

Université catholique de Louvain

Institut de la Matière condensée et des Nanosciences

Pôle Molecules, Solids and Reactivity

Laboratoire de Chimie Organique et Médicinale

Professeur I. E. Markó

UCL

**Université
catholique
de Louvain**

Nouvelle application des orthoesters fonctionnalisés :

Vers la synthèse d'alkaloïdes

Thèse présentée en vue de l'obtention
du grade de Docteur en Sciences

Christophe Eviolitte

21 mai 2014

Composition du Jury

Président

Pr. J.-F. Gohy

Secrétaire

Pr. R. Robiette (Université catholique de Louvain)

Promoteur

Pr. I.E. Markó

Lecteurs

Pr. N. Maulide (University of Vienna)

Pr. J. Van der Eycken (Gent Universiteit)

*« Souvent pour mépriser la science naturelle, on se jette dans l'admiration
de la Nature, que l'on soutient absolument incompréhensible. La Nature
cependant n'est jamais si admirable, ni si admirée que quand elle est
connue. »*
Bernard Le Bovier Fontenelle

Remerciements

Voici donc venu le temps de rédiger ce fameux manuscrit qui résume tant d'années d'investissement, de travail, de joies mais aussi d'angoisses, de frustrations et parfois de désespoir... bref le résumé d'une thèse de doctorat.

On dit souvent que le doctorant est seul. Rien n'est pourtant plus faux. Au contraire, pour survivre il se doit d'être entouré, d'être conseillé, d'être supporté voire réconforté. Ces premières pages sont de ce fait dédiées à toutes ces personnes qui m'ont entouré durant mon parcours doctoral.

En premier lieu, il me faut remercier le Pr. Markó de m'avoir permis de réaliser ces travaux au sein de son laboratoire. Sa patience, sa pédagogie, ses connaissances encyclopédiques des arcanes de la chimie organique ainsi que sa soif de découvertes scientifiques (pitié ne lui parlez pas de climat !) en font un directeur de thèse exceptionnel. Merci Boss !

En second lieu, je tiens également à remercier toutes celles et tous ceux qui ont relu ce manuscrit afin de le rendre plus facile à corriger par le Boss (et accélérer cette étape limitante de vitesse) : Gégé, François, Hodney, Simon, Kéké, Marcel...

Ensuite, je dois dire merci à toutes celles et tous ceux qui ont formé le fameux Groupe Markó et qui ont émaillé de leurs personnalités de chimistes plus ou moins cinglés mon passage en son sein :

Les plus anciens : Bernard, Pipoune, Freddy, Fred, Sébastien, Thomáš, Jiří, Cédric, Greg B., Guiz, Ben la blonde, Mélanie, Coco, Kéké, Greg, Charlotte, Alex, Yile, Huoming....

Remerciements

Les plus jeunes : Gullu (pour les orthoesters), Alécia (vive la botanochimie !), Steve, Florian (et ses avis toujours tranchés), Cristian (l'homme des 400 coups), Thierry, Akina, Gégé (la princesse du labo), Coryse, Simon (et son humour décalé), Lio (la légende vivante), Hodney, Yohan, Pol, Thomas, J.-F., Kévin (et ses clusters), Laurent, Nadzeya, Nico, Boris (et son autodérision)...

Les indispensables : Juliette (pour ton infinie patience face aux lourdeurs administratives et ton inoxydable gentillesse), Chanchan (pour ta bonne humeur et ton dévouement envers tes petits chercheurs) et bien entendu Fabio (l'homme au court fusible, le bras droit d'el capo, le pilier et le pompier du labo). Merci milles fois pour tout.

Certain(e)s d'entre eux sont passé, avec le temps, de simples collègues à de véritables ami(e)s ce qui en dit long sur l'ambiance qui règne dans ce groupe. Merci à vous toutes et tous !

Parmi mes amis chimistes, il y a une personne que je tiens à remercier particulièrement ici car sans elle je n'en serai certainement pas où j'en suis maintenant. Elle m'a soutenu et épaulé durant tout mon cursus (ce qui représente une charge plus lourde que vous ne l'imaginez). J'ai toujours pu compter sur elle et ce, depuis près de 10 ans maintenant. Alors un tout grand merci Laeti !

Merci également à Nuno qui n'a pas hésité à donner de sa personne et qui m'a fait découvrir la recherche en m'encadrant durant mon mémoire. Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Merci également d'avoir bien voulu accepter la lourde tâche de juger ce travail en toute impartialité.

Enfin, que ne serait-on pas sans sa famille ? Comment ne pas les remercier pour leur affection au quotidien...

A mes parents bien sûr, qui ont toujours cru en moi et m'ont soutenu jusqu'ici ainsi qu'à ma tante, mon oncle et mes grands-parents... merci !

A celle qui partage ma vie depuis bientôt 9 ans et qui a accepté de vieillir à mes côtés. Merci Laure ! Merci mon cœur de m'avoir supporté dans ce long et parfois pénible voyage que fut ma thèse. Tu en as bavé plus qu'à ton tour et j'espère pouvoir te rendre la pareille au centuple.

Remerciements

Table des matières

Composition du Jury	1
Remerciements	5
Table des matières.....	9
Abstract.....	13
Résumé.....	17
Symboles et abréviations.....	21
Chapitre I. Avant-propos et objectifs de la recherche ..	23
I.1. Introduction à la chimie des orthoesters	23
I.1.1. Synthèse des orthoesters	23
I.1.1.1. Réaction de Pinner	23
I.1.1.2. Electrochimie.....	25
I.1.2. Réactivité et usage courant des orthoesters.....	28
I.1.3. Les orthoesters comme agents d'annélation	29
I.1.3.1. Premiers pas	29
I.1.3.2. Développements	31
I.2. Objectifs de recherche.....	34
Chapitre II. Les alcaloïdes bicycliques fusionnés	37
II.1. Introduction aux alcaloïdes	37
II.1.1. Les alcaloïdes	37
II.1.2. Les alcaloïdes bicycliques.....	38
II.1.2.1. Description et nomenclature	38
II.1.2.2. Revue de la littérature sur la synthèse d'indolizidines.....	39
II.1.3. Un exemple d'indolizidine : la Tashiromine	49
II.1.3.1. Isolation et propriétés de la Tashiromine	49
II.1.3.2. Revue de la littérature	49

II.2. Nouvelle approche vers les alcaloïdes bicycliques fusionnés	54
II.2.1. Etude de la condensation.....	54
II.2.1.1. Synthèse des précurseurs.....	54
II.2.1.2. Etude de la condensation.....	59
II.2.2. Cyclisation et application en synthèse	64
II.2.2.1. Construction du noyau bicyclique	65
II.2.2.2. Application en synthèse totale	67
II.3. Conclusions et perspectives.....	88
Chapitre III. Les alcaloïdes spirocycliques	95
III.1. Introduction.....	95
III.2. Vers la synthèse totale de l'Halichlorine	96
III.2.1. Synthèses totales de l'Halichlorine	97
III.2.1.1. Synthèse de S. J. Danishefsky.....	97
III.2.1.2. Synthèse de C. H. Heathcock	100
III.2.1.3. Synthèse de D. L. J. Clive.....	103
III.2.2. Nouvelle approche vers l'Halichlorine	110
III.2.2.1. Analyse rétrosynthétique	110
III.2.2.2. Résultats synthétiques	112
III.3. Vers la synthèse totale de la Céphalotaxine	117
III.3.1. Isolation et propriétés biologiques.....	117
III.3.2. Revue de la littérature.....	118
III.3.2.1. Premières synthèses totales	118
III.3.2.2. Travaux récents.....	123
III.3.3. Nouvelle approche vers l'intermédiaire de Kuehne....	127
III.3.4. Nouvelle synthèse totale	129
III.3.4.1. Rétrosynthèse	129
III.3.4.2. Synthèse de l'orthoester	131
III.4. Conclusions et perspectives.....	143

Chapitre IV. Les hétérocycles aromatiques	151
IV.1. Introduction et revue de la littérature	151
IV.1.1. Intérêt des benzimidazoles, benzothiazoles et autres benzoxazoles	151
IV.1.2. Synthèse des benzoxazoles, benzothiazoles et autres benzimidazoles.....	152
IV.1.2.1. Utilisation de dérivés carboxyliques	153
IV.1.2.2. Utilisation d'orthoesters	155
IV.2. Résultats et discussions	157
IV.2.1. Synthèse des noyaux hétéro-aromatiques.....	157
IV.2.2. Fonctionnalisations ultérieures	162
IV.3. Conclusions et perspectives	164
Chapitre V. Experimental Procedures.....	167
V.1. Fused bicyclic alkaloids.....	168
V.1.1. Precursors	168
V.1.1.1. Silyl-enol ether TBSOP 1.056	168
V.1.1.2. 5-pentenitrile 2.091	171
V.1.1.3. Fonctionnalisé imide	175
V.1.1.4. Fonctionnalisé orthoesters	177
V.1.2. Condensations	180
V.1.2.1. General procedure	180
V.1.3. Synthesis of bicyclic lactames.....	184
V.1.4. Toward the synthesis of Tashiromine.....	190
V.2. Spirocyclic alkaloids.....	200
V.2.1. Towards Halichlorine	200
V.2.2. Towards Cephalotaxine	204
V.2.2.1. Orthoester synthesis	204
V.2.2.2. Aryl synthesis.....	210
V.3. Aromatic heterocycles	220
V.3.1. General procedures	220

Table des matières

V.3.1.1. General procedure for the preparation of benzoxazoles and benzothiazoles:	220
V.3.1.2. General procedure for the preparation of benzimidazoles:	220
V.3.2. Synthesis of heterocycles.....	221
V.3.3. General procedure for cyclisation:	236

Abstract

Alkaloid Synthesis has always fascinated chemists both by the complexity of the structure of these natural products and by their diversity. To carry out these syntheses, ingenuity and originality were sought after to develop ever more simple, efficient and versatile methodologies.

It is therefore in this very challenging context that our research project was born.

For many years, our laboratory has been interested in the use of functionalized orthoesters as versatile reagents in order to build complex structures. The main objective of our work is to extend the previously developed annelation methodology by orthoesters to the pyrrole-based silyl enol **1.056** to enter the field of the synthesis of polycyclic alkaloids. (Schéma 9)

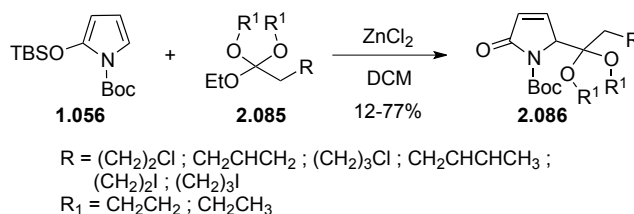


Schéma 1

Starting from these condensed adducts, we embarked on a study aimed at the formation of bicyclic spirocyclic rings **1.059**, fused bicycles **1.060** and in their application to the synthesis of natural alkaloids such as Cephalotaxine **1.062** and Tashiromine **1.061**. (Schéma 10)

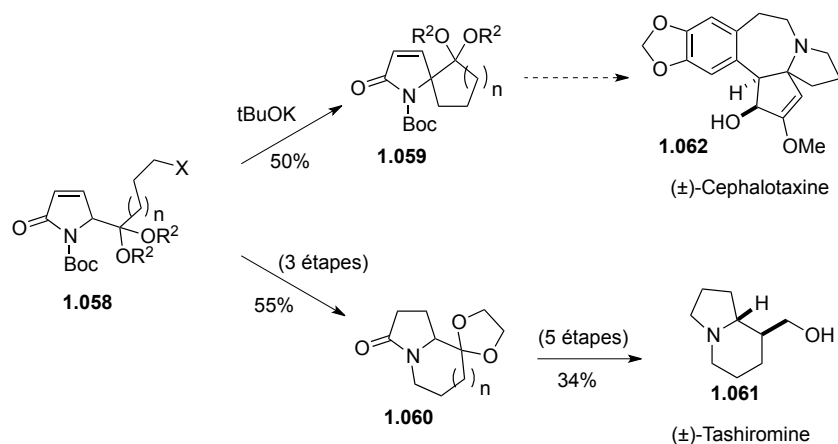


Schéma 2

The first part of our work was dedicated to the synthesis of fused bicyclic alkaloids such as Tashiromine **1.061**. During these studies, we faced an unexpected problem of resistance of the ketal function, present in the compound **2.125**, towards its hydrolysis to ketone **2.129**. (Schéma 11)

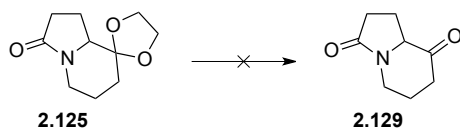


Schéma 3

Gratifyingly, we could solve this problem by transforming the corresponding dioxolane **2.125** in the thioketal **2.152**. (Schéma 12)

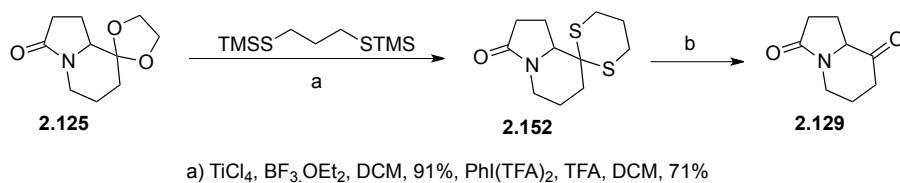
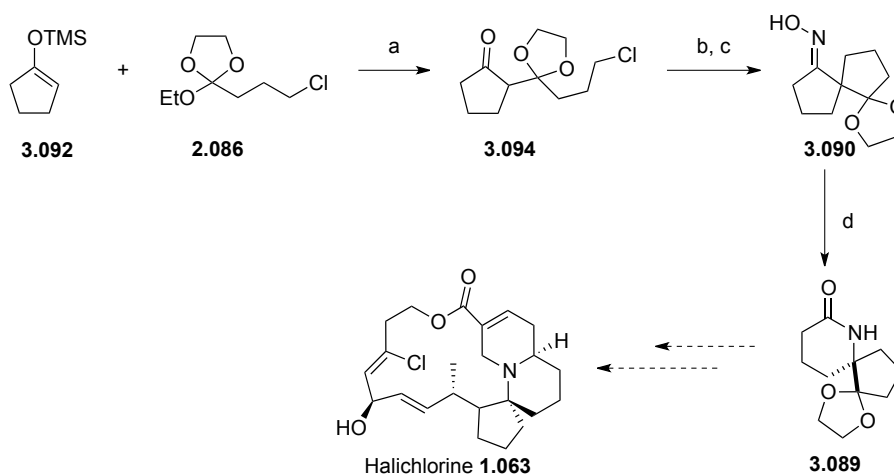


Schéma 4

The second part of our work has been focused on the study of the synthesis of spirocyclic alkaloids such as Halichlorine **1.063** and Cephalotaxine **1.062**.

Our route to the Halichlorine was developed in collaboration with C. Mathot who, during her master thesis, was able to prepare the spirocycle **3.089** quite efficiently. (Schéma 13)



a) ZnCl_2 , DCM, 80% ; b) tBuOK , THF- H_2O , 88% ; c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcONa DCM, quant. ; d) MsCl , Et_3N , DCM, 50%

Schéma 5

Alongside our study of spirocyclization, we designed a new synthetic approach to the Cephalotaxine **1.062** using a highly functionalized orthoester **3.162**. (Schéma 14)

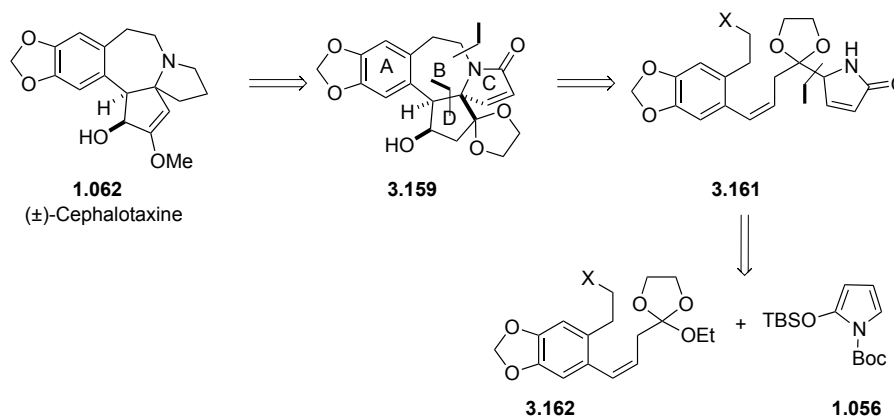
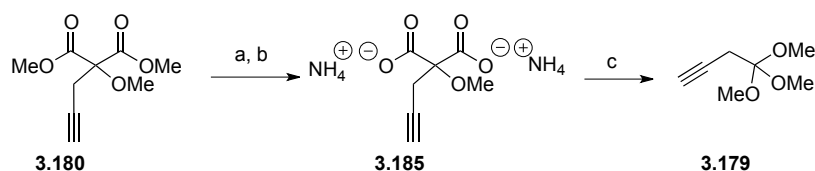


Schéma 6

The preparation of this orthoester **3.162** has not been easy and forced us to develop a new methodology for the synthesis of orthoesters by electrochemistry. (Schéma 15)



a) LiOH, MeOH, 98% ; b) NH₃, MeOH, quant. ; c) Cgr /Cgr, MeOH, 88%

Schéma 7

The last part of our work has been devoted to the application in medicinal chemistry of functionalized orthoesters via the preparation of heteroaromatic derivatives of interest such as benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. (Schéma 16)

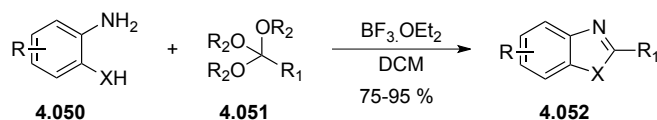


Schéma 8

Résumé

La synthèse d'alcaloïdes a toujours fasciné les chimistes tant par la complexité de leur structure que par leur diversité. Pour réaliser ces synthèses, ils ont rivalisé d'ingéniosité et d'originalité afin de mettre au point des méthodologies toujours plus simples, efficaces et versatiles.

C'est donc dans ce contexte très stimulant que s'inscrit notre projet de recherche.

Depuis de nombreuses années, notre laboratoire s'est intéressé à l'utilisation des orthoesters fonctionnalisés comme réactifs versatiles afin de pouvoir construire des structures complexes. L'objectif principal de nos travaux sera d'étendre la méthodologie précédemment développée d'annélation par orthoesters à un éther d'énol silylé basé sur le pyrrole **1.056** afin d'entrer dans le domaine de la synthèse d'alcaloïdes polycycliques. (Schéma 9)

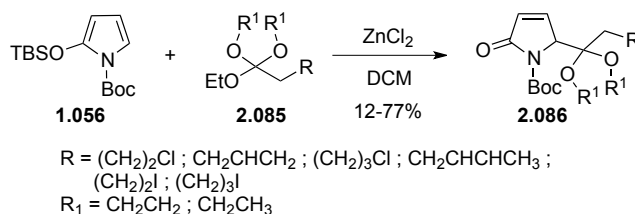


Schéma 9

Au départ de ces adduits de condensation, nous nous sommes lancé dans l'étude de la formation de noyaux bicycliques spirocycliques **1.059**, de bicycles fusionnés **1.060** ainsi que dans leur application à la synthèse d'alcaloïdes naturels tels que la Céphalotaxine **1.062** et la Tashiromine **1.061**. (Schéma 10)

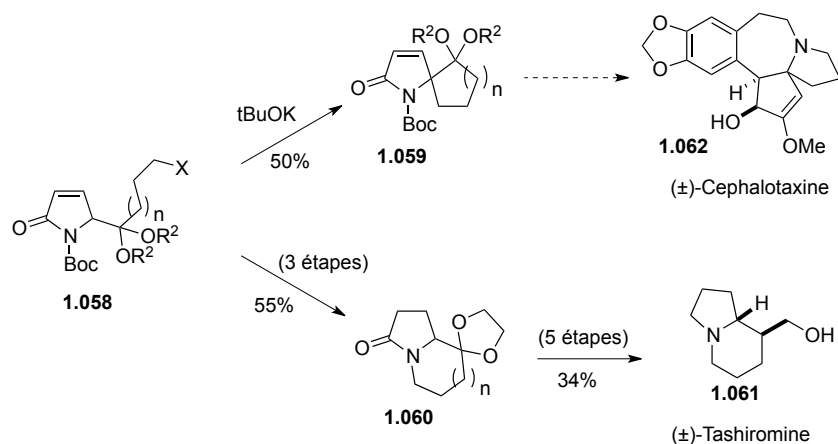


Schéma 10

La première partie de nos travaux a été consacrée à la synthèse d'alcaloïdes bicycliques fusionnés tels que la Tashiromine **1.061**. Durant ceux-ci, nous avons fait face à un problème inattendu de résistance de la fonction cétal, présente dans le composé **2.125**, vis-à-vis de son hydrolyse en cétone **2.129**. (Schéma 11)

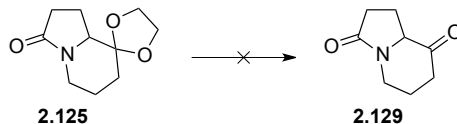


Schéma 11

Nous avons néanmoins pu résoudre cette difficulté en transformant la dioxolane **2.125** en thiocétal correspondant **2.152**. (Schéma 12)

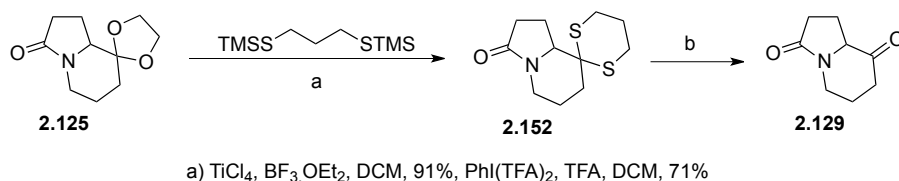
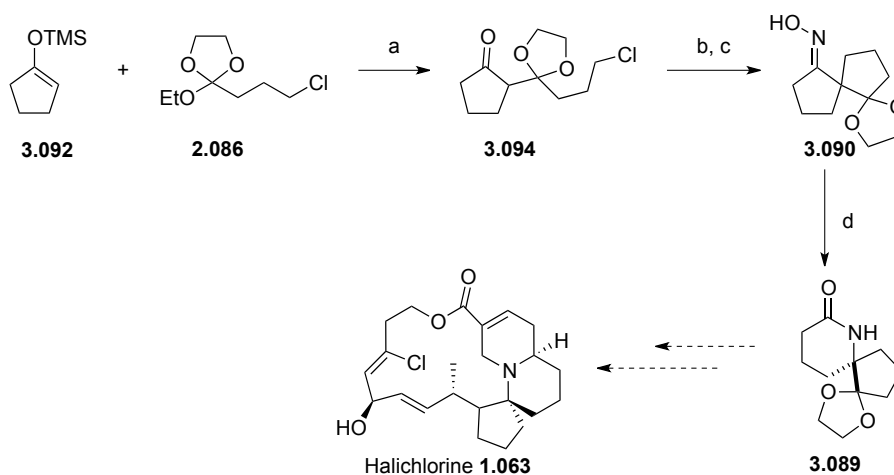


Schéma 12

La seconde partie de notre travail a été focalisée sur l'étude de la synthèse d'alcaloïdes spirocycliques tels que l'Halichlorine **1.063** et la Céphalotaxine **1.062**.

L'approche vers l'Halichlorine a été développée en collaboration avec C. Mathot qui, durant son mémoire, a pu préparer le spirocycle **3.089** assez efficacement. (Schéma 13)



a) ZnCl_2 , DCM, 80% ; b) tBuOK , THF- H_2O , 88% ; c) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, AcONa DCM, quant. ; d) MsCl , Et_3N , DCM, 50%

Schéma 13

Parallèlement à notre étude de la spirocyclisation, nous avons imaginé une nouvelle voie de synthèse vers la Céphalotaxine **1.062** et ce, en employant un orthoester hautement fonctionnalisé **3.162**.¹ (Schéma 14)

¹ Pour une rétrosynthèse détaillée, voir Ch. III p.129

Résumé

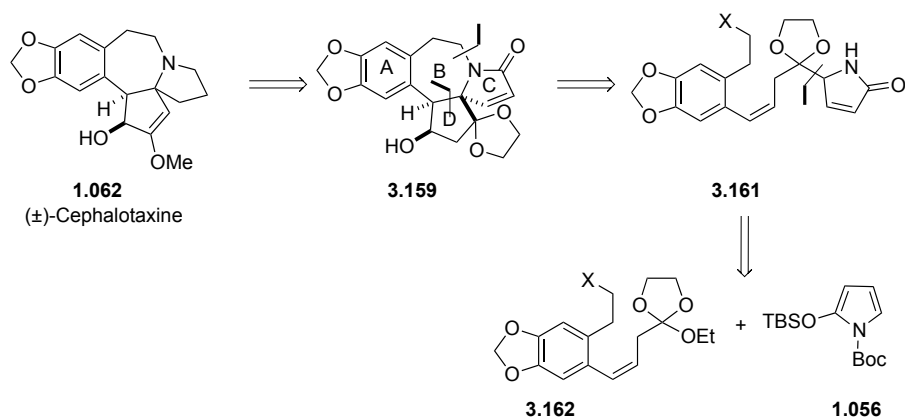
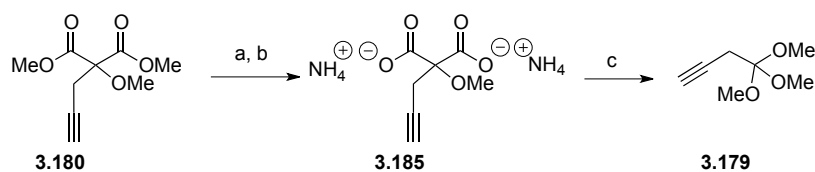


Schéma 14

La préparation de cet orthoester **3.162** ne s'est pas révélée aisée et nous a demandé de développer une nouvelle méthodologie de synthèse des orthoesters par électrochimie. (Schéma 15)



a) LiOH, MeOH, 98% ; b) NH₃, MeOH, quant. ; c) Cgr /Cgr, MeOH, 88%

Schéma 15

La dernière partie de notre travail a été consacrée à l'application en chimie médicinale des orthoesters fonctionnalisés *via* la préparation de dérivés hétéroaromatiques d'intérêt tels que les benzimidazoles, benzoxazoles et benzothiazoles. (Schéma 16)

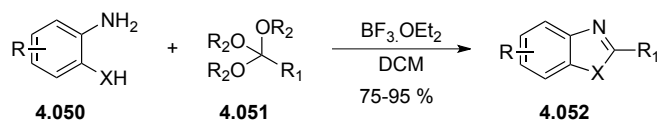


Schéma 16

Symboles et abréviations

abs	Absolue
Ac	Acétyle
AcOEt	Acétate d'éthyle
AIBN	2,2'-aza- <i>iso</i> -butyronitrile
APCI	Ionisation chimique à pression atmosphérique
Ar	Argon
aq	Aqueux
9-BBN	9-borabicyclo[3,3,1]nonane
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
tBu	<i>Tert</i> -butyle
Bz	Benzoyle
°C	Degrés Celsius
CAN	Cérium (IV) ammonium nitrate
CI	Ionisation chimique
mCPBA	peracide méta-chlorobenzoïque
CSA	Acide camphorsulfonique
Δ	Reflux
δ	Déplacement chimique
DIBAL-H	Hydrure de diisobutyle aluminium
DBU	1,8-diaza-bicyclo[5,4]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMAP	4-(diméthylamino)-pyridine
DMF	diméthylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane

Symboles et abréviations

DMSO	diméthylsulfoxyde
ee	Excès énantiomérique
Et	Ethyle
gr	graphite
h	heure
HMDS	hexaméthylidisilazane
HMPA	hexaméthylphosphoroamine
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
Hz	Hertz
IR	Spectroscopie infra-rouge
<i>J</i>	Constante de couplage
LDA	Diisopropylamidure de lithium
mA	milliampère
Me	Méthyle
Ms	Mésyle
NBS	N-Bromosuccinimide
NCS	N-Chlorosuccinimide
PE	Ether de pétrole
Ph	Phényle
RMN	Résonance magnétique nucléaire
r.t.	Température ambiante
sat.	Saturé
t.a.	Température ambiante
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBSOP	N-Boc-2- <i>tert</i> -butyldiméthylesilyloxy pyrrole
TMS	Triméthylsilyle
TTMSSH	Tris(triméthylsilyl)silane
Ts	Tosyle
ν	fréquence

Chapitre I. Avant-propos et objectifs de la recherche

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il est nécessaire de se pencher sur l'outil principal qui sera mis en œuvre tout au long de ce travail : l'orthoester.

Pour ce faire, nous nous intéresserons aux diverses voies permettant sa préparation, avant de nous tourner vers leur réactivité et usages courants dans la littérature. Enfin, nous aborderons leur utilisation en synthèse comme agents d'annélation. Ce tour d'horizon nous mènera finalement à l'introduction de notre projet de recherche.

I.1. Introduction à la chimie des orthoesters

I.1.1. Synthèse des orthoesters

I.1.1.1. Réaction de Pinner

Bien que plusieurs méthodes soient décrites pour synthétiser un orthoester,² la plus répandue dans la littérature est une variante de la réaction développée par Pinner.³

Sur base de ces travaux, l'équipe de McElvain⁴ a décrit la synthèse de triéthyl orthoesters **1.003** au départ de nitriles **1.001**. (Schéma I. 1)

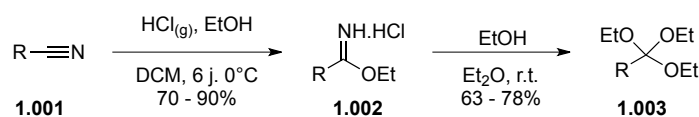


Schéma I. 1

³ Pinner, A. *Ber.* **1883**, *16*, 356.

⁴ McElvain, S. M.; Nelson, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1825.

Cette méthode implique l'utilisation d'acide chlorhydrique gazeux, ainsi que le maintien de la réaction à basse température afin d'éviter la dégradation de l'imidate **1.002** en son amide correspondant **1.004** et en chlorure d'éthyle **1.005**. (Schéma I. 2)

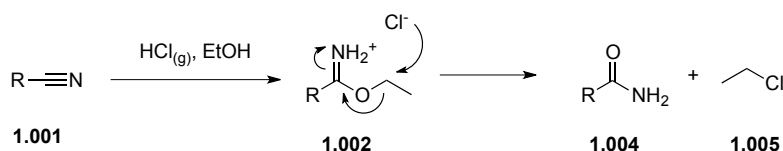


Schéma I. 2

Afin de pallier ces inconvénients, une alternative fut récemment proposée. Dans cette dernière, l'acide chlorhydrique est généré in situ dans l'éthanol par addition lente de chlorure d'acétyle.⁵ Cette procédure a même permis de réduire significativement la durée de formation de l'imidate **1.002**, la ramenant à seulement douze heures.

La dissolution de l'intermédiaire **1.002** dans du dichlorométhane et son traitement subséquent par de l'éthylène glycol durant 6 jours complète la synthèse d'orthoesters cycliques **1.006**.⁶ (Schéma I. 3)

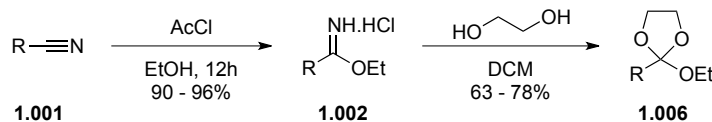


Schéma I. 3

Malheureusement, cette méthode de préparation souffre d'une très faible tolérance vis-à-vis d'un grand nombre de groupes fonctionnels. En effet, l'utilisation de conditions très acides lors de la première étape limite sensiblement les fonctionnalités pouvant être présentes sur la chaîne carbonée du futur orthoester.

⁵ Yadav, V. K.; Babu, K. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 452.

⁶ McElvain, S. M.; Aldridge, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3993.

I.1.1.2. Electrochimie

Dans le but d'accéder à une plus grande variété d'orthoesters, notre groupe s'est attelé au développement de nouvelles méthodologies de synthèse de ces composés. Celles-ci se doivent d'être pratiques, versatiles, rapides et efficaces.

I.1.1.2.1. Décarboxylation d'un acide α -alkoxycarboxylique

Durant sa thèse,⁷ le Dr. F. Lebreux développa une méthode douce de décarboxylation d'acides α -substitués par un cétal, basée sur la réaction d'Hofer-Moest.⁸ (Schéma I. 4)

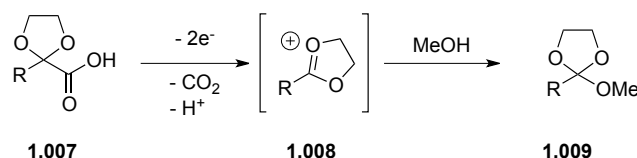


Schéma I. 4

La première étape de cette nouvelle approche consiste, comme il se doit, en la préparation des précurseurs. Pour ce faire, une première voie de synthèse utilisant les pyruvates fonctionnalisés fut alors explorée. (Schéma I. 5)

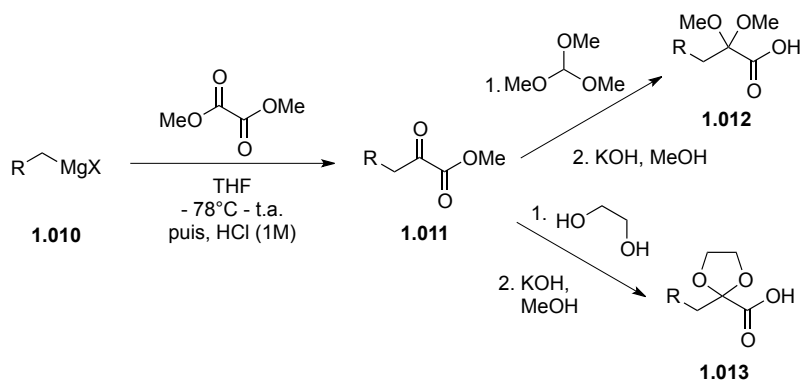


Schéma I. 5

⁷ Lebreux, F. *Thèse de doctorat*, Université catholique de Louvain, **2008**.

⁸ Hofer, H.; Moest, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 323, 284.

La synthèse de ces dérivés pyruviques **1.011** est décrite dans la littérature via l'addition d'un réactif de Grignard à basse température sur l'oxalate de diméthyle.⁹ La protection ultérieure de la cétone générée peut s'effectuer suivant divers protocoles,¹⁰ en fonction du type d'orthoester désiré (acyclique ou cyclique). Enfin, l'hydrolyse de l'ester méthylique au moyen d'hydroxyde de potassium dans le méthanol conduit avec de bons rendements à l'acide correspondant.

Par la suite, la décarboxylation oxydante de ces acides permet la synthèse très efficace des orthoesters mixtes correspondants. Citons à titre d'exemple, la décarboxylation de l'acide **1.014** qui conduit à la formation de l'orthoester **1.015** avec près de 95% de rendement. (Schéma I. 6)

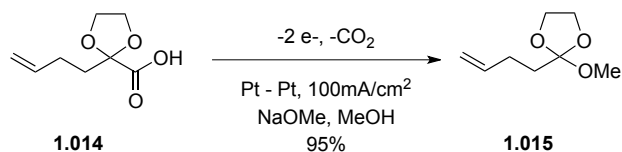


Schéma I. 6

Cette séquence souffrait, néanmoins, à l'époque de son développement, d'une certaine limitation importante : la faible compatibilité fonctionnelle de la synthèse des pyruvates **1.011**.¹¹

Une autre approche, beaucoup plus simple, fut alors envisagée. Cette dernière consiste en l'alkylation du diethoxyacétate d'éthyle **1.016**, disponible commercialement. (Schéma I. 7)

⁹ Shlomo, R. ; Iris, B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 496.

¹⁰ (a) Pour le protection sous forme de cétal acyclique : Wardrop, D.; Velter, A.; Forslund, R. *Org. Lett.* , **2001**, 3, 2261. (b) Pour la protection sous forme de dioxolane : Dai, Y.; Pochapsky, T.; Abeles, R. *Biochemistry* , **2001**, 40, 6379.

¹¹ De nos jours, cette limitation est à relativiser à la lumière des travaux du Pr. P. Knochel sur la synthèse des organomagnésiens fonctionnalisés. Par exemple : (a) Knochel, P.; Gavryushin, A.; Brade, K. *Chem. Organomagn. Comp.* **2008**, 511. (b) Knochel, P.; Diène, C. *Comptes Rendus Chimie* **2011**, 14, 842.

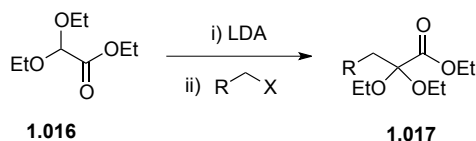


Schéma I. 7

Malheureusement, seule l'allylation de ce diéthoxyacétate permet l'obtention du composé désiré.

1.1.1.2.2. Décarboxylation du diméthyl méthoxymalonate

Afin de pallier les faiblesses de la méthode précédente, Charlotte Mathot¹² développa une autre alternative basée, cette fois, sur la double décarboxylation du diméthyle méthoxymalonate¹³ **1.018**. (Schéma I. 8)

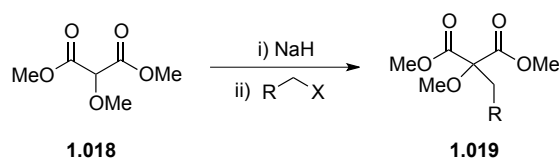


Schéma I. 8

Après monoalkylation du malonate **1.018**, une saponification des deux fonctions esters méthyliques au moyen d'hydroxyde de lithium dans le méthanol, suivie d'un traitement à l'ammoniac méthanolique génère le sel **1.020**. Ce dernier est alors soumis aux conditions électrochimiques de décarboxylation oxydante afin d'obtenir l'orthoester correspondant **1.021**. (Schéma I. 9)

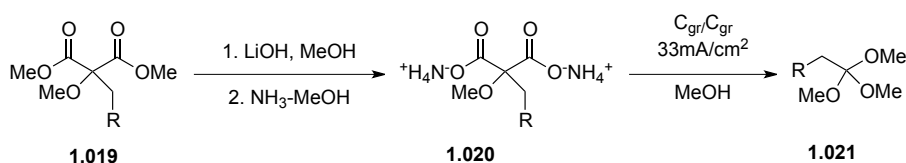


Schéma I. 9

¹² Mathot, C. *Travaux de recherche non publiés à ce jour*, UCL

¹³ Disponible commercialement ou peut être préparé facilement suivant la procédure décrite : Grüssner, A.; Montavo, M.; Schnider, O. *Monatsh. Chem.* **1964**, 96, 1677.

De cette façon, une grande variété d'orthoesters put être synthétisée. En effet, les conditions utilisées permettent une compatibilité fonctionnelle sans précédent dans l'histoire de la synthèse de ces composés. (Table I. 1)

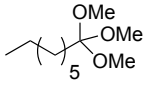
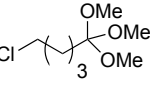
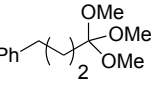
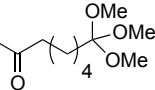
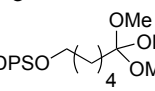
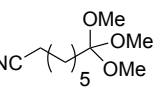
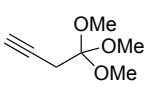
Entrée	Orthoester	Rendement
1		91%
2		81%
3		79%
4		56%
5		77%
6		64%
7		56%

Table I. 1

I.1.2. Réactivité et usage courant des orthoesters

Alors que leur emploi comme groupes protecteurs d'acides carboxyliques, voire comme agents dessiccants, a été largement diffusé au travers de nombreuses publications,¹⁴ l'utilisation des orthoesters comme agents d'annélation reste limitée à quelques travaux plus ou moins récents ainsi que nous le verrons plus loin.

Plus précisément, les orthoesters fonctionnalisés tels que le composé **1.022** peuvent s'avérer d'excellents outils synthétiques. En

¹⁴ (a) Wipf, P.; Tsuchimoto, T.; Takahashi, H. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 415. (b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*. **1994**, Thieme-Verlag, Stuttgart. (c) Greene, T. W.; M. Wuts, P. G. *Protective Groups in Organic Synthesis* **1991**, 2nd Ed., Wiley, New York.

effet, outre le groupement orthoester qui peut réagir comme électrophile, la fonctionnalité terminale peut servir soit de carbocation, soit de carbanion masqué ou encore de précurseur radicalaire. (Schéma I. 10)

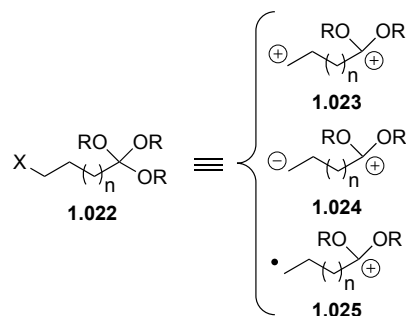


Schéma I. 10

Ces trois réactivités seront détaillées par la suite.

I.1.3. Les orthoesters comme agents d'annélation

I.1.3.1. Premiers pas

Le professeur Ghosez et son équipe¹⁵ développèrent, fin des années 1990, une nouvelle approche de formation de bicyclocétones basée sur l'utilisation d'orthoesters comme agents d'annélation.

Dans cette optique, il montra que l'anion **1.027**, issu de la déprotonation en α de la sulfone correspondante, pouvait s'additionner en Michaël sur la cyclopentènone **1.028** dont l'énolate pouvait être capturé pour former l'éther d'énol silylé **1.029**. Ce dernier, mis en présence d'un acide de Lewis afin de générer l'oxonium **1.030**, était alors directement capturé pour conduire au bicyclic **1.031**. (Schéma I. 11)

¹⁵ (a) Huart, C.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 634; (b) De Lombaert, S.; Nemery, I.; Roekens, B.; Carretero, J.C.; Kimmel, T.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 5099; (c) Renard, M.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2597; (d) Ding, P.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1565. (e) Ghosez, L. *Pure App. Chem.* **1996**, 68, 15

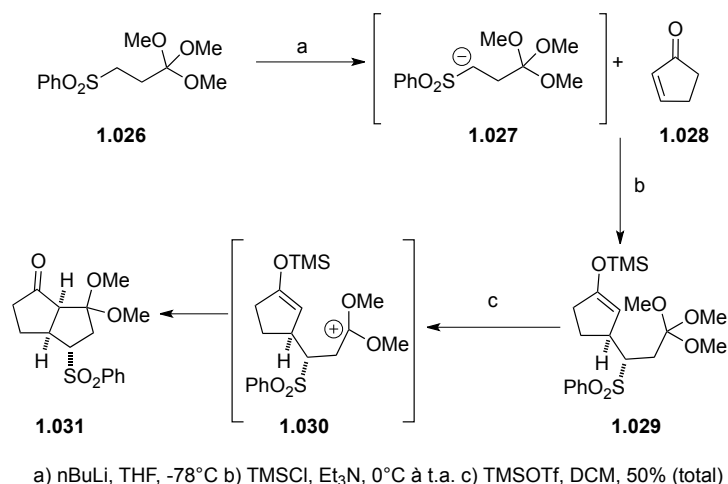


Schéma I. 11

Il est intéressant de remarquer que, durant ces travaux, le Pr. Ghozez, utilisa deux méthodes différentes pour synthétiser l'orthoester **1.026**. En effet, outre la désormais classique procédure développée par Pinner, et explicitée précédemment dans ce chapitre, il utilisa une réaction mise au point par W. E. Parham en 1973.¹⁶ Celle-ci consiste dans l'ouverture du dichlorocyclopropane **1.032** au moyen de méthanolate de sodium dans le méthanol. (Schéma I. 12)

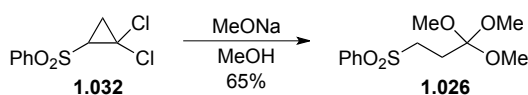


Schéma I. 12

Au vu des résultats de cette approche synthétique, notre laboratoire s'est intéressé à l'énorme potentiel, jusqu'alors pratiquement inexploité, des orthoesters dans la construction de bicycles de tailles moyennes.

¹⁶ Parham, W. H.; McKown, W. D.; Nelson, V.; Kajigaeshi, S.; Ishikawa, N. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1361.

I.1.3.2. Développements

Durant sa thèse, le Dr. A. Ates¹⁷ a étudié la synthèse de bicycles au départ d'orthoesters ω -fonctionnalisés **1.033** afin d'explorer l'utilisation d'un orthoester fonctionnalisé en tant que synthon **1.024**. (Schéma I. 13)

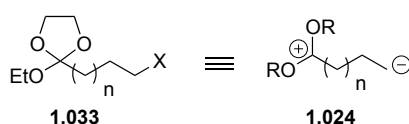


Schéma I. 13

Ainsi, leur condensation avec les éthers d'énol silylés **1.034**, en présence de ZnCl_2 , mena avec de bons rendements à la formation des β -cétocétals **1.035**. Le traitement subséquent de ceux-ci (lorsque $\text{X}=\text{I}$) par du SmI_2 génère l'organo-samarien correspondant qui s'additionne immédiatement, et de manière intramoléculaire, sur le carbonyle présent pour conduire au produit désiré **1.036**. (Schéma I. 14)

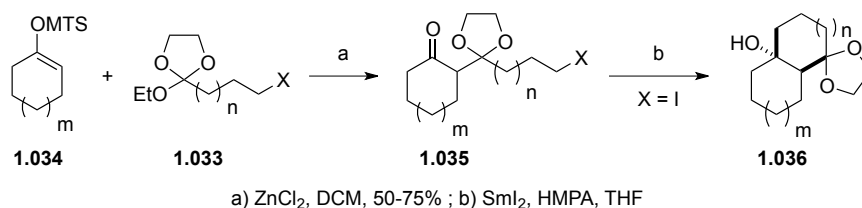


Schéma I. 14

Par la suite, le Dr. J.-C. Vanherck¹⁸ reprit ces travaux et développa un deuxième type d'annélation au moyen des orthoesters. Il considéra ces derniers comme des synthons de type bis-électrophile **1.023**. (Schéma I. 15)

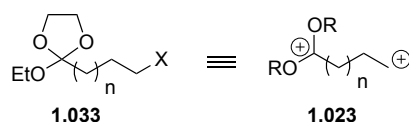


Schéma I. 15

¹⁷ (a) Ates, A. *Thèse de doctorat*, **1999**, UCL; (b) Ates, A.; Markó, I. E. *Synlett* **1999**, 1033.

¹⁸ Vanherck, J.-C. *Thèse de doctorat*, **2004**, UCL

Cette méthodologie lui permet d'avoir accès à des structures spirocycliques. En effet, le traitement en milieu basique du produit de condensation **1.037** génère l'énolate thermodynamique correspondant qui peut alors déplacer l'halogénure terminal, conduisant ainsi à la formation d'un bicycle spirannique **1.039**. (Schéma I. 16)

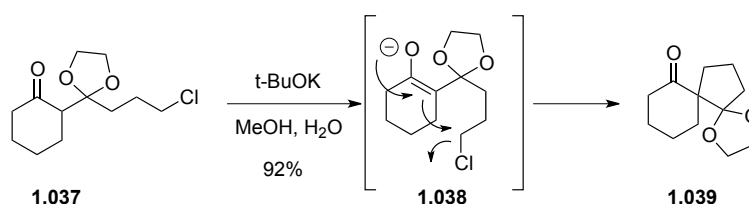


Schéma I. 16

Le Dr N. Maulide¹⁹ utilisa par la suite cette réactivité lors de la synthèse totale de plusieurs produits naturels bicycliques. Citons par exemple l'Agaspirol **1.040**, l' α -Vétispirène **1.041** et l'Hinésol **1.042**. (Figure I. 1)

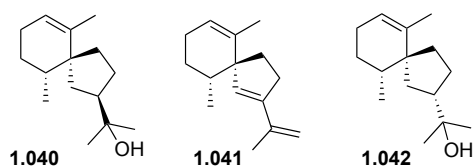


Figure I. 1

Durant ses recherches, il étendit également la condensation des orthoesters vis-à-vis d'un éther d'énol silylé dérivé du furane **1.043**. Cette transformation lui permit d'accéder à des structures de type spiro-bicyclicolactones **1.045** de manière très efficiente.²⁰ (Schéma I. 17)

¹⁹ Maulide, N. *Thèse de doctorat*, **2007**, UCL.

²⁰ Maulide, N.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3705.

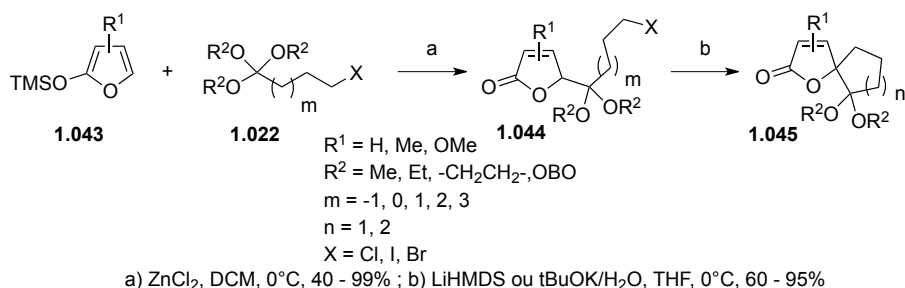


Schéma I. 17

Par ailleurs, il développa également²¹ une troisième réactivité des orthoesters fonctionnalisés. A cet effet, il utilisa l'halogénure terminal comme précurseur du radical correspondant. (Schéma I. 18)

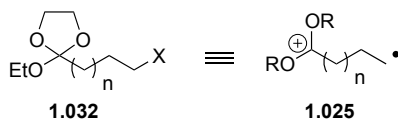


Schéma I. 18

Le traitement de l'adduit de condensation **1.046** par un initiateur radicalaire, tel que le TTSSH, en présence d'AIBN, conduisit à la formation du dérivé bicyclolactone **1.047**. (Schéma I. 19)

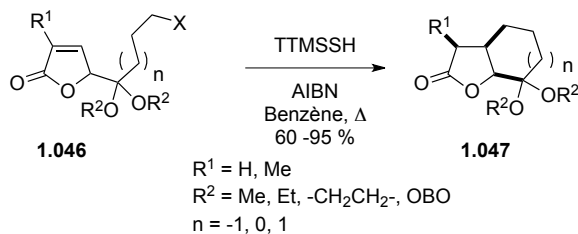


Schéma I. 19

Parallèlement, le Dr. De Bo²² se pencha sur une approche concise et efficace vers la synthèse totale d'une famille de produits naturels polycycliques : les triquinanes.

²¹ Maulide, N.; Markó, I. E. *Chem. Commun.* **2006**, 1200.

²² (a) De Bo, G. *Thèse de doctorat*, **2008**, UCL ; (b) De Bo, G.; Markó, I. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1859.

C'est donc tout naturellement qu'il se tourna vers l'utilisation d'un orthoester fonctionnalisé, et plus particulièrement, le dérivé portant une oléfine terminale **1.051**, pour accomplir sa synthèse. (Schéma I. 20)

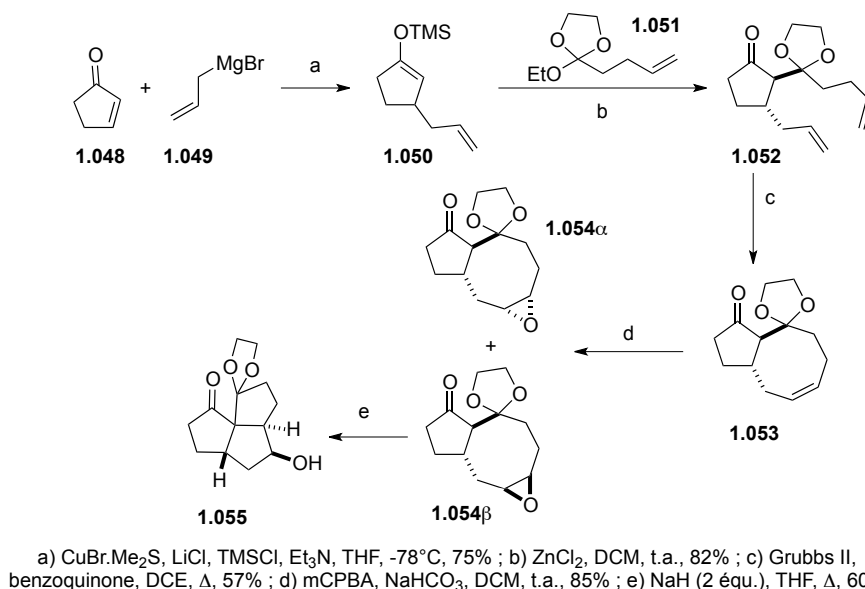


Schéma I. 20

Son parcours synthétique débute avec la formation de l'éther d'énol silylé cyclopentanique 1,3-substitué **1.050**, suivie de sa condensation avec l'orthoester fonctionnalisé **1.051**. Une métathèse intramoléculaire permet alors la construction du bicyclic 5-8 fusionné **1.053**. L'époxydation de l'oléfine interne, suivie d'un traitement basique de l'isomère **1.054β**, conduit alors à la formation du cœur tricyclique **1.055** des triquinanes.

I.2. Objectifs de recherche

Dans les chapitres qui vont suivre, nous allons nous atteler à explorer la possibilité d'extension de notre méthodologie d'annélation par orthoesters à un tout nouveau type d'éther d'énol silylé, basé sur le pyrrole **1.056**. (Schéma I. 21)

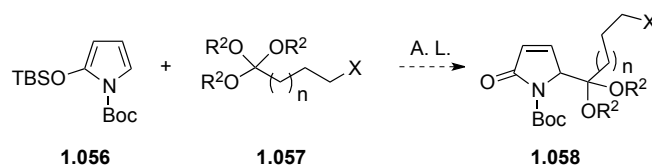


Schéma I. 21

Nous essaierons ensuite de tirer profit des réactivités développées lors des travaux précédents afin de construire des structures de type bicyclique.

Nous nous intéresserons tout particulièrement à la formation des spirocycles **1.059** et des bicycles fusionnés **1.060** ; ces derniers étant issus de l'utilisation de l'atome d'azote comme point de refermeture. (Schéma I. 22)

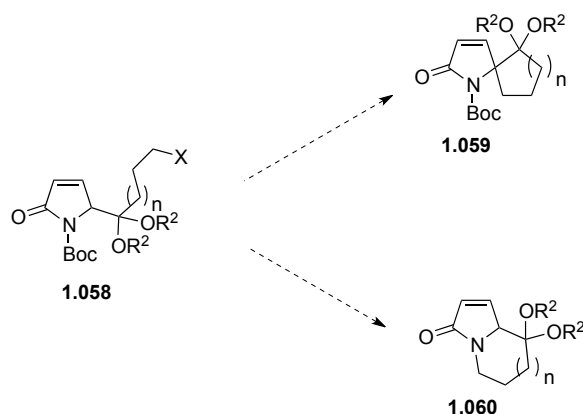


Schéma I. 22

Par la suite, nous appliquerons notre méthodologie à la synthèse de produits naturels : d'un très simple tel que la Tashiromine **1.061** à de plus complexes tels que la Céphalotaxine **1.062** et l'Halichlorine **1.063** (Figure I. 2)

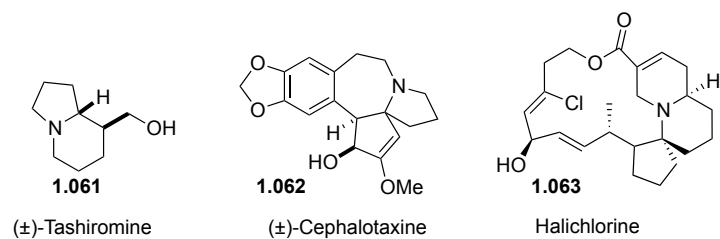


Figure I. 2

Nous terminerons notre exploration par une application en chimie médicinale impliquant la préparation de dérivés hétéroaromatiques d'intérêt tels que les benzimidazoles, benzoxazoles et benzothiazoles. (Figure I. 3)

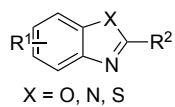


Figure I. 3

Chapitre II. Les alcaloïdes bicycliques fusionnés

II.1. Introduction aux alcaloïdes

II.1.1. Les alcaloïdes

De tout temps l'Homme fut passionné par son environnement. Quelle autre source d'inspiration pourrait-elle être aussi prolifique et inépuisable que la Nature ?

Au sein de l'immense diversité de produits naturels existants, on retrouve une grande famille de composés qui se distinguent par une série de caractéristiques communes : les alcaloïdes.

Pour reprendre la définition donnée en 1982 par Pelletier,²³ un alcaloïde est :

« une molécule ayant un cycle contenant un atome d'azote et étant un véritable métabolite secondaire. »

Remarquons qu'il est généralement admis que les systèmes simples tels que les amines ou les dérivés oxydés sur l'azote sont exclus de cette définition.

Par ailleurs, un grand nombre de ces composés possèdent des activités biologiques particulièrement intéressantes. Il n'est dès lors pas étonnant de les retrouver dans les principes actifs de beaucoup d'antiviraux ou d'antitumoraux.

Nous pouvons citer les exemples de la Chloroquine **2.001** (commercialisée sous le nom de Novaquine®), de la Méfloquine **2.002** (que l'on retrouve sous le nom de Lariam®) ou encore de la Réserpine **2.003** et de l'Atropine **2.004**. (Figure II. 1)

²³ Pelletier, S. W. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 15, Ed. Butterworth Heinemann, **2005**.

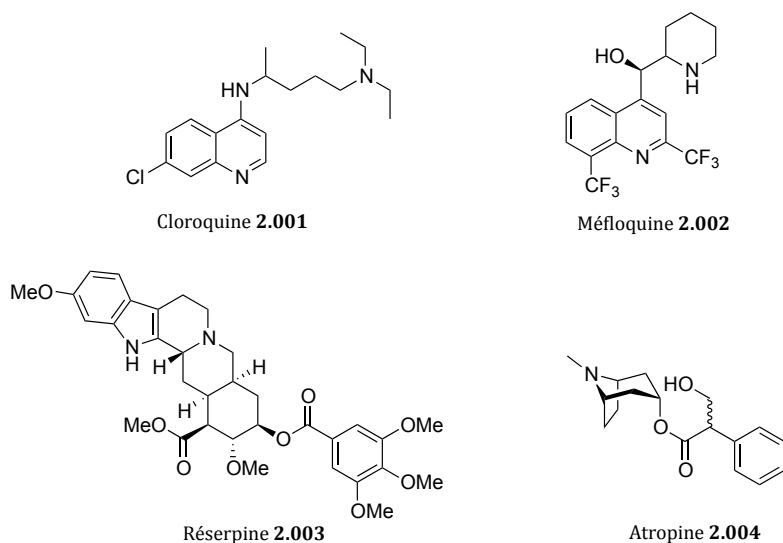


Figure II. 1

Notons par ailleurs que la source la plus abondante en ces produits réside dans le monde végétal. On en retrouve, par exemple, dans les plantes de la famille des légumineuses, telles que le lupin, ainsi que dans celle des solanacées, telles que les tomates. Cependant, on peut également en identifier dans certains batraciens, dans des champignons ou encore dans des organismes marins.

II.1.2. Les alcaloïdes bicycliques

II.1.2.1. Description et nomenclature

Au sein même de cette grande famille de produits naturels, il existe des composés dont la structure centrale possède deux cycles fusionnés et dont un atome d'azote se trouve en jonction. Ceux-ci peuvent être classés suivant la taille respective de leurs cycles, dont les trois plus grandes classes sont composées des pyrrolizidines, des quinolizidines et des indolizidines (Figure II. 2)

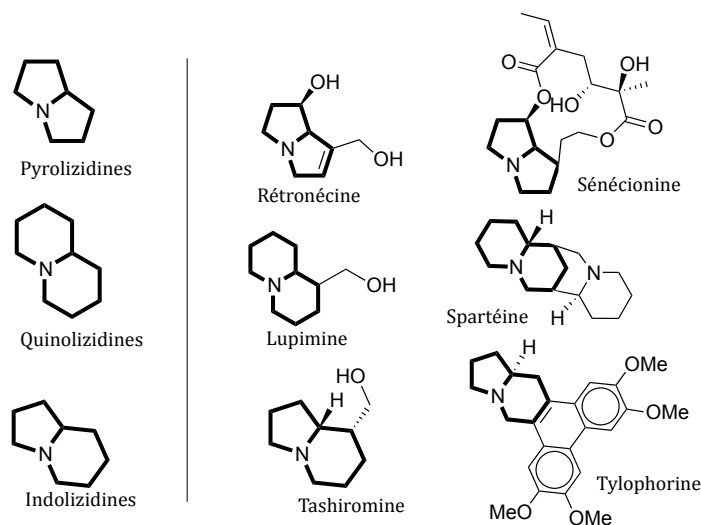


Figure II. 2

Dans le reste de ce chapitre, nous allons principalement nous intéresser à la synthèse des indolizidines.

II.1.2.2. Revue de la littérature sur la synthèse d'indolizidines

La littérature abonde en diverses synthèses de ces alcaloïdes.^{24,25} En faire une revue exhaustive ici serait illusoire. C'est pourquoi, pointer quelques travaux qui illustrent les stratégies les plus usitées lors de la construction de ces systèmes bicycliques azotés, semble l'approche la plus intéressante. Celles-ci peuvent être classées en trois grandes catégories :

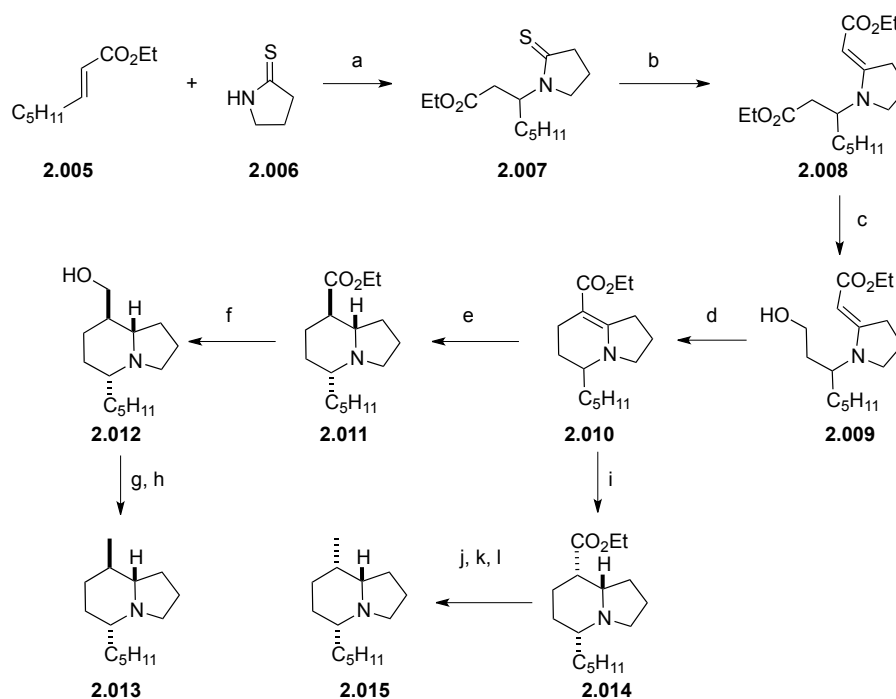
²⁴ Pour un aperçu plus détaillé voir les revues : (a) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 535. (b) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 21. (c) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 619. (d) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 15, 571. (e) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 675. (f) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 579. (g) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 520. (h) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 719. (i) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 458. (j) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 625. (k) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 603. (l) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 191. (m) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 139.

²⁵ Pour un aperçu de travaux récents voir, par exemple : (a) Ritthiwigrom, T.; Nash, R. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9340. (b) Chou, S.-S. P.; Chung, W.-C.; Cen, P.-A.; Chiang, S.-L.; Wu, C.-J. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 692. (c) Pronin, S. V.; Tabor, M. G.; Jansen, D. J.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2012.

- Celles construisant le cycle à 5 en premier pour refermer ensuite le cycle à 6.
- Celles aménageant le cycle à 6 en premier pour refermer ensuite le cycle à 5.
- Celles élaborant simultanément les deux cycles.

II.1.2.2.1. Refermeture du cycle à 6

a. Synthèse de l'indolizidine 209B par J. P. Michael²⁶



a) NaOH (cat.), THF, t.a., 74% ; b) (i) BrCH₂CO₂Et, MeCN, t.a. ; (ii) PPh₃, Et₃N, MeCN, t.a., 85% ; c) LiAlH₄, THF, 0°C - t.a., 91% ; d) CBr₄, PPh₃, Et₃N, MeCN, 0°C - t.a., puis t.a. - reflux, 85% ; e) NaBH₃CN, HCl (pH = 4), EtOH, t.a., 33% ; f) LiAlH₄, THF, 0°C - t.a., 92% ; g) MeSO₂Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C ; h) LiEt₃BH (1M dans THF), 0°C, 40% (2 étapes) ; i) H₂ (1 atm), PtO₂, AcOH, t.a., 71% ; j) LiAlH₄, THF, 0°C - t.a. ; k) MeSO₂Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 88% ; l) Raney Ni W-2, EtOH, reflux, 57% (3 étapes)

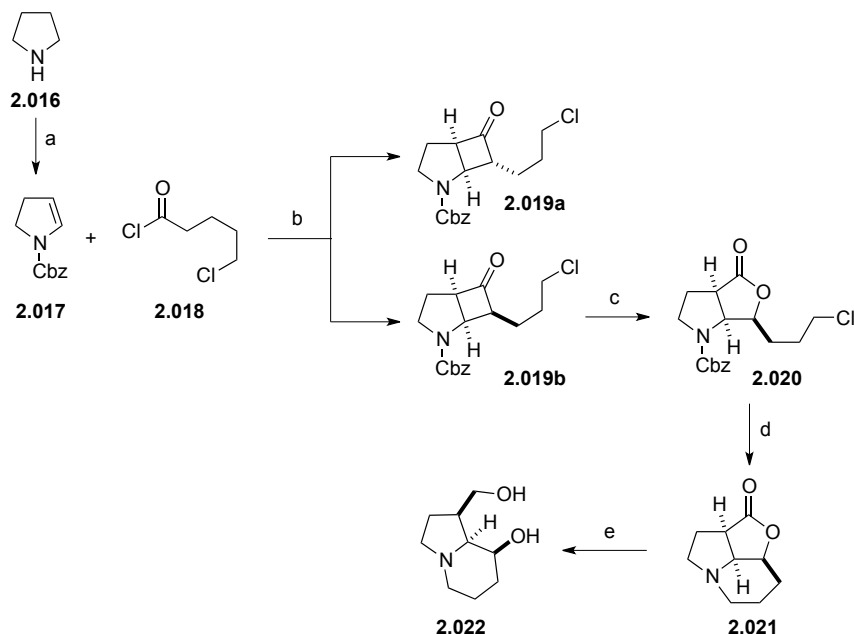
Schéma II. 1

²⁶ Michael, J. P.; Gravestock, D. *Synlett* **1996**, 981.

L'addition en Michael de la thiopyrrolidinone **2.006** sur l'ester α,β -insaturé **2.005** conduit à la formation du thioamide **2.007** avec un bon rendement. Une réaction d'oléfination d'Eschenmoser permet alors la synthèse du diester **2.008**. Par la suite, la réduction sélective de l'ester saturé, suivie de la transformation en groupe partant de l'alcool résultant, promeut la cyclisation intramoléculaire pour donner l'énamine bicyclique **2.010**. (Schéma II. 1)

A ce stade, deux voies de réduction de la double liaison conjuguée sont envisagées. La première, et la moins satisfaisante, consiste à traiter l'ester α,β -insaturé par du cyanoborohydrure de sodium. Cette méthode permet de générer l'indolizidine **2.011** avec 33% de rendement. Cette dernière est ensuite convertie en Indolizidine 209B **2.013** par la réduction de la fonction ester, méthylation de l'alcool **2.012** obtenu et enfin, substitution du groupement méthyle par un hydrure. La seconde voie de réduction de l'énamine **2.010** utilise l'hydrogénolyse en présence du catalyseur d'Adams. Ces conditions permettent de synthétiser l'indolizidine épimère **2.014** avec un bon rendement de 75%. Sa transformation subséquente en alcaloïde **2.015**, diastéréoisomère de l'Indolizidine 209B, suit quasiment le même parcours que précédemment (c'est-à-dire, réduction de l'ester, transformation de l'alcool résultant en méthyle et réduction de ce dernier, ici au nickel de Raney) avec un rendement moyen de 57%.

a. Synthèse d'hydroxy-indolizidine par C. R. Correia²⁷



a) (i) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, AgNO_3 , H_2O , reflux ; (ii) CbzCl , Et_3N , t.a.; 80% (2 étapes) b) Et_3N , cyclohexane, reflux, 75% (dr 95:5 en faveur de **2.019b**) ; c) mCPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , t.a., 85% ; d) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, MeOH , 85% ; e) LiAlH_4 , THF, reflux, 80%

Schéma II. 2

Cette synthèse débute par la préparation de l'ènecarbamate endocyclique **2.017** (développée en deux étapes au départ de la pyrrolidine par le groupe de Kraus²⁸). La cycloaddition [2+2] de celui-ci avec l'alkylcétène généré, *in situ*, au départ de chlorure du chlorure d'acide **2.018**, forme les adduits **2.019a** et **2.019b** avec un rapport diastéréoisomérique de 95 : 5 en faveur du second. Ce dernier résulte de l'approche *endo*, favorisée dans l'état de transition impliqué. Par la suite, une oxydation de Bayer-Villiger génère la bicyclolactone **2.020** avec un surprenant contrôle total de la régiosélectivité. L'hydrogénolyse du carbamate entraîne la cyclisation subséquente et forme ainsi le tricycle **2.021** avec un excellent rendement. La dernière étape de cette

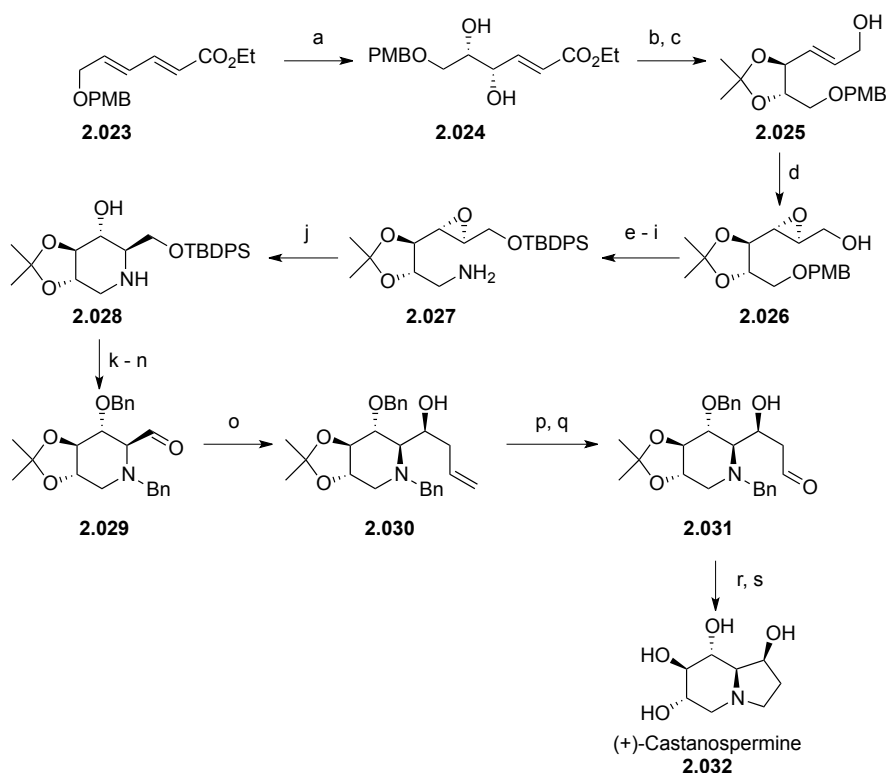
²⁷ De Faria, A. R.; Salvador, E. L.; Correia, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3651.

²⁸ Kraus, G. A.; Neunschwander, K. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4791.

synthèse consiste en une simple réduction de la lactone en le diol correspondant **2.022**. (Schéma II. 2)

II.1.2.2.2. Reformation en cycle à 5

a. Synthèse de la Castanospermine par U. M. Lindström²⁹



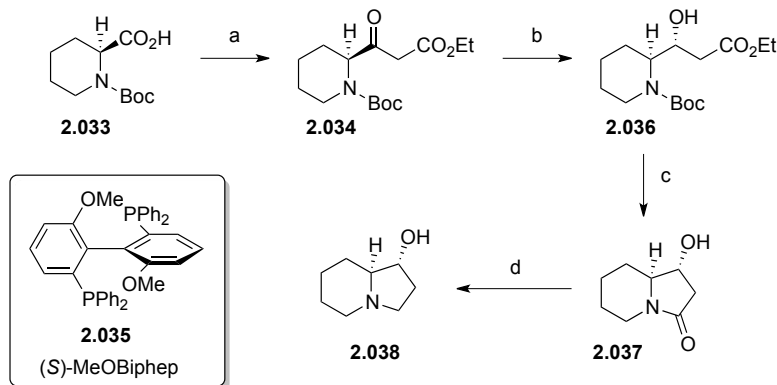
a) AD-mix- α , $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$, $MeSO_2NH_2$, $tBuOH-H_2O$ (1:1), $0^\circ C$, 80% (97% ee) ; $H_2C=C(OMe)Me$, $pTsOH$ (cat.), DMF, t.a. ; c) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, puis MeOH, 90% (2 étapes) ; d) (+)-diisopropyle tartrate, $Ti(OiPr)_4$, $tBuOOH$, CH_2Cl_2 , $-20^\circ C$, 80% (de > 95%) ; e) TBDPSCI, Et_3N , DMAP (5 mol%), CH_2Cl_2 , t.a. ; f) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O , $0^\circ C$ - t.a. ; g) $MeSO_2Cl$, iPr_2NEt , CH_2Cl_2 , t.a. ; h) NaN_3 , DMF, $80^\circ C$; i) PPh_3 , THF- H_2O (10:1), t.a., 68% (5 étapes) ; j) EtOH, reflux, 90% ; k) $BnBr$ (3 équ.), $KHMDS$ (2.2 équ.), THF, $-78^\circ C$ - t.a. ; l) $BnBr$ (1.3 équ.) K_2CO_3 (2,6 équ.) MeCN, reflux ; m) $Bu_4NF \cdot 2H_2O$, THF, t.a. ; n) DMSO, $(COCl)_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$ - t.a., 74% (4 étapes) ; o) $H_2C=CHCH_2SiMe_3$, $TiCl_4$, CH_2Cl_2 , $-65^\circ C$, 71% (de > 95%) ; p) NMO, OsO_4 (cat.) $tBuOH-THF-H_2O$ (10:3:1), t.a. ; q) $NaIO_4$, $NaHCO_3$, THF- H_2O (1:1), t.a., 84% ; r) H_2 , Pd/C (10%), AcOEt, t.a. ; s) TFA- H_2O (8:1), t.a., 81%

Schéma II. 3

²⁹ Somfai, P.; Marchand, P.; Torsell, S.; Lindström, U. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1293.

La dihydroxylation asymétrique du diène **2.023**, suivie de l'acétalisation du diol ainsi obtenu et de la réduction de l'ester éthylique, conduisent à l'alcool allylique **2.025** avec 72% de rendement sur ces 3 premières étapes. L'époxydation asymétrique de Sharpless de celui-ci donne accès à l'époxyde énantiomériquement pur **2.026**. Après protection de l'alcool primaire en éther silylé, une série de rapides transformations conduit à la préparation de l'amine primaire **2.027** en 5 étapes, avec un rendement global de 68%. Cette dernière est alors chauffée dans l'éthanol au reflux afin d'initier la cyclisation intramoléculaire et former la pipéridine **2.028**. Cette refermeture se déroule suivant un processus de type *6-endo-tet*. Durant celui-ci, l'ouverture intramoléculaire de l'époxyde par l'amine primaire permet de fixer la configuration du centre asymétrique en jonction de cycle. Après protection de l'amine ainsi que de l'alcool secondaire, déprotection de l'alcool primaire suivie de son oxydation, l'aldéhyde **2.029** est obtenu. (Schéma II. 3)

Le dernier centre stéréogénique est alors créé par une réaction de Sakurai intermoléculaire, en présence d'allylsilane et de TiCl_4 , pour donner l'adduit **2.030** avec 71% de rendement et plus de 95% de diastéréosélectivité. Le clivage oxydatif de l'alcène terminal génère l'aldéhyde **2.031**. Enfin, la débenzylation par hydrogénolyse et l'amination réductrice concomitante complètent la synthèse de la (+)-Castanospermine **2.032**.

a. Synthèse d'une hydroxy-indolizidine par J.-P. Genêt³⁰

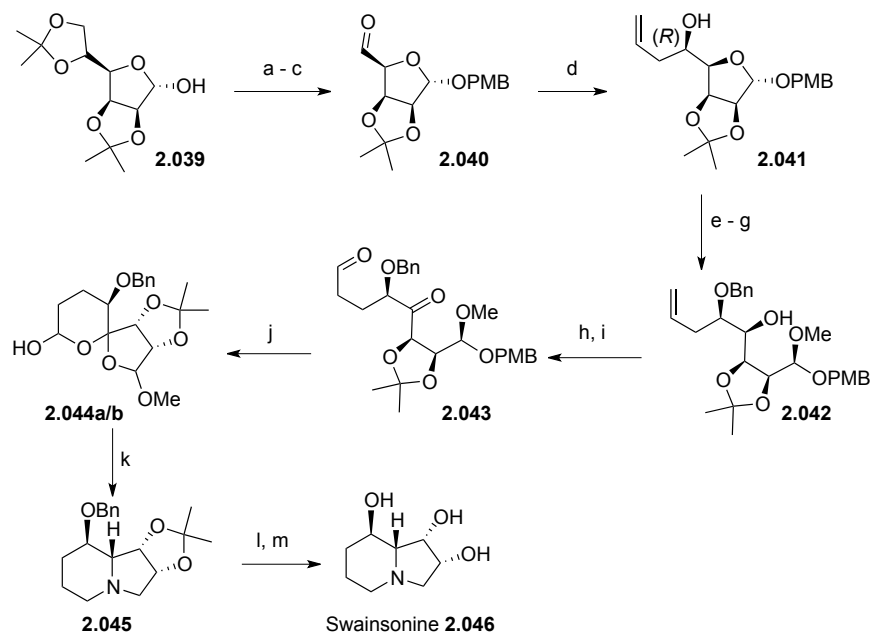
a) CDI, $\text{Mg}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{Et})_2$, 80% ; b) H_2 (6 bars), RuBr_2 (S)-MeOBiphep (1 mol%), CH_2Cl_2 , 50°C, 85% ; c) TFA, puis K_2CO_3 , EtOH- H_2O ; d) LiAlH_4 , THF, reflux, 61% (2 étapes)

Schéma II. 4

L'équipe du professeur Genêt a publié une courte et efficace voie de synthèse vers les noyaux indolizidines. Elle débute par la synthèse du β -céto-ester **2.034**, au départ du dérivé carbamate de l'acide pipécolique **2.033**. La réduction diastéréosélective du carbonyle permet la préparation de l'hydroxy-ester **2.036** avec un rendement de 85% et un excès diastéréoisomérique de 95%. Le haut degré de contrôle stéréochimique de cette réaction provient de l'utilisation d'un catalyseur de Ruthénium contenant le ligand atropoisomère (S)-MeOBiphep **2.035**. La conversion de l'adduit **2.036** en l'indolizidine **2.038** correspondante, est réalisée en deux étapes relativement triviales (déprotection du carbamate et cyclisation en tandem, suivie d'une réduction complète du lactame résultant **2.037**) et ce, avec un rendement global de 61%. (Schéma II. 4)

³⁰ Guerreiro, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Chirality* **2000**, 408.

II.1.2.2.3. Bicyclisation

a. Synthèse de la Swainsonine par D. R. Mootoo³¹

a) PMBCl, NaH, $n\text{Bu}_4\text{NI}$, DMF; b) AcOH; c) NaIO_4 , 80% (3 étapes); d) Allyltriméthylsilane, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 79%; e) BnBr , NaH, $n\text{Bu}_4\text{NI}$, DMF; f) IDCP, CH_2Cl_2 -MeOH; g) Zn, MeOH, Δ , 76% (3 étapes); h) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, Na_2O_2 ; i) Swern, 72% (2 étapes); j) DDQ, Et_3N , CH_2Cl_2 - H_2O , 59% (**2.044a**) et 20% (**2.044b**); k) NH_4HCO_2 , NaBH_3CN , MeOH, 69% (au départ de **2.044a**) ou 66% (au départ de **2.044b**); l) Pd-C, MeOH- HCO_2H , HCl 6M, THF- H_2O , 80%.

Schéma II. 5

Le groupe du Pr. Mootoo a pris le parti de choisir le 2,3:5,6-di-O-isopropylidène α -D-mannofuranose **2.039** comme point de départ de leur synthèse vers la (-)-Swainsonine **2.046**. Par une série de transformations classiques en chimie des sucres, ils obtiennent l'aldéhyde **2.040** avec 80% de rendement sur trois étapes. Ils réalisent sur ce dernier une allylation en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ afin de générer l'alcool homoallylique désiré **2.041**. L'isomère (R) peut être isolé avec un rendement de 79%. Le diastéréoisomère (S), quant à lui a été obtenu avec 3% de rendement. Après protection de **2.041** sous forme d'éther benzylique, l'ouverture du cycle tétrahydrofuranique est effectuée au

³¹ Zhao, H.; Hans, S.; Cheng, X.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1761.

moyen de perchlorate d'iodonium dicollidine (IDCP) suivi d'un traitement au zinc dans le méthanol, conduisant ainsi à la formation de l'adduit **2.042**. L'oxydation de l'alcool libre résultant ainsi que le clivage oxydatif de l'alcène terminal permettent la synthèse de l'aldéhyde **2.043**. Ce dernier sert alors de précurseur pour l'obtention du spirocétal **2.044**. Celui-ci est obtenu sous la forme d'un mélange de deux isomères qui peuvent être séparés par chromatographie. Fait amusant, lorsque l'étape d'amination réductrice est réalisée de manière séparée sur chacun de ces deux composés, seule l'indolizidine **2.045** est obtenue.

Les deux dernières étapes consistent en la déprotection de l'alcool benzylé ainsi que du cétal. Ces deux réactions permettent de compléter la synthèse de la (-)-Swainsonine **2.046**. (Schéma II. 5)

a. Synthèse de l'indolizidine 223J par R. A. Shenvi³²

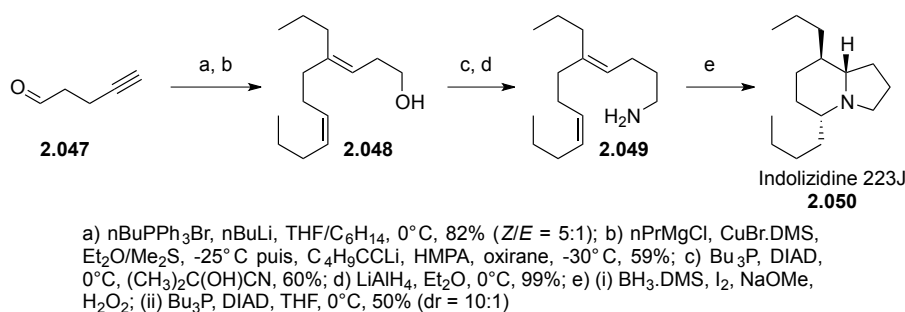


Schéma II. 6

La stratégie suivie par le Pr. Shenvi et ses collaborateurs consiste formellement en une double hydroamination intramoléculaire. Pour ce faire, ils synthétisent le précurseur **2.049** au départ du 4-pentynal **2.047**. Ce dernier subit une séquence impliquant une carbocupration³³ suivie d'une alkylation afin de générer l'alcool homoallylique **2.048**.

³² Pronin, S. V.; Tabor, M. G.; Jansen, D. J.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2012.

³³ Marfat, A.; McGuirk, P. R.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3888.

Celui-ci subit alors une cyanation de type Mitsunobu suivie de la réduction du nitrile résultant en amine primaire **2.049**. (Schéma II. 6)

L'étape-clé de cette approche consiste en une hydroboration immédiatement suivie d'une cyclisation dans des conditions de type Mitsunobu. Le mécanisme proposé pour cette double réaction est constitué d'une première étape impliquant une double-hydroboration qui conduit à la formation de l'intermédiaire **2.051**. Ce dernier est transformé en iodoamine **2.052** qui subit une migration d'alkyle pour conduire à l'amine boronique bicyclique **2.053**. L'oxydation de celle-ci par l'eau oxygénée produit l'adduit isolable **2.054**. La conversion de cet amino-alcool en indolizidine 223J est obtenue via une réaction de Mitsunobu. (Schéma II. 7)

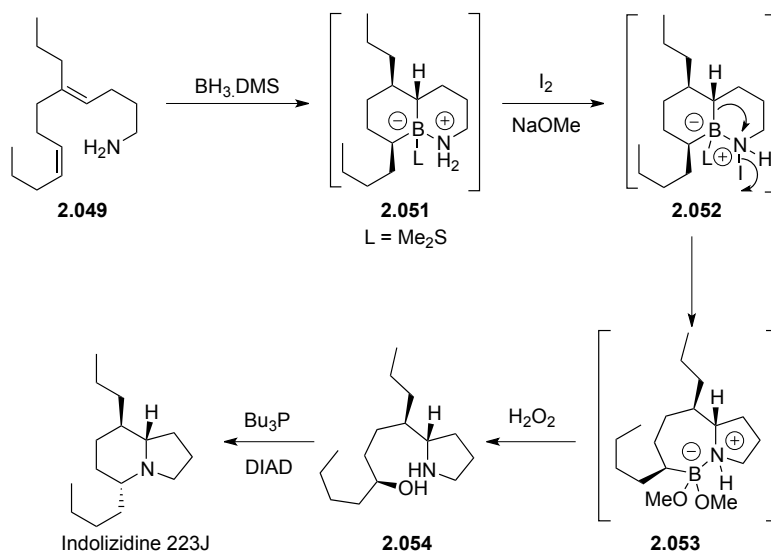


Schéma II. 7

II.1.3. Un exemple d'indolizidine : la Tashiromine

II.1.3.1. Isolation et propriétés de la Tashiromine



Maakia Tashiroi

Figure II. 3

Isolée de *Maakia Tashiroi*,³⁴ la Tashiromine fut l'objet de plusieurs synthèses totales. Plus que son utilité pharmacologique, c'est son intérêt en tant que cible synthétique qui a attiré les chimistes. Cet alcaloïde simple est, en effet, souvent utilisé comme *benchmark* pour tester l'efficacité des méthodologies de synthèse d'indolizidines. (Figure II.3)

II.1.3.2. Revue de la littérature

Dans la littérature, la synthèse de la Tashiromine a fait l'objet de plus de 44 publications différentes.³⁵

Dans les pages qui suivent, nous allons principalement nous intéresser à trois d'entre-elles. La première sera celle décrite en 1989³⁶ par Beckwith et Westwood qui se trouve être l'une des premières synthèses totales de la Tashiromine, avant même son isolation et sa caractérisation en tant que produit naturel. La seconde sera celle décrite par l'équipe du Pr. Dieter en 2001,³⁷ dont la dernière étape

³⁴ Ohmiya, S.; Kubo, H.; Otomasu, H.; Murakoshi, I. *Heterocycles* **1990**, *30*, 537.

³⁵ La dernière synthèse totale décrite lors de la rédaction du présent document a été publiée par le Pr. Kise : Kise, N. ; Inoue, Y. ; Sakurai, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3281. Par ailleurs, la dernière synthèse formelle publiée a été réalisée par l'équipe du Pr. Koley : Koley, D.; Srinivas, K. ; Krishna, Y. ; Gupta, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3934.

³⁶ Beckwith, A. L. J.; Westwood, S. W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5269.

³⁷ Dieter, R. K.; Watson, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7725.

d'hydroboration nous sera utile pour nos travaux. Nous terminerons par celle décrite par l'équipe du Pr. Chiou en 2011.³⁸

II.1.3.2.1. Synthèse de A. L. J. Beckwith et S. W. Westwood

Lors de cette synthèse, nous retrouvons une des stratégies explicitées précédemment dans laquelle la construction du noyau bicyclique se fait en deux étapes. En effet, l'élaboration du cycle à 6 chaînons s'effectue initialement tandis que celle du cycle à 5 n'intervient qu'en fin de synthèse.

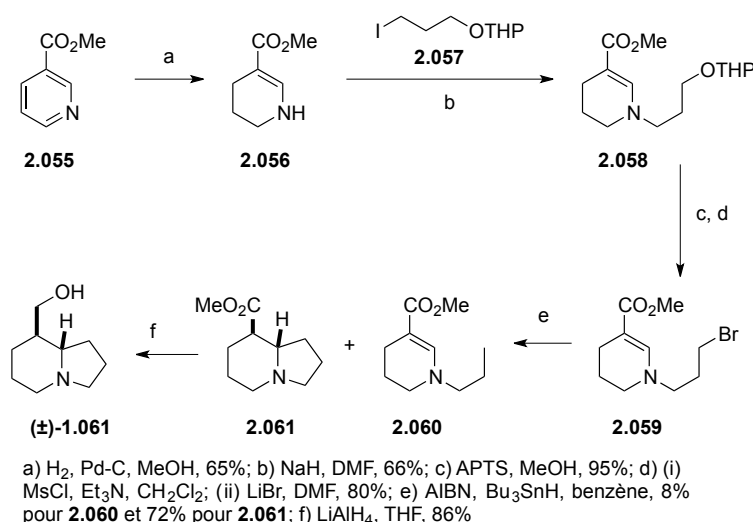


Schéma II. 8

Après une réduction partielle de la 2-carbométhoxypyridine **2.055**,³⁹ l'énamine conjuguée **2.056** est N-alkylée par l'iodo-éther **2.057**. L'alcool terminal est alors déprotégé et substitué afin de préparer le bromure **2.059** avec 80% de rendement sur ces deux dernières étapes. Une cyclisation radicalaire permet ensuite la construction du noyau indolizidine **2.061**. Il est intéressant de

³⁸ Chiou, W.-H.; Lin, Y.-H.; Chen, G.-T.; Gao, Y.-K.; Tseng, Y.-C.; Kao, C.-L.; Tsai, J.-C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3562.

³⁹ Wenkert, E.; Dave, K. G.; Lewis, R. G.; Oishi, T.; Stevens, R. V.; Terashima, M. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 747.

remarquer que cette transformation ne produit que très minoritairement d'adduit déhalogéné **2.060**. La réduction de l'ester méthylique en alcool primaire termine la synthèse de la (±)-Tashiromine **1.061**. (Schéma II. 8)

II.1.3.2.2. Synthèse de R. K. Dieter

A l'inverse de la précédente, la synthèse développée par Dieter et ses collaborateurs⁴⁰ commence par l'introduction du cycle à 5 chaînons et est suivie par la construction du cycle à 6.

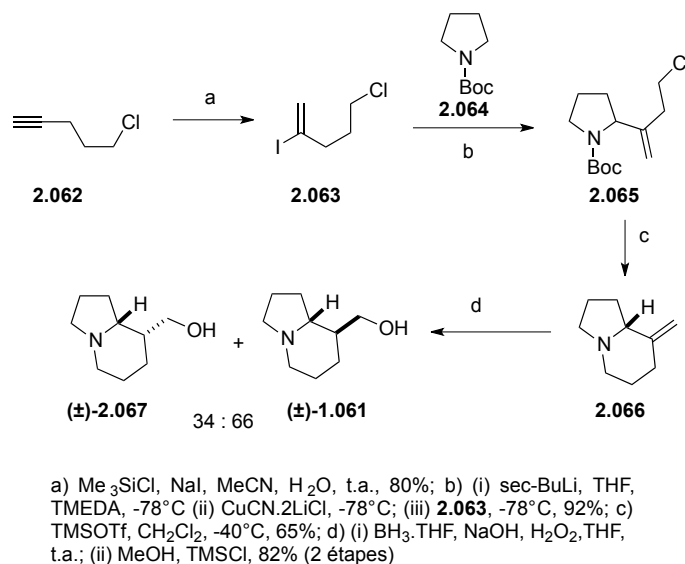


Schéma II. 9

Le schéma réactionnel suivi débute par la transformation de l'alcyne **2.062** en iodure vinylique **2.063**. Ce dernier est ensuite couplé au cuprate dérivé de la N-Boc-pyrrolidine **2.064** afin de former l'adduit **2.065**. La déprotection de l'amine et son traitement en milieu basique promeut la cyclisation intramoléculaire et génère de ce fait la structure indolizidinique **2.066** désirée avec d'excellents rendements. L'hydroboration de l'*exo*-méthylène permet de compléter la séquence en

⁴⁰ Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5937.

produisant un mélange de (±)-Tashiromine **1.061** et de (±)-5-*epi*-Tashiromine **2.067** dans un rapport 2 : 1. (Schéma II. 9)

II.1.3.2.3. Synthèse de W.-H. Chiou

Cette récente synthèse de la Tashiromine est basée sur la formation simultanée du cœur bicyclique indolizidinique.

Le précurseur de cette double cyclisation, l'amide **2.071**, est facilement synthétisé au départ de l'ester homopropargylique **2.068**.⁴¹ En effet, ce dernier est couplé à l'iodure aromatique **2.069** par une réaction de Sonogashira afin de générer l'ester **2.070**. Celui-ci est ensuite hydrolysé en son acide correspondant avant d'être transformé en allylamide **2.071**. (Schéma II. 10)

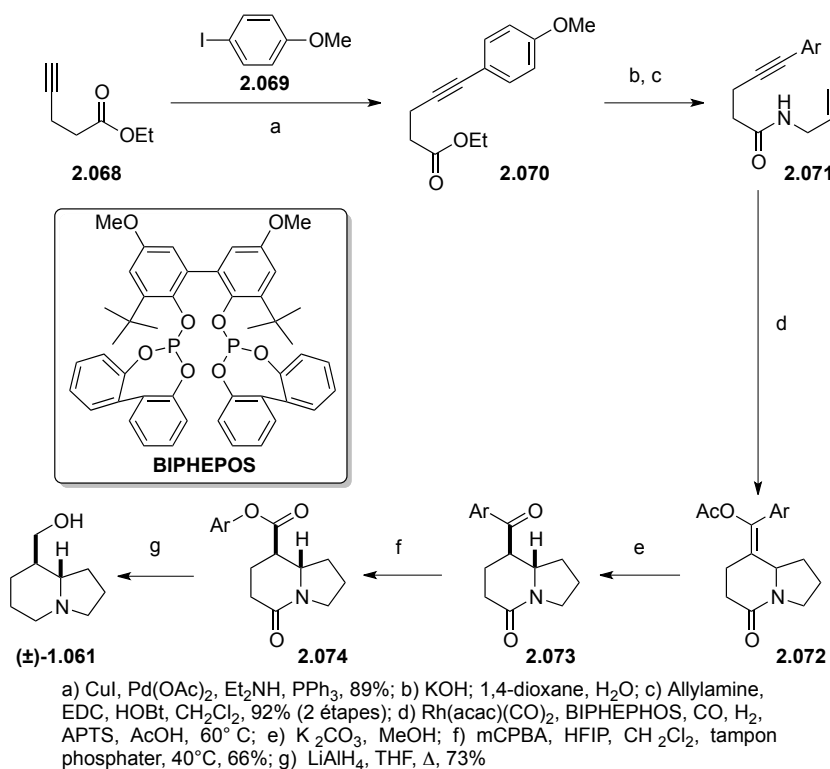


Schéma II. 10

⁴¹ Chiou, W.-H.; Lin, Y.-H.; Gao, Y.-K. *Synlett* **2011**, 5, 663.

L'étape-clé de cette synthèse procède *via* un processus domino impliquant une hydroformylation de l'alcène terminal suivie d'une double cyclisation qui termine par la capture du cation vinylique **2.076b** par l'ion acétate. (Schéma II. 11)

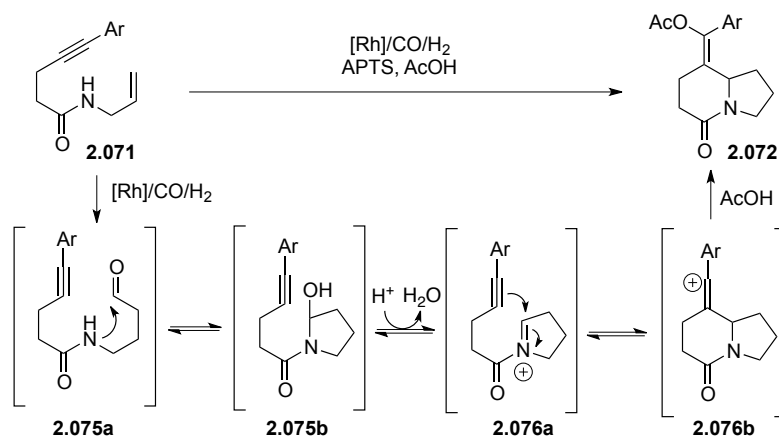


Schéma II. 11

L'hydrolyse en milieu basique de l'éther d'énol **2.072** forme la cétone **2.073** avec un contrôle diastéréoisomérique parfait en faveur du produit *syn*. Le traitement de cette cétone dans les conditions développées par Uneyama,⁴² suivi d'une réduction complète de l'ester **2.074** ainsi produit, complètent la synthèse.

C'est sur cette synthèse que nous terminerons notre rapide survol de la littérature concernant la préparation de ces petits noyaux alcaloïdes que sont les indolizidines. Il est à présent temps de présenter l'approche originale développée durant nos travaux de recherches.

⁴² Kobayashi, S. ; Tanaka, H. ; Uneyama, K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1547.

II.2. Nouvelle approche vers les alcaloïdes bicycliques fusionnés

Comme indiqué dans le chapitre précédent, nous nous sommes intéressés à l'application de la méthodologie utilisant les orthoesters comme agents d'annélation à la synthèse d'alcaloïdes bicycliques.

Pour ce faire, nous avons tout d'abord dû choisir comme partenaire nucléophile un éther d'énol silylé contenant un atome d'azote. Au vu des résultats antérieurs en série oxygénée avec le TMSO-furane **1.043**,⁴³ c'est donc tout naturellement que nous nous sommes tournés vers l'utilisation de son équivalent azoté : le TBSO-Pyrrole (abrégé TBSOP) **1.056**. (Figure II. 4)

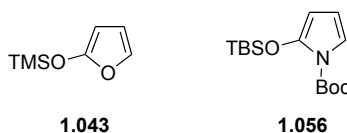


Figure II. 4

Remarquons l'emploi d'un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle au lieu d'un triméthylsilyle. En effet, ce dernier s'est révélé beaucoup trop instable à manipuler et donc peu utile pour nos recherches.

II.2.1. Etude de la condensation

II.2.1.1. Synthèse des précurseurs

La première étape de notre étude consiste en la synthèse des précurseurs de condensation que sont le TBSOP **1.056** et les divers orthoesters fonctionnalisés.

II.2.1.1.1. Préparation du TBSOP

Dans la littérature, le TBSOP **1.056** est classiquement préparé *via* l'oxydation du pyrrole **2.077** en pyrrolidinone **2.078** suivie de la N-

⁴³ Voir Chapitre I, p. 33.

protection de l'amide sous forme de carbamate et de la formation de l'éther d'énol silylé.⁴⁴ (Schéma II. 12)

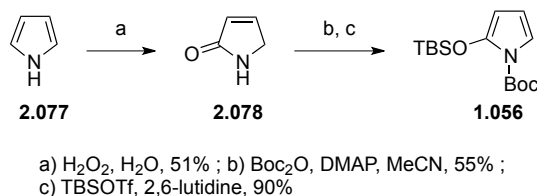


Schéma II. 12

Cette méthode présentant certains désavantages assez gênants (reproductibilité aléatoire, utilisation de peroxydes) dans l'optique d'une utilisation à grande échelle, nous nous sommes tournés vers une alternative beaucoup plus pratique. Cette dernière, développée au sein des laboratoires Abbot, permet la préparation du TBSOP **1.056** sur une échelle pilote.⁴⁵ Elle implique la cyclisation intramoléculaire de l'acide aminé racémique **6.079**, suivie de la protection de l'amide sous forme de carbamate et du traitement désilylant de celui-ci pour former le β -hydroxylactame **2.080** avec d'excellents rendements. Après déshydratation de l'alcool secondaire, l'éther d'énol silylé est formé dans des conditions classiques conduisant ainsi au produit désiré. (Schéma II. 13)

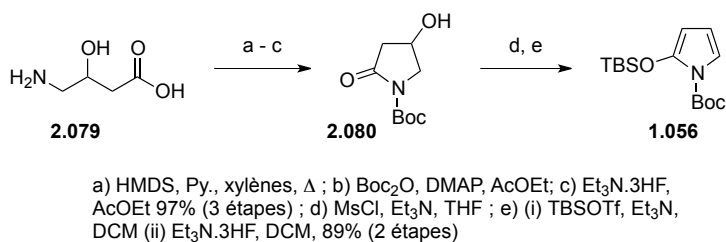


Schéma II. 13

Cette procédure possède en réalité plusieurs avantages non négligeables vis-à-vis de la précédente. En effet, les trois premières étapes se font séquentiellement, sans isolation d'aucun intermédiaire, et

⁴⁴ Casiraghi, G. Rassu, G. *Synthesis* **1995**, 607.

⁴⁵ Tian, Z. ; Rasmussen, M. ; Wittenberger, S. J. *Org. Proc. Res. & Dev.* **2002**, 6, 416.

la formation du lactame **2.080** ne nécessite aucune purification ; celui-ci précipitant directement dans le milieu réactionnel. De plus, il est stable à l'air, ne craint ni l'humidité ni la lumière et peut donc se stocker sur de très longues périodes à température ambiante. Enfin, sa conversion en TBSOP s'effectue en quelques heures seulement, ce qui fait de lui un intermédiaire de synthèse idéal.

II.2.1.1.2. Synthèse des orthoesters fonctionnalisés.

La deuxième partie de ce travail préliminaire consiste en la préparation d'orthoesters fonctionnalisés.

Ces derniers ne portant pas de groupements sensibles aux conditions acides, ont pu être synthétisés via la méthode de Pinner modifiée décrite précédemment.⁴⁶

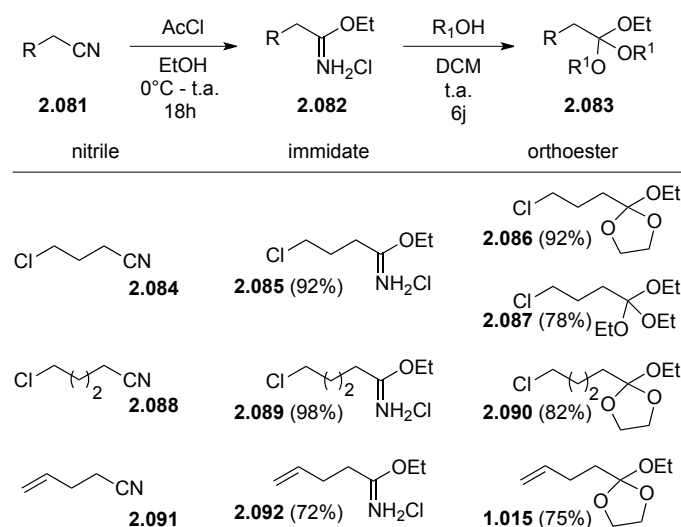


Schéma II. 14

Comme nous pouvons le constater dans le schéma ci-dessus, les divers orthoesters ont pu être obtenus avec de bons, voire excellents rendements. Il est à noter que la chute de rendement observée durant la

⁴⁶ Voir : Chapitre I, pp. 23-24.

préparation de l'imidate **2.092** est principalement due à l'hygroscopicité très marquée de ce dernier. (Schéma II. 14)

Par ailleurs, eu égard à son prix, le 5-pentenitrile **2.091** fut préparé par nos soins et non acheté.

Pour ce faire, nous avons initialement suivi l'approche synthétique débutant par la mono-élimination du 1,2-dibromobutane **2.093**, pour générer le 4-bromobutène **2.094**. Le déplacement du brome par le cyanure de potassium complète la préparation du nitrile **2.091**. (Schéma II. 15)

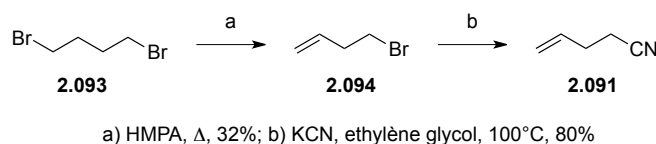


Schéma II. 15

Malheureusement, cette séquence souffre de plusieurs défauts relativement gênants. Le premier est, bien évidemment, le faible rendement de la première étape, ce qui grève de manière importante l'efficacité globale de la séquence (25% sur deux étapes). Le second inconvénient est l'utilisation d'HMPA comme réactif et comme solvant pour effectuer cette mono-élimination. Une alternative à l'usage de ce réactif, à la fois coûteux et toxique, a été décrite par K. B. Wagener en 2004.⁴⁷ Malheureusement, nous n'avons pas pu obtenir le produit désiré suivant cette méthode. (Schéma II. 16)

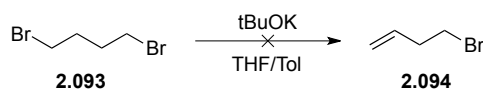


Schéma II. 16

⁴⁷ Baughman, T. W.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943.

Pour palier ces défauts, une autre voie a été explorée. En effet, R. M. Denton a récemment publié une nouvelle méthode de préparation de nitriles par déshydratation d'oximes activées *in situ*.⁴⁸

Durant son mémoire, Thomas Xhurdebise s'est penché sur son application à la préparation du 5-pentenitrile **2.091**.⁴⁹

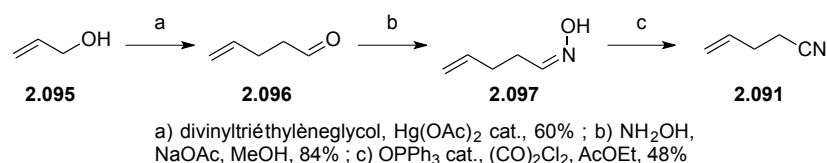


Schéma II. 17

Cette nouvelle séquence débute par la formation du 4-pentenal **2.096** au départ de l'alcool allylique **2.095**. Bien que son rendement ne soit pas très élevé, cette réaction a, comme énormes avantages, d'être peu coûteuse, d'être très facile à mettre en œuvre et d'offrir des capacités de « scale-up » importantes.⁵⁰ La formation subséquente de l'oxime **2.097** se déroule de manière tout à fait convenable et la déshydratation de cette dernière nous permet d'obtenir le nitrile **2.091** désiré avec un rendement global de 24% sur trois étapes. (Schéma II. 17)

Nonobstant sa longueur, cette approche nous permet d'obtenir le nitrile précurseur d'orthoester de manière beaucoup plus pratique que précédemment et ce, avec des rendements globaux quasi similaires.

Ayant nos précurseurs en mains, nous nous sommes tournés vers l'une des étapes clés de notre méthodologie : le couplage de Mukaiyama entre notre éther d'énol silylé TBSOP **1.056** et un orthoester fonctionnalisé.

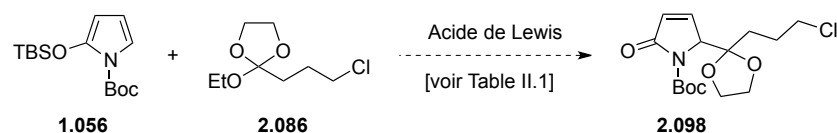
⁴⁸ Denton, R. M.; An, J.; Lidovska, P.; Lewis, W. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2899.

⁴⁹ Xhurdebise, T. *Mémoire de Licence* **2012**, UCL.

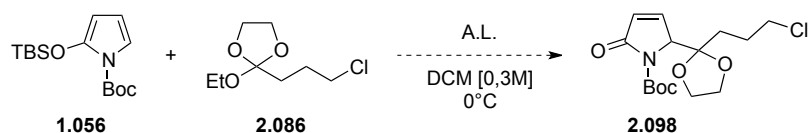
⁵⁰ (a) On effectue cette réaction en routine sur des échelles pouvant fournir jusqu'à 100g de 4-pentenal ; (b) de Mérode, T. *Thèse de doctorat*.

II.2.1.2. Etude de la condensation

Pour débiter nos investigations, nous avons décidé d'utiliser l'orthoester ω -halogéné **2.086** comme partenaire de condensation. (Schéma II. 18)



Le premier paramètre qui a été étudié est celui concernant la nature et la quantité d'acide de Lewis à utiliser.



Entrée	Acide de Lewis	Rendement
1	ZnCl ₂ (0.7 éq.)	20%
2	ZnCl ₂ (1.4 éq.)	77%
3	Zn(OTf) ₂ (1.4 éq.)	0% ^a
4	BF ₃ .OEt ₂ (0.7 éq.)	4%
5	BF ₃ .OEt ₂ (1.4 éq.)	6%
6	La(OTf) ₃ (1.4 éq.)	0% ^a
7	TiCl ₄ (0.7 éq.)	0% ^b
8	Ti(iOPr) ₄ (0.7 éq.)	0% ^a
9	TMSOTf (0.7 éq.)	0% ^a
10	TMSOTf (1.4 éq.)	0% ^a

^a TBSOP récupéré + dégradation de l'orthoester

^b Dégradation totale

Table II. 1

Comme on peut le constater dans le tableau ci-dessus, le ZnCl₂ semble être le meilleur choix. En effet, seul ce dernier nous a permis d'obtenir le produit désiré avec un rendement raisonnable (entrée 2). On remarque également que la quantité d'acide de Lewis a du être doublée par rapport aux conditions développées précédemment (entrée 1). (Table II. 1)

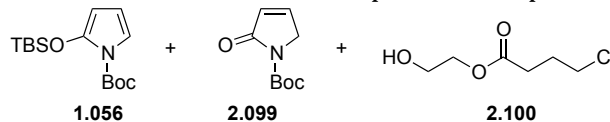


Figure II. 5

Il est intéressant de noter que l'amide **2.099** provient de l'hydrolyse du TBSOP **1.056** tandis que l'ester glycolique **2.100** trouve son origine dans l'hydrolyse de l'oxonium **2.101**, formé par réaction de l'orthoester avec l'acide de Lewis. (Schéma II. 19)

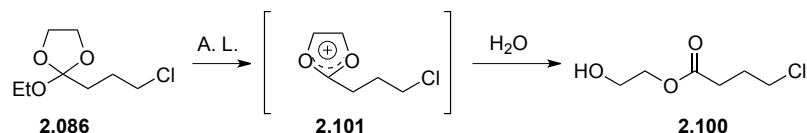


Schéma II. 19

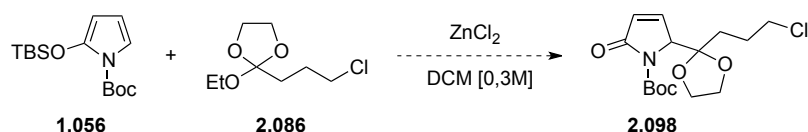
A ce stade de notre étude, il est important de noter que cette réaction de condensation nous a posé un défi certain en termes de reproductibilité. En effet, bien qu'ayant en mains l'acide de Lewis le plus optimal pour la réaliser, nous nous sommes heurtés à de fortes variations de rendement d'une expérience à l'autre.

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de cette situation :

- Le premier consiste en l'humidité résiduelle contenue dans le milieu réactionnel. En effet, il a été montré (par ajout volontaire d'eau dans le milieu) que l'eau avait un pouvoir « quenchant » important. Nous avons alors supposé que cette humidité avait pour origine principale le ZnCl_2 , ce dernier étant un solide très hygroscopique. Pour éliminer cette source d'eau, nous avons décidé de changer de méthode de séchage du chlorure de zinc. Auparavant, nous le chauffions à 130°C sous vide durant une nuit. Dorénavant nous procédons via la fonte complète répétée du ZnCl_2 à haute température et ce, sous vide.

- Le deuxième facteur qui pourrait causer des errements de rendements, peut trouver son origine dans la granulométrie du ZnCl_2 présent dans le mélange réactionnel. En effet, la réaction est hétérogène, le ZnCl_2 n'étant pas soluble dans le dichlorométhane.
- Le dernier paramètre est la pureté et la qualité du ZnCl_2 lui-même. Lorsque la réaction a été effectuée en utilisant un nouveau lot de chlorure de zinc, nous nous sommes effectivement aperçu que les rendements obtenus étaient devenus reproductibles.

Le deuxième paramètre examiné a été celui de la température de réaction. En effet, jusqu'à présent les réactions étaient conduites à 0°C et les rendements plafonnaient à 77%. Nous avons voulu tester si un changement de température pouvait influencer la performance de ce couplage.

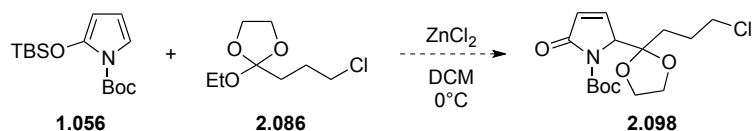


Entrée	Température	Rendement
1	0°C	77%
2	0°C - t.a.	41%
3	t.a.	21%
4	-20°C	0%
5	-78°C	0%

Table II. 2

Comme on peut le constater dans le tableau ci-dessus, lorsque le milieu réactionnel est agité à une température supérieure à 0°C , le rendement chute dramatiquement, passant de 77% à seulement 21% lorsque la réaction est réalisée entièrement à température ambiante (entrée 3). Par ailleurs, lorsque la condensation est effectuée à plus basse température, aucune conversion n'est observée (entrées 4 et 5). (Table II. 2)

Le paramètre suivant étudié concerne la concentration des divers réactifs.



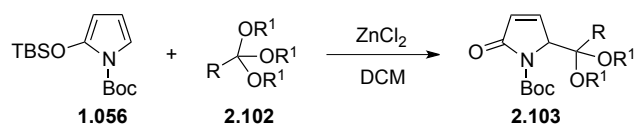
Entrée	Concentration	Rendement
1	0.3 M	77%
2	0.015 M	16%
3	0.6 M	42%
4	1 M	12%

Table II. 3

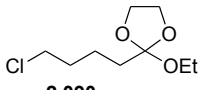
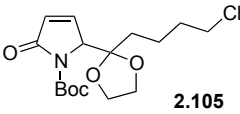
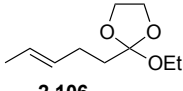
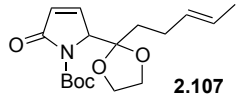
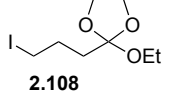
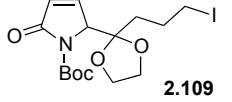
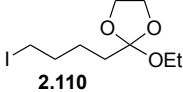
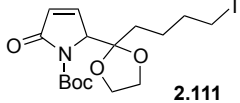
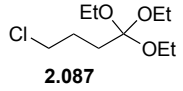
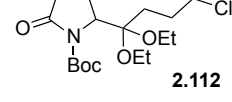
Il semblerait que la concentration ait également un rôle non négligeable dans cette réaction. En effet, lorsque l'on s'écarte de la valeur optimale de 0.3 M, on remarque une diminution conséquente du rendement. (Table II. 3)

Ayant en mains les conditions optimales, nous pouvons nous intéresser à l'exemplification de cette condensation.

Pour ce faire, en collaboration avec les Dr. S. Songarsa, H. Lubin et B. Driesschaert, nous avons couplé divers orthoesters fonctionnalisés à notre éther d'énol silylé TBSOP **1.056**.



Entrée	Orthoester	Produit	Rendement
1	 2.086	 2.098	77%
2	 1.015	 2.104	73%

3	 2.090	 2.105	64%
4	 2.106	 2.107	50% ^a
5	 2.108	 2.109	65% ^b
6	 2.110	 2.111	61% ^b
7	 2.087	 2.112	12%

^a Réaction effectuée par le Dr. Songarsa et le Dr. Lubin

^b Réaction effectuée par B. Driesschaert

Table II. 4

Comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-dessus (Table II. 4), cette réaction de condensation peut s'effectuer avec une gamme assez variée d'orthoesters. Nous pouvons néanmoins noter que l'emploi d'un orthoester acyclique conduit à une chute sensible du rendement (entrée 7). Nous pouvons expliquer cette observation par la conjugaison de deux facteurs :

- Le TBSOP **1.056** possède une réactivité plus faible que son équivalent oxygéné utilisé dans les travaux précédents.⁵¹ En effet, l'action conjuguée de la présence d'un groupement silylé plus stable avec celle d'un carbamate diminue la nucléophilicité du pyrrole
- La réactivité de l'oxonium **2.113**, dérivé d'un orthoester acyclique, est moins importante que celle de l'oxonium cyclique **2.114**. En effet, l'encombrement stérique est plus conséquent dans le premier

⁵¹ Voir Chapitre I, p. 34.

tandis que le second présente une tension de cycle, logiquement absente dans l'adduit acyclique. (Figure II. 6)

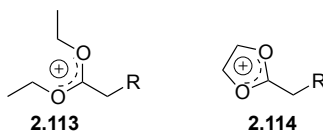


Figure II. 6

Ayant ces produits de condensation en mains, nous nous sommes intéressés à leur emploi comme précurseurs d'alcaloïdes bicycliques fusionnés.

II.2.2. Cyclisation et application en synthèse

Lorsque l'on examine attentivement l'adduit de couplage **2.098**, on peut identifier trois voies de cyclisation intramoléculaire.

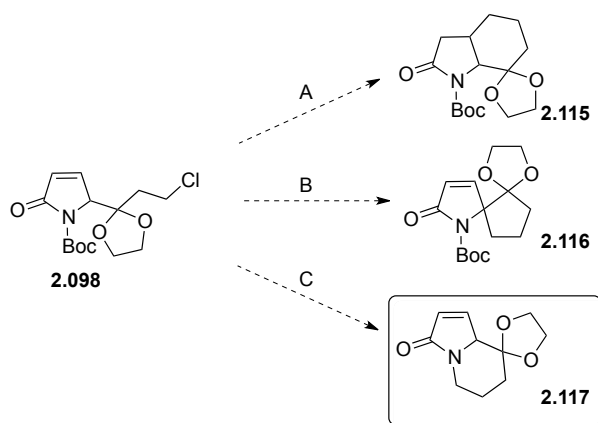


Schéma II. 20

La première voie nous mène à une structure de type perhydroindole **2.115**. Dans la seconde voie, nous pourrions avoir accès à des composés aza-spirocycliques tels que l'adduit **2.116**. Enfin, dans la troisième, nous pouvons entrer dans la famille des alcaloïdes indolizidiniques, illustrée par la structure **2.117**. (Schéma II. 20)

Dans le reste de ce chapitre, nous nous focaliserons principalement sur l'exploration de cette dernière voie de synthèse.

II.2.2.1. Construction du noyau bicyclique

Lorsque B. Driesschaert a commencé cette étude,⁵² il a remarqué que le traitement en milieu basique du produit **2.118**, issu du clivage du carbamate, ne permettait pas de synthétiser l'indolizidinone **2.117** désirée. (Schéma II. 21)

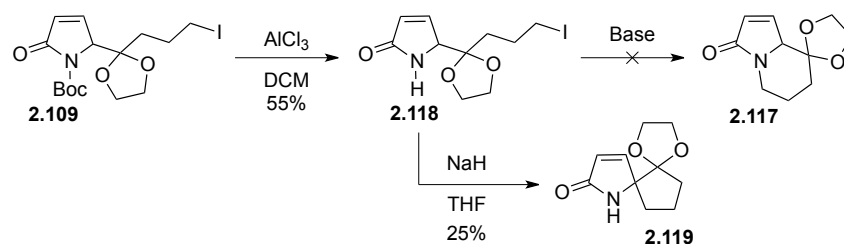


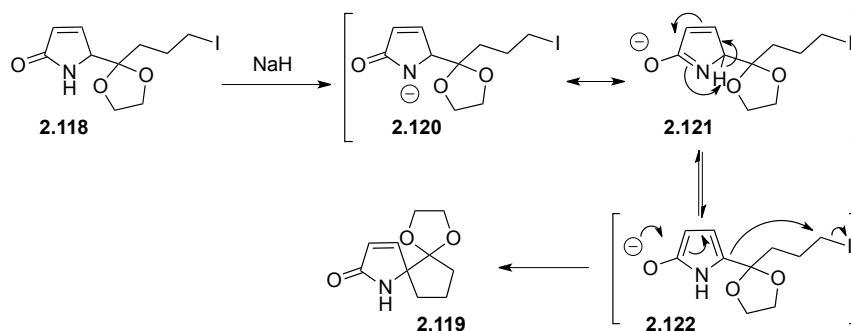
Schéma II. 21

Par ailleurs, lorsqu'il a mis l'amide α,β -insaturée **2.118** en présence de NaH , il a eu la surprise d'observer la formation du spirocycle **2.119**.

Cette réaction inattendue peut être expliquée de la manière suivante : sous l'action du NaH , le proton le plus acide,⁵³ c'est-à-dire celui porté par l'azote, est déprotonné en premier pour former l'amidure **2.120**. Par la suite, la forme de résonance **2.121** de ce dernier va subir une migration sigmatropique [1,5] afin de générer l'anion conjugué **2.122**. Ce dernier peut alors déplacer intramoléculairement l'iodure primaire afin de former l'aza-spirocycle **2.119**. (Schéma II. 22)

⁵² Maulide, N. *Thèse de doctorat* **2007**, 371.

⁵³ Bordwell, F.G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4218.



Afin d'éviter cette réaction non désirée, il est nécessaire d'empêcher cette migration. Pour ce faire, nous avons décidé de réduire préalablement l'amide α,β -insaturée en la traitant par du borohydrure de sodium en présence de chlorure de nickel.⁵⁴ Par ailleurs, et afin d'éviter la réduction concomitante de l'iodure primaire, nous avons utilisé l'adduit chloré **2.098** comme point de départ de notre synthèse.

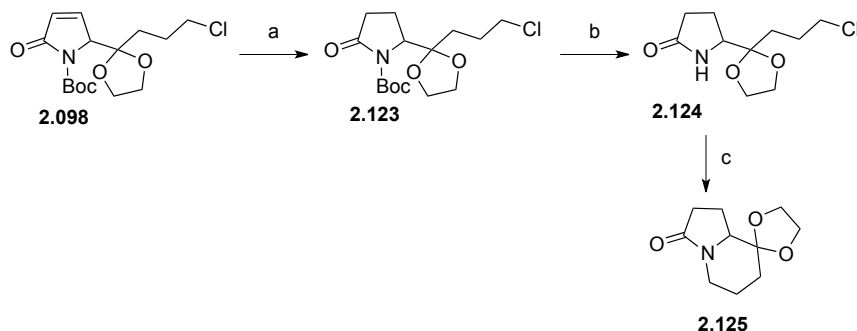


Schéma II. 23

Après réduction du lactame, la déprotection du carbamate s'effectue avec un excellent rendement, formant l'amide **2.124**. Cette dernière est ensuite traitée en conditions basiques afin de promouvoir la cyclisation intramoléculaire. L'indolizidinone **2.125** est ainsi synthétisée avec un très bon rendement. (Schéma II. 23)

⁵⁴ (a) Back, T. G.; Baron, D. L.; Yang, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2407. (b) Georghe, A.; Schulte, M.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2173.

Il est à noter que l'utilisation d'un dérivé chloré, en lieu et place d'un composé iodé, nous a contraint à effectuer cette réaction en chauffant au reflux le mélange réactionnel.

Par la suite, cette séquence fut étendue en utilisant l'adduit de condensation **2.105**. Ce qui nous a conduit à la formation du bicycle 5-7 fusionné **2.128** avec des rendements très satisfaisants. (Schéma II. 24)

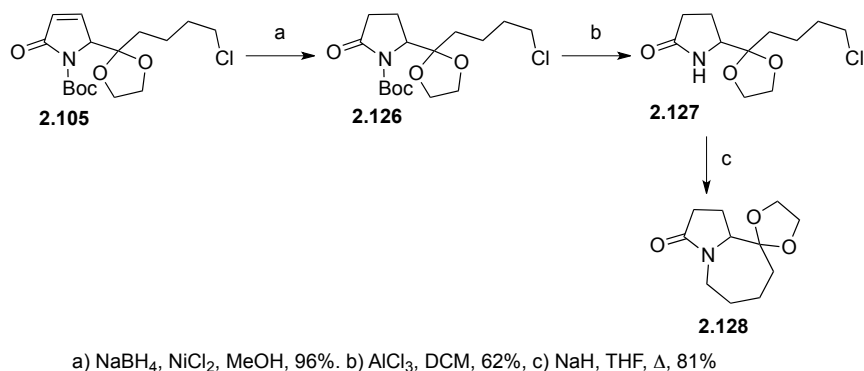


Schéma II. 24

II.2.2.2. Application en synthèse totale

Afin d'illustrer le potentiel synthétique de notre approche vers les indolizidines, la (±)-Tashiromine **1.061** nous a semblé être la candidate idéale pour une synthèse totale. En effet, cette dernière pourrait être préparée, en quelques étapes, au départ de notre intermédiaire bicyclique **2.125**. (Schéma II. 25)

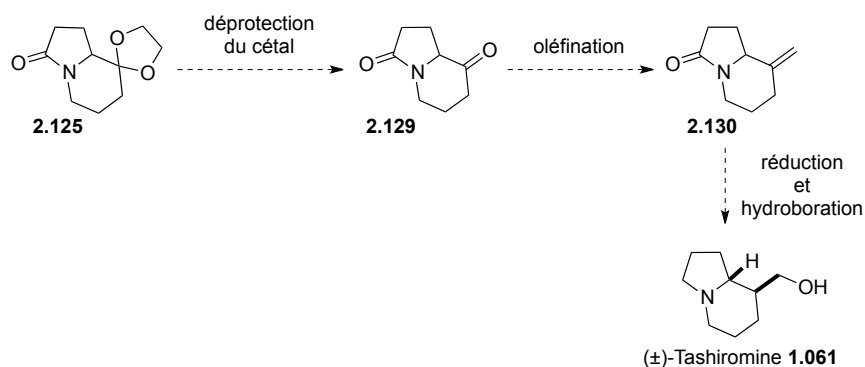
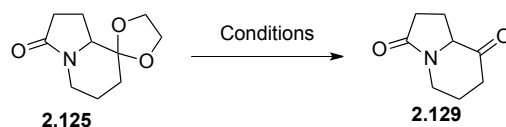


Schéma II. 25

La séquence débiterait par le clivage de la fonction cétal afin de former la cétone correspondante **2.129**. Cette dernière serait ensuite oléfinée afin de générer l'indolizidinone *exo*-méthylène **2.130**. Pour terminer, cet alcène terminal subirait une hydroboration diastéréosélective qui induirait la réduction concomitante de l'amide en amine.

II.2.2.2.1. Clivage de la dioxolane

Comme mentionné précédemment, la première étape dans notre plan de synthèse consiste donc à hydrolyser le cétal cyclique. Cette transformation, bien que très simple à priori, nous a en réalité causé bien des soucis.



Entrée	Réactif	Solvant	Température	Temps	Résultat
1	HCl	THF/H ₂ O	reflux	24h	0%
2	HCl (pH = 1)	MeOH/H ₂ O	t.a.	72h	0%
3	HCl (pH = 1)	MeOH/H ₂ O	reflux	24h	0%
4	H ₂ SO ₄	MeOH/H ₂ O	reflux	24h	dégradation
5	TFA (80%)	/	t.a.	24h	0%
6	TFA (80%)	/	reflux	24h	0% + dégradation
7	AcOH	THF/H ₂ O	reflux	24h	0%
8	CAN (tampon borate)	MeCN	reflux	24h	0%
9	CAN / py.	MeCN	reflux	24h	0%
10	BBr ₃	DCM	-78°C	2h	50% + dégradation
11	BBr ₃	DCM	-78°C	3h	30% + dégradation
12	BBr ₃	DCM	-47°C	30 min	25% + dégradation
13	FeCl ₃	DCM	reflux	24h	0%

Table II. 5

Comme on peut le remarquer dans le tableau précédent, aucune des conditions expérimentales testées ne nous a permis d'isoler l'indolizidinone **2.129**. L'utilisation d'un acide de Brønsted n'a conduit qu'à la récupération du produit de départ, voire uniquement à la dégradation de ce dernier (entrées 1 à 7). Ces expériences démontrent une stabilité inattendue du cétal **2.125** dans ces conditions. Cette observation n'est pas sans rappeler les déboires qu'a connus le Dr. Maulide lors de ses tentatives de déprotection d'un acétal durant ses travaux de synthèse des spirolactones.⁵⁵ Seul l'usage d'un acide de Lewis tel que le BBr_3 nous a permis de former la cétone désirée (entrées 10 à 12). Malheureusement, il ne nous a pas été possible de l'isoler du brut réactionnel.⁵⁶ (Table II. 5)

Pour expliquer ce manque de réactivité, nous suspectons que la présence d'un groupement électrocapteur tel que l'amide en α du cétal soit responsable de la déstabilisation de l'oxonium formé durant le processus d'ouverture de la dioxolane. Ce faisant, le temps de vie de cet intermédiaire **2.131** serait diminué d'une manière telle que sa capture par de l'eau deviendrait impossible. (Schéma II. 26)

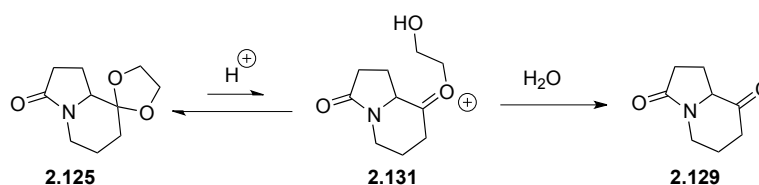


Schéma II. 26

Afin de diminuer cet effet électrocapteur, nous avons décidé de réduire le lactame **2.125** en amine tertiaire **2.132** au moyen de LiAlH_4 . (Schéma II. 27)

⁵⁵ Maulide, N. *Thèse de doctorat* **2007**, 334.

⁵⁶ D'autres conditions que celles reprises dans la table II.5 ont également été testées : variation de la molarité et / ou de la température. Il ne nous cependant pas semblé pertinent de les détailler ici.

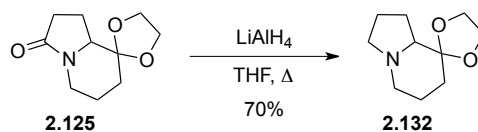
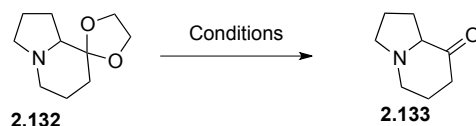


Schéma II. 27

Malheureusement, cette stratégie ne s'est pas révélée plus fructueuse que la précédente. En effet, en utilisant des conditions similaires à celles testées précédemment lors de la transformation de **2.125** en **2.129**, il ne nous a pas été possible d'obtenir l'indolizidinone **2.133** de manière satisfaisante. (Table II. 6)



Entrée	Réactif	Solvant	Température	Temps	Résultat
1	HCl	THF/H ₂ O	reflux	24h	0%
2	HCl (pH = 1)	MeOH/H ₂ O	t.a.	72h	0%
3	HCl (pH = 1)	MeOH/H ₂ O	reflux	24h	0%
4	H ₂ SO ₄	MeOH/H ₂ O	reflux	24h	0%
5	TFA (80%)	/	t.a.	24h	0%
6	TMSCl/Nal	MeCN	t.a.	72h	0%
7	TMSCl/Nal	MeCN	reflux	24h	0%
8	CAN (tampon borate)	MeCN	reflux	24h	0%
9	CAN / py.	MeCN	reflux	24h	dégradation
10	BBr ₃	DCM	-78°C	2h	25% + dégradation
11	BBr ₃	DCM	-78°C	2h30	50% + dégradation

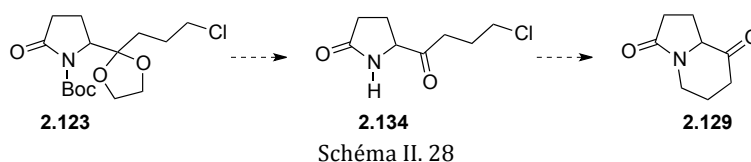
Table II. 6

Une fois encore, seul le BBr₃ nous a permis d'observer la formation de la β-aminocétone désirée (entrées 9 à 11). Comme précédemment, cette dernière n'a pas pu être isolée du brut réactionnel et ce, malgré de nombreux essais.

Au vu de ces résultats assez décourageants nous nous décidé d'explorer d'autres voies pour contourner cette difficulté.

a. Déprotection précoce

La première alternative que nous avons voulu investiguer implique la déprotection de cette dioxolane à un stade plus précoce de notre schéma réactionnel. (Schéma II. 28)



Nous avons donc testé différentes conditions afin de réaliser cette transformation. (Table II. 7)

Entrée	Réactif	Solvant	Température	Temps	Rendement ^a (2.134 : 2.135)
1	TFA (80%)	-	t.a.	2h	dégradation
2	HCl	MeOH/H ₂ O	t.a.	24h	6% (1 : 1)
3	HCl	MeOH/H ₂ O	reflux	18h	27% (3 : 1)
4	CAN	MeCN/H ₂ O	reflux	1h	64% (0 : 1)
5	SnCl ₄	THF/acétone	t.a.	24h	68% (0 : 1)

^a Rendements non isolés en produit majoritaire mesurés par ¹HRMN (standard interne = DCM)

Table II. 7

Comme on peut le voir dans le tableau précédent, cette stratégie n'a malheureusement pas rencontré le succès espéré. En traitant l'adduit **2.123** en milieu acide, nous nous attendions à former le lactame **2.134** dans lequel le carbamate aurait été hydrolysé de manière concomitante avec le cétal. Cependant, les conditions utilisées ne nous ont pas permis d'isoler le produit doublement déprotégé désiré **2.134**. En réalité, seul

le lactame **2.135** a été obtenu de manière satisfaisante, montrant une fois de plus la résistance de la dioxolane.

a. Utilisation d'un orthoester acyclique

Vu la résistance particulière de la fonction dioxolane au sein de nos substrats vis-à-vis de l'hydrolyse, nous nous sommes tournés vers la formation de dérivés portant un acétal acyclique. En effet, ces derniers étant par nature plus fragiles que leurs homologues cycliques, ils devraient s'hydrolyser plus facilement.

Dans cette optique, nous avons décidé d'utiliser le triéthoxy-orthoester **2.087** comme partenaire de couplage de notre TBSOP **1.056**. Cependant, lorsque nous avons étudié la condensation, nous nous étions aperçus que cet orthoester ne nous donnait qu'un rendement de 12% (table II.4, entrée 7), ce qui à ce stade, rendait difficilement envisageable son utilisation en synthèse.

Entrée	A.L.	Température	Temps	Rendement ^a
1	ZnCl ₂ (1.4 éq.)	0°C	0.5h	12%
2	ZnCl ₂ (0.7 éq.)	0°C	0.5h	9%
3	ZnCl ₂ (1.4 éq.)	0°C - t.a.	1h	0% ^b
4	ZnCl ₂ (1.4 éq.)	-78°C - t.a.	3h	0% ^b
5	ZnCl ₂ (2 éq.)	0°C - t.a.	1h	2%
6	ZnCl ₂ (0.7 éq.)	40°C	1h	10%
7	Ti(OiPr) ₄ (0.7 éq.)	0°C	1h	3%
8	BF ₃ .OEt ₂ (1.4 éq.)	0°C	2h	2%
9	TiCl ₄ (0.7 éq.)	-78°C - 0°C	1h	2%
10	naphtol (0.5 éq.)	t.a.	16h	0%

^a Rendements RMN non isolés (standard interne : DCM)

^b Réaction effectuée dans le CD₂Cl₂ pour un suivi par RMN)

Table II. 8

Nous avons donc essayé d'optimiser cette réaction en changeant la quantité d'acide de Lewis sa nature, la température ou encore le temps

de réaction, malheureusement sans grand succès. En effet, les conditions expérimentales précédemment utilisées sont celles qui nous ont donné les meilleurs résultats... soit seulement 12% de rendement. (Table II. 8)

Au vu de ces piètres résultats, nous avons décidé de ne pas continuer dans cette voie afin de poursuivre notre recherche d'une alternative viable pour notre synthèse.

a. Utilisation d'un chlorure d'acide

Toujours à la recherche d'une solution à notre problème de déprotection de cétal, nous nous sommes arrêtés sur les travaux de Mélanie Demarke,⁵⁷ qui durant son mémoire, a poursuivi l'étude initiée par le Pr. G. Rousseau.⁵⁸ Celle-ci concernait la faisabilité de l'acylation d'un éther d'énol silylé hétérocyclique **2.136** par un chlorure d'acide ω -fonctionnalisé **2.137**. (Schéma II. 29)

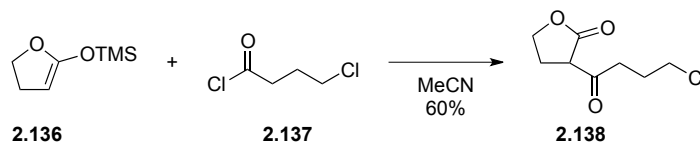
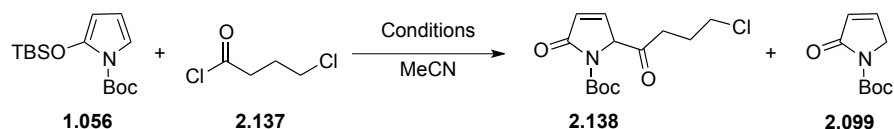


Schéma II. 29

Nous avons donc tenté d'appliquer cette transformation en prenant le TBSOP **1.056** comme éther d'énol silylé. (Table II. 9)

⁵⁷ Demarke, M. *Mémoire de licence*, **2001**, UCL.

⁵⁸ Rousseau, G.; Blanco, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4195.



Entrée	2.120	Additif	Température	Rendement	
				2.138	2.099
1	1.1 éq.	-	t.a.	0%	85%
2	1.1 éq.	Et ₃ N	t.a.	0%	84%
3	1.5 éq.	-	t.a.	0%	72%
4	1.1 éq.	-	40°C	dégradation	
5	1.1 éq.	Et ₃ N	40°C	dégradation	
6	1.1 éq.	ZnCl ₂	t.a.	0%	67%

Table II. 9

Malheureusement, cette stratégie s'est révélée être un échec. Une fois de plus pourrait-on dire. En effet, nous n'avons jamais pu former l'adduit d'acylation **2.138**. Le seul produit de réaction identifié fut le lactame insaturé **2.099**, issu de l'hydrolyse du TBSOP.

A la suite de ces résultats peu encourageants, nous avons décidé d'abandonner cette approche.

a. Oléfination directe du cétal

Au vu des déboires rencontrés dans l'étape de déprotection de la dioxolane, nous avons pensé à court-circuiter cette transformation et avons tenté de convertir directement le cétal **2.125** en *exo*-méthylène **2.130** (Schéma II. 30).

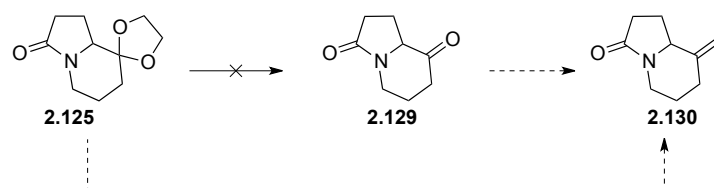
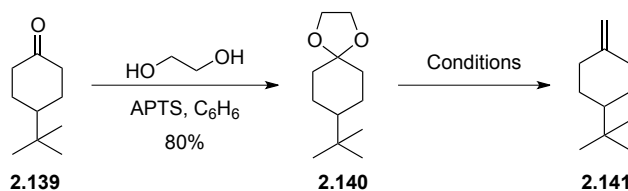


Schéma II. 30

Pour ce faire, nous avons envisagé l'utilisation de divers agents d'oléfination. A notre connaissance, aucune méthode de méthylénation directe d'un cétal n'a encore été développée. C'est pourquoi nous avons

essayé quelques agents d'oléfination sur un cétal simple dérivé de la 4-tert-butylcyclohexanone **2.139**. (Table II. 10)



Entrée	Réactif	Température	Rendement
1	Cp ₂ TiMe ₂	t.a.	0%
2	Cp ₂ TiMe ₂	110°C	0%
3	Cp ₂ TiAlMe ₃	0°C	0%
4	Cp ₂ TiAlMe ₃	t.a.	0%
5	Cp ₂ TiAlMe ₃	110°C	0%

Table II. 10

Lors du choix de l'agent de méthylénation notre attention s'est tout de suite portée sur des réactifs basés sur le titane tels que les réactifs de Tebbe ou de Petasis. En effet, il nous semblait logique d'avoir un agent d'oléfination contenant un acide de Lewis très oxophile et relativement fort. Malheureusement, au vu des piètres résultats préliminaires obtenus, nous avons vite abandonné cette méthodologie.

a. Allylation de la dioxolane

Notre hypothèse de travail était que la raison principale de l'échec de l'hydrolyse du céral se trouvait dans la courte durée de vie de l'oxonium formé durant le processus. Nous avons donc envisagé de le capturer en employant un nucléophile plus fort que l'eau afin de former une liaison carbone-carbone. La formation irréversible de cette dernière devrait, en effet, tirer l'équilibre de formation de l'oxonium intermédiaire vers la formation du produit désiré. (Schéma II. 31)

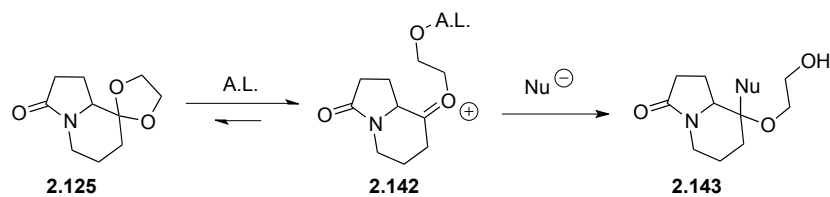


Schéma II. 31

Dans cette optique, nous avons choisi l'allyltriméthylsilane **2.144** comme nucléophile et, à notre plus grande joie, nous avons pu obtenir l'indolizidinone allylique **2.145** avec un excellent rendement. (Schéma II. 32)

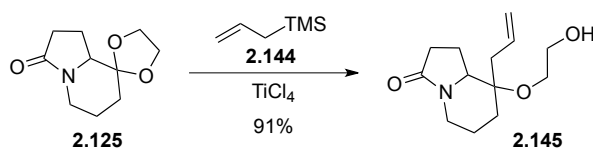


Schéma II. 32

En tenant compte de ce résultat, nous avons imaginé une nouvelle approche synthétique afin d'atteindre l'*exo*-méthylène désiré.

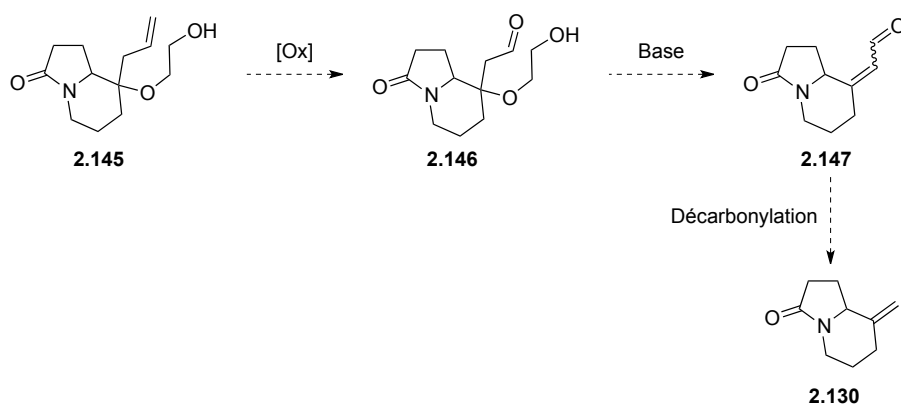


Schéma II. 33

Cette nouvelle approche consiste en l'oxydation de l'alcène terminal **2.145** en aldéhyde correspond **2.146**. Ce dernier serait alors traité en milieu basique pour éliminer le groupement alkoxy situé en β du carbonyle et former ainsi l'aldéhyde α,β -insaturé **2.147**. Celui-ci serait

alors décarbonylé pour fournir l'*exo*-méthylène désiré **2.130**. (Schéma II. 33)

Malheureusement, l'ozonolyse directe de l'oléfine **2.145** n'a pas pu être effectuée, nous obligeant à protéger l'alcool primaire au préalable. Après acétylation de ce dernier, nous avons pu cliver l'alcène terminal et générer de ce fait l'aldéhyde **2.149** avec de bons rendements. (Schéma II. 34)

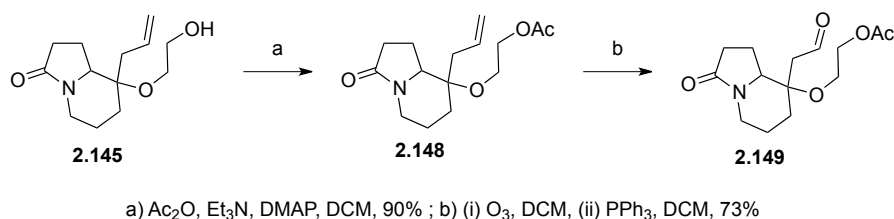


Schéma II. 34

Nous avons, par la suite, tenté d'éliminer le groupement alkoxy en traitant celui-ci en milieu basique, mais nous n'avons jamais observé le produit désiré. (Table II. 11)

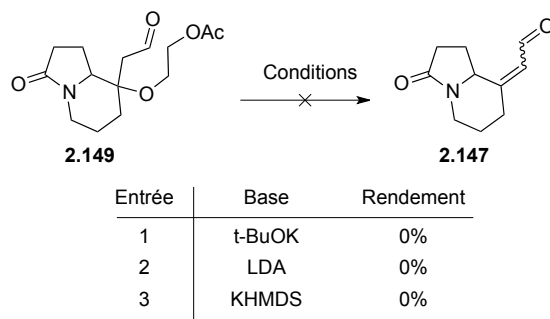


Table II. 11

Au vu du peu de résultats obtenu, nous avons décidé de décarbonyler directement l'aldéhyde **2.149** en supposant que l'élimination pouvait se dérouler de manière concomitante.

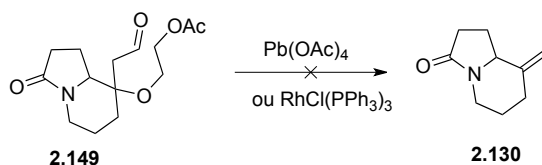
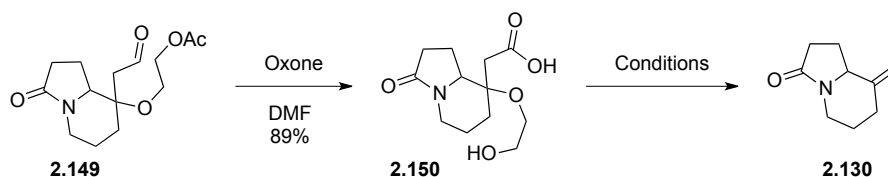


Schéma II. 35

Malheureusement, cette transformation n'a donné aucun résultat, que ce soit en utilisant le tétraacétate de plomb ou le catalyseur de Wilkinson.⁵⁹ (Schéma II. 35)

Etant donné que la voie de la décarbonylation n'a pas rencontré le succès espéré, nous avons alors envisagé d'essayer la décarboxylation. Pour ce faire nous avons tout d'abord oxydé l'aldéhyde **2.149** en l'acide carboxylique correspondant **2.150** avant de tester quelques conditions de décarboxylation.



Entrée	Réactif	Solvant	Température	Rendement
1	-	DMF	reflux	0%
2	NaH	DMF	reflux	0%
3	PhI(OAc) ₂ Cu(OAc) ₂ Py.	Benzène	reflux	dégradation
4	TMSCl NaI	MeCN	t.a.	0%
5	BBr ₃	DCM	0°C	dégradation
6	Pb(OAc) ₄	Benzène	reflux	dégradation

Table II. 12

Comme on peut le constater dans le tableau précédent, aucune condition utilisée n'a permis d'obtenir le produit désiré. En effet, les essais de décarboxylation thermiques n'ont mené qu'à la récupération de l'acide de départ (entrées 1 et 2), tandis que les conditions

⁵⁹ Tsuji, J.; Ono, K. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 3969.

radicalaires (entrées 3 et 6) ont conduit à la complète dégradation de ce dernier. Par ailleurs, l'emploi d'acide de Lewis pour promouvoir la décarboxylation n'a pas eu plus de succès (entrées 4 et 5). (Table II. 12)

a. Thiocétalisation

Au bord du désespoir après ces échecs répétés, nous avons décidé d'élargir notre recherche d'alternatives. C'est donc avec résignation que nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'un thiocétal.

Le premier problème auquel nous avons été confronté consistait dans la préparation de ce thiocétal. En effet, la voie classique de thiocétalisation au départ du carbonyle nous étant interdite, faute de pouvoir générer ledit carbonyle, nous avons donc décidé d'essayer une réaction de transthiocétalisation.

Cette transformation directe d'un cétal en son équivalent soufré, bien que méconnue, est apparue dans la littérature en 1975 lors des travaux du Pr. Mallon sur la réactivité des dichlorocarbènes vis-à-vis d'acétals ou de thioacétals.⁶⁰ Elle n'a cependant été décrite que bien plus tard, en 1989 par le Pr. Park.⁶¹

Nous avons donc traité notre alcaloïde bicyclique **2.118** avec du 1,3-propanedithiol et un acide de Lewis tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Cette réaction nous a permis de préparer le thioacétal **2.144**. (Schéma II. 36)

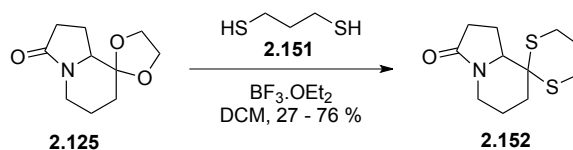


Schéma II. 36

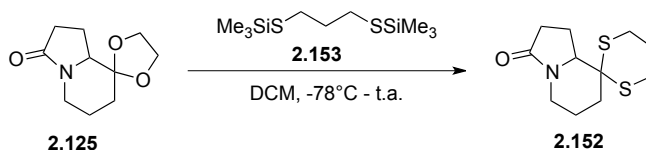
Néanmoins, nous avons rencontré un problème de reproductibilité assez important. En effet, il nous a été impossible d'obtenir le produit

⁶⁰ Moss, R. A.; Mallon, C. B. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1368.

⁶¹ Park, J. H.; Kim, S. *Chem. Lett.* **1989**, 629.

désiré avec un bon rendement plus d'une fois. Le rendement moyen des différents essais se situant aux alentours de 30%.

Tirant parti des travaux de Noyori⁶² en 1980 sur l'acétalisation en milieu aprotique ainsi que sur son application à la thioacétalisation par Collins⁶³ en 1998, nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation d'un dérivé soufré bis-silylé tel que **2.153**.⁶⁴ (Schéma II. 37)



Entrée	Acide de Lewis	Temps de réaction	Rendement
1	BF ₃ .OEt ₂ (1 éq.)	3h	0%
2	BF ₃ .OEt ₂ (2 éq.)	3h	0%
3	BF ₃ .OEt ₂ (2 éq.)	24h	0%
4	BF ₃ .OEt ₂ (2 éq.) TiCl ₄ (2 éq.)	8h	91%
5	TiCl ₄ (2 éq.)	8h	0%

Schéma II. 37

Nous avons eu alors la désagréable surprise de n'observer aucune réaction et ce, même après une nuit d'agitation (entrées 1 à 3). Nous avons eu alors l'idée d'ajouter un deuxième acide de Lewis, le tétrachlorure de titane, ce qui a entraîné la conversion quasi complète de notre cétal en thiocétal correspondant après 8 heures d'agitation (entrée 4). De manière assez surprenante, lorsqu'il est employé seul, le TiCl₄ n'engendre aucune réaction (entrée 5).

Pour essayer de comprendre pourquoi l'action combinée de ces acides de Lewis nous donne de tels résultats, nous avons comparé le

⁶² Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1357.

⁶³ Tanis, S. P.; Deaton, M. V.; Dixon, L. A.; McMills, M. C.; Raggon, J. W.; Collins, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6914.

⁶⁴ Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Grimm, K. G.; Nesbitt, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5009.

spectre RMN du ^{19}F du $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ seul à celui de son mélange équimolaire avec le TiCl_4 . Toutefois, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence (différence de déplacement observée de seulement 0,14 ppm). (Figure II. 7)

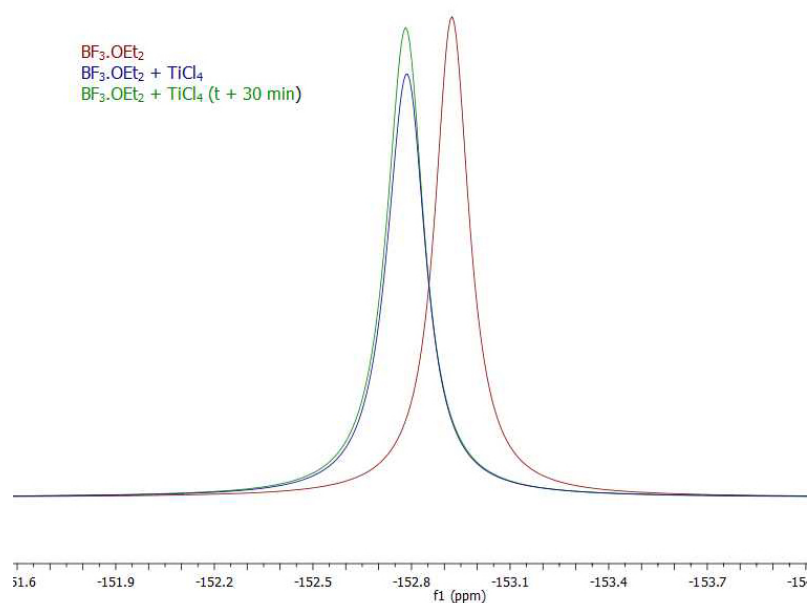


Figure II. 7

Ce résultat contredit l'hypothèse d'une quelconque interaction significative entre ces deux espèces en l'absence de tout substrat.

Néanmoins, nous pourrions rationaliser cette réactivité en proposant le mécanisme suivant : il existerait un effet synergique possible entre les deux acides de Lewis lors de la complexation du cétal afin de former l'espèce transitoire **2.154**. Ce dernier se décomposerait en oxonium **2.155** (en libérant du BF_3Cl^-), finalement ouvert par le complexe « ate » du dithiane **2.156**. Le cétal mixte **2.158** serait ainsi généré et la séquence est répétée intramoléculairement pour construire le thiocétal **2.152**. (Schéma II. 38)

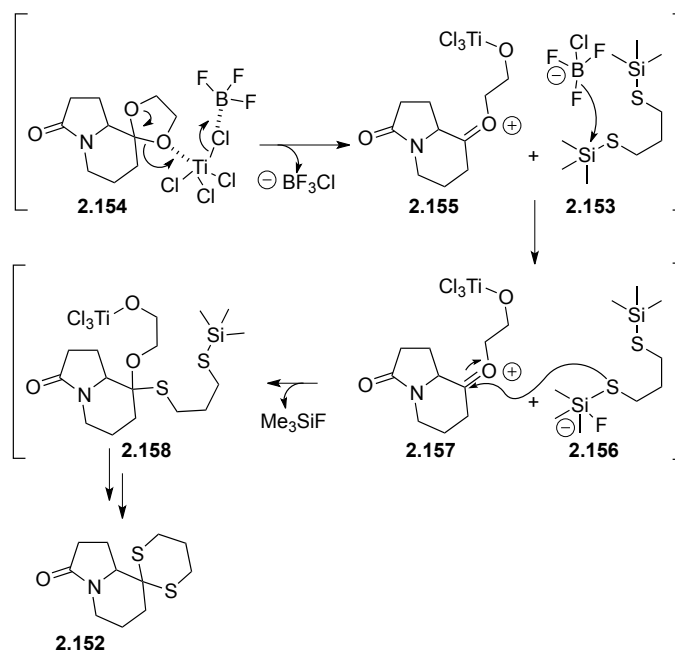


Schéma II. 38

Nonobstant, d'autres études plus poussées sont à mener afin d'élucider l'énigme de cette réactivité particulière.

Le problème suivant consiste en le clivage oxydatif du dithiane **2.152** afin de générer la cétone correspondante. Malheureusement, il existe plusieurs précédents dans la littérature qui montrent que cette étape peut se révéler particulièrement capricieuse lorsqu'elle est réalisée sur une molécule de type alcaloïde.⁶⁵ En effet, les noyaux alcaloïdes sont souvent sensibles aux conditions utilisées pour cette réaction (conditions oxydantes, utilisation d'acides de Lewis, alkylation). Cependant, le groupe du Pr. F. F. Fleming a mis au point une méthode efficace de déprotection de ces dithianes particuliers.⁶⁶ C'est donc tout

⁶⁵ (a) Forns, P.; Diez, A.; Rubiralta, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7882 (b) Tang, C. S. F.; Morrow, C. J.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 159 (c) Oishi, T.; Takechi, H.; Kamemoto, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 11.

⁶⁶ Fleming, F. F.; Funk, L.; Altundas, R.; Tu, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6502

naturellement que nous avons décidé d'appliquer cette procédure à notre synthèse.

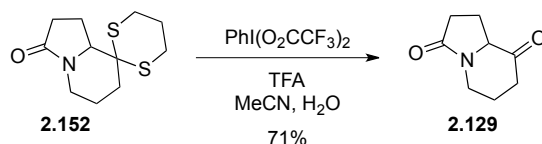


Schéma II. 39

A notre plus grande joie, nous avons pu isoler notre indolizidinone cétonique **2.129** avec un rendement plus qu'acceptable. (Schéma II. 39)

Le mécanisme proposé par Fleming consiste en la formation du cation thionium **2.161**, au départ de l'indolizidinone protonnée **2.159**. Ce cation thionium est créé *via* l'ouverture du dithiane, elle-même provoquée par l'addition de ce dernier sur l'iodure hypervalent. Une hydrolyse mène alors à la formation de l'alcaloïde cétonique protonné **2.162** ainsi qu'au composé disoufré **2.163**. Après formation du lien disulfure, le 1,2-dithiolane **2.164** est oxydé par l'excédent d'iodure hypervalent. L'irréversibilité de ces deux dernières réactions permet de tirer les équilibres antérieurs vers la formation du produit désiré. (Schéma II. 40)

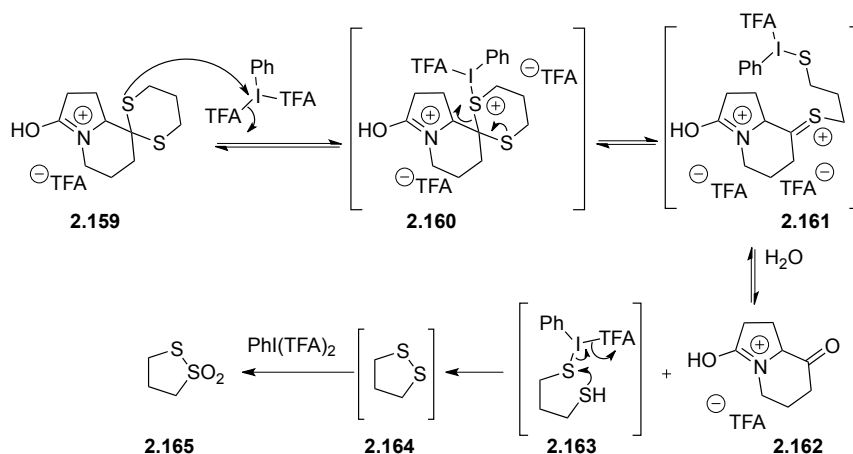


Schéma II. 40

II.2.2.2. Méthylénation et fin de la synthèse

La réussite de la précédente étape nous permet de continuer notre synthèse totale en passant à l'étape d'oléfination de la fonction cétone afin de générer l'*exo*-méthylène indolizidinone correspondante.

Pour ce faire, la réaction de Wittig nous a paru le choix le plus évident. En traitant notre indolizidinone **2.129** par l'ylure de phosphonium **2.166**, nous avons pu former l'*exo*-méthylène indolizidinone **2.130** avec un bon rendement. (Schéma II. 41)

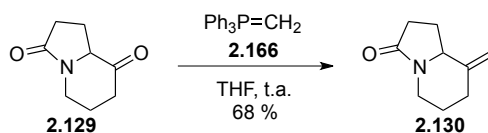


Schéma II. 41

Cependant, une difficulté inattendue s'est alors présentée à nous : la purification de ce produit. En effet, il nous a été impossible de le séparer de l'oxyde de triphénylphosphine généré durant cette réaction.

De ce fait, d'autres conditions d'oléfination ont été testées. (Table II. 13)

	<chem>O=C1CN2CCCC2C(=O)C1</chem> 2.129	<chem>C=C1CN2CCCC2C(=O)C1</chem> 2.130
	Conditions	Rendements
1	Ph ₃ PCH ₃ ⁺ I ⁻ supporté sur polymère, nBuLi, THF, t.a.	0%
2	Ph ₃ PCH ₃ ⁺ I ⁻ supporté sur polymère, nBuLi, THF, Δ	0%
3	Cp ₂ TiMe ₂ , tol. Δ	11 %
4	TMSCH ₂ MgCl, ZnI ₂ , Et ₂ O, -78°C - r.t.	dégradation
5	ClCp ₂ TiMeAlMe ₂ , THF, 0°C	0%

Table II. 13

Malheureusement, aucune autre condition testée n'a pu améliorer le rendement de cette transformation. Parmi celles-ci seule l'utilisation du réactif de Petasis⁶⁷ (entrée 3) a permis de former l'oléfine désirée.

C'est pourquoi, nous avons décidé d'engager l'*exo*-méthylène indolizidinone **2.130** contaminée par l'oxyde de triphénylphosphine dans la dernière étape de notre synthèse.

Celle-ci consiste en une double transformation : la réduction du lactame en amine tertiaire et l'hydroboration de l'alcène *exo*-cyclique. Afin de ne pas rallonger notre synthèse, nous avons pris le parti de réaliser ces deux transformations de manière concomitante. (Schéma II. 42)

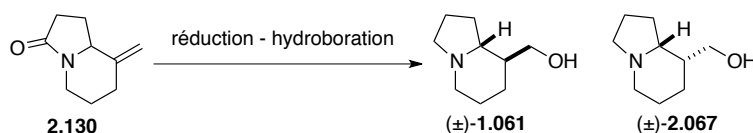


Schéma II. 42

Dans cet objectif, nous pouvons nous appuyer sur les travaux du Pr. Dieter qui a décrit une hydroboration similaire pour clore sa synthèse de la (+)-Thashiromine **1.061**.⁶⁸ (Schéma II. 43)

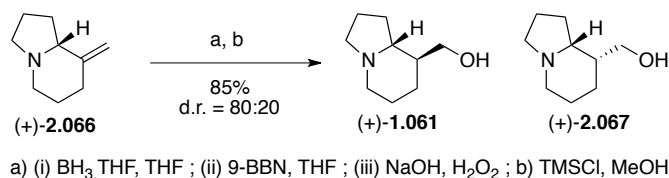


Schéma II. 43

Notre première idée a été de réaliser ces deux transformations en employant un excès de borane. Malgré une première tentative encourageante, cette réaction s'est révélée impossible à maîtriser. En effet, lors de notre premier essai nous avons pu noter la présence dans nos spectres RMN ^1H de signaux caractéristiques du complexe

⁶⁷ Petasis, N. A. ; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem.* **1990**, 112, 6392.

⁶⁸ Voir p.51 et Dieter, K. R.; Chen, N.; Watson, R. T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3221.

indolizidine-BH₃ **2.166**, intermédiaire décrit dans la publication du Pr. Dieter. (Figure II. 8)

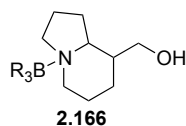


Figure II. 8

Néanmoins, il ne nous a pas été possible de l'obtenir de manière satisfaisante et reproductible quelles que soient les conditions employées. Ni la variation de la quantité de borane, ni la variation de la température de réaction n'ont pu améliorer nos résultats.

C'est pourquoi, nous avons finalement décidé de découpler ces deux réactions et d'effectuer la réduction de l'amide en amine préalablement à l'hydroboration. (Schéma II. 44)

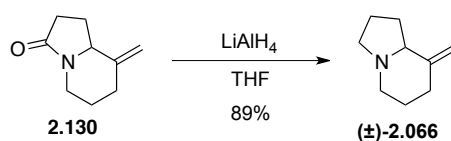


Schéma II. 44

En comparant les spectres RMN ¹³C du produit obtenu (en bleu), on peut se rendre compte qu'il correspond parfaitement avec celui reporté dans la littérature (en rouge). (Figure II. 9)

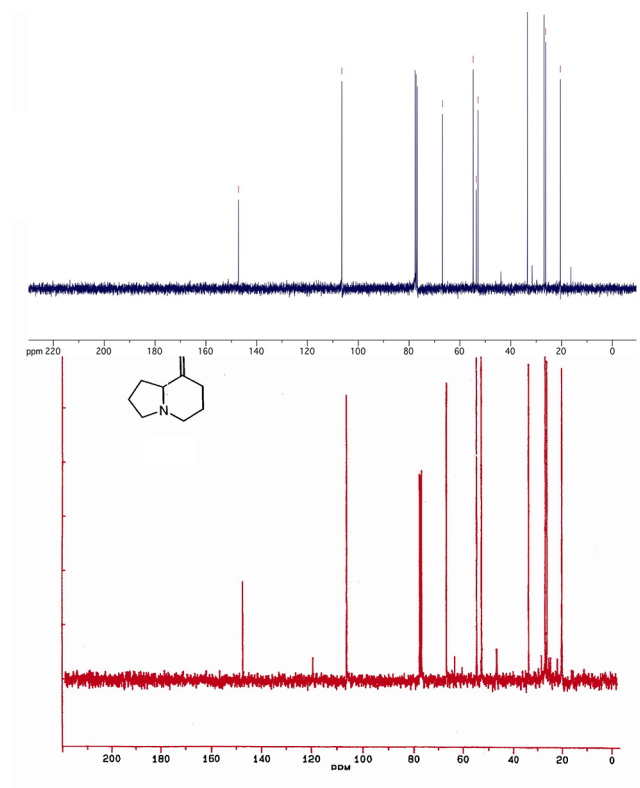


Figure II. 9

L'hydroboration telle que décrite par l'équipe du Pr. Dieter nous a ensuite permis de boucler notre synthèse de la (±)-Tashiromine **(±)-1.061** ainsi que de l'épi-Tashiromine **(±)-2.067** (Schéma II. 45)

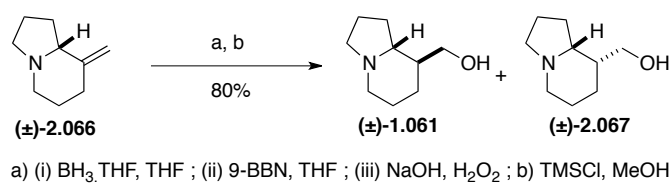


Schéma II. 45

II.3. Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous nous sommes focalisés sur le développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse des alcaloïdes bicycliques fusionnés via l'utilisation d'orthoesters fonctionnalisés.

Nous avons débuté nos travaux par l'étude de la réaction de condensation d'un éther d'énol silylé dérivé du pyrrole (le TBSOP **1.056**) avec un orthoester ω -halogéné et dont nous maîtrisons la synthèse. (Schéma II. 46)

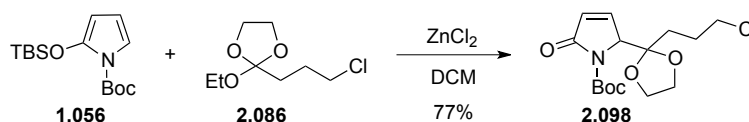


Schéma II. 46

A cette occasion, nous avons pu découvrir la grande différence en réactivité du TBSOP **1.056** par rapport aux éthers d'énols silylés précédemment employés comme partenaires de couplage avec un orthoester.⁶⁹ En effet, la réaction de Mukaiyama entre ce nucléophile azoté et l'orthoester s'est révélée très sensible et très difficile à maîtriser. Néanmoins, une fois les différents paramètres réactionnels optimisés, nous avons pu synthétiser une variété d'adduits de condensation. (Schéma II. 47)

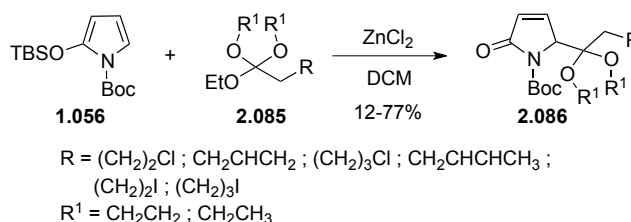


Schéma II. 47

La seconde partie de nos travaux a ensuite porté sur l'application de cette méthodologie à la préparation d'alcaloïdes bicycliques fusionnés et

⁶⁹ Voir chapitre I

à l'exemplification de cette voie de synthèse à la Tashiromine. (Figure II. 10)

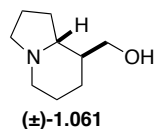


Figure II. 10

Hélas, nous nous sommes vite heurtés à la difficulté principale de ce travail : la déprotection de la dioxolane présente dans l'indolizidinone tricyclique **2.125**. En effet, quelle que soit la méthode de déprotection choisie, il ne nous a jamais été possible d'obtenir la cétone correspondante. (Schéma II. 48)

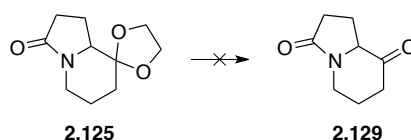


Schéma II. 48

Afin de parvenir à préparer l'indolizidinone désirée **2.129**, nous avons dû emprunter un chemin de traverse qui consista en la transformation du cétal **2.125** en thiocétal **2.152** suivie de sa déprotection en conditions oxydatives. (Schéma II. 49)

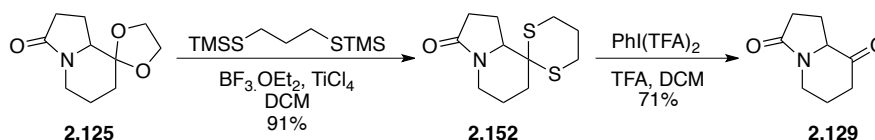


Schéma II. 49

Une fois cette indolizidinone en mains, nous avons pu terminer la synthèse totale des quatre isomères de la Tashiromine avec un rendement global de 13%. (Schéma II. 50)

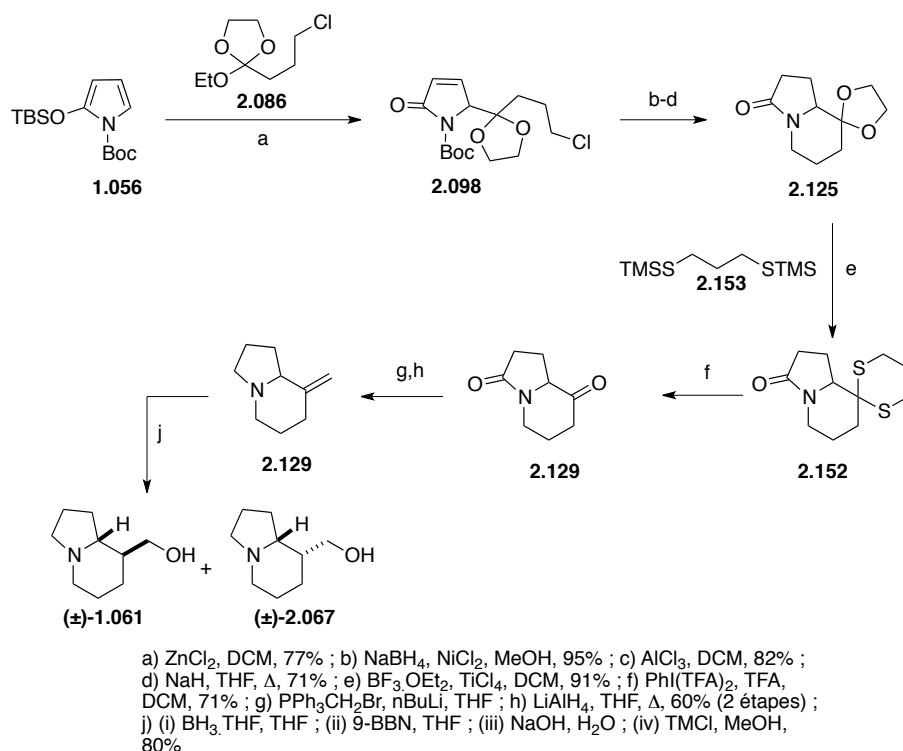


Schéma II. 50

En outre, nous avons pu montrer la versatilité de cette approche synthétique lors de la préparation d'alcaloïdes de type pyrroloazépines tels que **2.128** via l'utilisation de l'orthoester fonctionnalisé **2.090**. (Schéma II. 51)

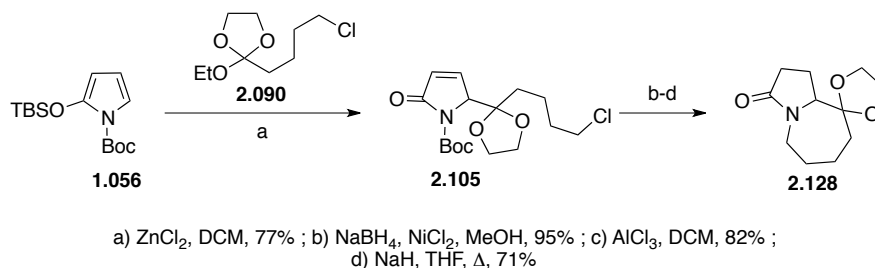


Schéma II. 51

Concernant la suite de ces travaux, plusieurs pistes seraient intéressantes à suivre.

La première concerne le développement d'une version asymétrique de notre méthodologie. (Schéma II. 52)

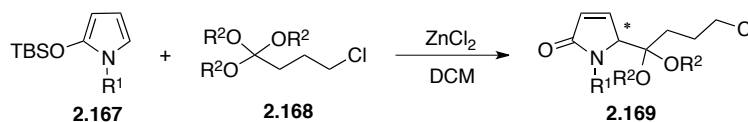


Schéma II. 52

Pour ce faire, nous pouvons envisager deux voies possibles : l'une consisterait dans l'introduction d'un groupement chiral sur l'éther d'énol silylé **2.170** (en nous inspirant des travaux du Pr. Royer⁷⁰) tandis que l'autre impliquerait l'emploi d'un orthoester chiral **2.171**. (Figure II. 11)

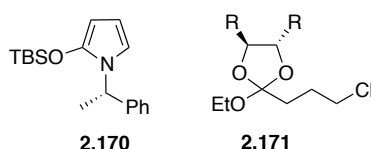


Figure II. 11

Dans le but de tester la validité de cette approche, un premier essai d'utilisation d'un orthoester chiral a déjà été réalisé. Ainsi, nous avons tenté de coupler le TBSOP **1.056** avec l'orthoester **2.172**. Malheureusement, nous n'avons pas pu observer la formation du produit désiré **2.173**. L'explication de cet échec serait à chercher au niveau du trop grand encombrement stérique autour de l'oxonium formé. (Schéma II. 53)

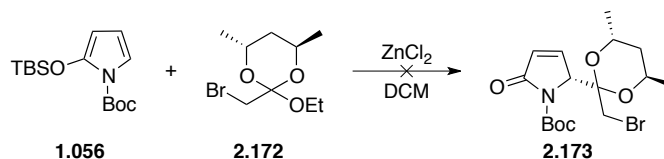


Schéma II. 53

Néanmoins, en diminuant cet encombrement, on devrait pouvoir réussir à obtenir un adduit de couplage optiquement pur.

⁷⁰ Baussanne, I.; Dudot, B.; Pérard-Viret, J.; Planas, L.; Royer, J. *ARKIVOC* **2006**, vii, 57.

Par ailleurs, lors de travaux précédents,⁷¹ nous avons pu préparer le composé dihydroxylé **2.174** assez facilement. (Schéma II. 54)

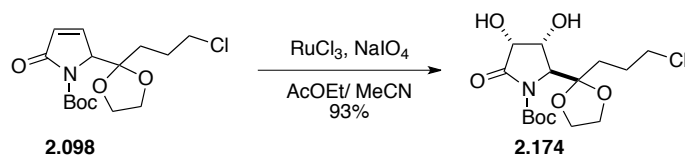


Schéma II. 54

En exploitant cette voie, nous pourrions ouvrir une nouvelle route vers la synthèse de dérivés indolizidines polyhydroxylés tels que la Swainsonine **2.046** par exemple. (Figure II. 12)

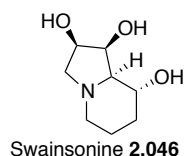


Figure II. 12

Enfin, il serait également intéressant de se pencher sur d'autres types d'annélation au départ de notre adduit de couplage **2.098**. En effet, ce dernier pourrait cycliser de trois manières différentes. (Schéma II. 55)

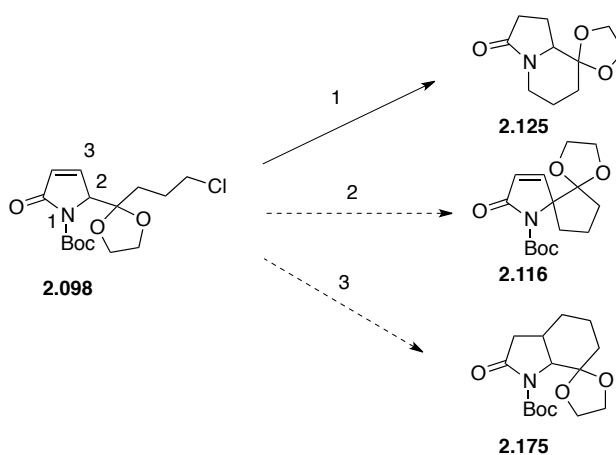


Schéma II. 55

⁷¹ Eviolitte, C. *Mémoire de licence* **2007**, UCL, pp. 38-39.

La première, qui consiste dans l'utilisation de l'azote comme point de cyclisation, a été traitée dans ce chapitre. La seconde refermeture consisterait à profiter de l'acidité élevée du proton en α de l'azote pour former un carbanion stabilisé qui pourrait substituer l'atome de chlore de la chaîne latérale pour former le spirocycle **2.116**. La faisabilité de cette réaction a été observée durant ces travaux⁷² et son application en synthèse sera développée dans le chapitre suivant du présent manuscrit. Finalement, nous pourrions nous inspirer des travaux du Dr. N. Maulide qui, durant sa thèse, développa une annélation radicalaire similaire.⁷³

Dans notre cas, le traitement de l'adduit de couplage au moyen de TTMSH et d'AIBN devrait entraîner une cyclisation intramoléculaire de type 6-*exo*-tet pour former le bicycle azoté **2.175**. (Schéma II. 56)

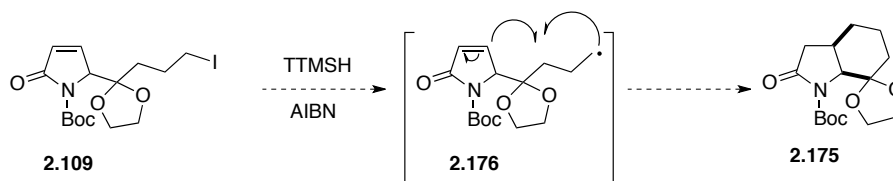


Schéma II. 56

Ces structures de type hydro-oxindole pourraient être utilisées pour la préparation de pharmacophores. On peut citer par exemple le cas du Perindopril® employé dans le traitement de l'hypertension et l'insuffisance cardiaque. (Figure II. 13)

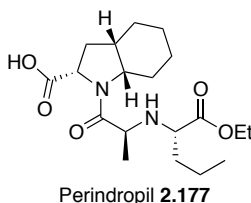


Figure II. 13

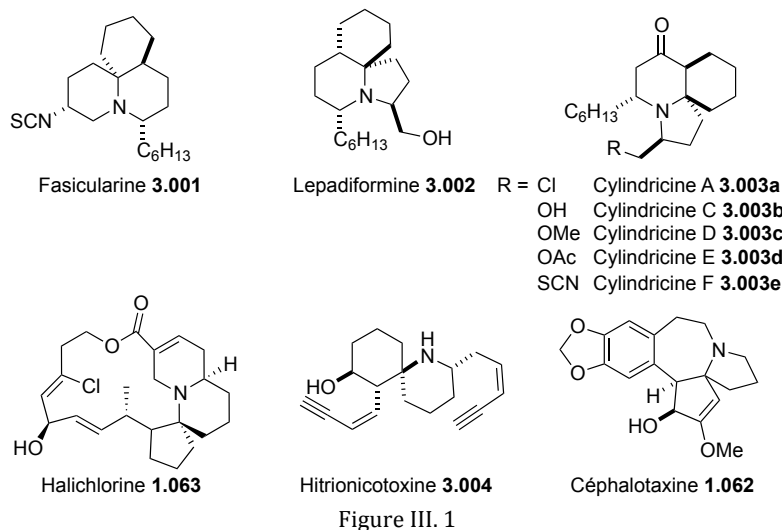
⁷² Voir pp.64 et 65

⁷³ Voir Ch. I, p.44

Chapitre III. Les alcaloïdes spirocycliques

III.1. Introduction

Le motif spirocyclique est présent dans de nombreux produits naturels, en particulier les alcaloïdes. En effet, on le retrouve, par exemple, dans des composés tels que la Fascicularine **3.001**, la Lepadiformine **3.002**, les Cylindricines **3.003a-e**, l'Halichlorine **1.063**, les Histrionicotoxines **3.004** ou encore la Céphalotaxine **1.062**. (Figure III. 1)



Pour construire ces structures polycycliques particulières, il existe de nombreuses méthodes décrites dans la littérature.⁷⁴ Parmi celles-ci, l'utilisation des orthoesters fait figure de « Petit Poucet ». Pourtant, son potentiel dans la synthèse de spirocycles est très intéressant et mérite d'être investigué. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, il est

⁷⁴ (a) Clive, D. L. J.; Yu, M.; Wang, J.; Yeh, V. S. C.; Kang, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4483. (b) Weinreb, S. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2531.

possible de former ces motifs relativement simplement, que ce soit en série carbonée⁷⁵ ou oxygénée.⁷⁶ (Schéma III. 1)

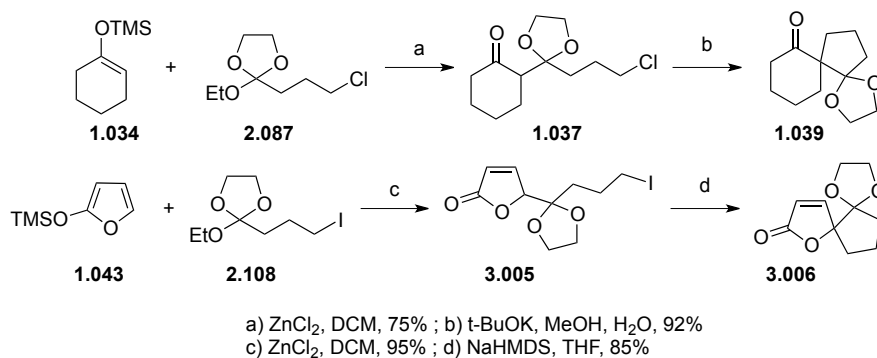


Schéma III. 1

Ce chapitre sera consacré à l'application de cette approche synthétique à la préparation de deux azaspirocycles naturels, l'Halichlorine **1.063** et la Céphalotaxine **1.062**.

III.2. Vers la synthèse totale de l'Halichlorine

Le premier alcaloïde spirocyclique à faire l'objet d'une étude synthétique par notre laboratoire est l'Halichlorine.

Cette dernière a été isolée de l'éponge marine *Halichondria okadai* en 1996 par le groupe du Pr. Uemura.⁷⁷ Par après, il a été démontré que cette molécule possédait des activités biologiques très intéressantes. En effet, elle permet l'inhibition sélective de l'expression induite de la protéine de surface VCAM-1 (« Vascular Cell Adhesion Molecule-1 »)⁷⁸ qui joue un rôle-clé dans les processus inflammatoires⁷⁹ ainsi que dans l'angiogenèse⁸⁰ et la tumorigenèse.⁸¹ Par ailleurs, une étude récente a montré que l'Halichlorine pouvait également inhiber les canaux Ca^{2+} de

⁷⁵ Vanherck, J.-C. *Thèse de doctorat*, **2004**, UCL.

⁷⁶ Maulide, N.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3705.

⁷⁷ Kuramoto, M. *et al. Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3867.

⁷⁸ Kuramoto, M.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Mar. Drugs* **2004**, 2, 39.

⁷⁹ Kummer, C.; Ginsberg, M. H. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 72, 1460.

⁸⁰ Tsubosaka, Y. *et al. Pharmacol. Sci.* **2010**, 628, 128.

⁸¹ Büchler, M. W. *et al. Surg. Oncol.* **2002**, 79, 93.

type L dans les cellules vasculaires des muscles mous.⁸² Elle pourrait donc être utilisée, par exemple, dans le traitement de l'hypertension.

De par ses importantes activités biologiques, couplées au défi synthétique que représente sa structure, l'Halichlorine a fait l'objet d'une attention particulière. Bien qu'il n'existe que trois synthèses totales de cet alcaloïde,⁸³ une multitude d'études portant sur la préparation d'un des intermédiaires impliqués dans ces synthèses ont été réalisées.⁸⁴

III.2.1. Synthèses totales de l'Halichlorine

III.2.1.1. Synthèse de S. J. Danishefsky

La première synthèse totale de l'Halichlorine a été publiée en 1999 par le groupe du Pr. Danishefsky.^{83a} Elle repose principalement sur l'élaboration du noyau tricyclique **3.008**. (Schéma III. 2)

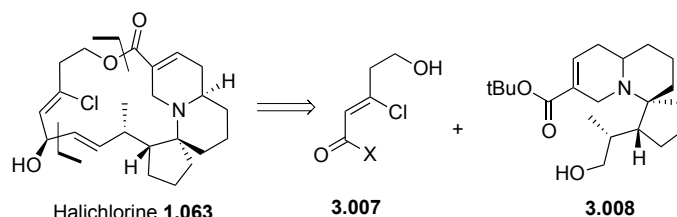


Schéma III. 2

Cette synthèse débute par la préparation du lactame de Meyers⁸⁵ **3.011** au départ de l'amino alcool **3.009** et de l'acide racémique **3.010**. Une allylation de Sakurai⁸⁶ mène alors à la formation de l'adduit **3.012** dont l'amide subit un échange de groupe protecteur en faveur du carbamate **3.013**. Le lactame est ensuite méthylé stéréosélectivement

⁸² Tsubosaka, Y. *et al. J. Pharmacol. Sci.* **2010**, 628, 128.

⁸³(a) Trauner, D.; Schwarz, J. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 3542; (b) Christie, H. S.; Heathcock, C. H. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, 101, 12079; (c) Clive, D. L. J. *et al. J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7417.

⁸⁴ Pour une revue des synthèses formelles de l'Halichlorine, voir les articles et les références citées : (a) Clive, D. L. J.; Yu, M. L.; Wang, J.; Yeh, V. S. C.; Kang, S. Z. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4483; (b) Stockman, R. A. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 67.

⁸⁵ Snyder, L.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7507.

⁸⁶ Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295.

puis hydrolysé afin de générer l'acide aminé correspondant **3.015**. Ce dernier est ensuite converti en anhydride mixte avant d'être réduit en alcool primaire qui sera finalement protégé sous forme d'éther silylé **3.016**. Un couplage de Suzuki⁸⁷ suivi d'une addition de Michael⁸⁸ intramoléculaire permet la préparation du noyau spirocyclique **3.018**. (Schéma III. 3)

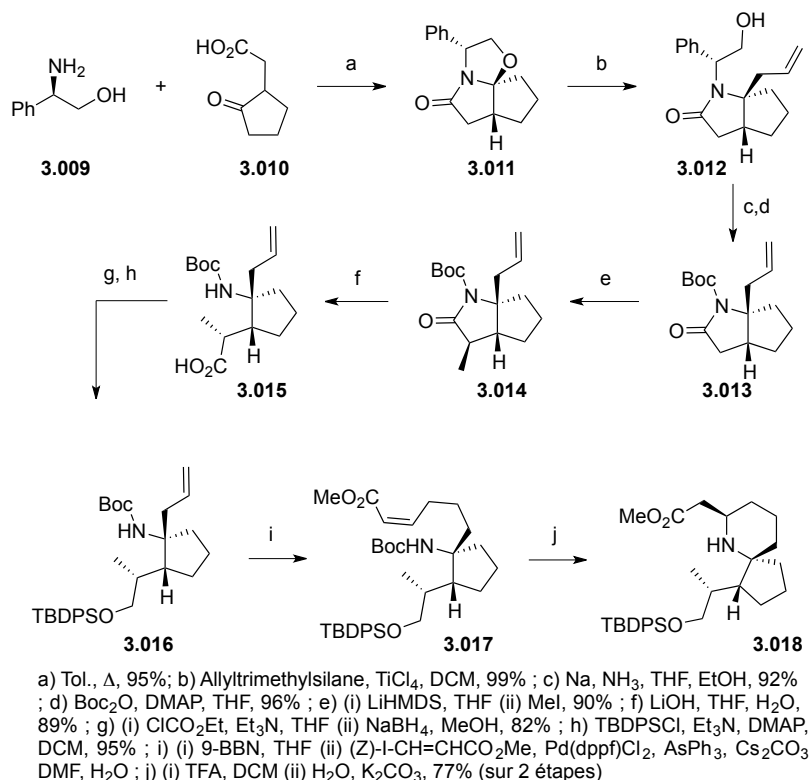


Schéma III. 3

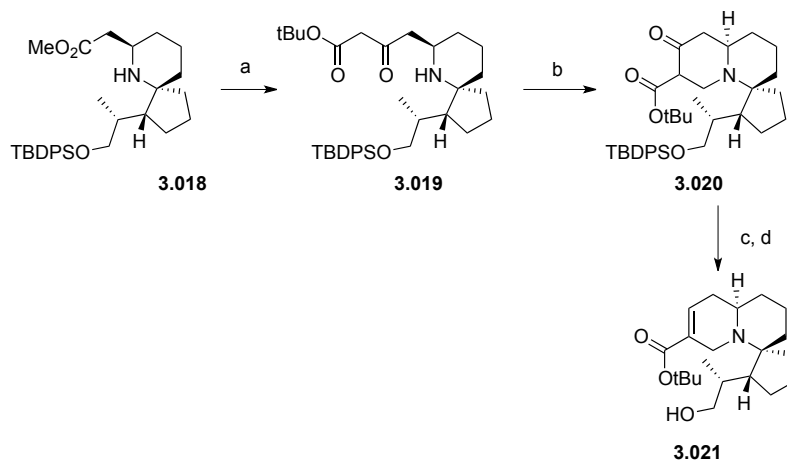
L'ester méthylique ainsi obtenu est transformé en β -cétoester **3.019** qui est ensuite cyclisé via une réaction de Mannich⁸⁹ employant du formaldéhyde. Cette dernière transformation conduit à la formation du tricycle **3.020**. Une déshydratation permet de générer l'ester α,β -

⁸⁷ Miyaoura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437.

⁸⁸ Michael, A. *J. für Praktische Chemie* **1887**, 35, 349.

⁸⁹ Mannich, C.; Krösche, W. *Archiv der Pharmazie* **1912**, 250, 647.

insaturé correspondant et la déprotection de l'éther silylé conduit finalement à l'alcool primaire **3.021**. (Schéma III. 4)



a) tBuOAc, LiHMDS, THF, 86% ; b) H₂CO, EtOH, 73% ; c) (i) LiHMDS, THF (ii) Cp₂Zr(H)Cl, 91% ; d) HF-Py., THF, 94%.

Schéma III. 4

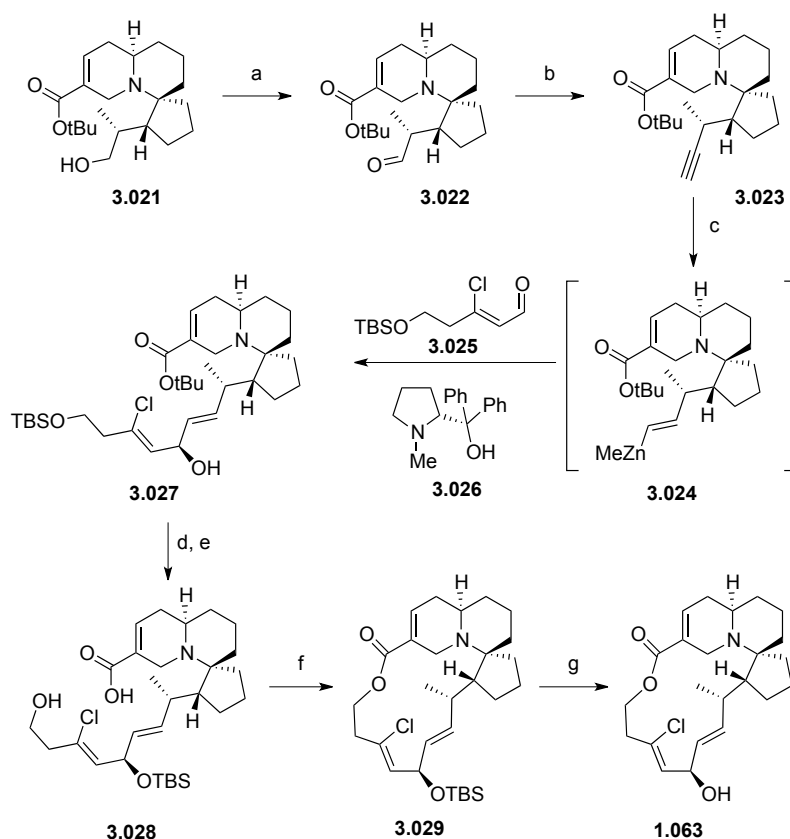
Par la suite, cet alcool est oxydé en aldéhyde **3.022** avant d'être homologué suivant le protocole de Seyferth-Gilbert⁹⁰ pour fournir l'alcyne terminal **3.023**. Ce dernier subit alors une hydrozirconation suivie d'une transmétallation pour générer l'organozincique **3.024** correspondant. Celui-ci est alors couplé à l'aldéhyde **3.025**,⁹¹ en présence de l'aminoalcool chiral de Soai⁹² **3.026**, pour former l'alcool diallylique **3.027** sous la forme d'un mélange 4 : 1 en faveur de l'épimère désiré. Après transestérification de l'ester *tert*-butylique au moyen de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle, suivie d'une double désilylation, la macrocyclisation peut s'effectuer dans les conditions développées par Keck.⁹³ Le macrocycle **3.029** est ensuite transformé en Halichlorine **1.063** par déprotection de l'alcool secondaire. (Schéma III. 5)

⁹⁰ Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997.

⁹¹ Danishefsky, S. J. *op. cit.*

⁹² Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 833.

⁹³ Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394.



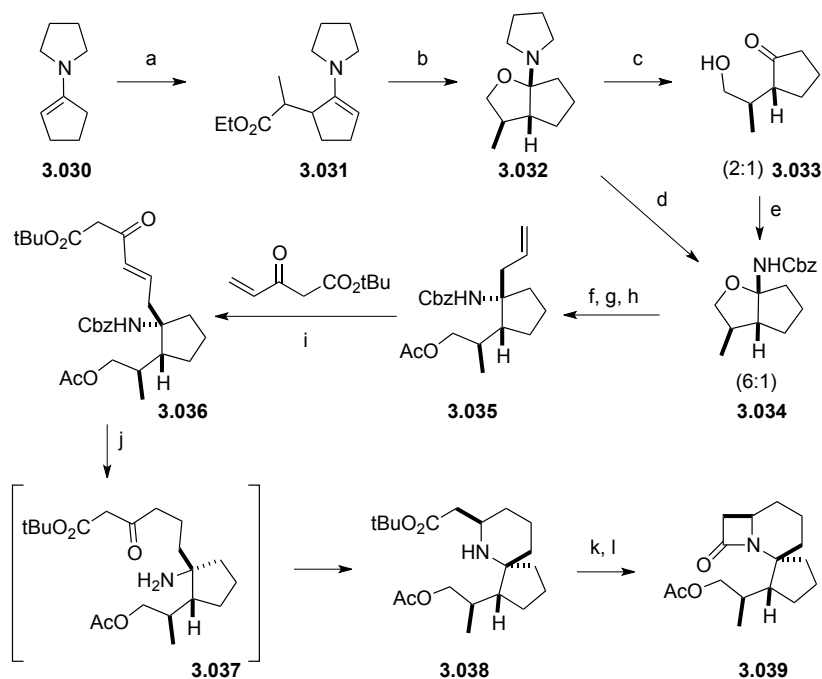
a) TPAP, NMO, MeCN ; b) $N_2CHP(O)(OMe)_2$, $t\text{-BuOK}$, THF, 57% (sur 2 étapes) ; c) (i) $[Cp_2Zr(H)Cl]$, DCM (ii) Me_2Zn , heptane (iii) **3.026** (iv) **3.025**, 67% ; d) TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM ; e) NH_4F , MeOH, H_2O , 66% (sur 2 étapes) ; f) EDCI, DMAP, $CHCl_3$, THF, 54% ; g) HF-Py., Py., THF, 95%.

Schéma III. 5

III.2.1.2. Synthèse de C. H. Heathcock

En 2004, Heathcock décrit la deuxième synthèse totale de l'Halichlorine.^{83b} Celle-ci débute par la préparation de la γ -hydroxycétone **3.033** (dans un rapport diastéréoisomérique de 2 : 1) en trois étapes, au départ de l'énamine **3.030**. La condensation de cette cétone **3.033** avec le carbamate de benzyle forme le *cis* bicyclo-tetrahydrofurane **3.034** dans un rapport 6 : 1 en faveur de l'isomère désiré. Il est à noter que l'amine **3.032** peut être directement convertie en bicyclic **3.034** par activation de cette dernière par le chloroformate de phényle suivie d'un traitement au carbamate de benzyle.

Par la suite, l'acétate **3.035** est obtenu par ouverture du cycle tétrahydrofuranique au moyen d'allyltriméthylsilane, en présence de tétrachlorure de titane, suivie d'une re-protection de l'amine partiellement libérée durant le processus ainsi que d'une acétylation de l'alcool résultant. La métathèse croisée avec l'ester de Nazarov⁹⁴ permet la formation de l'énone **3.036**. Une hydrogénation conduit à la réduction de la double liaison C=C et à la déprotection de l'amine, produisant ainsi l'amino-cétone **3.037**. Une cyclisation intramoléculaire spontanée, suivie de l'hydrogénation de l'iminium intermédiaire génère ainsi la pipéridine **3.038**. (Schéma III. 6)



a) $\text{MeCHBrCO}_2\text{Et}$, Et_3N , dioxane, 65% ; b) LiAlH_4 , Et_2O , 94% ; c) 1M HCl , H_2O , 71% ; d) (i) PhOCOCl , tol. (ii) BnOCONH_2 , tol., 75% ; e) BnOCONH_2 , Amberliste-15, C_6H_6 , 91% ; f) TiCl_4 , allylsilane, DCM, 53% ; g) (i) recristallisation (ii) CbzCl , NaOH , H_2O (iii) MeOH , K_2CO_3 , 58% ; h) Ac_2O , DMAP, Et_3N , DCM, 98% ; i) Grubbs II, DCM, 80% ; j) H_2 (55 psi), Pd-C , AcOEt , 87% ; k) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; l) iPr_2NEt , réactif de Mukaiyama, MeCN , 80% (sur 2 étapes)

Schéma III. 6

⁹⁴ Zibuck, R.; Streiber, J. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4717.

Cet amino-ester est ensuite converti en β -lactame **3.039** par methanolysé de l'ester suivi d'un traitement avec le sel de Mukaiyama.⁹⁵ La saponification de l'acétate, l'oxydation en aldéhyde de l'alcool résultant et l'oléfinatíon de Wittig subséquente au moyen de l'ylure **3.041** permettent la préparatíon de l'énone **3.042**. (Schéma III. 7)

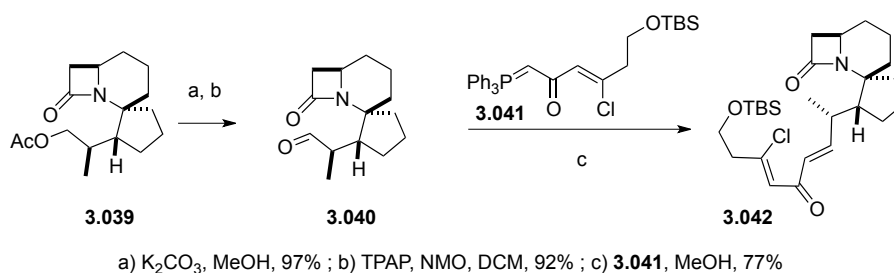


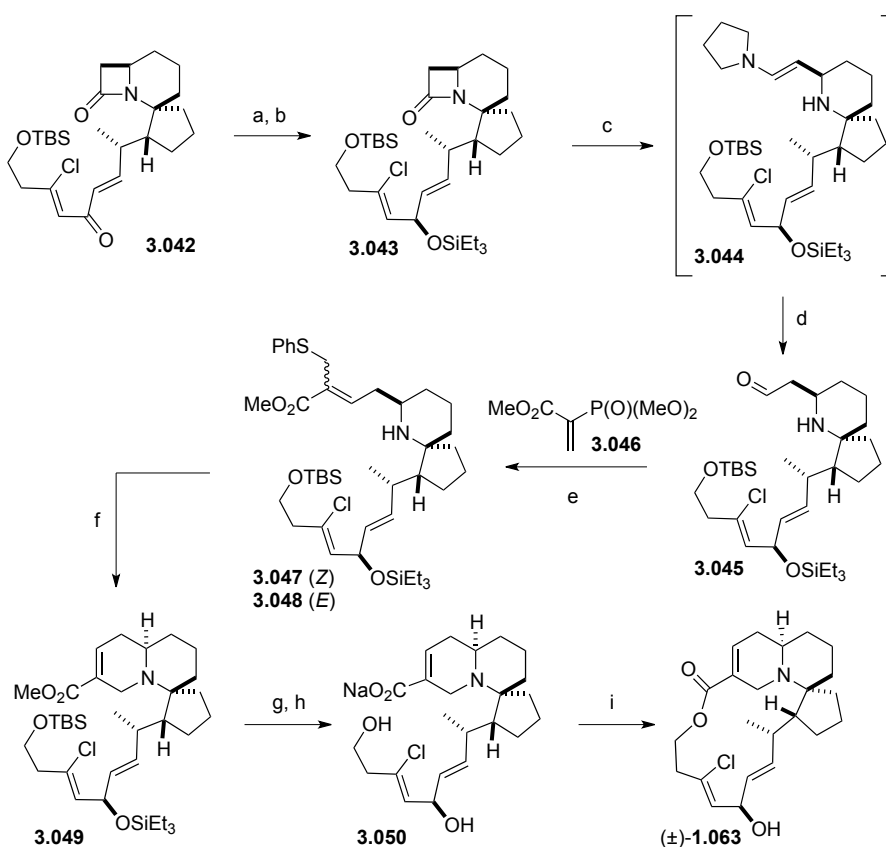
Schéma III. 7

L'énone **3.042** est ensuite réduite stéréosélectivement dans les conditions de Luche⁹⁶ pour fournir l'alcool diallylique qui est immédiatement silylé. Le β -lactame **3.043** est ensuite ouvert via l'utilisation de Red-Al et transformé *in situ* en énamine **3.044** qui se décompose sur gel de silice pour former l'aldéhyde **3.045**.⁹⁷ Ce dernier est alors converti en un mélange *Z* et *E* des thioéthers **3.047** et **3.048**, respectivement. Le simple chauffage de ceux-ci en présence de thiophénol et de carbonate de potassium permet la préparatíon de la quinolizidine **3.049**. Finalement, la ($\pm$)-Halichlorine **1.063** est obtenue via la désilylation de l'alcool, la saponification de l'ester méthylique et la macrolactonisation dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment par Danishefsky. (Schéma III. 8)

⁹⁵ Folmer, J.; Acero, C.; Thai, D. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8170.

⁹⁶ Gemal, A. L.; Luche, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454.

⁹⁷ Abe, T. *et al. Tetrahedron* **2001**, 57, 2701.



a) NaBH_4 , MeOH, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 90% ; b) Et_3SiCl , DMAP, iPr_2NEt , DCM, 92% ; c) Red-Al, t-BuOK , pyrrolidine, tol. - THF, t-BuOMe ; d) gel de silice, 78% ; e) PhSLi , THF, 71% ; f) K_2CO_3 , PhSH , DMF, 48-61% ; g) Bu_4NF , THF, 77% ; h) NaOH , MeOH, H_2O ; i) EDCl , DMAP, CHCl_3 , THF, 32% (sur 2 étapes)

Schéma III. 8

III.2.1.3. Synthèse de D. L. J. Clive

La plus récente synthèse totale de l'Halichlorine, publiée en 2009, est à mettre à l'actif de l'équipe du Pr. Clive.^{83c}

L'analyse rétrosynthétique est assez similaire à celle effectuée par Danishefsky, dix ans plus tôt.^{83a} L'originalité de l'approche proposée résulte de la méthode de préparation de l'intermédiaire **3.051** qui repose sur celle du tricycle **3.052**. L'accent va donc être mis sur la synthèse de ce composé. (Schéma III. 9)

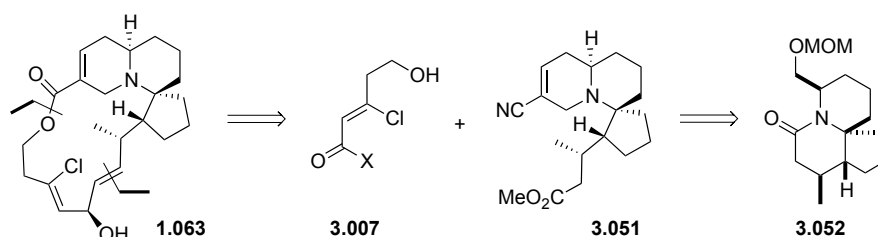


Schéma III. 9

La construction de cet amide tricyclique débute directement par la formation du centre quaternaire qui préfigure le motif spirocyclique. Celui-ci est préparé au moyen d'une allylation asymétrique du cis-diester **3.053**⁹⁸ en présence d'une diamine chirale **3.054**. Cette transformation conduit à la pipéridine disymétrique **3.055** avec, malheureusement, une pureté optique assez faible (67% ee). Le diester méthylique est alors réduit en diol **3.056** dont chacun des alcools sera ensuite protégé orthogonalement pour donner l'adduit **3.057**. L'hydroboration de l'alcène terminal, suivie de la protection de l'alcool primaire résultant, permet la préparation de la pipéridine **3.058**. Le groupe pivaloyle est ensuite réduit au DIBAL-H afin de libérer l'alcool primaire qui est immédiatement oxydé en aldéhyde **3.059** selon le protocole de Swern.⁹⁹ (Schéma III. 10)

⁹⁸ Chênevert, R.; Dickman, L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3332.

⁹⁹ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, 34 1651.

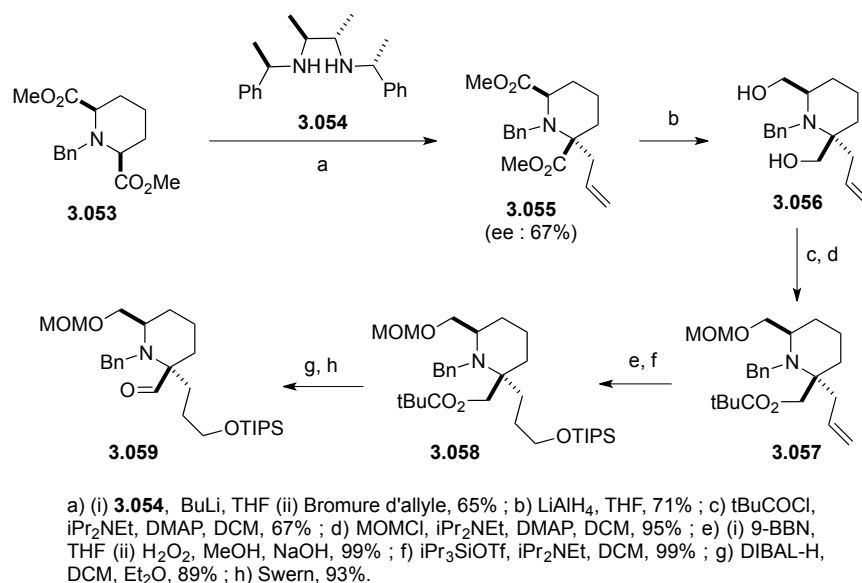
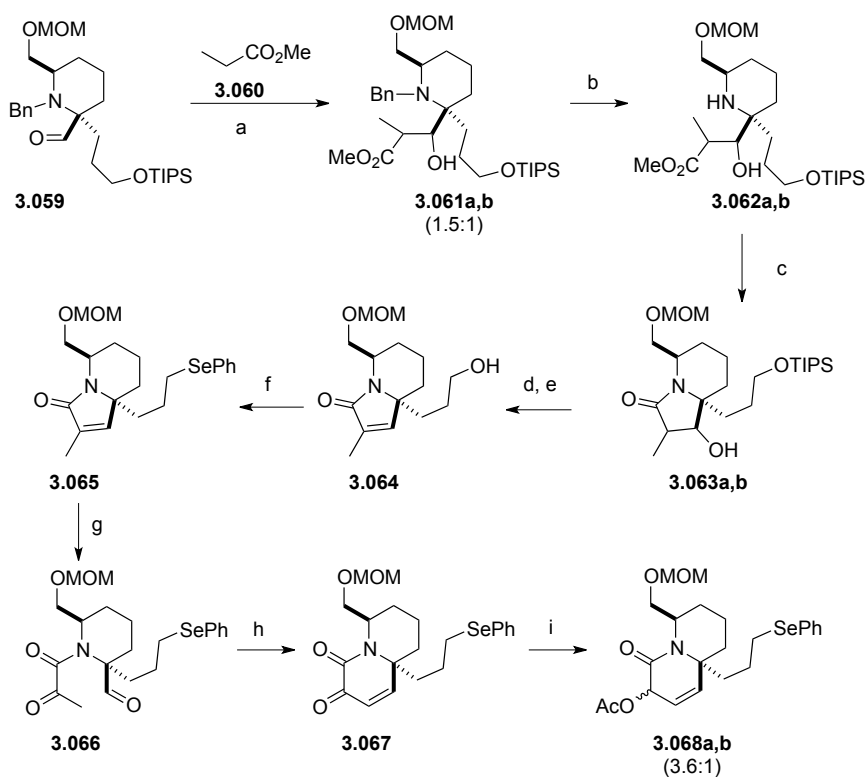


Schéma III. 10

La condensation de l'aldéhyde **3.059** sur le propanoate de méthyle forme l'ester **3.061** dans un rapport diastéréoisomérique de 1,5 : 1. Ce mélange d'isomères est alors soumis à une hydrogénolyse qui déprotège l'amine. Cette dernière est alors chauffée dans le toluène afin de provoquer la cyclisation et la formation du β -hydroxylactame **3.063**. L'élimination du mésylate correspondant, suivie de la déprotection de l'alcool primaire, permet la préparation du bicyclolactame **3.064**. La substitution de l'hydroxyle terminal dans les conditions de Grieco,¹⁰⁰ génère le phényle sélénure **3.065**. L'ozonolyse du lactame α,β -insaturé conduit à l'intermédiaire tricarbonylé **3.066**¹⁰¹ qui est traité en milieu basique pour former l'énone **3.067**. Cette dernière est ensuite réduite chémosélectivement dans les conditions de Luche et l'hydroxyle résultant est directement transformé en acétate **3.068** (le rapport diastéréoisomérique est de 3.6 : 1). (Schéma III. 11)

¹⁰⁰ Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485.

¹⁰¹ Reich, H. J.; Shah, S. K.; Chow, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6648.



a) LDA, THF, 56-36% ; b) H₂, Pd-C, 1,4-cyclohexadiène, AcOEt, 83% ; c) tol., Δ, 89% ; d) MsCl, Et₃N, THF, 93% ; e) Bu₄NF, THF, 93% ; f) PhSeCN, Bu₃P, THF, 97% ; g) (i) O₃, DCM (ii) P(OMe)₃, 84% ; h) DBU, THF, 80% ; i) (i) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH (ii) Ac₂O, Py., 98%

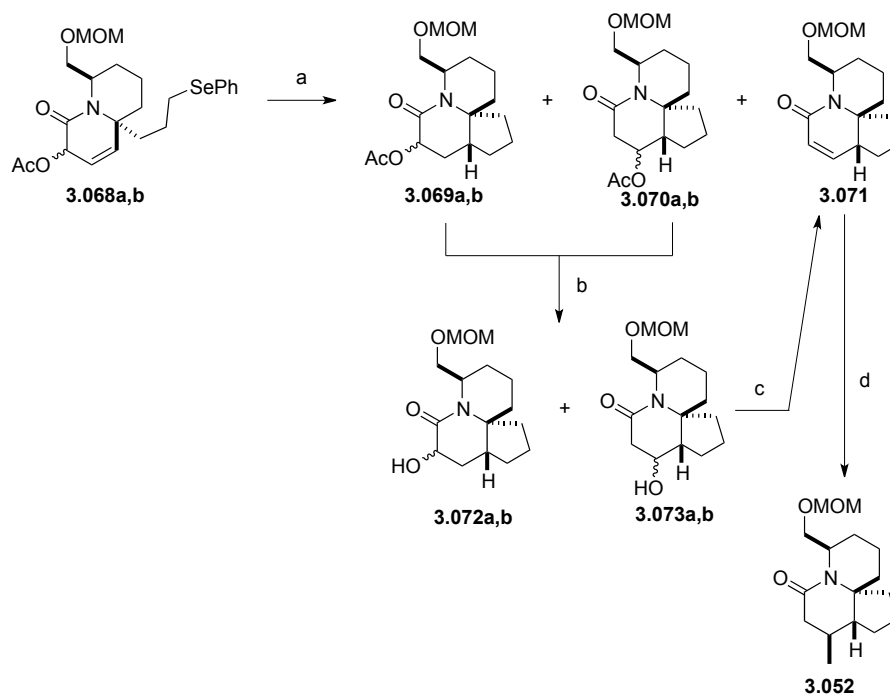
Schéma III. 11

Ce mélange d'acétates est alors placé dans des conditions favorisant la cyclisation radicalaire. Malheureusement, cette transformation engendre trois produits différents : les acétates attendus **3.069a** et **b**, mais aussi les tricycles **3.070a** et **b** issus d'une migration acyloxyle¹⁰² et l'énone **3.071** provenant de l'élimination concomitante de l'acétate. Toutefois, cette multitude de produits n'est pas gênante pour la suite de la synthèse. En effet, les différents acétates peuvent être facilement convertis en l'énone tricyclique **3.071**.¹⁰³ Cette dernière est ensuite méthylée par une addition conjuguée du diméthyle cuprate. Le contrôle total de la stéréosélectivité de cette réaction est assurée par la

¹⁰² Beckwith, A. L. J.; Crich, D.; Dugan, P. J.; Yao, Q. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3273.

¹⁰³ Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485.

conformation figée du tricycle qui dirige l'addition par la face convexe.
(Schéma III. 12)



a) Bu_3SnH , AIBN, tol., 66-18-13% ; b) MeONa , MeOH , 90% ; c) (i) PBU_3 , $\text{o-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SeCN}$, THF (ii) H_2O_2 , 96% ; d) Me_2CuLi , TMSCl , HMPA , THF, 96%

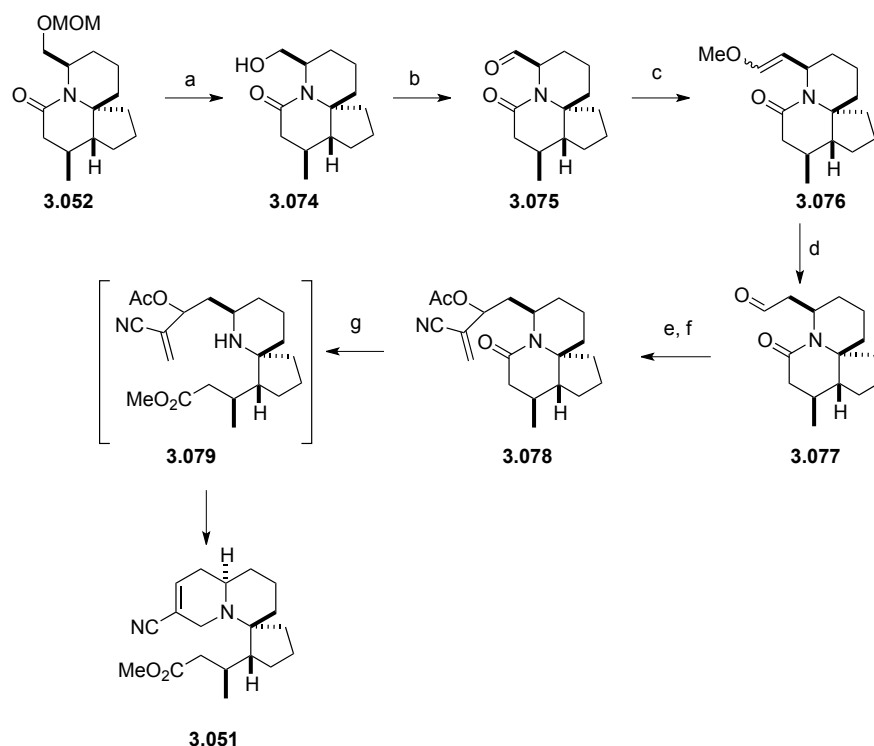
Schéma III. 12

Par la suite, le lactame **3.052** est traité par le bromure de triméthylsilane. L'alcool primaire ainsi libéré est immédiatement oxydé en aldéhyde **3.075**.¹⁰⁴ S'ensuit alors une homologation pour former le lactame **3.077** qui va subir une réaction de Baylis-Hillman¹⁰⁵ avec l'acrylonitrile. L'adduit résultant est acétylé, générant ainsi le nitrile insaturé **3.078**. La fonction lactame est hydrolysée et l'amine secondaire ainsi formée s'additionne spontanément sur l'accepteur de Michael,

¹⁰⁴ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639.

¹⁰⁵ (a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815; (b) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. *German Patent* 2155113, **1972**.

conduisant ainsi à l'intermédiaire tricyclique clé **3.051**.¹⁰⁶ (Schéma III. 13)



a) TMSBr, DCM, 86% ; b) Pr_4NRuO_4 , NMO, DCM, 84% ; c) $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$, tBuOK, THF ; d) CSA, MeCN- H_2O , 92% (sur 2 étapes) ; e) Acrylonitrile, DABCO, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$; f) AcCl , Py., DCM, 89% (sur 2 étapes) ; g) (i) Me_3OBF_4 , DCM (ii) Na_2CO_3 , MeCN, 83%.

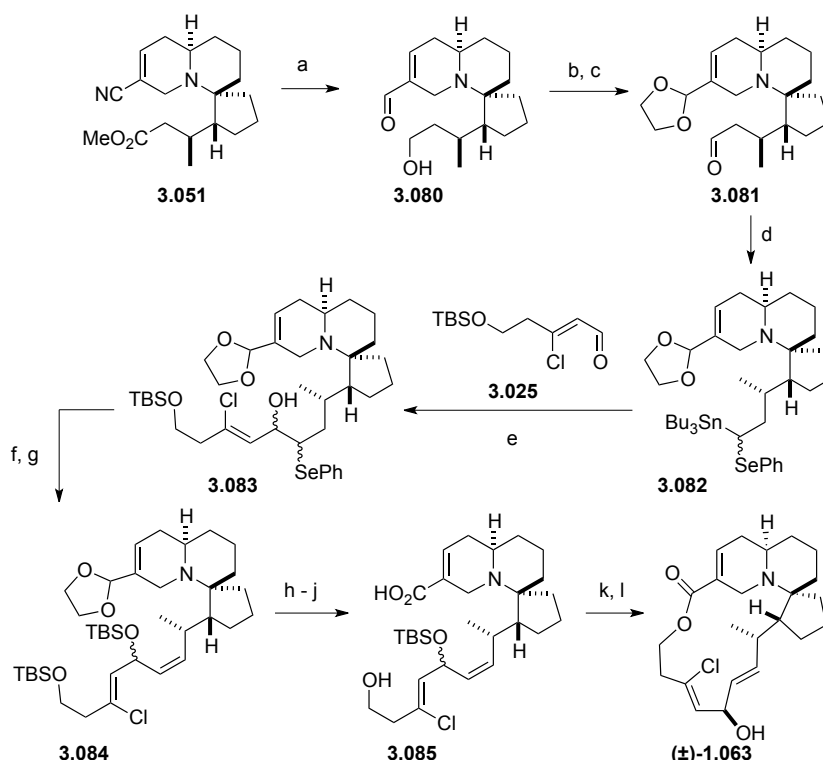
Schéma III. 13

La dernière partie de cette synthèse commence par la double réduction des fonctions nitrile et ester du composé **3.051**. La fonction aldéhyde de **3.080** est alors protégée sous la forme d'une dioxolane tandis que l'alcool est oxydé en aldéhyde **3.081**. Le traitement de celui-ci au moyen de Bu_3SnLi engendre l'alcool α -stannylé correspondant qui est substitué immédiatement pour former le sélénure **3.082**. L'addition de $n\text{BuLi}$ conduit, après transméallation, à la formation du carbanion α -sélénié¹⁰⁷ nécessaire au couplage avec l'aldéhyde de Danishefsky **3.025**.

¹⁰⁶ (a) Overman, L. E.; Robichaud, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *11*, 300; (b) Deslongchamps, P.; Lebreux, C.; Taillefer, R. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1665.

¹⁰⁷ Clive, D. L. J.; Yu, M. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6018.

L'élimination thermique du sélénosyde dérivé de **3.083** produit l'alcool diallylique qui est directement protégé sous forme d'éther silylé **3.084**. Une séquence de transformations de groupes fonctionnels (hydrolyse de l'acétal,¹⁰⁸ oxydation de Pinnick¹⁰⁹ et déprotection de l'alcool primaire) mène à l'acide **3.085**. La macrolactonisation¹¹⁰ de ce dernier et la désilylation de l'alcool secondaire complètent cette synthèse de la (±)-Halichlorine **1.063**. (Schéma III. 14)



a) (i) DIBAL-H, DCM, THF (ii) DIBAL-H, DCM, tol., 72% ; b) TMSOTf, 1,2-bis(triméthylsilyloxy)ethane, DCM, 76% ; c) TPAP, NMO, DCM, 88% ; d) (i) Bu₃SnLi, THF (ii) PBu₃, PhSeCN, THF, Py., 61% ; e) **3.033**, BuLi, THF ; f) NaHCO₃, NaIO₄, MeOH ; g) TBSCl, Im. DMF, 36% (sur 3 étapes) ; h) TMSOTf, 2,6-lutidine, DCM, 81% ; i) NaClO₂, tBuOH, 1,1,2,2-tétraméthyléthylène, NaH₂PO₄, 75% ; j) NH₄F, MeOH-H₂O, 81% ; k) DMAP, EDCl, CHCl₃, 58% ; l) HF-Py., THF, 54% (86% basé sur l'épimère désiré)

Schéma III. 14

¹⁰⁸ Fujioka, H. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5930.

¹⁰⁹ Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091.

¹¹⁰ Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2394.

Si l'on compare ces trois synthèses, on peut voir que :

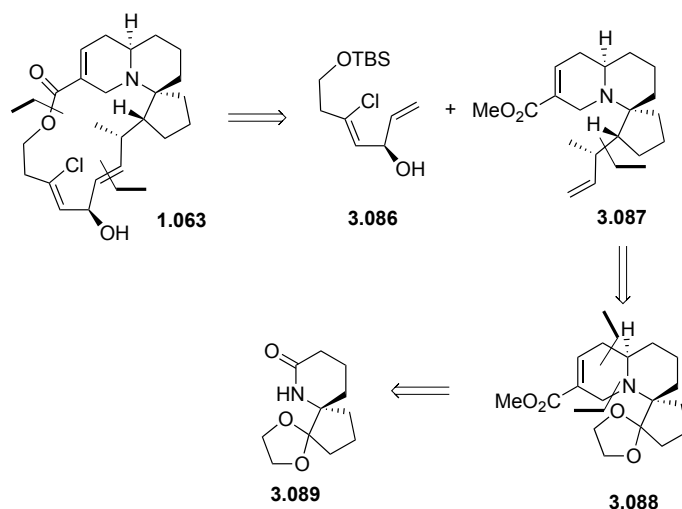
- La dernière synthèse de Clive est la plus longue, avec ses 33 étapes, ainsi que la moins efficiente, avec un rendement global de 0,06%.
- La seconde synthèse, de Heathcock, est au contraire la plus courte, avec ses 20 étapes. Toutefois, elle souffre d'un rendement global particulièrement faible de 0,8%.
- La synthèse donnant les meilleurs rendements globaux (2,3% sur 22 étapes) reste donc celle publiée par Danishefsky. Par ailleurs, elle est énantiosélective, tandis que les deux autres conduisent au produit racémique.

III.2.2. Nouvelle approche vers l'Halichlorine

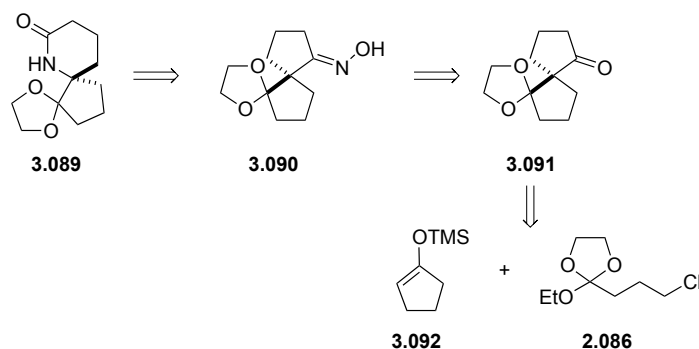
Récemment, notre laboratoire s'est donné comme défi d'élaborer une nouvelle approche vers la synthèse totale de l'Halichlorine. Celle-ci se doit d'être courte et efficiente afin d'offrir une réelle alternative aux travaux précédemment décrits.

III.2.2.1. Analyse rétrosynthétique

Dans cette optique, nous avons donc imaginé un chemin rétrosynthétique impliquant, après une première première disconnection, le cœur tricyclique **3.087** d'un côté, et la chaîne latérale **3.086** de l'autre. La structure polycyclique **3.087** serait dérivée de la quinolizidine **3.088**, elle-même obtenue au départ d'un intermédiaire de type spirocyclique tel que la pipéridinone **3.089**. (Schéma III. 15)



Durant son mémoire, Charlotte Mathot s'est intéressée au développement d'une voie d'accès à ce spirocycle fonctionnalisé **3.089**.¹¹¹ Dans son approche, la pipéridinone proviendrait du réarrangement de Beckmann¹¹² de l'oxime **3.090**, elle-même issue du tricycle **3.091**. En se basant sur les travaux du Dr. J. -C. Vanherck,³ ce spirocycle peut être facilement préparé par annélation du produit de condensation de l'éther d'énol silylé de la cyclopentanone **3.092** par l'orthoester fonctionnalisé **2.086**. (Schéma III. 16)



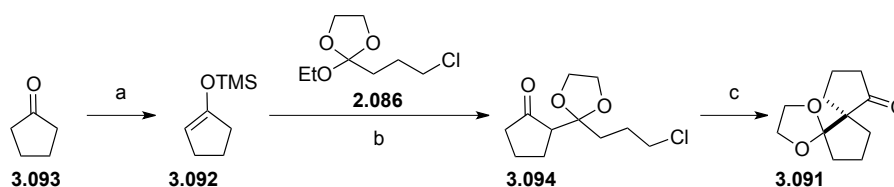
¹¹¹ Mathot, C. *Mémoire de Maîtrise* **2009**, U.C.L.

¹¹² Beckmann, E. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1886**, 19, 988.

III.2.2.2. Résultats synthétiques

III.2.2.2.1. Synthèse du précurseur de réarrangement

Le travail synthétique a débuté par la synthèse du spirocycle **3.091**. Ce dernier a été assemblé en suivant les travaux précédemment décrits par J.-C. Vanherck.^{3,113} Pratiquement, la formation de l'éther d'énol silylé **3.092**, réalisée suivant la procédure de Duboudin,¹¹⁴ est suivie de sa condensation avec l'orthoester ω -fonctionnalisé **2.086**. La spirocyclisation de l'adduit de condensation **3.094** s'effectue ensuite par traitement en milieu basique. (Schéma III. 17)



a) TMSCl, Et₃N, NaI, MeCN, 91% ; b) ZnCl₂, DCM, 80% ; c) tBuOK, THF-H₂O, 88%

Schéma III. 17

Il est à noter que dans cette dernière étape de spirocyclisation, la présence d'eau est nécessaire afin de permettre la formation du produit désiré. Pour expliquer ce phénomène, deux hypothèses peuvent être avancées :

- La première impliquerait la déprotonation de l'eau par le tBuOK et la formation de KOH finement dispersé dans le THF. Ce serait alors ce dernier qui agirait comme base thermodynamique, promotrice de la spirocyclisation. Vu la très faible solubilité du KOH dans le THF, l'utilisation de KOH en poudre, même très fine, ne permettrait pas une dispersion suffisante pour effectuer la déprotonation de l'adduit **3.094**.

¹¹³ Markó, I. E.; Vanherck, J.-C.; Ates, A.; Tinant, B.; Declercq, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3333.

¹¹⁴ Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, G.; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2075.

- Une seconde hypothèse consisterait dans l'apparition d'un effet synergique entre l'eau et le tBuOK. En effet, l'eau viendrait dans un premier temps s'adsorber à la surface des grains de tBuOK, ce qui engendrerait la formation de tBuOH et de KOH dans la couche de Stern.¹¹⁵ Cependant, le potassium serait immédiatement complexé par l'eau. Cette complexation augmenterait alors la diffusion des ions hydroxydes et générerait une surface active très basique. (Figure III. 2)

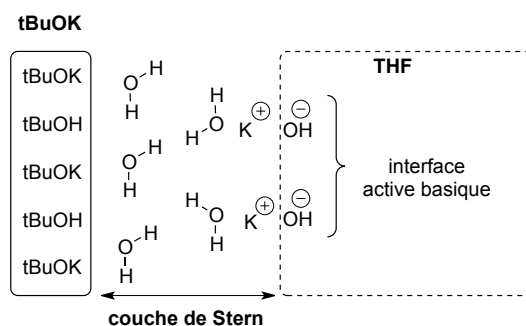


Figure III. 2

Remarquons néanmoins qu'à ce stade, aucune preuve formelle n'a pu être obtenue pour étayer l'une ou l'autre de ces hypothèses.

Par la suite, la cétone **3.091** est transformée quantitativement en son oxime **3.090**, en présence d'hydrochlorure d'hydroxylamine et d'acétate de sodium.¹¹⁶ (Schéma III. 18)

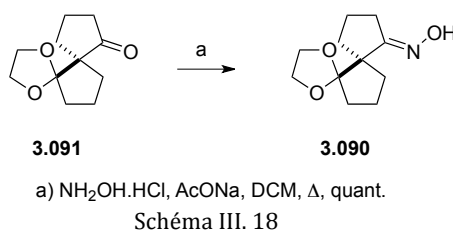


Schéma III. 18

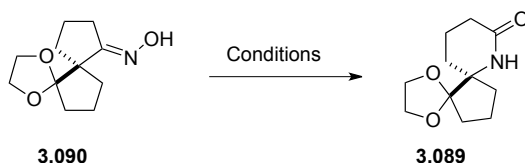
¹¹⁵ Stern, O. *Electrochem.* **1924**, 30, 508.

¹¹⁶ Cao, L. C.; Sun, J.; Wang, X.; Zhu, R.; Shi, H.; Hu, Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5036.

III.2.2.2.2. Réarrangement de Beckmann

L'étape-clé de cette première partie de notre synthèse implique le réarrangement de Beckmann de l'oxime **3.090**, qui trouve un pendant dans les travaux du Pr. Paquette,¹¹⁷ afin de former l'amide tricyclique **3.089**. Cette réaction s'est, en réalité, révélée particulièrement capricieuse.

En effet, les divers essais effectués ont été assez décevants et ce, quelles que soient les conditions utilisées. (Table III. 1)



Entrée	Réactif	Température	Temps	Rendement
1	BF ₃ .OEt ₂ (2 éq.)	0°C	18h	0%
2 ^{118a}	Py., p-TsCl (1 éq.)	-20 - 0°C	24h	n.d.
3 ^{118b}	Py., p-TsCl (2.5 éq.)	0°C	48h	n.d.
4 ^{118c}	NH ₂ SO ₃ H (0.1 éq.)	90°C	7h	0%
5 ^{118d}	CNC (0.02 éq.) ZnCl ₂ (0.02 éq.)	90°C	7h	0%
6 ^{118e}	CNC (0.05 éq.)	t.a.	3h	0%
7 ^{118a}	Et ₃ N, MsCl (1.5 éq.)	t.a.	1h30	50%

Table III. 1

Dans un premier temps, un acide de Lewis tel que le BF₃.OEt₂ a été testé, sans grand succès (entrée 1). Par la suite, une revue de la littérature nous a permis d'identifier diverses conditions expérimentales qui, selon les auteurs des articles sélectionnés, permettraient d'obtenir le produit de réarrangement de manière satisfaisante.¹¹⁸ Malheureusement, la transposition de ces conditions à

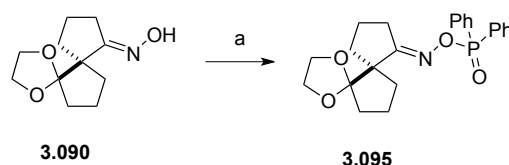
¹¹⁷ Hilmey, D. G.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2067.

¹¹⁸ a) Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumara, Y.; Sakane, S.; Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2831; b) De Sousa, A. L.; Pilli, R. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1617; c) Zueva, L. D.; Ou, W.; Ren, R. X. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8441; d)

notre substrat s'est révélée inefficace (entrées 2 à 6), à l'exception notable de la dernière tentative (entrée 7). En effet, durant celle-ci, nous avons pu isoler le produit désiré avec un rendement acceptable de 50%. Toutefois, cette réaction présente une reproductibilité variable, est très difficile à suivre et la détermination des produits est assez délicate. De manière surprenante, le lactame possède une polarité identique à celle de l'oxime de départ, ce qui rend le suivi par CCM de sa transformation presque impossible à réaliser. Par ailleurs, les spectres RMN (aussi bien du ^1H que du ^{13}C) se sont également révélés relativement similaires. De part ces difficultés, ces résultats préliminaires doivent donc être interprétés avec prudence.

Afin de contourner les problèmes rencontrés précédemment, nous avons imaginé une voie alternative qui utiliserait le diphényle phosphinate de l'oxime. Ce dernier présente l'avantage d'être plus stable que le mésylate, et donc de pouvoir être isolable.

Pour ce faire, nous avons préparé le dérivé phosphorylé **3.095** en suivant une procédure établie par l'équipe du Pr. Liebeskind¹¹⁹ et qui consiste à traiter l'oxime **3.090** par du chlorure de diphénylphosphite en présence d'imidazole. (Schéma III. 19)



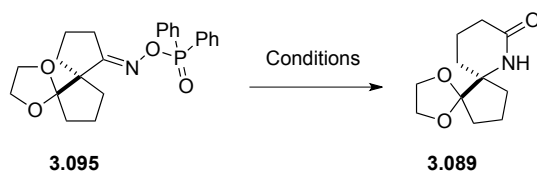
a) Ph_2POCl , Im., DCM/ Et_2O , quant.

Schéma III. 19

Nous avons ensuite essayé de provoquer le réarrangement de Beckmann en traitant le précurseur **3.095** avec deux acides de Lewis : le triflate de samarium et le trifluorure de bore. (Table III. 2)

Furya, Y. ; Ishihara, K. ; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 125, 11240 ; e) De Luca, L. ; Porcheddu, A., Giacomelli, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6272.

¹¹⁹ McCallum, J. S.; Liebeskind, L. S. *Synthesis* **1993**, 8, 819.



Entrée	Acide de Lewis	Température	Temps	Rendement
1	BF ₃ .OEt ₂ (2 éq.)	80°C	18h	traces
2	Sm(OTf) ₃ (2 éq.)	0°C	2h	traces
3	Sm(OTf) ₃ (2 éq.)	80°C	2h	traces
4	-	110°C	18h	0%

Table III. 2

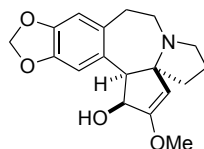
Malheureusement, aucune des conditions utilisées n'a permis l'obtention du lactame désiré.

Malgré ces résultats peu engageants, Mlle Coryse Smet a repris récemment cette étude, dans le but évident de terminer la synthèse totale de l'Halichlorine.¹²⁰ Notons par ailleurs ici que ses investigations ont, à ce jour, débouchés sur des résultats très encourageants pour la suite de cette synthèse.

¹²⁰ Smet, C. *Thèse de doctorat*, U.C.L., travaux en cours.

III.3. Vers la synthèse totale de la Céphalotaxine

Une autre partie de notre travail a consisté dans l'étude de la synthèse d'un alcaloïde spirocyclique présentant également un défi synthétique : la (±)-Céphalotaxine **1.062**. (Figure III. 3)



(±)-Céphalotaxine **1.062**

Figure III. 3

III.3.1. Isolation et propriétés biologiques

En 1963, l'équipe du Pr. Paudler¹²¹ a isolé, au sein d'une plante nommée *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea*,¹²² une série d'alcaloïdes dont l'élucidation structurale a montré qu'ils ne différaient que par la nature de la chaîne latérale.¹²³ (Figure III. 4)

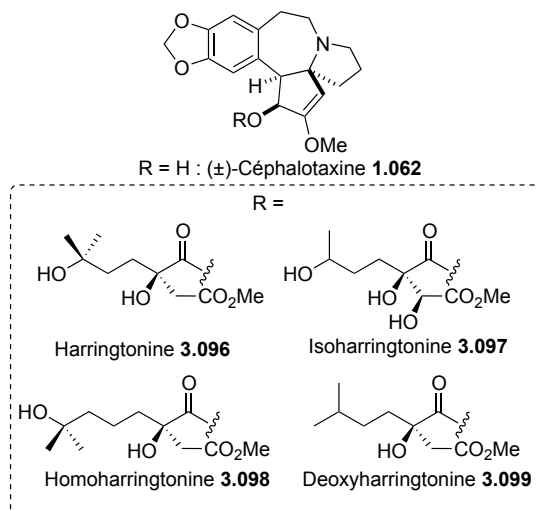


Figure III. 4

¹²¹ Paudler, W. W.; Kerley, G. I.; McKey, J. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2194.

¹²² Von Siebold, P. F.; Zuccarini, J. G. *Flora Japonica, Volum Secundum* **1870**, Leiden.

¹²³ Powell, R. G.; Weisleder, D.; Smith Jr., C. R.; Wolff, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 46, 4081.

Ces divers esters de la Céphalotaxine possèdent des activités biologiques très intéressantes. En effet, il a été démontré que l'Harringtonine **3.096** et l'homoharringtonine **3.098** engendre une inhibition contre le cancer de type lymphoïde leucémique P388.¹²⁴ A titre d'exemple, citons l'Omacetaxine Mepesuccinate (OmaPro®), médicament contre la leucémie myéloïde chronique, dont la demande de mise sur le marché a été récemment transmise auprès de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de l'EMA (*European Medicines Agency*).¹²⁵

III.3.2. Revue de la littérature

Au vu de leurs activités biologiques anti-leucémiques et de leurs structures pentacycliques particulières, il n'est pas étonnant que ces alcaloïdes aient reçu une attention soutenue de la part des chimistes de synthèse.¹²⁶

III.3.2.1. Premières synthèses totales

La toute première synthèse totale a été publiée en 1972, par l'équipe de Weinreb,¹²⁷ suivie la même année par celle de Semmelhack.¹²⁸

¹²⁴ Voir, par exemple : (a) Powell, R. G.; Weisleder, F.; Smith Jr., C. R. *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1227; (b) Hudlicky, T.; Kwart, L. D.; Reed, J. W. *Alkaloids, Chemical and Biological Perspectives* **1987**, Wiley, New York; (c) Katarjian, H. M. *et al. Cancer* **2001**, *92*, 1591.

¹²⁵ (a) Médicament orphelin développé par ChemGenex, Code NCI : C1127. Identifiant d'essais cliniques : NCT00375219; (b) Pour des informations supplémentaires sur la mise sur le marché, voir : http://www.drugs.com/nda/omapro_110106.html et les articles connexes.

¹²⁶ Pour un aperçu général des travaux publiés sur ces alcaloïdes, voir : (a) Miah, M. A. J.; Huddlicky, T.; Reed, J. W. *The Alkaloids: Chemistry and biology* **1998**, *51*, ed. G. A. Cordell, Academic Press, San Diego, p. 191; (b) Abdelkafi, H.; Nay, B. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 845.

¹²⁷ Auerbach, J.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7172.

¹²⁸ Semmelhack, M. F.; Chong, B. P.; Jones, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8629.

Durant les 20 années qui ont suivies, la Céphalotaxine a fait l'objet de pas moins de 15 autres synthèses, dont 7 approches différentes. (Schéma III. 20)

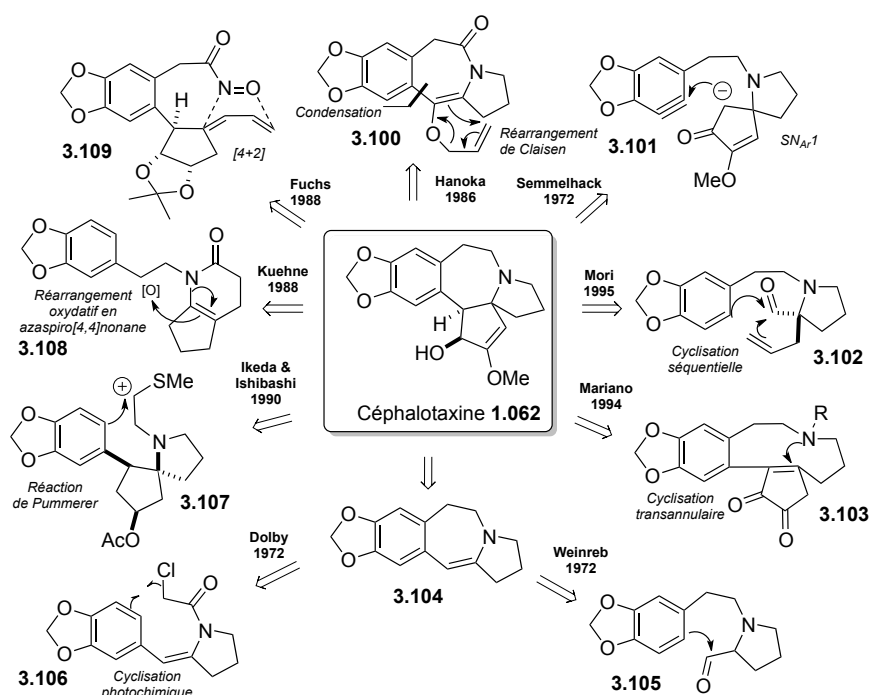


Schéma III. 20

Pour des raisons évidentes, nous ne décrivons pas l'ensemble de ces travaux dans ce manuscrit. Cependant, il nous semble important de détailler les deux premières approches qui furent décrites au début des années 70.

III.3.2.1.1. Synthèse de Weinreb

La toute première synthèse de la Céphalotaxine, publiée par le groupe de Weinreb,¹²⁹ débute par la préparation de l'intermédiaire **3.104**. La condensation du prolinol **3.111** avec le chlorure d'acide aromatique **3.110** permet d'obtenir l'alcool **3.112**. Ce dernier est alors oxydé en son aldéhyde au moyen du protocole établi par Moffat et

¹²⁹ Weinreb, S. M., *op. cit.*

Pfitzner.¹³⁰ La cyclisation de cet aldéhyde **3.113** est promue par l'action du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et génère ainsi l'énamide tétracyclique **3.114** qui est alors réduit quantitativement en énamine **3.104**. (Schéma III. 21)

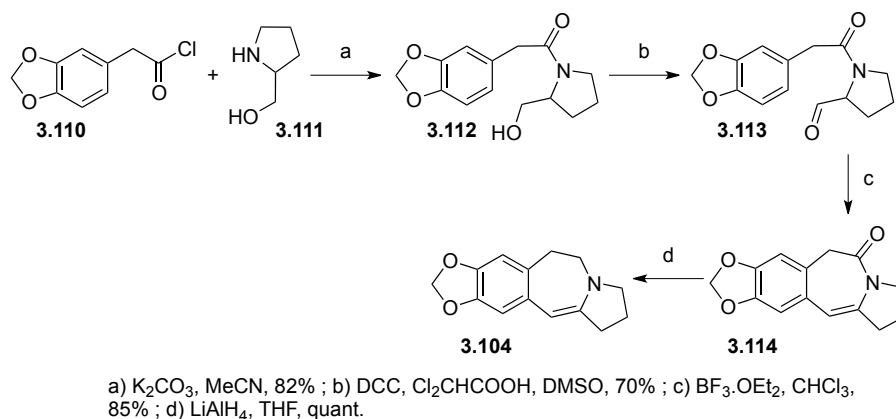


Schéma III. 21

Remarquons que cette énamine **3.104** a également été synthétisée, la même année, par l'équipe du Pr. Dolby,¹³¹ mais sans être appliquée à la synthèse de la Céphalotaxine.

Par la suite, cet intermédiaire est traité par le chlorure d'acide **3.115** afin de former l'amine vinylique **3.116**.¹³² L'acétate est ensuite hydrolysé et l'alcool ainsi généré est immédiatement oxydé afin de permettre la préparation du composé dicarboxylé **3.117**.¹³³ Ce dernier est ensuite soumis à l'action du méthanolate de magnésium¹³⁴ afin de promouvoir la formation du pentacycle **3.118**. Celui-ci est ensuite converti en Céphalotaxinone **3.119** dont le carbonyle est enfin réduit en alcool pour terminer la synthèse racémique de la Céphalotaxine. (Schéma III. 22)

¹³⁰ Pfitzner, K. E.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3027.

¹³¹ Dolby, L. J.; Nelson, S. J.; Senkovitch, D. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3691.

¹³² Reid, E. B.; Denny, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4632.

¹³³ Inhoffen, H. H. et al. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 684, 24.

¹³⁴ Muxfeldt, H.; Weigele, M.; Van Rheenen, V. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3573.

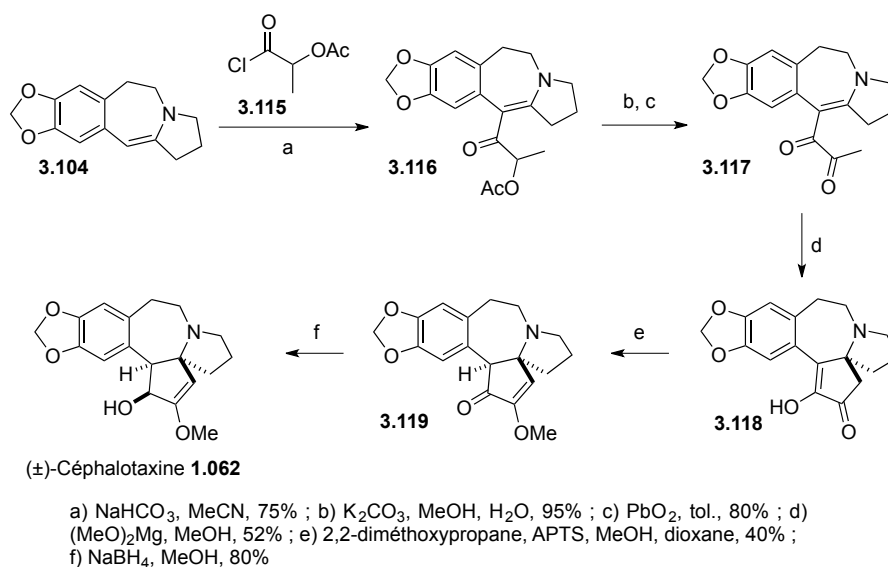


Schéma III. 22

III.3.2.1.2. Synthèse de Semmelhack

Un mois après la publication de Weinreb, Semmelhack et son équipe ont décrit une autre synthèse totale de la Céphalotaxine.¹²⁸

La première partie de leurs travaux a consisté en la préparation du fragment aromatique de la molécule cible. Pour ce faire, le piperonal **3.120** est transformé en acide **3.121** en 5 étapes, suivant des procédures précédemment établies,¹³⁵ avant d'être converti en sulfonate **3.122**. (Schéma III. 23)

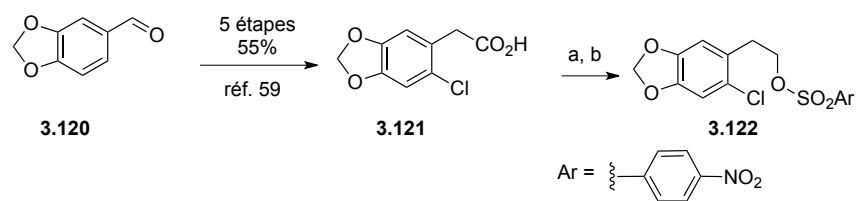
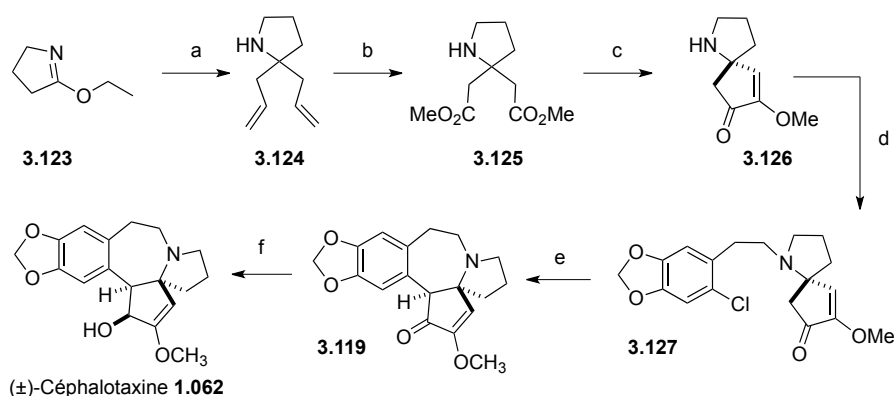


Schéma III. 23

Dans un second temps, le motif spirannique **3.126** est préparé au départ de l'imide cyclique **3.123**. Dans cette transformation, cet

¹³⁵ Niak, R. G.; Wheeler, R. S. *J. Chem. Soc.* **1938**, 1780.

hétérocycle subit une double allylation pour former la 2,2-diallylpyrrolidine **3.124**. Celle-ci est alors ozonolysée en conditions oxydantes pour produire le diester **3.125**.¹³⁶ La conversion de ce diester en spirocycle **3.126** est alors effectuée via une séquence comprenant trois étapes successives (condensation acyloïne, oxydation du diol-1,2 vinylique silylé ainsi généré en α -alkoxyénone, méthylation de l'énol au diazométhane) où aucun intermédiaire n'est isolé. Par la suite, l'amine secondaire est condensée avec le sulfonate **3.122** préparé précédemment, afin de former le précurseur **3.127**. Le traitement de ce dernier par deux équivalents d'une base forte telle que Ph_3CLi promeut la cyclisation intramoléculaire nécessaire à l'obtention de la Céphalotaxinone **3.119**. Celle-ci peut alors est convertie en ($\pm$)-Céphalotaxine **1.062** par simple réduction au DIBAL-H du carbonyle. (Schéma III. 24)



a) (i) AllylMgBr , Et_2O (ii) Ba(OH)_2 , H_2O , 78% ; b) (i) t-BuOCON_3 , Mg_2O , THF , H_2O (ii) O_3 , MeOH (iii) Ag_2O , KOH , H_2O -dioxane (iv) HCl , $(\text{MeO})_3\text{CH}$, MeOH , 61% ; c) (i) Na-K , TMSCl (ii) Br_2 , DCM (iii) CH_2N_2 , DCM , EtOH , 60% ; d) **3.122**, iPr_2NEt , MeCN , 76% ; e) Ph_3CLi , 1,2-diméthoxyéthane, 14% ; f) DIBAL-H , C_6H_6

Schéma III. 24

¹³⁶ Durant cette étape, l'amine est préalablement protégée sous forme de carbamate. Ce dernier est hydrolysé après ozonolyse.

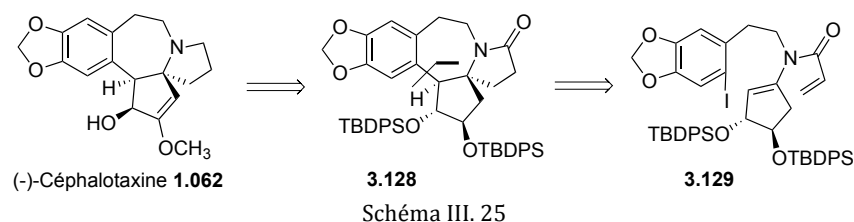
III.3.2.2. Travaux récents

L'intérêt des chercheurs pour la Céphalotaxine et ses dérivés n'a pas diminué par la suite. En effet, depuis 1995, on peut recenser quelques 6 synthèses totales et près de 17 synthèses formelles.¹³⁷

Nous allons, cette fois, nous pencher sur les deux dernières synthèses totales publiées en 2008 par le groupe de H. Ishibashi¹³⁸ et en 2011 par celui de W.-D. Li.¹³⁹

III.3.2.2.1. Synthèse d'Ishibashi

La stratégie suivie par le groupe du Pr. Ishibashi¹³⁸ est basée sur la polycyclisation radicalaire de l'intermédiaire **3.129** afin de former le pentacyclique **3.128**. Ce dernier sera ultérieurement transformé en (-)-Céphalotaxine **1.062**. (Schéma III. 25)



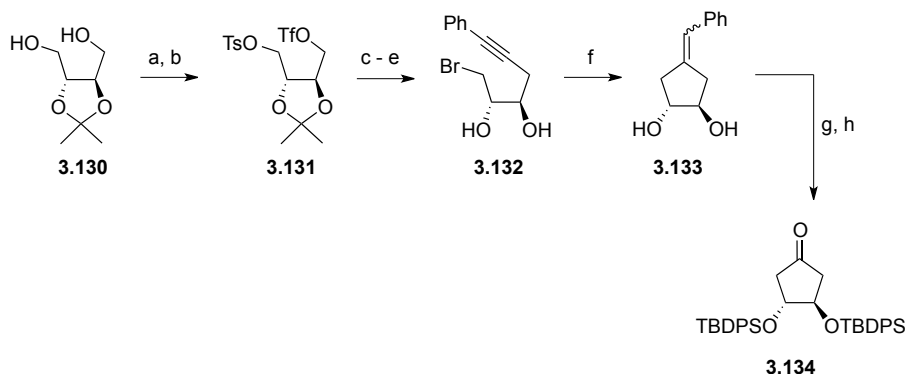
Au départ du diol dérivé de l'acide D-(-)-tartrique **3.130**, disponible commercialement, l'alcyne **3.132** est synthétisé, via le tosylo-triflate **3.131**, en 5 étapes (activation successive des 2 alcools primaires, substitution du triflate par l'anion acétylénique, déplacement du tosylate par le bromure et hydrolyse du cétal). La cyclisation radicalaire de cet alcyne permet la formation du cyclopentanediol **3.133**. Par la

¹³⁷ (a) Zhang, Q.-W. *et al. Chemistry: An Asian Journal* **2012**, 7, 894. (b) La dernière synthèse formelle publiée à ce jour est celle décrite par le groupe du Pr. Zang : Zang, Z.-W. *et al. J. Org. Lett.* **2013**, 78, 786.

¹³⁸ Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4129.

¹³⁹ Li, W.-D.; Duo, W.-G.; Zhuang, C.-H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3538.

suite, la double liaison exocyclique est ozonolysée et les alcools sont silylés afin de permettre la préparation de l'intermédiaire **3.134**.¹⁴⁰



a) TsCl, py., DCM, 95% ; b) Tf₂O, Et₃N, DCM ; c) PhCCH, nBuLi, DMPU, THF ; d) LiBr, DMF, Δ, e) HCl 10%, THF, Δ ; f) Bu₃SnH, AIBN, C₆H₆, 53% (4 étapes) ; g) TBDPSCI, im., DMF, 91% ; h) (i) O₃, DCM, (ii) Me₂S, DCM, 80%.

Schéma III. 26

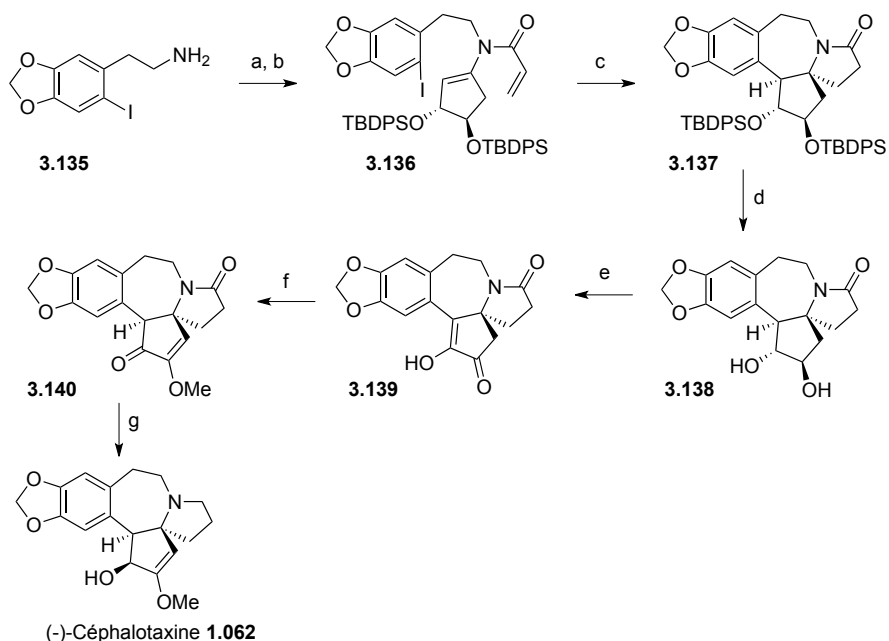
L'amine **3.135**, préparée suivant la procédure décrite par Tietze et Schirok,¹⁴¹ est ensuite condensée avec la cyclopentanone **3.134** pour conduire à l'imine qui est immédiatement acylée avec le chlorure d'acryloyle pour donner l'énamide **3.136**. Cette dernière subit alors une cascade radicalaire, initiée par le Bu₃SnH en présence de 1,1'-azobicyclohexanecarbonitrile (ACN), qui conduit à la formation du produit pentacyclique **3.137**.¹⁴² Après désilylation des alcools secondaires, l'oxydation de Swern²⁶ permet de synthétiser l' α -hydroxyénone **3.139**.

Celle-ci est alors traitée avec du méthoxytriméthylsilane pour fournir l' α -méthoxyénone **3.140** qui est ensuite convertie en (-)-Céphalotaxine **1.062** par réduction concomitante de l'énone en alcool et du lactame en amine tertiaire au moyen d'alane. (Schéma III. 27)

¹⁴⁰ Khanapure, S. P. et al. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7548.

¹⁴¹ Tietze, L. F.; Schirok, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10264.

¹⁴² Tanigushi, T. et al. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1922.



a) **3.134**, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, THF ; b) $\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$, Et_2NPh , DMAP, THF, 50% (sur 2 étapes) ; c) Bu_3SnH , ACN, PhCl , 27% ; d) TBAF, THF, 96% ; e) TFAA, DMSO, Et_3N , DCM-DMSO, 55% ; f) MeOTMS , TfOH , DCM, 74% ; g) AlH_3 , THF, 87%.

Schéma III. 27

III.3.2.2.2. Synthèse de Li

Le Pr. Li et son équipe¹³⁹ ont décidé de baser leur stratégie de synthèse sur une réaction de type oxy-Nazarov¹⁴³ au départ de l'intermédiaire **3.143**, suivie d'une cyclisation transannulaire de la cyclopenténone **3.142**. (Schéma III. 28)

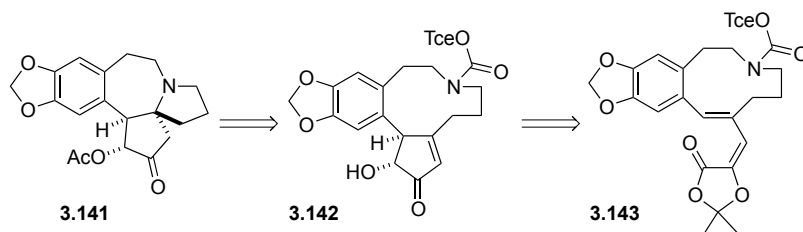
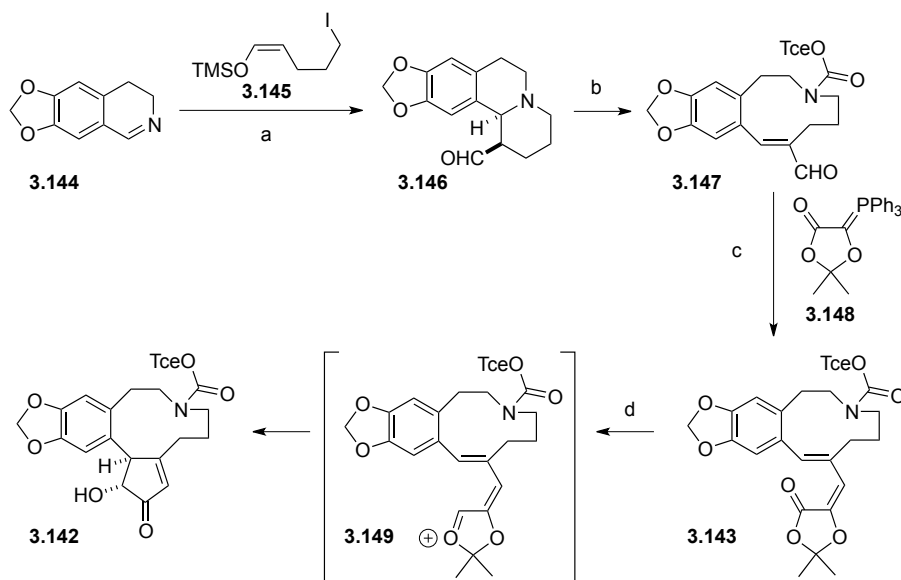


Schéma III. 28

La synthèse débute par la condensation de la norhydrastidine **3.144** avec l'iodure **3.145** pour former l'aldéhyde **3.146** selon une procédure

¹⁴³ (a) Nazarov, I. N.; Zaretskaya, I. I. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1941**, 211. (b) Giese, S.; West, F. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8393.

décrite par C. N. Skold.¹⁴⁴ Le traitement de ce dernier par le trichloroéthyle chloroformate en milieu basique permet la préparation du macrocycle **3.147** avec un excellent rendement. Une oléfination de Wittig¹⁴⁵ conduit à la (*E*)-dioxolanone **3.143**. Celle-ci est soumise à l'action du DIBAL-H afin d'initier la réaction d'oxy-Nazarov et former ainsi l' α -hydroxy-cyclopenténone **3.142**. Cette réaction se déroule via l'oxonium **3.149** généré par la réduction du carbonyle correspondant. (Schéma III. 29)



a) DMF, 45% ; b) 2,2,2-trichloroéthyle chloroformate, KHCO_3 , DCM, 91% ; c) tol., Δ , 68% ;
d) (i) DIBAL-H, tol. (ii) sel de Rochelle, H_2O , 55%

Schéma III. 29

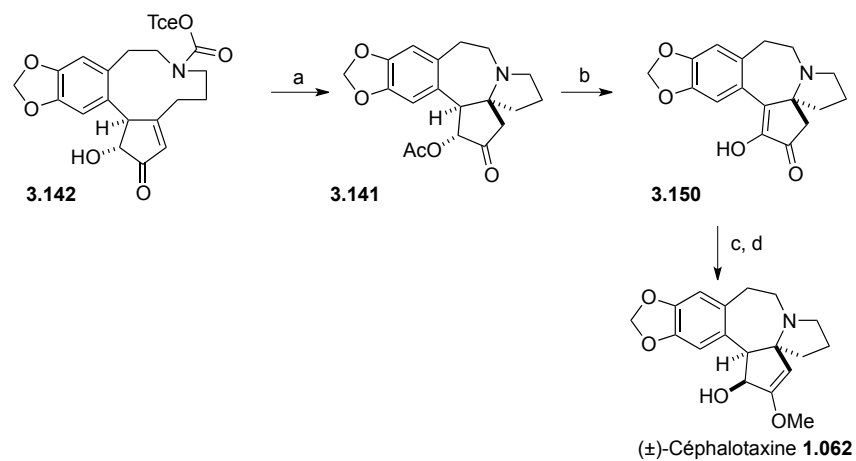
Après acétylation de l'alcool secondaire, la cyclisation transannulaire est initiée par le clivage du carbamate **3.142** afin de former le noyau pentacyclique **3.141**. Une déshydrogénation auto-oxidative¹⁴⁶ permet la préparation de l' α -hydroxyénone **3.150**. cette dernière est alors transformée en ($\pm$)-Céphalotaxine **1.062** via une

¹⁴⁴ Skold, C. N. *Synth. Commun.* **1976**, 6, 119.

¹⁴⁵ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chemische Berichte* **1954**, 87, 1318.

¹⁴⁶ Woodward, R. B.; Volpp, G.; Gougoutas, J. Z. *The Harvey Lectures* **1963**, 31.

séquence préalablement développée,¹⁴⁷ consistant en une méthylation suivie d'une réduction au borohydrure de sodium. (Schéma III. 30)



a) (i) Ac_2O , py. (ii) Zn, NaH_2PO_4 , THF- H_2O , 44% ; b) tBuOK , tBuOH , O_2 , $\text{P}(\text{OEt})_3$, 57% ; c) $\text{CH}(\text{OMe})_3$, APTS, DCM, 76% ; d) NaBH_4 , MeOH, 95% (sur 2 étapes)

Schéma III. 30

Avec ce rapide tour d'horizon de la littérature, il apparaît évident que la synthèse totale de la Céphalotaxine a poussé de nombreux groupes vers l'élaboration de méthodologies originales de plus en plus efficaces. C'est donc dans ce contexte que nous nous sommes à notre tour penchés sur cet alcaloïde.

III.3.3. Nouvelle approche vers l'intermédiaire de Kuehne

En 1988, l'équipe du Pr. Kuehne a décrit la synthèse totale de la (±)-Céphalotaxine **1.062** via un intermédiaire spirocyclique simple **3.152**.¹⁴⁸ (Schéma III. 31)

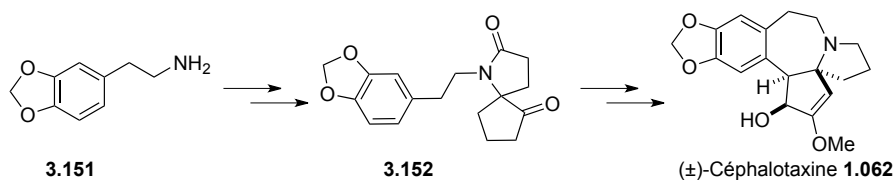


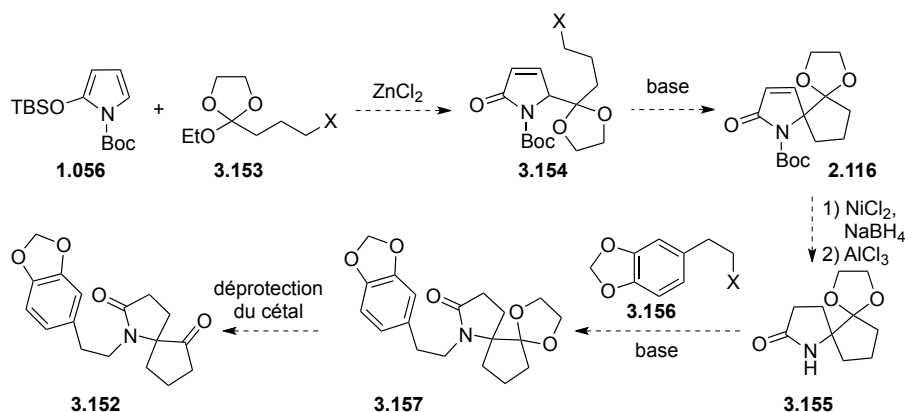
Schéma III. 31

¹⁴⁷ Isono, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 115.

¹⁴⁸ Kuehne, M. E. *et al. J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3439.

Parallèlement, durant nos recherches sur l'application synthétique d'orthoesters fonctionnalisés, nous avons découvert leur utilité dans la construction de structures spirocycliques.¹⁴⁹ Il nous a donc paru naturel de nous intéresser à la préparation de cet intermédiaire.

Ce dernier pourrait, en effet, être synthétisé en 6 étapes au départ de notre TBSOP **1.056**. Celui-ci serait condensé avec un orthoester ω -halogéné pour fournir l'adduit de condensation correspondant qui serait alors traité en milieu basique. Cette réaction devrait nous mener à l'intermédiaire spirocyclique **2.116**. Après une réduction de l'amide α,β -insaturé, suivie d'un clivage du carbamate, le lactame **3.155** serait alkylé avec un dérivé aromatique tel que **3.156**. La dernière étape consisterait alors en l'hydrolyse du cétal pour libérer la cétone correspondante **3.152**. (Schéma III. 32)



La première étape de ce travail¹⁵⁰ consiste en l'étude de la spirocyclisation de l'adduit de couplage **3.154**.¹⁵¹

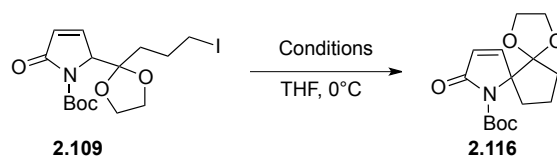
Pour effectuer cette transformation, plusieurs conditions ont été testées (table III.3). Parmi celles-ci, l'utilisation de tBuOK dans le THF n'a conduit à la formation du produit désiré qu'avec de très faibles

¹⁴⁹ Cfr. Chapitre I pp. 43-44.

¹⁵⁰ Travail effectué en collaboration avec le Dr. H. Lubin.

¹⁵¹ Pour des détails sur la réaction de couplage : Cfr. Chapitre II pp. 37-41.

rendements. Ces derniers ont pu être augmentés jusqu'à atteindre un plafond de 50% en réduisant le temps de réaction à 2 minutes et en ajoutant une quantité stoechiométrique d'eau (entrée 3). Par ailleurs, l'utilisation d'une base aminée telle que le NaHMDS n'a pas permis d'améliorer l'efficacité de cette spirocyclisation. (Entrée 4)



Entrée	Base	Temps	Rendement
1	tBuOK	30 min	21%
2	tBuOK	45 min	22%
3	tBuOK, H ₂ O	2 min	50%
4	NaHMDS	30 min	36%

Table III. 3

Quoique ces résultats soient encourageants,¹⁵² la synthèse envisagée nous semblait manquer d'originalité. C'est pourquoi, nous nous sommes tournés vers l'élaboration d'une nouvelle approche synthétique de la Céphalotaxine.

III.3.4. Nouvelle synthèse totale

III.3.4.1. Rétrosynthèse

Nous avons décidé de baser notre nouvelle analyse rétrosynthétique sur l'intermédiaire **3.158** dans lequel tous les centres stéréochimiques de la Céphalotaxine seraient présents. (Schéma III. 33)

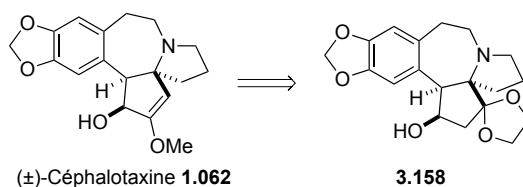


Schéma III. 33

¹⁵² Le Dr. H. Lubin a poursuivi par ailleurs ces études dans le cadre de son travail post-doctoral.

Cet intermédiaire **3.158** peut être vu comme provenant de la réduction du lactame hexacyclique **3.159**. Le cycle D serait formé par la spirocyclisation consécutive à l'ouverture intramoléculaire de l'époxyde **3.160**. Le cycle B, quant à lui, serait formé par alkylation intramoléculaire de la fonction lactame. L'adduit **3.160**, serait préparé par époxydation asymétrique de l'alcène Z correspondant **3.161**. Ce dernier peut alors être vu comme étant issu de la réaction de couplage entre notre TBSOP **1.056** et l'orthoester fonctionnalisé **3.162**. (Schéma III. 34)

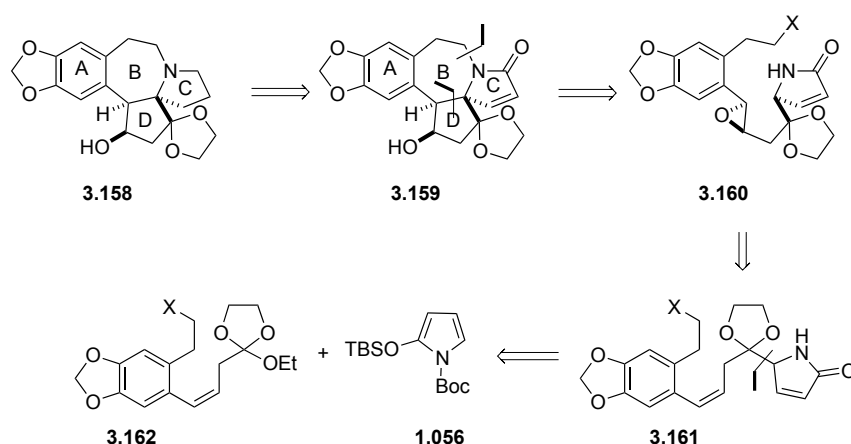


Schéma III. 34

Comme on peut s'en douter l'un des principaux défis de cette synthèse va résider dans la préparation de l'orthoester fonctionnalisé de départ.

La première stratégie que nous avons élaborée se basait sur l'idée suivant laquelle l'alcène Z **3.162** devait pouvoir être issu de la réduction partielle de l'alcyne correspondant **3.163**. Ce dernier, quant à lui, serait préparé au départ du rétron aromatique **3.164** et de l'orthoester propargylique **3.165**. (Schéma III. 35)

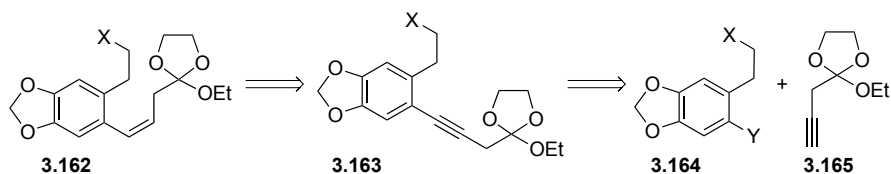
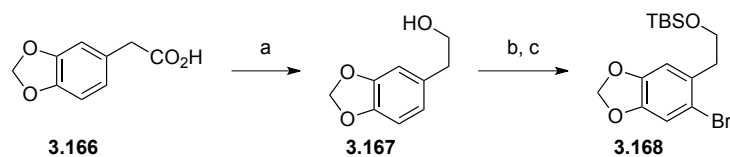


Schéma III. 35

III.3.4.2. Synthèse de l'orthoester

III.3.4.2.1. Préparation du synthon aromatique

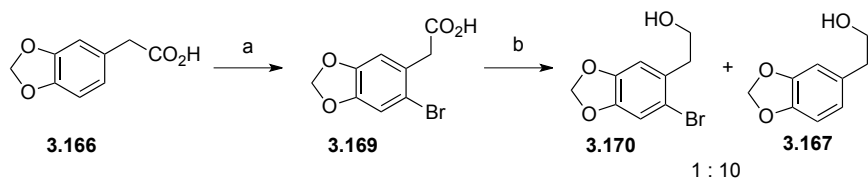
La première partie de notre étude consiste dans la préparation de l'orthoester fonctionnalisé. Pour ce faire nous avons tout d'abord synthétisé l'intermédiaire **3.168** correspondant au rétron **3.164**. Celui-ci a été préparé en 3 étapes au départ de l'acide **3.166** avec un rendement global de 66%. (Schéma III. 36)



a) BH_3 , THF, THF, 0°C , quant. ; b) Br_2 , DCM, t.a., 70% ; c) TBSCl, Im., DMF, 95%

Schéma III. 36

Il est à noter que l'inversion des deux premières étapes, c'est-à-dire l'ortho-bromation suivie de la réduction de l'acide **3.169** en alcool correspondant nous a conduit majoritairement au produit de déhalogénéation **3.167**. (Schéma III. 37)



a) Br_2 , DCM, t.a., 95% ; b) LiAlH_4 , THF, t.a. 78%

Schéma III. 37

III.3.4.2.2. Préparation de l'orthoester propargylique

Pour synthétiser l'orthoester propargylique **3.165**, il nous était impossible d'utiliser la méthode classique de Pinner-McElvain.¹⁵³ En effet, l'alcyne ne pourrait supporter les conditions fortement acides de cette procédure. Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation de la voie électrochimique.

La première étape de la synthèse de cet orthoester a été accomplie avec un succès plus que modeste. En effet, par la méthode choisie,¹⁵⁴ nous n'avons pu obtenir le dérivé propargylique **3.173** qu'avec de très faibles rendements. (Schéma III. 38)

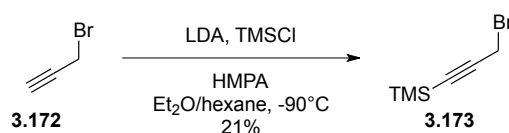


Schéma III. 38

Par la suite, nous avons additionné le bromure propargylique **3.173** sur le diéthoxyacétate d'éthyle **3.174** afin de générer l'ester **3.175**. Ce dernier a ensuite été hydrolysé en milieu basique pour conduire à l'acide **3.176**. Malheureusement, durant cette séquence, nous avons observé le départ du groupement silylé. (Schéma III. 39)

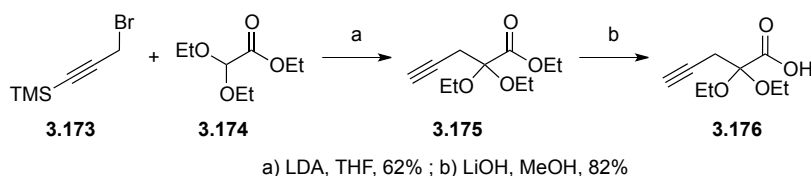


Schéma III. 39

Ayant l'acide **3.176** en mains, nous avons décidé de le soumettre aux conditions d'électrolyse développées par le Dr Lebreux durant sa thèse.¹⁵⁵ Au cours de cette réaction, nous avons observé la formation de

¹⁵³ Cfr. Chapitre I, p.2

¹⁵⁴ Marchand, M. *Thèse de doctorat 2009*, U.C.L., p. 317.

¹⁵⁵ Lebreux, F. *Thèse de doctorat 2008*, U.C.L.

deux orthoesters mixtes. En effet, les deux produits de cette transformation sont, d'une part, l'orthoester acyclique désiré **3.177**, et d'autre part, l'alcène **3.178** résultant de la réduction partielle de la triple liaison. (Schéma III. 40)

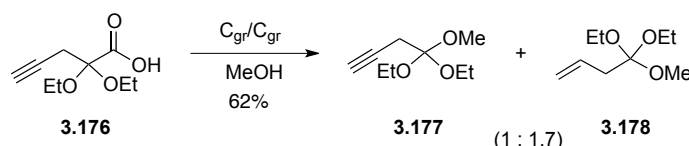


Schéma III. 40

Afin d'éviter la formation de ce produit secondaire, nous avons décidé d'utiliser une cellule d'électrolyse divisée. L'emploi de cette dernière nous a permis de synthétiser l'orthoester désiré **3.177** avec un rendement de 59 %. (Schéma III. 41)

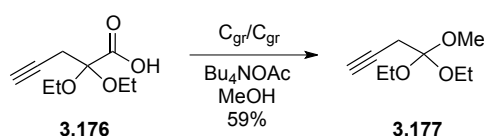


Schéma III. 41

Au total, nous avons donc synthétisé cet orthoester propargylique en 4 étapes avec un rendement global de 6 %. Etant donné que cet orthoester est destiné à être un précurseur d'une synthèse totale, nous devons trouver une voie d'accès à celui-ci plus efficiente.

C'est avec cet objectif en tête que nous nous sommes tournés vers la méthodologie développée par Melle Mathot.¹⁵⁶ En suivant cette approche, l'orthoester propargylique peut être synthétisé au départ de l'intermédiaire α -méthoxydiester **3.180**, lui-même issu de l'alkylation du méthoxymalonate de diméthyle **3.181**. (Schéma III. 42)

¹⁵⁶ Cfr. Chapitre I, p. 27.

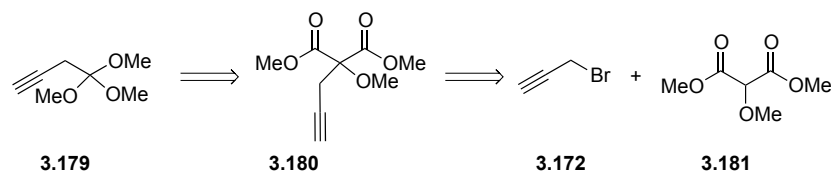
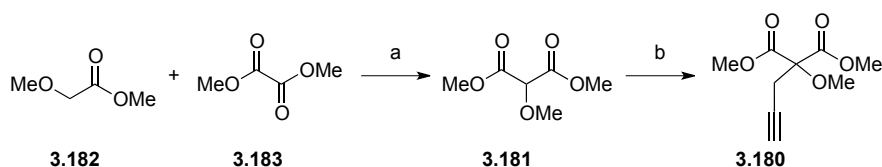


Schéma III. 42

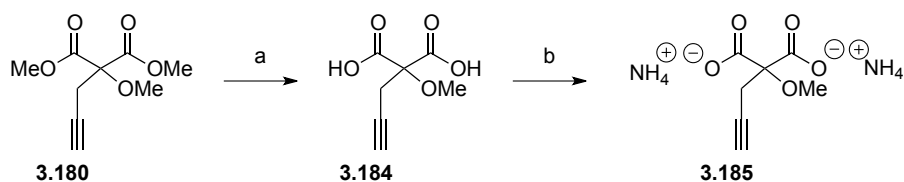
Bien qu'il soit commercialement disponible, le méthoxymalonate de diméthyle **3.181** a été synthétisé au départ du méthoxyacétate de méthyle **3.182** et de l'oxalate de méthyle **3.183** suivant une procédure décrite en 1964 par Schnider.¹⁵⁷ L'alkylation ultérieure de ce malonate par le bromure propargylique nous permet d'obtenir le diester désiré **3.180** avec de bons rendements. (Schéma III. 43)



a) (i) NaOMe, C₆H₆, ; (ii) Fe, Δ, 40% ; b) NaH, bromure propargylique, DMF, 95%

Schéma III. 43

Par la suite, la saponification de ce diester **3.180**, suivie du traitement du diacide résultant **3.184** par une solution méthanolique d'ammoniac forme le sel d'ammonium **3.185** de manière quantitative. (Schéma III. 44)



a) LiOH, MeOH, 98% ; b) NH₃, MeOH, quant.

Schéma III. 44

L'électrolyse de ce sel dans le méthanol nous a ensuite conduit à la formation du triméthyl orthoester **3.179** désiré avec d'excellents rendements. (Schéma III. 45)

¹⁵⁷ Grüssner, A.; Montaon, M.; Schnider, O. *Münatshefte für Chemie* **1964**, 96, 1677.

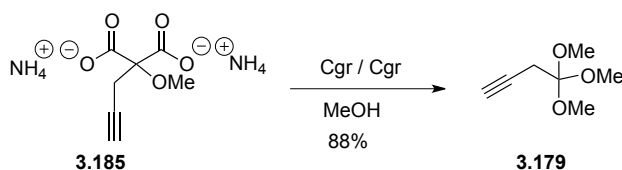


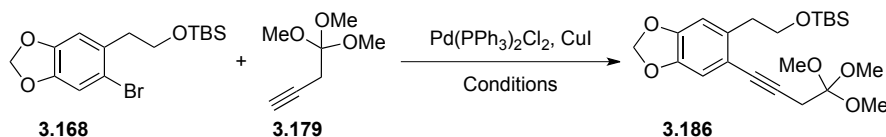
Schéma III. 45

III.3.4.2.3. Couplage de Sonogashira

Maintenant que nous disposons de nos deux fragments initiaux, il nous faut dès lors les coupler afin de continuer la synthèse de l'orthoester fonctionnalisé désiré.

En 1975, le Pr. Sonogashira¹⁵⁸ a publié l'un des moyens les plus répandus aujourd'hui dans la littérature pour coupler une triple liaison à un noyau aromatique. C'est donc tout naturellement que nous avons décidé d'utiliser cette voie de synthèse.

Afin d'étudier l'application de cette réaction à notre synthèse, diverses conditions de couplage ont été testées. (Table III. 4)



Entrée	Base	Solvant	Température	Rendement
1	Et ₂ NH	-	t.a	0%
2	Et ₂ NH	-	Δ	0%
3	Et ₃ N	THF	Δ	0%

Table III. 4

Malheureusement, aucune de ces tentatives n'a permis la préparation de l'adduit de couplage désiré **3.186**.

Ce résultat nous a conduit à émettre l'hypothèse selon laquelle la fonction orthoester ne serait pas compatible avec les conditions de

¹⁵⁸ (a) Sonogashira, K.; Toda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467. (b) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.

réaction. Pour pallier ce problème, nous avons donc décidé de coupler le bromure aromatique **3.168** avec le diester propargylique **3.180** afin de former l'adduit **3.187**. (Schéma III. 46)

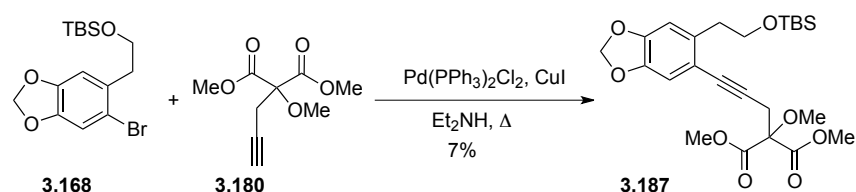
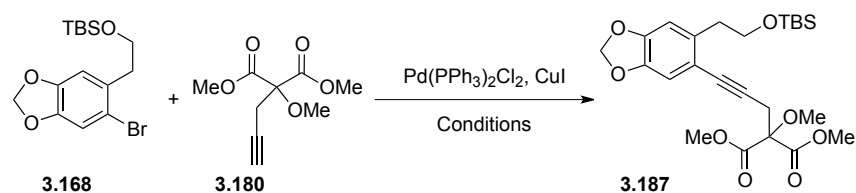


Schéma III. 46

Durant ce premier test, nous avons pu observer la formation du produit désiré mais avec un très faible rendement.¹⁵⁹ Par ailleurs, nous n'avons pas réussi à l'isoler du reste de mélange réactionnel. Nous avons donc testé différentes conditions sans toutefois atteindre des rendements satisfaisants. (Table III. 5)

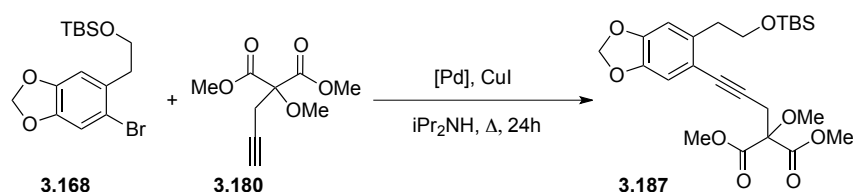


Entrée	Base	Concentration	Température	Temps	Rendement
1	Et ₃ N	0.05 M	Δ (89°C)	24h	5%
2	Et ₂ NH	0.05 M	Δ (55°C)	24h	7%
3	iPr ₂ NH	0.05 M	Δ (85°C)	24h	17%
4	iPr ₂ NH	0.1 M	Δ (85°C)	24h	16%
5	iPr ₂ NH	0.2 M	Δ (85°C)	24h	17%
6	iPr ₂ NH	0.1 M	Δ (85°C)	48h	15%
7	iPr ₂ NH	0.1 M	55°C	24h	1%
8	iPr ₂ NH	0.1 M	55°C	48h	1%
9	nBuNH ₂	0.1M	Δ (77°C)	24h	1%

Table III. 5

¹⁵⁹ Le rendement a été déterminé par RMN ¹H via l'utilisation d'un standard interne (le DCM)

Outre les résultats repris ci-dessus, nous avons essayé différentes sources de palladium, sans obtenir pour autant de meilleurs rendements. (Table III. 6)



Entrée	[Pd]	Rendement
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$	17%
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	0%
3	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	2%
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0%

Table III. 6

Néanmoins, durant ces expériences, l'analyse RMN des bruts de réaction nous a permis d'identifier le produit de déhalogénéation **3.188**.

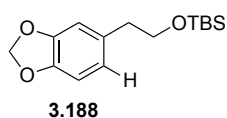


Schéma III. 47

De cette observation, on peut supposer que le problème ne se situerait pas lors de l'étape d'addition oxydante (c'est-à-dire celle de l'insertion du palladium dans la liaison carbone-brome), mais bien lors du couplage de ce cycle catalytique avec celui de l'acétylénure de cuivre **3.196**. Celui-ci ne serait pas suffisamment réactif que pour s'additionner sur le complexe de palladium **3.190** et former ainsi l'intermédiaire **3.191**. L'autre hypothèse, également plausible, est que l'acétylénure de cuivre ne se formerait pas efficacement. (Schéma III. 48)

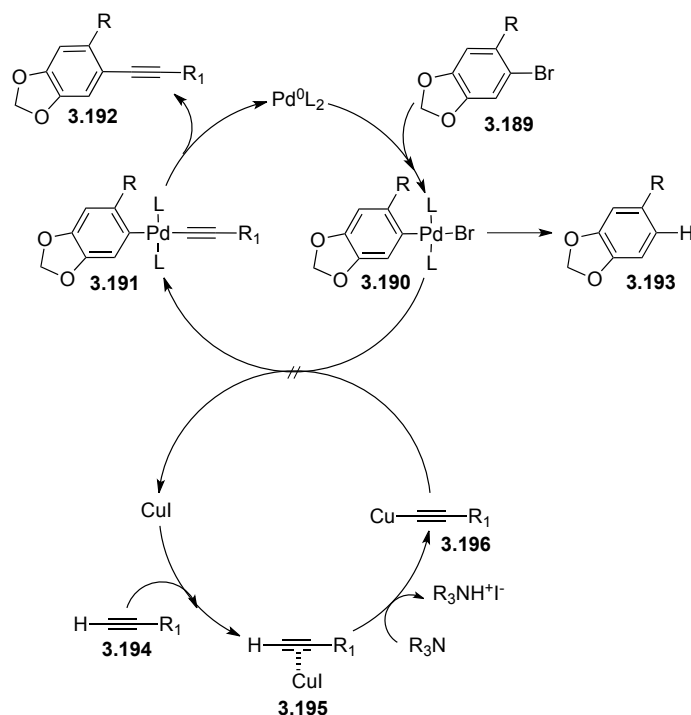


Schéma III. 48

Afin de vérifier si le problème n'était pas dû à cet alcyne, nous avons procédé au couplage du bromure d'aryle **3.168** avec l'alcool propargylique **3.197**. Lors de cette réaction, nous avons pu isoler le produit désiré **3.198** avec 75% de rendement. (Schéma III. 49)

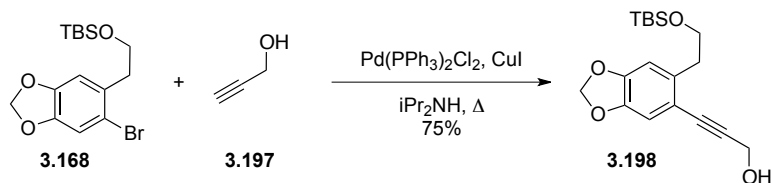


Schéma III. 49

Ce résultat tendrait donc à montrer que notre diester propargylique **3.180** ne serait pas le partenaire idéal pour ce couplage.

III.3.4.2.4. Alkylation d'un α -bromo-orthoester

Etant donné que ni le couplage de Sonogashira entre le bromure aromatique **3.168** et l'orthoester propargylique **3.179** ni celui entre ce

même bromure et le diester propargylique **3.180** ne nous ont donné les résultats escomptés, nous nous sommes tournés vers une alternative que nous espérons plus prometteuse.

En effet, puisque, comme nous venons de le voir, nous pouvons préparer l'alcyne aromatique **3.198** avec des rendements acceptables, nous pourrions l'utiliser, après désilylation, comme partenaire d'une réaction de substitution du bromure de l' α -bromo-orthoester **3.200**. (Schéma III. 50)

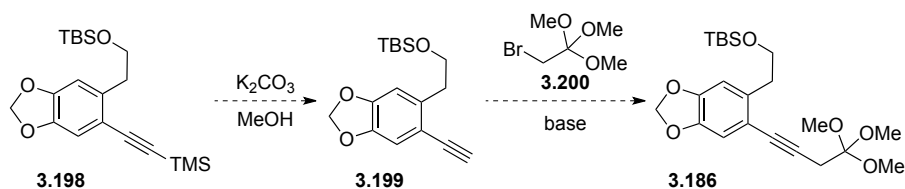
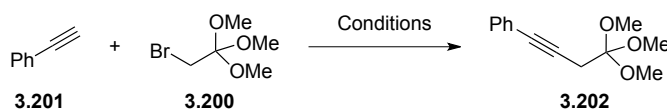


Schéma III. 50

Afin de valider cette voie synthétique nous avons choisi de tester cette réaction avec un alcyn commercial tel que le phénylacétylène **3.201**.



Entrée	Base	Solvant	Additif	Rendement
1	nBuLi	THF	-	0%
2	nBuLi	THF	HMPA	0%
3	KHMDS	THF	-	0%
4	KHMDS	THF	18-crown-6	0%
5	nBuLi	DMF	-	0%

Table III. 7

Malheureusement, nous n'avons pas pu observer la formation du produit de substitution désiré. Il semblerait que le bromure, qui est sur une position *néo*-pentylique, soit inerte dans ces conditions.

III.3.4.2.5. Couplage de Murahashi

Afin de parer aux précédents échecs, une autre voie de synthèse a été imaginée. Cette dernière consistait en le couplage, de type Murahashi,¹⁶⁰ de l'aryle lithien **3.203**, dérivé du bromure **3.168**, avec le bromure vinylique **3.204**, suivi de la réduction de la fonction ester et de la substitution de l'alcool résultant en bromure **3.206**. Celui-ci serait alors utilisé dans une étape d'alkylation du diester **3.180** afin de fournir le précurseur d'orthoester **3.207**. (Schéma III. 51)

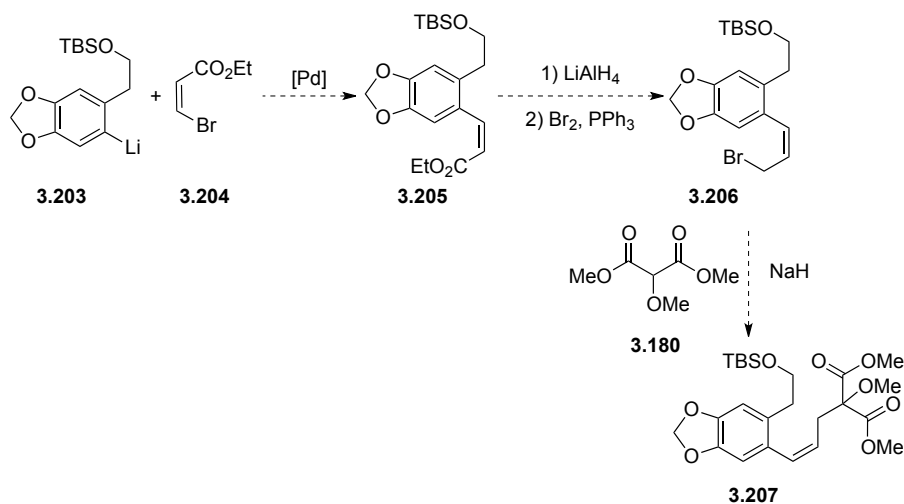


Schéma III. 51

La préparation du bromure vinylique **3.204** a été réalisée en une étape au départ du propionate d'éthyle **3.208** et ce, avec un très bon rendement.¹⁶¹ (Schéma III. 52)

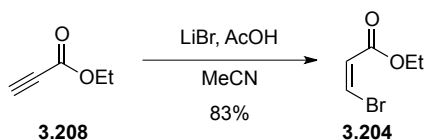


Schéma III. 52

¹⁶⁰ Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 27.

¹⁶¹ Ma, S.; Lu, X. *Chem. Commun.* **1990**, 1643.

Par la suite, nous avons testé le couplage entre ce bromure vinylique et le bromure d'aryle **3.168**. Lors de cette réaction, nous avons eu la surprise d'observer, non pas le produit désiré, mais l'ester **3.209**. (Schéma III. 53)

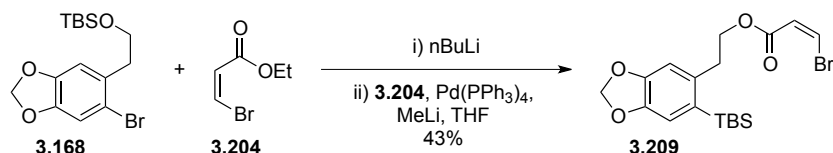


Schéma III. 53

Cet ester serait, en réalité issu d'un réarrangement de type rétro-Brook.¹⁶² En effet, au départ de l'espèce lithiée **3.203**, la migration du groupement silylé de l'oxygène vers le carbanion peut créer l'alcoolate **3.210** qui peut alors procéder à une transestérification sur le composé **3.204**. (Schéma III. 54)

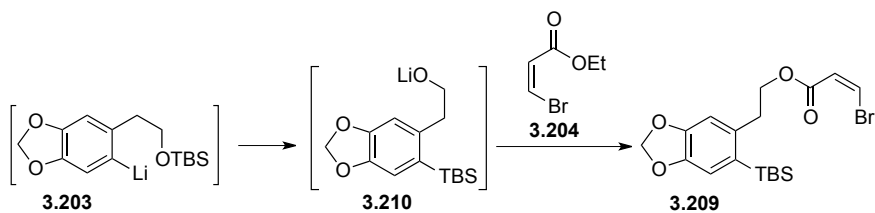


Schéma III. 54

Face à ces déconvenues, nous nous sommes demandés si leur origine ne se trouverait pas dans le choix du groupe protecteur de l'alcool primaire **3.170**.

Afin d'éviter la formation du produit de réarrangement, nous avons décidé d'augmenter l'encombrement du groupement silylé en utilisant le dérivé TBDPS **3.210**. (Schéma III. 55)

¹⁶² Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 77

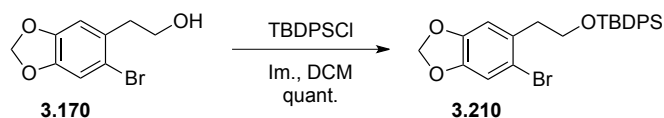


Schéma III. 55

Malheureusement, lorsque nous avons placé ce bromure aromatique **3.210** dans les conditions de couplage utilisées précédemment, aucune réaction n'a été observée. (Schéma III. 56)

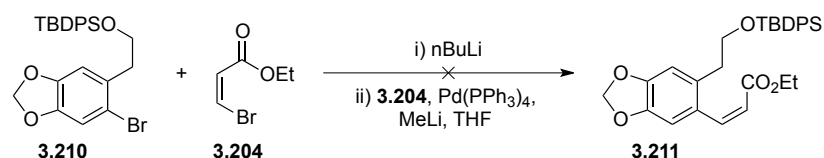


Schéma III. 56

Etant donné qu'aucune trace du produit de déhalogénéation n'a été détectée, nous supposons que la transmétallation du bromure aromatique ne s'est pas effectuée correctement. La raison de cet échec est probablement à chercher du côté de l'encombrement stérique trop important du groupement silylé employé. Cette hypothèse est soutenue par la récupération du bromure aromatique de départ.

III.3.4.2.6. Couplage de Negishi

L'absence de résultat satisfaisant dans les réactions précédemment décrites nous a alors forcé à nous intéresser à un autre type de couplage décrit en 1977 par le Pr. Negishi.¹⁶³

Forts de nos expériences précédentes, nous avons décidé d'éliminer les groupements protecteurs silylés de notre plan de synthèse et d'utiliser le dérivé benzylique de l'alcool aromatique **3.212**. (Schéma III. 57)

¹⁶³ King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E-I. *Chem. Commun.* **1977**, 683.

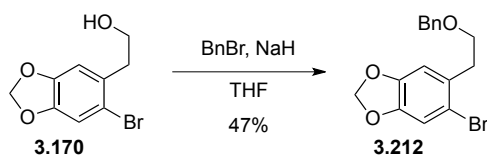


Schéma III. 57

Bien que sa préparation n'ait pas été très efficace, nous l'avons engagé dans la réaction de couplage avec l'iodure vinylique **3.213**. (Schéma III. 58)

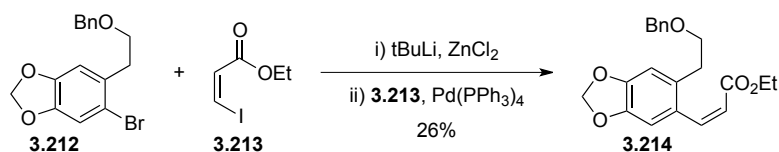


Schéma III. 58

A notre plus grand plaisir, nous avons pu observer la formation du produit de couplage désiré **3.124**. Bien que les rendements ne soient pas excellents, ce résultat est néanmoins prometteur et ouvre donc la voie vers la poursuite de notre synthèse.

III.4. Conclusions et perspectives

L'accès aux alcaloïdes spirocycliques a depuis longtemps fait l'objet de nombreuses publications, témoignages du vif intérêt que représentent ces structures complexes. Dans ce travail nous avons pu démontrer que l'emploi d'orthoesters fonctionnalisés permet d'accéder à une large gamme de fragments spiranniques, composant les unités de base de ces composés naturels..

Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un produit naturel à la structure polyclique intéressante à plus d'un titre : l'Halichlorine **1.063**. (Figure III. 5)

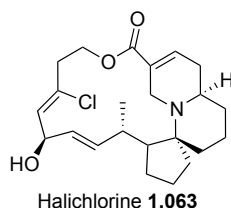


Figure III. 5

L'originalité de notre approche a consisté en l'élaboration du motif spirocyclique **3.089** via la cyclisation intramoléculaire de l'adduit de condensation **3.094** suivie d'un réarrangement de Beckmann. (Schéma III. 59)

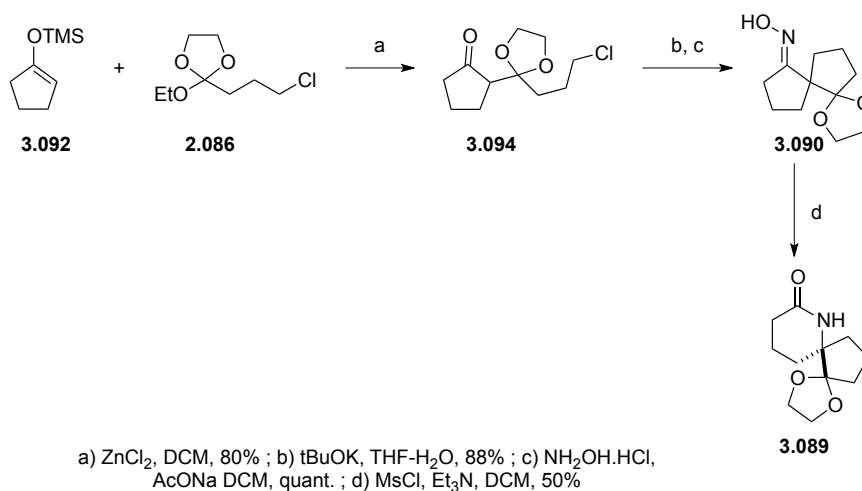


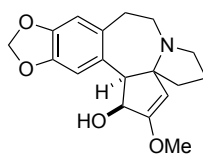
Schéma III. 59

Durant son mémoire, Charlotte Mathot¹⁶⁴ a réalisé cette séquence et a pu préparer le composé tricyclique **3.089** avec un rendement global de 35% sur 4 étapes. Coryse Smet¹⁶⁵ a repris ces travaux et les poursuit durant sa thèse de doctorat.

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un autre composé naturel polycyclique : la Céphalotaxine **1.062**. (Figure III. 6)

¹⁶⁴ Mathot, C. *Op. Cit.*

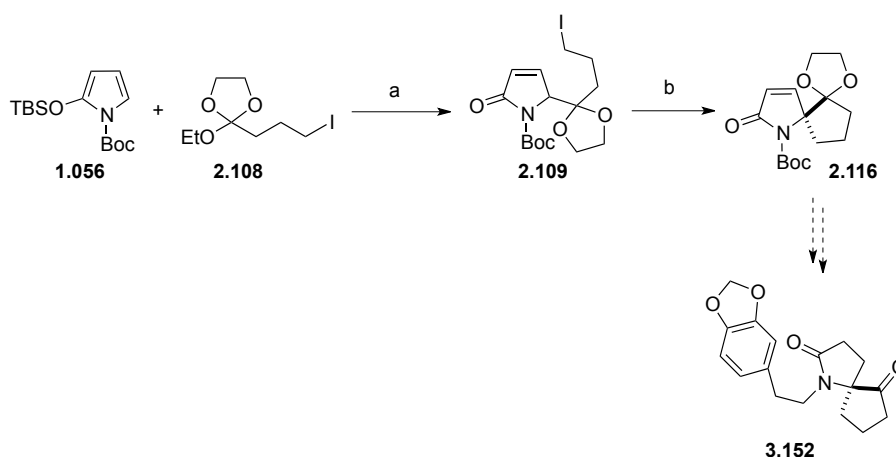
¹⁶⁵ Smet, C. *Op. Cit.*



Céphalotaxine **1.062**

Figure III. 6

Dans un premier temps nous avons ouvert une nouvelle voie à l'intermédiaire **3.152** utilisé par Kuhene via la spirocyclisation de l'adduit de couplage **2.116** entre le TBSOP **1.056** et l'orthoester iodé **2.108**. (Schéma III. 60)



a) ZnCl_2 , DCM, 65% ; b) tBuOK , THF- H_2O , 50%

Schéma III. 60

Il est important de noter ici que des structures azaspirocycliques similaires au composé **2.116** sont en cours de préparation aux fins de tests biologiques. En effet, nous suspectons que ces dernières pourraient être utilisées dans le design de nouveaux agents thérapeutiques afin de lutter contre l'épilepsie.¹⁶⁶

Malgré ces premiers résultats prometteurs, nous avons décidé d'élaborer une nouvelle stratégie de synthèse de la Céphalotaxine totalement originale.

¹⁶⁶ (a) Vogensen, S. B. *et al. J. Med. Chem.* **2013**, 56, 2160. (b) Travaux post-doctoraux des Dr. H. Lubin et X. Ma.

Notre approche rétrosynthétique nous a alors amené à envisager la préparation d'un orthoester fonctionnalisé complexe **3.162**.

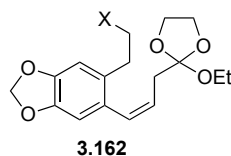
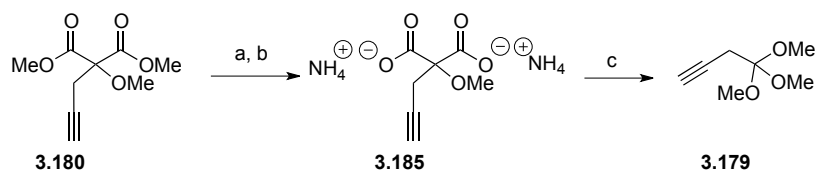


Figure III. 7

Durant notre parcours synthétique, nous nous sommes heurtés à des difficultés inattendues qui ont passablement compliqué notre travail.

Le premier obstacle a consisté en la préparation de l'orthoester propargylique **3.179**. Nous avons heureusement pu résoudre ce problème en utilisant une nouvelle méthodologie de synthèse des orthoesters par voie électrochimique. (Schéma III. 61)



a) LiOH, MeOH, 98% ; b) NH₃, MeOH, quant. ; c) Cgr /Cgr, MeOH, 88%

Schéma III. 61

La seconde embûche est apparue lorsque nous avons voulu coupler cet orthoester au bromure aromatique **3.168**. En effet, il ne nous a jamais été possible d'obtenir le produit désiré avec de bons rendements et ce, même en utilisant le diester précurseur **3.180** comme partenaire. (Schéma III. 62)

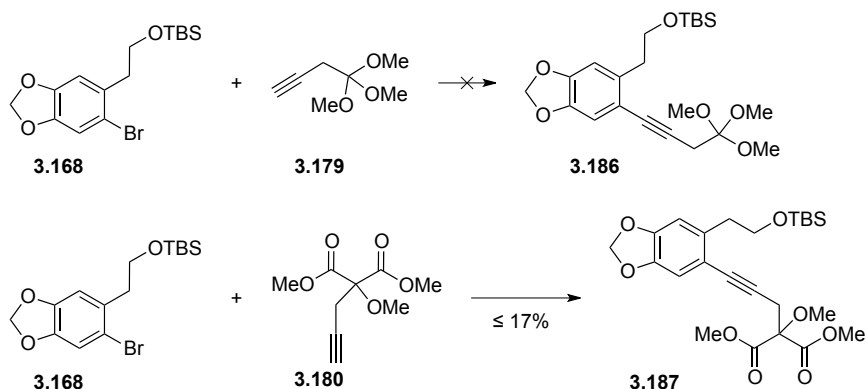
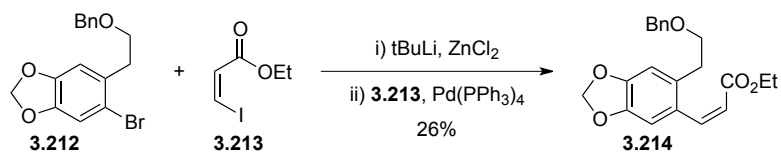


Schéma III. 62

Afin de résoudre cette problématique nous avons multiplié les voies de synthèse possibles vers notre orthoester cible, malheureusement sans résultats probants.

Un début de solution nous est enfin apparu lorsque nous avons couplé le bromure aromatique **3.212** avec l'iodure vinylique **3.213**.



Il serait donc intéressant de poursuivre dans cette voie et de continuer la synthèse de l'orthoester **3.217** afin d'avancer dans notre chemin synthétique vers la Céphalotaxine. (Schéma III. 63)

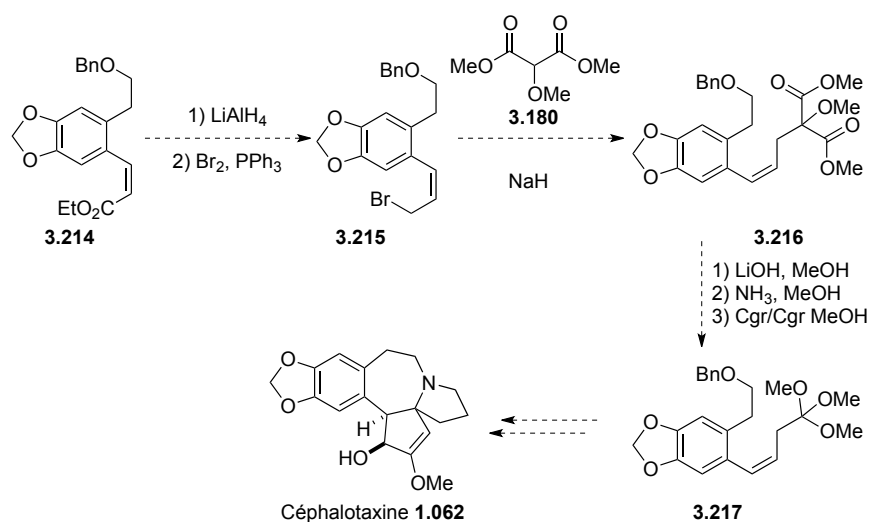


Schéma III. 63

Par ailleurs, si cette approche se révélait, une fois de plus infructueuse, nous pourrions explorer la méthode développée par le Pr. Ando.¹⁶⁷ Au départ de l'aldéhyde **3.218** (dont la synthèse est décrite dans la littérature¹⁶⁸), nous pourrions synthétiser l'ester **3.214** assez facilement. (Schéma III. 64)

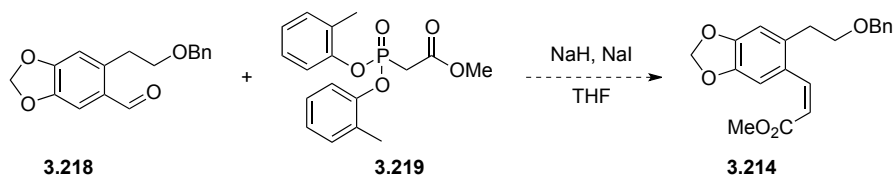


Schéma III. 64

Le reste de la synthèse pourrait alors se dérouler comme décrit précédemment.

Malgré les difficultés rencontrées, nous sommes convaincus que la voie de synthèse qui fut l'objet de la partie précédente de ce chapitre possède un potentiel réel et pourra permettre, à terme, la préparation

¹⁶⁷ (a) Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4105. (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934.

¹⁶⁸ Lin, X.; Kavash, R. W.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7335.

d'une série d'analogues de la Céphalotaxine à hauts potentiels pharmacologiques.

Chapitre IV. Les hétérocycles aromatiques

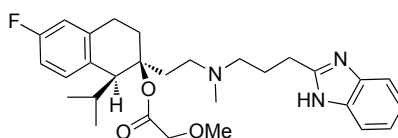
IV.1. Introduction et revue de la littérature

IV.1.1. Intérêt des benzimidazoles, benzothiazoles et autres benzoxazoles

Les benzoxazoles, les benzothiazoles, ainsi que les benzimidazoles, sont des motifs très répandus parmi les composés pharmacologiques étant donné leur très large gamme d'activités biologiques.

Citons, par exemple :

- Le Mibefradil® **4.001**, développé par Merck Healthcare¹⁶⁹ et dont la structure comporte une partie de type benzimidazole, est actif contre l'hypertension.¹⁷⁰ (Figure IV. 1)



Mibefradil® **4.001**

Figure IV. 1

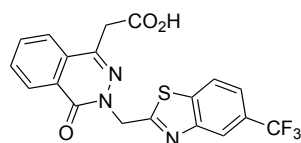
- Le Zopolrestat® **4.002**, commercialisé par la firme Takeda Pharmaceutial Company,¹⁷¹ dont le cœur est de type benzothiazole et qui est utilisé dans le traitement des complications dues au diabète.¹⁷² (Figure IV. 2)

¹⁶⁹ Brevet : WO2007/93021 A1, **2007**.

¹⁷⁰ Bezprozvanny, I. ; Tsien, R. W. *Mol. Pharmacol.* **1995**, *48*, 540.

¹⁷¹ Brevet : EP1876179 A1, **2008**.

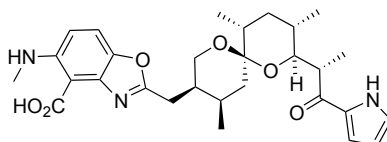
¹⁷² Carvalho, V. et al. *Eur. J. Pharmacol.*, **2006**, *549*, 173.



Zopolrestat® **4.002**

Figure IV. 2

- La Calcimycin® **4.003**, produite par Combinatrox,¹⁷³ est un antibiotique ionophore¹⁷⁴ possédant un benzoxazole dans sa structure. (Figure IV. 3)



Calcimycin® **4.003**

Figure IV. 3

Outre leurs applications pharmaceutiques, ces hétérocycles sont aussi utilisés dans la confection de nouveaux matériaux organiques photosensibles¹⁷⁵ ou encore de cristaux liquides.¹⁷⁶

IV.1.2. Synthèse des benzoxazoles, benzothiazoles et autres benzimidazoles

Lorsque l'on s'intéresse à la synthèse de ces composés polycycliques hétéro-aromatiques, on remarque que de nombreuses voies d'accès ont été développées. Parmi celles-ci, les condensations entre une aniline et différents dérivés carboxyliques (acides, chlorures d'acides, esters) ou orthoesters sont les stratégies les plus usitées.

¹⁷³ Brevet : WO2008/133884 A2, **2008**.

¹⁷⁴ Fairhurst, A. S. ; Julien, R. M. ; Whittaker, M. L. *Life Sci.* **1975**, *17*, 1433.

¹⁷⁵ Gong, J. R. et al. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 1675.

¹⁷⁶ Belmar, J. ; Para, M.; Zuniga, C. ; Perez, C. ; Munoz, C. *Liq. Cryst.* **1999**, *26*, 389.

IV.1.2.1. Utilisation de dérivés carboxyliques

IV.1.2.1.1. Acides carboxyliques

Les premiers travaux concernant la préparation de noyaux benzimidazoles furent concentrés sur l'utilisation d'acides carboxyliques comme partenaires de condensation avec une diamine aromatique.

Georgescu¹⁷⁷ montra ainsi que la réaction en tube scellé entre l'ortho-phénylènediamine et un acide carboxylique en milieu aqueux pouvait conduire à la formation d'un benzimidazole. (Schéma IV. 1)

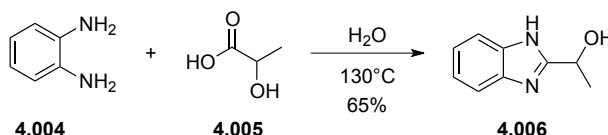


Schéma IV. 1

Plus tard, Cohn¹⁷⁸ étendit cette réaction aux dérivés benzoxazoles avec un certain succès. (Schéma IV. 2)

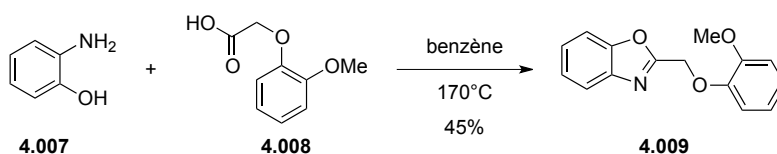


Schéma IV. 2

Malheureusement, les conditions utilisées dans ces deux approches sont particulièrement dures (hautes températures, sous pression), ce qui limite fortement la compatibilité fonctionnelle.

IV.1.2.1.2. Chlorures d'acides

Un exemple de synthèse de benzimidazoles, employant un chlorure d'acide comme partenaire de condensation, est décrit dans les travaux

¹⁷⁷ Georgescu, M. *Chem. Ber.* **1892**, 25, 952.

¹⁷⁸ Cohn, G. J. *Prakt. Chem.* **1901**, 64, 293.

menés par Tandon *et Al.*¹⁷⁹

En effet, il montra que la réaction entre un chlorure d'acide et une diamine aromatique pouvait, en présence d'un acide de Lewis tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, mener à la formation d'un noyau benzimidazole. (Schéma IV. 3)

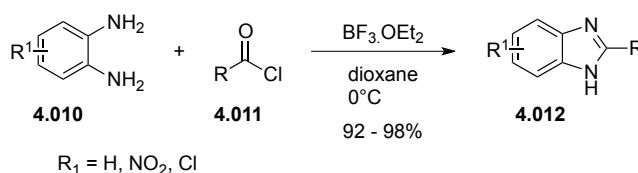


Schéma IV. 3

Quelques années plus tard, Merck¹⁸⁰ utilisa une stratégie similaire dans leur synthèse de composés hétéroaromatiques actifs contre les maladies cardiovasculaires. (Schéma IV. 4)

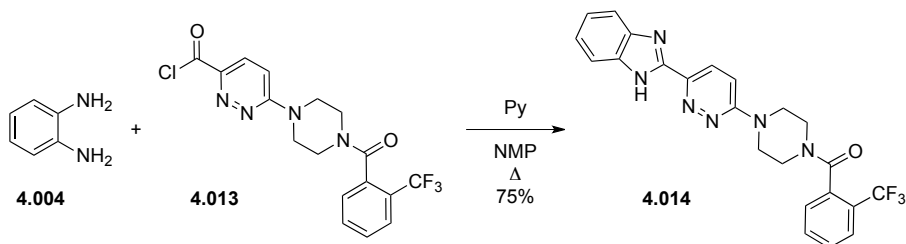


Schéma IV. 4

L'avantage procuré par l'augmentation de la réactivité du partenaire de couplage, par rapport aux approches précédentes (basées sur l'usage d'un acide comme partenaire), est cependant limité par la relative difficulté de préparation du chlorure d'acide lui-même. En effet, cette fonctionnalité a une chémo-compatibilité relativement réduite et nécessite, lors de sa synthèse, l'emploi de réactifs peu tolérants vis-à-vis de fonctions sensibles.

¹⁷⁹ Tandon, V.K. ; Kumar, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4185.

¹⁸⁰ Brevet : WO2007009236, **2007**.

IV.1.2.1.3. Esters

L'utilisation d'esters comme partenaires de condensation débuta fin des années 40 avec les travaux de Schoenberg.¹⁸¹

Plus récemment, durant leurs recherches d'un modérateur de récepteurs à calcium, les chercheurs de Squibb Bristol Myers¹⁸² synthétisèrent plusieurs dérivés de type benzoxazole au départ d'esters. (Schéma IV. 5)

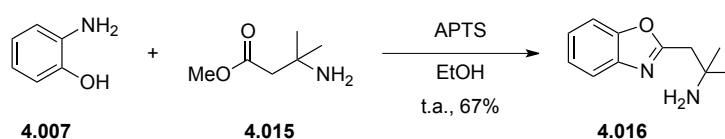


Schéma IV. 5

IV.1.2.2. Utilisation d'orthoesters

Le premier exemple décrivant la synthèse de benzimidazoles et de benzothiazoles au départ d'un orthoester a été reporté par le groupe de Charles S. Davis en 1961.¹⁸³

Il montra que la réaction entre l'*o*-phényldiamine ou l'*o*-aminothiophénol **4.017** et un triéthoxy-orthoester **4.018** donnait, en présence d'acide sulfurique concentré, le noyau hétéro-aromatique correspondant **4.019** et ce, avec de très bons rendements. (Schéma IV. 6)

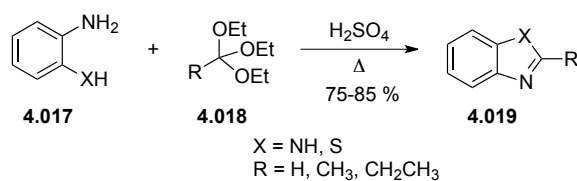


Schéma IV. 6

Cette réaction a été étendue à la formation de noyaux benzoxazoles par Fleig¹⁸⁴ et ses collègues en 1980. (Schéma IV. 7)

¹⁸¹ Schoenberg, S. J. *Chem. Soc.* **1946**, 601.

¹⁸² Brevet : WO2004069793 A2, **2004**.

¹⁸³ Jenkins, G. L. ; Knevel, A. M. ; Davis, C. S. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 274.

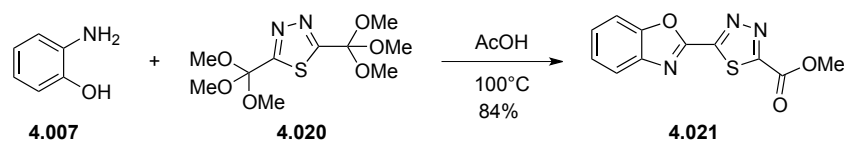


Schéma IV. 7

Par la suite, une série de groupes se sont penchés sur l'augmentation de l'efficacité de ces réactions. C'est ainsi que l'on peut trouver dans la littérature tout un éventail de publications reprenant des systèmes d'activation tous plus exotiques les uns que les autres. Ceux-ci ont néanmoins l'avantage d'augmenter la chémo-sensibilité en adoucissant les conditions réactionnelles.

Concernant les benzimidazoles, nous pouvons citer l'emploi d'alcool hexafluoroisopropylique, d'acide aminosulfonique ou d'oxychlorure de zirconium.¹⁸⁵ Dans la série des benzothiazoles, nous pouvons mettre en évidence l'utilisation d'acide fluoroborique ou de triflate de bismuth comme catalyseurs.¹⁸⁶ Dans le même temps, la préparation des structures benzoxazoles a vu l'emploi d'espèces telles que l'acide polyphosphorique ou le 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne.¹⁸⁷

De ce bref aperçu des méthodes précédemment développées pour la synthèse de ces dérivés hétérocycliques, on peut tirer quelques enseignements :

- L'utilisation de dérivés carboxyliques comme partenaires de couplage implique des conditions dures (acide fort, hautes températures) ce qui limite la compatibilité fonctionnelle.

¹⁸⁴ Hagen, H. ; Kholer, R.-D. ; Fleig, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1216.

¹⁸⁵ (a) Khaksa, S. et al. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1377. (b) Zhang, Z. H. et al. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 89. (c) Reddy, S. ; Nagaraj, A. *Indian J. Chem.* **2008**, 47, 1154.

¹⁸⁶ (a) Patil, A. V. et al. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 1719. (b) Mohammadpoor-Baltork, I. et al. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 663.

¹⁸⁷ (a) Jared, F. M. et al. *Org. Let.* **2008**, 10, 4915. (b) Hojati, S. F. et al. *Monatsh. Chem.* **2011**, 142, 87.

- La principale limitation rencontrée lors de l'usage d'orthoesters en tant qu'agents de couplage, réside dans la faible diversité des orthoesters employés ; les groupes travaillant sur cette réaction s'étant limités aux orthoesters disponibles commercialement.

Notre groupe ayant développé plusieurs méthodes de synthèse d'orthoesters fonctionnalisés,¹⁸⁸ nous nous sommes donc tout naturellement intéressés à leur utilisation dans le cadre de ces synthèses d'hétérocycles à haut potentiel pharmacologique.

IV.2. Résultats et discussions¹⁸⁹

IV.2.1. Synthèse des noyaux hétéro-aromatiques

Forts de nos précédentes expériences dans l'utilisation d'orthoesters fonctionnalisés, nous nous sommes intéressés à leur emploi comme partenaires de couplage avec des amines aromatiques. En effet, nous pensions pouvoir ainsi réaliser la synthèse de structures « building blocks » pour la chimie médicinale.¹⁹⁰

Pour ce faire, nous avons débuté nos investigations par la condensation de l'orthoester fonctionnalisé le plus utilisé dans notre laboratoire **4.022** avec l'*o*-phénylènediamine **4.004**, en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis. A notre plus grande joie, le produit de couplage **4.023** fut obtenu avec un excellent rendement, en seulement 3h, et à température ambiante. (Schéma IV. 8)

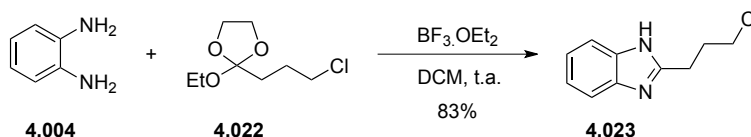


Schéma IV. 8

¹⁸⁸ Cfr. Chapitre I.

¹⁸⁹ Cette partie de notre travail a été effectuée en collaboration avec le Dr. Gulluzar Bastug.

¹⁹⁰ Bastug, G. ; Eviolitte, C. ; Markó, I. E., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3502.

Nous avons ensuite étudié l'influence que pouvait avoir la présence de substituants électro-donneurs ou électro-capteurs sur le noyau aromatique sur la condensation. En effet, ces diverses fonctionnalités devraient modifier la nucléophilie de la diamine et peut-être perturber de ce fait l'addition de celle-ci sur le cation oxonium formé au départ de l'orthoester.

Pour tenter de répondre à cette question, nous avons couplé différentes diamines aromatiques **4.024a-e** avec l'orthoester fonctionnalisé **4.022**. (Table IV. 1)

Entrée	diamine	Produit	Rendement
1	4.024a	4.025a	91%
2	4.024b	4.025b	85%
3	4.024c	4.025c	84%
4	4.024d	4.025d	85%
5	4.024e	4.025e	92%

Table IV. 1

Comme on peut le voir, l'impact de la substitution est marginale et, dans la plupart des essais, inexistante. En effet, dans tous les cas, la

réaction de condensation est complète endéans les 3h et aucune différence majeure en termes de rendement n'a été observée.

Après ces résultats encourageants, nous avons réalisé le même travail, en partant d'*o*-aminophénol **4.026** et d'*o*-aminothiophénol **4.027**, afin de préparer les dérivés benzoxazoles **4.028** et benzothiazoles **4.029** correspondants. (Table IV. 2)

$ \begin{array}{c} \text{R} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{(NH}_2\text{)(XH)} + \text{EtO} \text{---} \text{C}(\text{OEt})_2 \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \xrightarrow[\text{DCM}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2} \text{R} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{(N=X)(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl)} \\ \text{4.026a-c (X=O)} \quad \quad \quad \text{4.022} \quad \quad \quad \text{4.028a-c (X=O)} \\ \text{4.027 (X=S)} \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{4.029 (X=S)} \end{array} $			
Entrée	Aniline	Produit	Rendement
1	 4.026a	 4.028a	82%
2	 4.026b	 4.028b	80%
3	 4.026c	 4.028c	95%
4	 4.027	 4.029	91%

Table IV. 2

Les résultats parlent d'eux-mêmes. Cette méthodologie est facilement transposable aux dérivés soufrés et oxygénés et ce, sans influence néfaste sur les rendements. On remarque même une amélioration du rendement de couplage lors de l'utilisation de dérivés aminothiophénols (entrées 1 et 4, Table IV.2).

Afin de généraliser de cette méthodologie, nous avons effectué le couplage de nos amines aromatiques avec divers orthoesters. Par exemple, la condensation avec l'orthoester **4.030**, qui ne diffère de celui

précédemment utilisé que de par l'ajout d'un carbone dans sa chaîne principale, nous a conduit aux benzimidazoles **4.031** et benzothiazoles **4.032** désirés avec d'excellents rendements. (Schéma IV. 9)

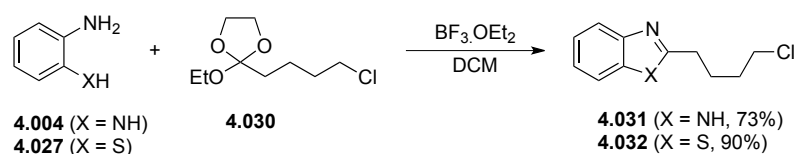


Schéma IV. 9

Une autre façon d'augmenter la diversité structurale de nos produits de condensation, est d'utiliser un orthoester portant une double liaison terminale. En effet, cette dernière peut être transformée ultérieurement en une large variété de fonctionnalités d'intérêt synthétique. (Table IV. 3)

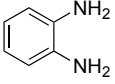
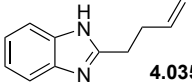
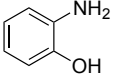
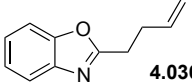
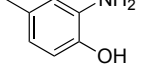
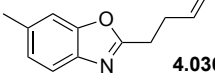
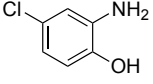
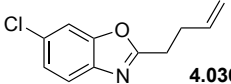
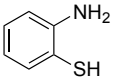
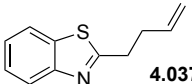
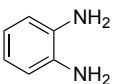
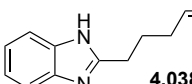
$ \begin{array}{ccc} \text{R} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{XH} \end{array} & + & \text{EtO} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH}_2 \\ \text{4.004 (X = NH)} & & \text{4.033 (n = 1)} \\ \text{4.026a-c (X = O)} & & \text{4.034 (n = 2)} \\ \text{4.027 (X = S)} & & \end{array} \xrightarrow[\text{DCM}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2} \begin{array}{c} \text{R} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{X} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH}_2 \\ \text{4.035 (X = NH, n = 1)} \\ \text{4.036a-c (X = O, n = 1)} \\ \text{4.037 (X = S, n = 1)} \\ \text{4.038 (X = NH, n = 2)} \end{array} $			
Entrée	Aniline	Produit	Rendement
1	 4.004	 4.035	75%
2	 4.026a	 4.036a	95%
3	 4.026b	 4.036b	80%
4	 4.026	 4.036c	88%
5	 4.027	 4.037	95%
6	 4.004	 4.038	75%

Table IV. 3

Comme on peut le remarquer, nous obtenons cette fois encore les adduits désirés avec d'excellents rendements et ce, quelle que soit la nature de l'aniline de départ.

Avec le développement récent des méthodes électrochimiques de synthèse des orthoesters,¹⁹¹ nous avons pu tester l'accès à des structures encore plus diverses. (Table IV. 4)

¹⁹¹ Cfr. Chapitre I pp.27-28

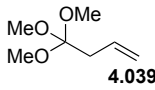
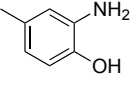
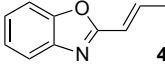
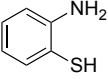
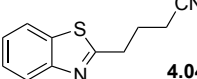
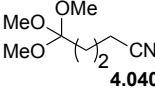
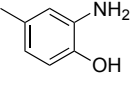
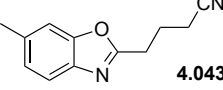
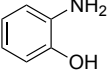
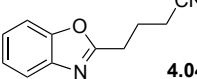
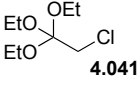
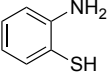
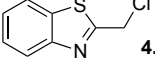
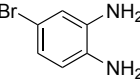
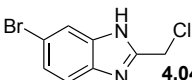
Entrée	Orthoester	Aniline	Produit	Rendement
1	 4.039	 4.026b	 4.042	75%
2		 4.027	 4.043a	95%
3	 4.040	 4.026b	 4.043b	80%
4		 4.026	 4.043c	88%
5	 4.041	 4.027	 4.044a	95%
6		 4.024c	 4.044b	75%

Table IV. 4

Il est à noter que l'utilisation de l'orthoester **4.039** ne conduit pas à la formation du dérivé portant un alcène en position terminale. En lieu et place du benzoxazole attendu, un autre adduit de condensation a été obtenu. La formation de ce produit peut s'expliquer par l'isomérisation de la double liaison carbone-carbone afin de générer le benzoxazole conjugué **4.042**. (Entrée 1, table IV.4)

IV.2.2. Fonctionnalisations ultérieures

Afin d'illustrer le potentiel synthétique de notre méthodologie, nous avons décidé de dériver nos adduits de couplage afin de générer des structures plus complexes.

Un premier exemple consiste en la synthèse de tricycles hétéroaromatiques en se servant du chlorure terminal pour la refermeture du troisième cycle. En effet, en traitant en milieu basique

nos composés **4.023** ou **4.031**, nous pouvons avoir accès aux produits de cyclisation **4.045** correspondants avec des rendements quasi quantitatifs. (Schéma IV. 10)

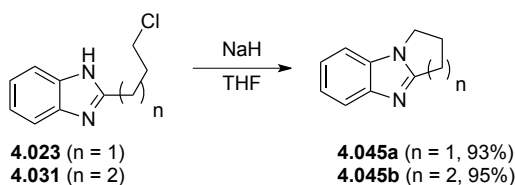


Schéma IV. 10

Remarquons que, lorsque l'on utilise un benzimidazole substitué par un chlore sur le noyau aromatique **4.025b**, le produit de cyclisation **4.046** est obtenu sous la forme d'un mélange 1:1 des deux régioisomères. Malheureusement, il ne nous a pas été possible de séparer ces deux produits. (Schéma IV. 11)

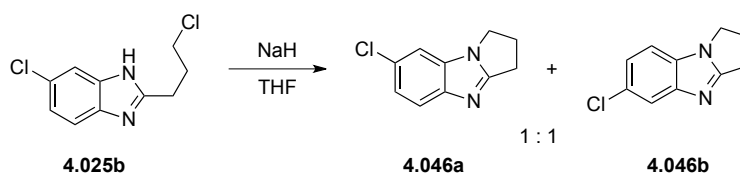
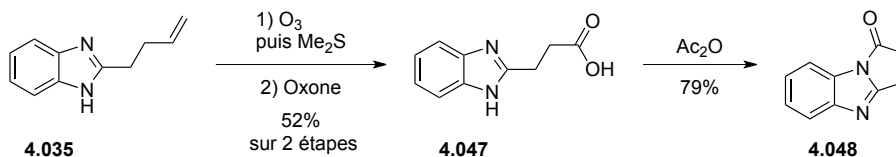


Schéma IV. 11

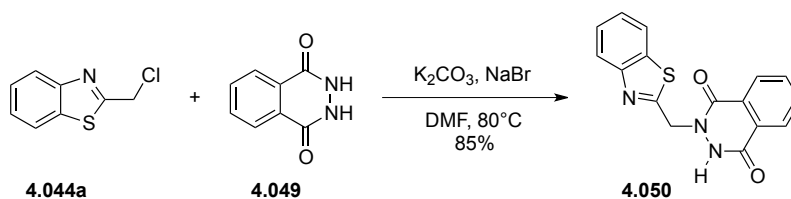
Toujours dans la série des synthèses de structures tricycliques, nous avons décidé de profiter de la préparation du benzimidazole portant une oléfine terminale **4.039**. L'ozonolyse de cette dernière, immédiatement suivie de l'oxydation de l'aldehyde ainsi formé, nous a conduit à la formation de l'acide carboxylique **4.047**. Cet acide a ensuite été soumis à l'action de l'anhydride acétique¹⁹² afin de générer l'amide tricyclique **4.048** en trois étapes, avec un rendement global de 39%. (Schéma IV. 12)

¹⁹² Staněk, J. ; Wollrab, V. *Monatsh. Chem.* **1960**, 91, 1064.



Notons également que l'acide **4.047** est un médicament, appelé Procodazole,¹⁹³ connu pour son activité analgésique.¹⁹⁴

Par ailleurs, nous avons tiré parti de la présence du chlorure primaire du benzothiazole **4.044a** pour l'utiliser comme agent alkylant. Pour ce faire, nous l'avons traité dans les conditions développées par Okamoto,¹⁹⁵ en présence de phthalhydrazide **4.049**, afin de former le produit d'alkylation **4.050**. Ce dernier est notamment un intermédiaire avancé de la synthèse du Zopolrestat® **4.002** et de ses analogues. (Schéma IV. 13)



IV.3. Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons voulu montrer que nos orthoesters fonctionnalisés pouvaient être utiles à l'élaboration de librairies de composés employées en chimie médicinale.

La facilité de couplage de ces composés avec des anilines 1,2-hétérosubstituées permet de créer très rapidement et très efficacement

¹⁹³ Brevet : EP0170228 A1, **1987**.

¹⁹⁴ Maturova, E.; Brunova, B. *Cesk. Farm.* **1986**, 35, 447.

¹⁹⁵ Kotani, T. ; Nagaki, Y. ; Ishii, A. ; Konishi, Y. ; Yago, H. ; Suehiro, S. ; Okudako, N. ; Okamoto, K. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 684.

des structures de type benzimidazoles, benzothiazoles et benzoxazoles. (Schéma IV. 14)

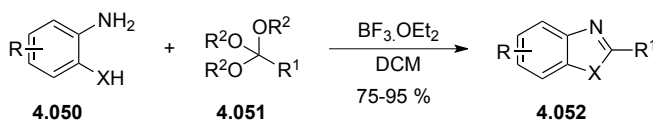


Schéma IV. 14

De plus, l'accès à une large diversité d'orthoesters fonctionnalisés ouvre la voie à la création rapide et efficace de collections de « building blocks » avancés dont l'intérêt pharmacologique n'est plus à démontrer.

Dans ce même esprit, la synthèse du Zopolrestat® **4.002** pourrait être réalisée en seulement trois étapes. La condensation de l'aminothiophénol **4.053** avec l'orthoester chloré **4.041** devrait mener à la formation du benzothiazole **4.054**. Celui-ci serait substitué par le dérivé dihydrophtalazine **4.055** et la fonction ester serait finalement saponifiée pour générer le produit d'intérêt. (Schéma IV. 15)

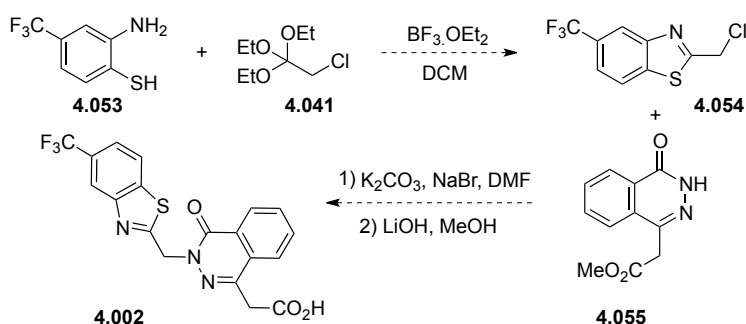


Schéma IV. 15

A ce jour, nous nous sommes concentrés sur la préparation de dérivés benzimidazoles, benzothiazoles et benzoxazoles. Toutefois, nous pourrions aussi étendre notre méthodologie à la synthèse d'imidazoles, ou d'oxazoles. (Schéma IV. 16)

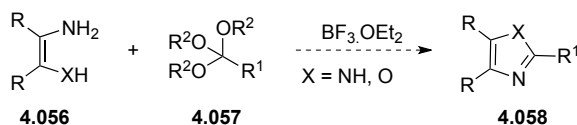


Schéma IV. 16

Il est connu¹⁹⁶ que chauffer dans l'acétonitrile un orthoester simple tel que le triméthoxy-orthoacétate **4.060**, en présence de 2,3-diaminomalononitrile **4.059**, permet de générer l'imidazole correspondant **4.061**. (Schéma IV. 17)

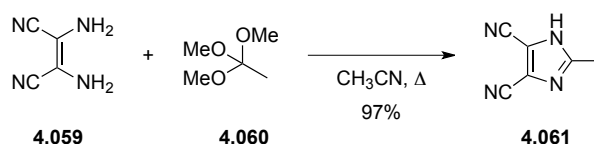


Schéma IV. 17

Nous pourrions étendre cette application synthétique dans le but de construire des noyaux hétérocycliques hautement fonctionnalisés de manière très rapide et efficace.

¹⁹⁶ (a) Yanagisawa, H. et al. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 323. (b) El-Shaieb, K. M. *Het. Chem.* **2006**, 17, 365. (c) Brevet : US5616599 A1, **1997**.

Chapitre V. Experimental Procedures

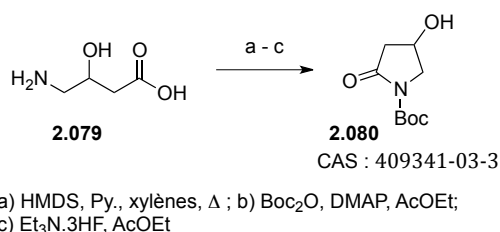
All experiments were performed in flame dried glass apparatus, under an argon atmosphere and with magnetic stirring. Solvents and common reagents were purified and dried by established procedures or used as analytical grade. Zinc dichloride was dried by melting it three times under vacuum. Thin layer chromatography was performed on prepared thin layers pre-coated plates : Silicagel Merck 60 F254. The visualization of spots on TLC plates was effected by exposure to UV, by using basic potassium permanganate solution, by using a vanillin solution or by using an ethanolic phosphomolybdic acid solution. Column chromatography was performed over ROCC Silica gel 60 (40 – 63 μ mesh) using the relevant eluent. ^1H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz), spectra were recorded on a Bruker AC-300 Avance II at ambient temperature in CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$ (Aldrich). Chemical shifts are reported in ppm downfield to tetramethylsilane. Coupling constants are reported and expressed in Hz, splitting patterns are designated as br (broad), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet). NMR Fourier transform, integration and peak picking were done with Bruker TopSpin software, with MestRenova software version 6 or iNMR software version 4. Infrared spectra were recorded on a Shimadzu FTIR-8400S spectrometer and the absorption bands are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}). Mass spectra were recorded on a Finigan TSQ 7000 or Varian Matt 44S. High resolution mass spectra were recorded at U.C.L.-London by Dr Lisa Harris or in U.C.L. (in a Thermo Fisher)

V.1. Fused bicyclic alkaloids

V.1.1. Precursors

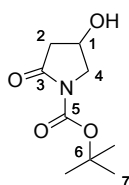
V.1.1.1. Silyl-enol ether TBSOP 1.056

V.1.1.1.1. *tert*-butyl 4-hydroxy-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate **2.080**



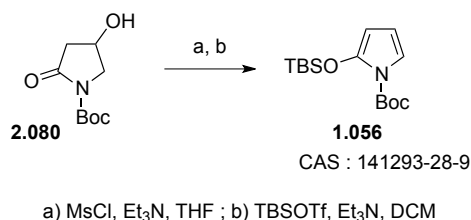
In a 250 mL round-bottomed flask fitted with 2 addition funnels and a condenser, 4-amino-3-hydroxybutanoic acid **2.079** (10 g, 84 mmol) was dissolved in xylene (100 mL). Then, pyridine (50.2 mL, 621 mmol) and hexamethyldisilazane (28.2 mL, 134 mmol) were added dropwise at r.t. and the mixture was stirred at reflux for 14h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOAc (20 mL). The solution was cooled to 0°C and a 0°C solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (23.39 mL, 101 mmol) and DMAP (0.513 g, 4.20 mmol) in EtOAc (21 mL) was added. The mixture was stirred for 30 min at 0°C. After 16h at r.t., triethylamine tris-hydrofluoride (6.01 mL, 36.9 mmol) was then added and the mixture was stirred for 1h. Then, heptane (163 mL) was added dropwise at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 2h30. The N-Boc lactame **2.080** was obtained after filtration and drying for 12h under high vacuum.

Yield: 97 % - pale skin-colored solid. **Purification:** no purification

Analysis :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.48 (m, 2H, H-4), 3.91-3.77 (dd, J = 11.9, 5.2 Hz, 1H, H-1), 2.82 (dd, J = 11.9, 5.3 Hz, 1H, H-2a), 2.53 (dt, J = 11.9, 1.5 Hz, 1H, H-2b), 1.52 (s, 9H, H-7). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.5 (C-3), 150.5 (C-5), 83.3 (C-6), 65.4 (C-1), 55.4 (C-2), 42.9 (C-4), 28.2 (C-7). **MS** (CI +ev) m/z (%): 202.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (5%), 146.0 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ (100%), 127.9 (12%), 101.9 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2]^+$ (15%), 56.9 (13%). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3452, 2981, 1779, 1151 cm^{-1} .

V.1.1.1.2. tert-butyl-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1H-pyrrole-1-carboxylate (TBSOP) 1.056

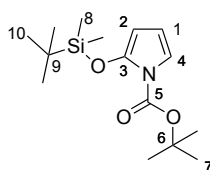


To a 0°C solution of N-Boc Lactame **2.080** (3.2 g, 15.90 mmol) and Et_3N (3.13 mL, 22.26 mmol) in THF (35mL), was added dropwise methanesulfonyl chloride (1.611 mL, 20.67 mmol). The mixture was stirred at 0°C for more 30 min and allowed to warm to r.t over 2h. Then, 40 mL of AcOEt were added and after 30 min the mixture was filtered, washed with 2 x 20 mL of a saturated aqueous solution of NaCl. The aqueous phase was extracted with 3 x 20 mL of AcOEt. The organic phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The

dark residue was then dissolved in DCM (37 mL) and heptane (30 mL) along with 3.3g of celite and Et₃N (6.26 mL, 44.5 mmol). The solution was cooled to 0°C and TBSOTf (4.75 mL, 20.67 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 1h. Then 1 mL of MeOH was added and after 30 min the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting solid was then washed with heptane. The yellow solution obtained was concentrated under vacuum. The dark-yellow oil was then dissolved in DCM and quickly filtered through a short path of silicagel. The DCM was then dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure to afford TBSOP **1.056**.

Yield: 89 % - yellow liquid. **Purification:** no purification

Analysis :

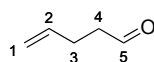


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.69 (dd, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 1H, *H*-4), 5.90 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, *H*-1), 5.23 (dd, *J* = 3.4, 2.0 Hz, 1H, *H*-2), 1.56 (s, 9H, *H*-7), 0.99 (s, 9H, *H*-10), 0.22 (s, 6H, *H*-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 148.4 (*C*-5), 143.7 (*C*-1), 113.2 (*C*-4), 108.2 (*C*-3), 92.6 (*C*-2), 82.9 (*C*-6), 28.2 (*C*-7), 25.9 (*C*-10), 18.5 (*C*-9), 2.5 (*C*-8). **MS** (CI +ev) *m/z* (%): 298.21 [*M*+*H*]⁺ (23%), 241.92 [*M*+*H*-C₄H₈]⁺ (100%), 238.07 (37%). **IR** (neat) *ν*_{max}/cm⁻¹: 2932, 1751, 1134 cm⁻¹.

1.584 mol). Then, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (10.97 g, 34.94 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 155°C overnight. The product was then extracted by vacuum transfer (0.4 mbar) to afford 4-pentenal **2.096**.

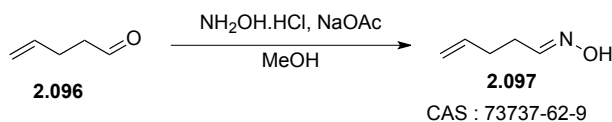
Yield: 60 % - colorless liquid. **Purification:** no purification

Analysis :



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H, $H-5$), 5.89-5.84 (dm, 1H, $H-2$), 5.09-5.03 (dm, 2H, $H-1$), 2.57-2.48 (m, 2H, $H-4$), 2.40 (dt, $J = 7.3, 6.8$ Hz, 2H, $H-3$). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 201.7 ($C-5$), 136.5 ($C-2$), 115.3 ($C-1$), 42.6 ($C-4$), 25.8 ($C-3$). **MS** (EI +ev) M/Z (%): 84 [M]⁺ (100%), 55 (4%), 41 (4%). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3080, 2984, 2920, 2728, 1727, 1645.

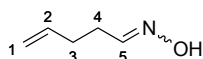
V.1.1.2.3. 4-pentenal oxime **2.083**



To a solution of pent-4-enal **2.082** (15 g, 178 mmol) in MeOH (594 mL) was added Hydroxylamine hydrochloride (24.78 g, 357 mmol) followed by sodium acetate (43.9 g, 535 mmol) in small portions. The mixture was stirred at 50 °C for 4h. Then, the solvent was carefully removed under reduced pressure; the residue was dissolved in 150 mL of water and the product was extracted with 3 x 100 mL of DCM. Careful concentration under reduced pressure afforded (E)-pent-4-enal oxime **2.083**.

Yield: 81 % - colorless liquid. **Purification:** distillation (bp : 70°C at 13 mmHg)

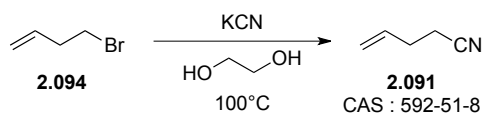
Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H, *H*-5 *trans*), 6.74 (t, J = 5.3 Hz, 1H, *H*-5 *cis*), 5.98-5.71 (m, 2H, *H*-2), 5.18-4.96 (m, 4H, *H*-1), 2.58-2.47 (m, 4H, *H*-4), 2.33-2.20 (m, 4H, *H*-3). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 152.2 (C-5 *cis*), 151.7 (C-5 *trans*), 137.0 (C-2 *cis* or *trans*), 136.9 (C-2 *trans* or *cis*), 115.9 (C-1 *cis* and *trans*), 30.7 (C-3 *cis* or *trans*), 30.0 (C-3 *trans* or *cis*), 28.9 (C-4 *trans* or *cis*), 24.1 (C-4, *cis* or *trans*). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3277, 1707, 1441, 1296, 914. **HRMS** (CI +ev) m/z (%): Calcd for C₅H₁₀NO : 100.0757, found : 100.0761.

V.1.1.2.4. 4-pentenitrile 2.091

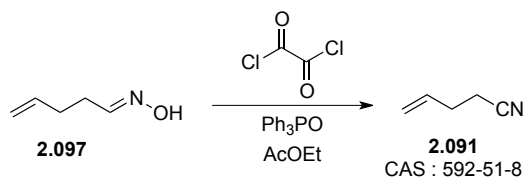
a. Method A



To a solution of 4-bromo-but-1-ene **2.094** (10 g, 74.1 mmol) in ethylene glycol (29.6 mL) was added potassium cyanide (5.31 g, 81 mmol). After 3h at 100°C, the reaction mixture was cooled down to r.t., 10 mL of water were added and the product was extracted with 3 x 100 mL of Et₂O. The organic phases were collected, dried over Na₂SO₄ and carefully evaporated under reduced pressure to give pent-4-enenitrile **2.091**.

Yield: 80 % - colorless oil. **Purification:** distillation (bp : 40°C at 12 mmHg)

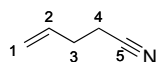
a. Method B



To a solution of triphenylphosphine oxide (1.99 g, 7.18 mmol) in AcOEt (290 mL) was added oxalyl chloride (15.8 mL, 172 mmol) and the reaction mixture was stirred for 5 min. The oxime (14.24 g, 144 mmol) as a solution in AcOEt (145 mL) was then added over 30 min via a syringe pump, at room temperature, and the reaction mixture was stirred for another 30 min at room temperature. The solvent was removed in vacuum to give pent-4-enenitrile **2.076**.

Yield: 48 % - colorless oil. **Purification:** distillation (bp : 40°C at 12 mmHg)

Analysis :



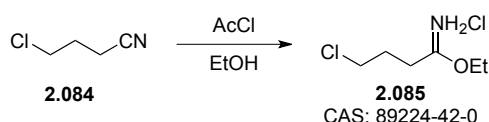
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.86-5.73 (m, 1H, *H*-2), 5.14-5.10 (dm, 2H, *H*-1), 2.44-2.35 (m, 4H, *H*-3 et *H*-4). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 134.1 (*C*-2), 119.1 (*C*-5), 117.6 (*C*-1), 29.1 (*C*-3), 16.7 (*C*-4). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2954, 2850, 2260, 1275, 914, 750. **MS** (EI +ev) *M/Z* (%) : 81 (23) [*M*]⁺, 54 (28), 53 (8), 52 (6), 51 (5), 41 (100), 39 (38), 38 (6).

V.1.1.3. Functionnalised imidate

V.1.1.3.1. General procedure

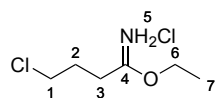
To a 0°C cold solution of nitrile (1 eq.) in EtOH (12 eq.) was added dropwise acetyl chloride (8 eq.). The mixture was warmed to r.t. and stirred overnight. After removing the excess of HCl by bubbling air into the solution, the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting solid was washed with 3 x 100 mL of Et₂O and dried overnight under vacuum to afford the imidate hydrochloride as a white solid.

V.1.1.3.2. Ethyl 4-chloro-butyrimidate **2.085**



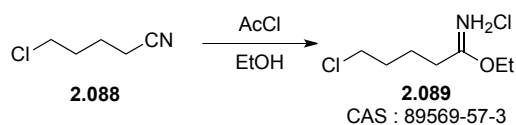
Starting from 20 g of 4-butyronitrile **2.084**, 33.1 g (96%) of product **2.070** was obtained.

Analysis :



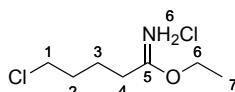
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.44 (s, 1H, *H*-5a), 11.58 (s, 1H, *H*-5b), 4.65 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *H*-6), 3.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, *H*-1), 2.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *H*-3), 2.31 (quint., *J* = 6.9 Hz, 2H, *H*-2), 1.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, *H*-7). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 178.2 (*C*-4), 71.1 (*C*-6), 31.9 (*C*-1 or *C*-3), 31.1 (*C*-3 or *C*-1), 28.4 (*C*-2), 13.5 (*C*-7). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3402, 2543, 1645, 1456, 1388, 1142, 1093.

V.1.1.3.3. Ethyl 5-chloropentanimidate **2.089**



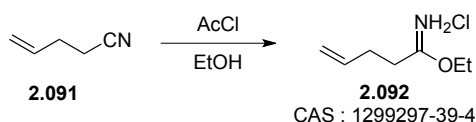
Starting from 12 g of 5-pentanenitrile **2.088**, 20 g (98%) of product **2.089** was obtained

Analysis :



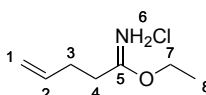
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.51 (s, 1H, *H*-8a), 11.60 (s, 1H, *H*-8a), 4.67 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *H*-6), 3.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, *H*-1), 2.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *H*-4), 1.87-1.94 (m, 4H, *H*-2 and *H*-3), 1.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, *H*-7). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.5 (*C*-5), 70.7 (*C*-6), 43.8 (*C*-1), 32.2 (*C*-2, or *C*-4), 31.1 (*C*-4 or *C*-2), 22.4 (*C*-3), 15.3 (*C*-7). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3398, 2950, 1659, 1390, 1090.

V.1.1.3.4. Ethyl pent-4-enimide **2.092**



Starting from 5 g of 5-pentenitrile **2.091**, 6.91 g (72%) of product **2.092** was obtained.

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.21 (s, 1H, *H*-6a), 11.23 (s, 1H, *H*-6b), 5.90-5.77 (m, 1H, *H*-2), 5.12-5.05 (dm, 2H, *H*-1), 4.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *H*-

7), 2.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $H-4$), 2.46 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $H-3$), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $H-8$). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 179.8 (C-5), 136.2 (C-2), 117.1 (C-1), 71.0 (C-7), 32.8 (C-4), 29.8 (C-3), 13.7 (C-8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2954, 2847, 1647, 1615, 1274, 1260. **MS** (CI +ev) m/z (%): 128.2 (100) $[\text{M}]^+$, 100.1 (96), 82.1 (48).

V.1.1.4. Functionnalised orthoesters

V.1.1.4.1. General procedures

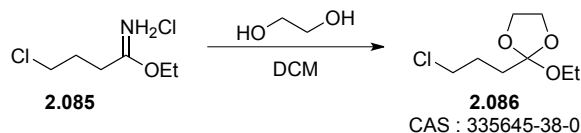
a. Method A for cyclic orthoesters

To a solution of imidate hydrochloride (1 eq.) in dry DCM (0.3M) was added ethylene glycol (0.85 eq.). After 6 days at r.t., the solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in Et_2O , filtered and concentrated under reduced pressure. The yellow oil obtained was dissolved in 100 mL of DCM and 100 mL of KOH (1M) were added. After stirring overnight at r.t., the organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the desired orthoester as a slightly yellow liquid.

a. Method B for triethoxy-orthoesters

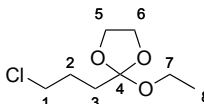
A solution of imidate hydrochloride (1 eq.) in EtOH (10 eq.) was stirred for 4 days at r.t.. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in Et_2O , filtered and concentrated under reduced pressure. The yellow oil obtained was dissolved in 100 mL of DCM and 100 mL of KOH (1M) were added. After stirring overnight at r.t., the organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the desired orthoester as a slightly yellow liquid.

V.1.1.4.2. 2-(3-chloropropyl)-2-ethoxy-1,3-dioxolane **2.086**



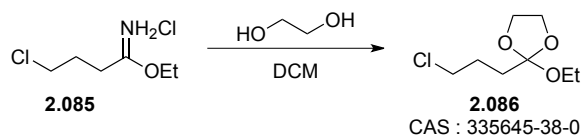
Method A : Starting from 34.3 g of imidate hydrochloride **2.085**, 41.4 g (92%) of the desired product **2.086** were obtained.

Analysis :



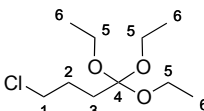
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.15-3.94 (m, 2H, *H*-5 or *H*-6), 3.62-3.50 (m, 2H, *H*-6 ou *H*-5), 1.88-1.75 (m, 4H, *H*-1 and *H*-7), 1.66-1.58 (m, 4H, *H*-2 and *H*-3), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *H*-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 122.5 (*C*-4), 63.9 (*C*-5 and *C*-6), 58.2 (*C*-7), 45.1 (*C*-1), 33.2 (*C*-2 or *C*-3), 27.6 (*C*-3 or *C*-2), 15.8 (*C*-8). **IR** (neat) ν_{max}/cm⁻¹: 2965, 1478, 1106.

V.1.1.4.3. 4-chloro-1,1,1-triethoxybutane **2.087**



Method B : Starting from 10 g of imidate hydrochloride **2.085**, 9.42 g (78%) of the desired product **2.086** were obtained.

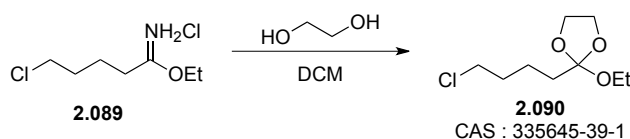
Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.56 (t, *J* = 6.5Hz, 2H, *H*-1), 3.51 (q, 6H, *J* = 7 Hz, *H*-5), 1.89-1.87 (m, 4H, *H*-2 and *H*-3), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 9H, *H*-6).

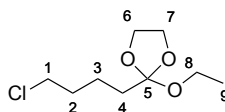
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 115.1 (C-4), 57.2 (C-5), 45.1 (C-1), 29.2 (C-2 or C-3), 26.8 (C-3 or C-2), 15.1 (C-6). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2982, 1751, 1448, 1055.

V.1.1.4.4. 2-(4-chlorobutyl)-2-ethoxy-1,3-dioxolane 2.090



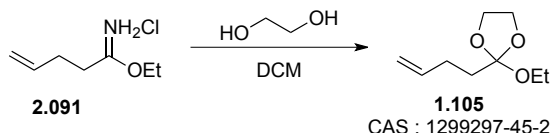
Method A : Starting from 20 g of imidate hydrochloride **2.089**, 17 g (82%) of the desired product **2.090** were obtained.

Analysis :



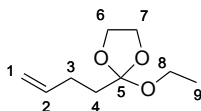
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.09 (m, 2H, H-6 or H-7), 3.95 (m, 2H, H-7 or H-6), 3.53 (m, 4H, H-1 and H-8), 1.80 [m, 2H, H-4), 1.58 (m, 4H, H-2 and H-3), 1.17 (t, J = 7.0, 3H, H-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 122.4 (C-5), 64.9 (C-6 and C-7), 57.3 (C-8), 44.8 (C-1), 34.6 (C-4), 32.3 (C-2 or C-3), 21.2 (C-2 or C-3), 15.2 (C-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2960, 1191. **MS** (EI +ev) m/z (%): 165 (17), 163 (52), 117 (27), 99 (42), 91 (16), 89 (57), 55 (100), 45 (43), 43 (19), 42 (20), 41 (22).

V.1.1.4.5. 2-(but-3-en-1-yl)-2-ethoxy-1,3-dioxolane 1.105



Method A : Starting from 60 g of imidate hydrochloride **2.091**, 31.6 g (75%) of the desired product **2.092** were obtained.

Analysis :



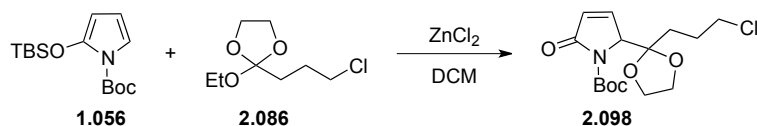
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.82 (ddt, $J = 16.8, 10.3, 6.5$ Hz, 1H, $H-2$), 5.00 (ddd, $J = 17.1, 3.5, 1.7$ Hz, 1H, $H-1a$), 4.91 (ddd, $J = 10.2, 3.2, 1.3$ Hz, 1H, $H-1b$), 4.08 (m, 2H, $H-6$ and $H-7$), 3.95 (m, 2H, $H-7$ and $H-6$), 3.52 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $H-8$), 2.17 (m, 2H, $H-3$), 1.88 (m, 2H, $H-4$), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $H-9$). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 138.2 ($C-2$), 122.5 ($C-5$), 114.3 ($C-1$), 65.0 ($C-6$ and $C-7$), 57.5 ($C-8$), 34.7 ($C-4$), 28.2 ($C-3$), 15.3 ($C-9$). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3354, 2978, 2893, 1741, 1668, 1641, 1444, 1361, 1217, 1143, 1068, 1033, 912.

V.1.2. Condensations

V.1.2.1. General procedure

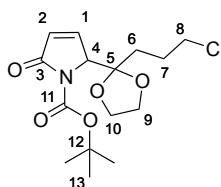
To a 0°C cold suspension of ZnCl_2 (1.4 eq.) in dry DCM (0.3M) was added the TBSOP (1 eq.) followed by the dropwise addition of the orthoester (1.6 eq.). The reaction was monitored by T.L.C. and the mixture was stirred at 0°C until the completion of the reaction. Then a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added. The product was extracted three times with DCM, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under vacuum to afford the crude product as a slightly yellow solid which was purified by chromatography on silica gel or by recrystallization to give the desired condensation adduct as a white solid.

V.1.2.1.1. tert-butyl 2-(2-(3-chloropropyl)-1,3-dioxolan-2-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate **2.098**



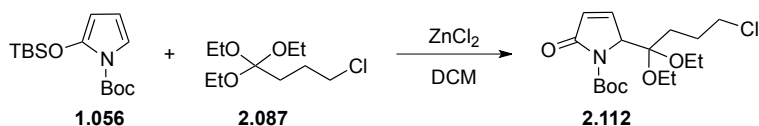
Yield: 77 % - colorless solid. **Purification:** recrystallization in Petroleum Ether/Ethyl Acetate.

Analysis :



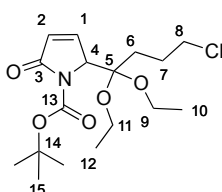
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (dd, *J* = 6.2, 2.2 Hz, 1H, *H*-1), 6.12 (dd, *J* = 6.2, 1.7 Hz, 1H, *H*-2), 4.87 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, *H*-4), 4.04-3.91 (m, 4H, *H*-9 and *H*-10), 3.51-3.48 (m, 2H, *H*-8), 1.90-1.60 (m, 4H, *H*-6 and *H*-7), 1.54 (s, 9H, *H*-13). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ. 169.9 (C-3), 149.7 (C-11), 147.7 (C-1), 127.6 (C-2), 110.2 (C-5), 83.2 (C-12), 66.2 (C-4), 66.1 (C-10 or C-9), 65.6 (C-9 or C-10), 44.9 (C-8), 31.6 (C-6 or C-7), 28.1 (C-13), 26.0 (C-7 or C-6). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3004, 2987, 1774, 1731, 1275. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 684 (100), 355 (12), 353 (35), 148 (13). **EA** Calcd : C : 54.30%, H = 6.682%, N : 4.22%. Found : C : 53.60%, H : 6.62%, N : 4.08%.

V.1.2.1.2. tert-butyl 2-(4-chloro-1,1-diethoxybutyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate **2.112**



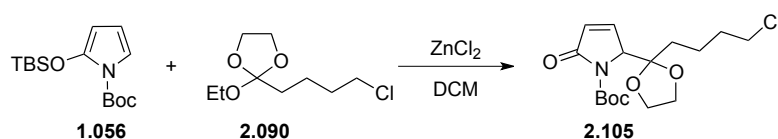
Yield: 12 % - slightly yellow oil. **Purification:** chromatography on silicagel : Eluent : EP/AcOEt/Et₃N (3:1:0.5).

Analysis :



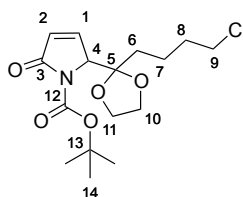
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (dd, *J* = 6.0, 2.2 Hz, 1H, *H*-1), 6.07 (dd, *J* = 6.1, 1.8 Hz, 1H, *H*-2), 5.04 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, *H*-4), 3.69 – 3.38 (m, 6H, *H*-8, *H*-9 and *H*-11), 1.86 – 1.61 (m, 4H, *H*-6 and *H*-7), 1.55 (s, 9H, *H*-15), 1.17 (dt, *J* = 11.7, 7.0 Hz, 6H, *H*-10 and *H*-12). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (*C*-3), 150.2 (*C*-13), 149.3 (*C*-1), 126.9 (*C*-2), 102.4 (*C*-5), 83.2 (*C*-14), 65.0 (*C*-4), 57.0 (*C*-9 or *C*-11), 56.7 (*C*-11 or *C*-9), 45.4 (*C*-8), 31.1 (*C*-6), 28.1 (*C*-15), 27.2 (*C*-7), 15.5 (*C*-10 or *C*-12), 15.2 (*C*-12 or *C*-10). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2977, 2927, 1776, 1728, 1298, 1157. **MS** (ESI +ev) *m/z* (%): 151 (4), 179 (15), 384 (15), 745 (100). **HRMS** (ESI +eV) *m/z* Calcd for C₁₇H₂₈³⁵Cl: 384.15482, found : 384.15484

V.1.2.1.3. *tert*-butyl-2-(2-(4-chlorobutyl)-1,3-dioxolan-2-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate **2.105**



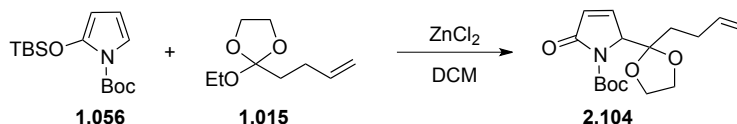
Yield: 64 % - colorless solid. **Purification:** Recrystallization in Petroleum Ether/Ethyl Acetate

Analysis :



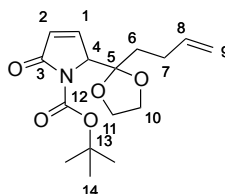
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (dd, J = 6.1, 2.2 Hz, 1H, H -1), 6.23 – 6.07 (m, 1H, H -2), 4.94 – 4.84 (m, 1H, H -4), 4.11 – 3.87 (m, 4H, H -10 and H -11), 3.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H -9), 1.72 (m, 4H, H -7 and H -8), 1.63 – 1.42 (m, 11H, H -6 and H -14). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 169.9 (C -3), 149.6 (C -12), 147.7 (C -1), 127.4 (C -2), 110.29 (C -5), 83.1 (C -13), 66.2 (C -10 or C -11), 66.0 (C -11 or C -10), 65.5 (C -4), 44.9 (C -9), 33.3 (C -6), 32.4 (C -7), 28.1 (C -14), 19.8 (C -7). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2978, 2925, 1777, 1305, 1150. **MS** (APCI -ev) m/z (%): 227 (3), 255 (5), 280 (12), 290 (1), 316 (7), 344 (100), 346 (32). **HRMS** (ACI -eV) m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5^{35}\text{Cl}$: 344.12593, found : 344.12740

V.1.2.1.4. tert-butyl-2-(2-(but-3-en-1-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate **2.104**



Yield: 73 % - colorless solid. **Purification:** chromatography on silicagel : Eluent : DCM/MeOH/ Et_3N (30:1:1)

Analysis :

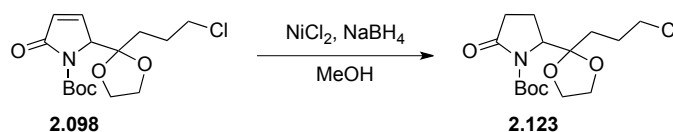


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (dd, J = 6.1, 2.2 Hz, 1H, H -1), 6.12 (dd, J = 6.1, 1.6 Hz, 1H, H -2), 5.77 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H -8),

5.08 – 4.91 (m, 2H, *H*-9), 4.90 – 4.78 (m, 1H, *H*-4), 4.10 – 3.85 (m, 4H, *H*-10 and *H*-11), 2.11 (dt, *J* = 6.7, 5.8 Hz, 2H, *H*-7), 1.78 (ddd, *J* = 16.0, 9.8, 6.2 Hz, 1H, *H*-6*a*), 1.61 (dt, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 1H, *H*-6*b*), 1.55 (s, 9H, *H*-14). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (*C*-3), 149.6 (*C*-12), 147.7 (*C*-1), 137.8 (*C*-8), 127.4 (*C*-2), 114.8 (*C*-9), 110.2 (*C*-5), 83.0 (*C*-13), 66.4 (*C*-10 or *C*-11), 66.0 (*C*-11 or *C*-10), 65.6 (*C*-4), 33.6 (*C*-6), 27.96 (*C*-14), 26.72 (*C*-7). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2975, 2920, 1770, 1724, 1367, 1155, 827. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 127 (62), 232 (35), 332 (100). **HRMS** (EI +ev) *m/z* (%): Calcd for C₁₆H₂₃NO₅³⁵Cl²³Na : 332.14684, found : 332.14617

V.1.3. Synthesis of bicyclic lactames

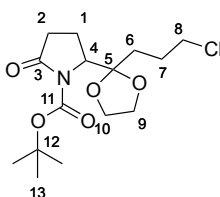
V.1.3.1. *tert*-butyl-2-(2-(3-chloropropyl)-1,3-dioxolan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate **2.123**



To an open-air and 0°C solution of **2.098** (0.838 g, 2.53 mmol) in MeOH (50.5 mL) was added NiCl₂·7H₂O (0.225 g, 0.947 mmol). After 15 min at 0°C, NaBH₄ (0.143 g, 3.79 mmol) was added at once and the mixture was stirred at 0°C for another 20 min. Then 20 mL of a saturated solution of NH₄Cl_(aq) was added. The aqueous phase was extracted with 3 x 50 mL of DCM. The organic phases were collected, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **2.123**.

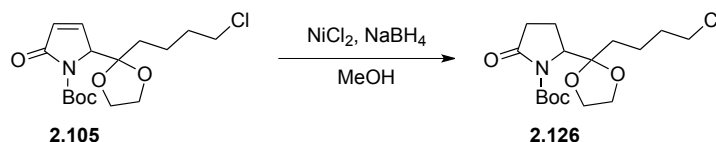
Yield: 95 % - colorless liquid. **Purification:** chromatography on silicagel : Eluent : DCM/MeOH/Et₃N (30:1:1).

Analysis



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H -4), 3.92 (m, 4H, H -9 and H -10), 3.56 (m, 2H, H -8), 2.54 (m, 1H, H -2), 2.35 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H -2), 2.06 (m, 2H, H -1), 1.82 (m, 4H, H -6 and H -7), 1.50 (s, 9H, H -13). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 174.9 (C -3), 149.8 (C -11), 111.7 (C -5), 82.4 (C -12), 66.0 (C -9 or C -10), 65.6 (C -10 or C -9), 61.1 (C -4), 44.7 (C -8), 32.9 (C -1 or C -2), 31.9 (C -2 or C -1), 27.8 (C -13), 26.4 (C -7), 20.1 (C -6). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2960, 1774, 1731, 1151. **MS** (EI +ev) m/z (%): 102 (8), 184 (23), 234 (100), 278 (5), 334 (2), 356 (15). **HRMS** (EI +ev) m/z (%): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_5^{35}\text{Cl}$: 334.14158, found: 334.14141

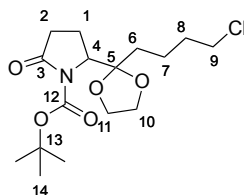
V.1.3.2. *tert*-butyl-2-(2-(4-chlorobutyl)-1,3-dioxolan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate 2.126



To an open-air and 0°C solution of **2.105** (0.741 g, 2.143 mmol) in MeOH (42.9 mL) was added $\text{NiCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.191 g, 0.804 mmol). After 15 min at 0°C , NaBH_4 (0.122 g, 3.21 mmol) was added at once and the mixture was stirred at 0°C for another 20 min. Then 20 mL of a saturated solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ was added. The aqueous phase was extracted with 3 x 40 mL of DCM. The organic phases were collected, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford **2.126**.

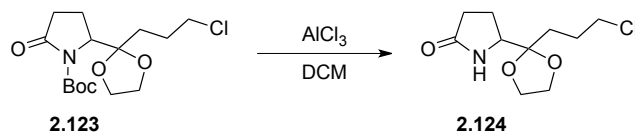
Yield: 96 % - colorless liquid. **Purification:** chromatography on silicagel : Eluent : DCM/MeOH/Et₃N (30:1:1).

Analysis :



δ 4.38 (dd, $J = 9, 0.9$ Hz, 1H, H-4), 3.91 (m, 4H, H-10 and H-11), 3.57-3.53 (t, $J = 6$ Hz, 2H, H-9), 2.81-2.68 (m, 1H, H-2a), 2.39-2.29 (m, 1H, H-2b), 2.17-1.97 (m, 2H, H-1), 1.88-1.78 (m, 4H, H-6 and H-8) 1.50 (m, 11H, H-7 and H-14). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ . 175.2, 150.1, 112.0, 82.7, 66.5, 65.9, 61.4, 45.1, 33.2, 32.2, 27.9, 26.8, 20.4. **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2950, 1764, 1743, 1161. **MS** (EI +ev) m/z (%): 130 (25), 208 (31), 248 (100), 370 (43), 393 (95), 555 (70). **HRMS** Calcd for C₁₆H₂₆ClNO₅²³Na : 370.13917. Found : 370.13888.

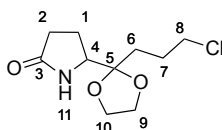
V.1.3.3. 5-(2-(3-chloropropyl)-1,3-dioxolan-2-yl)pyrrolidin-2-one 2.124



To a 0°C solution of **2.123** (0.758 g, 2.271 mmol) in dry DCM (7.6 mL) was added AlCl₃ (0.100 g, 0.749 mmol). The mixture was stirred at 0°C for 2h. Then 2 mL of water were added followed by 3 mL of a saturated solution of NaHCO_{3(aq)}. The aqueous phase was extracted by 3 x 10 mL of DCM, the organic layers were collected, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **2.124**

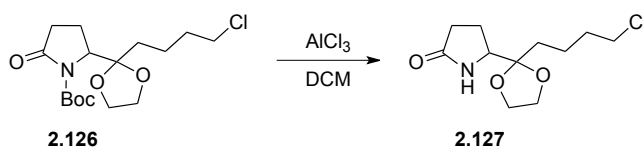
Yield: 82 % - colorless liquid. **Purification:** chromatography on silicagel : Eluent : DCM/MeOH (30:1).

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (s, 1H, H-11), 4.07-3.94 (m, 4H, H-9 and H-10), 3.74 (dd, J = 5.2, 2.5 Hz, H-4), 3.57-3.51 (m, 2H, H-8), 2.48-2.41 (m, 1H, H-2), 2.31-2.24 (m, 1H, H-2), 2.20-2.11 (m, 1H, H-1), 2.07-2.01 (m, 1H, H-1), 1.90-1.71 (m, 4H, H-6 and H-7). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 178.6 (C-3), 11.3 (C-5), 66.3 (C-9 or C-10), 66.2 (C-10 or C-9), 55.0 (C-4), 44.9 (C-8), 31.8 (C-1 or C-2), 29.7 (C-2 or C-1), 26.3 (C-7), 21.9 (C-8). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3695, 2921, 1685, 1037. **MS** (EI +ev) m/z (%): 256 (17), 236 (29), 234 (100), 190 (4), 172 (2). **HRMS** Calcd for C₁₀H₁₇O₃NCl : 234.08970. Found : 234.08936.

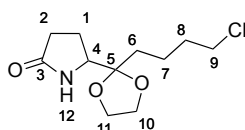
V.1.3.4. 5-(2-(4-chlorobutyl)-1,3-dioxolan-2-yl)pyrrolidin-2-one 2.127



To a 0°C solution of **2.126** (0.395 g, 1.136 mmol) in dry DCM (3.8 mL) was added AlCl₃ (0.05 g, 0.375 mmol). The mixture was stirred at 0°C for 2h. Then 1 mL of water were added followed by 2 mL of a saturated solution of NaHCO_{3(aq)}. The aqueous phase was extracted by 3 x 10 mL of DCM, the organic layers were collected, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **2.127**.

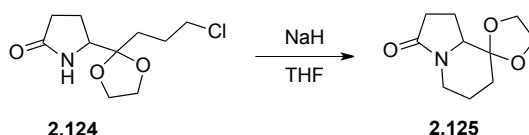
Yield: 62 % - colorless liquid. **Purification:** chromatography on silicagel : Eluent : DCM/MeOH (30:1).

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.19 (s, 1H, *H*-12), 4.12 – 3.90 (m, 4H, *H*-10 and *H*-11), 3.80 – 3.68 (m, 1H, *H*-4), 3.55 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, *H*-9), 2.55 – 2.21 (m, 2H, *H*-2), 2.11 (dddd, *J* = 12.8, 8.2, 5.5, 2.1 Hz, 2H, *H*-1), 1.93 – 1.72 (m, 2H, *H*-6), 1.59 (tdd, *J* = 14.0, 11.0, 6.9 Hz, 4H, *H*-7 and *H*-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 178.6 (*C*-3), 111.5 (*C*-5), 66.3 (*C*-10 or *C*-11), 66.2 (*C*-11 or *C*-10), 58.9 (*C*-4), 44.8 (*C*-9), 33.8 (*C*-6), 32.5 (*C*-8), 29.8 (*C*-2), 22.0 (*C*-1), 20.5 (*C*-7). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3686, 2942, 1673, 1057, 752. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 204 (12), 248 (100), 270 (74), 286 (6). **HRMS** Calcd for C₁₁H₁₉O₃N³⁵Cl: 248.10480. Found : 248.10471.

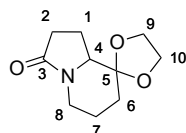
V.1.3.5. tetrahydro-1'*H*-spiro[[1,3]dioxolane-2,8'-indolizin]-3'(2'*H*)-one 2.125



To a solution of **2.124** (0.933 g, 3.99 mmol) in THF (80 mL), was added sodium hydride (0.240 g, 5.99 mmol). The mixture was stirred at reflux for 2h. Then 20 mL of an aqueous solution of NaHCO_{3(sat.)} was added and the aqueous layer was extracted with 3 x 20 mL of DCM. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **2.125**.

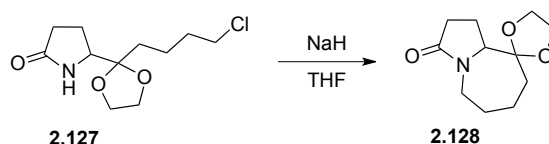
Yield: 72 % - colorless liquid. **Purification:** chromatography on silicagel : Eluent : DCM/MeOH (25:1).

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ . 4.12 – 4.08 (m, 1H, H-8a), 4.00 – 3.94 (m, 4H, C-9 and C-10), 3.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H, H-4), 2.66 – 2.56 (m, 1H, H-8b), 2.46 – 2.23 (m, 2H, H-2), 1.96 – 1.89 (m, 3H, H-6a and H-7), 1.69 – 1.47 (m, 3H, H-6b and H-1). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C-3), 106.9 (C-5), 65.7 (C-9 or C-10), 65.3 (C-10 or C-9), 62.7 (C-4), 39.4 (C-8), 33.5 (C-6), 30.4 (C-2), 22.4 (C-1), 17.4 (C-7). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2923, 1662, 1024. **MS** (EI +ev) m/z (%): 108 (6), 136 (18), 154 (40), 198 (100). **HRMS** Calcd for C₁₀H₁₆NO₃: 198.11302. Found : 198.11265

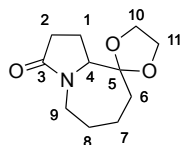
V.1.3.6. hexahydrospiro[[1,3]dioxolane-2,9'-pyrrolo[1,2- α]azepin]-3'(2'*H*)-one 2.128



To a solution of **2.127** (0.1 g, 0.404 mmol) in THF (8.1 mL), was added sodium hydride (0.016 g, 0.404 mmol). The mixture was stirred at reflux overnight. Then 20 mL of an aqueous solution of NaHCO_{3(sat.)} was added and the aqueous layer was extracted with 3 x 20 mL of DCM. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **2.128**.

Yield: 81 % - colorless oil. **Purification:** chromatography on silicagel : Eluent : DCM/MeOH (25:1)

Analysis :

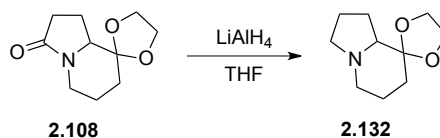


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 4.09 – 3.81 (m, 5H, *H*-9a, *H*-10 and *H*-11), 3.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, *H*-4), 3.02 – 2.88 (m, 1H, *H*-9b), 2.48 – 2.19 (m, 2H, *H*-2), 2.16 – 1.98 (m, 1H, *H*-1a), 1.97 – 1.49 (m, 7H, *H*-1b, *H*-6, *H*-7 and *H*-8). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 175.3 (*C*-3), 111.4 (*C*-5), 65.7 (*C*-4), 64.7 (*C*-10 or *C*-11), 64.4 (*C*-11 or *C*-10), 41.7 (*C*-9), 33.7 (*C*-6), 30.2 (*C*-2), 27.9 (*C*-8), 21.8 (*C*-7), 21.4 (*C*-1). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2903, 1622, 986. **MS** (EI +ev) m/z (%): 98 (32), 113 (57), 126 (23), 138 (89), 166 (22), 211 (100). **HRMS** Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 211.12029. Found : 211.11945.

V.1.4. Toward the synthesis of Tashiromine

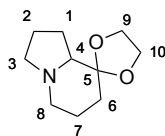
V.1.4.1. hexahydro-1'*H*-spiro[[1,3]dioxolane-2,8'-indolizine]

2.132

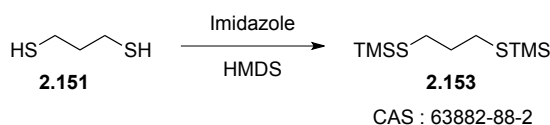


To a 0°C solution of **2.108** (0.1 g, 0.507 mmol) in THF (16.90 mL) was slowly added solid LiAlH_4 (0.058 g, 1.521 mmol). The solution was heated to reflux for 4h. A few drops of KOH (1M) were added, the mixture was filtered over a short pad of celite, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in 3 mL of HCl (1M), washed with 2 x 5 mL of Et_2O then basified by addition of solid KOH until pH=10 and eventually extracted by 3 x 5 mL of Et_2O to afford **2.132**.

Yield: 89 % - colorless oil. **Purification:** no purification

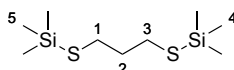
Analysis :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ . 3.98 – 3.81 (m, 4H, *H*-9 and *H*-10), 3.09 (td, *J* = 8.5, 7.7 Hz, 1H *H*-3a), 3.02 (dt, *J* = 10.6, 1.8 Hz, 1H, *H*-8a), 2.08 – 2.02 (m, 2H, *H*-4 and *H*-8b), 1.92 (dt, *J* = 10.9, 2.2 Hz, 1H, *H*-3b), 1.81 – 1.61 (m, 8H, *H*-1, *H*-2, *H*-6 and *H*-7). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ . 69.2 (*C*-4), 65.6 (*C*-9 or *C*-10), 34.6 (*C*-10 or *C*-9), 54.2 (*C*-3), 51.7 (*C*-8), 34.0 (*C*-6), 23.4 (*C*-1 or *C*-2 or *C*-7), 23.1 (*C*-2 or *C*-1 or *C*-7), 20.3 (*C*-7 or *C*-1 or *C*-2). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2921, 1026. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 122 (66), 156 (2), 184 (4).

V.1.4.2. 2,2,8,8-tetramethyl-3,7-dithia-2,8-disilanonane 2.153

To a solution of imidazole (0.168 g, 2.472 mmol) in Hexamethyldisilazane (39.4 mL, 188 mmol) was added **2.151** (5 mL, 49.4 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 24h and then carefully distilled (bp 75°C, 0.02mmHg) to give **2.153**.

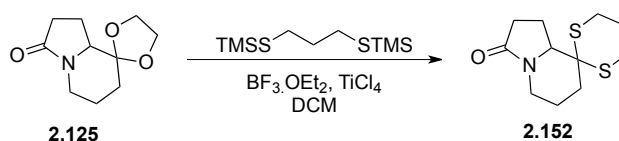
Yield: 76% - colorless oil. **Purification:** no purifications.

Analysis :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 4H, H -1 and H -3), 1.88 (qd, J = 7.0, 1.9 Hz, 2H, H -2), 0.31 (s, 18H, H -4 and H -5). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 35.8 (C -1 and C -3), 25.1 (C -2), 0.9 (C -4 and C -5).

V.1.4.3. tetrahydro-1'-*H*-spiro[[1,3]dithiane-2,8'-indolizin]-

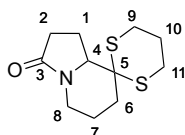
3'(2'*H*)-one **2.152**



To a -78°C solution of **2.125** (0.264 g, 1.339 mmol) in DCM (28.6 mL), 2,2,8,8-tetramethyl-3,7-dithia-2,8-disilanonane (0.676 g, 2.68 mmol) was added dropwise, followed by the sequentially addition of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.329 mL, 2.68 mmol) and TiCl_4 (0.294 mL, 2.68 mmol). The resulting deep red mixture was stirred from -78°C to 0°C for 2h and then at r.t. for 4h30. Then an aqueous solution of NaOH (10%wt) was added and the product was extracted with 3 x 10 mL of DCM. The organic phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford **2.152**.

Yield: 92% - colorless oil. **Purification:** chromatography on silicagel : Eluent : DCM/MeOH (30:1)

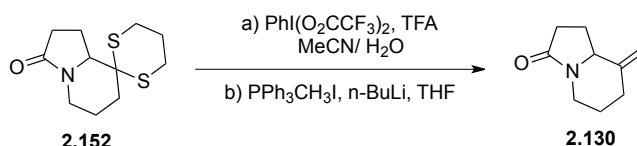
Analysis :



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.11 (dd, J = 13.1, 5.2 Hz, 1H, H -8a), 3.58 – 3.43 (m, 1H, H -4), 3.07 (ddd, J = 14.9, 12.3, 2.8 Hz, 1H, H -10a), 2.80 (ddd, J = 14.9, 12.3, 2.8 Hz, 2H, H -10b), 2.72 – 2.55 (m, 3H, H -8b, H -9a and H -11a), 2.55 – 2.38 (m, 2H, H -1a and H -2a), 2.38 – 2.21 (m, 1H, H -

2b), 2.21 – 2.01 (m, 2H, *H*-7a and *H*-9b or *H*-11b), 2.01 – 1.83 (m, 1H, *H*-1b), 1.83 – 1.64 (m, 2H, *H*-6b and *H*-11b or *H*-9b), 1.53 (ddd, *J* = 7.1, 3.4, 1.7 Hz, 1H, *H*-7b). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.40 (*C*-3), 65.44 (*C*-4), 54.97 (*C*-5), 39.42 (*C*-8), 35.87 (*C*-6), 30.07 (*C*-2), 25.40 (*C*-9 or *C*-10 or *C*-11), 25.18 (*C*-10 or *C*-11 or *C*-9), 24.89 (*C*-11 or *C*-9 or *C*-10), 21.02 (*C*-7), 19.47 (*C*-1). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2948, 2927, 2848, 1650, 1456, 1434, 1265, 1155, 1008. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 111 (6), 119 (5), 145 (12), 158 (13), 243 (5). **HRMS** Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ONS}_2$: 243.07461. Found : 243.07455.

V.1.4.4. 8-methylenehexahydroindolizin-3(2*H*)-one **2.130**



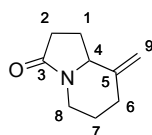
Solid $\text{PhI}(\text{TFA})_2$ (0.818 g, 2.06 mmol) was added to a room-temperature solution of tetrahydro-1'*H*-spiro[[1,3]dithiane-2,8'-indolizin]-3'(2'*H*)-one (0.5 g, 2.054 mmol) and TFA (1.583 mL, 20.54 mmol) in MeCN (34.2 mL) / Water (34.2 mL). After 0.5h additional solid $\text{PhI}(\text{TFA})_2$ (0.818 g, 2.06 mmol) was added and the reaction being completed 2,5h later. The resultant mixture was extract with hexane (3x5 mL), the aqueous phase was neutralized with solid K_2CO_3 (until basic pH) and then neat EtSH (1 mL) was added followed by stirring for 5 min. The solution was diluted with a sat. solution of $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ (25 mL) and extracted with DCM (3x25 mL). The organic layers were concentrated under reduced pressure to afford tetrahydroindolizine-3,8(2*H*,5*H*)-dione **2.129** as a colorless oil which was used in the next step without any purification.

To a solution of Methyltriphenylphosphonium bromide (1.609 g, 4.50 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise *n*-BuLi in hexanes

(1.6M) (2.065 mL, 3.30 mmol). The yellow suspension was stirred at r.t. for 15 min then a solution of **2.129** (0.230 g, 1.502 mmol) in THF (10 mL) was slowly added. The mixture was stirred at r.t. overnight. The mixture was cooled to r.t., then diluted with Et₂O, filtered through a pad of celite. An aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL) was added and the product was extracted by Et₂O (3x20 mL) to afford **2.130**.

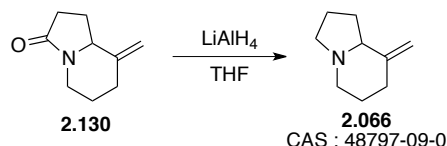
Yield: 48 % overall - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: DCM/ MeOH (20 : 1).

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.85 (d, *J* = 24.4 Hz, 2H, H-9), 4.16 (m 1H, H-8a), 3.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-4), 2.77 (td, *J* = 13.0, 3.4 Hz, 1H, H-8b), 2.51 (dm, *J* = 13.9 Hz, 1H, H-6a), 2.44 – 2.32 (m, 2H, H-2a and H-6b), 2.32 – 2.13 (m, 2H, H-1a and H-2b), 2.05 – 1.96 (m, 1H, H-7a), 1.89 – 1.74 (m, 1H, H-7b), 1.46 (tdd, *J* = 17.2, 8.7, 4.3 Hz, 1H, H-1b). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.35 (C-3), 145.57 (C-5), 107.99 (C-9), 59.45 (C-4), 39.96 (C-8), 33.29 (C-6), 30.62 (C-2), 25.49 (C-7), 22.37 (C-1). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2933, 2858, 1666, 1458, 1436, 1421, 1267, 1174, 1118. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 152 (100), 174 (30), 259 (55), 325 (30). **HRMS** Calcd for C₉H₁₄NO : 152.10699. Found : 152.10694.

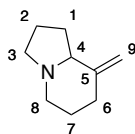
V.1.4.5. 8-methyleneoctahydroindolizine 2.066



To a 0°C solution of **2.108** (0.102 g, 0.675 mmol) in THF (22.49 mL) was slowly added solid LiAlH₄ (0.077 g, 2.024 mmol). The solution was heated to reflux for 4h. A few drops of KOH (1M) were added, the mixture was filtered over a short pad of celite, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in 3 mL of HCl (1M), washed with 2 x 5 mL of Et₂O then basified by addition of solid KOH until pH=10 was reached. The solution was extracted with 3 x 5 mL of Et₂O to afford the desired product.

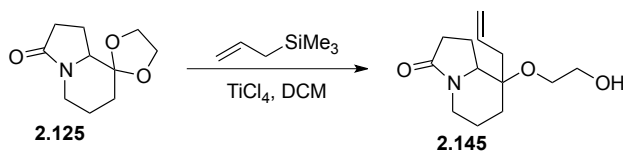
Yield: 89% overall - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: DCM/ MeOH / NH₄OH (20 : 1 : 0.5).

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (dd, *J* = 12.2, 1.3 Hz, 2H, *H*-9), 3.21 – 3.03 (m, 2H, *H*-3), 2.44 – 2.25 (m, 2H, *H*-8), 2.25 – 2.06 (m, 2H, *H*-6), 1.98 (m, 1H, *H*-4), 1.90 – 1.54 (m, 6H, *H*-1, *H*-2 and *H*-7). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 147.04, 106.32, 66.69, 54.64, 52.73, 33.34, 26.76, 26.16, 20.32. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 137 (67), 136 (90), 122 (86), 109 (100), 81 (42), 54 (20).

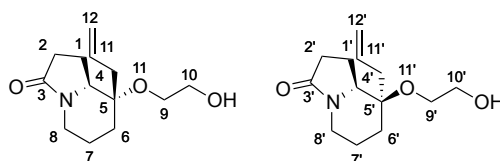
V.1.4.6. 8-allyl-8-(2-hydroxyethoxy)hexahydroindolizin-3(2H)-one 2.145



To a -78°C solution of **2.125** (0.05 g, 0.254 mmol) in dry DCM (2.54 mL) was added allyltrimethylsilane (0.161 mL, 1.014 mmol). A 1M solution of TiCl_4 in DCM (0.507 mL, 0.507 mmol) was then added dropwise and the mixture was stirred at the same temperature for 2h. Then 1mL of a 1M solution of NaOH in MeOH was added and the mixture was allowed to warm up to r.t.. Finally, 1 mL of a saturated solution of $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ was added and the product was extracted by 3x5 mL of DCM. Therefore the solvents were dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give the desired product **2.145**.

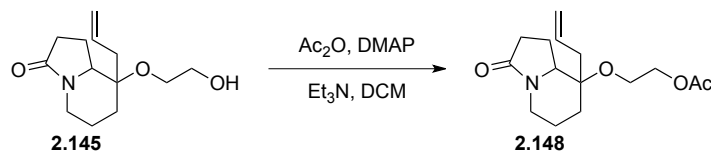
Yield: 91 % - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: DCM/ MeOH (25 : 1).

Analysis :



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.88 – 5.60 (m, 16H.), 5.12 – 4.91 (m, 43H), 4.11 – 3.96 (m, 20H), 3.70 – 3.46 (m, 63H), 3.46 – 3.22 (m, 26H), 2.61 – 2.41 (m, 16H), 2.41 – 2.19 (m, 48H), 2.19 – 2.04 (m, 17H), 2.04 – 1.90 (m, 29H), 1.81 (tdd, $J = 10.8, 8.0, 5.3$ Hz, 7H), 1.66 – 1.49 (m, 15H), 1.49 – 1.30 (m, 25H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 174.59, 173.77, 132.96, 132.29, 118.74, 118.12, 76.14, 74.28, 63.29, 63.18, 63.01, 62.17, 62.12, 39.97, 39.58, 39.38, 33.69, 31.72, 30.62, 30.18, 21.18, 19.53, 17.90, 17.53. **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3052, 2932, 1666, 1468, 1265, 1116. **MS** (EI +ev) m/z (%): 178 (15), 240 (50), 262 (100) **HRMS** (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_1$ 240.15942, found: 240.15955.

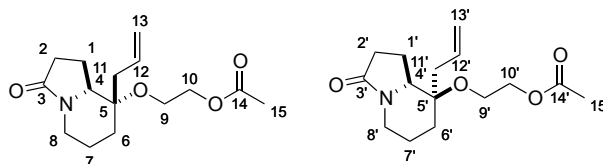
V.1.4.7. 2-((8-allyl-3-oxooctahydroindolizin-8-yl)oxy)ethyl acetate **2.148**



To a 0°C solution of alcohol **2.145**, DMAP and Et₃N in dry DCM was added dropwise Ac₂O. The mixture was then stirred at r.t. overnight. A saturated solution of NaHCO_{3(aq)} was added and the product was extracted with 3 mL of DCM. The organics phases were dried and concentrated under reduced pressure to afford crude **2.148**.

Yield: 90% - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: DCM/ MeOH/Et₃N (25 : 1: 0.5).

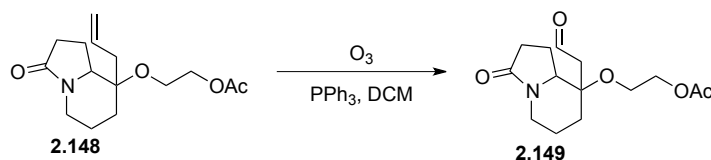
Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.92 – 5.62 (m, 2H, H-12 and H-12'), 5.07 (d, J = 13.8 Hz, 4H, H-13 and H-13'), 4.13 (tdd, J = 11.3, 8.3, 5.1 Hz, 4H, H-10, H-10', H-6a and H-6a'), 3.65 (dd, J = 5.7, 4.1 Hz, 2H, H-4 and H-4'), 3.58 – 3.35 (m, 4H, H-9 and H-9'), 2.68 – 2.42 (m, 2H, H-6b and H-6b'), 2.42 – 2.22 (m, 4H, H-2 and H-2'), 2.14 (d, J = 14.2, 9.2 Hz, 2H H-7a and H-7a'), 2.08 – 1.88 (d, 6H, H-15 and H-15'), 1.71 – 1.34 (m, 6H, H-6, H-6', H-1, H-1', H-7b and H-7b'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.92 (C-3 or C-3'), 174.73 (C-3' or C-3), 174.02 (C-14 or C-14'), 171.02 (C-14' or C-14), 132.89 (C-12 and C-12'), 118.77 (C-13 or C-13'), 118.02 (C-13' or C-13), 76.28 (C-4 or C-4'), 74.98 (C-4' or C-4), 63.94 (C-9 or C-9'), 63.55 (C-

9' or C-9), 63.23 (C-10 or C-10'), 62.98 (C-10' or C-10), 60.16 (C-5 and C-5'), 45.03 (C-8 and C-8'), 39.84 (C-11 or C-11'), 39.52 (C-11' or C-11), 33.63 (C-6 and C-6'), 31.54 (C-2 or C-2'), 30.45 (C-2' or C-2), 21.88 (C-1 or C-1'), 21.11 (C-1' or C-1), 20.93 (C-7 or C-7'), 20.86 (C-15 or C-15'), 19.58 (C15' or C-15). **MS** (EI +ev) m/z (%): 123 (100), 150 (20), 282 (5), 304 (8). **HRMS** (EI) Calcd for $C_{15}H_{24}O_5N_1$: 282.16998, found: 282.16985.

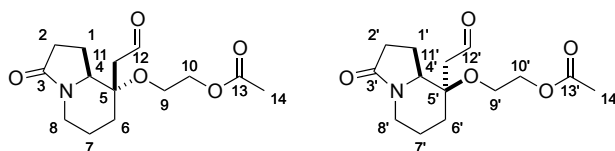
V.1.4.8. 2-((3-oxo-8-(2-oxoethyl)octahydroindolizin-8-yl)oxy)ethyl acetate 2.149



A -78°C solution of **2.148** (0.229 g, 0.814 mmol) in dry DCM (81 mL) was submitted to a stream of O_3 until the solution color turned blue. Then, the mixture was warmed to r.t. and PPh_3 (0.427 g, 1.628 mmol) was added. After stirring overnight, the mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with Et_2O , filtered and concentrated under reduced pressure to afford crude **2.149**.

Yield: 73% - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: DCM/ MeOH (25 : 1).

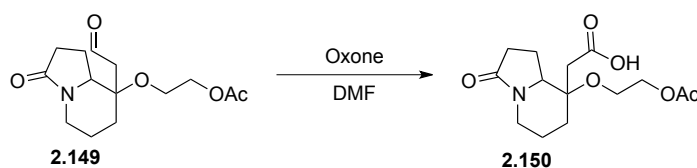
Analysis :



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.87 (t, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 2H, *H-12 and H-12'*), 4.34 – 4.07 (m, 8H, *H-11, H-11', H-10 and H-10'*), 3.67 – 3.50 (m, 6H, *H-4, H-4', H-6a, H-6a', H-9 and H-9'*), 2.75 – 2.50 (m, 8H, *H-7, H-7', H-2, H-*

2'), 2.50 – 2.25 (m, 4H, *H-6b, H-6b', H-8 and H-8b*), 2.25 – 2.12 (s, 6H, *H-13 and H-13'*), 2.12 – 2.01 (m, 4H, *H-1 and H-1'*). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 202.5 (*C-12 and C-12'*), 175.0 (*C-3 and C-3'*), 172.1 (*C-13 and C-13'*), 86.7 (*C-5 and C-5'*), 65.5 (*C-*), 67.2 (*C-9 and C-9'*), 62.4 (*C-4, C-4', C-10 and C-10'*), 50.8 (*C-11 and C-11'*) 39.4 (*C-8 and C-8'*), 33.4 (*C-6 and C-6'*), 30.5 (*C-2 and C-2'*), 22.7 (*C-1 and C-1'*), 22.1 (*C-7 and C-7'*) 19.3 (*C-14 and C-14'*). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2932, 1826, 1759, 1458, 1210. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 65 (53), 180 (58), 240 (36), 283 (100), **HRMS** (EI) Calcd for C₁₄H₂₂NO₅ : 283.32024 found: 283.32075.

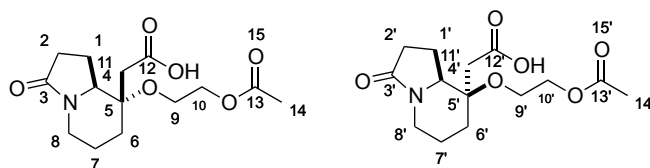
V.1.4.9. 2-(8-(2-acetoxyethoxy)-3-oxooctahydroindolizin-8-yl)acetic acid 2.150



To a solution of **2.149** (0.118 g, 0.416 mmol) in dry DMF (4.16 mL) was added oxone (0.333 g, 0.541 mmol). The mixture was stirred at r.t. overnight. Then a saturated solution of NaHCO₃ was added and the product was extracted with DCM (3x10 mL). The solvents were dried over Na₂SO₄ and removed under reduced pressure to give the desired acid **2.150**.

Yield: 89% - colorless oil. **Purification:** acid/base extraction with HCl (1M) and NaOH (1M).

Analysis :

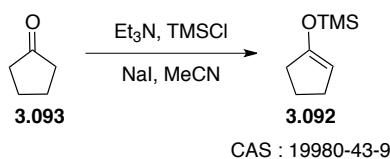


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.35 – 4.07 (m, 8H, *H*-11, *H*-11', *H*-10 and *H*-10'), 3.69 – 3.47 (m, 6H, *H*-4, *H*-4', *H*-6a, *H*-6a', *H*-9 and *H*-9'), 2.72 – 2.50 (m, 8H, *H*-7, *H*-7', *H*-2, *H*-2'), 2.50 – 2.26 (m, 4H, *H*-6b, *H*-6b', *H*-8 and *H*-8b), 2.25 – 2.11 (s, 6H, *H*-13 and *H*-13'), 2.10 – 1.99 (m, 4H, *H*-1 and *H*-1'). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 175.1 (*C*-3 and *C*-3'), 172.0 (*C*-13 and *C*-13'), 169 (*C*-12 and *C*-12'), 80.7 (*C*-5 and *C*-5'), 65.4 (*C*-), 67.1 (*C*-9 and *C*-9'), 62.2 (*C*-4, *C*-4', *C*-10 and *C*-10'), 50.8 (*C*-11 and *C*-11'), 39.1 (*C*-8 and *C*-8'), 33.3 (*C*-6 and *C*-6'), 30.4 (*C*-2 and *C*-2'), 22.6 (*C*-1 and *C*-1'), 22.2 (*C*-7 and *C*-7'), 19.2 (*C*-14 and *C*-14'). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2832, 1739, 1408, 1207. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 65 (53), 180 (58), 240 (36), 283 (100), **HRMS** (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: 300.31964 found: 300.31935.

V.2. Spirocyclic alkaloids

V.2.1. Towards Halichlorine¹⁹⁷

V.2.1.1. (cyclopent-1-en-1-yloxy)trimethylsilane 3.092



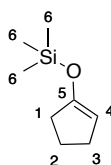
To a solution of cyclopentanone (8 g, 0.095 mol) in dry MeCN (40 mL) was added TMSCl (14.1 mL 0.11 mol). The dropwise addition of Et_3N (15.9 mL 0.11 mol) was followed by the slow addition of a solution of NaI (17.1 g, 0.11 mol) in dry MeCN (120 mL). The mixture was stirred at r.t. overnight then 150 mL of water was added. The product was

¹⁹⁷ Mathot, C., *Mémoire de Master* 2009, UCL

extracted by 3x130 mL of pentane. The organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and carefully concentrated under reduced pressure.

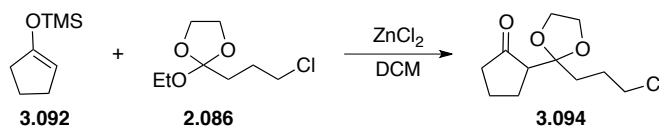
Yield: 92% - colorless oil. **Purification:** distillation under reduced pressure.

Analysis :



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.62 (s, 1H, H-4), 2.32-2.2 (m, 4H, H-3 and H-1), 1.93-1.78 (m, 2H, H-2), 0.21 (s, 9H, H-6) **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 155.1 (C-5), 102.2 (C-4), 33.6 (C-1), 28.9 (C-3), 21.4 (C-2), 0.15 (C-6). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2958, 1645, 1342, 1252. **MS** (EI +ev) m/z (%): 157 (100), 141 (53), 85 (96).

V.2.1.2. 2-(2-(3-chloropropyl)-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopentanone 3.094¹⁹⁸

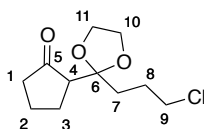


To a solution of dry ZnCl_2 (1.23 g, 8.96 mmol) in DCM (33mL), was added **2.086** (3 g, 15 mmol) followed by **3.092** (2 g, 13 mmol). The mixture was stirred 4h at r.t. Then a saturated solution of $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ was added, the product was extracted by 3x25 mL of DCM. The organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

¹⁹⁸ Ates, A. *Thèse de doctorat* **1999** UCL.

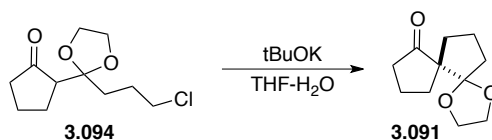
Yield: 81% - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (6/1).

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.07-3.87 (m, 4H, *H*-10 and *H*-11), 3.60-3.43 (m, 2H, *H*-9), 2.49 (t, *J* = 9 Hz, 1H, *H*-4), 2.30-2.10 (m, 4H, *H*-3 and *H*-1), 2.07-1.80 (m, 6H, *H*-2, *H*-9 and *H*-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 216.9 (*C*-5), 111.3 (*C*-6), 65.6 (*C*-10 or *C*-11), 65.4 (*C*-11 or *C*-10), 53.8 (*C*-4), 45.0 (*C*-9), 39.9 (*C*-1), 33.4 (*C*-7), 27.2 (*C*-3 or *C*-8), 25.7 (*C*-8 or *C*-3), 20.3 (*C*-2). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2962, 1735, 1445, 1148, 1041. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 155 (100), 151 (15), 149 (49), 84 (90).

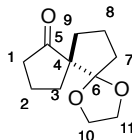
V.2.1.3. 1,4-Dioxa-dispiro[4.0.4.3]tridécan-7-one 3.091¹⁹⁹



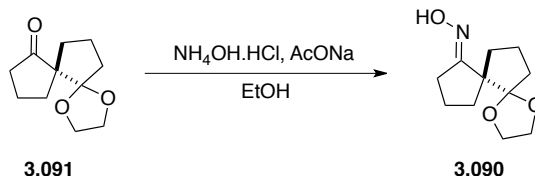
To a suspension of tBuOK (1.1 g, 9.8 mmol) in THF (56 mL) was added **3.094** (1.88 g, 8.1 mmol) and water (0.15 mL, 8.1 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 2h before the addition of a saturated solution of NaHCO_{3(aq)}. The product was extracted by 3x 40 mL of Et₂O, the organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Yield: 88% - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (13/1).

¹⁹⁹ Vanherck, J.-C. *Thèse de doctorat 2004*, UCL

Analysis :

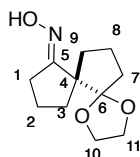
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.07-3.77 (m, 4H, *H-10* and *H-11*), 2.40-2.17 (m, 3H, *H-1* and *H-2a*), 2.10-1.47 (m, 9H, *H-2b*, *H-3*, *H-7*, *H-8* and *H-9*) **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 220.4 (*C-5*), 118.5 (*C-6*), 65.3 (*C-10* or *C-11*), 64.5 (*C-11* or *C-10*), 59.8 (*C-4*), 38.9 (*C-1*), 34.9 (*C-7*), 33.4 (*C-3*), 32.1 (*C-9*), 19.8 (*C-2* or *C-8*), 19.6 (*C-8* or *C-2*). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2959, 2881, 1732, 1219, 1034. **MS** (EI +ev) m/z (%): 197 (2), 196 (5), 112 (23), 99 (100).

V.2.1.4. 1,4-Dioxa-dispiro[4.0.4]tridécan-7-one oxime 3.090

To a solution of hydroxylamine hydrochloride and NaOAc in ethanol was added **3.091** at r.t.. The mixture was stirred at reflux for 2h. The solvent was removed under reduced pressure and the white residue was partitioned between 100 mL of a saturated solution of $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$ and 50 mL of DCM. The product was extracted by 3x 50 mL of DCM. The organic phases were collected, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

Yield: 100% - white solid. **Purification:** no purification

Analysis :

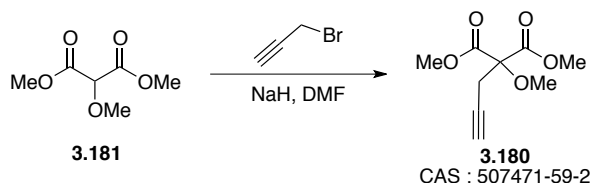


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H, *NH*), 4.00-3.73 (m, 4H, *H*-10 and *H*-11), 2.73-2.40 (m, 2H, *H*-1), 2.23-1.93 (m, 3H, *H*-7 and *H*-9), 1.93-1.47 (m 7H, *H*-3, *H*-2, *H*-8 and *H*-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 219.9 (*C*-5), 118.4 (*C*-6), 65.1 (*C*-10 or *C*-11), 64.3 (*C*-11 or *C*-10), 59.6 (*C*-4), 38.7 (*C*-9), 34.7 (*C*-3), 33.3 (*C*-7), 31.9 (*C*-1), 19.6 (*C*-8), 19.4 (*C*-2). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3292, 2926, 1666, 1444, 1325, 1140. **MS** (EI +ev) m/z (%): 211, 194, 112, 99. **E.A.** : Calcd : C : 62.54%, H : 8.11%, N : 6.63. Found : C : 62.26%, H : 8.23%, N : 6.44%

V.2.2. Towards Cephalotaxine

V.2.2.1. Orthoester synthesis

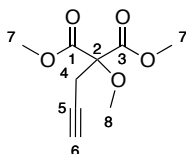
V.2.2.1.1. Dimethyl 2-methoxy-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate **3.180**



To a solution of NaH (0.89 g, 22.2 mmol, 60%) in DMF (15 mL, 1.2M), 3g of dimethyl methoxymalonate (18.5 mmol) were added dropwise. After 15 minutes, propargyl bromide (18.5 mmol) was added dropwise and the solution was stirred until completion of the reaction. Then, 15 mL of a saturated NaHCO_3 (aq.) solution were added and the resulting mixture was extracted 3 times with 20 mL of diethyl ether. The organic phases were then dried over sodium sulfate, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure.

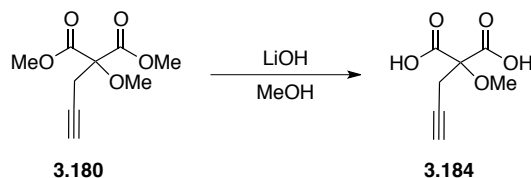
Yield: 74% - colorless oil. **Purification:** chromatography on silicagel (PE/AcOEt 6:1)

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.07 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H -6), 3.02 (d, J = 2.6 Hz, 2H, H -4), 3.45 (s, 3H, H -8), 3.82 (s, 6H, H -7). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.9 (C -1 and C -3), 83.7 (C -2), 72.0 (C -6), 54.0 (C -7), 53.3 (C -8), 23.8 (C -4). **IR** (neat) : $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ = 2955, 2360, 1740, 1641, 1456, 1434, 1226, 1146, 1068, 914, 789. **MS** (CI) : m/z (%) : 231 (23), 198 (10), 171 (100), 167 (15), 139 (70), 135 (25), 117 (20), 111 (75), 107 (48), 87 (20), 79 (40), 75 (68)

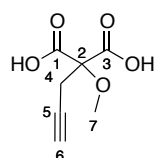
V.2.2.1.2. 2-methoxy-2-(prop-2-yn-1-yl)malonic acid **3.184**



To a solution of **3.180** in methanol/water (1:1) (0.5M), was added LiOH (3 equivalents) and the mixture was heated at 70°C until completion of the reaction. The resulting crude malonic acid was purified by a basic/acidic extraction (the solution was basified with NaOH_{aq.} (1M) and extracted 3 times with diethyl ether. The aqueous phase was then acidified (pH= 1) with HCl_{aq.} (1M) and extracted several times with AcOEt. The organic phases were then dried over sodium sulfate, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure.

Yield: 50% - colorless oil. **Purification:** no further purification

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 4.91 (s, 2H, *H*-4), 3.94-4.04 (m, 2H, *OH*), 3.40 (s, 3H, *H*-7), 2.37-2.40 (m, 1H, *H*-6). **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 170.6 (*C*-1 and *C*-3), 84.6 (*C*-6), 78.5 (*C*-2), 72.7 (*C*-5), 53.4 (*C*-7), 23.5 (*C*-4). **IR** (neat) : $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ = 3296, 3200, 1728, 1454, 1423, 1211, 1122, 1095, 1011, 869, 775. **HRMS** (CI): calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_5$: 173.0450, found: 173.0454.

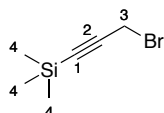
V.2.2.1.3. (3-bromoprop-1-ynyl)trimethylsilane **3.173**



A solution of LDA was prepared by adding *n*-Butyllithium 2.5M hexanes (6.40 mL, 16.00 mmol) to neat diisopropylamine (2.508 mL, 17.60 mmol) at r.t. followed by dilution with dry Et_2O (32 mL). The solution was cooled at -78°C and 3-bromoprop-1-yne (1.724 mL, 16 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1h before the addition of TMSCl (4.09 mL, 32.0 mmol). The solution was allowed to slowly warm to room temperature over 15 h, and the reaction was quenched by the addition of $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ (100 mL, 1 M) and diluted with Et_2O (50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was washed with Et_2O (3 x 50mL). The combined organic layers were washed with $\text{NaCl}_{\text{sat.}}$ (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo

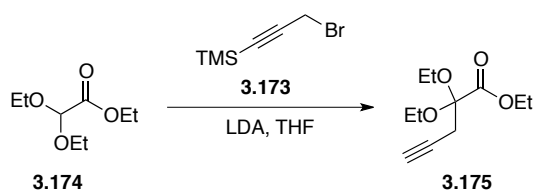
Yield: 13% - colorless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel (P.E./AcOEt 85 :15)

Analysis :



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (s, 2H, *H*-3), 0.18 (s, 9H, *H*-4). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 99.9 (*C*-2), 92.3 (*C*-1), 14.7 (*C*-3), -0.4 (*C*-4). **IR** (neat) : $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 2180, 1647, 1251, 1041, 839, 761.

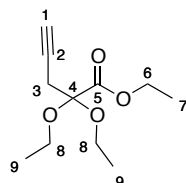
V.2.2.1.4. ethyl 2,2-diethoxypent-4-ynoate 3.175



To a solution of *n*-BuLi 1.6M in hexanes (4.99 mL, 12.49 mmol) was added at r.t. neat diisopropylamine (1.94 mL, 13.62 mmol). The honey-looking mixture was diluted with THF (14.19 mL). This LDA solution was cooled down to -78°C , then the diethoxyacetate (2.022 mL, 11.35 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min at 0°C then cooled to -78°C . Propargyl bromide was added dropwise and the mixture was allowed to warm to r.t over 1h. A saturated solution of $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ was then added and the product was extracted by 3x20 mL of Et_2O . The organic phases were collected, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

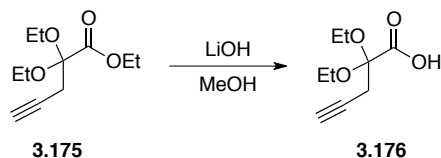
Yield: 71% - colorless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel (P.E./AcOEt 80 :20)

Analysis :



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.38 – 4.22 (m, 2H), 3.75 – 3.41 (m, 4H), 2.85 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.05 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.34 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 3H), 1.27 (td, J = 7.1, 3.5 Hz, 6H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 100.2, 77.3, 71.4, 61.8, 58.3, 25.8, 15.1, 14.2. **IR** (neat) : $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 3845, 2979, 2921, 1756, 1444, 1201, 1016, 777. **MS** (EI) m/z (%) : 451 (92), 413 (16), 253 (14), 237 (100), 140 (96), 102 (79). **HRMS** (EI) : Calcd for : $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$: 237.10973 ; found : 237.10970.

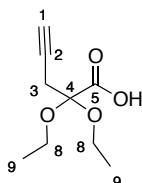
V.2.2.1.5. 2,2-diethoxypent-4-ynoic acid 3.176



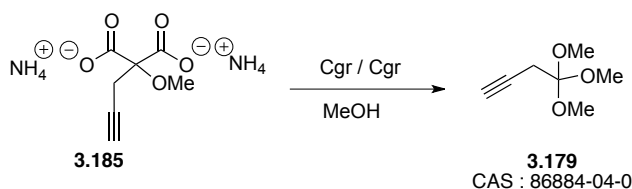
To a solution of **3.175** (1.506 g, 5.26 mmol) in methanol (26.3 mL), was added LiOH (0.378 g, 15.77 mmol) and the mixture was then heated at 70°C until completion of the reaction. The crude acid was purified by a basic/acid extraction. The solution was basified with NaOH_{aq} (1M) and extracted 3 times with diethyl ether. The aqueous phase was then acidified (pH= 1) with HCl_{aq} (1M) and extracted several times with AcOEt. The organic phases were then dried over sodium sulfate, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure.

Yield: 82% - colorless oil. **Purification:** no purifications

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (s, 1H), 3.72 – 3.43 (m, 4H), 2.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.05 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 98.2, 77.5, 78.5, 71.1, 59.4, 27.2, 15.8. **IR** (neat) : $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 3288, 2979, 1765, 1645, 1369, 1265, 1068, 775. **MS** (EI) *m/z* (%) : 269 (73), 241 (59), 185 (100), 149 (55), 139 (36), 129 (6), 80 (2). **HRMS** (EI): Calcd for : C₉H₁₃O₄ : 185.08084 found : 184.08007.

V.2.2.1.6. 4,4,4-trimethoxybut-1-yne **3.179**

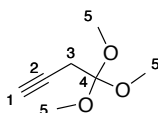
To a methanolic solution of ammonia was added **3.184**. The mixture was stirred at r.t. overnight. The ammonium salt **3.185** was obtained by filtration of the reaction mixture as a white solid, which was dried under reduced pressure.

An undivided cell of 50 mL capacity bearing a cooling jacket was dried at 200°C and equipped with two carbon graphite electrodes of 4.5 cm² and a magnetic stir bar. Ammonium salt of **3.184** was dissolved in 50 mL of p.a. methanol under stirring and cooling. Then, the intensity of the current was fixed at 150 mA (33 mA.cm⁻²) by using a DC power supply, and the mixture was electrolyzed until completion of the

reaction, as shown by TLC (corresponds to about 1 Faraday). After electrolysis, half of the methanol was evaporated under reduced pressure and 10 mL of aqueous NaOH (1M) was added. The resulting solution was extracted 4 times with 15 mL of distilled ether. The organic phases were pooled, dried over sodium sulphate with a little bit of active charcoal and filtered through celite. The solvent was then removed under reduced pressure affording essentially pure orthoester **3.179**.

Yield: 88% - colorless oil. **Purification:** Chromatography on silica gel (P.E./AcOEt/Et₃N 85:14:1)

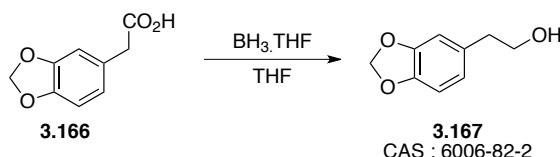
Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.32 (s, 9H, *H*-5), 2.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, *H*-3), 2.06 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, *H*-1). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 113.9 (*C*-4), 78.1 (*C*-2), 70.7 (*C*-1), 50.2 (*C*-5), 23.4 (*C*-3). IR (film) : ν⁻¹ = 2953, 1464, 1443, 1313, 1240, 1146, 1095, 1076, 1041, 1011, 858, 679. **MS** (CI) : *m/z* (%) : 145 (16), 113 (100), 105 (20). **HRMS** (CI): calcd for C₇H₁₃O₃: 145.08647, found: 145.08598.

V.2.2.2. Aryl synthesis

V.2.2.2.1. Synthesis of 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)ethanol **3.167**

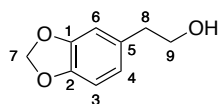


To a 0°C solution of **3.166** (3.5 g, 19.43 mmol) in dry THF (13.88 mL), was slowly added BH₃.THF (29.1 mL, 29.1 mmol). The reaction

mixture was stirred at r.t. for 1h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was treated with 20 mL of a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The product was extracted with 3x50 mL of Et_2O . The solvent were removed under reduced pressure to give 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethanol.

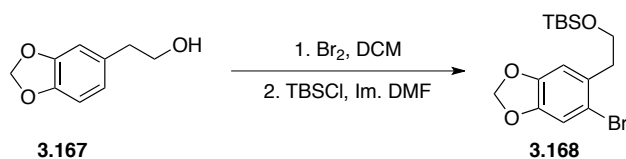
Yield: quant. - slightly yellow oil. **Purification:** no purification

Analysis :



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.69–6.74 (m, 2H, *H*-3 and *H*-4), 6.63 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, *H*-6), 5.88 (s, 2H, *H*-7), 3.74 (t, J = 6.6 Hz, 2H, *H*-9), 2.73 (t, J = 6.6 Hz, 2H, *H*-8), 2.29 (s, 1H, *OH*). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz) δ 147.6 (*C*-1), 146.0 (*C*-2), 132.3 (*C*-5), 121.8 (*C*-4), 109.3 (*C*-3 or *C*-6), 108.2 (*C*-6 or *C*-3), 100.8 (*C*-7), 63.6 (*C*-9), 38.8 (*C*-8).

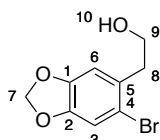
V.2.2.2.2. (2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethoxy)(tert-butyl)dimethylsilane 3.168



To a solution of **3.167** (3.2 g, 19.26 mmol) in dry DCM (32.1 mL) was added dropwise Br_2 (1.389 mL, 27.0 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 30 min. Then 20 mL of a saturated aqueous solution of Na_2SO_3 was added and the aqueous phase was extracted with 3x20 mL of DCM. The solvents were removed under reduced pressure.

Yield: 95% - slightly yellow solid. **Purification:** recrystallization from PE/MTBE.

Analysis :

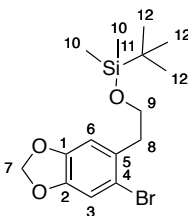


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (s, 1H, *H*-3), 6.76 (s, 1H, *H*-6), 5.95 (s, 2H, *H*-7), 3.75 (t, 2H, *H*-9), 2.85 (t, 2H, *H*-8), 1.58 (s, 1H, *OH*). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 147.6 (*C*-2), 147.3 (*C*-1), 131.0 (*C*-5), 114.9 (*C*-4), 113.1 (*C*-3), 111.0 (*C*-6), 101.9 (*C*-7), 62.5 (*C*-9), 39.4 (*C*-8). **MS** (EI) *m/z* (%) : 246, 244, 215, 213, 75, 50

To a solution of **3.170** (1.77 g, 7.22 mmol) in DMF (4.51 mL) was added imidazole (1.229 g, 18.06 mmol) and TBSCl (1.361 g, 9.03 mmol). The mixture was stirred overnight then a saturated solution of NaHCO₃ was added, the product was extracted by 3x 10mL of Et₂O. The organic phases were dried and over Na₂SO₄ then concentrated under reduced pressure.

Yield: 75% - colorless oil. **Purification:** Chromatography on silicagel (PE/Et₂O 10:1).

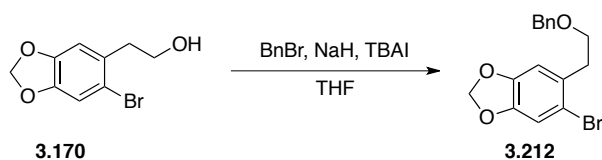
Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 6.72 (m, 2H, *H*-3 and *H*-6), 5.95 (s, 2H, *H*-7), 3.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, *H*-9), 2.90 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, *H*-8), 0.92 (s, 9H, *H*-12), 0.03 (s, 6H, *H*-10). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ. 145.8 (*C*-2), 145.1 (*C*-1), 132.9 (*C*-5), 112.5 (*C*-4), 109.6 (*C*-6), 108.0 (*C*-3), 101.5 (*C*-7), 64.7 (*C*-9), 39.3 (*C*-8), 25.9 (*C*-12), 18.3 (*C*-11), -5.3 (*C*-10). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2952, 2927, 2854, 1504, 1470, 1407, 1093, 1043. **MS** (APCI +ev) *m/z* (%): 359 (25), 341 (100), 267 (24), 226 (64), 95 (38). **HRMS** (APCI) Calcd for C₁₅H₂₄O₃BrSi : 359.06726 found : 359.06717

V.2.2.2.3. 5-(2-(benzyloxy)ethyl)-6-bromobenzo[d][1,3]dioxole

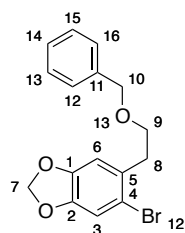
3.212



To a 0°C solution of **3.170** (1.270 g, 5.18 mmol) in dry THF (17.27 mL), was added NaH (0.311 g, 7.77 mmol). The suspension was stirred for 30min, then benzyl bromide (0.801 mL, 6.74 mmol) was added and the mixture was stirred for another 2h before 10 mL of water were added. The product was extracted with 3x10 mL of AcOEt. The solvents were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to give the crude product.

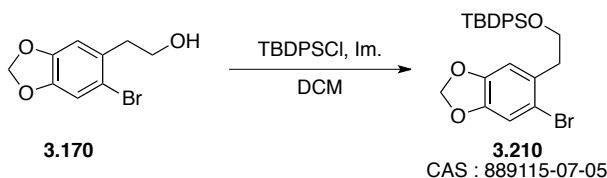
Yield: 89% - colorless oil. **Purification:** Flash chromatography on silicagel (PE/AcOEt 25:1).

Analysis :



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.24 (m, 5H, *H*-12, *H*-13, *H*-14, *H*-15 and *H*-16), 6.99 (s, 1H, *H*-3), 6.78 (s, 1H, *H*-6), 5.94 (s, 2H, *H*-7), 4.54 (s, 2H, *H*-10), 3.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *H*-9), 2.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *H*-8). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 147.25 (*C*-2), 146.92 (*C*-1), 138.32 (*C*-11), 131.21 (*C*-5), 128.38 (*C*-13 and *C*-15), 127.60 (*C*-12, *C*-14 and *C*-16), 114.60 (*C*-4), 112.64 (*C*-3), 110.67 (*C*-6), 101.58 (*C*-7), 72.93 (*C*-10), 69.47 (*C*-9), 36.36 (*C*-8). **MS** (APCI +ev) *m/z* (%): 357 (3), 335 (86), 316 (100), 238 (25), 223 (13)

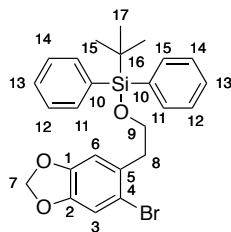
V.2.2.2.4. (2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethoxy)(tert-butyl)diphenylsilane **3.210**



To a solution of **3.170** (1.5 g, 6.12 mmol) in DCM (30.6 mL) was added Imidazole (0.917 g, 13.47 mmol) and TBDPSCl (1.887 mL, 7.34 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 3h then a saturated solution of NaHCO_3 was added and the product was extracted by 3 x 10mL of Et_2O . The organic phases were dried over Na_2SO_4 and then concentrated under reduced pressure.

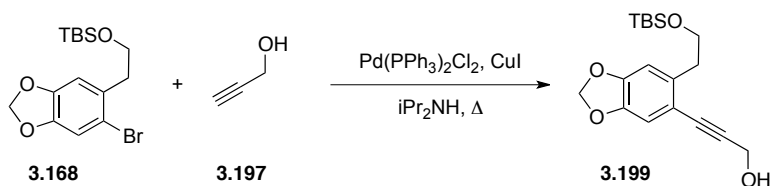
Yield: quant. - colorless oil. **Purification:** Chromatography on silicagel (PE/AcOEt 25:1).

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 - 7.63 (m, 4H, *H*-11 and *H*-15), 7.48 - 7.36 (m, 6H, *H*-12, *H*-13, *H*-14), 6.99 (s, 1H, *H*-3), 6.75 (s, 1H, *H*-6), 5.94 (s, 2H, *H*-7), 3.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, *H*-9), 2.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, *H*-8), 1.09 (s, 9H, *H*-17). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 147.2 (*C*-2), 147.0 (*C*-1), 135.7 (*C*-11 and *C*-15), 133.8 (*C*-10), 131.4 (*C*-13), 129.7 (*C*-5), 127.8 (*C*-12 and *C*-14), 114.7 (*C*-4), 112.6 (*C*-3), 111.3 (*C*-6), 101.6 (*C*-7), 63.4 (*C*-9), 39.3 (*C*-8), 27.0 (*C*-17), 19.3 (*C*-16). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3071, 2931, 2857, 1502, 1477, 1427, 1246, 1229, 1112, 1045, 937, 860, 824, 738, 702, 614, 505. **MS** (EI) *m/z*: 484 and 482 (both <1%, *M*⁺), 483 and 481 (1), 428 (95), 426 (100), 427 (76), 425 (74), 347 (27), 346 (46), 269 (30), 268 (33), 263 (29), 261 (29), 229 (30), 227 (33).

V.2.2.2.5. 3-(6-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)prop-2-yn-1-ol **3.199**

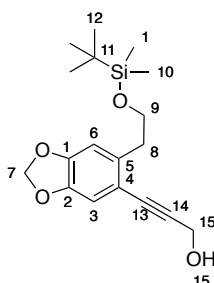


To a solution of **3.168** (0.5 g, 1.391 mmol) and prop-2-yn-1-ol (0.086 g, 1.531 mmol) in diisopropylamine (27.8 ml) was added Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.059 g, 0.083 mmol) and CuI (0.016 g, 0.083 mmol). After 24h at reflux, the mixture was diluted with 50 ml of Et₂O and 40 ml of a

saturated solution of NH_4Cl was added. The organic layer was washed with brine and dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure.

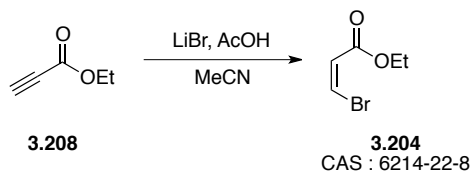
Yield: 74%. – orange oil. **Purification:** Chromatography on silicagel (PE/AcOEt 2:1).

Analysis :



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ . 6.86 (s, 1H, H-6), 6.72 (s, 1H, H-3), 5.95 (s, 2H, H-7), 4.50 (s, 2H, H-15), 3.79 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-9), 2.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 0.90 (s, 9H, H-12), 0.03 (s, 6H, H-10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ . 147.94 (C-1), 145.73 (C-2), 136.12 (C-5), 114.93 (C-3), 111.70 (C-4), 110.14 (C-6), 101.24 (C-7), 89.30 (C-14), 84.27 (C-13), 63.60 (C-9), 51.61 (C-15), 37.95 (C-8), 25.93 (C-12), 18.34 (C-11), -5.35 (C-10). **MS** (EI) m/z : 277 (47), 263 (9), 193 (100), 173 (33). **HRMS** (EI) : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$: 334.1549, found : 334.16066.

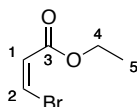
V.2.2.2.6. (Z)-ethyl 3-bromoacrylate **3.204**



To a solution of ethyl propiolate (4.2 g, 42.8 mmol) in MeCN (42.8 mL) were added acetic acid (2.70 mL, 47.1 mmol) and lithium bromide (4.09 g, 47.1 mmol). The mixture was stirred at reflux for 24h. After cooling down to r.t. solid K₂CO₃ was added until CO₂ evolution stopped. Then the product was extracted with Et₂O, the solvents were dried on Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure to give **3.204**

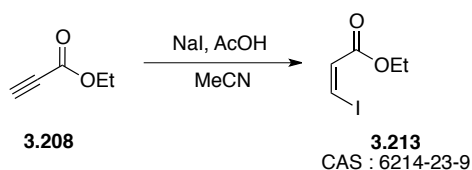
Yield: 83%. - colorless oil. **Purification:** no purification.

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, *H*-2), 6.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, *H*-1), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, *H*-4), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *H*-5). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 163.96 (*C*-3), 124.55 (*C*-1), 121.17 (*C*-2), 60.76 (*C*-4), 14.15 (*C*-5). **MS** (EI) *m/z* (%): 180 (1), 178 (1), 152 (20), 150 (20), 135 (98), 133 (100), 107 (21), 105 (22), 99 (63).

V.2.2.2.7. (*Z*)-ethyl 3-iodoacrylate **3.213**

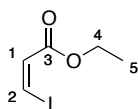


A suspension of sodium iodide (dried for 12 h at 100 °C under vacuum, 22.5 g, 0.15 mol) in acetic acid (100 mL) was heated to 70 °C until all the solid material was dissolved. To this solution was added ethyl propynoate (9.81 g, 0.10 mol) and the mixture was stirred for 12 h at 70 °C. The mixture was then cooled to r. t. and Et₂O (100 mL) and water (100 mL) were added. The aqueous phase was extracted with

diethyl ether (3 x 50 mL). the combined organic layer was neutralized with 3M KOH_(aq) and was washed with 10% aqueous Na₂S₂O₃ (30 mL) and brine (30 mL). The clear colorless solution was dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure.

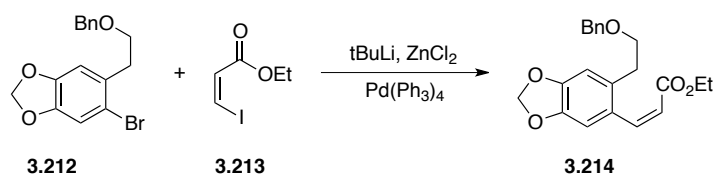
Yield: 94%. - colorless oil. **Purification:** no purification

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H, *H*-2), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H, *H*-1), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H, *H*-4), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, *H*-5). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.58, (*C*-3) 129.88 (*C*-1), 94.68 (*C*-2), 60.79 (*C*-4), 14.17 (*C*-5). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3063, 2980, 2937, 2904, 1725, 1599, 1445, 1366, 1323, 1198, 1165, 1027, 942, 806.

V.2.2.2.8. (*Z*)-ethyl 3-(6-(2-(benzyloxy)ethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acrylate **3.214**

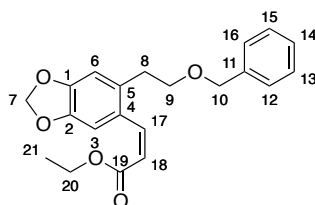


To a -78°C solution of **3.112** (0.119 g, 0.354 mmol) in dry THF (1.8 mL) was added dropwise tBuLi (0.553 mL, 0.885 mmol). The mixture was stirred for 40 min. then a solution of ZnCl₂ (0.090 g, 0.664 mmol) in THF (1.5 mL) was added. After 30 min, the reaction mixture was slowly warmed to r.t. After another 15 min Pd(Ph₃P)₄ (0.051 g, 0.044 mmol) was added followed by a solution of **3.213** (0.1 g, 0.442 mmol) in THF

(3.6 mL). The mixture was stirred at reflux for 24h, then $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.032 g, 0.028 mmol) was added. After 24h more, the mixture was cooled down to r.t. and a saturated solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ was added. The product was extracted by 3x15 mL of Et_2O . The organic phases were collected, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give **3.214**.

Yield : 26% - yellow oil. **Purification** : chromatography on silicagel (EP:AcOEt 12:1 to 10:1)

Analysis :

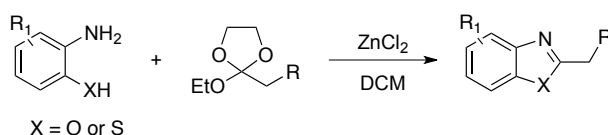


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.27 (m, 5H, H-12, H-13, H-14, H-15 and H-16), 7.10 (s, 1H, H-3), 6.90 (s, 1H, H-6), 6.71 (s, 1H, H-18), 5.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-17), 5.93 (s, 2H, H-7), 4.50 (s, 2H, H-10), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-20), 3.59 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-9), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-8), 1.21 (t, J = 8.6 Hz, 3H, H-21). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 165.84 (C-19), 147.98 (C-1), 145.57 (C-2), 142.51 (C-17), 138.28 (C-), 131.17 (C-11), 128.37 (C-13 and C-15), 128.04 (C-5), 127.61 (C-4, C-12, C-14 and C-16), 120.59 (C-18), 109.62 (C-3 or C-6), 109.50 (C-6 or C-3), 101.08 (C-7), 73.02 (C-10), 70.55 (C-9), 60.13 (C-20), 33.97 (C-8), 14.10 (C-21). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2925, 1752, 1488, 1367, 1245, 1005. **MS** (EI +ev) m/z (%): 355 (100), 256 (22), 102 (15).

V.3. Aromatic heterocycles

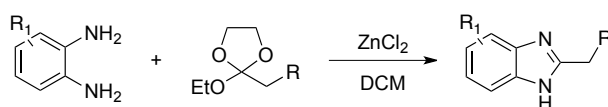
V.3.1. General procedures

V.3.1.1. General procedure for the preparation of benzoxazoles and benzothiazoles:



To a 0°C solution of orthoester (2 mmol, 1 eq.) in DCM (20 mL, 0.1M), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 mmol, 1 eq.) was added dropwise followed by the addition of 2-aminophenol or 2-aminothiophenol derivatives (2.2 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t until completion of the reaction, as checked by TLC. The reaction was then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The product was extracted by 3×20 mL of DCM and the organic phases were dried over MgSO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel or by recrystallization.

V.3.1.2. General procedure for the preparation of benzimidazoles:

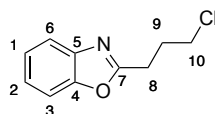


To a 0°C solution of orthoester (3 mmol, 1.5 eq) in dry DCM (20 mL, 0.1M), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 mmol, 1 eq) was added dropwise followed by the addition of the benzene-1,2-diamine derivatives (2 mmol, 1 eq). The reaction mixture was stirred at r.t until completion of the reaction, as checked by TLC. The reaction was then quenched by the addition of a

saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The product was extracted by 3×20 mL of DCM and the organic phases were dried over MgSO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel.

V.3.2. Synthesis of heterocycles

V.3.2.1. 2-(3-chloropropyl)benzo[d]oxazole 4.028a

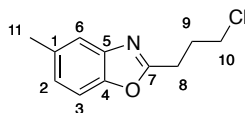


Yield: 82 % - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (9.5/0.5).

Analysis :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 – 7.58 (m, 1H, *H*-6), 7.58 – 7.43 (m, 1H, *H*-3), 7.36 – 7.20 (m, 2H, *H*-1 and *H*-2), 3.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, *H*-10), 3.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, *H*-8), 2.37 (dt, $J = 7.3, 6.3$ Hz, 2H, *H*-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 165.6 (*C*-7), 150.7 (*C*-4), 141.2 (*C*-5), 124.6 (*C*-2), 124.1 (*C*-1), 119.5 (*C*-3), 110.3 (*C*-6), 43.7 (*C*-10), 29.2 (*C*-8), 25.7 (*C*-9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2965, 2913, 1614, 1572, 1454, 1431, 1298, 1277, 1240, 1142, 1003, 930, 829. **MS** (EI +ev) m/z (%): 197 (33), 195 (100), 187 (7), 146 (7), 133 (7). **HRMS** (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}^{35}\text{Cl}$: 195.0445, found: 195.0437.

V.3.2.2. 2-(3-chloropropyl)-5-methylbenzo[d]oxazole 4.028b

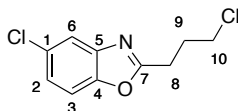


Yield: 80 % - white solid. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (9.5/0.5).

Analysis :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, *H*-6), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, *H*-3), 7.10 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H, *H*-2), 3.69 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, *H*-10), 3.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, *H*-8), 2.44 (s, 3H, *H*-11), 2.41 – 2.29 (tt, *J* = 7.3, 6.3, Hz, 2H, *H*-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.7 (*C*-7), 149.0 (*C*-5), 141.4 (*C*-4), 134.0 (*C*-1), 125.7 (*C*-2), 119.5 (*C*-6), 109.7 (*C*-3), 43.8 (*C*-10), 29.3 (*C*-8), 25.8 (*C*-9), 21.4 (*C*-11). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2907, 1574, 1483, 1452, 1429, 1300, 1259, 1167, 1146, 930, 872. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 211 (7), 209 (17), 147 (100), 146 (16). **HRMS** (EI) Calcd for C₁₁H₁₂ONCl: 209.0602, found: 209.0603. **MP**: 44-45°C.

V.3.2.3. 5-chloro-2-(3-chloropropyl)benzo[d]oxazole 4.028c



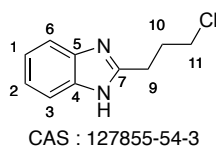
Yield: 85 % - white solid. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (9.5/0.5).

Analysis :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, *H*-3), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, *H*-6), 7.28 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H, *H*-2), 3.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, *H*-10), 3.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, *H*-8), 2.49 – 2.26 (tt, *J* = 7.3, 6.2 Hz, 2H, *H*-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.2 (*C*-7), 149.4 (*C*-4), 142.4 (*C*-5), 129.7 (*C*-1), 125.0 (*C*-2), 119.7 (*C*-6), 111.1 (*C*-3), 43.7 (*C*-10), 29.1 (*C*-8), 25.8

(C-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2962, 1609, 1568, 1450, 1427, 1256, 1143, 1055, 918, 802. **MS** (EI +ev) m/z (%): 233 (4), 231 (22), 229(37), 168 (36), 167 (100). **HRMS** (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ONCl}_2$: 229.0056, found: 229.0058. **MP**: 47-48°C.

V.3.2.4. 2-(3-chloropropyl)-1H-benzo[d]imidazole 4.023

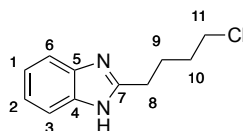


Yield: 83% - colorless solid. **Purification**: chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (10:1).

Analysis :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H, *N-H*), 7.28 – 7.21 (m, 4H, *H-1*, *H-2*, *H-3* and *H-6*), 3.66 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, *H-11*), 3.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, *H-9*), 2.38 (dq, $J = 13.4, 6.5$ Hz, 2H, *H-10*). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 153.2 (*C-7*), 137.4 (*C-4* and *C-5*), 123.1 (*C-1* and *C-2*), 114 (*C-3* and *C-6*), 44.2 (*C-11*), 30.7 (*C-10*), 26.0 (*C-9*). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2941, 1622, 1454, 1471, 1220, 1008, 752, 742. **MS** (EI +ev) m/z (%): 202 (29), 162 (23), 149 (100). **MP**: 132-133°C.

V.3.2.5. 2-(4-chlorobutyl)-1H-benzo[d]imidazole 4.031

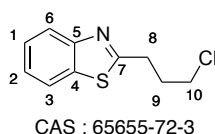


Yield: 73% - white solid. **Purification**: chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (10:1).

Analysis :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.57 (m, 2H, *H*-1 and *H*-2), 7.29-7.25 (m, 2H, *H*-3 and *H*-6), 3.54 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, *H*-11), 3.02 (td, *J* = 7.5, 1.3, 2H, *H*-8), 2.10-2.01 (m, 2H, *H*-9), 1.92-1.83 (m, 2H, *H*-10). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 122.8 (*C*-4 and *C*-5), 114.6 (*C*-3 and *C*-6), 44.5 (*C*-11), 31.8 (*C*-10), 28.3 (*C*-8), 25.4 (*C*-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2956, 1622, 1537, 1456, 1271, 1218, 1022, 736. **MS** (CI +ev) *m/z* (%): 211 (8), 209 (26), 173 (100). **HRMS** (CI): Calcd for C₁₁H₁₄N₂Cl: 209.0845, found: 209.0849. **MP**: 225-226°C.

V.3.2.6. 2-(3-chloropropyl)benzo[d]thiazole 4.029

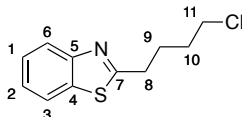


Yield: 84% - yellow oil. **Purification:** chromatography on silica gel:
Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (8:1).

Analysis

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, *H*-3), 7.87 – 7.84 (m, 1H, *H*-6), 7.50 – 7.45 (m, 1H, *H*-1), 7.45 – 7.35 (m, 1H, *H*-2), 3.69 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 2H, *H*-10), 3.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*-8), 2.44 – 2.35 (m, 2H, *H*-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 170.0 (*C*-7), 153.3 (*C*-4), 135.1 (*C*-5), 126.0 (*C*-3), 124.9 (*C*-6), 122.7 (*C*-2), 121.5 (*C*-1), 43.8 (*C*-10), 31.8 (*C*-8), 31.2 (*C*-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2959, 1737, 1519, 1456, 1434, 1242, 1107, 757. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 211 (7), 149 (65), 104 (13), 86 (66).

V.3.2.7. 2-(4-chlorobutyl)benzo[d]thiazole 4.031

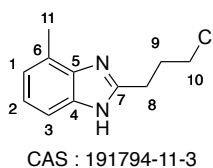


Yield: 90% - yellow oil. **Purification:** chromatography on silica gel:
Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (8:1).

Analysis

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H -3), 7.82 – 7.79 (m, 1H, H -6), 7.45 – 7.42 (m, 1H, H -1), 7.40 – 7.22 (m, 1H, H -2), 3.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H -11), 3.10 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H -8), 2.04 – 1.91 (m, 2H, H -9 or H -10), 2.00 – 1.79 (m, 2H, H -10 or H -9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.1 (C -7), 153.2 (C -4), 135.1 (C -5), 125.9 (C -3), 124.8 (C -6), 122.6 (C -2), 121.5 (C -1), 44.4 (C -11), 33.4 (C -8), 31.8 (C -10), 26.7 (C -9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2943, 1737, 1519, 1456, 1434, 1311, 1107, 1064, 1012, 757, 725. **MS** (CI +ev) m/z (%): 227 (9), 225 (27), 191 (13), 190 (100), 163 (23), 162 (84), 149 (50). **HRMS**: Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NSCl}$: 225.0374, found: 225.0374.

V.3.2.8. 2-(3-chloropropyl)-4-methyl-1H-benzo[d]imidazole 4.025e

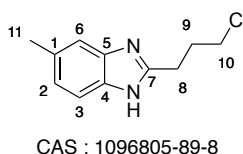


Yield: 92% - beige solid. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (10:1).

Analysis

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H, *H*-3), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, *H*-2), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, *H*-1), 7.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, *H*-1), 3.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, *H*-10), 3.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*-8), 2.56 (s, 3H, *H*-11), 2.40 – 2.25 (m, 2H, *H*-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 152.8 (*C*-7), 137.8 (*C*-5), 124.7 (*C*-4), 123.1 (*C*-2), 122.5 (*C*-1), 112.1 (*C*-3), 44.2 (*C*-10), 30.8 (*C*-9), 26.2 (*C*-8), 17.1 (*C*-11). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2862, 1620, 1537, 1444, 1278, 1080, 966, 784, 744. **MS** (CI +ev) *m/z* (%): 211 (4), 209 (16), 173 (28), 172 (100). **HRMS** (CI): Calcd for C₁₁H₁₄N₂Cl: 209.0845, found : 209.0843. **MP**: 101-102°C.

**V.3.2.9. 2-(3-chloropropyl)-5-methyl-1H-benzo[d]imidazole
4.025a**



Yield: 73% - slightly brown solid. **Purification**: chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (10:1).

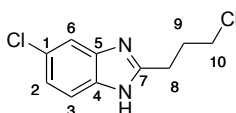
Analysis

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.23 (s, 1H, *NH*), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H*-3), 7.37 (s, 1H, *H*-6), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H*-2), 3.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, *H*-10), 3.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*-8), 2.46 (s, 3H, *H*-11), 2.42 – 2.27 (m, 2H, *H*-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 153.7 (*C*-7), 138.4 (*C*-5), 137.0 (*C*-4), 132.2 (*C*-1), 123.8 (*C*-2), 114.6 (*C*-3 or *C*-6), 114.2 (*C*-6 or *C*-3), 44.1 (*C*-10), 30.8 (*C*-8), 26.4 (*C*-9), 21.6 (*C*-11). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2991, 1620, 1537, 1440, 1278, 1230, 1080, 740. **MS** (CI +ev) *m/z* (%): 209

(4), 173 (100) 172 (26). **HRMS** (CI): Calcd for $C_{11}H_{14}N_2Cl$: 209.0845, found: 209.0839. **MP**: 102-103°C.

V.3.2.10. 5-chloro-2-(3-chloropropyl)-1H-benzo[d]imidazole

4.025b



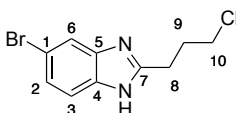
Yield: 85% - beige solid. **Purification**: chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (10:1).

Analysis

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H, *NH*), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H, *H*-6), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H, *H*-2), 7.20 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H, *H*-3), 3.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H, *H*-10), 3.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H, *H*-8), 2.33 (q, J = 6.7 Hz, 2H, *H*-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6 (*C*-7), 138.8 (*C*-4), 136.7 (*C*-5), 128.3 (*C*-1), 123.2 (*C*-2), 115.4 (*C*-6 or *C*-3), 114.6 (*C*-3 or *C*-6), 44.0 (*C*-10), 30.4 (*C*-8), 26.1 (*C*-9). **IR** (neat) ν_{max}/cm^{-1} : 2970, 1622, 1504, 1446, 1292, 1058, 800, 702. **MS** (CI +ev) m/z (%): 229 (4), 195 (32), 194 (34), 193 (100), 192 (64). **HRMS** (CI): Calcd for $C_{10}H_{11}N_2Cl_2$: 229.0299, found: 229.0304. **MP**: 102-103°C.

V.3.2.11. 5-bromo-2-(3-chloropropyl)-1H-benzo[d]imidazole

4.025c

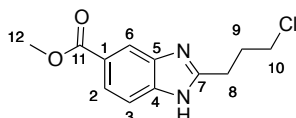


Yield: 84% - slightly brown solid. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (10:1).

Analysis

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H, *H*-6), 7.37 (dd, *J* = 21.3, 8.5 Hz, 2H, *H*-2 and *H*-3), 3.62 (td, *J* = 8.7, 3.4 Hz, 2H, *H*-10), 3.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, *H*-8), 2.38 – 2.30 (m, 2H, *H*-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.6 (*C*-7), 139.3 (*C*-4), 136.3 (*C*-5), 125.4 (*C*-1), 117.6 (*C*-2), 116.3 (*C*-3), 114.8 (*C*-6), 45.1 (*C*-10), 30.3 (*C*-8), 25.8 (*C*-9). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2858, 1620, 1531, 1454, 1407, 1292, 1272, 1049, 912, 804. **MS** (APCI +ev) *m/z* (%): 277 (11), 275 (36), 273 (28), 240 (11), 239 (95), 237 (100). **HRMS** (CI) Calcd for C₁₀H₁₁N₂BrCl: 272.9794, found: 272.9789. **MP**: 94-95°C.

V.3.2.12. Methyl 2-(3-chloropropyl)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylate 4.025d



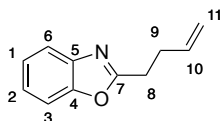
Yield: 85% - beige solid. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (10:1).

Analysis

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H, *NH*), 8.29 (s, 1H, *H*-6), 7.95 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H, *H*-3), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, *H*-2), 3.92 (s, 3H, *H*-12), 3.60 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, *H*-10), 3.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*-8), 2.38 – 2.33 (m, 2H, *H*-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 167.9 (*C*-11), 156.4 (*C*-7),

142.2 (C-5), 138.1 (C-4), 124.3 (C-1), 124.0 (C-2), 116.9 (C-6), 114.4 (C-3), 52.2 (C-12), 44.0 (C-10), 30.5 (C-8), 26.4 (C-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2621, 1714, 1625, 1573, 1433, 1313, 1209, 1081, 763, 740. **MS** (ESI +ev) m/z (%): 255 (33), 253 (100), 217 (24). **HRMS** (ESI): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Cl}$: 253.0744, found: 253.0744. **MP**: 74-76°C.

V.3.2.13. 2-(but-3-enyl)benzo[d]oxazole 4.036a

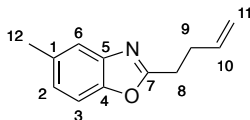


Yield: 85 % - colorless oil. **Purification**: chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (9.5/0.5).

Analysis

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 – 7.58 (m, 1H, *H*-6), 7.55 – 7.38 (m, 1H, *H*-3), 7.36 – 7.18 (m, 2H, *H*-1 and *H*-2), 5.91 (ddt, J = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H, *H*-10), 5.16 – 5.02 (m, 2H, *H*-11), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H, *H*-8), 2.65 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 2H, *H*-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 166.40 (C-7), 150.76 (C-4), 141.30 (C-3), 136.20 (C-10), 124.44 (C-1), 124.04 (C-2), 119.55 (C-6), 116.05 (C-11), 110.23 (C-3), 30.55 (C-8), 28.09 (C-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2930, 2918, 2853, 1614, 1572, 1454, 1435, 1269, 1242, 1151, 1002, 916, 744. **MS** (EI +ev) m/z (%): 173 (100), 172 (54), 132 (39), 104 (19). **HRMS** (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}$: 172.0757, found: 172.0755.

V.3.2.14. 2-(but-3-enyl)-5-methylbenzo[d]oxazole 4.036b

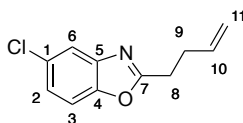


Yield: 80 % - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (9.5/0.5).

Analysis

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s, 1H, *H*-6), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, *H*-3), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, *H*-2), 5.91 (ddt, *J* = 16.8, 10.3, 6.5 Hz, 1H, *H*-10), 5.13 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H, *H*-11a), 5.04 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H, *H*-11b), 3.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, *H*-8), 2.64 (m, 2H, *H*-9), 2.46 (s, 3H, *H*-12). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.4 (*C*-7), 149.0 (*C*-4), 141.5 (*C*-5), 136.2 (*C*-1 and *C*-10), 133.7 (*C*-1), 125.4 (*C*-), 119.5 (*C*-2), 116.0 (*C*-6 and *C*-11), 109.5 (*C*-3), 30.6 (*C*-8), 28.1 (*C*-9), 21.3 (*C*-12). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹ : 2951, 2905, 2853, 1678, 1573, 14581, 1426, 1259, 1157, 997, 914, 797. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 187 (53), 186 (100), 146(32), 118 (17). **HRMS** (EI) Calcd for C₁₂H₁₂ON: 186.0913, found: 186.0907.

V.3.2.15. 2-(but-3-enyl)-5-chlorobenzo[d]oxazole 4.036c

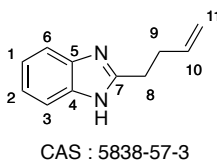


Yield: 88 % - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (9/1).

Analysis

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H, *H*-6), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, *H*-3), 7.32 – 7.13 (m, 1H, *H*-2), 5.90 (ddt, *J* = 16.8, 10.3, 6.5 Hz, 1H, *H*-10), 5.08 (m, 2H, *H*-11), 3.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, *H*-8), 2.64 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, *H*-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.9 (*C*-7), 149.3 (*C*-5), 142.46 (*C*-6), 136.0 (*C*-10), 129.6 (*C*-1), 124.8 (*C*-2), 119.6 (*C*-11), 116.2 (*C*-6), 111.0 (*C*-3), 30.5 (*C*-8), 28.1 (*C*-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2905, 2891, 2849, 1659, 1634, 1454, 1377, 1242, 1144, 1022, 914, 744. **MS** (CI +ev) *m/z* (%): 210 (30), 209 (26), 208 (100), 207 (46), 206 (31). **HRMS** (CI) Calcd for C₁₁H₁₁ONCl: 208.0529, found: 208.0527.

V.3.2.16. 2-(but-3-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole 4.035

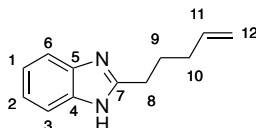


Yield: 75% - white solid. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (10:1).

Analysis

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.56 (m, 2H, *H*-3 and *H*-6), 7.28 – 7.23 (m, 2H, *H*-1 and *H*-2), 5.97 – 5.88 (m, 1H, *H*-10), 5.17 – 5.05 (m, 2H, *H*-11), 3.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, *H*-8), 2.65 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.2 (*C*-7), 138.2 (*C*-4 and *C*-5), 136.8 (*C*-10), 122.4 (*C*-1 and *C*-2), 116.4 (*C*-11), 114.7 (*C*-3 and *C*-6), 32.0 (*C*-8), 28.6 (*C*-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2894, 2717, 1622, 1539, 1448, 1423, 1272, 1033, 916, 740. **MS** (APCI +ev) *m/z* (%): 173 (100), 159 (6). **MP:** 166-167°C.

V.3.2.17. 2-(pent-4-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole 4.038

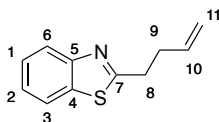


Yield: 75% - orange solid. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (10:1).

Analysis

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.43 (s, 1H, *NH*), 7.57 (dt, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 2H, *H-3 and H-6*), 7.27 – 7.22 (m, 2H, *H-1 and H-2*), 5.78 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H, *H-11*), 5.05 – 4.97 (m, 2H, *H-12*), 2.99 – 2.94 (m, 2H, *H-8*), 2.16 (dd, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 2H, *H-10*), 2.04 – 1.94 (m, 2H, *H-9*). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 154.9 (*C-7*), 137.6 (*C-5, C-5 and C-11*), 122.2 (*C-1 and C-2*), 115.5 (*C-3 and C-6*), 114.7 (*C-12*), 33.2 (*C-10*), 28.7 (*C-9*), 27.3 (*C-8*). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2929, 2833, 1639, 1589, 1537, 1446, 1423, 1315, 1271, 1222, 1027, 908, 781. **MS** (APCI, +eV) m/z (%): 187 (100), 145 (47), 132 (78). **HRMS** (APCI): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2$: 187.1229, found: 187.1231. **MP**: 185-186 °C.

V.3.2.18. 2-(but-3-en-1-yl)benzo[d]thiazole 4.037

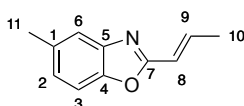


Yield: 95% - yellow oil. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (10:1).

Analysis

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H -3), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H -6), 7.47 – 7.37 (m, 1H, H -1), 7.34 – 7.32 (m, 1H, H -2), 5.90 (ddt, J = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H, H -10), 5.16 – 5.03 (m, 2H, H -11), 3.24 – 3.19 (m, 2H, H -8), 2.68 – 2.61 (m, 2H, H -9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.2 (C -7), 153.2 (C -5), 136.4 (C -3), 135.2 (C -10), 125.9 (C -1), 124.7 (C -2), 122.6 (C -3), 121.5 (C -6), 116.2 (C -11), 33.7 (C -8), 33.4 (C -9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3074, 2916, 1641, 1519, 1434, 1311, 1242, 1062, 914, 757. **MS** (EI +ev) m/z (%): 189 (100), 174 (36), 148 (33). **HRMS**: Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NS}$: 190.0691, found: 190.0696.

V.3.2.19. (E)-5-methyl-2-(prop-1-enyl)benzo[d]oxazole 4.042



Yield: 80 % - colorless oil. **Purification**: chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (9.5/0.5).

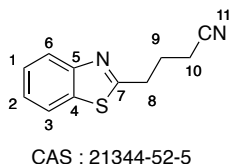
Analysis

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, J = 0.5 Hz, 1H, H -6), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H -3), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H -2), 6.99 (dq, J = 15.8, 6.9 Hz, 1H, H -9), 6.52 – 6.34 (dq, J = 15.8, 1.7 Hz, 1H, H -8), 2.44 (s, 3H, H -11), 1.99 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 3H, H -10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 162.5 (C -7), 148.4 (C -5), 142.1 (C -4), 138.6 (C -1), 134.0 (C -9), 125.8 (C -2), 119.61 (C -8), 118.3 (C -6), 109.5 (C -3), 21.4 (C -11), 18.6 (C -10). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2952, 2920, 2845, 1668, 1539, 1446, 1261, 1192, 1182, 1165,

962, 797. **MS** (EI +ev) m/z (%): 173 (100), 172 (35), 172 (35), 147 (26).

HRMS (EI) Calcd for $C_{11}H_{11}NO$: 173.0835, found: 173.0834.

V.3.2.20. 4-(benzo[d]thiazol-2-yl)butanenitrile 4.043a

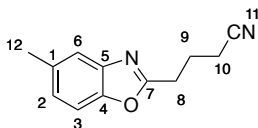


Yield: 95% - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Dichloromethane.

Analysis

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, $J=7.9$, 1H, $H-3$), 7.91 – 7.81 (m, 1H, $H-6$), 7.54 – 7.43 (m, 1H, $H-1$), 7.43 – 7.34 (m, 1H, $H-2$), 3.28 (t, $J=7.2$, 2H, $H-8$), 2.56 (t, $J=7.2$, 2H, $H-10$), 2.37 – 2.24 (m, 2H, $H-9$). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.7 ($C-7$), 153.2 ($C-5$), 135.0 ($C-4$), 126.1 ($C-1$), 125.07 ($C-2$), 122.7 ($C-6$), 121.6 ($C-3$), 119.0 ($C-11$), 32.4 ($C-8$), 24.7 ($C-9$), 16.5 ($C-10$). **IR** (neat) ν_{max}/cm^{-1} : 2974, 2947, 2921, 2868, 2245, 1520, 1454, 1435, 1311, 1242, 1113, 879, 862, 760, 729. **MS** (EI +ev) m/z (%): 202 (29), 162 (23), 149 (100). **HRMS** (EI) Calcd for $C_{11}H_{10}N_2S$: 202.0559, found: 202.0559.

V.3.2.21. 4-(5-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)butanenitrile 4.043b

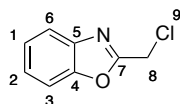


Yield: 75% - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (9/1).

Analysis

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s, 1H, H-6), 7.36 (d, *J*=8.3, 1H, H-3), 7.15 (s, 1H, H-2), 3.10 (t, *J*=7.1, 2H, H-8), 2.59 (t, *J*=7.1, 2H, H-10), 2.46 (s, 3H, H-12), 2.35 – 2.21 (quint, *J*=7.1, 2H, H-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C-7), 145.0 (C-4), 141.2 (C-5), 134.2 (C-1), 125.95 (C-2), 119.6 (C-6), 118.9 (C-3), 109.8 (C-10), 27.1 (C-12), 22.4 (C-8), 21.4 (C-10), 16.6 (C-9). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2947, 2921, 2842, 2263, 1731, 1574, 1429, 1261, 1242, 1157, 945, 802. **MS** (EI +ev) *m/z* (%): 200 (52), 160 (52), 147 (100), 146 (23). **HRMS** (EI) Calcd for C₁₂H₁₂ON₂: 200.0944, found: 200.0947.

V.3.2.22. 2-(chloromethyl)benzo[d]oxazole



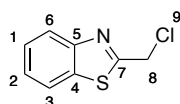
Yield: 85 % - colorless oil. **Purification:** recrystallization with ethanol: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (9/1).

Analysis

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 – 7.74 (m, 1H, H-6), 7.58 – 7.55 (m, 1H, H-3), 7.43 – 7.34 (m, 2H, H-1 and H-2), 4.76 (s, 2H, H-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 160.8 (C-7), 151.1 (C-4), 140.8 (C-5), 125.9 (C-1), 124.8 (C-2), 120.5 (C-6), 110.9 (C-3), 36.35 (C-8). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3046, 3037, 1614, 1572, 1452, 1348, 1294, 1240, 1175, 1142, 1003, 959, 837. **MS**

(APCI +ev) m/z (%): 188 (37), 186 (100), 150 (76), 114 (30). **HRMS** (APCI) Calcd for $C_{10}H_{10}ONCl$: 186.0318, found: 186.0316.

V.3.2.23. 2-(chloromethyl)benzo[d]thiazole 4.044a



Yield: 94 % - colorless oil. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent Petroleum ether/Ethyl acetate (9/1).

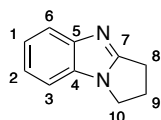
Analysis

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H -3), 7.91 (dd, J = 7.9, 0.5 Hz, 1H, H -6), 7.52 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H -1), 7.47 – 7.40 (m, 1H, H -2), 4.96 (s, 2H, H -8). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.8 (C -7), 152.8 (C -5), 135.8 (C -4), 126.5 (C -2), 125.7 (C -1), 123.4 (C -6), 121.8 (C -3), 42.0 (C -8). **IR** (neat) ν_{max}/cm^{-1} : 3045, 3052, 1512, 1456, 1433, 1313, 1281, 1261, 1112, 1013, 858, 758. **MS** (ESI +ev) m/z (%): 186 (37), 184 (100), 163 (27). **HRMS** (ESI) Calcd for $C_{10}H_{10}ONCl$: 183.9985, found: 183.9982.

V.3.3. General procedure for cyclisation:

To a solution of the benzimidazole derivative (1 mmol, 1 eq) in dry THF (10 mL, 0.1M) was added NaH (1.1 mmol, 60% in oil, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at reflux until complete conversion was observed. Then, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with 3 x 10 mL of DCM. The organic phases were pooled, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by chromatography on silicagel if needed.

V.3.3.1. 2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole
4.045a



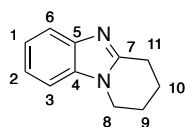
CAS : 7724-48-3

Yield: 93% - white solid. **Purification:** no purification.

Analysis :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.75 – 7.69 (m, 1H, *H*-6), 7.31 – 7.20 (m, 3H, *H*-1, *H*-2, and *H*-3), 4.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *H*-10), 3.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, *H*-8), 2.77 – 2.66 (m, 2H, *H*-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 161.2 (*C*-7), 148.8 (*C*-5), 132.4 (*C*-4), 121.7 (*C*-6 or *C*-3), 121.6 (*C*-3 or *C*-6), 119.5 (*C*-1), 109.5 (*C*-2), 42.7 (*C*-10), 26.0 (*C*-8), 23.5 (*C*-9). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3407, 2918, 1623, 1525, 1415, 1280, 1217, 1004, 908. **MS** (APCI +ev) *m/z* (%): 159 (100), 131 (62), 92 (24). **MP:** 105-106°C.

V.3.3.2. 1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyridine
4.045b



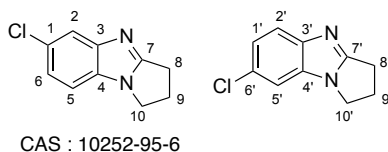
CAS : 5622-83-3

Yield: 95% - white solid. **Purification:** chromatography on silica gel: Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (6:1).

Analysis :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.70 – 7.67 (m, 1H *H*-3), 7.30 – 7.21 (m, 3H, *H*-6, *H*-1 and *H*-2), 4.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, *H*-8), 3.10 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, *H*-11), 2.18 – 1.99 (m, 4H, *H*-9 and *H*-10). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 151.7 (*C*-7), 122.1 (*C*-4 and *C*-5), 121.7 (*C*-1 and *C*-2), 118.9 (*C*-3), 108.7 (*C*-6), 42.5 (*C*-8), 25.5 (*C*-9), 22.7 (*C*-10), 20.8 (*C*-11). **IR** (neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2916, 2850, 1668, 1614, 1510, 1313, 1284, 1004, 904. **MS** (CI +ev) *m/z* (%): 173 (100), 132 (64). **MP**: 98-99°C.

V.3.3.3. 6-(and 7-)-chloro-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole (4.046a and 4.046b)



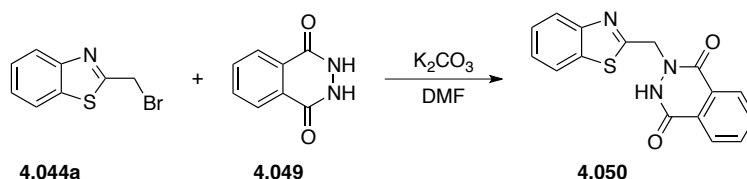
Yield: 95% - white solid. **Purification:** chromatography on silica gel; Eluent: Petroleum ether/Ethyl acetate (6:1).

Analysis :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.67 – 7.57 (m, 2H, *H*-2 and *H*-5'), 7.28 – 7.16 (m, 4H, *H*-5, *H*-6, *H*-5' and *H*-6'), 4.07 (dt, *J* = 12.5, 6.9 Hz, 4H, *H*-10 and *H*-10'), 3.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, *H*-8 and *H*-8'), 2.76 – 2.67 (m, 2H, *H*-9 and *H*-9'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 162.5 and 162.1 (*C*-7 and *C*-7'), 149.6 and 147.4 (*C*-3 and *C*-3'), 132.9 and 130.9 (*C*-1 and *C*-6'), 127.3 and 127.1 (*C*-4 and *C*-4'), 122.1 and 122.0 (*C*-6 or *C*-1'), 120.2 and 119.2 (*C*-5 and *C*-5'), 110.1 and 109.7 (*C*-2 and *C*-2'), 42.9 and 42.7 (*C*-10 and *C*-10'), 25.9 (*C*-8 and *C*-8'), 23.5 and 23.4 (*C*-9 and *C*-9'). **IR** (neat)

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2908, 2854, 1614, 1525, 1454, 1406, 1325, 1290, 1263, 1054, 973, 912, 810. **MS** (CI +ev) m/z (%): 195 (34%), 193 (100). **HRMS** (CI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Cl}$: 193.0532, found: 193.0535.

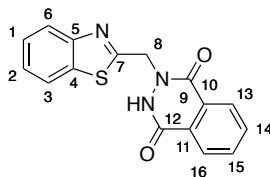
V.3.3.4. 2-(benzo[d]thiazol-2-ylmethyl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione 4.050



A mixture of phthalhydrazide **4.049** (86 mg, 0.53 mmol, 1 eq.), benzothiazole **4.044a** (100 mg, 0.54 mmol, 1.02 eq.), K_2CO_3 (80 mg, 0.58 mmol, 1.1 eq.), and NaBr (60 mg, 0.58 mmol, 1.1 eq) in DMF (3 mL) was stirred at 80 °C for 4 h. H_2O (1 mL) was then added to this mixture. The precipitate that formed was filtered and washed with cold H_2O (1 mL). The crude solid was recrystallized from EtOH (5 mL) to give the amide **4.050**.

Yield: 85 % - white solid. **Purification:** recrystallization with ethanol.

Analysis



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.10 (brs, 1H, *NH*), 8.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H, *H*-3), 8.19 – 7.97 (m, 5H, *H*-3, *H*-6, *H*-16, *H*-13 and *H*-14), 7.62 – 7.50 (m, 2H, *H*-1, *H*-2 and *H*-15), 5.86 (s, 2H, *H*-8). **^{13}C NMR** (75 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 168.6 (C-9), 159.9 (C-12), 153.5 (C-7), 149.7 (C-5), 135.5 (C-14), 134.9 (C-15), 133.7 (C-4), 129.9 (C-13), 127.5 (C-16), 126.5 (C-10 and C-11), 125.1 (C-1), 124.3 (C-2), 123.8 (C-3), 123.5 (C-6), 66.6 (C-8).

IR (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3340, 2937, 1667, 1519, 1393, 1190, 1103, 11045, 775. **HRMS** (APCI) Calcd for C₁₀H₁₀ONCl: 310.0647, found: 310.0645.

MP: 130- 131°C.

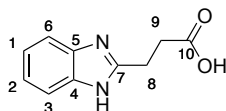
**V.3.3.5. 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propanoic acid
(Procodazole) 4.047**



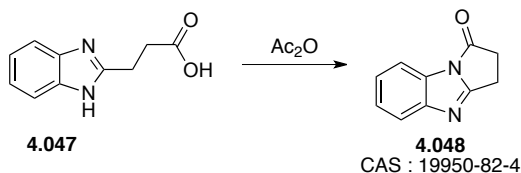
Ozone was passed through a -78°C solution of **4.035** (172 mg, 1 mmol, 1 eq.) in dry DCM (20 mL, 0.05M) until the solution turned blue. Then, Me₂S (0.148 mL, 2 mmol, 2 eq.) was added at room temperature and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and the product was extracted 3 x 20 mL of DCM. The organic phases were collected, dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure.

The crude aldehyde was dissolved in DMF (10 mL, 0.1M) and oxone (675 mg, 1.1 eq.) was then added all at once. After stirring at room temperature for 24h, a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added and the product was extracted with 3 x 10 mL of DCM. The organic phases were collected, dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure.

Yield: 52% - pale beige solid. **Purification**: recrystalisation from EtOH/ water.

Analysis :

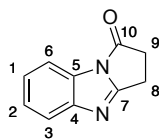
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7.45 (dd, J = 5.9, 3.1 Hz, 2H, H -3 and H -6), 7.10 (dd, J = 5.9, 3.1 Hz, 2H, H -1 and H -2), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H -8), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H -9). **^{13}C NMR** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 173.9 (C -10), 154.3 (C -7), 121.6 (C -1 and C -2), 114.9 (C -3 and C -6), 31.7 (C -9), 24.2 (C -8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3542, 3330, 2904, 1733, 1631, 1585, 1402, 1290, 1016, 777. **MS** (APCI +ev) m/z (%): 191 (9), 173 (100). **MP**: 226-228°C.

V.3.3.6. 2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-1-one**4.048**

Procodazole **4.047** (200 mg, 1.052 mmol, 1 eq.) was dissolved in Ac_2O (4.96 mL, 52.6 mmol, 50 eq.) and the mixture was stirred for 2h at 100°C. The acetic anhydride was removed under vacuum, the resulting brown solid was washed with cold acetone and then dried under reduced pressure to give the pure product **4.048**.

Yield: 79% - slightly yellow solid. **Purification**: no purification.

Analysis :



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H, *H*-6), 7.67 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H, *H*-3), 7.38 – 7.28 (m, 2H, *H*-1 and *H*-2), 3.29 – 3.16 (m, 4H *H*-8 and *H*-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (*C*-7), 162.1 (*C*-10), 149.3 (*C*-4), 128.48 (*C*-5), 125.4 (*C*-2), 124.3 (*C*-1), 120.0 (*C*-3), 113.0 (*C*-6), 34.5 (*C*-9), 21.2 (*C*-8). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2968, 2916, 1758, 1704, 1616, 1552, 1433, 1379, 1323, 1186, 1155, 1014, 808, 750. **MS** (EI +ev) m/z (%): 172 (7), 144 (37), 158 (43). **MP**: 175-176°C.