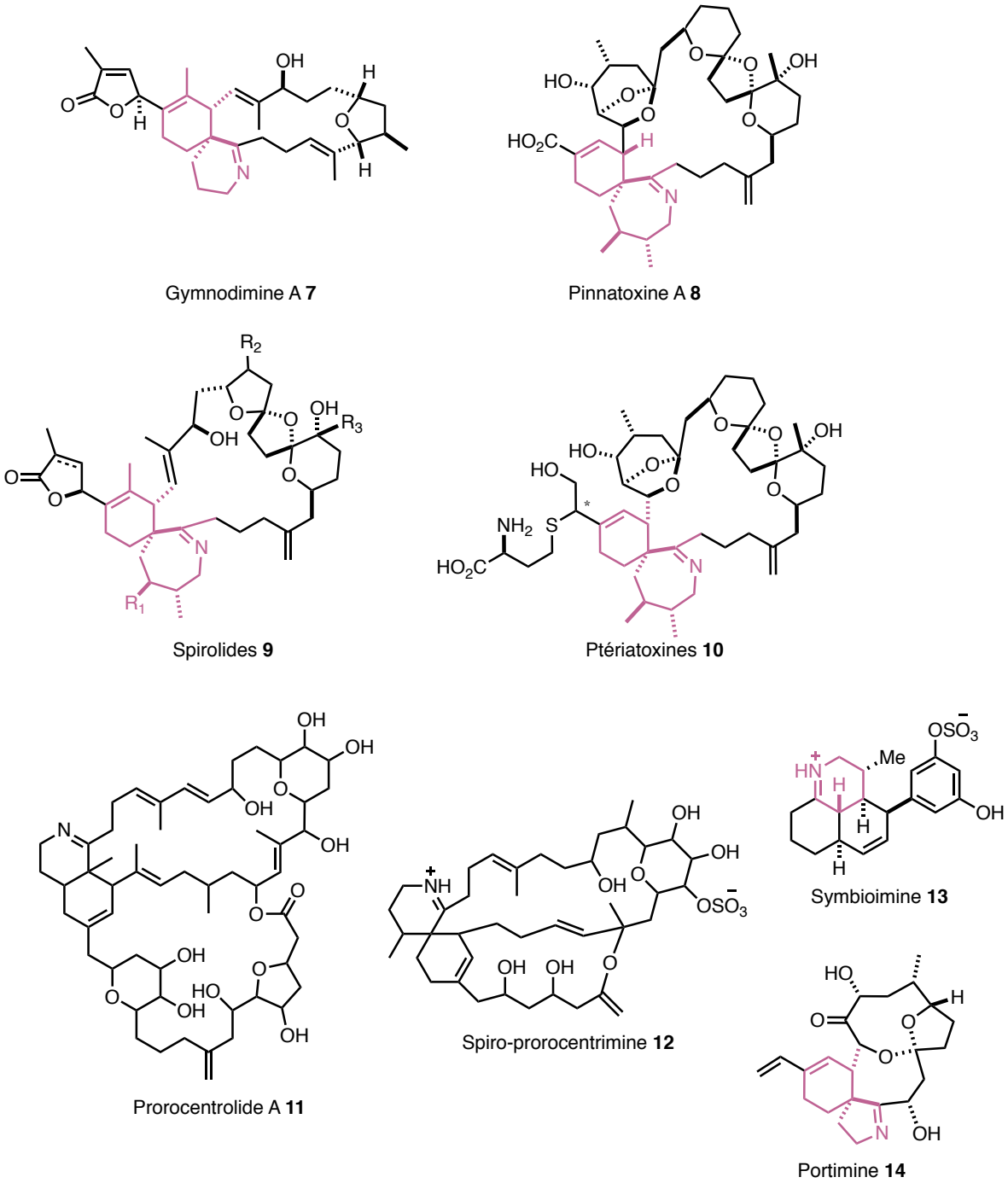


Figure 2 - Structures des différentes familles de spiroimines

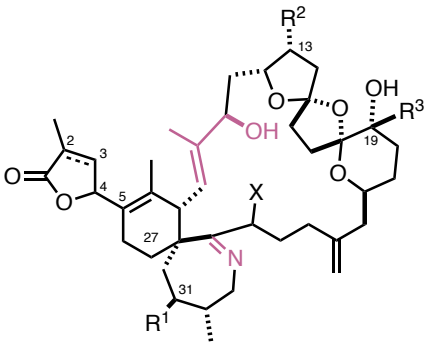
1.1.2. Isolement des spirolides

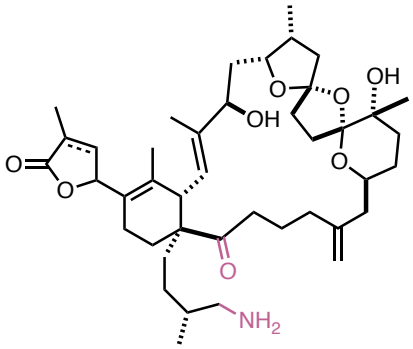
Les spirolides ont été découverts sur les côtes de la Nouvelle Ecosse, au Canada, en 1991, dans des coquillages (moules, coquilles Saint-Jacques) lors des contrôles de routine pour le dépistage des toxines diarrhéiques. Leur origine a été attribuée au dinoflagellé *Alexandrium ostenfeldii*, microalgue présente en Manche et en Atlantique, qui produit également des toxines paralysantes.[23]

Les spirolides constituent la plus grande famille de toxines à imines cycliques avec pas moins de 14 molécules identifiées à ce jour. Ils possèdent un motif spiroimine-6,7 et un enchaînement d'au moins deux spiroacétals (Figure 3). Les structures des spirolides **9a**-**g** n'ont été identifiées que quelques années plus tard, en 1995 par l'équipe de Wright.[16] Chaque composé ne diffère des autres que par la substitution d'un hydrogène par un méthyle au niveau des groupements R^1, R^2, et R^3 et par la présence ou non d'une insaturation ($\Delta^{2,3}$) sur le motif γ-butyrolactone. Pour certains éléments, l'imine cyclique est hydrolysée sous forme d'une cétone et d'une amine primaire.

La configuration relative des carbones asymétriques de ces toxines, a pu être déterminée par analyse des spectres RMN combinée à des travaux de modélisation moléculaire. Le doute concernant la configuration absolue (*R*) du C_4 a finalement été levé par Fiorino après une étude approfondie des conformations du 13,19-didesméthyle spirolide C **16**, découvert quelques années auparavant.[24,25]

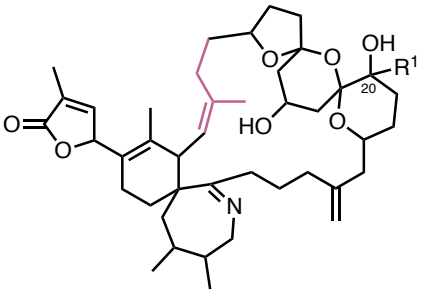
[23] (a) Cembella, A. D.; Lewis, N. I.; Quilliam, M. A. *Phycologia* **2000**, *39*, 67. (b) Pour une revue sur les toxines à imines cycliques : Otero, A.; Chapela, M.-J.; Atanassova, M.; Vieites, J. M.; Cabado, A. G. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24*, 1817.
[24] Ciminiello, P.; Catalanotti, B.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Grauso, L.; Leo, A.; Tartaglione, L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3674.
[25] MacKinnon, S. L.; Walter, J. A.; Quilliam, M. A.; Cembella, A. D.; LeBlanc, P.; Burton, I. W.; Hardstaff, W. R.; Lewis, N. I. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 983.

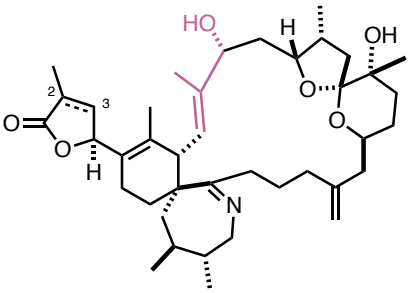




Spirolide A : $\Delta^{2,3}$, R^1 = H, R^2 = R^3 = Me : SPX A **9a**
Spirolide B : R^1 = H, R^2 = R^3 = Me : SPX B **9b**
Spirolide C : $\Delta^{2,3}$, R^1 = R^2 = R^3 = Me : SPX C **9c**
Spirolide D : R^1 = R^2 = R^3 = Me : SPX D **9d**
13-Desméthyle spirolide C : $\Delta^{2,3}$, R^1 = R^3 = Me, R^2 = H : 13-dem SPX C **15**
13,19-Didesméthyle spirolide C : $\Delta^{2,3}$, R^1 = Me, R^2 = R^3 = H : 13,19-didem SPX C **16**
13-Desméthyle spirolide D : $\Delta^{2,3}$, R^1 = R^3 = Me; R^2 = H 13-dem SPX D **17**
27-Hydroxy-13,19-didesméthyle spirolide C : $\Delta^{2,3}$, R^1 = Me, R^2 = R^3 = H, X = OH **18**

Spirolide E : $\Delta^{2,3}$ SPX E **9e**
Spirolide F : SPX F **9f**





Spirolide G : R^1 = H SPX G **9g**
20-Méthyle spirolide G : R^1 = Me **19**

Spirolide H : $\Delta^{2,3}$ SPX H **9h**
Spirolide I : SPX I **9i**

Figure 3 : Structure des spirolides

1.1.3. Activité Biologique

1.1.3.1. Mesure de Dose Létale 50

Afin de mesurer la toxicité de ces molécules, des injections intrapéritonéales chez la souris ont été réalisées. Sitôt l'injection du SPX **9a** faite, les animaux présentent une brève période de suractivité, d'environ une minute, puis leurs mouvements ralentissent rapidement. Environ 15 minutes plus tard, la mort des souris est constatée, liée à des problèmes respiratoires, combinée à une paralysie des membres.

Une toxicité similaire a été constatée pour les SPX **9b** et **9d** dans le cadre d'une injection intrapéritonéale (Tableau 1). En revanche, les SPX **9e** et **9f**, dans lesquels la spiroimine est ouverte, sont beaucoup moins toxiques, voire inactifs. Il en est de même pour le SPX H **9h**.

Composé	Souris	Sexe de la souris	Toxicité aigüe (µg/kg)	Références
SPX A **9a**	Swiss albino	Femelle	$DL_{50} = 37$	Munday[26]
SPX B **9b**	-	-	$DL_{100} = 250$	Wright[16]
SPX C **9c**	Swiss albino	Femelle	$DL_{50} = 8$	Munday[26]
SPX D **9d**	-	-	$DL_{100} = 250$	Wright[16]
13-dem SPX C **15**	Swiss albino	Femelle	$DL_{50} = 6.9$	Munday[26]
13,19-didem SPX C **16**	-	-	$DL_{50} = 32.2$	Botana[27]
SPX E **9e**	-	-	$DL_{min} > 1000$	Quilliam[28]
SPX F **9f**	-	-	$DL_{min} > 1000$	Quilliam[28]
20-méthyle SPX G **19**	Swiss albino	Femelle	$DL_{50} = 8$	Munday[26]
SPX H **9h**	-	-	$DL_{min} > 2000$	MacKinnon[29]

Tableau 1 : Toxicité aigüe des spirolides par injection intrapéritonéale chez la souris

Les composés les plus toxiques sont ceux de la famille des spirolides C **9c**, **15** et **16** ainsi que le 20-méthyle SPX G **19** dont les valeurs de DL_{50} sont particulièrement basses et

[26] Munday, R.; Quilliam, M. A.; LeBlanc, P.; Lewis, N.; Gallant, P.; Sperker, S. A.; Ewart, H. S.; MacKinnon, S. L. *Toxins* **2011**, *4*, 1.
[27] Otero, P.; Alfonso, A.; Rodríguez, P.; Rubiolo, J. A.; Cifuentes, J. M.; Bermúdez, R.; Vieytes, M. R.; Botana, L. M. *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *5*, 232.
[28] Aasen, J.; MacKinnon, S. L.; LeBlanc, P.; Walter, J. A.; Hovgaard, P.; Aune, T.; Quilliam, M. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 509.
[29] Roach, J. S.; LeBlanc, P.; Lewis, N. I.; Munday, R.; Quilliam, M. A.; MacKinnon, S. L. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1237.

atteignent 6.9 µg/kg pour le 13-dem SPX C **15**. Ces données permettent de déduire que la spiroimine est un motif-clef de la toxicité des spirolides, sans pour autant être la seule responsable de la toxicité.

1.1.3.2. Cibles biologiques

Les observations physiologiques montrent que les spiroimines agiraient sur les récepteurs muscariniques et/ou nicotiniques de l'acétylcholine (respectivement mAChRs et nAChRs). En effet, nous avons vu au cours des études de toxicité sur les rongeurs, que l'administration par voie intrapéritonéale de doses létales de SPX, provoque des troubles neurologiques puis une mort rapide du sujet.

Afin de démontrer cette hypothèse, une étude de co-cristallisation a été menée en utilisant l' « Acetylcholine Binding Protein » (AChBP), [30] une protéine soluble isolée de l'escargot *Lymnaea stagnalis,*[31] comme analogue des nAChRs. Ce modèle, couramment utilisé en neurobiologie, a déjà permis d'obtenir plusieurs structures cristallines complexées avec différents ligands des nAChRs, que ce soit avec des agonistes comme la nicotine ou le carbachol[32] ou des antagonistes comme l'α-cobratoxine.[33] De plus, l'AChBP se trouve être plus soluble que les nAChRs, ce qui en fait un outil de choix pour les études de cristallisation,[34] ou de modélisation moléculaire.[35]

En 2010, des structures cristallines des phycotoxines GYM A **7** et 13-dem SPX C **15** liées à l'AChBP ont pu être obtenues avec une résolution de 2.4-2.5 Å.[36] Plus précisément, la seconde toxine est dotée d'une forme conique et occupe un espace de 13 x 6 x 6 $Å^3$ au sein du site actif de la protéine (Figure 4). D'un point de vu conformationnel, le motif bis-spirocétal du 13-dem SPX C est en position apicale par rapport au site allostérique et est replié vers l'imine cyclique pour parfaitement épouser la forme de la poche catalytique.

[30] Brejc, K.; Van Dijk, W. J.; Klaassen, R. V.; Schuurmans, M.; Van Der Oost, J.; Smit, A. B.; Sixma, T. K. *Nature* **2001**, *411*, 269.
[31] Smit, A. B.; Syed, N. I.; Schapp, D.; van Minnen, J.; Klumperman, J.; Kits, K. S.; Lodder, H.; van der Schors, R. C.; van Elk, R.; Sorgedrager, B.; Brejc, K.; Sixma, T. K.; Geraerts, W. P. *Nature* **2001**, *411*, 261.
[32] Celie, P. H.; van Rossum-Fikkert, S. E.; van Dijk, W. J.; Brejc, K.; Smit, A. B.; Sixma, T. K. *Neuron* **2004**, *41*, 907.
[33] Nirthanan, S.; Gwee, M. C. E. *J. Pharmacol. Sci*, **2004**, *94*, 1.
[34] Le Novere, N.; Grutter, T.; Changeux, J. P. *Proc. Natl. Acad. Sci.* U. S. A. **2002**, *99*, 3210.
[35] Dutertre, S.; Lewis, R. J. *Eur. J. Biochem.* **2004**, *271*, 2327.
[36] Bourne, Y.; Radic, Z.; Aráoz, R.; Talley, T. T.; Benoit, E.; Servent, D.; Taylor, P.; Molgó, J.; Marchot, P. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, **2010**, *107*, 6076.

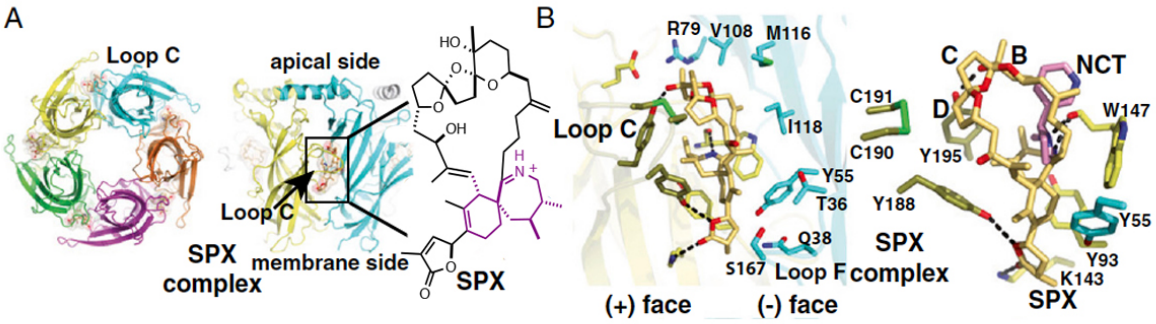


Figure 4 : Vue du complexe AChBP/13-dem SPX C 15 et aperçu des interactions au sein des sous-unités de la protéine

La partie buténolide, quant à elle, est orientée vers la membrane. Dans cette configuration l'imine cyclique est située à une distance optimale du résidu Trp147 permettant la formation d'une liaison hydrogène avec l'acide aminé. Les deux méthyles vicinaux portés par le motif spiroimine-6,7 participent également aux interactions imine cyclique/site catalytique en maintenant cette dernière plaquée contre les phénols des résidus Tyr188 et Tyr195 de la boucle C. Le positionnement idéal de l'imine cyclique du spirolide dans la poche de fixation et le recouvrement du squelette macrocyclique avec la surface hydrophobe de la protéine expliquent alors sa forte affinité pour les nAChRs.

Ces études de co-cristallisation apportent des éléments de réponse essentiels sur les relations entre les structures des toxines et leurs toxicités. L'importance des interactions de l'imine cyclique avec le site actif de la protéine rationnalise l'activité biologique observée sur les nAChRs et montre que c'est une fonction clé de la toxine. En effet, les SPX E **9e** et F **9f**, ne possédant pas d'imine cyclique, se sont révélés inactifs. De fait, cette spiroimine serait donc un des pharmacophores de la famille des toxines à imines cycliques.

1.1.4. Méthodes de détection

Face à la menace réelle que représentent ces toxines en termes de risques sanitaires, l'Union Européenne a validé différentes méthodes de détection des toxines. Ces dernières prennent en compte les limites de détection, les limites de quantification et la spécificité des méthodes d'analyses.

1.1.4.1. Test de la souris

Seul le test biologique de la souris (MBA : Mouse BioAssay) est reconnu comme test officiel pour la détection de certaines toxines marines comme les DSP, les PSP ou les AZP, selon une procédure standardisée.[37] On réalise une injection par voie intrapéritonéale à trois souris d'un extrait de coquillages. Si au moins deux souris sur trois meurent en moins de 24 h, l'échantillon est considéré comme positif et le lot de coquillages est interdit à la consommation. Cependant, il existe une probabilité de faux positif importante. Bien que reconnu en Europe, la France a décidé d'interdire ce test depuis janvier 2010 pour des raisons éthiques.

1.1.4.2. Méthodes HPLC

Les techniques chromatographiques ont été largement développées pour la détection des phycotoxines car elles offrent à la fois une séparation, une identification et une quantification des différentes toxines présentes dans l'échantillon. Les limites de détection sont souvent plus basses que celles du test de la souris ce qui constitue un point positif pour une réglementation efficace et fiable. De plus, les chromatographies liquides peuvent être couplées à différents moyens de détection (UV, DEDL, fluorescence, masse), elles sont facilement automatisables et fournissent des quantifications précises.

Depuis 2009, les efforts se sont mutualisés pour développer des méthodes de chromatographie liquide permettant la détection de plusieurs classes de toxines en une seule expérience.[38] Dernièrement, le groupe de Vanhaecke a réussit la séparation de 18 toxines lipophiles avec un appareillage UHPCL/HR-Orbitrap-MS,[39] disposant d'un détecteur orbitrap à haute résolution de masse.

Chaque année, la situation devient plus compliquée avec la découverte de nouvelles familles de toxines ou de nouveaux analogues. Les phycotoxines produites par les dinoflagellés peuvent aussi être métabolisées dans le coquillage et former de nouvelles structures, toxiques ou non. Ces facteurs, ajoutés au manque d'étalons de référence, rendent l'élaboration des techniques d'analyses difficiles.

---

[37] Version du 1er mars 2014 disponible sur internet, consulté le 9 juillet 2015. (http://aesan.msssi.gob.es/en/CRLMB/web/procedimientos_crlmb/crlmb_standard_operating_procedures.shtml)
[38] Gerssen, A.; Mulder, P. P. J.; McElhinney, M. A.; de Boer, J. *J. Chromatogr. A* **2009**, *1216*, 1421.
[39] Orellana, G.; Van Meulebroek, L.; Van Vooren, S.; De Rijcke, M.; Vandegehuchte, M.; Janssen, C. R.; Vanhaecke, L. *Anal. Bioanal. Chem.* **2015**.

1.1.5. Bilan

Le 13-dem SPX C **15** appartient à une classe de phycotoxines désormais bien connues, les spiroimines, issues d'algues marines. La forte toxicité chez la souris a été corrélée par des études de co-cristallisation avec l'AChBP, analogue des nAChRs, démontrant les interactions importantes entre le cœur spiroimine et le site actif de la protéine. De plus, les méthodes analytiques actuelles présentent des limitations, soit de détection, soit de fiabilité.

Par conséquent, en raison de leur intérêt, tant pour leur activité biologique que pour le développement de nouvelles méthodes analytiques, les phycotoxines présentent un enjeu important pour les scientifiques. Un accès rapide au squelette de ces toxines, ou à des analogues simplifiés, pourrait aider à relever ces défis interdisciplinaires. Dans la suite de ce manuscrit, les efforts mis en place par les chimistes organiciens pour synthétiser ces toxines de la famille des spiroimines seront détaillés.

1.2. Approches synthétiques des toxines à imine cyclique

1.2.1. Introduction

La complexité structurale des toxines à imine cyclique a fait l'objet de travaux synthétiques, qu'ils soient de synthèse totale, de synthèses formelles, ou encore plus spécifiques avec l'étude de motifs caractéristiques de ces molécules.[40] Accéder au cœur spiroimine a concentré les efforts nombreux chimistes (Figure 5).

[40] Pour une revue sur la synthèse des toxines à imines cycliques : Stivala, C. E.; Benoit, E.; Aráoz, R.; Servent, D.; Novikov, A.; Molgó, J.; Zakarian, A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 411.

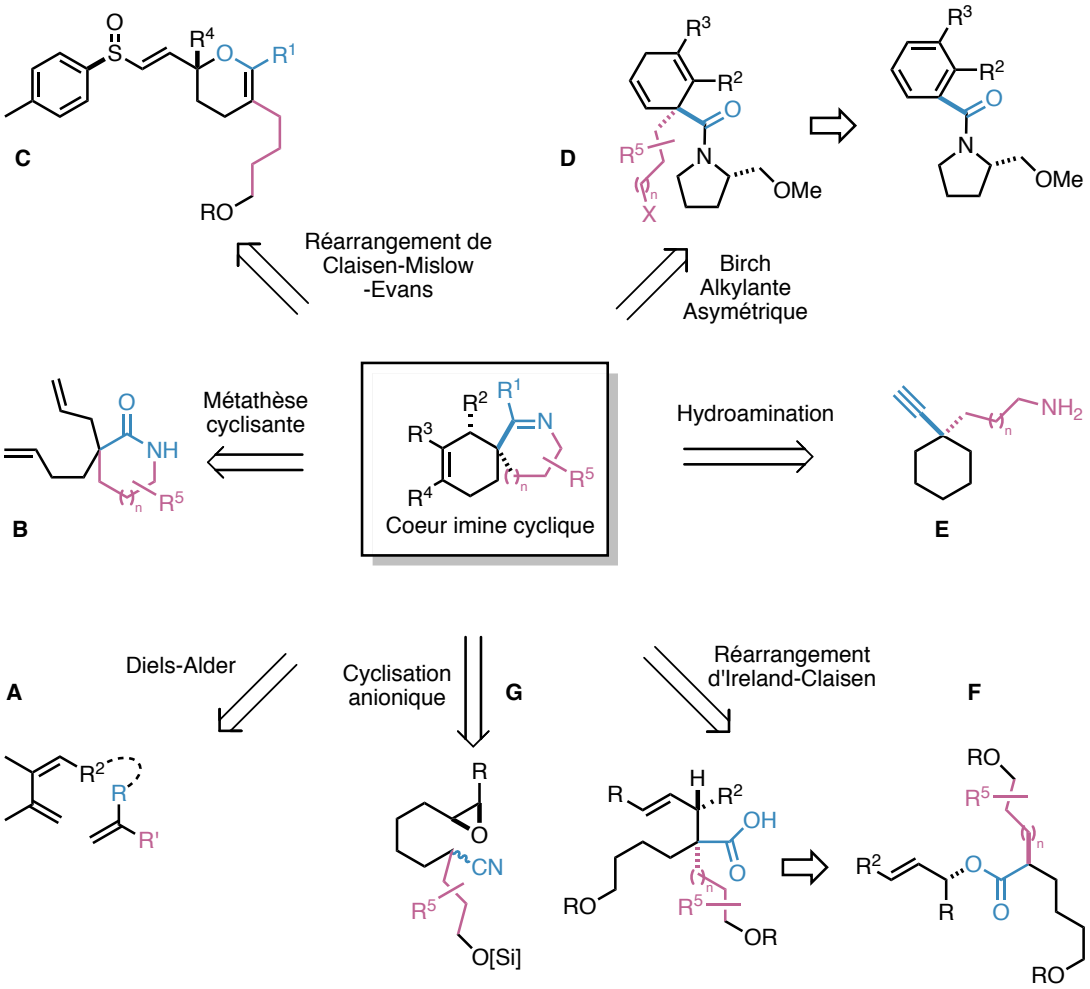


Figure 5 : Voies d'accès au cœur imine cyclique des toxines

Dans la littérature, on retrouve plusieurs stratégies pour accéder à ce motif-clef. Ces méthodes reposent, entre autres, sur des réactions de Diels-Alder (DA) (**A**),[41] de métathèses cyclisantes (**B**),[42] des réarrangements sigmatropiques (**C**),[43] des réductions de Birch alkylantes asymétriques (**D**),[44] ou encore des hydroaminations d'alcynes catalysées par l'or (**E**).[45]

Cependant, leur application en synthèse totale reste plus difficile. Seules les approches par réaction Diels-Alder (**A**) intra- ou intermoléculaires, par un réarrangement

[41] a) Ishihara, J.; Horie, M.; Shimada, Y.; Tojo, S.; Murai, A. *Synlett* **2002**, *2002*, 403. b) Guéret, S. M.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5226. c) Marcoux, D.; Bindschädler, P.; Speed, A. W. H.; Chiu, A.; Pero, J. E.; Borg, G. A.; Evans, D. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3758.
[42] Brimble, M. A.; Trzoss, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5613.
[43] Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6845.
[44] (a) Guéret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 963. (b) Jousseaume, T.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Guillou, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1370.
[45] Zhang, Y. C.; Furkert, D. P.; Guéret, S. M.; Lombard, F.; Brimble, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4896.

d'Ireland-Claisen (**F**)[46] ou par une cascade de cyclisations anioniques (**G**) ont permis d'accéder aux toxines visées.[47]

Cette partie sera centrée sur ces dernières, en mettant en exergue la formation des deux centres stéréogènes adjacents du cœur spiroimine. Dans un second temps, les stratégies employées au laboratoire seront détaillées afin d'introduire la rétrosynthèse envisagée pour atteindre le 13-demSPX C **15**.

1.2.2. Synthèse par réaction de Diels-Alder intramoléculaire

1.2.2.1. Hypothèse biosynthétique

Lors de l'isolement de la PnTX A **8** en 1995, l'équipe de Uemura a émis l'hypothèse que cette toxine pouvait être formée par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, à partir de l'intermédiaire **20** (Schéma 1). Celle-ci permettrait la création du motif cyclohexène suivie de la formation de l'imine cyclique, ou inversement, pour obtenir le cycloadduit **8**, qui est la forme switterionique de la PnTx A **8**. De cette façon, les deux centres asymétriques de la toxine sont formés en une étape. Sur la base de cette hypothèse, l'équipe de Kishi s'est intéressée à la synthèse de plusieurs phycotoxines de la famille des spiroimines.

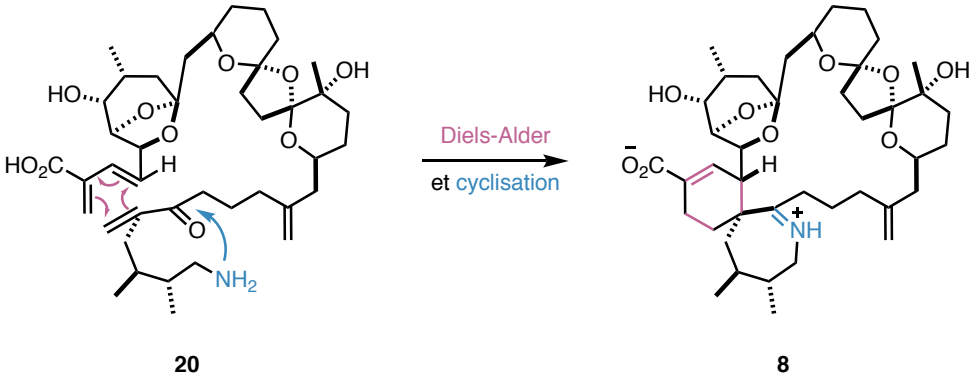


Schéma 1 : Hypothèse biosynthétique du cycloadduit 20 de la PnTx A 8

[46] Araoz, R.; Servent, D.; Molgó, J.; Iorga, B. I.; Fruchart-Gaillard, C.; Benoit, E.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499.
[47] Sakamoto, S.; Sakazaki, H.; Hagiwara, K.; Kamada, K.; Ishii, K.; Noda, T.; Inoue, M.; Hirama, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6505.

1.2.2.2. Approche bio-inspirée de Kishi

L'équipe de Kishi a réalisé d'impressionnants travaux de synthèse totale sur 6 toxines en accomplissant la macrocyclisation par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire entre un diène et une cétone α,β-insaturée comme diénophile. Dans tous les cas la stratégie mise en œuvre est exactement la même, seule la méthode de génération du diène change.

Dans la synthèse de la PnTX A **8** (Schéma 2), le diène est formé *in situ* par action du DABCO qui effectue une réaction de type S_N2' sur le mésylate allylique **21**, suivie d'une élimination du proton en C31 (*i.e.* **22**). Dans les conditions optimisées, les produits majoritaires obtenus, *via* l'état de transition **23**, sont les cycloadduits *exo*-**24** et *endo*-**24** en proportion 5:1 en faveur de l'*exo*-**24** avec un rendement de seulement 33 %.

Finalement, après quelques étapes de déprotection, et formation de la spiroimine par cyclisation de l'amine sur la cétone, dans des conditions thermiques (chauffage à 200°C sous un vide de 1-2 Torr), la (–)-pinnatoxine A **8** a été obtenue pour la première fois. Cette voie de synthèse a conduit à l'énantiomère non naturel ce qui a permis de confirmer la structure et de déterminer la configuration absolue de la molécule naturelle : la (+)-pinnatoxine A **8**.

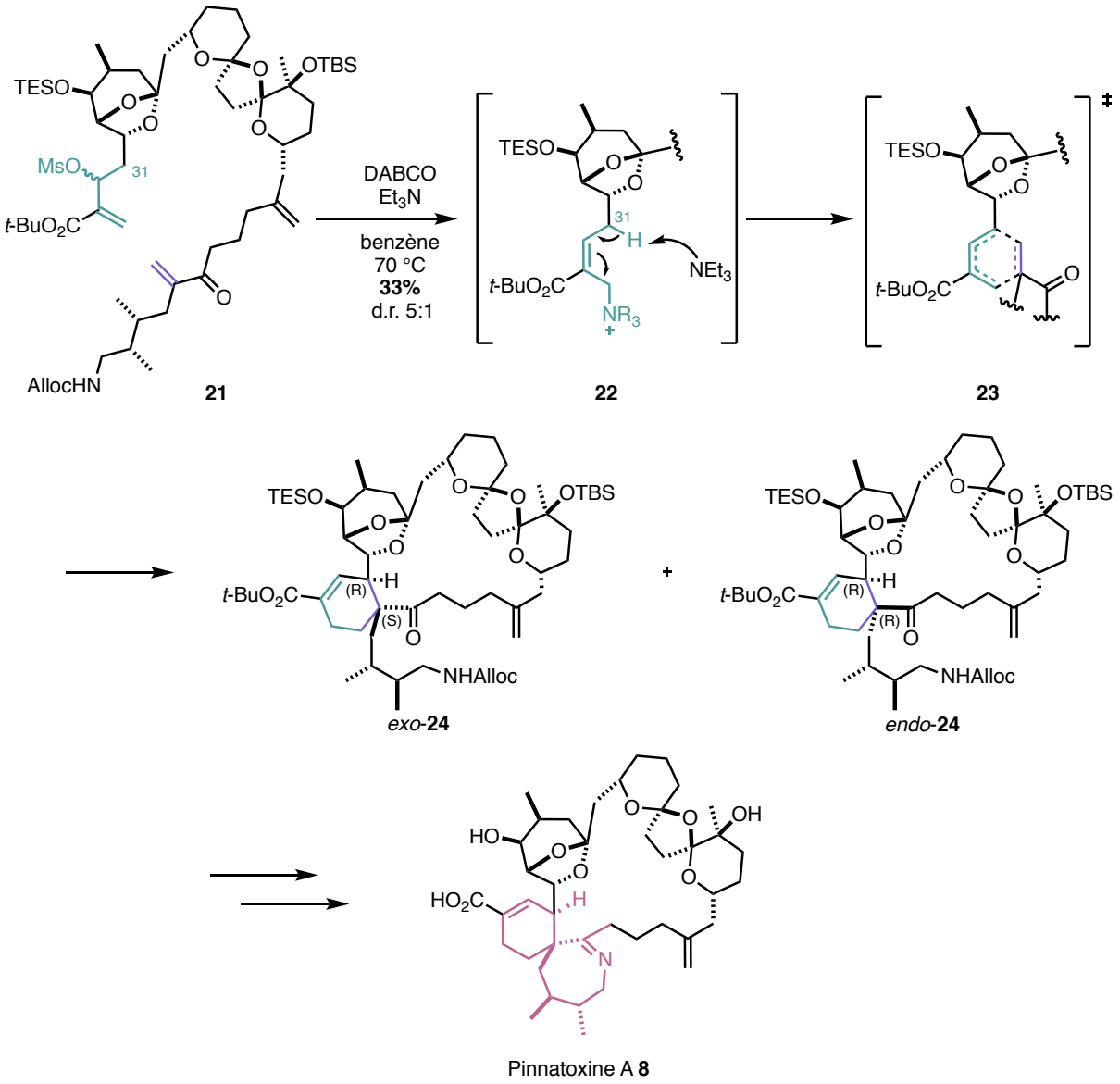


Schéma 2 : Réaction de Diels-Alder intramoléculaire appliquée à la synthèse de la pinnatoxine A 8

Dans la synthèse des ptériatoxines B (+)-**10** et C (−)-**10**, le diène **25** a été formé bien en amont de la macrocyclisation. Dans les dernières étapes de la synthèse, il a été engagé dans la réaction de Diels-Alder pour donner le produit **26** avec un rendement de 51% en faveur du composé *exo* désiré, avec un bon ratio diastéréomérique de 5:1.

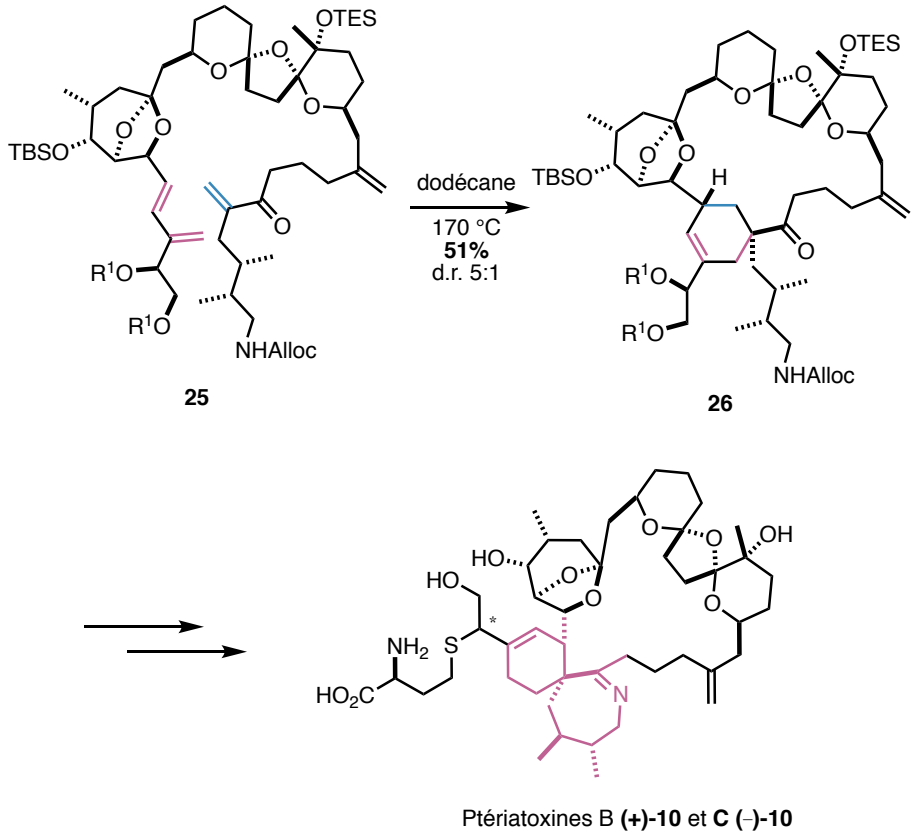


Schéma 3 : Synthèse du précurseur 26 de la réaction de Diels-Alder pour les ptériatoxines B (+)-10 et C (–)-10

Conjointement à ces travaux, ce groupe de recherche a travaillé sur une synthèse biomimétique du squelette de la GYM A **7**. En revanche dans cette nouvelle approche, les auteurs ont postulé que la formation du macrocycle pourrait être facilitée par la formation d'un iminium α,β-insaturé en tant que diénophile. Ce raisonnement s'inspire des travaux de MacMillan qui a démontré qu'il était possible de catalyser par une amine secondaire la réaction de Diels-Alder, entre une cétone α,β-insaturée et un diène.[48] L'activation de la cétone sous la forme d'un iminium rend le diénophile plus réactif et permet de réaliser la réaction dans des conditions douces.

Dans cette approche, les auteurs ont, dans un premier temps, formé l'imine α,β-insaturée **28** à partir de **27** (Schéma 4). Cette dernière a ensuite été engagée dans la réaction de Diels-Alder en présence d'une solution tampon pH 6.5 pour former le macrocycle **29**.

[48] Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.

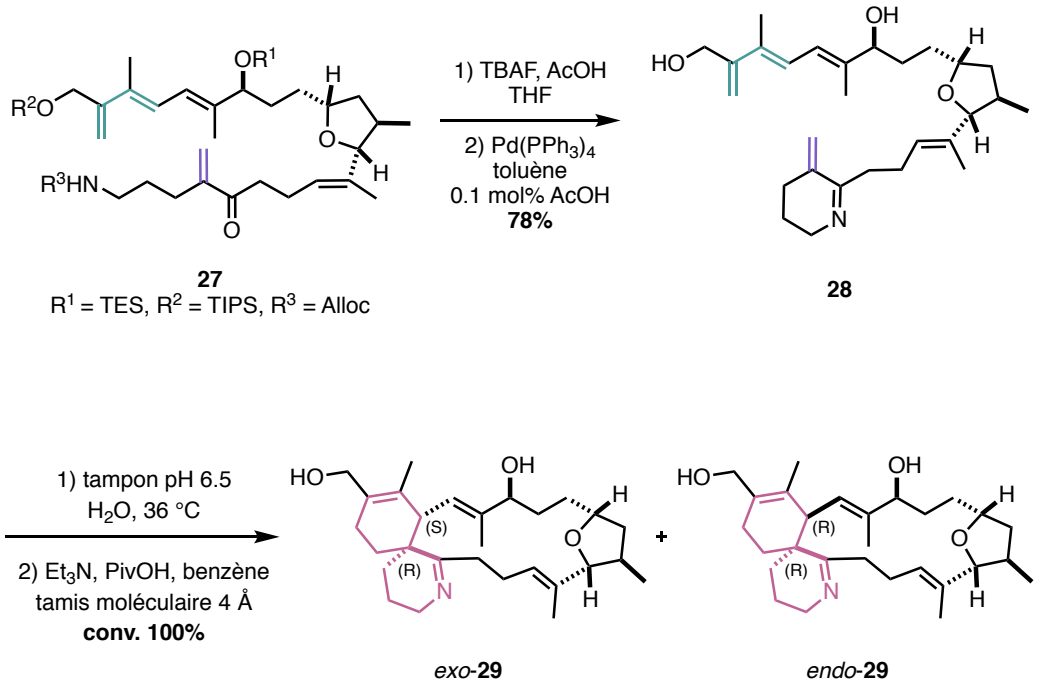


Schéma 4 : Macrocyclisation par réaction de Diels-Alder intramoléculaire avec un iminium

Dans ces conditions, un mélange complexe de trois produits a été obtenu contenant une spiroimine et deux céto-amines diastéréomériques. Pour simplifier les analyses, la spiroimine a été reformée par chauffage du mélange réactionnel dans du benzène en présence de tamis moléculaire. Ces conditions réactionnelles ont conduit à un mélange 1:1 des spiroimines *exo*-**29** et *endo*-**29**. Malgré l'absence de sélectivité *exo*:*endo*, la sélectivité faciale du produit *exo* est totale en faveur du produit désiré. De façon intéressante, l'isomère non désiré *endo*-**29** n'est pas stable dans l'eau et l'imine cyclique s'ouvre spontanément. En revanche, le produit désiré *exo*-**29**, de même stéréochimie que le produit naturel, garde sa fonction spiroimine intacte en solution aqueuse.

Bien que cette réaction se soit montrée efficace et ait très largement contribué à l'élucidation structurale de ces toxines, il faut tout de même admettre que le contrôle de la stéréosélectivité reste un défi. Dans ce type d'approche, la stéréosélectivité est trop souvent substrat-dépendante, et représente un très gros risque synthétique lorsqu'elle intervient en fin de synthèse.[49,50] De ce fait, d'autres équipes de chercheurs se sont intéressées à la réaction de Diels-Alder intermoléculaire, souvent plus facile à contrôler par exemple, en activant spécifiquement l'un ou l'autre des partenaires.

[49] Pour des revues sur la réaction de Diels-Alder intramoléculaire appliquée à la synthèse de produits naturels, voir : a) Heravi, M. M.; Vavsari, V. F. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 50890. b) Juhl, M.; Tanner, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983.
[50] Pour une revue sur l'utilisation de la réaction de Diels-Alder en synthèse totale, voir : Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.

1.2.3. Synthèse par réaction de Diels-Alder intermoléculaire

1.2.3.1. Exigences structurales du diénophile

Pour pallier les problèmes rencontrés lors de l'étape de macrocyclisation par la réaction de Diels-Alder intramoléculaire, les chimistes se sont alors tournés vers une stratégie alternative. Le plus évident a été d'utiliser une version intermoléculaire de cette réaction. Plusieurs cas de figure se présentent alors, soit la réaction de Diels-Alder est réalisée tôt dans la synthèse en version asymétrique ou diastéréosélective sur des intermédiaires peu élaborés, soit plus tard sur des intermédiaires chiraux en version diastéréosélective.

Selon le principe de Alder-Stein, lors de la réaction de Diels-Alder, le produit *endo* est favorisé dans des conditions cinétiques en raison des interactions orbitalaires secondaires favorables entre les deux partenaires.[51] Cependant, cette spécificité mécanistique ne permet pas d'obtenir la stéréochimie souhaitée pour les deux centres stéréogènes contigus des motifs spiroimines. Il a alors fallu faire preuve d'ingéniosité pour contourner ce problème et c'est en s'inspirant des travaux de Roush qu'une issue favorable a pu être trouvée.[52] En effet, il a démontré qu'il était possible de contrôler la sélectivité de la réaction de Diels-Alder en faveur du produit *exo* dans le cas de diénophiles cycliques possédant un α-méthylène *exo*-cyclique. Plusieurs stratégies utilisant des diénophiles de ce type ont alors été employées (Figure 6).

[51] Alder, K.; Stein, G. Angewandte Chemie **1937**, *50*, 510.
[52] (a) Roush, W. R.; Essenfeld, A. P.; Warmus, J. S.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7305. (b) Roush, W. R.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7309. (c) Qi, J.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2795.

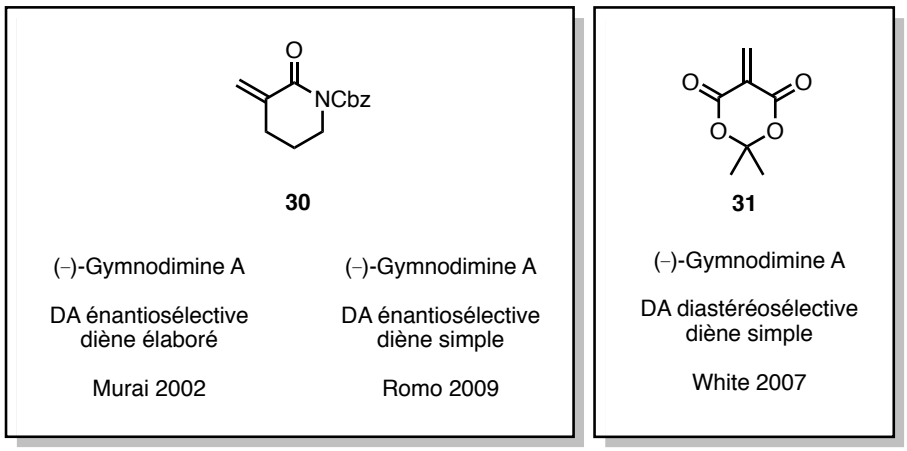


Figure 6 : Diénophiles α-méthyléniques exo-cycliques pour la réaction de Diels-Alder intermoléculaire

1.2.3.2. Stratégie utilisant un lactame α-méthylénique : approche de Murai

Dans ses travaux sur la synthèse de la (−)-gymnodimine A **7**, Murai a utilisé une réaction de Diels-Alder intermoléculaire afin de contrôler les deux centres stéréogènes du motif spiroimine de cette molécule. Ainsi, cette réaction a été effectuée entre le lactame **30** et le diène chiral **32** très élaboré, possédant la partie tétrahydrofurane et le motif buténolide réduit de la GYM A **7** (Schéma 5).[53]

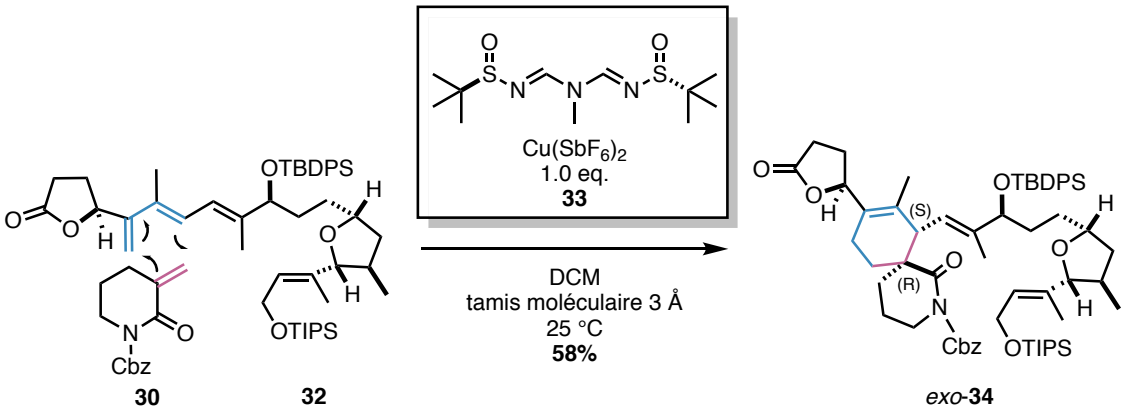


Schéma 5 : Réaction de Diels-Alder intermoléculaire selon la stratégie de Murai

[53] Tsujimoto, T.; Ishihara, J.; Horie, M.; Murai, A. *Synlett* **2002**, *2002*, 399.

Cette étape clé a été réalisée en présence du complexe de cuivre chiral **33**. Ce catalyseur, développé par l'équipe d'Ellman, permet de réaliser les réactions de Diels-Alder avec d'excellentes énantio- et diastéréosélectivités.[54] Dans les conditions optimisées, le cycloadduit *exo*-**34** a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 58%. Toutefois, cette méthode nécessite une quantité stœchiométrique du complexe **33**.

1.2.3.3. Stratégie utilisant un lactame α-méthylénique : approche de Romo

En parallèle des travaux de Murai, Romo a, lui aussi, développé une approche énantiosélective de la réaction de Diels-Alder pour la synthèse de la GYM A **7**. Il a d'ailleurs, en 2009, réussi la première et unique synthèse totale de la (–)-gymnodimine A **7** après 10 années de travail.[55] La formation du cœur spiroimine a été envisagée par une réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par un complexe de cuivre(II) entre le diène (*E*)-**35** et le lactame α-méthylénique **30** (Schéma 6).[56] Après évaluation de plusieurs catalyseurs, c'est le complexe de cuivre-(II)-bis(oxazoline) **36**, développé par Evans,[57] qui s'est révélé être le plus efficace pour cette transformation. Le cycloadduit **37** a été obtenu avec un excellent rendement de 85% et de remarquables diastéréo- et énantiosélectivités.

[54] Owens, T. D.; Hollander, F. J.; Oliver, A. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539.
[55] Kong, K.; Romo, D.; Lee, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7402.
[56] Kong, K.; Moussa, Z.; Romo, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5127.
[57] (a) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; Matt, P. von. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559. (b) Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; Matt, P. von; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.

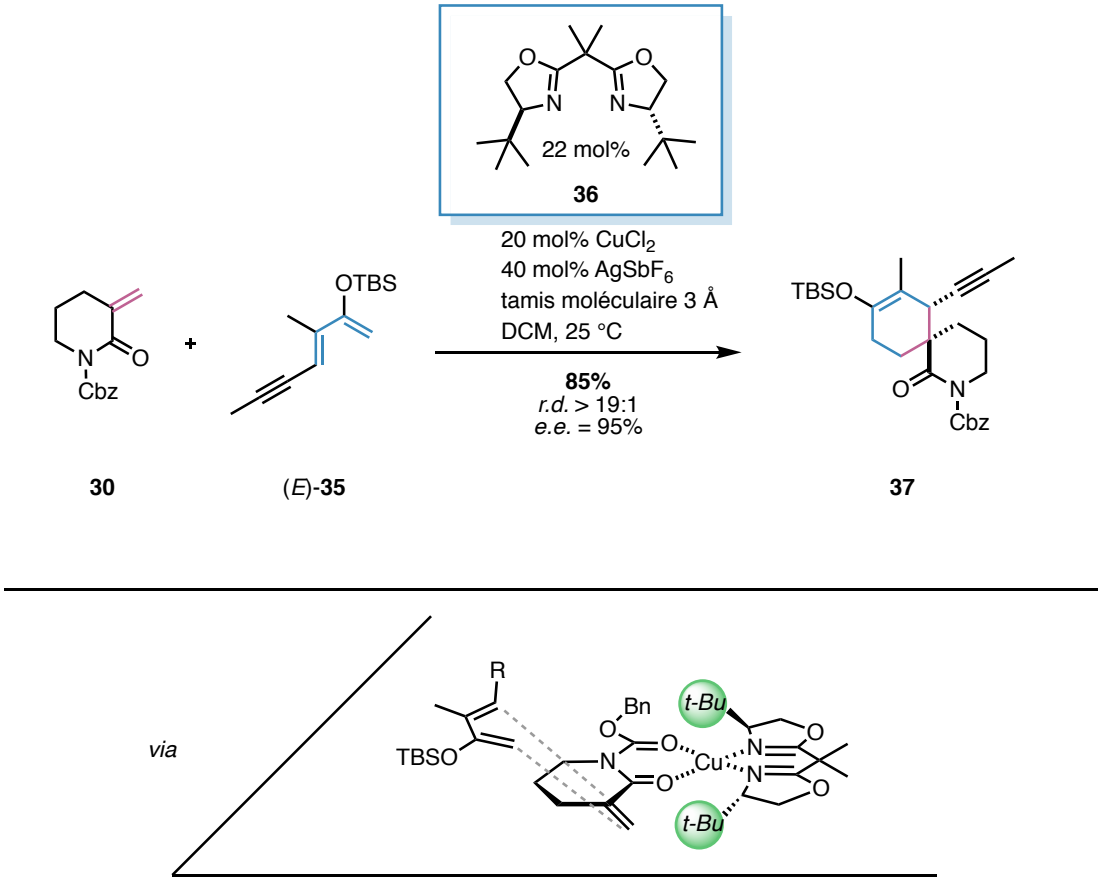


Schéma 6 : Réaction de Diels-Alder asymétrique intermoléculaire catalysée par un complexe de cuivre(II)- bis(oxazoline)

La stéréosélectivité de cette réaction peut s'expliquer par l'état de transition représenté ci-dessus, dans lequel le ligand du cuivre (II) vient encombrer l'une des deux faces du diénophile.

Une fois le spirocycle **37** synthétisé, les auteurs l'ont converti en l'alcène iodé **38**, en 4 étapes (Schéma 7). Il faut également remarquer qu'un changement de groupement protecteur a été effectué. Le macrocycle a pu être formé avec le cœur tétrahydrofurane **39** par une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) dans la partie supérieure, permettant de contrôler la stéréochimie de l'alcool formé et dans la partie inférieure, par une réaction de Barbier. La GYM A **7** a été isolée avec un rendement de 6% sur ces 12 dernières étapes.

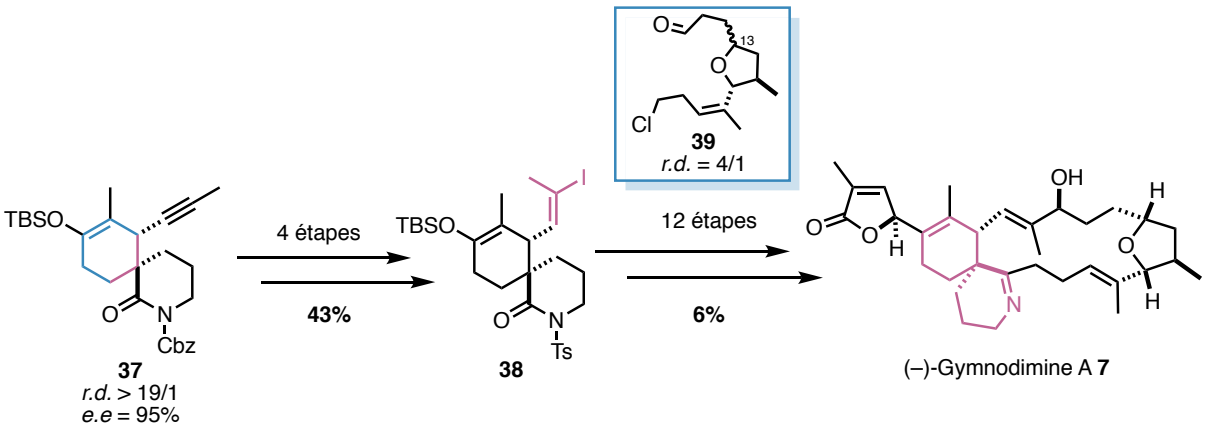


Schéma 7 : Conclusion de la synthèse totale de la Gymnodimine A 7

1.2.3.4. Stratégie utilisant un dérivé de l'acide de Meldrum : approche de White

La stratégie de White, concernant la synthèse des centres asymétriques du motif spiroimine, est basée sur une réaction de Diels-Alder diastéréosélective, entre le diénophile **31**, issu de l'acide de Meldrum, et le diène chiral **40**, dérivé du (*S*)-glycéraldéhyde (Schéma 8).[58]

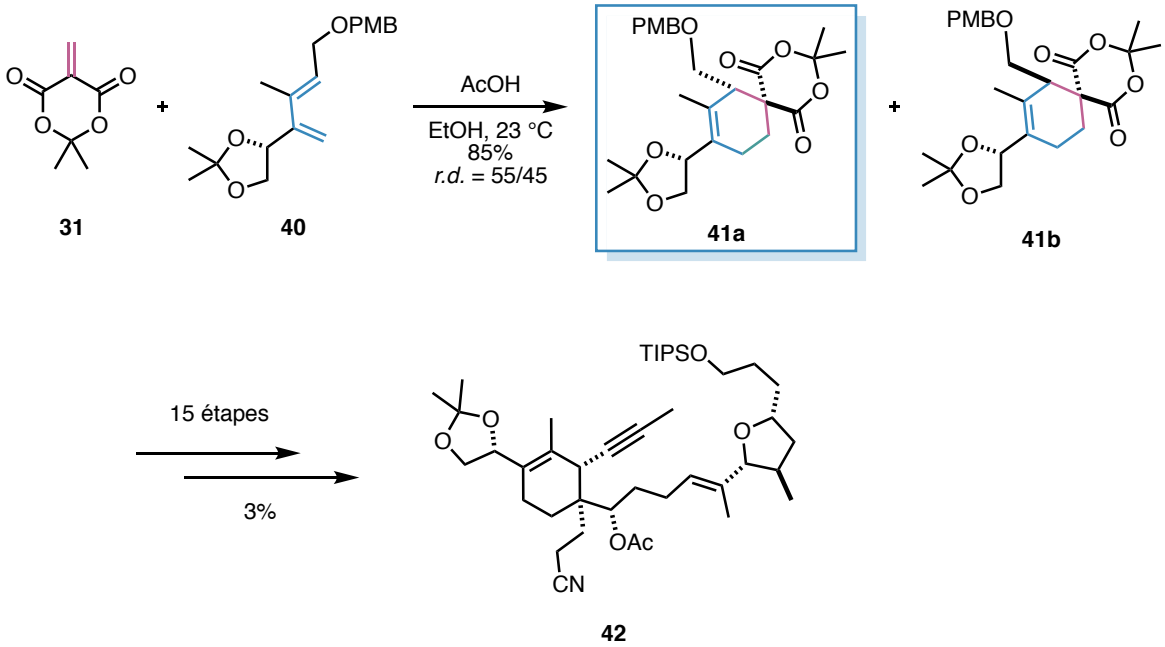


Schéma 8 : Réaction de Diels-Alder intermoléculaire avec un dérivé de l'acide de Meldrum 31

[58] White, J. D.; Quaranta, L.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1717.

Cette étape a eu lieu avec une totale régiosélectivité. Cependant, le dioxolane chiral **40** a conduit à une faible différenciation faciale, contrairement aux résultats obtenus par Brimble lorsque ce dernier est porté par le diénophile.[59] Les diastéréoisomères **41a** et **41b**, facilement séparables, ont été isolés avec une très faible sélectivité de 55/45 en faveur du produit désiré **41a**, mais avec un bon rendement global de 85 %. Après diverses modifications fonctionnelles l'alcyne **42** a été obtenu en 15 étapes avec un rendement de 3%. Malgré leur très fort investissement dans cette synthèse, les auteurs n'ont malheureusement pas réussi à transformer cet alcyne **42** en alcène fonctionnalisé. De ce fait, il a été impossible d'effectuer la réaction finale de macrocyclisation par une réaction de NHK.

Pour conclure sur la réaction de Diels-Alder intermoléculaire, nous avons vu que les travaux de Romo et Murai pour la synthèse de la (**−**)-gymnodimine A **7** ont abouti à d'excellents résultats en terme de stéréosélectivité. En revanche l'approche de White, par des techniques similaires, s'est révélée moins payante. D'autres voies de synthèse ont alors été développées pour générer les centres stéréogènes adjacents des spiroimines.

1.2.4. Synthèse par réarrangement sigmatropique.

1.2.4.1. Réarrangement d'Ireland-Claisen

Le groupe de Zakarian s'est intéressé à l'utilisation du réarrangement d'Ireland-Claisen pour construire les deux centres chiraux adjacents du cœur imine cyclique des spirolides et des autres toxines de cette famille (Schéma 9).[60] La configuration relative des deux centres stéréogènes créés lors de ce réarrangement peut être prédite de façon fiable, en se basant sur l'état de transition chaise adopté lors du processus.[61] La formation préalable de l'énolate-(*Z*) est essentielle pour garantir un transfert de chiralité efficace au cours du réarrangement afin de former les carbones quaternaire (C29) et tertiaire (C7) adjacents (*i.e.* **45**).

Zakarian a alors développé la première méthode permettant de contrôler la stéréochimie d'énolates d'esters α-branchés grâce à l'emploi de bases lithiées chirales

[59] Brimble, M. A.; Crimmins, D.; Trzoss, M. *Arkivoc* **2005**, *1*, 39.
[60] (a) Gu, Z.; Herrmann, A.; Stivala, C.; Zakarian, A. *Synlett* **2010**, *2010*, 1717. (b) Qin, Y.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7466.
[61] Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.

développées par Koga.[62] En appliquant cette méthode, le cœur spiroimine de la pinnatoxine A **8**[46] et celui des spirolides a pu être construit.[63] Après formation stéréosélective de l'éther d'énol silylé à l'aide de la base lithiée chirale **44**, celui-ci subit un réarrangement sigmatropique-[3,3] d'Ireland-Claisen. L'état de transition chaise **45** rationnalise la stéréosélectivité observée et le transfert de chiralité.

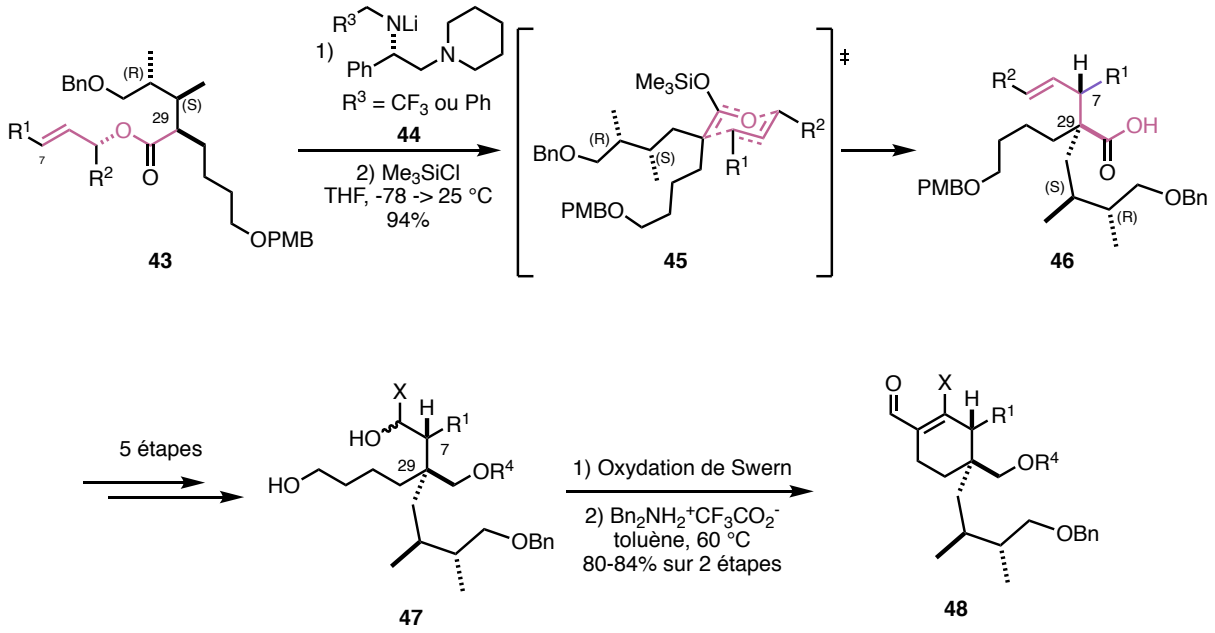


Schéma 9 : Réarrangement d'Ireland-Claisen pour la formation du cœur imine cyclique de la PnTx A 8 et des spirolides

L'acide **46** a alors subi quelques étapes d'aménagements fonctionnels pour fournir le diol **47**. La création du cycle à six chaînons du composé **48**, possédant les deux centres stéréogènes, a été réalisée par une réaction d'aldolisation/crotonisation intramoléculaire. Dans toutes les approches étudiées l'acide **46**, issu du réarrangement sigmatropique, a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un excellent rendement, démontrant la puissance de cet outil synthétique.

1.2.4.2. Réarrangement d'Ireland-Mislow-Evans

Un type de réarrangement différent a été utilisé par Zakarian lors d'autres études réalisées sur la synthèse de la PnTX A **8**.[64] Il a développé une approche pour la synthèse du centre quaternaire du motif spiroimine, basée sur une cascade de réarrangements

[62] Shirai, R.; Sato, D.; Aoki, K.; Tanaka, M.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5963.
[63] Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 839.
[64] (a) Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7519. (b) Qin, Y.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7466.

sigmatropiques. Il s'agit d'une réaction tandem combinant un réarrangement de Claisen puis de Mislow-Evans. La réaction de Claisen est un réarrangement sigmatropique-[3,3][65] permettant l'obtention de la cétone γ,δ-insaturée **51** (Schéma 10). La réaction de Mislow-Evans, quant à elle, est un réarrangement sigmatropique-[2,3] qui se fait en présence d'un phosphite afin de piéger le groupement sulfénate de l'intermédiaire **52**. Dans ces conditions, l'alcool allylique **53** a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère avec un excellent rendement de 82 % sur deux étapes.

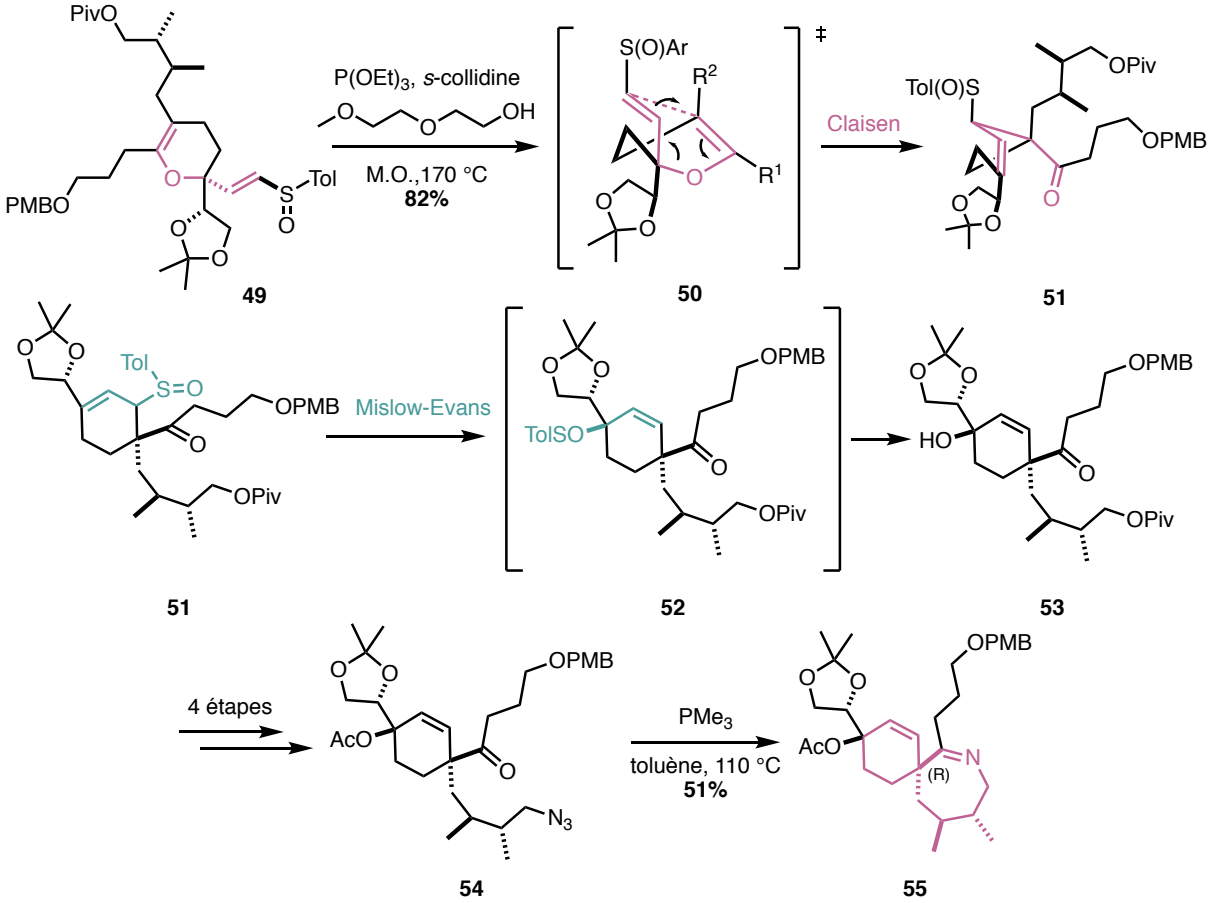


Schéma 10 : Cascade réarrangement de Claisen/Mislow-Evans

Après quatre transformations fonctionnelles et une réaction d'aza-Wittig, la spiroimine **55** a été synthétisée. Cependant elle se décompose rapidement dans l'eau. Les seules présences du carbone quaternaire et des deux méthyles vicinaux ne semble pas suffisante pour assurer sa bonne stabilité.

[65] Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3133.

1.2.5. Synthèse par cyclisation anionique en cascade

Le groupe de recherche d'Hirama et Inoue a proposé une élégante réaction de double substitution nucléophile intramoléculaire diastéréosélective en cascade pour la création du cœur spiroimine de la pinnatoxine A **8** (Schéma 11).[47] Grâce à leurs précédentes études,[66] ils sont parvenus à achever une synthèse formelle convergente de la pinnatoxine A **8**. Après avoir préparé le dérivé nitrile **56**, la formation de l'époxyde a lieu en présence de 2.5 équivalents de $KN(TMS)_2$. Cette étape est suivie par une cyclisation de type 6-*exo*-*tet* de l'anion **57**, en α du nitrile, sur l'époxyde. Cette cascade réactionnelle a permis de former le cyclohexène **58** avec un bon rendement de 72 %.

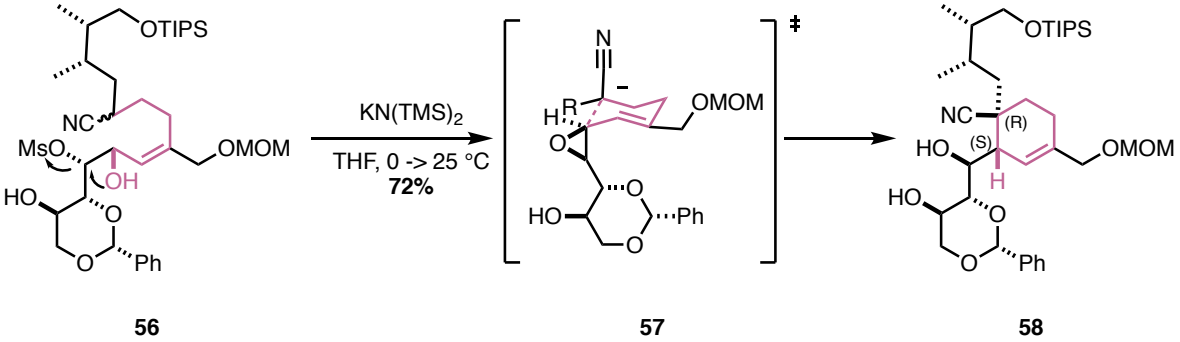


Schéma 11 : Cyclisation anionique en cascade

1.2.6. Conclusion sur les approches synthétiques

L'étude de la littérature montre que de nombreuses approches ont été employées avec plus ou moins de succès pour accéder au motif imine cyclique. Les premières hypothèses biomimétiques ont servi de base pour obtenir le motif cyclohexène, appliquées avec succès par le groupe de Kishi dans ses nombreuses synthèses totales. De manière complémentaire, des réactions de Diels-Alder intermoléculaires ont donné d'excellents résultats pour les approches de Romo et de Murai qui ont tous deux utilisé un lactame α-méthylénique en tant que diénophile. Finalement, les réarrangements sigmatropiques utilisés par Zakarian et la cascade de substitutions nucléophiles intramoléculaires utilisée par Hirama et Inoue se sont révélées être des alternatives très efficaces.

La suite de cette partie abordera les méthodes développées au laboratoire pour accéder au motif spiroimine.

[66] (a) Wang, J.; Sakamoto, S.; Kamada, K.; Nitta, A.; Noda, T.; Oguri, H.; Hirama, M. *Synlett* **2003**, 6, 891. (b) Nitta, A.; Ishiwata, A.; Noda, T.; Hirama, M. *Synlett* **1999**, 6, 695.

1.3. Travaux antérieurs du laboratoire et objectifs du projet

Les différentes stratégies présentées précédemment ont été employées avec succès dans des synthèses totales énantiosélectives de spiroimines. Parmi elles, les réactions de Diels-Alder intra- et intermoléculaires, les réarrangements sigmatropiques et les cascades anioniques sont autant de réaction-clés pour accéder au centre quaternaire du cœur spirocyclique.

Les tests de toxicité sur les souris, les études de cristallisation suggèrent que le motif spiroimine, commun à tous les éléments de la famille des toxines à imines cycliques, est un élément structural clé pour l'activité biologique. Son rôle semble donc crucial, et il pourrait être l'un des pharmacophores de ces molécules. Les travaux antérieurs du laboratoire visaient à établir une voie d'accès efficace aux spiroimines afin d'en étudier leurs propriétés biologiques. Ces outils en main, la synthèse totale du 13-demSPX C **15** est alors l'étape suivante à envisager.

1.3.1. Analyse rétrosynthétique

Dans le cadre du projet ANR (Spirosyn 2011-2015) sur la synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C **15**, il avait été envisagé des déconnections permettant de fournir deux fragments Nord et Sud (Schéma 12). Il avait été proposé de former le buténolide par une réaction de Mukaiyama-Aldol et de générer l'imine cyclique par condensation en fin de synthèse, ces deux motifs étant les plus sensibles de la molécule. La première déconnection de l'intermédiaire **59** pourrait se faire au niveau de l'alcool allylique faisant appel à une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi dans le sens synthétique, par analogie avec la stratégie employée avec succès par Romo dans sa synthèse totale de la GYM A **7**. La connexion inférieure du macrocycle pourrait être obtenue par une attaque nucléophile d'un organolithien ou magnésien issu de **60** sur la lactone **61**.

Deux fragments seraient alors nécessaires pour la synthèse. Le fragment nord possédant la partie bis-spirocétal **60** dont les études pour sa synthèse ont été réalisées par les collaborateurs du projet (groupe du Pr. Yannick Landais et du Dr. V. Desvergnes, ISM, Université de Bordeaux 1).[67] L'autre fragment **61**, précurseur du cœur spiroimine du produit naturel, a fait l'objet de nombreuses recherches au sein de notre laboratoire.

L'alcène iodé **61** obtenu à partir de l'alcool protégé **62**, porterait les deux carbones asymétriques adjacents avec la configuration relative souhaitée. Celle-ci serait contrôlée par une hydrogénation diastéréosélective de l'énone spirocyclique **63**.

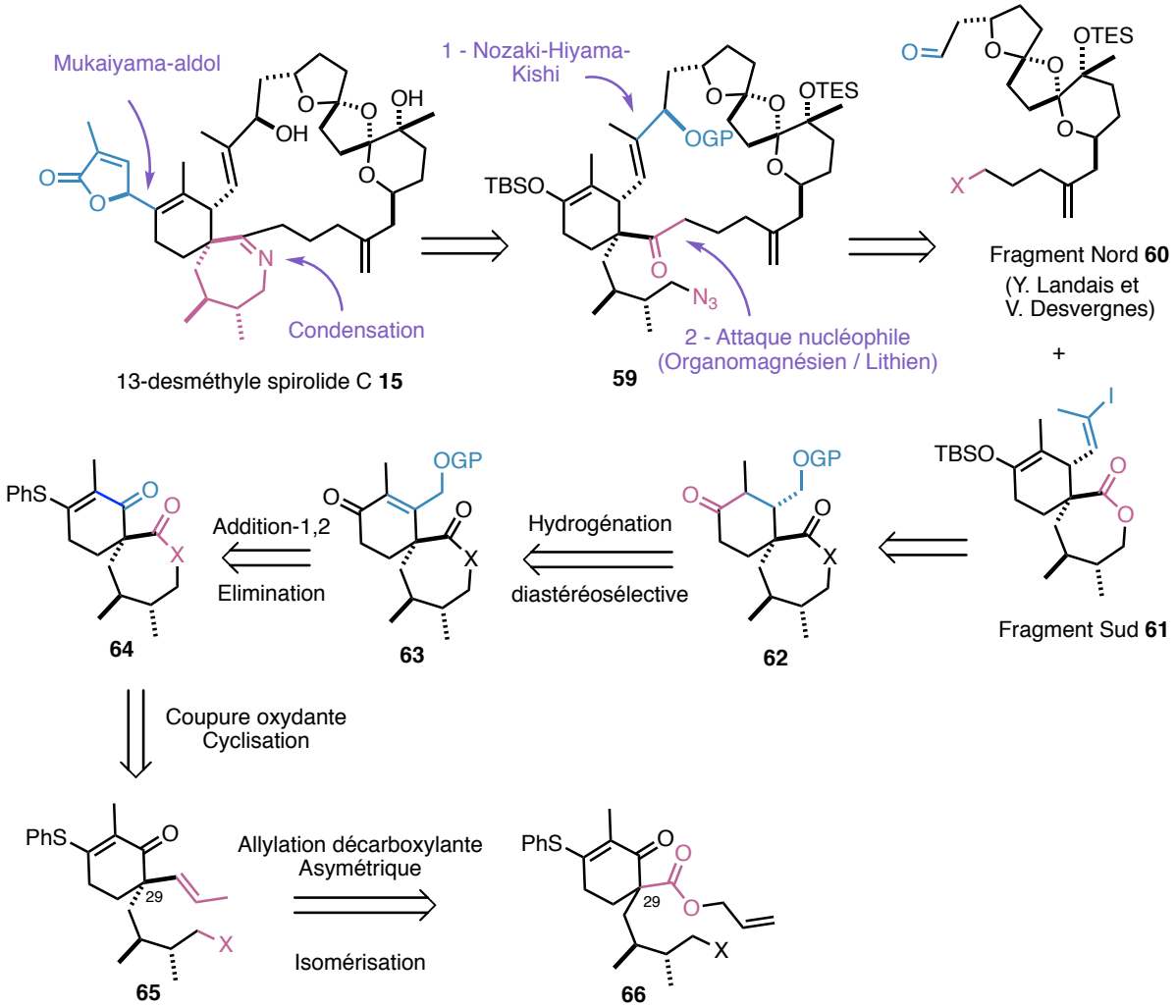


Schéma 12 - Rétrosynthèse proposée pour le 13-desméthyl spirolide C 15

Dans cette rétrosynthèse le fragment **63**, intermédiaire avancé dans la synthèse du 13-dem SPX C **15**, proviendrait d'une addition-1,2 sur la cétone **64**. Elle-même serait issue d'une coupure oxydante et d'une cyclisation à partir de l'alcène **65**. Le stérécontrôle du

[67] (a) Labarre-Lainé, J.; Beniazza, R.; Desvergnes, V.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4706. (b) Labarre-Lainé, J.; Periñan, I.; Desvergnes, V.; Landais, Y. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 9336.

carbone quaternaire en C_{29} serait opéré par une réaction d'ADc asymétrique, catalysée par le palladium (0), sur le β-cétoester allylique **66**.

Depuis quelques années, notre équipe s'intéresse à la formation stéréocontrôlée de centres quaternaires, qui peuvent ensuite conduire à des motifs spirocycliques. Le but est d'accéder à des spiroimines afin de pouvoir en réaliser l'évaluation biologique et d'appliquer ces méthodologies à la synthèse du fragment Sud **61** présenté ci-dessus.

1.3.2. Synthèse du motif spiroimine

1.3.2.1. Réaction de Birch alkylante asymétrique

Pour former le centre quaternaire du motif spiroimine, la première stratégie du laboratoire était basée sur une réaction de Birch alkylante asymétrique.[68] Durant ses travaux de thèse, le Dr Thierry Jousseaume a grandement contribué aux développements de cette méthodologie.[44b] Cependant, le groupe de Brimble nous a précédé et a publié des travaux similaires (Schéma 13).[44a] Leur méthodologie utilise des benzamides chiraux **67** dérivés du L-prolinol.

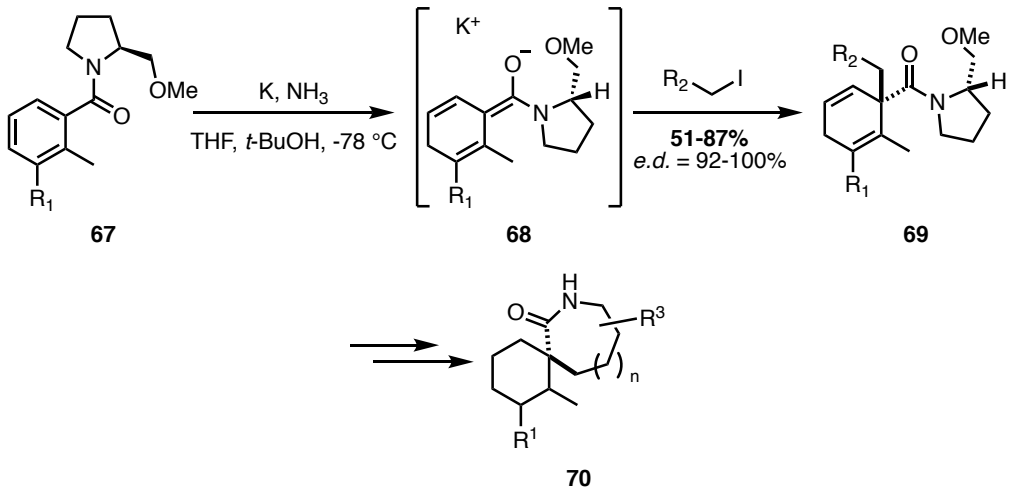


Schéma 13 : Réaction de Birch alkylante asymétrique développée par Brimble

Les produits d'alkylation **69** ont été obtenus avec d'excellentes diastéréosélectivités, et de bons rendements pour des chaînes alkyles de taille et de substitution variées. Ils ont ensuite efficacement transformé ces composés en spirolactames **70** énantiopurs. Néanmoins, des conditions drastiques (HCl 6N à reflux)

[68] Schultz, A. G. *Chem. Commun.* **1999**,14, 1263.

sont nécessaires pour enlever la copule chirale du produit, limitant son application à des substrats peu sensibles au milieu acide.

Une approche légèrement différence avait été envisagée au laboratoire.[44b] Elle utilisait toujours des auxiliaires chiraux dérivés du L-prolinol, mais cette fois-ci à partir de dérivés de type benzoxazépinone **71** comme précurseurs de la réaction de Birch (Schéma 14).[69] A partir de ce substrat chiral, la réaction de Birch alkylante asymétrique a permis d'isoler le composé **72** avec un rendement de 85 % et un bon excès diastéréomérique de 88%. Il faut trois étapes supplémentaires pour éliminer la copule chirale et former le β-cétoester (+)-**73**. On note qu'une légère diminution de l'énantiosélectivité a été observée, probablement due à une réaction de rétro-Dieckmann.[44b] Après 7 étapes de post-fonctionnalisation, la spiroimine **74** a pu être obtenue, avec un rendement global de 7 % sur 9 étapes.

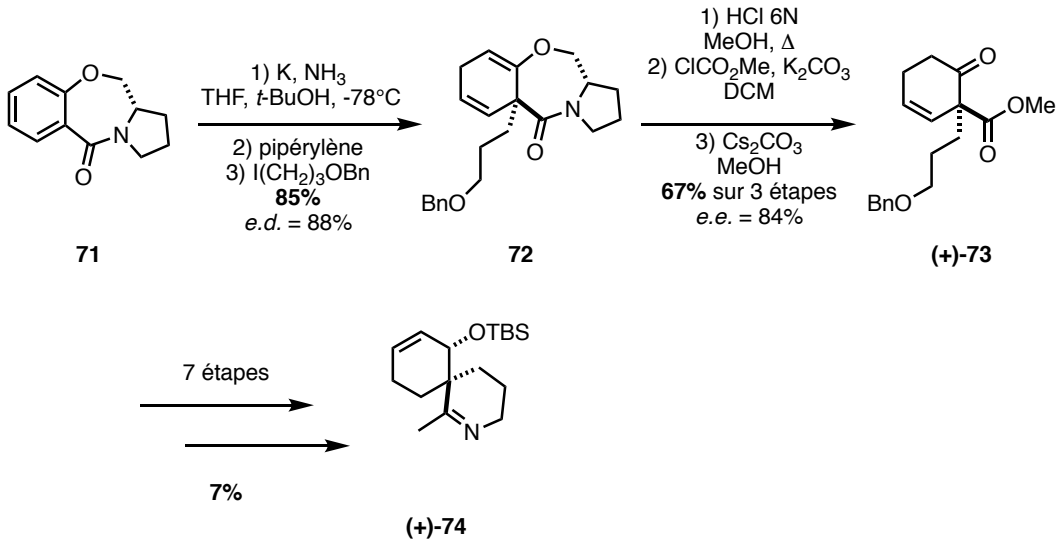


Schéma 14 : Réaction de Birch alkylante asymétrique développée au laboratoire

On peut remarquer que la réaction de Birch alkylante asymétrique donne de bons rendements et de bons excès énantiomériques, cependant l'accès au motif spiroimine à partir de l'intermédiaire (+)-**73** reste long et fastidieux. Cette voie ne pouvant être envisagée pour un accès rapide à des spiroimines énantiomériquement pures, une seconde approche plus courte a alors été envisagée.

[69] a) Schultz, A. G.; Sundararaman, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4591. b) Schultz, A. G.; Sundararaman, P.; Macielag, M.; Lavieri, F. P.; Welch, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4575.

1.3.2.2. Réaction d'alkylation allylique asymétrique

A partir du β-cétoester cyclique **75**, cette nouvelle approche s'appuie sur une réaction d'alkylation allylique asymétrique (AAA) de Tsuji-Trost conduisant aux produits allylés correspondants (Schéma 15). Le Dr Leslie Duroure a développé les conditions réactionnelles optimales durant ses travaux de thèse, pour former le carbone quaternaire avec un bon excès énantiomérique de 82%. Pour obtenir ces résultats, le ligand de Trost (*R*,*R*)-DACH-phényl **L1** a été employé dans cette méthodologie.[70] Grâce à ces résultats, la synthèse de la spiroimine (+)-**104** énantiomériquement enrichie a alors pu être effectuée en 9 étapes à partir de (+)-**106**.

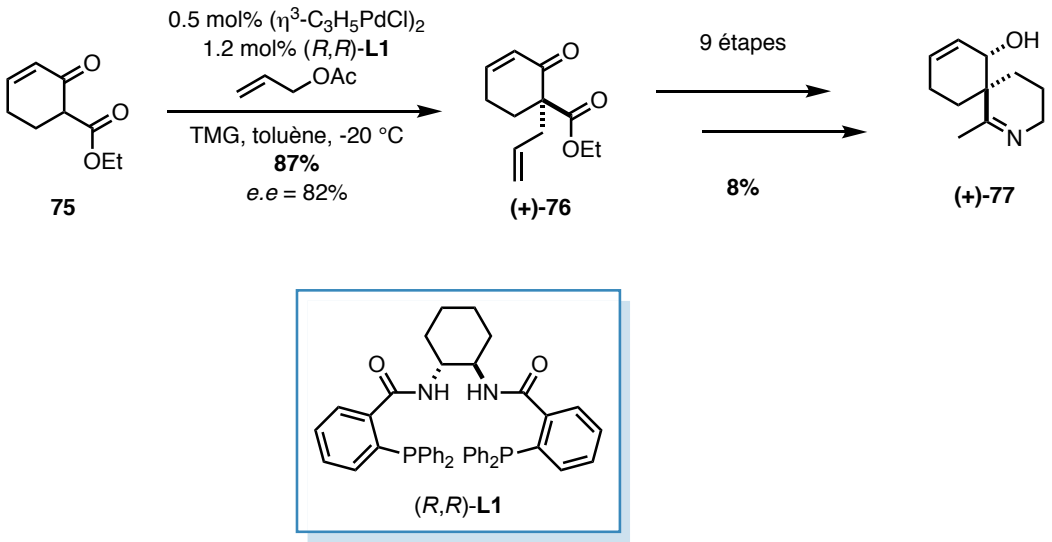


Schéma 15 : Réaction d'alkylation allylique asymétrique de Tsuji-Trost

Grâce à cette avancée, les spiroimines sont désormais accessibles en 10 étapes à partir du β-cétoester **75** avec un rendement global de 8%.

1.3.2.3. Réaction de décarboxylation allylante asymétrique

Afin de pallier les limitations associées aux réactions de Birch alkylante et à l'AAA, une troisième stratégie a été étudiée par le Dr. Matt Rambla durant ses travaux de thèse. Cette réaction de décarboxylation allylante asymétrique permet de créer des carbones quaternaires de façon stéréocontrôlée, avec de bons rendements et excès

[70] Duroure, L.; Jousseaume, T.; Aráoz, R.; Barré, E.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Molgó, J.; Guillou, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8112.

énantiomériques, à partir de β-cétoesters racémiques **78**, en présence d'une source de palladium (0) et de (*S*)-*t*-BuPHOX **L2** (Schéma 16).[71] Cette méthodologie s'est montrée compatible avec de nombreux groupements fonctionnels tels que les azotures **79a-d**, le dérivé bicyclique **79b**, le thiophényle **79c** ou la cycloheptanone **79d**, tout en conservant de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

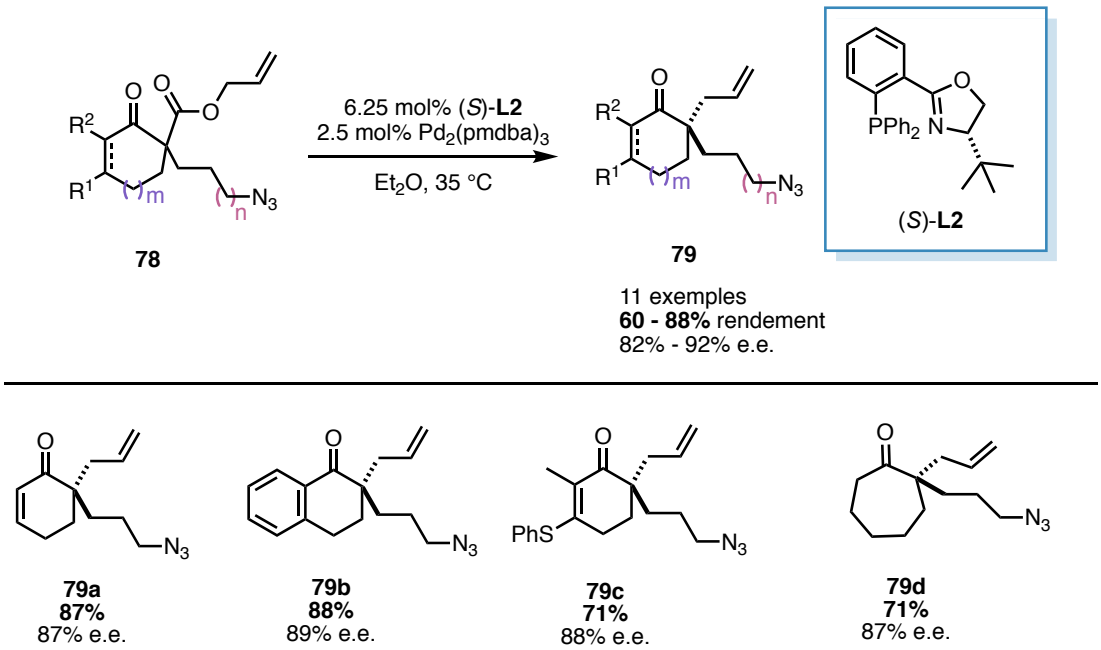


Schéma 16 - Réaction de décarboxylation allylante asymétrique

La cétone énantioenrichie (+)-**79a** a été engagée dans une réaction d'isomérisation catalysée par le $Pd(PhCN)_2Cl_2$ sous chauffage par micro-onde, puis dans une cycloaddition 1,3-dipolaire pour donner la spiroimine (+)-**80** avec un bon rendement de 45% sur ces deux étapes.

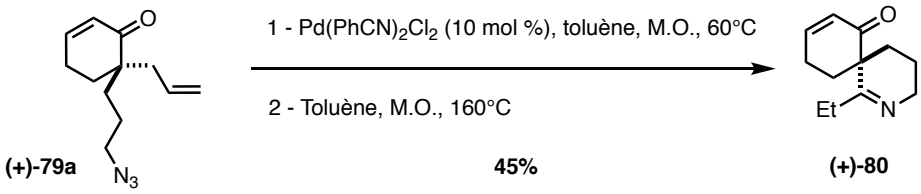


Schéma 17 - Synthèse de spiroimine après la réaction d'ADc

Cette dernière approche a permis d'obtenir la spiroimine (+)-**80** en 5 étapes à partir de la cyclohexenone commerciale, avec un rendement global de 22%. La formation du centre quaternaire par une réaction d'ADc permet d'obtenir d'excellents excès énantiomériques, utiles pour une application en synthèse totale. Le ligand

[71] Rambla, M.; Duroure, L.; Chabaud, L.; Guillou, C.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 7716.

commercial **L2** ne permettant pas d'obtenir l'énantiomère souhaité, il serait cependant nécessaire de synthétiser la (*R*)-*t*-BuPHOX **L2**.

1.3.2.4. Conclusions sur l'accès au motif spiroimine

Trois approches pour la création du carbone quaternaire du cœur spiroimine des toxines à imine cyclique ont été développées au sein du laboratoire (Schéma 18). Une première par la réduction de Birch alkylante asymétrique, où l'introduction d'une copule chirale permet de créer le centre quaternaire avec un bon excès diastéréomérique de 88%. Cependant, le clivage de la copule chirale rend cette voie d'accès au motif spiroimine relativement longue et fastidieuse. Une seconde méthode, basée sur une réaction d'alkylation allylique asymétrique de type Tsuji-Trost, a alors été proposée. Le centre stéréogène a été obtenu avec un bon excès énantiomérique de 82% et a conduit en 9 étapes supplémentaires à des spiroimines énantioenrichies. Finalement, une réaction de décarboxylation allylante asymétrique a été présentée. Cette dernière stratégie permet d'accéder facilement aux spiroimines, avec le meilleur excès énantiomérique et un nombre d'étape limité après la formation du centre quaternaire.

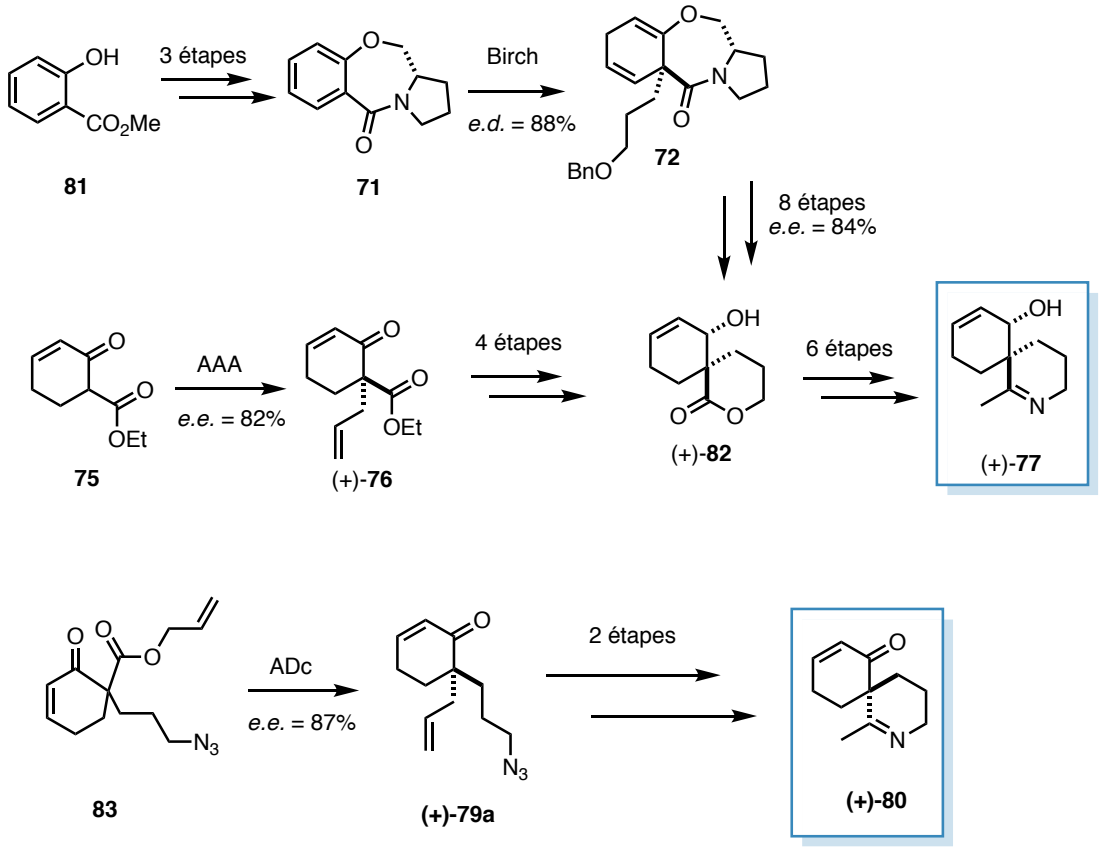


Schéma 18 : Récapitulatif des voies d'accès au motif spiroimine développées au laboratoire

1.3.3. Introduction du motif buténolide

Dans le but de réaliser la synthèse totale de la (−)-gymnodimine A **7** (ANR Neurospiroimine 2008-2011), une réaction de Mukaiyama-Michael vinylogue (MMV) a été développée au laboratoire. En une seule étape, elle permet d'accéder au motif buténolide par une réaction entre un silyloxyfurane **84** et une énone cyclique **85** en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis ($SnCl_4$) (Schéma 19). Les adduits de Michael **86** ont été obtenus avec d'excellents rendements et de bonnes diastéréosélectivités.[72]

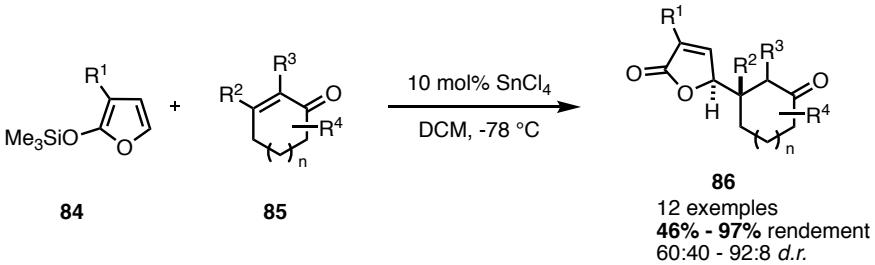
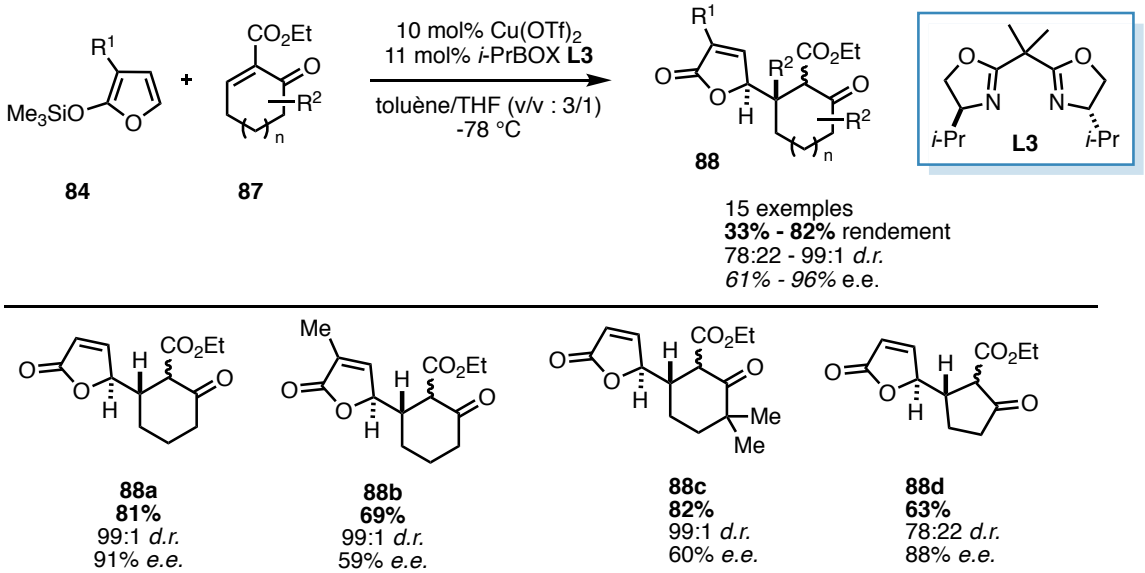


Schéma 19 : Développement de la réaction de MMV sur des accepteurs de Michael cycliques

Dans le but de compléter ces travaux, le Dr Jusseau a développé, durant sa thèse, une approche énantiosélective de la réaction de MMV (Schéma 20).[73] Pour ce faire, il a utilisé un système catalytique à base de cuivre(II) et d'*iso*-propyle bis-oxazolidine (BOX – **L3**). De cette façon, il a pu obtenir les adduits de Michael **88** avec des rendements allants jusqu'à 82%, d'excellentes diastéréosélectivités et des excès énantiomériques atteignant 96%.



[72] Chabaud, L.; Jousseaume, T.; Retailleau, P.; Guillou, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 5471.
[73] Jusseau, X.; Retailleau, P.; Chabaud, L.; Guillou, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2289.

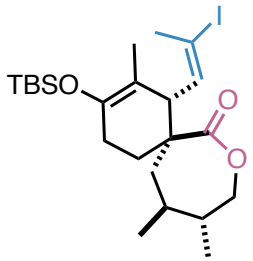
Schéma 20 : Réaction de MMV énantiosélective entre les silyloxyfuranes 84 et les β-cétoesters 87

1.4. Travaux personnels : Stratégie par décarboxylation allylante asymétrique

Fort de l'expertise accumulée au laboratoire et des méthodologies présentées précédemment, les travaux de thèse présentés dans ce manuscrit, concernent la synthèse totale du 13-desméthyl spirolide C **15** en suivant la rétrosynthèse présentée auparavant (Schéma 12 – Page 50). Aucune synthèse totale de cette phycotoxine, dont la complexité structurale est un véritable défi synthétique, n'a été achevée à ce jour.

Les différents intermédiaires ainsi que la phycotoxine complète seraient autant d'outils pour améliorer la compréhension de la toxicité et du mode d'action du 13-desméthyle spirolide C **15**. Finalement, une synthèse modulable permettrait d'obtenir des analogues simplifiés pour mieux identifier les différents éléments clefs du pharmacophore et peut-être envisager une application thérapeutique de ces dérivés.

En nous appuyant sur la rétrosynthèse proposée (Schéma 12 – Page 50), la synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C **15** a débuté par la synthèse du fragment Sud (Figure 7). Ce chapitre présentera la synthèse réalisée au cours de cette thèse dans le but d'accéder à cet intermédiaire avancé.



Fragment Sud **61**

Figure 7 - Structure du fragment sud 61

1.4.1. Synthèse des substrats de la réaction d'ADc

1.4.1.1. Préparation des chaînes latérales

Notre synthèse débute par la préparation des substrats nécessaires pour la réaction de décarboxylation allylante asymétrique développée par le Dr. Matt Rambla durant ses travaux de thèse.[71] Cette approche permet de préparer de manière convergente plusieurs analogues en introduisant diverses chaînes latérales dans l'avant-

dernière étape. Dans un premier temps, les deux chaînes carbonées **89a-b** portant un azoture à une extrémité et un iode à l'autre sont préparées aisément en deux étapes (Schéma 21). Malgré leur volatilité, les produits **89a** et **89b** ont pu être obtenus avec de bons rendements de 70% et 68% respectivement.

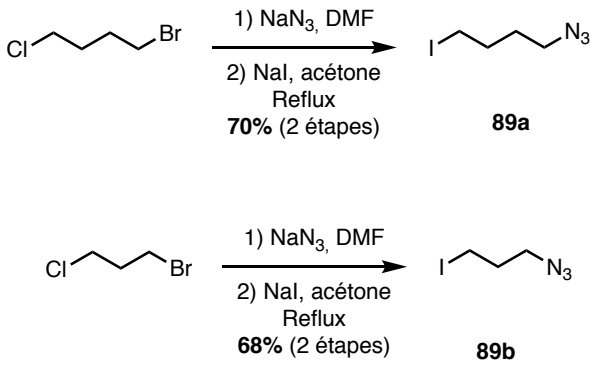


Schéma 21 - Synthèse des chaînes azotures 89a-b

Selon une procédure décrite par Zakarian,[74] il serait également possible d'accéder à la chaîne latérale *syn*-diméthylée **95** pour la synthèse totale du 13-demSPX C (Schéma 22). Pour cela, l'oxazolidinone **90** est acétylée, puis engagée dans une réaction d'homo-couplage d'énolates de titane. Les copules chirales du produit symétrique **92** sont clivées selon la méthode d'Evans, et le diacide **93** est réduit par le LAH pour donner le diol **94** souhaité avec un rendement de 30% sur ces 4 étapes. Pour les besoins de cette étude, plusieurs centaines de milligrammes de cet intermédiaire ont été aisément préparées. Quelques étapes de fonctionnalisation seraient encore nécessaires pour préparer l'azoture **95** diméthylé.

[74] Lu, C.-D.; Zakarian, A.; *Org. Synth.* **2008**, *85*, 158.

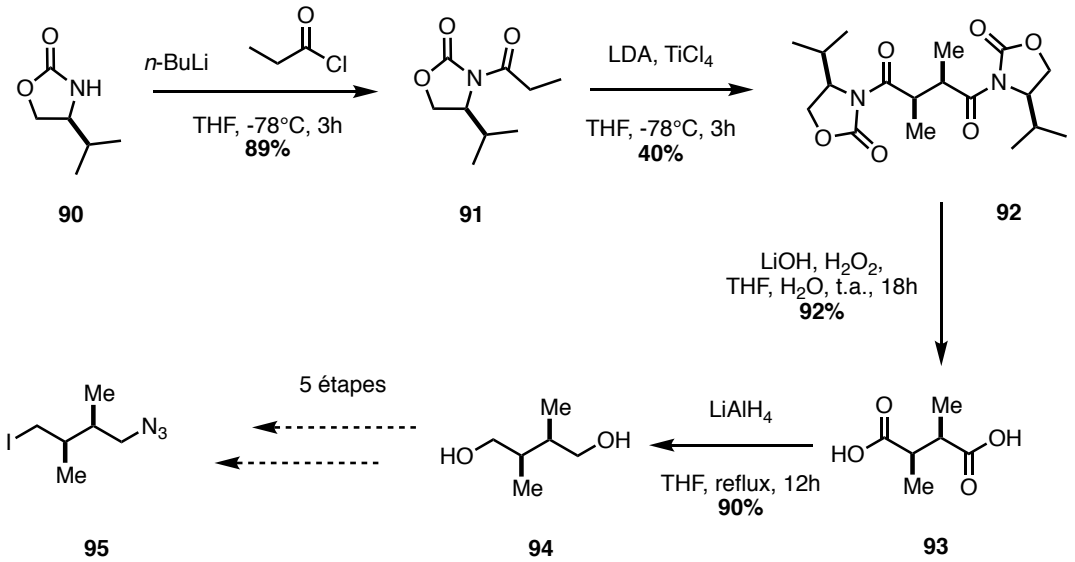


Schéma 22 - Synthèse de la chaîne diméthylée

1.4.1.2. Préparations des substrats de la réaction d'ADc

Une fois les chaînes carbonées préparées, les précurseurs de la réaction d'ADc ont pu être également synthétisés (Schéma 23). Pour cela, la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **96**, commercialement disponible, est mésylée en présence de triéthylamine et chlorure de mésyle dans le dichlorométhane. Puis le mésylate intermédiaire est substitué par un thiophénol pour donner **97** avec 85% de rendement après recristallisation. Après quelques optimisations, le β-cétoester allylique **98** est formé en deux étapes. Dans un premier temps, la cyclohexenone, déprotonée en présence de NaH, réagit avec le carbonate de diméthyle pour donner l'ester méthylique **98**. Ce dernier est transestérifié par le propèn-2-ol, en présence d'une quantité catalytique de zinc activé. Le β-cétoester allylique **99** est isolé avec un rendement de 85% sur ces deux étapes, sans nécessiter de purification. Finalement, une étape d'alkylation, en présence de carbonate de césium, permet d'obtenir les deux substrats **100a-b** désirés avec des rendements respectifs de 82% et 81%. Cette synthèse a été réalisée à l'échelle de plusieurs grammes et ne nécessite qu'une seule chromatographie sur gel de silice lors de la dernière étape.

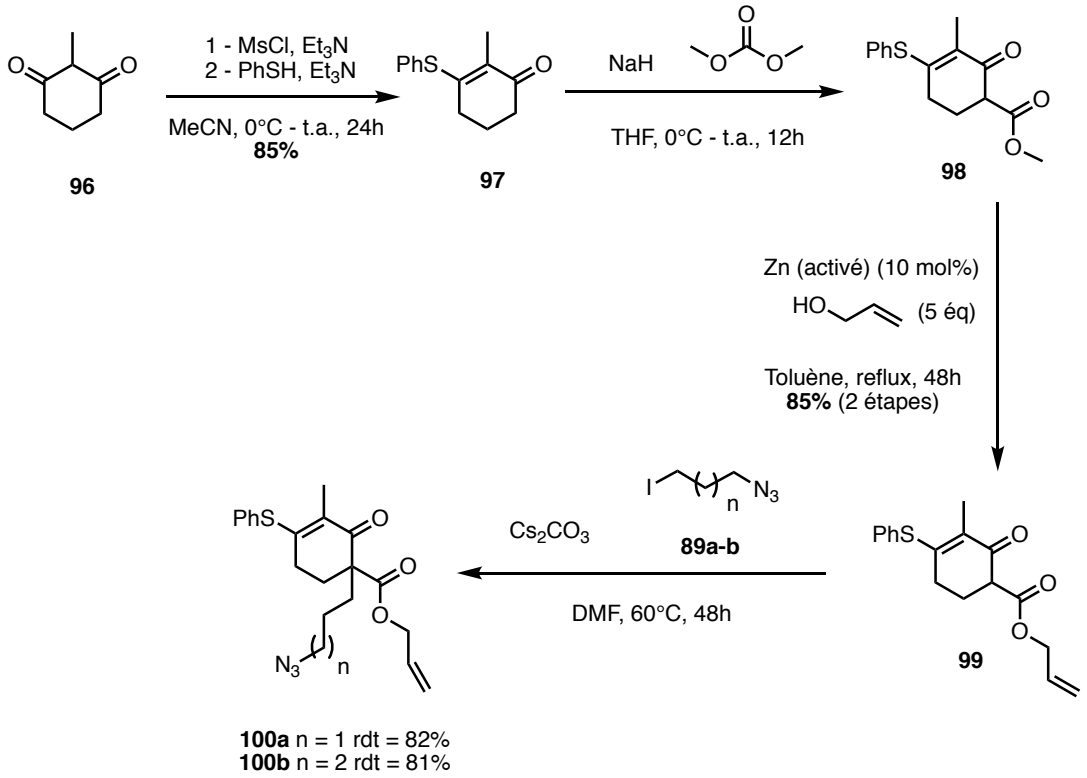


Schéma 23 - Synthèse des substrats d'ADc 100a-b

Afin de valider notre stratégie, nous avons concentré nos efforts sur un modèle simplifié de l'intermédiaire nécessaire à la synthèse totale. Les substrats **100a-b** décrits ci-dessus permettraient d'accéder à deux spirocycles, respectivement -[6,6] et -[6,7]. Le premier peut être vu comme un précurseur pour la synthèse de la gymnodimine A **7** selon la même approche que le spirolide. Le second conduirait à l'obtention d'un analogue déméthylé du 13-demSPX C **15**. De plus, la présence d'un azoture à l'extrémité de la chaîne latérale assure la présence d'un atome d'azote, nécessaire pour la formation de l'imine finale.

1.4.2. Réaction d'ADc et isomérisation

Ces deux substrats **100a-b** ont ensuite été engagés dans la réaction d'ADc, dans les conditions précédemment décrites (Schéma 16). Afin d'obtenir la configuration absolue souhaitée, le ligand (*R*)-t-BuPHOX est préparé à partir de la D-*tert*-leucine **101**.[75] Tout d'abord, l'acide carboxylique est réduit en alcool et le benzamide **102** formé à partir du chlorure d'acyle correspondant, avec un rendement de 78% sur ces deux étapes. L'oxazoline **103** est formée après mésylation de l'alcool libre et cyclisation. Finalement,

[75] Krout, M. R.; Mohr, J.T.; Stoltz, B. M.; *Org. Synth.* **2009,** *86*, 181.

la phosphine est installée grâce à une catalyse au cuivre dans une dernière étape. La (*R*)-*t*-BuPHOX **L4** est obtenue avec un rendement de 53% sur 4 étapes, à l'échelle du gramme.

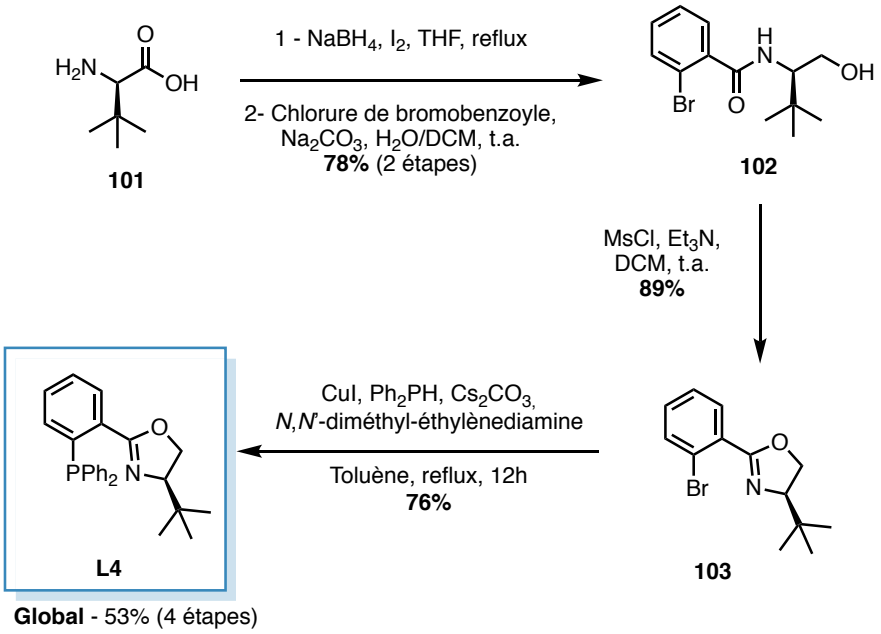


Schéma 24 - Synthèse de la (*R*)-Phox L4

La réaction d'ADc a été effectuée en présence de $Pd_2(pmdba)_3$, du ligand **L4** précédemment synthétisé, dans l'éther diéthylique. Les produits de décarboxylation **104a-b** sont obtenus avec de bons rendements, de 69% et 73%, et d'excellents excès énantiomériques, respectivement de 93% et 92% (Schéma 25). Dans un second temps, ces intermédiaires sont isomérisés pour conduire aux produits **105a-b** avec de bons rendements respectifs de 71% et 79%.

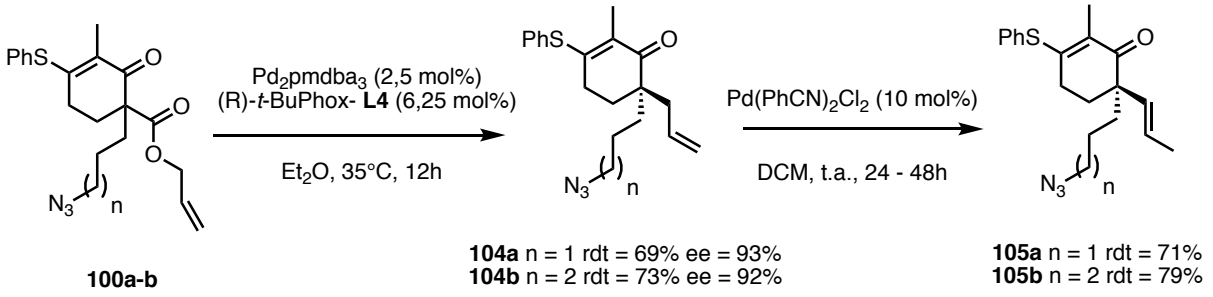


Schéma 25 - ADc et isomérisation

Cette séquence réactionnelle, conduite à l'échelle du gramme, permet d'obtenir avec des rendements globaux de 42% et 46% sur 7 étapes, les deux intermédiaires **105a** et **105b**. La seule limitation de cette voie de synthèse est la dilution (33 mL / mmol) nécessaire pour la réaction d'ADc, rendant difficile la montée en échelle au-delà du gramme.

1.4.3. Formation du spirocycle par coupure oxydante

1.4.3.1. Coupure oxydante sur les produits d'ADc

Une fois les analogues simplifiés de l'intermédiaire **65** de notre rétrosynthèse en main, il avait été proposé de réaliser une coupure oxydante de l'alcène, suivie d'une cyclisation intramoléculaire pour former le spirocycle **64** (Schéma 26).

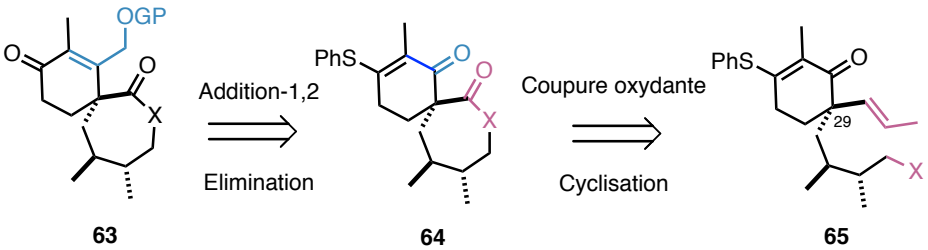


Schéma 26 - Synthèse proposée avec coupure oxydante

Différentes conditions ont été envisagées afin de réaliser cette coupure oxydante des alcènes **105a-b** et permettre la cyclisation pour donner le spirocycle souhaité. Pour cela, une procédure en deux étapes a été envisagée. Pour le substrat **105a** (n = 1), les conditions d'oxydation utilisées par Stoltz,[76] ($K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3, DABCO, OsO_4), par Van Rheenen[77] (OsO_4, NMO), par Niggemann[78] ($RuCl_3$, $NaIO_4$) ou par Jin[79] (OsO_4, $NaIO_4$, 2,6-lutidine) n'ont pas permis d'obtenir ni le diol intermédiaire, ni l'aldéhyde attendu (Schéma 27). Le second intermédiaire **105b** (n = 2) a été engagé dans les mêmes conditions réactionnelles, mais également dans une réaction de dihydroxylation de Sharpless[80] (AD-mix α, $MeSO_2NH_2$) sans réussir à isoler le diol **106b**.

[76] Stoltz, B. M.; Petrova, V. K.; Mohr, T. J.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 293.
[77] Van Rheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D.Y.; *Tetrahedron Letters*, **1976**, *23*, 1973.
[78] Plietker, B.; Niggmann, M.; *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3353.
[79] Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin Z.; *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3217.
[80] Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B.; *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2483.

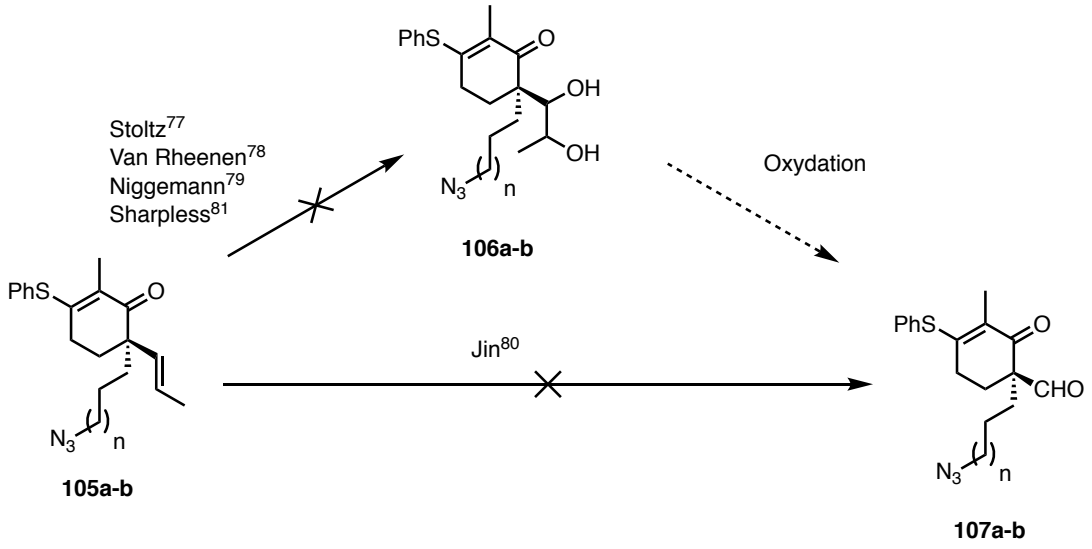


Schéma 27 – Tentatives de coupure oxydante

Au cours de ses travaux de thèse, le Dr Matt Rambla avait également abordé cette stratégie de coupure oxydante, sur le dérivé **108**, portant un alcool protégé par un éther silylé (Schéma 28). Le produit dihydroxylé **109**, obtenu avec un rendement moyen de 57% dans les mêmes conditions que celles précédemment décrites,[76] a été engagé dans une oxydation en présence d'acétate de plomb. Le β-cétoaldéhyde **110** correspondant a été isolé avec un bon rendement de 75% sur cette seconde étape. Néanmoins, après déprotection de l'éther silylé, seul le produit de décarbonylation **112** a pu être observé. En effet, l'intermédiaire **111a** réalise une cyclisation intramoléculaire pour donner le lactol **111b** qui, dans le solvant deutéré, subit une décarbonylation pour former le produit **112**.

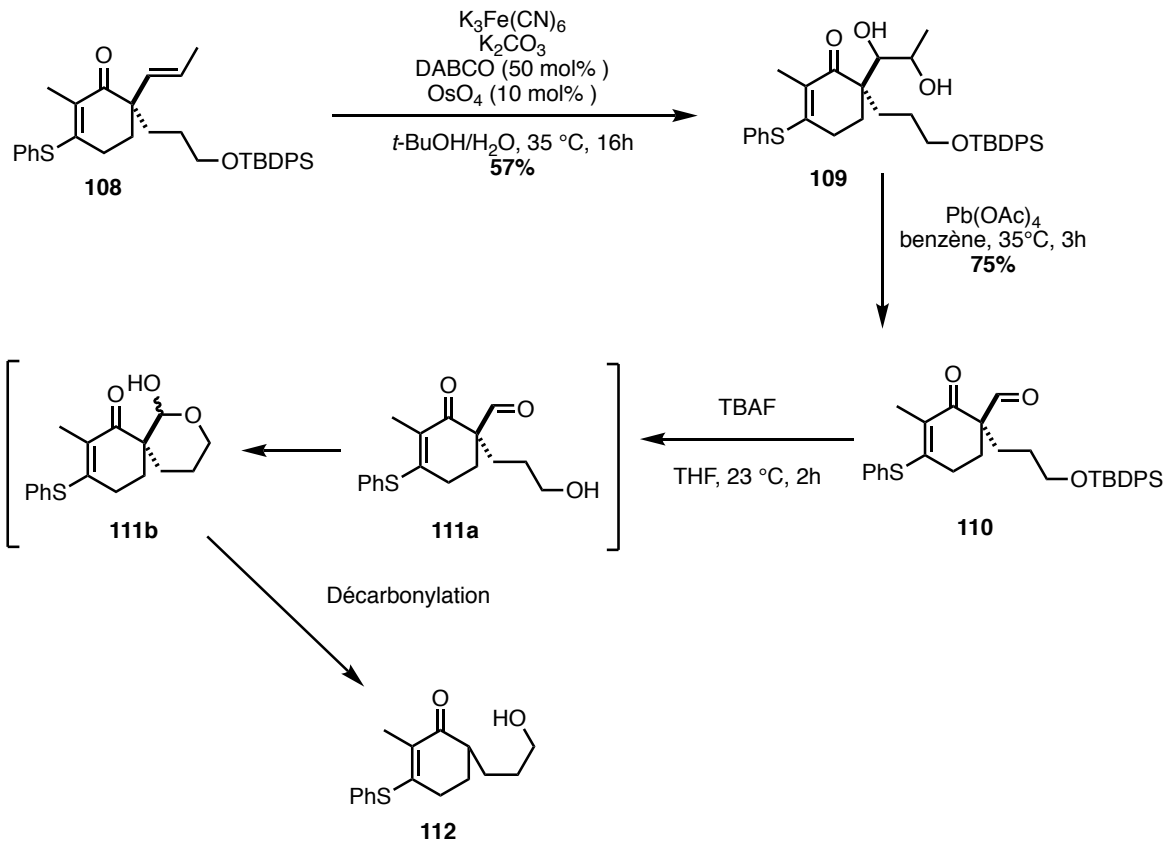


Schéma 28 - Décarbonylation spontanée

Ainsi, malgré de nombreuses tentatives de coupure oxydante, le dérivé β-cétoaldéhyde **107a-b** souhaité n'a pas pu être isolé ou s'est révélé trop instable pour être engagé dans les étapes suivantes. Les dérivés 1,3-dicarbonylés sont connus pour être sensibles aux réactions de décarboxylation *via* un mécanisme à 6 centres.[81] De plus, la présence d'un atome de soufre sur le substrat pouvait également se révéler être difficile en raison de sa susceptibilité à être oxydé. Afin de pallier à cette difficulté, nous avons envisagé de modifier légèrement le substrat avant de l'engager à nouveau dans des réactions de coupure oxydante.

1.4.3.2. Coupure oxydante sur les produits d'ADc dérivés

Supposant que l'atome de soufre pouvait être responsable des difficultés d'oxydations des modèles de **65**, nous avons envisagé simplement d'inverser les étapes proposées dans la rétrosynthèse initiale (Schéma 29). Ainsi, avant de former le spirocycle par la séquence coupure oxydante / cyclisation, nous proposons de réaliser une addition-

[81] Hanson, R. W.; *J. Chem. Educ.*, **1987**, *64*, 591.

1,2 sur la cétone **65**, afin de former l'énone **113**, qui sera engagée dans la réaction de coupure oxydante pour conduire au spirocycle **63**.

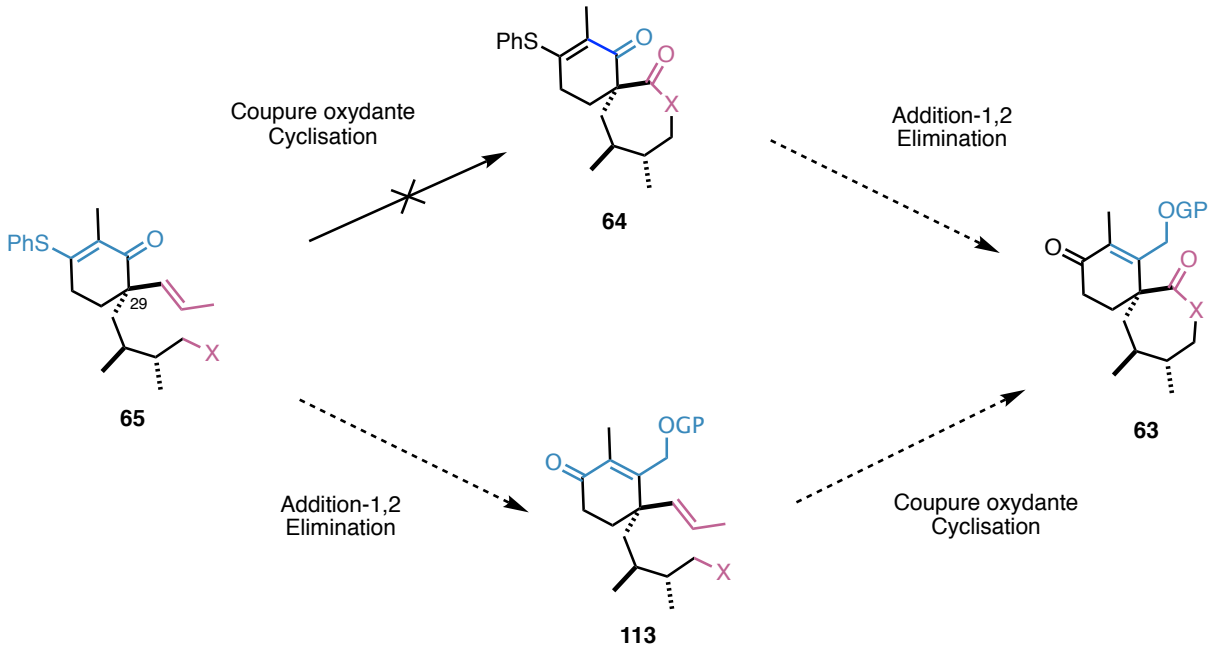


Schéma 29 - Inversion des étapes de synthèse

Dans un premier temps, le produit **105b** (n =2) de la réaction d'ADc est traité par du dithiane déprotoné par du *n*-BuLi pour réaliser une addition-1,2 sur la cétone libre (Schéma 30). Un traitement acide par l'APTS du mélange brut permet de déshydrater l'alcool intermédiaire, d'éliminer le thiophénol et de former l'énone **114** avec un bon rendement de 82%. Après quelques optimisations, le dithiane est oxydé par du PIFA dans un mélange TFE / H_2O. L'aldéhyde obtenu est réduit par du $NaBH_4$ et finalement, l'alcool est protégé par un éther silylé. L'intermédiaire **115** est alors isolé avec un rendement de 68% sur ces 3 étapes, avec une unique purification par chromatographie sur gel de silice.

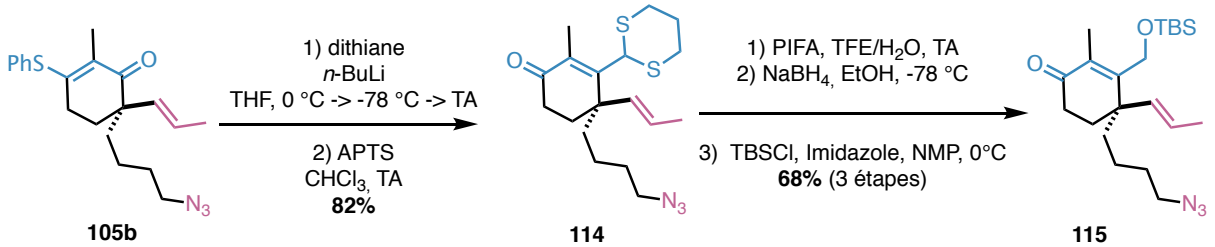


Schéma 30 - Dérivatisation du substrat 105b

L'alcène **115** obtenu a été engagé dans les conditions de coupure oxydante précédemment décrites (Schéma 31). Cependant, le diol **116** et l'aldéhyde **117** n'ont pu

être isolés ou détectés. Nous avons aussi observé des déprotections partielles du groupement silylé ainsi que des mélanges complexes de molécules lors de la première étape de dihydroxylation.

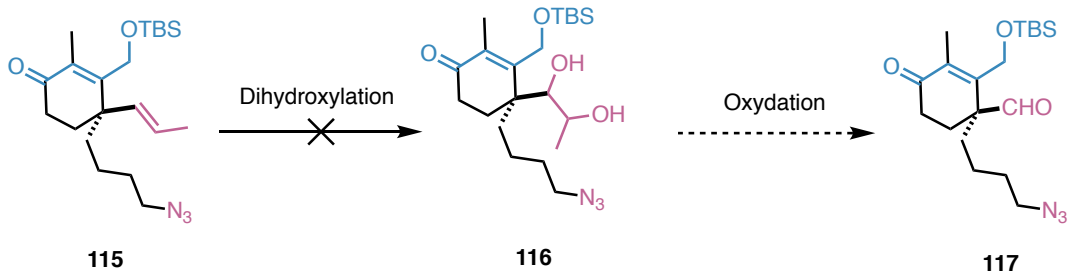


Schéma 31 - Coupure oxydante du substrat dérivatisé

Malgré de très nombreuses tentatives de coupure oxydante, l'aldéhyde **117** désiré n'a pu être obtenu.

1.4.4. Bilan provisoire

Ce chapitre a détaillé les différentes approches étudiées afin d'accéder à un intermédiaire spirocyclique **63** ou **64**, possédant un centre quaternaire stéréochimiquement contrôlé. Après quelques étapes d'optimisation, une synthèse rapide et efficace a permis d'obtenir les intermédiaires **105a-b** avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (Schéma 32). Ces derniers ont été engagés directement ou après dérivatisations dans une réaction de coupure oxydante. De très nombreuses conditions réactionnelles ont été étudiées afin de réaliser cette étape-clef. Cependant, les spirocycles **63a** ou **64a**, analogues simplifiés (ou dédiméthylés) de ceux visés pour la synthèse totale, n'ont jamais pu être formés.

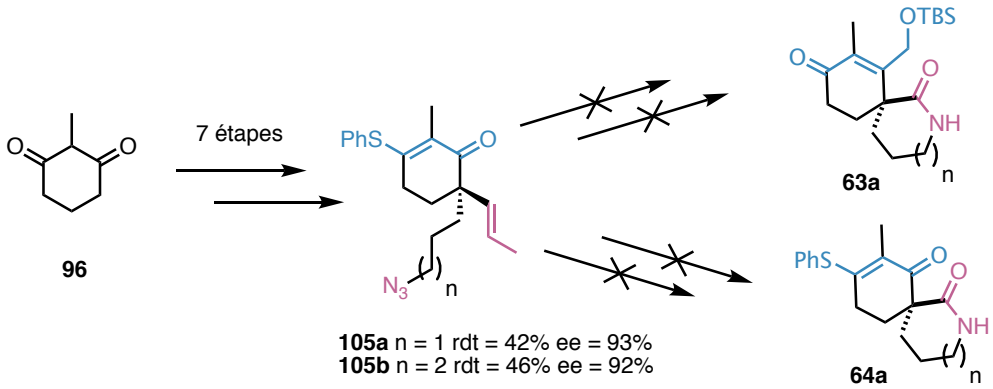


Schéma 32 - Bilan de la voie de synthèse par ADc

Pour faire face à cette difficulté, une stratégie de synthèse alternative a été proposée. L'intermédiaire **118** serait obtenu par une addition-1,4 diastéréosélective d'organocuprate à partir du spirocycle **64**, lui-même obtenu par une réaction de Diels-Alder (asymétrique) entre le diène **119** et le diénophile **120** (Schéma 33).

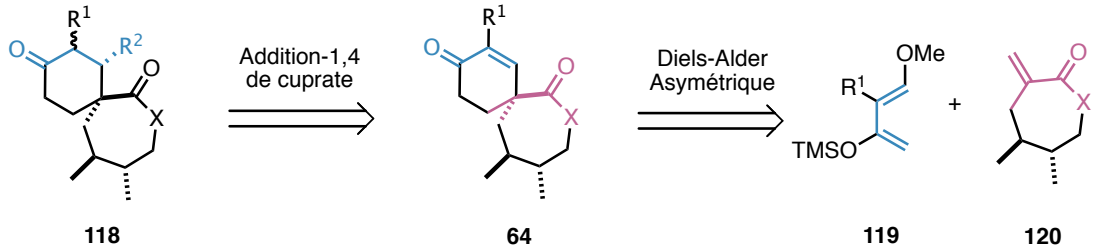


Schéma 33 - Nouvelle rétrosynthèse envisagée

En effet, au cours de ses travaux de thèse, le Dr Xavier Jusseau avait démontré que l'addition d'un vinylcuprate sur l'énone **121** énantioenrichie conduisait, avec un bon rendement et une bonne sélectivité faciale, au produit **122** possédant la stéréochimie souhaitée. Nous avons donc envisagé de réaliser cette même addition conjuguée sur une molécule spirocyclique.

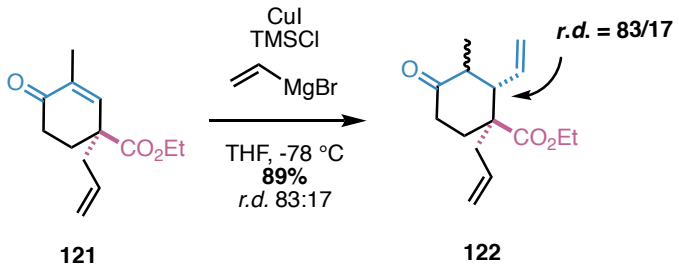


Schéma 34 - Addition diastéréosélective de vinylcuprate

En effet, la rigidité du squelette pourrait augmenter la différenciation faciale et améliorer le ratio diastéréomérique. Cependant, il existe peu d'exemples dans la littérature faisant intervenir une addition de Michael sur un dérivé spiranique. Par exemple, les travaux de Nishida *et al.* sur la synthèse totale de la (+)-grandilodine font intervenir une addition conjuguée de vinyl cuprate sur l'énone spirocyclique **130**, dans des conditions assez similaires à celles mises au point au laboratoire.[82] Le spirocycle **131** est obtenu avec un bon rendement de 83% et une excellente diastéréosélectivité (*r.d.* > 95:5). Les auteurs décrivent cependant des traces de produit d'addition-1,2.

[82] Nakajima, M.; Arai, S.; Nishida, A.; *Angew.Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3473.

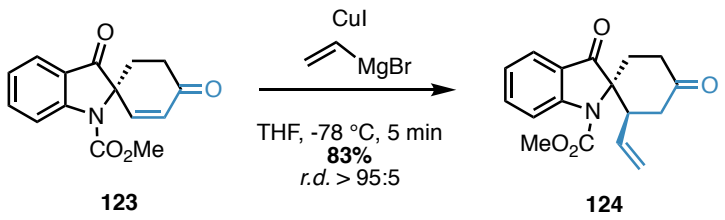


Schéma 35 - Addition conjuguée de vinyl cuprate sur un dérivé spiranique

Les réactions d'additions conjuguées d'organocuprates sur des énones, ont été grandement décrites dans la littérature.[83] L'immense contribution de Lipshutz dans ce domaine a permis de mieux comprendre les considérations mécanistiques.[84] Ainsi, dans les conditions réactionnelles optimisées par le Dr Xavier Jusseau durant ses travaux de thèse, le réactif de Gilman est formé *in situ* puis réalise une addition-1,4 de Michael sur l'énone **121** pour donner le produit **122** avec un bon rendement de 89% (Schéma 34). Il a également démontré l'importance du TMSCl dans cette réaction.[85]

Après une brève introduction sur l'état de l'art de ces deux réactions et leur application en synthèse totale, la suite de ce chapitre présentera les résultats obtenus suivant cette seconde stratégie.

[83] Mori, S.; Nakamura, E. In Modern Organocopper Chemistry; Wiley-VCH Verlag GmbH: **2002**, p 315.
[84] Lipshutz, B. H. *Organocopper Chemistry*, in *Organometallics in Synthesis*: A Manual, 2nd Ed; Schlosser, M., Ed.; Wiley: New York, **2002**, pp 665.
[85] a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, **26**, 6015. b) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019. c) Alexakis, A.; Berlan, J.; Besace, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1047. d) Horiguchi, Y.; Matsuzawa, S.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4025.

1.5. Travaux personnels : Stratégie par réaction de Diels-Alder et addition conjuguée

1.5.1. État de l'art

Comme présenté en introduction de ce chapitre, plusieurs synthèses totales de spiroimines font intervenir des réactions de Diels-Alder. Plus particulièrement, les travaux de Murai[53] et Romo[55] utilisent le même diénophile α-méthylénique **37** (Figure 6) mais des diènes hautement fonctionnalisés différents (Schéma 5 et Schéma 6). Le contrôle de la stéréochimie de cette réaction est apporté par un complexe de cuivre portant un ligand chiral, conduisant au spirocycle souhaité avec de bons rendements et excès énantiomériques.

Inspirés de ces précédentes synthèses et des résultats préliminaires obtenus au laboratoire, nous proposons de former séquentiellement les deux centres asymétriques adjacents du fragment Sud. La première étape consiste en la synthèse stéréocontrôlée d'une énone spirocyclique.

1.5.1.1. Diène de Danishefsky pour la synthèse de spiroénone

Durant ses travaux pionniers[86], Danishefsky a décrit une réaction de Diels-Alder entre le *trans*-1-méthoxy-3-triméthylsilyloxy-1,3-butadiène **125**, mieux connu sous le nom de « diène de Danishesky » et l'α-méthylènebutyrolactone **126** (Schéma 36). Le cycloadduit **127** est hydrolysé en milieu acide pour donner la spirolactone-[6,5] **128** avec un rendement modeste de 50%.

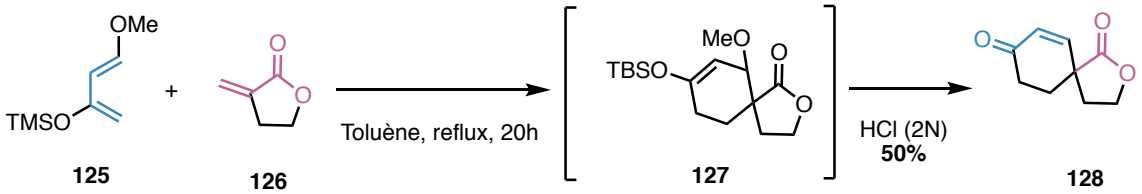


Schéma 36 - Spirolactone synthétisée par Danishefsky *et al.*

[86] Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Yan, C. F.; Morris, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 23, 6996.

1.5.1.2. Diène de Rawal pour la synthèse d'énones énantioenrichies

Développé plus récemment, le diène de Rawal présente également l'avantage de pouvoir porter une source de chiralité.[87] En présence du diène chiral **129** fonctionnalisé par la (2*R*,5*R*)-2,5-diphényle pyrrolidine, la réaction de de Diels-Alder avec l'acrylate d'éthyle **130** conduit à la formation de la cyclohexenone **131** avec de très bons rendement et excès énantiomériques (Schéma 37). Dans ce cas cependant, le précurseur asymétrique est engagé en quantité stœchiométrique.

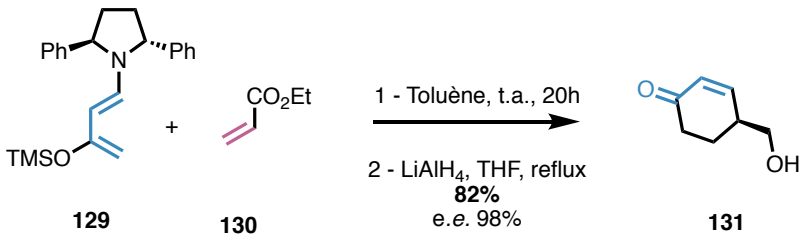


Schéma 37 - Diène chiral de Rawal

1.5.1.3. Stratégie proposée

En nous basant sur ces résultats de la littérature ainsi que les précédents exemples de synthèse totale, nous disposons donc de deux voies complémentaires pour contrôler la stéréochimie du centre spiranique. Dans un premier temps, l'utilisation d'un catalyseur au cuivre (II) portant un ligand bisoxazoline chiral, pourrait servir à contrôler la stéréochimie du spirocycle formé lors de la réaction de Diels-Alder avec le diène de Danishefsky **125** (Schéma 38– *Eq 1*). Une seconde voie de synthèse ferait intervenir un diène de Rawal chiral **129**, comme présenté précédemment (Schéma 38– *Eq 2)*.

[87] a) Kozmin, S. A.; Green, M. T.; Rawal, V. H.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8045. b) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H J. *Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9562.

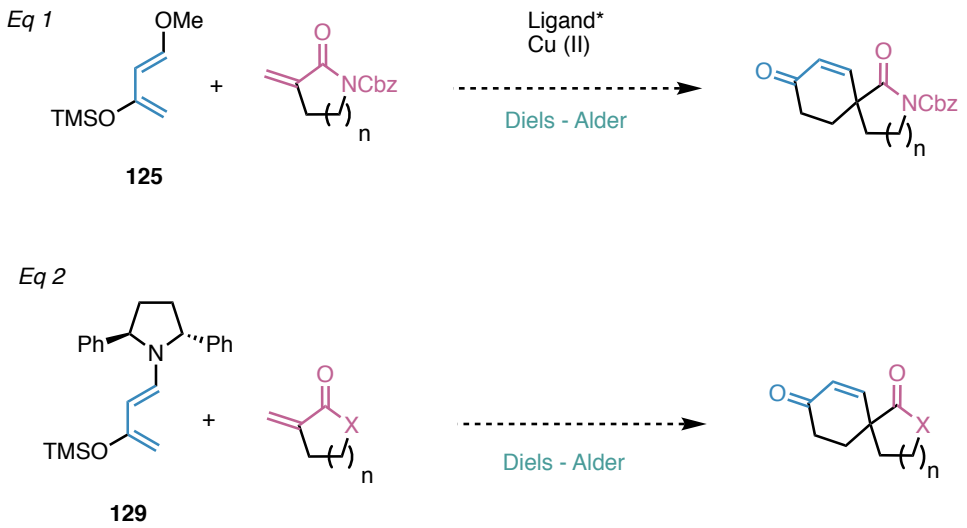


Schéma 38 – Stratégies pour former un spirocycle par une réaction de Diels-Alder asymétrique

Basé sur ces précédents de la littérature ainsi que sur des résultats préliminaires encourageants obtenus dans l'équipe, nous avons débuté l'étude de cette seconde voie de synthèse par la préparation des partenaires de la réaction de Diels-Alder, tout d'abord envisagée en version racémique.

1.5.2. Synthèse des partenaires de la réaction de Diels-Alder

1.5.2.1. Diènes

Dans un premier, les diènes de Danishefsky[88] et Rawal[89] ont été synthétisés selon les protocoles de leurs auteurs respectifs (Schéma 39). A partir de la (*E*)-4-méthoxybut-3-ène-2-one **132**, commercialement disponible, le diène de Danishefsky **125** est obtenu avec des rendements compris entre 60% et 85%. Dans une première étape, la même cétone **132** est substituée quantitativement par la *N,N*-diméthylamine. L'intermédiaire **133** est alors déprotoné par le NaHMDS et l'énolate protégé sous forme d'éther silylé. Ce second diène **134** est isolé avec des rendements allant de 75% à 85%. Les purifications se faisant par distillation sous pression réduite, les meilleurs rendements ont été obtenus lors de la montée en échelle, à hauteur de plusieurs grammes. De plus, le diène de Rawal **134**, bien que plus réactif, est également plus stable que son analogue *O*-méthylé **125**, il est plus aisé à manipuler et à conserver.

[88] Kitahara, T.; Danishefsky, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7807.
[89] Kozmin, S. A.; Rawal, V. H.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5252.

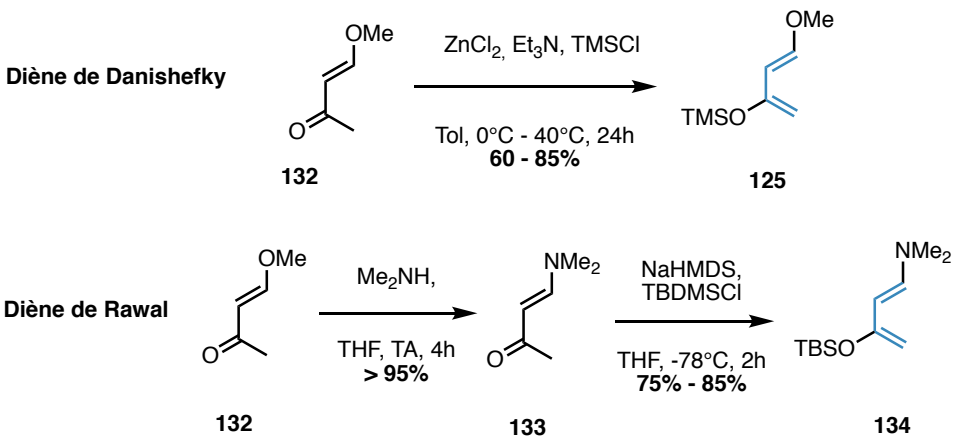


Schéma 39 - Synthèse des diènes

Les diènes précédents permettent de former grâce à une réaction de Diels-Alder, une cyclohexenone spirocyclique. Afin d'introduire également le groupement méthyle, situé en α en l'énone, il est nécessaire de préparer un diène correctement fonctionnalisé (Schéma 40). Pour cela, un analogue α-méthylé **138** du diène de Danishefsky a été préparé. Après une étape de crotonisation croisée entre la 2-butanone **135** et l'acétate de méthyle **136**, l'énolate intermédiaire est piégé par du diméthysulfate. [90]

La cétone **137**, isolée avec un rendement modeste de 45%, est convertie quantitativement en énolate silylé **138** en présence de TMSOTf.[91]

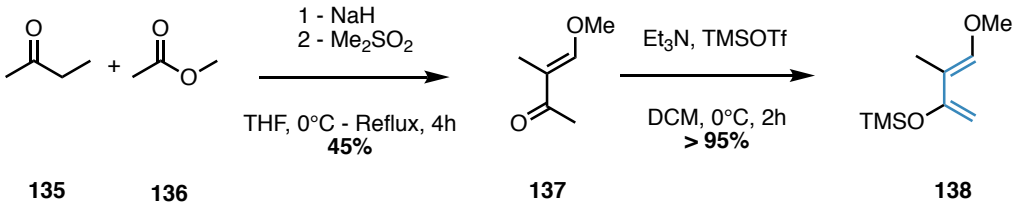


Schéma 40 – Préparation de l'analogue méthylé du diène de Danishefsky

1.5.2.2. Diénophiles

Dans un premier temps, les lactones portant un groupement méthylène exo-cyclique ont été synthétisées selon une procédure décrite par Schmidt *et al.* (Table 1).[92] Les dérivés de butyrolactone **139a** et valérolactone **139b** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 84% et 99%. Aucun produit **139c** n'a été observé avec la caprolactone, sans doute en raison de son hydrolyse dans le mélange réactionnel.

[90] Barrett A. G. M.; Carr, R. A. E.; Attwood, S. V.; Richardson, G.; Walshel, N. D. A.; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4840.
[91] Zhao, B.; Loh, T.-P.; *Org. Lett*, **2013**, *15*, 2914.
[92] Schmidt, B.; Wolf, F.; Elhert, C.; *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 11235.

Cependant, ces deux produits sont d'excellents précurseurs de polyesters et polymérisent spontanément rendant leur manipulation délicate.

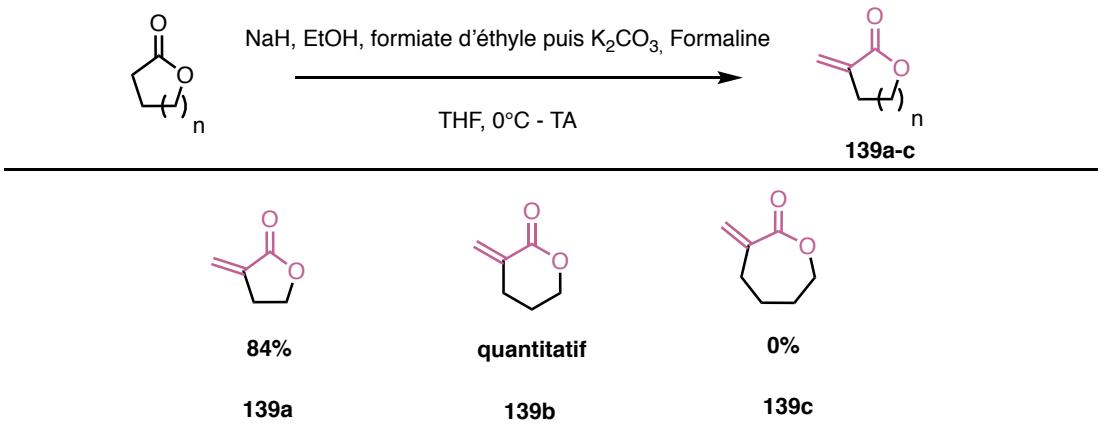


Table 1 - Synthèse de lactones α-méthylées

De même, plusieurs lactames protégés par différents groupements protecteurs ont été synthétisés. Pour cela, deux voies de synthèses ont été employées. Dans un premier temps, en réutilisant les conditions de Schmidt *et al.*[92] les lactames **140a-c** protégés par des benzyles ont été isolés avec des rendements variables, allant de 27% à 60% (Table 2).

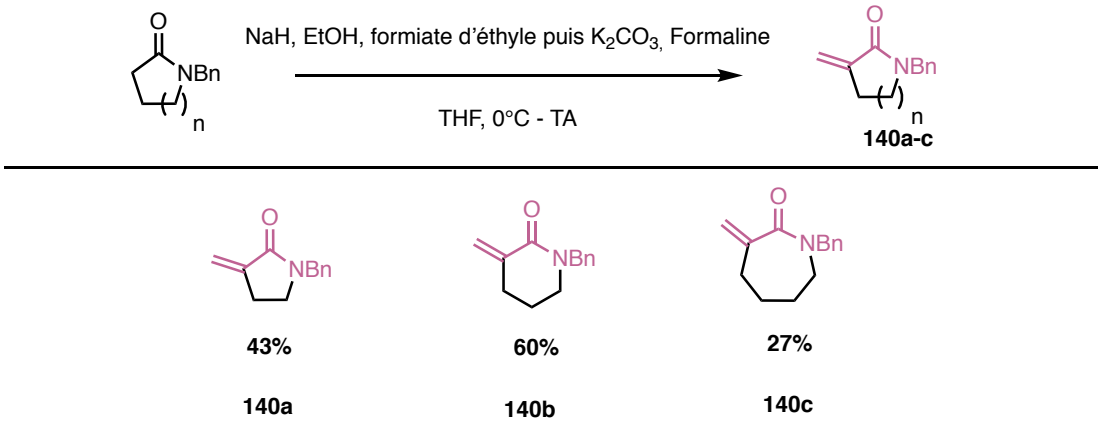


Table 2 - Synthèse de lactames *N*-benzylés α-méthylés

Finalement, en nous inspirant des travaux de Murai,[53] une séquence réactionnelle de 4 étapes a été nécessaire pour obtenir les lactames protégés par des groupements électroattracteurs. Dans un premier temps, les lactames sont déprotonés par le LiHMDS et les énolates sont piégés par le TMSCl (Table 3). Une suspension du sel d'Eschenmoser **141** est alors ajoutée pour obtenir les intermédiaires **142a-d** portant un groupement diméthylamine. Ce dernier est oxydé en présence de *m*CPBA pour conduire aux lactames **143a-c** protégés par des Cbz avec des rendements allant de 46% à 83%. Seul le lactame à 5 chaînons **144** protégé par un Boc a pu être isolé avec un rendement modeste de 37%.

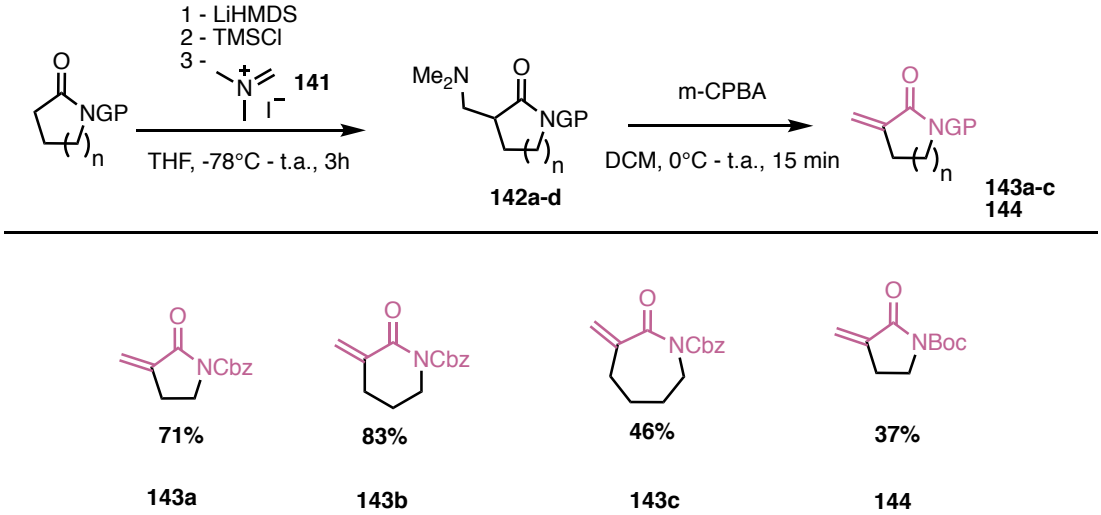


Table 3 - Synthèse de lactames *N*-Cbz et *N*-Boc α-méthylés

Une fois les deux partenaires synthétisés, nous les avons engagés dans la réaction de Diels-Alder afin de former les spirocycles désirés.

1.5.3. Étude des conditions de la réaction de Diels-Alder

Afin d'optimiser les conditions de la réaction de Diels-Alder et d'accéder aux énones spirocycliques, nous avons fait varier la nature du solvant (1,2-DCE, DCM, Toluène), la température (de -78°C au reflux du solvant) et les acides de Lewis ($Cu(OTf)_2$, $CuCl_2$ + $AgSbF_6$, $Sc(OTf)_3$, TMSCl, $AlMe_2Cl$) utilisés comme catalyseurs (Schéma 41). Nous avons retenu des conditions réactionnelles relativement simples. En présence des deux partenaires de la réaction, dans le toluène, à température ambiante, le cycloadduit intermédiaire est obtenu après 48h de réaction. Dans une seconde étape, ce dernier est traité en milieu acide afin d'obtenir l'énone désirée.

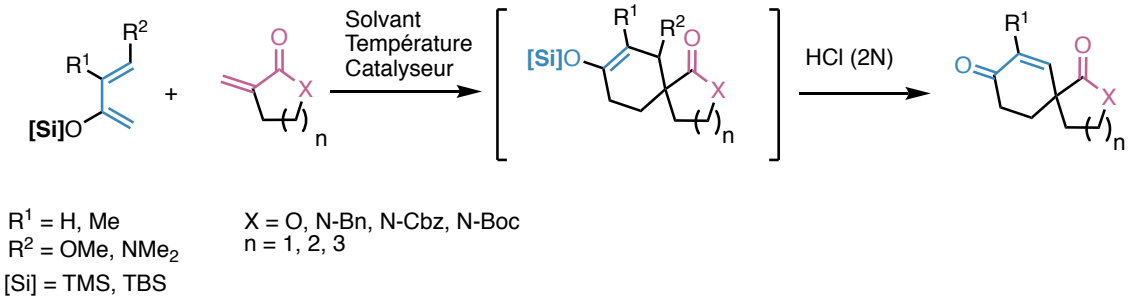


Schéma 41 – Formation de spirocycles par une réaction de Diels-Alder

Au cours de cette étude, nous avons rapidement privilégié l'utilisation du diène de Rawal **134** plus stable au cours du temps dans le mélange réactionnel. Cependant, malgré tous nos efforts, seuls 3 dérivés spirocycliques ont pu être isolés.

1.5.3.1. Spirocycles synthétisés

Tout d'abord, la spirolactone-[6,5] **128** décrite par Danishefsky[86] a été isolée avec un bon rendement de 80% en utilisant le diène de Rawal **134**, après 48h de réaction dans le toluène à température ambiante (Schéma 42).

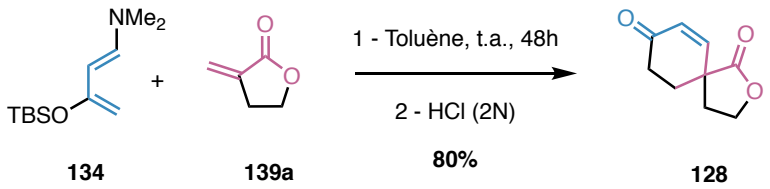


Schéma 42 - Synthèse de la spiroénone 128

Dans les mêmes conditions réactionnelles, le cycloadduit **145** a été obtenu par réaction de Diels-Alder entre le diène **134** et la lactone à 6 chaînons **139b**. Néanmoins, toutes nos tentatives de déprotection ont conduit à l'hydrolyse de la lactone et à l'addition de Michael de l'alcool libre sur l'énone. Après purification, le dérivé de chromène **146** original est isolé avec un bon rendement de 76%.

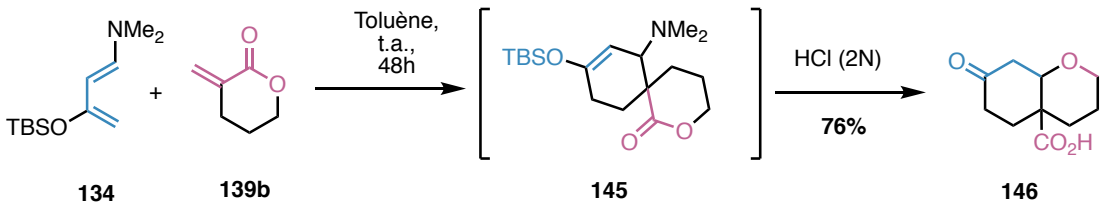


Schéma 43 - Isolement de dérivé de chromène 146

Seuls les lactames **143b-c**, protégés par des groupements Cbz ont été suffisamment réactifs pour former les spirocycles attendus (Schéma 44). Dans le toluène, après 48h de réaction et le traitement acide adéquat, les spirolactames **147a-b** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 80% et 61%.

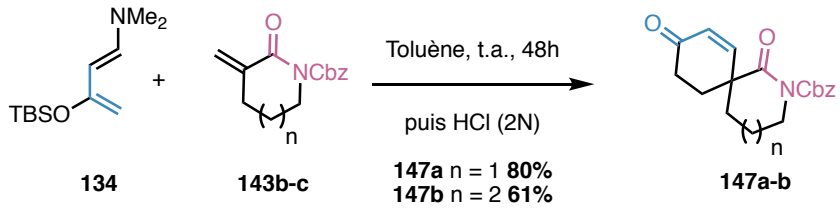


Schéma 44 - Synthèse des spirolactames 147a-b

Ainsi, malgré de nombreuses tentatives, seuls 3 spirocycles ont pu être isolés, avec cependant de bons rendements. Toutefois, ayant en notre possession des spiroénones-[6,5], -[6,6], -[6,7], nous avons pu les engager dans la réaction d'addition conjuguée de vinylcuprate afin d'étudier la diastéréosélectivité de cette réaction.

1.5.4. Étude de la réaction d'addition conjuguée

1.5.4.1. Addition conjuguée sur la spirolactone **128**

Dans un premier temps, la spirolactone **128** a été engagée dans les conditions utilisées par le Dr. Xavier Jusseau (Schéma 45). En présence de CuI (1.1 équiv.), bromure de vinyl magnésium (1M dans le THF, 2.2 équiv.) et de TMSCl (5 équiv.) le produit d'addition est obtenu avec un bon rendement de 83%. De plus, la diastéréosélectivité est excellente, seul le spirocycle ayant la configuration souhaitée est formé.

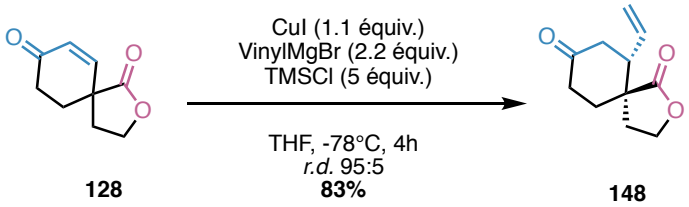


Schéma 45 - Addition conjuguée de vinylcuprate sur la spirolactone 128

Cette spirolactone a été immédiatement engagée dans des réactions de post-fonctionnalisation afin de valider notre stratégie. Tout d'abord, la coupure oxydante de la partie vinylique du spirocycle **148** est réalisée en présence d'une quantité catalytique d'OsO_4 et $NaIO_4$ (1.1 équiv.). Le dérivé dicarbonylé **149** est isolé avec un bon rendement de 73% et engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Les esters α,β-insaturés **150** et **151** sont obtenus avec de bons rendements. Cependant, une étape d'optimisation de cette seconde étape serait nécessaire pour améliorer la sélectivité (Z/E) de l'alcène formé.

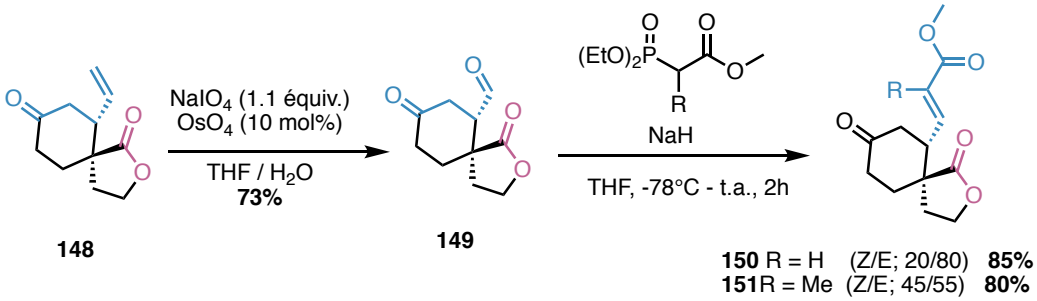


Schéma 46 - Fonctionnalisation de la spirolactone 148

Ces résultats très encourageants ne permettent pas d'accéder à l'intermédiaire **118** envisagé pour la synthèse totale du 13-demSPX C **15**. Néanmoins, ce spirocycle

fonctionnalisé pourrait s'intégrer dans la synthèse d'une autre spiroimine, la portimine **14** (Schéma 47).

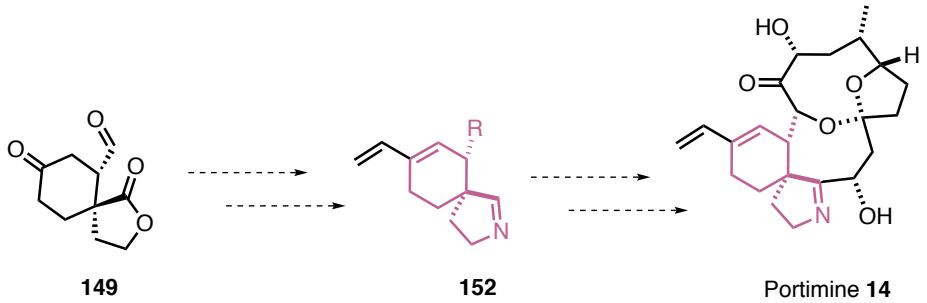


Schéma 47 - Vers la synthèse de la portimine 14

Dans le cadre de la synthèse totale du 13-demSPX C **15**, nous avons alors porté notre intérêt sur les deux autres spirocycles synthétisés, porteurs d'un amide spirocyclique.

1.5.4.2. Addition conjuguée sur les lactames **147a-b**

En premier lieu, le spirolactame **147a** a été engagé dans les mêmes conditions réactionnelles (CuI, 1.1 équiv., TMSCl 5 équiv., VinylMgBr 2.2 équiv.) (Schéma 48). Un mélange de trois molécules spirocycliques a pu alors être caractérisé. Dans le cas des produits **153a** et **154a**, le groupement protecteur Cbz ne semble pas stable dans les conditions réactionnelles. De plus, le produit désiré **155a** a pu être isolé avec un faible rendement de 25%.

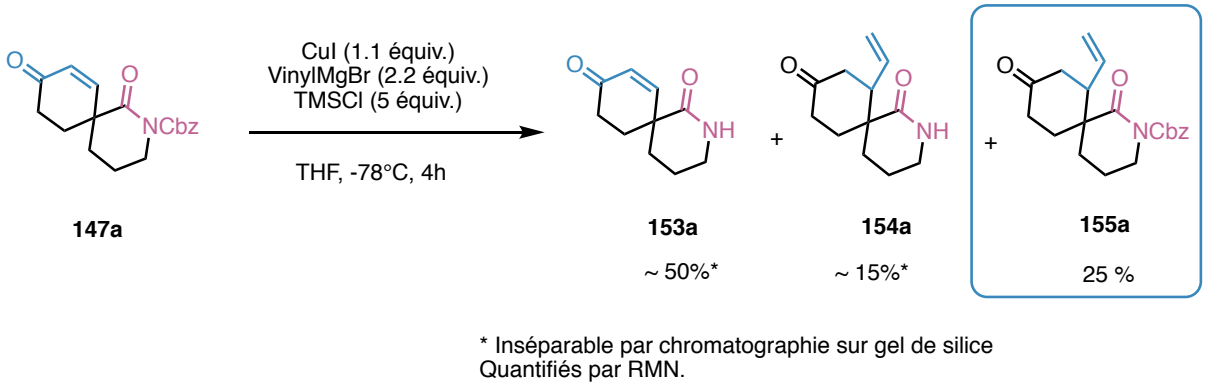


Schéma 48 - Addition conjuguée sur le spirolactame 147a

La même expérience a été réalisée avec le spirolactame à 7 chaînons **147b** (Schéma 49). Le profil réactionnel est identique, cependant le spirocycle désiré **155b** est observé uniquement à l'état de traces dans le mélange brut (détection par LCMS).

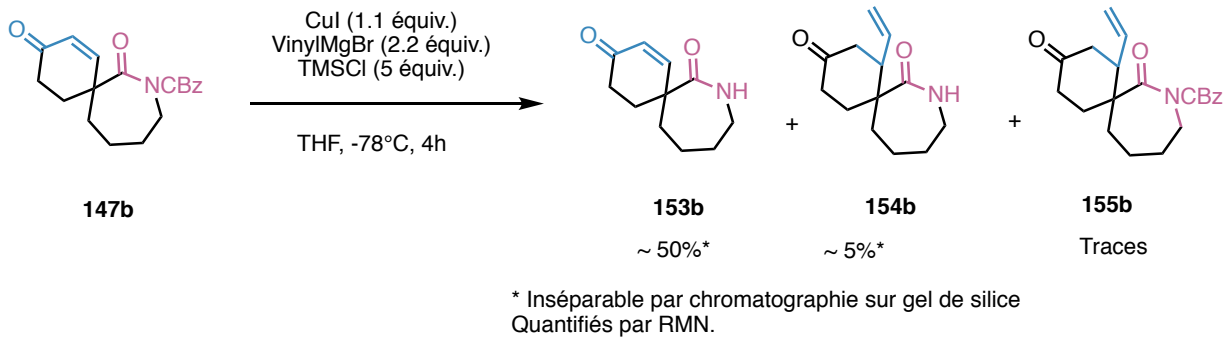


Schéma 49 - Addition conjuguée sur le spirolactame 147b

Dans les conditions réactionnelles, il s'avère que les carbamates utilisés comme groupements protecteurs du spirolactame ne sont pas stables. En effet, la présence conjointe de CuI et de TMSCl permet la génération *in situ* de TMSI, un acide de Lewis connu pour déprotéger dans des conditions douces les carbamates.[93a-f]

Pour faire face à ce problème, il faudrait étudier d'autres systèmes catalytiques, par exemple en substituant le CuI par du CuCN ou du CuTc, également employés dans des réactions d'additions conjuguées. Il serait également intéressant de remplacer le groupement protecteur par un tosyle ou nosyle, en étudiant leur compatibilité dans la formation de spirocycle par une réaction de Diels-Alder.

1.5.5. Bilan

Au cours de ce chapitre, les travaux réalisés dans le cadre d'une seconde rétrosynthèse pour atteindre le 13-desméthyle spirolide C **15** ont été détaillés. Ils font intervenir une réaction de Diels-Alder afin de former le centre spiranique, suivie d'une addition conjuguée d'organocuprate diastéréosélective.

Après avoir présenté la synthèse des partenaires diènes et diénophiles, les conditions de la cycloaddition ont été abordées. Malgré l'étude de nombreuses conditions réactionnelles, seuls 3 spirocycles ont pu être obtenus, avec toutefois de bons rendements.

[93] a) Jung, M. E.; Lyster, M. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 315. b) Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3030. c) Wender, P. A.; Schaus, J. M.; White, A. W., *J. Am.Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6157. d) Lott, R. S.; Chauhan, V. S.; Stammer, C.H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 495. e) Vogel, E.; Altenbach,H. J.; Drossard, J. M.; Schmickler, H.; Stegelmeier, H., *Angew. Chem.,Int. Ed. Engl.,***1980**, *19*, 1016. f)Blaskovich, M. A.; Lajoie, G. A.,*J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5021.

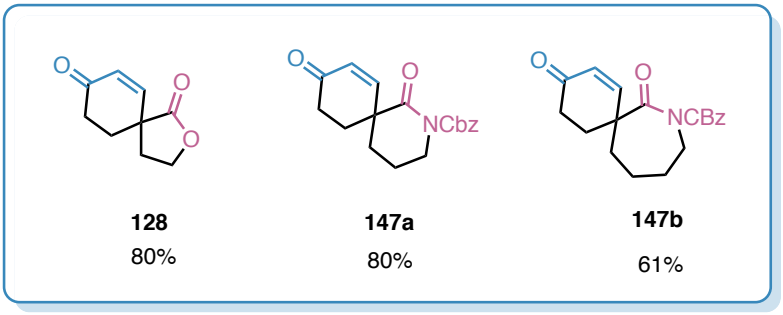


Figure 8 - Spirocycles obtenus

La spirolactone **128** a été engagée dans une réaction conjuguée de vinylcuprate pour former avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité, le spirocyclique **148**. Ce dernier a été fonctionnalisé pour fournir un intermédiaire avancé vers une spiroimine-[6,5] qui pourrait être employée dans la synthèse totale de la portimine **14**.

Le spirolactame **147a**, dans les mêmes conditions réactionnelles, a permis d'isoler avec un très faible rendement le spirocycle **155a** attendu. Le spirolactame **147b**, quant à lui, n'a donné que des traces du produit d'intérêt. Durant ce travail, nous avons observé une déprotection partielle du groupement protecteur de l'amide. Afin de poursuivre ces travaux en appliquant cette stratégie, il serait intéressant d'utiliser un tosyle ou nosyle à la place du carbamate, trop sensible dans les conditions réactionnelles.

1.6. Conclusions et perspectives

Au cours de cette première partie, deux voies de synthèse ont été présentées dans le but d'accéder au cœur spiroimine du 13-desméthyle spirolide C. Dans un premier temps, une réaction d'allylation décarboxylante asymétrique, développée au laboratoire, a été appliquée pour former le centre quaternaire du spirocycle. Cette stratégie a permis d'obtenir, à l'échelle du gramme, deux intermédiaires clefs **105a-b** avec de bons rendements, d'excellents excès énantiomériques, nécessitant un minimum de purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 50).

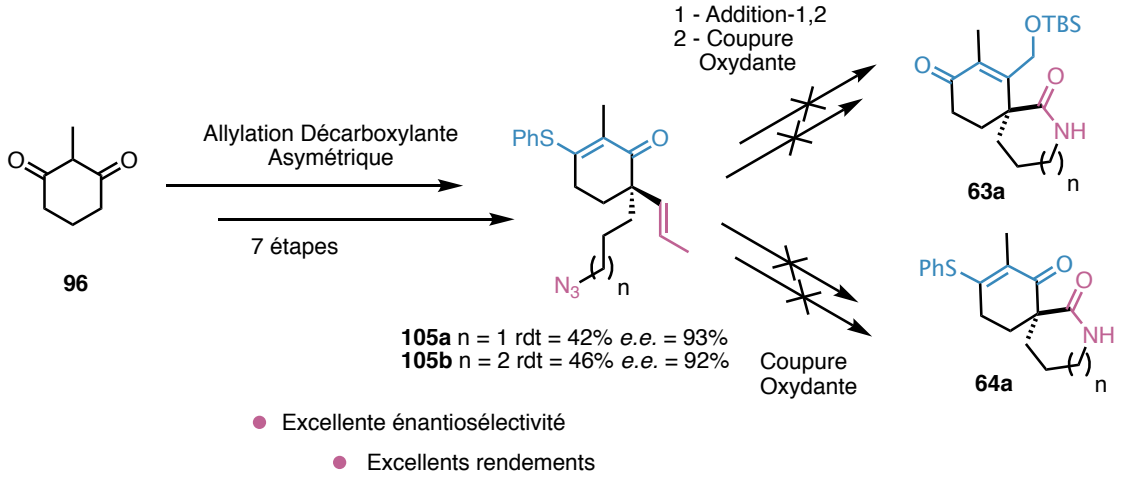


Schéma 50 - Bilan de la stratégie ADc

Cependant, malgré de nombreuses tentatives, la coupure oxydante de l'alcène n'a pas permis d'obtenir les spirocycles **63a** ou **64a**, analogues didéméthylés des spirocycles nécessaires pour notre synthèse.

Une seconde approche a été alors envisagée, faisant intervenir une réaction de Diels-Alder pour former le spirocycle. Après quelques optimisations, plusieurs exemples de spirocycles ont été obtenus avec de bons rendements. Engagée dans une réaction d'addition conjuguée de vinylcuprate, un exemple de lactone spirocyclique fonctionnalisé **148** a pu être obtenu avec une excellente diastéréosélectivité et un très bon rendement. Deux exemples de lactames spirocycliques ont été également étudiés, cependant, des problèmes de stabilité des groupements protecteurs au cours de l'addition du cuprate, ont pu être constatés.

Afin de poursuivre ces travaux dont les résultats sont d'ores et déjà encourageants, une version asymétrique de la réaction de Diels-Alder doit être étudiée. Elle pourrait faire intervenir une catalyse au cuivre (II) ou faire porter la chiralité sur le diène. Dans un second temps, d'autres groupements protecteurs sur le lactame pourrait être étudiés afin de pallier au manque de stabilité durant la réaction d'addition conjuguée. D'après les premiers résultats, il serait intéressant de synthétiser les substrats portant un tosyle ou nosyle, afin d'étudier leur réactivité dans la réaction de Diels-Alder (Schéma 51).

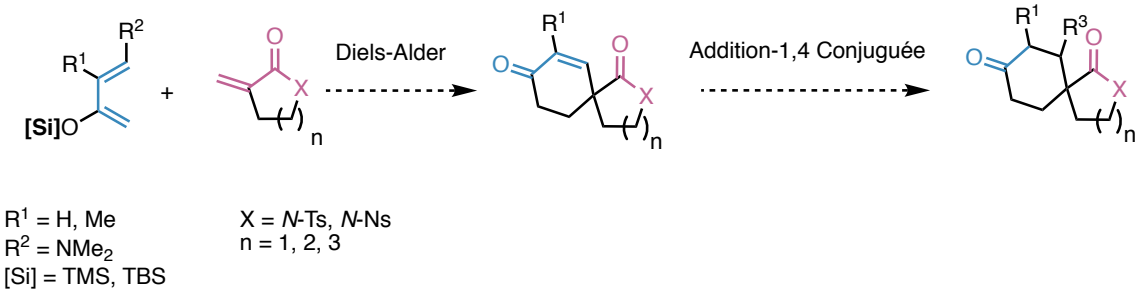


Schéma 51 - Perspectives suivant la stratégie de Diels-Alder

Finalement, en appliquant cette stratégie, il serait intéressant d'envisager d'achever la synthèse totale du fragment Sud du 13-desméthyl spirolide C **15**, pour en terminer la synthèse totale.

Synthèse d'hétérocycles par Activation C–H catalysée au Rh(III)

Partie 2. Synthèse d'hétérocycles par activation C–H catalysée au Rh(III)

2.1. Rappels bibliographiques

2.1.1. Concept d'activation C–H catalysée par les métaux de transition

2.1.1.1. Généralités

Au cours de ces dernières années, les récents développements dans le domaine des couplages organométalliques ont permis de s'affranchir de la préfonctionnalisation d'une liaison C–H avant sa transformation en liaison C–C ou C–hétéroatome, par l'utilisation de catalyseurs à base de métaux de transition (Schéma 52).[94] Cette stratégie permet de diminuer le nombre d'étapes de synthèse, de réduire les possibles sous-produits et par conséquent de diminuer la quantité de déchets produits, une problématique concrète pour le monde industriel. Cependant, l'abondance de liaisons C–H dans les composés organiques pose un véritable défi quant à la régiosélectivité des réactions de fonctionnalisations. Afin de pallier ce problème, une approche généralement employée, consiste à utiliser la proximité spatiale d'un hétéroatome chélatant (N, O, etc.), appelé groupement directeur (GD), qui permet de diriger la réaction vers une liaison C–H spécifique.

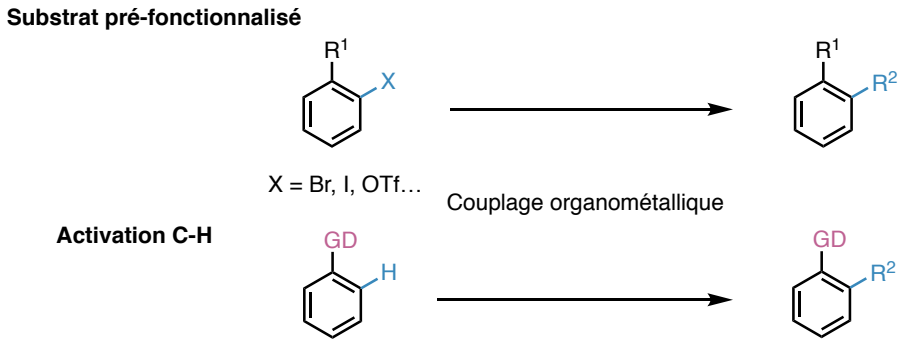


Schéma 52 – Concept d'activation C–H

[94] Pour quelques revues sur l'activation C–H voir : a) R.-Y. Zhu, M. E. Farmer, Y.-Q. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10578. b) T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900. c) S.-S. Li, L. Qin, L. Dong, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4554. d) J. R. Hummel, J. A. Boerth, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9163. e) C. G. Newton, S.-G. Wang, C. C. Oliveira, N. Cramer, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908. f) T. Yoshinoa, S. Matsunagaa, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1245. g) Y. Park, Y. Kim, S. Chang, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247. h) J. C. K. Chu, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 62. i) T. Gensch, M. J. James, T. Dalton, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2296.

2.1.1.2. Mécanismes

La fonctionnalisation de liaisons C–H peut se diviser en deux grandes classes définies par deux mécanismes différents (Schéma 53).[95] Le mécanisme de sphère externe, qui inclut une étape d'insertion C–H suivie d'une oxydation, a la particularité de ne pas former de liaison carbone–métal. Il est particulièrement adapté à la fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)–H. Le mécanisme par sphère interne, quant à lui, entraîne la formation d'une espèce organométallique bien caractérisée. Dans la suite de ce manuscrit, « activation C–H » fera référence uniquement à la fonctionnalisation d'une liaison C–H catalysée par un métal de transition, selon un mécanisme de sphère interne, détaillé ci-après.[96]

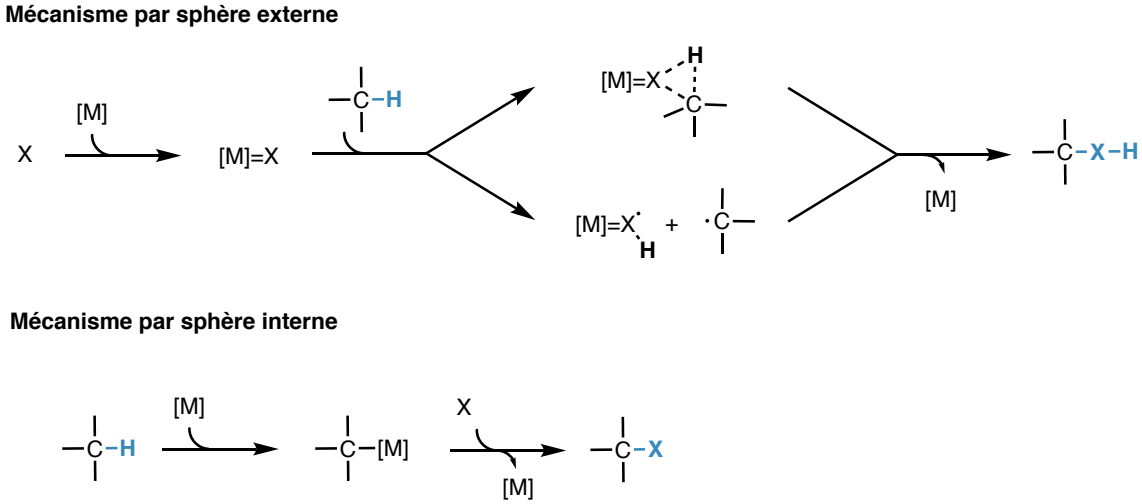


Schéma 53 - Mécanismes de fonctionnalisation C–H

Parmi la multitude de systèmes catalytiques utilisés dans les séquences d'activation C–H, les complexes de type Cp*M(III) avec M = Co, Rh, Ir ont prouvé leur efficacité en raison de leur grande réactivité, de leur tolérance avec de nombreux autres groupes fonctionnels et souvent, des conditions réactionnelles douces qu'ils nécessitent. En effet, depuis les travaux novateurs de Miura et Satoh en 2007, sur la cyclisation entre des dérivés alcyniques et d'acide benzoïque,[97] de très nombreuses réactions ont exemplifié l'utilité de ces catalyseurs. Suivant cette stratégie, de multiples groupements directeurs (pyridine, amide, imine, acétanilide, phénol, etc.) combinés à des partenaires

[95] Labinger, A. J.; Bercaw, J. E.; *Nature*, **2002**, *417*, 507.
[96] Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.
[97] K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5362.

de couplage (alcènes, allènes, alcynes, dérivés carbonylés, etc.) ont conduit à une grande variété de composés hétérocycliques.

*Les détails mécanistiques présentés au cours de ce chapitre seront illustrés par des exemples tirés de la littérature employant un complexe Cp*Rh(III).*

2.1.1.3. Activation de la liaison C–H par un complexe Cp*Rh(III)

En ce qui concerne le cycle catalytique, il se divise en 3 grandes étapes distinctes (Schéma 54).[98] Tout d'abord, l'activation *ortho*-dirigée d'une liaison C–H permet la formation du métallacycle **I**. Dans un second temps, un partenaire de couplage vient se coordiner sur le métal pour donner l'intermédiaire **II**, puis réalise la fonctionnalisation du substrat. Finalement, le produit peut être libéré dans une étape finale, régénérant l'espèce catalytique.

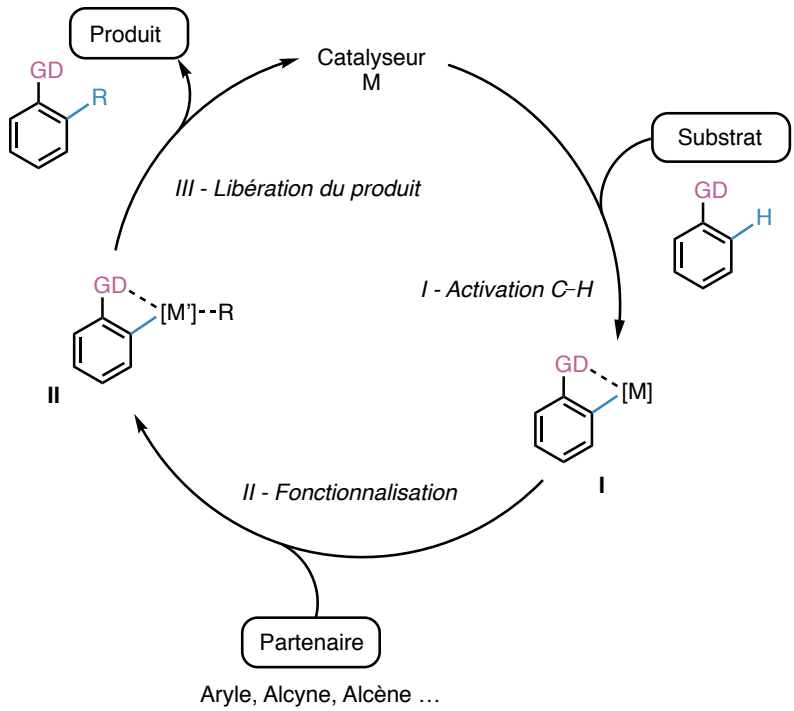


Schéma 54 – Cycle catalytique de l'activation C–H

La nature et le degré d'oxydation du métal donnent de précieuses informations quant au mécanisme réactionnel. Les métaux de transition de basse valence, plus riches en électrons, comme le Rh(I), Ir(I), préfèrent réagir *via* une addition oxydante dans la liaison C–H. Ceux possédant un haut degré de valence, comme le Pd(II), Rh(III), Ir(III) ou Ru(II) empruntent un chemin réactionnel électrophile, comme l'étape de métallation-

[98] Pour une revue sur le concept d'activation C–H : Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Wencel-Delord, J. ; *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 2900.

déprotonation concertée ou *concerted metalation-deprotonation* (CMD).[99] L'équipe de Fagnou a particulièrement contribué à la compréhension de ce mécanisme dans le cas d'une pallado-catalyse,[100] travaux étendus au $[Cp^*Rh^{III}Cl_2]_2$ par Jones.[101]

Dans un premier temps, le dimère de rhodium est dissocié en présence d'un acétate métallique pour donner l'espèce catalytique active **III** (Schéma 55). Cette dernière se chélate sur le substrat afin de former le métallacycle d'intérêt **156**, en éliminant un équivalent d'acide acétique. De manière intéressante, ces deux étapes unitaires sont réversibles. La régiosélectivité de la réaction est apportée par la présence d'un groupement directeur sur le substrat, mimant des ligands du centre métallique.

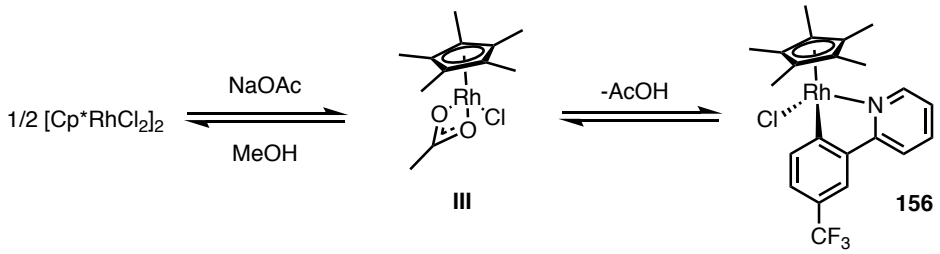


Schéma 55 - Étape de métallation-déprotonation concertée

Au cours de cette étude, qui détaille aussi l'aspect cinétique de la métallation-déprotonation concertée, certains métallacycles ont pu être cristallisés et étudiés par diffraction des rayons X. Par exemple, l'équipe de Jones a pu isoler quelques complexes de Cp*Rh(III) et Cp*Ir(III) formant des métallacycles avec divers substrats dont le groupement directeur est une pyridine (Figure 9).[102] Dans une revue récente, Jin et Han répertorient la grande variété de métallacycles formés à partir des deux pré-catalyseurs cités ci-dessus.[103]

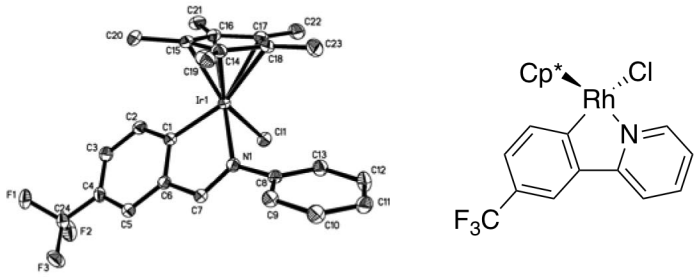


Figure 9 - Structure cristalline du rhodacycle 156

[99] Lapointe, D.; Fagnou, K.; *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118.
[100] Gorelsky, I. S.; Lapointe, D.; Fagnou, K.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2008,** *130* (33), 10848.
[101] Walsh, P. A. ; Jones, D. W.; *Organometallics* **2015**, *34*, 3400.
[102] Li, L.; Brennessel, W. W.; Jones, D. W. ; *Organometallics* **2009**, *28*, 3492.
[103] Han, Y.-F.; Jin, G.-H.; *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 2799.

2.1.1.4. Fonctionnalisation

Une fois le métallacycle formé, un partenaire de couplage entre en jeu, dans un premier temps par une chélation sur le centre métallique, puis une insertion dans la liaison C–métal. Il est alors possible de coupler des alcènes, des alcynes, des aryles, etc.[94] Par exemple, l'équipe de Cheng a développé une stratégie pour accéder aux phénanthridinones (Schéma 56).[104] Après une étape d'activation C–H sur le substrat **157** et la formation du métallacycle **IV**, l'acide boronique **158** peut réagir dans une réaction de type Suzuki-Miyaura pour former l'intermédiaire **V**. Ce dernier subit une élimination réductrice pour conduire au produit **159**, avec un excellent rendement de 94%. Le catalyseur réduit sera réoxydé par l'oxyde d'argent pour régénérer l'espèce catalytique.

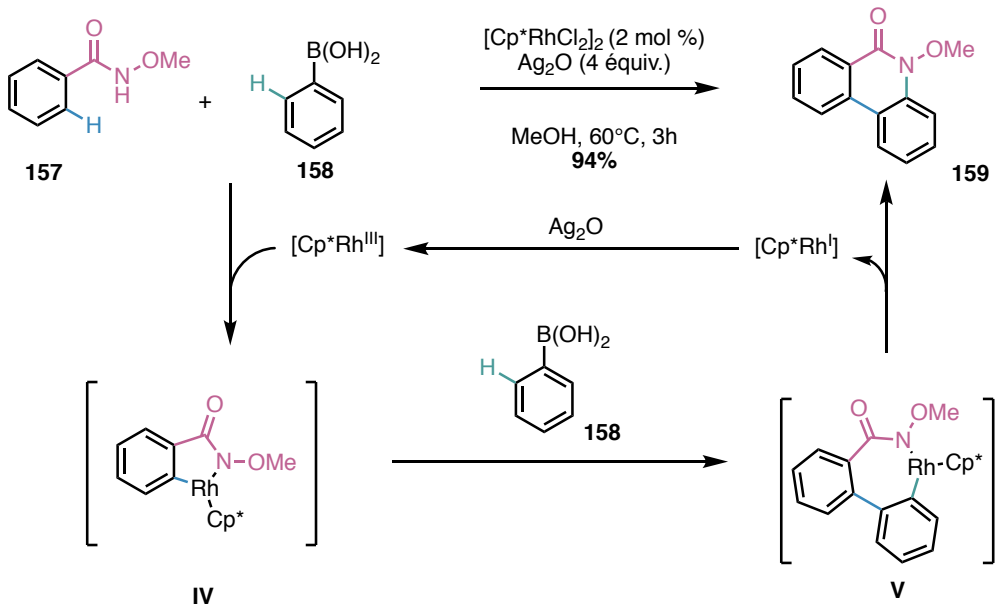


Schéma 56 - Étape de fonctionnalisation

Cette approche peut se décliner en version intermoléculaire[98] ou intramoléculaire.[105] Cette seconde stratégie est nettement moins développée dans la littérature et sera plus amplement détaillée dans de ce manuscrit.

2.1.1.5. Libération du produit

Après les étapes d'activation C–H *via* une métallation-déprotonation concertée et l'insertion d'un dérivé insaturé, le cycle catalytique peut se conclure par une protodémétallation. Le métal est alors libéré sans variation de son degré d'oxydation et

[104] Karthikeyan, J.; Haridharan, R.; Cheng, C.-H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 124, 12509.
[105] Peneau, A.; Guillou, C.; Chabaud, L.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 10.1002/ejoc.201800298

un nouvel équivalent du substrat peut alors subir le même processus. Les travaux d'activation C–H de Li *et al.* sur des C(sp³) benzyliques passent par ce mécanisme (Schéma 57).[106] Après activation du substrat **160** sous la forme du rhodacycle **VI**, le dérivé α,β-insaturé **161** se coordine sur le rhodium pour donner l'intermédiaire **VII**. Ensuite, l'insertion dans la liaison C–métal, donne l'énolate intermédiaire **VIII**. Une dernière étape de protodémétallation, par l'acide acétique généré *in situ* libère le produit **162** et régénère l'espèce catalytique.

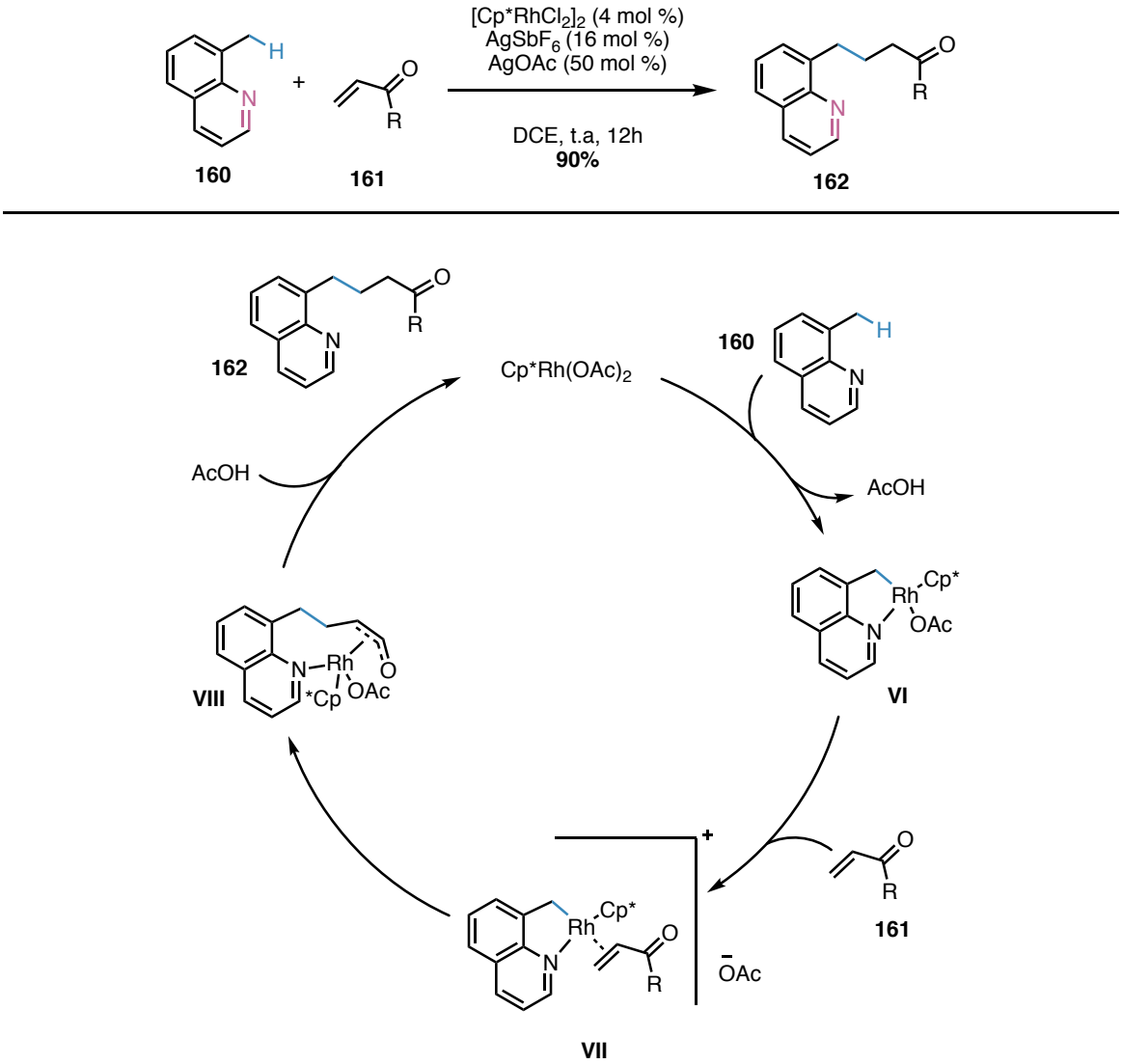


Schéma 57 - Libération du produit par protodémétallation

La libération du produit peut aussi se faire *via* une élimination réductrice, le métal nécessitera alors une réoxydation pour poursuivre le cycle catalytique (Schéma 58). Il s'agit du mécanisme le plus couramment rencontré. Après les étapes classiques de

[106] Liu, B.;, Hu, P.; Zhou, X.; Bai, D.; Chang, J.; Li, X.; *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2086.

formation du rhodacycle **IX**, puis de fonctionnalisation par le partenaire de couplage, l'intermédiaire **X** subit une élimination réductrice, pour conduire au complexe Cp*Rh(I) au degré d'oxydation I. Ce dernier, chelaté ou non au produit, est réoxydé pour régénérer l'espèce catalytique active Cp*Rh(III).

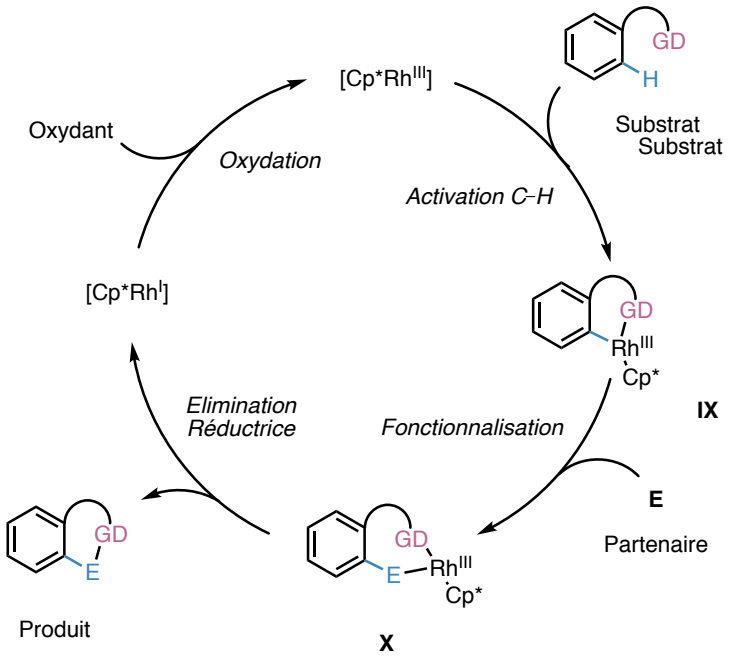


Schéma 58 - Cycle d'oxydation Rh(III)/Rh(I)/Rh(III)

2.1.1.6. Oxydant externe

Afin de régénérer l'espèce catalytique active, une étape de réoxydation est parfois nécessaire. Pour cela, de nombreux oxydants externes ont été utilisés, dont le plus courant est l'acétate de cuivre (II), souvent employé en quantité stœchiométrique. Récemment, en se basant sur les travaux précurseurs de Stahl autour des réactions pallado-catalysées,[107] Satoh et Miura ont utilisé l'air comme oxydant terminal dans une réaction d'amination C–H intramoléculaire (Schéma 59). En présence d'une quantité catalytique de $Cu(OAc)_2$ (10 mol%), de Cp*Ir(III) comme catalyseur, ils ont pu obtenir une grande diversité de *N*-H carbazoles **164a-d** avec des rendements allant de 33% à 90%.[108] En l'absence de $Cu(OAc)_2$, aucune réaction n'a été observée, même sous pression d'oxygène.

[107] Campbell, A. N.; Stahl, S.S.; Acc. Chem. Res., **2012**, *45*, 851.
[108] Suzuki, C.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1597.

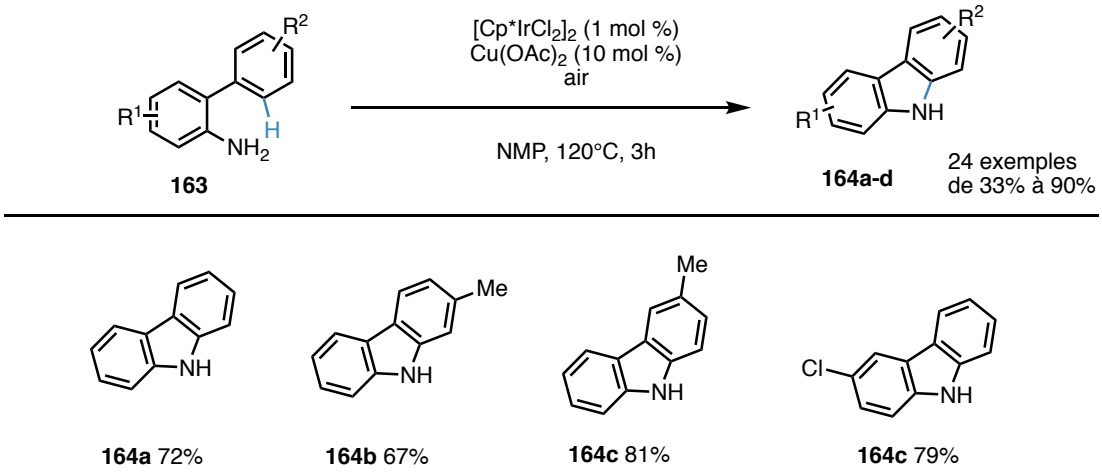


Schéma 59 - Synthèse de N-H carbazole

2.1.1.7. Oxydant interne

Inspiré des travaux d'Hartwig sur la synthèse pallado-catalysée d'indoles (Schéma 60 – *Eq 1*),[109] Fagnou *et al* ont mis au point une synthèse d'isoquinolones par activation C–H catalysée par le Rh(III)(Schéma 60 – *Eq 2*).[110] Selon les auteurs, de manière concertée ou par étape, à partir du rhodacycle **XII**, similaire au palladocycle **XI**, il y a formation d'une liaison C-N. Dans le même temps, la rupture d'une liaison N–OMe permet la libération du produit **169**. Ce mécanisme permet la combinaison d'une étape d'élimination réductrice et d'une addition oxydante pour régénérer l'espèce catalytique active.

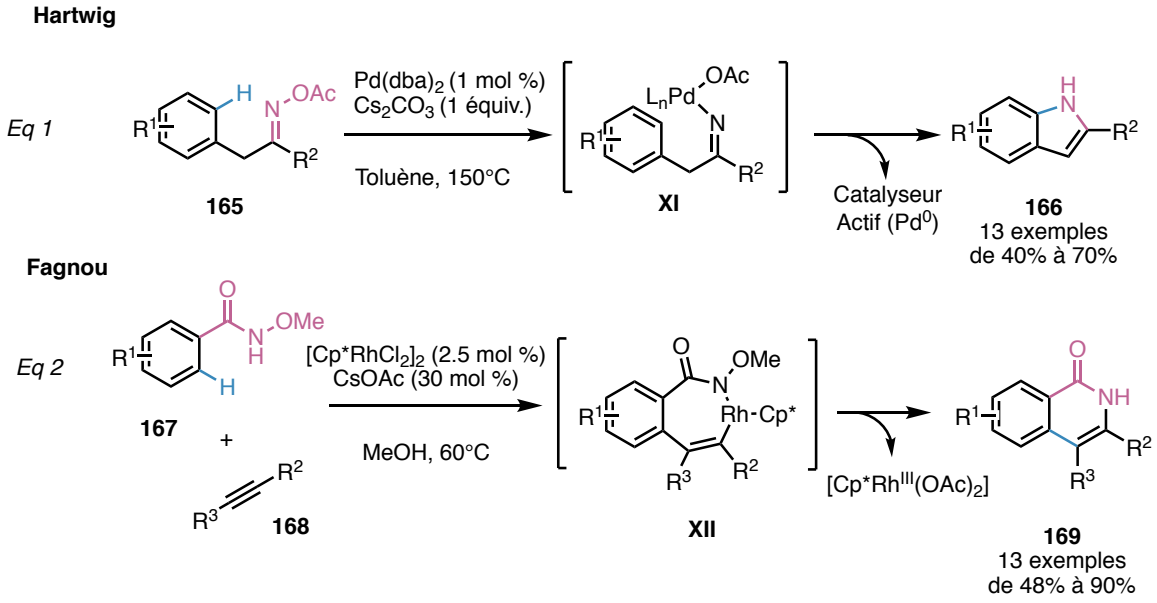


Schéma 60 – Concept d'oxydation interne

[109] Tan, Y.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3676.
[110] Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 6908.

Une étude ultérieure par le même groupe, a permis de mettre en évidence la variété de groupement *ortho*-directeur capable de réoxyder plus ou moins efficacement le catalyseur dans cette même réaction (Schéma 61).[111]

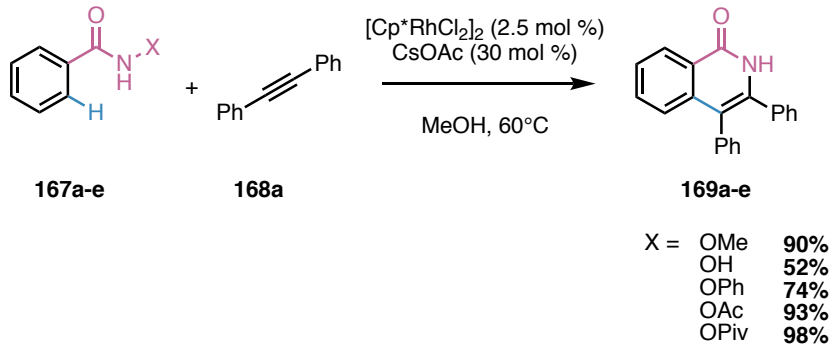


Schéma 61 - Différents oxydants internes

Dans le cas d'un *N*-acétoxybenzamide, des calculs par DFT ont permis de prouver l'aspect séquentiel de l'élimination réductrice suivie de l'addition oxydante, conduisant *in fine*, à la réoxydation du catalyseur (Schéma 62).

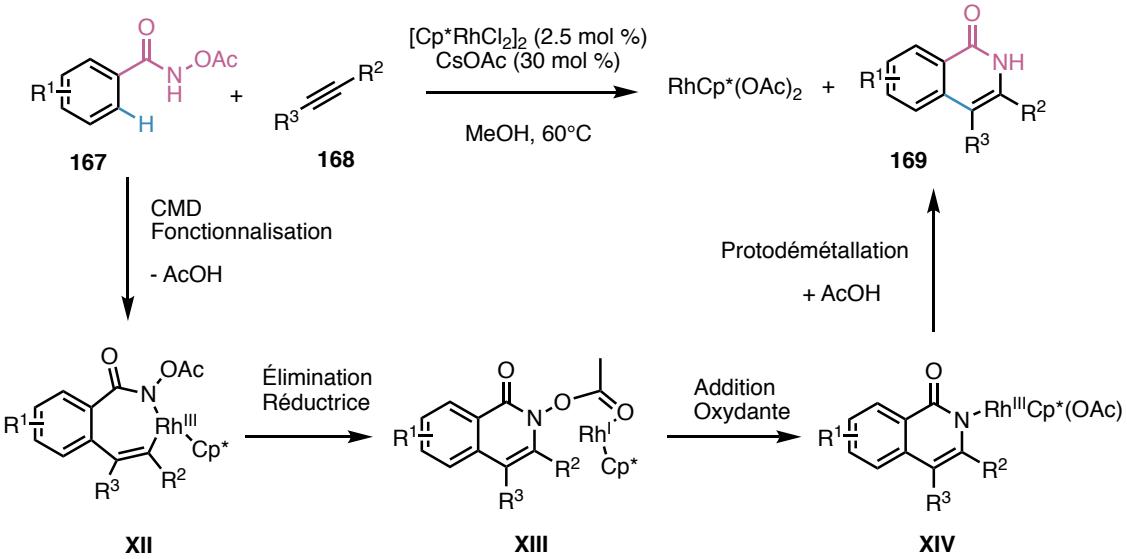


Schéma 62 - Mécanisme de la réoxydation interne

Des travaux complémentaires de DFT réalisés par Xia *et al.*[112] se sont focalisés sur les GD *N*-OPiv et *N*-OMe. Après avoir confirmé la séquence élimination réductrice - addition oxydante, ils ont démontré le rôle de l'acide acétique dans l'élimination du -OMe par un mécanisme concerté. La nature de la base, un acétate métallique, mise en jeu dans

[111] Guimond, N.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011,** *133*, 6449.
[112] Xu, L.; Zhu, Q.; Huang, G.; Cheng, B.; Xia, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3017.

cette réaction est cruciale, tant pour la préparation de l'espèce catalytique active que pour la réoxydation.

Depuis ces travaux pionniers, de nombreux groupes *ortho*-directeurs et oxydants ont été employés.[113] Ces stratégies alternatives permettent de mettre en œuvre des conditions réactionnelles plus douces et apportent une plus grande tolérance en termes de substrats possibles.

2.1.1.8. Oxydation *via* un Rh(V)

Une récente revue de Glorius *et al.* fait un bilan des preuves en faveur d'un mécanisme alternatif passant par un état d'oxydation V du rhodium (Schéma 63).[114] De manière identique à précédemment, après un passage par les intermédiaires **IX** et **X,** le métal, toujours chélaté au groupement directeur est oxydé pour donner le complexe **XV** de Rh(V). Ce dernier subit ensuite une élimination réductrice libérant le produit d'une part et l'espèce catalytique active de Rh(III) d'autre part

.

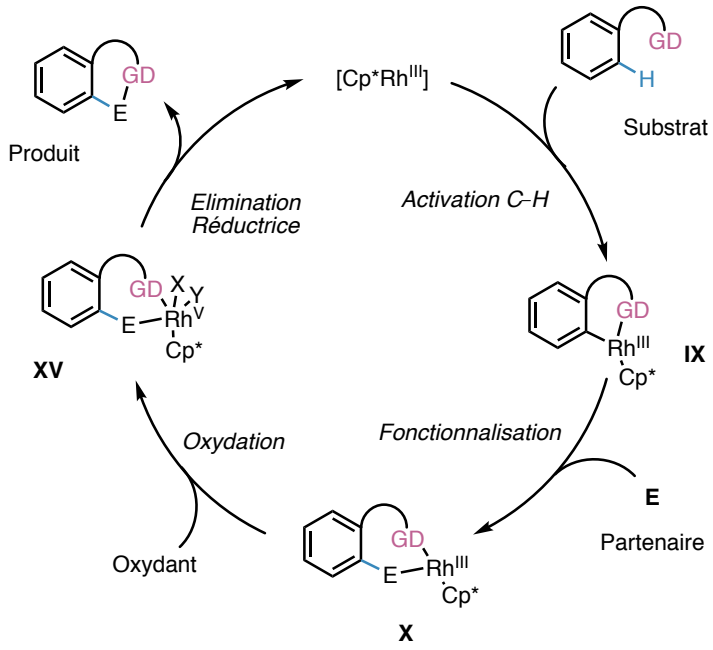


Schéma 63 - Cycle d'oxydation Rh(III)/Rh(V)/Rh(III)

2.1.1.9. Bilan

Au cours de cette introduction, les différentes étapes élémentaires du cycle catalytique ont été détaillées. Ainsi, après une étape réversible de *concerted metalation-*

[113] Pour une revue sur les différents oxydants internes : J. Mo, L. Wang, Y. Liu, X. Cui, *Synthesis* **2015**, 47, 439.
[114] Vásquez-Céspedes, S.; Wang, X.; Glorius, F.; *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 242.

deprotonation (CMD), le métallacycle formé peut réagir avec une grande diversité de partenaires de couplage. La libération du produit de la réaction peut se faire par protodémétallation ou élimination réductrice. Dans ce cas, le cycle catalytique nécessite l'apport d'un oxydant, généralement externe comme du $Cu(OAc)_2$ combiné ou non avec de l'oxygène, ou d'un oxydant interne porté par les groupements directeurs.

Ces rappels permettent de mieux appréhender la réactivité des complexes Cp*M(III), avec M = Co, Rh, Ir, dans les réactions d'activation C–H. L'utilisation du complexe Cp*Rh(III) dans des réactions intermoléculaires a été très largement exemplifiée dans la littérature. Une revue récente de Rovis *et al.*[115] a recensé les dernières avancées dans ce domaine, tant sur l'emploi du catalyseur que sur les modifications de ses ligands. Le complexe équivalent de Cp*Co(III) a été étudié dans une moindre mesure, bien qu'il présente une réactivité très proche de celle du rhodium et un coût plus faible.[116a-b]

2.1.2. Réactions d'activation C–H suivies de cyclisations intramoléculaires

Dans la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons plus particulièrement à l'utilisation de ces complexes organométalliques dans des réactions de couplages intramoléculaires, illustrées par des exemples tirés d'une revue récemment publiée dans notre équipe.[105]

2.1.2.1. Premières avancées en version intramoléculaire

En 2013, les travaux pionniers Rovis *et coll.* ont décrit l'utilisation d'un complexe de Cp*Rh(III) comme catalyseur d'une activation C–H suivie d'une cyclisation intramoléculaire sur un alcène.[117] En faisant varier la nature du groupement *ortho*-directeur, 3 chemins réactionnels différents ont pu être mis en évidence, conduisant à autant de produits différents (Schéma 64). Tout d'abord, l'étape de métallation-déprotonation concertée conduit à la formation du rhodacycle intermédiaire **XVI**, à partir du substrat **170**. Ensuite l'insertion dans la double liaison permet la formation du rhodacycle **XVII** dans lequel est inclus le groupement *ortho*-directeur. A la suite de ces

[115] Pour une revue sur l'utilisation du complexe Cp*Rh(III) : Piou, T.;, Rovis, T. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 170.
[116] Pour une revue sur l'utilisation du complexe Cp*Co(III) : a) Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498. b) Chirila, P. G.; Whiteoak, C. J.; *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 9721.
[117] Davis, T. A.; Hyster, T. K.; Rovis, T.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013,** *52*, 14181.

premières étapes communes, la nature du GD et des conditions réactionnelles vont influer sur le mécanisme.

En effet, dans le cas d'un *N*-méthyl benzamide (X = Me), en présence d'acide pivalique, une protodémétallation va relarguer le catalyseur et conduire à l'obtention du produit d'hydroarylation **171**. Si le groupement directeur possède un *N*-méthoxy benzamide (X = OMe), une β-élimination donne alors le produit de type Heck **172**. Finalement, le produit d'amidoarylation **173** quant à lui, est formé par une séquence élimination réductrice / addition oxydante, comme présentée précédemment (Schéma 62).

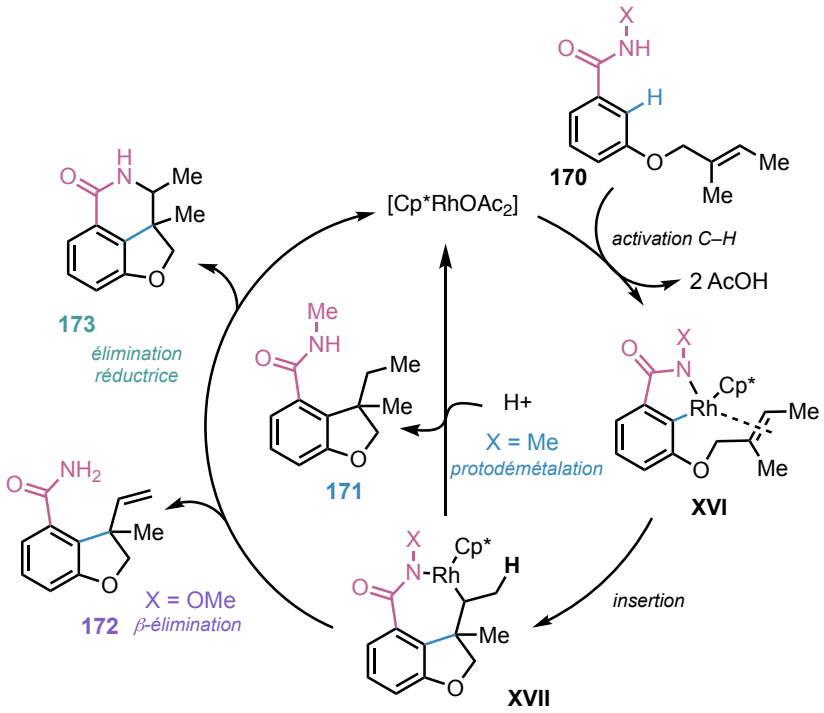


Schéma 64 - Cycle catalytique proposé

Les auteurs ont optimisé les conditions réactionnelles pour les 3 types de produits désirés (Schéma 65). Dans le cas où X = *N*-Me, en présence de $[Cp^*Rh(MeCN)_3](SbF_6)_2$ comme source de catalyseur, d'acide pivalique dans le 1,2-DCE, le produit d'hydroarylation **171** est obtenu avec un bon rendement de 84%. En utilisant le complexe $[Cp^*RhCl_2]_2$, en présence d'acétate de césium dans le méthanol, le substrat pour lequel X = *N*-OMe conduit au produit de couplage de type Heck **172** avec 83% de rendement. Dans les mêmes conditions réactionnelles, si le substrat porte un *N*-OPiv comme GD, le produit d'amidoarylation **173** est obtenu avec un rendement de 65%.

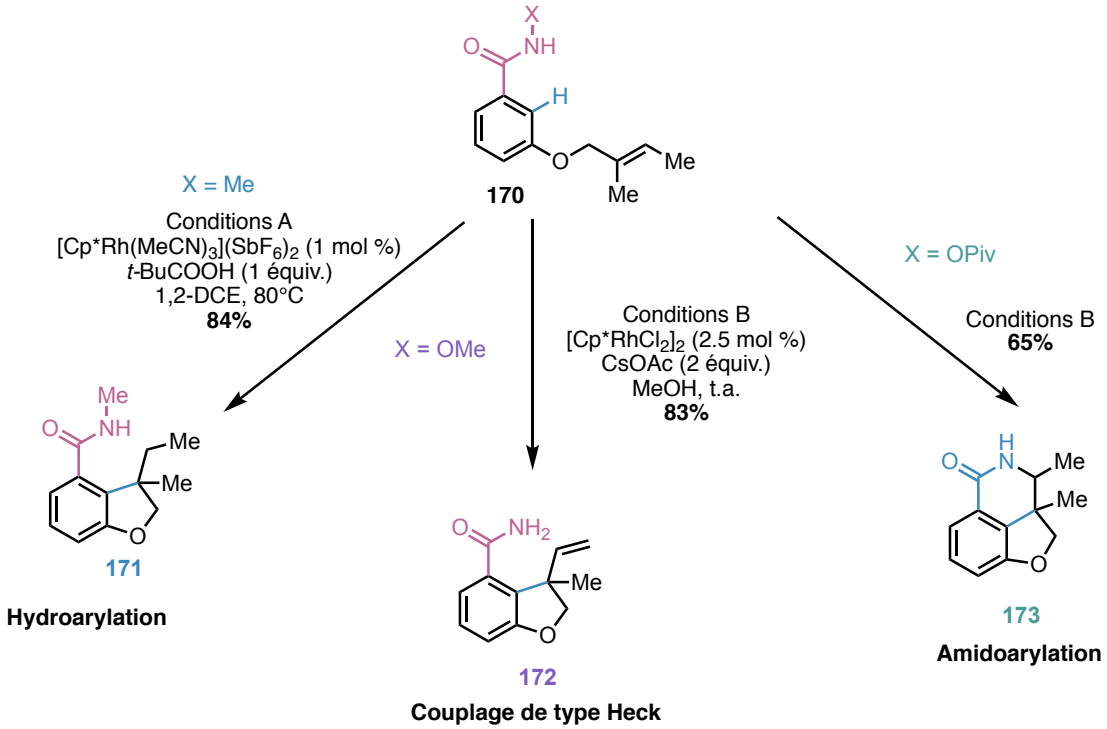


Schéma 65 – Divergence de réactivité en fonction de la nature du groupement directeur

2.1.2.2. Cas généraux

Depuis les travaux de Rovis,[117] de nombreuses approches intramoléculaires ont été décrites, pour lesquelles nous avons fait récemment un état de l'art (Schéma 66).[105] Ainsi, on peut les classer en deux grandes catégories. Dans un premier temps, le partenaire de couplage peut être directement relié à un aryle, alcyne, alcène, etc (*eq 1*). La cyclisation conduit au produit bicyclique sur lequel le groupement *ortho*-directeur peut réagir pour former un autre cycle au cours du même processus. La seconde approche fait intervenir des substrats sur lesquels le partenaire est porté par le groupement directeur (*eq 2*). A nouveau, la cyclisation permet d'obtenir des produits bicycliques ou tricycliques selon la nature du GD.

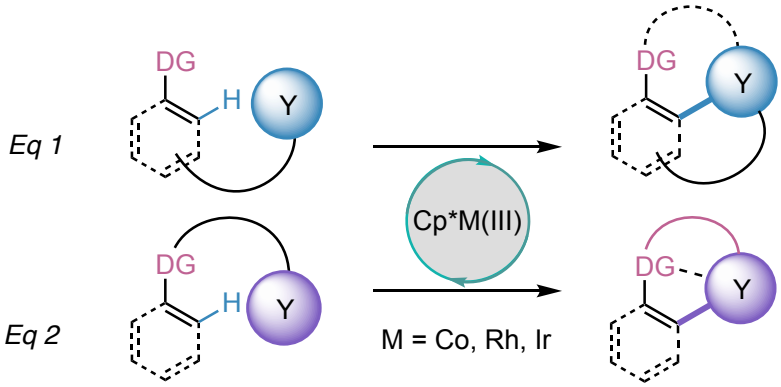


Schéma 66 - Approches générales intramoléculaires

Dans la suite de ce chapitre, ces différentes approches seront illustrées par des exemples choisis.

2.1.2.3. Approches énantiosélectives

Afin de contrôler la stéréochimie du centre quaternaire formé, de nombreux groupes se sont intéressés à la synthèse de ligands chiraux cyclopentadiènyles. L'équipe de Rovis, en 2012, avait réalisé le tour de force de combiner une streptavidine mutante avec un ligand Cp* du Rh(III) porteur d'une biotine (Schéma 67).[118] En intégrant le catalyseur dans son site actif, l'enzyme apportait une source de chiralité à la réaction d'activation C–H du substrat **174**, suivie d'un couplage intermoléculaire avec l'acrylate de méthyle **175**. La charge catalytique est diminuée à 1 mol % et la réaction se fait dans un milieu tamponné par l'acide 3-morpholino-1-propanesulfonique (MOPS), un tampon acide qui a la propriété de ne pas chélater les métaux. La dihydroisoquinolone **176** a été obtenue avec un rendement de 95% et un ratio énantiomérique de 91:9.

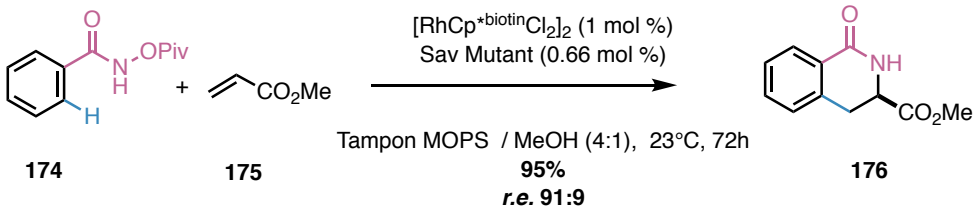


Schéma 67 - Activation C-H énantiosélective

Puis, les travaux de Cramer en 2014 ont démontré que des ligands Cp possédant une source de chiralité axiale étaient de bons ligands chiraux du rhodium (III).[119] En utilisant le pré-catalyseur **179** dans une réaction d'hydroarylation intramoléculaire sur les dérivés alcéniques **177a-g**, ils ont obtenu de nombreux exemples de synthèse de benzodihydrofuranes chiraux **178a-g**, avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 68). Cependant, les 12 étapes de synthèses pour la préparation de ce catalyseur restent une limitation dans son utilisation.

[118] Hyster, K. T.; Knorr, L.; Ward, T. R.; Rovis, T.; *Science*, **2012**, *338*, 500.
[119] Ye, B.; Donets, A. P.; Cramer, N.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 507.

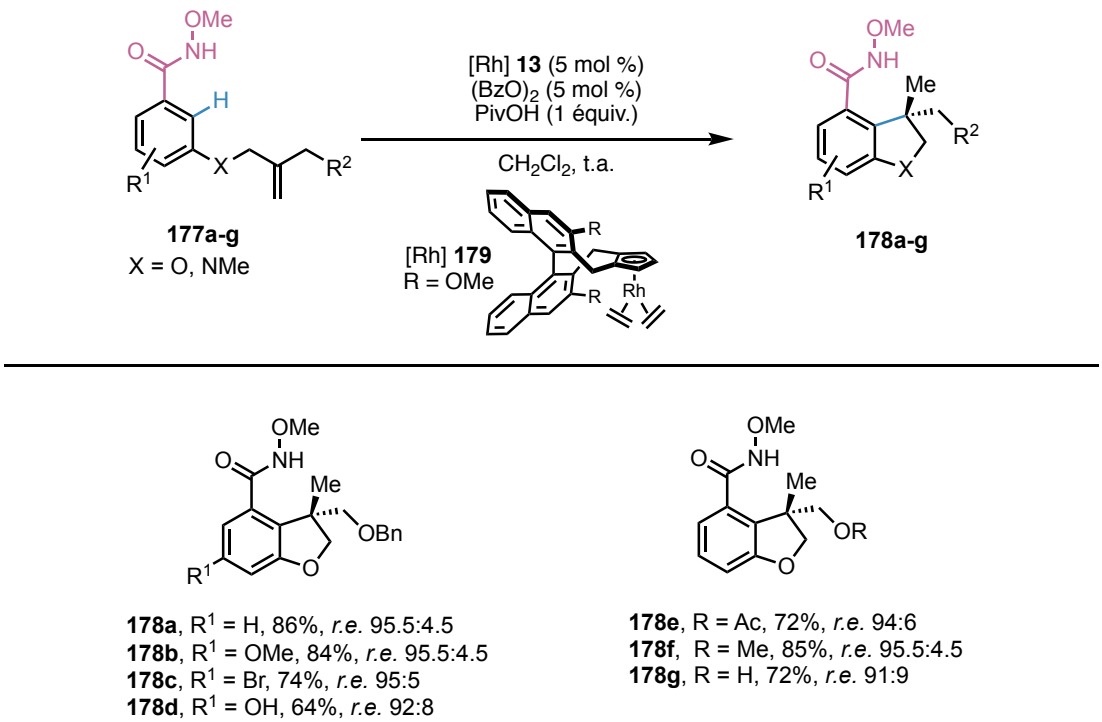


Schéma 68 - Synthèses de benzodihydrofuranes chiraux

Suivant cet exemple, les équipes de You,[120] de Lam,[121] de Waldmann[122] ou encore très récemment de Perekalin[123] ont proposé divers systèmes catalytiques chiraux, exclusivement employés dans des réactions intermoléculaires à ce jour.

2.1.2.4. Synthèse de dérivés indoliques

En 2014, les groupes de Liu,[124] Jia[125] et Li,[126] ont décrit indépendamment une réaction intramoléculaire d'amidoarylation d'alcynes. Dans cette approche, le partenaire de couplage est lié au cycle aromatique. En présence de $[Cp^*Rh(MeCN)_3][SbF_6]_2$ dans l'acétone ou le *t*-AmOH, dans des conditions oxydantes douces, les indoles tricycliques ont pu être obtenus avec bons rendements (Schéma 69). Les différents substituants portés par le phényle attaché à l'alcyne ont une faible influence sur cette réaction, les indoles **181a-c** étant obtenus avec des rendements modestes de 53% à 63%. Cependant, la substitution en *ortho* du groupement directeur joue un rôle crucial. Les indoles **181d-e** portant respectivement un méthyle ou un méthoxy dans cette position ont été isolés avec

[120] a) Zheng, J.; You, S.-L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13244. b) Zheng, J.; Wang, S.-B.; Zheng, C.; You, S.-L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4880.
[121] Reddy Chidipudi, S.; Burns, D. J.; Khan, I.; Lam, H. W.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13975.
[122] Jia, Z.-J.; Merten, C.; Gontla, R.; Daniliuc, C. G.; Antonchick, A. P.; Waldmann; H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2429.
[123] Trifonova, A. E.; Ankudinov, M. N.; Mikhaylov, A. A.; Chusov, A. D.; Nelyubina, V. Y.; Perekalin, D. S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1.
[124] Zhang, X.; Li, Y. Shi, H.; Zhang, L.; Zhang, S.; Xu, X.; Liu, Q.; *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 7306.
[125] Tao, P.; Jia, Y.; *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7367.
[126] Zhou, B.; Yang, Y.; Tang, H.; Du, J.; Feng, H.; Li, Y.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3900.

des rendements quasi quantitatifs. Une très forte chute de rendement a été observée lorsque cette position est occupée par un atome de chlore électroattracteur. Il est également possible de substituer le phényl porté par l'alcyne par un groupement silylé, un thiophène ou un méthyle pour conduire respectivement aux indoles **181g-i** avec des bons rendements. Enfin, un cycle à 8 chaînons **181j** a pu être formé avec un rendement de 62%.

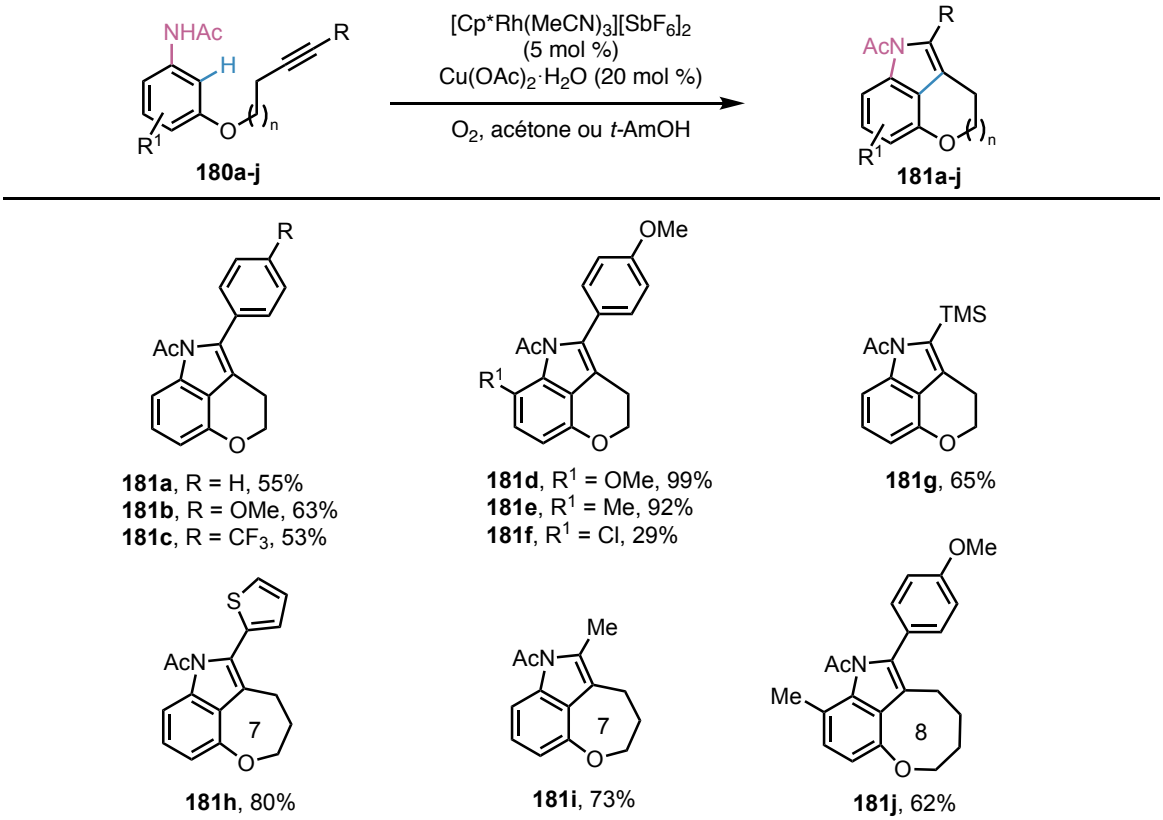


Schéma 69 - Synthèse d'indoles tricycliques

En 2016, cette stratégie a été appliquée à la synthèse totale de ht-13-A **185**, réalisée à l'échelle du gramme. Cet alcaloïde indolique extrait de *streptomyces sp.* possède une forte affinité pour les récepteurs de la sérotonine (Schéma 70).[127] Le dérivé alcynique **182** est cyclisé dans les mêmes conditions que précédemment décrites. Les indoles **183a-c** sont obtenus avec un rendement global de 84% malgré les déprotections partielles des éthers silylés. Après 3 étapes de fonctionnalisation, le composé ht-13-A **185** est isolé avec un rendement global de 9% en 11 étapes.

[127] Kamigauchi, T.; Yasui, M. PCT Int. Appl. (2000), WO2000059909 [CAN 133:267009].

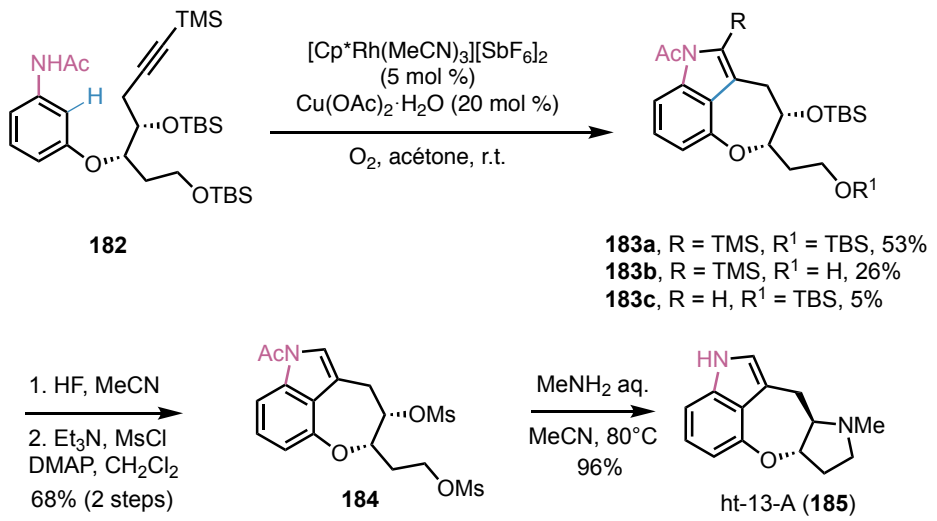


Schéma 70 - Synthèse totale de ht-13-A

Dans une seconde approche pour la synthèse de dérivés indoliques, le partenaire de couplage est porté par le groupement directeur qui agit également comme oxydant interne (Schéma 71).[128] Les dérivés de *N*-acétyle hydrazine **186a-f** sont engagés en présence de $[Cp^*RhCl_2]_2$, d'acétate de césium dans le 1,2-DCE pour former les dérivés indoliques **187a-f** avec de bons rendements, allant de 60% à 82%. Au cours de cette réaction, la liaison *N*–*N* est rompue pour réoxyder le catalyseur.[129] Les substituants présents sur le cycle aromatique ont peu d'influence sur le cours de la réaction, conduisant aux indoles **187a-c** avec des rendements de 60% à 82%. De même, il est possible de substituer le phényl porté par l'alcyne pour donner les indoles **187d-e** avec de bons rendements. Finalement, une hydrazine portant un noyau naphthalène a conduit à la formation du produit **187f** avec un rendement de 70%.

[128] Zhou, B.; Du, J.; Yang, Y.; Li, Y.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12768.
[129] Wu, W.; Ren, D.; Xu, B.; Ma, X.; Huang C.; Zhang, J.; Liu, T.; *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1885.

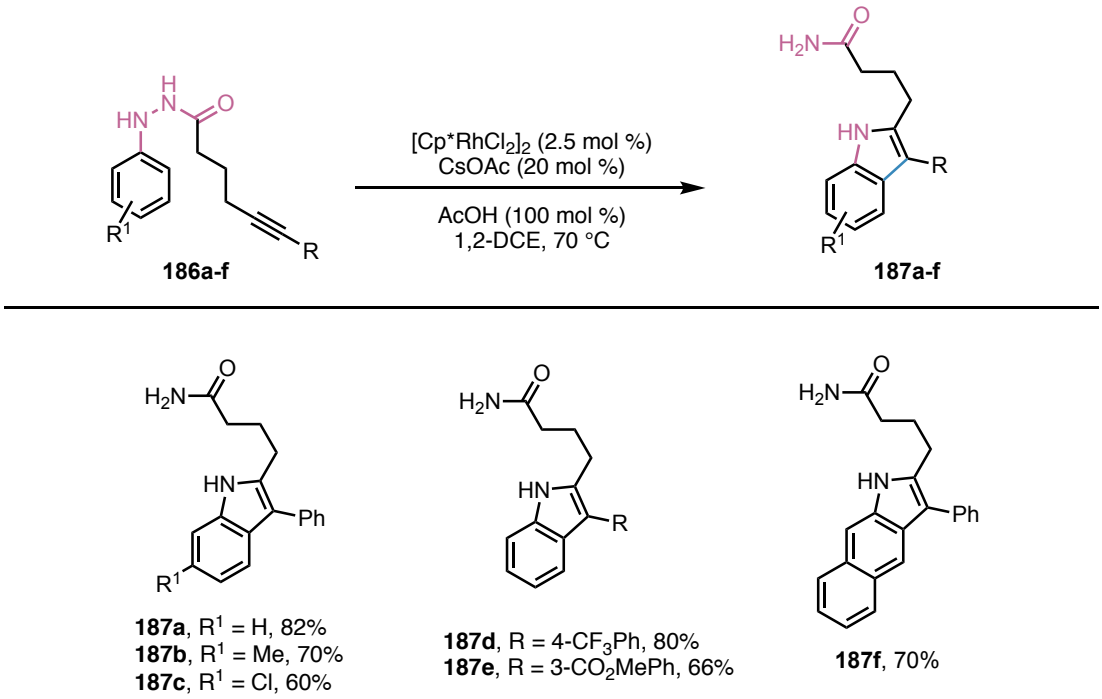


Schéma 71 - Synthèse de dérivés indoliques

Cette approche a été employée avec succès dans la synthèse totale de la (±)-goniomitine **191**, un alcaloïde indolique isolé des racines de *gonioma malagasy*,[130] qui possède une toxicité à l'égard de la lignée cellulaire leucémique L1210 (Schéma 72). [131] L'alcyne **189** est cyclisé dans les conditions réactionnelles précédemment décrites et traité en milieu acide afin de former le cœur tricyclique de l'intermédiaire **190**. Après 6 étapes, la (±)-goniomitine **191** est obtenue avec un rendement global de 15%.

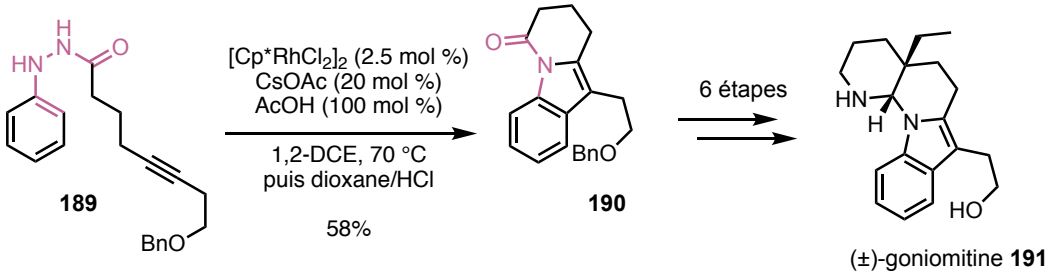


Schéma 72 - Synthèse totale de la (±)-goniomitine 71

2.1.2.5. Synthèse d'azafluorènes

Les travaux de Shibata ont mis en évidence un mécanisme original de « rollover » permettant de passer des rhodacycles intermédiaires **XVIII** au **XIX** puis aux produits souhaités **193a-h**, lorsque le groupement directeur est une pyridine (Schéma 73). Ainsi,

[130] Randriambola, L.; Quirion, J.-C.; Kan-Fan, C.; Husson, H.-P.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2123.
[131] Lewin, G.; Schaeffer, C.; Hocquemiller, R.; Jacoby, E.; Leonce,S.; Pierre, A.; Atassi, G. *Heterocycles,* **2000**, *53*, 2353.

les azafluorènes **193a-b** ont pu être obtenus en faisant réagir des alcènes[132] mais la réaction a été plus amplement exemplifiée en utilisant des alcynes comme partenaires.[133] Des groupements électroattracteurs **193c** ou électrodonneurs **193d** sur le cycle aromatique, ont permis d'isoler les 4-azafluorènes **193c-e** avec de bons rendements, de 60% à 71%. Plus intéressant encore, les dérivés furaniques et thiophéniques **193f-h** ont été obtenus avec des rendements très variables, de 52% à 90%, selon la position de l'hétéroatome sur le cycle.

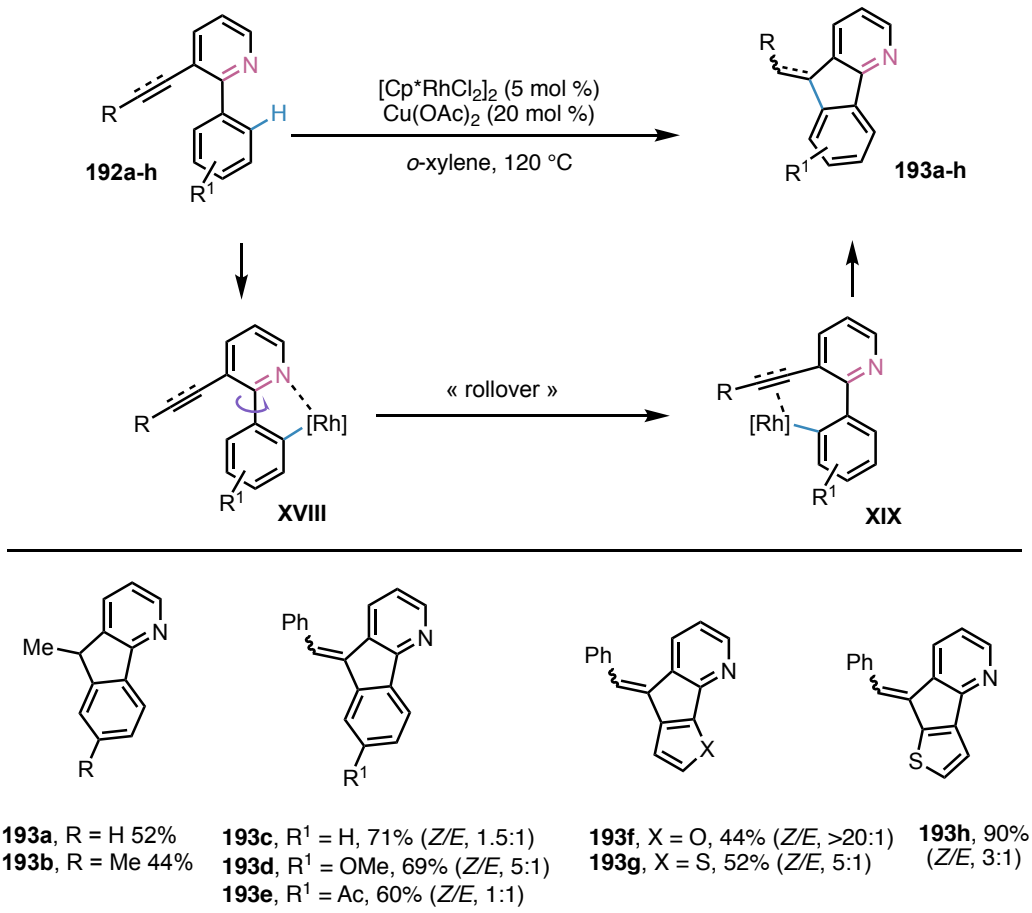


Schéma 73 - Mécanisme de "rollover"

2.1.2.6. Macrocyclisation par activation C–H

La synthèse de différentes pyridones macrocycliques a été décrite par le groupe de Meyer et Cossy en 2017 en faisant intervenir l'activation C–H d'une liaison alcénique (Schéma 74).[134] Afin d'obtenir les produits **195a-i** avec de bons rendements, il est nécessaire d'ajouter le substrat sur 30 minutes au reflux du méthanol. Moyennant cette

[132] Shibata, T.; Takayasu, S.; Yuzawa, S.; Otani, T.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5106.
[133] Shibata, T.; Takayasu, S.; *Heteroatom Chem.* **2014**, *25*, 379.
[134] Krieger, J.-P.; Lesuisse, D.; Ricci, G.; Perrin, M.-A.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2706.

limitation technique, les macrocycles à 12 chaînons **195a-c** portant des cycles aromatiques substitués ont été isolés avec de très bons rendements de 72% à 86%. Il est aussi possible de placer un atome d'azote dans le cycle formé, comme le démontre le produit **195f** obtenu à hauteur de 81%. Deux exemples de cycles à 14 chaînons **195g-h** ont été formés avec des rendements de 94% et 74% respectivement. Pour conclure leur étude, le macrocycle **195i** à 21 chaînons, portant un triazole, a été isolé avec un rendement modeste de 33%.

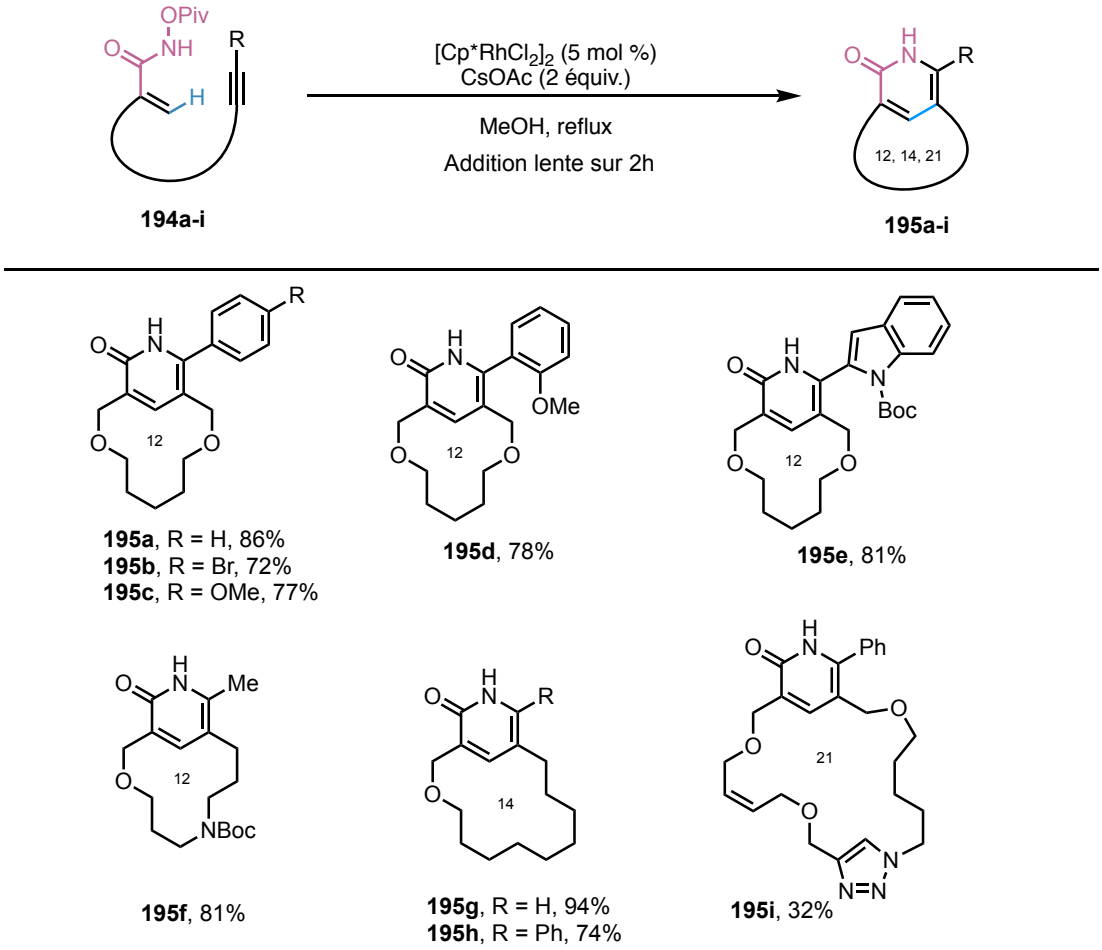


Schéma 74 - Synthèse de pyridones macrocycliques par Meyer et Cossy

2.1.3. Travaux antérieurs du laboratoire

2.1.3.1. Première synthèse totale de la (±)-galanthamine

Depuis de nombreuses années, notre équipe s'intéresse à la synthèse totale de molécules naturelles,[135] notamment la (±)-galanthamine **198**, un alcaloïde qui est utilisé pour le traitement palliatif des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer (Schéma 75). La synthèse développée par l'équipe fait intervenir une réaction clef de couplage de Heck pour former le centre quaternaire de la molécule **197** à partir de l'intermédiaire iodé **196**.[136] Ensuite, 7 étapes de synthèse sont nécessaires pour achever la synthèse totale de la (±)-galanthamine **198**, avec un rendement global de 12% sur 8 étapes.

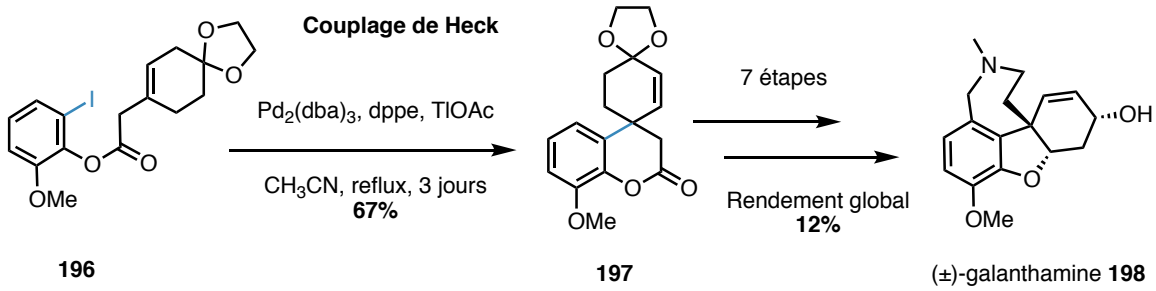


Schéma 75 - Synthèse totale de la (±)-galanthamine par Guillou *et al.*

Dans le cadre d'une étude de relation structure-activité, l'équipe avait envisagé la synthèse d'un analogue azoté, la (±)-5-azagalanthamine **199**, en utilisant cette approche (Schéma 76). Suivant cette stratégie, un intermédiaire **201** avancé a pu être obtenu, à partir de l'intermédiaire iodé **200a** (R^1=H). Cependant, l'étape clef de Pictet-Spengler, pour former le cycle à 7 chaînons **202**, n'a pas fonctionné malgré de nombreuses tentatives. Une approche alternative, faisant intervenir le substrat **200b** ($R^1 \neq H$) substitué en *ortho,ortho'*, n'a donné aucun résultat, l'insertion du palladium étant bloquée par l'encombrement stérique autour de la liaison C–I.[137]

[135] a) Pereira, J.; Barlier, M.; Guillou, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3101. b) Varin, M. ; Barré, E. ; Iorga, B. ; Guillou, C. *Chem-Eur. J.* **2008**, *14*, 6606.
[136] Guillou, C.; Beunard, J.-L.; Gras, E.; Thal, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4745.
[137] T. Hromjakova, *Étude synthétique d'un analogue azoté de la galanthamine*, Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay, **2015**, 337 pages.

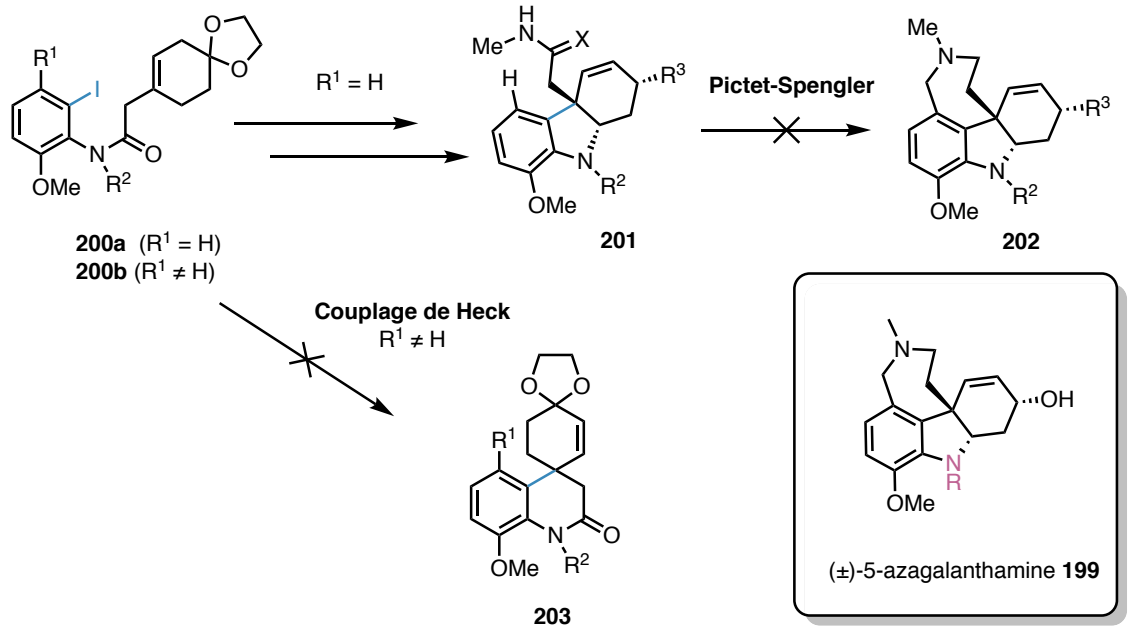


Schéma 76 - Approches synthétiques de la (±)-5-azagalanthamine 199

2.1.3.2. Nouvelle analyse rétrosynthétique de la (±)-5-azagalanthamine **199**

Les dernières avancées de la catalyse organométallique ouvrent toutefois de nouvelles perspectives pour la synthèse de cet intermédiaire azoté **203**. En effet, récemment l'équipe de Rovis a montré qu'il était possible de réaliser une réaction de type Heck intramoléculaire *via* une activation C–H catalysée par le Rh (III) et *ortho*-dirigée par un *N*–OMe amide (Schéma 77).[117] Le dérivé benzofurane **172** est obtenu en une étape à partir du benzamide **170**, avec un bon rendement de 83%.

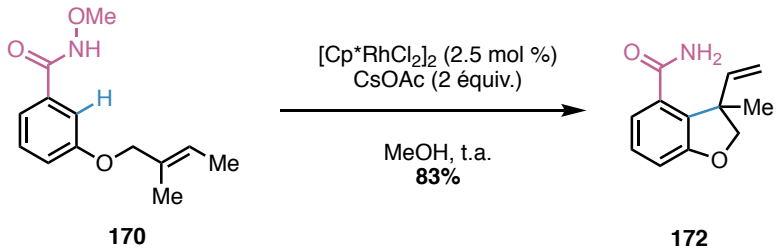


Schéma 77 - Réaction de type Heck par activation C-H

Ainsi, cette découverte nous permet de proposer une nouvelle rétrosynthèse de la (±)-5-azagalanthamine **199** qui utiliserait la même stratégie générale, mais qui ferait intervenir une réaction de type Heck pour former le centre quaternaire de la molécule **204** à partir de l'intermédiaire linéaire **205** (Schéma 78).

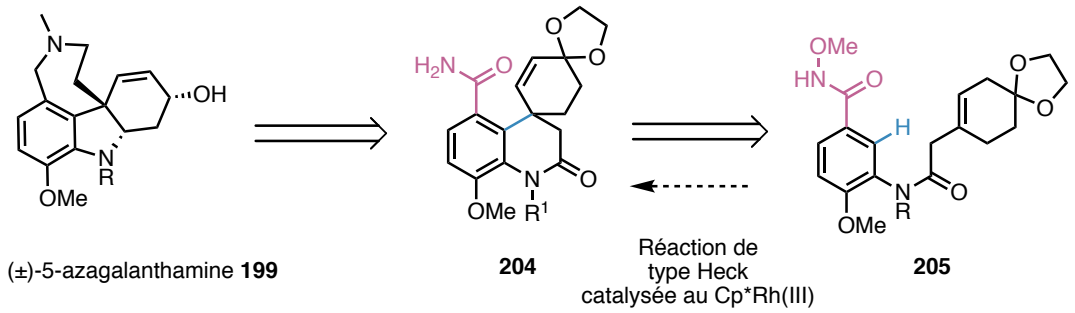


Schéma 78 - Rétrosynthèse proposée de la (±)-5-azagalanthamine 199

La suite de ce chapitre présentera les travaux réalisés au sein de l'équipe afin de développer une nouvelle réaction de spirocyclisation de type Heck, catalysée au Cp*Rh(III), intégrés dans une approche synthétique de la (±)-5-azagalanthamine **199**.

2.1.3.3. Réaction de spirocyclisation catalysée au Rh(III) développée au laboratoire

Dans l'optique d'accéder rapidement et efficacement au précurseur de la galanthamine présenté précédemment, une première méthodologie de synthèse a été développée au laboratoire permettant d'accéder à des dérivés spirocycliques.[138] A partir de divers substrats alcéniques **206a-e**, la synthèse de spirocycles **207a-e** a pu être réalisée avec de bons rendements, allant de 57% à 88% (Schéma 79).

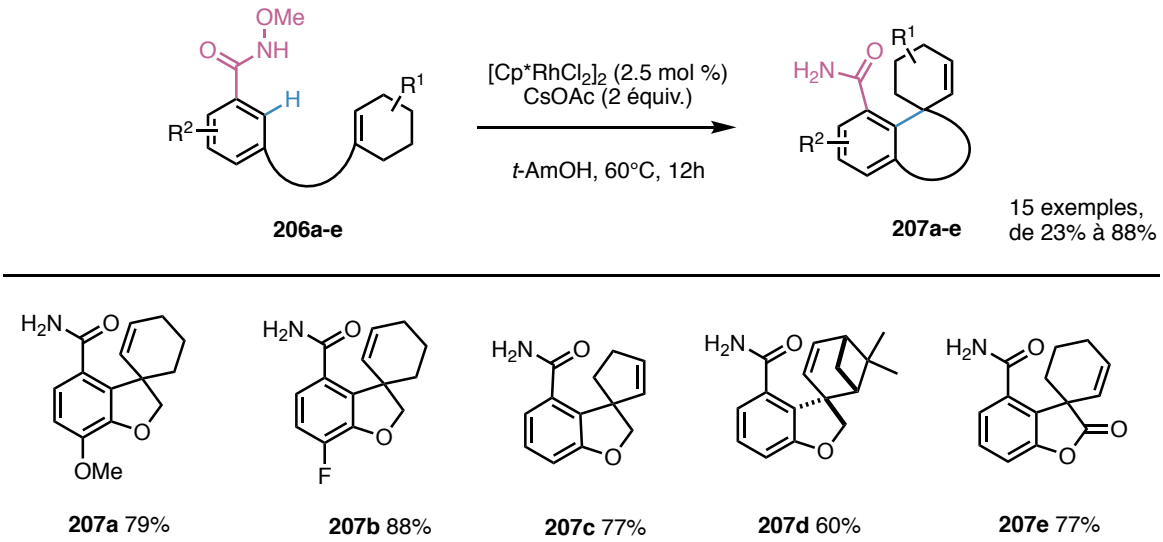


Schéma 79 - Spirocyclisation de type Heck catalysée par le Cp*Rh(III)

[138] Chabaud, L.; Raynal, Q.; Barre, E.; Guillou, C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3880.

Parmi les 15 molécules obtenues, diverses modifications sur le cycle aromatique ont pu être réalisées, tout en conservant d'excellents rendements. Par exemple, le spirocycle **207a** portant un groupement -OMe électrodonneur ainsi que l'analogue fluoré électroattracteur **207b**, ont été obtenus avec des rendements respectifs de 79% et 88%. Le cyclohexène a été également remplacé par un cyclopentène ou un dérivé du myrtenol, fortement encombré, pour conduire aux spirocycles **207c** et **207d**. Finalement, afin de se rapprocher de l'intermédiaire désiré pour la synthèse de la galanthamine, le composé **207e** a été préparé avec un bon rendement de 77%, prouvant la viabilité de cette stratégie.

De surcroit, ces composés sont une excellente plateforme modulable, comme le prouvent les multiples post-fonctionnalisations effectuées (Schéma 80). Le spirocycle époxydé **208** est isolé avec un rendement modeste de 68%. Il est possible de déshydrater le groupement directeur pour obtenir quasi quantitativement le nitrile **209** correspondant. Le réarrangement d'Hofmann donne le carbamate **210**, saponifié pour donner l'aniline spirocyclique **211** avec un excellent rendement. Une oxydation allylique, catalysée au manganèse conduit aux énones spirocycliques **212** et **213** avec de bons rendements.

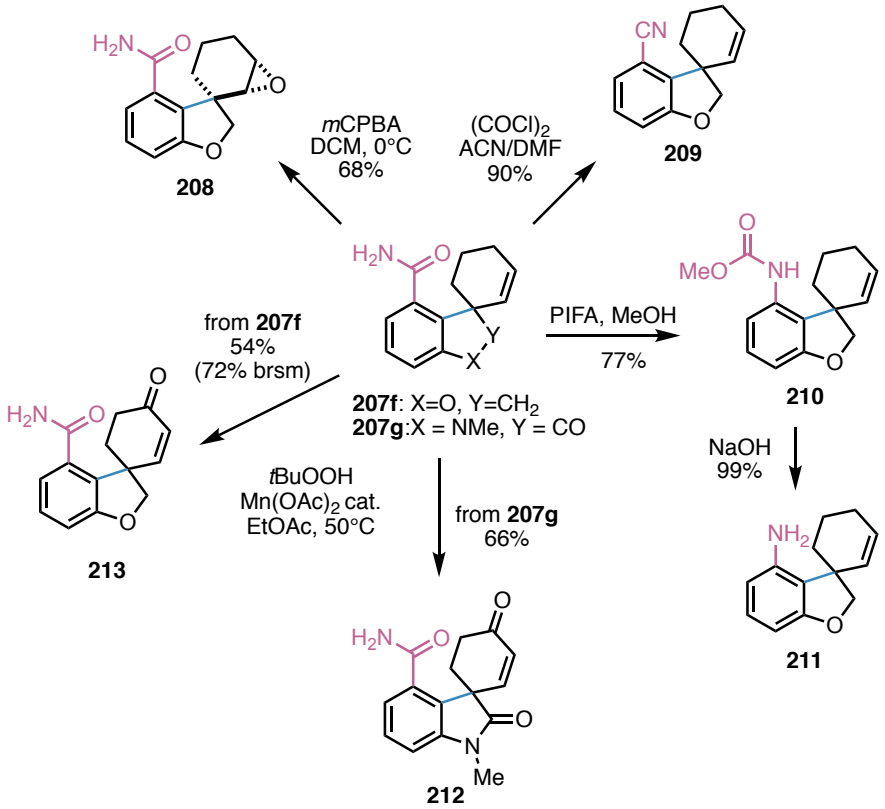


Schéma 80 - Post-fonctionnalisations des spirocycles

2.1.3.4. Tentative d'application à la synthèse de la (±)-5-azagalanthamine

Une fois les conditions optimales en main, la synthèse de l'analogue azoté **204** de la galanthamine présentée précédemment a été envisagée. Le précurseur **205** a été synthétisé et engagé dans les mêmes conditions réactionnelles. Cependant, le spirocycle **204** n'a pu être isolé (Schéma 81). Malgré le développement d'une méthodologie efficace pour la synthèse de multiples spirocycles, il n'a pas été possible d'obtenir l'intermédiaire désiré pour la synthèse totale de la (±)-5-azagalanthamine **199**.

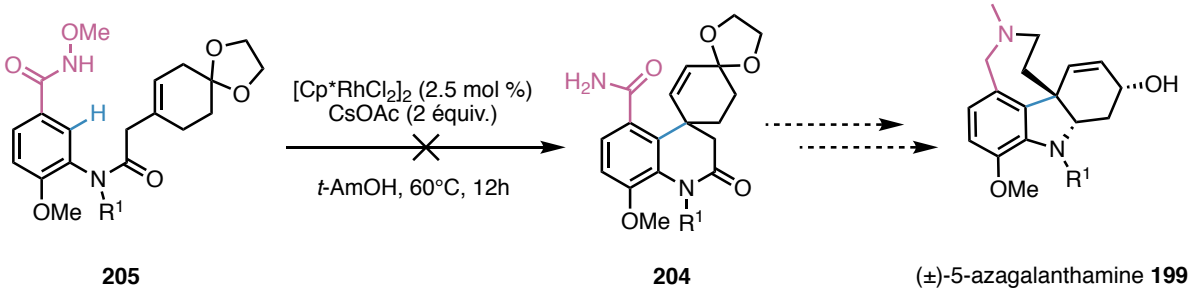


Schéma 81 – Tentative de synthèse de l'analogue 199 azoté de la galanthamine

2.1.3.5. Bilan et perspectives

A travers cette première étude, nous avons démontré qu'il était possible, grâce à une activation C–H catalysée au rhodium (III), d'obtenir des molécules spirocycliques complexes. Cette recherche s'insère dans un projet plus global de synthèse totale de molécules naturelles ou non-naturelles ayant une activité biologique. Fort de cette expertise en catalyse organométallique, plus particulièrement dans cette réaction de type Heck, nous avons souhaité étudier son application dans la synthèse d'autres squelettes de molécules biologiquement actives. Dans la suite de ce manuscrit seront détaillées deux méthodologies de synthèse permettant d'accéder aux spiropipéridines et azépinones selon cette stratégie.

2.2. Synthèse de spiropipéridines par activation C–H

2.2.1. Rappels bibliographiques sur les spiropipéridines

2.2.1.1. Utilisation de spiropipéridines en thérapeutique humaine

De manière générale, les spirocycles sont présents dans de très nombreuses molécules naturelles ou synthétiques ayant des activités biologiques d'intérêt. Parmi eux, les spiropipéridines ont été la cible privilégiée des chimistes médicinaux. En effet, la structure du squelette spiropipéridine lui procure une géométrie spatiale particulière, lui conférant le statut de « structure privilégiée ».[139a,b] Par exemple, on retrouve des inhibiteurs de la tryptase humaine **214** (traitement de l'arthrite),[140] des inhibiteurs des récepteurs ghrelin **215** (traitement de l'obésité),[141] dont l'Ibutamoren **216** (traitement des déficiences de l'hormone de croissance),[142] commercialisé par Merck, qui possèdent cette similarité structurale (Figure 10). On peut alors simplifier le squelette d'intérêt sous forme du spirocycle **217**.

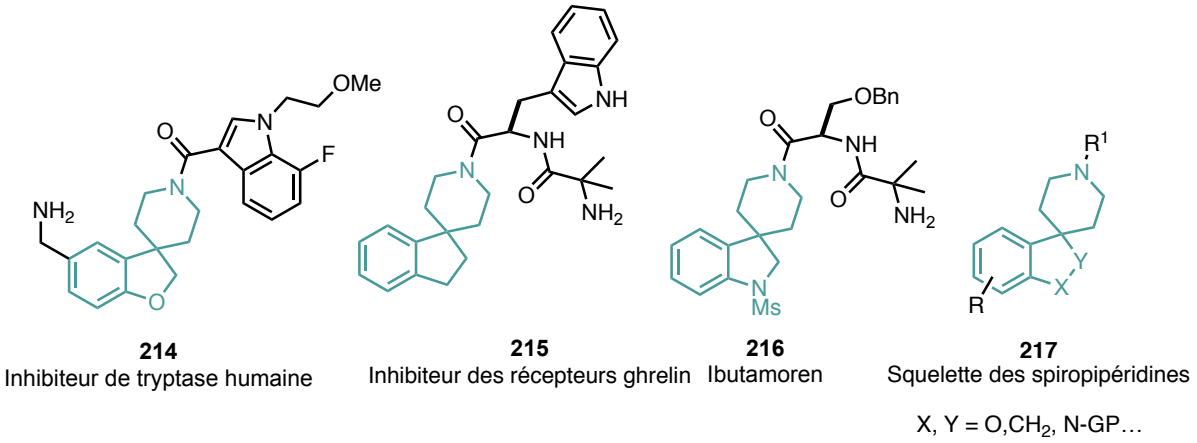


Figure 10 - Structure de spiropipéridines biologiquement actives

[139] a) Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347 b) Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014,** *24*, 3673.
[140] Costanzo, M. J.; Yabut, S. C.; Zhang, H.-C.; White, K. B.; de Garavilla, L.; Wang, Y.; Minor, L. K.; Tounge, B. A.; Barnakov, A. N.; Lewandowski, F. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2114.
[141] Moulin, A.; Ryan, J.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *ChemMedChem*, **2007,** *2*, 1242.
[142] Dean, D. C.; Nargund, R. P.; Pong, S.-S.; Chaung, L.-Y. P.; Griffin, P.; Melillo, D. G.; Ellsworth, R. L.; Van Der Ploeg, L. H.; Patchett, A. A.; Smith, R. G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1767.

2.2.1.2. Synthèses de spiropipéridines

Dans leurs travaux sur la synthèse d'analogues de la morphine **218**, l'équipe de Pacheco,[143a,b] dès 1979, a décrit une réaction de déshydratation du diol **219** catalysée par le HMPA pour conduire à la spiropipéridine **220** (Schéma 82). Dans la même optique, des industriels se sont intéressés à une approche par substitution nucléophile aromatique à partir du dérivé fluoré **221**.[144]

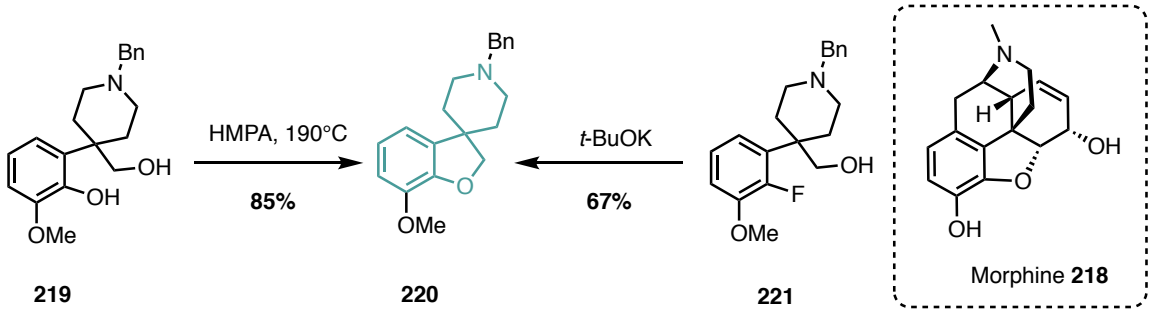


Schéma 82 - Approches de Pacheco

Les analogues azotés de spiropipéridines ont été synthétisés en utilisant une substitution nucléophile aromatique par plusieurs groupes.[145a-b] Plus particulièrement, au cours de la recherche de nouveaux composés ayant une activité anticoagulante, une équipe de Bristol-Myers Squibb a appliqué cette dernière approche à la synthèse d'indolines spiropipéridines **223** (Schéma 83).[146] Le groupement nitrile du substrat **222** est réduit par du $LiAlH(OEt)_3$ et cyclise *in situ* pour donner le dérivé indolique **223**. Une seconde stratégie mettant en œuvre une indolisation de Fischer leur a permis d'obtenir une librairie de molécules afin d'en étudier les propriétés biologiques.

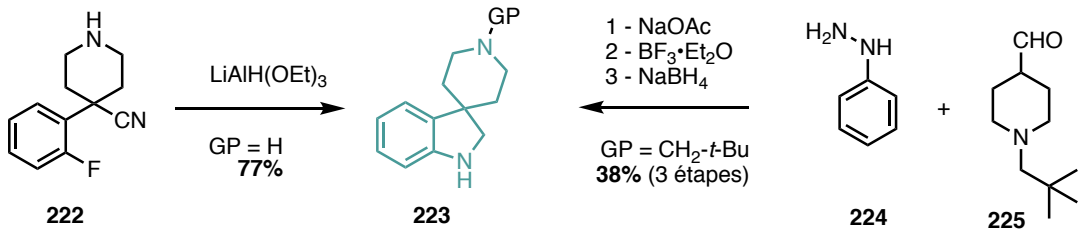


Schéma 83 - Indolines spiropipéridines

[143] a) Gervais, C.; Anker, D.; Chareire, M.; Pacheco, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979**, 241. b) Gervais, C.; Anker, D.; Carrer, G.; Pacheco, H. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 745.
[144] Hong, X.; Hughes, T. V.; Miller, N. A.; Mis kowski, T. A.; Sehon, C. A. PCT Int. Appl., WO2010080873 (A1), 2010; *Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 204328.
[145] (a) Xie, J.-S.; Huang, C. Q.; Fang, Y.-Y.; Zhu, Y.-F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4875. (b) Ye, L.; Tian, Y.; Li, Z.; Jin, H.; Zhu, Z.; Wan, S.; Zhang, J.; Yu, P.; Zhang, J.; Wu, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 370.
[146] Qiao, J. X.; Wang, T. C.; Ruel, R.; Thibeault, C.; L'Heureux, A.; Schumacher, W. A.; Spronk, S. A.; Hiebert, S.; Bouthillier, G.; Lloyd,J.; *et al. J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9275.

Bakshi *et al.* ont décrit l'utilisation d'une acylation de Frields-Craft pour obtenir l'indanone **227** portant une partie spiropipéridine (Schéma 84).[147] Cependant, les rendements de ces réactions ne sont pas précisés dans ces travaux. On peut noter toutefois qu'il est nécessaire de déprotéger la pipéridine, avant de la protéger à nouveau à la suite de la cyclisation, rallongeant ainsi la synthèse.

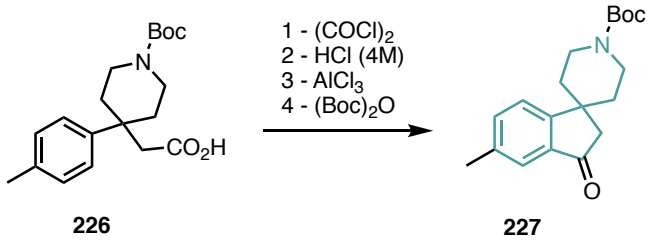


Schéma 84 – Acylation de Friedel-Craft

La spiropipéridine **229** a été obtenue en suivant la méthodologie de cyclisation radicalaire développée en 1996 par Abraham,[148] avec un bon rendement de 85% sur cette étape-clef (Schéma 85). [140] Néanmoins, la préparation du substrat **228** nécessite 4 étapes de synthèse et des purifications par HPLC préparative, pour un rendement global de 35%. De plus, la cyclisation se réalise à très haute dilution et haute température, emploie aussi un réactif stannylé toxique, ce qui complique la montée en échelle.

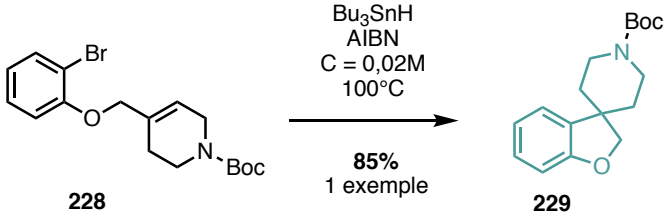


Schéma 85 - Cyclisation radicalaire

Finalement, l'équipe de Leflemme a utilisé une réaction de Heck intramoléculaire pour obtenir les dérivés **231a-d**, avec de bons rendements, en utilisant le catalyseur d'Herrmann–Beller, en présence de sels d'argent (Schéma 86).[149] Toutefois, cette approche reste très limitée dans la diversité des substrats et nécessite de très hautes températures pour obtenir des rendements acceptables. Au cours de leur étude, seuls les

[147] He, S.; Ye, Z.; Dobbelaar, P. H.; Sebhat, I. K.; Guo, L.; Liu, J.; Jian, T.; Lai, Y.; Franklin, C. L.; Bakshi, R. K.; *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2106.
[148] Abraham, J. A.; Chen, M-H. *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 5233.
[149] Leflemme, N.; Stoit, R. A.; Borghese, A. *Tetrahedron Letters,* **2012**, *53*, 2432.

dérivés portant les régioisomères **231a-c** (R^1 = OBn) ont été obtenus avec des rendements compris entre 81% et 86%.

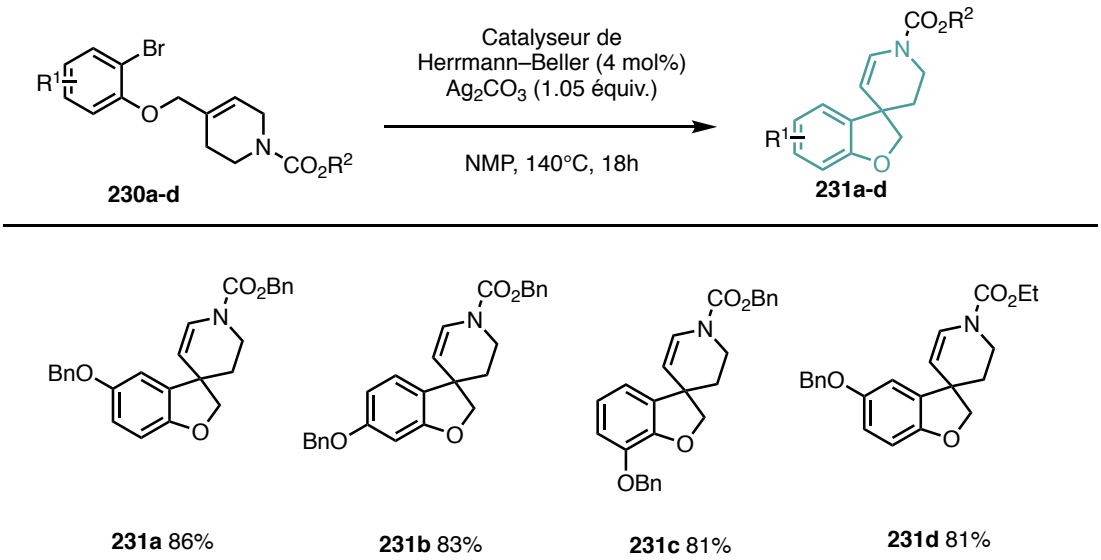


Schéma 86 - Réaction de Heck intramoléculaire

Les approches présentées ci-dessus ont permis d'atteindre les cibles souhaitées par les équipes de chimistes médicinaux, mais présentent toutes des inconvénients notables (Schéma 87). La préparation des substrats n'est pas toujours aisée, faisant parfois intervenir des réactifs hautement toxiques, les groupements protecteurs ne sont pas toujours adaptés et les conditions réactionnelles drastiques ne permettent pas d'introduire beaucoup de variété dans le squelette obtenu.

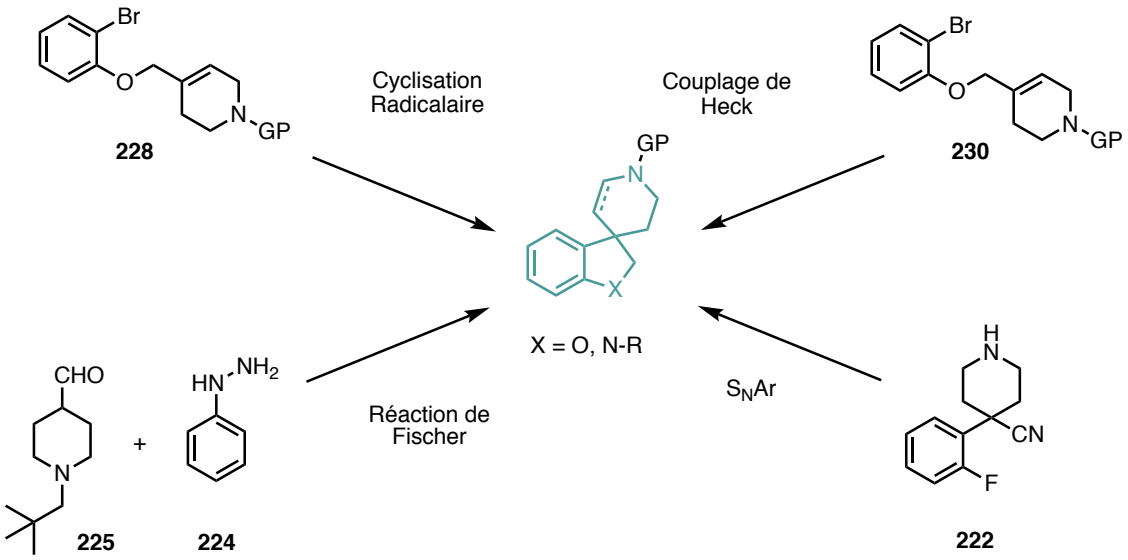


Schéma 87 - Résumé des approches synthétiques de spiropipéridines

2.2.1.3. Analyse rétrosynthétique

En nous appuyant sur les résultats préalables de l'équipe et par similarité avec les travaux de Leflemme,[149] nous avons envisagé l'obtention du motif spiropipéridine **232** par une réaction de type Heck intramoléculaire catalysée par le rhodium (III) à partir du substrat **233** portant la pipéridine mono-insaturée et protégée (Schéma 88). Ce dernier pourrait être obtenu après saponification de l'ester et couplage peptidique avec la *N*-méthoxyamine, le groupement *ortho*-directeur, sur la molécule **234**. La pipéridine proviendrait de la réduction partielle du motif pyridine de l'intermédiaire **235**, qui lui-même serait formé par la *O*-alkylation du phénol **237** correspondant par la 4-chlorométhylpyridine **236**.

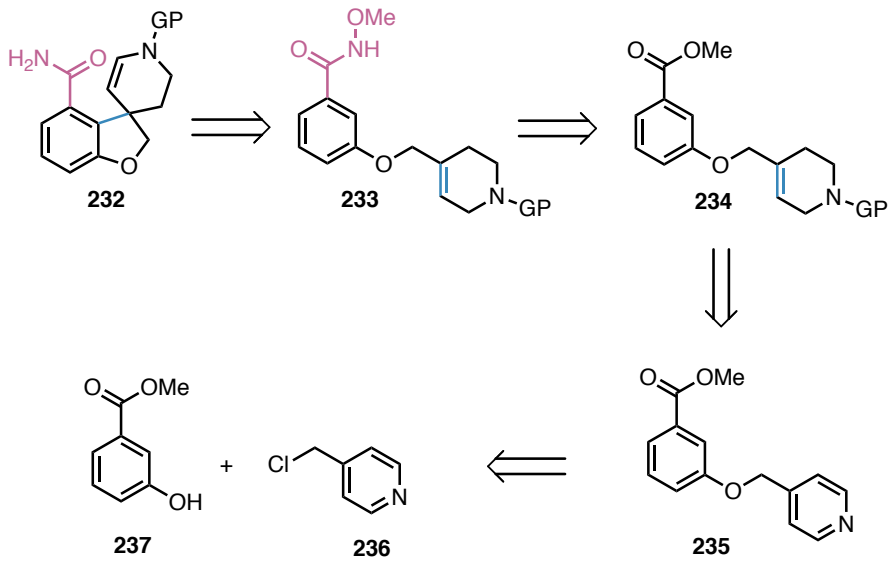


Schéma 88 - Rétrosynthèse du substrat modèle

Pour les besoins de notre étude, nous avons aussi conçu cette synthèse de manière à pouvoir aisément moduler la nature du groupement protecteur de la pipéridine, anticipant le rôle prépondérant de ce dernier. D'autre part, le produit obtenu porterait une énamine, qu'il serait possible de réduire ou faire réagir, afin d'induire de la diversité dans les produits formés.

Cette stratégie, dans la continuité des travaux précédents du laboratoire, comporte une difficulté supplémentaire liée à la présence d'un atome d'azote sur le substrat. La chélation compétitive entre le groupement *ortho*-directeur et la pipéridine, protégée ou non, pourrait nuire à la réactivité du substrat en inhibant le catalyseur.

2.2.2. Travaux personnels :

2.2.2.1. Préparation du substrat modèle

Afin de préparer le substrat modèle, le phénol **237** a été alkylé par la 4-chlorométhylpyridine **236**, dans le DMF en présence de K_2CO_3 (Schéma 89). L'intermédiaire **235** est alors isolé avec un rendement de 71%, puis transformé en sel de pyridinium et partiellement réduit en présence de $NaBH_4$. La tétrahydropyridine **234a**, protégée par un benzyle, est obtenue avec un rendement global de 92%. Une saponification et un couplage peptidique permettent d'obtenir le substrat **233a** avec un bon rendement de 67% sur deux étapes. Alternativement, l'intermédiaire **234a** peut être aisément débenzylé par le chloroformate de 1-chloroéthyle (1-chloroéthylchloroformate (ACE-Cl)),[150] puis acétylé pour conduire à la pipéridine **234b** quasiment quantitativement. En suivant la même séquence réactionnelle, le groupement *ortho*-directeur est installé pour conduire au second substrat modèle **233b**.

[150] Olofson, R. A.; Martz, J. T.; Senet, J.-P.; Piteau, M.; Malfroot, T. *J. Org.Chem.* **1984**, *49*, 2081.

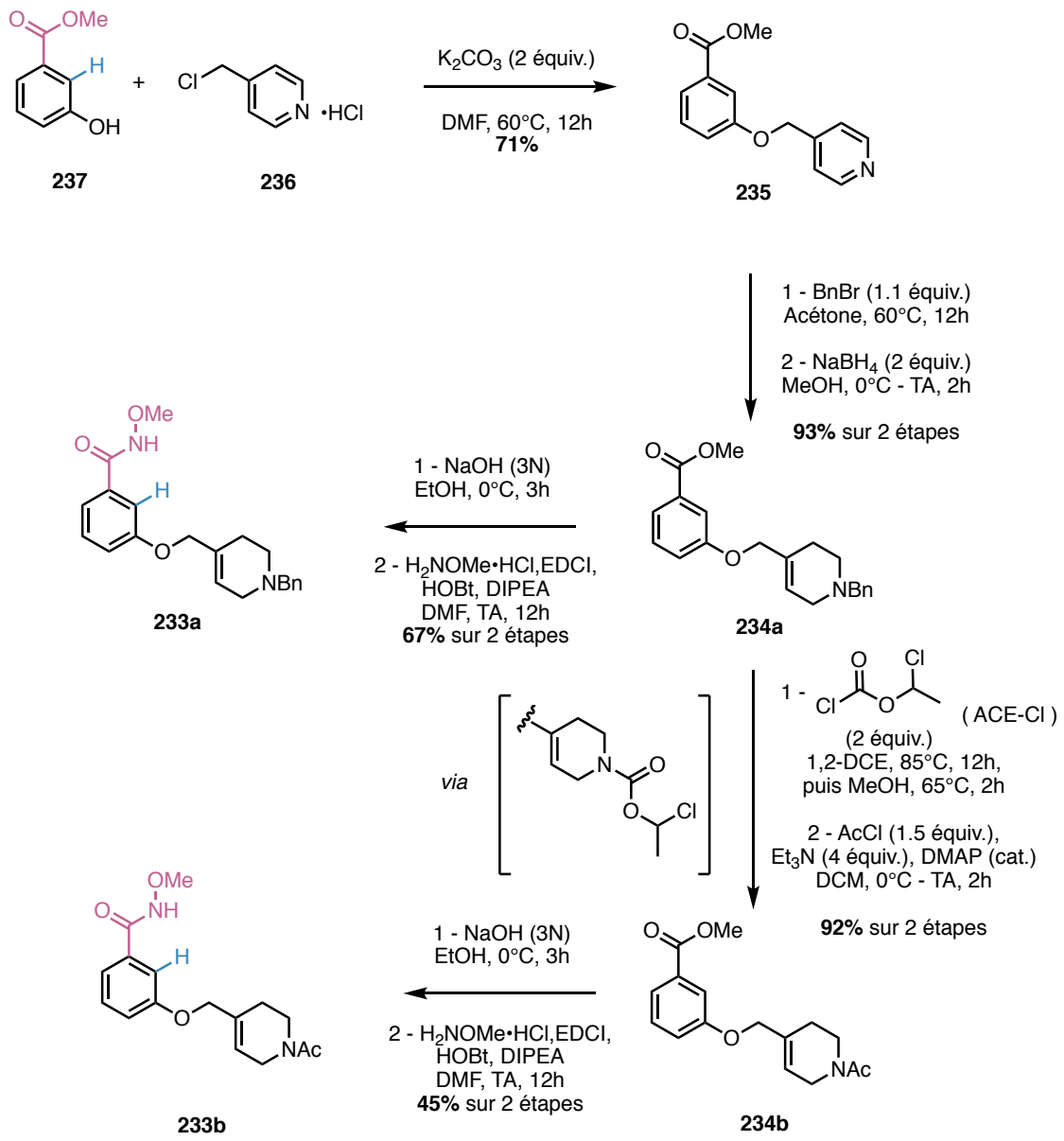
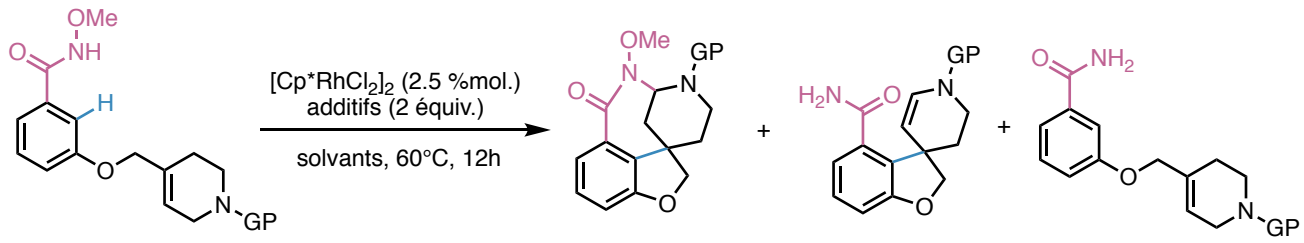


Schéma 89 - Synthèse des deux substrats modèles 233a-b

2.2.2.2. Optimisation des conditions de cyclisation

L'optimisation de cette réaction de type Heck a débuté par l'étude du substrat **233a** portant un benzyle comme groupement protecteur de la pipéridine. En présence de $[Cp^*RhCl_2]_2$ (2.5 mol%), CsOAc (2 équiv.) dans différents solvants (C = 0.2M), (Tableau 2, entrées 1 à 4) nous avons pu isoler le produit tétracyclique **238a** avec des rendements de 27% à 55%. Sa structure a été confirmée par un cliché de diffraction des rayons X (Figure 11). Ces résultats encourageants valident la stratégie employée puisque la réaction de type Heck conduit au produit désiré.

Cependant, l'énamine intermédiaire est suffisamment réactive pour réagir *in situ* avec le groupement *ortho*-directeur pour former le 4ème cycle de la molécule. De plus, la présence du groupement *N*-OMe sur la molécule indique une mauvaise réoxydation du catalyseur au cours de la réaction. Ceci est corrélé par l'isolement du substrat réduit **239** entre 14% ou 16% selon le solvant, et par le faible rendement de produit **238a** isolé. Afin de surmonter les difficultés de réoxydation, nous avons alors ajouté au mélange réactionnel 2 équivalents de $Cu(OAc)_2$ (entrée 5) comme oxydant externe, cependant sans amélioration notable. En ajoutant une atmosphère d'oxygène et une quantité catalytique de $Cu(OAc)_2$, par similarité avec les travaux de Satoh et Miura,[108] le rendement du produit **238a** isolé a chuté à 20%



233 **238** **232** **239**

Entrée	Groupement Protecteur	Additif	Solvant	Rdt **238** (%)	Rdt **232** (%)	Rdt **239** (%)
1	Bn	CsOAc	CH_3CN	27[a]	0	16
2	Bn	CsOAc	1,2-DCE	53[b]	0	-
3	Bn	CsOAc	MeOH	53	-	-
4	Bn	CsOAc	*t*-AmOH	55[c]	-	14
5	Bn	$Cu(OAc)_2$, $AgSbF_6$ [d]	*t*-AmOH	56	-	-
6	Bn	$Cu(OAc)_2$, O_2	*t*-AmOH	20	-	-
7	Ac	CsOAc	1,2-DCE	-	56	-
8	Ac	CsOAc	MeOH	-	71	-
9	Ac	CsOAc	*t*-AmOH	-	82	-
10	Cbz	CsOAc	*t*-AmOH	-	80	-

Tableau 2 - Optimisation de la réaction

[a] 27% de **233a** isolé. [b] 38% de **233a** isolé. [c] 38% de **233a** isolé. [d] 2 équiv. de $Cu(OAc)_2$ et 5 mol % de $AgSbF_6$.

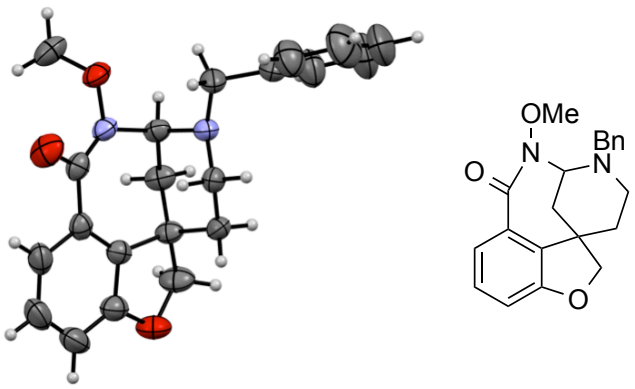


Figure 11 – Cliché de diffraction des rayons X du composé 238a

Dans une seconde partie de cette optimisation, nous avons donc étudié les variations du groupement protecteur de l'azote, substituant le benzyle tout d'abord par un acétyle, pour donner le substrat **233b**. En utilisant les mêmes conditions réactionnelles ($[Cp^*RhCl_2]_2$ (2.5 mol%), CsOAc (2 équiv.), solvant (0.2M)), la spiropipéridine **232b** désirée a été obtenue avec de bons rendements, de 56% à 82% après purification (Entrées 7 à 9). Les meilleurs résultats sont obtenus dans des solvants polaires et protiques, tel que le méthanol ou l'alcool *tert*-amylique. Nous avons conclu notre optimisation avec le substrat **233c** portant un CBz comme groupement protecteur, en conservant l'alcool *tert*-amylique comme solvant. Le produit spirocyclique **232c** attendu a été isolé avec un bon rendement de 80% (entrée 10). Pour la suite de notre étude, nous avons préféré conserver le *N*-Ac comme groupement protecteur, permettant un meilleur suivi de la réaction par RMN ^{1}H, en minimisant le nombre de protons aromatiques. Ce groupement facilite aussi l'analyse des produits, en diminuant le nombre de rotamères, qui sont également mieux définis.

Comme attendu, la nature du groupement protecteur de l'azote joue un rôle important en venant stabiliser ou pas l'énamine formée. Cependant, dans une seconde étape, un traitement acide de **232b-c** par le TFA dans le DCM permet d'obtenir les tétracycles **240b-c** avec de bons rendements de 72% et 98% respectivement (Schéma 90).

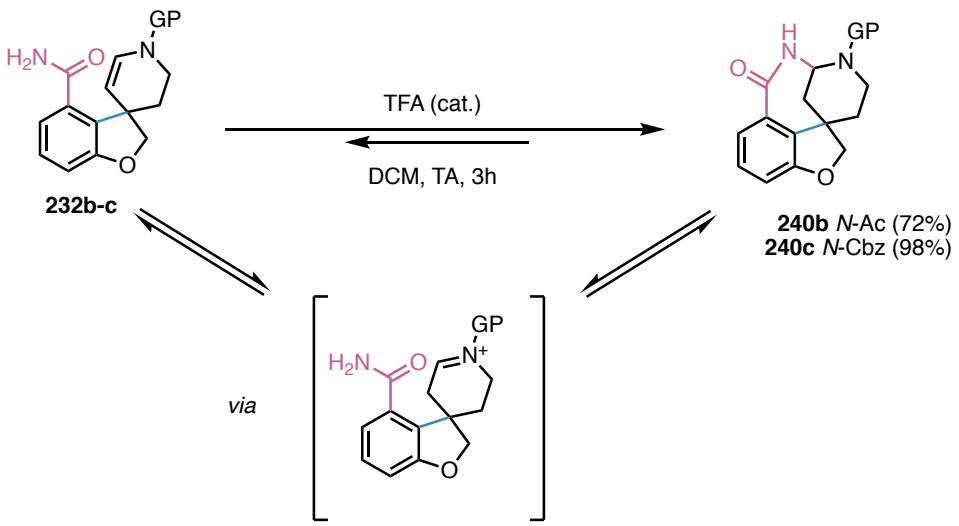


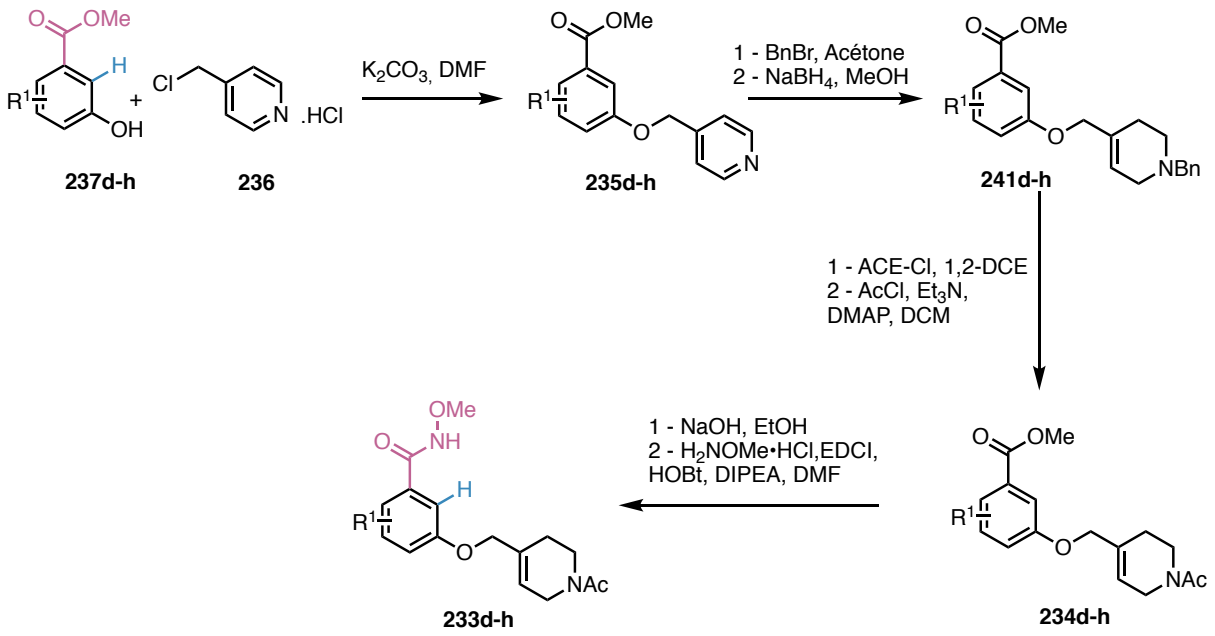
Schéma 90 - Cyclisation en milieu acide

L'optimisation de la première étape de cette réaction a permis de sélectionner des conditions réactionnelles pour accéder au motif spiropipéridine **232** à partir d'un dérivé linéaire **233**. En présence de 2.5 mol % de $[Cp^*RhCl_2]_2$, de CsOAc (2 équiv.), dans l'alcool *tert*-amylique (C = 0.2M), la spiropipéridine **232b**, protégée par un acétyle, est obtenue avec un bon rendement de 82%. Une seconde étape de cyclisation en milieu acide conduit à des squelettes tétracycliques **240b-c** originaux.

2.2.2.3. Étude de l'influence des substituants des substrats

Nous avons ensuite souhaité étudier l'étendue de cette réaction. Différents substituants ont été introduits sur le cycle aromatique, le lien entre le cycle phénolique et la partie tétrahydropyridine a été modifiée, ainsi que la nature du cycle azoté.

Dans le cas des modifications sur le noyau aromatique, nous avons utilisé la même séquence réactionnelle que celle décrite précédemment, en utilisant des dérivés phénoliques commercialement disponibles (Tableau 3). Les substrats correspondants ont été obtenus avec des rendements sur ces 7 étapes variant entre 11% et 40%.



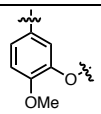
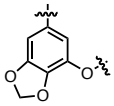
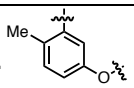
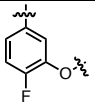
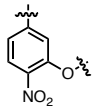
Substrat	235 (%)	241 (%)	234 (%)	233 (%)	Rendement Global
233d 	**235d** (74 %)	**241d** (99 %)	**234d** (75 %)	**233d** (27 %)	**15%**
233e 	**235e** (78 %)	**241e** (86 %)	**234e** (85 %)	**233e** (70 %)	**40%**
233f 	**235f** (93 %)	**241f** (49 %)	**234f** (62 %)	**233f** (69 %)	**19%**
233g 	**235g** (92 %)	**241g** (68 %)	**234g** (77 %)	**233g** (62 %)	**30%**
233h 	**235h** (74 %)	**241h** (67 %)	**234h** (80 %)	**233h** (52 %)	**21%**

Tableau 3 - Synthèse des substrats portant une modification sur le cycle aromatique

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la nature du lien entre le cycle aromatique et la partie tétrahydropyridine.

Tout d'abord, nous avons remplacé l'oxygène de ce lien par un atome d'azote protégé par un mésyle. En appliquant la même stratégie de synthèse que précédemment, le dérivé **233i** a été obtenu avec un rendement global de 11% sur les 4 étapes (Schéma 91).

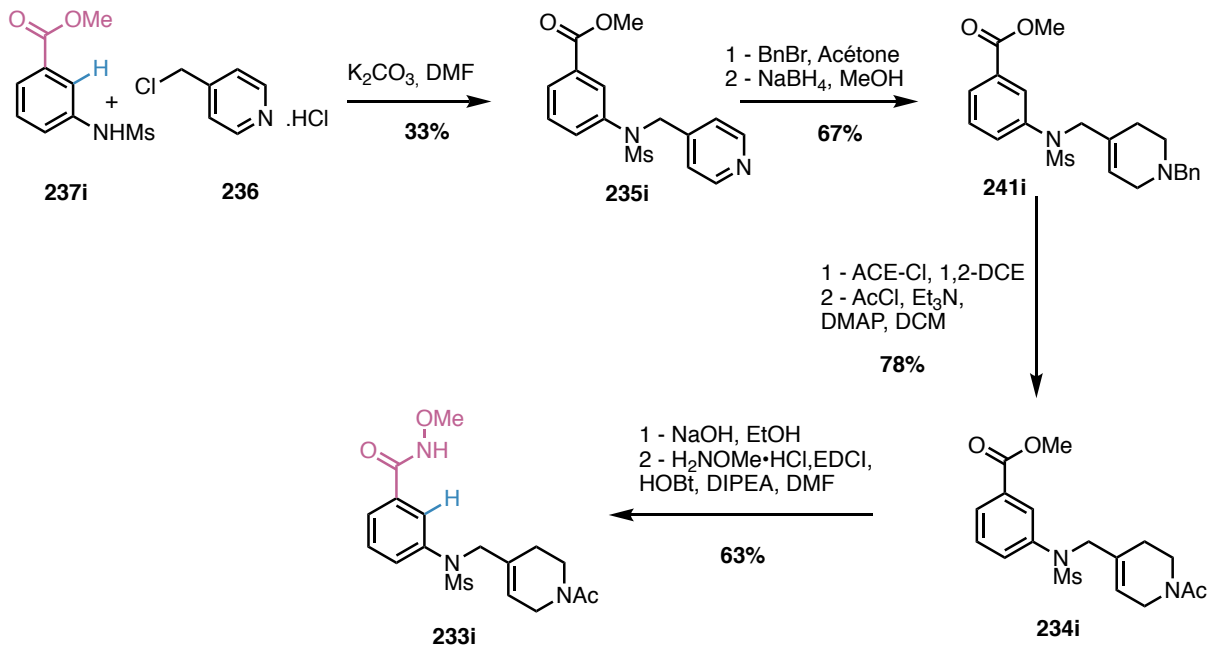


Schéma 91 - Synthèse du substrat 233i portant un *N*-Ms

L'alcool **239** a été préparé en suivant la procédure décrite par Swain *et al.,* [151] puis converti en mésylate avant d'être engagé dans la réaction d'alkylation correspondante (Schéma 92). Les étapes de déprotection, protection, alkylation, précédemment décrites permettent d'isoler le substrat **233j** homologué d'un carbone avec un rendement global de 22%.

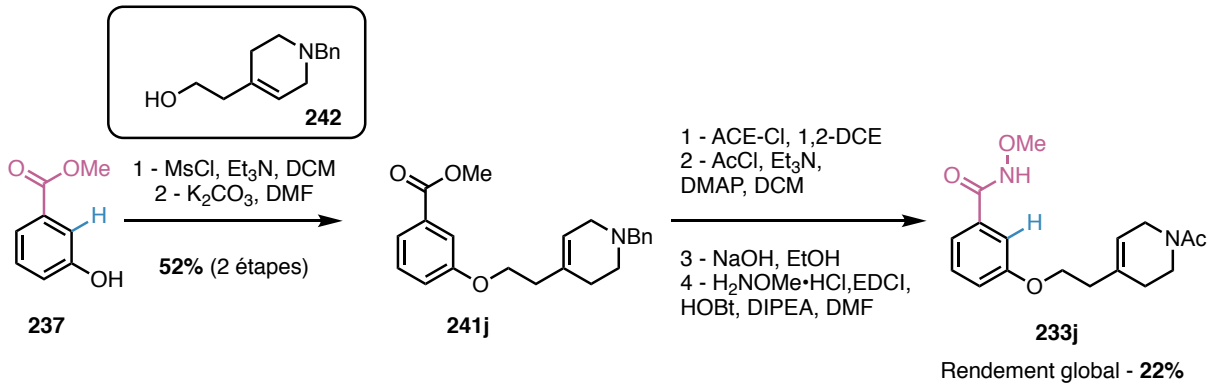


Schéma 92 - Synthèse du substrat 233j homologué d'un carbone

Le substrat carboné **241** a été préparé par une réaction de Wittig entre la pyridine 4-carboxaldéhyde **240** et le phosphonium **239** adéquat (Schéma 93). L'insaturation a été réduite par une simple hydrogénation, pour donner **241** avec un rendement de 88% sur ces deux étapes. En appliquant la synthèse décrite, le substrat **233k** portant un lien carboné a été obtenu avec un rendement global de 23%

[151] Castro, P.; Jose, L.; Dinnell, K.; Elliott, J. M.; Hollingworth, G. J.; Shaw, D. E.; Swain, C. J. Patent: US2003/236250 A1, **2003**, Page 27.

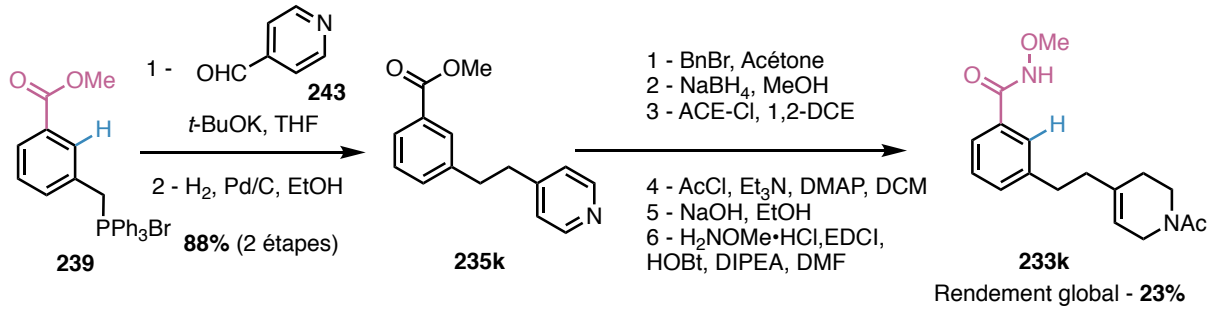


Schéma 93 - Synthèse du substrat carboné

Finalement, nous avons réalisé des modifications sur la nature du cycle azoté insaturé afin d'en étudier l'influence sur la réaction de cyclisation.

Des approches alternatives ont été employées pour accéder aux derniers substrats désirés (Schéma 94). La pipéridine chlorée **244**, obtenue sous forme de chlorhydrate, est préparée selon la procédure de Rubiralta *et al.* [152] En utilisant les mêmes conditions d'alkylations, l'intermédiaire commun **241l** a pu être isolé avec un bon rendement de 65%. Comme précédemment, le groupement protecteur benzylique a pu être substitué par un acétate pour donner le produit **234m**. Pour ces deux intermédiaires ; le groupement directeur est installé après saponification de l'ester méthylique et couplage peptidique pour donner deux régioisomères des substrats modèles **233l-m** avec des rendements globaux respectifs de 52% et 41%.

[152] Husson, H.-P.; Bettiol, J.-L.; Grierson, D. S.; Castells, J.; Reig, I.; Diez, A.; Rubiralta, M. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 173.

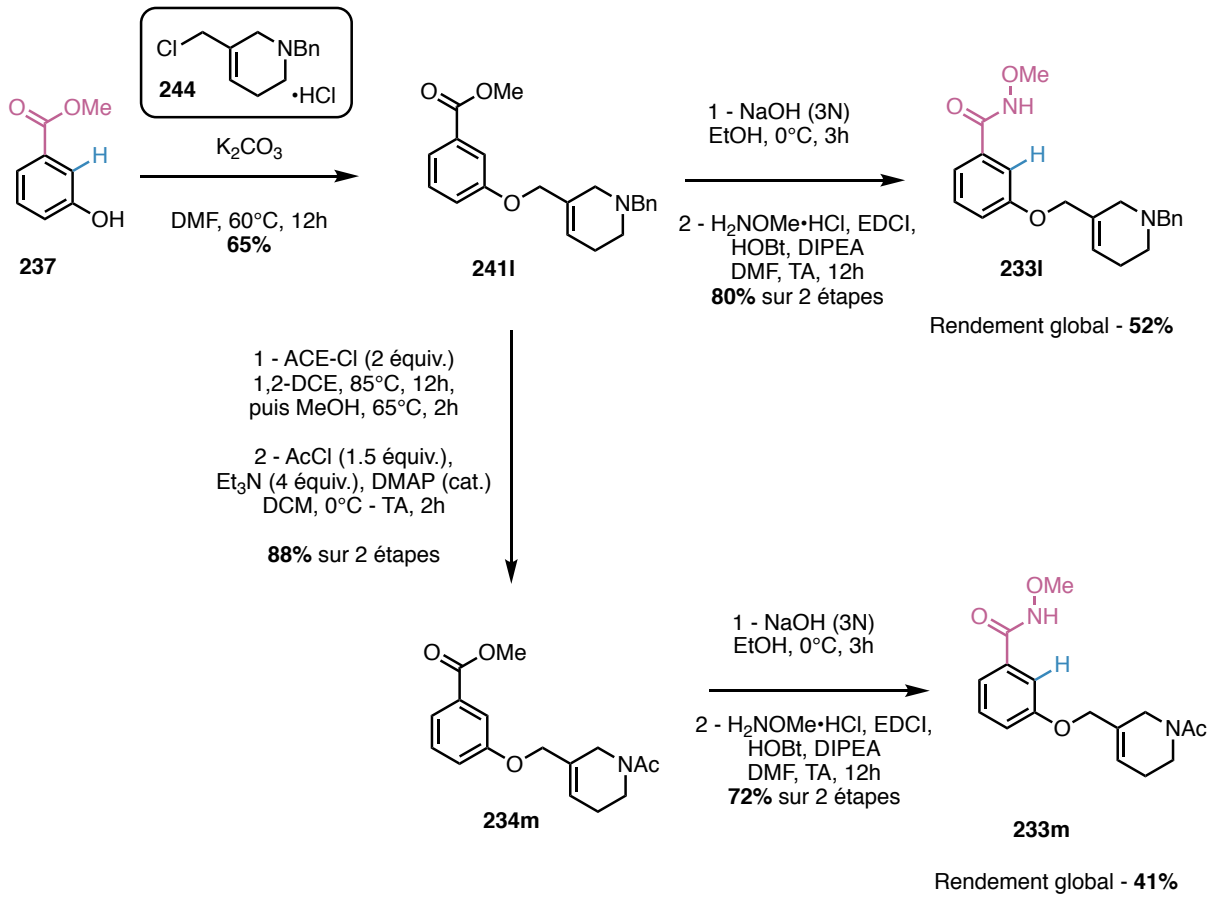


Schéma 94 - Synthèse des régioisomères 233l et 233m

Afin de préparer le dernier exemple de régioisomère, l'alcool **245** est préparé à nouveau selon la procédure de Rubiralta[152], puis engagé dans une réaction de Mitsunobu pour obtenir l'éther **241n** (Schéma 95). De même, la saponification et le couplage peptidique conduisent au substrat **233n** avec un bon rendement global de 61%.

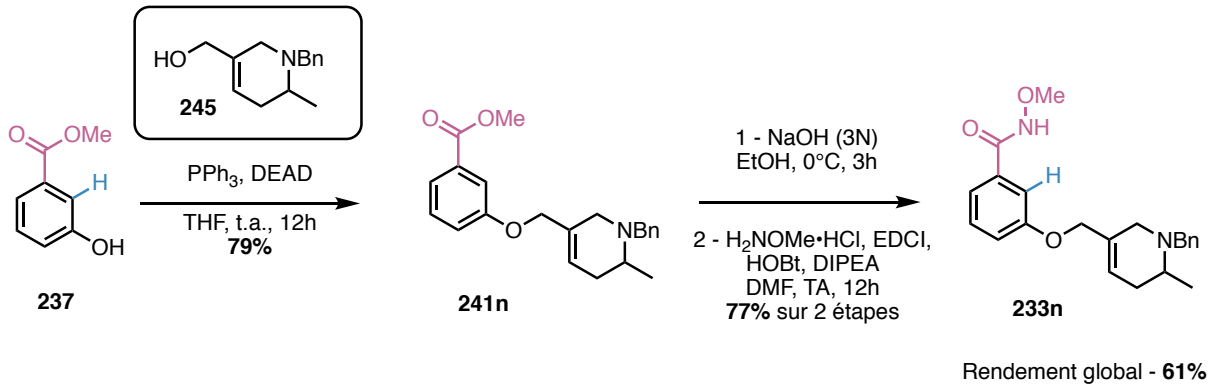


Schéma 95 - Synthèse du régioisomère méthylé 233n

Finalement, en préparant préalablement le dérivé 2-méthylchloropyrrolidine **246** protégé par un carbamate,[153] le dernier substrat **233o** souhaité a pu être isolé avec un bon rendement global de 38% (Schéma 96). Dans ce cas, nous n'avons pas pu synthétiser l'analogue dans lequel l'azote est protégé par un acétyle. En effet, la pyrrolidine **246** est formée par une réaction de métathèse cyclisante qui ne fonctionne pas avec le *N*-acétyle, mais qui conduit au produit désiré avec le *N*-Boc avec un excellent rendement.

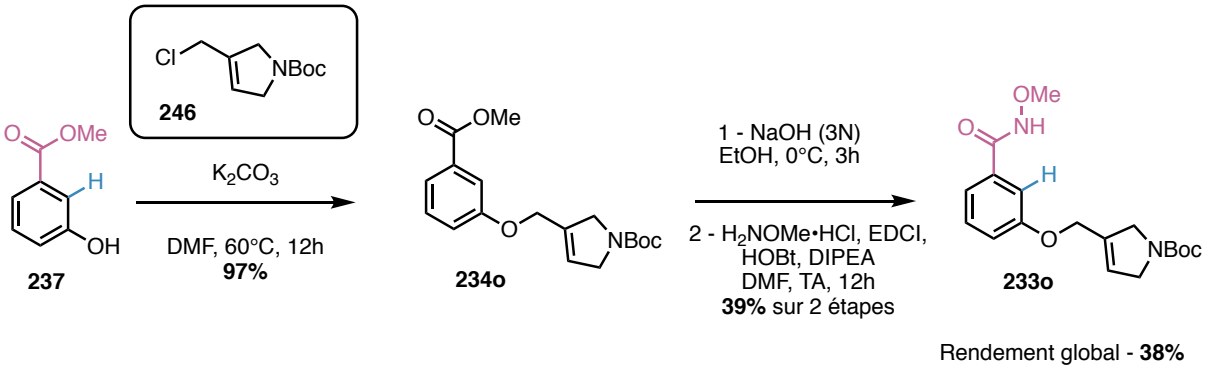


Schéma 96 - Synthèse du substrat pyrrolidine 233o

2.2.2.4. Étude de l'étendue de la réaction

Une fois les substrats d'intérêts synthétisés, nous les avons engagés dans les conditions réactionnelles optimisées, en présence de $[Cp^*RhCl_2]_2$ et de CsOAc dans l'alcool *tert*-amylique (Tableau 4). Tout d'abord, nous avons démontré que la présence de substituants sur le cycle aromatique n'entravait pas l'obtention des produits correspondants. Par exemple, les substrats portant des groupements électro-donneurs, méthoxy **233d** et dioxolane **233e**, conduisaient avec de bons rendements, respectivement de 83% et 70%, aux spiropipéridines **232d** et **232e** attendues. L'encombrement de la seconde position *ortho*, par un groupement méthyle, a permis d'obtenir le produit **232f** malgré une légère chute de rendement. Finalement, les substrats électro-déficients **233g** et **233h** ont été convertis en énamines cycliques **232g** et **232h** avec des rendements respectifs de 69% et 72%.

[153] Aponick, A.; Dietz, L. A.; Pearson, W. H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4264.

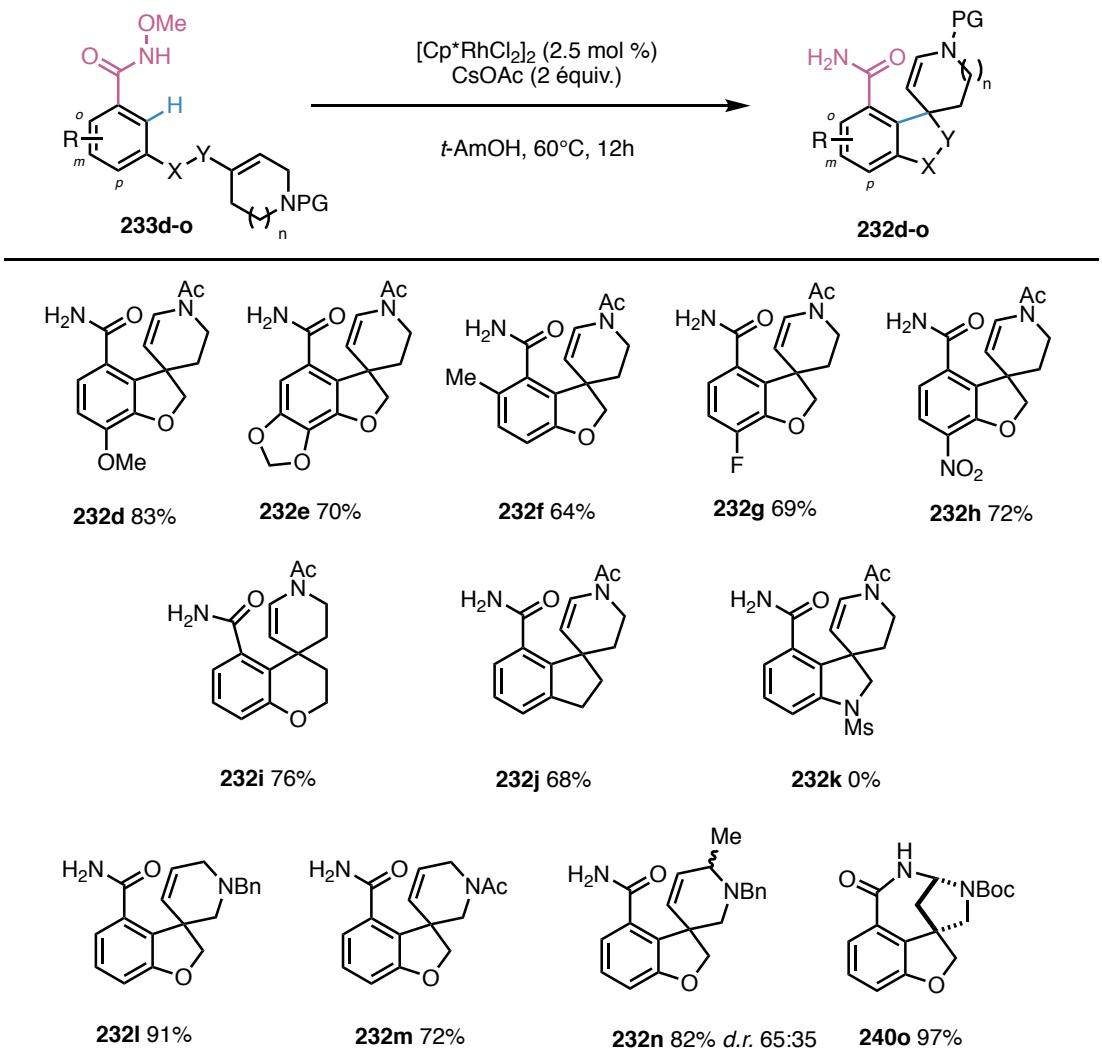


Tableau 4 - Étendue de la réaction de cyclisation

Ensuite, nous avons introduit des variations sur le lien entre l'aryle et l'alcène, étendant, dans un premier temps, la longueur. Ainsi, le chromane spirocyclique **232i** est alors isolé avec un bon rendement de 76%. Le remplacement du lien éther par son équivalent carboné a permis de synthétiser l'indane **232j** correspondant, malgré une légère chute de rendement à 68%. Enfin, dans les mêmes conditions réactionnelles, aucune réaction n'a été observé avec le dérivé azoté *N*-Ms **232k** vraisemblablement en raison d'une chélation conjointe de type « pince » par le mésylate et le groupement *ortho*-directeur (Figure 12).

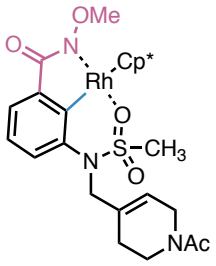


Figure 12 - Possible chélation du substrat 232k

Pour finir, nous avons étudié les régioisomères *N*-acétyle **233l** et *N*-benzyle pipéridine **233m**. Après cyclisation, ils ont fourni les spirocycles attendus **232l** et **232m**, respectivement avec 91% et 71% de rendement. Le meilleur rendement obtenu pour le premier peut s'expliquer par une meilleure solubilité du produit. L'analogue méthylé **233n** de ce dernier a permis d'isoler un mélange de diastéréomères de **232n** (dr : 65/35) avec un bon rendement de 82%. Finalement, afin d'explorer les limites de cette réaction, nous avons engagé dans les mêmes conditions le substrat **233o** portant une pyrrolidine mono-insaturée. Le produit spirocyclique **232o** n'a pu être isolé, en raison d'une cyclisation partielle sur la silice, ce qui a conduit à l'obtention du tétracycle **240o** avec un rendement de 97% sur les deux étapes, après traitement acide.

La seconde étape de notre schéma de synthèse consiste en la formation du 4ème cycle par une réaction du groupement directeur sur l'énamine obtenue, en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique (Tableau 5). Nous avons donc engagé dans cette réaction de cyclisation les 10 produits portant une énamine. Cette réaction est quasi-quantitative (72% à 99%) pour l'intégralité des substrats testés. Il faut noter cependant que le tétracycle **240f** a été obtenu avec un rendement modeste de 58% (99% en tenant compte de la récupération du substrat **232f**). En effet, la gêne stérique induite par le groupement méthyle en position *ortho* bloque possiblement la conformation de ce spirocycle, empêchant sa cyclisation. Malgré un chauffage thermique du mélange réactionnel, ce rendement n'a pu être amélioré.

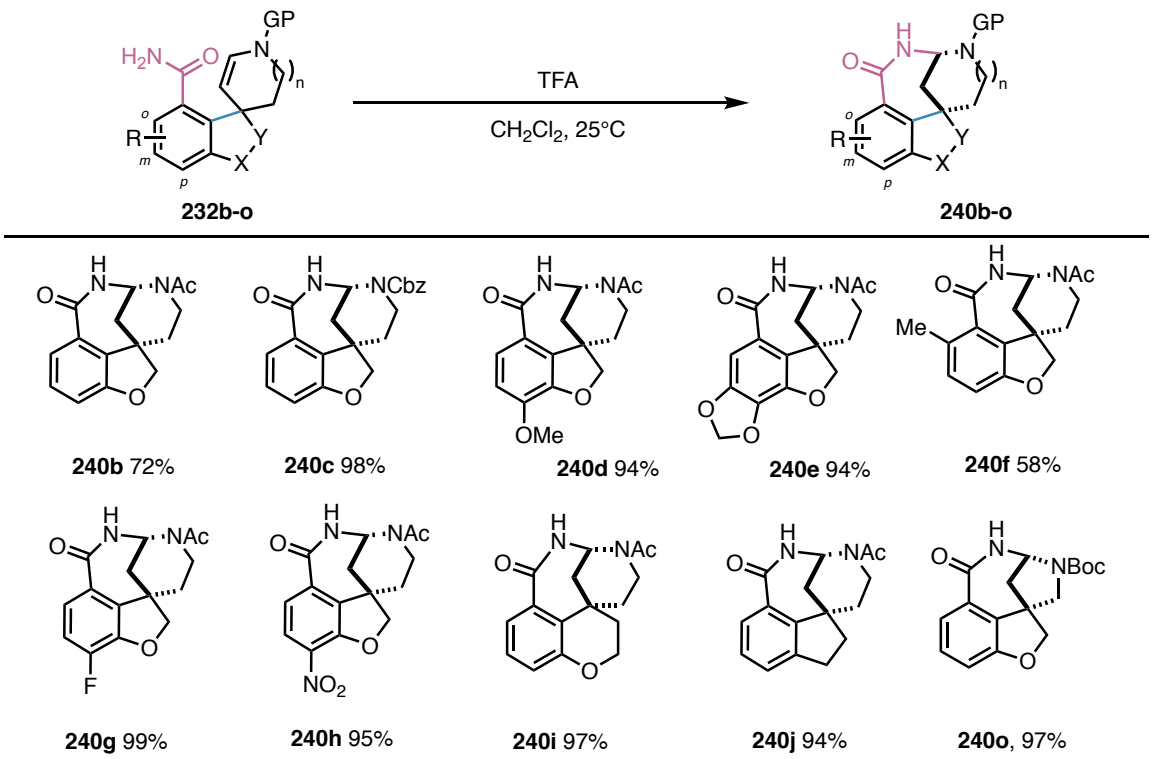


Tableau 5 - Formation des tétracycles en milieu acide

2.2.2.5. Discussion et mécanismes

Afin d'expliquer la formation des produits spirocycliques, nous proposons le cycle catalytique suivant (Schéma 97). Il débute par la dé-dimérisation du catalyseur en présence d'un acétate métallique, ici le CsOAc. L'espèce active, [Cp*Rh(OAc)$_2$] réalise un échange de ligand avec le groupement directeur formant **XX**. Il s'en suit l'étape de métallation-déprotonation concertée conduisant à la formation du rhodacycle **XXI**. Puis, l'insertion *syn* du métal dans la double liaison de la pipéridine permet la création du centre quaternaire souhaité sur la molécule **XXII**. Ces trois premières étapes sont similaires aux travaux de Rovis, présentés précédemment (Schéma 64). Une β-élimination et une élimination réductrice conduisent alors à l'intermédiaire **XXIII**, sur lequel se trouve toujours chélaté, le métal au degré d'oxydation I. Le catalyseur est alors réoxydé pour régénérer l'espèce catalytique active.

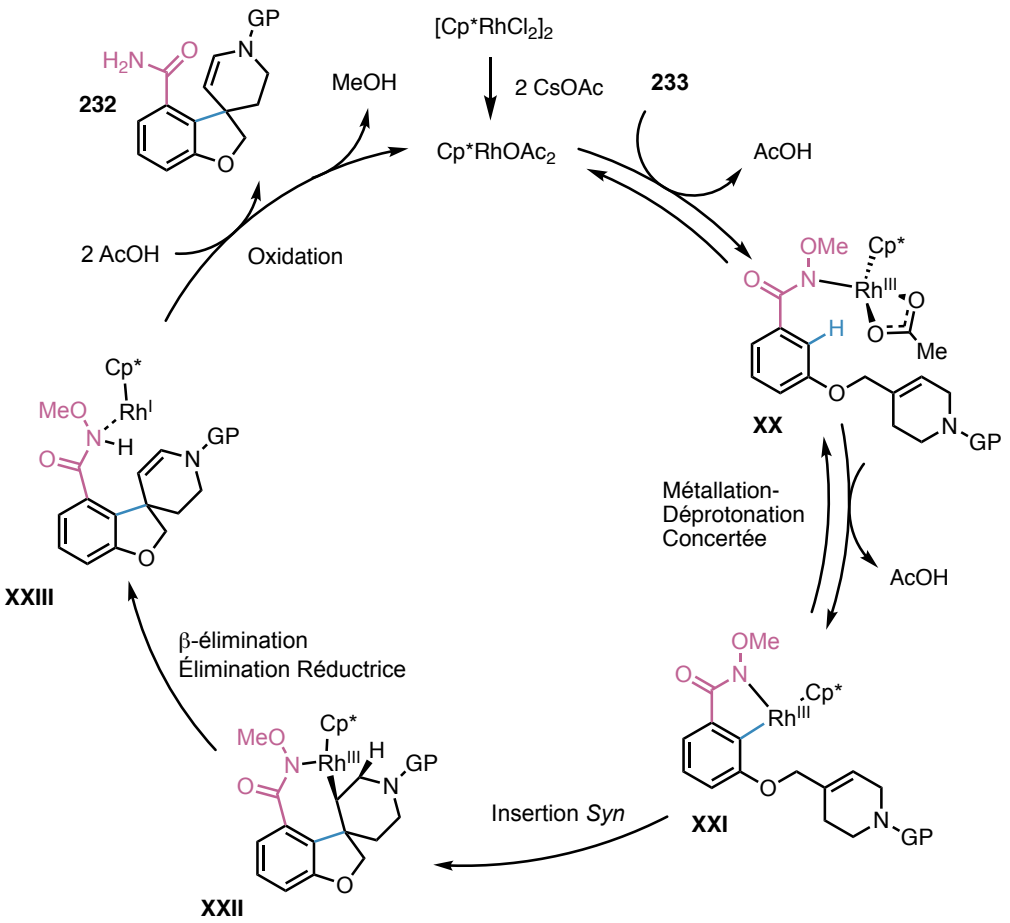


Schéma 97 - Cycle catalytique proposé

Afin d'étudier plus en détail la formation du produit **238a**, des expériences de deutération ont été réalisées (Schéma 98). Le tétracycle **238a** est dissous dans du méthanol-d_4 et des RMN du proton sont analysées à intervalle régulier. En 5 minutes, environ, la première position de l'énamine est deutérée, signe d'un équilibre rapide entre le tétracycle et l'énamine, catalysé par l'acidité intrinsèque du méthanol. La seconde deutération intervient plus lentement, mais au bout de 12h, les deux positions en β de l'amine sont deutérées, en passant par les iminiums **XXIV** et **XXV**.

Lorsque la molécule **238a** est placée à nouveau dans les mêmes conditions réactionnelles ($[Cp^*RhCl_2]_2$ (2.5 mol%), CsOAc (2 équiv.)), en présence de méthanol-d_4 comme solvant, une troisième deutération, en *ortho* de l'amide est observée. En raison de l'équilibre tétracycle **238a** – énamine **232**, le groupement directeur est partiellement disponible pour une chélation sur le catalyseur. En formant le rhodacycle **XXVI**, il est alors possible de deutérer la seconde position *ortho* pour obtenir **238a-d$_3$**.

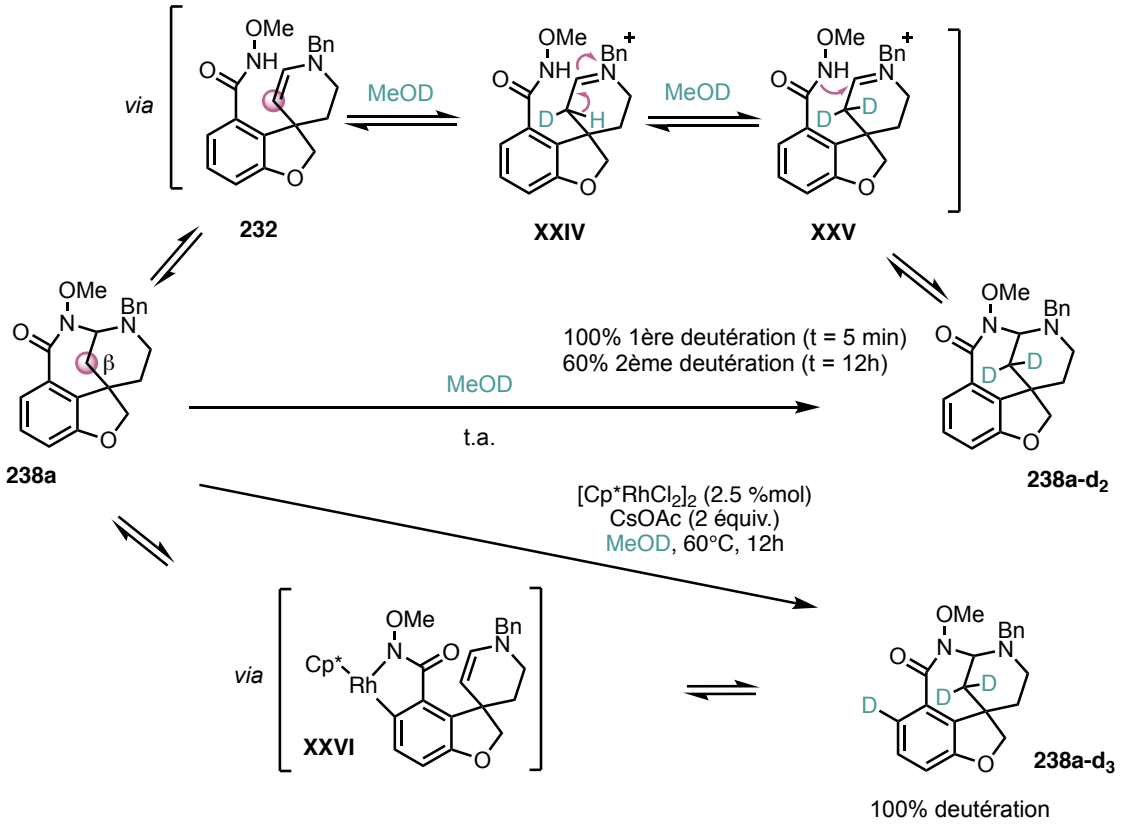


Schéma 98 - Expériences de deutération sur le produit 238a

Il est difficile de rationnaliser la formation du produit **238a** portant toujours le *N*-OMe, cependant, d'après le mécanisme et les expériences de deutération, il est possible d'avancer une explication. Après l'étape d'élimination réductrice, il se forme l'intermédiaire **XXVII** (Schéma 97). D'après les travaux de Xiu,[112] il subit un réarrangement pour conduire à l'intermédiaire **XVIII** (GP = Ac) et ce dernier est protoné par l'acide acétique pour conduire à l'état de transition **XXIX** (Schéma 99). Ce chemin réactionnel conduit à la molécule **232b** souhaitée en réalisant la réoxydation du catalyseur, tel quel nous l'avons observé expérimentalement.

D'autre part, l'intermédiaire **XXVII** (GP = Bn) pourrait être protoné par l'acide acétique, issu de l'étape de métallation-déprotonation concertée, toujours présent dans le milieu. Le groupement directeur pourrait réagir avec l'iminium **XXX** pour donner le cœur tétracyclique **238a** observé. Dans ce processus, le catalyseur serait libéré, toujours au degré d'oxydation I. Cependant, le détail de ce mécanisme reste à démontrer.

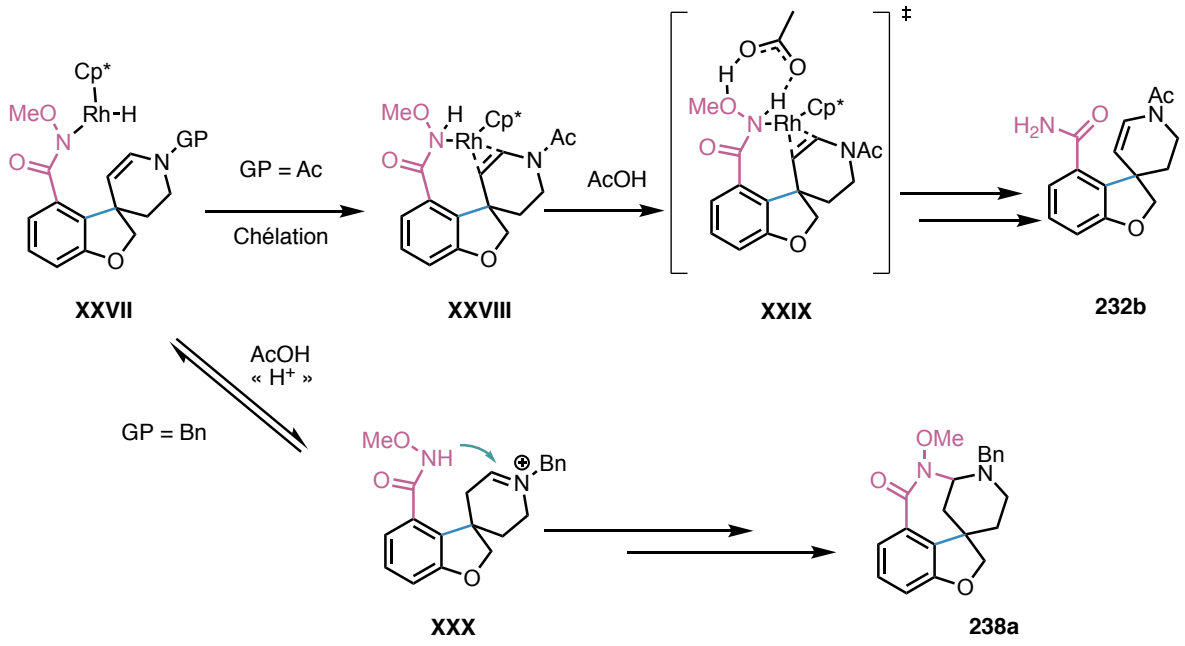


Schéma 99 - Formation du produit 238a

2.2.2.6. Bilan et perspectives

Au cours de cette étude, nous avons mis au point une nouvelle méthodologie pour accéder aux spiropipéridines **232b-o**. En présence de $[Cp^*RhCl_2]_2$, de CsOAc dans l'alcool *tert*-amylique, 12 nouveaux spirocycles ont pu être synthétisés avec des rendements allant de 64% à 97% (Schéma 100). Lors d'une seconde étape, un traitement acide a permis de former 13 molécules **240b-o** possédant un squelette tétracyclique original. Les conditions réactionnelles douces font intervenir un oxydant interne afin de régénérer l'espèce catalytique, ce qui offre une grande tolérance à de nombreux groupes fonctionnels secondaires.

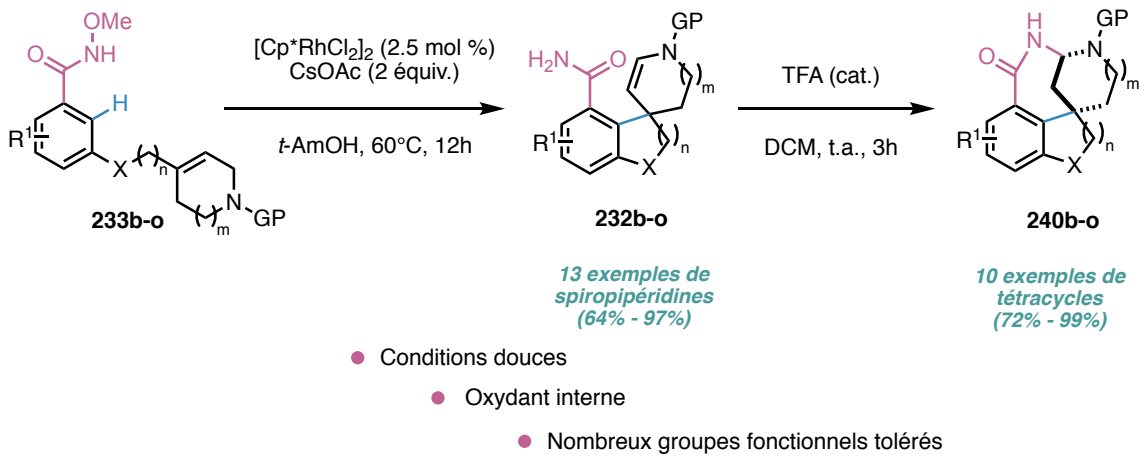


Schéma 100 – Synthèses de spiropipéridines par activation C-H catalysée au rhodium (III)

Cette réaction a été exemplifiée en étudiant l'influence de différents substituants portés par le cycle aromatique, de la nature du lien ainsi que la nature du cycle azoté. De manière originale, un exemple supplémentaire portant un cycle de taille réduite, une pyrrolidine, a pu aussi être obtenu avec un rendement quasi-quantitatif. Ces spirocycles, portant une énamine réactive, ont pu être cyclisés dans des conditions acides pour former des tétracycles originaux.

Durant l'optimisation de cette réaction, un produit non attendu **238a** a pu être isolé dans le cas des pipéridines *N*-benzylées. Des expériences de deutération couplées à une précédente étude mécanistique par DFT[112] ont permis de proposer une explication quant à sa formation. Cependant, des travaux complémentaires seraient nécessaires pour lever toute ambiguïté quant au mécanisme suggéré. Finalement, les produits obtenus ont été placés dans la chimiothèque de l'ICSN, afin de pouvoir étudier leur potentielle activité biologique au cours de campagnes de criblages futures.

La suite de ce manuscrit détaillera la poursuite de ces travaux autour de l'activation C–H catalysée par le rhodium (III).

2.3. Synthèse d'azépinones par activation C–H

Dans un second volet de ce projet, nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés d'azépines. Cette famille de molécules présente un fort intérêt pour les chimistes médicinaux, en raison des nombreuses propriétés biologiques telles que des anticancéreux,[154] des antidouleurs[155] ou encore des antiviraux.[156] Après une introduction présentant quelques voies de synthèses faisant intervenir des métaux de transition, ce chapitre détaillera les travaux réalisés au sein du laboratoire.

2.3.1. Rappels bibliographiques sur la synthèse de dérivés d'azépines

2.3.1.1. Réactions intermoléculaires catalysées par les métaux de transitions

De très nombreuses méthodes catalytiques pour accéder à des dérivés d'azépines sont décrites dans la littérature. Parmi les métaux de transitions employés, on peut citer l'or,[157] le palladium[158] ou le rhodium (I)[159] (Schéma 101). Par exemple, l'équipe de Hu a employé un catalyseur à l'or afin de former des dérivés d'azépines symétriques **249**, avec des rendements allant de 16% à 78%.[157] Cependant, les rendements sont très variables et les dérivés obtenus ne peuvent être que symétriques. Très récemment, Zeng *et al.* ont décrit une annulation palladocatalysée d'*ortho*-alcènylanilines **250** avec des dérivés alléniques **251**.[158] Cette méthodologie permet d'obtenir des benzoazépines **252** avec des rendements compris entre 30% et 93%. Néanmoins, le groupement protecteur sur l'atome d'azote est limité au tosyle et on observe une grande variabilité des rendements selon les substrats employés. Finalement, une stratégie développée par Zhang *et al.* permet d'obtenir divers *N*-hétérocycles par cycloaddition-[4+3] de vinylaziridines **253** et de diènes **254** à l'aide d'une catalyse au rhodium. Dans ces conditions, des dérivés

[154] Singh, S.; Goo, J.; Gajulapati, V.; Chang, T.-S.; Lee, K.; Choi Y.; *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2016**, *16,* 5, 539.
[155] Hoyt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Li,X.; Lyons, K. A.; McGowan, E.; MacIntyre, D. E.; Martin, W. J.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M. M.; Warren, V. A.; Williams, B. S.; Kaczorowski, G. J.; Parsons, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4630.
[156] Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M.; Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *13*, 363.
[157] Liu, H.; Li, X.; Chen, Z.; Hu, W.-X.; *J. Org. Chem*. **2012**, *77*, 5184.
[158] Wu, L.; Meng, Y.; Ferguson, J.; Wang, L.; Zeng, F.; *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 4121.
[159] Zhu, C.-Z.; Feng, J.-J.; Zhang, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *56*, 1351.

d'azépines **255** sont obtenus dans une gamme de rendements de 42% à 90%, avec une grande variabilité de substituants.

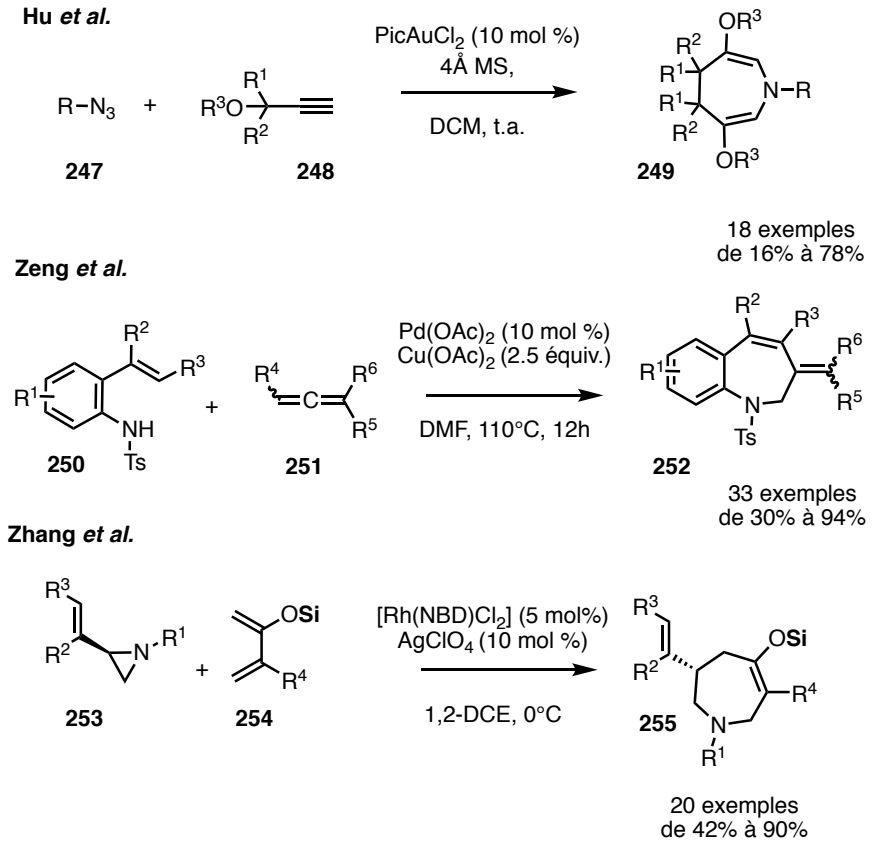


Schéma 101 – Exemples de synthèses de dérivés d'azépines catalysées par des métaux de transitions

2.3.1.2. Formation d'azépinones par activation C–H intermoléculaire

En plus des exemples cités précédemment, deux ont particulièrement attiré notre attention en raison du système catalytique utilisé. En effet, en 2013, Glorius *et al.* ont publié la synthèse d'azépinones **258a-l** par une réaction de cyclisation intermoléculaire catalysée par le rhodium (III) entre un dérivé benzamide **256** et un composé carbonylé α,β-insaturé **257** (Tableau 6).[160] En présence de $[Cp^*RhCl_2]_2$ (2.5 mol%), d'$AgSbF_6$ (10 mol%) et de PivOH (2 équiv.) dans le 1,4-dioxane, une grande variété de benzamides réagit avec les aldéhydes α,β-insaturés pour former les molécules d'intérêts **258a-l**, avec de bons rendements, compris entre 32% et 83%.

[160] Shi, Z.; Grohmann, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 5393.

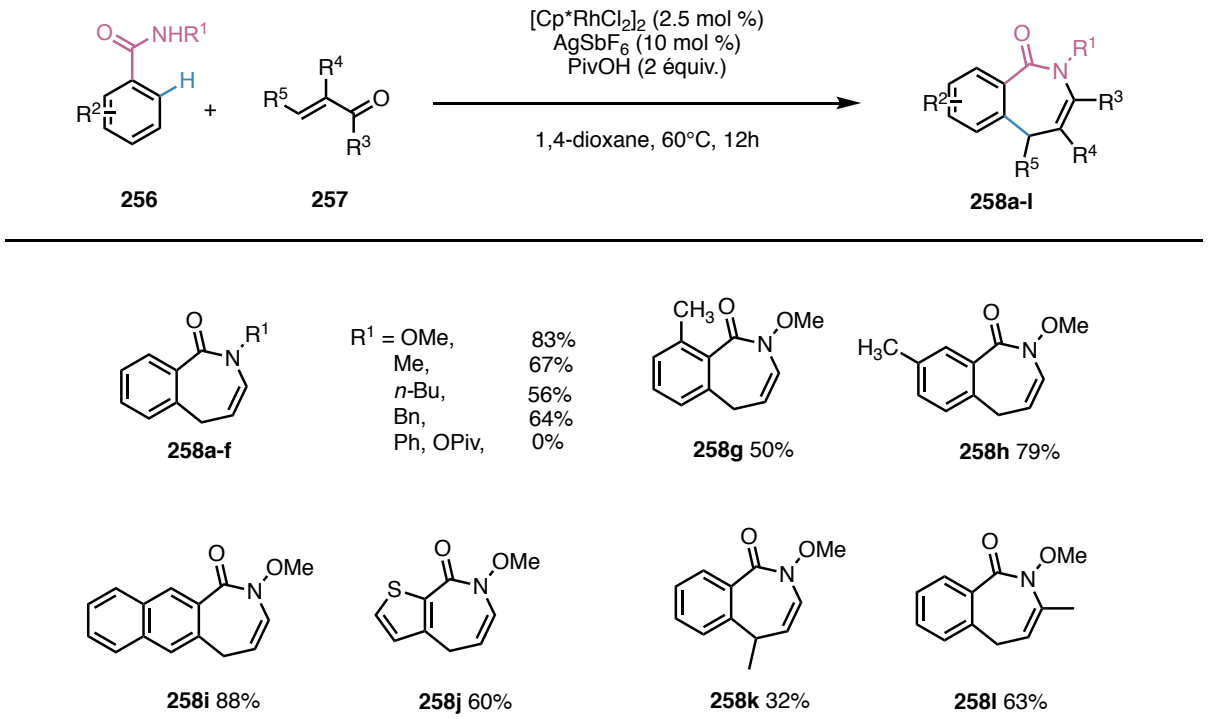


Tableau 6 - Synthèses d'azépinones par catalyse au Rh(III)

De manière intéressante, on peut noter que le rhodium garde un degré d'oxydation constant au cours du cycle catalytique (Schéma 102). Le groupement -OMe sur l'amide, qui ne joue plus le rôle d'oxydant interne peut alors être substitué par des chaînes alkyles pour conduire au même squelette azépinone **258a-f**, mais avec des rendements plus modestes. De plus, cette réaction est très sensible aux variations structurelles des substrats. Par exemple, la position d'un méthyle à différents endroits du squelette entraîne des chutes de rendements très importantes, passant de 79% pour **258h** à 32% pour **258k**.

Selon le mécanisme proposé par les auteurs, à la suite d'une première étape de métallation-déprotonation concertée, l'insaturation du dérivé carbonylé se coordine sur le rhodacycle intermédiaire **XXXII**. Après une étape d'insertion qui conduit à l'intermédiaire **XXXIII**, une protonolyse permet la formation de **XXXIV** possédant d'une part le complexe de rhodium toujours coordiné au groupement directeur et d'autre part, le carbonyle. L'atome d'azote, chelaté au métal peut alors réaliser une addition sur le carbonyle afin de conduire au cycle à 7 chaînons **XXXV**, avec migration du rhodium sur l'oxygène. Une seconde protonolyse libère le catalyseur et l'intermédiaire **XXXVI**. Les auteurs ont également montré que le complexe métallique était nécessaire pour réaliser la déshydratation qui conduit au produit **258**.

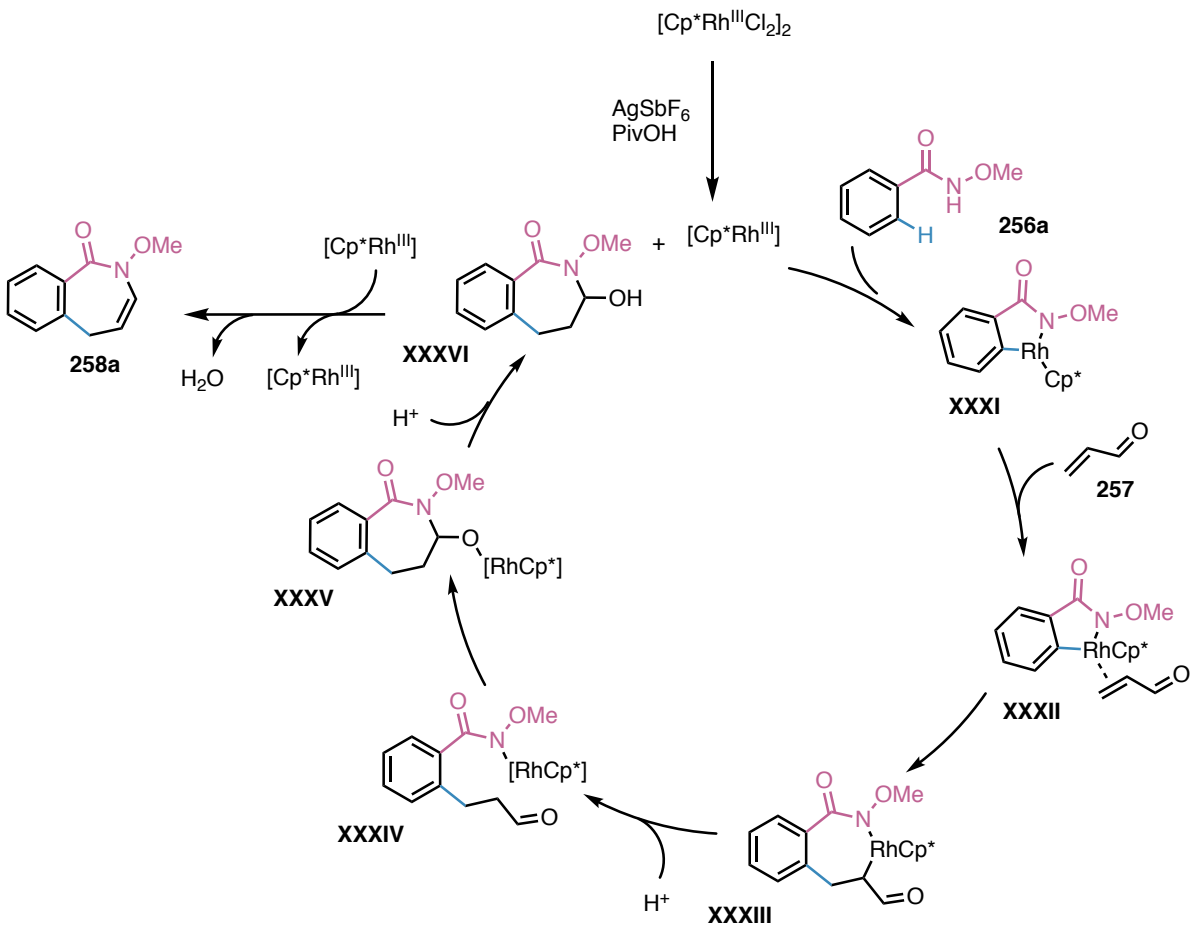


Schéma 102 - Cycle catalytique proposé par Glorius *et al.*

Plus récemment, Whiteoak a amélioré cette stratégie en substituant le complexe de rhodium (III) par un catalyseur au cobalt (III), au coût moindre (Tableau 7).[161] Après quelques optimisations, dont l'ajout d'acétate de césium (20 mol%) en lieu et place de l'acide pivalique, la réaction a été exemplifiée avec une série de cétones α,β-insaturées ainsi qu'une grande variété de groupements *ortho*-directeurs. Dans un second temps, l'utilisation d'aldéhydes α,β-insaturés a permis d'obtenir une librairie d'azépinones **259a-e** avec de bons rendements, dont un exemple hétérocyclique **259e**, dérivé du thiophène, avec un rendement plus modeste.

[161] Chirila, P. G.; Adams, J.; Dirjal, A.; Hamilton, A.; Whiteoak, C. J. *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 3584.

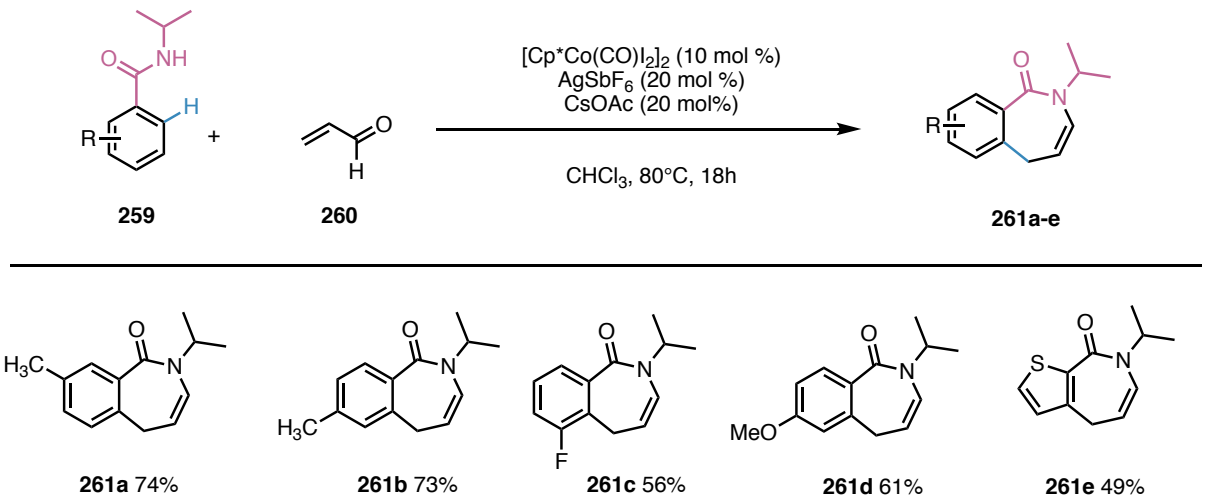


Tableau 7 - Synthèse d'azépinones par une catalyse au Co(III)

Le cycle catalytique débute de manière identique, par une étape de métallation-déprotonation concertée (Schéma 103). Comme précédemment démontré par Kanai *et al.*,[162] la chélation du métal se fait sur l'oxygène de l'amide et non plus sur l'azote. Le métallacycle **XXXVII** est donc légèrement différent de ceux précédemment présentés. S'en suit une coordination du partenaire α,β-insaturé sur le métal et l'insertion dans la double liaison pour donner le cobaltacycle **XXXIX**. Au cours de ces travaux, une étude du mécanisme par DFT a permis de mettre en évidence le passage par un équilibre céto-énolique, conduisant à la formation de l'intermédiaire carbonylé **XL**. Le métal est ensuite relargué par une simple protonolyse, sans modification de son degré d'oxydation, pour donner **XLI**. La pénultième étape est l'attaque nucléophile du groupement *ortho*-directeur sur l'aldéhyde pour former l'hémiaminal **XLII**, immédiatement déshydraté en **261**.

[162] Ikemoto, H.; Yoshino, T.; Sakata, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 5424.

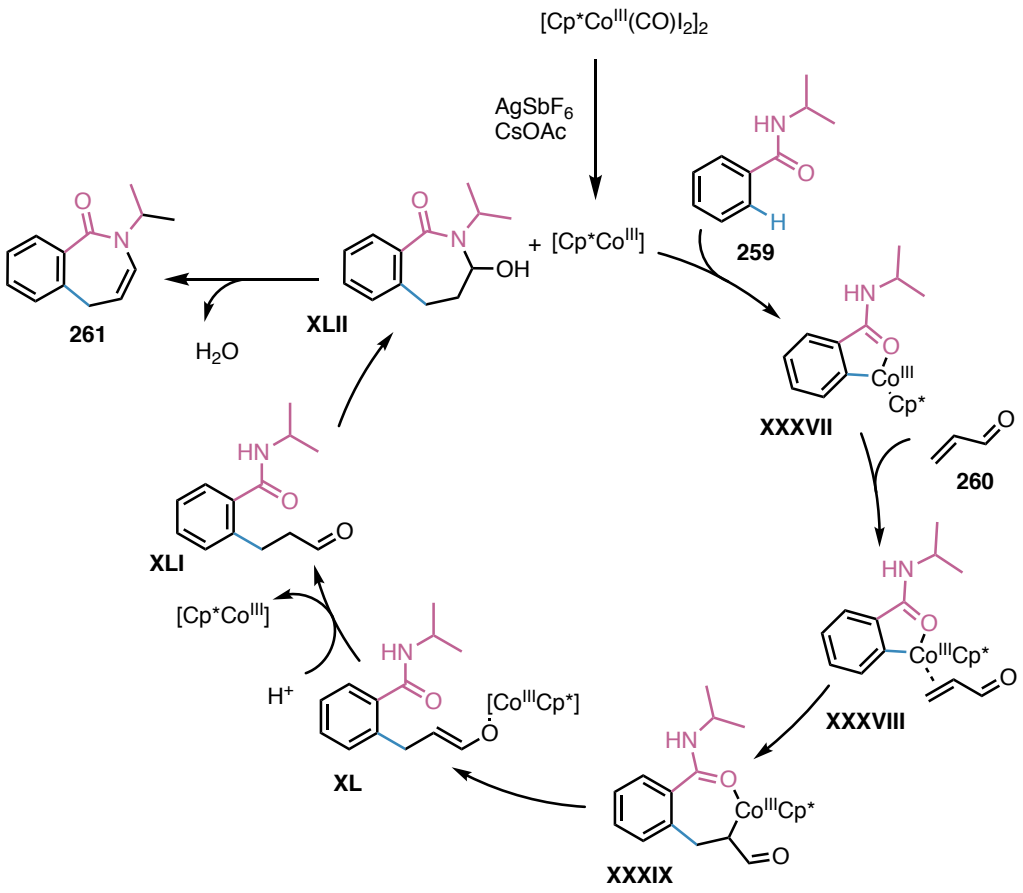


Schéma 103 – Cycle catalytique proposé par Whiteoak *et al.*

2.3.1.3. Analyse rétrosynthétique

En nous appuyant sur ces précédents de la littérature, nous avons souhaité apporter un degré de complexité supplémentaire en formant deux cycles au cours d'une même réaction conduisant à un squelette de type benzazépinone. On retrouve cet enchaînement de cycles-[6,5,7] dans le squelette de la (±)-galanthamine **198**. Cette approche pourrait alors permettre d'accéder à d'autres analogues de la galanthamine, selon une seconde stratégie d'activation C–H.

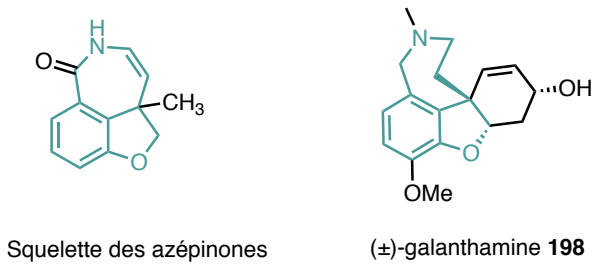


Figure 13 - Similarités structurales entre les azépinones et la galanthamine 198

L'azépinone **262** serait obtenue par cyclisation de l'amide libre sur l'aldéhyde **263a** généré *in situ* par tautomérie de **263b** (Schéma 104). Comme présenté précédemment, une étape d'activation C–H catalysée par du rhodium (III) permettrait de former le cycle oxygéné à 5 chaînons à partir de l'alcool allylique **264**. Une étape de saponification et un couplage peptidique seraient nécessaires pour obtenir ce substrat à partir de **265**, lui-même obtenu par alkylation du phénol d'intérêt **237** par la chaîne alcénique **266**.

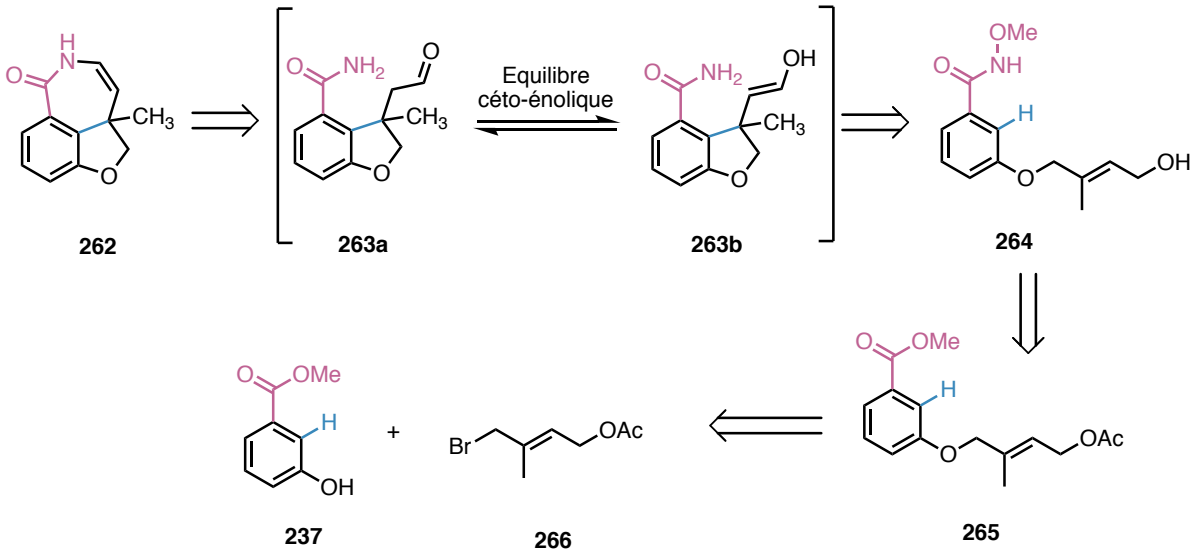


Schéma 104 - Rétrosynthèse proposée

2.3.2. Travaux personnels :

2.3.2.1. Préparation du substrat modèle

La chaîne latérale du substrat modèle a été préparée à partir de l'isoprène par une réaction de bromation dans l'acide acétique, en présence d'anhydride acétique et de NBS. L'intermédiaire **266** a été isolé avec un rendement modeste de 56% sous forme d'un mélange de diastéréoisomères *E/Z* pour un ratio 79/21 (Schéma 105).[163] Le phénol **237** a été alkylé grâce à ce bromure allylique en présence de carbonate de potassium dans l'acétone pour conduire à l'intermédiaire **265**, avec un bon rendement de 68%. Ce dernier est saponifié, puis un couplage peptidique permet d'installer le groupement directeur souhaité. Le substrat **264a** est obtenu avec un rendement de 41% sur ces deux dernières étapes.

[163] Van, N. T.; De Kimpe, N.;*Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7969.

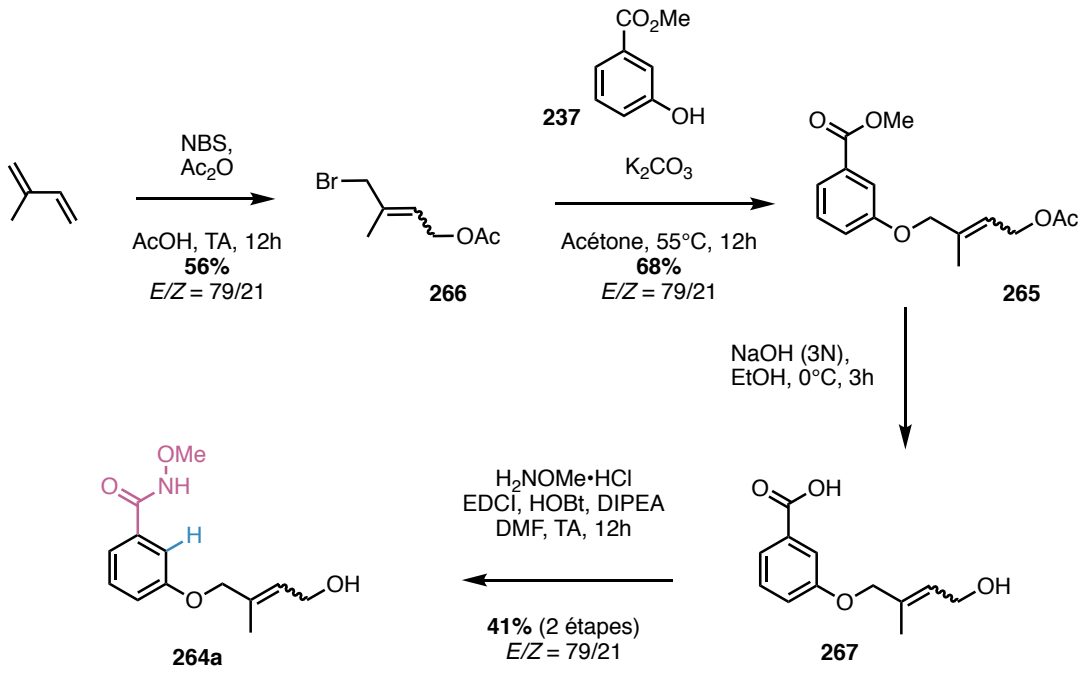


Schéma 105 - Préparation du substrat modèle

2.3.2.2. Optimisation des conditions de cyclisation

Tout d'abord, ce substrat **264a** a été engagé dans les conditions décrites par Glorius, en utilisant du $[Cp^*RhCl_2]_2$ (2.5 mol%), en présence d'acide pivalique (2 équiv.) et de $AgSbF_6$ (0.1 équiv.) (Schéma 106). Dans ces conditions, seul le dérivé vinylique **268** a été isolé avec un rendement de 51%. Ce premier résultat encourageant indiquait la faisabilité de l'activation C-H avec un alcool allylique en version intramoléculaire. Ensuite, des conditions basiques ont été étudiées ($[Cp^*RhCl_2]_2$ 2.5 mol%, CsOAc 2 équiv.), mais seul un mélange de diastéréoisomères (*r.d.* = 75:25) de l'hémiaminal **269a** a pu être isolé. Un chauffage thermique jusqu'à 80°C et l'ajout de $AgSbF_6$ n'ont pas permis de réaliser la déshydratation conduisant au produit **262a** désiré. Après une étude des conditions acides (APTS, PivOH ou TFA), il a été montré que l'acide trifluoroacétique dans le DCM à température ambiante permettait de réaliser efficacement la déshydratation de l'hémiaminal **269a** en l'azépinone **262a**. Finalement, les conditions développées par Whiteoak[161] ($(Cp^*Co(CO)I_2$ 2.5 mol%, $AgSbF_6$ 20 mol%) ou l'utilisation d'un complexe cationique $(Cp^*Rh(CH_3CN)_3SbF_6$ (2.5 mol%) en présence de CsOAc (2 équiv.) n'ont pas permis de faire réagir le substrat **264a**.

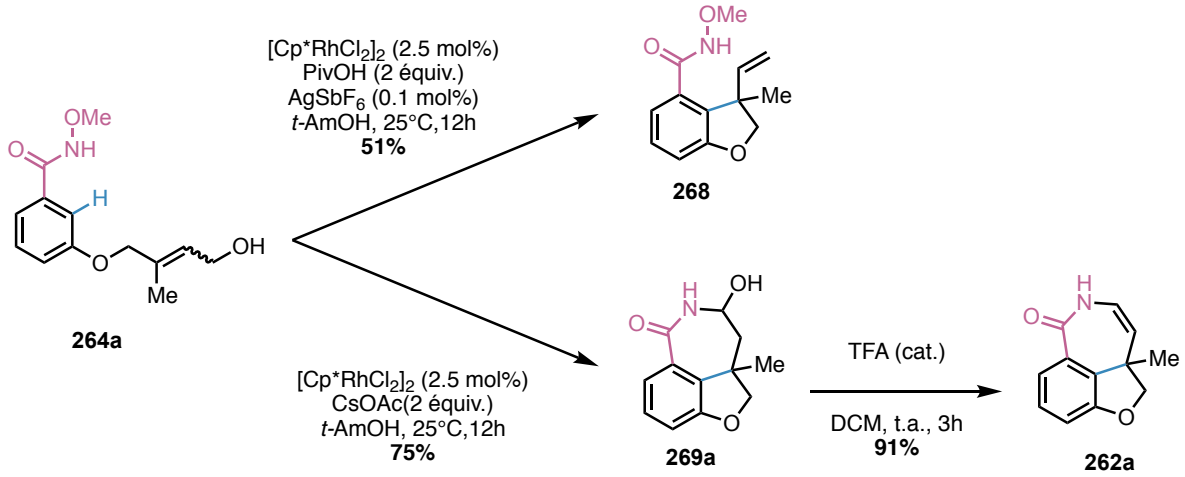
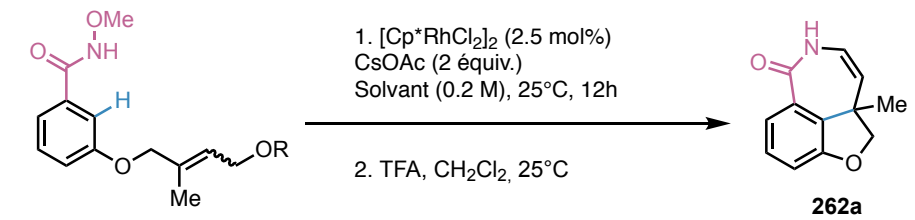


Schéma 106 – Optimisation de la réaction de cyclisation

Très rapidement, nous avons également découvert que la purification avait un rôle prépondérant dans l'obtention des produits de la réaction avec de bons rendements. Les chromatographies ont été réalisées sur alumine afin de maximiser la quantité de produits isolés. En effet, des rendements plus faibles ayant été obtenus lors des purifications sur silice. Finalement, nous avons opté pour une procédure en deux étapes pour obtenir l'azépinone insaturée **262a** dont la première étape est une réaction de cyclisation par catalyse au rhodium (III) pour former l'hémiaminal **269a**. Après évaporation du solvant, le mélange brut est directement traité par du TFA dans le DCM pour conduire, par élimination en milieu acide à l'azépinone désirée.

L'optimisation des conditions réactionnelles de cette procédure, a débuté par l'étude de l'influence des solvants. La réaction d'activation C–H, réalisée dans l'alcool *t*-amylique (Tableau 8, entrée 1), a conduit au produit désiré **262a** avec un bon rendement de 85% après élimination. Il a ensuite été démontré que le MeOH et le 1,2-DCE (entrées 2 - 3) avaient un rôle préjudiciable pour notre réaction, comme le témoigne la chute importante du rendement observée, respectivement 59% et 49%. Au cours de notre optimisation, nous avons montré que la géométrie de la double liaison de l'alcool allylique n'avait que peu d'influence sur la réactivité du substrat **264**. En effet, des rendements similaires ont été obtenus à partir de précurseurs ayant des ratios E/Z variables, de 10/0 ou 5/5 (entrées 4 – 5). Pour finir, nous avons étudié les éthers méthylique **264aa** et silylé **264ab** qui ont conduit au produit attendu, cependant, avec des rendements inférieurs, respectivement de 55% et 57% (entrées 6 – 7).



264a : R = H, **264aa** : R = Me
264ab : R = TBS

Entrée	Substrat	*E/Z*	Solvant	Rendement **262a** (%)
1	**264a**	8/2	*t*-AmOH	85
2	**264a**	8/2	MeOH	59
3	**264a**	8/2	1,2-DCE	49
4	**264a**	10/0	*t*-AmOH	85
5	**264a**	5/5	*t*-AmOH	82
6	**264aa**	8/2	*t*-AmOH	55
7	**264ab**	8/2	*t*-AmOH	57

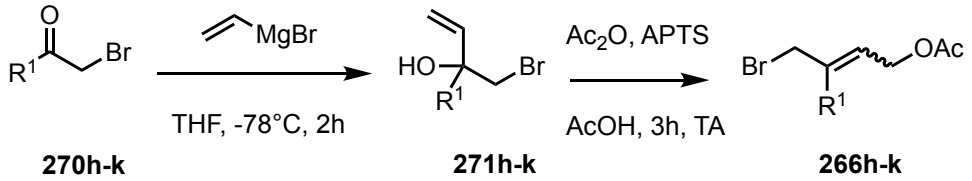
Tableau 8 - Optimisation de la réaction

Une fois les conditions optimales définies, nous avons souhaité en étudier l'étendue. Pour cela, nous avons préparé des substrats possédant des variations sur le cycle aromatique ou sur la double liaison. Nous avons également fait varier la nature du lien entre le cycle aromatique et l'alcool allylique. La suite de ce chapitre détaille la synthèse de ces différents substrats.

2.3.2.3. Étude de l'influence des substituants des substrats

Afin d'introduire une variation sur l'alcène, nous avons préparé plusieurs chaînes latérales, engagées ensuite dans les réactions d'alkylations, en nous basant sur la méthode utilisée par Koo *et al.*[164] Le bromure de vinyl magnésium vient réaliser une addition sur la bromocétone **270h-k** (Tableau 9). L'alcool tertiaire **271h-k** obtenu est immédiatement traité par de l'anhydride acétique dans l'acide acétique, avec une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique. Le réarrangement en milieu acide conduit à l'obtention de l'alcène **266h-k** désiré, dans un mélange *E/Z* presque constant de 8/2. Malgré des rendements très variables, compris entre 47% et 99%, les chaînes portant un groupement phényl **266h**, 4-méthoxyphényle **266i**, 4-chlorophényle **266j** et cyclopropane **266k**, ont pu être ainsi obtenues.

[164] Wang, C.; Li, Z.; Ju Y.; Koo, S.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 6976.



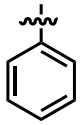
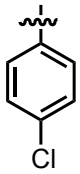
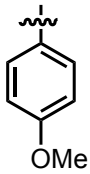
	264h	264i	264j	264k
R¹				
Rendement global	**92%**	**99%**	**99%**	**47%**

Tableau 9 - Préparation des chaînes latérales fonctionnalisées

Une fois ces précurseurs en main, nous avons suivi la stratégie employée pour la synthèse du substrat modèle (Tableau 10). Les dérivés portant des variations sur le cycle aromatique **262b-f** ont été obtenus avec de bons rendements globaux, allant de 36% à 39%. En remplaçant l'atome d'oxygène par un atome d'azote protégé par un méthyle, dans le lien avec l'alcool allylique, le rendement a été nettement amélioré à 45% pour le substrat **264g**. Finalement, les substrats **264h-k** portant une variation en position R^2 ont été également synthétisés, avec des rendements plus variables, compris entre 25% et 64%.

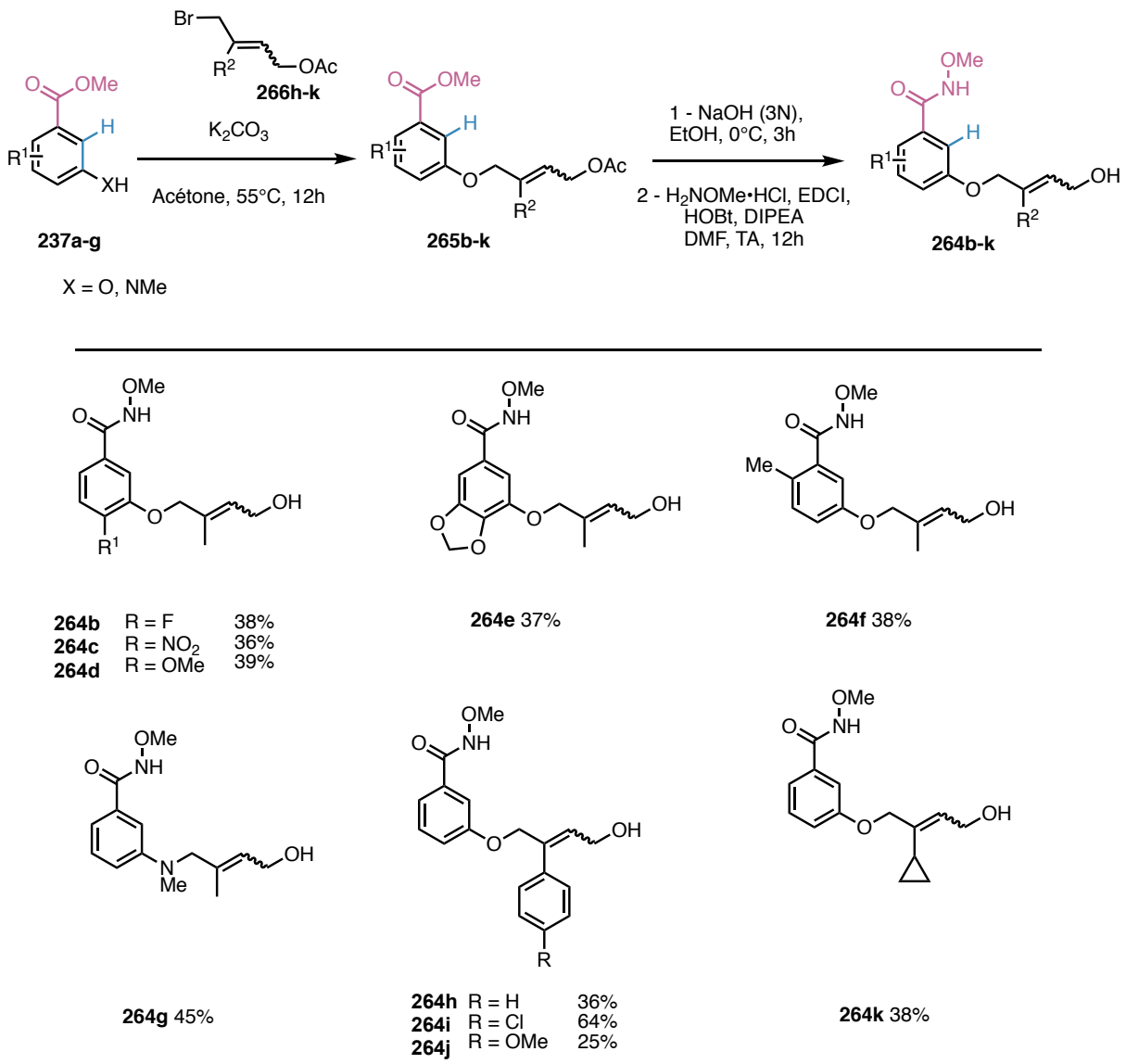


Tableau 10 - Synthèse des substrats

Pour étudier l'influence des substituants de l'alcène, la synthèse d'un analogue disubstitué a également été réalisée. Après une alkylation par le (*E*)-1,2-dibromobut-2-ène, l'ester méthylique **265l** est saponifié puis un couplage peptidique permet d'obtenir le substrat **264l** portant un alcène 1,2-disubstitué avec un rendement moyen de 27% sur ces 3 étapes (Schéma 107).

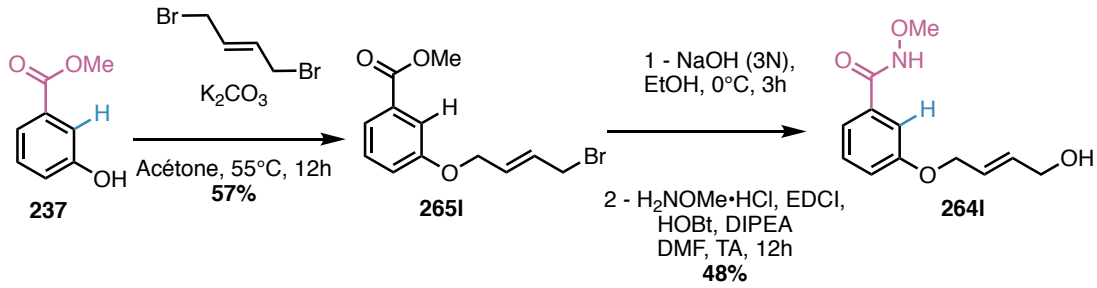


Schéma 107 - Synthèse du substrat alcénique disubstitué 264l

Dans le but d'étendre le lien entre l'alcène et le cycle aromatique, la synthèse d'une chaîne latérale homologuée d'un carbone a été réalisée (Schéma 108). Pour cela, le but-3-yn-1-ol est protégé par un éther silylé puis engagé dans une réaction de carboalumination catalysée par le dichlorure de zirconocène pour fournir l'intermédiaire **273** avec un rendement de 78% sur deux étapes**.** La fonction hydroxyle libre est acétylée puis l'éther silylé est déprotégé en présence de TBAF pour donner la chaîne latérale **274**, avec un rendement de 67% sur ces deux étapes.[165a,b] Une réaction de Mitsunobu est mise en jeu pour coupler les deux partenaires et le produit **265m** obtenu est saponifié puis couplé avec la *N*-méthoxyamine dans des conditions précédemment décrites pour donner le substrat **264m** homologué d'un carbone.

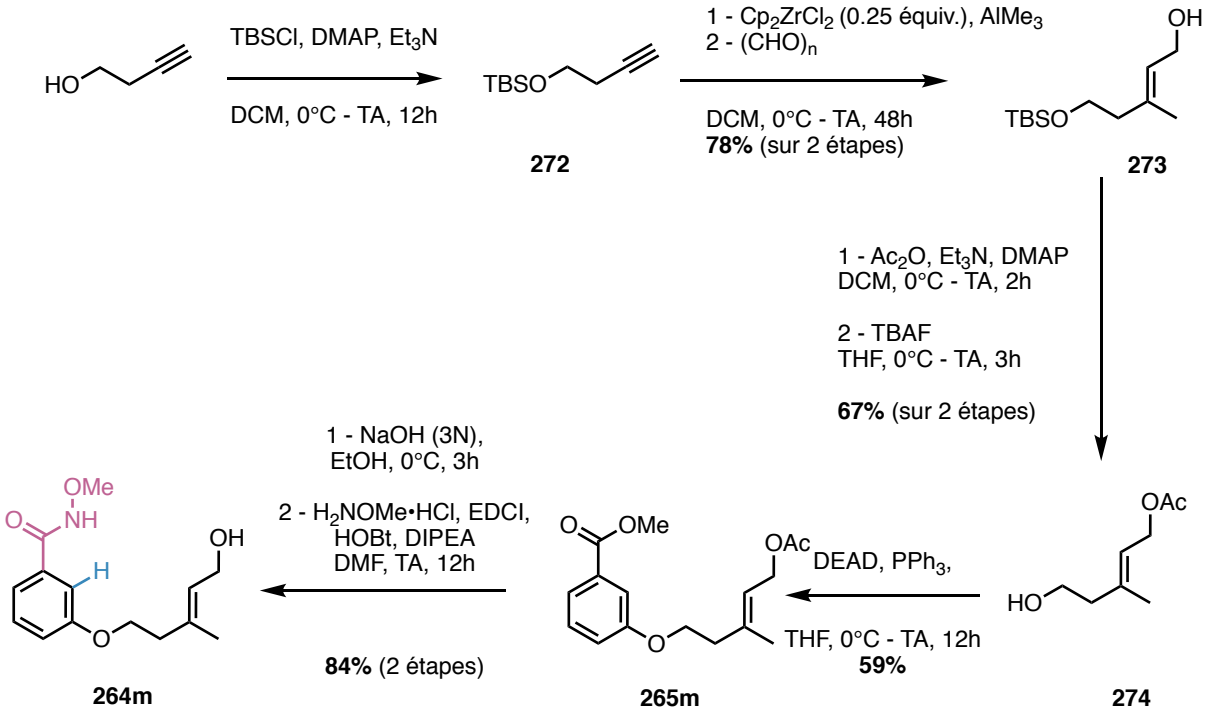


Schéma 108 - Synthèse du substrat 264m homologué d'un carbone

Nous avons également envisagé d'étudier l'influence du lien entre le cycle aromatique et l'alcool allylique. Pour cela, l'acide 4-hydroxytiglique **275**, dont la fonction hydroxyle est protégée par un éther silylé, est engagé dans une estérification dans les conditions de Steiglich, avec le phénol **277** (Schéma 109). Le substrat **264n** portant le lien ester est obtenu avec un modeste rendement de 30% sur ces 2 étapes.

[165] a) Bajpai, R.; Curran, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 20435. b) Sultana, S.; Bondalapati, S.; Indukuri, K.; Gogoi, P.; Saha, P.; Saikia, K. A.; *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 1576.

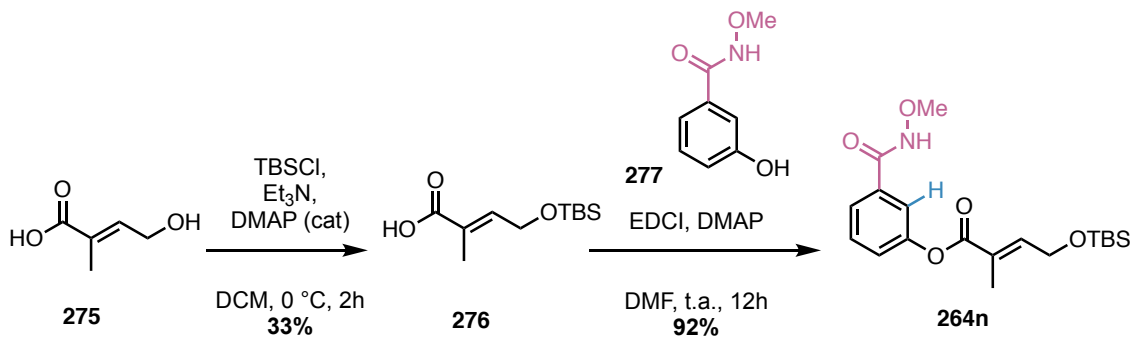


Schéma 109 - Synthèse du substrat 264n portant un lien ester

Finalement, nous avons préparé le substrat **264o** portant un alcool allylique secondaire. A partir de l'alcool allylique protégé par un éther silylé **278** préparé selon la procédure de Kotsukia en 5 étapes,[166] une réaction de Mitsunobu a permis d'obtenir l'éther intermédiaire (Schéma 110). L'ester est saponifié puis couplé avec la méthoxyamine pour introduire le groupement *ortho*-directeur. Finalement, le groupement silylé est éliminé en milieu acide dans l'éthanol pour donner le substrat **264o** avec un rendement global de 15% sur 4 étapes.

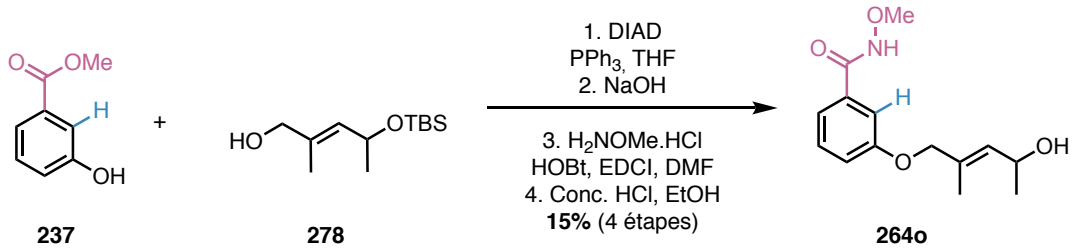


Schéma 110 - Synthèse du substrat portant un alcool allylique secondaire

2.3.2.4. Étude de l'étendue de la réaction

Une fois ces différents substrats en main, nous avons étudié leurs réactivités dans la formation d'azépinones. Les dérivés portant des groupements électroattracteurs sur le cycle aromatique ont conduit à l'obtention des azépinones correspondantes **262b-c** avec de bons rendements de 72% et 75% (Tableau 11). Les azépinones électroenrichies ont été isolées avec un rendement de 59% pour le dérivé **262d** portant un méthoxy et de 81% l'azépinone **262e** portant un dioxolane. Lorsque la seconde position *ortho* est encombrée par un méthyl, l'azépinone **262f** est obtenue avec un bon rendement de 75%. La substitution de l'atome d'oxygène du lien par un atome d'azote méthylé n'influe que peu sur la réactivité, conduisant dans ces conditions réactionnelles au produit **262g** avec 80%

[166] Ichikawa, Y.; Okumura, K.; Matsuda, Y.; Hasegawa, T.; Nakamura, M.; Fujimoto, A.; Masuda, T.; Nakanoa, K.; Kotsukia, H.; *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 614.

de rendement. En remplaçant le groupement méthyle porté par l'alcène par un phényl **262h**, une importante chute de rendement a été observée. Cependant, si ce substituant est enrichi en électron, par un groupement méthoxy, le rendement est partiellement restauré avec l'isolement de l'azépinone **262j** à hauteur de 66%. De manière surprenante, lorsque ce second cycle aromatique est substitué par un atome de chlore, deux produits sont isolés en proportions égales. L'azépinone souhaitée **262ia**, ainsi qu'un dérivé original de chromène **262ib**, avec des rendements respectifs de 36% et 37%. Le second est probablement formé par une réaction de cyclisation 6-*endo* également favorable selon les règles de Baldwin. Le dérivé portant un cyclopropane a conduit à l'azépinone **262k** attendue avec un bon rendement de 74%. Afin de conclure sur l'influence des substituants de l'alcène, l'alcool allylique disubstitué **264l** a été engagé dans les mêmes conditions réactionnelles pour fournir le produit **262l** attendu mais avec un rendement plus modeste de 51%.

L'extension de la chaîne latérale n'a que peu d'influence sur la réaction, l'azépinone **262m** ayant été obtenue avec un rendement similaire à notre substrat modèle. Le dérivé ester **264n** engagé dans la réaction a conduit au produit souhaité **262n** avec un modeste rendement de 25% en raison d'un manque de stabilité de la lactone. Finalement, l'alcool allylique secondaire **264o** donne le produit souhaité **262oa** seulement à l'état de trace, bien que la cétone **262ob** ait pu être isolée à hauteur de 61%. En effet, comme l'avait reporté Whiteoak,[161] les cétones α,β-insaturées cyclisent difficilement pour donner les azépinones souhaitées.

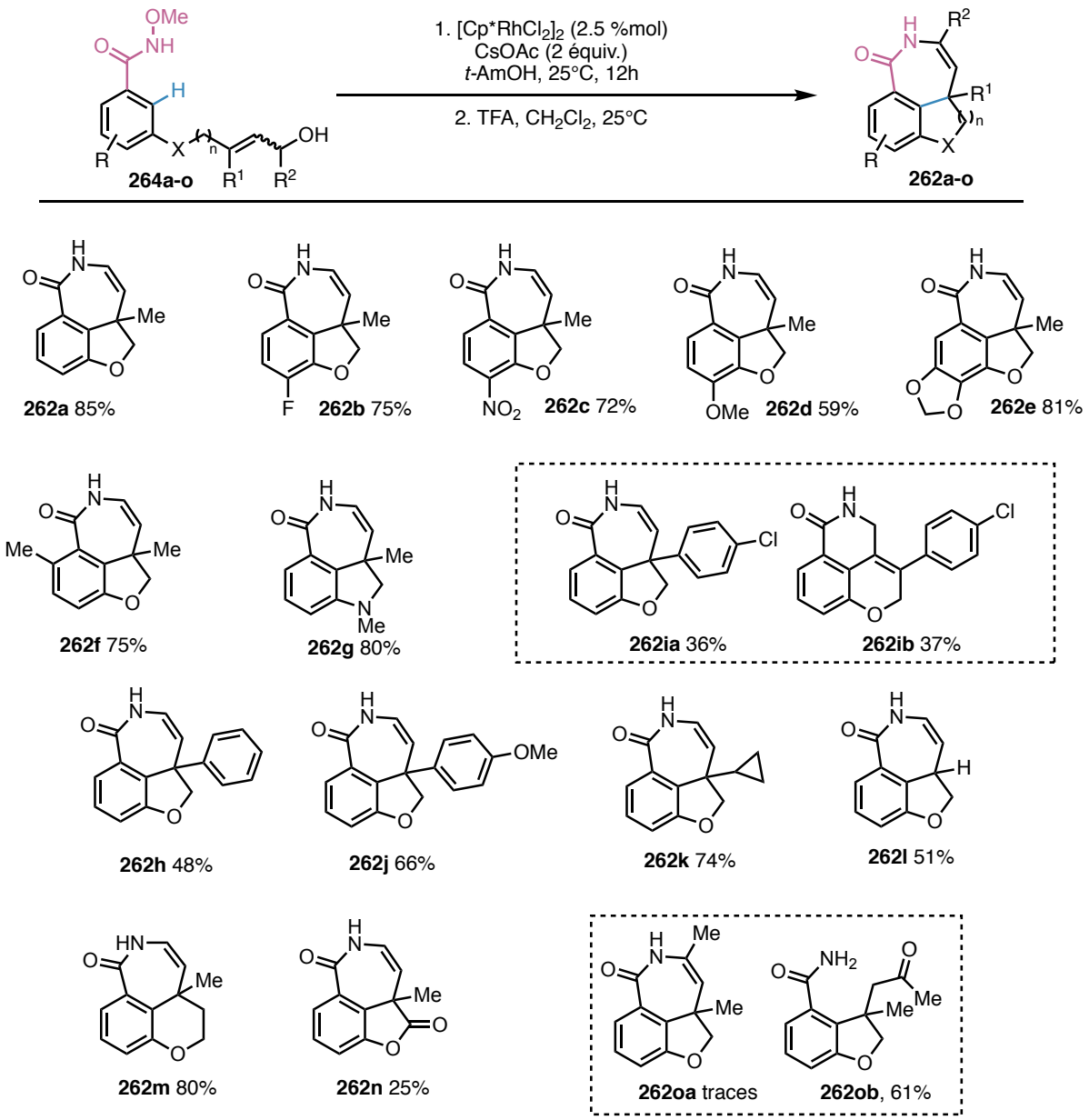


Tableau 11 - Étude de l'étendue de la réaction de formation des azépinones

Cette exemplification a permis de constater l'influence du groupement en position R^1 sur nos substrats. De plus, elle a prouvé la grande robustesse de notre méthodologie, puisqu'en dépit de très nombreuses variations structurelles, les produits attendus ont été isolés, avec des rendements généralement bons.

Des post-fonctionnalisations ont été réalisées afin de prouver l'utilité des molécules obtenues. Dans un premier temps, l'amide libre **262a** a été méthylé en présence de NaH et d'iodure de méthyle pour conduire au lactame **279** correspondant avec un bon rendement de 87% (Schéma 111). D'autre part, une hydrogénation a permis de réduire l'insaturation de manière quantitative. Le lactame **280** a été ensuite réduit et

l'amine résultante protégée pour donner l'azépine **281**, dont la structure est proche du cœur de la (±)-galanthamine **198**.

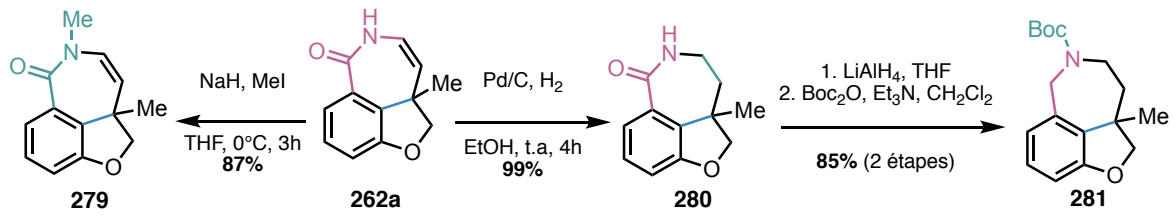


Schéma 111 - Post-fonctionnalisations

2.3.2.5. Discussion et mécanisme

Afin d'expliquer la formation des azépinones, nous proposons le cycle catalytique ci-dessous (Schéma 112). Il débute par la dé-dimérisation du catalyseur en présence d'un acétate métallique, à nouveau le CsOAc. L'espèce active, [Cp*Rh(OAc)$_2$] réalise alors un échange de ligand avec le groupement directeur formant **XLIII**. Il s'en suit l'étape de métallation-déprotonation concertée conduisant à la formation du rhodacycle **XLIV**. Puis, l'insertion *syn* du métal dans la double liaison de l'alcool allylique permet la création du centre quaternaire souhaité sur la molécule **XLV**. Une β-élimination et une élimination réductrice conduisent alors à l'intermédiaire **XLVI**, sur lequel se trouve toujours chélaté, le métal au degré d'oxydation I. Le catalyseur est alors réoxydé pour régénérer l'espèce catalytique active grâce à l'assistance de deux équivalents d'acide acétique. Un équilibre céto-énolique permet d'obtenir l'aldéhyde **263a** qui va subir l'attaque nucléophile de l'amide primaire pour former l'hémiaminal **269a**. Dans un second temps, ce dernier sera déshydraté en condition acide. Ce mécanisme est très proche des cycles catalytiques proposés par Whiteoak et Glorius au cours de leurs travaux respectifs.

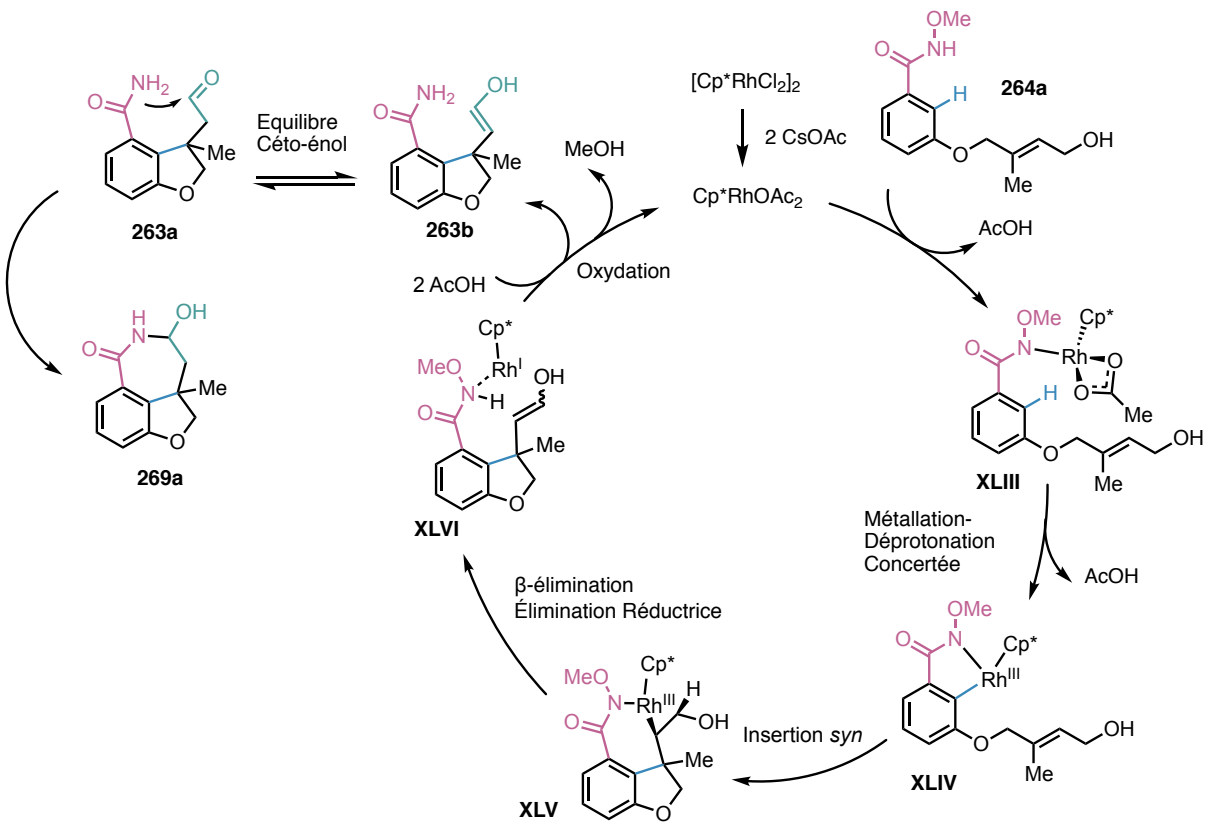


Schéma 112 - Cycle catalytique proposé

Afin d'expliquer la formation du chromène **262ib**, le mécanisme suivant est proposé (Schéma 113). A partir du rhodacycle **XLVII** commun, deux chemins réactionnels seraient possibles. Tout d'abord, en réalisant une cyclisation 5-*exo-trig*, le rhodacycle **XLVIII** peut être obtenu, suivant le même cycle que précédemment présenté. Il conduit ensuite au produit désiré **262ia**. Cependant, ce même intermédiaire **XLVII** pourrait réaliser une cyclisation 6-*endo-trig* pour former le rhodacycle **XLIX**, qui donnerait ensuite le produit **262ib**.

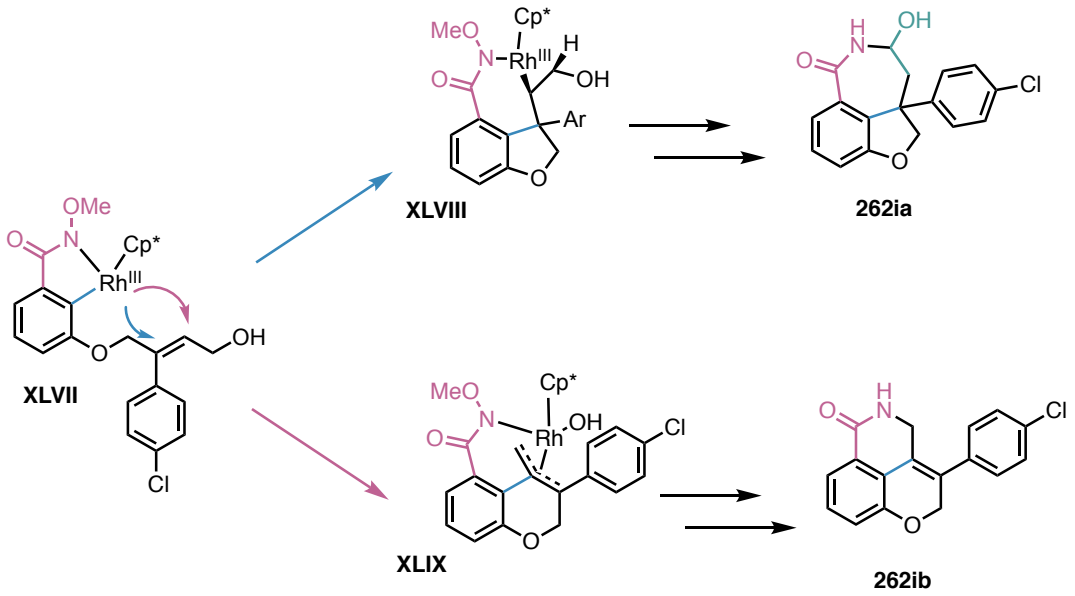


Schéma 113 - Proposition de mécanisme pour la formation du chromène 262ib

2.3.2.6. Bilan et perspectives

Dans ce second volet du projet sur l'activation C–H, une méthodologie de synthèse pour accéder à des benzazépinones a été mise au point. Dans une première étape, l'utilisation d'un complexe de rhodium (III) permet d'activer spécifiquement une liaison et de réaliser la formation d'un premier cycle oxygéné. Le mécanisme de cette réaction entraîne la formation d'un énol, qui par tautomérie est converti en aldéhyde. Le groupement directeur, réduit au cours du cycle catalytique, va spontanément se cycliser avec le carbonyle libre pour former le cycle d'intérêt à 7 chaînons. L'hémiaminal intermédiaire ne sera pas isolé, mais traité dans une seconde étape par de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane, permettant d'obtenir les molécules visées avec de bons rendements.

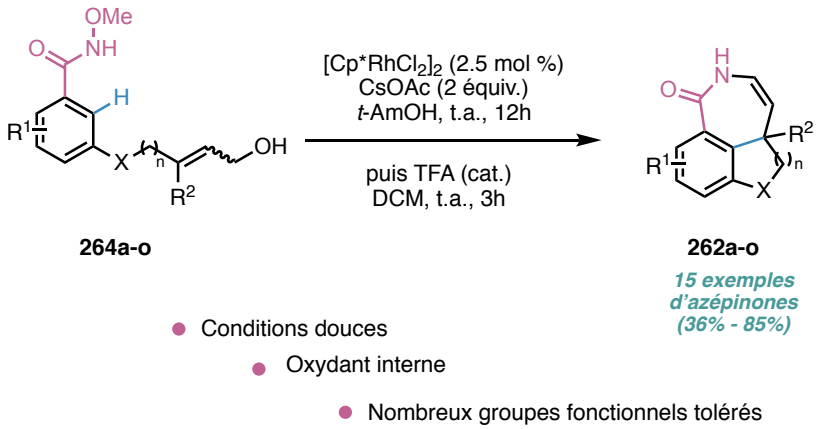


Schéma 114 - Synthèse d'azépinones par catalyse au rhodium (III)

Au cours de cette étude, l'influence de nombreux paramètres a pu être étudiée, dont la nature du système catalytique, la stéréochimie de l'insaturation de l'alcool allylique ou les différents substituants du cycle aromatique les substrats.

Durant l'exemplification de cette réaction, un dérivé inattendu de chromène **262ib** a pu être isolé, lorsque la position R^2 de notre substrat était occupée par le 4-chlorophényle (Figure 14).

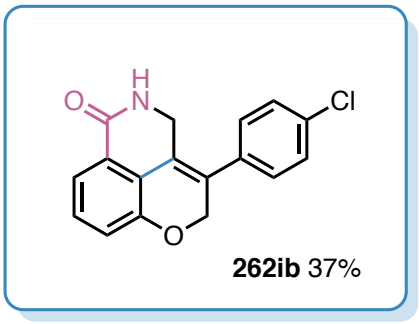


Figure 14 - Dérivé de chromène 262ib

Il serait donc intéressant de synthétiser les analogues 4-NO_2, 4-CF_3 et 4-Br pour étudier leur comportement dans les mêmes conditions réactionnelles. D'autre part, cette molécule possède peu d'analogues décrit dans la littérature, mais ceux reportés possèdent des propriétés physico-chimiques originales, comme une forte fluorescence.[167]

[167] Zhang, Y.-P.; Xue, Q.-A.; Yang, Y.-S.; Liu, X.-Y.; Guo, Y.-C.; *Inorganica Chimica Acta,* **2018**, *479*, 128.

2.4. Conclusions et perspectives

2.4.1. Développement de deux méthodologies de synthèse

Au cours de ce projet, une méthodologie permettant d'accéder, *via* une réaction intramoléculaire de type Heck catalysée par un complexe de rhodium (III), à des motifs de type spiropipéridines a été mise au point (Schéma 115). Ainsi, 12 exemples de ces molécules ont pu être obtenus avec des rendements allant de 64% à 97%.

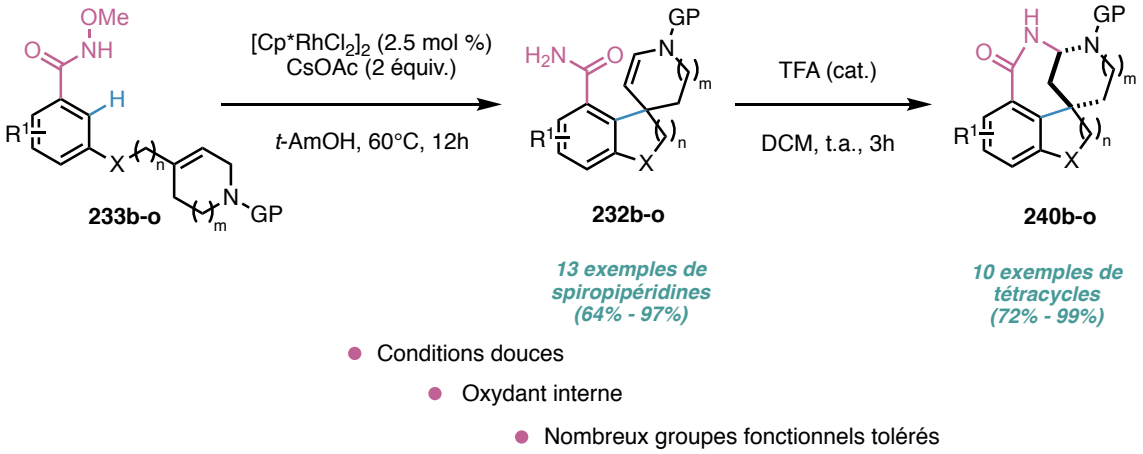


Schéma 115 - Synthèse de spiropipéridines par activation C-H catalysée au rhodium (III)

L'étape d'optimisation a permis de démontrer le rôle crucial du groupement protecteur de l'atome d'azote de la pipéridine. L'étude de l'étendue de la réaction a également permis de démontrer la grande diversité des substrats possibles. Ainsi, des variations sur la taille des cycles, la position de l'atome d'azote et les substituants du noyau aromatique ont été réalisées, tout en conservant de bons rendements. De plus, un traitement en milieu acide a conduit à la formation d'un squelette tétracyclique original, largement exemplifié au cours de cette étude.

Dans un second temps, une stratégie similaire a conduit à l'obtention d'azépinones tricycliques à partir d'alcools allyliques linéaires. Cette séquence en deux étapes consiste en l'obtention d'un hémiaminal cyclique par une catalyse au rhodium (III), qui est ensuite déshydraté en milieu acide pour conduire aux produits d'intérêts (Schéma 116).

Ainsi, 15 azépinones ont pu être isolées avec des rendements compris entre 36% et 85%.

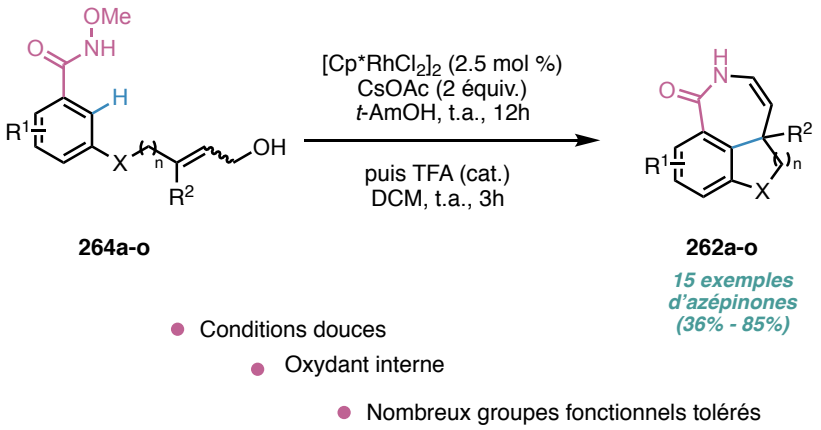


Schéma 116 - Synthèse d'azépinones par activation C-H catalysée au rhodium (III)

Durant ces travaux, nous avons mis en évidence l'influence du système catalytique, des effets de solvant et de la stéréochimie de l'insaturation. La grande diversité des substrats engagés dans cette réaction a démontré la robustesse de cette méthodologie de synthèse. Au cours de l'exemplification, un dérivé original de chromène **260ib** a pu être isolé.

2.4.2. Perspectives

Ces travaux ont permis de produire une librairie diversifiée de molécules ayant des squelettes proches de composés connus pour leurs activités biologiques. Ces produits, stockés dans la chimiothèque de l'ICSN, seront évalués au cours de campagnes de criblages futures.

Afin d'étudier la portée de ces méthodologies, leurs applications dans le cadre d'une synthèse totale est à envisager. Par exemple, la (±)-lycoramine **282**, un analogue saturé de la galanthamine serait une cible de choix pour valider notre stratégie (Figure 15). Ce produit naturel pourrait être obtenu après quelques étapes de post-fonctionnalisation, à la suite d'une cyclisation catalysée par le Rh(III) sur un substrat **284** possédant le cyclohexyle adéquat.

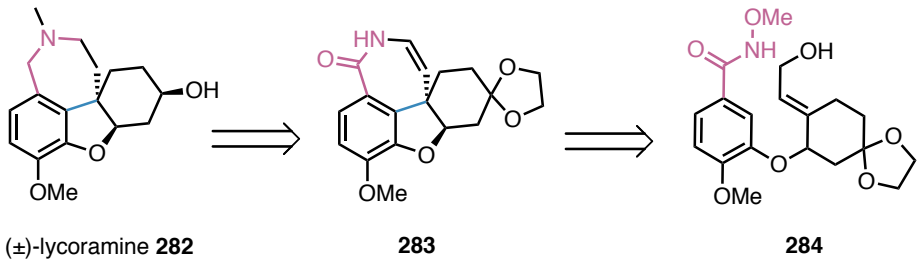


Figure 15 - Proposition de rétrosynthèse pour accéder à la Lycoramine

Ensuite, un projet plus ambitieux encore, serait de poursuivre l'étude du dérivé chromène **262ib** isolé (Figure 14). Tout d'abord, la synthèse des analogues portant un brome, un groupement nitro ou CF_3 serait à réaliser pour confirmer l'influence des groupements électroattracteurs dans la formation de ce produit. Afin de mieux appréhender sa formation, une étude mécanistique par DFT en analysant les différents états de transition, serait intéressant à réaliser.

Conclusion Générale

Conclusion générale

Vers la synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C

Le 13-desméthyle spirolide C **15** est une phycotoxine produite par des dinoflagellés du genre *Alexandrium* et bioaccumulée dans de nombreux coquillages filtreurs. Depuis son isolement en 1991, il a été étudié pour son activité biologique sur les récepteurs nicotinique de l'acétylcholine. Sa structure complexe présente un cœur spiroimine original lié à un motif buténolide, ainsi qu'un macrocycle portant un enchaînement bis-spiroacétals (Figure 16).

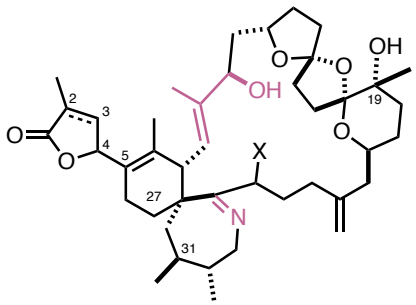


Figure 16 - 13-Desméthyle spirolide C 15

Après avoir présenté l'isolement et l'activité biologique de cette toxine, les différentes approches synthétiques employées dans les synthèses de spiroimines ont été illustrées. Puis, une rétrosynthèse pour le 13-desméthyle spirolide C a été proposée, supportée par les travaux antérieurs du laboratoire.

Finalement, les deux voies de synthèse abordées au cours de ces travaux de thèse ont été présentées. Dans un premier temps, une réaction de décarboxylation allylante asymétrique, mise au point au laboratoire, a été appliquée pour obtenir avec de bons rendements et bons excès énantiomériques, deux intermédiaires avancés **105a-b** (Schéma 117). Ces derniers possèdent le centre quaternaire avec la stéréochimie correspondant au produit naturel. Cependant, malgré de nombreuses tentatives, nous n'avons pas réussi à achever la formation des spirocycles désirés **63a** ou **64a**.

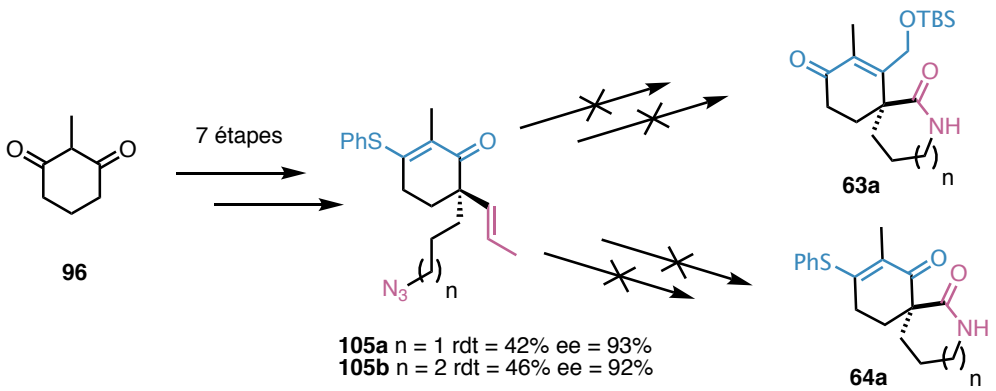


Schéma 117 - Bilan de la première approche synthétique

Une seconde approche a été alors étudiée, faisant intervenir une réaction de Diels-Alder entre le diène de Rawal et divers diénophiles cycliques, pour former les énones spirocycliques **128**, **147a-b** (Figure 17).

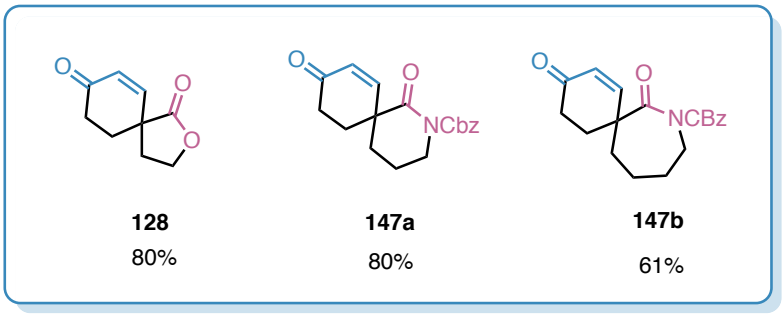


Figure 17 - Spirocycles obtenus

Les 3 spirocycles ont été engagés ensuite dans une réaction d'addition conjuguée de vinylcuprate. La spirolactone **128** a donné le produit désiré **148** avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité. Quelques post-fonctionnalisations ont permis de démontrer la viabilité de cette stratégie (Schéma 118).

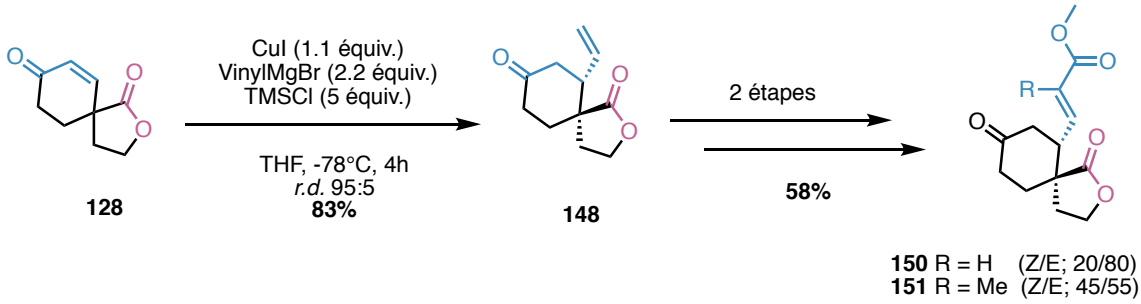


Schéma 118 - Addition conjuguée sur la spirolactone-[6,5]

Engagés dans les mêmes conditions réactionnelles, les spirolactames **147a-b** ont conduit à des résultats plus mitigés. Les principales difficultés sont liées à la faible stabilité des groupements carbamates au cours de la réaction.

Afin de poursuivre cette stratégie, il est envisagé d'utiliser des groupements protecteurs variés, nosyle ou tosyle, supposés plus stables durant la réaction d'addition conjuguée (Schéma 119). Après avoir formé les spiroénones par réaction de Diels-Alder, l'étude pourrait se poursuivre en utilisant les conditions précédemment décrites d'addition conjuguée ou en employant d'autres catalyseurs à base de cuivre (CuTc, CuCN).

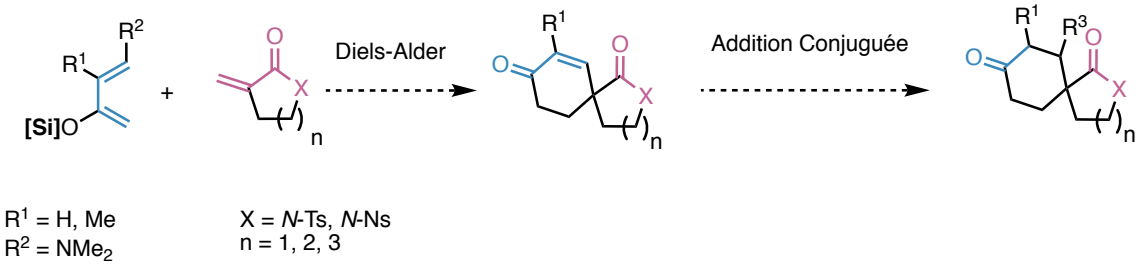


Schéma 119 - Perspectives de synthèse

Synthèse d'hétérocycles par activation C–H

Après avoir rappelé le concept d'activation C–H et détaillé les étapes unitaires du cycle catalytique, ce chapitre s'est focalisé sur les réactions d'activation C–H suivie de cyclisation intramoléculaire, conduisant à des squelettes complexes. Cette réactivité a été illustrée par de nombreux exemples de la littérature, démontrant la grande variété de possibilités synthétiques. Les travaux antérieurs du laboratoire ont été plus amplement présentés, en abordant les considérations mécanistiques, l'étendue de la réaction de spirocyclisation de type Heck ainsi que son application à la synthèse d'un analogue de molécule naturelle, la (±)-5-azagalanthamine **199**.

Bénéficiant de l'expertise du laboratoire, ces travaux de thèse ont porté sur le développement de nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder à deux squelettes possédant une forte similarité avec des molécules biologiquement actives.

Dans un premier temps, après avoir justifié de l'intérêt en chimie médicinale des spiropipéridines, les différentes stratégies de synthèse employées ont été précisément détaillées, avec une emphase sur les avantages et inconvénients respectifs de chacune. Au cours de cette thèse, il a donc été démontré que la cyclisation intramoléculaire de dérivés de tétrahydropyridines **233b-o**, catalysée par un complexe de Rh(III), permettait d'obtenir des spiropipéridines **232b-o** (Schéma 120). De manière intéressante, une catalyse acide a permis d'obtenir des tétracycles originaux **240b-o**, avec des rendements quasi-quantitatifs.

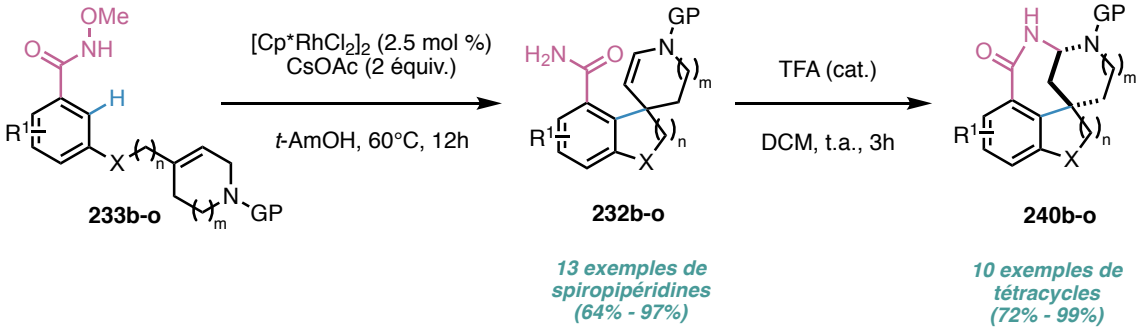


Schéma 120 - Synthèse de spiropipéridines

Les travaux portant sur la synthèse des substrats, l'optimisation de cette réaction de cyclisation, ont fait l'objet d'une présentation précise. Afin d'apporter une meilleure compréhension des résultats obtenus, des propositions de mécanismes réactionnels pour la formation des différents produits, ont également été faites. Cependant, des expériences complémentaires, en particulier des travaux de calculs de DFT seraient à envisager.

Une méthodologie de synthèse permettant d'obtenir des benzazépinones a été ensuite présentée. En se basant sur deux exemples pionniers tirés de la littérature, il a été démontré qu'une catalyse au Rh(III) permettait de cycliser efficacement des dérivés d'alcool allylique **264b-o** pour conduire à la formation d'hémiaminals (Schéma 121). Ces derniers, déshydratés par une catalyse acide, permettent d'isoler des azépinones **262a-o** avec de bons rendements dans ce processus en deux étapes.

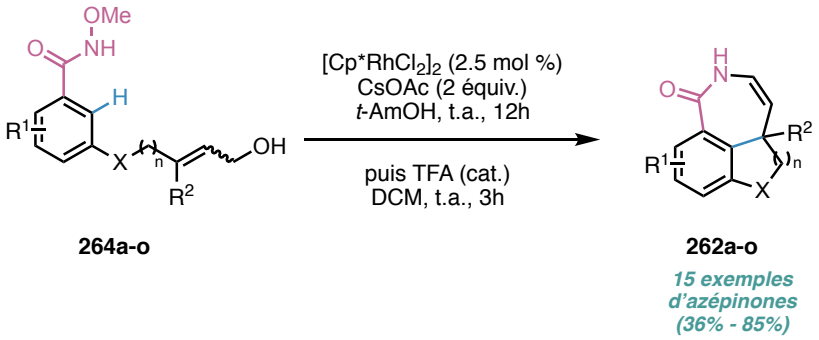


Schéma 121 - Synthèse d'azépinones

Au cours de ce chapitre, la synthèse des substrats et l'optimisation de la réaction et les considérations mécanistiques ont été présentées. De manière intéressante, au cours de l'exemplification de cette réaction, un dérivé de chromène a été isolé en quantité équimolaire avec l'azépinone attendue. La compétition entre ces deux mécanismes de cyclisation pourra faire l'objet d'une étude plus approfondie, en comparant la réactivité d'autres substrats ou par des expériences de DFT.

Partie Expérimentale
-
Experimental Part

Partie 3. Experimental part

3.1. Generality

3.1.1. Reagent and solvent

All reactions were performed with anhydrous solvents obtained by purification on an Innovative Technology Inc. PureSolv column, except methanol and ethanol which were distilled over iodine and magnesium. Toluene was directly bought with anhydrous grade from Sigma-Aldrich. Diethyl ether and THF were distilled over sodium/benzophenone until dark blue color persists.

Most of the reagents were used without further purification except those mentioned. Triethylamine, and pyridine were distilled over KOH, *p*-toluene sulfonic acid was crystallized from HCl 1N and dried under high vacuum. Molecular sieves 3 Å was activated before use by thermic method: heating at 200°C under high vacuum overnight. For copper and pallado-catalyzed reactions, round bottom flasks were washed with HCl 6N, water and acetone and flame-dried under high vacuum. All sensitive reactions were performed under inert atmosphere. Alkyllithiums were titrated according to Suffert's procedure with *N*-pivaloyl-*o*-toluidine.[168]

3.1.2. Chromatography technologies

Reactions were monitored by TLC. Thin layer chromatography was performed on an aluminum foil, which was coated with a thin layer of silica gel (60 F_{254}). Usual methods for revelation were employed: ultraviolet light (with a wavelength of 254 nm or 365 nm) or specific color reagents (like potasssium permaganate, phosphomolybdic acid, vanillin, draggendorf reagent).

Compounds were purified by flash chromatography on silica gel with Combiflash-companion system (pressure: 50-200 psi). For high resolution and reproducibility, normal-phase packed Redisep or Interchim columns were used.

[168] Suffert, J. J. Org. Chem. 1989, 54, 509.

3.1.3. Analyses instruments

NMR spectra were recorded on Bruker Advance-300 or Bruker AC-500 machines with tetramethylsilane (TMS) as internal standard. Usually, compounds were dissolved in chloroform-d ($CDCl_3$) and sometimes in methanol-d_4 (MeOD), toluene-d_8 ($C_6D_5CD_3$) or DMSO-d_6.

For ^{1}H NMR, the NMR spectroscopic data are given in parts per million (ppm). Coupling constant, usually denoted *J*, are given in unit of hertz (Hz). Multiplicity are designed by abbreviation: singlet (s), broad singlet (brs), doublet (d), doublet of doublet (dd), doublet of doublet of doublet (ddd), doublet of doublet of doublet of doublet (dddd), triplet (t), doublet of triplet (dt), doublet of doublet of triplet (ddt), quartet (q), doublet of quartet (qd), quintet (quint.), sept. (septuplet), multiplet (m).

For ^{13}C NMR, chemical shift are also expressed in parts per million (ppm) and the central signal of $CDCl_3$ as used as internal standard (d= 77.0 ppm). Two-dimensional NMR spectra (COSY, HMQC, HMBC and NOE) provide more information for structure characterization.

Mass data were obtained on an AUTOMASS ThermoFinnigan spectrometer with electrospray or electronebullisation ionisation and quadrupole mass filter. HRMS data were recorded either by LCT spectrometer (Waters) or by LCT Premier XE (Waters) with ESI ionisation and TOF analyzer.

Analytical chiral HPLC was performed with a Waters 2695 HPLC separation module using either a Chiralpak IA, OJ-H or IC column (4.6 mm x 250 mm) obtained from Daicel Chemical Industries, Ltd. Analytical chiral SFC was performed with a Thar SFC Analytical-to-prep-oven using AD-H column (4.6 mm x 250 mm) obtained from Daicel Chemical Industries, Ltd.

LCMS analyses were obtained on a LCT Premier XE apparatus (Waters). The components of the sample are ionized by electrospray (ESI) and ions are separated by a time of flight (TOF) analyzer in W form. Chromatographic system was composed by an Acquity UPLC (Waters) with gradient <u>Procedure :</u> H_2O/MeCN 95/5 to 100% MeCN over 7min. Detection was possible thanks to an ultraviolet detector (UV) and a photodiode array detector (PDA).

Melting points were determined on a B540 Büchi melting point apparatus and were uncorrected.

Optical rotary power was determined in a 10 cm cell on an Anton Parr polarimeter. Samples are solubilized in chloroform and specific optical rotation are defined by the following equation: $[\alpha]_D^{20}$ = 100 a / l c (a: angle in °, l: path length in dm, c: sample concentration c = 1 = 10 mg/mL).

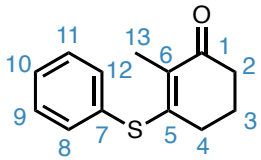
Infrared spectra were recorded by a Perkin Elmer FT-IR 100 spectrum spectrometer. Samples are analyzed either in solid form, squeezed on a diamond, or in liquid form after solubilization in dichloromethane.

Reactions under microwave irradiation were performed in an Anton Parr MCP300 reactor.

3.2. Experimental part of chapter 1 – Toward the total synthesis of 13-desmethyl spirolide C

3.2.1. ADc strategy

2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one



97

Procedure :

To a stirred solution of 2-methyl-1,3-cyclohexanedione (15.00 g, 118.5 mmol) in MeCN (130 mL) at 0°C was added Et_3N (19.20 mL, 296.2 mmol). The solution was stirred for 5 min at 0°C. Methanesulfonyl chloride (9.63 mL, 124.46 mmol) was added at 0°C and the reaction was warmed to room temperature over 2h. Stirring was continued for 5h and the reaction was cooled to 0°C. Triethylamine (19.21 mL, 296.2 mmol) was added, followed by benzenethiol (12.45 mL, 122.08 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was quenched with a saturated solution of Na_2CO_3 and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted with MTBE. The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. Recrystallization in Heptane afforded vinylogous thioester **97** as a white crystalline solid (21.91 g, 85 % yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.53-7.47 (m, 2H, 8-12), 7.44-7.35 (m, 3H, 9-10-11), 2.38 (dd, 2H, *J* = 7.4, 6.1 Hz, 2), 2.18 (td, 2H, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 4), 1.97 (t, 3H, *J* = 1.8 Hz, 13), 1.87 (tt, 2H, *J* = 6.5, 6.3 Hz, 3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 195.3 (Cq, C1), 157.6 (Cq, C5), 135.4 (CH, C8-12), 130.1 (Cq, C6-7), 129.4 (CH, C10), 129.3 (CH, C9-11), 37.1 (CH_2, C2), 30.3 (CH_2, C4), 22.7 (CH_2, C3), 12.2 (CH_3, C13).

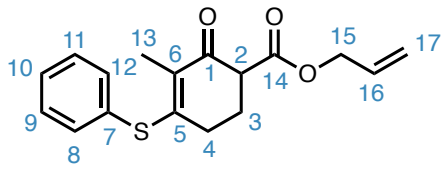
M.S. (ESI, m/z): 219.1 $[M+H]^+$

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated. for $C_{13}H_{15}OS^+$ 219.0838 found: 219.0838

I.R.: 3046, 2942, 1636, 1571, 1474, 987, 757, 688 cm^{-1}.

M.P.: 85-87 °C

methyl 3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate



99

Procedure :

To a stirred solution of 2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one **97** (1.83 g, 8.40 mmol) in *dry* THF (17 mL) at 0°C was added portionwise NaH (838 mg, 21 mmol). The solution was stirred for 5 min at 0°C and dimethylcarbonate (1.03 mL, 12.56 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. After cooling with an ice bath, it was quenched with saturated NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*.

The crude methyl ester **98** was dissolved in toluene (15 mL), then activated zinc (104 mg, 1.61 mmol) was added followed by propargyl alcohol (2.80 ml, 39.95 mmol) and the reaction mixture was refluxed for 48h. After cooling, it was filtered over a pad of celite to give the desired allylic ester **99** as a colorless oil (2.15 g, 85% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.51-7.44 (m, 2H, 9-12), 7.42-7.34 (m, 3H, 9-10-11), 5.89 (tdd, 1H, *J* = 5.6, 10.4, 17.2 Hz, 16), 5.30 (dd, 1H, *J* = 1.5, 17 Hz, 17), 5.20 (dd, 1H, *J* = 1.5, 10.4 Hz, 17), 4.71-4.53 (m, 2H, 15), 3.35 (dd, 1H, *J* = 4.6, 9.6 Hz, 2), 2.38-2.00 (m, 4H, 3-4), 1.95 (s, 3H, 13).

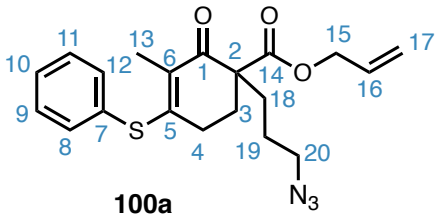
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 189.7 (Cq, C1), 170.0 (Cq, C14), 158.4 (Cq, C5), 135.6 (CH, C8-C12), 131.6 (CH, C16), 129.7 (CH, C10), 129.5 (Cq, C6), 129.3 (CH, C19-11), 129.0 (Cq, C8), 118.3 (CH_2, C19), 65.6 (CH_2, C17), 52.4 (CH, C2), 28.4 (CH_2, C3), 25.5 (CH_2, C4), 12.3 (CH_3, C14).

IR υ (neat): 3059, 2940, 1735, 1651, 1575, 1474, 1440, 1373, 1151 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 303.1 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): Calculated for $C_{17}H_{19}O_3S^+$ 303.1055 found 303.1050.

2 allyl 1-(3-azidopropyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate



100a

Procedure :

To a stirred solution of methyl 3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **99** (1.81 g, 5.95 mmol) in DMF (25 ml) were added Cs_2CO_3 (2.91 g, 8.93 mmol) and 1-azido-3-iodopropane (1.88 g, 8.93 mmol) in DMF (3 mL). The reaction mixture was stirred at 60°C for 48h then quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, brine and dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (Hept. to Hept./AcOEt 80/20) afforded the titled product **100a** as colorless oil (1.88 g, 82 % yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.48 (m, 2H, 8-12), 7.39 (m, 3H, 9-10-11), 5.85 (ddt, 1H, *J* =5.5, 10.5, 7.2Hz, 16), 5.27 (dd, 1H, *J* = 1.3, 17.1Hz, 17), 5.23 (dd, 1H, *J* = 1.3, 10.4Hz, 17), 4.60 (qd, 2H, *J* = 5.4, 12.6Hz, 15), 3.26 (t, 2H, *J* = 6.8Hz, 20), 2.37-2.24 (m, 2H, 3), 2.11 (m, 1H, 4), 1.98 (s, 3H, 13), 1.96-1.75 (m, 3H, 20), 1.67-1.47 (m, 2H, 18).

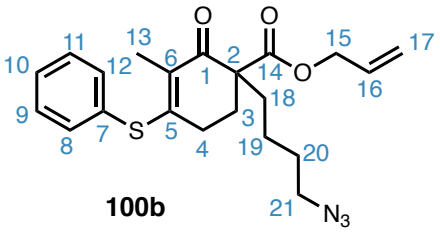
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 191.8 (Cq, C1), 171.3 (Cq, C14), 156.7 (Cq, C5), 135.6 (2CH, C8-C12), 131.7 (CH, C16), 129.6 (CH, C10), 129.5 (Cq, C6), 129.4 (2CH, C9-C11), 129.1 (Cq, C7), 118.4 (CH2, C17), 65.7 (CH2, C15), 55.3 (Cq, C2), 51.6 (CH2, C20), 31.2 (CH2, C18), 30.0 (CH2, C3), 27.3 (CH2, C4), 24.3 (CH2, C19), 12.8 (CH3, C13).

IR υ (neat): 2930, 2861, 2092, 1729, 1652, 1580, 1475, 1440, 1230, 751, 705, 691 cm-1

MS (ESI, m/z): 408.2 $[M+Na]^+$

HMRS (ESI, m/z): calcd. For $C_{20}H_{23}N_3O_3SNa^+$: 408.1358 found 408.1367.

allyl 1-(4-azidobutyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate



100b

Procedure :

To a stirred solution of methyl 3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **99** (2.4 g, 7.93 mmol) in DMF (45 ml) were added Cs_2CO_3 (5.16 g, 15.86 mmol) and 1-azido-3-iodobutpane (3.56 g, 15.86 mmol) in DMF (7 mL). The reaction mixture was stirred at 60°C for 48h then quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, brine and dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*.

Purification by flash chromatography on silica gel (Hept. to Hept./AcOEt 80/20) afforded the titled product **100b** as colorless oil (2.56 g, 81 % yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.47 (m, 2H, 8-12), 7.43-7.34 (m, 3H, 9-10-11), 5.86 (tdd, 1H, *J*= 5.5, 10.5, 17.2 Hz, 16), 5.28 (dd,1H,J= 1.7, 17.2 Hz, 17), 5.21 (dd, 1H, J= 1.7, 10.5 Hz, 17), 4.59 (qt, 2H, J= 1.4, 5.5 Hz, 15), 3.24 (t, 2H, J= 6.9 Hz, 21), 2.39-2.22 (m, 2H, 3), 2.16-2.02 (m, 1H, 4), 1.98 (s, 3H, 13), 1.92-1.67 (m, 3H, 4-18), 1.58 (quint., 2H, *J* = 6.9 Hz, 20), 1.44-1.18 (m, 2H, 19).

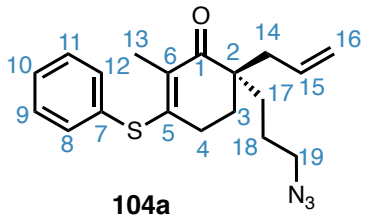
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 192.0 (Cq, C1), 171.4 (Cq, C14), 156.8 (Cq, C5), 135.6 (CH, C8-C12), 131.7 (CH, C16), 129.6 (CH, C10), 129.5 (Cq, C6), 129.4 (CH, C9-C11), 129.1 (Cq, C7), 118.3 (CH2, C17), 65.6 (CH2, C15), 55.6 (Cq, C2), 51.1 (CH2, C21), 33.5 (CH2, C18), 29.7 (CH2, C3), 29.2 (CH2, C20), 27.3 (CH2, C4), 21.9 (CH2, C19), 12.8 (CH3, C13).

IR υ (neat): 2937, 2869, 2092, 1728, 1655, 1579, 1440, 1299, 1228, 1174, 968 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 400.2 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): calcd. For $C_{21}H_{26}N_3O_3S$+: 400.1694 found 400.1689.

(*R*)-6-allyl-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one



104a

Procedure :

A solution of $Pd_2(pmdba)_3$ (71 mg, 0.065 mmol) and (*R*)-*t*BuPHOX (62.80 mg, 0.16 mmol) in freshly distilled and degassed ether (85 mL) was prepared under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of 2 allyl 1-(3-azidopropyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **100a** (1.00 g, 2.59 mmol) in freshly distilled and degased ether (18 mL) was transferred into the reaction via syringe and reaction mixture was heated at 35°C overnight. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography (Hept. to Hept./AcOEt) afforded the titled product **104b** as colorless oil (610 mg, 69% yield). Enantiomeric excess was determined by SFC.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.54-7.46 (m, 2H, 8-12), 7.44-7.36 (m, 3H, 9-10-11), 5.66 (ddt, 1H, *J* = 7.3, 10.4, 16.7 Hz, 15), 5.08-4.98 (m, 2H, 13), 3.21 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, 19), 2.32 (m, 1H, 14), 2.22-2.14 (m, 3H, 4-14), 1.96 (t, 3H, *J* = 1.8 Hz, 13), 1.75 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, 3), 1.60 (m, 1H, 17), 1.54-1.41 (m, 3H, 17-18).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 198.1 (Cq, C1), 155.6 (Cq, C5), 135.6 (Cq, C7), 135.5 (CH, C8-C12), 133.9 (CH, C15), 129.5 (CH, C10), 129.4 (CH, C9-C11), 118.2 (CH2, C16), 116.0 (Cq, C5), 51.9 (CH2, C19), 45.7 (Cq, C2), 39.5 (CH2, C14), 31.8 (CH2, C17), 30.5 (CH2, C3), 26.5 (CH2, C4), 23.5 (CH2, C18), 12.7 (CH3, C13).

IR υ (neat): 2924, 2856, 2091, 1649, 1580, 1439 cm^{-1}.

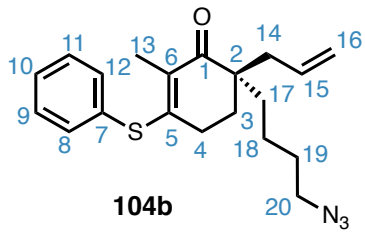
MS (ESI, m/z): 342.1 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): Calculated for $C_{19}H_{24}N_3OS^+$: 342.1640 found 342.1631.

$[\alpha]_D^{20}$: 25.98 ($CHCl_3$, C = 0.104).

S.F.C: 4 mL/min, AD-H, MeOH 10%, 100 bars, 25 °C. *e.e.* = 93%

(*R*)-6-allyl-6-(4-azidobutyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one



104b

Procedure :

A solution of $Pd_2(pmdba)_3$ (68 mg, 0,063 mmol) and (*R*)-*t*BuPHOX (63.00 mg, 0,16 mmol) in freshly distilled and degassed ether (82 mL) was prepared under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of 2 allyl 1-(3-azidopropyl)-3-methyl-2-oxo-4-(phenylthio)cyclohex-3-ene-1-carboxylate (1.00 g, 2.50 mmol) in freshly distilled and degassed ether (17 mL) was transferred into the reaction via syringe and reaction mixture was heated at 35°C overnight. Then the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography (Hept. to Hept./AcOEt) afforded the titled product **104b** as colorless oil (648 mg, 73% yield). Enantiomeric excess was determined by SFC.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.50 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 2H, 8-12), 7.44-7.36 (m, 3H, 9-10-11), 5.66 (tdd, *J* = 7.3, 10.1, 17.3 Hz, 1H, 15), 5.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 16), 5.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 15), 3.23 (td, *J* = 2.2, 7.1 Hz, 2H, 19), 2.32 (dd, *J* = 7.2, 13.8 Hz, 1H, 14), 2.22-2.11 (m, 3H, 14-4), 1.95 (t, *J* = 1.8 Hz, 3H, 13), 1.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, 3), 1.54 (m, 3H, 17-19), 1.41 (m, 1H, 17), 1.25 (m, 2H, 18).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 198.3 (Cq, C1), 155.3 (Cq, C5), 135.5 (2CH, C8-C12), 134.1 (CH, C15), 130.0 (Cq, C7), 129.3 (3CH, C9-C10-C12), 128.8 (Cq, C6), 118.0 (CH2, C16), 51.3 (CH2, C20), 45.9 (Cq, C2), 39.5 (CH2, C14), 34.2 (CH2, C17), 30.4 (CH2, C3), 29.4 (CH2, C19), 26.5 (CH2, C4), 21.1 (CH2, C18), 12.7 (CH_3, C13).

IR υ (neat): 2921, 2853, 2096, 1655, 1582, 1456, 1375, 1284 cm^{-1}.

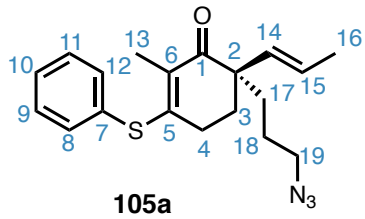
MS (ESI, m/z): 356.2 [M+H]+

HMRS (ESI, m/z): Calculated for $C_{20}H_{26}N_3OS^+$: 356.1791 found 356.1776.

[α]$_D^{20}$: 6.59 ($CHCl_3$, C = 0.5).

S.F.C: 4 mL/min, AD-H, MeOH 5%, 100 bars, 25 °C. *e.e.* = 92%

(R,E)-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one



105a

Procedure :

To a solution of (*R*)-6-allyl-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one **104a** (586 mg, 1.65 mmol) in degassed DCM (4.2 mL) was added $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (126 mg, 0.33 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. After completion, solvent was removed under vacuum. Purification by flash chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 8/2) afforded the titled product **105a** as colorless oil (416 mg, 71% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.48 (m, 2H, 8-12), 7.40 (m, 3H, 9-10-11), 5.41 (dq, *J* = 1.1, 15.8 Hz, 1H, 14), 5.31 (qd, *J* = 7, 15.8 Hz, 1H, 15), 3.22 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 19), 2.30-2.14 (m, 1H, 4), 2.07 (m, 1H, 4), 1.97 (t, *J* = 1.4 Hz, 3H, 16), 1.80 (m, 2H, 3), 1.67 (dd, *J* = 1.1, 5.8 Hz, 3H, 13), 1.63-1.39 (m, 4H, 17-18).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 197.0 (Cq, C1), 155.8 (Cq, C5), 135.2 (Cq and CH, C7-C8-C12), 131.9 (CH, C14), 130.0 (Cq, C6), 129.2 (CH, C9-10-11), 126.0 (CH, C15), 51.9 (CH_2, C19) 48.9 (Cq, C2), 34.5 (CH_2, C17), 31.2 (CH_2, C3), 26.9 (CH_2, C4), 23.8 (CH_2, C18), 18.3 (CH_3, C13), 12.6 (CH_3, C16).

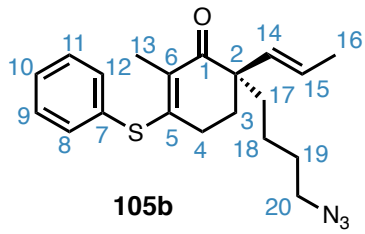
IR υ (neat): 2933, 2094, 1649, 1588, 1440, 1292 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 342.2 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): Calculated for $C_{19}H_{24}N_3OS^+$ 342.1640 found 342.1641.

$[\alpha]_D^{20}$: 20.5 ($CHCl_3$, C = 1).

(R,E)-6-(4-azidobutyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one



105b

Procedure :

To a solution of (*R*)-6-allyl-6-(3-azidopropyl)-2-methyl-3-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one **104b** (1.45 g, 4.08 mmol) in degassed DCM (11 mL) was added $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (313 mg, 0.81 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. After completion, solvent was removed under vacuum. Purification by flash chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 8/2) afforded the titled product **105b** as colorless oil (1.14 g, 79% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.53-7.42 (m, 2H, 8-12), 7.43-7.33 (m, 3H, 9-10-11), 5.41 (dq, *J* = 1.1, 15.8 Hz, 1H, 14), 5.28 (qd, *J* = 5.8, 15.8 Hz, 1H, 15), 3.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, 20), 2.25-2.00 (m, 2H, 4), 1.96 (s, 3H, 16), 1.89-1.70 (m, 2H, 3), 1.67 (dd, *J* = 1.1, 5.8 Hz, 3H, 13), 1.63-1.41 (m, 4H, 17-19), 1.38-1.10 (m, 2H, 18).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 197.3 (Cq, C1), 155.8 (Cq, C5), 135.3 (Cq and CH, C7-C8-C12), 132.3 (CH, C14), 130.1 (Cq, C6), 129.3 (CH, C9-C10-C11), 125.6 (CH, C15), 51.3 (CH_2, C20) 49.1 (Cq, C2), 36.9 (CH_2, C17), 31.0 (CH_2, C3), 29.4 (CH_2, C18), 26.9 (CH_2, C4), 21.3 (CH_2, C19), 18.3 (CH_3, C13), 12.6 (CH_3, C16).

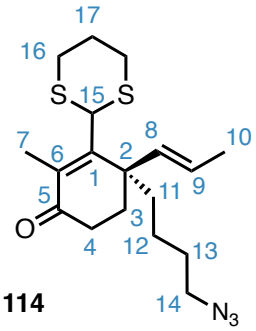
IR υ (neat): 2935, 2857, 2091, 1646, 1581, 1439, 1340, 1278 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 356.2 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): Calculated for $C_{20}H_{26}N_3OS^+$ 356.1797 found 356.1805.

$[\alpha]_D^{20}$: 12.33 ($CHCl_3$, C = 1).

(R,E)-4-(4-azidobutyl)-3-(1,3-dithian-2-yl)-2-methyl-4-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one



114

Procedure :

To a 0°C cooled solution of 1,3-dithiane (280.00 mg, 2.33 mmol) in dry THF (10 mL) was slowly added the *n*-BuLi (1.50 mL, 2.13 mmol, 1.3 mol.L^{-1}). The mixture was stirred 30 min at 0°C then cooled down to -78°C. The (*R*,*E*)-6-(4-azidobutyl)-2-methyl-3-(phenylthio)-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **105b** (690.00 mg, 1.94 mmol) dissolved in dry THF (5 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at this temperature. After 2h, the reaction mixture was warmed to room temperature, quenched with saturated NH_4Cl, extracted with EtOAc, washed with brine and dried over Na_2SO_4. Filtration and evaporation afforded the crude product which was used without purification (1.02 g, 83% yield). To a solution of (*R*,*E*)-4-(4-azidobutyl)-3-(1,3-dithian-2-yl)-2-methyl-4-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one (1.02 g, 1.94 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (738.40 mg, 3.88 mmol). After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was quenched with H_2O, extracted with EtOAc, washed with brine and dried over Na_2SO_4. Filtration and evaporation afforded the crude product which was purified by flash chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 9/1) to afford the enone **114** (591.00 mg , 82% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.62 (dq, 1H, *J* = 15.7, 6.2 Hz, 9), 5.44–5.39 (m, 1H, 8), 4.66 (s, 1H, 15), 3.38 (t, 2H, 14), 2.95–2.80 (m, 4H, 16), 2.43- 2.33 (m, 2H, 4), 2.20 (s, 3H, 7), 2.14 – 2.07 (m, 1H, 3), 1.92 – 1.80 (m, 3H, 3-13), 1.77 – 1.62 (m, 7H, 10-11-12), 1.48 – 1.37 (m, 2H, 17).

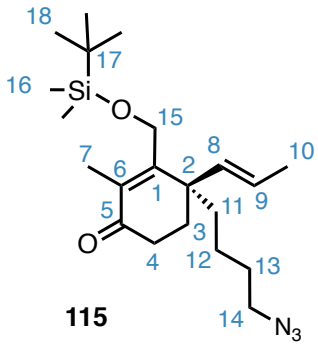
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 199.1 (Cq, C5), 155.4 (Cq, C1), 138.0 (Cq, C6), 133.0 (CH, C8), 126.6 (CH, C9), 51.2 (CH_2, C14), 50.42 (CH, C15), 46.3 (Cq, C2), 36.4 (CH_2, C11), 33.3 (CH_2, C4), 32.6 (CH_2, C16), 31.3 (CH_2, C13), 25.5 (CH_2, C3), 21.9 (CH_2, C17), 18.2 (CH_3, C10), 14.8 (CH_3, C7).

IR υ (neat): 2941, 2095, 1673 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 266.2 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): calcd for $C_{18}H_{28}N_3OS_2^+$ $[MH^+]$: 366.1666, found : 366.1669.

(R,E)-4-(4-azidobutyl)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2-methyl-4-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one



115

Procedure :

To a solution of (*R*,*E*)-4-(4-azidobutyl)-3-(1,3-dithian-2-yl)-2-methyl-4-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **114** (90.00 mg, 0.25 mmol) in 6 :1 trifluoroacetic acid/H_2O (1.3 mL) was added [bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (212.00 mg, 0.51 mmol). After stirring overnight at room temperature, the mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$, extracted with EtOAc, washed with brine and dried over Na_2SO_4. Filtration and evaporation afforded the crude product which was purified by flash chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford the expected aldehyde (59.00 mg, 87 % yield)

To a -78°C solution of (R,E)-6-(4-azidobutyl)-2-methyl-3-oxo-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-1-ene-1-carbaldehyde (375.00 mg, 1.36 mmol) in glacial ethanol (11.0 mL) was added sodium borohydride (20.60 mg, 0.54 mmol). After stirring 30 min at -78°C, the mixture was quenched with saturated NH_4Cl, extracted with EtOAc, washed with Brine and dried over Na_2SO_4. Filtration and evaporation afforded the crude product which was used without purification (378.0 mg , 100 % yield).

To a solution of (R,E)-4-(4-azidobutyl)-3-(hydroxymethyl)-2-methyl-4-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one (370.00 mg, 1.33 mmol) in N-Méthyl-2-pyrrolidone (4.41 mL) were added tert-Butyldimethylsilyl chloride (301.00 mg, 2.00 mmol) and imidazole (181.30 mg, 2.66 mmol). After stirring overnight at room temperature, the mixture was quenched with H_2O, extracted with EtOAc, washed with brine and dried over Na_2SO_4. Filtration and evaporation afforded the crude product which was purified by flash chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 8/2) to afford the silylated alcool (408.60 mg, 78 %, 68% over 3 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.39 – 5.32 (m, 2H, 8-9), 4.16 (s, 2H, 15), 3.27 (td, 2H, *J* = 6.7, 1.2 Hz, 14), 2.51 – 2.28 (m, 2H, 4), 1.99 (td, 1H, *J* = 4.7 Hz, 3), 1.86 (s, 3H, 7), 1.76 – 1.65 (m, 5H, 5, 10, 11), 1.63 – 1.53 (m, 3H, 11, 13), 1.39 – 1.25 (m, 2H, 12), 0.89 (s, 9H, 18), 0.08 (s, 6H, 16).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 200.1 (Cq, C5), 157.0 (Cq, C1), 135.9 (Cq, C6), 133.7 (CH, C8), 125.4 (CH, C9), 60.1 (CH_2, C15), 51.21 (CH_2, C14), 45.4 (Cq, C2), 37.9 (CH_2, C11), 33.7 (CH_2, C4), 31.3 (CH_2, C3), 29.5 (CH_2, C13), 21.4 (CH_2, C12), 18.2 (Cq, C17), 18.1 (CH_3, C10), 11.5 (CH_3, C7), -5.6 (CH_3, C16), -5.7 (CH_3, C16).

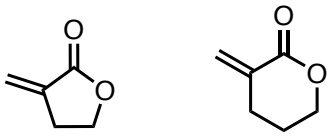
IR υ (neat): 2930, 2094, 1672, 1254, 836 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 266.2 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): calcd for $C_{21}H_{38}N_3O_2Si^+$ $[MH^+]$: 392.2733, found : 392.2738.

3.2.2. Diels-Alder strategy

3-methylenedihydrofuran-2(3H)-one and 3-methylenetetrahydro-2H-pyran-2-one



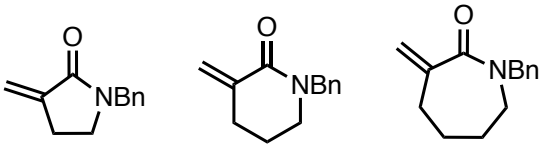
139a **139b**

Procedure :

Lactones **139a** and **139b** were obtained on a multi-gram scale, according to the procedure of Schmidt *et al.*[92]

[92] Schmidt, B.; Wolf, F.; Elhert, C.; *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 11235.

1-benzyl-3-methylenepyrrolidin-2-one, 1-benzyl-3-methylenepiperidin-2-one and 1-benzyl-3-methyleneazepan-2-one



140a **140b** **140c**

Procedure :

Lactames **140a**, **140b** and **140c** were obtained according to the procedure of Schmidt *et al.*[92]

[92] Schmidt, B.; Wolf, F.; Elhert, C.; *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 11235.

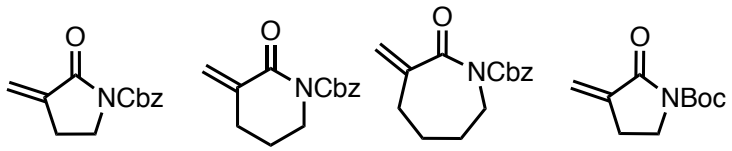
140a, 140b: Analytical data matched with the literature

Crisp, G. T.; Meyer, A. G.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5585.

140c: Analytical data matched with the literature

Mori, M.; Washioka, Y.; Urayama, T.; Yoshiura, K.; Chiba, K.; Ban, Y., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4058.

benzyl 3-methylene-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate, benzyl 3-methylene-2-oxopiperidine-1-carboxylate, benzyl 3-methylene-2-oxopiperidine-1-carboxylate and tert-butyl 3-methylene-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate



143a **143b** **143c** **144**

Procedure :

Lactames **143a**, **143b**, **143c** and **144** were obtained according to the procedure of Murai *et al.*[53]

[53] Tsujimoto, T.; Ishihara, J.; Horie, M.; Murai, A. *Synlett* **2002**, *2002*, 399.

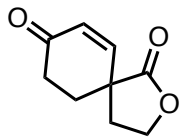
143a, 143b, 143c: Analytical data matched with the literature

Tsujimoto, T.; Ishihara, J.; Horie, M.; Murai, A. *Synlett* **2002**, *2002*, 399.

144: Analytical data matched with the literature

Delong, W., Lanying, W., Yonling, W.; Wu, S.; Shuang, S.; Junato, F.; Xing, Z.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *130*, 286.

2-oxaspiro[4.5]dec-6-ene-1,8-dione



128

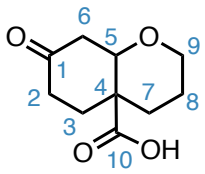
Procedure :

To a solution of Rawal's diene **134** (521 mg, 2.29 mmol) in toluene (10 mL) cooled with an ice bath, was added dropwise over 5 minutes a solution of the lactone **139a** (150 mg, 1.53 mmol) in toluene (5 mL). The reaction was allowed to warm up to room temperature over 18 hours. Solvent was removed under reduced pressure to give the crude enolate as a sticky yellow oil. The crude intermediate was uptaken in THF (15 mL) and cooled with an ice bath. 2N HCl (5.5 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with water (5 mL) and extracted with EtOAc (3*15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and reduced under vacuum. The crude was purified by flash purified by flash chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford the titled product **128** (203 mg, 80% yield) as a sticky light-yellow oil.

128: Analytical data matched with the literature

[86] Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Yan, C. F.; Morris, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 23, 6996.

7-oxohexahydro-2H-chromene-4a(5H)-carboxylic acid



146

Procedure :

To a solution of Rawal's diene **134** (822 mg, 3.60 mmol) in toluene (10 mL) cooled with an ice bath, was added dropwise over 5 minutes a solution of the lactone **139a** (270 mg, 2.40 mmol) in toluene (3 mL). The reaction was allowed to warm up to room temperature over 18 hours. Solvent was removed under reduced pressure to give the crude enolate as a sticky yellow oil. The crude intermediate was uptaken in THF (15 mL) and cooled with an ice bath. 2N HCl (5.5 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with water (5 mL) and extracted with EtOAc (3*15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and reduced under vacuum. The crude was purified by flash purified by flash chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 6/4) to afford the titled product **146** (309 mg, 76% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.19 (td, *J* = 2.3, 3.7 Hz, 1H, 5), 4.05 (dd, *J* = 4.4, 11.6 Hz, 1H, 9), 3.48 (dt, *J* = 2.9, 12.0 Hz, 1h, 9), 2.77 (dd, *J* = 3.8, 15.4 Hz, 1H, 6), 2.56 – 2.36 (m, 4H, 2-3-6), 2.20 – 1.78 (m, 4H, 3-7-8), 1.51 (dd, *J* = 3.1, 13.2 Hz, 1H, 8).

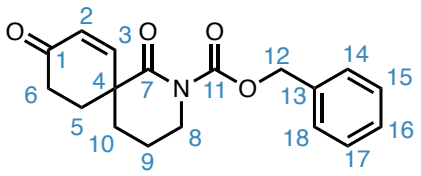
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 208.4 (Cq, C1), 180.9 (Cq, C10), 77.9 (CH, C5), 68.5 (CH_2, C9), 45.2 (Cq, C4), 45.1 (CH_2, C6), 38.2 (CH_2, C2), 32.2 (CH_2, C7), 25.9 (CH_2, C3), 20.7 (CH_2, C8).

IR υ (neat): 3402, 2905, 1711, 1693, 1711 cm^{-1}

MS (ESI, m/z): 199.1 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): calcd for $C_{10}H_{15}O_4^+$ $[MH^+]$: 199.0970, found : 199.0973.

Benzyl 1,9-dioxo-2-azaspiro[5.5]undec-7-ene-2-carboxylate



147a

Procedure :

To a solution of Rawal's diene **134** (381 mg, 1.67 mmol) in toluene (3 mL) cooled with an ice bath, was added dropwise over 5 minutes a solution of the lactame **143b** (353 mg, 1.44 mmol) in toluene (4 mL). The reaction was allowed to warm up to room temperature over 18 hours. Solvent was removed under reduced pressure to give the crude enolate as sticky yellow oil. The crude intermediate was uptaken in THF (5 mL) and cooled with an ice bath. 2N HCl (1.8 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with water (5 mL) and extracted with EtOAc (3*15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and reduced under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 4/6) to afford the titled product **147a** (408 mg, 80% yield) as sticky light yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.50-7.31 (m, 5H, 14-15-16-17-18), 6.82 (d, 1H, 3), 6.11 (d, 1H, 2), 5.31 (q, 2H, 12), 3.94-3.84 (m, 1H, 8), 3.82-3.71 (m, 1H, 8), 2.77-2.65 (m, 1H, 6), 2.60-2.41 (m, 2H, 5-6), 2.17-2.06 (m, 1H, 5), 2.05-1.94 (m, 4H, 9-10).

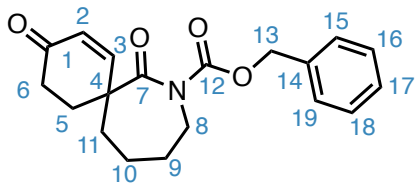
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 198.0 (Cq, 1), 173.4 (Cq, 7), 154.6 (Cq, 11), 150.4 (CH, 3), 135.2 (Cq, 13), 129.9 (CH, 2), 128.6 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 68.8 (CH_2, 12), 47.4 (CH_2, 8), 46.6 (Cq, 4), 33.5 (CH_2, 10), 32.7 (CH_2, 6), 32.1 (CH_2, 5), 19.4 (CH_2, 9).

IR υ (neat): 2953, 1768, 1712, 1677, 1379, 1287, 1269, 1230, 1167 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 314.3 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): Calculated for $C_{18}H_{19}NNaO_4$ $[M+Na]^+$: 336.1212 found 336.1211.

benzyl 1,9-dioxo-2-azaspiro[5.5]undec-7-ene-2-carboxylate



147b

Procedure :

To a solution of Rawal's diene **134** (194 mg, 0.86 mmol) in toluene (3 mL) cooled with an ice bath, was added dropwise over 5 minutes a solution of the lactame **143c** (147 mg, 0.57 mmol) in toluene (4 mL). The reaction was allowed to warm up to room temperature over 18 hours. Solvent was removed under reduced pressure to give the crude enolate as sticky yellow oil. The crude intermediate was uptaken in THF (4 mL) and cooled with an ice bath. 2N HCl (0.8 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with water (5 mL) and extracted with EtOAc (3*15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and reduced under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 4/6) to afford the titled product **147b** (112 mg, 61% yield) as sticky light yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.50-7.31 (m, 5H, 15-16-17-18-19), 6.82 (d, 1H, 3), 6.11 (d, 1H, 2), 5.31 (q, 2H, 12), 3.94-3.84 (m, 1H, 8), 3.82-3.71 (m, 1H, 8), 2.77-2.65 (m, 1H, 6), 2.60-2.41 (m, 2H, 5-6), 2.17-2.06 (m, 1H, 5), 2.05-1.94 (m, 4H, 9-10).

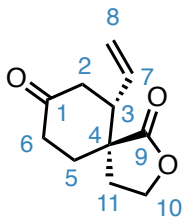
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 198.0 (Cq, C1), 173.4 (Cq, C7), 154.6 (Cq, C11), 150.4 (CH, C3), 135.2 (Cq, C13), 129.9 (CH, C2), 128.6 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 68.8 (CH_2, C12), 47.4 (CH_2, C8), 46.6 (Cq, C4), 33.5 (CH_2, C10), 32.7 (CH_2, C6), 32.1 (CH_2, C5), 19.4 (CH_2, C9).

IR υ (neat): 2953, 1768, 1712, 1677, 1379, 1287, 1269, 1230, 1167 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 314.3 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): Calculated for $C_{18}H_{19}NNaO_4$ $[M+Na]^+$: 336.1212 found 336.1211.

(5R,6R)-6-vinyl-2-oxaspiro[4.5]decane-1,8-dione



148

Procedure :

In an acid-washed, oven-dried round-bottom flask was weighted copper (I) iodide (68.00 mg, 0.36 mmol). The flask was flushed with argon gas then THF (1 mL) was added and was cooled at -78°C. To this suspension was added drop wise the vinyl Grignard (1M in THF, 0.72 mL) and stirred at the same temperature for 35 minutes. A solution of TMSCl (0.21 mL, 1.63 mmol) and 2-oxaspiro[4.5]dec-6-ene-1,8-dione (54.00 mg, 0.33 mmol) in THF (1.6 mL) was added dropwise and the reaction was stirred at -78°C for 1 hour. Completion was monitored by TLC. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl at -78°C, then extracted with MTBE. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and reduced under vacuum to give the crude product as sticky yellow oil. The crude was purified by flash chromatography (Hept/EtOAC) to give the desired product as light-yellow oil. (51 mg, 81% yield)

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 5.3 (ddd, *J* = 6.6, 10.5, 17.1 Hz, 1H, 7), 4.78 (tt, 10.7, 1.1 Hz, 2H, 8), 3.50 – 3.37 (m, 2H, 10), 2.54 (ddd, *J* = 4.8, 6.5, 11.9 Hz, 1 H, 3), 2.39 (dd, *J* = 4.4, 14.8 Hz, 1H, 2), 2.17 – 2.09 (m, 1H, 2), 1.72 – 1.52 (m, 3H, 5-6), 1.47 – 1.35 (m, 1H, 5), 1.21 – 1.13 (m, 1H, 11), 1.05 - 0.95 (m, 1H, 11)

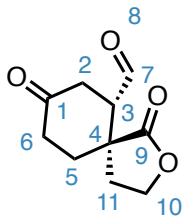
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 205.6 (Cq, C1), 178.7 (Cq, C9), 136.0 (CH, C7), 117.6 (CH_2, C8), 64.4 (CH_2, C10), 45.9 (Cq, C4), 45.3 (CH_2, C2), 41.8 (CH_2, C6), 36.9 (CH_2, C3), 32.1 (CH_2, C5), 27.4 (CH_2, C11).

IR υ (neat): 2980, 2962, 1698, 1673 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 195.1 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): Calculated for $C_{11}H_{15}O_3^+$ $[M+H]^+$: 195.1016 found 195.1011.

(5R,6S)-1,8-dioxo-2-oxaspiro[4.5]decane-6-carbaldehyde



149

Procedure :

To a solution of spirolactone **148** (90.00 mg, 0.46 mmol)) in a mixture of THF and water (3/1 ratio, 3.45 mL/mmol) was added $NaIO_4$ (297.00 mg, 1.39 mmol). The round-bottomed flask was wrapped with aluminum foil. To this reaction mixture was added OsO_4 (2.5 wt in *t*-BuOH, 0.29 mL, 0.02 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with water (5 mL) and extracted with DCM (3*15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and reduced under vacuum. The crude was purified by flash chromatography to give the titled product **149** (66 mg, 73% yield) as a sticky light colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.57 (s, 1H, 7), 4.59 – 4.35 (m, 2H, 10), 3.29 (dd, *J* = 4.6, 12.8 Hz, 1H, 3), 2.93 (dd, *J* = 4.6, 15.2 Hz, 1H, 2), 2.62 (td, *J* = 4.5, 15.8 Hz, 1H, 2), 2.49 – 2.30 (m, 4H, 5-6), 2.1 (dd, *J* = 4.7, 9.2 Hz, 2H, 11).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 205.7 (Cq, C1), 198.9 (CH, C7), 179.0 (Cq, C9), 65.3 (CH_2, C10), 54.0 (CH_2, C3), 43.2 (Cq, C4), 37.1 (CH_2, C2), 37.0 (CH_2, C6), 32.1 (CH_2, C5), 28.4 (CH_2, C11).

IR υ (neat): 2980, 2962, 1698, 1673 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 197.1 $[M+H]^+$

HMRS (ESI, m/z): Calculated for $C_{11}H_{13}O_4^+$ $[M+H]^+$: 197.0808 found 197.0809.

3.3. Experimental part of chapter 2 – Spiropiperidines Synthesis

3.3.1. Procedure A: Alkylation

A solution of phenol (1 equiv.), 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (1.1 equiv.), K_2CO_3 (2.2 equiv.) in acetonitrile or DMF (7 mL/mmol phenol), was heated at 60°C overnight. Water was added and the aqueous layers were extracted with EtOAc (x 3). The organic layers were combined, washed with brine, and dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified purified by flash column chromatography.

3.3.2. Procedure B : Pyridine dearomatization.

To a solution of pyridine derivative (1 equiv.) in acetone (5 mL/mmol) was added benzyl bromide (1.2 equiv.). The reaction was stirred under reflux overnight. After cooling, the main part of the acetone was evaporated under reduced pressure. Diisopropyl ether was added to the residue and after 1 hour of stirring the suspension was collected by filtration. The compounds obtained were pure enough and were used without further purification in the next step.

In a cooling mixture (-5 °C) of pyridinium (1 equiv.) in methanol (5 mL/mmol) was added portion wise sodium borohydride (2 equiv.). After the end of the addition, the reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The main part of the solvent was removed under reduced pressure and ethyl acetate was added. The organic layer was washed with aqueous saturated NH_4Cl, water, brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography.

3.3.3. Procedure C: Amide synthesis

To a solution of ester (1 equiv.) in ethanol (5.9 mL/mmol) was added a 3M solution of NaOH (3.5 mL/mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 2 h, then HCl (2N) was added at 0°C until pH = 2-3. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the solvent was evaporated under vacuum. The crude mixture was used without purification.

Alternative procedure. To a mixture of the ester in THF/MeOH/H_2O (v/v = 1/1/1, 8 mL/mmol) was added LiOH (8 equiv.) at room temperature. Same treatment as above.
To a solution of carboxylic acid (1 equiv.) in DMF (3 mL/mmol) was added successively, EDCI (1.1 equiv.), HOBT (1.1 equiv.) and the solution was stirred for 30 min. at room temperature. The amine (1.1 equiv.) was added then the mixture stirred for an additional 10 min. *i*Pr_2NEt (2.3 equiv.) was added at 0°C, then the mixture was stirred at overnight at RT. The reaction mixture was diluted with brine and the aqueous layer extracted with EtOAc (x3). The organic layer was washed with water then dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vaccum. The crude mixture was purified through silica gel to afford the corresponding amide.

3.3.4. Procedure D: Cbz protection

To a solution of N-benzyl amine (1 equiv.) in CH_2Cl_2 (5 mL/mmol) was added $KHCO_3$ (1 equiv.). Then a solution of $ClCO_2Bn$ (4.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (5 mL/mmol) was added dropwise at 0°C. The solution was stirred overnight at room temperature. The mixture was cooled to room temperature, then poured into Na_2CO_3 1M. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x3), and the combined organic layers were washed with water then brine, dried with Na_2SO_4, and the solvent removed under vacuum. The crude mixture was purified through silica gel to afford the corresponding product.

3.3.5. Procedure E : Benzyl deprotection

N-benzyl amine (1 equiv.) was dissolved in 1,2 dichloroethane (10 mL/mmol) and chilled to 4° C before 1-chloroethyl chloroformate (ACE-Cl) (2 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at 4° C. for 15 min and allowed to warm to rt before heating to reflux for 24 h. The solution was concentrated and the residue was dissolved in dry MeOH (10 mL/mmol). The heated mixture was concentrated to give the title compound which was purified through silica gel.

3.3.6. Procedure F: Amine acylation

To a solution of amine (1 equiv.), triethylamine (4 equiv.) and catalytic amount of 4-dimethylaminopyridine in CH_2Cl_2 (14 mL/mmol amine) was added a solution of acetyl chloride (1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (1.1 mL/mmol AcCl). The reaction stirred at room temperature for 1h then the reaction was quenched with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x3), and the combined organic layers were washed with

water then brine, dried with Na_2SO_4, and the solvent removed under vacuum. The crude mixture was purified through silica gel to afford the corresponding product.

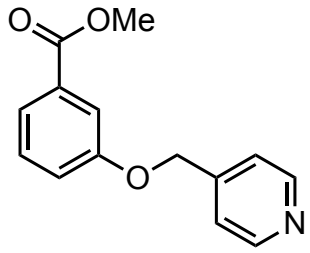
3.3.7. Procedure G: Heck-type reaction

A seal tube was charged with a stirbar, amide (1 equiv.), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (0.025 equiv.) and CsOAc (2 equiv.). The tube was purged three times by vacuum and argon, then *t*AmOH (0.2 M) was added. The vial was sealed and stirred at the indicated temperature for the indicated time. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The crude residue was purified by column chromatography to afford the corresponding spirocycle.

3.3.8. Procedure H: Cyclization

To a solution of primary amide (1 equiv.) in dichloromethane (5 mL/mmol) was added a catalytic amount of TFA. The solution was stirred at room temperature for 30 min, then the solvent was removed under vacuo. The crude mixture was purified by column chromatography to afford the corresponding spirocycle.

Methyl 3-(pyridin-4-ylmethoxy)benzoate



235

Procedure :

Prepared according to procedure A from methyl 3-hydroxybenzoate **237** (1.53 g, 10 mmol), 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride **236** (1.80 g, 11 mmol), K_2CO_3 (2.68 g, 20 mmol) in acetonitrile (46 mL). The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 6/4) to afford the corresponding compound as a white solid (1.58 g, 71% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.61 (dd, *J* = 4.3, 1.9 Hz, 2H), 7.66 (td, *J* =7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.15 (ddd, *J* = 8.2, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.6 (Cq), 158.0 (Cq), 149.9 (CH), 145.7 (Cq), 131.6 (Cq), 129.6 (CH), 122.7 (CH), 121.4 (CH), 120.0 (CH), 114.9 (CH), 68.1 (CH_2), 52.2 (CH_3).

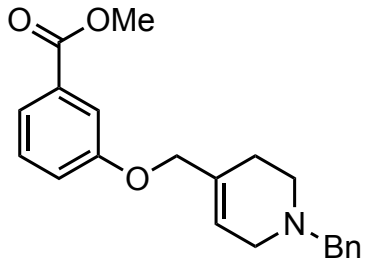
IR υ (neat): 3085-2954, 1707, 1587, 1284 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 244.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{14}NO_3^+$: 244.0974. Found: 244.0974.

m.p. = 48-50°C.

Methyl 3-((1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)benzoate



234a

Procedure :

Prepared according to procedure B from methyl 3-(pyridin-4-ylmethoxy)benzoate **235** (189 mg, 0.777 mmol) in acetone (3.9 mL) and benzyl bromide (0.115 mL, 0.97 mmol). The crude pyridinium was used without purification. Pyridinium (278 mg, 0.67 mmol) in methanol (3.9 mL) and sodium borohydride (55.8 mg, 1.48 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 6/4) to afford the title compound **234a** (244 mg, 93% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.63 (ddd, *J* = 7.7, 1.3, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 6H), 7.10 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.26 (m, 2H).

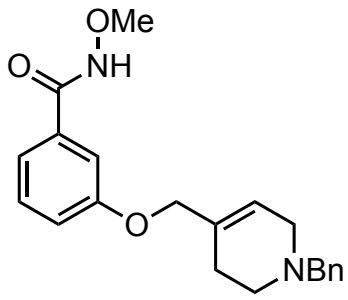
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.9 (Cq), 158.8 (Cq), 138.1 (Cq), 132.1 (Cq), 131.3 (Cq), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 123.4 (CH), 122.0 (CH), 120.0 (CH), 115.0 (CH), 71.4 (CH_2), 62.6 (CH_2), 52.4 (CH_2), 52.1 (CH_3), 49.4 (CH_2), 26.5 (CH_2).

IR υ (neat): 3062-2754, 1719, 1444, 1274, 1012 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 338.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{21}H_{24}NO_3^+$: 338.1756. Found: 338.1754.

3-((1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-*N*-methoxybenzamide



233a

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester **234a** (128.9 mg, 0.382 mmol), NaOH 3M (1.3 mL), EtOH (2.2 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.382 mmol) was dissolved in DMF (1.2 mL) and reacted with EDCI (80.5 mg, 0.42 mmol), HOBt (56.7 mg, 0.42 mmol), $MeONH_2.HCl$ (35.1 mg, 0.42 mmol), and iPr_2NEt (0.15 mL, 0.88 mmol). Purification over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5 to 0/100) afforded the title compound **233a** as a yellow oil (89.8 mg, 67% yield over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.39 (brs, 1H), 7.35-7.23 (m, 8H), 7.03 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.21 (m, 2H).

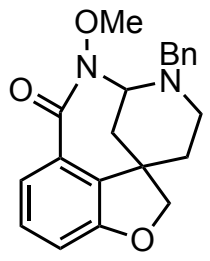
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.0 (Cq), 137.8 (Cq), 133.0 (Cq), 132.0 (Cq), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 123.2 (CH), 119.0 (CH), 118.9 (CH), 71.4 (CH_2), 64.4 (CH_3), 62.6 (CH_2), 52.3 (CH_2), 49.4 (CH_2), 26.4 (CH_2).

IR υ (neat): 3196, 3027-2805, 1646, 1579, 1234 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 353.2 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{21}H_{25}N_2O_3^+$: 353.1865. Found: 353.1871.

4-benzyl-2-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-7*H*-3,6a-methanobenzofuro[4,3-*ef*][1,3]diazonin-1(2*H*)-one



238

Procedure :

Prepared according to procedure D from amide **233a** (32 mg, 0.0908 mmol), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (1.4 mg, 0.0023 mmol) and CsOAc (34.9 mg, 0.181 mmol) in *t*AmOH (0.45 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to EtOAc) to afford **238a** as a yellow oil (17.5 mg, 55% yield).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 6H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.6 (ddd, *J* = 12.8, 3.3, 2.9 Hz, 1H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.08 (td, *J* = 13.0, 2.2 Hz, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.0 (Cq), 159.1 (Cq), 132.1 (Cq), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (Cq), 127.5 (CH), 124.0 (CH), 113.7 (CH), 83.1 (CH_2), 67.4 (CH), 58.0 (CH_2), 42.5 (CH_2), 44.5 (Cq), 36.4 (CH_2), 33.5 (CH_2).

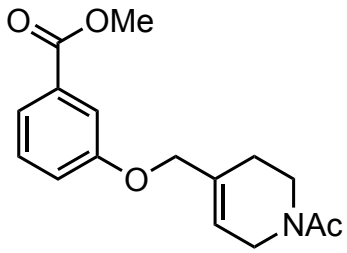
IR υ (neat): 3271, 3030-2849, 1640, 1583 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 321.2 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{20}H_{21}N_2O_2^+$: 321.1603. Found: 321.1609.

m.p. = 174-176 °C.

Methyl 3-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)benzoate



234b

Procedure :

Prepared according to procedure F from amine (183 mg, 0.740 mmol), triethylamine (0.41 mL, 2.9 mmol), 4-dimethylaminopyridine (cat.), CH_2Cl_2 (10.4 mL) and a solution of acetyl chloride (0.078 ml, 1.11 mmol) in CH_2Cl_2 (1.3 mL). The crude mixture was purified over silica gel (DCM to DCM/MeOH 9/1) to afford a yellow oil (201 mg, 93% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 7.64 (ddd, *J* = 7.8, 1.3, 1Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 7.7 Hz, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 8.0, 2.8, 1.0 Hz, 1H), 5.83 (brs, 1H), 4.48 (s, 2H), 4,11 (brs, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (brs, 1H), 3.57 (brs, 1H), 2.34-2.18 (brm, 2H), 2.12 (brs, 3H).

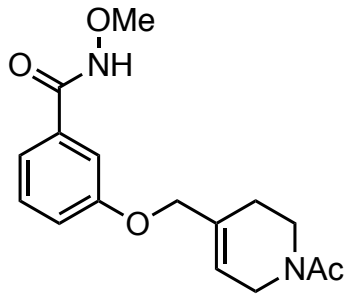
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.3 (Cq), 166.8 (Cq), 158.5 (Cq), 131.8 (Cq), 131.5 (Cq), 129.4 (CH), 122.8 (CH), 122.3 (CH), 120.5 (CH), 120.0 (CH), 114.9 (CH), 71.2 (CH_2), 70.9 (CH_2), 52.2 (CH_3), 45.2 (CH_2), 43.0 (CH_2), 41.4 (CH_2), 37.9 (CH_2), , 26.3 (CH_2), 25.3 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.4 (CH_3).

IR υ (neat): 3022, 1719, 1642, 1278 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 312.2 (100) [M+Na$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{19}NO_4Na^+$: 312.1206. Found: 312.1210.

3-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-N-methoxybenzamide



233b

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (201 mg, 0.69 mmol), NaOH 3M (2.15 mL), EtOH (4.1 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.41 mmol) was dissolved in DMF (1.2 mL) and reacted with EDCI (86.3 mg, 0.45 mmol), HOBt (60.8 mg, 0.45 mmol), $MeONH_2.HCl$ (37.6 mg, 0.45 mmol), and iPr_2NEt (0.17 mL, 0.94 mmol). Purification over silica gel (DCM to DCM/MeOH 8/2) afforded the title compound as a white solid (94.4 mg, 45% yield over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 9.04 (brs, 1H), 7.36-7.24 (m, 3 H), 7.05 (ddd, *J* = 7.9, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H major rotamer), 5.79 (m, 1H minor rotamer), 4.46 (s, 2H), 4.10 (m, 1H major rotamer), 3.99 (m, 1H minor rotamer), 3.88 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H minor rotamer), 3.57 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H major rotamer), 2.27 (m, 1H major rotamer), 2.20 (m, 1H minor rotamer) 2.13 (s, 3H, major rotamer), 2.10 (s, 3H, minor rotamer).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.5 (Cq), 158.7 (Cq), 133.6 (Cq), 133.2 (Cq), 131.8 (Cq), 129.6 (CH), 122.5 (CH), 120.5 (CH), 119.3 (CH), 118.7 (CH), 113.1 (CH), 71.0 (CH_2), 70.9 (CH_2), 64.3 (CH_3), 45.2 (CH_2), 43.0 (CH_2), 41.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.4 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.4 (CH_3).

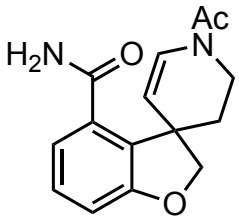
IR υ (neat): 3022, 2835, 1719, 1642, 1278 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 305.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{21}N_2O_4^+$: 305.1501 Found: 305.1505.

m.p. = 137-138 °C.

1'-acetyl-2',3'-dihydro-1'*H*,2*H*-spiro[benzofuran-3,4'-pyridine]-4-carboxamide



232b

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (56 mg, 0.184 mmol), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (2.84 mg, 0.0046 mmol) and CsOAc (70.6 mg, 0.368 mmol) in *t*-AmOH (0.92 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to EtOAc) to afford a white solid (40.7 mg, 82% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers 60/40): 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, minor), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, minor), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, major), 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, minor), 7.03 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, major), 6.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, major), 6.91 (7.03 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, minor), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H major + 1H minor), 6.09 (brs, 1H minor), 5.98 (brs, 2H major + 1H minor), 5.01 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H minor), 4.95 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H major), 4.51 (ddd, *J* = 13.8, 4.3, 2.7 Hz, 1H major), 4.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H major), 4.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H minor), 4.22-4.14 (m, 1H major + 1H minor), 3.91 (ddd, *J* = 12.7, 4.0, 3.1 Hz, 1H minor), 3.35 (ddd, *J* = 13.4, 12.5, 2.8 Hz, 1H minor), 2.96 (ddd, *J* = 14.0, 13.4, 3.1 Hz, 1H minor), 2.75 (ddd, *J* = 13.8, 13.3, 4.3 Hz, 1H minor), 2.51 (ddt, *J* = 13.6, 4.5, 1.5 Hz, 1H major), 2.20 (s, 3H major), 2.18 (s, 3H minor), 2.04-1.91 (m, 1H major + 1H minor).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 170.2 (Cq), 169.6 (Cq), 168.4 (Cq), 168.3 (Cq), 160.9 (Cq), 160.7 (Cq), 133.2 (Cq), 132.7 (Cq), 131.2 (Cq), 130.7 (Cq), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 127.2 (CH), 126.0 (CH), 120.0 (CH), 119.8 (CH), 112.5 (CH), 112.3 (CH), 109.4 (CH), 108.9 (CH), 81.8 (CH_2), 81.5 (CH_2), 45.4 (Cq), 45.2 (Cq), 41.9 (CH_2), 37.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.2 (CH_2), 21.9 (CH_3), 21.4 (CH_3).

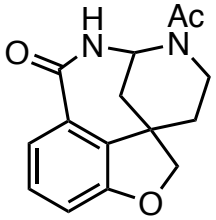
IR υ (neat): 3358, 3209, 2974-2875, 1659, 1634, 1396 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 273.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{17}N_2O_3^+$: 273.1240. Found: 273.1239.

m.p. = 196-199 °C.

4-acetyl-3,4,5,6-tetrahydro-7H-3,6a-methanobenzofuro[4,3-ef][1,3]diazonin-1(2H)-one (11b)



240b

Procedure :

Prepared according to procedure H from amide (42.3 mg, 0.155 mmol), CH_2Cl_2 (0.77 mL) and catalytic amount of TFA. The crude mixture was purified over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 95/5) to afford a white solid (30.4 mg, 72% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.91 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.2 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 14.3, 13.0, 2.8 Hz, 1H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.78 (dt, *J* = 13.1, 4.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.1 (Cq), 167.3 (Cq), 159.2 (Cq), 131.0 (Cq), 82.8 (CH_2), 57.2 (CH), 44.7 (Cq), 37.9 (CH_2), 35.7 (CH_2), 32.7 (CH_2), 21.8 (CH_3).

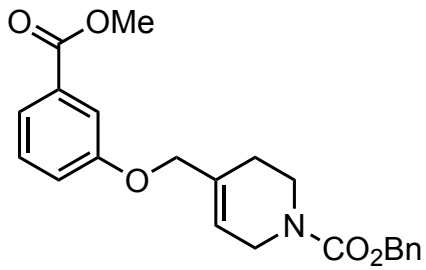
IR υ (neat): 2983, 1643, 1402, 1214 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 273.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{17}N_2O_3^+$: 273.1240. Found: 273.1239.

m.p. = 208-210 °C.

Benzyl 4-((3-(methoxycarbonyl)phenoxy)methyl)-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



234c

Procedure :

Prepared according to procedure D from *N*-benzyl amine (200 mg, 0.593 mmol) in CH_2Cl_2 (2.9 mL), $KHCO_3$ (59.4 mg, 0.593 mmol) and $ClCO_2Bn$ (0.38 mL, 2.67 mmol) in CH_2Cl_2 (2.9 mL). The crude mixture was over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 7/3) to afford a colorless oil (196 mg, 87% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.64 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 6H), 7.10 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.23 (m, 2H).

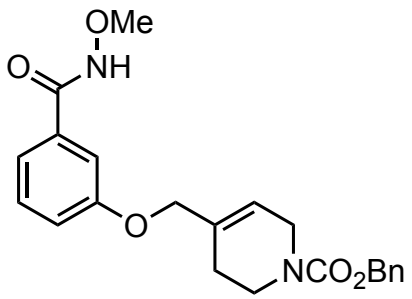
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.8 (Cq), 158.5 (Cq), 136.7 (Cq), 132.4 and 132.2 (Cq), 131.4 (2xCq), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 122.2 (CH), 121.4 (CH), 120.0 (CH), 114.9 (CH), 71.1 (CH_2), 67.1 (CH_2), 52.2 (CH_3), 43.1 (CH_2), 40.4 and 40.1 (CH_2), 25.8 and 25.6 (CH_2).

IR υ (neat): 3032-2950, 1699, 1430, 1275 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 382.2 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{22}H_{24}NO_5^+$: 382.1654. Found: 382.1659.

Benzyl 4-((3-(methoxycarbamoyl)phenoxy)methyl)-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



233c

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (196 mg, 0.514 mmol) in a mixture of THF/MeOH/H_2O (v/v = 1/1/1, 15.3 mL), LiOH (98.4 mg, 4.11 mmol) at room temperature. The crude mixture was used without purification. The carboxylic acid (0.514 mmol) was dissolved in DMF (1.54 mL) and reacted with EDCI (108.3 mg, 0.565 mmol), HOBt (76.3 mg, 0.565 mmol), $MeONH_2$.HCl (47.2 mg, 0.565 mmol), and *i*Pr_2NEt (0.20 mL, 1.18 mmol). Purification over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) afforded the title compound as a colorless oil (171.1 mg, 84% yield over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.46 (brs, 1H), 7.39-7.25 (m, 8H), 7.02 (m, 1H), 5.75 (brm, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.42 (brs, 2H), 3.99 (brs, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.6 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.18 (m, 2H).

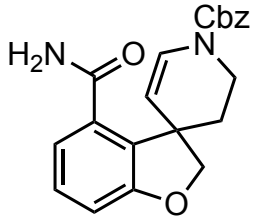
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) Due to rotamers some signals appear as pears δ (ppm): 165.9 (Cq), 158.7 (Cq), 155.5 (Cq), 136.6 (Cq), 133.1 (Cq), 132.3 (Cq), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 122.1 and 121.5 (CH), 119.2 (CH), 118.8 (CH), 113.1 (CH), 71.1 (CH_2), 67.1 (CH_2), 64.3 (CH_3), 43.1 (CH_2), 40.3 and 40.1 (CH_2), 25.7 and 25.5 (CH_2).

IR υ (neat): 3212, 2935, 1697, 1665, 1428, 1232 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 397.2 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{22}H_{25}N_2O_5^+$: 397.1763. Found: 397.1776.

Benzyl 4-carbamoyl-2',3'-dihydro-1'*H*,2*H*-spiro[benzofuran-3,4'-pyridine]-1'-carboxylate



232c

Procedure :

Prepared according to procedure **G** from amide (51.4 mg, 0.130 mmol), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (2.0 mg, 0.0032 mmol) and CsOAc (49.5 mg, 0.259 mmol) in *t*AmOH (0.65 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to Hept/EtOAc 5/5) to afford a white solid (37.5 mg, 80% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 7.42-7.28 (m, 5H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (brs, 1H), 6.16 (brs, 1H), 6.04 (brs, 1H), 5.98 (brs, 1H), 5.26-5.07 (m, 2H), 4.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.33-4.10 (m, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.92 (dd, *J* = 13.1, 12.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 170.1 (Cq), 169.8 (Cq), 160.7 (Cq), 153.5 (Cq), 152.9 (Cq), 135.8 (Cq), 133.1 (Cq), 132.9 (Cq), 131.0 (Cq), 130.9 (Cq), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 126.5 (CH), 120.0 (CH), 112.4 (CH), 112.3 (CH), 108.0 (CH), 107.3 (CH), 81.9 (CH_2), 81.8 (CH_2), 67.8 (CH_2), 45.0 (Cq), 44.9 (Cq), 39.9 (CH_2), 39.6 (CH_2), 31.5 (CH_2), 31.2 (CH_2).

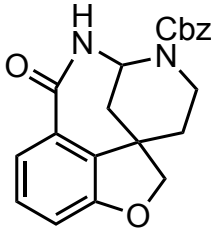
IR υ (neat): 3335, 2932-2875, 1699, 1651, 1340 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 365.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{21}H_{21}N_2O_4^+$: 365.1490. Found: 365.1490.

m.p. = 75-77 °C.

Benzyl 1-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-7*H*-3,6a-methanobenzofuro[4,3-*ef*][1,3]diazonine-4(1*H*)-carboxylate



240c

Procedure :

Prepared according to procedure H from amide (70 mg, 0.192 mmol), CH_2Cl_2 (0.96 mL) and catalytic amount of TFA. The crude mixture was purified over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) to afford colorless oil (69 mg, 98% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers : 64/36): 8.21 (brs, 1H min.), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (brs, 1H, maj.), 7.50-7.27 (m, 6H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.93 (brm, 1H, maj.), 5.86 (brs, 1H, min.), 5.34-5.10 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.06 (brm, 1H), 2.84 (brm, 1H), 2.30-2.11 (brm, 2H), 1.98 (brm, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 13.1, 12.6, 4.9 Hz, 1H).

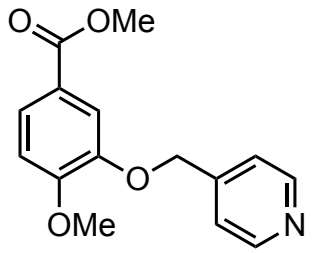
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.2 (Cq), 168.7 (Cq), 160.6 (Cq), 160.1 (Cq), 159.3 (Cq), 135.6 (Cq), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 114.9 (CH), 114.8 (CH), 82.8 (CH_2), 68.4 (CH_2), 68.1 (CH_2), 60.6 (CH), 44.4 (Cq), 35.7 (CH_2), 34.9 (CH_2), 32.5 (CH_2).

IR υ (neat): 3287, 3010-2872, 1695, 1645, 1586, 1398, 1293, 1211 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 365.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{21}H_{21}N_2O_4^+$: 365.1496. Found: 365.1497.

Methyl 4-methoxy-3-(pyridin-4-ylmethoxy)benzoate



235d

Procedure :

To a solution of methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate (300 mg, 1.65 mmol) in DMF (11.5 mL) was added NaH 60% (144.8 mg, 3.62 mmol) at 0°C. After stirring at 0°C for 30 min, 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (297 mg, 1.81 mmol) was added and the reaction was stirred overnight at room temperature. Saturated NH_4Cl was added, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with water, then brine and dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5 to 3/7) to afford the corresponding compound as a white solid (331.6 mg, 74% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.6 (Cq), 153.5 (Cq), 149.8 (CH), 147.1 (Cq), 146.0 (Cq), 124.5 (CH), 122.6 (Cq), 121.5 (CH), 114.4 (CH), 110.8 (CH), 69.1 (CH_2), 56.0 (CH_3), 52.0 (CH_3).

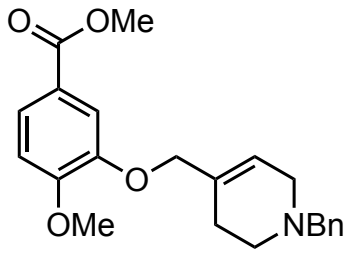
IR υ (neat): 3061-2841, 1703, 1218 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 274.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{14}NO_4^+$: 274.1074. Found: 274.1066.

m.p. = 129-130 °C.

Methyl 3-((1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-4-methoxybenzoate



241d

Procedure :

Prepared according to procedure B from methyl 4-methoxy-3-(pyridin-4-ylmethoxy)benzoate (365.1 mg, 1.36 mmol) in acetone (6.80 mL) and benzyl bromide (0.20 mL, 1.67 mmol). The crude pyridinium was used without purification. The crude pyridinium was dissolved in methanol (6.8 mL) and sodium borohydride (113.4 mg, 2.99 mmol) was added. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford the title compound as a beige solid (494 mg, 99% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.67 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.26 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (brs, 2H), 3.03 (brs, 2H), 2.64 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.8 (Cq), 153.5 (Cq), 147.8 (Cq), 132.0 (Cq), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 123.7 (CH), 123.4 (CH), 122.5 (Cq), 114.3 (CH), 110.6 (CH), 72.3 (CH_2), 62.5 (CH_2), 55.9 (CH_3), 52.4 (CH_2), 51.9 (CH_3), 49.4 (CH_2), 26.4 (CH_2).

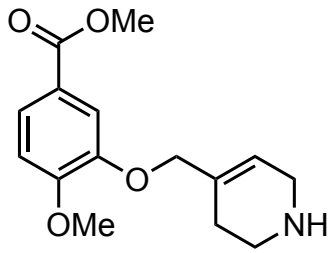
IR υ (neat): 2940-2718, 1707, 1267, 1213, 1130 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 368.2 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{22}H_{26}NO_4^+$: 368.1862. Found: 368.1847.

m.p. = 110-112 °C.

Methyl 4-methoxy-3-((1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)benzoate



Procedure :

Prepared according to procedure E from *N*-benzyl amine (453.7 mg, 1.235 mmol), 1,2 dichloroethane (12.3 mL), 1-chloroethyl chloroformate (ACE-Cl) (0.27 mL, 2.47 mmol) then MeOH (12.3 mL). The mixture was concentrated to give the title compound as a beige solid which was used without purification (339.0 mg, 99% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.90 (brs, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (brs, 2H), 3.35 (brs, 2H), 2.59 (brs, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.6 (Cq), 153.6 (Cq), 147.1 (Cq), 133.4 (Cq), 124.4 (CH), 122.6 (Cq), 116.9 (CH), 114.7 (CH), 110.8 (CH), 71.3 (CH_2), 55.9 (CH_3), 52.0 (CH_3), 41.2 (CH_2), 40.4 (CH_2), 22.1 (CH_2).

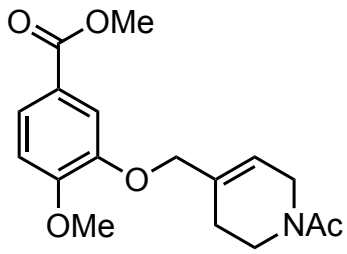
IR υ (neat): 2937-2571, 1721, 1266, 1213 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 278.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{20}NO_4^+$: 278.1392. Found: 278.1390.

m.p. = 196-197 °C.

Methyl 3-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-4-methoxybenzoate



234d

Procedure :

Prepared according to procedure F from amine (339 mg, 1.23 mmol), triethylamine (0.79 mL, 5.85 mmol), 4-dimethylaminopyridine (cat.), CH_2Cl_2 (12.3 mL) and a solution of acetyl chloride (0.15 mL, 2.19 mmol) in CH_2Cl_2 (2.4 mL). The crude mixture was purified over silica gel (Hept./EtOAc 3/7 to 0/10) to afford a yellow solid (297 mg, 75% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 7.60 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H major), 5.73 (m, 1H minor), 4.45 (s, 2H), 4,01 (brm, 1H major), 3.90 (brm, 1H minor), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H minor), 3.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H major), 2.22 (brm, 1H, major), 2.15 (brm, 1H minor), 2.04 (s, 3H major), 2.01 (s, 3H minor).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.0 (Cq), 168.9 (Cq), 166.4 (Cq), 153.3 (Cq), 147.3 (Cq), 133.4 (Cq), 131.6 (Cq), 123.8 (CH), 122.5 (CH), 122.3 (Cq), 120.4 (CH), 114.2 (CH), 114.0 (CH), 110.5 (CH), 71.9 (CH_2), 71.5 (CH_2), 55.7 (CH_3), 51.7 (CH_3), 44.9 (CH_2), 42.7 (CH_2), 41.2 (CH_2), 37.6 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.2 (CH_3).

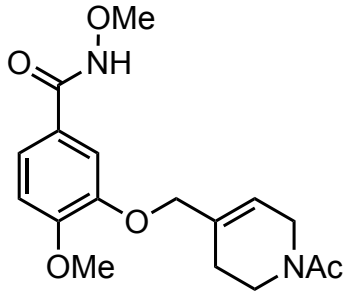
IR υ (neat): 3022-2839, 1707, 1620, 1209 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 320.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{17}H_{22}NO_5^+$: 320.1498. Found: 320.1486.

m.p. = 116-117 °C.

3-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-*N*,4-dimethoxybenzamide



233d

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (297 mg, 0.93 mmol), LiOH (178.2 mg, 7.44 mmol), MeOH (3.7 mL) H_2O (3.7 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.93 mmol) was dissolved in DMF (2.8 mL) and reacted with EDCI (158.8 mg, 1.02 mmol), HOBt (156.7 mg, 1.02 mmol), $MeONH_2.HCl$ (85.4 mg, 1.02 mmol), and iPr_2NEt (0.37 mL, 2.11 mmol). Purification over silica gel (DCM to DCM/MeOH 95/5) afforded the title compound as a white solid (82.9 mg, 27% yield over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm) (2 rotamers): 7.40-7.35 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.99 (m, 2H minor), 3.94 (m, 2H major), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H minor), 3.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H major), 2.21 (m, 2H major), 2.11 (m, 2H minor), 2.04 (s, 3H major), 2.00 (s, 3H minor).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 168.5 (Cq), 168.4 (Cq), 151.9 (Cq), 147.3 (Cq), 132.7 (Cq), 132.3 (Cq), 124.2 (Cq), 121.9 (CH), 121.3 (CH), 120.6 (CH), 112.2 (CH), 111.3 (CH), 71.4 (CH_2), 71.2 (CH_2), 63.2 (CH_3), 55.7 (CH_3), 44.5 (CH_2), 42.3 (CH_2), 40.8 (CH_2), 37.2 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.3 (CH_3).

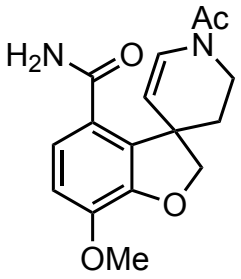
IR υ (neat): 3172, 2966-2853, 1663, 1602, 1267 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 335.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{17}H_{23}N_2O_5^+$: 335.1608 Found: 335.1607.

m.p. = 190-191 °C.

1'-acetyl-7-methoxy-2',3'-dihydro-1'*H*,2*H*-spiro[benzofuran-3,4'-pyridine]-4-carboxamide



232d

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (43 mg, 0.128 mmol), [RhCp*Cl2]2 (1.99 mg, 0.0032 mmol), and CsOAc (49 mg, 0.256 mmol) in t-AmOH (0.64 mL) at 60 °C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to EtOAc) to afford a colorless oil (32.2 mg, 83% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers 67/33): 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz 1H, minor), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz 1H, minor), 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, major), 6.82 – 6.63 (m, 2H), 6.27 – 5.70 (m, 2H, NH_2), 4.97 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1H, minor.), 4.89 (dd, *J* = 1.9, 8.4 Hz, 1H, major.), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.31 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1H), 4.19 (ddd, *J* = 1.50, 5.30, 8.9 Hz, 1H), 3.96 – 3.77 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.3 (dt, *J* = 2.9, 12.7 Hz, 1H, minor.), 2.9 (dt, *J* = 3.1, 13.7 Hz, 1H, major.), 2.71 (dt, *J* = 4.4, 13.6 Hz, 1H, minor.), 2.5 (dt, *J* = 4.5, 13.6 Hz, 1H, major.), 2.14 (s, 3H, major.), 2.13 (s, 3H, minor.), 1.98 – 1.84 (m, 1H).

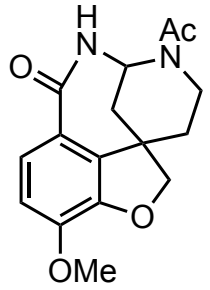
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.7 (Cq), 169.2 (Cq), 168.5 (Cq), 146.9 (Cq), 132.6 (Cq), 127.0 (Cq), 125.9 (Cq), 125.0 (Cq), 124.5 (CH), 121.9 (CH), 121.6 (CH), 111.2 (CH), 111.1 (CH), 109.4 (CH), 109.0 (CH), 82.4 (CH_2), 82.1 (CH_2), 56.0 (CH_3), 46.2 (Cq), 45.9 (Cq), 42.9 (CH_2), 37.8 (CH_2), 31.7 (CH_2), 30.9 (CH_2), 21.9 (CH_3), 21.4 (CH_3).

IR υ (neat): 3344, 3159 – 2915, 1615, 1388, 1279 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 303.3 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{19}N_2O_2^+$: 303.1345. Found: 303.1339.

4-acetyl-9-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-7*H*-3,6a-methanobenzofuro[4,3-*ef*][1,3]diazonin-1(2*H*)-one



240d

Procedure :

Prepared according to procedure H from amide (31.6 mg, 0.104 mmol), CH_2Cl_2 (0.7 mL) and catalytic amount of TFA. The crude mixture was purified over silica gel (CH2Cl2 to CH2Cl2 /MeOH 90/10) to afford a yellow oil (29.7 mg, 94% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 80/20): 8.09 (brs, 1H, minor.), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, major.), 6.16 (dd, *J* = 6.2, 1.5 Hz, 1H, major.), 5.46 (brs, 1H, minor.), 4.46 (d, *J* = 14.0 hz, 1H, minor.), 4.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, major.), 3.09 (td, *J* = 2.3, 13.6 Hz, 1H, major.), 2.55 (td, *J* = 2.7, 13.9 Hz, 1H, minor.), 2.29 – 1.89 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.72 (dt, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H, major.), 1.64 (dt, *J* = 4.6, 13.3 Hz, 1H, minor.).

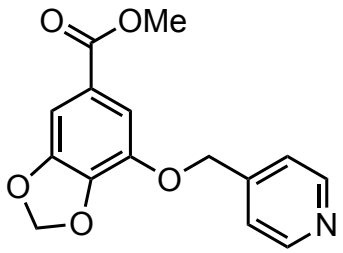
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.3 (Cq), 167.6 (Cq), 148.4 (Cq), 146.6 (Cq), 132.1 (Cq), 126.6 (Cq), 120.9 (CH), 112.0 (CH), 83.4 (CH_2), 62.9 (CH), 57.1 (CH_2), 56.1 (CH_2), 45.4 (Cq), 38.1 (CH_2), 35.8 (CH_2), 35.2 (CH_2), 33.7 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.6 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.1 (CH_3).

IR υ (neat): 3405, 3028 – 2794, 1713, 1604, 1436, 1283, 1235, 1106, 908 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 303.3 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{19}N_2O_2^+$: 303.1345. Found: 303.1342.

Methyl 7-(pyridin-4-ylmethoxy)benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxylate



235e

Procedure :

Prepared according to procedure A from methyl 7-hydroxybenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxylate (368 mg, 1.87 mmol), 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (338.4 mg, 2.06 mmol), K_2CO_3 (570 mg, 4.13 mmol) in acetonitrile (9.4 mL). The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford the corresponding compound as a white solid (420 mg, 78% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.62 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

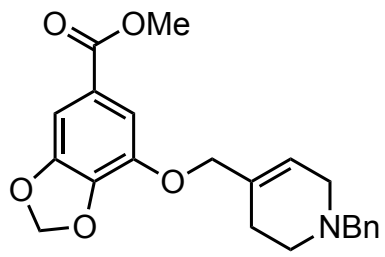
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.1 (Cq), 150.1 (CH), 149.0 (Cq), 145.4 (Cq), 141.8 (Cq), 139.8 (Cq), 124.5 (Cq), 121.5 (CH), 112.0 (CH), 104.5 (CH), 102.3 (CH_2), 69.6 (CH_2), 52.2 (CH_3). IR υ (neat): 2954, 1720, 1709, 1432, 1104 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 288.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{14}NO_5^+$: 288.0872. Found: 288.0862.

m.p. = 118-119°C.

Methyl 7-((1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxylate



241e

Procedure :

Prepared according to procedure B from methyl 7-(pyridin-4-ylmethoxy)benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxylate (425 mg, 1.48 mmol) in acetone (7.4 mL) and benzyl bromide (0.22 mL, 1.85 mmol). The crude pyridinium was used without purification. Pyridinium (1.48 mmol) in methanol (14.8 mL) and sodium borohydride (123.3 mg, 3.25 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 8/2 to 5/5) to afford the title compound as a colorless oil (483 mg, 86% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.37-7.27 (m, 6H), 7.19 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.02 (brs, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.26 (m, 2H).

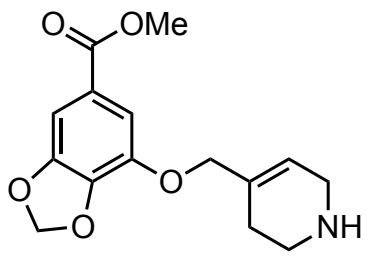
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.3 (Cq), 148.7 (Cq), 142.3 (Cq), 139.8 (Cq), 138.1 (Cq), 131.9 (Cq), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 124.2 (Cq), 124.0 (CH), 112.0 (CH), 103.8 (CH), 102.1 (CH_2), 72.8 (CH_2), 62.6 (CH_2), 52.4 (CH_2), 52.1 (CH_3), 49.4 (CH_2), 26.5 (CH_2).

IR υ (neat): 3059-2760, 1708, 1442, 1270, 1015 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 382.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{22}H_{24}NO_5^+$: 382.1654. Found: 382.1645.

Methyl 7-((1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxylate



Procedure :

Prepared according to procedure E from *N*-benzyl amine (420.5 mg, 1.1 mmol), 1,2 dichloroethane (11 mL), 1-chloroethyl chloroformate (ACE-Cl) (0.24 mL, 2.2 mmol) then MeOH (11 mL). The mixture was concentrated to give the title compound which was purified through silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 95/5) to afford a beige solid (310.4 mg, 96% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.93 (brs, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.84 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.58 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.1 (Cq), 149.0 (Cq), 141.5 (Cq), 139.8 (Cq), 133.3 (Cq), 124.5 (Cq), 117.1 (CH), 112.4 (CH), 104.4 (CH), 102.3 (CH_2), 71.7 (CH_2), 52.2 (CH_3), 41.1 (CH_2), 40.4 (CH_2), 22.1 (CH_2).

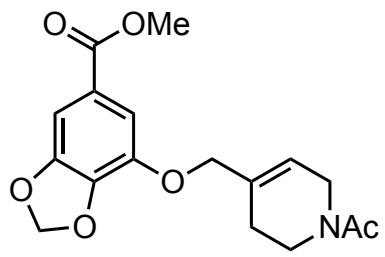
IR υ (neat): 2938, 2896-2657, 1703, 1435, 1260 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 292.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{18}NO_5^+$: 292.1185. Found: 292.1191.

m.p. = 210-211 °C.

Methyl 7-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxylate



234e

Procedure :

Prepared according to procedure F from amine (200 mg, 0.686 mmol), triethylamine (0.39 mL, 2.81 mmol), 4-dimethylaminopyridine (cat.), CH_2Cl_2 (6.8 mL) and a solution of acetyl chloride (0.073 ml, 1.03 mmol) in CH_2Cl_2 (1.1 mL). The crude mixture was purified over silica gel (DCM to DCM/MeOH 95/5) to afford a yellow oil (204.8 mg, 89% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2 rotamers 7.29 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.82 (brs, 1H, major), 5.78 (brs, 1H, minor), 4.54 (brs, 2H), 4.08 (brs, 2H, major), 3.97 (brs, 2H, minor), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, minor), 3.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, major), 2.28 (brs, 2H, major), 2.21 (brs, 2H, minor), 2.11 (s, 3H, major), 2.08 (s, 3H, minor).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.2 (Cq), 169.1 (Cq), 166.1 (Cq), 148.8 (Cq), 141.8 (Cq), 139.7 (Cq), 133.4 (Cq), 131.5 (Cq), 124.2 (Cq), 123.2 (CH), 120.9 (CH), 112.0 (CH), 111.9 (CH), 104.0 (CH), 102.1 (CH_2), 72.5 (CH_2), 72.2 (CH_2), 52.0 (CH_3), 45.1 (CH_2), 42.9 (CH_2), 41.3 (CH_2), 37.7 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.3 (CH_3).

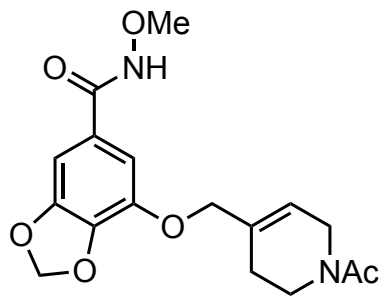
IR υ (neat): 300-2839, 1710, 1626, 1429, 1325 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 334.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{20}NO_6^+$: 334.1291. Found: 334.1275.

m.p. = 100-101°C.

7-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-*N*-methoxybenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamide



233e

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (202 mg, 0.606 mmol), LiOH (38.2 mg, 0.909 mmol), MeOH (2.9 mL) H_2O (0.9 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.606 mmol) was dissolved in DMF (1.8 mL) and reacted with EDCI (127.9 mg, 0.667 mmol), HOBt (90.1 mg, 0.667 mmol), $MeONH_2.HCl$ (55.7 mg, 0.667 mmol), and iPr_2NEt (0.24 mL, 1.39 mmol). Purification over silica gel (DCM to DCM/MeOH 95/5) afforded the title compound **233e** as a white foam (149 mg, 70% yield over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers 54/46): 10.4 (brs, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 3H), 5.75 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.03 (m, 2H major), 3.94 (m, 1H minor), 3.80 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H minor), 3.52 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H major), 2.24 (m, 1H major), 2.14 (m, 1H minor) 2.08 (s, 3H, major), 2.05 (s, 3H, minor).

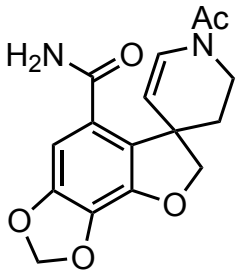
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.5 (Cq), 165.2 (Cq), 149.0 (Cq), 142.2 (Cq), 138.8 (Cq), 133.5 (Cq), 131.7 (Cq), 126.0 (Cq), 123.0 (CH), 121.0 (CH), 109.9 (CH), 102.1 (CH_2), 101.5 (CH), 72.6 (CH_2), 72.3 (CH_2), 64.3 (CH_3), 45.2 (CH_2), 43.0 (CH_2), 41.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.4 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.4 (CH_3).

IR υ (neat): 3175, 2932-2897, 1605, 1427, 1083 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 349.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{17}H_{21}N_2O_6^+$: 349.1400 Found: 349.1396.

1-acetyl-2,3-dihydro-1*H*,7'*H*-spiro[pyridine-4,6'-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]benzofuran]-5'-carboxamide



232e

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (35.0 mg, 0.1 mmol), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (1.5 mg, 0.0025 mmol) and CsOAc (38.6 mg, 0.2 mmol) in *t*-AmOH (0.5 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to EtOAc) to afford a white solid (22.1 mg, 70% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm) (2 rotamers): 7.56 (brs, 1H), 7.25 (brs, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H min.), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H maj.), 6.58 (s, 1H maj.), 6.55 (s, 1H, min.), 6.04 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.86 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H, min.), 4.77 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H, maj.), 4.46 (dd, *J* = 8.9, 7.9 Hz, 1H maj.+min.), 4.29 (ddd, *J* = 13.6, 3.4, 2.8 Hz, 1H, maj.), 4.09 (m, 1H, maj.+min.), 3.92 (ddd, *J* = 12.9, 3.9, 3.7 Hz, 1H, min.), 3.39 (ddd, *J* = 13.7, 13.4, 3.0 Hz, 1H, min.), 2.93 (ddd, *J* = 13.7, 13.4, 3.0 Hz, 1H, maj.), 2.55 (ddd, *J* = 13.7, 13.4, 3.2 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 13.7, 13.4, 3.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H, min.), 2.10 (s, 3H maj.), 1.81 (m, 1H, maj.), 1.77 (m, 1H, min.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm) (2 rotamers): 168.4 (Cq), 167.7 (Cq), 148.2 (Cq), 142.1 (Cq), 130.8 (Cq), 128.0 (Cq), 127.7 (CH), 127.5 (Cq), 127.3 (Cq), 124.7 (CH), 108.6 (CH), 108.0 (CH), 101.8 (CH_2), 100.9 (CH), 100.8 (CH), 82.0 (CH_2), 44.9 (Cq), 44.6 (Cq), 41.0 (CH_2), 37.3 (CH_2), 31.0 (CH_2), 30.6 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.2 (CH_3).

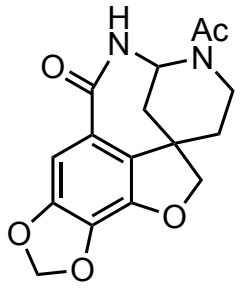
IR υ (neat): 3356, 3176, 2970-2872, 1667, 1628, 1417 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 317.1 (100) $[M+H^+]$.

HRMS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{17}N_2O_5^+$: 317.1137. Found: 317.1136.

m.p. = 215-216 °C.

5-acetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-2a,6-methano[1,3]dioxolo[4',5':6,7]benzofuro[4,3-*ef*][1,3]diazonin-8(3*H*)-one



240e

Procedure :

Prepared according to procedure H from amide (22.3 mg, 0.07 mmol), CH_2Cl_2 (0.35 mL) and catalytic amount of TFA. The crude mixture was purified over silica gel (DCM to DCM/MeOH (95/5)) to afford a white solid (20.9 mg, 94% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.44 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.6, 1.4 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.12 (ddd, *J* = 14.1, 12.9, 2.9 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (dt, *J* = 13.3, 4.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.1 (Cq), 166.7 (Cq), 150.0 (Cq), 140.4 (Cq), 134.2 (Cq), 128.8 (Cq), 122.4 (Cq), 104.6 (CH), 102.4 (CH_2), 84.4 (CH_2), 56.9 (CH_3), 45.0 (Cq), 38.0 (CH_2), 35.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 21.8 (CH_3).

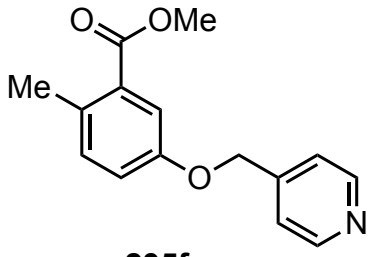
IR υ (neat): 3224, 3086-2872, 1625, 1615, 1418, 1288 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 317.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{17}N_2O_5^+$: 317.1137. Found: 317.1134.

m.p. = 272-273 °C.

Methyl 2-methyl-5-(pyridin-4-ylmethoxy)benzoate



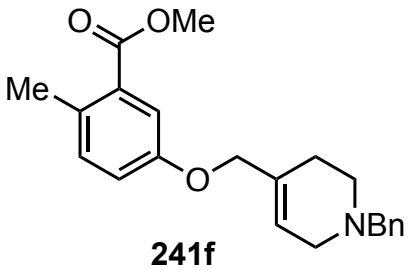
235f

Procedure :

Prepared according to procedure A from methyl 5-hydroxy-2-methylbenzoate (200 mg, 1.1 mmol), 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (198 mg, 1.21 mmol), K_2CO_3 (334 mg, 2.41 mmol) in DMF (7.7 mL). The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford the corresponding compound (261.7 mg, 93% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.62 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.5 (Cq), 155.8 (Cq), 149.8 (CH), 145.8 (Cq), 132.9 (Cq), 132.7 (CH), 130.2 (Cq), 121.3 (CH), 118.8 (CH), 116.1 (CH), 68.2 (CH_2), 51.8 (CH_3), 20.7 (CH_3).
IR υ (neat): 3091-2836, 1720, 1286, 1213 cm^{-1}.
MS (ESI, m/z): 258.1 (100) [$M+H^+$].
HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{16}NO_3^+$: 258.1125. Found: 258.1113.
m.p. = 40-42°C.

Methyl 5-((1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-2-methylbenzoate



241f

Procedure :

Prepared according to procedure B from methyl 2-methyl-5-(pyridin-4-ylmethoxy)benzoate (218.5 mg, 0.849 mmol) in acetone (4.2 mL) and benzyl bromide (0.126 mL, 1.06 mmol). The crude pyridinium was used without purification. Pyridinium (0.849 mmol) in methanol (8.5 mL) and sodium borohydride (70.7 mg, 1.86 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 5/5 to 0/100) to afford the title compound as a yellow oil (146.2 mg, 49% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.46 (brs, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.81 (brs, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (brs, 2H), 3.34 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.6 (Cq), 155.9 (Cq), 133.4 (Cq), 132.8 (Cq), 132.7 (CH), 130.2 (Cq), 118.8 (CH), 116.8 (CH), 116.1 (CH), 70.3 (CH_2), 51.8 (CH_3), 41.3 (CH_2), 40.5 (CH_2), 22.3 (CH_2), 20.7 (CH_3).

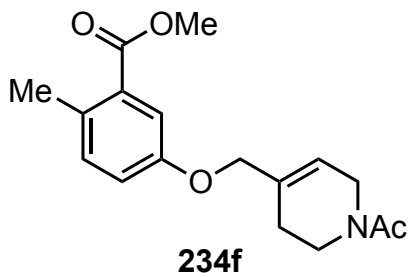
IR υ (neat): 3423, 3043, 2959-2714, 1730; 1719, 1282 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 261.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{20}NO_3^+$: 262.1443. Found: 262.1448.

m.p. = 144-146 °C.

Methyl 5-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-2-methylbenzoate



234f

Procedure :

Prepared according to procedure F from amine (96.6 mg, 0.367 mmol), triethylamine (0.20 mL, 1.51 mmol), 4-dimethylaminopyridine (cat.), CH_2Cl_2 (3.8 mL) and a solution of acetyl chloride (0.04 mL, 0.55 mmol) in CH_2Cl_2 (0.63 mL). The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 30/70) to afford a yellow oil (80 mg, 72% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 7.44 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.83 (brs, 1H, maj.), 5.78 (brs, 1H, min.), 4.43 (s, 2H), 4,10 (brm, 1H, maj.), 3.99 (brs, 1H, min.), 3.88 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, min.), 3.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, maj.), 2.51 (s, 3H), 2.27 (brm, 1H, maj.), 2.21 (brm, 1H, min.), 2.13 (brs, 3H, maj.), 2.10 (brs, 3H, min.).

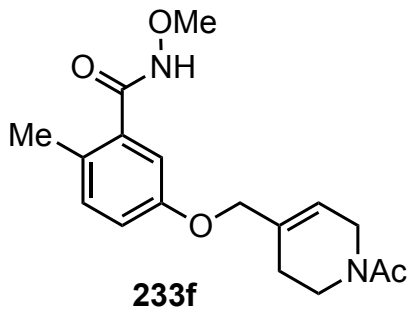
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.3 (Cq), 167.8 (Cq), 156.3 (Cq), 132.7 (CH), 132.5 (Cq), 130.2 (Cq), 122.6 (CH), 120.3 (CH), 118.9 (CH), 116.1 (CH), 71.2 (CH_2), 70.9 (CH_2), 51.9 (CH_3), 45.1 (CH_2), 43.0 (CH_2), 41.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 25.5 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.4 (CH_3), 20.8 (CH_3).

IR υ (neat): 3100-2850, 1720, 1636, 1434, 1281, 1239 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 304.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{17}H_{22}NO_4^+$: 304.1549. Found: 304.1554.

5-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-*N*-methoxy-2-methylbenzamide



233f

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (102.1 mg, 0.336 mmol), LiOH (64.5 mg, 2.69 mmol), MeOH (3.36 mL) and water (3.36 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.336 mmol) was dissolved in DMF (1.0 mL) and reacted with EDCI (70.8 mg, 0.37 mmol), HOBt (50.0 mg, 0.37 mmol), $MeONH_2.HCl$ (28.1 mg, 0.336 mmol), and iPr_2NEt (0.14 mL, 0.773 mmol). Purification over silica gel (DCM to DCM/MeOH 95/5) afforded the title compound as a colorless oil (73.9 mg, 69% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 9.52 (brs, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.87-6.78 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.99 (m, 1H major), 3.93 (m, 1H minor), 3.82 (s, 3H), 3.33 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H minor), 3.50 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H major), 2.31 (s, 3H), 2.20 (m, 1H major), 2.12 (m, 1H minor), 2.04 (s, 3H, major), 2.02 (s, 3H, minor).

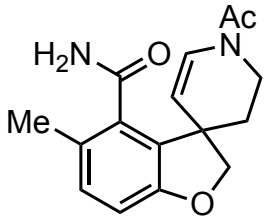
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.4 (Cq), 167.1 (Cq), 156.1 (Cq), 133.6 (Cq), 131.7 (CH), 128.7 (Cq), 122.1 (CH), 120.3 (CH), 116.6 (CH), 113.6 (CH), 71.0 (CH_2), 64.1 (CH_3), 45.1 (CH_2), 42.9 (CH_2), 41.3 (CH_2), 37.8 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.1 (CH_3), 18.5 (CH_3).

IR υ (neat): 3439, 3164, 2930, 1606, 1438, 1233 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 319.2 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{17}H_{23}N_2O_4^+$: 319.1658 Found: 319.1669.

1'-acetyl-5-methyl-2',3'-dihydro-1'*H*,2*H*-spiro[benzofuran-3,4'-pyridine]-4-carboxamide



232f

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (36.9 mg, 0.116 mmol), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (1.8 mg, 0.0029 mmol) and CsOAc (44.3 mg, 0.231 mmol) in *t*-AmOH (0.58 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to EtOAc) to afford a white solid (21.1 mg, 64% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers 60/40): 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H min.), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H maj.), 6.81-6.70 (m, 2H, maj.+min.), 6.50 (brs, 1H min.), 5.98 (brs, 1H maj.), 5.78 (brs, 1H min.), 5.75 (brs, 1H maj.), 5.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H min.), 4.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H maj.), 4.48 (td, *J* = 13.9, 3.2 Hz, 1H maj.), 4.25 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H maj.), 4.16 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H min.), 3.88 (m, 1H min.), 3.35 (dt, *J* = 12.9, 2.2 Hz, 1H min.), 2.95 (dt, *J* = 13.7, 2.9 Hz, 1H maj.), 2.43 (dt, *J* = 13.5, 3.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H major), 2.19 (s, 3H minor), 2.16 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H, maj.+min.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm) (2 rotamers): 168.8 (Cq), 167.7 (Cq), 157.6 (Cq), 135.8 (Cq), 135.5 (Cq), 129.8 (CH), 128.8 (Cq), 127.7 (CH), 125.5 (CH), 124.6 (CH), 109.1 (CH), 108.5 (CH), 80.4 (CH_2), 44.7 (Cq), 44.5 (Cq), 40.9 (CH_2), 37.1 (CH_2), 31.3 (CH_2), 31.1 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.2 (CH_3), 17.8 (CH_3).

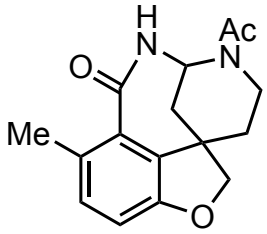
IR υ (neat): 3367, 3175-2877, 1664, 1630, 1348, 969 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 309.1 (100) $[M+Na^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{18}N_2O_3Na^+$: 309.1215. Found: 309.1219.

m.p. = 234-235°C.

4-acetyl-11-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-7*H*-3,6a-methanobenzofuro[4,3-*ef*][1,3]diazonin-1(2*H*)-one



240f

Procedure :

Prepared according to procedure H from amide (16.6 mg, 0.0579 mmol), CH_2Cl_2 (0.5 mL) and catalytic amount of TFA. The crude mixture was purified over silica gel (DCM to DCM/MeOH (95/5)) to afford a white solid (9.7 mg, 58% yield) with recovered starting material (6.9 mg, 42% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (brs 1H), 6.15 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 14.2, 12.9, 2.9 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.77 (dt, *J* = 13.4, 4.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.0 (Cq), 169.8 (Cq), 157.4 (Cq), 135.9 (Cq), 133.7 (CH), 131.5 (Cq), 127.9 (Cq), 113.4 (CH), 83.1 (CH_2), 57.5 (CH), 45.2 (Cq), 38.1 (CH_2), 36.3 (CH_2), 32.9 (CH_2), 24.4 (CH_3), 21.8 (CH_3).

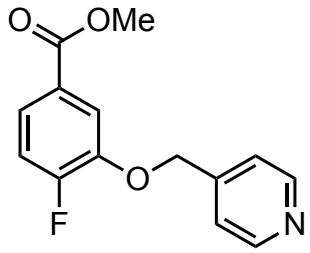
IR υ (neat): 3286, 3194-2853, 1667, 1639 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 287.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{19}N_2O_3^+$: 287.1396. Found: 287.1384.

m.p. = 210-211 °C.

Methyl 4-fluoro-3-(pyridin-4-ylmethoxy)benzoate



235g

Procedure :

Prepared according to procedure A methyl 4-fluoro-3-hydroxybenzoate (166 mg, 0.976 mmol), 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (176 mg, 1.07 mmol), K_2CO_3 (297 mg, 2.15 mmol) in DMF (6.8 mL). The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford a white solid (235.9 mg, 92% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165.8 (Cq), 155.5 (Cq, d, J_{CF} = 255 Hz), 150.0 (CH), 146.0 (Cq, d, J_{CF} = 11.1 Hz) 145.0 (Cq), 126.6 (Cq, d, J_{CF} = 4.1 Hz), 124.0 (CH, d, J_{CF} = 7.7 Hz), 121.3 (CH), 116.4 (CH), 116.1 (CH), 69.2 (CH_2), 52.3 (CH_3).

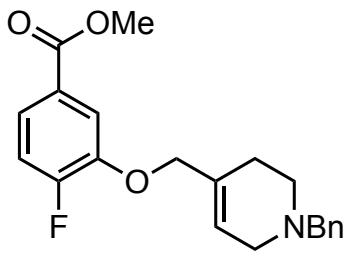
IR υ (neat): 3085-2956, 1719, 1294 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 262.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{12}FNO_3^+$: 262.0879. Found: 262.0891.

m.p. = 104-106 °C.

Methyl 3-((1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-4-fluorobenzoate



241g

Procedure :

Prepared according to procedure B from methyl 4-fluoro-3-(pyridin-4-ylmethoxy)benzoate (234 mg, 0.89 mmol) in acetone (4.45 mL) and benzyl bromide (0.13 mL, 1.12 mmol). The crude pyridinium was used without purification. Pyridinium (327 mg, 0.75 mmol) in methanol (7.5 mL) and sodium borohydride (63 mg, 1.66 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 7/3) to afford the title compound as a colorless oil (217 mg, 68% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66-7.57 (m, 2H), 7.35-7.19 (m, 5H), 7.07 (dd, *J* = 10.7, 8.7 Hz, 1H), 5.80 (brs, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.00 (brm, 2H), 2.61 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.24 (brm, 2H).

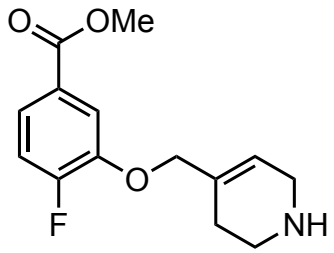
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165.9 (Cq), 155.6 (Cq, d, J_{CF} = 254 Hz), 146.5 (Cq, d, J_{CF} = 11.0 Hz), 138.0 (Cq), 131.4 (Cq), 128.9 (CH), 128.0 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (Cq, d, J_{CF} = 3.6 Hz), 123.0 (CH, d, J_{CF} = 8.1 Hz), 116.1 (CH, d, J_{CF} = 3.4 Hz), 115.8 (CH, d, J_{CF} = 19.1 Hz), 72.4 (CH_2), 62.4 (CH_2), 52.2 (CH_2), 52.0 (CH_3), 49.2 (CH_2), 26.3 (CH_2).

IR υ (neat): 2800, 1719, 1511, 1290 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 356.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{21}H_{23}FNO_3^+$: 356.1656. Found: 356.1648.

Methyl 4-fluoro-3-((1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)benzoate



Procedure :

Prepared according to procedure E from *N*-benzyl amine (217 mg, 0.61 mmol), 1,2 dichloroethane (6.1 mL), 1-chloroethyl chloroformate (ACE-Cl) (0.13 mL, 1.22 mmol) then MeOH (6.1 mL). The mixture was concentrated to give the title compound which was used without purification (168.5 mg, 99% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.95 (brs, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 6.2, 2.3, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 5.89 (brs, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (brm, 2H), 3.37 (brm, 2H), 2.60 (brm, 2H).

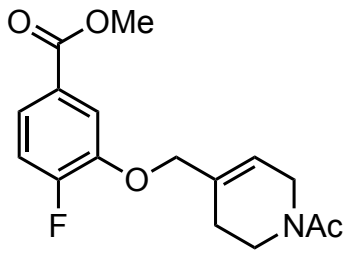
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165.9 (Cq), 155.8 (Cq, d, J_{CF} = 256 Hz), 146.1 (Cq, d, J_{CF} = 11.0 Hz), 132.9 (Cq), 126.0 (Cq), 123.9 (CH, d, J_{CF} = 8.5 Hz), 117.3 (CH), 116.5 (CH, d, J_{CF} = 3.2 Hz), 116.1 (CH), 71.4 (CH_2), 52.3 (CH_3), 41.1 (CH_2), 40.4 (CH_2), 22.1 (CH_2).

IR υ (neat): 3408, 2947-2671, 1708, 1287 cm^{-1}. MS (ESI, m/z): 266.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{17}NO_3F^+$: 266.1192. Found: 266.1197.

m.p. = 180-182 °C.

Methyl 3-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-4-fluorobenzoate



234g

Procedure :

Prepared according to procedure F from amine (165 mg, 0.622 mmol), triethylamine (0.36 mL, 2.55 mmol), 4-dimethylaminopyridine (cat.), CH_2Cl_2 (6.2 mL) and a solution of acetyl chloride (0.066 ml, 0.933 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL). The crude mixture was purified over silica gel (DCM to DCM/MeOH 95/5) to afford a yellow oil (147.7 mg, 77% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 7.66-7.58 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 10.5, 9.0 Hz, 1H), 5.85 (brm, 1H, major), 5.81 (brm, 1H, minor), 4.52 (s, 2H), 4.09 (brs, 2H, major), 3.98 (brs, 2H, minor), 3.89 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, minor), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, major), 2.29 (brm, 2H, major), 2.22 (brm, 2H, minor), 2.12 (s, 3H, major), 2.08 (s, 3H, minor).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.3 (Cq), 169.2 (Cq), 166.0 (Cq), 155.8 (Cq, d, J_{CF} = 255 Hz), 146.4 (Cq, d, J_{CF} = 11.5 Hz), 133.2 (Cq), 131.3 (Cq), 126.5 (Cq), 123.5 (CH, d, J_{CF} = 8.5 Hz), 123.4 (CH, d, J_{CF} = 8.5 Hz), 121.0 (CH), 116.5 (CH, d, J_{CF} = 3.5 Hz), 116.4 (CH, d, J_{CF} = 3.5 Hz), 116.2 (CH), 116.0 (CH), 72.4 (CH_2), 72.2 (CH_2), 52.2 (CH_3), 45.1 (CH_2), 42.9 (CH_2), 41.4 (CH_2), 37.8 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.4 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.4 (CH_3).

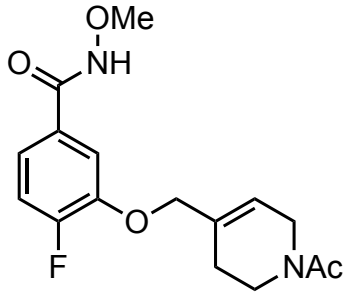
IR υ (neat): 3072-2849, 1722, 1633, 1283 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 308.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{19}FNO_4^+$: 308.1298. Found: 308.1295.

m.p. = 110-111 °C (decomp.).

3-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-4-fluoro-*N*-methoxybenzamide



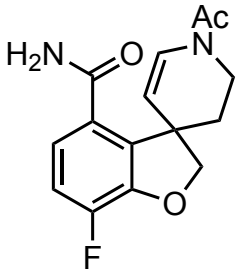
233g

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (147 mg, 0.69 mmol), LiOH (30 mg, 0.717 mmol), MeOH (2.4 mL) H_2O (0.76 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.69 mmol) was dissolved in DMF (1.4 mL) and reacted with EDCI (100.8 mg, 0.526 mmol), HOBt (71.1 mg, 0.526 mmol), $MeONH_2.HCl$ (44 mg, 0.526 mmol), and iPr_2NEt (0.19 mL, 1.1 mmol). Purification over silica gel (DCM to DCM/MeOH 95/5) afforded the title compound as a yellow oil (95.8 mg, 62% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 10.1 (brs, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.07 (m, 2H major), 3.98 (m, 2H minor), 3.84 (s, 3H), 3.69 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H minor), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H major), 2.27 (m, 2H major), 2.18 (m, 2H minor) 2.11 (s, 3H, major), 2.08 (s, 3H, minor).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.6 (Cq), 169.5 (Cq), 165.1 (Cq), 154.9 (Cq, d, J_{CF} = 255 Hz), 146.6 (Cq, d, J_{CF} = 11.0 Hz), 133.2 (Cq), 131.5 (Cq), 128.7 (Cq), 128.3 (Cq), 123.1 (CH), 121.0 (CH), 120.4 (CH, d, J_{CF} = 7.5 Hz), 120.3 (CH, d, J_{CF} = 7.5 Hz), 116.2 (CH), 116.0 (CH), 114.7 (CH), 72.3 (CH_2), 72.0 (CH_2), 64.2 (CH_3), 45.2 (CH_2), 43.0 (CH_2), 41.4 (CH_2), 37.9 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.3 (CH_3).
IR υ (neat): 3176, 2972-2936, 1605 cm^{-1}. MS (ESI, m/z): 323.1 (100) [$M+H^+$].
HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{21}N_2O_4^+$: 323.1407 Found: 323.1418.
m.p. = 141-143 °C.

1'-acetyl-7-fluoro-2',3'-dihydro-1'*H*,2*H*-spiro[benzofuran-3,4'-pyridine]-4-carboxamide



232g

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (44.1 mg, 0.136 mmol), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (2.1 mg, 0.0034 mmol) and CsOAc (52.5 mg, 0.274 mmol) in *t*-AmOH (0.68 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to EtOAc) to afford a white solid (27.1 mg, 69% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, acetone d^6) δ (ppm) (2 rotamers): 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, min.), 7.13 (brs, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H maj.), 6.73 (brs, 1H), 4.97 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H min.), 4.89 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H maj.), 4.47 (dt, *J* = 13.9, 3.6 Hz, 1H, maj.), 4.26 (dd, *J* = 5.5, 1.3 Hz, 1H, maj.), 4.23 (dd, *J* = 5.5, 1.3 Hz, 1H, min.), 4.04 (dt, *J* = 12.2, 3.6 Hz, 1H, min.), 3.49 (dt, *J* = 13.1, 3.0 Hz, 1H, min.), 2.97 (dt, *J* = 13.7, 3.0 Hz, 1H, maj.), 2.76 (dt, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H, min.), 2.64 (dt, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H, maj.), 2.18 (s, 3H maj.), 2.17 (s, 3H min.), 1.98 (m, 1H, maj.), 1.93 (m, 1H, min.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm) (2 rotamers): 168.3 (Cq), 167.7 (Cq), 147.3 (Cq, d, J_{CF} = 245.0 Hz), 147.2 (Cq, d, J_{CF} = 245.0 Hz), 146.4 (Cq, d, J_{CF} = 11.1 Hz), 134.9 (Cq), 134.6 (Cq), 131.1 (Cq), 130.9 (Cq), 128.0 (CH), 125.0 (CH), 120.8 (CH, d, J_{CF} = 6.0 Hz), 120.6 (CH, d, J_{CF} = 6.0 Hz), 115.5 (CH), 115.2 (CH), 107.9 (CH), 107.4 (CH), 81.8 (CH_2), 45.6 (Cq), 45.3 (Cq), 40.9 (CH_2), 37.1 (CH_2), 31.0 (CH_2), 30.7 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.2 (CH_3).

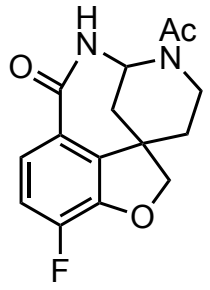
IR υ (neat): 3370, 3212, 2931-2881, 1660, 1638, 1621 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 291.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{16}N_2O_3F^+$: 291.1145. Found: 291.1141.

m.p. = 203-204°C.

4-acetyl-9-fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-7*H*-3,6a-methanobenzofuro[4,3-*ef*][1,3]diazonin-1(2*H*)-one



240g

Procedure :

Prepared according to procedure H from amide (27.1 mg, 0.093 mmol), CH_2Cl_2 (0.47 mL) and catalytic amount of TFA. The crude mixture was purified over silica gel (DCM to DCM/MeOH (95/5)) to afford a white solid (27 mg, 99% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm) (2 rotamers): 8.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H maj.), 8.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H min.), 7.73 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H, maj.+min.), 7.26 (dd, *J* = 10.4, 8.9 Hz, 1H, maj.+min.), 6.04 (brm, 1H, min.), 5.47 (brm, 1H, maj.), 4.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, maj.+min.), 4.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, maj.+min.), 4.27 (m, 1H, maj.), 3.70 (m, 1H min.), 2.85 (m, 1H min.), 2.36-2.19 (m, 1H), 2.22 (s, 3H maj.), 2.17-2.05 (m, 2H), 2.04 (s, 3H min.), 1.93-1.60 (m, 2H, maj.+min.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm): 168.0 (Cq), 165.2 (Cq), 149.0 (Cq, d, J_{CF} = 249.0 Hz), 144.6 (Cq, d, J_{CF} = 13.9 Hz), 136.2 (Cq, d, J_{CF} = 13.9 Hz), 125.0 (CH), 124.8 (CH, d, J_{CF} = 6.5 Hz), 116.1 (CH, d, J_{CF} = 17.4 Hz), 83.7 (CH_2), 61.7 (CH), 45.1 (Cq), 45.0 (Cq), 37.1 (CH_2), 35.1 (CH_2), 34.3 (CH_2), 32.6 (CH_2), 31.7 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.1 (CH_3).

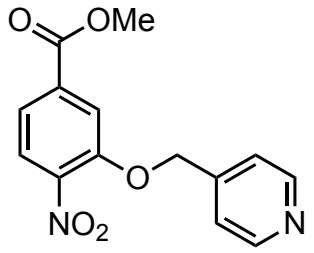
IR υ (neat): 3198, 3077-2877, 1727, 1615, 1597 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 291.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{16}N_2O_3F^+$: 291.1145. Found: 291.1150.

m.p. = 203-207 °C.

Methyl 4-nitro-3-(pyridin-4-ylmethoxy)benzoate



235h

Procedure :

Prepared according to procedure A from methyl 3-hydroxy-4-nitrobenzoate (305.3 mg, 1.55 mmol), 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (279 mg, 1.7 mmol), K_2CO_3 (470 mg, 3.4 mmol) in DMF (10.8 mL), The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 7/3) to afford a beige solid (330.8 mg, 74% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 164.9 (Cq), 150.8 (Cq), 150.1 (CH), 144.1 (Cq), 135.0 (Cq), 125.7 (CH), 122.3 (CH), 121.1 (CH), 115.6 (CH), 69.3 (CH_2), 52.9(CH_3).

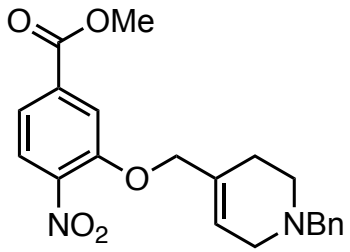
IR υ (neat): 3085-2958, 1719, 1293 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 289.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{12}N_2O_5^+$: 289.0824. Found: 289.0835.

m.p. = 167-169 °C.

Methyl 3-((1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-4-nitrobenzoate



241h

Procedure :

Prepared according to procedure B from methyl 4-nitro-3-(pyridin-4-ylmethoxy)benzoate (251 mg, 0.87 mmol) in acetone (4.35 mL) and benzyl bromide (0.12 mL, 1.08 mmol). The crude pyridinium was used without purification. Pyridinium (330 mg, 0.71 mmol) in methanol (7.1 mL) and sodium borohydride (59.8 mg, 1.58 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 7/3) to afford the title compound as a yellow oil (223 mg, 67% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.85 (brs, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (brs, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.03 (brs, 2H), 2.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.25 (3, 2H).

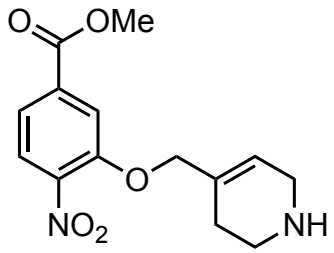
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165.1 (Cq), 151.4 (Cq), 142.5 (Cq), 138.0 (Cq), 134.6 (Cq), 130.7 (Cq), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 127.0 (CH), 125.2 (CH), 124.3 (CH), 121.3 (CH), 115.7 (CH), 72.7 (CH_2), 62.5 (CH_2), 52.7 (CH_3), 52.3 (CH_2), 49.2 (CH_2), 26.1 (CH_2).

IR υ (neat): 2758, 1719, 1521, 1292 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 383.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{21}H_{23}N_2O_5^+$: 383.1607. Found: 383.1588.

Methyl 4-nitro-3-((1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)benzoate



Procedure :

Prepared according to procedure E from *N*-benzyl amine (286 mg, 0.748 mmol), 1,2 dichloroethane (7.5 mL), 1-chloroethyl chloroformate (ACE-Cl) (0.16 mL, 1.5 mmol) then MeOH (7.5 mL). The mixture was concentrated to give the title compound which was purified through silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 95/5) to afford a beige solid (218.0 mg, 99% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 7.93-7.84 (m, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.52 (m, 2H).

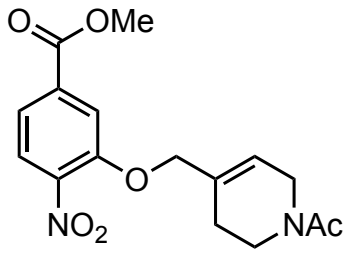
^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ (ppm): 166.7 (Cq), 152.2 (Cq), 136.3 (Cq), 133.8 (Cq), 126.4 (CH), 123.2 (CH), 119.4 (CH), 117.0 (CH), 72.9 (CH_2), 53.5 (CH_3), 43.0 (CH_2), 41.9 (CH_2), 23.4 (CH_2). IR υ (neat): 3648, 2928-2560, 1720, 1527, 1291, 1248 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 293.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{17}N_2O_5^+$: 293.1137. Found: 293.1150.

m.p. = 163-165 °C.

Methyl 3-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-4-nitrobenzoate



234h

Procedure :

Prepared according to procedure F from amine (240 mg, 0.82 mmol), triethylamine (0.45 mL, 3.36 mmol), 4-dimethylaminopyridine (cat.), CH_2Cl_2 (8.5 mL) and a solution of acetyl chloride (0.087 mL, 1.23 mmol) in CH_2Cl_2 (1.4 mL). The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 20/80) to afford a white solid (220 mg, 80% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 7.80 (dd, *J* = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.86 (brs, 1H), 4.59 (s, 2H), 4,08 (brm, 1H, maj.), 3.98 (brm, 1H, min.), 3.92 (s, 3H), 3.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, min.), 3.55 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, maj.), 2.27 (brm, 1H, maj.), 2.18 (brm, 1H, min.), 2.10 (s, 3H, maj.), 2.07 (s, 3H, min.).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.3 (Cq), 169.2 (Cq), 164.9 (Cq), 151.1 (Cq), 142.4 (Cq), 134.7 (Cq), 132.2 (Cq), 130.6 (Cq), 125.3 (CH), 125.2 (CH), 123.7 (CH), 121.6 (CH), 121.0 (CH), 115.7 (CH), 115.6 (CH), 71.4 (CH_2), 71.8 (CH_2), 52.7 (CH_3), 45.1 (CH_2), 42.8 (CH_2), 41.3 (CH_2), 37.7 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.3 (CH_3).

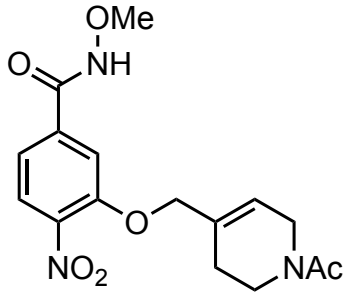
IR υ (neat): 3100-2850, 1720, 1636, 1281 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 335.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{19}N_2O_6^+$: 335.1238. Found: 335.1236.

m.p. = 118-120 °C.

3-((1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methoxy)-*N*-methoxy-4-nitrobenzamide



233h

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (272.2 mg, 0.814 mmol), LiOH (156 mg, 6.51 mmol), MeOH (8.1 mL) H_2O (8.1 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.814 mmol) was dissolved in DMF (2.44 mL) and reacted with EDCI (171.6 mg, 0.895 mmol), HOBt (120.9 mg, 0.895 mmol), $MeONH_2.HCl$ (68 mg, 0.814 mmol), and iPr_2NEt (0.33 mL, 1.87 mmol). Purification over silica gel (Hept to EtOAc) afforded the title compound as a white foam (148.4 mg, 52% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 55/45): 10.68 (brs, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H, min.), 5.84 (s, 1H, maj.), 4.59 (s, 2H), 4.07 (brm, 2H, maj.), 4.01 (brm, 2H, min.), 3.88 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, min.), 3.59 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, maj.), 2.30 (brm, 2H, maj.), 2.16 (brm, 2H, min.) 2.12 (s, 3H, maj.), 2.10 (s, 3H, min.).

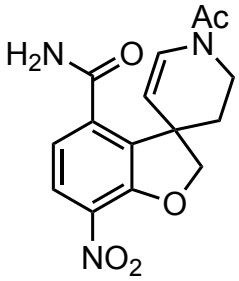
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.8 (Cq), 162.7 (Cq), 151.5 (Cq), 141.5 (Cq), 136.9 (Cq), 132.3 (Cq), 131.0 (Cq), 125.5 (CH), 123.2 (CH), 120.9 (CH), 119.1 (CH), 119.0 (CH), 114.0 (CH), 72.4 (CH_2), 71.9 (CH_2), 64.1 (CH_3), 45.2 (CH_2), 43.0 (CH_2), 41.5 (CH_2), 38.0 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.3 (CH_3).

IR υ (neat): 3176, 2936, 1605, 1588, 1241 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 350.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{20}N_3O_6^+$: 350.1352 Found: 350.1339.

1'-acetyl-7-nitro-2',3'-dihydro-1'*H*,2*H*-spiro[benzofuran-3,4'-pyridine]-4-carboxamide



232h

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (39 mg, 0.111 mmol), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (1.7 mg, 0.0027 mmol) and CsOAc (42. mg, 0.222 mmol) in *t*-AmOH (0.55 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (DCM to DCM/MeOH : 97/3) to afford a yellow solid (25.3 mg, 72% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm) (2 rotamers, 60/40): 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, maj.), 7.94 (brs, 2H, maj.), 7.71 (brs, 2H, min.), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, min.), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, min.), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, min.), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, min.), 4.98 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H, min.) 4.89 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H, maj.), 4.72 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H, maj.+min.), 4.34 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H, maj.+min.), 4.31 (m, 1H, maj.), 3.97 (m, 1H, min.), 3.43 (dt, *J* = 13.1, 2.9 Hz, 1H, min.), 2.98 (dt, *J* = 13.5, 3.0 Hz, 1H, maj.), 2.45 (m, 1H, min.), 2.34 (dt, *J* = 13.3, 4.7 Hz, 1H, maj.), 1.93 (m, 2H, maj.+min.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm) (2 rotamers): 167.8 (Cq), 167.6 (Cq), 154.9 (Cq), 140.8 (Cq) 140.6 (Cq), 135.1 (Cq), 134.9 (Cq), 132.5 (Cq), 128.6 (CH), 125.6 (CH), 124.2 (CH), 120.0 (CH), 119.9 (CH), 107.0 (CH), 106.4 (CH), 82.6 (CH_2), 44.5 (Cq), 44.3 (Cq), 40.7 (CH_2), 37.0 (CH_2), 31.3 (CH_2), 31.0 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.2 (CH_3).

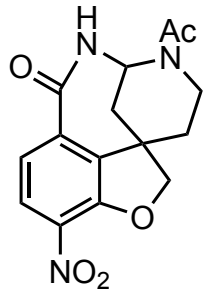
IR υ (neat): 3359, 3166, 2927-2853, 1678, 1669, 1630 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 318.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{16}N_3O_5^+$: 318.1084. Found: 318.1090.

m.p. = 250-254 °C.

4-acetyl-9-nitro-3,4,5,6-tetrahydro-7*H*-3,6a-methanobenzofuro[4,3-*ef*][1,3]diazonin-1(2*H*)-one



240h

Procedure :

Prepared according to procedure H from amide (14.7 mg, 0.046 mmol), CH_2Cl_2 (0.23 mL) and catalytic amount of TFA. The crude mixture was purified over silica gel (DCM to DCM/MeOH (95/5)) to afford a yellow solid (14.0 mg, 95% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 8.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, maj.), 8.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, maj.), 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.08 (m, 1H, min.), 5.53 (m, 1H, maj.), 4.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, maj.), 4.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, min.), 4.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, maj.), 4.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, min.), 4.30 (m, 1H, maj.), 3.78-3.54 (m, 1H, min.), 2.83 (m, 1H, min.), 2.39-2.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H, maj.), 2.18 (m, 2H), 2.06 (s, 3H, min.), 1.90 (m, 1H, min.), 1.84-1.71 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm) (2 rotamers): 168.1 (Cq), 164.4 (Cq), 154.1 (Cq), 137.5 (Cq), 134.0 (Cq), 133.9 (Cq), 123.5 (CH), 123.2 (CH), 84.3 (CH_2), 61.6 (CH), 56.0 (CH), 44.3 (Cq), 44.2 (Cq), 36.6 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.2 (CH_2), 31.3 (CH_2), 31.2 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.1 (CH_3).

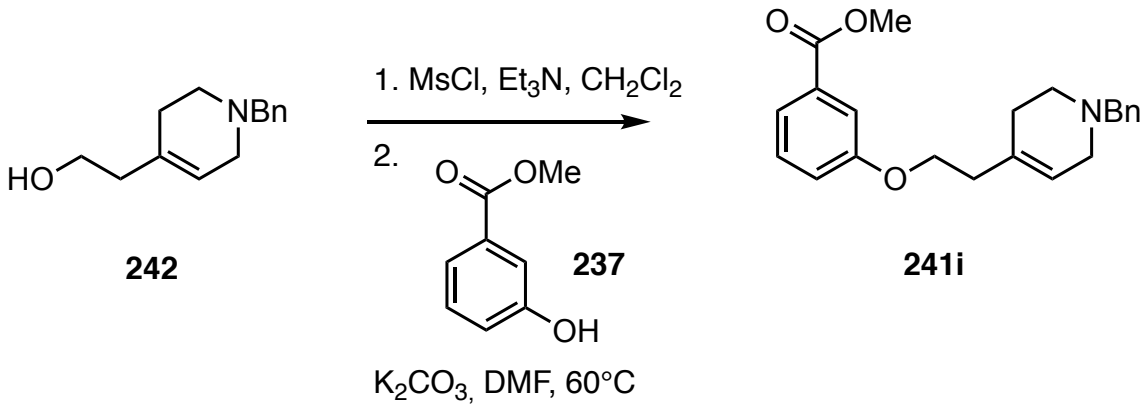
IR υ (neat): 3244, 3098-2940, 1646, 1603, 1203 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 318.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{16}N_3O_5^+$: 318.1074. Found: 318.1090.

m.p. = 249-250 °C (decomp.).

Methyl 3-(2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)ethoxy)benzoate



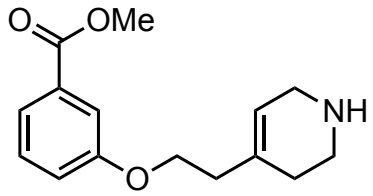
Procedure :

To a solution of alcohol **242**[170] (101.7 mg, 0.468 mmol) in CH_2Cl_2 (4.7 mL) was added Et_3N (0.13 mL, 0.938 mmol), and DMAP (cat.) at RT. MsCl (0.054 mL, 0.7 mmol) was added at 0°C and the reaction mixture was stirred overnight at RT. The reaction was quenched with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic were dried on Na_2SO_4 and solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was used without further purification.

To a solution of phenol (71.3 mg, 0.469 mmol) in DMF (2.3 mL) was added NaH (60%, 11.2 mg, 0.469 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 15 min, then a solution of the crude mesylate (0.468 mmol) in DMF (2.3 mL) was added dropwise at 0°C. After stirring overnight at RT, the reaction was quenched with saturated NaCl. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic were dried on Na_2SO_4 and solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford a colorless oil (87.5 mg, 53% over 2 steps).

[170] Castro, P.; Jose, L.; Dinnell, K.; Elliott, J. M.; Hollingworth, G. J.; Shaw, D. E.; Swain, C. J. Patent: US2003/236250 A1, **2003** ; Page 27.

Methyl 3-(2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)ethoxy)benzoate



Procedure :

Prepared according to procedure E from *N*-benzyl amine (84.9 mg, 0.241 mmol), 1,2 dichloroethane (2.4 mL), 1-chloroethyl chloroformate (ACE-Cl) (0.05 mL, 0.48 mmol) then MeOH (2.4 mL). The mixture was concentrated to give the title compound which was purified through silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) to afford an orange oil (50.7 mg, 80% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.79 (brs, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 7.6, 1.5, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 8.1, 2.7, 0.8 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (brs, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.56-2.43 (m, 4H).

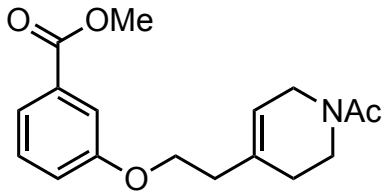
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.8 (Cq), 158.4 (Cq), 134.5 (Cq), 131.4 (Cq), 129.4 (CH), 122.2 (CH), 119.9 (CH), 115.4 (CH), 114.6 (CH), 65.8 (CH_2), 52.1 (CH_3), 41.3 (CH_2), 40.5 (CH_2), 36.1 (CH_2), 25.0 (CH_2).

IR υ (neat): 3282, 2933-2765, 1713, 1444 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 262.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{20}NO_3^+$: 262.1443. Found: 262.1436.

Methyl 3-(2-(1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)ethoxy)benzoate



Procedure :

Prepared according to procedure F from amine (50.7 mg, 0.194 mmol), triethylamine (0.108 mL, 0.776 mmol), 4-dimethylaminopyridine (cat.), CH_2Cl_2 (1.9 mL) and a solution of acetyl chloride (0.021 mL, 0.29 mmol) in CH_2Cl_2 (0.32 mL). The crude mixture was purified over silica gel (DCM to DCM/MeOH 95/5) to afford a yellow oil (38 mg, 64% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers 55/45): 7.62 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.2, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.54 (m, 1H, maj.), 5.49 (m, 1H, min.), 4.09 (dt, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 2H), 4.04 (m, 2H, maj.), 3,92 (m, 2H, min.), 3.90 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, min.), 3.52 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, maj.), 2.51 (m, 2H), 2.24-2.12 (brm, 2H), 2.10 (s, 3H, maj.), 2.08 (s, 3H, min.).

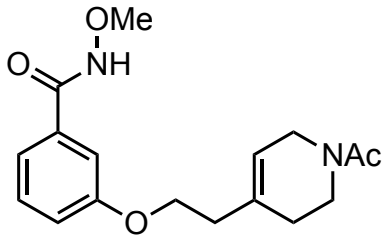
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.3 (Cq), 169.1 (Cq), 166.9 (Cq), 158.7 (Cq), 134.6 (Cq), 132.6 (Cq), 131.4 (Cq), 129.4 (CH), 122.0 (CH), 120.6 (CH), 119.9 (CH), 118.9 (CH), 114.6 (CH), 66.5 (CH_2), 66.3 (CH_2), 52.1 (CH_3), 45.4 (CH_2), 43.2 (CH_2), 41.6 (CH_2), 38.1 (CH_2), 36.5 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.3 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.4 (CH_3).

IR υ (neat): 2949-2841, 1718, 1637, 1429, 1275, 1223 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 304.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{17}H_{22}NO_4^+$: 304.1549. Found: 304.1536.

3-(2-(1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)ethoxy)-*N*-methoxybenzamide



233i

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (102.2 mg, 0.337 mmol), LiOH (63.7 mg, 2.69 mmol), MeOH (3.3 mL) and water (3.3 mL). The resulting crude carboxylic acid was dissolved in DMF (1.0 mL) and reacted with EDCI (71.2 mg, 0.371 mmol), HOBt (50.2 mg, 0.371 mmol), $MeONH_2.HCl$ (31.1 mg, 0.371 mmol), and iPr_2NEt (0.14 mL, 0.778 mmol). Purification over silica gel (DCM to DCM/MeOH 98/2) afforded the title compound as a colorless oil (87.0 mg, 81% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): (2 rotamers): 9.92 (brs, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.01 (td, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.01 (brs, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.09 (s, 3H, major), 2.07 (s, 3H, minor).

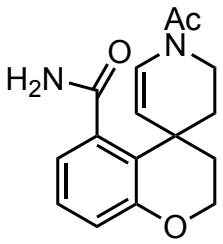
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.7 (Cq), 169.3 (Cq), 165.9 (Cq), 158.8 (Cq), 134.6 (Cq), 133.3 (Cq), 132.7 (Cq), 129.5 (CH), 120.5 (CH), 119.2 (CH), 118.9 (CH), 118.6 (CH), 112.9 (CH), 66.3 (CH_2), 64.3 (CH_3), 45.4 (CH_2), 43.2 (CH_2), 41.6 (CH_2), 38.2 (CH_2), 36.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.3 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.3 (CH_3).

IR υ (neat): 3190, 2933, 1614, 1580, 1428, 1237 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 319.2 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{17}H_{23}N_2O_4^+$: 319.1652 found: 319.1657.

1'-acetyl-2',3'-dihydro-1'*H*-spiro[chromane-4,4'-pyridine]-5-carboxamide



232i

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (24.1 mg, 0.079 mmol), [RhCp*Cl2]2 (1.2 mg, 0.0019 mmol) and CsOAc (30.4 mg, 0.158 mmol) in *t*-AmOH (0.4 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) to afford a white solid (17.3 mg, 76% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, methanol d^4) δ (ppm) (2 rotamers, 25/75): 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, min.), 7.13 (t, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, major.), 5.08 (dd, *J* = 1.9, 8.6 Hz, 1H, minor.), 5.0 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1H, major.), 4.37 – 4.14 (m, 3H), 3.89 – 3,77 (m, 1H, major.), 3.54 (dt, *J* = 3.2, 12.9 Hz, 1H, minor.), 3.09 (dt, *J* = 3.1, 13.5 Hz, 1H, major.), 3.00 (dt, *J* = 4.6 Hz, 13.5 Hz, 1H, minor.), 2.88 (dt, *J* = 4.4, 13.6 Hz, 1H, major.), 2.21 (s, 3H, major.), 2.19 (s, 3H, minor.), 2.11 – 2.00 (m, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 2H).

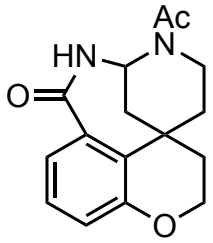
^{13}C NMR (75 MHz, methanol d^4) δ (ppm) (2 rotamers): 170.6 (Cq), 156.0 (Cq), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 125.8 (CH), 125.4 (CH). 121.7 (CH). 119.7 (CH), 119.6 (CH), 117.8 (CH), 117.5 (CH), 62.1 (CH_2), 62.0 (CH_2), 41.7 (CH_2). 37.7 (CH_2), 35.3 (CH_2), 35.2 (CH_2), 34.9 (CH_2), 33.5 (CH_2), 33.4 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.4 (CH_3).

IR υ (neat): 3349, 2925, 2542, 1630,1422, 1394, 1294, 1230, 1070 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 287.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{19}N_2O_3^+$: 287.1390. Found: 287.1393.

6-acetyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-3a,7-methanochromeno[5,4-*ef*][1,3]diazonin-9(4*H*)-one



240i

Procedure :

Prepared according to procedure H from amide (17.3 mg, 0.06 mmol), CH_2Cl_2 (0.35 mL) and catalytic amount of TFA. The crude mixture was purified over silica gel (DCM to DCM/MeOH (95/5)) to afford a white solid (16.9 mg, 97% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 85/15): 8.16 (dd, *J* = 2.1, 8.6 Hz, 1H, minor.), 8.12 (dd, *J* = 1.60, 7.9 Hz, 1H, major.), 7.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.1 (dd, *J* = 1.7, 8.4 Hz, 1H, minor.), 7.06 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H, major.), 5.96 (dd, *J* = 4.6, 5.1 Hz, 1H, major.), 5.45 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, minor.), 4.42 – 4.21 (m, 2H), 6.32 – 3.48 (m, 1H), 3.43 – 3.29 (m, 1H), 4.21 – 4.04 (m, 2H, minor.), 3.09 – 2.95 (m, 1H, minor.), 2.34 (s, 3H, minor.), 2.25 – 2.15 (m, 2H, minor.), 2.17 (s, 3H, major.), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H, major), 1.78 – 1.67 (m, 2H, minor.).

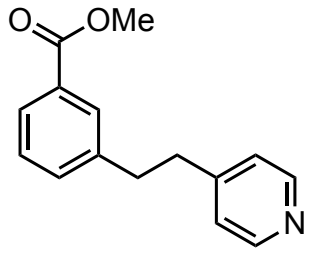
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.3 (Cq), 170.1 (Cq), 169.7 (Cq), 168.9 (Cq), 153.4 (Cq), 153.2 (Cq), 132.2 (Cq), 129.1 (Cq), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 122.9 (CH), 122.0 (CH), 61.4 (CH), 61.1 (CH), 56.5 (CH_2), 38.1 (CH_2), 37.9 (CH_2), 37.6 (CH_2), 37.3 (CH_2), 36.5 (CH_2), 36.2 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.1 (CH_2), 33.6 (CH_2), 32.0 (Cq), 21.6 (CH_3), 21.0 (CH_3).

IR υ (neat): 3228, 3035 - 2868, 1625, 1685, 1423, 1302 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 287.1 (100)

[M+H$^+$]. HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{19}N_2O_3^+$: 287.1396. Found: 287.1398.

Methyl 3-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)benzoate



235j

Procedure :

To a solution of (3-(methoxycarbonyl)benzyl)triphenylphosphonium bromide (700mg, 1.70 mmol, 1 eq) in dry THF (7 mL) cooled in an ice-bath, was added in one portion t-BuOK (230 mg, 2.05 mmol, 1.2 eq). After stirring 30 mins at this temperature, was added 4-pyridinecarboxaldehyde (176 µL, 1.87 mmL, 1.1 eq). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred at this temperature for 1 hour. After cooling with an ice-bath, the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl then extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried on $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. the crude mixture was purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 4/6) to afford the title compound (350 mg, 86% yield, mixture of diasteromers) as a light yellow oil. To a solution of methyl 3-(2-(pyridin-4-yl)vinyl)benzoate (350 mg, 1.46 mmol, 1 eq) in anhydrous ethanol (20 mL) was added Pd/C (10% loading, 150 mg, 10% eq). The flask was purged with hydrogen and maintained under a hydrogen atmosphere for 2 hours. The reaction mixture was then filtered on a pad of celite. The organic layer was reduced under vacuum to give the titled compound as colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.9 (dd, *J* = 1.8, 7.1 Hz, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.98 (m, 2H).

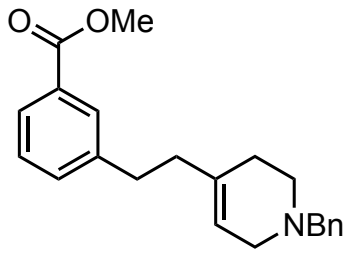
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.1 (Cq), 150 (Cq), 149.8 (CH), 140.9 (Cq), 133.1 (CH), 130.4 (Cq), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 123.9 (CH), 52.13 (CH_3), 36.8 (CH_2), 36.3 (CH_2).

IR υ (neat): 2950, 1716, 1600, 1434, 1282, 1199, 1107 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 341.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{16}NO_2^+$:241.1176. Found: 241.1181.

Methyl 3-(2-(1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)ethyl)benzoate



241j

Procedure :

Prepared according to procedure B from methyl 3-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)benzoate (310 mg, 1.52 mmol) in acetone (7.8 mL) and benzyl bromide (0.182 mL, 1.59 mmol). The crude pyridinium was used without purification. Pyridinium (1.52 mmol) in methanol (9.8 mL) and sodium borohydride (115 mg, 3.04 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 4/6) to afford the title compound as a yellow oil (353 mg, 69% over 2 steps). The oil turned to purple readily and was used in the next step immediately.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.81-7.71 (m, 2H), 7.35-7.10 (m, 12H), 5.50 (brs, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.99 (brs, 2H), 2.65 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.25 (m, 2H).

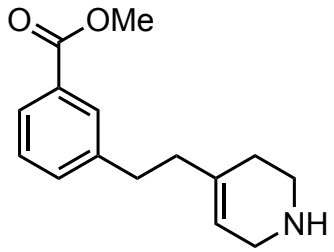
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.8 (Cq), 156.5 (Cq), 137.9 (Cq), 132.5 (CH), 132.2 (Cq), 132.1 (Cq), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 123.1 (CH), 118.9 (CH), 116.1 (CH), 71.4 (CH_2), 62.5 (CH_2), 52.3 (CH_2), 51.8 (CH_3), 49.4 (CH_2), 26.4 (CH_2), 20.8 (CH_3).

IR υ (neat): 3027-2751, 1719, 1281, 1199 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 336.2 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{22}H_{26}NO_2^+$: 336.1958. Found: 336.1964.

Methyl 3-(2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)ethyl)benzoate



Procedure :

Prepared according to procedure E from *N*-benzyl amine (348 mg, 1.04 mmol), 1,2 dichloroethane (5 mL), 1-chloroethyl chloroformate (ACE-Cl) (0.22 mL, 2.07 mmol) then MeOH (10.4 mL). The mixture was concentrated to give the title compound which was purified through silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) to afford colourless oil (255 mg, 99% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.82 (brs, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 5.40 (brs, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (brs, 2H), 5.38 (m, 2H), 2.81 (dd, *J* = 7.68, 9.23 Hz, 2H), 2.48 – 2.33 (m, 4H).

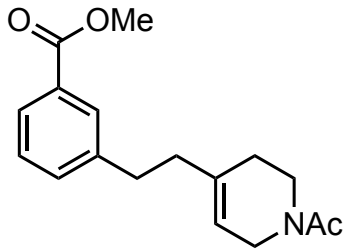
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.1 (Cq), 141.4 (Cq), 139.6 (Cq), 133.0 (CH), 130.3 (Cq), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 114.0 (CH), 52.1 (CH_3), 41.3 (CH_2), 40.6 (CH_2), 38.4 (CH_2), 33.3 (CH_2), 25.0 (CH_2).

IR υ (neat): 3417, 2949, 2800, 2650, 1716, 1445, 1285, 1201 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 246.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{20}NO_2^+$: 246.1489. Found: 246.1494.

Methyl 3-(2-(1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)ethyl)benzoate



Procedure :

Prepared according to procedure F from amine (255 mg, 1.04 mmol), triethylamine (0.58 mL, 4.15 mmol), 4-dimethylaminopyridine (cat.), CH_2Cl_2 (14 mL) and a solution of acetyl chloride (0.11 mL, 1.56 mmol) in CH_2Cl_2 (1.7 mL). The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to EtOAc) to afford a yellow oil (172 mg, 55% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 50/50) : 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.01 (brs, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (brs, 1H), 3.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

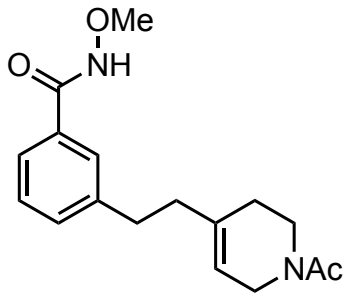
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 169.4 (Cq), 169.2 'Cq), 167.2 (Cq), 142.0 (Cq), 137.1 (Cq), 142.0 (Cq), 137.1 (Cq), 135.1 (Cq), 133.0 (CH_2), 130.2 (Cq), 129.4 (CH_2), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 119.1 (CH), 117.6 (CH), 52.0 (CH_3), 45.4 (CH_2), 43.2 (CH_2), 41.6 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.6 (CH_2), 38.2 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.6 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.1 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.5 (CH_3).

IR υ (neat): 2922, 1718, 1641, 1432, 1284, 1201 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 288.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{17}H_{21}NO_3Na^+$: 310.1414. Found: 310.1416.

3-(2-(1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)ethyl)-*N*-methoxybenzamide



233j

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (172 mg, 0.599 mmol), 3N NaOH (2.1 mL), EtOH (3.5 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.336 mmol) was dissolved in DMF (1.5 mL) and reacted with EDCI.HCl (88 mg, 0.571 mmol), HOBt (88 mg, 0.571 mmol), $MeONH_2$.HCl (48 mg, 0.571 mmol), and iPr_2NEt (0.21 mL, 1,19 mmol). Purification over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) afforded the title compound as a colorless oil (129 mg, 71% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 50/50): 9.15 (brs, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 5.39 (brs, 1H), 5.34 (brs, 1H), 4.01 (brs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (brs, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.89 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 5.79 Hz, 1H), 2.77 (dt, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (m, 2H) 2.07 (s, 3H)

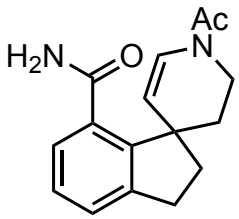
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.8 (Cq), 166.5 (Cq), 142.2 (Cq), 137.1 (Cq), 135.2 (Cq), 132.1 (Cq), 132.0 (CH), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 124.6 (CH), 119.0 (CH), 117.6 (CH), 64.3 (CH_3), 45.4 (CH_2), 43.3 (CH_2), 41.7 (CH_2), 38.6 (CH_2), 38.5 (CH_2), 38.4 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.0 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.4 (CH_3).

IR υ (neat): 3439, 3164, 2930, 1606, 1438, 1233 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 303.4 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{17}H_{23}N_2O_4^+$: 319.1658 Found: 319.1669.

1'-acetyl-2,2',3,3'-tetrahydro-1'*H*-spiro[indene-1,4'-pyridine]-7-carboxamide



232j

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (30 mg, 0.095 mmol), [RhCp*Cl2]2 (1.5 mg, 0.0025 mmol) and CsOAc (36.5 mg, 0.190 mmol) in *t*-AmOH (0.48 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) to afford a colourless oil (17.9 mg, 68% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 65/35): 7.27 – 7.11 (m, 4H), 6.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, major.), 6.48 (brs, 1H, NH), 5.90 (brs, 1H, NH), 5.72 (brs; 1H, NH), 4.98 (dd, *J* = 1.9, 8.6 Hz, 1H, minor.), 4.89 (dd, *J* = 1.9, 8.4 Hz, 1H, major.), 4.43 (ddd, *J* = 2.7, 4.3, 13.5 Hz, 1H), 3.82 (dtd, *J* = 1.9, 4.1, 11.3 Hz, 1H, major.), 3.37 (d quint , *J* = 2.9, 12.7 Hz, 1H, major.), 3.73 - 2.05 (m, 4H), 2.61 (dt, *J* = 4.4, 13.3 Hz, 1H, minor.), 2.36 (ddd, *J* = 4.5, 13.2, 13.7 Hz, 1H, major.), 2.13 (s, 3H, major.), 2.11 (s, 3H, minor.), 2.07 – 1.88 (m, 4H), 1.81 – 1.70 (m, 2H).

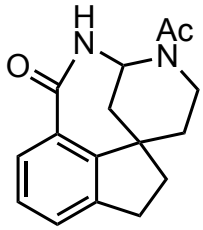
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 171.8 (Cq), 171.4 (Cq), 168.3 (Cq), 168.2 (Cq), 146.0 (Cq), 145.3 (Cq), 127.3, 127.1 (Cq), 126.6 (Cq), 126.4 (Cq), 125.8 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 123.7 (CH), 114.7 (CH), 114.1 (CH), 47.2 (Cq), 47.0 (Cq), 42.7 (CH_2), 40.9 (CH_2), 40,5 (CH_2), 38.6 (CH_2), 61.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 24.5 (CH_3).

IR υ (neat): 3370, 3212, 2931-2881, 1660, 1638, 1621 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 271.3 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{19}N_2O_2^+$: 271.1447. Found: 271.1443.

4-acetyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-3,6a-methanoindeno[7,1-*ef*][1,3]diazonin-1(2*H*)-one



240j

Procedure :

Prepared according to procedure H from amide (22.1 mg, 0.082 mmol), CH_2Cl_2 (0.7 mL) and catalytic amount of TFA. The crude mixture was purified over silica gel (DCM to DCM/MeOH (95/5)) to afford a colourless oil (20.9 mg, 94% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 80/20): 8.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.61 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.12 – 6.05 (m, 1H, major.), 5.40 – 5.32 (m, 1H, minor.), 4.46 – 4.35 (m, 1H, minor.), 3.51 (dd, *J* = 4.1, 14.2 Hz, 1H, major.), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.47 (dt, *J* = 2.9, 13.9 Hz, 1H, minor.), 2.24 – 2.07 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.01 – 1.85 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.63 (dt, *J* = 4.3, 13.1 Hz, 1H).

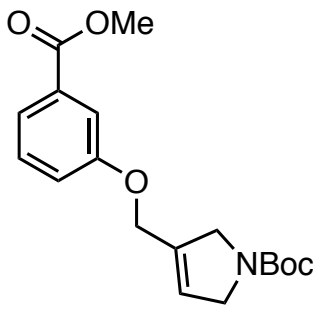
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 170.2 (Cq), 168.2 (Cq), 146.5 (Cq), 143.6 (Cq), 130.8 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 127.5 (CH), 62.9 (CH), 57.1 (CH), 46.9 (CH_2), 41.9 (CH_2), 38.5 (CH_2), 37.6 (CH_2), 36.4 (CH_2), 35.2 (CH_2), 34.5 (CH_2), 33.2 (CH_2), 29.6 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.3 (CH_3).

IR υ (neat): 3224, 3086-2872, 1625, 1615, 1418, 1288 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 271.3 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{19}N_2O_2^+$: 271.1447. Found: 271.1444.

Tert-butyl 3-((3-(methoxycarbonyl)phenoxy)methyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate



234o

Procedure :

To a solution of methyl 3-hydroxybenzoate (179 mg, 1.18 mmol) in DMF (3 mL) cooled with an ice-bath, was added NaH 60% (57 mg, 1.42 mmol, 1.2 eq). After 15 mins stirring at this temperature, a solution of tert-butyl 3-(chloromethyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate[171] (258 mg, 1.18 mmol, 1 eq) in DMF (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and after 2 hours stirring, was quenched with saturated NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (x3), and the combined organic layers were washed with water then brine, dried with Na_2SO_4, and the solvent removed under vacuum. The crude mixture was purified through silica gel (Hept. To Hept/EtOAc 7/4) to afford a yellow oil (404 mg, 97% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 2.7, 7.7 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 3.5, 10.1 Hz, 1H), 4.64 (brs, 2H), 4.26 – 4.11 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ (ppm): 166.8 (Cq), 158.3 (Cq), 154.3 (Cq), 135.1 (Cq), 131.5 (Cq), 129.5 (CH), 123.4 (CH), 122.9 (CH), 122.4 (CH), 121.1 (CH), 120.3 (CH), 120.1 (CH), 120.0 (CH), 116.4 (CH), 114.7 (CH), 79.6 (Cq), 65.0 (CH_2), 53.3 (CH_2), 53.1 (CH_2), 52.2 (CH_3), 28.5 (CH_3).

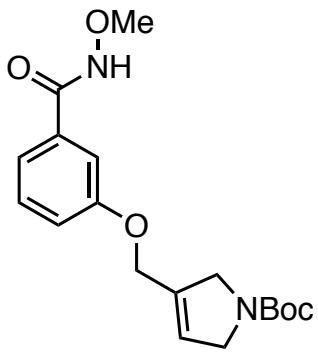
IR υ (neat): 3015, 2812, 1754, 1622, 1381 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 334.4 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{18}H_{24}NO_5^+$: 334.1654 Found: 334.1657.

[171] Pearson, W. H. *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4264–4276

4-acetyl-9-nitro-3,4,5,6-tetrahydro-7*H*-3,6a-methanobenzofuro[4,3-*ef*][1,3]diazonin-1(2*H*)-one



233o

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (80 mg, 0.240 mmol), LiOH (23 mg, 0.960 mmol), THF/Water (1/1, 6 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.240 mmol) was dissolved in DMF (3 mL) and reacted with EDCI.HCl (50 mg, 0.264 mmol), HOBt (36 mg, 0.264 mmol), $MeONH_2$.HCl (22 mg, 0.264 mmol), and iPr_2NEt (0.05 mL, 0.552 mmol). Purification over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) afforded the title compound as colourless oil (29 mg, 39% yield over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 45/55): 9.88 (brs, 1H, NH), 9.73 (brs, 1H, NH), 7.41 – 7.26 (m, 3H), 7.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.81 (brs, 1H, major.), 5.77 (brs, 1H, minor.), 4.61 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

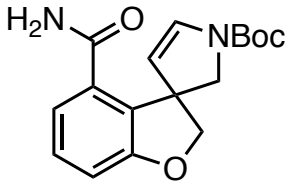
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ (ppm): 166.0 (Cq), 158.6 (Cq), 158.5 (Cq), 154.4 (Cq), 154.3 (Cq), 135.1 (Cq), 135.0 (Cq), 133.4 (Cq), 129.7 (CH), 123.3 (CH), 122.9 (CH), 120.7 (CH), 119.6 (CH), 119.5 (CH), 119.2 (CH), 119.0 (CH), 118.7 (CH), 113.1 (CH), 111.9 (CH), 79.7 (Cq), 65.0 (CH_2), 64.4 (CH_2), 63.8 (CH_2), 53.4 (CH_3), 53.3 (CH_3), 53.1 (CH_3), 52.9 (CH_3), 28.5 (CH_3), 27.9 (CH_3).

IR υ (neat): 3015, 2812, 1754, 1622, 1381 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 349.4 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{18}H_{25}N_2O_5^+$: 349.1763 Found: 349.1767.

Tert-butyl 4-carbamoyl-2H-spiro[benzofuran-3,3'-pyrrole]-1'(2'H)-carboxylate

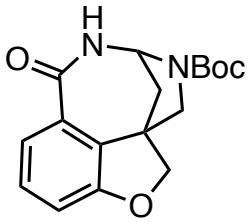


232o

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (22 mg, 0.063 mmol), [RhCp*Cl2]2 (1.0 mg, 0.0016 mmol) and CsOAc (24 mg, 0.126 mmol) in *t*-AmOH (0.31 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) to afford a colourless oil (19.4 mg, 97% yield). This product partially cyclizes in the NMR tube and was engaged in the next step without further characterization.

Tert-butyl 1-oxo-2,3-dihydro-1H,6H-3,5a-methanobenzofuro[3,4-ef][1,3]diazocine-4(5H)-carboxylate



240o

Procedure :

Prepared according to procedure H from amide (19.4 mg, 0.063 mmol), CH_2Cl_2 (0.35 mL) and catalytic amount of TFA. The crude mixture was filtered over a pad of basic alumina and eluted wih MeOH to afford a white solid (19.3 mg, 99% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 45/55): 8.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 7.8 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.7 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 6.98 (dd, *J* = 5.7, 8.0 Hz, 1H), 5.28 – 5.12 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.4 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, major.), 3.71 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, minor.), 3.35 (dd, *J* = 7.0, 10.1 Hz, 1H), 2.55 – 2.39 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 1.41 (s, 9H, major.), 1.35 (s, 9H, minor.).

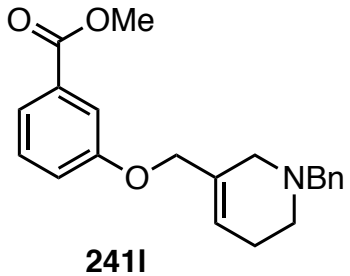
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ (ppm): 168.5 (Cq), 167.6 (Cq), 161.1v, 160.6 (Cq), 158.6 (Cq), 158.6 (Cq), 153.6 (Cq), 153.1 (Cq), 132.5 (Cq), 132.3 (Cq), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 127.0 (Cq), 126.4 (Cq), 124.5 (CH), 124.5 (CH), 115.0 (CH), 114.5 (CH), 81.7 (Cq), 81.1 (Cq), 76.9 (CH_2), 76.8 (CH_2), 65.6 (CH_2), 65.5 (CH_2), 60.3 (CH_2), 60.1 (CH_2), 52.2 (Cq), 51.3 (Cq), 37.1 (CH_2), 36.7 (CH_2), 28.3 (CH_3).

IR υ (neat): 3017, 2788, 1712, 1654, 1421, 1380 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 317.4 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{17}H_{21}N_2O_4^+$: 317.1501 Found: 317.1498.

Methyl 3-((1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methoxy)benzoate



241l

Procedure :

Prepared according to procedure A from methyl 5-hydroxy-2-methylbenzoate (67 mg, 0.44 mmol), 1-benzyl-5-(chloromethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride **244**[172] (113 mg, 0.437 mmol), K_2CO_3 (150 mg, 1.08 mmol) in DMF (3 mL). The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford a colourless oil (96 mg, 65% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.64 (dt, *J* = 2.3, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.53, 2.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 6H), 7.1 (dd, *J* = 2.81, 8.19 Hz, 1H), 5.92 (brs, 1H), 4.45 (brs, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (brs, 2H), 3.10 (q, *J* = 2.34 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 5.75 Hz, 2H), 2.29 – 2.20 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ (ppm): 166.9 (Cq), 158.7 (Cq), 138.1 (Cq), 133.2 (Cq), 131.4 (Cq), 129.5 (2xCH), 129.3 (2xCH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 124.5 (CH), 122.1 (CH), 120.1 (CH), 115.0 (CH), 70.9 (CH_2), 62.6 (CH_2), 53.3 (CH_3), 52.1 (CH_2), 49.3 (CH_2), 25.7 (CH_2).

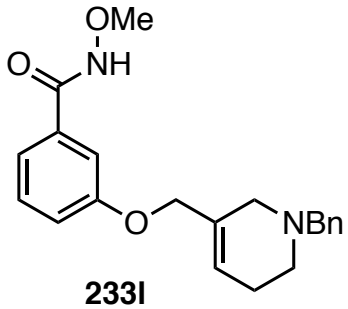
IR υ (neat): 3058-2749, 1722, 1464, 1273, 1022 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 338.4 (100) [M+H+].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{21}H_{24}NO_3$+: 337.4190. Found: 337.4193.

[172] Bettiol, J.-L. *et al., Heterocycles*, **1990**, 31, 173 – 186

3-((1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methoxy)-*N*-methoxybenzamide



233l

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (264 mg, 0.782 mmol), LiOH (37 mg, 1.56 mmol), THF/Water (1/1, 6 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.782 mmol) was dissolved in DMF (8 mL) and reacted with EDCI.HCl (165 mg, 0.860 mmol), HOBt (116 mg, 0.860 mmol), $MeONH_2$.HCl (72 mg, 0.860 mmol), and iPr_2NEt (0.31 mL, 1.8 mmol). Purification over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) afforded the title compound as a colourless oil (275 mg, 80% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.17 (brs, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 8H), 7.04 (td, *J* = 2.33, 7.08 Hz, 1H), 5.88 (brs, 1H), 4.41 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (brs, 2H), 3.07 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 5.74 Hz, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H).

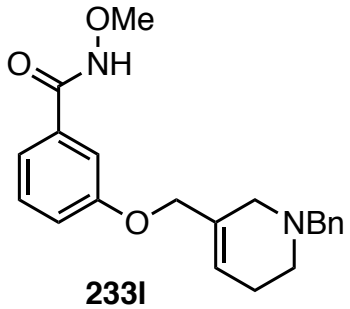
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ (ppm): 159.0 (Cq), 137.9 (Cq), 133.1 (Cq), 132.0 (Cq), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 124.5 (CH), 119.1 (CH), 119.0 (CH), 113.2 (CH), 70.9 (CH_2), 64.4 (CH_3), 62.6 (CH_2), 53.2 (CH_2), 49.3 (CH_2), 25.6 (CH_2).

IR υ (neat): 3196, 3028-2803, 1641, 1583, 1233 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 353.2 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{21}H_{25}N_2O_3^+$: 353.1865. Found: 353.1870.

1'-benzyl-1',6'-dihydro-2*H*,2'*H*-spiro[benzofuran-3,3'-pyridine]-4-carboxamide



233l

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (29 mg, 0.083 mmol), [RhCp*Cl2]2 (1.3 mg, 0.0020 mmol) and CsOAc (31 mg, 0.165 mmol) in *t*-AmOH (0.41 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) to afford a colorless oil (23.8 mg, 91% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.76 (brs, 1H, NH), 7.35 – 7.15 (m, 7H), 6.90 (dd, *J* = 1.77, 7.4 Hz, 1H), 5.96 (td, *J* = 3.3, 9.8 Hz, 1H), 5.86 (brs, 1H, NH), 5.72 (td, *J* = 2.1, 9.9 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.15 – 2.90 (m, 3H), 2.74 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H).

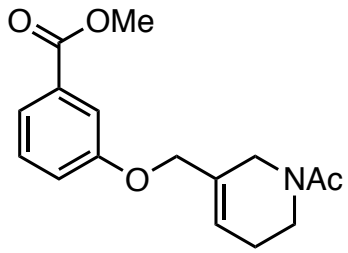
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ (ppm): 169.8 (Cq), 160.8 (Cq), 137.3 (Cq), 133.7 (Cq), 129.3 (Cq), 129.1 (Cq), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 121.1 (CH), 112.5 (CH), 81.9 (CH_2), 62.4 (CH_2), 59.9 (CH_2), 52.1 (CH_2), 49.5 (CH_2), 29.7 (CH_3).

IR υ (neat): 3189, 3017-2812, 1635, 1562, 1228 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 319.4 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{21}H_{22}N_2ONa^+$: 341.1624. Found: 341.1625.

Methyl 3-((1-acetyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methoxy)benzoate



234m

Procedure :

Prepared according to procedure E from methyl 3-((1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methoxy)benzoate (170 mg, 0.503 mmol), 1,2 dichloroethane (5 mL), 1-chloroethyl chloroformate (ACE-Cl) (0.10 mL, 1.00 mmol) then MeOH (10 mL). The mixture was concentrated to give the free amine which was used in the next step. The title compound was prepared according to procedure F from amine (123 mg, 0.503 mmol), triethylamine (0.28 mL, 2.01 mmol), 4-dimethylaminopyridine (cat.), CH_2Cl_2 (7 mL) and a solution of acetyl chloride (0.05 mL, 0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL). The crude mixture was purified over silica gel (Hept. to EtOAc) to afford a colourless oil (130 mg, 88% yield over two steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 45/55): 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.07 (brs, 1H, minor.), 5.99 (brs, 1H, major.), 4.53 (brs, 2H, minor.), 4.50 (brs, 2H, major.), 4.18 (dt, *J* = 1.8, 2.6 Hz, 1H), 4.05 (td, *J* = 2.1, 2.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H, minor.), 3.92 (s, 3H, major.), 3.70 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.32 – 2.18 (m, 2H), 2.15 (s, 3H, major.), 2.13 (s, 3H, minor.).

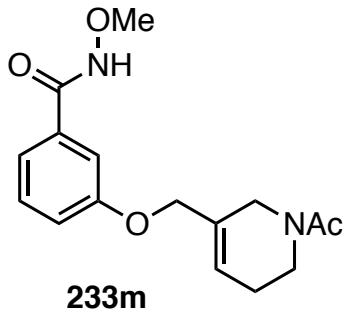
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ (ppm): 169.6 (Cq), 169.3 (Cq), 166.8 (Cq), 166.7 (Cq), 158.5 (Cq), 158.3 (Cq), 131.9 (Cq), 131.5 (Cq), 131.4 (Cq), 130.6 (Cq), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 126.3 (CH), 123.5 (CH), 122.4 (CH), 122.3 (CH), 120.1 (CH), 120.0 (CH), 119.9 (CH), 114.9 (CH), 70.3 (CH_2), 70.2 (CH_2), 61.1 (CH_2), 61.0 (CH_2), 52.2 (CH_2), 52.1 (CH_2), 46.0 (CH_2), 42.9 (CH_3), 42.4 (CH_3), 37.9 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.5 (CH_2), 21.9 (CH_2), 21.5 (CH_2), 14.3 (CH_3).

IR υ (neat): 3020, 1721, 1643, 1281 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 312.2 (100) [$M+Na^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{19}NO_4Na^+$: 312.1206. Found: 312.1209.

3-((1-acetyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methoxy)-N-methoxybenzamide



233m

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (121 mg, 0.418 mmol), LiOH (40 mg, 1.67 mmol), THF/Water (1/1, 4 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.418 mmol) was dissolved in DMF (3 mL) and reacted with EDCI.HCl (88 mg, 0.460 mmol), HOBt (62 mg, 0.460 mmol), $MeONH_2$.HCl (38 mg, 0.460 mmol), and iPr$_2$NEt (0.17 mL, 0.96 mmol). Purification over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) afforded the title compound as colourless oil (91 mg, 72% yield over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 40/60): 10.61 (brs, 1H, NH, major.), 10.47 (brs, 1H, NH, minor.), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 6.99 – 6.87 (m, 1H), 5.92 (brs, 1H, minor.), 5.83 (brs, 1H, major.), 4.39 (brs, 2H, minor.), 4.34 (brs, 2H, major.), 4.01 (brs, 2H, major.), 3.91 (brs, 2H, minor.), 3.77 (s, 3H, major.), 3.76 (s, 3H, minor.), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H, minor.), 3.43 (t, J = 5.8 Hz, 2H, major.), 2.20 – 2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H, major.), 3.00 (s, 3H, minor.).

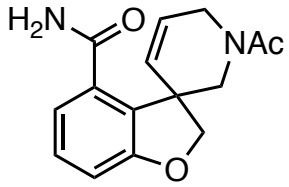
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ (ppm): 169.7 (Cq), 169.6 (Cq), 165.8 (Cq), 158.5 (Cq), 158.4 (Cq), 133.4 (Cq), 131.9 (Cq), 130.6 (Cq), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 126.1 (CH), 123.7 (CH), 120.0 (CH), 119.7 (CH), 118.9 (CH), 118.7 (CH), 113.4 (CH), 113.2 (CH), 70.3 (CH_2), 70.2 (CH_2), 64.1 (CH_3), 46.1 (CH_2), 43.1 (CH_2), 42.3 (CH_2), 39.9 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.5 (CH_2), 21.9 (CH_3), 21.4 (CH_3).

IR υ (neat): 3021, 2837, 1719, 1645, 1285 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 305.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{21}N_2O_4^+$: 305.1501 Found: 305.1502.

1'-acetyl-1',6'-dihydro-2*H*,2'*H*-spiro[benzofuran-3,3'-pyridine]-4-carboxamide



232m

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (33 mg, 0.108 mmol), [RhCp*Cl2]2 (3.3 mg, 0.0054 mmol) and CsOAc (41 mg, 0.216 mmol) in *t*-AmOH (0.54 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) to afford a colourless oil (21.2 mg, 72% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm) (2 rotamers, 70/30): 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.6, 8.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.1, 10.1 Hz, 1H), 5.98 – 5.79 (m, 2H), 4.62 (brs, 1H, minor.), 4.54 (td, *J* = 1.5, 12.8 Hz, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 3.7, 17.9 Hz, 1H, major.), 4.09 – 3.91 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, minor.), 3.53 (dt, *J* = 4.0, 19.0 Hz, 1H, minor.), 3.44 (dd, *J* = 2.1, 12.6 Hz, 1H, major.), 2.16 (s, 3H, major.), 2.15 (s, 3H, minor.).

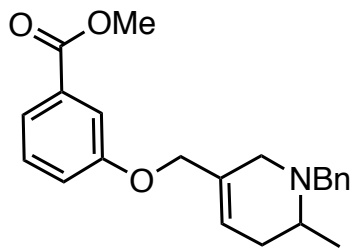
^{13}C NMR (75 MHz, methanol D_4) δ (ppm): 172.9 (Cq), 172.8 (Cq), 172.6 (Cq), 172.3 (Cq), 162.7 (Cq), 162.5 (Cq), 135.5 (Cq), 135.4 (Cq), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 121.1 (CH), 120.9 (CH), 113.2 (CH), 113.1 (CH), 79.9 (CH_2), 79.3 (CH_2), 50.8 (CH_2), 50.3 (Cq), 50.2 (Cq), 46.3 (Cq), 46.2 (Cq), 42.5 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.4 (CH_3).

IR υ (neat): 3337, 3195, 1777, 1664, 1619, 1439, 11468 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 273.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{17}N_2O_3^+$: 273.1239 Found: 273.1241.

Methyl 3-((1-benzyl-6-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methoxy)benzoate



241n

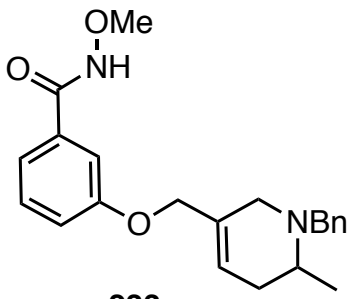
Procedure :

To a solution of (1-benzyl-6-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methanol[173] (640 mg, 2.95 mmol) in THF (15 mL), were added methyl 3-hydroxybenzoate (448 mg, 2.95 mmol, 1 eq) and triphenylphosphine (1.08 g, 4.13 mmol, 1.4 eq). Diethyl azodicarboxylate (0.68 mmL, 4.13 mmol, 1.4 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. EtOAc was added and the organic layer was washed with water, brine and dried over Na_2SO_4 then reduced under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to give a colourless oil. (798 mg, 79% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.54 (td, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 1.5, 2.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.14 (m, 6H), 6.98 (dd, *J* = 2.7, 8.2 Hz, 1H), 5.78 (brs, 1H), 4.32 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.7 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.0 (dd, *J* = 2.4, 4.9 Hz, 2H), 2.87 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.29 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ (ppm): 166.9 (Cq), 158.7 (Cq), 139.1 (Cq), 131.4 (Cq), 131.3 (Cq), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 126.9 (Cq), 123.4 (CH), 122.0 (CH), 120.1 (CH), 115.1 (CH), 70.8 (CH_2), 64.3 (CH_2), 57.3 (CH), 52.1 (CH_2), 50.9 (CH_2), 49.2 (CH_2), 31.9 (CH_2), 14.9 (CH_3), 14.1 (CH_3).
IR υ (neat): 3085, 2888, 1630, 1582, 1476, 1290 cm^{-1}.
MS (ESI, m/z): 352.2 (100) [$M+H^+$].
HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{22}H_{26}NO_3^+$: 352.1913 Found: 352.1917.

[173] Prepared according to the literature on a gram scale. Bettiol, J.-L. *et al., Heterocycles*, **1990**, 31, 173 – 186

3-((1-benzyl-6-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methoxy)-N-methoxybenzamide



233n

Procedure :

Prepared according to procedure C from methyl ester (297 mg, 0.845 mmol), LiOH (81 mg, 3.38 mmol), THF/Water (1/1, 8 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.845 mmol) was dissolved in DMF (6 mL) and reacted with EDCI.HCl (178 mg, 0.930 mmol), HOBt (125 mg, 0.930 mmol), $MeONH_2$.HCl (77 mg, 0.930 mmol), and *i*Pr_2NEt (0.34 mL, 1.94 mmol). Purification over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) afforded the title compound as colourless oil (236 mg, 77% yield over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers, 90/10): 8.77 (brs, 1H, NH), 7.33 – 7.12 (m, 8H), 6.94 (td, *J* = 2.1, 7.7 Hz, 1H), 5.81 (brs, 1H, minor.), 5.76 (brs, 1H, major.), 4.36 (brs, 2H, minor.), 4.32 (brs, 2H, major.), 3.80 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.06 (m, 2H, minor.), 2.99 (qd, *J* = 2.3, 5.8 Hz, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.3 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

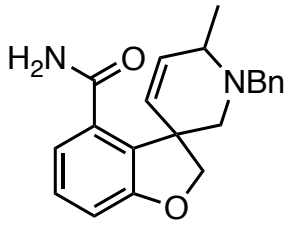
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ (ppm): 158.9 (Cq), 131.2 (Cq), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.0 (Cq), 123.5 (CH), 119.0 (CH), 113.3 (CH), 70.8 (CH_2), 64.5 (CH_3), 57.4 (CH_2), 50.9 (CH_2), 49.2 (CH_2), 32.0 (CH_2), 14.9 (CH_3).

IR υ (neat): 3192, 2966, 2931, 1649, 1580, 1482, 1290, 1237 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 367.5 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{22}H_{27}N_2O_3^+$: 367.2022 Found: 367.2024.

1'-benzyl-6'-methyl-1',6'-dihydro-2H,2'H-spiro[benzofuran-3,3'-pyridine]-4-carboxamide



232n

Procedure :

Prepared according to procedure G from amide (30.5 mg, 0.083 mmol), [RhCp*Cl2]2 (1.3 mg, 0.002 mmol) and CsOAc (32 mg, 0.166 mmol) in *t*-AmOH (0.41 mL) at 60°C overnight. The crude mixture was purified over silica gel (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) to afford a colourless oil (20.3 mg, 82% yield, mixture of diastereomers).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (major diastereomer): 7.27 – 7.12 (m, 5H), 7.09 (t, *J* = 7.84 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.95 (brs, 1H, NH), 5.72 (dd, *J* = 2.4, 9.8 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.64 (brs, 1H, NH), 4.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ (ppm): 169.7 (Cq), 161.2 (Cq), 138.7 (Cq), 134.6 (Cq), 133.2 (Cq), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 120.4 (CH), 112.6 (CH), 81.4 (CH_2), 58.0 (CH_2), 56.4 (CH_2), 54.6 (CH_2), 49.3 (Cq), 18.8 (CH_3).

IR υ (neat): 3085, 2943, 2711, 1643, 1581, 1477, 1353, 1212 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 335.2 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{21}H_{23}N_2O_2^+$: 335.1760 Found: 335.1767.

3.4. Experimental part of chapter 2 – Azepinones Synthesis

3.4.1. Procedure A : Alkylation.

To a solution of phenol (1 equiv.) in acetone (5 mL/mmol) is added the allylic bromide (2 equiv.) then K_2CO_3 (2.2 equiv.) under argon at room temperature. The mixture was stirred at 55°C overnight. Then water was added and the aqueous layer extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with water, brine then dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel to afford the corresponding ether.

3.4.2. Procedure B : Saponification.

To a solution of ester (1 equiv.) in ethanol (5.9 mL/mmol) was added a 3M solution of NaOH (3.5 mL/mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 2 h, then HCl (2N) was added at 0°C until pH = 2-3. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the solvent was evaporated under vacuum. The crude mixture was used without purification.

3.4.3. Procedure C: Amide coupling.

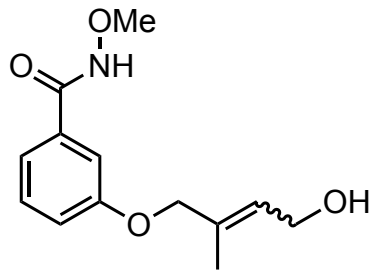
To a solution of carboxylic acid (1 equiv.) in DMF (3 mL/mmol) was added successively, EDCI (1.1 equiv.), HOBT (1.1 equiv.) and the solution was stirred for 30 min. at room temperature. The amine (1.1 equiv.) was added then the mixture stirred for an additional 10 min. iPr$_2$NEt (2.3 equiv.) was added at 0°C, then the mixture was stirred at overnight at RT. The reaction mixture was poured into water and the aqueous layer extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$, then brine. The solvent was removed under vaccum. The crude mixture purified through silica gel to afford the corresponding amide.

3.4.4. Procedure D : Rh(III)-catalyzed Heck-Type reaction

A seal tube was charged with a stirbar, amide (1 equiv.), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (0.025 equiv.) and CsOAc (2 equiv.). The tube was purged three times by vacuum and argon, then *t*-AmOH (0.2 M) was added. The vial was sealed and stirred at the indicated temperature for the indicated time. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The crude residue was used without purification. The cyclic hemiaminal can be isolated by purification over silica gel.

The crude hemiaminal (1 equiv.) was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL/mmol), then TFA (6 equiv.) was added dropwise at 0°C. The reaction was stirred at RT until completion. The solvent was removed under vacuo and the residue purified aluminium oxide to afford the cyclic enamide.

3-((4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-*N*-methoxybenzamide



264a

Procedure :

Prepared according to procedure A from methyl 3-hydroxybenzoate (500 mg, 3.29 mmol), 4-bromo-3-methylbut-2-en-1-yl acetate (1.36 g, 6.6 mmol, *Z/E* = 82/18), K_2CO_3 (1.0 g, 7.24 mmol) in acetone (16.4 mL). The crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 9/1) to afford the corresponding compound as a colorless oil (627 mg, 68%, *E/Z* = 82/18).

The methyl ester (1.05 g, 3.77 mmol) was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (13.2 mL) in EtOH (22 mL). The resulting crude carboxylic acid (3.77 mmol) was dissolved in DMF (11.5 mL) and reacted with EDCI (805.1 mg, 4.2 mmol), HOBt (567 mg, 4.2 mmol), $MeONH_2.HCl$ (351 mg, 4.2 mmol), and iPr_2NEt (1.53 mL, 8.79 mmol). Purification over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5 to 0/100) afforded the title compound as an colorless oil **(**399 mg, 41% over 2 steps, *E/Z* : 82/18).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E* isomer): 9.25 (brs, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.03 (td, *J* = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 5.75 (dt, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

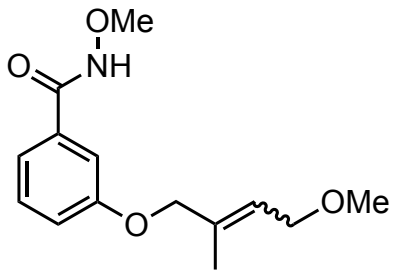
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E* isomer): 158.8 (Cq), 133.8 (Cq), 133.0 (Cq), 129.7 (CH), 127.0 (CH), 119.2 (CH), 113.2 (CH), 73.1 (CH_2), 64.4 (CH_3), 58.9 (CH_2), 13.7 (CH_3).

IR υ (neat): 3209, 2979-2936, 1735, 1651, 1579, 1235 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 274.10 (100) [M+Na$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{17}NO_4Na^+$: 274.1055. found: 274.1046.

N-methoxy-3-((4-methoxy-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzamide



264aa

Procedure :

To a solution of acid (487.1 mg, 2.19 mmol) in MeOH (17 mL) was added concentrated H_2SO_4 (cat.). The reaction was stirred at 65°C overnight. The solvent was evaporated and water was added. The aqueous layers were extracted with EtOAc (x3), then the combined organic layers were washed with water, then brine. The solvent was removed under vacuum and the crude ester was used without further purification.

To a solution of alcohol (158.3 mg, 0.67 mmol) in THF (8.7 mL) was added NaH 60% (53.6 mg, 1.34 mmol). The reaction was stirred at RT for 1h then MeI (83 µL, 1.34 mmol). After stirring for 2h, the resulting mixture was quenched with sat. NH_4Cl (10 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (x3). After drying over $MgSO_4$, the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (Hept. to Hept./EtOAc 6/4) to afford the methyl ether as a colorless oil (65.1 mg, 39% yield) and the acid as colorless oil (39.3 mg, 25% yield). The ester (65.1 mg, 0.26 mmol) was hydrolyzed by treatment with LiOH (33 mg, 0.78 mmol) in a mixture of MeOH (3.1 mL) and H_2O (0.42 mL) to afford the acid (57.6 mg, 96% yield).

The combined acids (132.9 mg, 0.563 mmol) were dissolved in DCM (5.6 mL). Then $(COCl)_2$ (0.058 mL, 0.675 mmol) was added dropwise followed by one drop of DMF. The mixture was stirred for 1h at RT, then the volatil were removed under vacuo. The residue was dissolved into EtOAc (3.4 mL) and water (1.5 mL), then $MeONH_2.HCl$ (51.7 mg, 0.619 mmol) and K_2CO_3 (186.7 mg, 1.35 mmol) were added. The mixture was stirred at RT overnight. The aqueous layer was separated and extracted once with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, and dried over Na_2SO_4. The solution was filtered and concentrated under reduced pressure. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford the corresponding amide (121.5 mg, 81% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E/Z* : 80/20): 9.45 (brs, 1H min.), 8.98 (brs, 1H maj.), 7.43-7.22 (m, 3H maj. + 3H min.), 7.05 (m, 1H maj. + 1H min.), 5.73 (m, 1H maj.), 5.67 (m, 1H min.), 4.63 (s, 2H min.), 4.46 (s, 2H maj.), 4.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H min.), 4.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H maj.), 3.87 (s, 3H maj. + 3H min.), 3.41 (s, 3H min.), 3.34 (s, 3H maj.), 1.81 (s, 3H min.), 1.75 (s, 3H maj.).

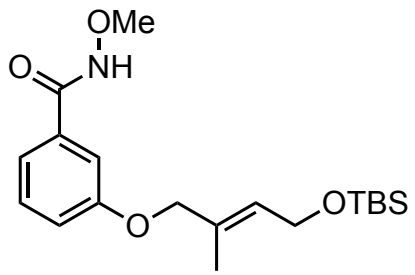
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E/Z* : 80/20): 166.3 (Cq, maj.), 158.8 (Cq, maj.), 158.3 (Cq, min.), 136.5 (Cq, min.), 134.7 (Cq, maj.), 133.1 (Cq, maj.), 132.8 (Cq, min.), 129.9 (CH, min.), 129.7 (CH, maj.), 125.3 (CH, min.), 124.8 (CH, maj.), 119.9 (CH, min.), 119.2 (CH, maj.), 113.2 (CH, maj.), 111.6 (CH, min.), 73.1 (CH_2, maj.), 68.4 (CH_2, maj.), 67.9 (CH_2, min.), 66.5 (CH_2, min.), 64.5 (CH_3, maj.), 64.4 (CH_3, min.), 58.4 (CH_3, min.), 58.1 (CH_3, maj.), 20.9 (CH_3, min.), 14.0 (CH_3, maj.).

IR υ (neat): 3202, 2979-2818, 1651, 1581 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 288.1 (100) [$M+Na^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{19}NO_4Na^+$: 288.1206. found: 288.1212.

(*E*)-3-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-*N*-methoxybenzamide



264ab

Procedure :

To a solution of (E)-3-((4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-N-methoxybenzamide (154 mg, 0.613 mmol) in dry DMF (5 mL) were added a catalytic amount of DMAP, Et_3N (0.130 mL, 0.919 mmol, 1.5 eq) and TBSCl (101 mg, 0.674 mmol, 1.1 eq). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours, then quenched with brine. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, water then dried over $MgSO_4$. Purification over silica gel (Hept. to Hept/EtOAc, 80/20) afforded the title compound as a colorless oil (117 mg, 52% yield, *E/Z* = 8/2).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E*-isomer): 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.5, 8.2 Hz, 1H), 5.81 (t, *J* = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

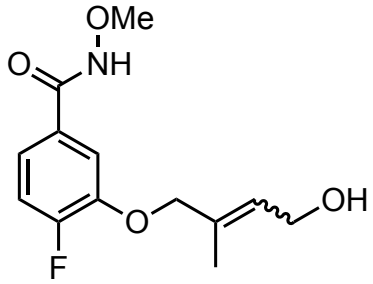
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E*-isomer): 158.5 (Cq), 151.3 (Cq), 134.4 (Cq), 129.1 (CH), 126.6 (Cq), 119.0 (CH), 116.8 (CH), 112.1 (CH), 72.9 (CH_2), 61.0 (CH_3), 59.0 (CH_2), 26.0 (CH_3), 18.9 (Cq), 14.0 (CH_3). -3.7 (CH_3).

IR υ (neat): 3158, 1721, 1557, 1225 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 366.5 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{19}H_{34}NO_4Si^+$: 366.2095. found: 366.2090.

4-fluoro-3-((4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-*N*-methoxybenzamide



264b

Procedure :

Prepared according to procedure A from from methyl 4-fluoro-3-hydroxybenzoate (250 mg, 1.47 mmol), 4-bromo-3-methylbut-2-en-1-yl acetate (608.8 mg, 2.94 mmol, *E/Z* = 82/18), K_2CO_3 (446.4 mg, 3.23 mmol) in acetone (7.3 mL). The crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 8/2) to afford the corresponding compound as a colorless oil (334.2 mg, 77%, *E/Z* = 82/18).

The methyl ester (294.2 mg, 0.993 mmol), was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (3.5 mL) in EtOH (5.8 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.953 mmol) was dissolved in DMF (2.86 mL) and reacted with EDCI (200.9 mg, 1.05 mmol), HOBt (141.6 mg, 1.05 mmol), $MeONH_2.HCl$ (79.6 mg, 0.953 mmol), and iPr_2NEt (0.38 mL, 2.19 mmol). Purification over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 3/7 to 0/100) afforded the title compound as a white solid **(**133.3 mg, 38% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm) (E isomer): 7.50 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.4, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 10.9, 8.4 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.83 (s, 3H) 4.56 (s, 2H), 4.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ (ppm) (*E* isomer): 166.8 (Cq), 158.5 (Cq, $J_{C\text{-}F}$ = 250 Hz), 148.5 (Cq, $J_{C\text{-}F}$ = 11 Hz), 134.2 (Cq), 129.7 (Cq), 128.9 (CH), 121.7 (CH, $J_{C\text{-}F}$ = 8 Hz), 117.3 (CH, $J_{C\text{-}F}$ = 20 Hz), 115.8 (CH), 75.5 (CH_2), 64.6 (CH_3), 59.1 (CH_2), 13.9 (CH_3).

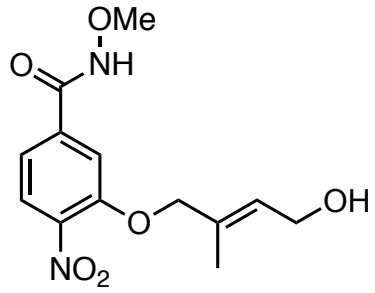
IR υ (neat): 3246, 2983-2856, 1657, 1509, 1421, 1268 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 270.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{17}O_4F^+$: 270.1142. found: 270.1141.

mp = 127-129 °C.

(*E*)-3-((4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-*N*-methoxy-4-nitrobenzamide



264c

Procedure :

Prepared according to general procedure A from methyl 3-hydroxy-4-nitrobenzoate (300 mg, 1.52 mmol), 4-bromo-3-methylbut-2-en-1-yl acetate (632 mg, 3.04 mmol, *Z/E* = 82/18), K_2CO_3 (462.1 mg, 3.34 mmol) in acetone (7.6 mL). The crude mixture was purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 8/2) to afford the corresponding compound as a white pounder (368.4 mg, 75%, *E/Z* = 82/18).The methyl ester (216.3 mg, 0.67 mmol), was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (2.35 mL) in EtOH (3.95 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.63 mmol) was dissolved in DMF (1.89 mL) and reacted with EDCI (132.3 mg, 0.69 mmol), HOBt (93.2 mg, 0.69 mmol), $MeONH_2.HCl$ (57.6 mg, 0.69 mmol), and iPr_2NEt (0.25 mL, 1.45 mmol). Purification over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 80/20 to 0/100) afforded the title compound as a colorless oil (90.5 mg, 48% over 2 step).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm) (*E/Z:* 88/12): 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H min.), 7.61 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H maj.), 7.42 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H maj.), 5.80 (m, 1H maj.), 5.68 (m, 1H min.), 4.84 (s, 3H maj.), 4.66 (s, 2H maj.), 4.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H min.), 4.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H maj.), 3.83 (s, 3H maj.), 1.85 (s, 3H min.), 1.78 (s, 3H maj.).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ (ppm) (*E/Z*: 88/12): 152.8 (Cq maj.), 143.6 (Cq maj.), 138.2 (Cq maj.), 134.1 (Cq maj.), 133.6 (Cq maj.), 130.9 (CH min.), 129.3 (CH maj.), 126.4 (CH maj.), 120.4 (CH min.), 120.3 (CH maj.), 115.2 (CH maj.), 115.1 (CH min.), 75.6 (CH_2 maj.), 69.3 (CH_2 min.), 64.6 (CH_3 maj.), 59.1 (CH_2 maj.), 58.8 (CH_2 min.), 21.2 (CH_3 min.), 13.9 (CH_3 maj.).

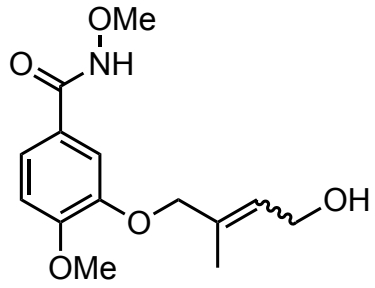
IR υ (neat): 3212, 2991-2849, 1644, 1514, 1256, 997 cm^{-1}

MS (ESI, m/z): 295.1 (55) $[M-H]^-$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{15}N_2O_6^-$: 295.0930. found: 295.0928.

mp = 104-108 °C.

3-((4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-*N*,4-dimethoxybenzamide



264d

Procedure :

Prepared according to general procedure A from methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate (304.5 mg, 1.67 mmol), 4-bromo-3-methylbut-2-en-1-yl acetate (694 mg, 3.34 mmol, *E/Z* = 82/18), K_2CO_3 (507.2 mg, 3.67 mmol) in acetone (8.3 mL). The crude mixture was purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 8/2) to afford the corresponding compound as a white solid (382.3 mg, 74%, *E/Z* = 80/20). The methyl ester (483.8 mg, 1.569 mmol) was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (5.5 mL) in EtOH (8.6 mL). The resulting crude carboxylic acid (1.569 mmol) was dissolved in DMF (4.7 mL) and reacted with EDCI (328.8 mg, 1.72 mmol), HOBt (232.4 mg, 1.72 mmol), $MeONH_2.HCl$ (131 mg, 1.569 mmol), and iPr_2NEt (0.63 mL, 3.6 mmol). Purification over silica gel (DCM to DCM/MeOH 95/5) afforded the title compound as a colorless oil (345.5 mg, 52% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm) (*E/Z:* 80/20): 7.40-7.33 (m, 2H, maj.+min.), 7.25 (m, 1H, min.), 7.03-6.92 (m, 1H, maj.+min.), 5.74 (m, 1H, maj.), 5.63 (m, 1H, maj.), 4.62 (s, 2H min.), 4.47 (s, 2H maj.), 4.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H min.), 4.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H maj.), 3.88 (s, 3H min.), 3.86 (s, 3H maj.), 3.79 (s, 3H maj.), 3.77 (s, 3H min.), 1.84 (s, 3H min.), 1.76 (s, 3H maj.).

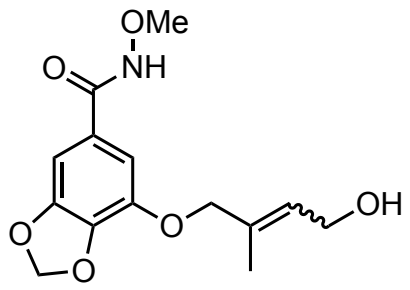
^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ (ppm): 167.6 (Cq), 154.5 (Cq maj.), 152.5 (Cq min.), 149.5 (Cq maj.), 147.8 (Cq min.), 135.2 () Cq min.), 134.6 (Cq maj.), 130.4 (CH min.), 128.3 (CH maj.), 125.7 (Cq min.), 125.2 (Cq maj.), 122.2 (CH maj.), 120.5 (CH min.), 115.3 (CH min.), 114.0 (CH maj.), 112.5 (CH maj.), 112.1 (CH min.), , 75.3 (CH_2 maj.), 65.9 (CH_2 min.), 64.5 (CH_3 maj.), 64.4 (CH_3 min.), 59.2 (CH_2 maj.), 58.8 (CH_2 min.), 56.6 (CH_3 maj.), 56.5 (CH_3 min.), 21.6 (CH_3 min.), 14.1 (CH_3 maj.).

IR υ (neat): 3207, 2936, 1644, 1498, 1266 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 282.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{20}NO_5$: 282.1341. found: 282.1351. **mp =** 111-113 °C.

7-((4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-N-methoxybenzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamide



264e

Procedure :

Prepared according to general procedure A from methyl 7-hydroxybenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxylate (263 mg, 1.34 mmol), 4-bromo-3-methylbut-2-en-1-yl acetate (557 mg, 2.86 mmol, *E/Z* = 82/18), K_2CO_3 (407.4 mg, 2.95 mmol) in acetone (6.7 mL). The crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 8/2) to afford the corresponding compound as a colorless oil (310.7 mg, 72%, *E/Z* = 81/19).The methyl ester (262.4 mg, 0.814 mmol), was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (2.85 mL) in EtOH (4.8 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.807 mmol) was dissolved in DMF (2.42 mL) and reacted with EDCI (170.2 mg, 0.888 mmol), HOBt (120 mg, 0.888 mmol), $MeONH_2.HCl$ (67.4 mg, 0.807 mmol), and iPr_2NEt (0.32 mL, 1.86 mmol). Purification over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 3/7 to 0/100) afforded the title compound as an colorless oil (126.9 mg, 52% over 2 steps**).**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E*-isomer): 9.78 (brs, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.74 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

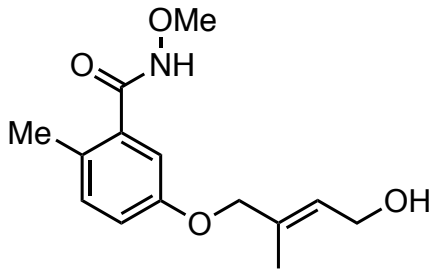
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E*-isomer): 165.8 (Cq), 148.9 (Cq), 142.2 (Cq), 138.8 (Cq), 133.5 (Cq), 127.6 (CH), 125.8 (Cq), 109.9 (CH), 102.1 (CH_2), 101.5 (CH), 74.6 (CH_2), 64.2 (CH_3), 58.7 (CH_2), 13.7 (CH_3).

IR υ (neat): 3212, 2974-2936, 1622, 1486, 1083 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 296.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{18}O_7^+$: 296.1134. found: 296.1128.

E)-5-((4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-*N*-methoxy-2-methylbenzamide



264f

Procedure :

Prepared according to general procedure A from methyl 5-((4-acetoxy-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-2-methylbenzoate (300 mg, 1.65 mmol), 4-bromo-3-methylbut-2-en-1-yl acetate (683.3 mg, 3.29 mmol, *Z/E* = 82/18), K_2CO_3 (502 mg, 3.63 mmol) in acetone (8.25 mL). The crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 8/2) to afford the corresponding compound as a white solid (388 mg, 80%, *E/Z* = 82/18). The methyl ester (352.1 mg, 1.20 mmol), was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (4.2 mL) in EtOH (7.08 mL). The resulting crude carboxylic acid (1.17 mmol) was dissolved in DMF (3.51 mL) and reacted with EDCI (247.3 mg, 1.29 mmol), HOBt (174.3 mg, 1.29 mmol), $MeONH_2.HCl$ (97.7 mg, 1.17 mmol), and iPr_2NEt (0.47 mL, 2.70 mmol). Purification over silica gel (DCM to DCM/MeOH 95/5) afforded the title compound as a colorless oil (136.3 mg, 48% yield over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E/Z*: 82/18): 8.79 (brs, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H maj. + 1H min.), 6.93-6.82 (m, 2H maj. + 2H min.), 5.73 (m, 1H maj.), 5.65 (m, 1H min.), 4.54 (s, 2H min.), 4.39 (s, 2H maj.), 4.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H maj. + 2H min.), 3.85 (s, 3H maj. + 3H min.), 2.36 (s, 3H min.), 2.34 (s, 3H maj.), 1.81 (s, 3H min.), 1.73 (s, 3H maj.).

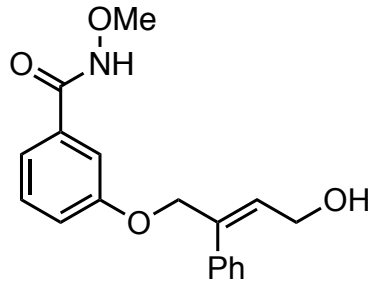
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E/Z*: 82/18): 167.6 (Cq), 156.2 (Cq), 134.7 (Cq), 133.7 (Cq), 133.2 (Cq), 132.2 (CH min.), 132.0 (CH maj.), 118.0 (CH min.), 117.3 (CH maj.), 113.8 (CH maj.), 113.3 (CH min.), 73.1 (CH_2 maj.), 66.8 (CH_3 min.), 64.4 (CH_3 maj.), 58.7 (CH_2 maj.), 58.2 (CH_2 min.), 21.2 (CH_3 min.), 18.7 (CH_3 min.), 18.5 (CH_3 maj.), 13.8 (CH_3 maj.). IR υ (neat): 3170, 2930, 1647, 1605, 1497, 1228, 1004 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 266.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{20}NO_4^+$: 266.1392. found: 266.1401.

mp = 141-143 °C.

3-((4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-*N*,4-dimethoxybenzamide



264h

Procedure :

Prepared according to general procedure A from methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate (678.4 mg, 4.46 mmol), (*E*)-4-bromo-3-phenylbut-2-en-1-yl acetate[6] (1.32 g, 4.9 mmol, *E/Z* : 80/20), K_2CO_3 (1.23 g, 8.92 mmol) in acetone (22.3 mL). The crude mixture was purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 95/5 to 90/10) to afford the corresponding compound as a a yellow oil (1.07 g, 70%, *E/Z* : 80/20).The methyl ester (100 mg, 0.293 mmol) was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (1.0 mL) in EtOH (1.65 mL). The resulting crude carboxylic acid was dissolved in DMF (2.6 mL) and reacted with HATU (368.8 mg, 0.97 mmol), $MeONH_2.HCl$ (81 mg, 0.97 mmol), and iPr_2NEt (0.35 mL, 2.03 mmol). Purification over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 50/50 to 0/100) afforded the title compound as an colorless oil (141.4 mg, 51% yield over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.41-7.21 (m, 9H), 6.97 (m, 1H), 6.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 158.4 (Cq), 139.9 (Cq), 137.3 (Cq), 132.2 (CH), 129.8 (CH), 128.9 (Cq), 128.4 (CH), 127.9 (Cq), 127.7 (CH), 126.3 (CH), 119.9 (CH), 119.7 (CH), 112.7 (CH), 71.8 (CH_2 min.), 65.3 (CH_2 maj.), 64.4 (CH_3 maj.), 59.7 (CH_2 min.), 58.9 (CH_2 maj.).

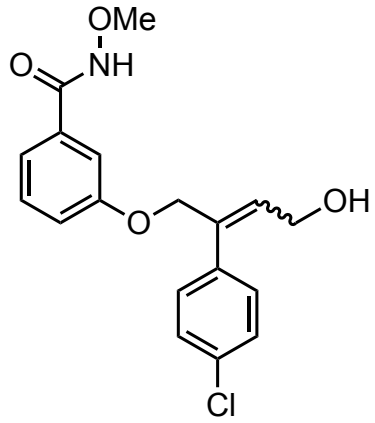
IR υ (neat): 3205, 1652, 1580, 1230 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 296.1 (100) [M-OH^-].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{18}H_{18}NO_3$: 296.1287. found: 296.1296.

[6] C. Wang, Z. Li, Y. Ju and S. Koo, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, **2012**, 6976.

Methyl 3-(pyridin-4-ylmethoxy)benzoate



264i

Procedure :

Prepared according to general procedure A from methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate (129 mg, 0.848 mmol), 4-bromo-3-(4-chlorophenyl)but-2-en-1-yl acetate[6] (257.2 mg, 0.848 mmol, *E/Z* = 82/18), K_2CO_3 (234.4 mg, 1.7 mmol) in acetone (4.2 mL). The crude mixture was purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 8/2) to afford the corresponding compound as a white solid (291.7 mg, 92%, *E/Z* = 80/20). The methyl ester (292 mg, 0.878 mmol) was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (7 mL) in EtOH (10 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.878 mmol) was dissolved in DMF (6 mL) and reacted with HOBt (148 mg, 0.966 mmol, 1.1 eq), EDCI (148 mg, 0.966 mmol, 1.1 eq), $MeONH_2.HCl$ (80 mg, 0.996 mmol, 1.1 eq), and iPr_2NEt (0.350 mL, 2.02 mmol, 2.3 eq). Purification over silica gel (Hept. to EtOAc) afforded the title compound as a colorless oil (212 mg, 69% yield over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E/Z*: 7/3): 7.30 – 7.15 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 2H), 6.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, major.), 6.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, minor.), 4.91 (s, 2H, major.), 4.67 (s, 2H, minor.), 4.4 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, major.), 4.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, minor.), 3.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 158.6 (Cq), 158.3 (Cq), 138.2 (Cq), 137.4 (Cq), 136.3 (Cq), 133.6 (Cq), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 120.0 (CH), 119.5 (CH), 119.3 (CH), 113.3 (CH), 112.6 (CH), 71.9 (CH_2), 65.0 (CH_2), 64.5 (CH_3), 59.6 (CH_2), 58.9 (CH_2).

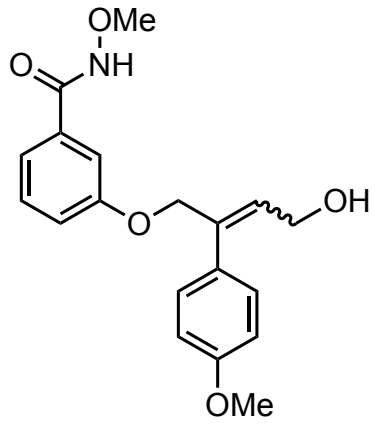
IR υ (neat): 3208, 2972, 2935, 2245, 1651, 1580, 1483 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 330.1 (100) [M+OH$^-$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{18}H_{17}ClNO_3^+$: 330.0897. found: 330.0909.

mp = 119-121 °C.

4-(3-(methoxycarbamoyl)phenoxy)-3-(4-methoxyphenyl)but-2-en-1-yl



264j

Procedure :

Prepared according to general procedure A from methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate (118 mg, 0.773 mmol), 4-bromo-3-(4-methoxyphenyl)but-2-en-1-yl acetate[6] (231.4 mg, 0.773 mmol, *E/Z* = 82/18), K_2CO_3 (213.6 mg, 1.55 mmol) in acetone (3.9 mL). The crude mixture was purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 95/5) to afford the corresponding compound as a white solid (161.6 mg, 46%, *E/Z* = 80/20). The methyl ester (130 mg, 0.41 mmol) was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (3 mL) in EtOH (4 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.41 mmol) was dissolved in DMF (5 mL) and reacted with HOBt (70 mg, 0.45 mmol, 1.1 eq), EDCI (70 mg, 0.45 mmol, 1.1 eq), $MeONH_2.HCl$ (38 mg, 0.45 mmol, 1.1 eq), and iPr_2NEt (0.160 mL, 0.95 mmol, 2.3 eq). Purification over silica gel (Hept. to EtOAc) afforded the title compound as a colorless oil (77 mg, 55% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E/Z*: 8/2): 10.03 (brs, 1H major.), 9.77 (1H, minor.), 7.44 – 7.14 (m, 4H), 7.06 – 6.73 (m, 4H), 6.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H major.), 6.0 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H minor.),4.93 (brs, 2H, major.), 4.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H minor.) 4.69 (brs, 2H, minor.), 4.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

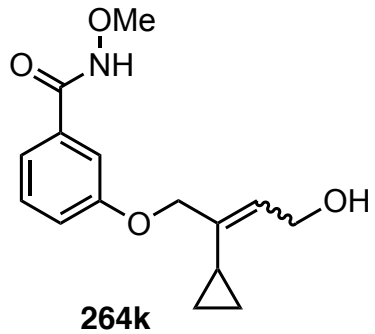
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (*E/Z*: 8/2): 166.0 (Cq), 159.3 (Cq), 158.4 (Cq), 136.7 (Cq), 132.8 (Cq), 132.2 (Cq), 130.5 (CH major.), 129.8 (CH major.), 129.6 (CH minor.), 128.6 (CH minor.), 127.5 (CH major. + minor.), 120.0 (CH major.), 119.9 (CH major.), 113.8 (CH major. + minor.), 112.6 (CH major.), 72.0 (CH_2 minor.), 65.2 (CH_2 major.), 64.4 (CH_3 major.), 59.8 (CH_2 minor.), 58.9 (CH_2 major.), 55.3 (CH_3 major.).

IR υ (neat): 3320, 2937, 2838, 2251, 1659, 1606, 1582, 1512 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 344.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{19}H_{22}NO_5^+$: 344.1492. found: 344.1493. **mp =** 120-122 °C.

3-((2-cyclopropyl-4-hydroxybut-2-en-1-yl)oxy)-*N*-methoxybenzamide



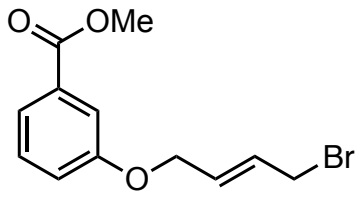
264k

Procedure :

Prepared according to general procedure A from methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate (301.2 mg, 1.98 mmol), 4-bromo-3-cyclopropylbut-2-en-1-ol[6] (385.1 mg, 1.65 mmol, *E/Z* = 82/18), K_2CO_3 (547.3 mg, 3.96 mmol) in acetone (9.9 mL). The crude mixture was purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 9/1) to afford the corresponding compound as a white solid (303 mg, 50%, *E/Z* = 80/20). The methyl ester (145 mg, 0.476 mmol) was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (1.6 mL) in EtOH (2.6 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.446 mmol) was dissolved in DMF (1.34 mL) and reacted with HATU (186.3 mg, 0.49 mmol), $MeONH_2.HCl$ (40.9 mg, 0.49 mmol), and iPr_2NEt (0.18 mL, 1.02 mmol). Purification over silica gel (Hept. to EtOAc) afforded the title compound as a colorless oil (95.5 mg, 77% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm) (*E/Z:* 80/20): 7.43-7.25 (m, 3H, maj.+min.), 7.17-7.07 (m, 1H, maj.+min.), 5.81 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, min.), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, maj.), 4.60 (s, 2H maj.), 4.36 (s, 2H min.), 4.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H min.), 4.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H maj.), 3.80 (s, 3H maj.+min.), 1.54 (m, 1H maj.+min.), 0.67 (m, 2H maj.+min.), 0.48 (m, 2H maj.+min.).
^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ (ppm): 160.5 (Cq), 134.5 (Cq maj.), 131.4 (Cq maj.), 131.0 (CH maj.), 128.1 (CH maj.), 120.6 (CH maj.), 120.5 (CH min.), 114.5 (CH maj.), 114.3 (CH min.), 71.3 (CH_2 min.), 67.1 (CH_2 maj.), 64.5 (CH_3 maj.), 59.3 (CH_2 min.), 59.0 (CH_2 maj.), 16.3 (CH maj.), 11.5 (CH min.), 6.21 (CH_2 maj.), 5.45 (CH_2 min.).
IR υ (neat): 3212, 3004-2938, 1653, 1581, 1234 cm^{-1}.
MS (ESI, m/z): 300.1 (100) [$M+Na^+$].
HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{15}H_{19}NO_4Na$: 300.1212. found: 300.1225.
mp = 109-111 °C. (decomp.)

Methyl (*E*)-3-((4-bromobut-2-en-1-yl)oxy)benzoate



265l

Procedure :

To a solution of phenol (100 mg, 0.657 mmol) in acetone (3.3 mL) is added K_2CO_3 (99.7 mg, 0.722 mmol) then (*E*)-1,4-dibromobut-2-ene (280.2 mg, 1.31 mmol) under argon at room temperature. The mixture was stirred at 25°C overnight. Then water was added and the aqueous layer extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with water, brine then dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 95/5 to 90/10) to afford the corresponding ether as a white solid (106.1 mg, 57% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.64 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 8.2, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.15-5.92 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.8 (Cq), 158.3 (Cq), 131.5 (Cq), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 122.3 (CH), 120.0 (CH), 114.8 (CH), 67.3 (CH_2), 52.1 (CH_3), 31.4 (CH_2).

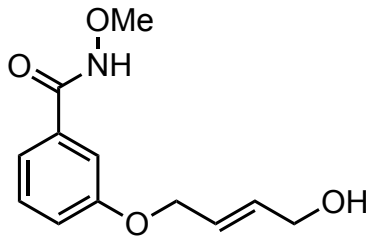
IR υ (neat): 3066-2835, 1705, 1442 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 285.1 (100) $[M+H]^+$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{12}H_{14}BrO_3^+$: 285.0126. found: 285.0140.

mp = 65-67 °C.

(E)-3-((4-hydroxybut-2-en-1-yl)oxy)-N-methoxybenzamide



264l

Procedure :

The methyl ester S1 (106.1 mg, 0.372 mmol) was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (1.3 mL) in THF (2.0 mL). The resulting crude carboxylic acid (71.4 mg, 0.343 mmol) was dissolved in DMF (1.0 mL) and reacted with HATU (143.3 mg, 0.377 mmol), $MeONH_2.HCl$ (31.5 mg, 0.377 mmol), and iPr_2NEt (0.137 mL, 0.742 mmol). Purification over silica gel (Hept. to EtOAc) afforded the title compound as a colorless oil (42.4 mg, 48% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 7.40-7.28 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.06-5.85 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

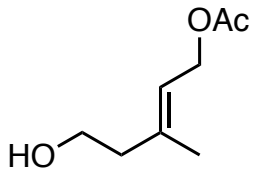
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.6 (Cq), 160.4 (Cq), 134.3 (CH), 131.0 (CH), 126.6 (CH), 120.5 (CH), 119.8 (CH), 114.5 (CH), 69.3 (CH_2), 64.5 (CH_3), 62.9 (CH_2).

IR υ (neat): 3208, 2960-2930, 1734, 1650, 1568 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 238.1 (100) [M+H].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{12}H_{16}NO_4^+$: 238.1079. found: 238.1078.

(E)-5-hydroxy-3-methylpent-2-en-1-yl acetate



274

Procedure :

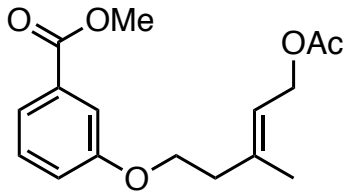
To a solution of (E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylpent-2-en-1-ol[7] (310 mg, 1.35 mmol) in DCM (20 mL) were added DMAP (Cat. amount) and Et_3N (0.375 mL, 2.69 mmol). The reaction mixture was cooled with an ice-bath, then Ac_2O (0.150 ml, 1.61 mmol) was added. After stirring 2 hours at this temperature, the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl and the aqueous layer was extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with water, brine then dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture was immediately dissolved in THF (10 mL) and TBAF (1M in THF, 1.2 ml) was added dropwise. After stirring at room temperature for 3 hours, brine was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with water, brine then dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture was through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc, 60/40) to give the desired product as a colourless oil (142 mg, 67% yield over two steps).

Analytical data matched with those reported in the literature.[8]

[7] Bajpai, R.; Curran, D.; *J. Am. Chem. Soc*, **2011**, *133* (50), 20435 - 20443

[8] Saikia, A. K, *et al*.; *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54* (12), 1576 - 1578

Methyl (E)-3-((5-acetoxy-3-methylpent-3-en-1-yl)oxy)benzoate



265m

Procedure :

To a solution of (E)-5-hydroxy-3-methylpent-2-en-1-yl acetate (131 mg, 0.83 mmol) in THF (20 mL), were added methyl 3-hydroxybenzoate (126 mg, 0.83 mmol) and PPh_3 (282 mg, 1.07 mmol). The reaction mixture was cooled with an ice-bath and DEAD (0.168 ml, 1.07 mmol) was added dropwise. The reaction was allowed to reach room temperature and stirred overnight. Brine was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with water, brine then dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture was through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc, 70/30) to give the desired product as a colourless oil (185 mg, 59% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66 (dd, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.60- 7.57 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 2.6, 8.2 Hz, 1H), 5.5 (dd, *J* = 6.6, 7.5 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).

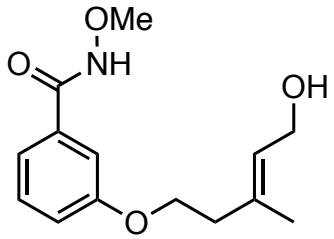
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.1 (Cq), 166.9 (Cq), 158.8 (Cq), 138.3 (Cq), 131.4 (Cq), 129.4 (CH), 122.1 (CH), 120.8 (CH), 120.0 (CH), 114.7 (CH), 66.5 (CH_2), 61.2 (CH_2), 52.2 (CH_3), 38.8 (CH_2), 21.0 (CH_3), 16.9 (CH_3).

IR υ (neat): 3223, 2943-2916, 1702, 1644, 1595, 1198 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 293.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{16}H_{21}O_5^+$: 293.1384. found: 293.1391.

(*E*)-3-((5-hydroxy-3-methylpent-3-en-1-yl)oxy)-*N*-methoxybenzamide



264m

Procedure :

The methyl ester (185 mg, 0.63 mmol) was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (3 mL) in EtOH (5 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.63 mmol) was dissolved in DMF (4 mL) and reacted with HATU (264 mg, 0.69 mmol), $MeONH_2.HCl$ (58 mg, 0.69 mmol), and iPr_2NEt (0.253 mL, 1.46 mmol). Purification over silica gel (Hept. to EtOAc) afforded the title compound as an colorless oil (140 mg, 684% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.27 – 7.18 (m, 3H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 5.41 (dt, *J* = 1.60, 6.9 Hz, 1H), 4.1 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H).

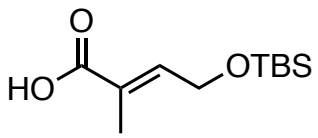
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165.9 (Cq), 159.0 (Cq), 135.5 (Cq), 133.0 (Cq), 129.7 (CH), 125.8 (CH), 119.3 (CH), 118.9 (CH), 113.0 (CH), 66.6 (CH_2), 64.4 (CH_2), 59.2 (CH_3), 38.7 (CH_2), 16.6 (CH_3).

IR υ (neat): 3217, 2981-2946, 1789, 1641, 1559, 1225 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 266.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{20}NO_4^+$: 266.1387. found: 266.1388.

(E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-enoic acid



276

Procedure :

To a solution of 4-hydroxytiglic acid (414 mg, 3.56 mmol) in DCM (20 mL), were added DMAP (cat. amount), Et_3N (1.5 ml, 10.68 mmol) and portionwise TBSCl (1.18 g, 7.83 mmol). The solution was stirred at room temperature for 2 hours, then quenched with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with DCM (x3) and the combined organic layers were washed with saturated NH_4Cl, water and brine. Solvent was removed under vacuum and the crude bis-protected product was dissolved in THF (20 mL). The solution was cooled at 0°C with an ice-bath, then AcOH (1 mL) was added. After stirring 2 hours at this temperature, the reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ and the aqueous layer was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with water, brine then dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel to afford the corresponding acid as colourless oil (m= 281mg, 33% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.84 (dt, *J* = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 1.5, 5.6 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

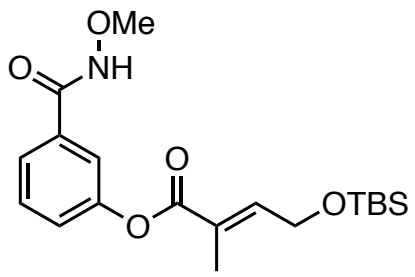
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 172.6 (Cq), 144.4 (CH), 126.3 (Cq), 60.6 (CH_2), 25.9 (Cq), 18.3 (CH_3), 12.3 (CH_3), -5.2 (CH_3).

IR υ (neat): 3200, 1670, 1633 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 231.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{11}H_{23}O_3Si^+$: 231.1411. found: 231.1423.

3-(methoxycarbamoyl)phenyl (*E*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-enoate



264n

Procedure :

To a solution of (E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-enoic acid (150 mg, 0.632 mmol) in DMF (5 mL), were added 3-hydroxy-N-methoxybenzamide (140 mg, 0.837 mmol), EDCI·HCl (143 mg, 0.921 mmol) and DMAP (153 mg, 1.25 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, then quench with brine and the aqueous layer was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with water, brine then dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to EtOAc) to afford the corresponding acid as colourless oil (m= 220mg, 92% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.26 (brs, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.92 (dt, *J* = 1.6, 5.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 1.4, 5.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.8 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

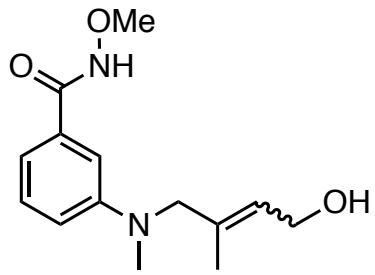
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.1 (Cq), 165.5 (Cq), 151.1 (Cq), 144.6 (CH), 133.4 (Cq), 129.7 (CH), 126.3 (Cq), 125.4 (CH), 124.4 (CH), 120.8 (CH), 64.5 (CH_3), 60.6 (CH_2), 25.9 (Cq), 18.4 (CH_3), 12.8 (CH_3), -5.3 (CH_3).

IR υ (neat): 3203, 2987-2899 1798, 1563, 1226 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 380.1 (100) [M+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{19}H_{30}NO_5Si^+$: 380.1888. found: 380.1889.

3-((4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)(methyl)amino)-*N*-methoxybenzamide



264g

Procedure :

Prepared according to procedure A from methyl 3-(methylamino)benzoate (197 mg, 1.19 mmol) and 4-bromo-3-methylbut-2-en-1-yl acetate (296 mg, 1.43 mmol, *Z/E* = 82/18), K_2CO_3 (493 mg, 3.57 mmol) in acetone (7 mL). The crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 9/1) to afford the corresponding compound as a colorless oil (260 mg, 75%, *E/Z* = 82/18). The methyl ester (250 mg, 0.86 mmol) was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (3 mL) in EtOH (5 mL). The resulting crude carboxylic acid (0.86 mmol) was dissolved in DMF (3 mL) and reacted with HATU (358 mg, 0.94 mmol), $MeONH_2.HCl$ (79 mg, 0.94 mmol), and iPr_2NEt (0.340 mL, 1.97 mmol). Purification over silica gel (Hept. to EtOAc) afforded the title compound as an colorless oil (137 mg, 60% over 2 steps, E/Z : 82/18).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm) (*E*-isomer): 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 1.6, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 5.4 (dt, *J* = 1.8, 6.7 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (brs, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

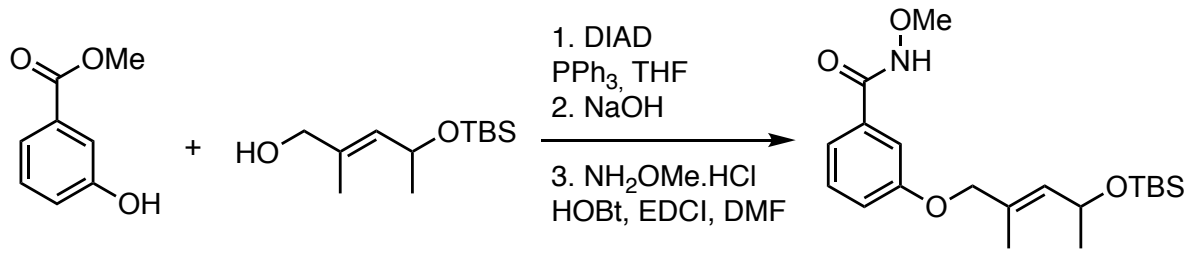
^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ (ppm) (*E*-isomer): 167.3 (Cq), 149.7 (Cq), 133.5 (Cq), 132.2 (Cq), 128.8 (CH), 123.6 (CH), 115.1 (CH), 113.9 (CH), 109.9 (CH), 62.8 (CH_2), 58.8 (CH_3), 57.6 (CH_2), 37.1 (CH_3), 12.9 (CH_3).

IR υ (neat): 3223, 2978-2927, 1753, 1648, 1432, 1223 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 265.3 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{21}N_2O_3^+$: 265.3325. found: 265.3328.

(E)-3-((4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpent-2-en-1-yl)oxy)-N-methoxybenzamide



237 **278**

Procedure :

To a solution of methyl 3-hydroxybenzoate (256 mg, 1.86 mmol) in THF (15 mL) were added (*E*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpent-2-en-1-ol (428 mg, 1.86 mmol) and triphenylphosphine (585 mg, 2.23 mmol). The reaction mixture was cooled with an ice-bath, then DEAD (0.350 mL, 2.23 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. Solvent was removed under vacuum and purification over silica gel (Hept. to Hept/EtOAc, 85/15) afforded the title compound as an colorless oil (530 mg mg, 78% yield). The methyl ester (554 mg, 1.52 mmol) was converted into the acid by treatement with NaOH 3M (6 mL) in EtOH (8 mL). The resulting crude carboxylic acid (1.52 mmol) was dissolved in DMF (5 mL) and reacted with HOBt (254 mg, 1.66 mmol, 1.1 eq), EDCI (250 mg, 1.66 mmol, 1.1 eq), $MeONH_2.HCl$ (138 mg, 1.66 mmol, 1.1 eq), and iPr_2NEt (0.660 mL, 3.49 mmol, 2.3 eq). Purification over silica gel (Hept. to EtOAc) afforded the title compound as a colorless oil (260 mg, 45% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.77 (brs, 1H), 7.35 – 7.14 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 6.7, 8.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0,02 (s, 3H).

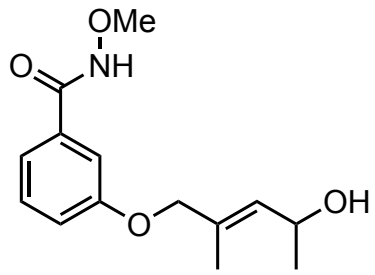
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.4 (Cq), 159.0 (Cq), 134.0 (CH), 133.1 (Cq), 129.7 (CH), 128.9 (Cq), 118.9 (CH), 113.6 (CH), 73.5 (CH_2), 65.5 (CH_3), 64.7 (CH), 25.9 (CH_3), 24.4 (CH_3), 18.2 (Cq), 13.9 (CH_3), -4.5 (CH_3), -4.9 (CH_3).

IR υ (neat): 3197, 2955, 2925, 2856, 1650, 1582 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 380.6 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{20}H_{34}NO_4Si^+$: 380.2252. found: 380.2255.

(*E*)-3-((4-hydroxy-2-methylpent-2-en-1-yl)oxy)-*N*-methoxybenzamide



264o

Procedure :

A solution of the corresponding protected alcohol (53.2 mg, 0.151 mmol) in EtOH (4.4 mL) was treated with conc. HCl (0.096 mL) at 0°C. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. After quenching with saturated $NaHCO_3$, solvent was removed under reduced pressure. DCM was added and the organic layer was washed with water, dried over $MgSO_4$ and reduced under vacuum. Purification over silica gel (Hept. to EtOAc) afforded the title compound as a colorless oil (19.8 mg, 49% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.52 (brs, 1H, NH), 7.40 – 7.23 (m, 3H), 7.08 – 7.01. (m, 1H), 5.6 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.65 (qd, *J* = 6.3, 8.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.13 (brs, 1H, OH), 1.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

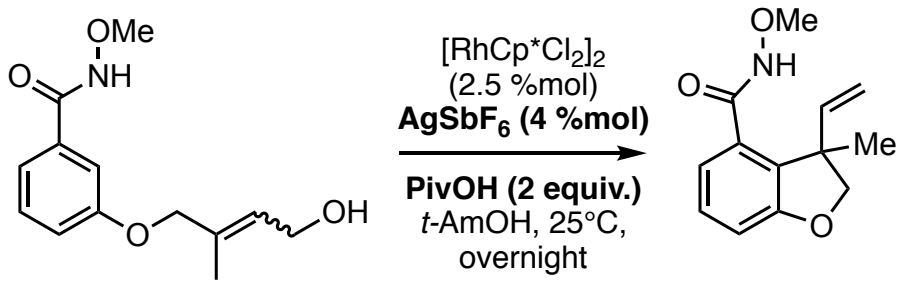
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 158.8 (Cq), 132.4 (Cq), 132.1 (Cq), 129.7 (CH), 119.2 (CH), 113.3 (Cq), 73.2 (CH_2), 64.4 (CH), 23.4 (CH_3), 13.9 (CH_3).

IR υ (neat): 3206, 2960-2923, 1734, 1650, 1232 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 266.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{20}NO_4^+$: 266.1387. Found: 266.1386.

N-methoxy-3-methyl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-carboxamide



264a **268**

Procedure :

A seal tube was charged with a stirbar, amide (44.2 mg, 0.17 mmol), $[Cp^*RhCl_2]_2$ (2.6 mg, 0.00425 mmol), $AgSbF_6$ (4.3 mg, 0.017 mmol) and PivOH (34.7 mg, 0.34 mmol). The tube was purged three times with argon followed by addition of 1,4-dioxane (0.85 mL). The reaction mixture was stirred at RT overnight. The solvent was then removed under vacuo and the residue purified over silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford the titled compound as a colorless oil (20.4 mg, 51% yield) and recovered starting material (14.4 mg, 32% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.61 (brs, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.4, 10.6 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 17.4, 0.9 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

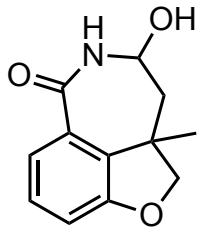
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 160.5 (Cq), 142.2 (Cq), 131.8 (Cq), 130.3 (Cq), 128.9 (CH), 120.3 (CH), 114.6 (CH_2), 112.7 (CH), 64.5 (CH_3), 48.8 (Cq), 23.1 (CH_3).

IR υ (neat): 3198, 2968-2815, 1657, 1438 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 234.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{16}NO_3^+$: 234.1130. found: 234.1131.

3-hydroxy-4a-methyl-3,4,4a,5-tetrahydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



269a

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (39.4 mg, 0.156 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (2.4 mg, 0.0039 mmol) and CsOAc (60.2 mg, 0.313 mmol) in *t*-AmOH (0.78 mL). The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford the corresponding compound as a white solid (25.6 mg, 90%, dr = 88/12).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm) (dr 88/12): 8.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H min.), 7.88 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H maj.), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H maj.), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H maj.), 6.95 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H maj.), 6.89 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 1H min.), 6.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H maj.), 5.69 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H min.), 4.91-4.81 (m, 1H maj.+ 1H min.), 4.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H maj.), 4.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H min.), 4.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H maj.), 4.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H min.), 4.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H maj.), 2.19 (dd, *J* = 13.4, 3.5 Hz, 1H maj.), 2.00 (dd, *J* = 14.0, 10.4 Hz, 1H maj.), 1.22 (s, 3H maj.), other signals of the minor isomer are masked by the major diastereomer.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm) (dr 88/12): 166.1 (Cq maj.), 158.2 (Cq maj.), 133.1 (Cq maj.), 131.3 (Cq maj.), 128.8 (CH maj.), 127.7 (CH min.), 120.8 (CH min.), 120.3 (CH maj.), 112.0 (CH maj.), 111.6 (CH min.), 85.5 (CH_2 maj.), 85.1 (CH_2 min.), 77.4 (CH maj.), 74.6 (CH min.), 49.1 (CH_2 maj.), 47.4 (CH_2 min.), 42.3 (Cq min.), 41.5 (Cq maj.), 30.1 (CH_3 maj.), 29.0 (CH_3 min.).

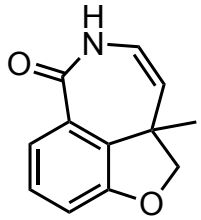
IR υ (neat): 3171, 2955-2892, 1657, 1628, 1584 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 220.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{14}NO_3^+$: 220.0974. found: 220.0967.

mp = 125-129 °C.

4a-methyl-4a,5-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



262a

Procedure :

Prepared according to general procedure D from hemiaminal (16.4 mg, 0.0748 mmol), TFA (0.035 mL, 0.448 mmol) in DCM (0.75 mL). The reaction mixture was stirred for 10 min at RT. Purification through Al_2O_3 (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford the corresponding compound as a white solid (12.8 mg, 85% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.09 (brs, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H).

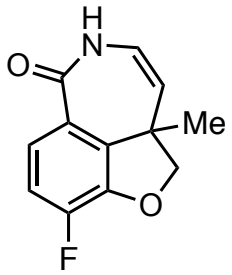
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.7 (Cq), 158.1 (Cq), 135.0 (Cq), 128.7 (CH), 123.1 (CH), 122.4 (CH), 118.5 (CH), 113.8 (CH), 83.8 (CH_2), 44.6 (Cq), 25.1 (CH_3).

IR υ (neat): 3248, 2972-2878, 1635, 1586 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 202.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{12}H_{12}NO_2^+$: 202.0868. found: 202.0872. mp = 179-181 °C.

7-fluoro-4a-methyl-4a,5-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



262b

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (28.9 mg, 0.107 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (1.65 mg, 0.00267 mmol) and CsOAc (41.2 mg, 0.21 mmol) in *t*-AmOH (0.54 mL). The solvent was removed under vacuum. The crude residue was used without further purification and treated with TFA (0.05 mL, 0.64 mmol) in DCM (0.84 mL). Purification through alumina (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford the corresponding compound as a white solid (13.8 mg, 75% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.92 (brs, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 10.0, 8.7 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.5 (Cq), 151.6 (Cq), 148.2 (Cq), 143.9 (Cq, J_{C-F} = 10.2 Hz), 138.3 (Cq, J_{C-F} = 4.8 Hz), 124.1 (CH, J_{C-F} = 7 Hz), 123.4 (CH), 117.5 (CH), 116.4 (CH, J_{C-F} = 18 Hz), 85.1 (CH_2), 45.5 (Cq), 25.1 (CH_3).

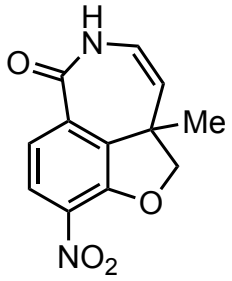
IR υ (neat): 3195, 3057-2881, 1602 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 261.1 (100) $[M+CH_3CN+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{14}N_2O_2F^+$: 261.1039. found: 261.1050.

mp = 156-159 °C.

4a-methyl-7-nitro-4a,5-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



262c

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (20.6 mg, 0.0695 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (2.00 mg, 0.00323 mmol) and CsOAc (26.7 mg, 0.139 mmol) in *t*-AmOH (0.35 mL). The solvent was removed under vacuum. The crude residue was used without further purification and treated with TFA (0.032 mL, 0.417 mmol) in DCM (0.56 mL). Purification through alumina (DCM/MeOH 95/5) to afford the corresponding compound as a slightly yellow solid (12.3 mg, 72% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm): 164.4 (Cq), 152.9 (Cq), 139.9 (Cq), 133.7 (Cq), 133.1 (Cq), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 121.7 (CH), 117.1 (CH), 85.9 (CH_2), 43.5 (Cq), 24.3 (CH_3).

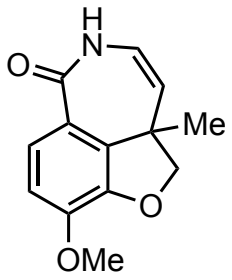
IR υ (neat): 3218, 3075-2963, 1644, 1603, 1217 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 247.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{12}H_{11}N_2O_4^+$: 247.0719. found: 247.0721.

mp = 226-228 °C (decomp.).

7-methoxy-4a-methyl-4a,5-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



262d

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (26.8 mg, 0.0953 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (1.5 mg, 0.00238 mmol) and CsOAc (36.6 mg, 0.19 mmol) in *t*-AmOH (0.48 mL). The solvent was removed under vacuum. The crude residue was used without further purification and treated with TFA (0.065 mL, 0.57 mmol) in DCM (0.95 mL). Purification through alumina (Hept. to EtOAc) to afford the corresponding compound as a white solid (13 mg, 59%, over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (brs, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.43 (s 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.8 (Cq), 148.2 (Cq), 145.5 (Cq), 135.7 (Cq), 124.6 (CH), 123.2 (CH), 120.1 (Cq), 117.6 (CH), 111.8 (CH), 84.3 (CH_2), 56.1 (CH_3), 45.5 (Cq), 25.2 (CH_3).

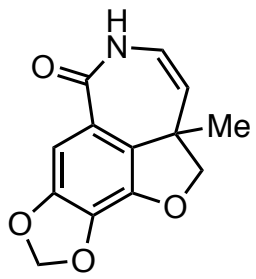
IR υ (neat): 3206, 2959-2924, 1639, 1612, 1287 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 232.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{14}NO_3^+$: 232.0974. found: 232.0984.

mp = 60-62 °C.

2a-methyl-2a,5-dihydro-[1,3]dioxolo[4',5':6,7]benzofuro[4,3-*cd*]azepin-6(2*H*)-one



262e

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (39.7 mg, 0.134 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (2.07 mg, 0.00335 mmol) and CsOAc (51.6 mg, 0.269 mmol) in *t*-AmOH (0.67 mL). The solvent was removed under vacuum. The crude residue was used without further purification and treated with TFA (0.091 mL, 0.804 mmol) in DCM (0.91 mL). Purification through alumina (Hept. to EtOAc) to afford the corresponding compound as a white solid (18 mg, 81% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.39 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165.1 (Cq), 149.0 (Cq), 139.0 (Cq), 133.0 (Cq), 132.9 (Cq), 123.6 (CH), 121.4 (Cq), 116.1 (CH), 102.2 (CH), 101.5 (CH_2), 85.0 (CH_2), 44.0 (Cq), 24.8 (CH_3).

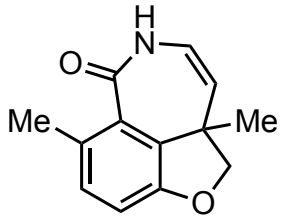
IR υ (neat): 3188, 3047-2900, 1627, 1614, 1432 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 246.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{12}NO_4^+$: 246.0766. found: 246.0768.

mp = 195-200 °C.

4a,9-dimethyl-4a,5-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



262f

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (23.9 mg, 0.09 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (1.4 mg, 0.00225 mmol) and CsOAc (34.5 mg, 0.18 mmol) in *t*-AmOH (0.45 mL). The solvent was removed under vacuum. The crude residue was used without further purification and treated with TFA (0.041 mL, 0.54 mmol) in DCM (0.72 mL). Purification through alumina (Hept. to EtOAc) to afford the corresponding compound as a colorless oil (11.6 mg, 75% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.31 (brs, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 5.2 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

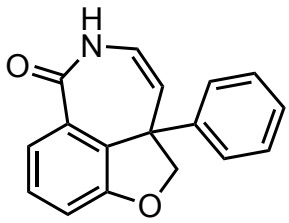
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.1 (Cq), 155.8 (Cq), 136.0 (Cq), 132.0 (Cq), 131.7 (CH), 126.2 (Cq), 123.2 (CH), 121.9 (CH), 112.1 (CH), 84.6 (CH_2), 44.4 (Cq), 23.9 (CH_3), 20.8 (CH_3).

IR υ (neat): 3183, 2926-2894, 1644, 1574 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 216.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{14}NO_2^+$: 216.1025. found: 216.1025.

4a-phenyl-4a,5-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



262h

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (52.2 mg, 0.166 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (2.5 mg, 0.0041 mmol) and CsOAc (63.9 mg, 0.333 mmol) in *t*-AmOH (0.83 mL). The solvent was removed under vacuum. The crude residue was used without further purification and treated with TFA (0.077 mL, 0.99 mmol) in DCM (1.6 mL). Purification through alumina (Hept. to Hept./EtOAc : 5/5) to afford the corresponding compound as a yellow oil (21 mg, 48%, over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (m, , 2H), 6.01 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

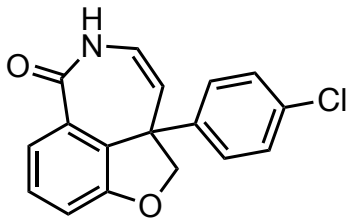
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.1 (Cq), 158.9 (Cq), 144.4 (Cq), 133.3 (Cq), 129.4 (CH), 129.1 (Cq), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 125.7 (CH), 124.3 (CH), 122.7 (CH), 118.9 (CH), 113.9 (CH), 85.9 (CH_2), 52.3 (Cq).

IR υ (neat): 3058, 2956-2871, 1726, 1592, 1266 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 264.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{17}H_{14}NO_2^+$: 264.1025. found: 264.1019.

4a-(4-chlorophenyl)-4a,5-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



262ia

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (64 mg, 0.184 mmol, *E/Z* = 70/30), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (2.8 mg, 0.0046 mmol) and CsOAc (73.0 mg, 0.368 mmol) in *t*-AmOH (0.4 mL). The solvent was removed under vacuum and the crude mixture was treated with TFA (0.035 mL, 0.448 mmol) in DCM (1.2 mL). The reaction mixture was stirred for 3 hours at RT. Purification through Al_2O_3 (DCM to DCM/MeOH 98/2) to afford the corresponding compound as a colorless oil (19.6 mg, 36% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (brs, 1H, NH), 7.35 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.08 (dd, *J* = 5.6, 8.5 Hz, 1H), 5.5 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H).

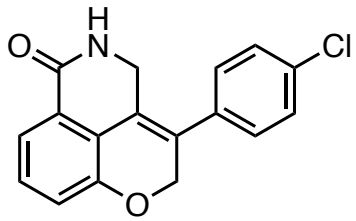
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.0 (Cq), 158.8 (Cq), 142.8 (Cq), 133.0 (Cq), 129.6 (CH), 128.9 (Cq), 128.8 (CH), 127.2 (CH), 124.7 (CH), 122.8 (CH), 118.3 (CH), 114.1 (CH), 85.7 (CH_2), 51.9 (Cq).

IR υ (neat): 3213, 3061, 2951, 2886, 1641, 1588, 1489 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 298.0 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{12}H_{13}ClNO_2^+$: 298.0629. found: 298.0626.

3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydropyrano[4,3,2-de]isoquinolin-6(2H)-one



262ib

Procedure :

Purification through Al_2O_3 (DCM to DCM/MeOH 98/2) to afford the corresponding compound as a colourless oil (19.6 mg, 37% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.98 (brs, 1H, NH), 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.2 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 8.6, 21.1 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J* = 1.8, 15.9 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H).

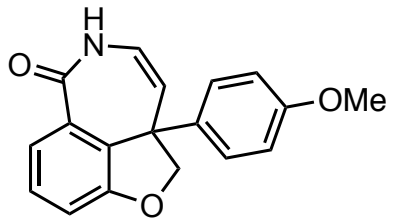
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.1 (Cq), 163.4 (Cq), 159.8 (Cq), 139.8 (Cq), 134.0 (Cq), 131.8 (Cq), 130.5 (CH), 129.5 (CH), 127.3 (CH), 126.7 (Cq), 124.6 (CH), 115.6 (CH), 84.8 (CH_2), 48.6 (Cq), 46.1 (CH_2).

IR υ (neat): 3247, 3102, 2882, 1679, 1597, 1492 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 298.0 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{12}H_{13}ClNO_2^+$: 298.0629. found: 298.0627.

4a-(4-methoxyphenyl)-4a,5-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



262j

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (45.3 mg, 0.132 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (2.0 mg, 0.00329 mmol) and CsOAc (50.6 mg, 0.264 mmol) in *t*-AmOH (0.66 mL). The solvent was removed under vacuum and the crude mixture was treated with TFA (0.035 mL, 0.448 mmol) in DCM (0.8 mL). The reaction mixture was stirred for 3 hours at RT. Purification through Al_2O_3 (DCM to DCM/MeOH 95/5) to afford the corresponding compound as a colourless oil (25.5 mg, 66% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (brs, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.9 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.0 (dd, *J* = 5.6, 8.5 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H).

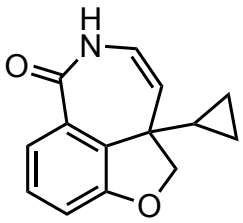
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.2 (Cq), 158.9 (Cq), 158.6 (Cq), 136.5 (Cq), 133.7 (Cq), 129.3 (CH), 129.0 (Cq), 126.9 (CH), 124.2 (CH), 122.7 (CH), 119.1 (Cq), 114.0 (CH), 113.9 (CH), 86.0 (CH_2), 55.3 (CH_3), 51.8 (Cq).

IR υ (neat): 3327, 2928, 2845, 1661, 1654, 1593, 1513 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 294.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{18}H_{16}NO_3^+$: 294.1125. found: 294.1132.

4a-cyclopropyl-4a,5-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



262k

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (24.7 mg, 0.089 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (1.4 mg, 0.0022 mmol) and CsOAc (34.2 mg, 0.178 mmol) in *t*-AmOH (0.45 mL). The solvent was removed under vacuum. The crude residue was used without further purification and treated with TFA (0.041 mL, 0.534 mmol) in DCM (0.89 mL). Purification through alumina (DCM to DCM/MeOH : 99/1) to afford the corresponding compound as a colorless oil (15 mg, 74%, over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.71 (brs, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.42 (m, 2H), 0.25 (m, 2H).

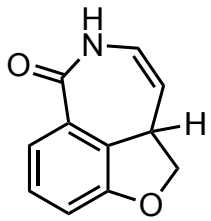
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.8 (Cq), 158.8 (Cq), 132.4 (Cq), 128.9 (CH), 124.1 (CH), 122.5 (CH), 117.2 (Cq), 114.0 (CH), 113.8 (CH), 82.2 (CH_2), 48.8 (Cq), 19.4 (CH), 1.3 (CH_2), 1.04 (CH_2).

IR υ (neat): 3234, 3065-2884, 1649, 1591 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 228.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{14}H_{14}NO_2^+$: 228.1025. found: 228.1032.

4a,5-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



262l

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (32.3 mg, 0.136 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (2.1 mg, 0.0034 mmol) and CsOAc (52.2 mg, 0.272 mmol) in *t*-AmOH (0.68 mL). The solvent was removed under vacuum. The crude residue was used without further purification and treated with TFA (0.063 mL, 0.816 mmol) in DCM (1.4 mL). Purification through alumina (Hept. to Hept./EtOAc : 5/5 then EtOAc) to afford the corresponding compound as a white solid (13 mg, 51%, over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.73 (brs, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.0 (ddd, *J* = 8.4, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 10.1, 8.4 Hz, 1H), 4.54 (tdd, *J* = 10.1, 9.5, 2.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 9.5, 8.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.0 (Cq), 158.4 (Cq), 130.3 (Cq), 128.8 (CH), 124.6 (CH), 122.0 (CH), 115.1 (CH), 113.4 (CH), 76.8 (CH_2), 39.1 (CH).

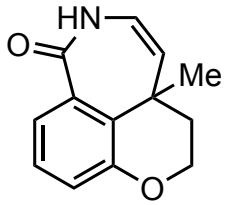
IR υ (neat): 3230, 3094-2894, 1721, 1670, 1638, 1592 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 188.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{11}H_{10}NO_2^+$: 188.0712. found: 188.0705.

mp = 160-164 °C.

3a-methyl-2,3,3a,6-tetrahydro-7*H*-chromeno[5,4-*cd*]azepin-7-one



262m

Procedure :

Prepared according to general procedure B from amide (29.5 mg, 0.111 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (1.7 mg, 0.0028 mmol) and CsOAc (42.6 mg, 0.222 mmol) in *t*-AmOH (0.56 mL). The solvent was removed under vacuum. The crude residue was used without further purification and treated with TFA (0.051 mL, 0.66 mmol) in DCM (1.1 mL). Purification through alumina (DCM to DCM/MeOH : 99/1) to afford the corresponding compound as a yellow oil (19 mg, 80%, over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.17 (brs, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 5.6, 4.8 Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.42 (s, 3H).

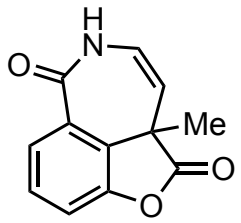
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.4 (Cq), 152.6 (Cq), 133.1 (Cq), 131.1 (Cq), 127.0 (CH), 124.9 (CH), 124.3 (CH), 123.4 (CH), 121.5 (CH), 62.6 (CH_2), 39.1 (CH_2), 33.5 (Cq), 25.1 (CH_3).

IR υ (neat): 3195, 2929, 1635, 1574, 1250 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 216.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{14}NO_2^+$: 216.1025. found: 216.1035.

4a-methyl-2,4a-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepine-1,5-dione



262n

Procedure :

Prepared according to general procedure B from 3-(methoxycarbamoyl)phenyl (*E*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-enoate (30 mg, 0.079 mmol), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (1.2 mg, 0.002 mmol) and CsOAc (30.4 mg, 0.217 mmol) in *t*-AmOH (0.39 mL). The solvent was removed under vacuum. The crude residue was used without further purification and treated with TFA (0.036 mL, 0.474 mmol) in DCM (0.79 mL). Purification through alumina (DCM to DCM/MeOH : 99/1) to afford the corresponding compound as a yellow oil (4.1 mg, 25%, over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.79 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.0, Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H).

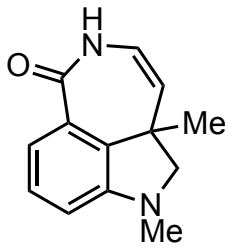
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 177.6 (Cq), 166.4 (Cq), 150.8 (Cq), 131.8 (Cq), 129.1 (Cq), 127.8 (Cq), 125.5 (CH), 125.2 (CH), 114.8 (CH), 112.9 (CH), 45.9 (Cq), 23.5 (CH_3).

IR υ (neat): 3235, 3075-2855, 1814, 1647, 1600 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 216.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{12}H_{10}NO_3^+$: 216.0661. found: 216.0665.

4a,6-dimethyl-2,4a,5,6-tetrahydro-1*H*-azepino[5,4,3-*cd*]indol-1-one



262g

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (28.7 mg, 0.108 mmol, *E/Z* = 80/20), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (3.3 mg, 0.0054 mmol) and CsOAc (41.7 mg, 0.217 mmol) in *t*-AmOH (0.54 mL). The solvent was removed under vacuum. The crude residue was used without further purification and treated with TFA (0.05 mL, 0.65 mmol) in DCM (1.1 mL). Purification through alumina (Hept. to Hept./EtOAc : 5/5) to afford the corresponding compound as a yellow oil (18.7 mg, 80%, over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.37 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

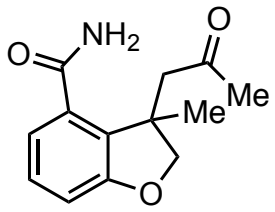
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.4 (Cq), 150.6 (Cq), 137.6 (Cq), 128.4 (CH), 120.0 (CH), 119.8 (CH), 111.1 (CH), 69.3 (CH_2), 43.2 (Cq), 35.8 (CH_3), 24.2 (CH_3).

IR υ (neat): 3203, 2925-2857, 1726, 1645, 1593 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 215.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{15}N_2O^+$: 215.1184. found: 215.1177.

3-methyl-3-(2-oxopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-carboxamide



262ob

Procedure :

Prepared according to general procedure D from amide (68 mg, 0.256 mmol), $[RhCp^*Cl_2]_2$ (4 mg, 0.0064mmol) and CsOAc (98.0 mg, 0.512 mmol) in *t*-AmOH (0.6 mL). The solvent was removed under vacuum and the crude mixture was treated with TFA (0.122 mL, 1.024 mmol) in DCM (3.4 mL). The reaction mixture was stirred for 3 hours at RT. Purification through Al_2O_3 (DCM to DCM/MeOH 98/2) to afford the corresponding compound as a colourless oil (44.8 mg, 61% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.18 (t, *J* = 7.84 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (brs, 1H, NH), 5.86 (brs, 1H, NH), 4.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

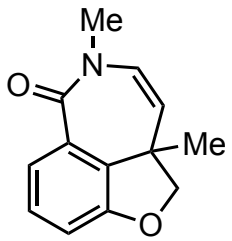
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 207.7 (Cq), 170.88 (Cq), 160.58 (Cq), 133.18 (Cq), 132.18 (Cq), 128.6 (CH), 119.2 (CH), 112.7 (CH), 82.7 (CH_2), 50.9 (CH_2), 44.6 (Cq), 30.9 (CH_3), 23.9 (CH_3).

IR υ (neat): 3345, 3193, 2694, 2884, 1710, 1658, 1585, 1439 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 234.1 (100) $[M+H^+]$.

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{16}NO_3^+$: 234.1125. found: 234.1126.

2,4a-dimethyl-4a,5-dihydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



279

Procedure :

To a solution of amide (23 mg, 0.114 mmol) in THF (1.48 mL) was added NaH (60 %w/w, 9.1 mg, 0.228 mmol) portionwise at 0°C. The solution was stirred at 0°C for 30 min then MeI (14.2 µL, 0.228 mmol) was added. The mixture was stirred 1h at RT then saturated NH_4Cl was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc, then the combined organic layers were washed with water and brine. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture purified through silica gel (Hept. to Hept./EtOAc 5/5) to afford the methylated amide as a colorless oil (21.4 mg, 87% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.52 (d, *J* = 7.89 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.95 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

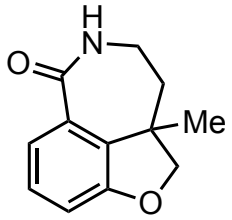
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.4 (Cq), 157.4 (Cq), 136.0 (Cq), 129.3 (CH), 128.8 (Cq), 128.6 (CH), 122.6 (CH), 122.0 (CH), 112.6 (CH), 84.3 (CH_2), 43.5 (Cq), 37.6 (CH_3), 24.4 (CH_3).

IR υ (neat): 2962-2887, 1635, 1589, 1355 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 216.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{13}H_{14}NO_2^+$: 216.1025. found: 216.1018.

4a-methyl-3,4,4a,5-tetrahydrobenzofuro[4,3-*cd*]azepin-1(2*H*)-one



280

Procedure :

The enamide (26.7 mg, 0.132 mmol) was dissolved in ethanol (1.3 mL) and 10% Pd/C (5 mg) was added. The suspension was stirred overnight at RT under hydrogen (1 atm). The suspension was filtered through celite and washed with ethanol. The crude mixture purified through silica gel (Hept. to EtOAc) to afford the corresponding compound as a white solid (25.6 mg, 99% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.20 (brs, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.49-3.21 (m, 2H), 2.21 (ddd, *J* = 14.1, 12.9, 4.8 Hz, 1H), 1.94 (ddd, *J* = 14.1, 3.2, 2.6 Hz), 1.36 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.6 (Cq), 158.6 (Cq), 133.1 (Cq), 129.8 (Cq), 129.1 (CH), 121.4 (CH), 112.6 (CH), 86.1 (CH_2), 45.2 (Cq), 42.6 (CH_2), 41.3 (CH_3), 30.8 (CH_3).

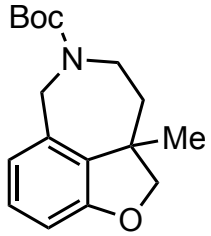
IR υ (neat): 3262, 2976-2870, 1652, 1583, 1243 cm^{-1}.

MS (ESI, m/z): 204.1 (100) [$M+H^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{12}H_{14}NO_2^+$: 204.1025. found: 204.1021.

mp = 147-149 °C.

Tert-butyl 4a-methyl-3,4,4a,5-tetrahydrobenzofuro[4,3-cd]azepine-2(1H)-carboxylate



281

Procedure :

To a solution of 4a-methyl-3,4,4a,5-tetrahydrobenzofuro[4,3-cd]azepin-1(2H)-one (51 mg, 0.250 mmol) in THF (10 mL) was added $LiAlH_4$ (10 mg, 0.263 mmol). The reaction was refluxed overnight. After cooling with an ice-bath, NaOH (3N, 0.250 mL), then water (0.250 mL) and finally NaOH (3N, 0.750 mL) were added dropwise. The reaction mixture was filtered over a pad of celite and solvent was removed under vacuum. The crude amine was dissolved in DCM (10 mL), then a catalytic amount of DMAP, Et_3N (0.05 mL, 0.378 mmol) and Boc_2O (66 mg, 0.302 mmol) were added. After stirring for 3 hours, the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl. Purification over alumina (DCM to DCM/MeOH, 98/2) afforded the title compound as a colorless oil (60.3 mg, 83% over two steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 7.04 – 6.56 (m, 3H), 5.11 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, minor.) 4.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, major.), 4.42 (td, *J* = 3.3, 14.5 Hz, 1H, major.), 4.06 (dd, *J* = 5.0, 15.2 Hz, 1H, minor.), 4.04 – 3.64 (m, 3H), 2.96 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H, minor.), 2.85 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H, major.), 1.95 (td, *J* = 12.7, 13.7 Hz, 1H, major.), 1.73 (td, *J* = 11.7, 16.4 Hz, 1H, minor.), 1.46 (s, 9H, minor.), 1.44 (s, 9H, major.), 1.28 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, minor.), 1.19 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, major.), 1.03 (s, 3H, minor.), 1.00 (s, 3H, major.).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (2 rotamers): 160.4 (Cq), 154.7 (Cq), 138.1 (Cq),137.9 (Cq), 133.1 (Cq), 128.5 (Cq), 128.2 (CH), 120.9 (CH), 119.9 (CH), 109.5 (CH), 109.3 (CH), 84.8 (CH_2), 84.6 (CH_2), 79.1 (Cq), 51.9 (CH_2), 51.4 (CH_2), 46.1 (CH_2), 45.7 (Cq), 38.1 (CH_2), 36.8 (CH_2), 28.3 (CH_3), 28.2 (Cq), 27.6 (CH_3), 23.3 (CH_3), 23.0 (CH_3).

IR υ (neat): 2973, 2929, 1762, 1689, 1594, 1450, 1409 cm^{-1}

MS (ESI, m/z): 190.1 (100) [M-Boc+H$^+$].

HMRS (ESI, m/z): Calcd for $C_{12}H_6NO^+$ (M-Boc+H$^+$): 190.1226. Found: 190.1227.

ÉCOLE DOCTORALE
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Titre : Vers la synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C

Synthèse d'hétérocycles par activation C–H catalysée au Rh(III)

Mots clés : Synthèse totale, phycotoxines, spirocycles, catalyse organométallique, rhodium (III)

Résumé : Certaines phycotoxines marines de la famille des spiroimines, comme la gymnodimine et les spirolides sont produites par des dinoflagellés et se concentrent dans les mollusques filtreurs. Puis, par transport vectoriel, elles peuvent atteindre les animaux marins et les êtres humains. Des études biologiques ont montré que ces toxines sont de puissants antagonistes des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChRs) et qu'elles présentent une spécificité modérée pour des sous-types de récepteurs. Au laboratoire, nous nous intéressons à la synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C, dans le but de produire une plus grande quantité de cette molécule (que par extraction) afin d'étudier plus en détail son activité biologique. Afin d'atteindre ce but, deux stratégies seront présentées. La première faisant intervenir une réaction-clef de décarboxylation allylante asymétrique, permettant la formation stéréosélective d'un centre quaternaire. La seconde approche utilise une réaction de Diels-Alder intermoléculaire pour construire le même motif.

Avec les besoins de squelettes moléculaires plus complexes pour la chimie médicinale ou la synthèse totale, le développement de réaction *ortho*-dirigées a reçu un intérêt grandissant. Dans ce manuscrit, nous proposons deux méthodes simples et efficient de réaction de cyclisation intramoléculaires, impliquant un méthoxyamide comme groupement directeur et une catalyse au Rh(III). La synthèse de spiropipéridines et d'azépinones est présentée.

Title : Toward the total synthesis of 13-desmethyl spirolide C

Synthesis of heterocyclic compounds toward Rh(III)-catalyzed C–H activation

Keywords : Total synthesis, phycotoxins, spirocycles, organometallic catalysis, rhodium (III)

Abstract : Some marine shellfish toxins in the spiroimine family like gymnodimine and spirolides are produced by dinoflagellates and can be transferred and concentrated in seafood then by vectorial transport they can reach marine animals and humans. Biological studies have shown that these toxins are potent antagonists of the nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) and have a moderate selectivity for subtypes receptor. In the laboratory, we are interested in the total synthesis of gymnodimine and 13-desmethyl spirolide C in order to produce a larger quantity of these molecules (compared to isolation from dinoflagellates) to further investigate their biological activities. In this regard, we developed two complementary approaches to access the spiroimine pattern of these molecules. The first one is based on a decarboxylative asymmetric allylic alkylation reaction. The second uses an intermolecular Diels-Alder reaction.

With the need of more sophisticated scaffolds for medicinal chemistry or total synthesis, the development of appropriate *ortho*-directed C-H activation reactions have proven recently to be crucial. Herein, we propose two simple and efficient intramolecular cyclisation reactions, involving a methoxy-amide directing group and a Rh(III)-catalysis. Synthesis of spiropiperidines and azepinones are presented.