

**DÉVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE MÉTHODOLOGIE POUR LA SYNTHÈSE DE N-HÉTÉROCYCLES PAR
RÉARRANGEMENT PHOTOCHEMIQUE DE LACTAMES N-HÉTÉROSUBSTITUÉES ET SON APPLICATION
VERS LA SYNTHÈSE DE LA (+)-GÉPHYROTOXINE.**

par

Dana K. Winter

Thèse présentée au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de docteur ès sciences (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, avril 2011



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-74675-2
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-74675-2

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

Le 19 avril 2011

*le jury a accepté la thèse de Madame Dana Winter
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Claude Spino
Directeur de recherche
Département de chimie

Professeur Jean Lessard
Codirecteur de recherche
Département de chimie

Professeur Guillaume Bélanger
Évaluateur interne
Département de chimie

Professeur Benoit Daoust
Évaluateur externe
Département de chimie-biologie
Université du Québec à Trois-Rivières

Professeur Eli Zysman-Colman
Président-rapporteur
Département de chimie

SOMMAIRE

Cette thèse présente le développement du réarrangement photochimique des lactames *N*-hétérosubstituées ainsi que son potentiel d'application en synthèse organique.

Le premier chapitre traite de l'étude des possibilités et limitations de la photolyse des *N*-chlorolactames, les premiers précurseurs rapportés pour cette nouvelle contraction de cycle. Une variété de substrats ont été synthétisés et réarrangés afin d'établir la généralité de cette nouvelle réaction. Une discussion élaborée sur les résultats obtenus ainsi que les preuves mécanistiques apportées par ceux-ci y est faite. Une proposition mécanistique de cette nouvelle réaction est également apportée.

Le deuxième chapitre présente la synthèse et contraction de cycle des *N*-méthyloxylactames. Celles-ci ont été élaborées afin d'inhiber la voie radicalaire secondaire en compétition lors de la photolyse des *N*-chlorolactames et par ce fait augmenter le rendement provenant de cette nouvelle migration [1,2]. Cette nouvelle modification réactionnelle a démontré des rendements beaucoup plus élevés et synthétiquement viables pour les carbamates isolés et une bonne généralité pour le type de précurseurs pouvant subir cette migration stéréospécifique. Le réarrangement photochimique des lactames *N*-hétérosubstituées est donc devenu une méthode fiable et prévisible pour la formation de liens C-N de manière stéréospécifique et ainsi une nouvelle réaction complémentaire aux réarrangements ioniques existants.

Le troisième chapitre traite de l'application de cette nouvelle méthodologie vers la synthèse de la (+)-géphyrotoxine. Deux approches synthétiques racémiques ont été développées et un précurseur avancé vers cet alcaloïde a été synthétisé de manière expéditive avec un bon rendement et la bonne stéréochimie relative. Une version énantiosélective a été proposée en employant cette nouvelle stratégie.

Mots-clés: Réarrangement photochimique stéréospécifique, formation de liens C-N, synthèse de *N*-hétérocycles, synthèse d'alcaloïdes, (+)-géphyrotoxine.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent avant tout à mon conjoint Jean-François qui m'a supporté moralement et émotivement pendant mes études graduées et surtout pendant la rédaction de cette thèse. Tu es un homme exceptionnel et passionné. Je t'adore et tu es incroyable! Je tiens à remercier mes parents Charles et Monique, et mon frère Curtius, pour leur support constant pendant toutes mes études. Vos mots d'encouragements, votre amour et votre générosité à travers les années m'ont aidée pendant les moments joyeux et difficiles. Je souhaite également remercier mes beaux-parents (Pierrette et Jean-Pierre, Marcel et Diane) qui me font sentir comme leur propre fille. Votre support émotif et affectif est incroyable! Je remercie également mes beaux-frères et belles-sœurs (Mathieu, Marc-André, Marie-Pierre, Jean-Nicolas, Nancy et Marie-Ève) avec lesquels j'ai eu le plaisir de voyager et discuter à de nombreuses occasions. Vous m'avez aidée à de nombreuses reprises à décrocher et à rire à grand éclat. La famille c'est important et on en forme une exceptionnelle!

J'aimerais remercier les gens de Gatineau/Ottawa que j'ai négligés à travers les années mais qui ont toujours été là pour moi: Anne, Audrey, Kim, Aline, Mélissa D., Mélanie B., la gang de perkins (Yan, Steve, Dan, Martine, Eric, Carole-anne, Annie, Jean-Michel, Tammy, Charles, Phil, Nadia, Rodge, Jules, Manon, Woods et Seb.) et la gang du secondaire/cégep (Anne, Mathieu, Corinne, Jos, Yannick, Isa, Jess, Greg, Tacha et Ju). Je tiens également à remercier mes amies américaines Linda et Erin avec lesquelles j'ai pu décrocher au téléphone ou en voyageant.

À Sherbrooke, je tiens spécialement à remercier les femmes chimistes avec lesquelles j'ai eu de nombreuses confidences autour d'un verre et de moments exceptionnels: Mélissa Arbour, le club originale des dames (Myriam alias Manon, Stef Roy et Christine) et sans oublier les CCC (Audrey-Anne, Julie, Hannah, Stef P. Marie-Michèle et Lisa). Vous êtes exceptionnelles les filles! Changez pas et rester qui vous êtes. Je vous adore!

Je tiens à remercier les membres passés (Luc, Marc-André, Ti-gars, Christine, Joannie, Stef, Krystina, David, Frank the tank, Steph P., Pat Arpin, Amélie, Mélissa Arbour, Alex et Jasmin) et présents (Top-Notch, LP, Marie-Michèle, Kevin, Amos, Pascal, Dolbeau, Cheik et Bruno) du labo Spino avec qui j'apprends l'art de la chimie organique. J'ai passé des moments incroyables et inoubliables avec vous. Que ce soit de discuter de chimie, de musique ou de peu importe, il y a rarement eu une journée où je n'ai

pas voulu me rendre au travail. Pour chaque individu que j'ai côtoyé dans le laboratoire, je retiens un bon souvenir. Merci à tous!!! Je tiens particulièrement à remercier les membres du team réarrangement, Alex et Simon, pour leur contribution à ce projet. Notre équipe était petite mais puissante! Merci également à mes cinq stagiaires (Pascal Joly, PY, Dolbeau, Ed et Claude) pour leur excellent travail. Merci également à tous les autres chimistes du département que j'ai côtoyés à travers les années pour votre contribution à mes plaisirs à l'extérieur du labo! Merci au CRSNG, FQRNT, l'Université de Sherbrooke et Merck Frost pour leur support financier.

Merci à Jean-Marc Chapuzet, Solange Thériault, Philip Richter (informatique), Gaston Boulay (MS), Réal Dubuc (souffleur de verre), Daniel Fortin (rayons-X), et Normand Pothier (RMN) pour leur aide apportée durant mon doctorat. Un gros merci à Bruno Ndzi pour ses commentaires et son aide durant la rédaction de ma thèse.

J'aimerais particulièrement remercier le Pr. Benoit Daoust pour avoir accepté d'être un membre du jury pour cette thèse. Mes plus sincères remerciements aux Prs. Guillaume Bélanger et Eli Zysman-Colman pour leur contribution à ma formation, pour leurs supports et les discussions que nous avons eues tout au long de mes études graduées, ainsi que pour leur participation comme membres de jury pour cette thèse.

Finalement, les derniers mais non les moindres mes superviseurs Jean Lessard et Claude Spino.

Claude: Je tiens particulièrement à te remercier pour la personne et le chimiste que tu es. Ta passion, ta générosité, ta patience et ta confiance en moi m'ont inspirée et aidée à travers les années. Ta porte a toujours été ouverte pour moi pour discuter et tu m'as toujours encouragée que ça soit en enseignement ou pour le projet. Tu as également toujours su comment m'encadrer et me pousser à me surpasser. Grâce à toi je suis la chimiste que je suis aujourd'hui. Merci!!!

Jean: Je tiens à te remercier pour l'homme passionné et inspirant que tu es. Ta sagesse, ton savoir et ton grand cœur ont fait de toi un excellent superviseur. Je vais toujours me rappeler de tes réactions positives à chaque fois que je venais te raconter mes progrès au sein de projet ou mes idées pour sa continuité. Tu m'as toujours beaucoup encouragée et je t'en remercie!

Encore une fois merci à vous deux. Sans vous je ne serais pas où je suis....

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	II
REMERCIEMENTS	III
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VIII
LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES FIGURES	XII
LISTE DES SCHÉMAS	XIII
INTRODUCTION	1
I.1 Les ions nitréniums	2
I.1.1. Définition, historique et structure	2
I.1.2. Méthodes de formation	11
I.1.2.1. Formation par voie thermique	11
I.1.2.2. Formation par voie photochimique	14
I.1.2.3. Formation par voie électrochimique	16
I.1.3. Réactivité, stabilité et réarrangements	16
I.1.3.1. Piégeage à l'aide de nucléophiles n	18
I.1.3.2. Piégeage à l'aide de nucléophiles π	19
I.1.3.3. Réarrangements	20
I.1.3.4. Exemples d'applications en synthèse organique	23
I.2 La découverte d'un nouveau réarrangement	26
I.2.1. Précédents dans la littérature	28
I.2.2. Conclusion	30
CHAPITRE 1 : RÉARRANGEMENT PHOTOCHEMIE DES N-CHLOROLACTAMES	31
1.1. Introduction	31
1.2. Synthèse des <i>N</i> -chlorolactames	34
1.2.1 Synthèse d'amides par l'alkylation d'énolates	35
1.2.2 Synthèse d'amides par l'insertion dans un lien hétéroatome-H	41
1.2.3 Synthèse d'amides par cyclisation à l'aide de métaux et/ou d'acides de Lewis fort ...	45
1.2.4 Chloration des lactames	48
1.3. Réarrangement des <i>N</i> -chlorolactames (possibilités et limitations)	51
1.3.1. Importance de la grandeur de cycle	52

1.3.2. Importance de la nature du carbone migrant (substitution, influence électronique et hybridation)	54
1.4. Évidences mécanistiques apportées par l'étude de possibilités et limitations du réarrangement des <i>N</i> -chlorolactames.....	60
1.4.1. Concepts de photochimie	60
1.4.2. Propositions de mécanismes.....	63
1.4.3. Détermination du mécanisme par le piégeage intramoléculaire d'intermédiaires réactionnels.....	74
1.5. Conclusion	79
CHAPITRE 2 : RÉARRANGEMENT PHOTOCHEMIE DES <i>N</i> -MÉSULOXYLACTAMES.....	82
2.1. Introduction.....	82
2.2. Synthèse des <i>N</i> -mésuloxylactames	85
2.2.1. Synthèse des précurseurs d'acides hydroxamiques possédant des fonctionnalités alkyles en α du carbonyle	88
2.2.2. Synthèse des précurseurs d'acides hydroxamiques possédant un hétéroatome en α du carbonyle	98
2.2.3. Déprotection et mésylation des précurseurs d'acides hydroxamiques.....	105
2.3. Réarrangement des <i>N</i> -mésuloxylactames (possibilités et limitations)	107
2.4. Évidences mécanistiques apportées par l'étude de possibilités et limitations du réarrangement des <i>N</i> -mésuloxylactames.....	111
2.5. Conclusion	116
CHAPITRE 3 : APPLICATION VERS LA SYNTHÈSE DE LA (+)-GÉPHYROTOXINE.	118
3.1. (+)-Géphyrotoxine (structure, activités biologiques et approches synthétiques)	118
3.2. Potentiel d'application du réarrangement des lactames <i>N</i> -hétérosubstituées comme approche synthétique	121
3.3. Approche racémique utilisant les <i>N</i> -chlorolactames	125
3.4. Approche racémique utilisant les <i>N</i> -mésuloxylactames	130
3.4.1. Étude avec le substrat modèle (cycle à 7-membres)	131
3.4.2. Approche Mitsunobu intramoléculaire.....	134
3.5. Projets futurs.....	140
CONCLUSION GÉNÉRALE	142
RÉFÉRENCES ET NOTES	144

ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	156
Remarques générales	156
Experimental procedures	158
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS ET CARBONES.....	276
ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 520	645

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	acétyle
acac	acétylacétonato
AcOH	acide acétique
ACN	acétonitrile
atm.	atmosphère
Ar	aryle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
cat.	catalytique
CAN	nitrate d'ammonium cérique
CCM	chromatographie sur couche mince
CSA	acide sulfonique de camphre
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DHP	dihydropyrane
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMDO	diméthyl-dioxirane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	2,2-diméthoxypropane
DMSO	diméthylsulfoxyde
e.d.	excès diastéréoisomérique
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide
Et	éthyle
eq.	équivalent
HMPA	hexaméthylphosphoramide

HOBt	1-hydroxybenzotriazole
KHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
liq.	liquide
Me	méthyle
MMPP	monopéroxyphthalate de magnésium
MOM	méthoxyméthyle
Ms	mésyle
<i>m</i> CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
N/A	non-applicable
NADPH	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Ns	Nosyl (para-nitrophénylesulfonyl)
Nuc	nucléophile
p-	para
PIFA	iodobenzène de bis(trifluoroacétoxy)
PG	groupement protecteur
PMB	para-méthoxybenzyle
PNB	para-nitrobenzyle
PPA	acide polyphosphorique
RAMP	(<i>R</i>)-(+)-1-Amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine
rdt	rendement
SAMP	(<i>S</i>)-(-)-1-Amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine
SET	transfert d'un électron
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle

TFA	acide trifluoroacétique
Tf	trifluorométhanesulfonyle
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthylethylènediamine
TPP	triphénylphosphine
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle
UV	ultraviolette
Δ	chaleur

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Distribution des produits obtenus lors de la solvolysse de la <i>N</i> -chloramine 33	8
Tableau 2 Essais de monoalkylation de la δ -valérolactame.....	36
Tableau 3 Essais de déprotection des lactames 214 et 216	40
Tableau 4 Essais pour la formation des lactames 240 , 241 et 242	45
Tableau 5 Résultats obtenus pour la chloration des lactames.	49
Tableau 6 Résultats obtenus lors de la photolyse de <i>N</i> -chlorolactames de grandeur de cycle variée.....	53
Tableau 7 Résultats obtenus lors de la photolyse de <i>N</i> -chlorolactames de substitution variée.	55
Tableau 8 Résultats obtenus lors de la photolyse de <i>N</i> -chlorolactames avec une densité électronique variée au centre migrant.	57
Tableau 9 Résultats obtenus lors de la photolyse de <i>N</i> -chlorolactames avec un carbone sp^2 au centre migrant.	59
Tableau 10 Essais pour la conversion de l'acétal 325 en carbamate de méthyle 319	70
Tableau 11 Résultats obtenus lors de la photolyse de <i>N</i> -chlorolactames avec un groupement stabilisant en α de l'azote.	71
Tableau 12 Résultats obtenus lors de la photolyse de <i>N</i> -chlorolactames avec nucléophiles intégrés. ...	77
Tableau 13 Résultats obtenus lors de la photolyse de divers dérivés de l'acide hydroxamique 409	83
Tableau 14 Résultats obtenus lors des différentes conditions essayées pour la C-alkylation de 446	90
Tableau 15 Résultats obtenus lors de la cyclisation oxydante de 470	97
Tableau 16 Résultats obtenus lors des essais de fonctionnalisation de 446	99
Tableau 17 Résultats obtenus lors des essais d'alkylation de l'alcool 478	101
Tableau 18 Comparaison des données spectrales des produits formées lors des cyclisations N-OBn.	103
Tableau 19 Résultats obtenus lors de la déprotection et méthylation des précurseurs d'acides hydroxamiques.	106
Tableau 20 Résultats obtenus lors de la photolyse des <i>N</i> -métyloxylactames.....	108
Tableau 21 Résultats obtenus lors des essais de <i>N</i> -chloration des amides 388 , 608 et 609	128
Tableau 22 Résultats obtenus lors des essais de déprotection des hydroxamates 616 et 617	133
Tableau 23 Résultats obtenus lors des essais de cyclisation de 624 et de 625	133
Tableau 24 Résultats obtenus lors de l'optimisation du réarrangement Baeyer-Villiger de 604	135

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Intermédiaires réactionnels possibles impliqués dans les réarrangements de molécules azotées	2
Figure 2 Portrait simplifié des: A) orbitales non-liantes et B) niveaux d'énergies des orbitales des ions nitréniums.....	3
Figure 3 Exemples de nitréniums avec un niveau fondamental: A) Triplet et B) Singulet.	11
Figure 4 Exemples de nitréniums stabilisés employés en synthèse organique.	17
Figure 5 Intermédiaires possibles pour les réarrangements des dérivés d'acides carboxyliques.....	23
Figure 6 Représentation des deux configurations électroniques des radicaux amidyles.	26
Figure 7 Modèles pour l'étude des possibilités et limitations du réarrangement des <i>N</i> -chlorolactames.	33
Figure 8 Représentation d'une cellule typique pour l'irradiation des <i>N</i> -chlorolactames (gauche) et du réacteur photochimique Rayonet® (RPR-200) dans lequel l'irradiation a lieu (droite).	51
Figure 9 Exemple d'intermédiaire phénonium possible lors du réarrangement des <i>N</i> -chlorolactames possédant une fonctionnalité aryle.	60
Figure 10 Représentation des processus photophysiques (diagramme de Jablonski).	61
Figure 11 Représentation des quatre classes possibles de réactions photochimiques.....	62
Figure 12 Spectre d'absorption de la <i>N</i> -chlorolactame 262	64
Figure 13 Représentation de différents intermédiaires ioniques et radicalaires possibles lors de la photolyse des <i>N</i> -chlorolactames 265 et 268	78
Figure 14 Modèles pour l'étude des possibilités et limitations du réarrangement des <i>N</i> - métyloxylactames.	84
Figure 15 Représentation de la structure de la (+)-géphyrotoxine (gauche) et de la famille de grenouilles <i>Dendrobates histrionicus</i> dont elle a été extraite (droite).	118
Figure 16 Comparaison des données spectrales (RMN ¹ H) des uréthanes 647 et 648	139

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1	1
Schéma 2	3
Schéma 3	4
Schéma 4	4
Schéma 5	5
Schéma 6	5
Schéma 7	6
Schéma 8	7
Schéma 9	9
Schéma 10	10
Schéma 11	12
Schéma 12	13
Schéma 13	14
Schéma 14	15
Schéma 15	16
Schéma 16	17
Schéma 17	18
Schéma 18	19
Schéma 19	20
Schéma 20	21
Schéma 21	22
Schéma 22	22
Schéma 23	24
Schéma 24	24
Schéma 25	24
Schéma 26	25
Schéma 27	25
Schéma 28	27
Schéma 29	27

Schéma 30	28
Schéma 31	28
Schéma 32	29
Schéma 33	30
Schéma 34	31
Schéma 35	31
Schéma 36	32
Schéma 37	32
Schéma 38	34
Schéma 39	37
Schéma 40	37
Schéma 41	37
Schéma 42	38
Schéma 43	39
Schéma 44	39
Schéma 45	40
Schéma 46	41
Schéma 47	42
Schéma 48	42
Schéma 49	43
Schéma 50	43
Schéma 51	44
Schéma 52	44
Schéma 53	44
Schéma 54	46
Schéma 55	46
Schéma 56	47
Schéma 57	48
Schéma 58	50
Schéma 59	51
Schéma 60	58
Schéma 61	65

Schéma 62	66
Schéma 63	66
Schéma 64	67
Schéma 65	68
Schéma 66	69
Schéma 67	72
Schéma 68	72
Schéma 69	73
Schéma 70	73
Schéma 71	74
Schéma 72	74
Schéma 73	75
Schéma 74	75
Schéma 75	79
Schéma 76	80
Schéma 77	81
Schéma 78	82
Schéma 79	85
Schéma 80	86
Schéma 81	86
Schéma 82	87
Schéma 83	87
Schéma 84	87
Schéma 85	88
Schéma 86	89
Schéma 87	89
Schéma 88	89
Schéma 89	91
Schéma 90	92
Schéma 91	93
Schéma 92	93
Schéma 93	94

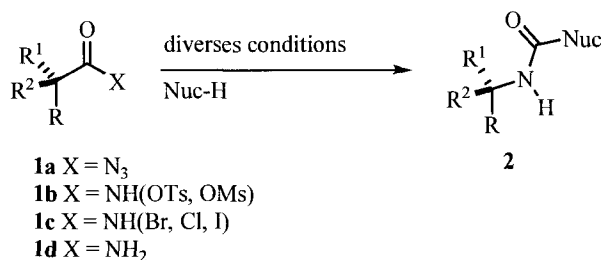
Schéma 94	94
Schéma 95	94
Schéma 96	95
Schéma 97	95
Schéma 98	95
Schéma 99	97
Schéma 100	99
Schéma 101	100
Schéma 102	100
Schéma 103	101
Schéma 104	102
Schéma 105	102
Schéma 106	104
Schéma 107	104
Schéma 108	105
Schéma 109	111
Schéma 110	113
Schéma 111	114
Schéma 112	114
Schéma 113	115
Schéma 114	115
Schéma 115	116
Schéma 116	119
Schéma 117	120
Schéma 118	121
Schéma 119	122
Schéma 120	123
Schéma 121	123
Schéma 122	124
Schéma 123	124
Schéma 124	126
Schéma 125	127

Schéma 126	128
Schéma 127	129
Schéma 128	131
Schéma 129	132
Schéma 130	134
Schéma 131	136
Schéma 132	137
Schéma 133	137
Schéma 134	138
Schéma 135	139
Schéma 136	140

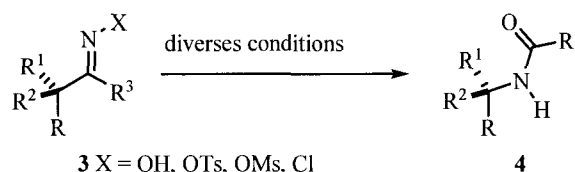
INTRODUCTION

Les *N*-hétérocycles possédant un atome d'azote situé entre un ou deux centres chiraux sont retrouvés de manière omniprésente dans la nature. Ils sont aussi fréquemment d'importantes cibles pharmaceutiques grâce à leurs nombreuses activités biologiques.¹ Cette famille de molécules est grandement employée en synthèse asymétrique comme précurseurs de réactifs, de catalyseurs ou même comme ligands.² Il existe donc une forte demande pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse vers ce type d'hétérocycle.³ La migration [1,2] d'un groupement nucléophile carboné sur un atome d'azote est une des méthodes les plus fréquemment utilisées pour la formation de liens carbone-azote (C-N) chiraux. Les migrations stéréospécifiques de ce type, tels que les réarrangements impliquant des dérivés d'acides carboxyliques chiraux⁴ et les réarrangements de Beckmann,⁵ de Stieglitz⁶ et de Schmidt,⁷ sont des réactions offrant une manière prévisible pour la formation de ce type de liens (schéma 1).

Réarrangements de dérivés d'acides carboxyliques



Réarrangement de type Beckmann



Réarrangement de type Schmidt

Réarrangement de type Stieglitz

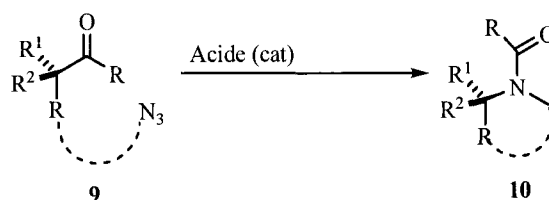
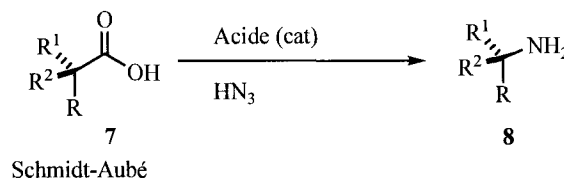
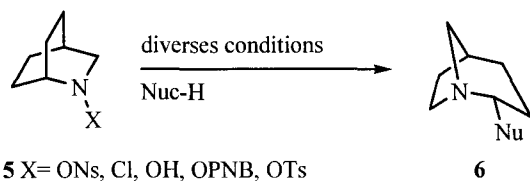


Schéma 1

Certains de ces réarrangements impliquent des intermédiaires réactionnels bien définis, tels des ions nitréniums, *N*-acylnitréniums ou nitrènes (figure 1), tandis que d'autres n'impliquent aucun intermédiaire mais plutôt un mécanisme concerté. La thèse d'Alexandre Drouin inclut une revue de la

littérature sur les réarrangements de molécules azotées ainsi que leurs intermédiaires réactionnels possibles.⁸ Toutefois, une discussion sur les intermédiaires nitréniums et *N*-acylnitréniums ainsi que les réarrangements pouvant inclure ces types d'intermédiaires sera abordée de façon plus pointue et fondamentale dans cette introduction pour le bénéfice du lecteur de cette thèse.

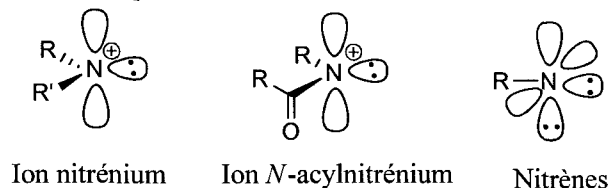


Figure 1 Intermédiaires réactionnels possibles impliqués dans les réarrangements de molécules azotées

I.1 Les ions nitréniums

I.1.1. Définition, historique et structure

Les ions nitréniums sont des intermédiaires réactionnels bivalents et cationiques ayant pour formule générale $RR'N^+$. Ils sont les analogues isoélectroniques azotés des carbènes ($RR'C$).⁹ Comme ceux-ci, les ions nitréniums sont des espèces extrêmement réactives. De ce fait, même si cette espèce est connue depuis la fin du 19^e siècle,¹⁰ il y a eu une longue controverse sur son existence jusqu'au début des années 1970.¹¹ L'existence même des ions nitréniums n'était donc qu'hypothétique à cette époque mais expliquait bien la distribution de produits retrouvés lors du clivage hétérolytique des liens N-X.¹² Depuis, leur existence a été démontrée.¹³ Récemment, un temps de vie de seulement 80 à 200 ns a été déterminé pour certains de ces intermédiaires réactionnels et ceci mesuré par photolyse éclair au laser.^{9a}

Tout d'abord, d'un point de vue historique, les ions nitréniums ont longtemps été étudiés pour leur implication dans les dommages causés à l'ADN. Il a été proposé que certaines amines aromatiques pouvant se retrouver dans les cellules provoqueraient une mutation de l'ADN par l'intermédiaire des ions arylnitréniums (schéma 2).¹⁴ Ces amines aromatiques carcinogènes (**11**) subissent une oxydation suivie d'une estérification par voie enzymatique. Ensuite, les dérivés **13** et **14** formés génèrent probablement des ions arylnitréniums (**15**) qui réagiraient avec les bases guanines de l'ADN. Ces nouvelles bases (**16**) une fois transcrites causent une mutation de l'ADN et peuvent ainsi transformer une cellule saine en une cellule cancéreuse.

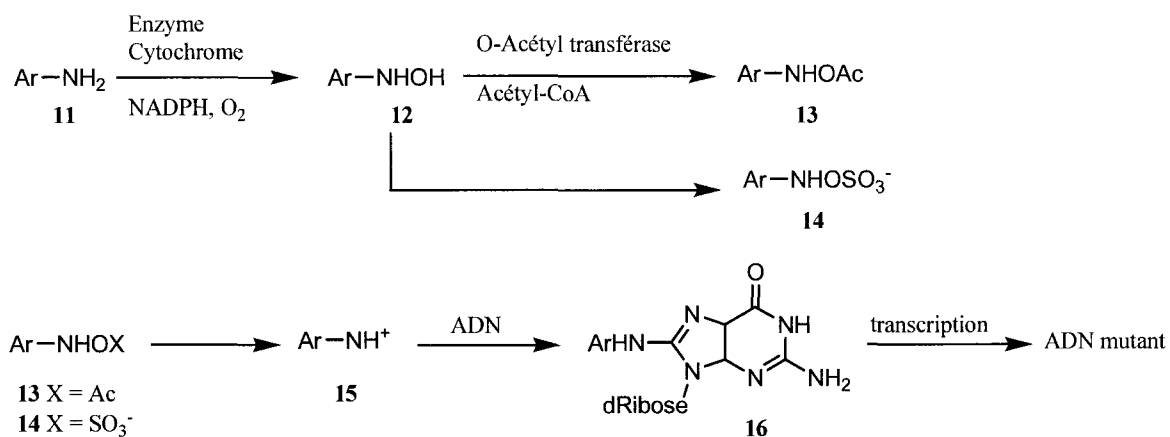


Schéma 2

D'un point de vue synthétique, théorique et réactionnel, ce n'est qu'en 1962 qu'une étude plus approfondie des ions nitréniums a été entreprise par le groupe de Gassman.^{11a} Leur but était de répondre aux interrogations suscitées par l'existence des ions nitréniums.¹² Tout d'abord, au cœur de ce débat reposait la question de l'état de spin de ces ions générés en solution et de leur réactivité.^{6,9} Comme les carbènes, ces intermédiaires réactionnels possèdent deux niveaux électroniques possibles qui sont bas en énergie, soit l'état singulet et l'état triplet (figure 2).¹¹

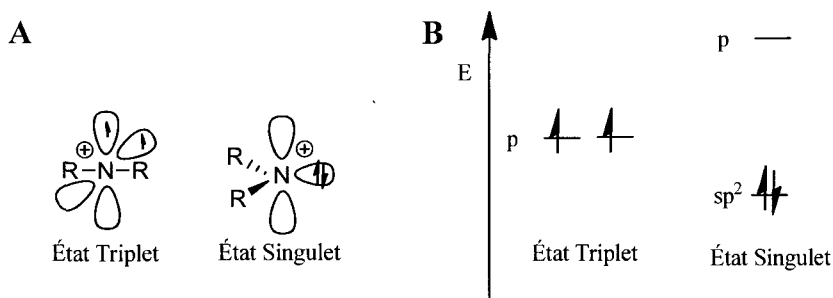
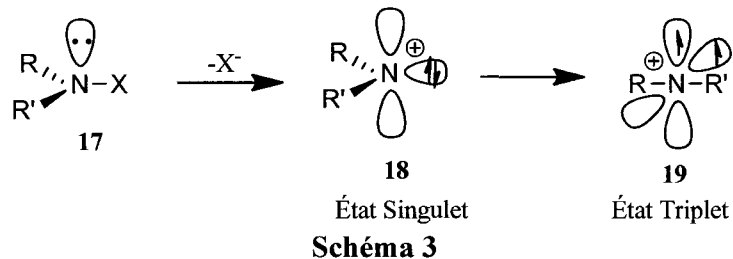


Figure 2 Portrait simplifié des: A) orbitales non-liantes et B) niveaux d'énergies des orbitales des ions nitréniums.

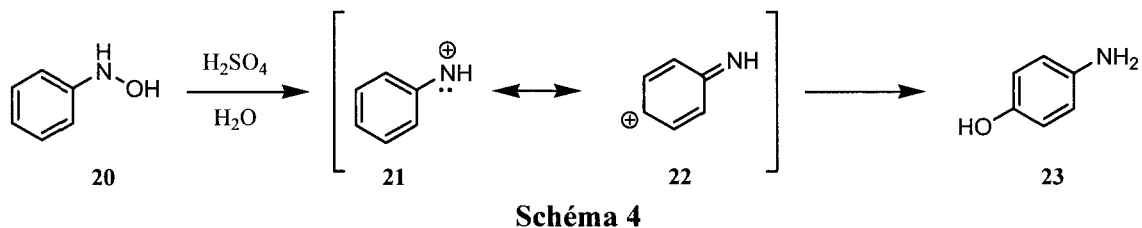
À l'état triplet, les électrons sont de spins parallèles. Selon les calculs de Lee et Morokuma,¹⁵ l'état triplet de H₂N⁺ serait linéaire (angle HNH de 180°). L'hybridation de l'atome d'azote est donc sp et chacun des électrons se retrouve dans une orbitale non-liante p, les deux orbitales p étant orthogonales (figure 2). Par contre, à l'état singulet, les électrons sont de spin antiparallèle. Les calculs fait pour H₂N⁺ donnent un angle HNH voisin de 120° et, donc, une hybridation de l'azote voisine de sp².¹⁵ Les deux électrons se retrouvent seulement dans l'orbitale sp² (ou σ non liante), laissant l'orbitale p vide. Toujours selon les calculs de Lee et Morokma, l'état triplet de H₂N⁺ serait plus stable que l'état

singulet, ce qui s'explique par des répulsions électroniques moins fortes dans l'état triplet. D'après la loi de conservation de spin, pour générer l'état triplet **19**, un réactif tel que **17** devrait d'abord passer par l'état singulet **18** (schéma 3).



Par conséquent, si l'état singulet est de durée suffisamment longue pour que l'inversion de spin ait lieu, l'état singulet **18** se convertira en état triplet plus stable **19** par croisement inter-système. L'état triplet réagira donc potentiellement comme un radical cation et l'état singulet plutôt comme un carbocation.^{11,12} Toutefois, il faut noter que les ions nitréniums diffèrent des autres ions positivement chargés, car ils possèdent une charge positive et une paire d'électrons non-liante. Donc, même si ces intermédiaires sont semblables aux carbocations à l'état singulet, ceux-ci devraient avoir une réactivité différente. En effet, le noyau d'azote, comparativement au carbone, a une plus grande instabilité lorsqu'il est positivement chargé grâce à sa plus grande électronégativité.

Les premiers exemples, dans la littérature où la formation d'ions nitréniums était probable, ont été rapportés par les groupes de Bamberger¹⁰ (schéma 4) et Stieglitz⁶ (schéma 5).



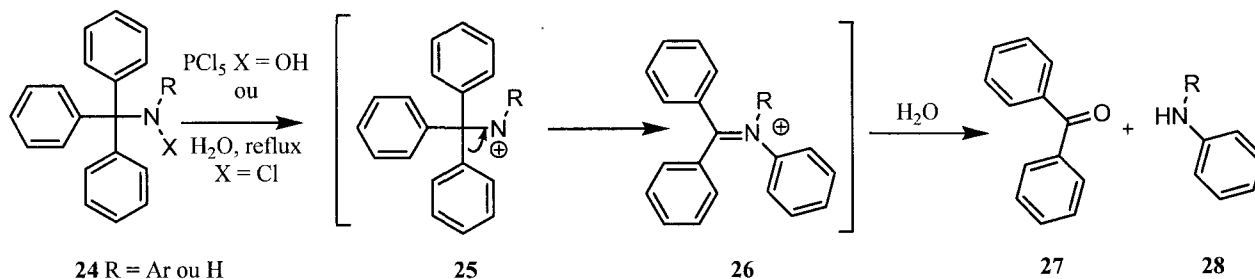


Schéma 5

Bamberger a observé le réarrangement de l'hydroxylamine **20** en aminophénol **23** lors de l'exposition de celle-ci à un milieu acide, tandis que Stieglitz a observé la migration d'aryles lors de l'hydrolyse d'hydroxylamines ou de *N*-chloramines substituées **24** conduisant à la formation de la cétone **27** et de l'amine substituée **28**. Ces deux types de réactions peuvent impliquer des intermédiaires réactifs tels les ions nitréniums **21** et **25**, respectivement. Par contre, il faut noter que ce ne sont pas les seuls types d'intermédiaires possibles. Dans chaque cas, on a un précurseur initial possédant un substituant aryle ou un hydrogène (schémas 4 et 5). Il est connu que ces groupements peuvent migrer sur des centres radicalaires ou cationiques.¹¹ Ceci peut donc porter à confusion sur le type d'intermédiaire réactionnel présent dans ces deux exemples.

Afin de résoudre cette ambiguïté, l'équipe de Gassmann a décidé d'étudier la formation des ions nitréniums à partir des substrats ne possédant que des groupements alkyles.¹² Les alkyles sont connus pour leur tendance à ne migrer que sur des centres cationiques, et non sur des centres radicalaires.^{11,16} Tout d'abord, ces chercheurs ont étudié de nombreux systèmes aza-terpéniques et aza-bicycliques. Les versions carbonées de ceux-ci sont connues pour générer des produits de réarrangement du squelette par l'intermédiaire de carbocations.¹⁷ Par exemple, l'isobornéol **29** va se transformer en camphène **32** par une migration nucléophile 1,2 d'un groupement alkyle lors de la formation du carbocation **30** en milieu acide (schéma 6).

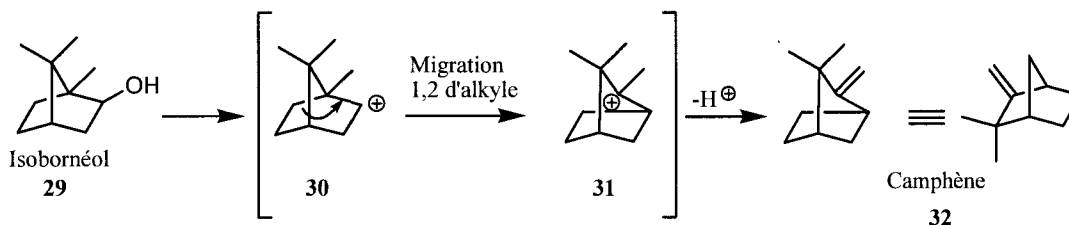


Schéma 6

Il est proposé que les ions nitréniums à l'état singulet possèdent une réactivité semblable à celle des carbocations. L'observation des produits de réarrangement du squelette dans les systèmes azotés serait donc une preuve de l'existence des ions nitréniums à l'état singulet. Toutefois, il faut noter que l'état triplet des ions nitréniums peut aussi opérer lors de ces réactions. Cet état électronique fait un radical cation. Un radical cation est connu pour être un excellent arracheur d'hydrogènes.¹⁸ Des produits d'arrachement d'hydrogènes seront alors générés si l'état triplet est impliqué.

L'un des exemples les plus significatifs de l'étude de la migration d'alkyles est la solvolysse de la *N*-chloramine bicyclique **33** (schéma 7) par Gassmann.¹⁹

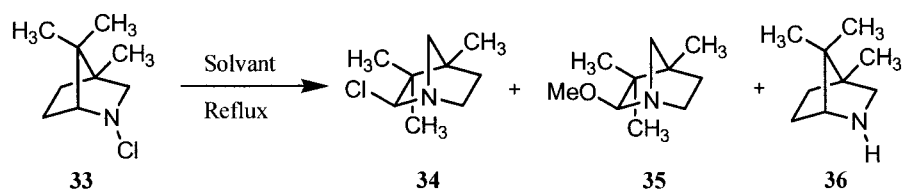
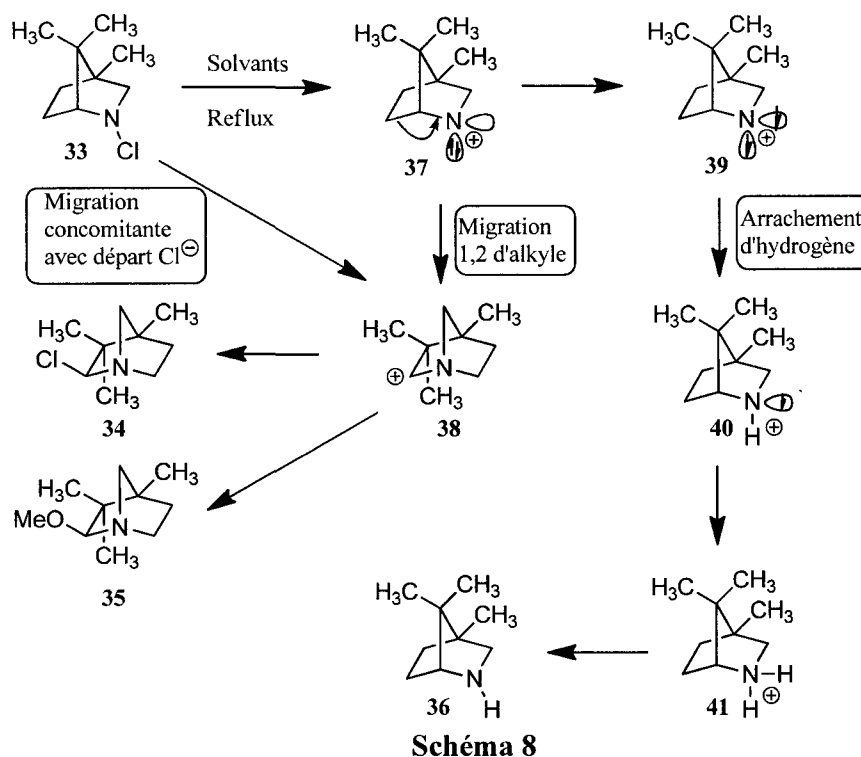


Schéma 7

Cette réaction a démontré la formation de deux produits de réarrangement du squelette (**34** et **35**) et un produit d'arrachement d'hydrogène (**36**). La réaction a été effectuée dans une variété de solvants (tableau 1) et, dans tous les cas, la formation des produits **34**, **35** et **36** a été observée avec différents ratios. La génération des produits de réarrangement passe par un ion nitrénium intermédiaire **37** à l'état singulet (schéma 8).



Premièrement, la *N*-chloramine **33** va s'ioniser en nitrenium singulet **37** par le clivage hétérolytique du lien N-Cl.²⁰ Une migration 1,2 d'alkyle aura lieu afin de générer le carbocation plus stable **38**. Ce dernier sera ensuite piégé par l'ion chlorure ou le solvant nucléophile du milieu réactionnel pour générer **34** et **35** respectivement. Il est à noter que l'intermédiaire **38** peut aussi résulter d'une migration 1,2 d'alkyle concomitante avec le bris hétérolytique du lien N-Cl. Ces deux voies ne peuvent pas être discriminées. De plus, pour ce type de système, on peut aussi envisager que la réaction procède via un carbocation non classique (carbonium) plutôt qu'un carbocation.²¹

Le produit d'arrachement d'hydrogène (**36**) provient de l'état triplet du système. L'ion nitrenium singulet **37** peut subir un croisement inter-système pour passer à l'état triplet **39**. Ce type de système est connu pour être un excellent arracheur d'hydrogène et va donc arracher un hydrogène du méthanol pour générer **40**. Cet espèce va par la suite réaliser un deuxième arrachement d'hydrogène jusqu'à l'ammonium **41** qui sera ensuite neutralisé à la fin de la réaction pour donner le produit **36**.

Afin de valider la présence de l'état triplet, Gassmann a étudié l'effet des solvants à atomes lourds, c'est-à-dire des solvants possédant au moins un atome de grand nombre atomique, sur la composition

des produits lors de la solvolysse de **33** (tableau 1). Les solvants de ce type sont connus pour augmenter la probabilité d'inversion de spin entre l'état singulet et l'état triplet par le couplage de spin et de moments angulaires orbitales.²² L'utilisation de ce type de solvant devrait donc augmenter la quantité de **36** lors de la réaction.

Tableau 1 Distribution des produits obtenus lors de la solvolysse de la *N*-chloramine **33**.

Entrée	Solvant ^a	Rendement %			% Produit état singulet	Ratio Singulet/ Triplet
		34	35	36		
1	MeOH	59	20	7	79	11.3
2	MeOH/C ₆ H ₁₄	56	10	8	66	8.2
3 ^b	MeOH/ <i>p</i> -Br-C ₆ H ₁₄	33	10	25	43	1.7
4	MeOH/CCl ₄	13	<1	59	13	0.22
5	MeOH/CHCl ₃	4	<1	63	4	0.06
6	MeOH/CHBr ₃	~1	<<1	45	1	0.02

a) Toutes les réactions ont été effectuées avec un mélange 1:1 v/v entre les divers solvants. b) La réaction a été effectuée avec 1 mL MeOH pour 1 g de *p*-Br-C₆H₁₄.

Comme l'indiquent les résultats du tableau 1, la présence des solvants halogénés a un effet très dramatique sur les rapports de produits. Une comparaison des ratios de produits obtenus entre le mélange méthanol-bromoforme et le méthanol pur (entrée 1 vs. 6) montre une augmentation du rapport des produits singulet/triplet de 500 fois. Les autres solvants à atomes lourds suivent cette même tendance mais ont un impact moins significatif. Selon l'auteur, ceci est une preuve flagrante de l'implication de l'ion nitrénium à l'état triplet dans la formation de l'amine **36**. En effet, comme mentionné ci-haut, il est connu que les atomes lourds présents soit sur le substrat ou dans milieu réactionnel (solvant) ont tendance à accélérer le croisement inter-système.²³ Une augmentation de la quantité de produits provenant de l'état triplet en leur présence démontrait donc que l'ion nitrénium était bel et bien formé lors de ces réactions.

L'utilisation des *N*-chloramines comme source de nitréniums à l'état singulet et triplet n'a pas été chaudement accueillie par toute la communauté scientifique.^{12b,24} Certains auteurs étaient en désaccord avec leur utilisation, car celles-ci sont connues pour avoir plusieurs voies de décomposition possibles

dont le bris homolytique du lien N-Cl.²⁵ La formation de **36** pourrait donc provenir du bris homolytique de ce lien suivi d'un arrachement d'hydrogène du solvant par le radical formé et non de l'état triplet du nitrenium. Si c'est le cas, les différents modes de réactivité précédemment décrits seraient donc invalides.

Afin de résoudre cette ambiguïté mécanistique, le groupe de Hoffman, en 1985, a effectué l'ionisation de diverses *N*-arylsulfonyloxylamines. Il a ensuite comparé les résultats obtenus avec les exemples de "nitreniums" de la littérature.^{12b} Contrairement aux *N*-chloramines, ce type de précurseur subit des migrations nucléophiles d'alkyle vers l'azote avec de bons rendements et ceci sans formation d'amine secondaire. Par exemple, la solvolysse de l'aza-bicycle **42** dans une solution d'acétate d'éthyle n'a donné que le produit **43** (48%), sans trace de l'amine **36** (schéma 9).

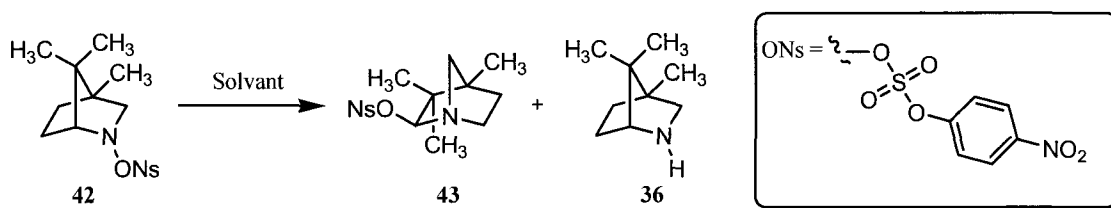


Schéma 9

Cette réaction a ensuite été répétée dans un mélange 1:1 chloroforme/EtOAc afin de comparer les résultats obtenus avec ceux de Gassmann. L'ajout d'un solvant halogéné avait conduit à une augmentation à 65% de rendement pour la formation de l'amine **36**. Dans ce cas-ci, aucune trace de l'amine **36** n'a été observée et une optimisation des conditions de la réaction avec ce système de solvants a amélioré le rendement en **43** jusqu'à 71%.

Afin d'expliquer les résultats obtenus, le groupe d'Hoffman a poursuivi une comparaison exhaustive des données de la littérature sur l'effet du groupement partant, du solvant et de la structure du précurseur.^{12b,26} Il a d'abord déterminé que la structure du précurseur joue un rôle important lors du réarrangement. Si le groupement migrant est placé de manière antiparallèle au groupement partant, celui-ci va assister l'ionisation de manière anchimérique. Un meilleur alignement rendra le réarrangement plus probable. Dans certains cas, tel que pour la formation de **43**, le départ du groupement partant et le réarrangement peuvent être considérés comme concertés. Ce type d'alignement augmentera ainsi le rendement de la migration. Toutefois, même si ceci est le cas, cette affirmation

n'explique pas sans équivoque pourquoi un précurseur tel que **33**, ayant la même structure générale que **42**, ne donne pas uniquement du produit de réarrangement et cela dans un aussi bon rendement. Ceci, selon Hoffman, s'explique par la nature du groupement partant, des additifs et du solvant employés lors de la réaction. Suivant ces paramètres, l'une des deux voies mécanistiques de la charte suivante opérera de manière prédominante (schéma 10).

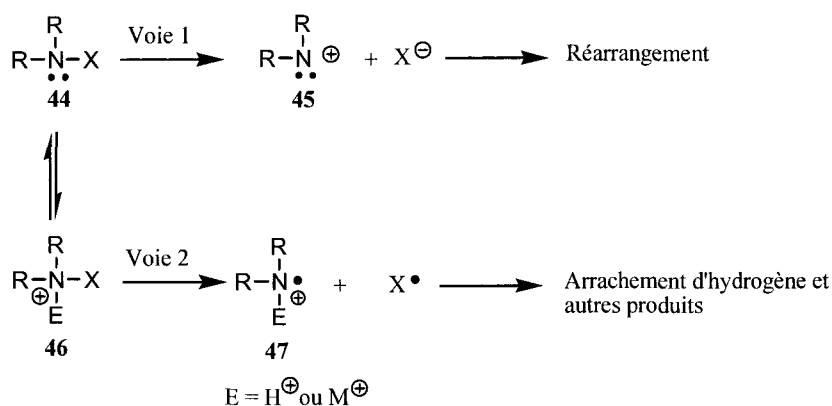


Schéma 10

Il a été démontré par plusieurs groupes que la formation de radicaux cations (**47**) peut expliquer la formation de produits d'arrachement d'hydrogènes. Ce type de radical est reconnu pour être facilement généré par la décomposition homolytique d'une amine porteuse d'un groupement partant (**46**) initialement protonée ou liée à un métal électropositif.^{12b} La compétition entre les deux voies possibles va donc être fortement dépendante de la basicité de l'amine initiale. Les groupements partants étant les plus électroattracteurs favoriseront donc l'ionisation par une baisse dans la basicité de l'azote (ex: ONs), tandis que les mauvais groupements partants (ex: -O₂CR) augmenteront la basicité de l'amine et favoriseront un mécanisme de protonation/décomposition homolytique.

Les exemples énumérés ci-haut démontrent la subtilité qui existe lors de l'interprétation des résultats obtenus avec des intermédiaires hautement réactifs tels les ions nitréniums. Un bon chercheur doit donc toujours considérer de nombreux facteurs réactionnels lors de l'emploi de ceux-ci en synthèse organique. Heureusement, depuis quelques temps, plusieurs chercheurs ont également effectué des calculs semi-empiriques et ab initio afin d'expliquer les réactivités observées avec les ions nitréniums. De plus, grâce à ceux-ci, la détermination de leur état fondamental réel, soit singulet ou triplet, a pu être réalisée.^{9,27} La différence d'énergie entre les états singulet-triplet (ΔE_{ST}) est déterminée par la différence d'énergie entre les deux orbitales non-liantes. De manière générale, ΔE_{ST} des ions nitréniums substitués

est déterminée par les facteurs stériques et électroniques de la structure. Plusieurs calculs MNDO prédisent que les ions non stabilisés (**48-51**) vont avoir un état fondamental triplet, tandis que les nitréniums cycliques ou stabilisés par des groupements donneurs (**52-55**) vont généralement être à l'état singulet. Des exemples de structures avec ces propriétés sont illustrés à la figure 3. Toutefois, il faut prendre ces résultats avec un grain de sel, car, ceux-ci sont tout d'abord de bas niveau et ne tiennent pas compte de la structure entière de la molécule et des interactions moléculaires.

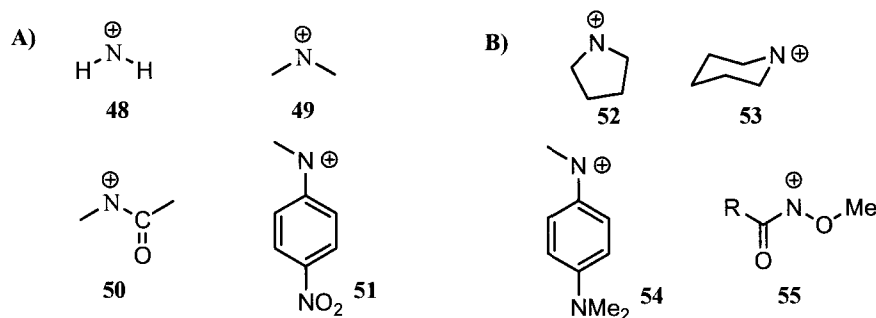


Figure 3 Exemples de nitréniums avec un niveau fondamental: A) Triplet et B) Singulet.

Une meilleure compréhension de ces entités réactives existe donc à ce jour et ceci permet à plusieurs chercheurs d'exploiter le grand potentiel synthétique qu'offrent les ions nitréniums. Toutefois, une connaissance éclairée du sujet est nécessaire avant d'affirmer l'existence de tels intermédiaires dans un mécanisme réactionnel.

I.1.2. Méthodes de formation

L'intérêt croissant de la chimie théorique et synthétique envers l'emploi des ions nitréniums a poussé de nombreux groupes de recherche à étudier leurs modes de formation. De manière générale, il existe trois grandes classes de réactions pour la génération de nitréniums : thermique, photochimique et électrochimique.

I.1.2.1. Formation par voie thermique

Tout d'abord, la méthode thermique est la classe qui a été la plus grandement étudiée. La plupart des précédents rapportés consistent en la génération d'ions nitréniums par le clivage hétérolytique de

manière S_N1 d'un lien N-X. La solvolysé des précurseurs tels les *N*-chloramines (**56**),^{11a} les *N*-sulfonyloxylamines (**59**)^{12b} et *N*-acyloxylamines (**62**)²⁸ a été grandement utilisée. Des exemples avec des *N*-bromamines (**58**),²⁹ des hydrazines non symétriques (**57**),³⁰ des sels de sulfoniums (**61**)¹² et des sels de *N*-aminopyridiniums (**63**)³¹ existent, mais ces précurseurs ont été moins fortement exploités à cause de la difficulté de leur synthèse ou du faible rendement obtenu lors de la formation des ions nitréniums correspondants.

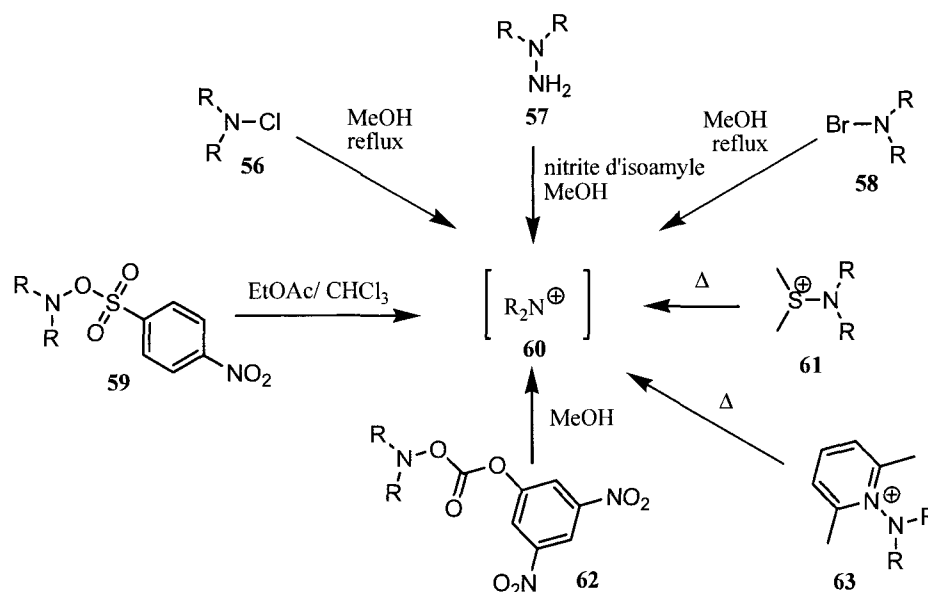


Schéma 11

La formation de nitréniums à partir d'intermédiaires réactionnels formés lors de l'ajout d'additifs est aussi possible. L'emploi d'acides de Lewis tel $AlCl_3$ ou AgX et des *N*-chloramines aliphatiques ou aromatiques en est un exemple (schéma 12, A-B).³² Ces conditions sont connues pour donner de meilleurs rendements en produits issus de la formation d'azote divalent que la méthode de méthanolyse standard. Par contre, un débat sur le type d'intermédiaire formé (radical ou nitrénium) à partir de ceux-ci a conséquemment fait en sorte que cette méthode a peu été utilisée depuis sa découverte.²⁴ Il est également possible d'employer des oxydants tels le peroxyde sulfonyle de *m*-(trifluorométhyle)phényl et l'iodobenzène bis(trifluoroacétoxy) (schéma 12, C-D). Ces conditions ne sont permises qu'avec des amines hautement stabilisées et faciles à oxyder tels des *N*-alkoxyamines³³ ou *N*-acétylalkoxyamines.³⁴ Cette deuxième méthode s'est avérée extrêmement efficace en synthèse organique et sera plus amplement discutée à la section I.1.3.

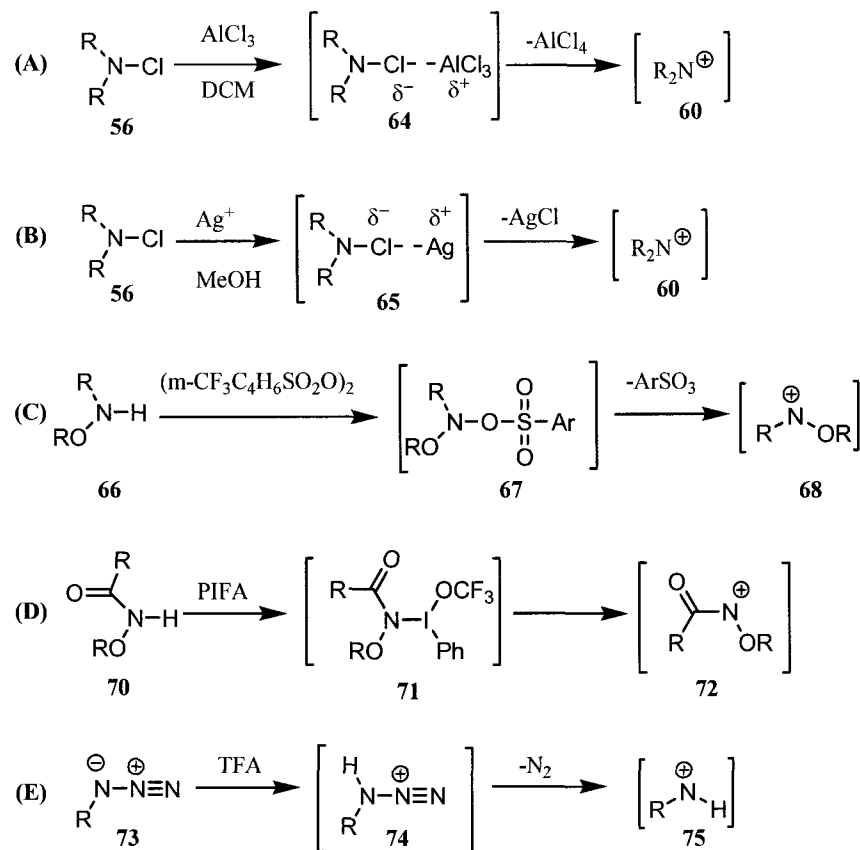


Schéma 12

La formation de nitréniums est possible par la thermolyse d'azotures aliphatiques ou aromatiques (schéma 12, E) en présence d'acide fort (ex: TFA, PPA, AlCl_3).³⁵ L'ion désiré est formé lors de la décomposition de l'azoture après protonation ou complexation de celui-ci. Par contre, il faut noter que les azotures sont reconnus pour être potentiellement explosifs et doivent être manipulés avec précaution. Ces conditions de thermolyse en présence d'acide fort sont également valables pour les *N*-hydroxylamines telles qu'illustrées à la section I.1 pour le réarrangement de Bamberger (schéma 4).

Malgré les nombreux exemples de formation de nitréniums par thermolyse, l'interprétation des résultats obtenus avec cette méthode peut parfois être très complexe. Comme démontré à la section I.1.1, il existe de nombreuses voies possibles pour le clivage du lien N-X (homolytique ou hétérolytique). De plus, il y a souvent la possibilité du réarrangement concerté des précurseurs lors de l'emploi de ces conditions de réactions. Alors, il y a donc de multiples produits formés lors de ces réactions. Parfois, il existe même des réactions en compétition avec la décomposition du précurseur lors de la formation des nitréniums. Par exemple, lors de la décomposition de l'hydrazine 76, la réaction peut d'une part former

le nitrénium **37** désiré par l'extrusion d'azote moléculaire ou former l'amine **36** non désirée par la libération de l'oxyde nitreux (schéma 13).

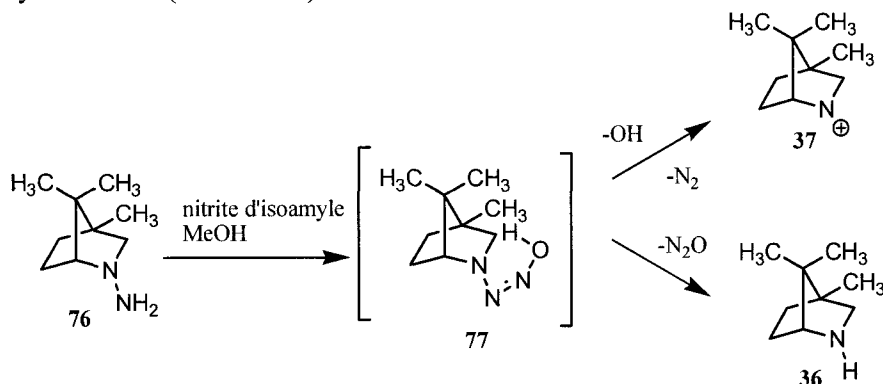


Schéma 13

Il faut donc toujours considérer ces facteurs lors de la formation d'intermédiaires hautement réactifs tels que les nitréniums par la voie de la thermolyse.

1.1.2.2. Formation par voie photochimique

La génération photochimique de nitréniums présente plusieurs avantages significatifs par rapport à la génération thermique. Tout d'abord, les photoprécurseurs sont généralement thermiquement stables. Les ambiguïtés dues à la présence de produits provenant de la décomposition peuvent donc être évitées. En second lieu, la génération photochimique permet la préparation sélective des ions nitréniums à l'état triplet par l'intermédiaire de sensibilisateur. Alors, la réactivité de cet état peut être étudiée de manière définitive. Finalement, la caractérisation de ces ions peut être faite soit par photolyse éclair au laser ou par l'isolation à l'intérieur de matrice.³⁶ Malgré ces avantages, la plupart des méthodes de ce type sont limitées à certains précurseurs et ne peuvent être utilisées de manière générale en synthèse organique.

Au début des années 1990, il y a eu une recrudescence de l'étude des nitréniums par voie photochimique. Tout d'abord, le groupe de Falvey a fait la première caractérisation de ces intermédiaires réactifs, le nitrénium **79** dans ce cas, à partir de l'anthralium **78** par photolyse éclair au laser.³⁶ Toutefois, même si ceci était une grande découverte, cette méthode n'était utile que pour la génération d'arylnitréniums possédant une fonctionnalité carbonyle (**79**).

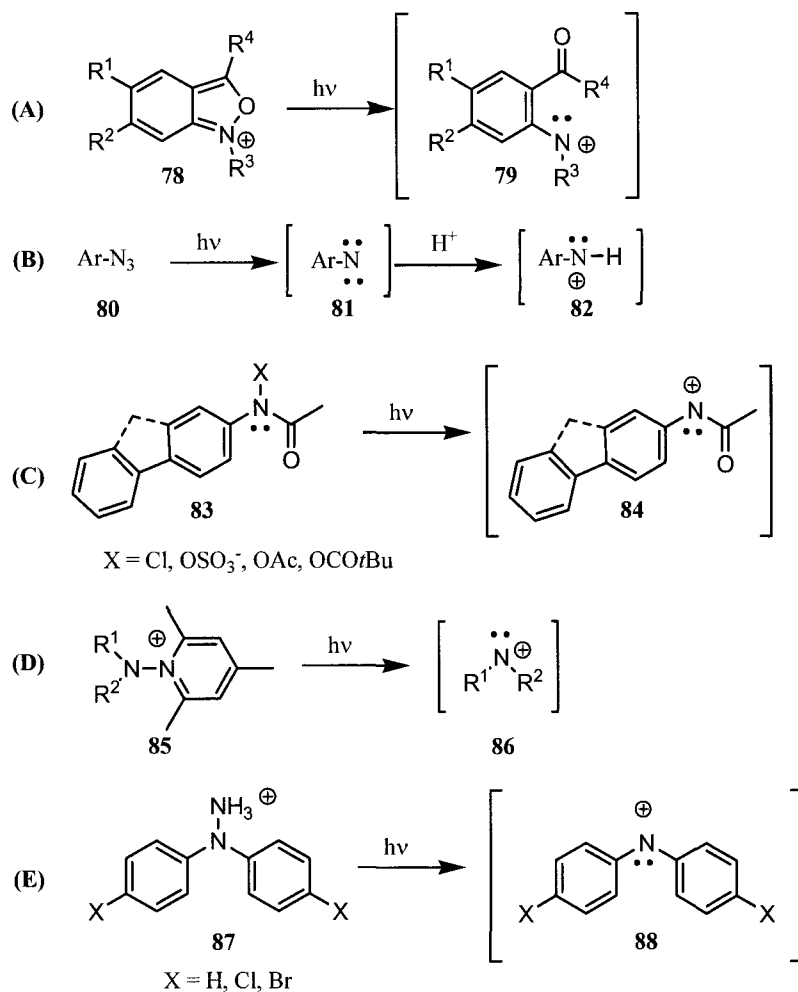


Schéma 14

Le groupe de McClelland a ensuite développé une méthode générale pour la formation de nitreniums monosubstitués.³⁷ Ceux-ci sont formés lors de la photolyse d'azotures d'aryles (**80**) en milieu polaire protique ou aqueux par la protonation rapide de l'arylnitrène formé. Ce même groupe avait démontré préalablement que la photolyse d'ester d'hydroxylamides ou de *N*-chloramides biphenyliques peut générer des ions nitreniums si la bonne longueur d'onde est utilisée (schéma 14, C).³⁸ Par contre, ces précurseurs donnent des mélanges de produits provenant de bris hétérolytiques et homolytiques lors de leur photolyse. Ceci est un désavantage de leur emploi. Ensuite, les ions *N*-aminopyridines (**85**) ont été exploités par les groupes d'Abramovitch et de Falvey.³⁹ Ceux-ci se sont révélés comme d'excellents précurseurs pour la formation de nitreniums de manière générale dans divers solvants. Par contre, leur synthèse est très laborieuse, ce qui constitue un obstacle pour leur application en synthèse. Récemment, le groupe de Falvey a démontré la formation de diarylnitreniums par le clivage hétérolytique du lien N-

N d'hydrazines (**87**) à l'aide de la lumière UV.⁴⁰ Les précurseurs de cette méthode sont faciles à synthétiser et réagissent très rapidement une fois générés.

I.1.2.3. Formation par voie électrochimique

L'oxydation des amines en dérivés nitréniums correspondants peut se faire par voie électrochimique. Le groupe de Riecker en a fait la démonstration en 1990 lors de l'oxydation à deux électrons de diarylamines (**89**).⁴¹ Toutefois, cette méthode n'a jamais été exploitée depuis car l'oxydation de diarylamines était en compétition avec leur polymérisation.⁴² Seulement des amines aromatiques hautement encombrées peuvent être utilisés par cette méthode.

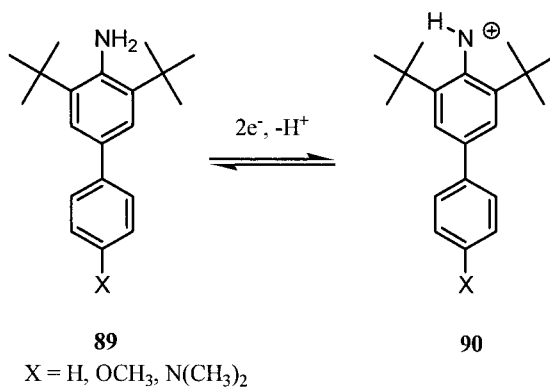


Schéma 15

I.1.3. Réactivité, stabilité et réarrangements.

La réactivité des ions nitréniums dépend de l'état de spin de ces ions générés en solution, de leur stabilité et de leur mode de formation. Comme discuté préalablement, ces intermédiaires peuvent exister à l'état de spin singulet ou triplet. L'état dans lequel ils se trouvent est tout d'abord relié à leur structure. D'après les calculs, les ions non stabilisés vont avoir un état fondamental triplet, tandis que les nitréniums cycliques ou stabilisés par des groupements donneurs seront généralement à l'état singulet (figure 3).²⁷ La stabilité des ions nitréniums va également dicter le temps de vie et conséquemment le potentiel de réactivité que ces intermédiaires réactionnels posséderont. Nous allons voir dans cette section que les applications en synthèse des ions nitréniums demeurent limitées, principalement à cause de leur existence passagère comme intermédiaires de réaction, à l'exception des ions nitréniums

stabilisés par un groupement voisin électrodonneur (aryle, alkoxy ou azote, inter alia).⁴³ Les arylnitreniums et les *N*-acylnitreniums, tels qu'illustrés à la figure 4, sont des exemples d'électrophiles puissants qui ont démontré pouvoir aisément réagir de manière inter- ou intramoléculaire avec une gamme d'espèces nucléophiles. Ces ions possèdent tous un groupement stabilisateur tel un aryle ou un hétéroatome.

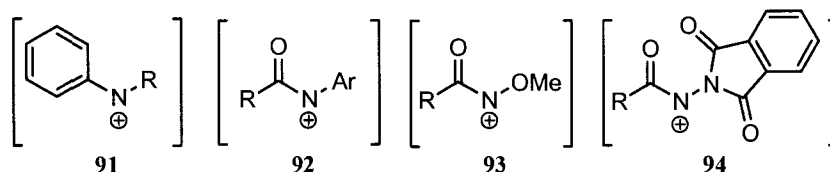
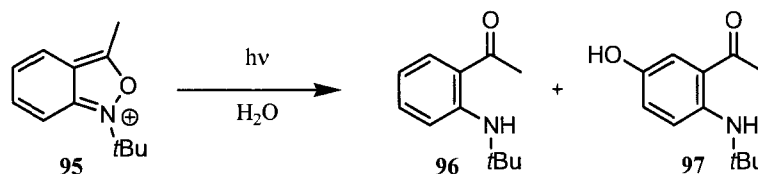


Figure 4 Exemples de nitreniums stabilisés employés en synthèse organique.

La chimie des nitreniums à l'état singulet est largement plus riche et intéressante d'un point de vue synthétique que celle des nitreniums à l'état triplet. De manière générale, les nitreniums peuvent réagir dans cet état avec des nucléophiles σ , des liaisons π (ex: oléfines, aryles), et par réarrangement.¹¹ Par ailleurs, à l'état triplet, il a été proposé que les nitreniums réagissent comme des radicaux cations.¹² Cette différence de réactivité qui existe entre les états triplet et singulet a été prouvée de manière définitive par le groupe de Falvey en 1993.^{9a,36} Ces chercheurs ont comparé les produits observés lors de l'irradiation photochimique de divers produits tel que l'antraliium **95** en présence ou en absence d'un photosensibilisateur.



Sans photosensibilisateur	22%	74%
Avec photosensibilisateur	95 %	2%

Schéma 16

Ils ont conclu que les produits d'arrachement d'hydrogène observés lors des méthodes d'irradiation directe, tels que **96**, ne provenaient que de l'état triplet, tandis que les produits d'addition nucléophile, tels que **97**, ou de réarrangement (non illustré) provenaient plutôt de l'état singulet. Quelques études ont été faites sur la réactivité de l'état triplet depuis. En général, si cet état est présent en solution, il réagira

toujours par arrachement d'hydrogène et donnera ainsi l'amine correspondante du précurseur.⁴⁴ La chimie à l'état triplet étant moins riche que celle des nitréniums à l'état singulet, elle ne sera plus abordée dans l'immédiat et d'autre part, une discussion plus détaillée sur la réactivité des nitréniums dans l'état singulet sera discutée dans les sections qui suivent.

1.1.3.1. Piégeage à l'aide de nucléophiles n

Il existe peu d'exemples dans la littérature d'attaques directes de nucléophiles n sur l'azote divalent des nitréniums tel que les alcools, amines, thiols, etc. La plupart des exemples sont d'une part intramoléculaires et impliquent des *N*-acylnitréniums⁴⁵ tel que **98**, ou sont d'autre part intermoléculaires et impliquent directement un ion précurseur tel que **100** (schéma 17).⁴⁶ Il n'existe aucun exemple dans la littérature impliquant des aryls- ou alkyl-nitréniums. Pour les aryl-nitréniums, la voie majoritaire d'attaque du nucléophile de type n est sur le noyau aromatique et non sur l'azote lui-même (schéma 18).⁴⁷ Ceci a même été démontré par le groupe de Ford lorsqu'il a calculé la LUMO du système. Il a établi que celle-ci est majoritairement située sur l'anneau de l'aryle pour ces électrophiles et nullement sur l'azote.^{27a} Pour les alkyl-nitréniums, il n'existe aucun exemple de piégeage car la migration 1,2 des groupes alkyles et des hydrures du carbone voisin à l'azote est trop rapide (c.f. schéma 9).¹²

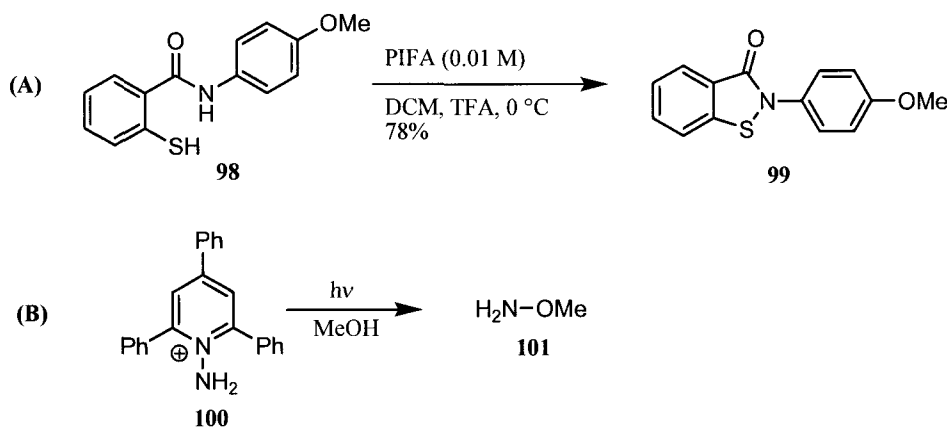


Schéma 17

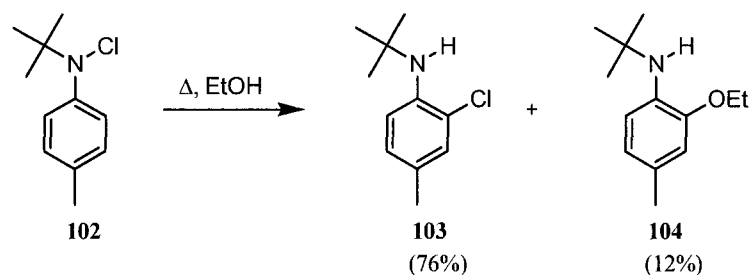


Schéma 18

1.1.3.2. Piégeage à l'aide de nucléophiles π

L'attaque directe de nucléophiles π sur l'azote divalent des nitreniums, tels des aryles, oléfines ou triples liaisons, est plus prédominante dans la littérature. La majorité des exemples sont des versions intramoléculaires et impliquent des ions stabilisés tels des *N*-acyl-*N*-acylnitréniums⁴⁸ tel que **105** (schéma 19). Dans le cas des arylnitreniums, quelques exemples existent mais un mélange de produits est toujours obtenu. Ceux-ci ont tendance à réagir également sur l'anneau aromatique avec des nucléophiles de façon inter- ou intramoléculaire (schéma 19, B).^{49,35e} De ce fait, ils sont très peu utilisés en synthèse organique. Il existe quelques exemples avec des alkylnitreniums. Les groupes de Gassman, de Riddell et de Malpass ont démontré que des oléfines pouvaient cycliser sur ceux-ci en présence d'ion métallique tel Ag^+ (schéma 19, C).⁵⁰ Cependant, ces résultats ont grandement été débattus par plusieurs groupes. Ils proclament que ces réactions étaient plutôt de nature radicalaire au lieu d'être ionique.²⁴ Finalement, le groupe de Kikugawa a rapporté que des aryles pouvaient cycliser de manière intramoléculaire avec ce type de nitreniums lorsqu'ils sont formés en condition acide à partir d'hydroxylamines (schéma 19, D).⁵¹ Toutefois, ceci est le seul article impliquant ce type de cyclisation. Un mélange de deux régioisomères a été obtenu.

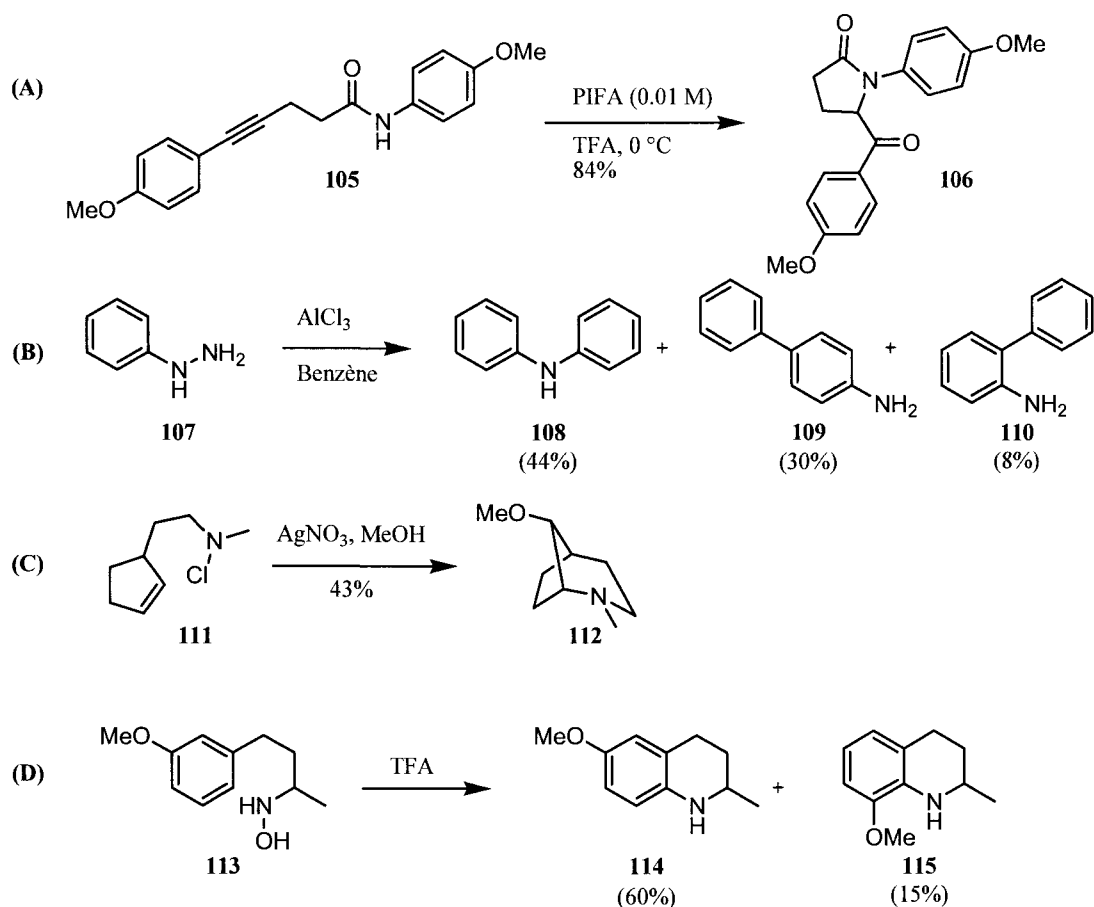


Schéma 19

I.1.3.3. Réarrangements

Une réaction de réarrangement consiste en un mouvement d'un atome ou d'un groupement d'atomes dans une même molécule.^{16a} La plupart des réactions de réarrangement implique la migration 1,2 d'un groupement avec sa paire d'électrons, tels un hydruure, un alkyle ou un aryle. Il existe plusieurs exemples de réarrangements pouvant impliquer les ions nitréniums tels les réarrangements de Bamberger (schéma 4) et de Stieglitz (schémas 5, 7 et 9) discutés à la section I.1.1 par exemple. Toutefois, dans la majorité des cas, un mécanisme concerté est souvent invoqué par manque de preuves irréfutables de l'existence d'intermédiaires nitréniums hautement réactifs.

Le réarrangement de Schmidt intramoléculaire entre un azoture et un carbocation, rapporté par le groupe de Pearson, est un autre exemple de réarrangement pouvant impliquer des ions nitréniums (schéma 20).⁵²

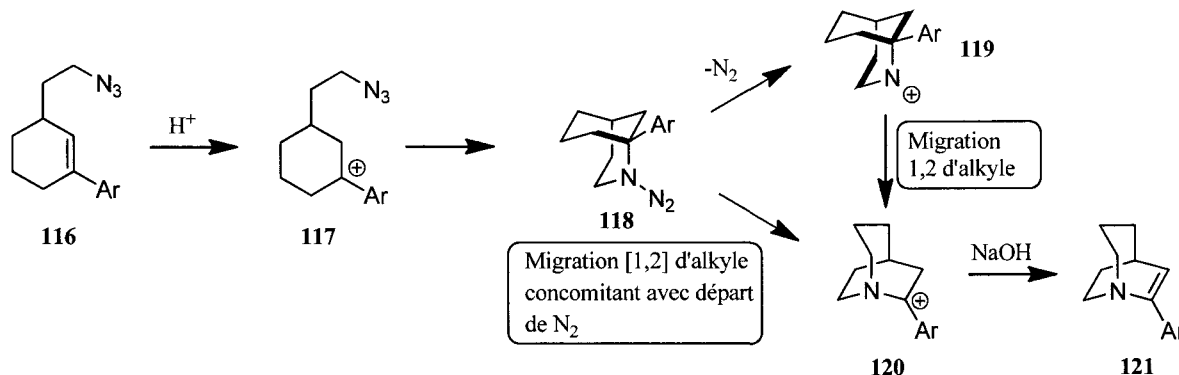


Schéma 20

Tout d'abord la réaction débute par la protonation de la double liaison pour former le carbocation **117**. Ensuite, ce dernier est piégé par l'azoture de manière intramoléculaire pour donner l'intermédiaire **118**. Celui-ci peut ensuite suivre deux voies réactionnelles: la perte d'azote suivie d'une migration 1,2 d'alkyle ou la migration [1,2] concomitante avec le départ de l'azote. L'auteur affirme qu'il est difficile de savoir par quelle voie la réaction a lieu. Cependant, la régiosélectivité de la réaction ainsi que le peu de preuves absolues dans la littérature pour l'existence d'alkylnitréniums semblent favoriser la deuxième voie. Si l'intermédiaire **119** était formé, la quasi-planéité de l'azote sp^2 permettrait la migration possible de trois liens (indiqués en gras au schéma 20). Il y a seulement le produit de la migration d'un des liens (**121**) qui est observé lors de la réaction. Un mécanisme concerté à partir de **118** est donc favorisé car seulement un lien est aligné avec le départ de l'azote gazeux et la migration de celui-ci ne peut que former le produit unique **121**.

Le réarrangement de Beckmann est un autre exemple de réaction pouvant procéder par la formation d'un ion nitrénium (schémas 1 et 21).⁵ Cette réaction permet la formation d'amides à partir d'oximes en conditions acides. Le groupe de Landsbury avait initialement proposé que cette réaction procède par la formation d'un intermédiaire nitrénium lors du clivage hétérolytique du lien N-O, suivie d'une migration 1,2.⁵³ Par contre, plusieurs preuves mécanistiques et théoriques ont démontré depuis que la réaction passe plutôt par le départ concomitant du groupement partant et la migration [1,2] pour donner l'ion nitrilium **124** qui est relativement plus stable qu'un nitrénium.

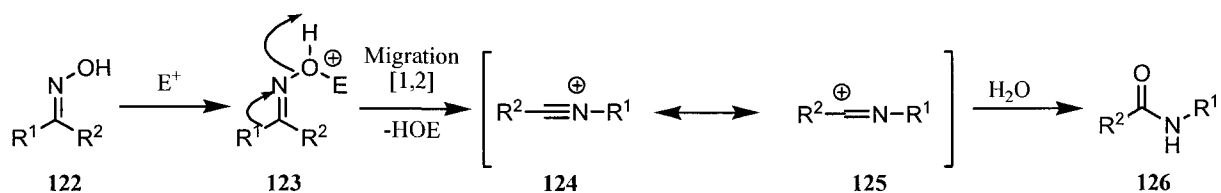


Schéma 21

En principe, des ions *N*-acylnitréniums pourraient être formés lors des réarrangements des dérivés d'acides carboxyliques tels que les réarrangements de Curtius, de Lossen et d'Hoffman (schéma 22, A à C respectivement). En général, ce type de réaction permet la formation d'un lien C-N chiral par la migration 1,2 d'un groupement alkyle ou aryle de manière stéréospécifique sur un azote possédant un groupement partant. Aucune substitution sur l'azote autre que le groupement partant n'est tolérée lors de ces réactions.

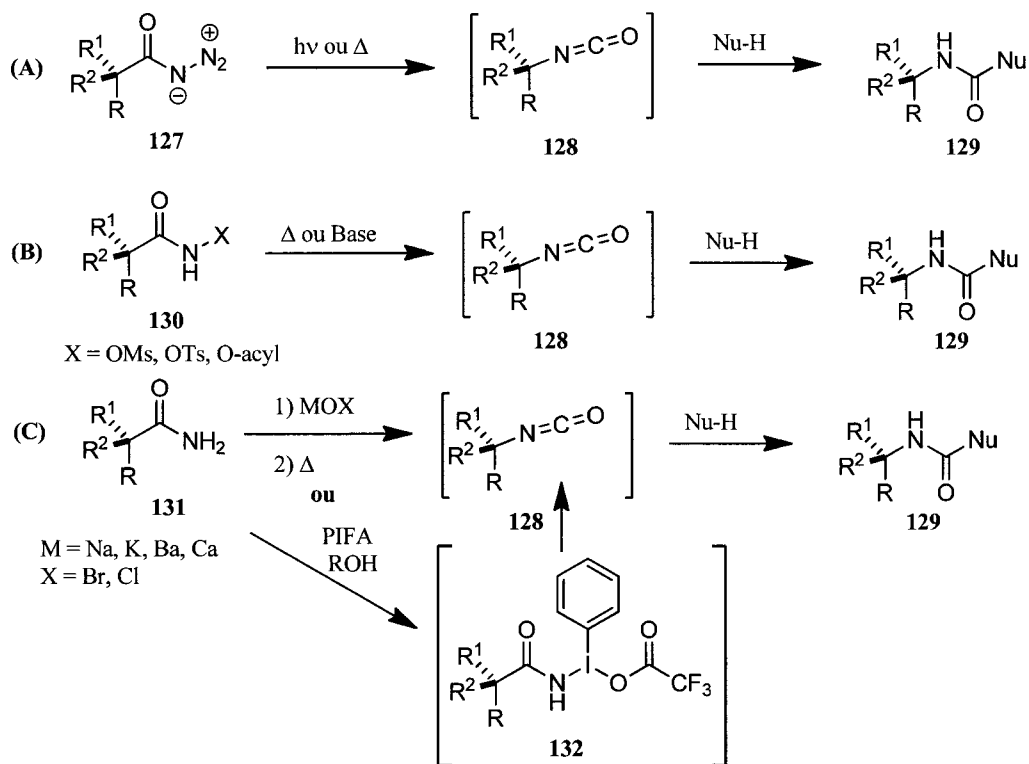


Schéma 22

Nous avons discuté au début de cette section de l'importance d'un groupement stabilisant pour la formation de nitréniums. Si un intermédiaire *N*-acylnitrénium était proposé pour un des précurseurs

démontrés au schéma 22, il serait donc hautement déstabilisé, car il ne possède aucun groupement électrodonneur sur l'azote pour le stabiliser. Les nitreniums non-stabilisés ont tendance à réagir par leur état triplet et non singulet.^{11,12,27} Or, ce type d'état ne permet pas de migrations de cette nature et ainsi ce type d'intermédiaire est peu probable lors de ces réactions. Un mécanisme concerté ou impliquant un autre type d'intermédiaire est plus vraisemblable. En effet, des intermédiaires nitrenes (**134**) ou anioniques pontés (**135**), tels qu'illustrés à la figure 5, ont d'ailleurs été proposés pour plusieurs de ces réarrangements lorsqu'ils impliquent la présence d'une base ou des conditions photochimiques. Ces intermédiaires sont formés à partir de l'anion du précurseur (**133**).

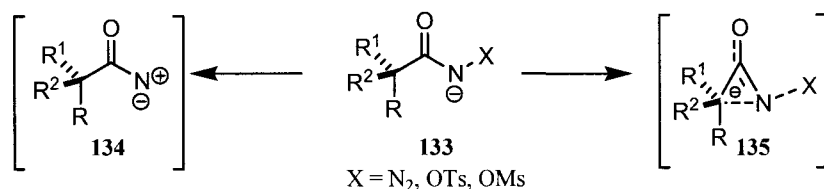


Figure 5 Intermédiaires possibles pour les réarrangements des dérivés d'acides carboxyliques.

Toutefois, la régio- et la stéréospécificité de ces réactions, ainsi que les basses valeurs ρ d'Hammett obtenues lors des études cinétiques de celles-ci, suggèrent un mécanisme plutôt concerté.⁵⁴

1.1.3.4. Exemples d'applications en synthèse organique

Les applications synthétiques des ions nitreniums avant la fin des années 1990 étaient très limitées. Les raisons pour cela étaient: leur existence passagère comme intermédiaire de réaction; les conditions dures pour leur génération; et le faible rendement du produit désiré une fois l'intermédiaire formé.⁵⁵ Par exemple, le groupe d'Abramovitch a fait la macrocyclisation de **136** initiée par la formation du nitrenium d'un azoture en conditions hautement acides.^{35d} La formation de nombreux produits lors de la réaction et la difficulté de générer le nitrenium étaient les causes responsables du faible rendement.

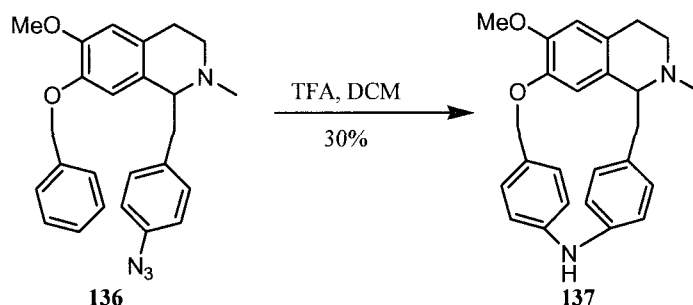


Schéma 23

Par contre, le groupe de Schell a réussi à synthétiser avec succès la δ -conicéine (**140**) avec un rendement de 92% pour deux étapes à partir de la *N*-chloramine **138**.⁵⁶

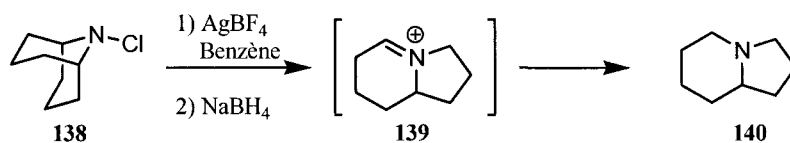


Schéma 24

Les ions *N*-acylnitréniums stabilisés ont toutefois eu plus de succès que ceux discutés ci-haut. Kiguwa, en 1989, était le premier à démontrer le potentiel de ces ions, stabilisés par un groupement voisin électrodonneur comme une alternative viable pour l'application des nitréniums en synthèse organique (schéma 25).^{43,57}

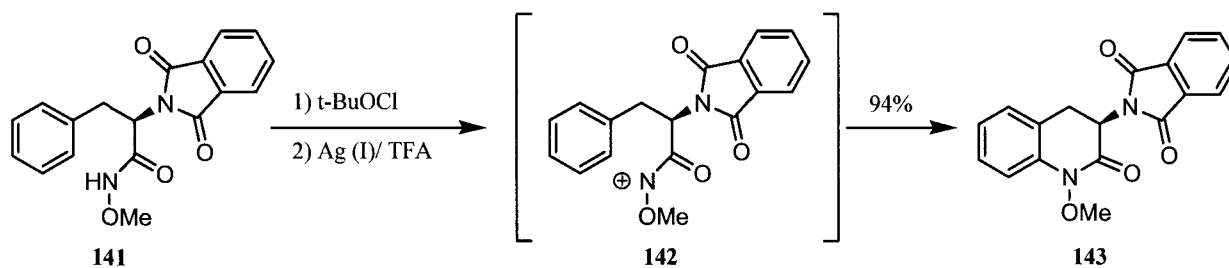


Schéma 25

Cependant, malgré un bon rendement (94%) obtenu à partir du *N*-méthoxyamide **141** dérivé de la L-phénylalanine par l'intermédiaire de l'acylnitrénium **142**, l'emploi d'un sel d'argent non miscible et une grande quantité d'acide trifluoroacétique rendaient cette méthode peu viable à grande échelle. Heureusement, ce même groupe ainsi que le groupe de McMillan ont démontré que les iodes hypervalents permettaient la formation de tels nitréniums dans des conditions douces avec de bons

rendements.⁵⁸ Cette méthodologie a été utilisée à deux reprises par le groupe de McMillan à grande échelle pour la synthèse de l'agoniste PNU-95666E du récepteur D2 (**148**, schéma 26).

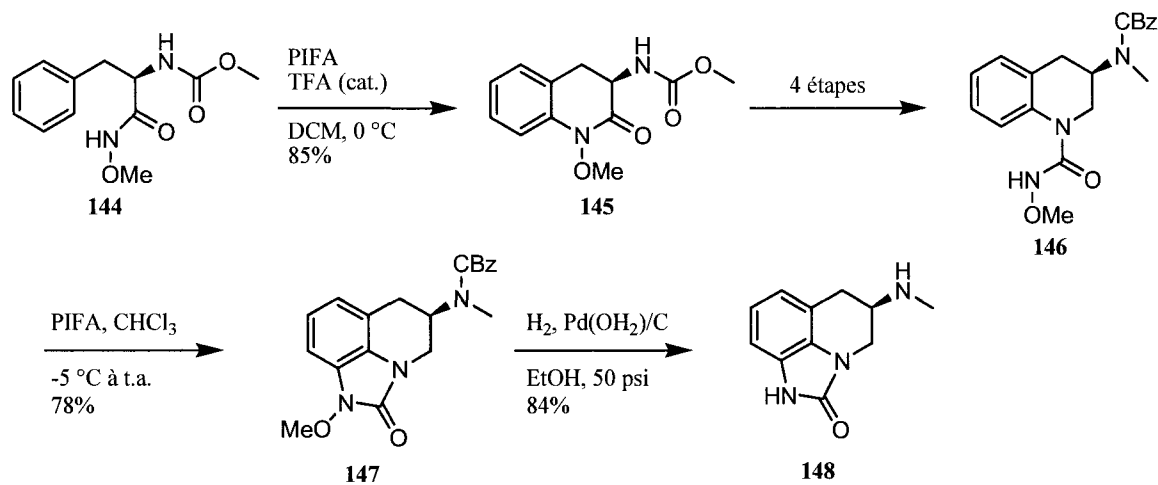


Schéma 26

Depuis ce temps, ces conditions de réaction ont permis la synthèse de nombreux *N*-hétérocycles et produits naturels par la formation de liens C-N, N-S et N-N lors de l'addition de nucléophiles σ et π de manière inter- et intramoléculaire sur les *N*-acylnitréniums correspondants.^{47,48} Dans la majorité des exemples le précurseur possède un hétéroatome ou un aryle stabilisant sur l'azote que l'on peut cliver par des réactions subséquentes. Une exception à cette règle a été démontrée par le groupe de Dominguez en 2006 lors de la formation d'un lien N-S par cette méthode.^{45a} Pour la première fois, ce groupe a établi qu'un *N*-acylnitrénium stabilisé seulement par un alkyle sur l'azote pouvait être employé (schéma 27).

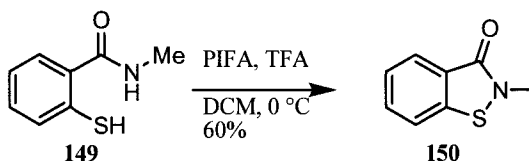


Schéma 27

Toutefois, un intermédiaire réactionnel avec un iode sur l'azote (ArCON(Me)-IPh(OCOCF₃)) qui réagirait avec le groupement thiol de manière S_N2 intramoléculaire pour obtenir le produit **150** ne peut être éliminé.

Finalement, il existe beaucoup d'exemples d'applications en synthèse organique des réarrangements d'acides carboxyliques de types Beckmann, Schmidt et Hoffmann. Comme discuté à la section I.1.3.3, la formation de nitréniums dans ces cas n'a pas été prouvée de manière irréfutable et un mécanisme concerté est plus plausible. De ce fait, aucun exemple de ceux-ci ne sera démontré dans cette section.

I.2 La découverte d'un nouveau réarrangement

En 2005, une étude plus approfondie sur la réactivité des radicaux amidyles Π_N envers les alcènes internes a été entreprise dans notre groupe par Alexandre Drouin.⁸ Les radicaux amidyles possèdent deux états de configuration électronique avec le spin localisé principalement sur l'azote, soit Σ_N et Π_N (figure 6).⁵⁹ Il est connu que l'état fondamental de ces radicaux est le Π_N .⁵⁹ Toutefois, il n'existe aucun exemple dans la littérature de l'addition de ces radicaux sur des oléfines qui implique sans équivoque cet état.⁶⁰

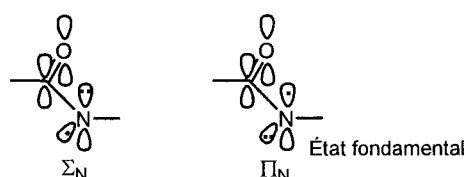


Figure 6 Représentation des deux configurations électroniques des radicaux amidyles.

Pour résoudre cette problématique, Alexandre Drouin avait préparé la *N*-chlorolactame bicyclique **151** qui ne pouvait en théorie cycliser de façon intramoléculaire qu'avec le radical dans l'orbitale p (état Π_N). L'irradiation de celle-ci n'a pas donné les produits de cyclisation 5-exo-trig **152** et/ou 6-endo-trig **153** comme prévu, mais plutôt le produit de contraction de cycle **154** (40%) et la lactame parente **155** (48%) dans un ratio quasi équimolaire.

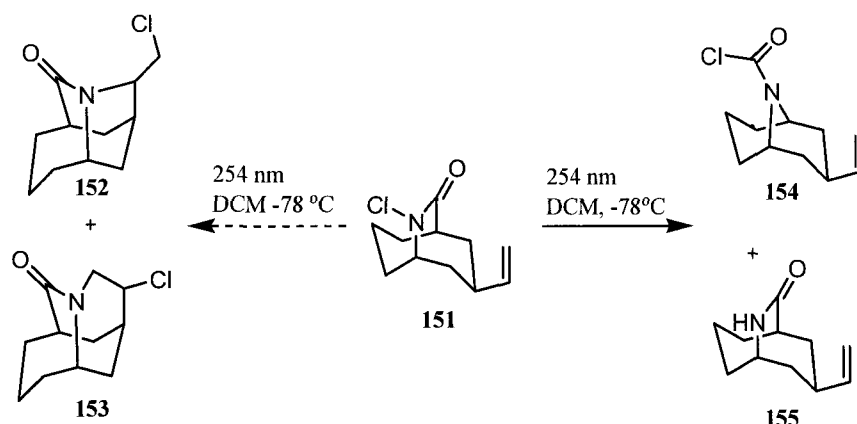


Schéma 28

La formation de ces produits était totalement inattendue et ainsi la structure de **154** a été confirmée en traitant le produit avec du méthanol pour obtenir le carbamate **156**.

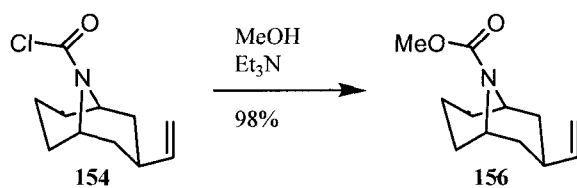


Schéma 29

Un produit tel que **154** provient en fait de la migration 1,2 d'un groupement alkyle sur un azote. Ce type de réarrangement moléculaire est très semblable à la plupart des réactions discutées à la section I.1.3.3, sauf qu'il implique une lactame et non un amide tel qu'employé dans plusieurs réarrangements comme par exemple celui de Lossen ou d'Hoffman. Cette nouvelle réaction intéressante permet donc le clivage d'un lien carbone-carbone et la formation d'un nouveau lien carbone-azote tout en formant directement un nouveau *N*-hétérocycle. Cette réaction est donc complémentaire aux méthodes existantes discutées à la section précédente. Malgré cette nouveauté, une telle contraction de cycle de lactame avait déjà été observée à quelques reprises auparavant dans la littérature comme réaction non désirée ou non générale. La section qui suit est une discussion plus approfondie sur ce type de réarrangement de lactame.

1.2.1. Précédents dans la littérature

Il existe très peu d'exemples dans la littérature sur le réarrangement des lactames. En 1963, Di Maio et Tardella ont été les premiers à découvrir une telle contraction de cycle.⁶¹ Ils ont remarqué que l'exposition de la *N*-hydroxylactame **157** à l'acide phosphorique concentré à une température de 175-195 °C produisait l'hétérocycle désoxygéné correspondant avec un rendement de 45%.

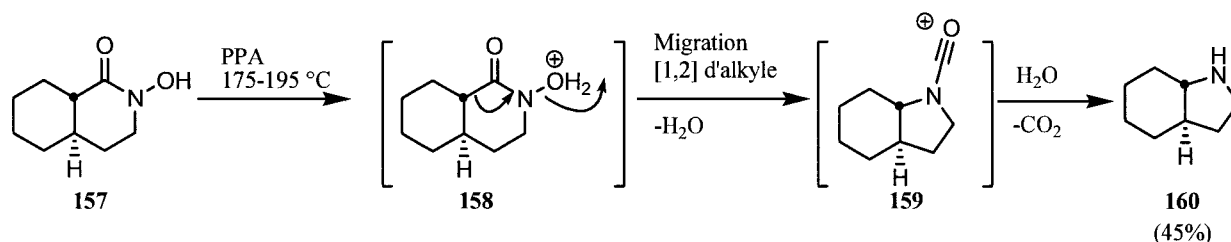


Schéma 30

L'auteur propose que la réaction procède par une migration [1,2] concertée avec le départ d'une molécule d'eau pour former l'ion *N*-acylium **159**. Ensuite, l'amine **160** est produite lors du parachèvement de la réaction par l'élimination du dioxyde de carbone formé après l'attaque d'une molécule d'eau sur l'intermédiaire **159**. Il y a un autre exemple dans la même publication utilisant des conditions identiques. Toutefois, aucun rendement n'y est rapporté. Depuis cette publication, aucun autre groupe de recherche n'a rapporté l'emploi de ces conditions de contraction de cycle.

En 1997, le groupe d'Edwards a observé une contraction de cycle similaire lors de la photolyse (schéma 31) ou la thermolyse de *N*-mésoxylactames dérivées de stéroïdes.⁶²

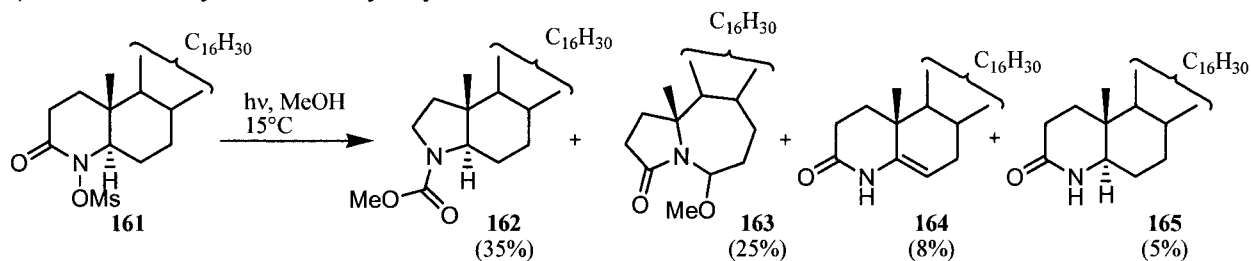


Schéma 31

Lors de la photolyse de **161**, un mélange de 4 produits a été obtenu. Les deux produits majoritaires de la réaction (**162** et **163**) résultent de la migration 1,2 d'alkyle sur l'atome d'azote. La première migration du carbone en α du carbonyle est très similaire à celle de Di Maio et Tardella. La deuxième migration

du carbone quaternaire à la jonction de cycle est semblable à une migration de type Stieglitz décrite à la section I.1.1. Un mélange semblable de produits a été obtenu lors de la thermolyse de **161** dans un tube scellé à 180 °C dans le méthanol. Malgré l'obtention des produits de contraction de cycle intéressants, le but de ce groupe était l'obtention de l'énamide **164** et non l'étude de ces nouvelles réactions. Un mécanisme a été proposé par le groupe pour l'obtention de chacun de ces produits. Par contre, une étude sur la généralité de la réaction et une exploitation de celle-ci n'a jamais été entreprise depuis. Le groupe propose un mécanisme par le clivage radicalaire du lien N-O suivi d'un transfert d'un électron entre la paire de radicaux **166** pour fournir le nitrénium **167**. Une fois celui-ci obtenu, les deux migrations d'alkyle peuvent avoir lieu afin de générer les produits **162** et **163**.

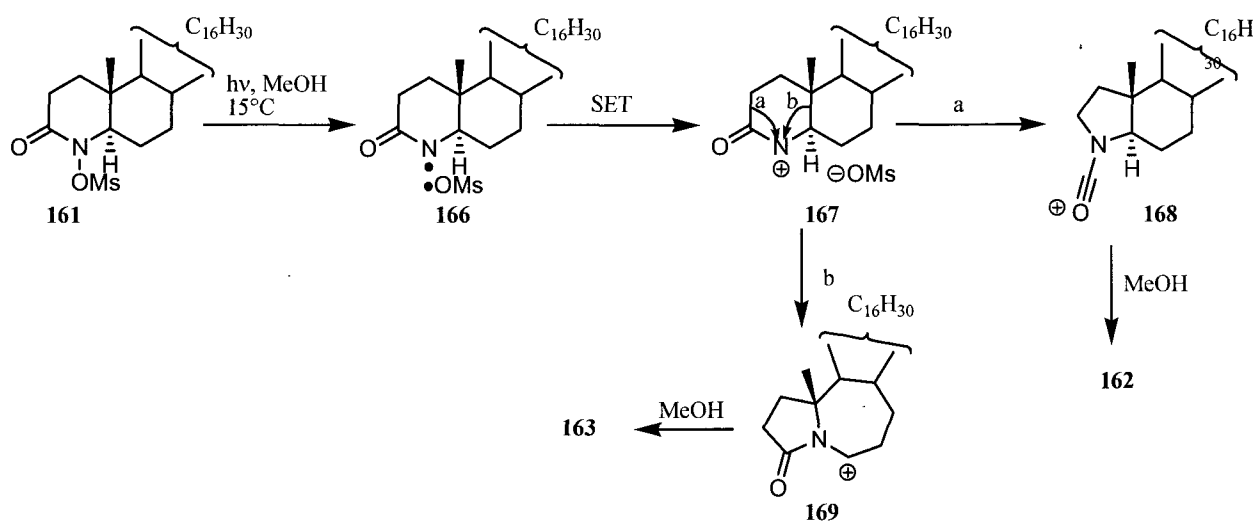


Schéma 32

Un mécanisme purement ionique a été proposé pour la thermolyse par le clivage hétérolytique du lien N-O directement au nitrénium **167**.

Il existe quelques exemples dans la littérature qui présentent une contraction de cycle similaire avec des précurseurs d'imides. Le réarrangement d'imides dans les conditions de Hoffman des dérivés de stéroïdes par le groupe de Covey en est un exemple (schéma 33).⁶³ Cette réaction permet la formation de l'amide **173** avec un rendement de 75% à partir de l'imide **170**.

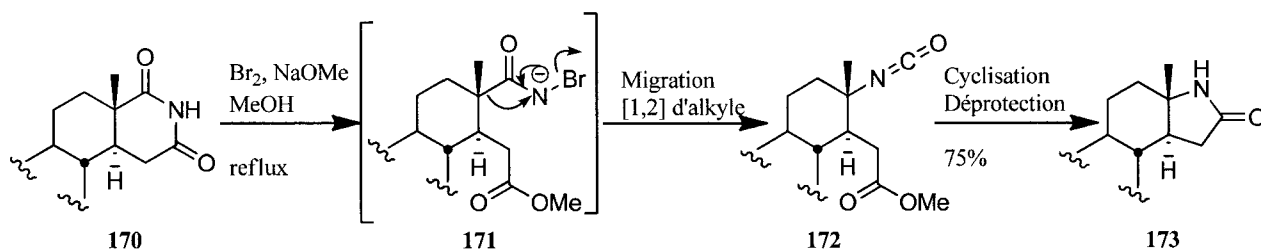


Schéma 33

À première vue, si nous ne regardons que le produit initial et le produit final, cette réaction semble passer par un mécanisme similaire à ceux démontrés plus haut (schémas 30 et 32). Par contre, il est fort probable que la réaction ne procède pas par une migration classique [1,2] d'alkyle à l'intérieur du cycle. Celle-ci passerait plutôt par l'ouverture de l'imide de départ en milieu basique suivie d'un réarrangement de Hoffman classique par l'intermédiaire anionique **171**. Cette réaction n'est donc pas de la même nature que les contractions de cycles des lactames illustrées au début de cette section.

I.2.2. Conclusion

Le nouveau réarrangement découvert par Alexandre Drouin possède un potentiel extrêmement intéressant comme outil synthétique permettant l'accès direct aux *N*-hétérocycles à partir de *N*-chlorolactames. Cette nouvelle réaction offre une alternative aux méthodes existantes de réarrangements stéréospécifiques et ne nécessite aucune réaction subséquente avant d'accéder à de tels cycles. Comme démontré ci-haut, il existe quelques exemples dans la littérature pour une telle contraction de cycle, mais aucune approche de cette sorte n'a été exploitée.^{61,62} Une étude plus approfondie sur les possibilités et limitations ainsi que sur le mécanisme de cette récente réaction est nécessaire et primordiale avant que celle-ci ne puisse être utilisée en synthèse organique. Par ce fait, le projet de ma thèse de doctorat sera fondé sur la compréhension, l'amélioration et l'exploitation de cette nouvelle réaction.

CHAPITRE 1 : RÉARRANGEMENT PHOTOCHIMIQUE DES N-CHLOROLACTAMES

1.1. Introduction

Une nouvelle contraction de cycle permettant la conversion directe des *N*-chlorolactames **174** en leurs *N*-hétérocycles correspondants **175** a été découverte par hasard lors de l'exposition de celles-ci à la lumière ultraviolette (schéma 34). Cette récente découverte pourrait possiblement permettre un accès direct à cette famille d'hétérocycles dans des conditions douces et complémentaires aux réarrangements azotés existants (section I.1.1). Toutefois, il n'existait que très peu de précédents sur ce type de réarrangement moléculaire et peu d'informations sur le mécanisme et la généralité de cette nouvelle réaction.^{61,62}

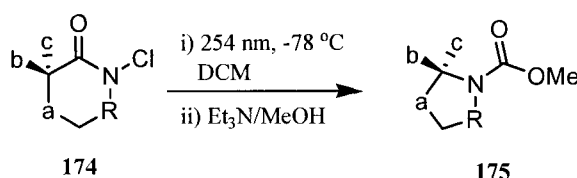


Schéma 34

Classiquement, les *N*-chloroamides et *N*-chlorolactames ont été étudiés pour leur capacité de générer des radicaux lors de leur photolyse. Lorsqu'ils sont formés, ils participent à des réactions en chaînes telles l'arrachement d'hydrogène (schéma 35) et la cyclisation intra- (schéma 36, A) ou intermoléculaire sur une oléfine (schéma 36, B).⁶⁴

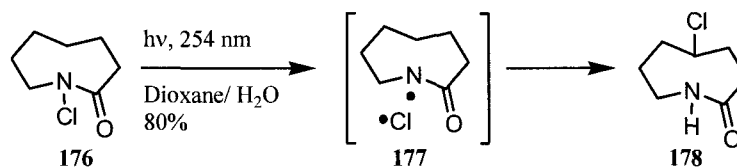


Schéma 35

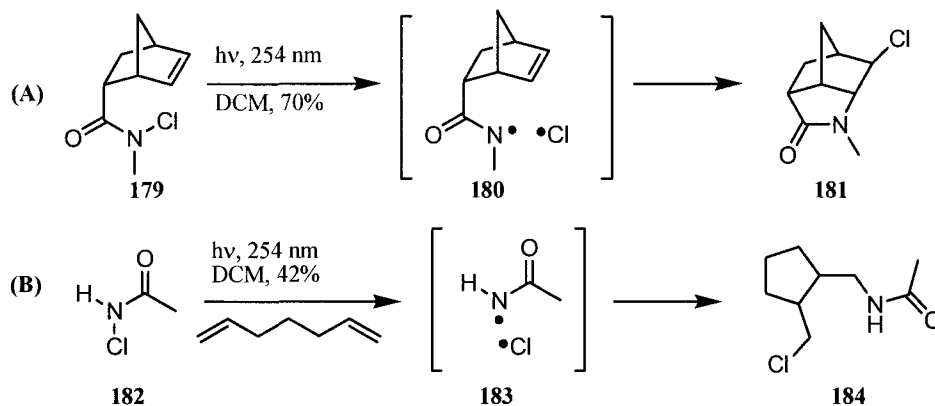


Schéma 36

Toutefois, il n'y a aucun précédent dans la littérature pour une migration 1,2 avec des précurseurs acycliques. De plus, le groupe de Back et Brunner a démontré que la photolyse de *N*-chlorolactames dérivées de stéroïdes ne donnait aucune migration 1,2 d'alkyle.⁶⁵ Des produits d'arrachement d'hydrogène ou de dismutation ont plutôt été observés (schéma 37). Ceci est totalement différent de ce qu'Edwards a rapporté avec les précurseurs *N*-méthyloxylactames⁶² (schéma 31) et ce que notre groupe a observé préalablement avec les *N*-chlorolactames (schéma 28).^{8,66}

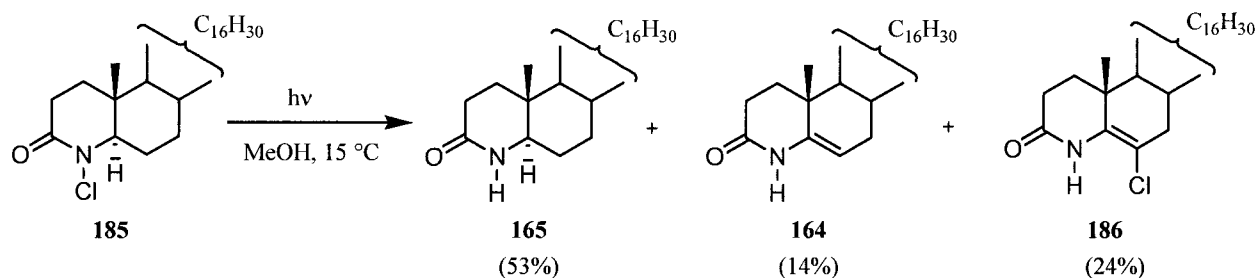


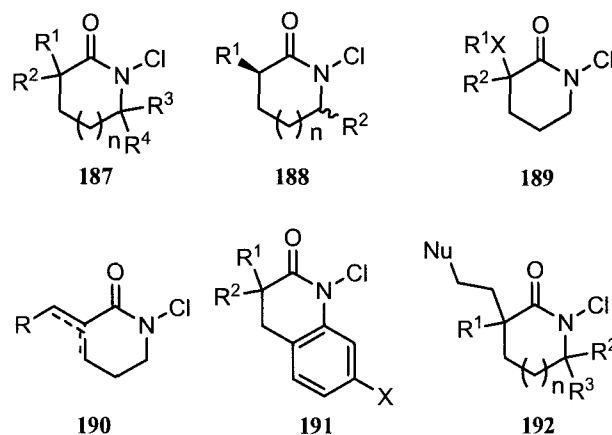
Schéma 37

Il est donc curieux que les conditions de réactions découvertes par notre groupe (DCM, -78 °C, $h\nu = 254 \text{ nm}$) semblent promouvoir la migration 1,2, tandis qu'avec des précurseurs acycliques ou avec différentes conditions de réactions (température et solvant) ce ne soit pas le cas. Est-ce en fonction de la structure, des conditions de réaction, du mécanisme réactionnel ou même est-ce que la réaction n'est possible qu'avec un certain type de précurseur?

Il existait peu de données expérimentales sur cette nouvelle réaction afin de répondre aux questions énumérées ci-haut au début de ma thèse de doctorat. Une étude plus approfondie sur les possibilités et

limitations a donc été entreprise par la synthèse et la contraction de cycle de diverses *N*-chlorolactames.⁶⁷ Cette démarche permettra non seulement d'émettre une généralité pour cette nouvelle réaction mais permettra également de proposer un mécanisme pour celle-ci.

Pour cette étude, des substrats possédant chacun divers substituants et/ou diverses fonctionnalités et/ou des particularités structurales ont été choisis (figure 7).



R, R¹, R², R³, R⁴ = H, alkyles, aryles, X = O, S, N, etc.
Nu = double liaison substituée, éther etc...

Figure 7 Modèles pour l'étude des possibilités et limitations du réarrangement des *N*-chlorolactames.

Les modèles **187-189** ont été choisis afin de connaître l'influence du niveau de substitution, de la richesse ou pauvreté électronique et de la chiralité du centre migrant sur le réarrangement des *N*-chlorolactames. L'étude de l'influence de la grosseur de cycle (**187**) sera également évaluée. Par ailleurs, le modèle **190** a été choisi afin d'évaluer si les centres sp² peuvent migrer durant cette contraction de cycle. Il est connu que de tels centres ne peuvent migrer dans les réarrangements d'amides tels que ceux de Lossen, Schmidt, Curtius et Hoffman, à l'exception des aromatiques.⁴⁻⁷ Dans ce dernier cas, les migrations impliquent plutôt les électrons π du système et nullement la migration réelle du centre sp² (schéma 38).

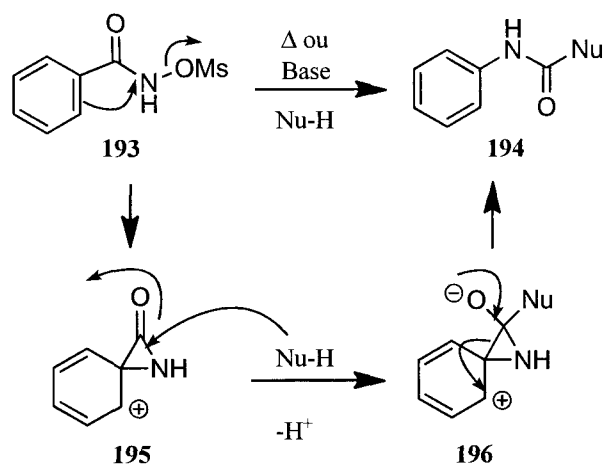


Schéma 38

Le réarrangement de divers substrats avec un groupement stabilisant en α de l'azote (**191**) permettra d'évaluer si la génération d'un azote pauvre en électron, tel un *N*-acylnitrénium, et la migration 1,2 sur ce dernier seront ainsi favorisées durant la réaction. Une telle augmentation de stabilisation par un groupement voisin a déjà été observée et rapportée avec les ions nitréniums. Ceci a permis l'exploitation de ces entités passagères de réaction en synthèse organique (section I.3.).⁴³ Finalement, des *N*-chlorolactames possédant des nucléophiles intégrés à leur structure (**192**) seront photolysés afin d'observer si un intermédiaire réactionnel pourrait être piégé durant la réaction. Les produits formés lors de la réaction seront ensuite isolés et caractérisés afin de donner des preuves mécanistiques envers celle-ci. Par ailleurs, la possibilité d'intercepter un intermédiaire réactionnel avec un nucléophile de façon intramoléculaire en plus de la contraction de cycle seraient très attrayant d'un point de vue synthétique. Il existe de nombreuses structures polycycliques qui pourraient être exploitées comme cibles synthétiques si cette méthodologie fonctionnait. Ceci ajoutera ainsi un brin de sophistication à notre méthodologie et permettra la formation de divers cycles en un seul pot réactionnel.

1.2. Synthèse des *N*-chlorolactames

Toutes les *N*-chlorolactames nécessaires pour cette étude ont été synthétisées à partir d'amides commerciaux ou connus dans la littérature en une à neuf étapes. L'un des forts potentiels de notre nouvelle méthodologie est l'emploi des *N*-chlorolactames comme précurseur de contraction de cycle. Celles-ci peuvent être facilement préparées par *N*-chloration de lactames. Il existe dans la littérature de nombreuses façons de synthétiser des lactames de manière racémique ou énantiopure. La cyclisation de

dérivés d'acides aminés ϵ ou γ ,⁶⁸ la cyclisation de radicaux amidyles,⁶⁹ la formation de cycle catalysé par le Pd⁷⁰ et même l'expansion de cycle de cétones cycliques par le réarrangement de Beckmann⁷¹ ne sont que quelques exemples de méthodes pour la formation de ces hétérocycles. Les méthodes pour l'introduction d'un centre chiral en alpha du carbonyle sont aussi abondamment décrites.⁷² La préparation de lactames avec un centre chiral en alpha de l'azote est toutefois moins prédominante dans la littérature.⁷³

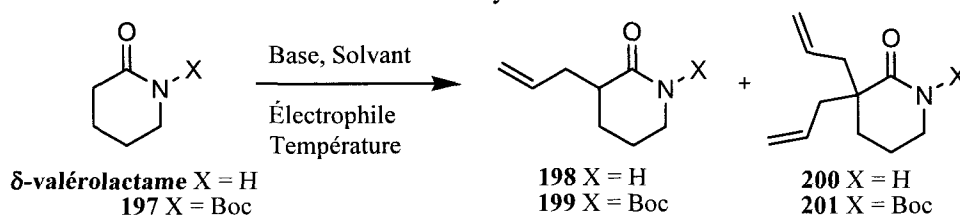
Les stratégies développées pour la formation et la fonctionnalisation des lactames pour notre étude peuvent se résumer en trois différentes approches: l'alkylation d'énolates, l'insertion dans un lien hétéroatome-H à l'aide d'un carbénoïde et la cyclisation à l'aide de métaux et/ou d'acide de Lewis fort. Les synthèses d'amides seront regroupées ainsi et décrites ci-bas. Il est à noter que la synthèse complète des précurseurs sera décrite dans chacune des sections respectives jusqu'à l'amide correspondant. Une section détaillée sera consacrée par la suite aux méthodes pour la *N*-chloration de ceux-ci.

1.2.1 Synthèse d'amides par l'alkylation d'énolates

Tout d'abord, les précurseurs pour l'étude du niveau de substitution en α du carbonyle ont été synthétisés à partir de la δ -valérolactame. Ce monocycle à 6 membres a été choisi comme modèle initial pour notre étude. Premièrement, plusieurs conditions ont été essayées afin d'obtenir le produit monoalkylé de la δ -valérolactame ou de l'amide **197** possédant une chaîne allyle (tableau 2). Ce type de chaîne a été choisi car elle peut être facilement fonctionnalisée par la suite afin d'obtenir une variété de substrats. La réaction a été tentée à partir du dianion mais n'a donné qu'un mélange complexe de produits avec de la *N*-, *O*- et *C*-alkylation (tableau 2, entrée 1). Toutefois, de meilleurs rendements ont été obtenus avec la lactame protégée par un groupement Boc. La température d'addition de l'électrophile et de la réaction en soi étaient très critiques et affectaient grandement le rendement en produit monoalkylé **199**. Une température trop élevée de la réaction résultait en une dialkylation majoritaire (tableau 2, entrée 2). Le groupe de Dieter avait rapporté les mêmes problèmes de dialkylation pour ce même précurseur, peu importe la base (LiHMDS, LDA) et l'électrophile (MeI ou bromure d'allyle) utilisés.⁷⁴ Ils ont même essayé des techniques d'inversion d'addition des réactifs, sans succès. Ce type d'addition avait été rapporté par Overman et avait démontré d'excellents rendements pour la monoalkylation de plusieurs lactames avec une variété d'électrophiles.⁷⁵ Dieter a tenté d'évaluer si les rendements d'alkylation pourraient être améliorés en modifiant la température d'addition de

l'électrophile et de la réaction. Le traitement de l'anion d'énolate avec des halogénures d'alkyles entre -50 °C et -20 °C avait fourni des rendements optimaux de 3-alkyl-2-pipéridinones (3-Me, 65% ; 3-allyle, 75%) avec des quantités significatives du produit de départ (20-30%). Toutefois, nous avons fait plusieurs essais utilisant ces conditions de réactions et, dans aucun cas, d'aussi bons résultats que ceux de Dieter ont été obtenus. Un rendement maximal de 40% pour le produit monoalkylé désiré (**199**) a été obtenu (tableau 2, entrée 3). De plus, les rendements de cette procédure n'étaient pas toujours reproductibles. Une mauvaise préparation de la base LDA (*n*-BuLi + diisopropylamine) peut en être la cause même si le *n*-BuLi a toujours été titré avant son emploi. De ce fait, la réaction a été tentée avec la base LiHMDS qui est une base commerciale. Cette procédure a démontré des rendements reproductibles mais moins élevés (tableau 2, entrée 4).

Tableau 2 Essais de monoalkylation de la δ -valérolactame.



Entrée	X	Conditions	Résultat
1	H	i) LDA (2.2 eq.), THF, -78 °C ii) Bromure d'allyle (1.1 eq.), -78 °C à t.a.	Mélange complexe de produits de <i>O</i> -, <i>N</i> - et <i>C</i> -alkylation
2	Boc	i) LDA (1.1 eq.), THF, -78 °C ii) Bromure d'allyle (1.15 eq.), -78 °C à t.a.	201 (51%)
3	Boc	i) LDA (1.1 eq.), THF, -78 °C ii) Bromure d'allyle (1.15 eq.), -50 à -25°C	199 (40%) et 201 (15%)
4	Boc	i) LiHMDS (1.1 eq.), THF, -78 °C ii) Bromure d'allyle (1.15 eq.), -78 °C à t.a.	199 (28%) et 201 (26%)

Le schéma 39 montre la voie optimisée pour le produit de monoalkylation. Il est possible d'obtenir exclusivement le produit dialkylé si désiré en répétant deux fois la séquence de génération de l'énolate et l'ajout de l'électrophile.

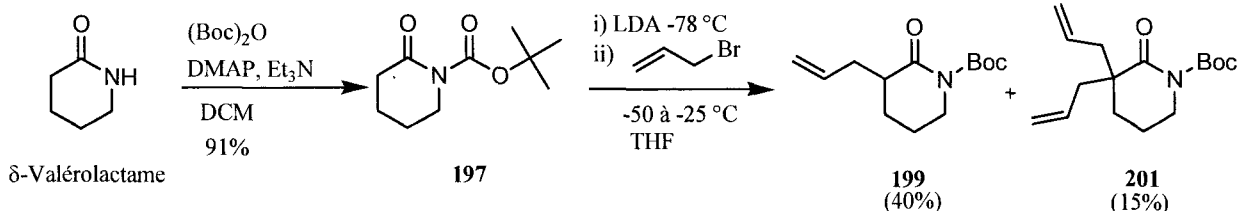


Schéma 39

Les produits obtenus lors des essais d'alkylations ont été par la suite transformés en divers précurseurs de réarrangements (schémas 40 et 41). Tout d'abord, la diallyllactame **201** a été transformée en produit spiro **202** par métathèse de fermeture de cycle à l'aide du catalyseur de Grubbs de première génération avec un rendement de 83%. Ensuite, la double liaison de **202** ainsi que celles des lactames **199** et **201** ont été hydrogénées. Les lactames **198**, **200** et **206** à **208** ont été obtenues par la déprotection de leur groupement Boc respectif en milieu acide.

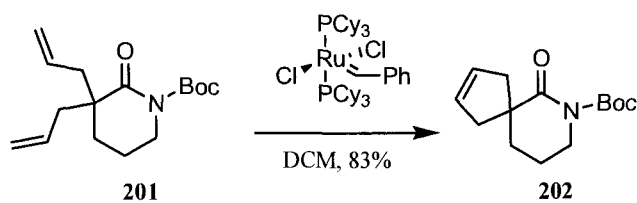
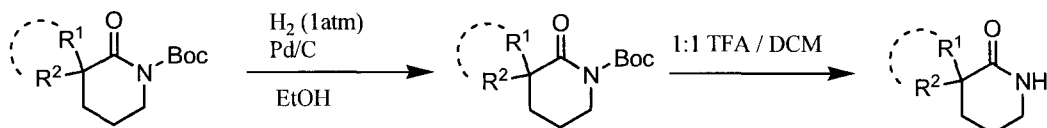


Schéma 40



199 R¹= Allyle, R²= H

201 R¹= Allyle, R²= Allyle

202 R¹-R² = -CH₂-CH=CH-CH₂-

203 R¹= Propyle R²= H (90%)

204 R¹= Propyle R²= Propyle (100%)

205 R¹-R²= -CH₂(CH₂)₃ (94%)

199 R¹= Allyle R²= H

201 R¹= Allyle R²= Allyl

206 R¹= Propyle R²= H (81%)

207 R¹= Propyle R²= Propyle (72%)

208 R¹-R²= -CH₂(CH₂)₃ (100%)

198 R¹= Allyle R²= H (100%)

200 R¹= Allyle R²= Allyle (80%)

Schéma 41

Puisque nous avons une grande quantité de **197** en main, la lactame α,β -insaturée **211** a donc été synthétisée en 3 étapes (schéma 42). Ce précurseur a été créé afin d'évaluer si les centres sp² peuvent migrer durant la contraction de cycle des *N*-chlorolactames (section 1.1). Tout d'abord, la génération de l'énolate en présence de LDA suivie du piégeage par PhSeCl n'ont donné qu'un rendement isolé de 49%. Une optimisation de cette réaction avec diverses bases n'a pas été faite. Le dérivé phénylsélenyle

209 obtenu a ensuite été oxydé en **210** et ce dernier déprotégé pour obtenir la lactame **211** avec de bons rendements.

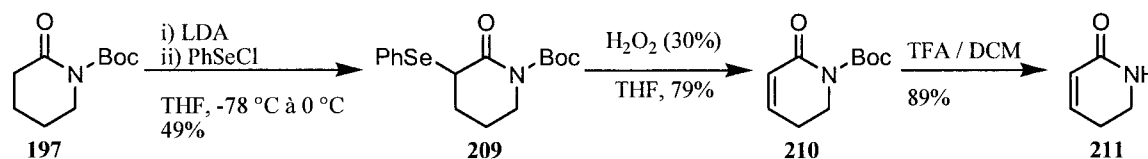


Schéma 42

Il faut noter que le groupe de Pérez-Castell a récemment synthétisé **209** en générant l'énolate en présence de la base LiHMDS et a obtenu un rendement de 79%.⁷⁶ Une séquence avec cette base sera donc plus prolifique et synthétiquement viable. De plus, une séquence analogue à la dialkylation directe à partir de la δ -valérolactame développée par Brimble et Trzoss⁷⁷ a été publiée pour l'obtention de **211** par le groupe de Hua. Cette méthode procède à partir du dérivé *N*-triméthylsilyle de la δ -valérolactame et a donné de bons rendements.⁷⁷ Une synthèse alternative telle que celle-ci serait donc également envisageable.

Dans le même ordre d'idées, les précurseurs pour l'étude de piégeage d'intermédiaire réactionnel (**192**, figure 7) ont également été synthétisés par l'alkylation d'énolates. Tout d'abord, la méthodologie de Brimble et Trzoss a été tentée pour la synthèse de la lactame **217** (tableau 3) à partir de la δ -valérolactame. Toutefois, cette procédure n'a pas été productive et n'a donné qu'un mélange complexe de produits sans aucune trace du produit désiré. Une séquence avec un groupement protecteur PMB au lieu de Boc sur la δ -valérolactame a été développée avec l'emploi du LiHMDS comme base (schéma 43). La monoalkylation de l'amide **212** avec l'iodure de méthyle était moins laborieuse à contrôler que celle de son prédécesseur (schéma 39, **197**). La monoalkylation de **212** ne nécessitait aucun contrôle de la température de réaction ou de parachèvement et a procédé avec un rendement de 60%. Ce type de monoalkylation avec l'iodure de méthyle comme électrophile avait été préalablement tentée par Alexandre Drouin à partir de **197** et le dérivé benzylé de la δ -valérolactame.⁸ Il n'avait observé qu'un mélange complexe de produits ou une conversion modérée en employant du LDA ou du NaH comme base.

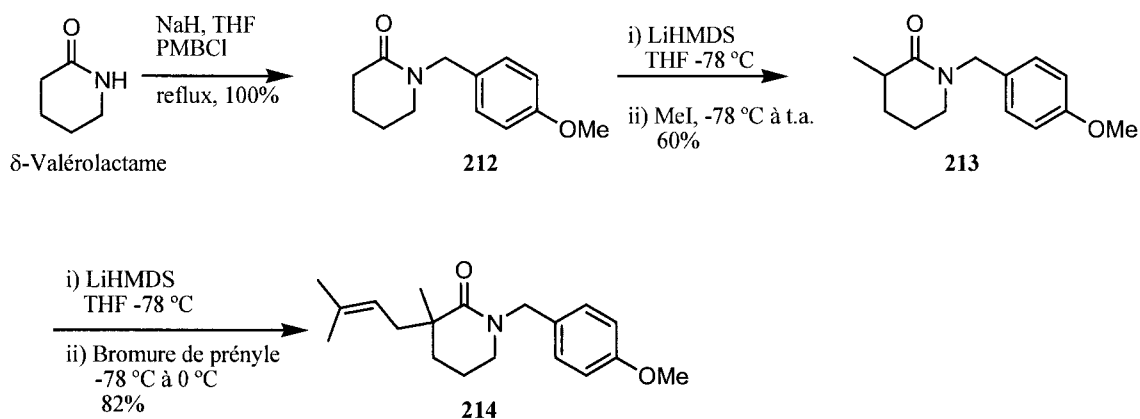


Schéma 43

Une deuxième alkylation de **213** dans les mêmes conditions élaborées ci- haut mais avec du bromure de prényle comme électrophile a par la suite procédé avec un rendement de 82%. Par ailleurs, une séquence de dialkylation en un seul pot réactionnel a été utilisée pour la synthèse de **216** (schéma 44). Ceci démontre certainement que le groupement protecteur PMB et la base LiHMDS sont les conditions idéales pour des monoalkylations successives permettant l'obtention de lactames dialkylés avec une même chaîne ou deux chaînes distinctes.

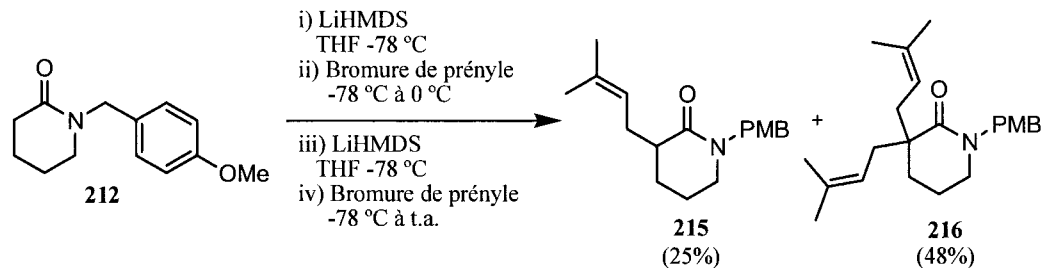
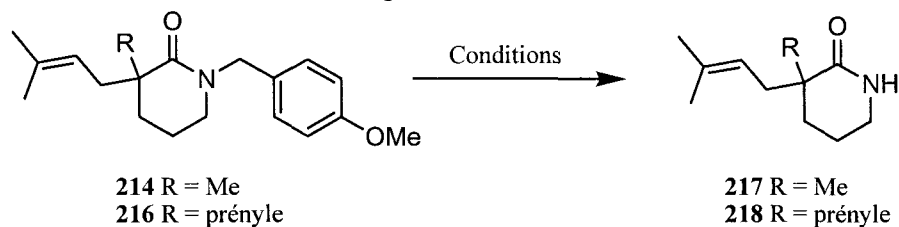


Schéma 44

Toutefois, la déprotection de **214** et **216** avec la préservation des doubles liaisons a été laborieuse (tableau 3). Les conditions standard de déprotection du groupement PMB telles que des conditions acides ou oxydantes n'ont donné que du produit initial ou aucun produit désiré (tableau 3, entrées 1-3).⁷⁸ Toutefois, les conditions de Williams avec du *t*-BuLi et de l'oxygène ont donné de bons rendements pour la déprotection des deux amides (tableau 3, entrées 4-5).⁷⁹

Tableau 3 Essais de déprotection des lactames **214** et **216**.



Entrée	R	Conditions	Résultat
1	Me	TFA, reflux	Dégradation
2	Me	TFA, Anisole, 65 °C	Dégradation et 214
3	Me	CAN, ACN, H ₂ O	Aucun produit désiré
4	Me	i) <i>t</i> -BuLi, THF, -78 °C ii) O ₂	217 (70%)
5	Prényle	i) <i>t</i> -BuLi, THF, -78 °C ii) O ₂	218 (61%)

Finalement, les conditions d'alkylation d'énolates développées ci-haut ont été employées pour la synthèse des précurseurs nécessaires pour l'étude de l'effet d'un groupement stabilisant en α de l'azote (schémas 45 et 46).

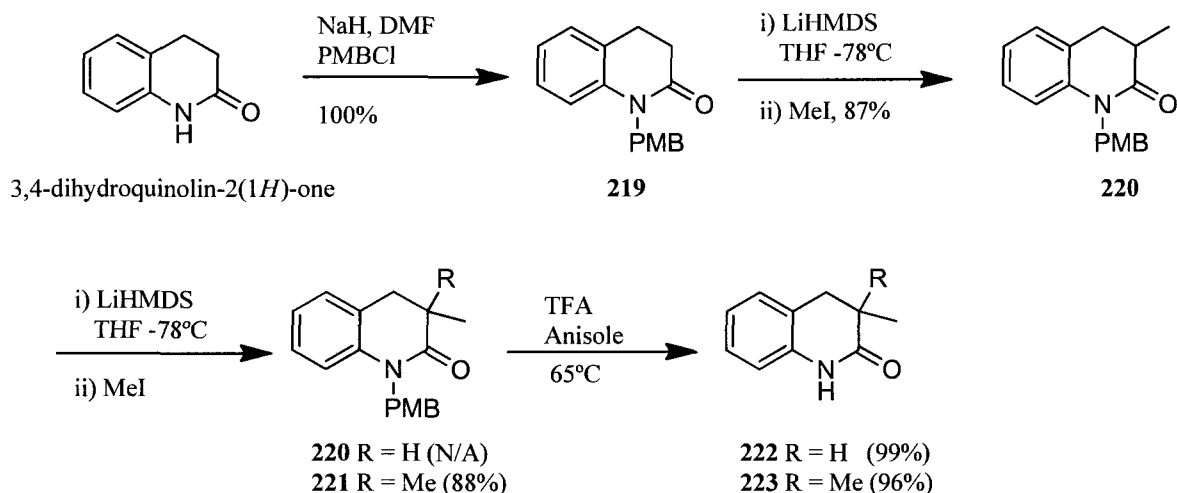


Schéma 45

D'abord, la 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one a été protégée avec un groupement PMB. L'amide **219** obtenu a par la suite été monoalkylé deux fois dans nos conditions standard avec de bons rendements.

La lactame monoalkylé et la lactame dialkylé ont été déprotégés en conditions acides en présence d'anisole pour fournir les amides désirés **222** et **223**.

L'amide **223** sera notamment fonctionnalisé avec un groupement nitro en position para de l'azote. Pour ce faire, la nitration a été essayée avec des conditions classiques ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$)⁸⁰ en solution et avec des conditions plus récentes sur phase solide (SiO_2 , P_2O_5 , HNO_3)⁸¹. Toutefois, la méthodologie classique a démontré être idéale pour la formation de **224**.

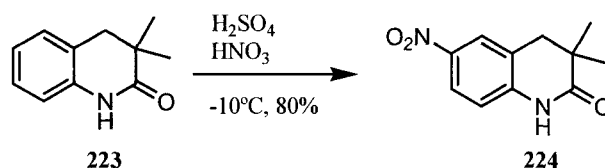


Schéma 46

1.2.2 Synthèse d'amides par l'insertion dans un lien hétéroatome-H

En premier lieu, la stratégie envisagée pour la synthèse des précurseurs possédant un hétéroatome en α du carbonyle (**189**) était l'insertion dans un lien hétéroatome-H à l'aide d'un carbénoïde généré d'un composé diazo.⁸² Les carbénoïdes de métaux tels le rhodium, le cuivre, le palladium ou le molybdène sont connus pour réagir de quatre façons différentes: cyclopropanation, insertion C-H, insertion hétéroatome-H et formation d'ylure.^{16,83} L'emploi d'un carbénoïde en α du carbonyle comme précurseur de synthèse permettra ainsi la formation directe d'un lien avec un hétéroatome tel un azote, un soufre, un oxygène, un silicium, etc.

Tout d'abord, le groupe de Hutchinson a démontré que le diazo **226** peut être facilement synthétisé à partir de la DL-ornithine (schéma 47). Il est connu que le diazo **226** permet l'insertion dans les liens RO-H d'une variété de réactifs.^{82b} Il est également connu que certains diazo peuvent être transformés en oléfines à l'aide de certains métaux et d'aldéhydes.⁸⁴ Compte tenu de tout ceci, nous avons donc décidé d'exploiter **226** comme précurseur de synthèse d'une variété de lactames.

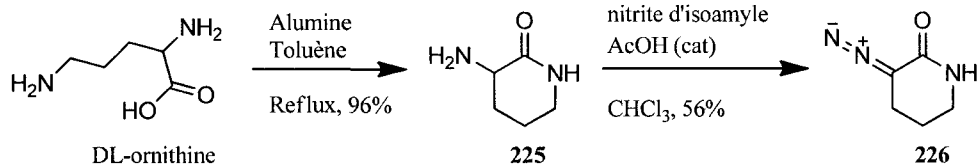


Schéma 47

Le groupe de Hutchinson a préalablement démontré que les carbénoïdes formés à l'aide du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ étaient idéaux pour permettre l'insertion dans divers liens RO-H. Il faut toutefois noter que diverses sources de cuivre avaient initialement été essayées mais de moins bons rendements avaient été obtenus. Nous avons synthétisé les amides **227** à **232** en exploitant cette même stratégie.

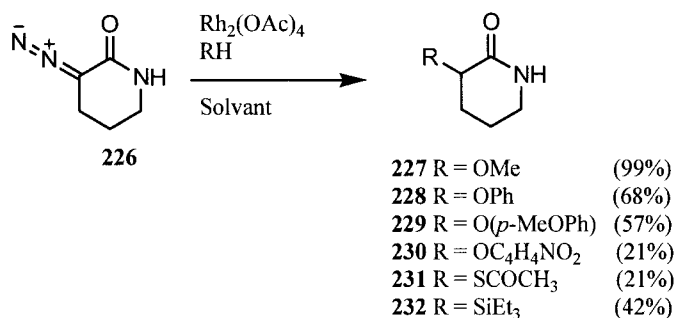


Schéma 48

Certaines des réactions ont été faites dans le dichlorométhane (**228-231**), d'autres dans le toluène (**232**) ou encore directement dans l'alcool à insérer (**227**). Le toluène a été employé dans les cas où une température plus élevée était nécessaire pour permettre l'insertion complète dans le lien hétéroatome-H. Les insertions dans des liens S-H et Si-H ont fonctionné avec $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Toutefois, l'ordre d'addition de la source R-H et la température de la réaction (65 °C ou reflux) ont dû être optimisés afin d'obtenir les produits **231** et **232**. Il faut noter que la reproductibilité pour la formation de **232** était très faible et que le produit formé était très impur. Une purification par chromatographie sur gel de silice était donc indispensable. Néanmoins, **232** était très instable sur gel de silice. Une purification rapide sur une petite quantité de gel de silice était alors nécessaire pour son obtention avec un rendement raisonnable. Des essais d'insertions Si-H avec d'autres sources de silanes tels que $\text{PhMe}_2\text{Si-H}$ et $\text{Ph}_2\text{MeSi-H}$ ont été essayés. Toutefois, aucune réaction n'a donné le produit d'insertion correspondant.

Quant à la formation de **230**, celle-ci n'a pu être réalisée qu'une fois à petite échelle (<30 mg) avec un rendement de 21%. Toutes les autres tentatives n'ont donné que des produits de dégradation et, dans un

cas, un rendement médiocre de 5%. Cela dit, il faut noter qu'il existe très peu d'exemples dans la littérature pour l'insertion dans le *para*-nitrophénol. Le meilleur exemple est rapporté par le groupe de Wang (schéma 49). La réaction procède lentement mais avec un bon rendement.

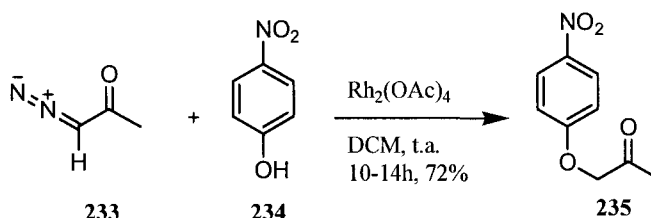


Schéma 49

Il est connu qu'un mécanisme concerté est impliqué lors de l'insertion d'un carbénoïde de Rh (II) dans un lien C-H ou Si-H.⁸⁵ Toutefois, le mécanisme pour l'insertion dans un lien O-H n'est pas parfaitement élucidé. Certains groupes ont proposé une insertion en étapes tandis que d'autres ont proposé un mécanisme concerté.⁸⁶ Par conséquent, le groupe de Wang a fait une analyse de l'effet électronique sur ce type de carbène afin de mieux comprendre sa réactivité lors des réactions d'insertions RO-H.⁸³ Ces chercheurs ont démontré que la réaction procède par un mécanisme concerté et que la densité du lien RO-H est cruciale pour que l'insertion puisse avoir lieu. Plus il y a une grande densité sur ce lien plus la réaction procèdera avec facilité. Par exemple, un groupement donneur accélèrera la réaction, tandis qu'un groupement électroattracteur la ralentira. Dans le cas de **230**, un groupement nitro est présent sur l'aryle. Ceci diminuerait la densité du lien RO-H et rendrait la réaction beaucoup plus lente. La réactivité de **226** envers cet alcool est donc peu élevée.

Par ailleurs, la formation de **236** était possible à l'aide du $\text{Cu}(\text{acac})_2$ avec un bon rendement (schéma 50) en utilisant des conditions semblables à celle développés par le groupe de Shinada pour l'insertion des α -diazocétones.⁸⁷ Toutefois, il faut noter que les conditions de Hutchinson (schéma 48) n'ont pas été essayées car ce groupe avait observé que le diazo **226** était très sensible à l'acide acétique dans leurs conditions optimisées.^{82b}

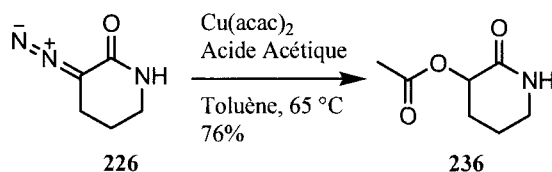


Schéma 50

Le chloroamide **237** a également été synthétisé à partir du diazo **226** et de HCl mais sans utiliser $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le rendement obtenu a été meilleur que celui rapporté par Hutchinson (schéma 51).

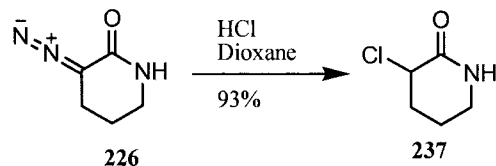


Schéma 51

Toutefois, l'oléfination de ce même précurseur à l'aide du MeReO_3 et du benzaldéhyde a été tentée mais celle-ci n'a pas été productive (schéma 52). Le groupe de Hutchinson, quant à lui, avait obtenu 34% pour cette même réaction.

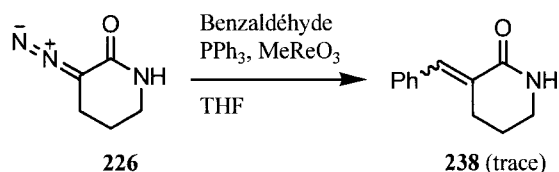


Schéma 52

Dans un autre ordre d'idées, la formation d'un amide avec un azote en α du carbonyle a été tentée avec diverses conditions. L'insertion de carbénoïdes dans les liens N-H est grandement répertoriée dans la littérature.⁸⁸ Cependant, toutes les conditions essayées à partir du diazo **226** et la diéthylamine n'ont donné qu'entre 0 à 20% de produit impur (schéma 53). L'insertion dans le lien N-H du succinimide a aussi été essayée avec ces mêmes conditions et aucun produit désiré n'a été obtenu.

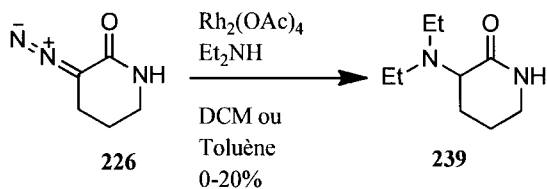
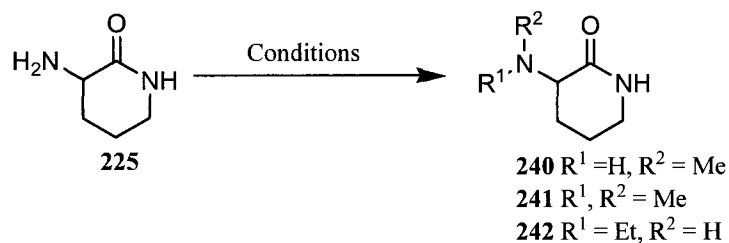


Schéma 53

Par conséquent, cette méthode a été abandonnée et des synthèses alternatives à partir de l'alkylation ou l'amination réductrice de l'amine **225** ont été tentées. Plusieurs conditions de réactions ont été

expérimentées et sont décrites dans le Tableau 4. Toutefois, aucune des réactions n'a permis la formation du substrat voulu en quantité abondante et avec un bon rendement. La synthèse de ce type de précurseur a donc été écartée.

Tableau 4 Essais pour la formation des lactames **240**, **241** et **242**.



Entrée	R ¹	R ²	Conditions	Résultat
1	Me	Me	NaOH, MeI, THF	Aucun produit désiré
2	Me	Me	NaOH, MeI, CHCl ₃	225 , 240 (trace), <i>O</i> -méthylation
3	Me	Me	NaOH, MeI, DCM	241 (19%), <i>O</i> -méthylation
4	Me	Me	LiOH, MeI, CHCl ₃	225 Majoritaire
5	Me	Me	2,4,6-tri-tertbutyle pyridine, MeI, CHCl ₃	Aucun produit (240/241) ou 225
6	Me	Me	Base d'Hunig (<i>i</i> Pr ₂ NEt), MeI, CHCl ₃	Aucun produit (240/241) ou 225
7	Me	Me	Base d'Hunig (<i>i</i> Pr ₂ NEt), MeI, THF	Aucun produit (240/241) ou 225
8	Me	Me	Base d'Hunig (<i>i</i> Pr ₂ NEt), MeI, DMF	Aucun produit (240/241) ou 225
9	Me	H	Acétylaldéhyde, NaBH(OAc) ₃ , AcOH (cat.), THF	Aucun produit (242) ou 225

1.2.3 Synthèse d'amides par cyclisation à l'aide de métaux et/ou d'acides de Lewis fort

Tout d'abord, les aryles sont connus pour être de bons nucléophiles pour le piégeage des nitréniums et *N*-acylnitréniums stabilisés (section I.1.3.2).⁴⁸ Kikugawa a même démontré que la cyclisation intramoléculaire d'un aryle sur un *N*-acylnitrénium généré à partir du dérivé *N*-chloro **243** et une source d'argent en condition acide permettait l'accès à de nombreux cycles (schéma 54, $n = 0-2$).^{57,89} De plus, lorsqu'on expose à nouveau ces derniers à des conditions acides, un deuxième nitrénium est formé.

Celui-ci subirait par la suite une attaque intermoléculaire par le solvant nucléophile (ici MeOH) à la position *para* de manière majoritaire (schéma 55).

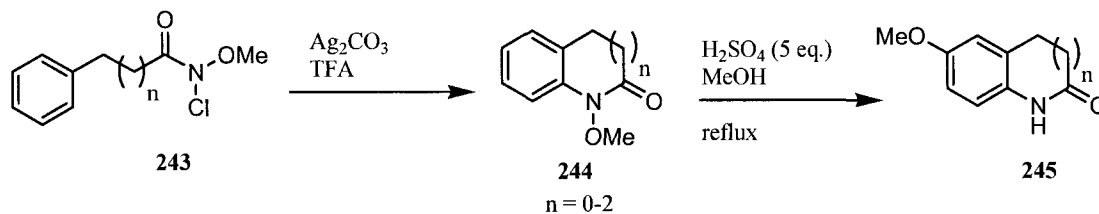


Schéma 54

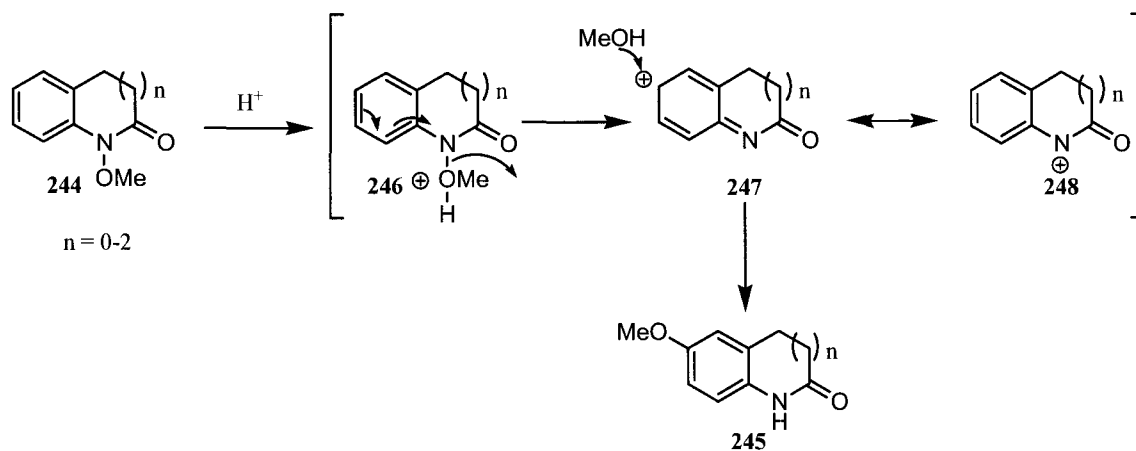


Schéma 55

C'est ainsi que nous avons choisi d'exploiter cette voie de synthèse pour certains substrats nécessaires à notre étude de l'influence de la stabilisation du nitrénium lors du réarrangement (figure 7, **191**). Tout d'abord, la 3,4-dihydro-6-méthoxyquinolin-2(1H)-one (**254**) a été synthétisée à partir du 3-phénylpropanal en six étapes. Chacune de ces réactions est connue dans la littérature et a été réalisée avec de bons rendements.

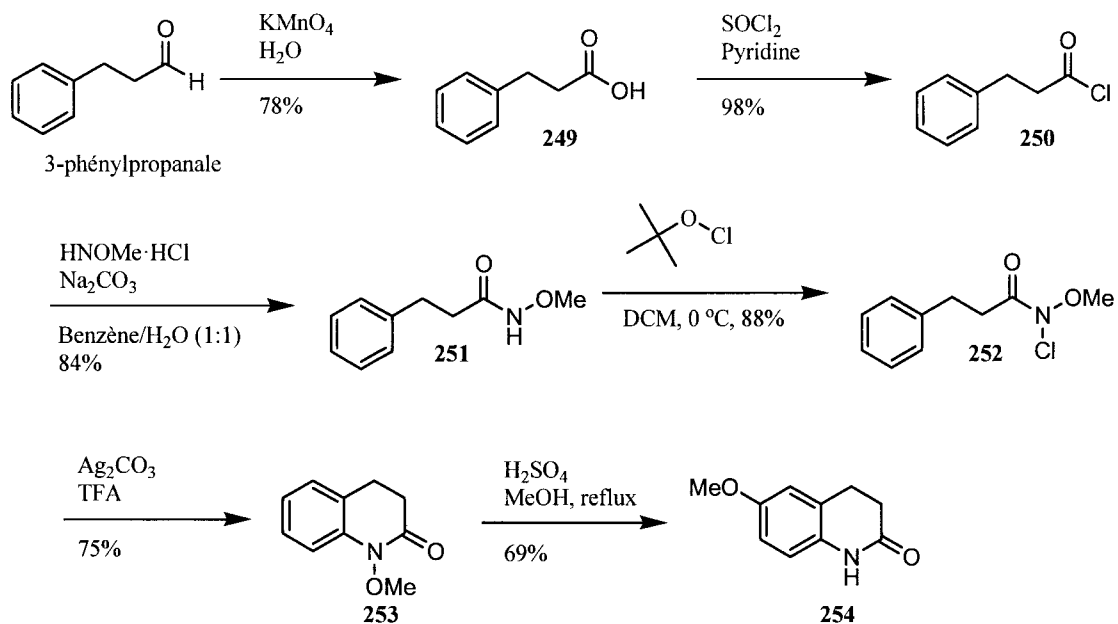


Schéma 56

L'amide **254** a ensuite été protégé avec un groupement PMB et une dialkylation dans nos conditions préalablement développées (section 1.2.1) a été tentée (schéma 57). Comme illustré par le faible rendement de dialkylation (28%), l'obtention de **257** n'était pas aussi aisée que dans les cas préalablement rapportés (section 1.2.1). Une optimisation de la réaction pour passer de l'amide monoalkylé **256** majoritairement isolée à l'amide dialkylé **257** était donc nécessaire. Diverses bases (LiHMDS, KHMDs) et sources d'électrophiles (MeI, MeOTf) ont été essayées pour l'alkylation de **256** avec les températures de réactions optimisées mais aucune condition de réaction n'a donné un rendement élevé (0 à 14%). Néanmoins, nous avons déterminé que, dans ce cas, la température pour la formation de l'énolate était critique au succès de la réaction. L'ajout de la base (LiHMDS) à -78 °C suivi d'un réchauffement de la solution à 0 °C était nécessaire avant l'ajout de l'électrophile à -78 °C. Un rendement de 76% a été obtenu lorsque ces conditions de réaction ont été appliquées à l'alkylation de l'amide **256**. La déprotection de **257** a ensuite été effectuée avec un excellent rendement à l'aide du TFA et de l'anisole.

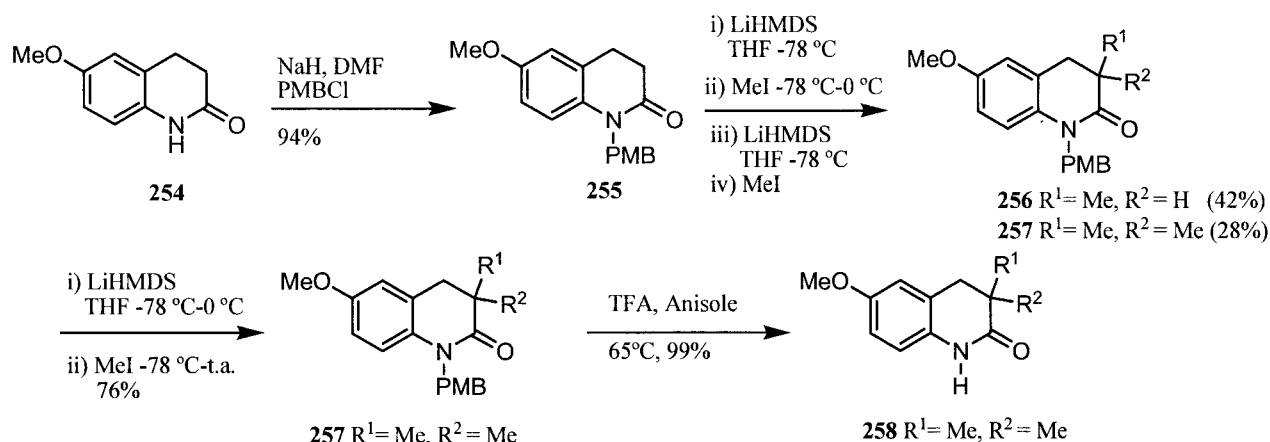
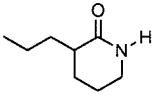
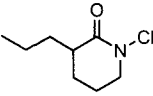
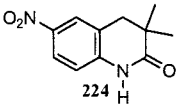
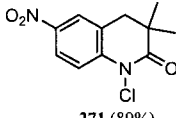
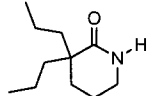
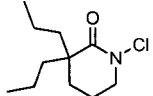
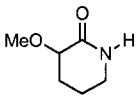
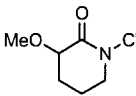
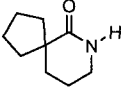
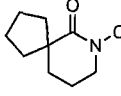
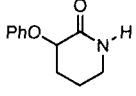
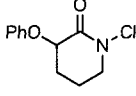
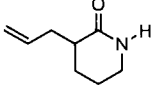
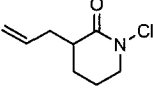
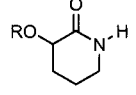
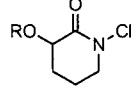
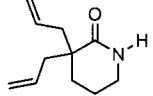
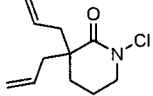
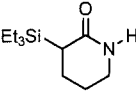
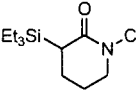

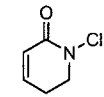
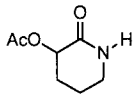
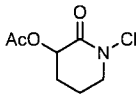
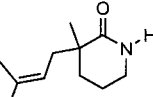
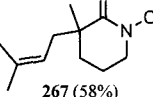
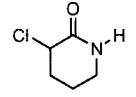
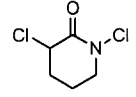
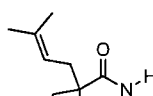
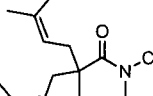
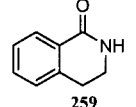
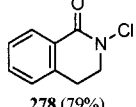
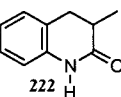
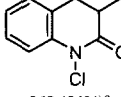
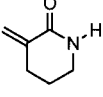
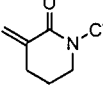
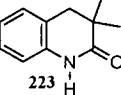
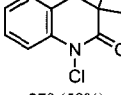


Schéma 57

1.2.4 Chloration des lactames

Tous les précurseurs pour l'étude des possibilités et limitations de la contraction des *N*-chlorolactames ont été *N*-chlorés selon deux méthodes générales: A)⁸ Cl₂(g), NaHCO₃, H₂O; B)⁶⁵ i) *t*-BuOK, THF, ii) NCS. La méthode B a été employée lorsque les amides possédaient des fonctionnalités sensibles au chlore telles des doubles liaisons, des aryles riches en électrons, des silyles, etc. Le Tableau 5 montre les résultats obtenus avec ces deux méthodes de *N*-chloration. Il faut noter que les synthèses des amides **259** et **260** n'ont pas été démontrées aux sections 1.2.1 à 1.2.3 car celles-ci sont identiques à celles rapportées dans la littérature (voir partie expérimentale).⁹⁰

Tableau 5 Résultats obtenus pour la chloration des lactames.

Entrée	Précurseur	Méthode ^a	Produit (rdt)	Entrée	Précurseur	Méthode	Produit (rdt)
1	 206	A	 261 (100%)	11	 224	A ^b	 271 (89%)
2	 207	A	 262 (95%)	12	 227	A	 272 (95%)
3	 208	A	 263 (72%)	13	 228	B	 273 (59%)
4	 198	B	 264 (59%)	14 ^d	 229	B	 274 (69%)
5	 199	B	 265 (88%)	15	 232	B	 275 (88%)
6	 211	B	 266 (74%)	16	 236	A	 276 (93%)
7	 217	B	 267 (58%)	17	 237	A	 277 (47%)
8	 218	B	 268 (69%)	18	 259	A	 278 (79%)
9	 222	B	 269 (54%) ^c	19	 260	B	 279 (88%)
10	 223	B	 270 (58%)				

a) Méthode A: Cl₂(g), NaHCO₃, H₂O; Méthode B: i) *t*-BuOK, THF, ii) NCS. b) Solvant H₂O/DCM (1:1). c) Rendement isolé établi selon la quantité de produit initial récupéré. d) R = O(*p*-OMePh)

Ces deux méthodes de *N*-chloration ont permis la synthèse des *N*-chlorolactames désirées avec de bons à d'excellents rendements (47-100%). Par contre, certaines des lactames décrites aux sections 1.2.1 à 1.2.3 n'ont pu être *N*-chlorées avec l'une ou l'autre de ces méthodes. Tout d'abord, la lactame thioacétate **231** (schéma 48) n'a donné aucun produit *N*-chloré et seulement de la dégradation. Ceci peut être causé par la grande nucléophilie du soufre retrouvé sur la structure. Ce type de fonctionnalité peut attaquer la source de chlore et par la suite éliminer pour donner des produits instables ou de dégradation.

Finalement, plusieurs méthodes ont été tentées pour la *N*-chloration de l'amide **258**. Dans chacune des réactions, aucun produit désiré (**280**) n'a été obtenu et seulement le produit **282** a été isolé. La chloration à l'aide de l'hypochlorite de *tert*-butyle⁹¹ a donné **282** avec le meilleur rendement (schéma 58).

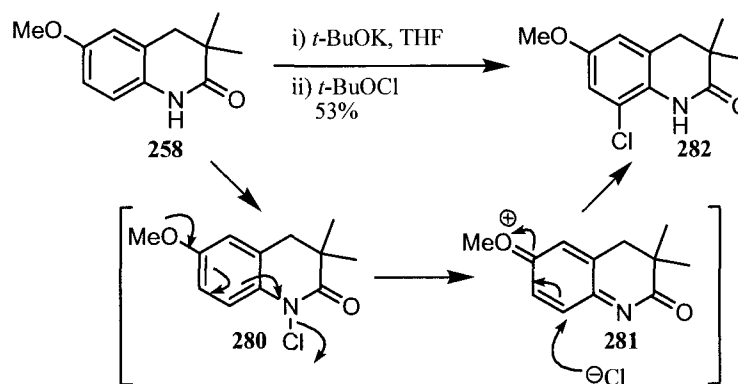


Schéma 58

En réalité, le produit **282** pourrait provenir du produit désiré **280**. Une fois formé par *N*-chloration, le groupement méthoxy va par la suite expulser le chlore afin de générer l'intermédiaire **281**. Celui-ci va ensuite être attaqué par l'ion chlorure pour former le produit observé **282**. Toutefois, nous ne pouvons écarter la possibilité d'une la chloration directe en méta de l'alcool de **258** pour obtenir **282**.

1.3. Réarrangement des *N*-chlorolactames (possibilités et limitations)

Tous les substrats pour notre étude des possibilités et limitations (figure 7) ont été premièrement dissous dans du dichlorométhane et placés dans une cellule de quartz (figure 8, gauche). La solution a été ensuite refroidie à -78 °C et un jet d'azote a été passé à travers celle-ci au cours de la réaction. Le mélange réactionnel a été ensuite irradié à l'aide d'un réacteur photochimique Rayonet® (figure 8, droite) muni de 16 lampes à 254 nm.

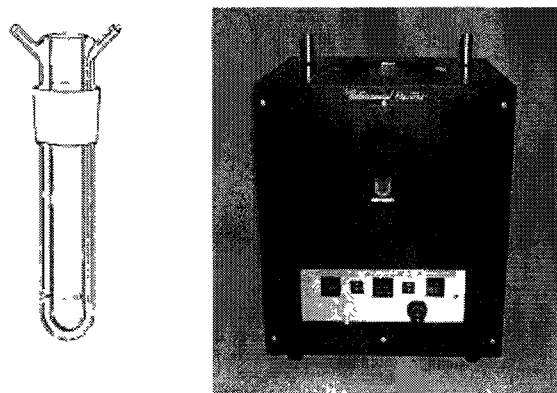


Figure 8 Représentation d'une cellule typique pour l'irradiation des *N*-chlorolactames (gauche) et du réacteur photochimique Rayonet® (RPR-200) dans lequel l'irradiation a lieu (droite).

Une fois la réaction terminée le milieu réactionnel a été traité avec une solution de méthanol basique (Et₃N ou K₂CO₃) pour quelques heures afin d'isoler le carbamate de méthyle désiré (schéma 59). Cette étape permet d'isoler les produits de contraction de cycle sous une forme plus stable (**284**) que les intermédiaires réactionnels initialement formés (**283**). En effet, les chlorures de carbamoyles (**283**) formés lors de ces réactions sont parfois instables sur gel de silice et ne peuvent pas être isolés de manière efficace et reproductible.

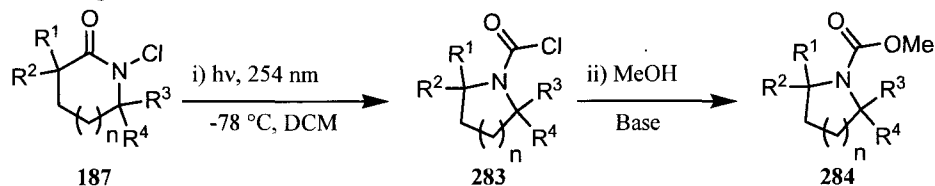


Schéma 59

Le dichlorométhane a été le premier solvant utilisé lors de ces réactions et, étonnamment, a démontré une plus grande efficacité lors des études d'optimisation des conditions de réaction.⁸ Tous les autres

solvants (polaires, non polaires, protiques ou aprotiques) n'ont pas démontré d'aussi bons rendements en produit de réarrangement que ce dernier.

De plus, lors de nos études de cette nouvelle réaction, la triéthylamine était initialement utilisée comme base pour la formation du carbamate de méthyle. Toutefois, celle-ci n'a pas donné des rendements reproductibles lorsqu'il y avait des fonctionnalités autres que des alkyles intégrés à la structure de la *N*-chlorolactame. Certaines réactions montraient même la présence de chlorure de carbamoyle et de dégradation dans le mélange brut réactionnel. Par conséquent, un parachèvement de la réaction avec 5% K_2CO_3 dans le méthanol a été développé et puis utilisé pour la suite de nos études. Cette méthode a démontré une meilleure conversion totale des chlorures de carbamoyles en carbamates de méthyle correspondants et ceci avec des rendements reproductibles par rapport aux autres conditions essayées ($Et_3N/MeOH$; $Ti(Ot-Bu)_4/MeOH$).

1.3.1. Importance de la grandeur de cycle

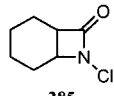
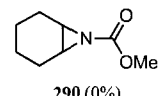
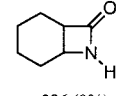
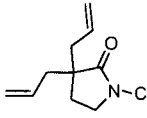
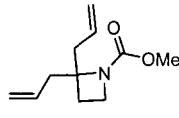
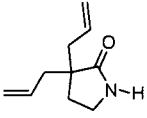
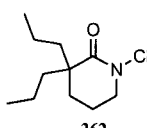
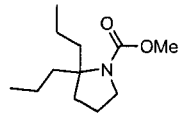
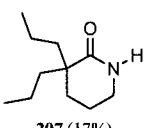
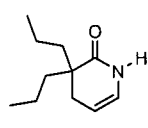
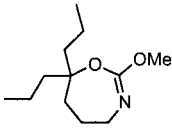
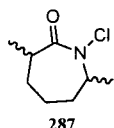
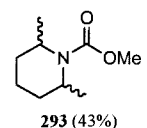
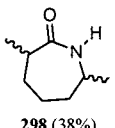
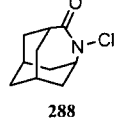
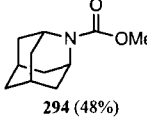
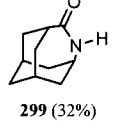
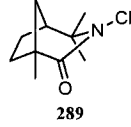
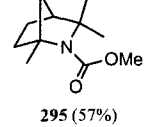
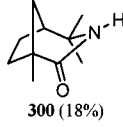
En premier lieu, il n'existe aucun précédent dans la littérature pour une migration 1,2 lors de la photolyse de précurseurs acycliques tels des dérivés *N*-chloroamides (section 1.1). En effet, le nouveau réarrangement observé par Alexandre Drouin était d'un substrat bicyclique (schéma 28). Il était donc important d'évaluer s'il existait un effet sur le réarrangement selon la grandeur du cycle ou la nature du système. Pour ce faire, l'irradiation des *N*-chlorolactames **262**, **285-289** a donc été évaluée (tableau 6).

De manière générale, les deux produits majoritaires obtenus lors de ces réactions sont le produit réarrangé (43-57%) et la lactame parente (17-99%). Les produits réarrangés proviennent de la migration 1,2 du carbone en α du carbonyle sur l'azote, tandis que les lactames parentes proviennent possiblement d'un arrachement d'hydrogène intermoléculaire du solvant ou du substrat (voir section 1.4.2 pour de plus amples détails). Toutefois, il faut noter que les lactames parentes formées peuvent être facilement recyclées en leurs dérivés *N*-chlorolactames initiaux par simple *N*-chloration (section 1.2.4). Ainsi, si celles-ci sont resoumises aux conditions de photolyse, une plus grande quantité du produit désiré peut être obtenu.

Tout d'abord, les contractions de cycle de petite taille telle d'un cycle de 5 à 4 ou de 4 à 3 membres n'ont donné aucun produit désiré (tableau 6, entrées 1-2). Cette inefficacité de migration 1,2 s'explique

par une augmentation dans la tension de cycle de ce type de système. Malgré cet échec, les contractions de cycles de 6 à 5 et 7 à 6 membres (tableau 6, entrées 3-4) ont donné des rendements de 43 à 56% pour la formation du carbamate de méthyle désiré. Ces rendements sont très similaires à ceux obtenus par Alexandre Drouin lors de la photolyse du bicyclic 151 (schéma 28). Il n'est donc pas nécessaire qu'un bicyclic soit présent sur la structure de la *N*-chlorolactame pour que la réaction ait lieu. Évidemment, le réarrangement des molécules polycycliques pontées 288 et 289 a également eu lieu avec des rendements modérés semblables à ceux des obtenus avec des molécules monocycliques (tableau 6, entrées 5-6). Une diminution dans la tension de cycle de celles-ci peut possiblement expliquer leur succès.

Tableau 6 Résultats obtenus lors de la photolyse de *N*-chlorolactames de grandeur de cycle variée.

Entrée	Précurseur	Produit (rdt) ^a	Lactame Parente (rdt) ^a	Autres produits (rdt) ^a	
1 ^b	 285	 290 (0%)	 296 (0%)	décomposition	
2 ^c	 286	 291 (0%)	 297 (99%)	N/A	
3	 262	 292 (56%)	 207 (17%)	 301 (11%)	 302 (9%)
4 ^b	 287	 293 (43%)	 298 (38%)	N/A	
5 ^b	 288	 294 (48%)	 299 (32%)	N/A	
6 ^b	 289	 295 (57%)	 300 (18%)	N/A	

a) Rendement isolé b) Résultats rapportés par Alexandre Drouin.⁸ c) Résultats rapportés par Benoît Daoust.⁶⁰

D'après tous ces résultats, les contractions de cycles possibles (5 à 6 et 7 à 6) ne démontraient pas une grande fluctuation dans les rendements observés pour la migration 1,2 en fonction de la différence de grandeur de cycle. Toutefois, nous croyions à ce point que la nature du carbone migrant pourrait potentiellement influencer à un plus grand degré cette nouvelle réaction. Cet aspect a donc par la suite été étudié et sera discuté à la prochaine section.

1.3.2. Importance de la nature du carbone migrant (substitution, influence électronique et hybridation)

Premièrement, nous avons irradié les *N*-chlorolactames **303**, **261-263** afin d'évaluer si le degré de substitution du carbone migrant avait un impact particulier sur le réarrangement. Les carbamates de méthyle et les lactames parentes isolés représentaient 60-100% du rendement de la réaction.

Tableau 7 Résultats obtenus lors de la photolyse de *N*-chlorolactames de substitution variée.

Entrée	Précurseur	Produit (rdt) ^a	Lactame Parente (rdt) ^a	Autres produits (rdt) ^a
1 ^b				N/A
2				
3				
4				N/A
5 ^b				N/A
6 ^b				N/A

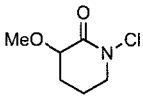
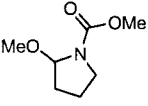
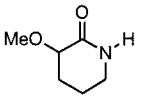
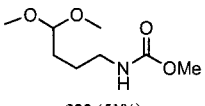
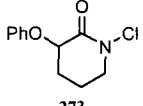
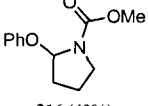
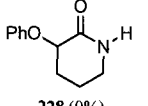
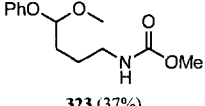
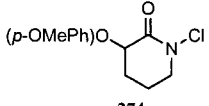
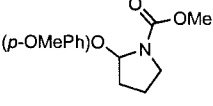
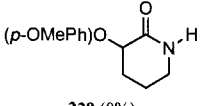
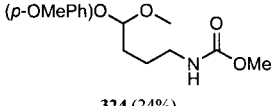
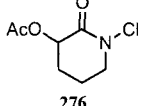
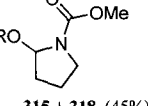
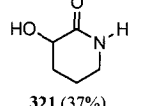
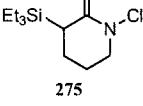
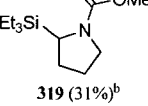
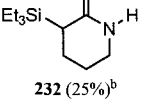
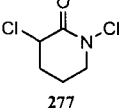
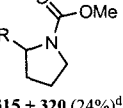
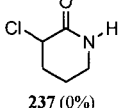
a) Rendement isolé sauf si indiqué b) Résultats rapportés par Alexandre Drouin.⁸ c) Ratio déterminé par CPV.

Le degré de substitution du carbone migrant a notamment un effet flagrant sur le rendement de la migration 1,2. Le rendement de la réaction passe de 5% pour un carbone secondaire jusqu'à 56% quand un carbone quaternaire est présent (tableau 7, entrées 1-3). Par ailleurs, le composé spiro **263** a donné le produit réarrangé **308** avec un rendement de 41%, qui se situe entre le rendement du réarrangement du dérivé disubstitué **262** (56%) et celui du réarrangement du dérivé monosubstituée **261** (36%). Cela dit, les carbones plus riches en électrons ont donc tendance à migrer sur l'azote avec une plus grande facilité. Cette tendance de migration est très similaire à celle observé dans plusieurs réarrangements connus dans la littérature tels que ceux de Beckmann^{5,92} et de Baeyer-Villiger, par exemple.⁹³

Lors de cette étude, nous avons également évalué si la stéréochimie du carbone migrant avait un impact sur le réarrangement. La photolyse des précurseurs *cis*-304 et *trans*-305 (tableau 7, entrées 5-6) a eu lieu avec rétention de stéréochimie et avec de bons rendements (43-52%). Le réarrangement est donc fort possiblement stéréospécifique. Ceci est un aspect très important d'un point de vue synthétique et mécanistique (section 1.4). En vérité, le pouvoir d'application de notre nouvelle méthodologie à la synthèse de produits naturels était donc devenu très intéressant à ce point. Malgré tout, les rendements de notre réaction étaient encore problématiques dû à la formation du produit secondaire majoritaire (lactame parente).

Nous avons affirmé ci-haut que plus le carbone est riche en électrons, plus il aura tendance à subir la migration 1,2. Nous avons donc voulu d'évaluer jusqu'à quel point cette tendance pourrait affecter le rendement de la réaction. L'évaluation de la densité électronique du carbone migrant a donc été faite par la contraction de cycle d'une variété de *N*-chlorolactames possédant des groupements électrodonneurs, électroattracteurs ou stabilisants (tableau 8).

Tableau 8 Résultats obtenus lors de la photolyse de *N*-chlorolactames avec une densité électronique variée au centre migrant.

Entrée	Précurseur	Produit (rdt) ^a	Lactame Parente (rdt) ^a	Autres produits (rdt) ^a
1	 272	 315 (26%)	 227 (8%)	 322 (51%)
2	 273	 316 (42%)	 228 (0%)	 323 (37%)
3	 274	 317 (53%)	 229 (0%)	 324 (24%)
4	 276	 315 + 318 (45%) ^c	 321 (37%)	N/A
5	 275	 319 (31%) ^b	 232 (25%) ^b	N/A
6	 277	 315 + 320 (24%) ^d	 237 (0%)	décomposition

a) Rendement isolé sauf si indiqué b) Ratio déterminé par RMN ¹H du mélange brut réactionnel. c) R = Me (**315**) et R = H (**318**), rendement combiné. d) Mélange non séparable R = OMe (**315**) et R = Cl (**320**).

Les photolyses des substrats possédant un groupement électrodonneur par mésomérie ont produit très peu (8%) ou aucune lactame parente (tableau 8, entrées 1-3). À première vue, ceci était un merveilleux exploit. Toutefois, l'amélioration du rendement de la contraction de cycle n'a pas eu lieu. Il y a plutôt eu la formation des acétals acycliques **322-324** (24-51%). Ceux-ci proviennent de la fragmentation du cycle en isocyanate **326** lors de la réaction (schéma 60). En effet, la nature n donneur des substituants de **272-274** stabilise l'intermédiaire **326** et ainsi permet cette voie réactionnelle. Une fois **326** formé, le chlorure attaque à nouveau celui-ci et forme l'intermédiaire **327**. Les acétals acycliques observés se

forment une fois le mélange réactionnel est traité avec une solution de méthanol basique. Une explication plus détaillée suivra dans la section mécanistique (1.4).

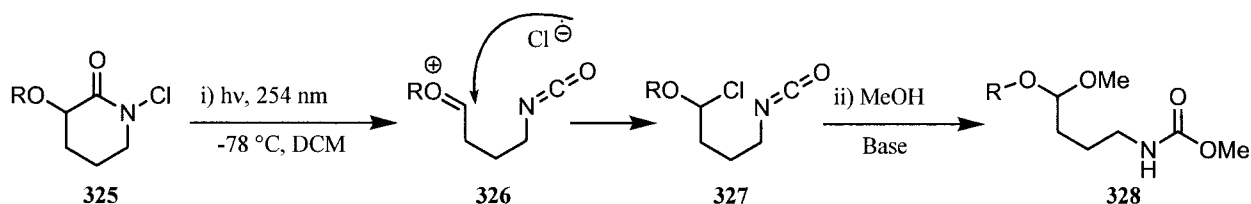


Schéma 60

Assurément, il faut noter que la formation de l'oxazépine **302** (tableau 7, entrée 3) découle de ce même mécanisme. Toutefois, dans ce cas, la fragmentation donne lieu à un carbocation tertiaire uniquement stabilisé par hyperconjugaison. Le cycle final observé quant à lui provient de l'attaque intramoléculaire de l'oxygène de l'isocyanate sur l'intermédiaire soit chargé ou chloré correspondant de **326/327**. Ce produit de fragmentation est observé de manière minoritaire chez les substrats substitués qu'avec des alkyles lorsqu'il y a possibilité de la formation d'un carbocation hautement stabilisé par hyperconjugaison.

Par ailleurs, l'effet de la richesse électronique du carbone sur la migration a toutefois été observé pour cette famille de substrats. Si nous comparons les rendements des carbamates de méthyle isolés des réactions à partir de **273** et **274** on note une légère augmentation du rendement (53% vs. 42%) qui pourrait être due au substituant méthoxy donneur sur l'aryle de **274**. De plus, la formation du produit de fragmentation est réduite (24% vs. 37%). Toutefois, les rendements des produits désirés ne sont pas encore d'une ampleur suffisamment significative pour être synthétiquement viable.

D'autre part, le précurseur **276** possédant un groupement peu électrodonneur (OAc) ne produit aucun produit acyclique mais, à nouveau, de la lactame parente (37%, entrée 5). Dans ce cas, la délocalisation de la paire d'électrons de l'oxygène dans l'acétate ne permet moins efficacement la stabilisation de l'intermédiaire **326** (schéma 60). Il n'y a donc aucun produit de cette nature isolé. Il faut noter que l'acétate de ce substrat se fait facilement déprotéger ou substituer lors du traitement par le méthanol en milieu basique. En ce qui concerne le groupement silyle, ce dernier agit comme un groupement alkyle lors du réarrangement et produit ainsi du carbamate de méthyle et de la lactame parente avec des rendements semblables (tableau 8, entrée 4) à ceux obtenu avec la *N*-chlorolactame monoalkylé **261**.

Toutefois, comme mentionné préalablement ces types de produits sont très instables sur gel de silice. Pour ce qui a trait au réarrangement du substrat chloré **277**, aucune tendance n'a pu être tirée car ce dernier était instable dans nos conditions de réaction et a donné lieu à énormément de décomposition.

Pour terminer notre étude, nous avons fait la photolyse des *N*-chlorolactames **266**, **278-279** afin d'évaluer si les centres sp^2 pouvaient migrer durant cette contraction de cycle (tableau 9). Pour tous ces essais, aucun produit venant de la contraction de cycle n'a été observé. Seulement la lactame parente a été isolée. Ceci n'est pas totalement surprenant car il n'existe aucun exemple de migration de carbone sp^2 autre que des aryles qui subissent des migrations 1,2 et ce type de carbone (sp^2) a un caractère s plus élevé accommodant ainsi moins bien une charge positive se développant à l'état de transition sur le carbone migrant. De plus, comme affirmé ci-haut, la migration des aryles lors des réarrangements ioniques utilise les électrons π du cycle aromatique pour générer un intermédiaire phénonium (schéma 38) et non la réelle migration. Dans notre cas, les aryles ne migrent pas du tout (tableau 9, entrée 2). En effet, ceci susciterait non seulement la participation des électrons π du système mais créerait un système bicyclique très tendu avec un cycle à trois membres à l'intérieur du système cyclique initial (Figure 9). La migration des carbones sp^2 est donc une limitation de notre réaction.

Tableau 9 Résultats obtenus lors de la photolyse de *N*-chlorolactames avec un carbone sp^2 au centre migrant.

Entrée	Précurseur	Produit (rdt) ^a	Lactame Parente (rdt) ^a	Autres produits (rdt) ^a
1	 266	 329 (0%)	 211 (21%)	décomposition
2	 278	 330 (0%)	 259 (76%)	N/A
3	 279	 331 (0%)	 260 (58%)	N/A

a) Rendement isolé

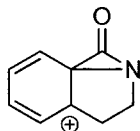


Figure 9 Exemple d'intermédiaire phénonium possible lors du réarrangement des *N*-chlorolactames possédant une fonctionnalité aryle.

1.4. Évidences mécanistiques apportées par l'étude de possibilités et limitations du réarrangement des *N*-chlorolactames.

D'après les résultats présentés ci-haut, le réarrangement photochimique des *N*-chlorolactames partage plusieurs similitudes mécanistiques avec les réarrangements ioniques tels que Lossen, Schmidt etc... Notamment, le fait que la réaction semble concertée, que les carbones capables de stabiliser des charges positives ont une tendance plus élevée de migration et que les carbones sp^2 ne migrent pas du tout, nous indiquent que notre réaction photochimique a un comportement d'une migration ionique. Toutefois, avant d'avancer quelques hypothèses de mécanismes réactionnels, il est nécessaire que le lecteur de cette thèse possède quelques notions de base de photochimie afin de comprendre et apprécier la complexité de cette nouvelle réaction.

1.4.1. Concepts de photochimie

Tout d'abord, cette nouvelle réaction permet le clivage d'un lien carbone-carbone et la formation d'un nouveau lien carbone-azote lors de la photolyse des *N*-chlorolactames à une longueur d'onde de 254 nm. Le mécanisme réactionnel qui sera proposé doit donc tenir compte des états excités possibles de ces molécules et des processus photophysiques et photochimiques par lesquels ceux-ci peuvent procéder lors de la réaction.

De manière générale, les processus photophysiques sont des transitions radiatives ou non-radiatives par lesquelles les molécules sont promues d'un état électronique à un autre.⁹⁴ Il n'y a aucun changement structural de la molécule, bien que les angles et les longueurs de liaisons puissent varier selon l'état électronique. Les transitions radiatives sont associées avec l'émission d'un photon tandis que les transitions non-radiatives ne le sont pas. Ces types de processus sont bien représentés par le diagramme de Jablonski (figure 10).

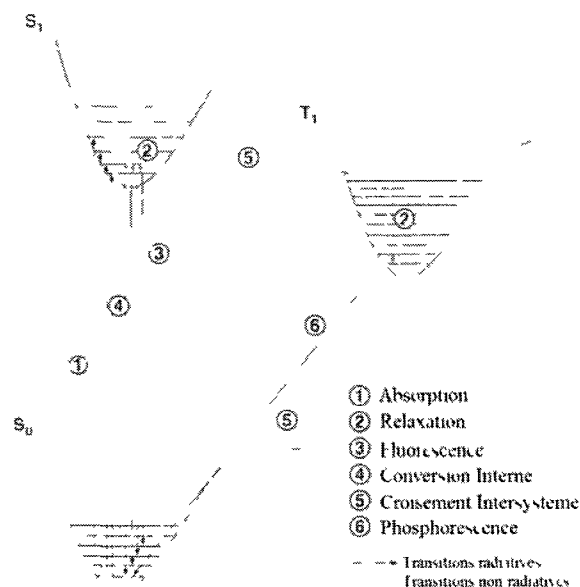


Figure 10 Représentation des processus photophysiques (diagramme de Jablonski).

Par ailleurs, les processus photochimiques sont des transformations chimiques provenant d'un état électroniquement excité et générant un produit qui est chimiquement différent du réactif original. Ce type de processus est toujours en compétition avec les processus photophysiques qui, eux, reconstituent toujours le réactif à son état chimique fondamental. Alors, seulement les réactions photochimiques plus rapides que les processus photophysiques en compétition peuvent mener à de nouveaux produits.

Une analyse théorique des réactions photochimiques est généralement très complexe. Lorsqu'une molécule absorbe un photon, celle-ci passe de son état électronique fondamental à un état excité. Le traitement d'une réaction photochimique exige donc la considération des interactions entre ces deux surfaces électroniques.

De manière générale, il existe quatre classes de photoréactions qui décrivent le cours réactionnel entre l'état fondamental et l'état excité.^{94a} La figure 11 est une représentation simplifiée en deux dimensions de celles-ci proposées par Förster. Il faut noter que dans aucun cas, ces diagrammes spécifient si un état excité singulet ou triplet est impliqué.

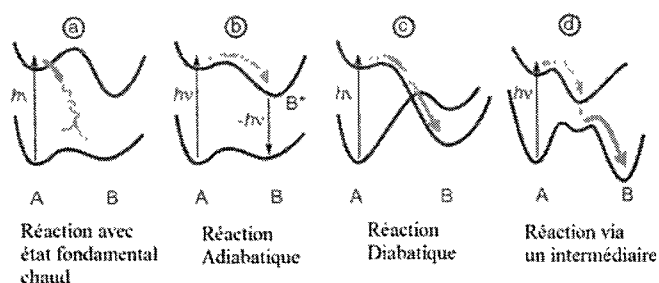


Figure 11 Représentation des quatre classes possibles de réactions photochimiques.

D'abord, il y a très peu d'exemples dans la littérature pour les premiers types de réactions. La classe a implique un état fondamental qui est hautement excité qui relaxe par conversion interne à l'état fondamental. L'énergie fournie dans les états vibrationnels élevés des molécules doivent premièrement initier une réaction thermique à l'état fondamental avant d'être perdu par l'intermédiaire des collisions avec le solvant. La lumière est donc simplement un outil pour fournir de la chaleur à la réaction. La classe b, quant à elle, est une réaction impliquant la transformation du réactif en nouveau produit sur la surface excitée suivie par la relaxation de ce dernier à l'état fondamental. Il est plus commun que des réactions à l'état triplet puissent facilement passer par ce processus car les processus photophysiques sont plus lents. À l'état singulet, ce type de photoréaction est possible, mais peu fréquent. De plus, cet état permet seulement des petits changements dans la structure du réactif. Des réactions possédant une énergie d'activation peu élevée telles que l'isomérisation géométrique et le transfert d'un proton ou d'un hydrogène sont généralement observées.

Les classes c et d sont les types de réaction les plus communément rencontrés en synthèse photochimique.⁹⁴ Ces réactions procèdent directement entre l'état excité et l'état fondamental à des géométries où les deux surfaces se croisent ou presque. Dans les deux cas, les deux surfaces d'énergie se rencontrent où le réactif à l'état excité est à un minimum d'énergie très près d'un maximum énergétique de l'état fondamental. Ce dernier peut, par la suite, redescendre la barrière d'activation pour retourner au réactif initial ou aller au produit final. Ainsi, par l'emploi de la photochimie on «saute» la barrière d'activation. Plus spécifiquement, la réaction diabatique ne procède pas par un intermédiaire réactionnel (figure 11, c). La classe d, quant à elle, procède par la formation d'un intermédiaire réactionnel tel un carbène, un nitrène, une paire de radicaux, un biradical ou un zwitterion.

1.4.2. Propositions de mécanismes

Un mécanisme réactionnel consiste en la description détaillée des processus intervenant lors de la transformation d'un réactif à un produit lors d'une réaction. La connaissance du mécanisme d'une réaction permet non seulement la classification et la prévision des réactions possibles d'un réactif mais permet aussi de concevoir des conditions de réaction afin d'améliorer les rendements et la sélectivité de celle-ci ou même de supprimer une réactivité non désirée. Un certain contrôle au niveau de la réaction est donc possible si on comprend son mécanisme.

Notre nouvelle réaction permet la contraction de cycle des *N*-chlorolactames lorsqu'elles sont exposées à une lumière ultraviolette de 254 nm. La réaction peut également avoir lieu à 300 nm mais à une vitesse beaucoup plus lente.⁸ Comme démontré ci-haut, il est connu que la photolyse des précurseurs similaires aux *N*-chlorolactames permet le bris homolytique du lien N-Cl (schémas 35-37).⁶⁴ Toutefois, il existe peu d'information sur les transitions permettant le bris de ce lien et même la nature de la réaction photochimique. Afin de mieux comprendre ce qui se produit dans le cas de notre réaction, un spectre d'absorption en fonction de la longueur d'onde (figure 12) a été acquis pour la *N*-chlorolactame **262** (tableau 6). Celui-ci démontre une absorption dans l'acétonitrile possédant une diminution d'intensité de 200 nm ($\epsilon \approx 12\ 000\ \text{L mol}^{-1}\ \text{cm}^{-1}$) à 350 nm ($\epsilon \approx 0$). À précisément 254 nm et 300 nm, l'absorbance est très faible avec un coefficient d'absorption molaire (ϵ) de 464 et 140 $\text{L mol}^{-1}\ \text{cm}^{-1}$ respectivement. Ce comportement d'absorption est semblable à ce que l'on retrouve chez les amides pour la transition $n \rightarrow \pi^*$ (200-300 nm).⁹⁵ Néanmoins, cette absorption avec épaulement peut être possiblement attribuée à la transition $n \rightarrow \sigma^*_{\text{N-Cl}}$ ou/et $n \rightarrow \pi^*$ si elles sont proches en énergie pour les *N*-chlorolactames. Des études plus approfondies sont nécessaires afin de déterminer la nature exacte de la transition électronique.

Absorbance en fonction de la longueur d'onde (*N*-chlorolactam 262)

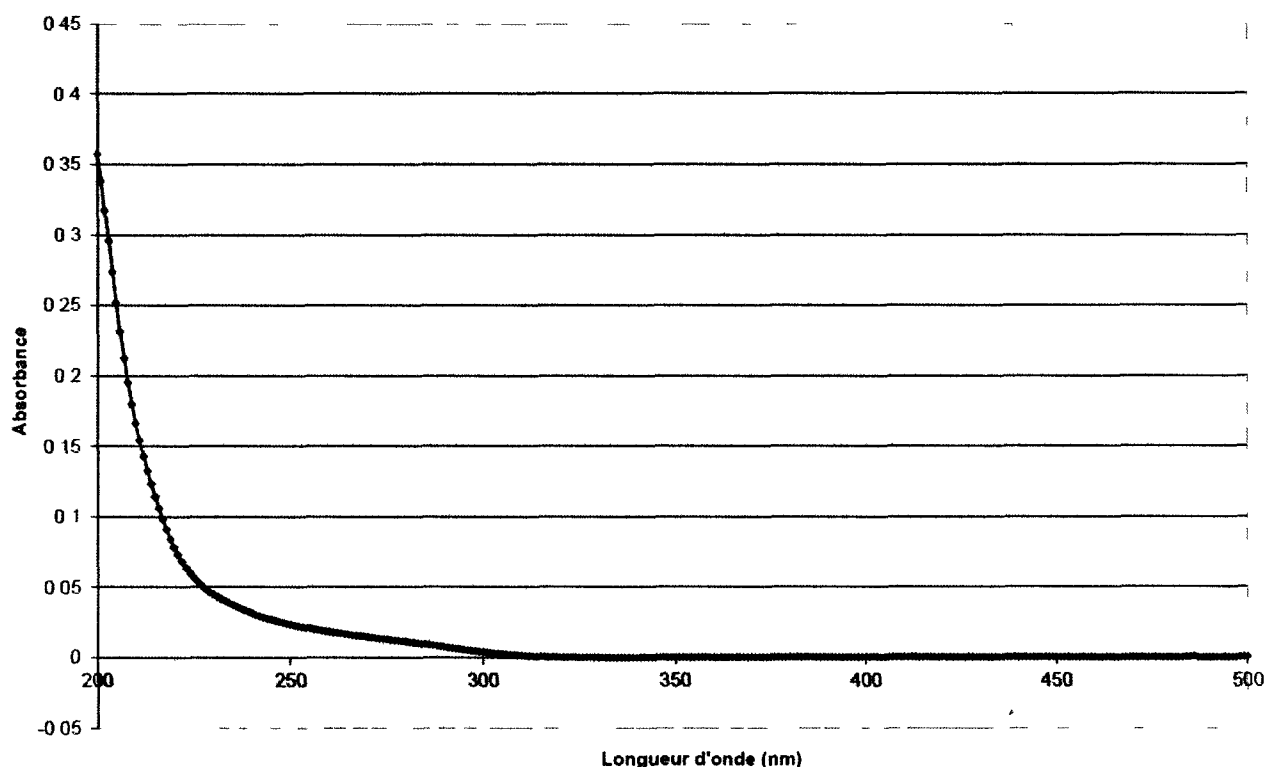
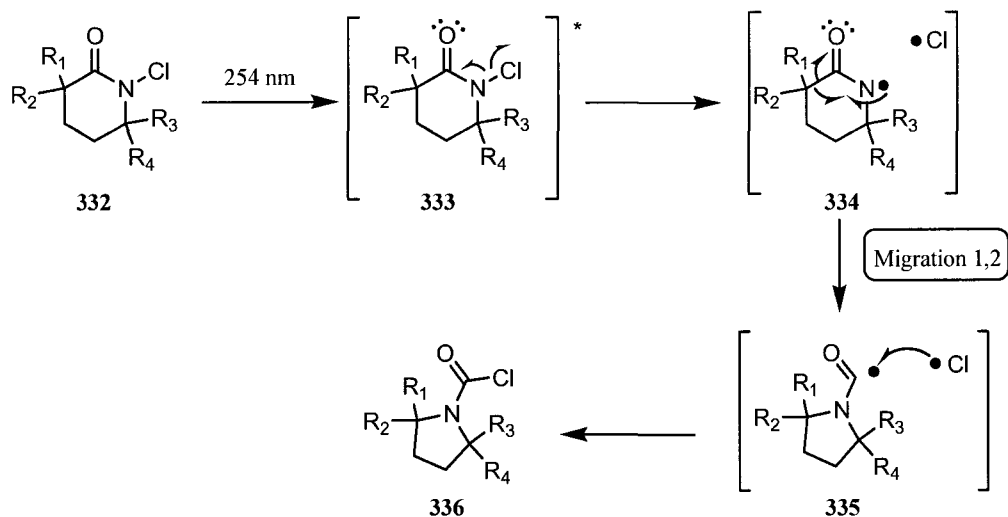


Figure 12 Spectre d'absorption de la *N*-chlorolactame 262.

De toute évidence, un mécanisme radicalaire impliquant initialement le bris de la liaison N-Cl, lors de l'excitation du substrat initial dans un état vibrationnel élevé est plausible pour notre contraction de cycle (schéma 61). Tout d'abord, une fois le lien brisé la paire de radicaux formés **334** l'est dans une cage de solvant. Le radical amidyle pourrait donner lieu à une migration 1,2 avec formation du radical formyle **335** plus stable. Ensuite, celui-ci peut recombiner avec le radical du chlore dans la cage de solvant pour finalement fournir le nouveau cycle **336**. Il est également possible que **336** puisse provenir d'un mécanisme en chaîne entre le radical **335** et la *N*-chlorolactame **332** si les radicaux sortent de la cage de solvant. Ceci générerait à nouveau **334** et la réaction procéderait à nouveau par la suite.



Ce type de mécanisme radicalaire pourrait expliquer aussi la formation de certains produits secondaires observés lors de ces réactions tels **301** et **314** (tableau 7) par exemple. Ceux-ci pourraient provenir de l'arrachement d'hydrogène des substrats correspondants par un radical chlore qui se serait échappé de la cage de solvant (**334**). Ce type de phénomène expliquerait aussi la formation des lactames parentes retrouvées presque à tout coup comme produits secondaires majoritaires lors de ces réactions (tableaux 6-9). En effet, l'arrachement d'hydrogène génère du HCl qui peut former des lactames parentes par un mécanisme de type Goldfinger (schéma 62).⁹⁶

À cet égard, une expérience de contrôle a été faite par l'ajout d'une source externe d'HCl à la *N*-chlorolactame **288** (tableau 6). Celle-ci a démontré la formation rapide de la lactame parente correspondante uniquement.⁸ Un mécanisme de type Goldfinger est donc probable pour la formation de la lactame parente. Toutefois, il est également probable que la formation de lactames parentes puisse être issue de l'arrachement d'hydrogène par le radical lactamyle qui se serait à son tour échappé de la cage de solvant de **334** (mécanisme de type Bloomfield) (schéma 63).⁹⁷

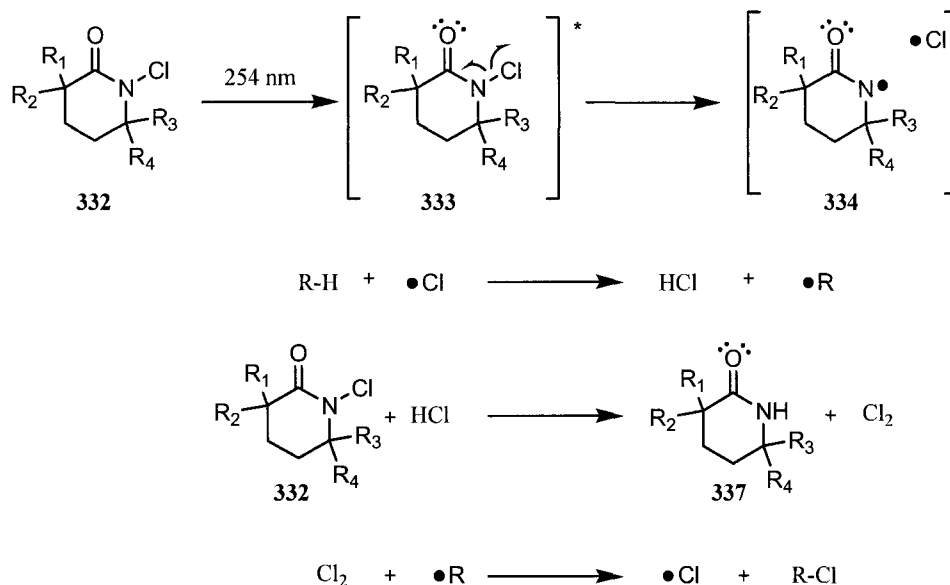


Schéma 62

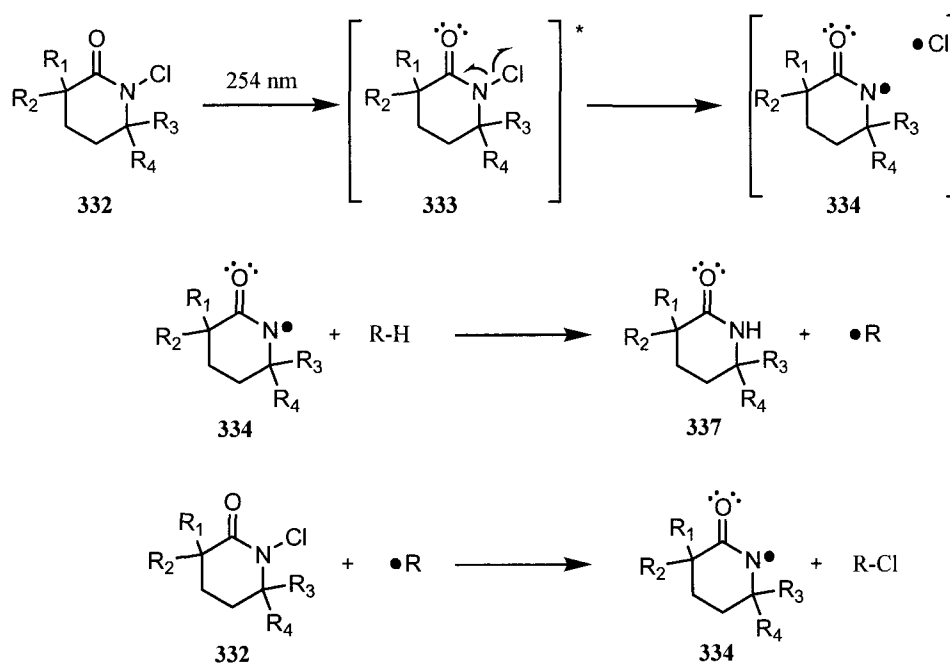
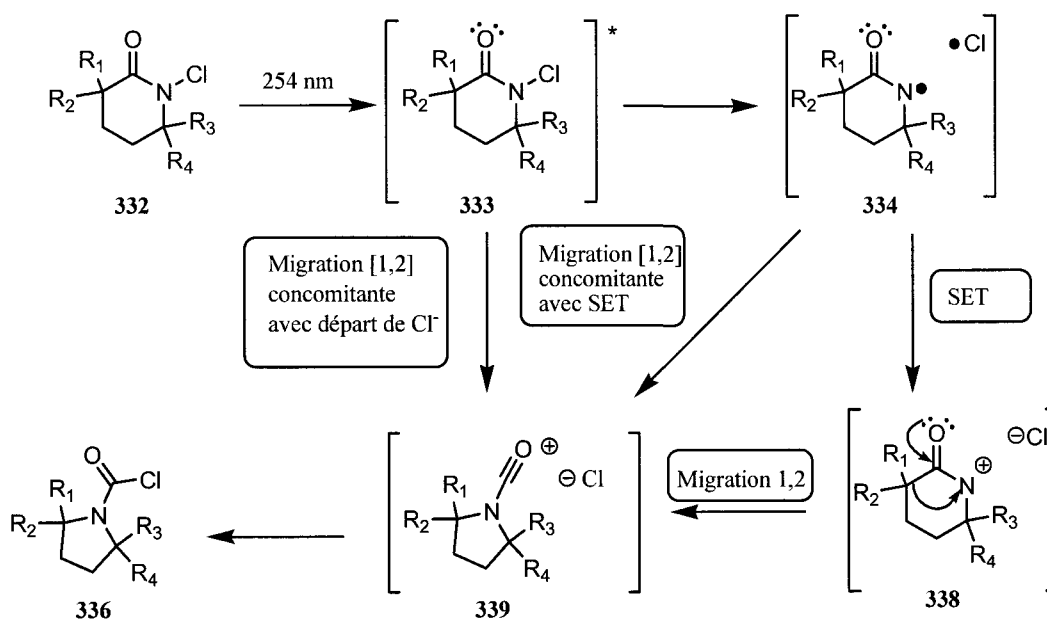


Schéma 63

Malgré le fait que la formation de produits secondaires chlorés soit une preuve pour ce mécanisme, il est presque impossible que le réarrangement lui-même ne soit de nature radicalaire. Les alkyles sont reconnus pour leur tendance à migrer uniquement sur des centres cationiques et non sur des centres radicalaires.^{11,16} De plus, il a été démontré que la stéréochimie des centres migrants est conservée lors

de ces réactions (tableau 7, entrées 5-6). Il existe très peu d'exemples de réarrangement radicalaire où la stéréochimie est conservée.⁹⁸ Alors, un mécanisme invoquant des espèces ioniques plutôt que radicalaires serait vraisemblable. Cependant, il n'est pas possible à ce point de rejeter totalement l'implication de radicaux sans aucune preuve subséquente.

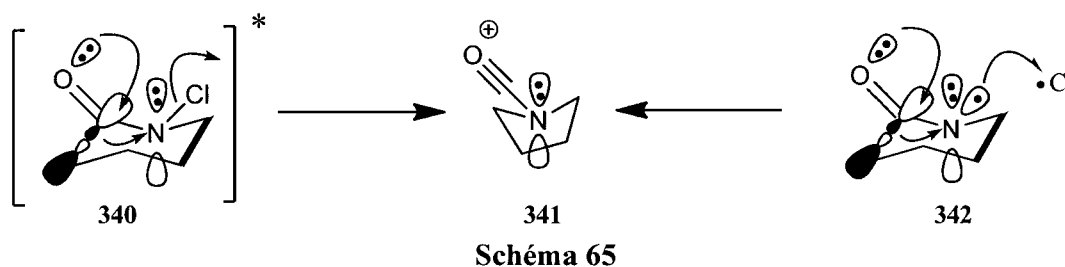
Il y a diverses façons de générer des intermédiaires ioniques à partir d'une *N*-chlorolactame telle que **332** (schéma 64). Premièrement, il est possible de former de telles espèces par un transfert d'un électron entre la paire de radicaux **334**. Un transfert comme celui-ci a déjà été proposé par le groupe d'Edwards pour un radical lactamyle (schéma 32).⁶² De plus, des transferts d'électrons similaires entre radicaux ont déjà été rapportés par plusieurs groupes.⁹⁹ Le *N*-acylnitrénium **338** formé par ce transfert subirait par la suite une migration 1,2 assistée par les électrons libres de l'oxygène du carbonyle et formerait l'ion *N*-acylium **339** qui est plus stable. Une recombinaison avec son contre ion chlorure produirait finalement le nouveau cycle **336**. Il faut noter que la formation du *N*-acylnitrénium **338** est également possible directement à partir de **333** par un bris hétérolytique du lien N-Cl.



La formation d'espèces ioniques est également possible à partir de **333** par la migration [1,2] concomitante au départ du chlore ou de **334** par le transfert électronique concomitant avec la migration [1,2]. Dans les deux cas, le *N*-acylium **339** serait formé et procéderait par la suite à une recombinaison

avec son contre ion pour former le cycle **336**. En réalité, il existe plusieurs exemples de migration concertée avec le départ d'un groupement partant (section I.1.3.3). Dans la majorité des cas, ce type de mécanisme est souvent proposé par manque de preuves irréfutables de l'existence d'intermédiaires réactionnels hautement réactifs.⁵⁴ Di Maio et Tardella ont d'ailleurs proposé un mécanisme concerté comme celui-ci pour leur réarrangement d'acides hydroxamiques en milieu acide (schéma 30).⁶¹ Dans le cas qui nous concerne, ceci éviterait que la réaction procède par un nitrénium hautement instable tel que **338**.

Par ailleurs, il faut noter que la migration [1,2] des *N*-chlorolactames est vraisemblablement assistée par la paire d'électrons non-liante de l'oxygène du carbonyle. Ceux-ci se retrouvent dans le même plan que l'anti-liante du lien migrant et ainsi permet la migration 1,2. Nous croyons également que cette donation est essentielle pour notre réaction (schéma 65). C'est d'ailleurs pourquoi nous n'avons jamais observé la migration du lien en α de l'azote qui est également aligné avec le lien N-Cl pour assister le départ du chlore (**340**), peu importe la substitution du carbone.



De manière alternative, la formation de l'acétal acyclique (**322-324**, tableau 8) ou l'oxazépine (**302**, tableau 7) correspondant lors de la photolyse des *N*-chlorolactames peut se produire de manière similaire au réarrangement de Beckmann anormal (schéma 66).¹⁰⁰ Comme ce dernier, cette fragmentation n'est possible que lorsqu'un groupement capable de stabiliser une charge positive tel un groupement n donneur est présent ou lorsque la formation d'un carbocation tertiaire stable est possible. La paire d'électrons libres présente chez la plupart de ces substrats donne dans l'anti-liante du lien et ainsi permet la fragmentation à l'isocyanate correspondant.

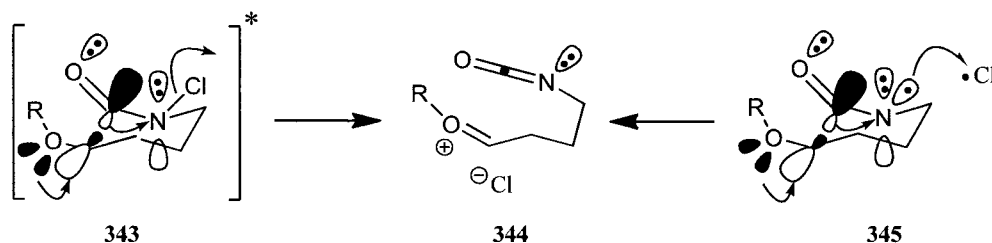


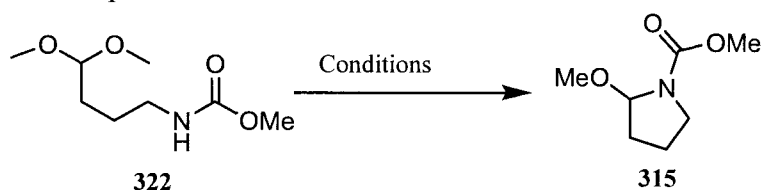
Schéma 66

Il faut préciser que ce mécanisme n'est valide que si la formation des acétals acycliques **322-324** et de l'oxazépine **302** a lieu durant le réarrangement et non post-réarrangement. Ceci a été vérifié par une variété d'expériences. Tout d'abord, les produits **302**, **315**, **317**, **322** et **324** (tableaux 7 et 8) ont tous été resoumis aux conditions du parachèvement de la réaction (K_2CO_3 , MeOH). Dans tous les cas, seulement les produits initiaux ont été observés et isolés.

Ensuite, le réarrangement de **272** dans du dichlorométhane deutéré a été suivi aux 15 minutes par RMN 1H . Un ratio constant des produits chlorés correspondants de **315** et **322** (**315A/322A**) du début jusqu'à la fin de la réaction a été obtenu. Il semble donc n'y avoir aucune conversion entre ces deux produits. Pour vérifier ceci, les produits venant du réarrangement de **272** (tableau 8, entrée 1) ont été isolés et resoumis à la photolyse et aux conditions du parachèvement de la réaction (K_2CO_3 , MeOH). Dans chacun des cas, seulement les produits initiaux ont été isolés avec de bons rendements. De plus, le chlorure de carbamoyle correspondant à **315** (**315A**) a également été isolé et resoumis à la photolyse et aux conditions du parachèvement de la réaction. Dans ce cas, seulement le carbamate de méthyle **315** a été isolé. Il faut noter que l'isolation de **315A** a eu lieu en omettant le parachèvement de la réaction de **272**.

Finalement, de nombreuses conditions de réaction ont été tentées afin de transformer l'acétal **322** en carbamate de méthyle **315** (tableau 10). Des conditions acides ont été choisies afin de reproduire des conditions similaires à celles retrouvées lors des photolyses. L'entrée 1 est un standard du parachèvement de la réaction. Dans aucun cas le produit **315** n'a été observé ou isolé.

Tableau 10 Essais pour la conversion de l'acétal **325** en carbamate de méthyle **319**.

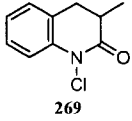
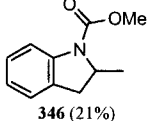
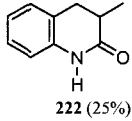
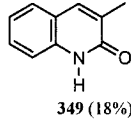
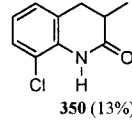
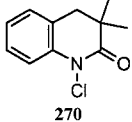
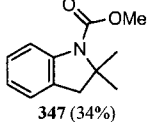
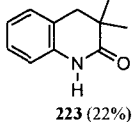
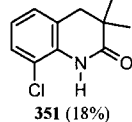
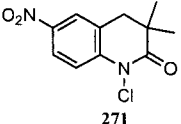
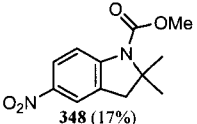
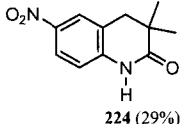
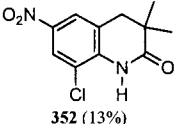


Entrée	Conditions	Résultat
1	K ₂ CO ₃ (5% solution), MeOH	322 seulement
2	<i>p</i> -tsOH·H ₂ O (1 eq.), MeOH	Dégradation
3	<i>p</i> -tsOH·H ₂ O (1 eq.), DCM	Dégradation
4	HCl (1 eq.), DCM	Dégradation
5	TFA (1 eq.), DCM	Dégradation
6	CSA (1 eq.), DCM	Dégradation
7	4 M HCl (1 eq.), dioxane	Dégradation

Dans un autre ordre d'idées, il a été illustré à l'introduction de cette thèse que les ions nitréniums sont des intermédiaires réactionnels capables de subir des réarrangements moléculaires tels que des migrations de type 1,2. Le groupe d'Edwards a même proposé que ce type d'intermédiaires permet la contraction de cycle des *N*-méthyloxylactames des dérivés de stéroïdes (schéma 32).⁶² Toutefois, la formation concrète de nitréniums et de *N*-acylnitréniums non stabilisés tels que **338** a longuement été débattue car ceux-ci sont reconnus pour être hautement énergétique. Il a même été démontré par calcul MNDO que leur existence est à l'état singulet.^{9,27} Cet état est nécessaire afin de permettre une migration 1,2 tel qu'observée avec les *N*-chlorolactames. Tout compte fait, un mécanisme impliquant ces intermédiaires de réaction ne peut être complètement éliminé même si l'existence passagère et la nature hautement énergétique des nitréniums en font des intermédiaires peu vraisemblables.

À cet égard, le réarrangement de divers modèles avec un groupement stabilisant en α de l'azote (tableau 11) a été évalué afin d'observer si la génération d'un *N*-acylnitrénium stabilisé permettra une meilleure migration 1,2.

Tableau 11 Résultats obtenus lors de la photolyse de *N*-chlorolactames avec un groupement stabilisant en α de l'azote.

Entrée	Précurseur	Produit (rdt) ^a	Lactame Parente (rdt) ^a	Autres produits (rdt) ^a
1	 269	 346 (21%)	 222 (25%)	 349 (18%)  350 (13%)
2	 270	 347 (34%)	 223 (22%)	 351 (18%)
3	 271	 348 (17%)	 224 (29%)	 352 (13%)

a) Rendement isolé

L'isolation des produits **350-352** lors des photolyses démontre la génération de *N*-acylnitréniums. À vrai dire, ces produits proviennent de l'attaque de l'ion chlorure en position *ortho* lorsque le nitrénium est formé. En effet, ce même phénomène avait été observé lors des essais de *N*-chloration du substrat **258** (schéma 58). Toutefois, contrairement aux réarrangements de **269-271**, la formation de produits de migration 1,2 n'a pas été observée. Ceci démontre alors que la formation de l'ion *N*-acylnitrénium n'est pas suffisante pour permettre ce type de migration. Pour confirmer cette hypothèse, la synthèse de **357** (schéma 67) et l'exposition de celui-ci à des conditions propices à la formation de nitréniums ont été faites (schéma 68).⁸⁹

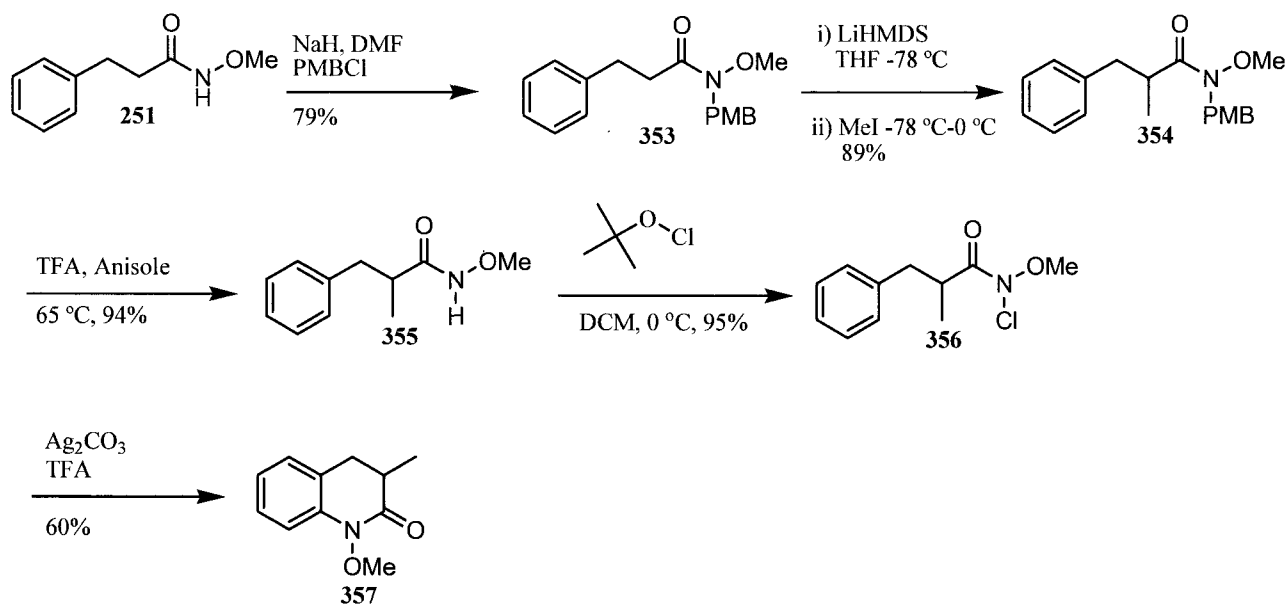


Schéma 67

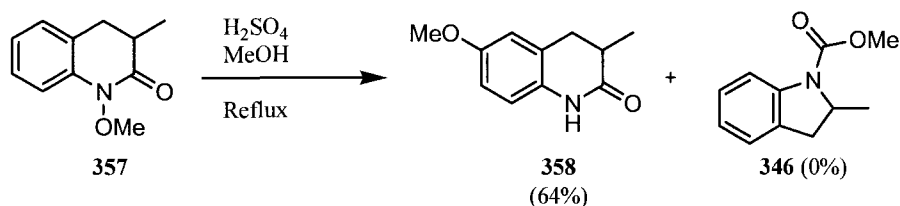


Schéma 68

Ces mêmes conditions ont préalablement été employées lors de la synthèse de **253**. Toutefois aucun produit de contraction de cycle n'avait été observé (schéma 56). Le produit **357** a donc été élaboré au cas où cette absence de produit de migration était liée au degré de la substitution en α du carbonyle. En effet, une substitution tertiaire avait démontré une augmentation de 5 à 36% de rendement par rapport à une substitution secondaire pour certaines *N*-chlorolactames de notre étude (tableau 7). Malheureusement, l'exposition de **357** aux conditions de Kikugawa (MeOH, H₂SO₄) n'a donné aucun produit de migration 1,2 et uniquement la formation de **358** à 64%. La réaction a été tentée également dans le dichloroéthane et le dichlorométhane en présence d'acide afin d'éliminer la nucléophilie du solvant comme la raison de l'échec de la migration. Toutefois, même après 3 jours à reflux, les réactions n'ont donné que du produit initial.

Tous les résultats illustrés ci-haut démontrent que la formation d'un *N*-acylnitrénium n'est pas suffisante pour permettre la contraction de cycle observée lors de la photolyse des *N*-chlorolactames.

Alors, la migration [1,2] concomitante avec soit le départ de l'atome de chlore à partir de **353** ou le transfert d'un électron entre la paire de radicaux **354** est donc plus probable.

Dans le même ordre d'idées, un mécanisme concerté à partir de **333** (schéma 64), tel que décrit ci-haut, pourrait également expliquer pourquoi une telle migration n'a jamais été observée avec des précurseurs acycliques (schéma 69).

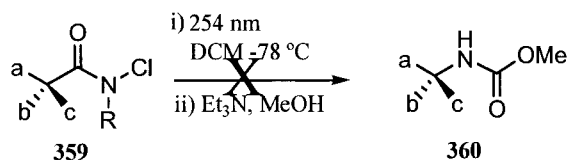


Schéma 69

Tout d'abord, comparons cette réaction à la contraction de cycle. Dans ce dernier cas, la conformation du cycle est bloquée et fait en sorte qu'il y a un alignement parfait entre le lien migrant et l'orbital σ^* du lien N-Cl (schéma 70). Le départ concomitant de l'atome de chlore et la contraction de cycle sont aisément possibles.

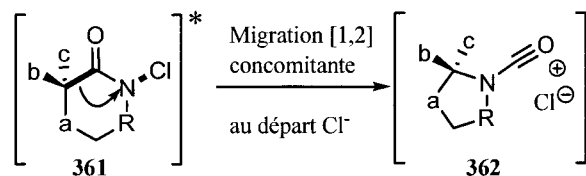


Schéma 70

Dans le cas des précurseurs acycliques, il y a deux conformations différentes possibles et dans l'une le lien qui peu migrer n'est pas aligné avec la σ^* du lien N-Cl (schéma 71). Dans la première conformation (**359A**), la liaison pouvant migrer est alignée avec la σ^* du lien N-Cl. Par contre, cette conformation possède une répulsion dipôle-dipôle non favorable. Il est connu que les moments dipolaires préfèrent s'aligner de manière antiparallèle afin de diminuer les répulsions électrostatiques telles que dans la structure **359B**.^{94b} De plus, dans la conformation **359A** il y a une interaction stérique non négligeable possible entre le groupement R sur l'azote et la chaîne du substrat. Pour ces deux raisons, la structure **359B** est favorisée. En somme, si la migration est concomitante avec le départ du groupement partant, une telle préférence de conformation pourrait expliquer le fait qu'elle n'ait jamais été observée par notre groupe de recherche ou rapportée dans la littérature.



Schéma 71

Finale­ment, un méca­nisme de type Favorskii est aussi envisageable pour la contraction de cycle des *N*-chlorolactames (schéma 72). De tels intermé­diaires ont déjà été proposés dans le réarrange­ment de *N*-(sulfonyloxy)amides en amide α -amino en conditions basiques.¹⁰¹ Typiquement, la formation d' α -lactames (365) n'est possible que si un groupement électroattracteur est en α du carbonyle et un atome d'hydrogène est disponible à cette même position. Ensuite, l'ouverture de ce type d'intermé­diaires (365) est possible à deux positions selon l'attaque initiale du nucléophile. De bons nucléophiles peu encombrés, tels des amines primaires ou secondaires, vont avoir tendance à attaquer sur le carbonyle; tandis que des moins bons nucléophiles, tels des amines encombrés, Cl^- , Br^- et N_3^- , vont avoir tendance à attaquer le carbone en α de l'azote.

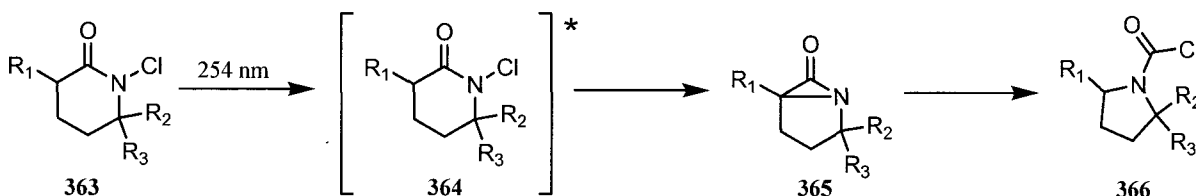


Schéma 72

Si nous revenons aux exemples observés pour la contraction de cycle (tableaux 6-9), il n'y a aucun groupement électroattracteur et il y a plusieurs exemples qui ne possèdent aucun hydrogène en α du carbonyle. Il est donc impossible que la réaction procède par ce type d'intermédiaire.

1.4.3. Détermination du mécanisme par le piégeage intramoléculaire d'intermédiaires réactionnels

Des mécanismes de nature radicalaire et ionique ont été proposés pour la contraction de cycle des *N*-chlorolactames (schémas 61 et 64). Pour faire la distinction entre les deux types de mécanisme, la contraction de cycle de précurseurs possédant un nucléophile interne à leur structure a été faite (tableau 12). Le rôle des nucléophiles est de piéger un des intermédiaires réactionnels possibles tels que 334

(schéma 61), **335** (schémas 61), **339** (schéma 64) ou **338** (schéma 64) afin de prouver la présence d'un de ceux-ci au cours de la réaction.

Avant tout, il est connu que les radicaux amidyles et formyles peuvent cycliser avec de bons rendements sur des oléfines stratégiquement positionnés sur leur structure (schéma 36 et 73).^{64, 102}

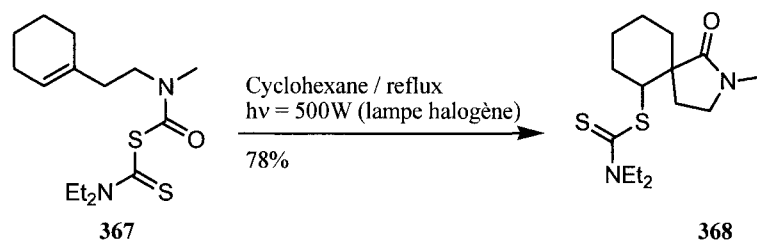


Schéma 73

La présence d'intermédiaires radicalaires tels qu'un radical lactamyle (**334**) ou formyle (**335**) et d'une double liaison interne lors de la photolyse permettra donc potentiellement la formation de produits provenant de leur cyclisation. Par exemple, pour le précurseur **265**, les produits **370** et **371** pourraient être formés par l'intermédiaire du radical lactamyle **369** et les produits **373** et **374** à partir du radical formyle **372** (schéma 74).

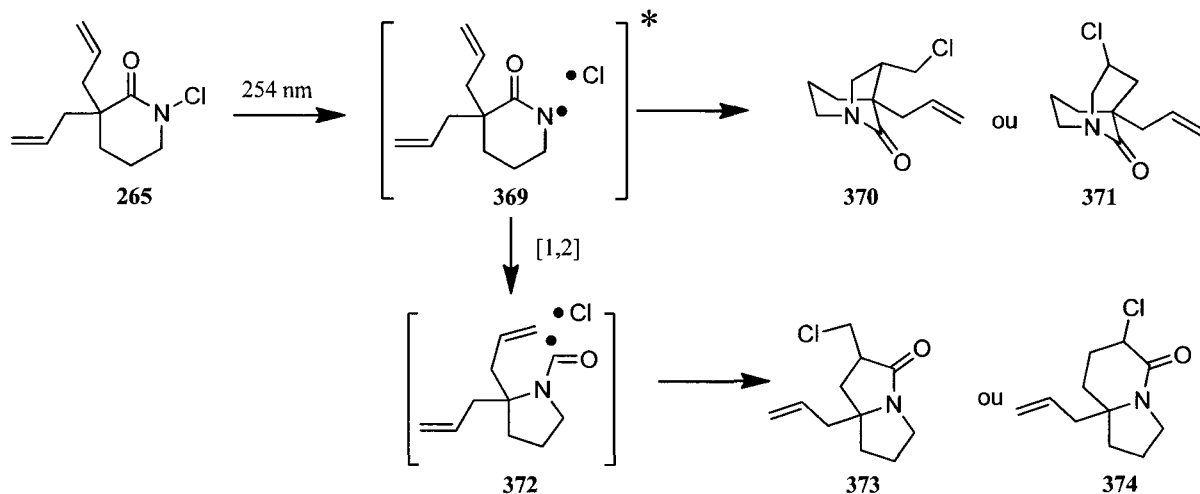
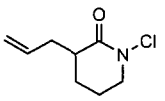
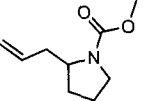
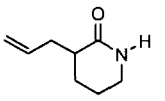
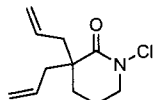
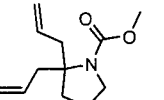
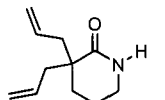
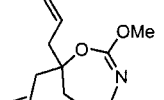
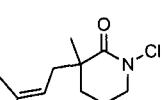
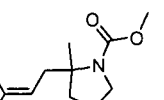
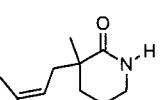
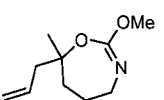
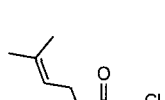
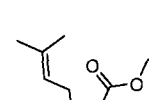
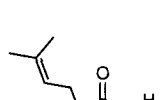
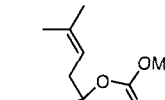
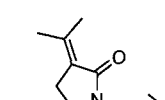
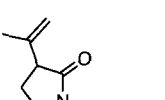
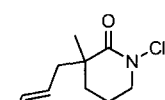
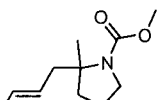
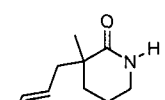
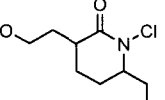
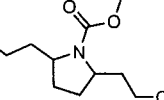
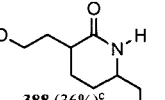
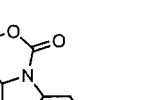
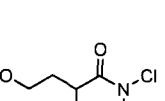
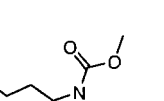
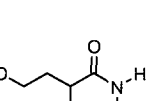
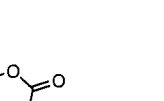
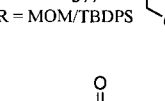
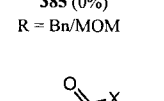
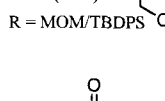


Schéma 74

Pour les *N*-chlorolactames **264**, **265**, **267** et **375** aucun produit provenant de la cyclisation sur la double liaison n'a été isolé (tableau 12, entrées 1-3 et 5). Seulement des produits provenant de la contraction de

cycle (**379-381** et **383**), de l'arrachement d'hydrogène (lactames parentes) et de fragmentation (**391-392**) ont été isolés. Toutefois, dans le cas du précurseur **268** possédant deux chaînes isoprényles, les produits **394** et **395** ont été isolés avec un rendement global de 8%. Ceux-ci proviennent fort probablement du piégeage d'un intermédiaire cationique tel que **339** (schéma 64) par la double liaison après réarrangement plutôt que d'une contraction de cycle suivie d'une cyclisation 5-exo-trig d'un intermédiaire radical formyle (**335**).

Tableau 12 Résultats obtenus lors de la photolyse de *N*-chlorolactames avec nucléophiles intégrés.

Entrée	Précurseur	Produit (rdt) ^a	Lactame Parente (rdt) ^a	Autres produits (rdt) ^a
1	 264	 379 (47%)	 198 (40%)	N/A
2	 265	 380 (52%)	 200 (27%)	 391 (5%)
3	 267	 381 (25%)	 217 (44%)	 392 (1%)
4	 268	 382 (48%)	 218 (9%)	 393 (3%) +  394 (6%) +  395 (2%)
5 ^b	 375	 383 (45%)	 387 (10%)	N/A
6	 376 ^c R = Bn/TBDPS	 384 (0%) R = Bn/TBDPS	 388 (36%) ^c R = Bn/TBDPS	 396 (24%)
7	 377 ^c R = MOM/TBDPS	 385 (0%) R = Bn/MOM	 389 (28%) ^c R = MOM/TBDPS	 396 (26%)
8	 378 ^c R = Ac/TBDPS	 386 (17%) ^d R = Bn/Ac	 390 (10%) ^c R = Ac/TBDPS	N/A

a) Rendement isolé b) Résultats rapportés par Pierre-Yves Caron.¹⁰³ c) Synthèses rapportés au Chap. 3: Mélange de régioisomères. d) Rendement combiné X = OMe (386A) ou Cl (386B).

Ce type d'intermédiaire cationique (**339**) expliquerait également pourquoi le précurseur **265** ne donne aucun produit de cyclisation, contrairement à la *N*-chlorolactame **268**. En effet, la formation d'un intermédiaire carbocation tertiaire vs. primaire est beaucoup plus favorable alors que la formation d'un radical tertiaire vs. primaire est favorisé par une moindre différence d'énergie (figure 13).^{94,104} Plus spécifiquement, la stabilisation par hyperconjugaison des groupements voisins est plus fortement ressentie par un orbitale p vide qu'un orbitale occupé par un électron. C'est pour cette raison que **268** forme des produits de piégeage par l'oléfine mais pas **265**.

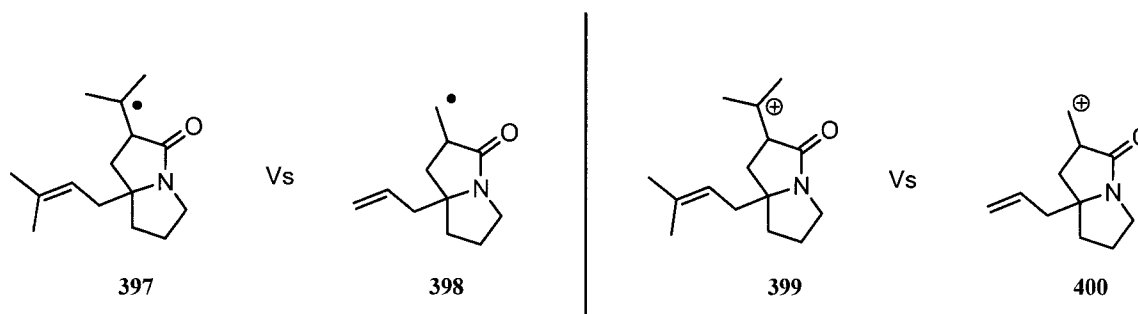


Figure 13 Représentation de différents intermédiaires ioniques et radicalaires possibles lors de la photolyse des *N*-chlorolactames **265** et **268**.

En ce qui concerne la raison reliée à l'absence de formation de produits de piégeage du précurseur **267** par rapport à **268**, ceci est en fonction du nombre de chaînes disponibles pour la cyclisation. Plus il y a de chaînes, plus il y aura de probabilités que l'intermédiaire cyclise.

Par ailleurs, les photolyses des *N*-chlorolactames **376** et **377** (tableau 12, entrées 6 et 7) n'ont donné aucun produit de simple contraction de cycle mais seulement du produit de contraction suivie du piégeage intramoléculaire de la chaîne éther. Ce type de cyclisation n'est pas possible avec des intermédiaires radicalaires tels que le radical **335** (schéma 61) mais seulement avec des intermédiaires ioniques tels que **401** représenté au schéma 75. Toutefois, il n'est toujours pas possible de distinguer si **401** provient du réarrangement concomitant avec le départ du chlore à partir de **333** ou concomitant avec le transfert d'un électron entre la paire de radicaux **334** (schéma 64).

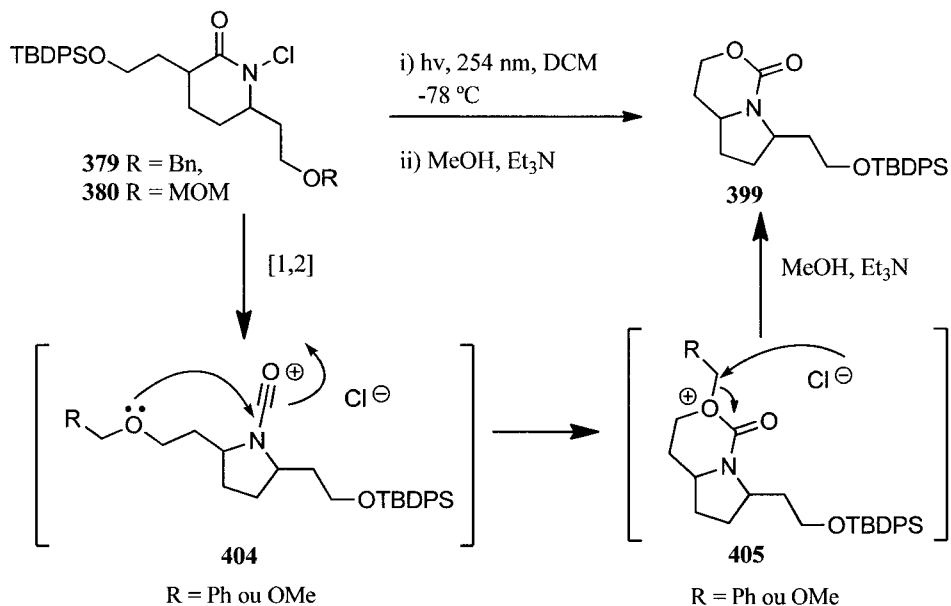


Schéma 75

À l'inverse, la photolyse du précurseur 378 n'a donné aucun produit provenant de la cyclisation de l'oxygène de l'acétate sur un intermédiaire réactionnel ionique. Seulement de la lactame parente (10%), du produit de contraction de cycle (17%) et de la dégradation ont été observés. Ceci s'explique par la plus grande disponibilité des électrons libres de l'oxygène de l'éther par rapport à l'acétate. Les électrons libres de l'acétate sont plutôt délocalisés dans la fonction carbonyle et ainsi auront moins tendance à cycliser sur l'intermédiaire ionique.

1.5. Conclusion

En résumé, une nouvelle contraction de cycle permettant la conversion directe des *N*-chlorolactames en *N*-hétérocycles correspondants en conditions douces a été découverte (schéma 59). Une étude approfondie sur les possibilités et limitations de cette nouvelle réaction a été entreprise. Celle-ci a démontré que la réaction est possible avec une variété de *N*-chlorolactames ($\text{R}^1\text{-R}^4$ = alkyles, oléfines, éthers, silyles, acétates, aryles, etc., schéma 77); qu'un carbone plus riche a tendance à migrer avec de meilleurs rendements; que la stéréochimie du carbone migrant est conservée; et que le mécanisme de réaction procède par des intermédiaires ioniques. Les seules limitations structurales de la réaction sont la contraction de cycle des cycles de 4 ou 5 membres, des systèmes acycliques et des systèmes avec un

centre sp^2 migrant. Cette méthodologie est donc complémentaire aux réarrangements ioniques existants permettant la formation de lien C-N.

De plus, nous avons démontré que certains substrats permettent l'interception d'un intermédiaire réactionnel avec un nucléophile de manière intramoléculaire en plus de la contraction de cycle. Ceci est très attrayant d'un point de vue synthétique car il existe de nombreuses structures polycycliques qui pourraient être exploitées par cette méthodologie. Ainsi, en un seul pot réactionnel la formation de divers cycles serait possible. Toutefois, cette méthode n'est pas encore au point et une étude plus approfondie sur les types de nucléophiles permettant cette interception est nécessaire.

Dans un autre ordre d'idées, l'un des grands avantages de notre nouvelle méthodologie est l'emploi des *N*-chlorolactames comme précurseur de contraction de cycle. Ceci permet l'accès à une variété de *N*-hétérocycles en version racémique ou énantiopure par diverses méthodes synthétiques (section 1.2). De plus, avec cette méthode il est tout à fait possible d'utiliser deux lactames différentes afin d'accéder à un même type de *N*-hétérocycle (schéma 76).

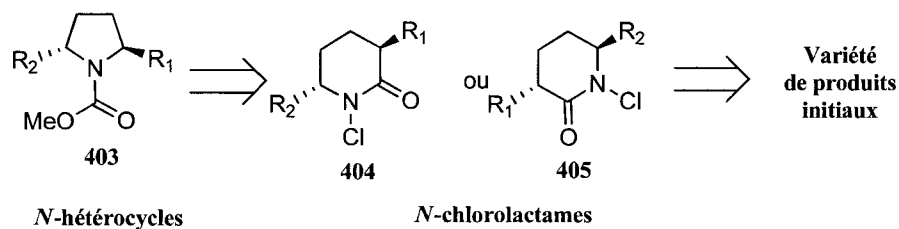
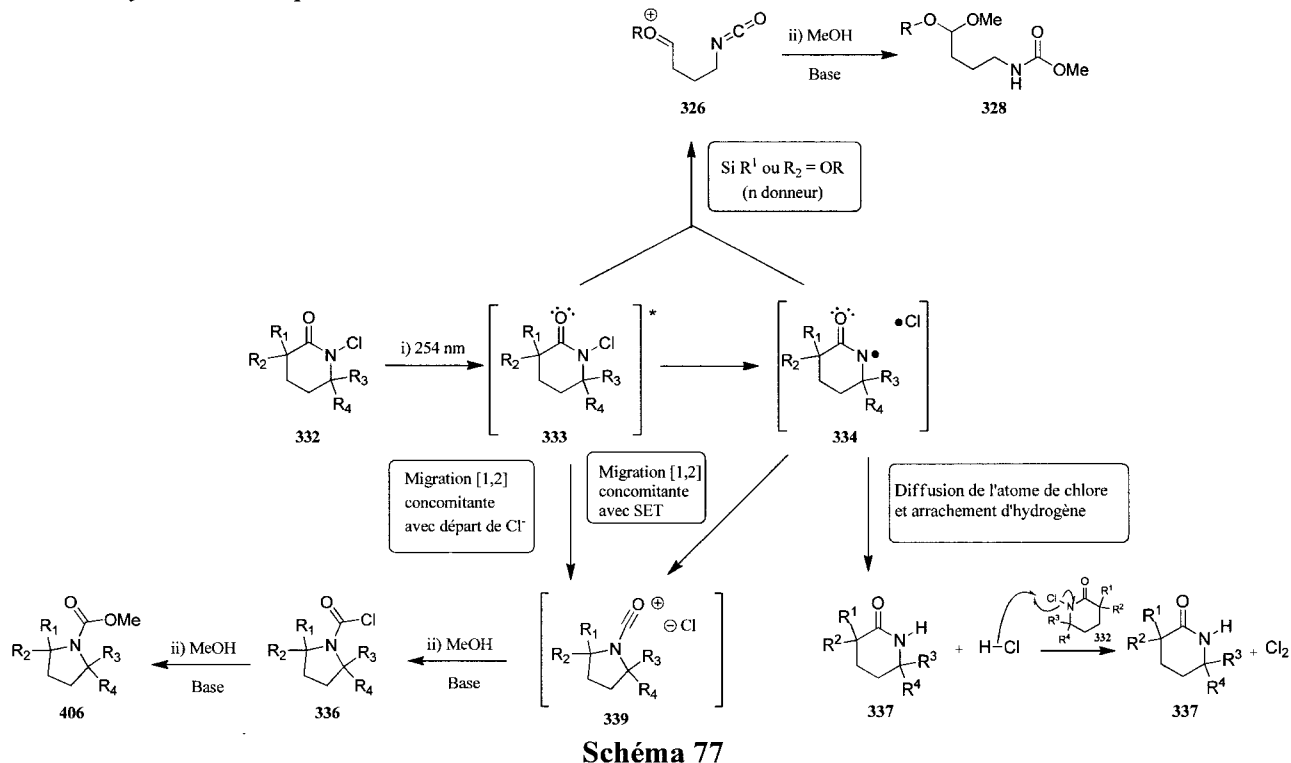


Schéma 76

Malgré le fait que cette nouvelle réaction possède un énorme potentiel synthétique, les rendements n'étaient pas satisfaisants, variant de 40 à 57%. Ces faibles rendements étaient majoritairement reliés à la voie radicalaire secondaire qui consommait notre produit initial. Les seules exceptions à ceci étaient les précurseurs possédant un groupement n donneur au centre migrant. Dans ces cas, une compétition entre la migration [1,2] et la fragmentation à l'isocyanate correspondant avait lieu. Le schéma 77 résume toutes les voies mécanistiques possibles lors des photolyses des *N*-chlorolactames.

D'un point de vue synthétique le seul désavantage de notre méthodologie est la formation presque inévitable de lactames parentes. Il y a plusieurs expériences qui ont été tentées afin d'inhiber la voie radicalaire secondaire telles le changement de la nature du carbone migrant, du solvant, de la

température de réaction, l'ajout d'inhibiteurs de radicaux etc., mais aucune d'elles n'a été un succès.⁸ Toutefois, il est important de noter que les lactames parentes formées lors des photolyses peuvent être recyclées en leurs produits initiaux correspondants par simple *N*-chloration. Ceci permet l'obtention des *N*-hétérocycles désirés par réitération.



Pour terminer, il serait possible d'imaginer de changer le chlore de nos précurseurs par un autre groupement partant tel sulfonyloxy ou méthyloxy par exemple. Un tel groupement labile permettra possiblement le bris hétérolytique ou la formation d'espèces ioniques sans compétition avec le bris homolytique lors de la photolyse. Ceci serait donc très intéressant du point de vue de la viabilité synthétique de notre réaction. Cette perspective d'amélioration sera plus grandement élaborée dans le prochain chapitre.

CHAPITRE 2 : RÉARRANGEMENT PHOTOCHIMIQUE DES *N*-MÉSŸLOXYLACTAMES.

2.1. Introduction

Nous avons démontré au chapitre précédent que la contraction de cycle des *N*-chlorolactames permet la formation directe des *N*-hétérocycles correspondants. Contrairement aux autres réarrangements ioniques concertés, cette méthode n'est applicable qu'à des systèmes cycliques ou polycycliques. De plus, ce réarrangement est applicable à une variété de *N*-chlorolactames, conserve la stéréochimie du centre migrant et est complémentaire aux autres réarrangements ioniques. Toutefois, les rendements des produits désirés de ces réactions sont en général inférieurs à 60% à cause de la formation presque inévitable de lactames parentes due à une voie radicalaire compétitive. Cet inconvénient est à surmonter pour une utilisation optimale de notre méthodologie en synthèse organique.

Nous avons postulé à la fin du précédent chapitre qu'il serait intéressant d'investiguer d'autres *N*-substituants afin de prévenir la formation des produits secondaires et d'augmenter le rendement de notre réaction (schéma 78). Logiquement, des dérivés impliquant le bris hétérolytique du lien N-X des précurseurs de photolyse tels des dérivés d'acides hydroxamiques ou des *N*-diazolactames, seraient une alternative potentielle à explorer.

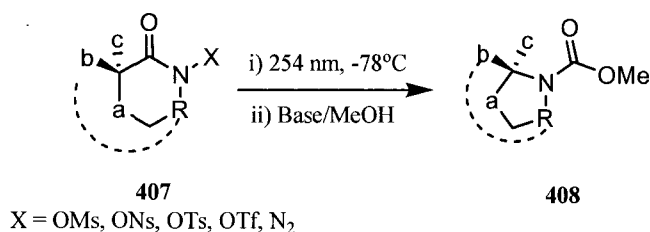


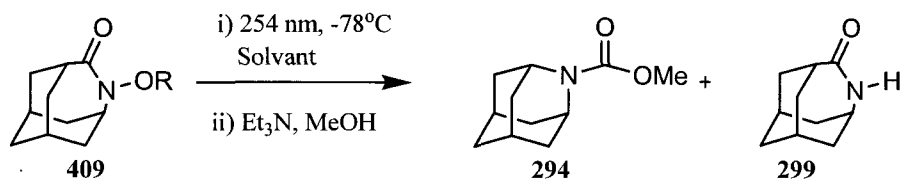
Schéma 78

En effet, le groupe d'Hoffman avait remplacé un groupement chloro par un nosyle lors du réarrangement de Stieglitz thermique de bicyclics azotés et ceci avait complètement évité la formation de produits d'arrachement d'hydrogène (schéma 9).^{12b} De plus, de tels groupements partants sont déjà employés avec succès dans plusieurs réarrangements ioniques de dérivés azotés tels les réarrangements de Schmidt intramoléculaire (schéma 20), de Curtius (schéma 22, A), de Lossen (schéma 22, B) et de

Beckmann (schéma 21), pour n'en nommer que quelques-uns. Notamment, le groupe d'Edwards avait rapporté que la contraction de cycle des *N*-métyloxylactames dérivées de stéroïdes par photolyse ou thermolyse était possible (schéma 31).⁶² Cependant, cette migration 1,2 se faisait avec des rendements aussi faibles (15-38%) que ceux obtenus avec notre méthodologie impliquant des *N*-chlorolactames et conduisait à divers produits secondaires.

C'est ainsi qu'Alexandre Drouin a entrepris la synthèse et la contraction de cycle de divers dérivés d'acides hydroxamiques.⁸ La synthèse de dérivés *N*-diazolactames a aussi été tentée mais elle n'a malheureusement pu être complétée. Les résultats de la photolyse des dérivés d'acides hydroxamiques **409** sont rapportés au tableau 13.

Tableau 13 Résultats obtenus lors de la photolyse de divers dérivés de l'acide hydroxamique **409**.



Entrée	R	Solvant	Résultats ^a
1	Ms	DCM/MeOH (30:1)	294 (58%), 299 (0%)
2	Ms	MeOH	294 (70%), 299 (0%)
3	Ts	MeOH	Aucune réaction, 409 seulement
4	Tf	MeOH	294 (26%) ^b , 299 (0%)

a) Rendement isolé b) Rendement sur 2 étapes (triflation et photolyse)

Le premier essai de photolyse avec le groupement fonctionnel mésyle dans un système de solvant DCM/MeOH (30:1) a augmenté la formation du produit venant de la migration [1,2] de 48% comparativement à son prédécesseur *N*-Cl (tableau 6) à 58%. De plus, aucune lactame parente n'a été observée. Ceci semble indiquer que la réaction secondaire radicalaire provenant du bris homolytique du lien N-X a été potentiellement inhibée.

Contrairement au cas des *N*-chlorolactames, le système de solvant utilisé avec les dérivés *N*-OMs n'était pas limité au solvant halogéné. En effet, lorsqu'on effectue la photolyse uniquement dans le méthanol, on constate une augmentation du rendement de **294** de 58% à 70%. Notons que l'emploi du

méthanol avec les précurseurs *N*-chlorolactames accélérât l'arrachement d'hydrogènes et ne permettait pas la contraction de cycle. Ceci est une autre indication que la réaction ne passe pas par la formation d'espèces radicalaires ou que la migration est plus rapide que la diffusion de la paire de radicaux hors de la cage de solvant (334, schéma 77). Une augmentation du rendement pour 294 par un changement à un solvant plus polaire semble indiquer que la réaction procède par des espèces ioniques plutôt que radicalaires.

Par ailleurs, des essais de photolyse avec des dérivés tosylates et triflates ont été faits (tableau 13, entrées 3 et 4). Dans le cas du tosylate, seulement le produit initial a été obtenu. Ceci peut être causé par l'absorption des rayons UV par la fonctionnalité tosylate. Si ceci est le cas, la migration [1,2] ne peut pas avoir lieu car l'énergie absorbée n'est pas transmise au lien N-O. Dans le cas du dérivé triflate, celui-ci n'a donné qu'un rendement de 26% sur deux étapes pour la contraction de cycle. Notamment, c'est la sensibilité du précurseur initial qui est à l'origine du faible rendement. De toute évidence, ces types de précurseurs ne sont pas viables comme alternative aux *N*-chlorolactames.

Tout compte fait, l'emploi des *N*-métyloxylactames comme précurseurs de contraction de cycle semblait être une alternative intéressante aux *N*-chlorolactames. Toutefois, une étude plus approfondie sur les possibilités et limitations de celles-ci était nécessaire afin de déterminer si ces substrats sont supérieurs aux *N*-chlorolactames et sur une aussi grande gamme de substrats. La synthèse et la contraction de cycle de diverses *N*-métyloxylactames ont donc été entreprises.¹⁰⁵ Pour cette étude, des substrats possédant chacun de la substitution et/ou de la fonctionnalité et/ou des particularités structurales ont été choisis (figure 14).

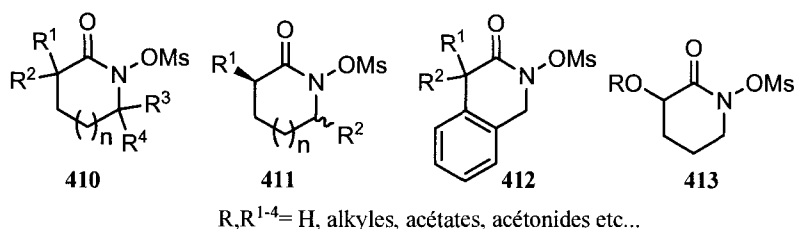


Figure 14 Modèles pour l'étude des possibilités et limitations du réarrangement des *N*-métyloxylactames.

Nous allons voir tout au long de ce chapitre que la plupart des substrats élaborés ont déjà été préalablement synthétisés dans le cas des *N*-chlorolactames mais portent au lieu du chlore un

groupement OMs sur l'azote. Cette démarche permettra non seulement de tirer des généralités pour cette nouvelle réaction mais aussi de comparer les résultats obtenus avec les *N*-métyloxylactames et ceux obtenus avec les *N*-chlorolactames et de proposer à nouveau un mécanisme réactionnel pour les substrats avec cette modification structurale.

2.2. Synthèse des *N*-métyloxylactames

Les acides hydroxamiques ont été impliqués dans diverses facettes de la chimie depuis leur découverte par Lossen en 1869.¹⁰⁶ Bien que plusieurs méthodes soient disponibles pour la synthèse d'acides hydroxamiques aliphatiques,¹⁰⁷ la préparation d'acides hydroxamiques cycliques a reçu très peu d'attention. Les acides hydroxamiques cycliques sont typiquement synthétisés par l'intermédiaire de précurseurs acycliques par des réactions de condensation,¹⁰⁸ de cyclisation réductrice¹⁰⁹ ou même de substitution nucléophile.¹¹⁰ Toutefois, il existe quelques méthodes à partir de précurseurs cycliques telles que l'oxydation d'iminoéther,¹¹¹ l'expansion de cycle par réarrangement de nitrites¹¹² ou d'anions de nitronates,¹¹³ l'oxydation d'amides,¹¹⁴ l'oxydation d'amines¹¹⁵ et finalement l'expansion de cétones cycliques à l'aide de l'acide de Piloty.¹¹⁶ Malgré tout, ces conditions de réactions à partir de précurseurs cycliques sont typiquement peu générales et/ou à faible rendement.

Par exemple, la méthode d'expansion de cycle par l'oxydation d'iminoéther a été employée par Alexandre Drouin pour la synthèse du dérivé d'acide hydroxamique **416** (schéma 79).^{8,105} La formation de l'iminoéther à l'aide du sel de Meerwein (**414**)¹¹⁷ a procédé avec un bon rendement, mais son oxydation a résulté en la formation de plusieurs produits (**416**, **417** et **299**).

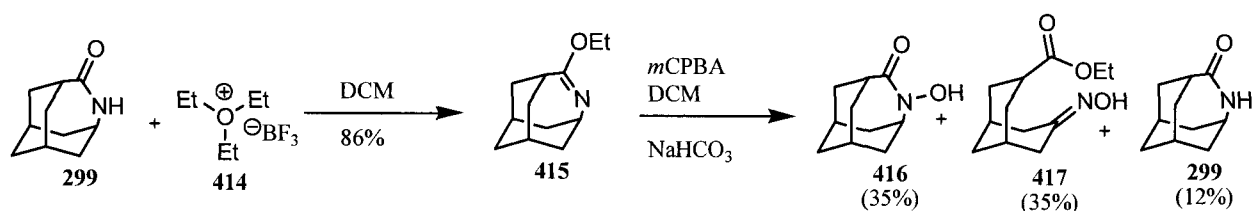


Schéma 79

Notamment, le groupe de Black a rapporté des rendements variant de 3 à 10% pour des substrats non substitués dérivés de la ϵ -caprolactame et de la δ -valérolactame et 64% pour la ϵ -caprolactame substituée avec un brome en α du carbonyle.¹¹¹ Il y a donc une énorme variabilité dans les rendements

de cette réaction. Toutefois, nous avons également essayé cette méthode avec l'amide **227**. La réaction n'a conduit qu'à la formation du nitroso **420** avec un rendement de 21% lors de l'oxydation de l'iminoéther **418** (schéma 80).

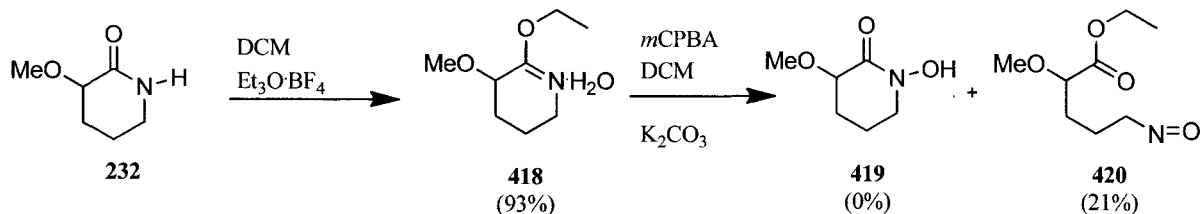


Schéma 80

Ceci nous indique que le bris du lien C-O de l'oxaziridine formé lors de l'oxydation n'est pas nécessairement la voie majoritaire de la réaction et que la suroxydation jusqu'à l'intermédiaire **423** menant à **420** est très compétitive (schéma 81). La réaction est donc peu prévisible et n'est aucunement viable synthétiquement. Celle-ci a donc été abandonnée comme méthode générale pour la synthèse des substrats pour notre étude.

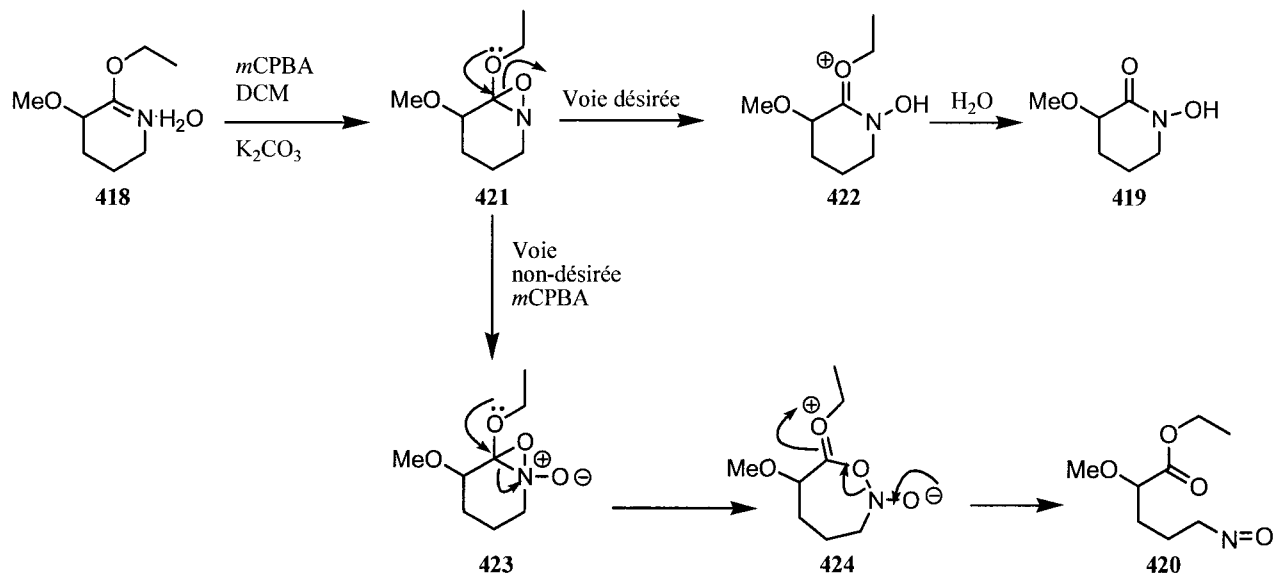


Schéma 81

Par ailleurs, une approche par l'oxydation des amines telle que décrite par le groupe d'Undheim a aussi été envisagée (schéma 82).¹¹⁵ Celle-ci permet la formation d'une variété d'acides hydroxamiques

cycliques simples à l'aide d'au moins trois équivalents de DMDO (diméthylldioxirane) avec des rendements variant de 27 à 83% dépendamment de la nature du cycle.

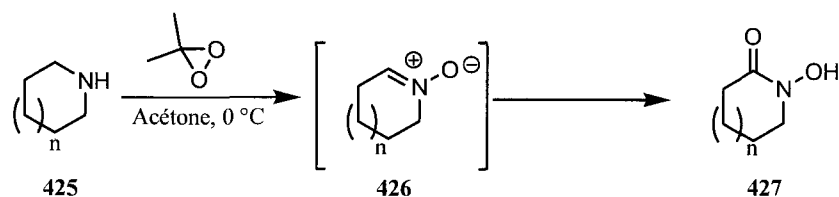


Schéma 82

Cette réaction a été essayée avec les amines **428** et **432** (schémas 83 et 84). La première amine a été synthétisée par Martin Déry¹¹⁸ et Edouard Chéhadé¹¹⁹ sous ma supervision lors de leur projet terme respectif et la deuxième est une amine commerciale. Des difficultés de reproductibilité de la réaction, de la fabrication du DMDO¹²⁰ et de la formation des produits désirés ont été rencontrées lors de chacune de ces réactions. Celles-ci ont fait en sorte que cette méthode n'a pu être exploitée ultérieurement comme voie synthétique pour notre étude des *N*-mésyloxylactames. Par exemple, les produits **429** et **430** ont été isolés par Martin Déry avec un rendement de 35% et 46% respectivement lors de cette réaction, tandis qu'Edouard Chéhadé a plutôt isolé le produit **431** à plusieurs reprises avec un rendement de 67%. Ceci démontre que cette oxydation est non-reproductible. Finalement, nous avons également tenté d'oxyder l'amine **432**. Aucun produit désiré (**433**) ou de niveau d'oxydation inférieur (**434**) n'a pu être isolé malgré toutes les conditions essayées, incluant les variations en concentration du DMDO.

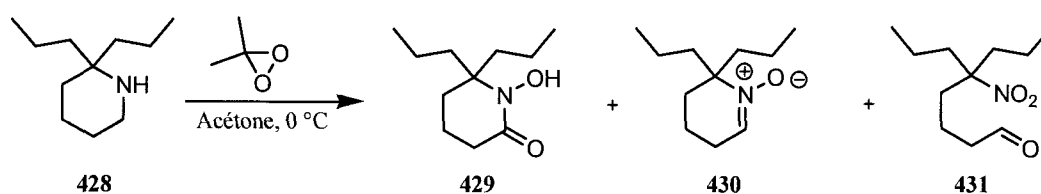


Schéma 83

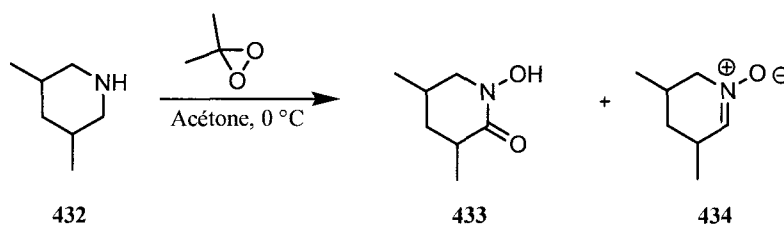


Schéma 84

Puisque les résultats obtenus avec les précurseurs cycliques qui précèdent n'étaient pas positifs, une stratégie impliquant l'ouverture d'une lactone **437** et la cyclisation du produit obtenu (**436**) par substitution nucléophile a été élaborée (schéma 85). Il est à noter que les lactones (**437**) nécessaires pour cette stratégie peuvent être facilement obtenues par une expansion de cycle de type Baeyer-Villiger¹²¹ des cétones **438** correspondantes si celles-ci ne sont pas disponibles commercialement.

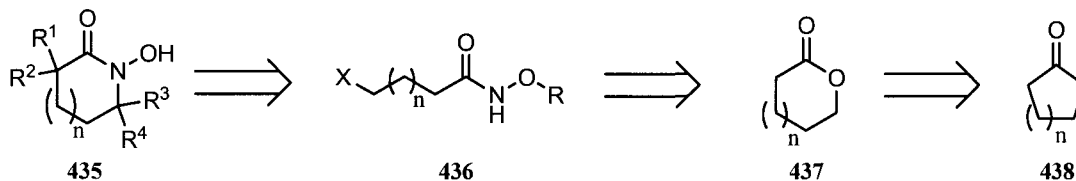


Schéma 85

Cette approche d'ouverture de lactone a été utilisée pour la synthèse de la plupart des substrats de notre étude et sera discutée plus en détail dans deux sections différentes selon que les *N*-métyloxylactames sont substituées en α du carbonyle par des alkyles (**410-412**) ou par un hétéroatome (**413**). Finalement, la dernière partie de cette section sera consacrée à la description des déprotections et métylations des acides hydroxamiques **435** formés par ces voies synthétiques.

2.2.1. Synthèse des précurseurs d'acides hydroxamiques possédant des fonctionnalités alkyles en α du carbonyle

Tout d'abord, il est connu que les esters et les lactones peuvent être attaqués au niveau du carbonyle par des sels d'hydroxylamines substitués dans des conditions de type Weinreb pour former l'hydroxamate correspondant (schéma 86).¹²² Plus particulièrement, le groupe de Schofield a démontré que l'ouverture de lactones substituées de diverses grandeurs (**439**, $n = 1-3$, schéma 86) était possible dans ces conditions à l'aide de l'hydrochlorure de *O*-benzylhydroxylamine (**440**). Ce dernier est disponible commercialement mais peut être facilement synthétisé à grande échelle à partir du *N*-hydroxyphthalimide en deux étapes (schéma 87).¹²³

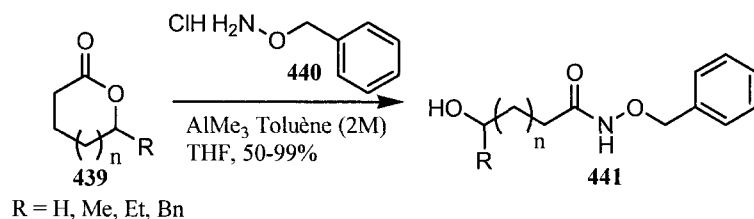


Schéma 86

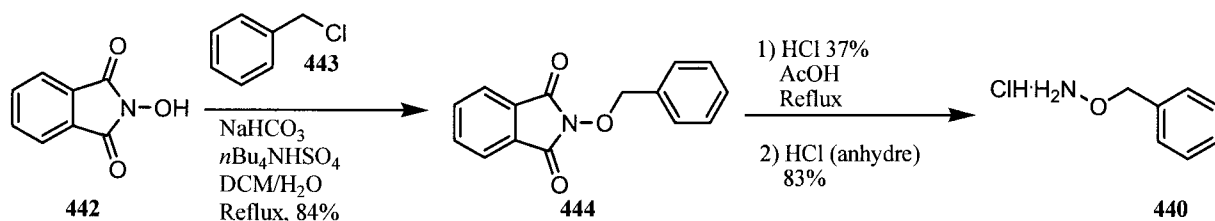


Schéma 87

À la lumière de ce qui précède, la synthèse de l'acide hydroxamique *O*-benzylé **446** a été entreprise en utilisant ces mêmes conditions de réaction (schéma 88). En premier lieu, un rendement quantitatif a été obtenu au lieu de 50% tel que rapporté par Schofield pour l'ouverture de la δ -valérolactone.^{122f} Ensuite, la fonction alcool de **444** a été mésoylée puis déplacée par l'anion de l'azote de l'hydroxamate pour obtenir **446** avec de bons rendements.

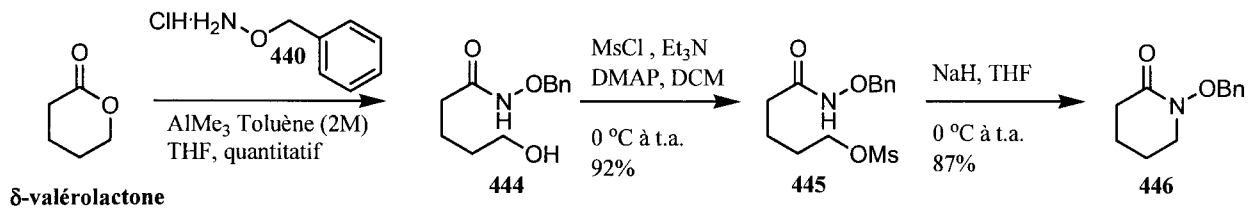
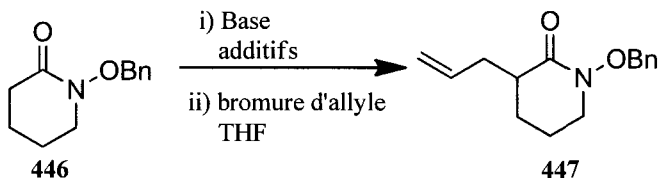


Schéma 88

L'acide hydroxamique *O*-benzylé **446** a été initialement choisi comme précurseur synthétique pour une variété de substrats. En effet, ce dérivé pouvait par la suite être fonctionnalisé par alkylation de l'énolate correspondant, par exemple, et permettre ainsi la synthèse de précurseurs permettant d'évaluer l'importance de la substitution (**410**) et de la chiralité (**411**) du centre migrant sur la réaction. Cette méthode de synthèse avait été développée préalablement au chapitre 1 avec une variété de lactames. Il faut noter que le groupement benzyle sur l'hydroxylamine a été choisi car celui-ci n'est pas labile, peut résister à de nombreuses conditions de réactions et peut être facilement enlevé par hydrogénéolyse sans le clivage du lien N-O.¹²²

Premièrement, la mono- et dialkylation de **446** a été un défi en soi à surmonter. Contrairement aux lactames, ce n'était pas la dialkylation du précurseur qui causait problème, c'était plutôt l'alkylation initiale qui s'avérait être difficile (tableau 14).

Tableau 14 Résultats obtenus lors des différentes conditions essayées pour la C-alkylation de **446**.



Entrée	Conditions de réaction	Additifs	Résultats
1	LiHMDS -78 °C Bromure d'allyle -78 °C à t.a.	N/A	11% (447) 74% (446)
2	LiHMDS -78 °C à 0 °C Bromure d'allyle -78 °C à t.a.	N/A	Dégradation et plusieurs produits non identifiables
3	LiHMDS -78 °C à 0 °C Bromure d'allyle -78, -45 °C- t.a.	N/A	5% (447) 79% (446)
4	LDA -78 °C Bromure d'allyle -78 °C à t.a.	N/A	Produit initial (446) seulement
5	LiHMDS -78 °C Bromure d'allyle -78 °C à t.a.	NaI (1.0 eq)	Produit initial (446) seulement
6	LiHMDS -78 °C Bromure d'allyle -78 °C à 0 °C LiHMDS -78 °C Bromure d'allyle -78 °C à t.a.	N/A	18% (447) 29% (446)
7	LiHMDS -78 °C Bromure d'allyle -78 °C à t.a.	TMEDA (1.1 eq)	20% (447) 56% (446)
8	LiHMDS -78 °C Bromure d'allyle -78 °C à t.a.	TMEDA (3.1 eq)	15% (447) 49% (446)
9	KHMDS -78 °C Bromure d'allyle -78 °C à t.a.	TMEDA (3.1 eq)	Produit initial (446) seulement
10	LiHMDS -78 °C Bromure d'allyle -78 °C à t.a.	HMPA (3.1 eq)	70% (447) 16% (446)

Tout d'abord, la réaction a été tentée avec du LiHMDS et n'a donné que 11% du produit désiré (**447**). Diverses températures pour la formation de l'énolate et/ou l'ajout de l'électrophile ont été essayées mais sans succès (entrées 1-3). Ensuite, diverses bases, quantités de base et d'additifs pour changer la nature de l'électrophile (NaI) ont été utilisées et ceci encore sans grand succès (entrées 4-6). Finalement, des additifs permettant la décomplexation du contre-ion pendant la réaction tels que TMEDA et HMPA ont donné un meilleur résultat avec un rendement allant jusqu'à 70% en **447** dans le meilleur des cas (entrées 7-10).

Une deuxième alkylation à partir de **447** et du bromure d'allyle a ensuite été tentée en utilisant les conditions de réaction que nous avons optimisées ci-haut. Toutefois, celles-ci n'ont donné que 8% du produit désiré **448** (schéma 89).

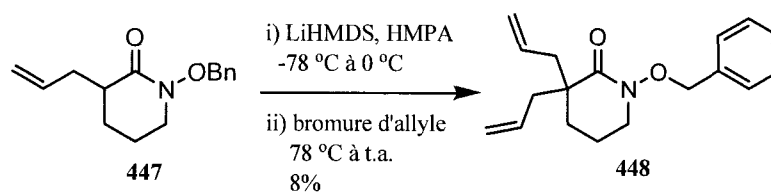


Schéma 89

À la lumière des résultats obtenus ci-haut, nous pouvons conclure que la fonctionnalisation des acides hydroxamiques *O*-benzylés par alkylation d'énolates n'est pas une voie synthétique viable. Une autre stratégie par alkylation des lactones a donc été étudiée pour la synthèse de **448** (schéma 90).

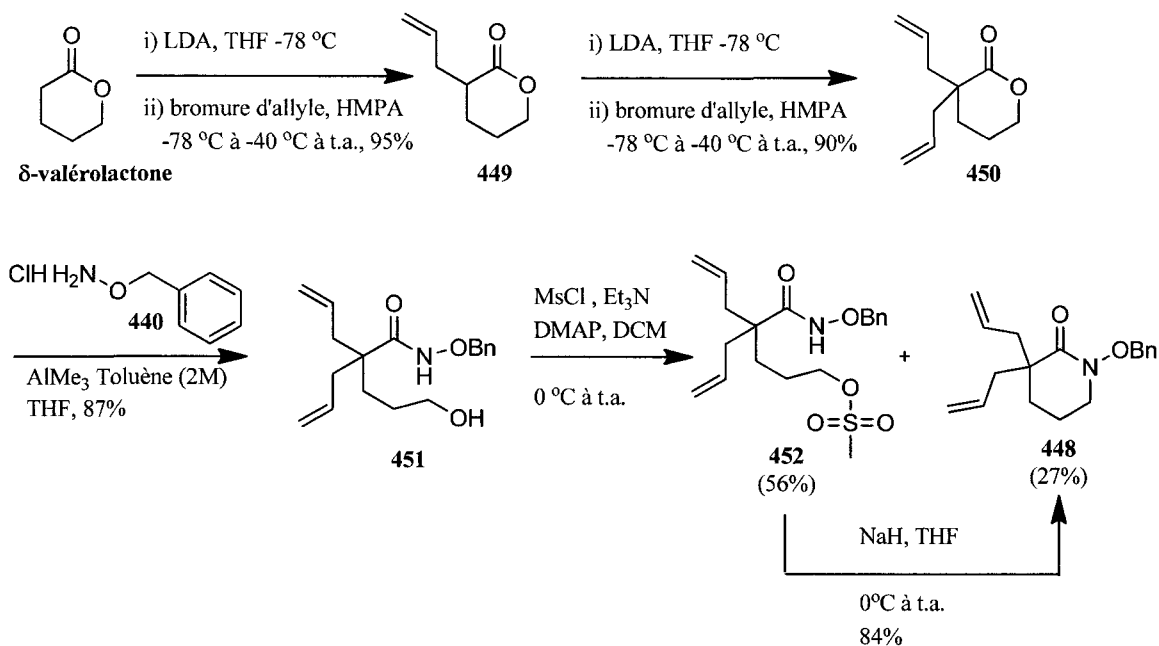


Schéma 90

Tout d'abord, la δ -valérolactone a été alkylée à deux reprises en suivant le protocole de Molander et Haris.¹²⁴ Ensuite, la lactone **450** a été ouverte dans les conditions de Schofield, avec un rendement de 87%, puis mésoylée. Il faut noter que le produit **448** déjà cyclisé a été isolé lors de la mésoylation de **451**. Toutefois, la réaction étant faite sur grande échelle, celle-ci n'a pas été répétée pour optimiser la formation de **448**. Une séquence en un seul pot réactionnel pourrait donc être envisagée. Enfin, l'acide hydroxamique benzylé **448** a pu être obtenu avec un rendement de 84% par le déplacement du groupement mésoylate par l'hydroxamate du dérivé **452** de manière intramoléculaire.

Par ailleurs, la synthèse de substrats plus complexes pour notre étude tels que des dérivés de la *N*-mésoyloxylactame **412** (figure 14) a été entreprise. Les buts recherchés avec ce type de précurseurs étaient de vérifier si les carbones benzyliques étaient de bons groupements pour effectuer la migration [1,2] lors de la réaction de contraction de cycle et si certaines fonctionnalités plus complexes étaient compatibles avec nos conditions de photolyse.

Tout d'abord, la méthodologie d'alkylation de lactone suivie par l'ouverture à l'aide de l'hydroxylamine *O*-benzylée et de refermeture de cycle a été tentée à nouveau avec l'isochromanone. Celle-ci a été dialkylée en absence de HMPA et a ensuite subi une réaction de fermeture de cycle à l'aide du catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération avec d'excellents rendements (schéma 91).

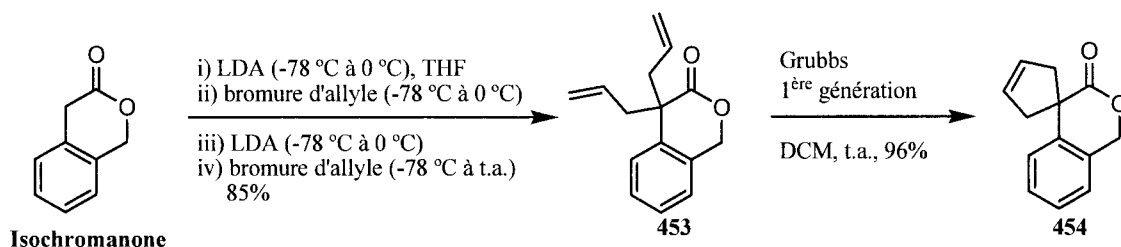


Schéma 91

Toutefois, tous les essais pour l'ouverture des lactones **453** et **454** dans les conditions standard n'ont donné aucune trace de produit d'ouverture de cycle et ce même si le milieu réactionnel a été chauffé jusqu'à reflux pendant plusieurs jours. À vrai dire, notre incapacité à ouvrir ces lactones était surprenante en considérant le fait que non seulement la lactone **450** (schéma 90) possédant un centre quaternaire comme dans **453** ou **454** réagissait avec aisance, mais également que le dérivé monosubstitué **455** préparé par Alexandre Drouin s'ouvrait avec un rendement de 90%.⁸

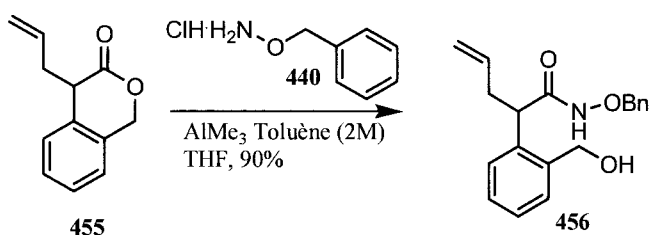


Schéma 92

D'après ce qui précède, les lactones **453** et **454** semblent difficiles à ouvrir par l'attaque au niveau du carbonyle. Toutefois, il faut noter que celles-ci possèdent deux positions d'attaques possibles par un nucléophile, soit le carbonyle et le carbone en α de l'oxygène de la lactone. Une alternative à l'ouverture de ces lactones serait donc l'attaque de type S_N2 à cette dernière position. À cet égard, il est connu que l'anion du phénylsélénol attaque cette position uniquement pour une variété d'esters et de lactones avec de bons rendements (75-100%).¹²⁵ Par exemple, la δ -valérolactone peut être ouverte avec l'anion du phénylsélénol généré à l'aide de l'hydruure de sodium en présence d'HMPA avec un rendement de 85% (schéma 93). Il faut noter que la réaction est également possible en présence d'une trace d'éther couronne tel que 18-C-6 au lieu de l'emploi d'un équivalent d'HMPA. Ces additifs sont nécessaires afin de solubiliser l'anion formé lors de la réaction.

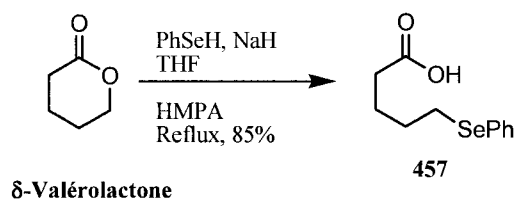


Schéma 93

L'utilisation de l'anion du phénylsélénol possède de nombreux avantages tels que sa grande nucléophilie, sa facilité de formation, son inaptitude à agir comme base forte et finalement sa faible caractère nucléofuge, ce qui contribue à rendre cette méthode alternative d'ouverture de lactones très intéressante. Toutefois, nous étions incertains si les lactones telles que **458**, une fois ouvertes, pouvaient subir une séquence de couplage avec la *O*-benzylhydroxylamine suivie d'une refermeture de cycle pour former les produits désirés (schéma 94).

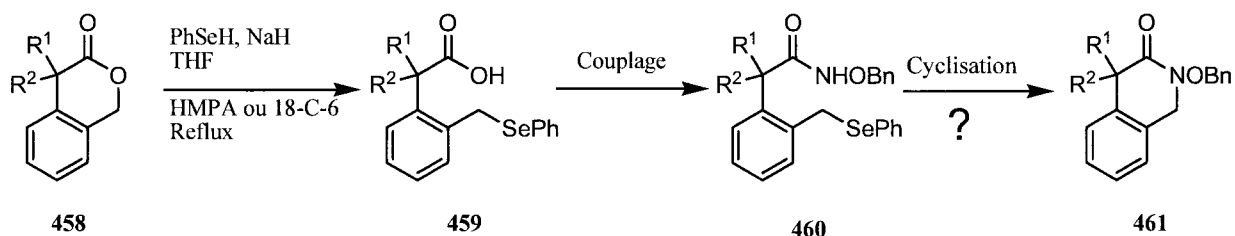


Schéma 94

À cet effet, le groupe de Tiecco a démontré en 2004 qu'il était possible de déplacer le groupement phénylsélényle, une fois ce dernier oxydé, par un groupement azoté (schéma 95).¹²⁶ En effet, une fois oxydée, cette fonctionnalité (**463**) devient un excellent groupement partant pour des cyclisations intramoléculaires avec des carbamates. Dans plusieurs cas, la cyclisation a même lieu *in situ* sans l'ajout d'une base. Toutefois, si la cyclisation n'a pas lieu dans les conditions d'oxydation, l'utilisation de l'acétone comme solvant et/ou l'ajout de carbonate de potassium, une fois l'oxydation terminée, permettent la cyclisation avec d'excellents rendements.

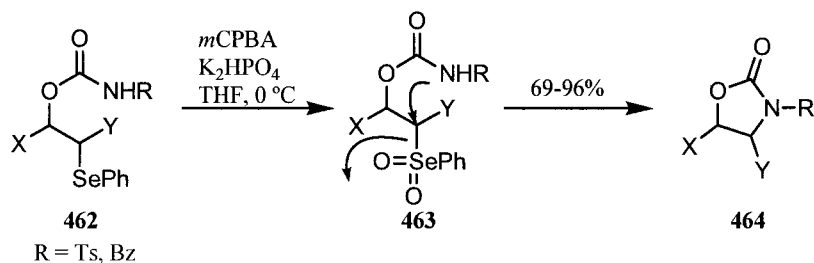


Schéma 95

Par ailleurs, la réaction est très générale et procède avec d'excellents rendements en présence de nombreuses fonctionnalités telles que des aryles, des oléfines, des cétones, des esters, des éthers, des acétonides, etc. (schémas 96 et 97). Toutefois, seulement des cyclisations à l'aide de carbamates pour la formation de cycles à 5 membres ont été rapportées.

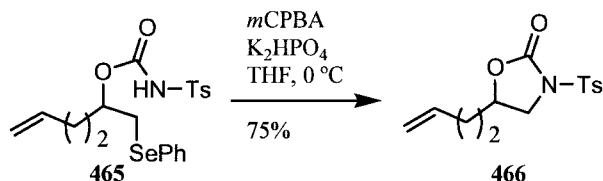


Schéma 96

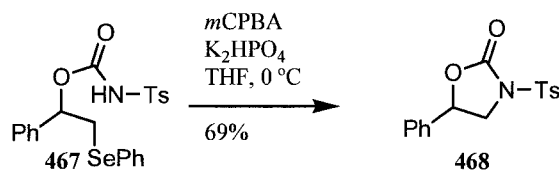


Schéma 97

Avec cette information en tête, nous avons développé une séquence d'ouverture de la lactone **454** à l'aide de l'anion du PhSeH, suivie d'un couplage avec d'excellents rendements (schéma 98). Il faut noter qu'initialement nous avons essayé de préparer l'anion du phénylsélénol à partir du dimère PhSe-SePh et du sodium métallique, en présence soit du HMPA ou de l'éther couronne 18-C-6 mais, seulement le produit initial ou de la dégradation ont été obtenus.

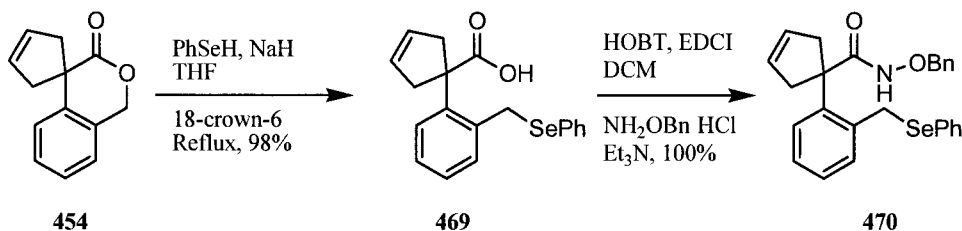


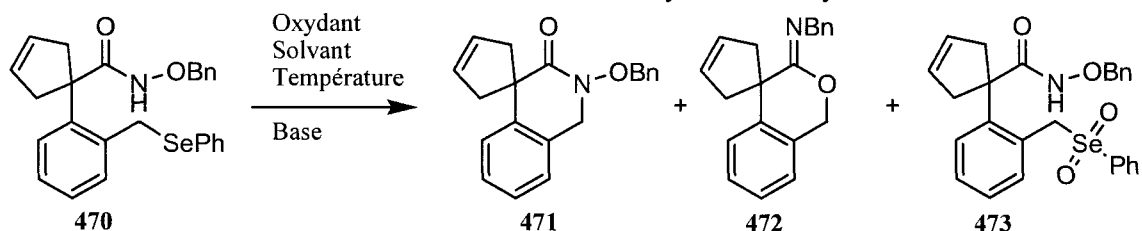
Schéma 98

Ensuite, nous avons procédé à la cyclisation oxydante du carboxamide de phénylsélénure **470**. Celle-ci a nécessité l'ajout d'une base (K_2CO_3) et une certaine optimisation au niveau des solvants de la réaction (tableau 15). Les conditions classiques de Tiecco consistaient à effectuer l'oxydation dans le THF ou le

DCM et ensuite ajouter du carbonate de potassium ou à concentrer la réaction et ajouter de l'acétone et du carbonate de potassium si la cyclisation n'avait pas eu lieu. À notre premier essai, tout le produit initial avait été consommé après 24 h de réaction dans le THF. Après traitement du milieu réactionnel et purification du produit brut, seulement 11% du produit désiré avait été obtenu. On note la présence de ce qui semble être **473** dans le produit brut réactionnel. Ceci était une indication que la réaction nécessitait l'ajout d'une base pour que la cyclisation ait lieu. Ensuite, celle-ci a été essayée dans le DCM suivie de l'ajout du carbonate de potassium mais n'a donné que de la dégradation. D'après Tiecco, il était nécessaire, dans certains cas, que la cyclisation avec du K_2CO_3 soit faite en présence d'acétone. La réaction a donc été tentée en utilisant les conditions de réaction de Tiecco (entrée 3, tableau 15) mais n'a abouti qu'à un mélange de produits cyclisés par l'azote (**471**) et par l'oxygène (**472**) ainsi qu'au produit instable non cyclisé **473** (brut). Les produits **471** et **472** peuvent être facilement différenciés par spectroscopie RMN ^{13}C et très peu par spectroscopie RMN 1H . La cyclisation par l'oxygène n'a pas été rapportée par Tiecco.

Par ailleurs, la réaction a ensuite été essayée dans l'acétone comme seul solvant et a donné de meilleurs résultats (entrées 4-5, tableau 15). La différence entre les entrées 4 et 5 est que, dans l'entrée 5, la réaction a été concentrée après l'oxydation, et l'ajout du carbonate de potassium a été fait une fois le mélange réactionnel redissous dans l'acétone. Ceci, comme pour certains substrats de Tiecco, semble éliminer les impuretés de la réaction, donne des réactions plus propres et de meilleurs rendements.

Tableau 15 Résultats obtenus lors de la cyclisation oxydante de **470**.



Entrée	Conditions de réaction	Temps de réaction	Résultats
1	K ₂ HPO ₄ (5 eq), <i>m</i> CPBA (4 eq), THF, 0 °C à ta	29 h	473 (brut), 471 (11%)
2	1) K ₂ HPO ₄ (5 eq), <i>m</i> CPBA (4 eq), DCM 2) K ₂ CO ₃ (5 eq)	20 h, 20 h	Dégradation seulement
3	1) K ₂ HPO ₄ (5 eq), <i>m</i> CPBA (4 eq), DCM 2) K ₂ CO ₃ (5 eq), Acétone	1 h, 15 h	471 (16%), 472 (11%), 473 (brut)
4	K ₂ HPO ₄ (5 eq), <i>m</i> CPBA (4 eq), Acétone K ₂ CO ₃ (5 eq)	48 h	471 (46%)
5	1) K ₂ HPO ₄ (5 eq), <i>m</i> CPBA (4 eq), Acétone 2) K ₂ CO ₃ (5 eq), Acétone	22 h, 20 h	471 (71%)

Une fois obtenu, le précurseur **471** a ensuite été transformé en acides hydroxamiques *O*-benzylés **475** et **476** par dihydroxylation et protection en acétonide avec de bons rendements. Les deux diastéréoisomères formés lors de la dihydroxylation sont séparables par chromatographie sur gel de silice une fois protégés en acétonide. La stéréochimie des produits a été déterminée par analyse par diffraction aux rayons-X du produit minoritaire **476** une fois déprotégé de son groupement benzyle (**520**, tableau 19, section 2.2.3).

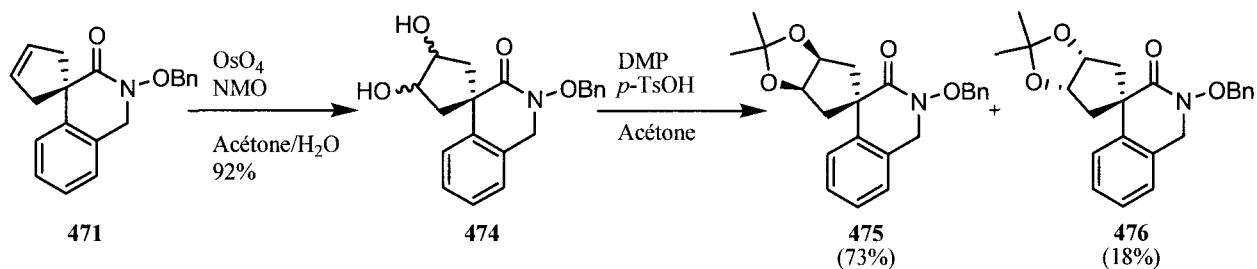


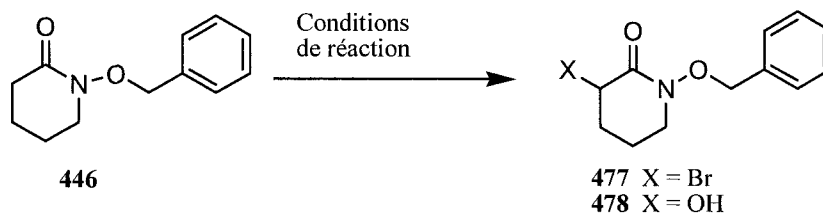
Schéma 99

2.2.2. Synthèse des précurseurs d'acides hydroxamiques possédant un hétéroatome en α du carbonyle

En premier lieu, nous voulions investiguer des précurseurs *N*-métyloxylactames possédant une densité électronique variée au niveau du carbone migrant tel qu'un éther ou un acétate (**413**, figure 14). Ce type de substitution avait eu un impact significatif au niveau de la migration [1,2] lors de la photolyse des *N*-chlorolactames. En effet, plus le carbone était riche, plus il avait tendance à migrer. Toutefois, une compétition entre la migration [1,2] et la fragmentation en isocyanate correspondant avait lieu lorsqu'un groupement *n*-donneur tel qu'un éther était présent (schéma 77). Il serait donc intéressant d'évaluer si ce même phénomène se reproduirait avec les *N*-métyloxylactames.

La stratégie envisagée pour la synthèse des dérivés de **413** était initialement la fonctionnalisation de l'énolate de **446** à l'aide de divers électrophiles pouvant mener à des dérivés d'éther. Toutefois, comme démontré ci-haut à la section 2.2.1, nous avons pu conclure que la substitution des acides hydroxamiques *O*-benzylés par alkylation d'énolates n'était pas une stratégie très productive (tableau 16). Nos conditions optimisées lors de la monoalkylation de **446** avec le bromure d'allyle ont été utilisées pour la monobromation de **446** avec le *N*-bromosuccinimide. Toutefois, l'énolate de **446** s'est avérée sensible à la température lors de l'ajout de l'électrophile et, peu importent les modifications essayées, seulement des rendements faibles ont été obtenus (entrées 1-3, tableau 16). Des conditions de réaction décrites plus récemment dans la littérature par les groupes de Das¹²⁷ (schéma 100) et Lee¹²⁸ (schéma 101) pour la monobromation d'amides ont aussi été essayées avec **446** et ont également échoué.

Tableau 16 Résultats obtenus lors des essais de fonctionnalisation de **446**.



Entrée	Conditions de réaction	Résultats
1	i) LiHMDS, HMPA -78 °C à 0 °C ii) NBS -78 °C à t.a.	446 (23%), 477 (7%), 15% du dibromé impure
2	i) LiHMDS, HMPA -78°C à 0°C ii) NBS -78°C	446 (53%), 477 (19%)
3	i) LiHMDS, HMPA -78 °C à 0 °C ii) NBS -78 °C à -50 °C	446 (39%), 477 (24%)
4	NBS, CCl ₄ , NaHSO ₄ ·SiO ₂ , reflux	446 seulement
5	Et ₃ N, TMSCl, I ₂ , Br ₂ , DCM	446 majoritaire, 477 (trace)
6	i) LiHMDS, HMPA -78 °C à 0 °C ii) oxaziridine de Davis -78 °C à -50 °C	446 majoritaire, 478 (0%)

Par ailleurs, la formation de **478** dans nos conditions standards a aussi été tentée avec l'oxaziridine de Davis comme électrophile mais n'a pas conduit au produit attendu (entrée 6, tableau 16). Les résultats ci-haut démontrent encore une fois de plus que l'alkylation des dérivés d'acides hydroxamiques *O*-benzylés n'est pas une voie de synthèse viable pour la préparation des précurseurs pour notre étude des *N*-métyloxylactames.

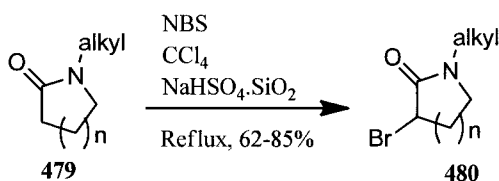


Schéma 100

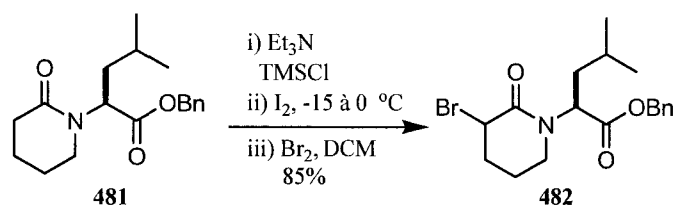


Schéma 101

À la lumière des résultats obtenus ci-haut, une stratégie à partir de l'ouverture de lactones en présence de phosphore rouge et de brome tel que développée par le groupe de Kamal a été essayée (schéma 102).¹²⁹ Ce dernier a démontré que le traitement des dérivés tribromés (**484**), obtenus par ouverture des lactones, avec une variété d'amines donnait accès à des amides bromés en α du carbonyle en quelques étapes. De plus, les bromures de ces produits pouvaient par la suite être facilement substitués en acétate et possiblement hydrolysés en alcool. Cette stratégie permettrait la formation des dérivés N-OMs des lactames **227** et **236** (tableau 5) par la même voie réactionnelle.

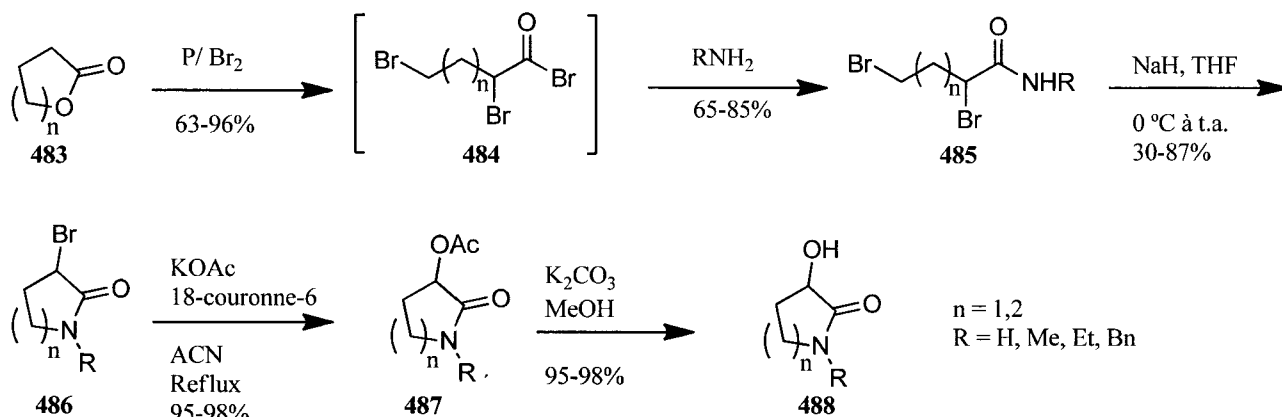
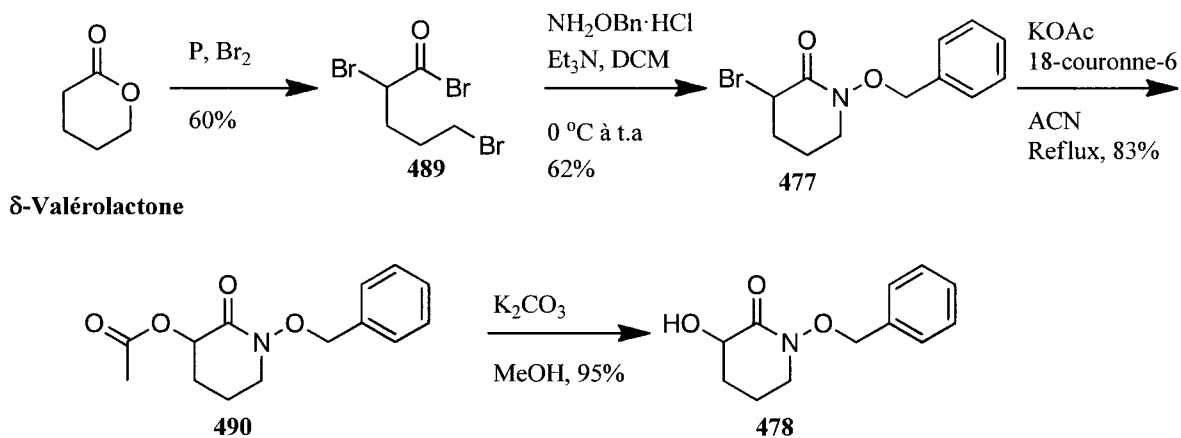


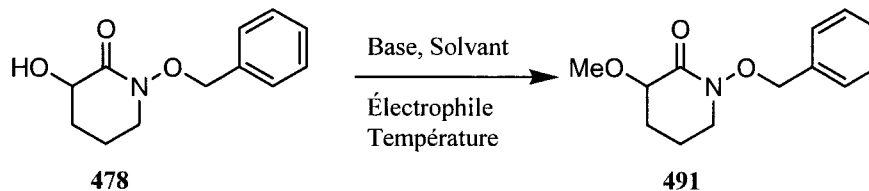
Schéma 102

Tout d'abord, la δ -valérolactone a été ouverte à l'aide des conditions de Kamal et ensuite l'intermédiaire formé a réagi avec le sel d'hydrochlorure de *O*-benzylhydroxylamine pour fournir l'hétérocycle **477** en présence d'un excès de triéthylamine (schéma 103). Contrairement aux amides tels que **485**, une base forte n'était pas nécessaire pour permettre la cyclisation car le proton de l'hydroxamate formé lors de la réaction est plus acide.



Le bromure **477** obtenu a ensuite été substitué par un acétate et ce dernier a été hydrolysé pour obtenir les substrats **490** et **478** respectivement avec de bons rendements. Pour terminer, plusieurs conditions de réactions ont été essayées afin de méthyler l'alcool de **478** (tableau 17). Les meilleurs résultats pour cette réaction ont été obtenus lorsqu'on a dissout du KOH broyé dans du DMF en présence d'iodométhane (entrée 5).

Tableau 17 Résultats obtenus lors des essais d'alkylation de l'alcool **478**.



Entrée	Conditions de réaction	Rendement	Note
1	NaH, MeI, THF, 0 °C à t.a.	20%	Aromatique clivé (brut)
2	Et ₃ N, MeI, THF, 0 °C à t.a.	0%	478 seulement
3	Et ₃ N, MeOTf, THF, 0 °C à t.a.	0%	478 seulement
4	KOH, MeI, DMF, 0 °C à t.a.	2:1 491:478	Réaction incomplète
5	KOH broyé, MeI, DMF, 0 °C à t.a.	63%	N/A

Finalement, une stratégie identique à celle décrite plus-haut a été envisagée pour la synthèse des *N*-métyloxylactames **492** et **493** à partir de la δ -hexalactone (schéma 104). Ces *N*-métyloxylactames ont été choisies afin de vérifier si la chiralité serait conservée lors de la contraction de cycle de ce type de substrats, considérant qu'un centre chiral est potentiellement labile une fois les substrats réarrangés.

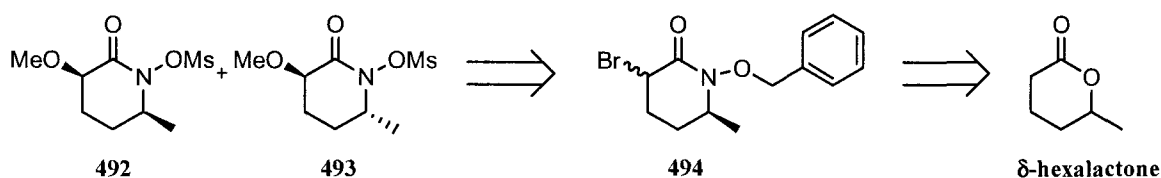


Schéma 104

Tout d'abord, l'ouverture de la δ -hexalactone suivie de la réaction avec l'hydrochlorure de *O*-benzylhydroxylamine a conduit au composé **496** avec de bons rendements (schéma 105). Ensuite, **496** a été traité avec de l'hydrure de sodium dans le DMF pour obtenir ce que nous avons initialement cru être le produit cyclisé **494** sous forme de mélange de diastéréoisomères. Toutefois, un certain doute sur la structure de **494** avait été émis et le mélange a été soumis aux mêmes étapes telles que celles décrites ci-haut. Les rendements obtenus étaient similaires sauf pour l'étape de substitution par un acétate. Dans le cas de **494**, cette réaction avait donné majoritairement le produit d'élimination (**497**).

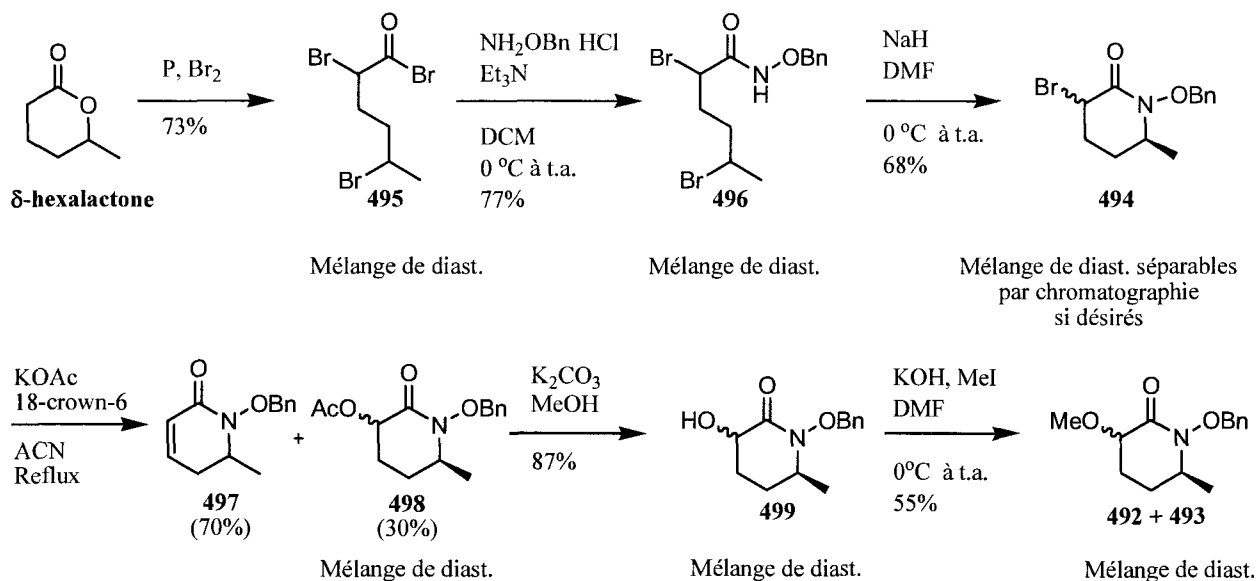


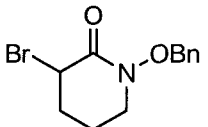
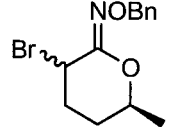
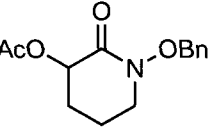
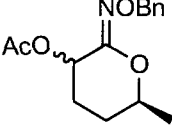
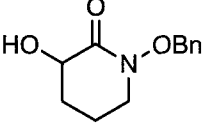
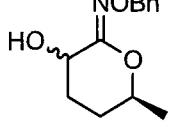
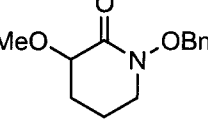
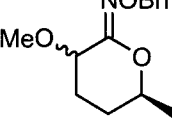
Schéma 105

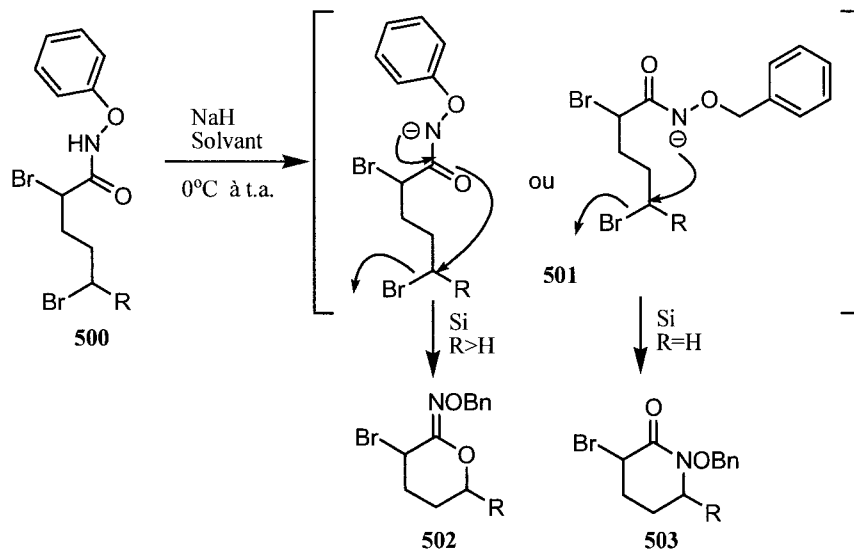
Plusieurs conditions de réaction ont été tentées pour la cyclopropanation de **497** et, dans tous les cas, seulement le produit initial a été obtenu, même si ce type de réaction était connu sur des amides.¹³⁰ Une attention particulière a donc été portée sur les composés **492-494**, **498-499** afin de confirmer leurs structures. En comparant les spectres IR, RMN ¹H et ¹³C, nous avons réalisé que les structures n'étaient

pas celles proposées mais plutôt celles des iminoéthers correspondants (tableau 18). En fait, ces produits proviennent de la cyclisation par l'oxygène plutôt que par l'azote (schéma 106).

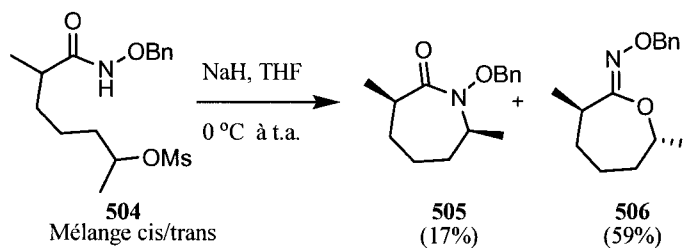
Les différences spectrales entre ces deux types de structures sont très subtiles en RMN ^1H et IR avec seulement une différence d'environ 0.5-1.5 ppm pour les déplacements chimiques des protons en α du carbonyle et/ou de l'azote et 30 à 50 cm^{-1} pour la bande carbonyle /iminoéther. Les différences en RMN ^{13}C sont plus faciles à identifier grâce à la plus grande fenêtre spectrale. En effet, si nous comparons le carbone du carbonyle, le carbone en α du carbonyle et le carbone en α de l'azote des séries **477-478**, **490-491** vs. **492-494**, **498-499**, nous observons que ceux-ci varient d'environ 10, 5 et 20 ppm respectivement (tableau 18). Le déplacement chimique du carbone en α de l'azote est donc le plus révélateur avec environ 20 ppm de différence entre les deux types de structure.

Tableau 18 Comparaison des données spectrales des produits formées lors des cyclisations N-OBn

Structure	^{13}C (ppm)	IR (cm^{-1})	Structure	^{13}C (ppm)	IR (cm^{-1})
	164.1 (s), 50.9 (t), 45.6 (d)	1677		152.4 (s), 73.3 (d), 40.6 (d)	1628
477			494		
	164.8 (s), 69.5 (d), 50.7 (t)	1681		151.0 (s), 73.9 (d), 66.0 (d)	1651
490			498		
	170.2 (s), 68.6 (d), 51.1 (t)	1651		156.5 (s), 75.5 (d), 64.4 (d)	1651
478			499		
	166.6 (s), 78.0 (d), 50.7 (t)	1677		152.4 (s), 77.1 (d), 72.5 (d)	1642
491			492/493		



Ce type de cyclisation par l'oxygène au lieu de l'azote avait été préalablement observé pour **470** (tableau 15) et lors de la cyclisation du mélange *cis/trans* de l'hydroxamate **504** synthétisé par Alexandre Drouin.^{8,105} Dans ce dernier cas, le produit *cis* n'a cyclisé que par l'azote et le produit *trans* n'a cyclisé que par l'oxygène (schéma 107).



Le degré de substitution et la stéréochimie du carbone où il y a déplacement nucléophile par l'hydroxamate semblent donc affecter grandement le mode de cyclisation du substrat. En vérité, il existe plusieurs précédents dans la littérature pour la compétition entre la *O*- et la *N*-cyclisation chez les amides et les carbamates.¹³¹ Notamment, le groupe d'Ikegami a rapporté une telle divergence lors des cyclisations par réaction de Mitsunobu d'une variété de δ -hydroxyalkoxamates dérivés de sucres (schéma 108).¹³² Ce type de substrat est évidemment comparable à nos substrats et a démontré une variabilité dans le mode de cyclisation (*O* ou *N*) dépendamment du solvant et de l'encombrement stérique. Ce genre d'étude serait donc nécessaire afin d'exploiter cette stratégie de synthèse pour les *N*-

mésyloxylactames substituées en α de l'azote. Malheureusement, faute de temps et de produit initial en quantité insuffisante, la synthèse des substrats **492-493** par cette méthode a été abandonnée.

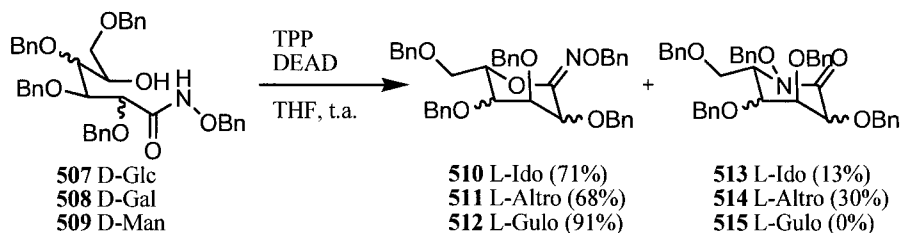
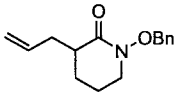
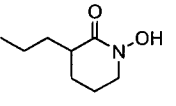
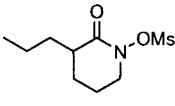
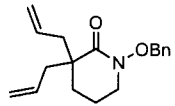
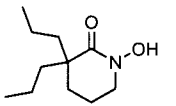
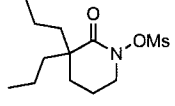
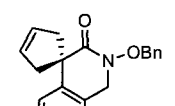
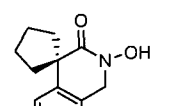
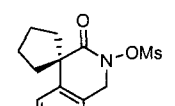
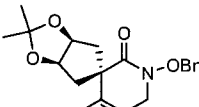
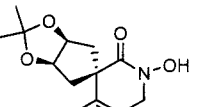
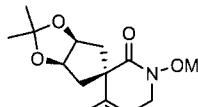
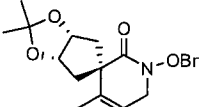
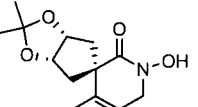
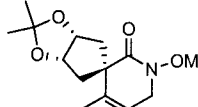
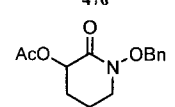
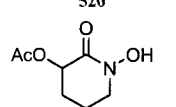
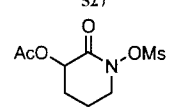
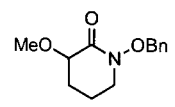
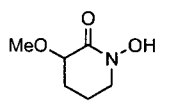
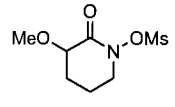


Schéma 108

2.2.3. Déprotection et mésylation des précurseurs d'acides hydroxamiques.

Tous les substrats décrits ci-haut ont été transformés en *N*-mésyloxylactames par hydrogénolyse des acides hydroxamiques *O*-benzylés suivie d'une mésylation du produit déprotégé et, ce, avec de bons rendements (tableau 19). Une attention particulière sur la progression de l'hydrogénolyse était nécessaire afin d'éviter le clivage du lien N-O. Ceci était aisément fait en suivant la disparition du produit initial par CCM ou RMN ^1H . De plus, il faut noter que tous les précurseurs qui possédaient une ou plusieurs doubles liaisons ont également subi une hydrogénation de ces insaturations lors de la réaction.

Tableau 19 Résultats obtenus lors de la déprotection et méthylation des précurseurs d'acides hydroxamiques.

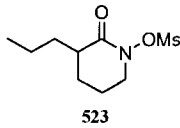
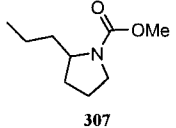
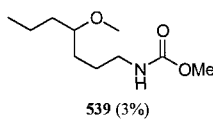
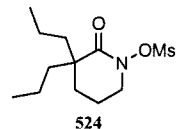
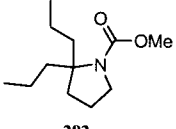
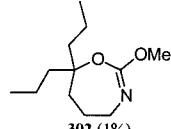
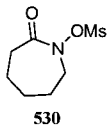
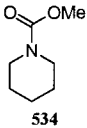
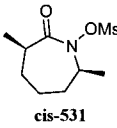
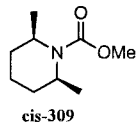
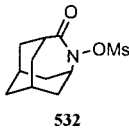
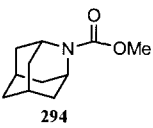
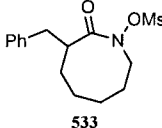
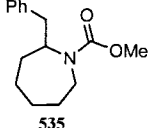
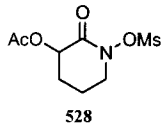
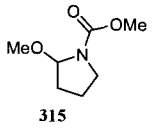
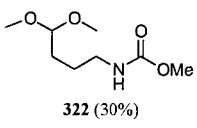
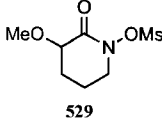
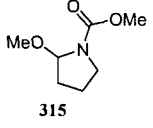
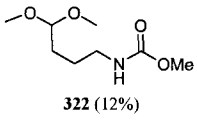
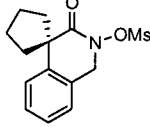
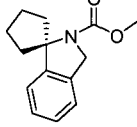
Entrée	Précurseur	Produit déprotégé	Rendement ^c	<i>N</i> -méthoxyoxylactame	Rendement ^c
1	 447	 516	91%	 523	100%
2	 448	 517	74%	 524	93%
3	 471	 518	86%	 525	95%
4	 475	 519	68%	 526	87%
	 476	 520	53%	 527	70%
5	 490	 521	74%	 528	82%
6	 491	 522	100%	 529	88%

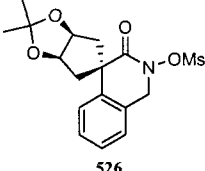
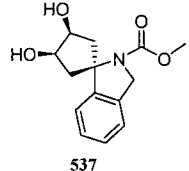
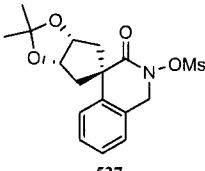
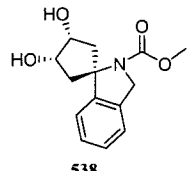
a) Toutes les réactions ont été effectuées selon le protocole suivant : H₂, EtOH, Pd/C. b) Toutes les réactions ont été effectuées selon le protocole suivant: MsCl, Et₃N, DMAP, DCM, 0 °C à t.a. c) Rendement en produit isolé.

2.3. Réarrangement des *N*-métyloxylactames (possibilités et limitations)

Tous les substrats pour notre étude de réarrangement des *N*-métyloxylactames (figure 14) ont été d'abord dissous dans du méthanol et placés dans une cellule de quartz (figure 8, gauche). La solution a été ensuite refroidie à -78 °C et un jet d'azote a été passé à travers celle-ci pour le cours de la réaction. Le mélange réactionnel a été ensuite irradié à l'aide d'un réacteur photochimique Rayonet® (figure 8, droite) muni de 16 lampes à 254 nm jusqu'à ce que tout le produit initial soit consommé. Une fois la photolyse terminée, le mélange réactionnel a par la suite été concentré (Méthode A) ou traité avec de la triéthylamine (Méthode B). Il faut noter que le traitement à la triéthylamine était nécessaire pour tous les substrats qui possédaient une fonctionnalité autre que des alkyles. En effet, l'acide méthanesulfonique formé lors de la réaction cause la dégradation de certains substrats, ou encore des produits formés lors de la réaction; il est donc nécessaire de le neutraliser. Par ailleurs, certains substrats tels que **525-529** ont également été irradiés dans le dichlorométhane en présence (Méthode C) ou en absence (Méthode D) de la triéthylamine, suivi d'un parachèvement au méthanol basique afin de vérifier si les rendements en produits de contraction de cycle étaient plus élevés. Le tableau 20 démontre les essais avec les meilleurs rendements obtenus. Il faut également noter que toutes les réactions ont été répétées au moins deux fois.

Tableau 20 Résultats obtenus lors de la photolyse des *N*-métyloxylactames.

Entrée	Précurseur	Méthode	Produit réarrangé	Rdt ^a	Rdt avec <i>N</i> -Cl	Autres produits (rdt) ^a
1	 523	A	 307	77%	36%	 539 (3%)
2	 524	A	 292	86%	56%	 302 (1%)
3 ^b	 530	B	 534	37%	6%	N/A
4 ^b	 cis-531	B	 cis-309	63%	43%	N/A
5 ^b	 532	B	 294	72%	48%	N/A
6 ^b	 533	B	 535	56%	N/A	N/A
7	 528	B	 315	65%	45%	 322 (30%)
8	 529	D	 315	71%	28%	 322 (12%)
9	 525	C	 536	48%	N/A	N/A

10		C		13%	N/A	N/A
11		C		44%	N/A	N/A

a) Rendement isolé. b) Résultats rapportés par Alexandre Drouin.^{8, 66, 105}

Tout d'abord, le grand inconvénient de la contraction de cycle des *N*-chlorolactames était la formation presque inévitable de lactames parentes par une réaction secondaire radicalaire compétitive à la migration [1,2]. Ceci rendait nécessaire le recyclage des lactames parentes formées lors des photolyses en leurs produits initiaux par *N*-chloration afin de rendre la réaction plus intéressante. À l'opposé, pour nos nouvelles conditions de réaction, tous les essais de photolyse des *N*-méthyloxylactames n'ont montré aucune trace de lactames parentes (tableau 20). Ceci nous indique que la réaction secondaire radicalaire a été complètement inhibée. De plus, le fait même que les réactions aient pu être réalisées dans le méthanol démontre l'absence des radicaux lors de la réaction. En effet, les dérivés *N*-chlorolactames ne pouvaient même pas être photolysés dans des solvants tels que le méthanol, car les radicaux de chlore formés lors de la réaction arrachaient rapidement un hydrogène du solvant pour ainsi produire de la lactame parente. Qui plus est, la photolyse de ce nouveau type de précurseurs a pu être réalisée en présence d'un jet constant d'oxygène sans aucun impact significatif sur les rendements des produits obtenus lors de la réaction.^{105,133} Ce résultat démontre sans équivoque l'absence de radicaux lors de la photolyse de ces précurseurs.

D'autre part, la contraction de cycle des *N*-méthyloxylactames présente les mêmes généralités structurales que celles des *N*-chlorolactames mais avec des rendements nettement supérieurs. Dans la plupart des cas, les rendements ont augmenté de 20 à 40% comparativement aux *N*-chlorolactames (entrées 1-5 et 7-8, tableau 20). La contraction de cycles à 6, 7 et 8 membres se fait avec d'excellents rendements (56-86%) et ces cycles ne présentent aucun impact significatif sur la migration [1,2] observée. Toutefois, comme avec les *N*-chlorolactames, le degré de substitution du carbone migrant joue un rôle important. Le rendement de la réaction passe de 37% pour un carbone secondaire jusqu'à 86% quand un carbone quaternaire est présent (entrées 2 et 3, tableau 20). Donc, plus le carbone est

riche plus il aura tendance à migrer. Quant à la stéréochimie du carbone migrant, la photolyse des précurseurs tels que *cis*-**531** (tableau 20, entrée 4) démontre une rétention complète de la stéréochimie avec un bon rendement (63%) pour la formation du produit de migration. Le réarrangement des *N*-métyloxylactames est donc également stéréospécifique.

De plus, nous avons également procédé à la contraction de cycle des précurseurs **528** et **529** possédant un éther et un acétate en α du carbonyle. Avec les *N*-chlorolactames de tels substituants avaient affecté la formation de lactame parente mais pas la contraction de cycle en soi. En effet, une compétition entre la migration [1,2] et la fragmentation à l'isocyanate correspondant avait lieu (schéma 77). La présence d'un groupement n donneur tel qu'un méthoxy avait résulté en la formation de l'acétal acyclique **322** à 51% tandis que la présence d'un acétate avait résulté en la formation du produit désiré et de la lactame parente seulement. Dans le cas des dérivés *N*-métyloxylactames, la migration [1,2] a eu lieu avec de meilleurs rendements (65 et 71% contre 45 et 28%) et la formation du produit **322** issu d'une fragmentation de type Beckmann anormale s'est révélée moins prononcée (12% contre 51%).¹⁰⁰ Toutefois, il faut noter que les résultats sont montrés pour une photolyse dans le dichlorométhane. La même réaction effectuée dans le méthanol a donné un rendement de 48% pour le produit de contraction de cycle (**315**) et 51% pour le produit de fragmentation (**322**). Cette différence flagrante sur les ratios des produits est due à la différence de polarité du solvant lors de la photolyse. En effet, ceci démontre que la réaction de fragmentation procède par des espèces chargées qui sont stabilisées par le milieu réactionnel (schéma 77). La réaction de contraction de cycle, quant à elle, semble être moins grandement influencée par la polarité du solvant.

D'autre part, il faut noter que, contrairement à son homologue *N*-chloré **276**, le précurseur **528** a montré la formation de produit de fragmentation **322** (30%) lors de la photolyse dans le méthanol (entrée 7, tableau 20). Ceci démontre encore une fois que les espèces ioniques formées lors de cette voie réactionnelle peuvent être stabilisées par le solvant. En effet, le substituant acétate ne pouvait jouer ce rôle lors de la photolyse dans le dichlorométhane du précurseur *N*-chlorolactame et ne montrait donc aucune formation de **322**. Durant la photolyse dans le méthanol, le solvant a présumément agit comme stabilisateur de la charge positive de cet intermédiaire. Pour confirmer ceci, la réaction a été effectuée dans le dichlorométhane afin de comparer adéquatement les résultats obtenus mais, malheureusement, seulement des produits de dégradation ont été obtenus majoritairement.

Finalement, la contraction de cycle des trois dérivés spiro **525** à **527** a également été faite. Ces précurseurs étaient initialement conçus afin de vérifier si des centres benzyliques pouvaient migrer et si des substrats possédant des fonctionnalités plus complexes seraient compatibles avec nos conditions de réaction. Les contractions de cycles ont eu lieu avec des rendements variant entre 13 et 48% dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine (entrées 9-11). Ces réactions ont toutes été également tentées dans le méthanol sans la présence de base, mais des rendements moins élevés pour la formation des produits de migration [1,2] ont été obtenus. Par exemple, la contraction de cycle de **525** dans le méthanol n'a formé que 30% de **536** et le produit de fragmentation **540** avec un rendement de 14%.

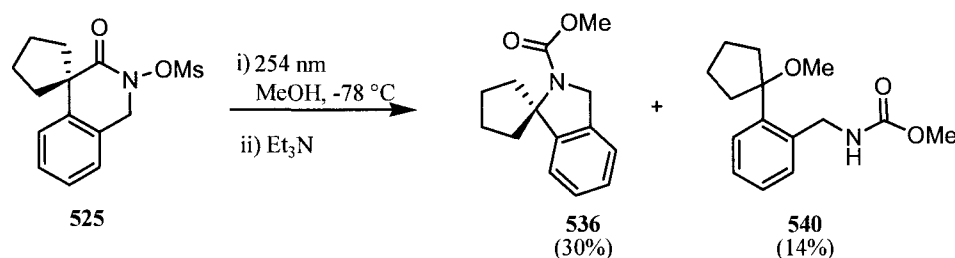


Schéma 109

Toutefois, ces faibles rendements en produits de contraction de cycle peuvent s'expliquer par la grande photosensibilité de ces derniers. En effet, lorsqu'on soumet à nouveau **536** aux conditions de réaction on observe une dégradation de 60% de celui-ci après seulement 3.5 h d'irradiation. L'exposition seule de **536** aux conditions de parachèvement ou à de la silice pendant plusieurs heures, quant à elle, n'a montré aucune dégradation. Une telle photosensibilité explique probablement les faibles rendements obtenus pour la migration. Néanmoins, l'ajout de triéthylamine n'a pu empêcher la déprotection de l'acétonide durant la photolyse (entrées 10-11, tableau 20). Ceci est probablement dû à l'acidité du milieu réactionnel générée lors de la réaction par la formation d'acide méthane sulfonique.

2.4. Évidences mécanistiques apportées par l'étude de possibilités et limitations du réarrangement des *N*-mésyloxylactames.

D'après les résultats exposés ci-haut, le réarrangement photochimique des *N*-mésyloxylactames partage la même généralité et les mêmes similitudes mécanistiques que le réarrangement des *N*-chlorolactames (section 1.4). Notamment, le fait que la stéréochimie soit conservée lors de la réaction et que les carbones capables de stabiliser des charges positives ont une tendance plus élevée à migrer démontrent

que cette réaction photochimique a également le comportement d'une migration ionique concertée. Toutefois, contrairement aux *N*-chlorolactames, ce type de précurseurs ne présente aucune preuve de formation de radicaux. En effet, comme démontré ci-haut, il n'y a formation de lactame parente ni de sous-produits provenant d'arrachement d'hydrogènes dans aucunes des réactions essayées. D'un point de vue mécanistique, ceci démontre que soit le bris du lien N-OMs est hétérolytique et que la réaction procède par un nitrénium (**544**) soit que la contraction de cycle procède de manière concomitante avec le départ du mésylate par un état vibrationnel hautement excité (**542**) ou par un transfert d'un électron entre la paire de radicaux **543** plus rapidement que la diffusion de ces radicaux hors de la cage de solvant (schéma 110). Toutefois, ce transfert d'électron doit être extrêmement rapide pour qu'aucun produit issu de radicaux ne soit observé. La formation d'un intermédiaire nitrénium hautement instable tel que **544** est, quant à elle, peu probable. Celui-ci peut également être formé par transfert d'un électron à partir de **543**.

Par ailleurs, les précurseurs possédant un groupement n donneur au centre migrant peuvent également fragmenter à l'isocyanate correspondant (**546**). Toutefois, contrairement aux précurseurs *N*-chlorolactames, ceci n'est pas nécessairement une voie prédominante et peut être facilement contrôlé par le choix du solvant, ce qui démontre de manière flagrante que la fragmentation ne peut procéder que par des espèces ioniques.

Il faut noter que les mécanismes évoqués ci-haut procèdent tous par un état excité grâce à l'absorption de la lumière ultraviolette tel que chez les *N*-chlorolactames. Des spectres d'absorptions en fonction de la longueur d'onde ont également été pris pour certains substrats et ont montré une allure semblable au spectre de **262** (figure 12).¹³³ Toutefois, les transitions exactes permettant la migration [1,2] tel que $n \rightarrow \sigma^*_{\text{N-OMs}}$ et/ou $n \rightarrow \pi^*$ ne sont pas connues et doivent être étudiées de manière plus pointue.

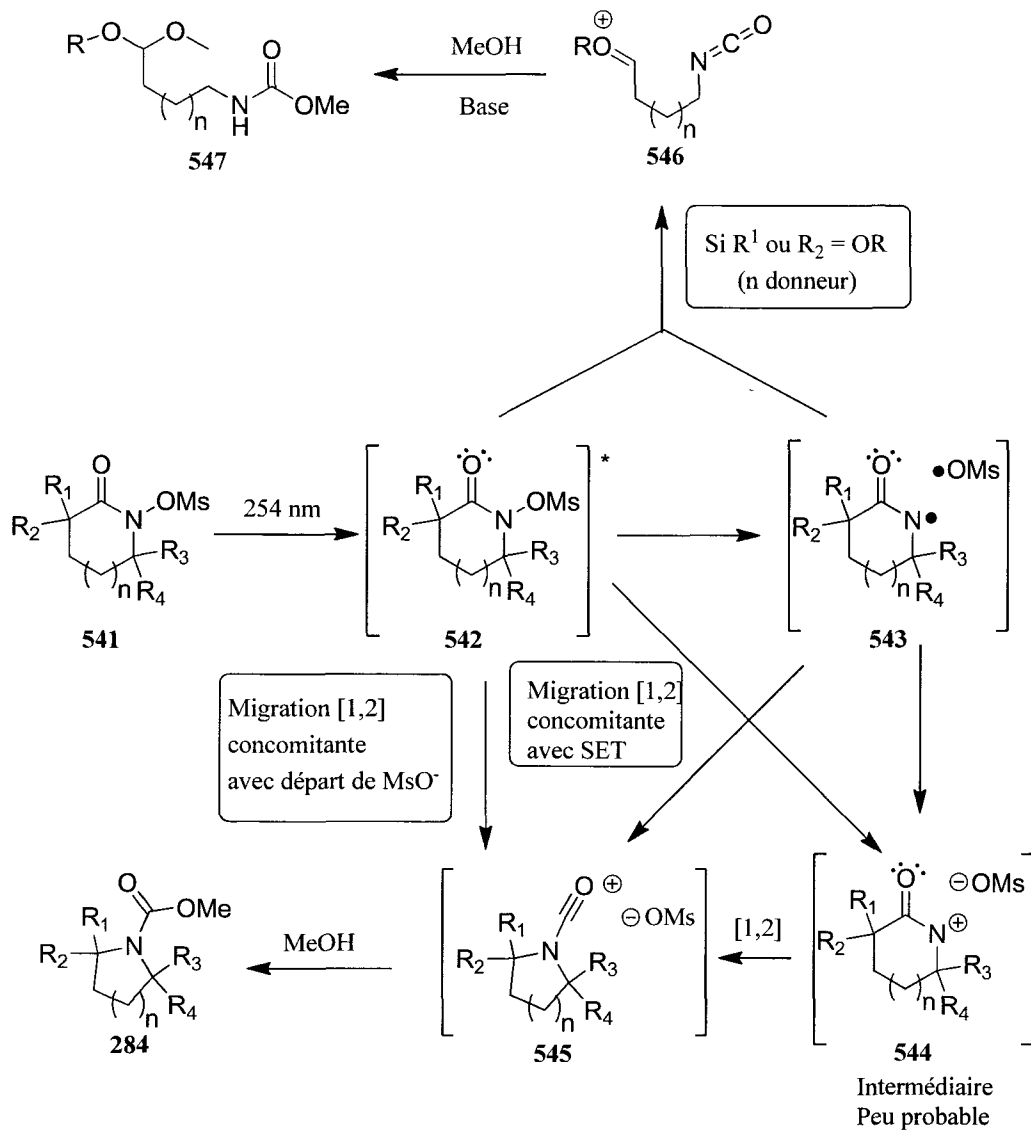


Schéma 110

Dans un autre ordre d'idées, nous avons démontré au chapitre précédent (section 1.4) que ce nouveau réarrangement procède vraisemblablement par une migration concomitante avec le départ du groupement partant assisté par les électrons libres de l'oxygène du carbonyle. Ceci est essentiel également pour la contraction de cycle des *N*-mésyloxylactames. C'est d'ailleurs pourquoi nous n'observons pas typiquement la migration du lien en α de l'azote qui est également aligné avec le départ du groupement partant, peu importe la substitution du carbone en α du carbonyle (schéma 65), à l'exception des systèmes bicycliques tel que démontré par le groupe d'Edwards⁶² (schéma 31) et étudié par Simon Pichette^{105,133} de notre laboratoire (schéma 111), ce dernier a observé que la migration [1,2]

des deux carbones est possible pour des systèmes bicycliques seulement. Une étude plus approfondie sur cette migration de type Stieglitz est en cours.

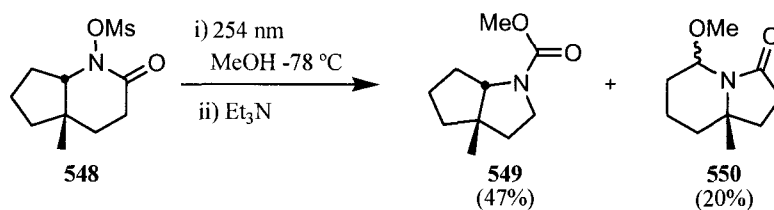


Schéma 111

Finalement, surpris par l'augmentation du rendement en produit de contraction de cycle dans nos nouvelles conditions de réaction, nous avons décidé de faire la synthèse et contraction de cycle d'un précurseur acyclique N-OMs. Ce type de précurseur pour les dérivés N-Cl ne donnait aucun produit de migration [1,2] lorsque soumis une l'irradiation à 254 nm. Ceci s'expliquait par le mauvais alignement entre le lien migrant et la σ^* du lien N-Cl dans la conformation la plus stable du substrat (**359B**, schéma 71). Nous étions donc curieux de voir si le changement du groupement partant affecterait ainsi la conformation du système et permettrait ainsi la migration (**551A**, schéma 112).

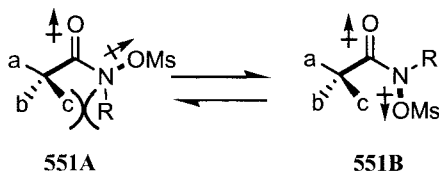


Schéma 112

Tout d'abord, pour cette étude nous avons fait la synthèse et la photolyse des précurseurs N-OMs (schéma 113) et N-Cl (schéma 114) de la *N*-méthyl-1-phénylcyclopropanecarboxamide (**557**) en guise de comparaison. Les deux types de précurseurs ont pu être synthétisés en deux étapes à partir du même acide carboxylique **552**. Il faut noter que la photolyse de **558** n'a pas été faite dans le méthanol car ce type de précurseur pourrait procéder par la voie de l'arrachement d'hydrogène dans ce solvant.

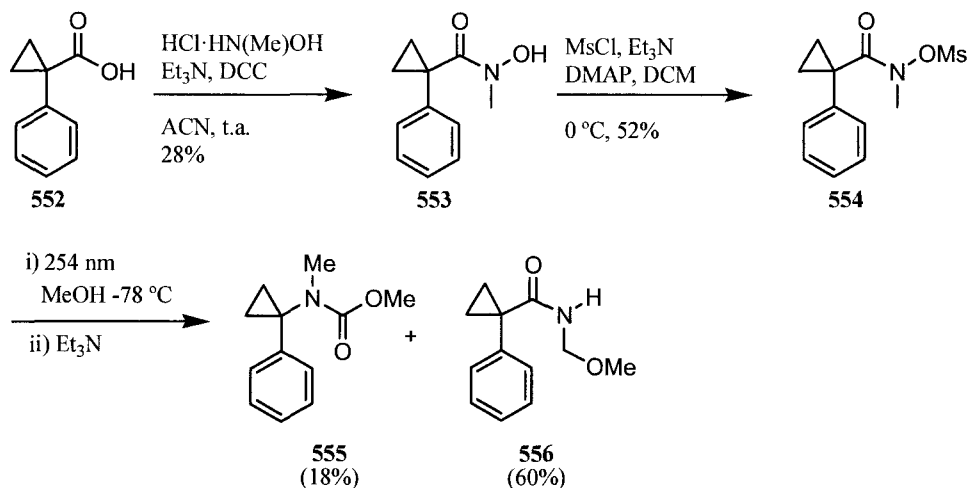


Schéma 113

À notre grande surprise, un rendement de 18% du produit de migration [1,2] a été obtenu lors du réarrangement du dérivé **554**. Ceci est donc le premier exemple du réarrangement d'un amide secondaire dans la littérature (voir section 1.1). Par contre, la photolyse du précurseur **558** n'a donné qu'une légère trace de ce produit, de l'amide parent majoritairement (**557**) et des dérivés de produits issus de l'élimination ou l'arrachement d'hydrogène du précurseur **558** (schéma 115). L'imide **560** formé par l'une de ces deux voies réactionnelles va ensuite réagir avec le méthanol ou les traces d'eau dans le milieu réactionnel pour former **556** et **559** respectivement.

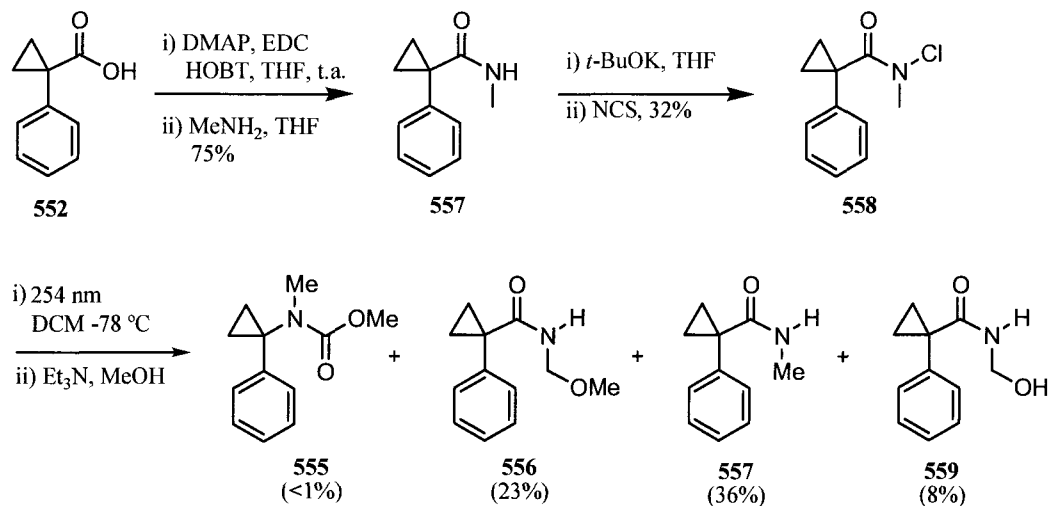


Schéma 114

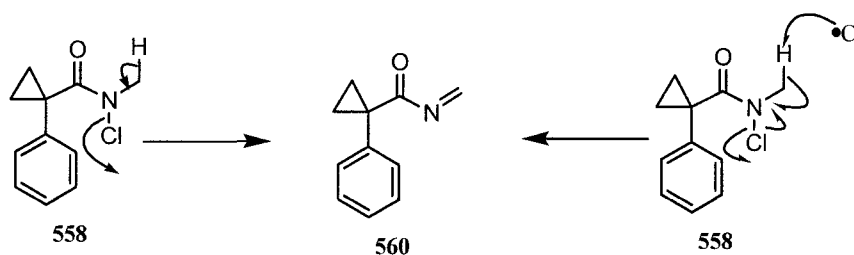


Schéma 115

Dans le cas du réarrangement du précurseur N-OMs **554**, la formation de **556** est majoritaire et ne peut provenir que d'une élimination de type ionique car la présence de radicaux lors de ce type de photolyse est peu probable. Néanmoins, il n'est pas impossible de concevoir que **556** puisse provenir d'une migration 1,2 d'un hydrogène de l'intermédiaire nitrénium correspondant de **554**. Toutefois, ce type de migration nécessite un nitrénium à l'état singulet hautement énergétique. Il serait donc intéressant de voir si la structure des précurseurs pourrait être modifiée afin de prévenir cette élimination et augmenter ainsi la formation du produit de migration **555**.

En ce qui concerne la formation du produit **555** provenant de la migration [1,2] du précurseur acyclique **554**, celle-ci ne peut provenir de la conformation où le lien migrant est aligné avec la σ^* du lien N-OMs (**551A**). Cette conformation possède une répulsion dipôle-dipôle non favorable. Toutefois, celle-ci devrait être plus prédominante que chez les dérivés *N*-chlorolactames pour que la migration ait lieu. Une étude plus approfondie sur les possibilités et limitations de cette nouvelle réaction ainsi que des calculs théoriques sur la stabilité des conformations de ces précurseurs seraient nécessaires afin de comprendre et d'exploiter cette nouvelle découverte.

2.5. Conclusion

En résumé, un changement de précurseurs pour notre nouvelle contraction de cycle des *N*-chlorolactames aux *N*-métyloxylactames, a permis d'inhiber la voie radicalaire indésirable et d'augmenter les rendements des produits désirés de 40-57% à 56-86%. Une étude approfondie sur les possibilités et limitations de cette nouvelle réaction modifiée a été entreprise. Celle-ci a démontré que la réaction possède les mêmes généralités que les *N*-chlorolactames telles qu'un carbone plus riche a tendance à migrer avec de meilleurs rendements, que la stéréochimie du carbone migrant est conservée, et que le mécanisme de réaction procède par des intermédiaires ioniques, mais elle est beaucoup plus

synthétiquement viable. De plus, la formation de produits secondaires issus de voies réactionnelles secondaires, telle que la fragmentation, est négligeable si elle est contrôlée par un changement dans la nature du solvant (tableau 20).

Par contre, il n'existe toujours pas une méthode générale pour la formation directe des *N*-métyloxylactames à partir des amides. Une étude plus poussée sur la formation de ces précurseurs serait donc nécessaire afin d'exploiter le plein potentiel de cette réaction unique. Toutefois, cette nouvelle méthodologie permet une nouvelle approche synthétiquement viable et prévisible vers une variété de *N*-hétérocycles et potentiellement vers une variété d'alcaloïdes dans des conditions de réaction très douces. Cette perspective d'application de notre nouvelle méthodologie envers la synthèse totale d'un alcaloïde sera discutée et élaborée au prochain chapitre. Plus précisément, la (+)-géphyrotoxine a été choisie comme cible synthétique pour la contraction de cycle des lactames.

CHAPITRE 3 : APPLICATION VERS LA SYNTHÈSE DE LA (+)-GÉPHYROTOXINE.

3.1. (+)-Géphyrotoxine (structure, activités biologiques et approches synthétiques)

La (+)-géphyrotoxine a été isolée et caractérisée pour la première fois en 1977, par le groupe de Daly, des sécrétions de la peau des grenouilles tropicales *Dendrobates histrionicus* (figure 15).¹³⁴ Cet alcaloïde tricyclique est relativement peu toxique et possède plusieurs propriétés pharmacologiques intéressantes. Notamment, il a été démontré qu'il est un bon antagoniste du récepteur muscarinique et qu'il affecte également une variété d'activités neurologiques.¹³⁵ Toutefois, des études approfondies sur ces caractéristiques n'ont pu être initialement faites car la géphyrotoxine naturelle se retrouve seulement à l'état de trace. Pour seulement 15 mg de ce produit isolé, il a été nécessaire de sacrifier 3200 grenouilles tropicales.¹³⁶ Cette raison, ainsi que la structure inhabituelle de cet alcaloïde, ont poussé plusieurs groupes de recherche à tenter sa synthèse. Au total, il y a eu cinq groupes qui ont réussi des approches racémiques¹³⁷ et seulement trois groupes ont développé des approches énantiosélectives.¹³⁸



Figure 15 Représentation de la structure de la (+)-géphyrotoxine (gauche) et de la famille de grenouilles *Dendrobates histrionicus* dont elle a été extraite (droite).

Tout d'abord, l'approche de Kishi est sans équivoque la méthode qui a le plus grandement influencé les synthèses qui ont suivi (schéma 116). En effet, tous les groupes sauf ceux de Hart^{137b} et d'Overman^{137c} ont procédé par l'intermédiaire **562** qui a été élaboré initialement par le groupe de Kishi. Leur approche consistait à introduire quatre des cinq centres stéréogéniques de la structure par diverses méthodes d'hydrogénations contrôlées par un centre préalablement apposé sur la structure. Le centre initial de chiralité dans la version énantiosélective provenait de l'acide L-pyroglytamique qui est disponible

commerciallement. Une synthèse totale de trente-et-une étapes a finalement été développée pour l'obtention de cet alcaloïde.

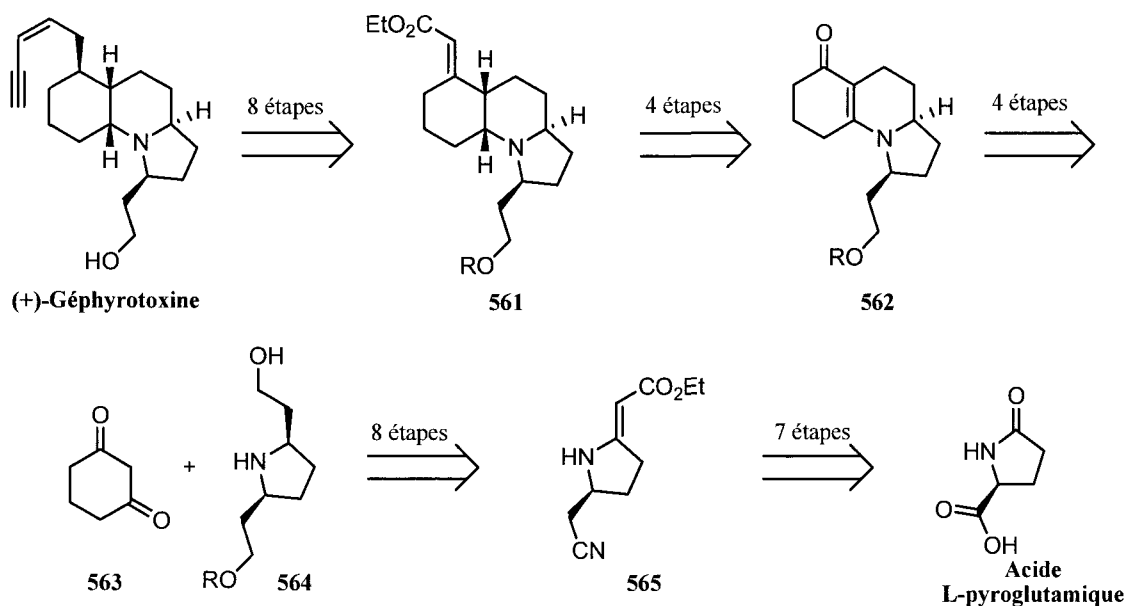


Schéma 116

Ensuite les groupes de Hsung^{138b} et Lhommet^{138c} ont élaboré des versions énantiosélectives alternatives pour la formation de l'intermédiaire **562**. Cet intermédiaire ne possède que deux des cinq centres chiraux de la structure entière et sa construction a nécessité dix-neuf étapes synthétiques. Tout d'abord, le groupe de Hsung a réussi sa synthèse en seulement dix étapes par une cycloaddition [3+3] formelle à partir de l'intermédiaire **569** (schéma 117). Le premier centre chiral de la structure a été initialement introduit par une hydrogénation de type Noyori à partir du β -cétoester **566**. L'alcool obtenu a ensuite été transformé en l'amine **568** en 3 étapes avec un rendement 48% à partir de **566**. Le deuxième centre chiral, quant à lui, a été mis en place par la cycloaddition. Malgré la rapidité de la séquence, celle-ci présente de faibles rendements pour la plupart des étapes et une faible stéréosélectivité de 60:40 pour la cycloaddition. L'intermédiaire **562** a pu être séparé de son épimère **571** par chromatographie sur gel de silice pour ainsi conduire à la synthèse formelle de la (+)-géphyrotoxine.

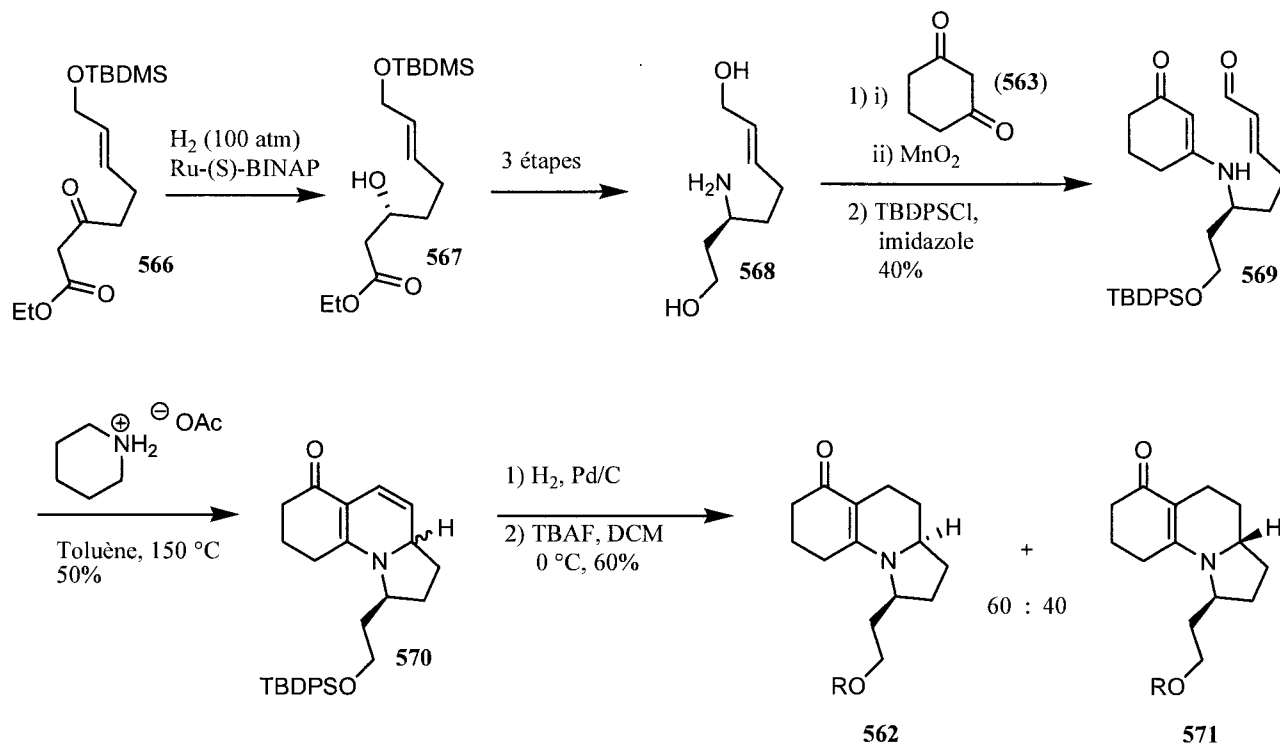


Schéma 117

Par ailleurs, le groupe de Lhommet a également développé une séquence stéréosélective pour **562** en 14 étapes (schéma 118). Celle-ci permettait la création des deux centres stéréogéniques de manière stéréocontrôlée à partir de la réduction diastéréosélective de l'hémiaminal chiral **576**. Cette dernière était obtenue par simple condensation du (*S*)-phénylglycinol **575** sur le dérivé **574** obtenu en 3 étapes à partir du bromure **572** développé par Funk.¹³⁹ Malgré le fait que cette approche soit hautement stéréosélective, elle a nécessité plusieurs étapes pour synthétiser le précurseur **574** de la condensation et ensuite dériver les différentes chaînes nécessaires pour compléter le squelette de la géphyrotoxine. Une certaine marge de manœuvre existe donc pour développer une séquence qui soit à la fois hautement stéréosélective et expéditive pour la synthèse de cet alcaloïde.

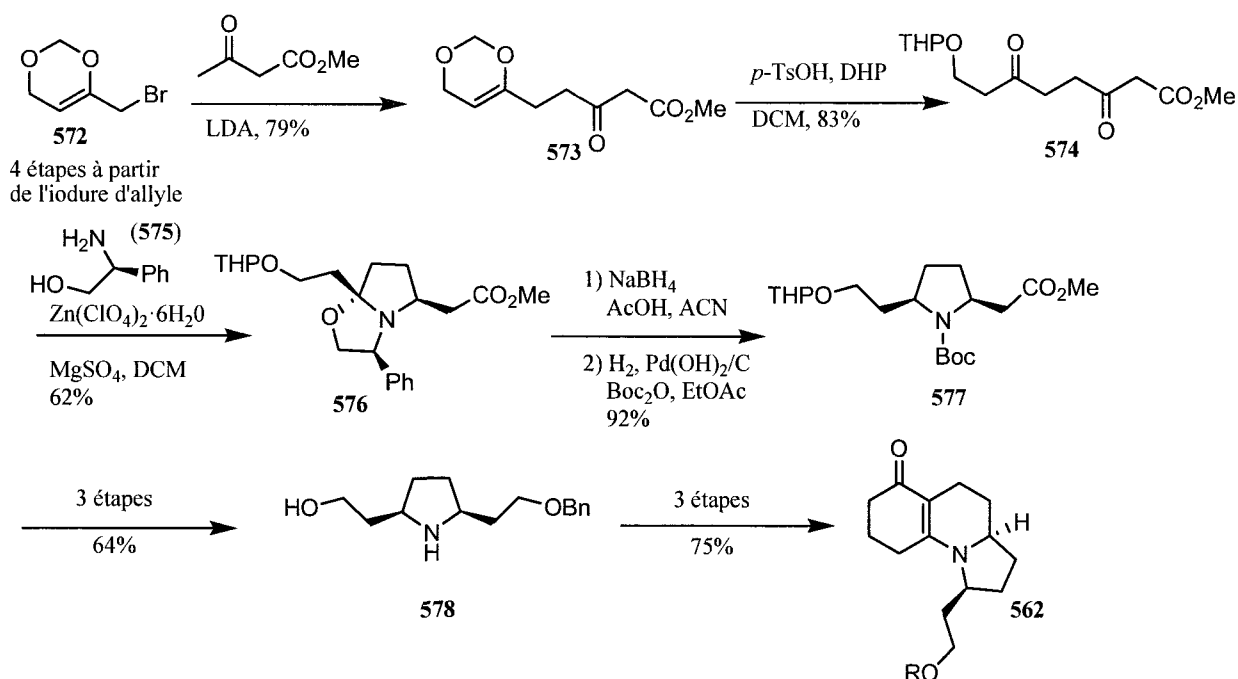


Schéma 118

3.2. Potentiel d'application du réarrangement des lactames *N*-hétérosubstituées comme approche synthétique

Compte tenu des lacunes existantes des différentes approches synthétiques antérieures vers la (+)-géphyrotoxine, nous avons donc décidé d'élaborer une synthèse de celle-ci en appliquant la nouvelle méthodologie de contraction de cycle de lactames *N*-hétérosubstituées. Comme discuté aux chapitres précédents, cette réaction permet la formation de liens C-N hautement substitués de manière stéréospécifique avec de bons rendements dans des conditions douces. En effet, plus le carbone est substitué, plus la migration [1,2] sera effectuée avec facilité lors de la réaction photochimique. Ceci est très avantageux quand un centre quaternaire ou tertiaire est désiré dans un hétérocycle hautement fonctionnalisé et sensible à des conditions vigoureuses. Par ailleurs, notre réarrangement permet l'emploi d'un précurseur cyclique pour la formation de liens C-N de manière ionique. Ainsi, un *N*-hétérocycle est directement formé en une seule étape sans aucune transformation subséquente à partir d'un précurseur racémique ou énantiopure facilement accessible (section 1.2). Ceci est très avantageux d'un point de vue d'économie d'atomes contrairement aux autres types de réarrangements ioniques qui nécessitent des étapes subséquentes. Toutefois, comme discuté au chapitre précédent, l'accès aux *N*-métyloxylactames peut être plus complexe, dépendamment de la structure désirée. Contrairement aux

lactames, pour lesquelles il existe de nombreuses voies synthétiques, il n'existe aucune voie générale de synthèse directe des acides hydroxamiques cycliques, précurseurs des *N*-mésoxylactames.

Nous avons conçu deux approches rétrosynthétiques vers la géphyrotoxine (schémas 119 et 120). Les deux stratégies utilisent l'alkylation d'hydrazones chirales SAMP/RAMP telle que développée par Enders afin de synthétiser les cétones chirales nécessaires (**582** et **583**) à partir de la cyclopentanone.¹⁴⁰ Celles-ci serviront par la suite de précurseurs de réactions d'expansion de cycle afin d'obtenir les dérivés nécessaires pour notre méthodologie de contraction de cycle (**580** ou **581**).

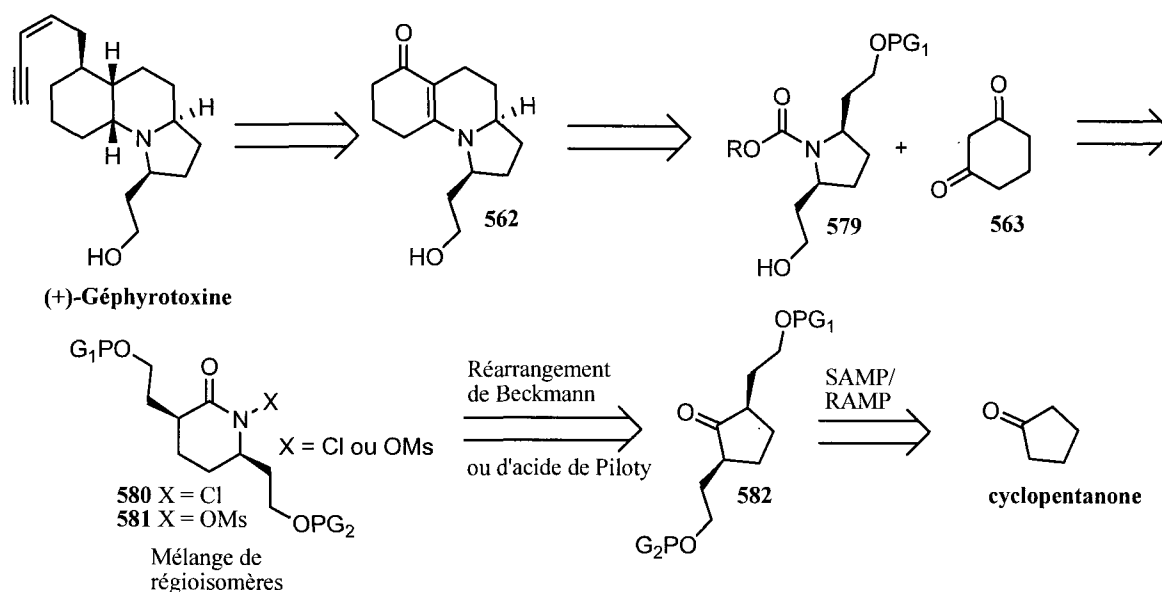


Schéma 119

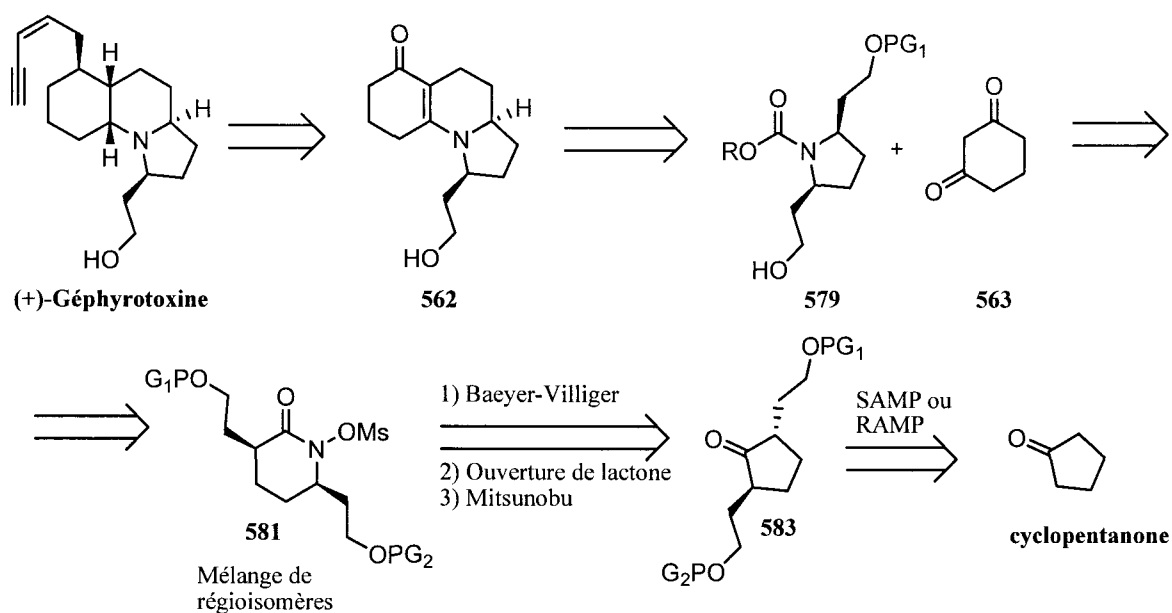


Schéma 120

Tout d'abord, les auxiliaires SAMP/RAMP ont été largement employés en synthèse de produits naturels¹⁴¹ mais peu d'exemples existent pour l'alkylation de la cyclopentanone. Le seul exemple avec les auxiliaires SAMP/RAMP a été décrit par Enders et n'a donné qu'une diastéréosélectivité modeste de 69% e.d. pour l'alkylation de cette dernière avec du diméthylsulfate comme électrophile. Toutefois, à ce jour, plusieurs modifications de ces auxiliaires, comme celles décrites par les groupes de Quiron¹⁴² (schéma 121) et Coltart¹⁴³ (schéma 122), ont donné d'excellentes diastéréosélectivités pour des substrats cycliques à 5 membres. Une optimisation de notre première étape de synthèse sera nécessaire lors de l'emploi des hydrazones chirales.

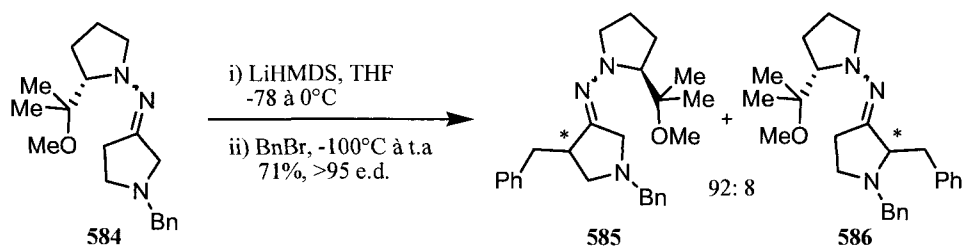


Schéma 121

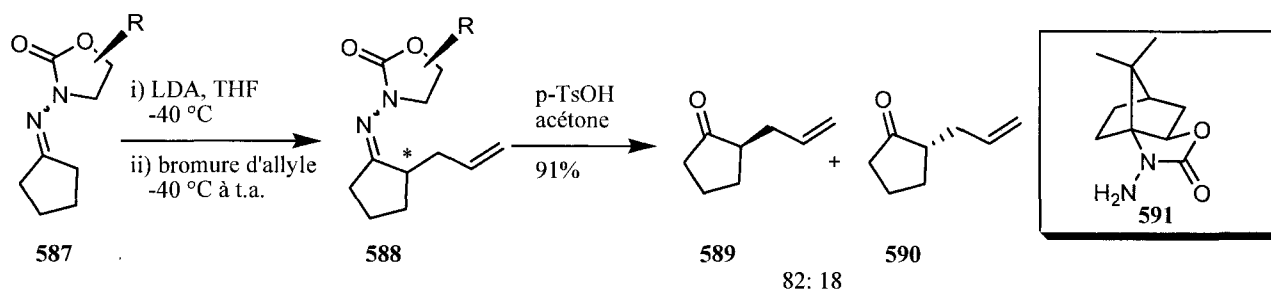


Schéma 122

Plus spécifiquement, notre première rétrosynthèse propose l'utilisation des *N*-chlorolactames ou des *N*-métyloxylactames comme précurseurs pour la photolyse (schéma 119). Le premier type de précurseur est connu pour ses faibles rendements en produits de contraction de cycle contrairement aux *N*-métyloxylactames. Ceux-ci sont accessibles en très peu d'étapes à partir d'un réarrangement de Beckmann d'une cétone tel que **582** (schéma 119). En effet, cette stratégie conserve la stéréochimie du centre migrant et permet l'accès à nos précurseurs de photolyse en seulement trois étapes à partir de la cétone **582**. D'autre part, à partir de **582**, il est possible d'utiliser le réarrangement d'acide de Piloty développé par le groupe de King (schéma 123).¹¹⁶ Ce type de réarrangement nous donnerait accès au dérivé d'acide hydroxamique en seulement une étape et ceci en conservant également la chiralité du centre migrant. L'acide formé serait par la suite métylé au précurseur de photolyse **581** (schéma 119). Cependant, cette réaction d'expansion nécessite l'emploi d'au moins dix équivalents d'acide de Piloty lorsque la cyclopentanone est utilisée comme précurseur d'expansion de cycle pour un rendement de 69% en acide hydroxamique. De plus, des essais d'expansion de cycles avec des précurseurs possédant de la substitution en α du carbonyle n'ont montré aucune réactivité selon l'auteur de cet article. Cette voie est donc probablement peu productive.

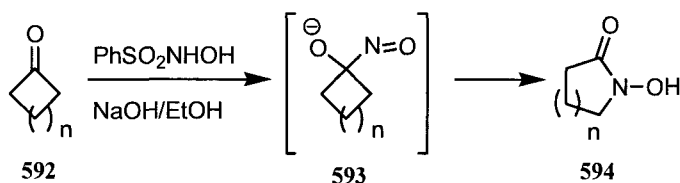


Schéma 123

Dans un autre ordre d'idées, notre deuxième approche synthétique (schéma 120) procède par l'alkylation de la cyclopentanone en un seul pot réactionnel^{140d} en employant le même type d'auxiliaire SAMP ou RAMP suivie d'une expansion de cycle de type Baeyer-Villiger. Ce type de séquence

réactionnelle a préalablement été exploité par différents groupes¹⁴⁴ pour la synthèse totale de divers produits naturels par l'intermédiaire de lactones chirales. Une fois la lactone obtenue par Baeyer-Villiger, celle-ci sera ouverte soit par la méthodologie de Schofield (section 2.2.1) ou par une méthanolyse en milieu acide.¹⁴⁵ Un des deux centres chiraux sera ensuite inversé par une réaction de Mitsunobu de manière inter- ou intramoléculaire entre l'alcool correspondant (schéma 120) et une hydroxylamine protégée pour obtenir la *N*-métyloxylactame **581** en quelques étapes. Cette approche synthétique serait nettement supérieure à celle impliquant les *N*-chlorolactames car ce type de précurseur donne des rendements plus élevés pour la migration [1,2] et n'est pas en compétition avec une voie radicalaire secondaire indésirable telle que rencontrée avec les *N*-chlorolactames.

Par ailleurs, les deux stratégies utilisent des réactions d'expansion de cycle qui donneront potentiellement un mélange de régioisomères. En effet, il n'y a pas de grandes disparités entre les deux chaînes des cétones **582** et **583** (schémas 119 et 120). Alors, lorsque l'expansion de cycle aura lieu, il y aura autant de chance que l'un ou l'autre des deux carbones de ces chaînes subisse la migration ionique. Toutefois, après la contraction de cycle ce mélange de régioisomères ne deviendra qu'un seul type de *N*-hétérocycle (**579**) qui sera par la suite déprotégé et transformé en l'intermédiaire de Kishi **562**.

En terminant, les deux approches synthétiques discutées ci-haut ont été essayées de manière racémique en débutant avec la version employant les *N*-chlorolactames. Celle-ci a été initialement tentée afin de déterminer la viabilité de la contraction de cycle et de la méthode d'alkylation à l'aide d'hydrazones comme voie potentielle vers la (+)-géphyrotoxine. Les deux sections qui suivent discuteront de façon détaillée des efforts synthétiques employant les *N*-chlorolactames et les *N*-métyloxylactames comme intermédiaires réactionnels vers la synthèse de cet alcaloïde.

3.3. Approche racémique utilisant les *N*-chlorolactames

Tout d'abord, notre première stratégie (schéma 119) nécessite la synthèse d'une cyclopentanone possédant deux chaînes ayant un même nombre de carbones en configuration *cis* et se distinguant seulement par le type de groupement protecteur sur l'alcool. Alors, deux alkylations avec des hydrazones de chiralités différentes (SAMP/RAMP) seront nécessaires afin d'obtenir le dérivé *cis* (**582**). Toutefois, pour la version racémique, la *N,N*-diméthylhydrazine a été choisie comme précurseur d'hydrazone permettant l'alkylation racémique de la cyclopentanone dans un mélange *cis/trans* (schéma

124). Ce type d'intermédiaire est largement utilisé en synthèse organique comme un équivalent d'énolates et est nettement plus avantageux que ces derniers.¹⁴⁶ En effet, les hydrazones présentent plusieurs avantages par rapport aux énolates tels que leur facilité de préparation, leur absence de réactions secondaires, leur stabilité et leur plus grande réactivité envers divers types d'électrophiles. Notamment, entre chaque alkylation distincte, l'hydrazone a été déprotégée afin de reproduire le plus fidèlement possible les conditions de réactions qui seront employées lors de la synthèse énantiosélective (schéma 124). Une déprotection à l'aide de la silice a été choisie afin d'éviter la déprotection des groupements fonctionnels possiblement sensibles aux autres méthodes plus rigoureuses existant dans la littérature.^{146a}

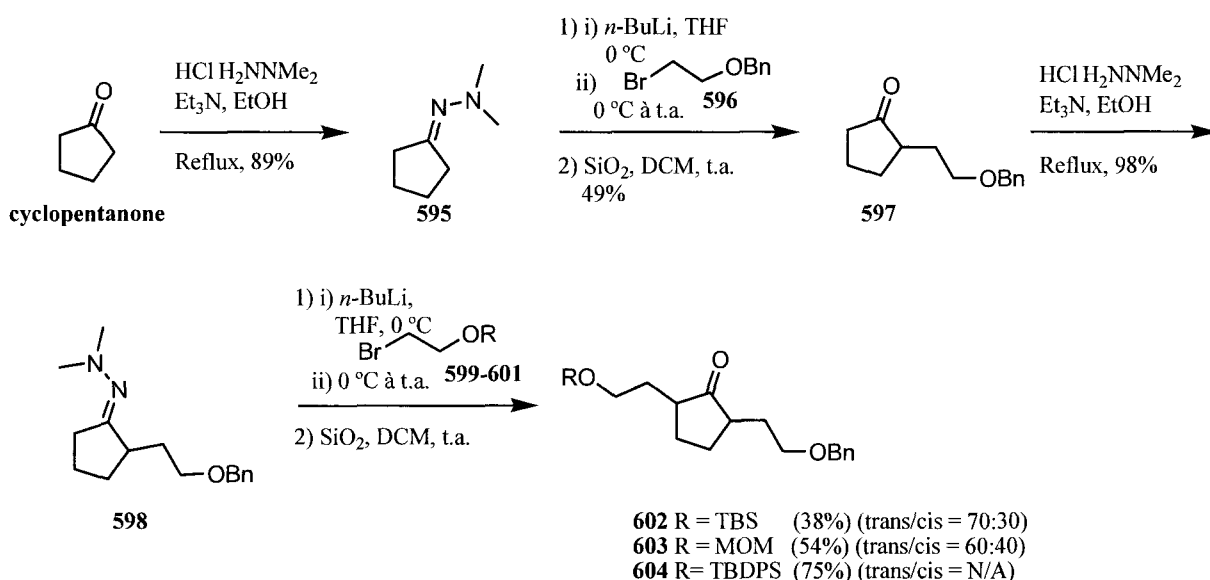


Schéma 124

En premier lieu, toutes les chaînes nécessaires pour cette approche (596, 599-601) ont été synthétisées suivant des protocoles décrits dans la littérature, à partir de l'éthylène glycol ou du 4-bromoéthanol. L'alcool de la première chaîne installée (596) a été protégé avec un groupement benzyle afin de reproduire le plus fidèlement l'approche de Kishi. Ce groupement protecteur était enlevé tout en faisant l'hydrogénation de la double liaison de 562 (schéma 116) dans cette approche.

La condensation¹⁴⁷ de la *N,N*-diméthylhydrazine sur la cyclopentanone ou sur 597, ainsi que les alkylations¹⁴⁸ des hydrazones 595 et 598 formées, à l'aide de diverses chaînes synthétisées, ont été réalisées avec de bons rendements. Toutefois, la déprotection des hydrazones alkylées était très longue

(>48 h) et parfois donnait de faibles rendements (**597** et **602**). Ce type de résistance à l'hydrolyse avait été rapporté antérieurement par le groupe de Reddy pour une cyclopentanone dialkylée par deux chaînes différentes.^{146a} Une optimisation de cette étape serait nécessaire mais n'a pas eu lieu car des auxiliaires de type SAMP/RAMP seront employés pour la version finale de notre synthèse. Les méthodes de clivage de ces auxiliaires sont connues pour procéder dans des conditions douces et de manière presque quantitative.^{140, 143}

Ensuite, nous avons procédé à l'expansion de cycle de type Beckmann en deux étapes des cétones **602-604**. Tout d'abord, la condensation de l'hydroxylamine a donné un mélange d'oximes avec de bons rendements qui ont par la suite subi un réarrangement de Beckmann à l'aide du dichlorure de thionyle.¹⁴⁹ Un mélange de régioisomères a été obtenu dans chacun des cas avec de bons à d'excellents rendements. Il faut noter qu'un rendement plus faible a été obtenu pour **608** à cause de la sensibilité de la chaîne possédant un TBS aux conditions de réaction.

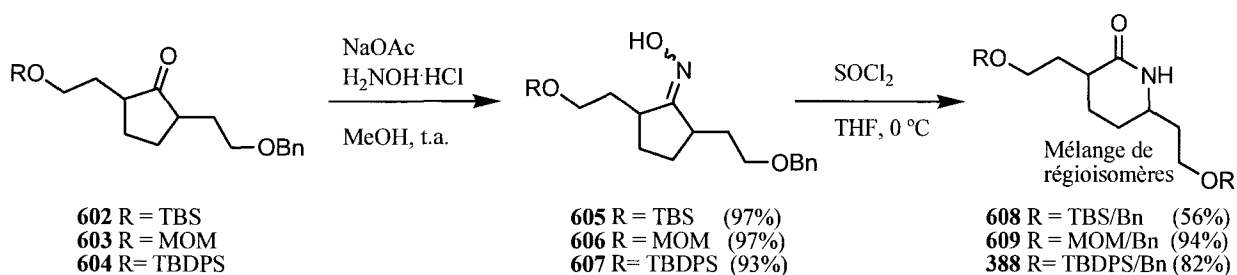
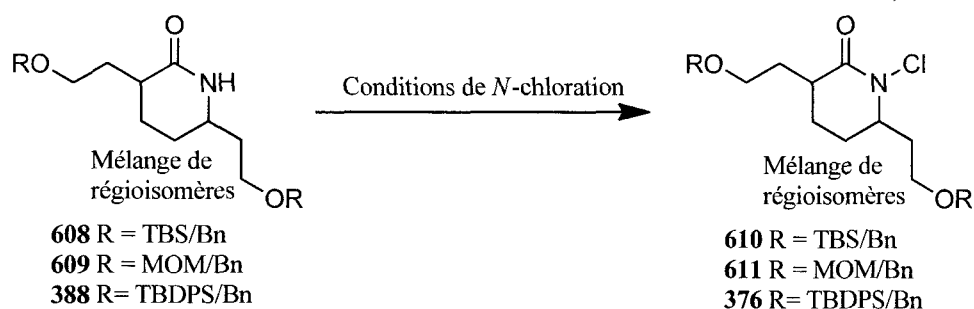


Schéma 125

Finalement, il ne restait que la chloration des amides **388**, **608** et **609** afin d'obtenir les précurseurs nécessaires pour la photolyse. Toutefois, nos conditions classiques de *N*-chloration (section 1.2.4) n'ont résulté qu'en de faibles rendements ou de la dégradation (tableau 21, entrées 1-5). Ainsi, de nouvelles conditions de *N*-chloration ont été développées. Les conditions de Glover pour la *N*-chloration de **250** (schéma 56) à l'aide de l'hypochlorite de *tert*-butyle ont été utilisées et ont donné un résultat acceptable (tableau 21, entrées 6-7).

Tableau 21 Résultats obtenus lors des essais de *N*-chloration des amides **388**, **608** et **609**.



Entrée	Amide	Conditions de réaction	Rendement	Note
1	608	Cl ₂ (g), NaHCO ₃ , H ₂ O	0%	Dégradation
2	608	i) <i>t</i> -BuOK, THF, ii) NCS	29%	610 + produits de dégradation + 608 impure
3	608	i) NaH, THF, ii) NCS	N/A	610 (trace), 608 impure + dégradation
4	609	Cl ₂ (g), NaHCO ₃ , H ₂ O	0%	Dégradation
5	609	i) <i>t</i> -BuOK, THF, ii) NCS	43%	611 (impure) + 609 (33%)
6	609	<i>t</i> -BuOCl, DCM, 0 °C	12%	611 petite échelle (<50 mg)
7	388	<i>t</i> -BuOCl, DCM, 0 °C	63%	376

Malgré ceci, les *N*-chlorations de **608** et **609** n'ont pu être répétées dans ces nouvelles conditions de réaction due à la quantité infime de produit que nous avons en main. Toutefois, durant les essais de *N*-chloration, une quantité appréciable de produit a été accumulée et a permis des essais de réarrangement des *N*-chlorolactames **610** et **376** (schéma 126). Dans le cas de **610** on observe seulement de la dégradation et de la lactame parente (45%). Toutefois, pour **376**, seulement du produit de contraction de cycle suivie du piégeage intramoléculeire (**396**) de la chaîne éther a été obtenu (schéma 75) ainsi que de la lactame parente.

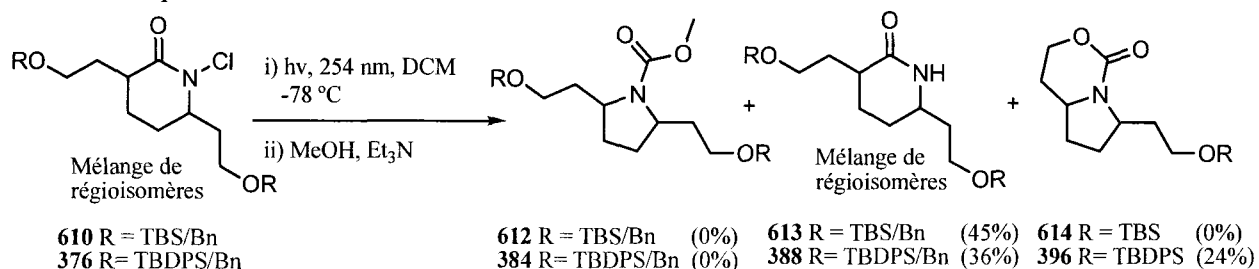


Schéma 126

Ce résultat était très intéressant d'un point de vue mécanistique (section 1.4.3) mais était inattendu. Tous nos essais antérieurs de piégeage d'intermédiaires réactionnels avaient été soit infructueux, soit à faibles rendements (tableau 12, entrées 1-5). Toutefois, ceux-ci n'étaient faits qu'avec des doubles liaisons qui sont moins nucléophiles que des éthers. Afin de mieux comprendre ce phénomène de piégeage et augmenter possiblement son rendement, la synthèse et la photolyse des *N*-chlorolactames **377** et **378** ont été faites en quatre étapes à partir des amides **609** et **388** respectivement (schéma 127).

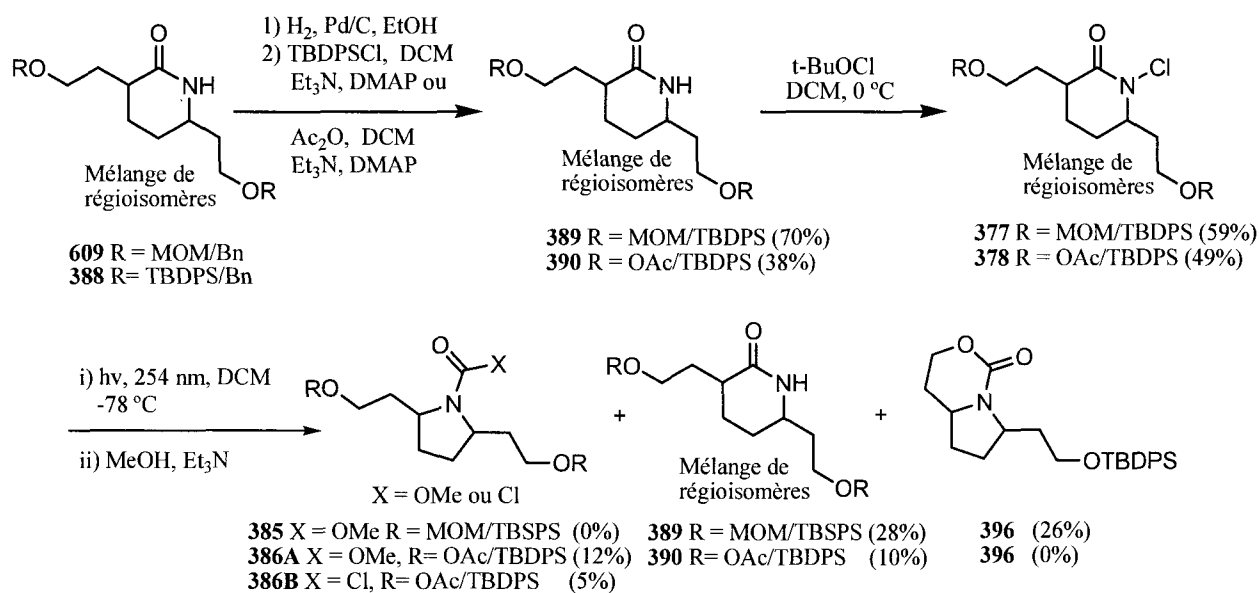


Schéma 127

Comme discuté préalablement (section 1.4.3), si nous n'incluons pas la formation inévitable de lactame parente, la photolyse de **377** n'a donné que **396** tandis que **378**, à l'inverse, n'a donné que des produit de contraction de cycle (**386A** et **386B**). Ceci s'explique par la plus grande disponibilité des électrons libres de l'oxygène de l'éther par rapport à ceux de l'acétate qui sont délocalisés dans la fonction carbonyle. Ainsi, ce dernier a moins tendance à cycliser sur l'intermédiaire ionique formé lors de la réaction (schéma 75). En vérité, plus un nucléophile interne est disponible, plus il aura tendance à piéger les intermédiaires réactionnels formés lors de la photolyse des *N*-chlorolactames.

Par ailleurs, dans aucune des photolyses l'oxygène protégé par un TBDPS n'a cyclisé subséquentment sur un intermédiaire réactionnel. Ceci s'explique par le grand encombrement stérique causé par le groupement protecteur lors de la cyclisation sur l'intermédiaire réactionnel. De plus, il faut noter que

dans tous les cas où **396** a été isolé, ce dernier était sous la forme d'un mélange *cis/trans*. Ce mélange d'isomères provient de l'étape d'alkylation racémique à partir du dérivé *N,N*-diméthylhydrazone **598** (schéma 124).

En somme, nous pouvons conclure d'après cette courte étude que les chaînes nucléophiles possédant des éthers permettent l'interception de manière intramoléculaire d'un intermédiaire de réaction formé lors de la contraction de cycle. Ceci est très attrayant d'un point de vue synthétique pour la formation de divers cycles en un seul pot réactionnel. Toutefois, pour la synthèse de la (+)-géphyrotoxine, une étude plus approfondie sur les types de nucléophiles est nécessaire afin d'exploiter cette découverte à son plein potentiel et d'arriver à un rendement plus élevé pour cet intermédiaire de synthèse. Néanmoins, cette approche nous a démontré que la contraction de cycle et la méthode d'alkylation à l'aide d'hydrazones sont viables comme voie potentielle vers cet alcaloïde. Un changement aux dérivés *N*-mésoxyloxy lactames seraient envisageable pour augmenter le rendement des produits de contraction de cycle avec piégeage. La prochaine section discutera d'une approche employant les *N*-mésoxyloxy lactames comme précurseur pour la photolyse tout en tenant compte des résultats obtenus durant cette dernière section.

3.4. Approche racémique utilisant les *N*-mésoxyloxy lactames

Au chapitre précédent, nous avons démontré que l'accès aux *N*-mésoxyloxy lactames est parfois plus complexe, le tout dépendant de la structure désirée. En effet, les substrats possédant une substitution plus élevée en α de l'azote ne présentaient pas les mêmes résultats lorsque les méthodes de synthèse typiques leur étaient appliquées. Par exemple, le déplacement nucléophile des hydroxamates procédait parfois par l'oxygène au lieu de l'azote en fonction de la substitution et de la stéréochimie au niveau du carbone attaqué (schémas 106 et 107). Ceci résultait en la synthèse d'iminoéthers au lieu des acides hydroxamiques cycliques désirés.

Pour la géphyrotoxine, une *N*-mésoxyloxy lactame avec un carbone tertiaire en α de l'azote est nécessaire (**581**, schéma 120), ce qui pourrait être potentiellement problématique si une cyclisation par l'oxygène au lieu de l'azote avait lieu. Toutefois, il a été démontré dans la littérature qu'il existe une variabilité dans le mode de cyclisation (*O* ou *N*) selon la nature du solvant utilisé et l'encombrement stérique.¹³¹ D'ailleurs, le groupe d'Ikegami avait démontré un certain contrôle au niveau de la *N*- vs. la *O*-

cyclisation lorsqu'une réaction intramoléculaire de Mitsunobu était employée avec des δ -hydroxyalkoxamates dérivés de sucres (schéma 108).¹³² Nous avons donc proposé une deuxième approche rétrosynthétique par l'inversion d'un des centres chiraux de manière inter- ou intramoléculaire par réaction de Mitsunobu (schéma 120).

Puisque cette méthode n'avait jamais été préalablement employée vers la synthèse des *N*-métyloxylactames, cette approche a d'abord été testée à l'aide d'un substrat modèle (schéma 128). Le modèle **616** possédant un méthyle de chaque côté de la cétone initiale a été choisi car un mélange *cis/trans* de **615** est disponible commercialement, la substitution est de même ampleur que dans la cétone **583** et la cyclisation pour la formation le cycle à 7-membres avec les deux substituants *trans* ne se faisait que par l'oxygène dans nos conditions standards de déplacement d'hydroxamates (schéma 107).

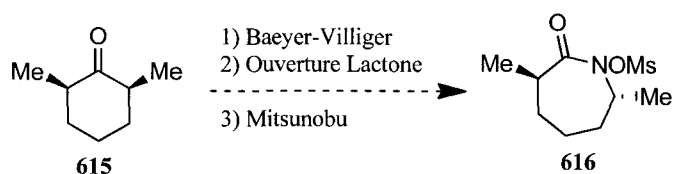


Schéma 128

3.4.1. Étude avec le substrat modèle (cycle à 7-membres)

Premièrement, la lactone **615**, disponible commercialement dans un mélange *cis/trans* (85:15), a subi une expansion de cycle de type Baeyer-Villiger avec un rendement de 92% (schéma 129). Les deux diastéréoisomères obtenus (**617** et **618**) ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. Ensuite, comme discuté à la section 3.3, la lactone majoritaire (**617**) pouvait être ouverte soit par la méthodologie de Schofield (section 2.2.1), soit par méthanolyse en milieu acide. Nous avons débuté par la méthanolyse en milieu acide pour les essais de la réaction Mitsunobu intermoléculaire (schéma 129). La réaction de Mitsunobu nécessite un nucléophile possédant un proton acide d'un $pK_a \leq 15$ tel que retrouvé chez les imides, les hydroxamates et l'acide hydrazoïque pour ne nommer que quelques nucléophiles azotés.¹⁵⁰ Les hydroxamates **620** et **621** ont donc été synthétisés et soumis dans des conditions classiques de Mitsunobu pour fournir **622** et **623** respectivement avec de bons rendements.

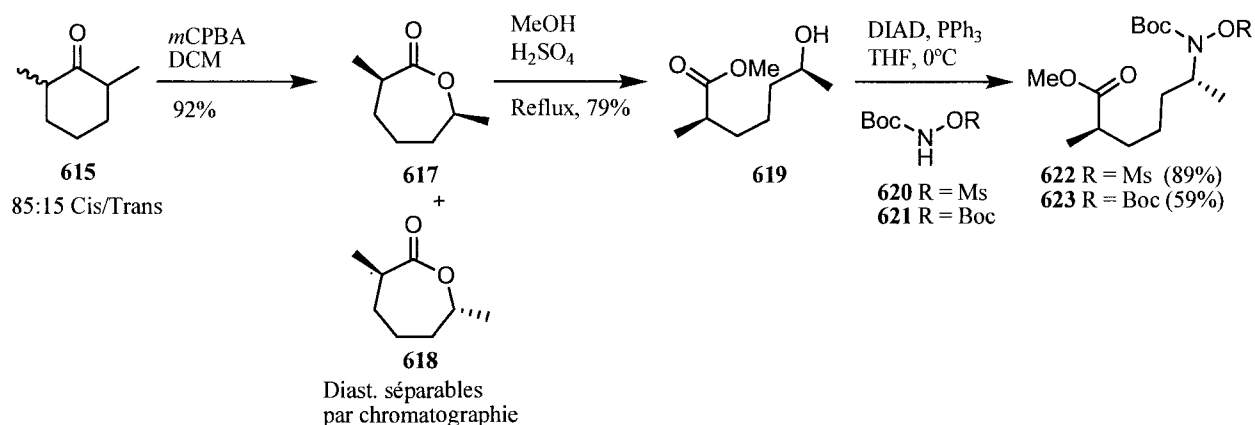
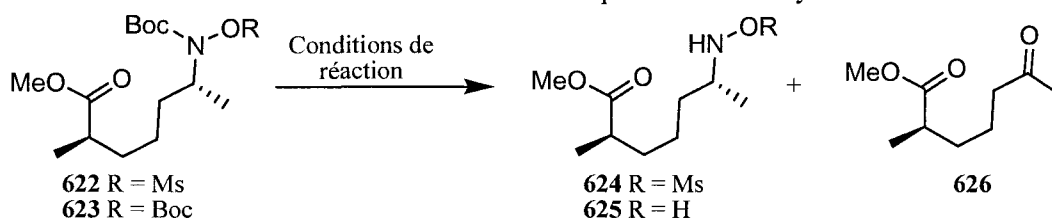


Schéma 129

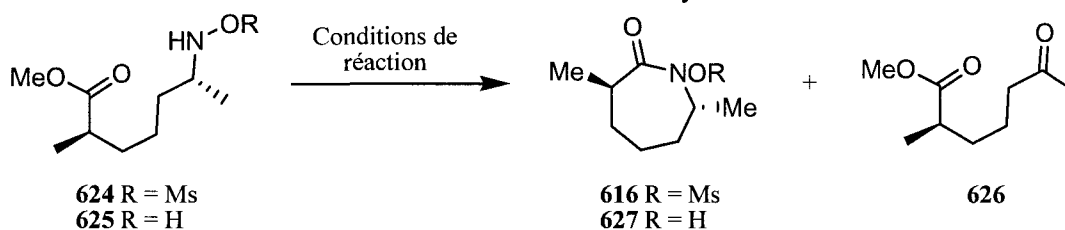
Ensuite, l'idée générale pour obtenir **616** (schéma 128) était de déprotéger les hydroxylamines et de cycliser celles-ci sur l'ester de manière intramoléculaire. Toutefois, la déprotection et la cyclisation ont démontré quelques difficultés (tableaux 22 et 23). Tout d'abord, la déprotection a nécessité une optimisation au niveau du nombre d'équivalents d'acide trifluoroacétique et du parachèvement de la réaction. En effet, les amines formées étaient très sensibles à l'acide et à la température de la réaction. Celles-ci formaient uniquement la cétone **626** non désirée quand les conditions n'étaient pas optimales. Toutefois, si le mélange réactionnel était maintenu à une température inférieure à 0°C et si le produit brut n'était pas purifié sur gel de silice, les produits désirés (**624** et **625**) étaient obtenus avec de bons rendements (tableau 22, entrées 3,4). Malheureusement, tous les essais subséquents de cyclisation sur l'ester ont échoué et n'ont donné que des produits de dégradation ou la cétone **626** (tableau 23).

Tableau 22 Résultats obtenus lors des essais de déprotection des hydroxamates **616** et **617**.



Entrée	Précurseur	Conditions de réaction	Parachèvement	Résultats
1	622	TFA/DCM (1:1)	Concentration sous pression réduite	626 (58%)
2	622	TFA (20 eq.), DCM, 0 °C	H ₂ O glacée, extraction liq./liq., purification chromatographie	626 (32%)
3	622	TFA (10 eq.), DCM, 0 °C	H ₂ O glacée, extraction liq./liq.	624 (63%)
4	623	TFA (10 eq.), DCM, 0 °C	H ₂ O glacée, extraction liq./liq.	625 (77%)

Tableau 23 Résultats obtenus lors des essais de cyclisation de **624** et de **625**.



Entrée	Précurseur	Conditions de réaction	Résultats
1	624	NaH, THF, 0 °C à t.a	626 seulement
2	624	LiHMDS, THF, -78 °C à t.a	626 seulement
3	624	<i>t</i> -BuOK, THF, 0 °C à t.a	626 (31%)
4	624	AlMe ₃ (toluène), THF, 0 °C à t.a	626 (67%)
5	625	THF, reflux	626 (11%) et dégradation

C'est ainsi que nous avons tenté la version intramoléculaire de la réaction de Mitsunobu. Tout d'abord, la lactone **617** a été ouverte dans les conditions de Schofield à l'hydroxamate **628** avec un excellent

rendement.^{122f} Ensuite, **628** a été soumis à des conditions classiques de Mitsunobu dans deux solvants différents. Dans les deux cas, le produit majoritaire (**506**) provenant de la cyclisation par l'oxygène a été malheureusement obtenu. Toutefois, le produit inattendu **505** de configuration *cis* a été isolé dans les deux cas. Celui-ci provenait de la cyclisation de l'isomère *trans* de **628** qui restait sous forme de trace (<5%) après la séparation de **617** et **618**.

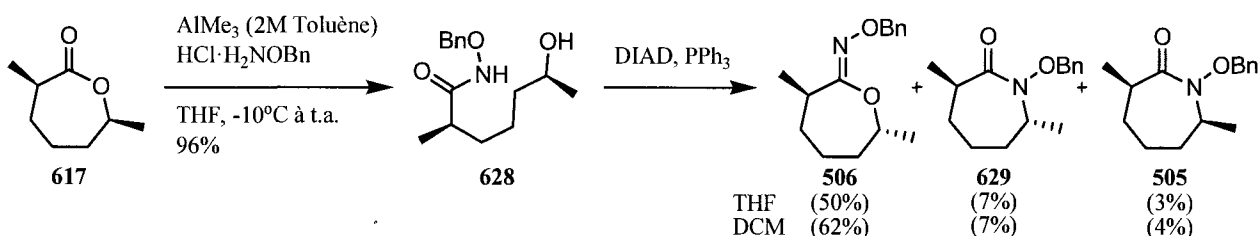


Schéma 130

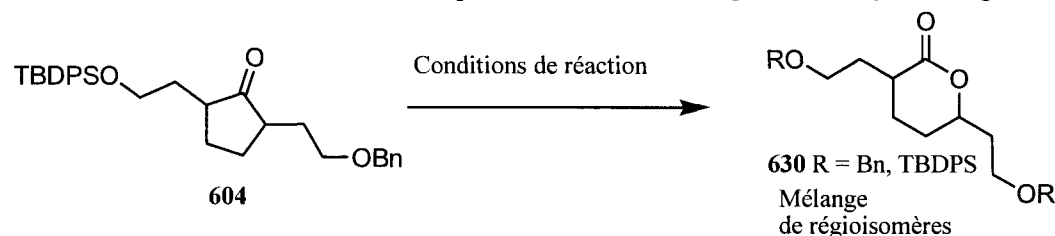
Si nous comparons ces résultats à ceux obtenus par Alexandre Drouin lors de la cyclisation du mélange d'isomères du mésylate de ce même substrat (schéma 107), nous remarquons que le précurseur menant au produit *cis* ne donne que le produit **505** et que le précurseur du produit *trans* ne donne que le produit non désiré **506**. Alors, ce type de sélectivité de la cyclisation (*O* contre *N*) peut être relié à la stéréochimie du précurseur initial. Ce phénomène avait été rapporté antérieurement par le groupe d'Ikegami pour des substrats très semblables à ceux-ci.¹³² Nous proposons donc que la configuration du précurseur initial de la réaction de Mitsunobu intramoléculaire joue un rôle crucial au niveau du mode de cyclisation. À cet égard, dans le cas de la géphyrotoxine (schéma 120), la cyclisation intramoléculaire employée serait pour l'obtention d'un produit de configuration *cis* (**581**). Il serait donc intéressant d'évaluer si la configuration du précurseur initial (*trans*) permettrait ainsi la cyclisation intramoléculaire par l'azote. L'évaluation de cette voie réactionnelle sera discutée dans la section qui suit.

3.4.2. Approche Mitsunobu intramoléculaire

Premièrement, nous avons en main une quantité appréciable de la cétone **604** synthétisée lors de l'approche des *N*-chlorolactames (section 3.3). Une expansion de cycle à la lactone **630** a été tentée en employant diverses conditions de migration de type Baeyer-Villiger (tableau 24). Une optimisation des conditions de la réaction a été nécessaire car celle-ci était plutôt incomplète (entrées 1-4). Même les

conditions ayant donné un excellent résultat avec le substrat modèle n'ont abouti qu'à un faible rendement dans le cas de la cétone **604** (entrée 1). Toutefois, des conditions basiques ont permis d'isoler uniquement **630** avec un rendement acceptable (entrée 5). Un mélange de régioisomères a été obtenu pour **630** car il y a peu de différenciation entre les carbones migrant lors de ce réarrangement ionique.

Tableau 24 Résultats obtenus lors de l'optimisation du réarrangement Baeyer-Villiger de **604**.



Entrée	Conditions de réaction	Résultats
1	<i>m</i> CPBA (1.5 eq.), DCM	630 (12%), 604 (77%)
2	<i>m</i> CPBA (3.0 eq.), DCM	630 (38%), 604 (40%)
3	MMPP (2.0 eq.), H ₂ O/MeOH (1:1), NaHCO ₃ (2.0 eq.)	Réaction incomplète
4	MMPP (2.0 eq.), DMF	604 seulement
5	<i>m</i> CPBA (2.0 eq.), NaHCO ₃ (2.0 eq.), DCM	630 seulement (39%)

Ensuite, la lactone **630** a été ouverte dans les conditions de Schofield et soumise aux conditions de Mitsunobu pour donner les produits **632** à **634** avec un rendement global de 80%. À notre grande surprise, les régioisomères **632** et **633** provenant de la cyclisation par l'azote étaient séparables par chromatographie sur gel de silice tandis qu'un mélange de régioisomères a été obtenu pour les produits de cyclisation par l'oxygène **634**. L'identification des produits selon leur différent mode de cyclisation (*O* ou *N*) a été faite en examinant le pic caractéristique et diagnostique du carbone en α de l'azote tel que discuté à la section 2.2.2. Toutefois, la stéréochimie relative des produits n'a pu être déterminée par analyse spectrale (NOESY). Ceci ne répondait donc pas à l'hypothèse initialement émise pour le mode de cyclisation selon la configuration du précurseur initial. Néanmoins, le ratio obtenu entre la *N*- et la *O*-cyclisation était d'environ 60:40 et pourrait possiblement provenir du mélange initial *cis/trans* de la cétone **604**. Ce genre de rapport avait été obtenu pour les autres types de chaînes lors de la deuxième

alkylation de **598** (schéma 124). Alors, la configuration initiale peut avoir un impact sur le type de cyclisation.

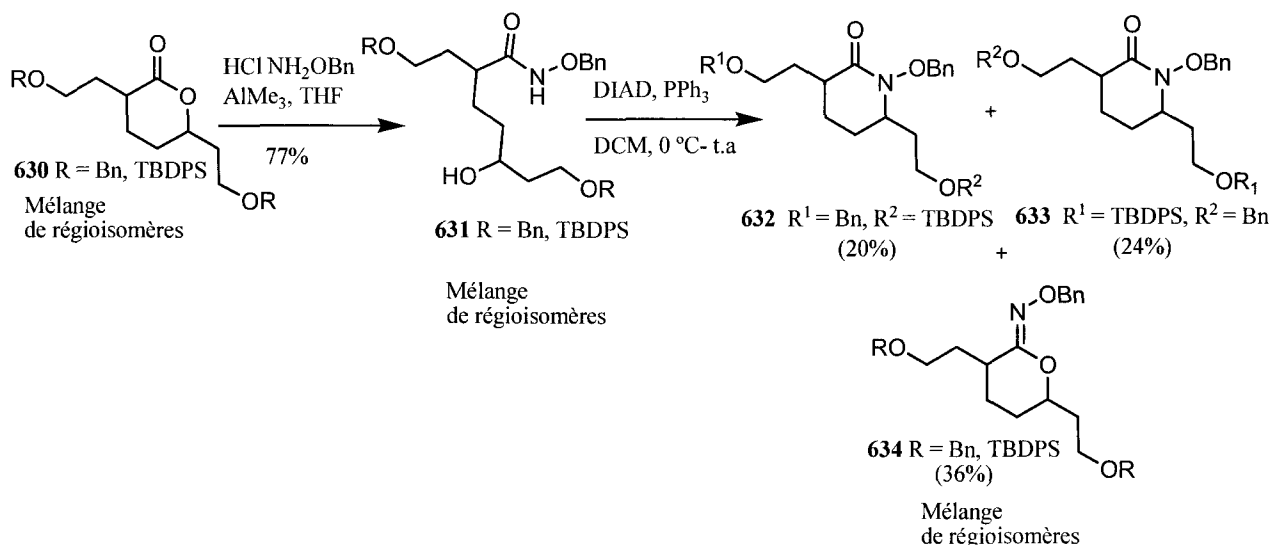


Schéma 131

De plus, il faut noter que la stéréochimie relative des produits obtenus par *N*-cyclisation aurait pu être déterminée une fois que ceux-ci sont dérivés en précurseurs de photolyse et ensuite réarrangés. En effet, si ces produits avaient la même configuration initiale, ils deviendraient un seul *N*-hétérocycle après la contraction de cycle. Malheureusement, **632** et **633** possédaient un groupement benzyle sur une des deux chaînes qui aurait également été déprotégé lors de l'étape de déprotection pour l'obtention de l'acide hydroxamique correspondant. Afin d'éviter ceci, l'ouverture de **630** a été tentée avec le sel d'hydrochlorure de la *O*-méthylhydroxylamine mais sans succès. La séquence a donc été reprise à partir de la cyclopentanone avec des chaînes compatibles aux modes de déprotection de ce type de précurseur.

Premièrement, la dialkylation de la cyclopentanone a eu lieu en un seul pot réactionnel suivie d'une expansion de cycle de type Baeyer-Villiger (schéma 132). Cette stratégie permettra d'obtenir la lactone *trans* exclusivement en quatre étapes lorsqu'un auxiliaire de type SAMP ou RAMP sera employé pour l'alkylation énantiosélective de la cyclopentanone. Quant à l'alkylation racémique, le produit dialkylé **635** a été obtenu à partir de l'hydrazone **595** avec un faible rendement (36%) ainsi que le produit monoalkylé **636** (24%). Une optimisation des conditions de réaction est nécessaire afin d'augmenter le rendement de cette étape. Il faut noter que les chaînes choisies pour cette séquence avaient démontré les meilleurs résultats lors de la contraction de cycles des *N*-chlorolactames (schéma 126 et 127).

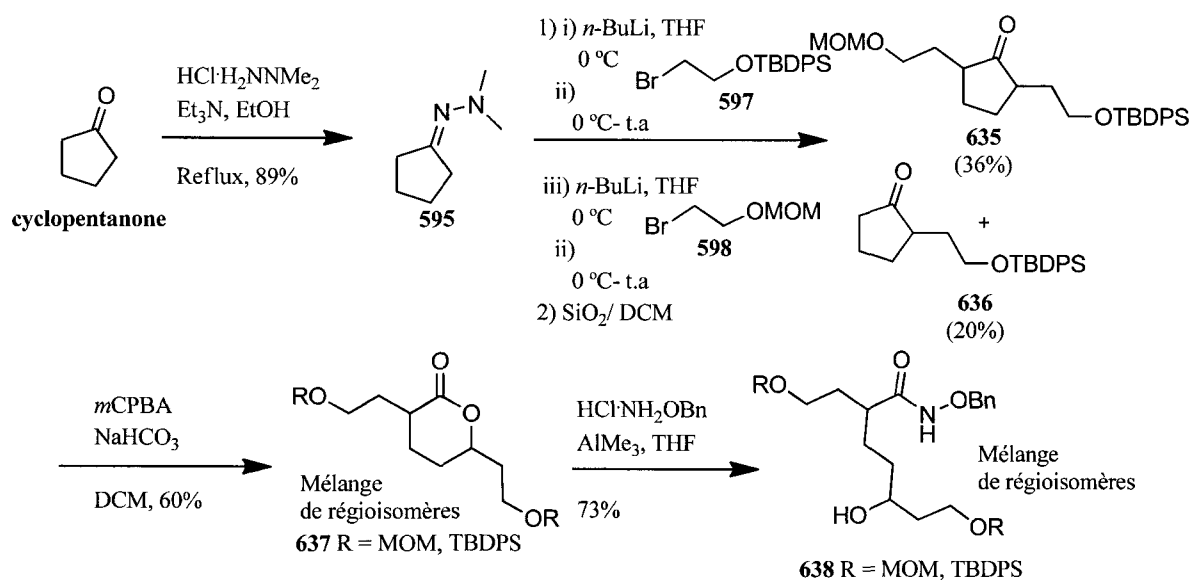


Schéma 132

La cétone **635** a ensuite subi une expansion de cycle et, la lactone obtenue **637**, une ouverture par la *O*-benzylhydroxylamine, avec de bons rendements, pour donner le mélange de régioisomères de l'hydroxamate **638**. Ensuite, ce dernier a été soumis aux conditions de Mitsunobu (schéma 133) pour fournir les produits de *N*-cyclisation **639** et **640**, séparables par chromatographie sur gel de silice, et un mélange non séparable des produits **641** provenant de la *O*-cyclisation avec un rendement global de 79%.

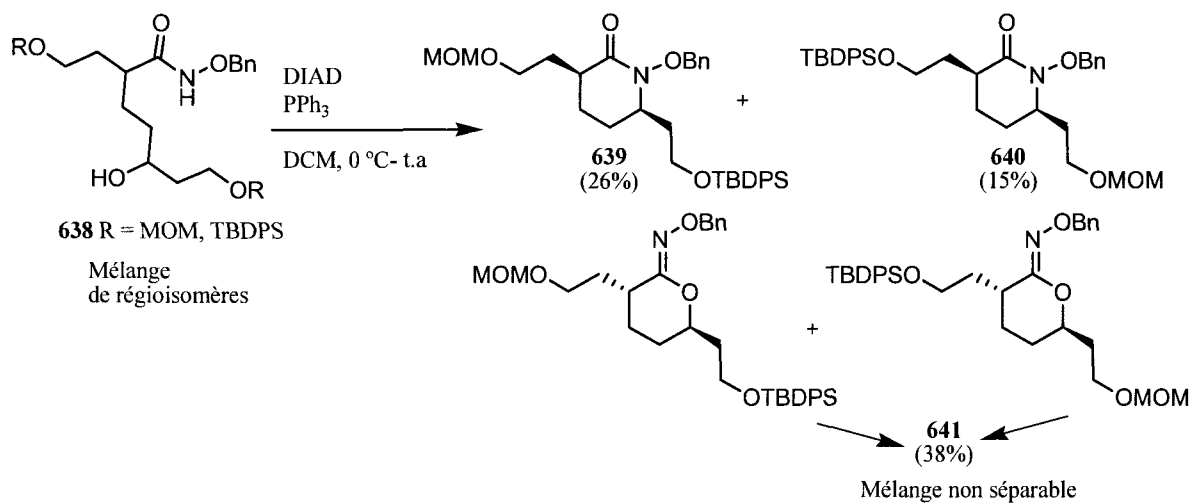


Schéma 133

Un ratio de *N*- contre *O*-cyclisation d'environ 1:1 a été obtenu. La stéréochimie relative et la régiochimie des produits n'ont pu être déterminées à ce stade. Néanmoins, les produits de *N*-cyclisation ont été déprotégés et mésylés en produits **643** et **645** avec de bons rendements (schéma 134). La régiochimie et la stéréochimie relative de ces derniers ont été déterminées par spectroscopie (HMQC, COSY, NOESY). Les produits obtenus possédaient heureusement une configuration *cis* comme désirée entre les deux chaînes. Afin de confirmer cette stéréochimie relative, les *N*-mésyloxylactames **643** et **645** ont été réarrangés dans le méthanol. Le produit de contraction de cycle **646** et le produit **647** provenant de la contraction de cycle suivie du piégeage intramoléculaire de la chaîne éther ont été obtenus. L'uréthane **647** obtenu était diastéréoisomériquement pur, contrairement au mélange *cis/trans* **396**.

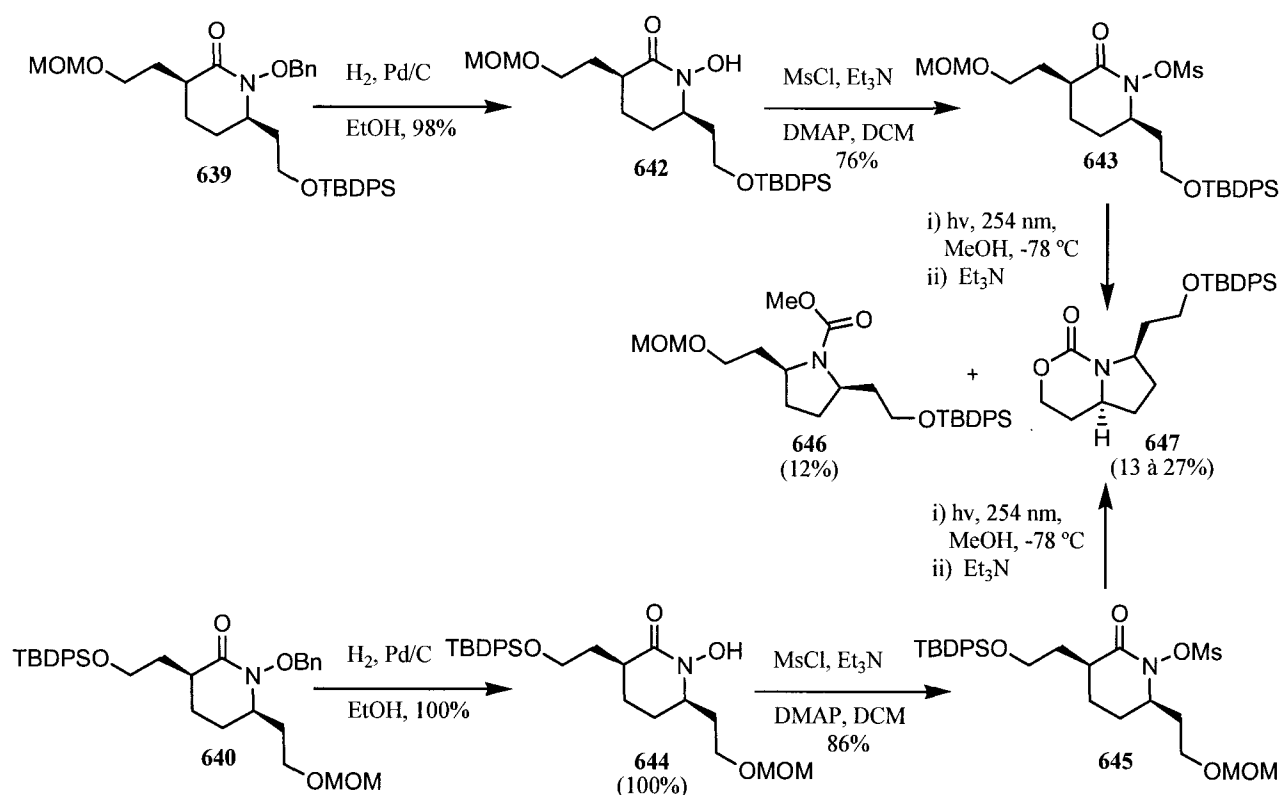


Schéma 134

La stéréochimie relative *cis* de l'uréthane **647** a été confirmée par spectroscopie (HMQC, COSY, NOESY) et en comparant avec le produit connu **648** qui a une structure semblable à celle obtenue (figure 16).¹⁵¹ Ce résultat confirmait à la fois la stéréochimie identique des précurseurs **643** et **645** de départ et que seulement les précurseurs menant au produit *cis* semblaient cycliser par l'azote lors de la

réaction de Mitsunobu intramoléculaire (schéma 133). Il faut noter que les déplacements chimiques indiqués à la figure 16 correspondent aux protons des centres tertiaires en α de l'azote et des protons en α de l'oxygène dans le bicyclic.

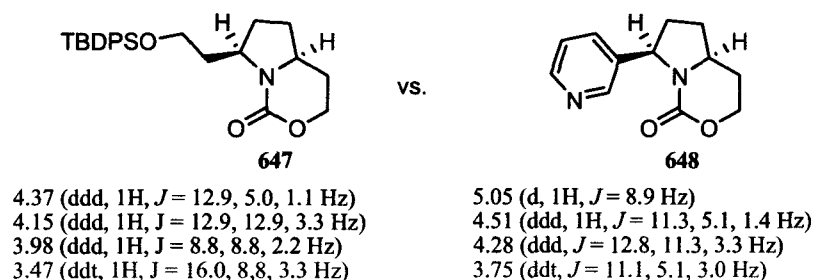


Figure 16 Comparaison des données spectrales (RMN ^1H) des uréthanes **647** et **648**.

Toutefois, le rendement global de la contraction de cycle des précurseurs variait de 25 à 39% en fonction du précurseur photolysé. Ce résultat était nettement inférieur à la plupart des exemples montrés avec les *N*-métyloxylactames au chapitre 2 et très semblable au rendement obtenu pour la *N*-chlorolactame **377** correspondante. Ceci s'explique par le fait que les réactions ont été faites sur une très petite quantité (40-80 mg) et dans des conditions de réactions non optimales de cyclisation de l'éther pour obtenir l'uréthane **647**. En effet, la réaction a été faite dans le méthanol qui est un solvant nucléophile comparativement au dichlorométhane utilisé lors de la migration [1,2] de **377**. La réaction a donc été répétée dans le dichlorométhane en utilisant un mélange de *N*-métyloxylactames **643** et **645** à une échelle d'environ 75 mg. Les produits désirés ont été obtenus avec un rendement global de 54%. Comme prévu l'uréthane **647** a été obtenu avec un rendement nettement supérieur avec ce solvant.

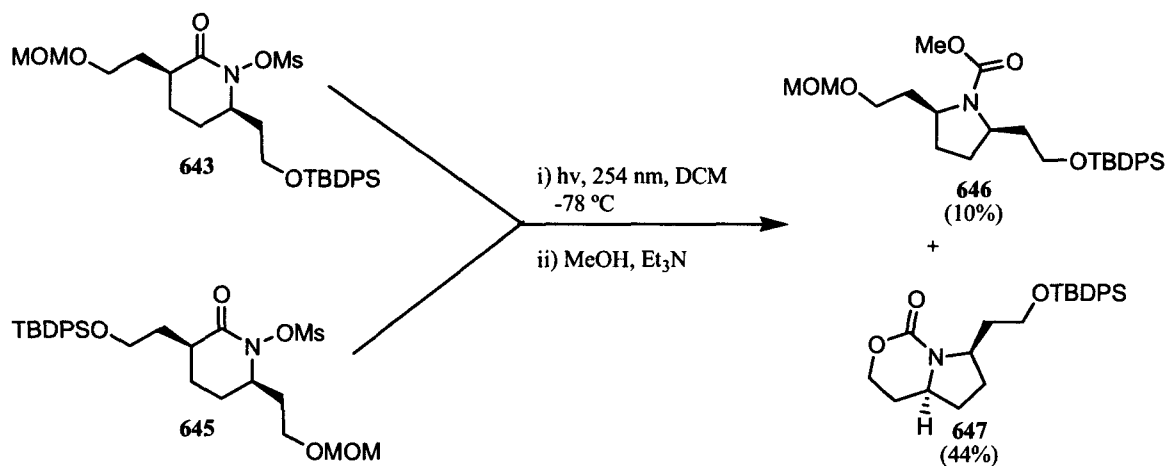


Schéma 135

Malheureusement, cette réaction n'a pu être répétée sur une plus grande échelle afin de vérifier si les rendements de notre étape clé seraient plus élevés avec cette approche, faute de temps et de produit disponible en quantité suffisante. Toutefois, cette étude nous a permis d'élaborer une synthèse racémique vers un intermédiaire avancé (**647**) pour la synthèse de la géphyrotoxine avec un bon rendement et la bonne stéréochimie relative. En effet, cet intermédiaire (**647**) pourrait facilement être dérivé en un intermédiaire avancé et connu de cet alcaloïde en seulement six étapes (schéma 136, **651**). D'ailleurs, le groupe de Kishi avait procédé par un uréthane tel que **647** mais avec un groupement benzyle lors de la synthèse énantiosélective de cet alcaloïde.^{138a} De plus, le groupement TBDPS s'est avéré nécessaire lors de la dernière hydrogénation de la séquence de Kishi car une meilleure sélectivité était obtenue avec ce dernier (**651** à **652**).^{137a} Ainsi, nous pouvons conclure que la contraction de cycle des *N*-métyloxylactames est une voie potentiellement envisageable et expéditive vers cet alcaloïde.

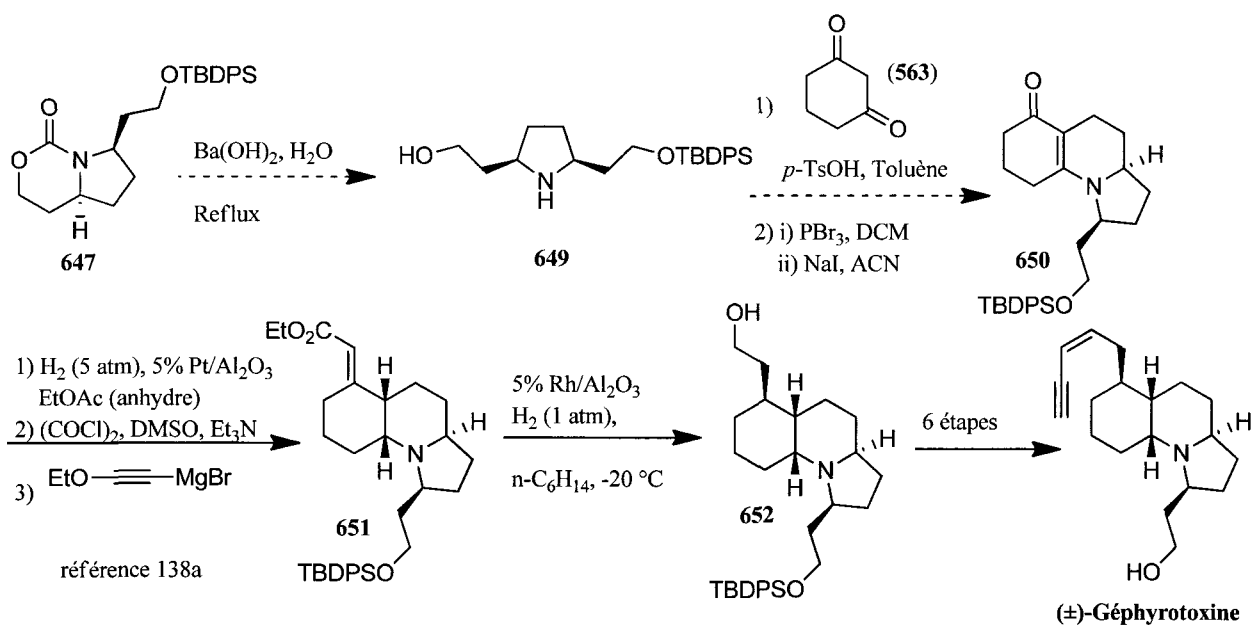


Schéma 136

3.5. Projets futurs

Nous avons élaboré deux voies racémiques vers un intermédiaire avancé de la géphyrotoxine (**647/396**) employant la contraction de cycle des lactames *N*-hétérosubstituées. La première voie de synthèse procède en neuf étapes jusqu'au précurseur pour la photolyse à partir de la cyclopentanone, par

l'intermédiaire de deux alkylations à l'aide d'hydrazones et du réarrangement de Beckmann. La deuxième voie procède en huit étapes par l'intermédiaire d'une dialkylation en un seul pot réactionnel et d'une réaction de Mitsunobu intramoléculaire. Toutefois, la première séquence possède un faible rendement en produit désiré lors de la contraction de cycle dû à la réaction compétitive radicalaire générant la lactame parente de façon significative.

La deuxième séquence, quant à elle, ne souffre pas de cette réaction secondaire indésirable. Cependant, une meilleure compréhension de la réaction de Mitsunobu employée lors de la synthèse du précurseur pour la photolyse sera nécessaire. Ce type de précurseur semble cycliser uniquement par l'azote lors de la formation de l'intermédiaire de stéréochimie relative *cis* désiré (schéma 133). Des études plus poussées sur l'effet de la configuration du produit initial, du groupement protecteur de l'hydroxamate et du solvant seront indispensables avant de procéder à une version énantiosélective de cette stratégie.

Néanmoins, une synthèse totale énantiosélective de vingt-deux étapes par l'uréthane **641** non racémique serait envisageable vers la (+)-géphyrotoxine. Ceci est équivalent selon le nombre d'étapes à la synthèse la plus expéditive de vingt-deux étapes de Hsung. Cette dernière n'avait eu, malheureusement pour ce groupe, qu'une faible stéréosélectivité de 60:40 pour son étape clé. Toutefois, la synthèse énantiosélective de la cétone **635**, précurseur de l'uréthane non racémique, reste encore à être développée avant d'entamer la séquence synthétique complète de cet alcaloïde. Celle-ci est possiblement accessible par alkylation d'hydrazones chirales tels que développé par Enders¹⁴⁰ (SAMP/RAMP), Quiron¹⁴² (schéma 121) ou Coltart¹⁴³ (schéma 122) et discutés à la section 3.2.

Finalement, lors de nos études du réarrangement des lactames *N*-hétérosubstituées, il a été démontré que certains substrats permettent l'interception d'un intermédiaire réactionnel avec un nucléophile de manière intramoléculaire en plus de la contraction de cycle. Puisqu'il existe de nombreuses structures polycycliques qui pourraient être exploitées par cette méthodologie, une étude plus approfondie sur les types de nucléophiles permettant cette interception serait fortement attrayante. Ainsi, en un seul pot réactionnel la formation de divers cycles serait possible. L'exploitation de cette méthodologie augmenterait ainsi la sophistication de notre réaction et, par ce fait, son emploi par la communauté de synthèse organique. Selon moi, l'avenir du projet repose dans la mise en valeur de ce potentiel synthétique.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le développement d'une nouvelle réaction permettant la synthèse de *N*-hétérocycles par le réarrangement photochimique de lactames *N*-hétérosubstituées a été présenté. Tout d'abord, cette nouvelle contraction de cycle découverte avec les *N*-chlorolactames permet la conversion directe de celles-ci en leurs carbamates correspondants lorsque le mélange réactionnel était traité par méthanolyse en milieu basique (schéma 59). Une étude approfondie sur les possibilités et limitations de cette nouvelle réaction a été entreprise et a démontré que la réaction est applicable à une variété de substrats. De plus, celle-ci présente les mêmes généralités que les réarrangements ioniques existants tels qu'un carbone plus riche a tendance à migrer avec de meilleurs rendements, que la stéréochimie du carbone migrant est conservée et que des systèmes avec un centre sp^2 ne peuvent pas migrer. Les seules limitations de cette réaction sont la contraction de cycle des cycles de quatre ou cinq membres et le réarrangement des systèmes acycliques. Finalement, cette étude nous a démontré que la réaction procède par des espèces ioniques provenant d'un intermédiaire hautement excité (schéma 77).

Néanmoins, les rendements de la réaction n'étaient pas satisfaisants, variant de 40 à 57% pour les carbamates désirés. Ces faibles rendements étaient majoritairement reliés à la voie radicalaire secondaire qui consommait le produit initial, ou dans certains cas, à une compétition entre la migration [1,2] et la fragmentation à l'isocyanate correspondante (schéma 77). Toutefois, un changement de précurseurs, des *N*-chlorolactames aux *N*-métyloxylactames, a permis d'inhiber la voie radicalaire indésirable et d'augmenter les rendements des produits désirés de 40-57% à 56-86%. De plus, ce type de précurseurs possède les mêmes généralités réactionnelles que les *N*-chlorolactames et la formation de produits secondaires issus de la fragmentation est négligeable et contrôlable par un changement du type de solvant (tableau 20). Cependant, la synthèse des *N*-métyloxylactames est beaucoup plus laborieuse car il n'existe toujours pas une méthode générale de préparation directe des *N*-métyloxylactames à partir des amides.

Malgré cette lacune, notre méthodologie est une nouvelle approche synthétique pour la synthèse d'une variété de *N*-hétérocycles et potentiellement pour une variété d'alcaloïdes dans des conditions très douces. Ceci a été démontré par l'application de cette méthodologie à une voie synthétique vers la (+)-géphyrotoxine. Deux approches racémiques ont été développées et l'une d'entre elles a permis la

synthèse d'un intermédiaire avancé du produit naturel de manière expéditive avec la bonne stéréochimie relative et avec un bon rendement. Une synthèse totale énantiosélective de vingt-deux étapes vers la (+)-géphyrotoxine a été proposée en utilisant cette méthodologie. Il y a seulement la première étape de cette séquence qui n'a jamais été essayée et qui doit nécessairement être optimisée avant d'entreprendre la synthèse de cet alcaloïde. En effet, cette dernière établit l'énantiosélectivité de la synthèse par l'alkylation d'hydrazones chirales dérivées de la cyclopentanone. Une fois ceci accompli, les mêmes étapes développées avec la voie racémique seront répétées.

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Pour une revue sur les alcaloïdes, voir: (a) Hesse, M. In *The Alkaloids, Nature's Curse or Blessing?* Wiley-VCH : Zürich, 2002; 413 pp. (b) Michael, J.P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139-165.
- ² Wyatt, P.; Warren, S. *Organic Synthesis: Strategy and Control*. Wiley: Chichester, England, 2007, 909 pp.
- ³ Pour une revue, voir: (a) Gademann, K. ; Lawrence, A. K. *Synthesis* **2008**, *3*, 331-351. (b) Sabol, J. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953-2989.
- ⁴ (a) Banthorpe, D. V. *The Chemistry of the Azido Group*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 1971, 640 pp. (b) Leogane, O.; Lebel, H. *Synthesis* **2009**, *11*, 1935-1940. (c) Senanayake, C. J.; Fredenburg, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7947-7948. (d) Gogoi, P.; Konwar, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 531-533. (e) Bauer, L.; Exner, O. *Angew. Chem. Intl. Ed.* **1974**, *13*, 376-384. (f) Yu, C.; Jiang, Y.; Liu, B.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1449-1452.
- ⁵ (a) Gawley, R. E. *Org. React.* **1988**, *35*, 1-420. (b) Nguyen, M. T.; Raspoet, G.; Vanquickenborne, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2552-2562.
- ⁶ (a) Stieglitz, J.; Leech, P. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *36*, 2046-2068. (b) Gassman, P. G.; Fox, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 338-342.
- ⁷ (a) Wolff, H. *Org. React.* **1946**, *3*, 307-336. (b) Lang, S.; Murphy, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 146-156. (c) Aubé, J.; Milligan, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965-8966. (d) Desai, P.; Schildknept, K.; Agnos, K. A.; Mossman, C.; Milligan, G. L.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7226-7232.
- ⁸ Drouin, A. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 2009, 309 pages.
- ⁹ (a) Falvey, D. E. *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 589-596. (b) Boche, G.; Andrews, P.; Marsch, M.; Rangappa, K. S.; Schimeczek, M.; Willeke, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4925-4930. (c) Winter, A. H.; Falvey, D. E.; Cramer, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9661-9668.
- ¹⁰ Bamberger, E.; Lagutt, J. *Chem. Ber.*, **1898**, *31*, 1500-1508.
- ¹¹ Pour une revue sur les ions nitréniums, voir : (a) Gassman, P. G. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 26-33. (b) Abramovitch, R. A.; Jeyaraman, R. In *Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility*; Scriven, E. F. V., Ed; Academic Press, Orlando, 1984, pp.297-357. (c) Falvey, D. E., in Moss, R. A.; Platz,

-
- M. S.; Jones, Jr. M. *Reactive Intermediate Chemistry*, Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2004, pp. 593-650.
- ¹² (a) Gassman, P. G.; Cryberg, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5159-5170. (b) Hoffmann, R. V.; Kumar, A.; Buntain, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4731-4736.
- ¹³ (a) Davidse, P. A.; Kahley, M. J.; McClelland, R. A.; Novak, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4513-4514, (b) Robbins, R. J.; Yang, L. L.-N.; Anderson, G. B.; Falvey, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6544-6552.
- ¹⁴ (a) Novak, M.; Rajagopal, S. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 1495-1503. (b) McClelland, R. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6823-6858.
- ¹⁵ Lee, S. T.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *63*, 6863-6866.
- ¹⁶ (a) Smith, M.B.; March, J. In *Advanced Organic Chemistry*, 6th ed.; Wiley Interscience, Hoboken, NJ, 2007; pp.1574-1578. (b) Slauch, L. H.; Magoon, E. F.; Guinn, V. P. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2643-2646.
- ¹⁷ (a) Hogeveen, H.; van Kruchten, E. M. G. A. *Top. Curr. Chem.* **1979**, *80*, 89-125. (b) Isaeva, Z. G. *Russ. Chem. Rev.* **1976**, *45*, 673-683. (c) Banthorpe, D. V.; Whittaker, D. *Quart. Rev. Chem. Soc.* **1966**, *20*, 373-387.
- ¹⁸ Wolff, M. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55-64.
- ¹⁹ Gassmann, P. G.; Cryberg, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5176-5177.
- ²⁰ Gassmann, P.G.; Uneyama, K.; Hahnfeld, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 647-648.
- ²¹ (a) Berson, J. A.; in de Mayo, P. *Molecular Rearrangements*, Vol. 1, Academic Press, NY, **1980**, p.111. (b) Sargent, G. D. *Quart. Rev. Chem. Soc.* **1966**, *20*, 301-371. (c) Scheppelle, S. E. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 511-532.
- ²² Anastassiou, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2322-2324.
- ²³ (a) Berberan-Santos, M. N. *Phys. Chem. Comm.* **2000**, *3*, 18-23. (b) D. S. McClure, *J. Chem. Phys.*, **1949**, *17*, 905-913. (c) M. Kasha, *J. Chem. Phys.*, **1952**, *20*, 71-74.
- ²⁴ (a) Edwards, O. E.; Vocelle, D.; Apsimon, J. W. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1167-1180. (b) Edwards, O. E.; Bernath, G.; Dixon, J.; Paton, J.-M.; Vocelle, D. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 2123-2135.
- ²⁵ Kovacic, P.; Kowery, M. K.; Field, K. W. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 639-665.
- ²⁶ Hoffman, R.V; Poelker, D. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2364-2369.

-
- ²⁷ (a) Ford, G. P.; Scribner, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4281-4291. (b) Glover, S. A.; Scott, A. P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1763-1776. (c) Tong Lee, S.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6863-6866.
- ²⁸ Gassman, P. G.; Hartman, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 449-454.
- ²⁹ Gassman, P. G.; Shudo, K.; Cryberg, L.; Battisti, A. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 875-878.
- ³⁰ Gassman, P. G.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5899-5901.
- ³¹ (a) Katritzky, A. R.; Szajda, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 2155-2157. (b) Katritzky, A. R.; Lewis, J.; Nie, P.-L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 446-450. (c) Abramovitch, R. A.; Evertz, K.; Huttner, G.; Gibson, H. H.; Weems, H. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 325-327. (d) Takeuchi, H.; Koyama, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2277-2281.
- ³² (a) Gassman, P. G.; Cryberf, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2047-2052. (b) Schell, F. M.; Ganguly, R. N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4069-4070. (c) Kpvacic, P.; Liu, J-H.; Levi, E. M.; Roskos, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5801-5805.
- ³³ Hoffman, R. V.; Christophe, N. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4769-4773.
- ³⁴ (a) Kikugawa, Y.; Kawase, M. *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1991**, 1354-1355. (b) Kikugawa, Y.; Kawase, M. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 581-583,
- ³⁵ (a) Takeuchi, H.; Takano, K.; Koyama, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1254-1256. (b) Takeuchi, H.; Maeda, M.; Mitani, M.; Koyama, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 57-. (c) Olah, G. A.; Ramaiah, P.; Wang, Q.; Prakash, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6900-6901. (d) Abramovitch, R.A.; Ye, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5904-5912. (e) Carvalho, M.; Sorrilha, A.; Rodrigues, J.A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 415-420.
- ³⁶ (a) Anderson, G. B.; Yang, L. L.-N.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7254-7262. (b) Anderson, G. B.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9870-9871.
- ³⁷ McClelland, R. A.; Kahley, M. J.; Davidse, P. A.; Hadzialic, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4794-4803.
- ³⁸ Davidse, P. A.; Kahley, M. J.; McClelland, R. A.; Novak, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4513-4514.
- ³⁹ (a) Abramovitch, R. A.; Shi, Q. *Heterocycles* **1994**, *37*, 1463-1466. (b) Srivistava, S.; Toscano, J. P.; Moran, R.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11552-11553.
- ⁴⁰ Winter, A. H.; Thomas, S. I.; Kung, A. C.; Falvey, D. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4671-4674.

-
- 41 (a) Riecker, A.; Spieser, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *35*, 5013-5014. (b) Riecker, A.; Spieser, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4664-4671.
- 42 (a) Genies, E. M.; Lapowski, M. *J. Electroanal. Chem.*, **1987**, *236*, 189-197. (b) Holze, R. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2000**, *65*, 899-923. (c) Chinn, D.; Dubow, J.; Liess, M.; Josowicz, M.; Janata. *J. Chem. Mater.*, **1995**, *7*, 1504-1509.
- 43 (a) Kikugawa, Y.; Nagashima, A.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Shiiya, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6739-6744. (b) Correa, A.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; SanMartin, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3501- 3506. (c) Glover, S. A.; Goosen, A.; McClellan, C. W.; Schoonraad, J. L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2577-2592. (d) Kikugawa, Y.; Nagashima, A.; Sakamoto, T. Miyazama, E.; Shiiya, M. *J. J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3127-3132.
- 44 Falvey, D. E.; Moran, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8965-8966.
- 45 (a) Correa, A.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; SanMartin, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4811-4813. (b) Correa, A.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; SanMartin, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11100-11105. (c) Huang, J.; Lu, Y.; Qui, B.; Liang, Y.; Li, N.; Dong, D. *Synthesis* **2007**, *18*, 2791-2796.
- 46 Srivastava, S.; Kercher, M.; Falvey, D. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5853-5857.
- 47 (a) Gassman, P. G.; Campbell, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2567-2569. (b) Gassman, P. G.; Campbell, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3884-3896.
- 48 (a) Wardrop, D. J.; Basak, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1053- 1056. (b) Serna, S.; Tellitu, I.; Domìguez, E.; Moreno, I.; San Martin, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3483-3486. (c) Serna, S.; Tellitu, I.; Domìguez, E.; Moreno, I.; San Martin, R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6533-6539. (d) Serna, S.; Tellitu, I.; Domìguez, E.; Moreno, I.; San Martin, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3073-3076. (e) Serna, S.; Tellitu, I.; Domìguez, E.; Moreno, I.; San Martin, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2256-2264. (f) Wardrop, D. J.; Bowen, E. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5330-5333.
- 49 (a) Ohwada, A.; Nara, S.; Sakamoton, T.; Kikugawa, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3064-3068. (b) Takeuchi, H.; Taniguchi, T.; Ueda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 295-300.
- 50 (a) Gassman, P. G.; Hoyda, F.; Dygos, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2716-2717. (b) Gassman, P. G., Dygos, J. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4745-4748. (c) Hobson, J. D.; Riddell, W. D. *Chem. Comm.* **1968**, 1178-1180. (d) Durrant, M. L.; Malpass, J. R.; Walker, M. P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 687-689.
- 51 Kawase, M.; Kikugawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1615-1623.

-
- 52 (a) Pearson, W.H.; Walavalkar, R.; Schrkerwantz, J. M.; Fang, W.-K.; Blikensdorf, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10183-10194. (b) Sahasrabudhe, K.; Gracia, V.; Furness, K.; Smith, B. T.; Katz, C. E.; Reddy, S. P.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7914-7922.
- 53 Lansbury, P. T., *Nitrenium cations* in Lwowski, W., *Nitrenes*, Interscience, New York, 1970, p.405.
- 54 Galliani, G.; Rindone, B. *Nouv. J.de Chim.* **1983**, *7*, 151-154.
- 55 Wardrop, D. J.; Landrie, C. L.; Ortíz, J. A. *Synlett* **2003**, *9*, 1352-1354.
- 56 Schell, F. M.; Ganguly, R. N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4069-4070.
- 57 Kawase, T. M.; Kitamura, T.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3394-2403.
- 58 (a) Itoh, N.; Sakamoton, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *64*, 7424-7428. (b) Romero, A. G.; Darlington, W. H.; McMillan, M. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6582-6587.
- 59 (a) Lessard, J.; Griller D.; Ingold, K.U. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3262-3264. (b) Sutcliffe, R.; Griller, D.; Lessard, J.; Ingold, K.U. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 624-628. (c) Sutcliffe, G.; Ingold, K.U.; Lessard, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7685-7686.
- 60 Daoust, B.; Lessard, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3495-3514.
- 61 Di Maio, G.; Tardella, P. A. *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 224.
- 62 Edwards, O. E.; Grue-Sorensen, G.; Blackwell, B. A. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 857-872.
- 63 Jianga, X.; Wang, J.; Hua, J.; Gea, X.; Hua, Y.; Hua, H.; Covey, D. F. *Steroids* **2001**, *66*, 655-622.
- 64 (a) Mondon, M.; Lessard, J. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2590-2697. (b) Kuehne, M. E.; Horne, S. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1287-1292. (c) Edwards, O. E.; Paton, F. M.; Benn, M. H. `Mitchell, R. E.; Watanatada, C.; Vohra, K. N. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 1648-1658. (d) Mackiewicz, P.; Furtoss, R.; Waegell, B.; Cote, R.; Lessard, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3746-3750.
- 65 Back, T. G.; Brunner, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1904-1910.
- 66 Drouin, A.; Lessard, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4285-4288.
- 67 Winter, D. K.; Drouin, A.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2610-2618.
- 68 Benz, F. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pegamon Press: Oxford, U.K., 1991; Vol. 6, pp 381-417.
- 69 (a) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543-17594. (b) Yuan, X.; Liu, K.; Li., C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6166-6171.

-
- 70 Patil, N. T.; Huo, Z.; Bajracharya, G. B.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3612-3614 et les références citées.
- 71 Nguyen, M. T.; Raspoet, G.; Vanquickenborne, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2552-2562 et les références citées.
- 72 (a) Spino, C. *Org. Prep. Proc. Int.* **2003**, *35*, 1-140. (b) Arya, O.; Quin, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917-947. (c) Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, Wiley & Sons: New York, 1991, 331 pp. (d) Casimir, J. R.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Rodriguez, M.; Briand, J.-P.; Guichard, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 895-897. (e) Murray, P. J.; Starkey, I. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1875-1878. (f) Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G. *Angew. Chem. Intl. Engl.* **1997**, *36*, 1881-1884. (g) Battistini, K.; Rassa, G.; Pinna, L.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 765-773.
- 73 Vicario, J.; Badia, D.; Carrillo, L. *New methods for the Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*; Research Signpost: Trivandrum, India, 2005, pp 197-222
- 74 Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180-4184.
- 75 Fisher, M. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1447-1459.
- 76 Del Villar, I. S.; Gradillas, A.; Domínguez, G.; Castel-Pérez, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3095-3098.
- 77 Hua, D. H.; Zhang, F.; Chen, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *59*, 5084-5087.
- 78 Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2007, 1082 pp.
- 79 (a) Williams, R. M.; Kwast, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 451-454. (b) Smith, A. B.; Noda, I.; Remiszewski, S. W.; Liverton, N. J.; Zibuck, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3977-3979.
- 80 Lee, B. S.; Lee, B. C.; Jun, J.-G.; Chi, D. Y. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2637-2641.
- 81 Hajipour, A. J.; Ruoho, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8307-8310.
- 82 (a) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds from Cyclopropanes to Ylides*, Wiley & Sons, 1998, New York, 652 pp. (b) Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *44*, 1091-1160. (c) Hutchinson, I. S.; Matlin, S. A.; Mete, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3137-3143.
- 83 Qu, Z.; Shi, W.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 217-219.

-
- 84 (a) Herrmann, W. A.; Wang, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1641-1643. (b) Ledford, B. E.; Carreira, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8125-8128. (c) Fujimura, O.; Honma, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 625-626.
- 85 (a) Taber, D. F.; Ruckle, R. E., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7686-7693. (b) Doyle, M. P.; Westrum, L. J.; Wolthuis, W. N. E.; See, M. M.; Boone, W. P.; Bagheri, V.; Pearson, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 958-964. (c) Wang, P.; Adams, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3296-3305. (d) Wang, J.; Chen, B.; Bao, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1853-1862. (e) Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181-7192. (f) Landais, Y.; Parra-Rapado, L.; Planchenault, D.; Weber, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 229-232.
- 86 (a) Miller, D. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811-10843. (b) Doyle, M. P.; Yan, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5929-5931.
- 87 Shinada, T.; Kawakami, T.; Sakai, H.; Takada, I.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3757-3760.
- 88 (a) Bolm, C.; Kasyan, A.; Drauz, K.; Gunther, K.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2288-2290. (b) Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pe' rez, P. J. *Chem. Commun.* **2002**, 2998-2999. (c) Burtoloso, A. C. B.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3355-3358. (d) Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3967-3977. (e) Matsushita, H.; Lee, S.-H.; Yoshida, K.; Clapham, B.; Koch, G.; Zimmermann, J.; Janda, K. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4627-4629. (f) Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7305-7316. (g) Aviv, I.; Gross, Z. *Chem. Commun.* **2006**, 4477-4479.
- 89 (a) Sakamoto, T.; Hosoda, I.; Kikugawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 1279-1281. (b) McCord, T. J.; Kelley, D. H.; Rabon, J. A.; Foyt, D. C.; Davis, A. C. *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, *9*, 119-122.
- 90 (a) Girard, Y.; Atkinson, J. G.; Belanger, P. C.; Fuentes, J. J.; Rokach, J.; Rooney, C. S.; Remy, D. C.; Hunt, C. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3220-3234. (b) Loreto, M. A.; Migliorini, A.; Tardella, P. A.; Gambacorta, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2365-2371.
- 91 Mintz, M.; Walling, C. *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 189.
- 92 (a) Hesse, M. *Ring Enlargement in Organic Chemistry*; VCH: Weinheim, 1991, 235 pp. (b) Jochims, J. C.; Hehl, S.; Herzberger, S. *Synthesis* **1990**, 1128-1133.
- 93 Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.

- ⁹⁴ (a) Klán P.; Wirz, J. *Photochemistry of Organic Compounds: from Concepts to Practice*, Wiley, Chichester, United Kingdom, 2009, 563 pages. (b) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books Ed., Sausalito, USA, 2006, 1099 pages.
- ⁹⁵ Nielsen, E. B.; Schellman, J. A. *J. Phys. Chem.* **1967**, *71*, 2297-2304.
- ⁹⁶ Adam, J.; Fosselin, P. A.; Goldfinger, P. *Nature* **1953**, *171*, 704-706.
- ⁹⁷ Bloomfield, G. F. *J. Chem. Soc.* **1944**, 114-120.
- ⁹⁸ (a) Bossard, M.; Fässler, R. R.; Schoenberger, J.; Studer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2742-2757. (b) Chuiko, V. A.; Vyglazov, O. G. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 49-67. (c) Hodgson, D. M.; Galano, J. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2221-2224.
- ⁹⁹ (a) Pincock, J. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 43-49. (b) Kropp, P. F. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 131-137. (c) Ho, P.-T. *Can J. Chem.* **1979**, *56*, 733-741. (d) Zimmerman, H. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 1-11. (e) Vanciik, J.; Gabelica, V.; Rogan, V.; Sunko, D. E. *J. Chem. Res. Synop.* **1990**, 92-993.
- ¹⁰⁰ Blaszczyk, K.; Koenig, H.; Mel, K.; Paryzek, Z. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1079-1078 et les references citées.
- ¹⁰¹ (a) Hoffman, R. V.; Nayyar, N. K.; Chen W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4121-4125. (b) Lengyel, I.; Sheehan, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 25-36.
- ¹⁰² Grainger, R. S.; Innocenti, P. *Angew. Chem. Intl. Ed.* **2004**, *43*, 3445-3448.
- ¹⁰³ Caron, P.-Y. *Rapport de projet trimestre*, Université de Sherbrooke, 2007, 26 pages.
- ¹⁰⁴ Kosower, E. M. *An Introduction to Physical Organic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 1968, pp. 85-87.
- ¹⁰⁵ Drouin, A.; Winter, D. K.; Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 164-169.
- ¹⁰⁶ (a) Lossen H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, *150*, 314-322. (b) Kumaki, J.; Tomioka, S.; Kobayashi, K.; Hase, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 1599-1606. (c) Bauer, K.; Exner, O. *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* **1974**, *12*, 376-384. (d) Crich, D. Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413-1432. (e) Miller, M. J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1563-1579.
- ¹⁰⁷ Murahashi, S.; Oda, T.; Sugahara, T.; Masui, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1744-1749. (b) Gissot, A.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6925-6928. (c) Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Salaris, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2715-2717. (d) Kim, J.-J.; Park, Y.-D.; Kim, H.-K.; Cho, S.-D.;

-
- Kim, J.-K. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 731-738. (e) Massaro, A.; Mordini, A.; Reginato, G.; Russo, F.; Taddei, M. *Synthesis* **2007**, *20*, 3201-3204.
- ¹⁰⁸ Bapat, J. B.; Black, D. St. C.; Brown, R. F. C. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1969**, *10*, 199-240.
- ¹⁰⁹ (a) Tanaka, K.; Matsuo, K.; Nakanishi, A.; Hatano, T.; Izeki, H.; Ishida, Y.; Mori, W. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2810-2819. (b) Sicker, D. Reifegerste, D.; Hauptmann, S.; Wilde, H.; Mann, G. *Synthesis* **1985**, 331-333. (c) Davis, A. L.; Tabb, D. L.; Swann, J. K.; McCord, T. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1405-1408. (d) McCord, T. J.; DuBose, C. E.; Shager, P. L.; Davis, A. K. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 643-646.
- ¹¹⁰ (a) Miller, M. J.; Mattingly, P. G.; Morrisson, M. A.; Kerwin, J. F. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7026-7032. (b) Miller, M. J.; Zercher, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7009-7012. (c) Takahashi, H.; Shida, T.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Miyama, N.; Nishiyama, K.; Sawada, D.; Ikegami, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5868-5877. (d) Biswas, A.; Miller, M. J. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 2849-2851.
- ¹¹¹ Black, F. St. C.; Brown, R. F. C.; Wade, A. M. *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 2429-2444.
- ¹¹² (a) Robinson, C. H.; Gnoj, O.; Mitchell, A.; Wayne, R.; Towley, E.; Kabaskalian, P.; Oliveto, E. P.; Barton, D. H. *J. Am. Chem.* **1961**, *83*, 1771-1772. (b) Grossi, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3205-3214.
- ¹¹³ (a) Lipczynska-Kochany, E. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 477-491. (b) Yamada, K.; Kanekiyo, T.; Tanaka, S.; Naruchi, K.; Yamamoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7003-7005. (c) Yamada, K.; Tanaka, S.; Naruchi, K.; Yamamoto, M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5283-5289. (d) Yamada, K.; Kishikawa, K. Yamamoto, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2327-2330.
- ¹¹⁴ Weidner-Wells; M. A.; DeCamp, A.; Mazzocchi, P. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5746-5758 et les références cités.
- ¹¹⁵ Marcussen Neset, S.; Benneche, T.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 1141-1143.
- ¹¹⁶ Banerjee, R.; King, S. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4580-4583.
- ¹¹⁷ (a) Meerwein, H.; Hinz, G.; Hofmann, P.; Kroning, E.; Pfeil, E. *J. Prakt. Chem.*, **1937**, *147*, 57. (b) Meerwein, H.; Bettenberg, E.; Gold, H.; Pfeil, E.; Willtang, G. *J. Prakt. Chem.*, **1940**, *154*, 83.
- ¹¹⁸ Déry, M. *Rapport de projet trimestre*, Université de Sherbrooke, 2008, 30 pages.
- ¹¹⁹ Chéhadé, E. *Rapport de projet trimestre*, Université de Sherbrooke, 2009, 34 pages.

-
- 120 (a) Adam, W.; Bialas, J.; Hadjiarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377. (b) Gibert, M.; Ferrer, M.; Sánchez-Baeza, F.; Messeguer, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8643-8650. (c) Denmark, S. E.; Forbes, D. C.; Hays, D. S.; Depue, J. S.; Wilde, R. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1391-1407.
- 121 (a) Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1899**, *32*, 3625-3633. (b) Krow, G. R. *Org. React.*, **1993**, *43*, 251-798.
- 122 (a) Basha, A.; Lipton, M.; Weinred, S. M.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, *48*, 4171-4174. (b) Pirrung, M. C.; Chau, J. H. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8084-8085. (c) Durham, T. B.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 27-34. (d) Takahashi, J.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Ikegami, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2995-3000. (e) Reichelt, A.; Gaul, C.; Frey, R. R.; Kennedy, A.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4062-4075. (f) Conejo-Garcia, A.; Schofield, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4004-4009.
- 123 Bonaccorsi, F.; Giorgi, R. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1143-1147.
- 124 Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3705.
- 125 Liotta, D.; Sunay, U.; Santiesteban, H.; Markiewicz, W. *J. Org. Chem.* **1991**, *13*, 2605-2610.
- 126 Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1752-1764.
- 127 Das, B.; Venkateswarlu, K.; Mahender, G.; Mahender, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3041-3044.
- 128 Dutton, F. E.; Lee, B. H.; Johnson, S. S.; Coscarelli, E. M.; Lee, P. H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2057-2073.
- 129 (a) Kamal, A.; Venkata Ramana, K. V.; Venkata Ramana, A.; Hari Babu, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2587-2597. (b) Marinelli, E. R.; Arunachalam, T.; Diamantidis, G.; Emswiller, J.; Fan, H.; Neubeck, R.; Pillai, K. M. R.; Wagler, T. R.; Chen, C.-K.; Natalie, K.; Soundararajan, N.; Ranganathan, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11177-11214.
- 130 (a) Ellis, D.; Kuhen, K. L.; Anaclerio, B.; Wu, B.; Wolff, K.; Yin, H.; Bursulaya, B.; Caldwell, J.; Karanewsky, D.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4246-4251. (b) King, H. D.; Denhart, D. J.; Deskus, J. A.; Ditta, J. L.; Epperson, J. R.; Higgins, M. A.; Kung, J. E.; Marcin, L. R.; Sloan, C. P.; Mattson, G. K.; Molski, T. F.; Krause, R. G.; Beterkap, R. L.; Lodge, N. L.; Mattson, R. J.; Macor, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5647-5651.
- 131 (a) Miller, M. J.; Mattingly, P. G.; Morrison, M. A.; Kerwin, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7026-7032. (b) Bose, A. K.; Sahu, D. P.; Manhas, M.S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1220-1230. (c) Krook, M. A.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1126-1128. (d) Galéotti, N.; Montagne, C.;

-
- Poncet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807-2810. (e) Wipf, P.; Miller C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267-6270. (f) Koppel, I.; Koppel, J.; Leiton, I.; Pihl, V.; Wallon, A.; Grehn, L.; Ragnarson, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 655-658.
- ¹³² Takahashi, H.; Shida, T.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Miyama, N.; Nishiyama, K.; Sawada, D.; Ikegami, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5868-5877 et les références cités.
- ¹³³ Pichette, S. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, à être publié.
- ¹³⁴ Daly J. W.; Witkop, B.; Tokuyama, T.; Nishikawa, T.; Karle, I. L. *Helv. Chem. Acta.* **1977**, *60*, 1128-1140.
- ¹³⁵ (a) Mesah-Dwumah, M.; Daly, J. W. *Toxicon* **1978**, *16*, 189-194. (b) Daly, J. W.; Spande, T. F. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier S. W. Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1986; Vol. 4., pp 95-122.
- ¹³⁶ Ibuka, T.; Chu, G.-N.; Yoneda, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 597-599.
- ¹³⁷ (a) Fujimoto, R.; Kishi, Y.; Blount, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7154-7156. (b) Hart, D. J.; Kanai, J. *Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1255-1263. (c) Overman, J. E.; Lesuisse, D.; Hashimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5373-5379. (d) Ito, Y.; Nakajo, E.; Nakatsuka, M.; Saegusa, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2881-2884. (e) Pearson, W. H.; Fang, W.-k. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7158-7174.
- ¹³⁸ (a) Fujimoto, R.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *42*, 4197-4198. (b) Wei, L.-L.; Hsung, R. P.; Sklenicka, H. M.; Gerasyuto, A. I. *Angew. Chem. Intl. Ed.* **2001**, *40*, 1516-1518. (c) Santarem, M.; Vanucci-Bacqué; Lhommet, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6466-6469.
- ¹³⁹ Greshock, T. J.; Funk, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 754-755.
- ¹⁴⁰ (a) Enders, D.; Eichenauer, H.; Baus, U. Schubert, Kremer, K. A. M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1345-1359. (b) Enders, D.; Eichenauer, H. *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 549-551. (c) Enders, D. Gatzweiler, W.; Jegelka, U. *Synthesis* **1991**, *12*, 1137-1141. (d) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetradedron* **2002**, *58*, 2253-2329. (e) Enders, D.; Zamponi, A.; Schäfer, T.; Nübling C.; Eichennauer, H.; Demir, A. S.; Raabe, G. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1707-1721. (f) Enders, D.; Knopp, M. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5805-5818.
- ¹⁴¹ Gnás, Y.; Glorius F. *Synthesis* **2006**, *12*, 1899-1930 et les références cités.
- ¹⁴² Schneider, U.; Pannecoucke, X.; Quiron, J.-C. *Synlett* **2002**, *10*, 1669-1672.
- ¹⁴³ Coltart, D.; Lim, D. *Angew. Chem. Intl. Ed.* **2008**, *47*, 5207-5210.

-
- ¹⁴⁴ (a) Curtis, N. R.; Holmes, A. B.; Looney, M. G.; Pearson, N. D.; Slim, G. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 537-540. (b) Tsushima, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1990**, 761-764. (c) Enders, D.; Plant, A.; Drechsel, K.; Prokopenko, O. F. *Liebigs Ann.* **1995**, 1127-1128.
- ¹⁴⁵ Gannett, P. M.; Nagel, D. L.; Reilley, P. J.; Lawson, T.; Sharpe, J.; Toth, B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1064-1071.
- ¹⁴⁶ (a) Mitra, R. B.; Reddy, G. B. *Synthesis* **1989**, 9, 694-698. (b) Lazny, R.; Nodsewska, A. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1386-1434.
- ¹⁴⁷ Agoston, G. E.; Shah, J. H.; La Vallee, T. M.; Zhan, X.; Pribluda, V. S.; Treston, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7524-7537.
- ¹⁴⁸ Lin, H.-H.; Chang, W.-S.; Luo, S.-Y.; Sha, C.-K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3219-3292.
- ¹⁴⁹ Honda, T.; Hoshi, M.; Kanai, K.; Tsubuki, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1994**, 2091-2101.
- ¹⁵⁰ (a) Hughes, D. L. *Org. React.* 1992, 42, 355-656. (b) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 127-164. (c) Dembindki, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772.
- ¹⁵¹ Xu, Y.-Z.; Choi, J.; Calaza, M. I.; Turner, S.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4069-4078.

ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite sauf indication contraire. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau G.1 suivant.

Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydruure de calcium
Benzène	Hydruure de calcium
Chloroform	Sulfate de sodium
Dichlorométhane	Hydruure de calcium
Diméthylformamide	Sulfate de magnésium
Hexaméthylphosphoramide	Sodium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydruure de calcium
Méthanol	Hydruure de calcium
Pyridine	Hydruure de calcium
Tétrahydrofurane	Sodium, Benzophénone
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydruure de calcium
Toluène	Hydruure de calcium

Les réactifs disponibles commercialement ont été utilisés tels quels sans purification. Les alkyllithiens commerciaux ont été titrés par la méthode de Kofron¹ ou Love.² La δ -valérolactone et δ -hexalactone ont été distillées sous pression réduite préalablement à leur utilisation.

¹ Kofron, W. G.; Baclawski, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879-1880.

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (250 μm , F-254, Silicycle: R10011B-323). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO_4), ou de molybdate cérique (Mo/Ce), ou d'acide phosphomolybdique (PMA), ou du réactif de Dragendorff, ou dans une solution de vaniline, suivi d'un chauffage. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice (40-63 μm , Silicycle: P60 Académique R12030B).

Les spectres infrarouge ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de chlorure de sodium avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, NOESY, HMQC) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300 ou Varian-400. Les constantes de couplages (J) sont rapportées en Hertz (Hz) et les déplacements chimiques (δ) sont rapportés en ppm par rapport au signal de triméthylsilane (0 ppm). L'étalon interne est le signal du solvant non-deutéié résiduel tel le benzène (7.16 ppm), le chloroforme (7.26 ppm), le dichlorométhane (5.30 ppm) ou le diméthylsulfoxyde (2.49 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77.0 ppm) ou le benzène (128.06 ppm) pour la résonance des carbones. Les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet ; d, doublet ; t, triplet; q, quadruplet ; quint, quintet; sext, sextuplet; m, multiplet; br, signal large. Les multiplicités des signaux en RMN ^{13}C ont été déterminées par DEPT 90 et DEPT 135.

Les analyses de masse de basse résolution ont été effectuées sur un spectromètre GC Agilent Technologies 6890N Network GC system (colonne DB-5ms MSD, longueur 30 m, OD 25 μ) couplé à un spectromètre de masse (Agilent Technologies 5973 Network MSD). Les spectres de masse de haute résolution ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F.

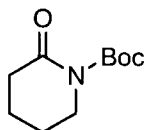
Les photolyses ont été effectuées avec un réacteur Rayonet® RPR-200 muni de 16 lampes UV (254 nm).

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil Gallenkamp No. 889339.

² Love, B. E.; Jon, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756

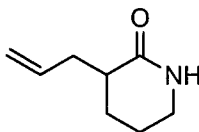
Experimental procedures

tert-Butyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (**197**)³



Triethylamine (1.36 mL, 9.78 mmol), DMAP (0.120 g, 0.978 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (3.20 g, 14.7 mmol) were added to a stirring solution of δ -valerolactam (0.969g, 9.78 mmol) in dichloromethane (20 mL). The solution was allowed to stir at room temperature for 3h. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give an orange semi-solid. The solid was then taken up in DCM and purified by flash chromatography on silica gel (3:1 diethyl ether/hexanes) to yield **197** as a white crystalline solid (1.78 g, 91%). **mp** 30-33 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.65 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.50 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.84-1.79 (m, 4H), 1.52 (s, 9H).

3-Allylpiperidin-2-one (**198**)⁴

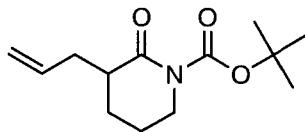


To a solution of amide **199** (0.317 g, 1.32 mmol) in dichloromethane (2.9 mL) was added trifluoroacetic acid (2.9 mL) dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h. The solution was then diluted in toluene and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was then dissolved in diethyl ether (50 mL) and washed with an aqueous saturated solution of K₂CO₃ (25 mL). The aqueous layer was then extracted with diethyl ether (4x30 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **198** as a white solid (0.184 g, 100%). **mp** 50-52 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.70 (br s, 1H), 5.73 (ddt, 1H, J = 16.4, 10.2, 7.1 Hz), 5.11 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 5.08 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 3.37-3.29 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.33 (ddd, 1H, J = 13.8, 8.3, 8.3 Hz), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.7 (s), 136.1 (d), 116.7 (t), 42.2 (t), 40.4 (d), 35.9 (t), 25.5 (t), 21.1 (t). **LRMS** (m/z , relative intensity) 139 (M⁺, 100), 124 (30), 99 (M⁺-C₃H₅, 38), 84 (50). **HRMS** calcd for C₈H₁₃NO: 139.0997 found: 139.0994.

³ Williams, G. D.; Pike, R. A.; Wade, C. E.; Wills, M. *Org. Lett.* **2003**, 22, 4227-4230.

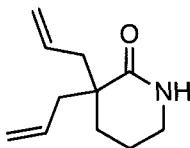
⁴ Khoukhi, N.; Vaultier, M.; Carrié, R. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1811-1822.

***tert*-Butyl 3 allyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (**199**)⁵**



To a stirred solution of diisopropylamine (640 μ L, 4.57 mmol) in THF (8.0 mL) was added dropwise *n*-BuLi in Hexanes (1.76 mL, 2.50 M, 4.37 mmol) at -78 $^{\circ}$ C. The reaction mixture was stirred for 20 min and was allowed to warm to 0 $^{\circ}$ C and stirred for 20 min. The reaction mixture was then cooled to -78 $^{\circ}$ C whereupon a precooled solution of *tert*-butyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (**197**) (0.792 g, 3.98 mmol) in THF (8.0 mL) was added using a cannula. The solution turned pale yellow and was stirred for 1 h at -78 $^{\circ}$ C. Allyl bromide (250 μ L, 2.90 mmol) was added dropwise to the solution at -50 $^{\circ}$ C and it was stirred for 30 min. The solution was allowed to slowly warm up to about -20 to -25 $^{\circ}$ C whereupon the solution was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The reaction mixture was then extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The organic layers were combined, washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (2 x 25 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to yield a light yellow oil. The crude oil was then dried on silica and purified by flash chromatography on silica gel (100% dichloromethane) to yield **199** as a clear oil (0.362 g, 38%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.78 (ddt, 1H, $J=17.3, 10.5, 7.7$ Hz), 5.07 (dd, 1H, $J=10.5, 2.0$ Hz), 5.04 (dd, 1H, $J=7.7, 2.0$ Hz), 3.73 (ddd, 1H, $J=10.5, 7.7, 4.9$ Hz), 3.63-3.54 (m, 1H), 2.67 (dtd, 1H, $J=14.3, 6.1, 1.7$ Hz), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.23 (dt, 1H, $J=14.3, 7.6$ Hz), 2.03-1.73 (m, 4H), 1.52 (s, 9H). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2979, 2932, 2869, 1770, 1712, 1301, 1244, 1148. LRMS (m/z , relative intensity) 239 (M^+ , 2), 224 (M^+-CH_3 , 1), 183 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_8$, 90), 139 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_3$: 239.1521 found: 239.1516.

3-Diallylpiperidin-2-one (200**)**

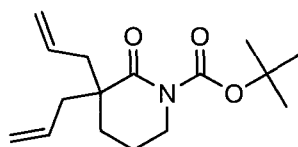


To a solution of amide **201** (0.254 g, 0.907 mmol) in dichloromethane (2.0 mL) was added trifluoroacetic acid (2.0 mL) dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for

⁵ Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180-4184.

1 h. The solution was then diluted in toluene and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was then dissolved in diethyl ether (50 mL) and extracted with an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (25 mL). The aqueous layer was then extracted with diethyl ether (4x30 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give **200** as a white solid (0.129 g, 80%). **mp** 35-38 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.86-5.72 (m, 2H), 5.73 (br s, 1H), 5.09 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 5.07 (d, 2H, $J = 15.9$ Hz), 3.25 (ddd, 2H, $J = 5.8, 5.8, 2.2$ Hz), 2.53 (dd, 2H, $J = 13.7, 6.6$ Hz), 2.19 (dd, 2H, $J = 13.7, 8.3$ Hz), 1.82-1.69 (m, 4H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 176.4 (s), 134.3 (d), 118.0 (t), 44.3 (s), 42.8 (t), 42.5 (t), 28.8 (t), 19.4 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm $^{-1}$) 3295, 3200, 3075, 2937, 2860, 1665, 1488, 1450, 1349, 1306, 1000, 914. **LRMS** (m/z , relative intensity) 179 (M^+ , 10), 150 (10), 138 (100), 110 (80). **HRMS** calcd for $C_{11}H_{17}NO$: 179.1310 found: 179.1304

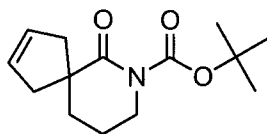
***tert*-Butyl 3,3-diallyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (201)**



To a stirred solution of diisopropylamine (0.43 mL, 3.0 mmol) in THF (4.3 mL) was added dropwise *n*-BuLi in Hexanes (1.38 mL, 2.10 M, 2.90 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min and then cooled to -78 °C whereupon a precooled solution of *tert*-butyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (**197**) (0.525 g, 2.64 mmol) in THF (2.6 mL) was added using a cannula. The solution turned pale yellow and was stirred for 30 min at -78 °C. Allyl bromide (250 μ l, 2.90 mmol) was added dropwise to the solution at -78 °C and stirred for 15 min. The solution was allowed to warm up to room temperature, was quenched with H_2O and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was then dissolved in 15 mL of H_2O and extracted with EtOAc (3x15 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a yellow oil. The crude oil was then purified by flash chromatography on silica gel (100% hexanes to 50% EtOAc/hexanes) to yield **201** as a colorless oil (0.323g, 51%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.72 (ddt, 2H, $J = 16.5, 10.5, 7.0$ Hz), 5.06 (d, 2H, $J = 10.5$ Hz), 5.03 (d, 2H, $J = 16.5$ Hz), 3.55 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 2.46 (dd, 2H, $J = 13.6, 7.0$ Hz), 2.21 (dd, 2H, $J = 13.6, 7.0$ Hz), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.48 (s, 9H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 175.9 (s), 153.5 (s), 133.6 (d), 118.5 (t), 82.4 (s), 47.9 (s), 47.2 (t), 42.8 (t), 30.0 (t), 28.0 (q), 19.9 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm $^{-1}$) 3076, 2978, 2939, 1766,

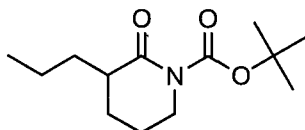
1713, 1299, 1253, 1150. **LRMS** (m/z , relative intensity) 280 (MH^+ , 15), 241 ($M^+-C_3H_6$, 75), 224 ($M^+-C_4H_{10}$, 70), 180 ($M^+-C_6H_{12}O_2$, 100). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{26}NO_3$ (MH^+): 280.1913 found: 280.1909.

Spiro cyclopentenylcarboxylate (**202**)



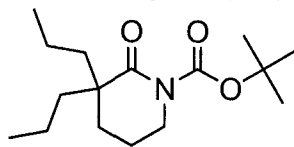
To a solution of amide **201** (0.253 g, 0.905 mmol) in dichloromethane (9.1 mL) was added Grubbs first generation catalyst (22 mg, 0.030 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. It was then concentrated under reduced pressure to give a brown oil. The oil was then taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to yield **202** as a white solid (0.188 g, 83%). **mp** 67-69 °C. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.54 (br s, 2H), 3.61 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 2.96 (br d, 2H, $J = 13.8$ Hz), 2.23 (br d, 2H, $J = 13.8$ Hz), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.46 (s, 9H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 177.2 (s), 153.7 (s), 127.8 (d), 82.4 (s), 50.6 (s), 47.0 (t), 45.7 (t), 35.3 (t), 28.0 (q), 20.3 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2978, 2931, 2855, 1766, 1715, 1298, 1250, 1139. **LRMS** (m/z , relative intensity) 195 ($M^+-C_4H_8$, 100), 150 ($M^+-C_5H_9O_2$, 35), 136 (100), 106 (30), 79 (100). **HRMS** calcd for $C_{10}H_{13}NO_3$ ($M^+-C_4H_8$): 195.0895 found: 195.0887.

tert-Butyl 2-oxo-3-propylpiperidine-1-carboxylate (**203**)



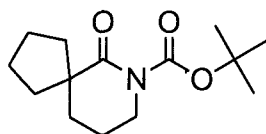
To a solution of amide **199** (91 mg, 0.38 mmol) in EtOH (4.1 mL) was added Pd/C (~ 25 mg, 5% w/w on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir overnight at room temperature under a positive pressure of hydrogen (1 atm.). The solution was filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was then purified by flash chromatography on silica gel (100% hexanes to 20% EtOAc/hexanes) to yield **203** as a clear oil (83 mg, 90 %). **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.74 (ddd, 1H, $J = 12.6, 7.5, 5.0$ Hz), 3.58 (ddd, 1H, $J = 12.6, 7.5, 5.0$ Hz), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.05-1.65 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 1.55-1.29 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2960, 2865, 1770, 1717, 1296, 1249, 1152. **LRMS** (m/z , relative intensity) 242 (MH^+ , 10), 186 ($M^+-C_4H_8$, 60), 143 ($M^+-C_5H_9O_2$, 65), 99 ($M^+-C_8H_{16}O_2$, 100). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{24}N_1O_3$ (MH^+): 242.1756, found: 242.1752.

tert-Butyl 2-oxo-3,3-dipropylpiperidine-1-carboxylate (204)



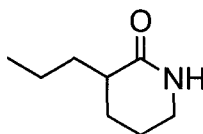
To a solution of amide **201** (0.221 g, 0.791 mmol) in EtOH (8.6 mL) was added Pd/C (~ 25 mg, 5% w/w on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir under a positive pressure of hydrogen (1 atm.) overnight at room temperature. The solution was then filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (7:1 hexanes/EtOAc) to yield **204** as a clear oil (0.225 g, 100 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.59 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz), 1.83-1.42 (m, 8H), 1.50 (s, 9H), 1.35-1.20 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2957, 2875, 1716, 1594, 1294, 1147. LRMS (*m/z*, relative intensity) 284 (MH⁺, 2), 228 (M⁺-C₄H₈, 60), 185 (M⁺-C₅H₉O₂, 100), 141 (M⁺-C₈H₁₆O₂, 50), 112 (86). HRMS calcd for C₁₆H₃₀NO₃ (MH⁺): 284.2226 found: 284.2230.

Spiro cyclopentanylcaboxylate (205)



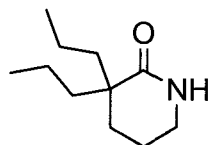
To a solution of amide **202** (0.173 g, 0.687 mmol) in EtOH (7.6 mL) was added Pd/C (~ 25 mg, 5% w/w on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir overnight at room temperature under a positive pressure of hydrogen (1 atm.). The solution was filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was then purified by flash chromatography on silica gel (100% hexanes to 6:1 hexanes/EtOAc) to yield **205** as a clear oil (0.163 g, 94 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.63 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.18 (ddd, 2H, *J* = 11.5, 6.6, 6.6 Hz), 1.87-1.68 (m, 5H), 1.65-1.29 (m, 5H), 1.51 (s, 9H). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2952, 2864, 1766, 1714, 1598, 1293, 1148. LRMS (*m/z*, relative intensity) 197 (M⁺-C₄H₈, 35), 156 (M⁺-C₅H₉O₂, 100), 112 (20). HRMS calcd for C₁₀H₁₅NO₃ (M⁺-C₄H₈): 197.1052, found: 197.1049.

3-Propylpiperidin-2-one (206)



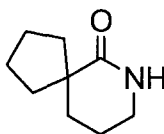
To a solution of amide **203** (0.159 g, 0.658 mmol) in dichloromethane (1.0 mL) was added trifluoroacetic acid (1.0 mL) dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h. The solution was then diluted in toluene and concentrated under reduced pressure to yield a yellow oil. The oil was then dissolved in diethyl ether (30 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2x15 mL). The aqueous layer was then extracted with diethyl ether (5x30 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **206** as a white solid (76 mg, 81 %). **mp** 60-63 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.61 (br s, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.02-1.67 (m, 4H), 1.63-1.25 (m, 4H), 0.93 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.4 (s), 42.3 (t), 40.8 (d), 33.7 (t), 26.0 (t), 21.2 (t), 20.1 (t), 14.0 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2950, 2867, 1651. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 142 (MH⁺, 10), 99 (M⁺-C₃H₇, 100). **HRMS** calcd for C₈H₁₆NO (MH⁺): 142.1232, found: 142.1227.

3,3-Dipropylpiperidin-2-one (207)



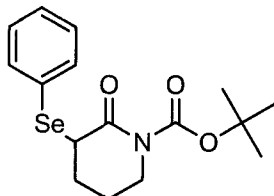
To a solution of amide **204** (0.391 g, 1.387 mmol) in dichloromethane (2.0 mL) was slowly added trifluoroacetic acid (2.0 mL). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h. The solution was then diluted in toluene and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was then dissolved in diethyl ether (50 mL) and extracted with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2x25 mL). The aqueous layer was then extracted with diethyl ether (5x30 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **207** as a white solid (0.182 g, 72%). **mp** 54-56 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.62 (br s, 1H), 3.26 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 1.78-1.60 (m, 6H), 1.47-1.21 (m, 6H), 0.90 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.5 (s), 44.6 (s), 42.5 (t), 41.2 (t), 29.7 (t), 20.0 (t), 17.5 (t), 14.6 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2957, 2935, 2867, 1662. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 184 (MH⁺, 40), 141 (M⁺-C₃H₇, 50), 112 (100). **HRMS** calcd for C₁₁H₂₂NO (MH⁺): 184.1701, found: 184.1706.

Spiro cyclopentanamide (208)



To a solution of amide **205** (0.190 g, 0.748 mmol) in dichloromethane (1.6 mL) was added trifluoroacetic acid (1.6 mL) dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h. The solution was then diluted in toluene and concentrated under reduced pressure to give a yellowish/grey oil. The oil was then dissolved in diethyl ether (50 mL) and washed with a saturated solution of aqueous K_2CO_3 (25 mL). The aqueous layer was then extracted with diethyl ether (4x30 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **208** as a white solid (0.115 g, 100%). **mp** 126-130 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.74 (br s, 1H), 3.25 (ddd, 2H, $J = 5.8, 5.8, 2.2$ Hz), 2.07 (ddd, 2H, $J = 12.1, 6.8, 6.8$ Hz), 1.79-1.65 (m, 4H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 179.1 (s), 48.5 (s), 42.5 (t), 38.6 (t), 34.4 (t), 25.6 (t), 20.2 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3185, 3037, 2946, 2855, 1658, 1640, 1497, 1449. **LRMS** (m/z , relative intensity) 153 (M^+ , 20), 125 (10), 112 (100), 84 (65). **HRMS** calcd for $C_9H_{15}NO$: 153.1154, found: 153.1157.

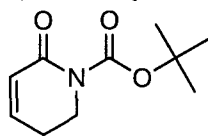
tert-Butyl 2-oxo-3-(phenylselenyl)piperidine-1-carboxylate (209)



To a stirring solution of diisopropylamine (240 μ L, 1.75 mmol) in THF (2.0 mL) was added dropwise *n*-BuLi in Hexanes (0.74 mL, 2.0 M, 1.5 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min and allowed to warm up to 0 °C for 30 min. The reaction mixture was then cooled to -50 °C whereupon it was transferred using a cannula to a stirring solution of lactam **197** (0.229 g, 1.15 mmol) in THF (0.8 mL) at -50 °C. The solution was stirred for 45 min and was transferred using a cannula to a stirring solution of phenylselenium chloride (0.344 g, 1.75 mmol) in THF (0.8 mL) at -78 °C. The solution was stirred for 4.5 h at -78 °C. The reaction mixture was then quenched with H_2O (3 mL), diluted with dichloromethane (20 mL) and washed with brine (20 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (30 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was taken up in

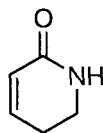
dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (4:1 hexanes/EtOAc) to yield **209** as a colorless oil (0.199g, 49%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.64 (dd, 2H, $J = 5.5, 1.9$ Hz), 7.33-7.23 (m, 3H), 3.95 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 3.70-3.53 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.4 (s), 153.0 (s), 135.7 (d), 129.1 (d), 128.5 (d), 82.8 (s), 46.0 (t), 44.9 (d), 28.7 (t), 28.0 (q), 21.2 (t). Note 1 carbon (s) is missing since it is overlapping with another in the sp^2 carbon region (153.0-128.5 ppm). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2975, 2928, 1759, 1706, 1481, 1446, 1369, 1287, 1251, 1151. **LRMS** (m/z , relative intensity) 356 (MH^+ , 1), 256 (100), 100 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Se}$: 356.0765 found: 356.0751.

***tert*-Butyl 5,6-dihydro-2-oxopyridine-1(2*H*)-carboxylate (**210**)**



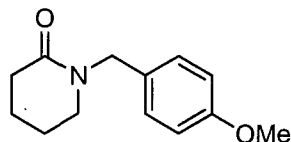
A solution of 30% hydrogen peroxyde in H_2O (0.23 mL, 3.6 mmol) was added to a stirring solution of amide **209** (0.459 g, 1.30 mmol) in THF (2.6 mL) at 0 °C. The reaction mixgture was stirred 15 min at 0 °C and was allowed to warm up to room temperature for 30 min. The reaction mixture was then dissolved in dichloromethane (30 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted thrice more with dichloromethane (30 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (3:1 to 2:1 hexanes/EtOAc) to yield **210** as a clear oil (0.215 g, 84%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.76 (dt, 1H, $J = 9.9, 4.5$ Hz), 5.93 (dt, 1H, $J = 9.9, 1.9$ Hz), 3.83 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.8 (s), 143.4 (d), 126.2 (d), 82.9 (s), 43.5 (t), 28.0 (q), 24.7 (t). Note 1 carbon (s) is missing since it is overlapping with another in the aromatic region (163.8-126.2 ppm). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3429, 2983, 1654, 1306, 1150. **LRMS** (m/z , relative intensity) 197 (M^+ , 1), 142 (90), 124 (35), 97 (60), 68 (80), 57 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 197.1052 found: 197.1057.

5,6-Dihydropyridin-2(1H)-one (211)⁶



To a solution of amide **210** (0.168 g, 0.852 mmol) in dichloromethane (1.9 mL) was added trifluoroacetic acid (1.9 mL) dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 1h. The solution was then diluted in toluene and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was then dissolved in diethyl ether (50 mL) and washed with an aqueous saturated solution of K₂CO₃ (25 mL). The aqueous layer was then extracted with diethyl ether (4x30 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **211** as a white solid (74 mg, 89%). mp 61-65 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.19 (br s, 1H), 6.57 (dt, 1H, *J* = 9.9, 4.6 Hz), 5.81 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 3.9 Hz, 1.8 Hz), 3.34 (td, 2H, *J* = 7.0, 2.8 Hz), 2.26 (tdd, 2H, *J* = 7.0, 4.6, 1.8 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.8 (s), 141.5 (d), 124.7 (d), 39.3 (t), 23.8 (t).

1-(4-Methoxybenzyl)piperidin-2-one (212)⁷

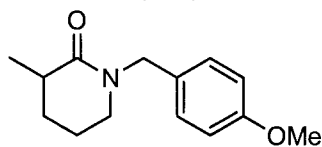


4-Methoxy benzyl chloride (1.2 mL, 8.3 mmol) and sodium hydride (0.330 g, 60% dispersion in oil, 8.26 mmol) were added to a stirring solution of δ-valerolactam (0.623 g, 6.35 mmol) at 0 °C in THF (30 mL). The solution was refluxed for 24h. The solution was cooled at room temperature, quenched with H₂O (20 mL) and extracted with EtOAc (3x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 EtOAc/hexanes) to yield **212** as a clear oil (1.39g, 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.22-7.17 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.17 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.45 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 1.82-1.71 (m, 4H).

⁶ Hua, D.H.; Zhang, F.; Chen, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5084-5087.

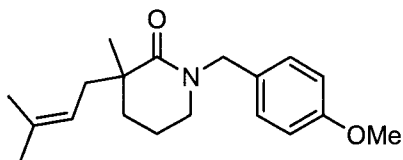
⁷ Gribble, G. W.; Keavy, D. J.; Davis, D.A.; Saulnier, M.G.; Pelcman, B.; Barden, T. C.; Sibi, M.P.; Olson, E. R.; Belbruno, J.J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5878-5891.

1-(4-Methoxybenzyl)-3-methylpiperidin-2-one (213)



LiHMDS in THF (3.5 mL, 0.93 M, 3.21 mmol) was added to a stirring solution of amide **212** (0.640 g, 2.92 mmol) in THF (33 mL) at -78°C . The solution was stirred for 30 min whereupon iodomethane (200 μl , 3.21 mmol) was added to the solution. The solution was stirred at -78°C for 3 h and allowed to stir at room temperature for 72h. The solution was quenched with brine (50 mL) and extracted with EtOAc (3x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 2:1 EtOAc/hexanes) to yield **213** as a clear oil (0.409 g, 60%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.19-7.15 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 4.60-4.38 (AB quarter, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.17 (dd, 2H, $J = 7.2, 5.5$ Hz), 2.50-2.38 (m, 1H), 1.99-1.61 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 1H), 1.27 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.1 (s), 158.8 (s), 129.7 (s), 129.3 (d), 113.9 (d), 55.2 (q), 49.6 (t), 47.3 (t), 36.6 (d), 29.5 (t), 21.6 (t), 18.1 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2932, 2869, 1633, 1507, 1486, 1246, 1170, 1031. LRMS (m/z , relative intensity) 233 (M^+ , 55), 121 (100), 84 (40). HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 233.1416 found: 233.1414.

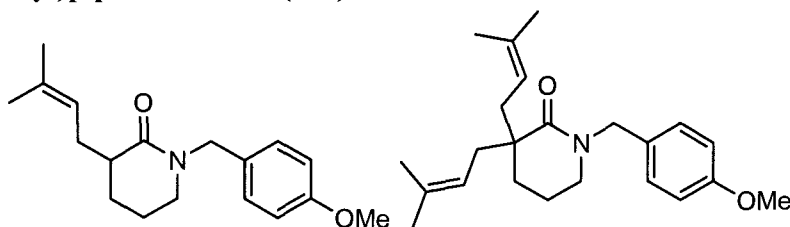
1-(4-Methoxybenzyl)-3-methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (214)



LiHMDS in THF (4.0 mL, 0.93 M, 3.68 mmol) was added to a stirring solution of amide **213** (0.409 g, 1.75 mmol) in THF (20 mL) at -78°C . The solution was stirred at -78°C for 30 min whereupon 1-bromo-3-methylbut-2-ene (0.51 mL, 4.4 mmol) was added to the solution. The solution was stirred at -78°C for 6 h and allowed to stir at room temperature for 72h. The solution was quenched with brine (50 mL) and extracted with dichloromethane (3x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 EtOAc/hexanes) to yield **214** as a light yellow oil (0.432 g, 82%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.19-7.15 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.09 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz), 4.36 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.15 (dd, 2H, $J = 9.6, 4.1$ Hz), 2.46 (dd, 1H, $J = 14.3, 7.4$ Hz), 2.20 (dd, 1H, $J = 14.3, 7.4$ Hz), 1.81-1.71 (m, 3H), 1.71 (s,

3H), 1.63 (s, 3H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.23 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.3 (s), 158.8 (s), 134.1 (s), 129.9 (s), 129.3 (d), 120.2 (d), 113.9 (d), 55.3 (q), 49.9 (t), 47.7 (t), 42.4 (s), 38.4 (t), 32.5 (t), 26.0 (q), 25.9 (q), 19.5 (t), 18.1 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2931, 2864, 1634, 1499, 1249. LRMS (m/z , relative intensity) 301 (M^+ , 10), 233 (20), 121 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: 301.2042 found: 301.2047.

1-(4-Methoxybenzyl)-3-(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (215) and 1-(4-methoxybenzyl)-3,3-bis(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (216)



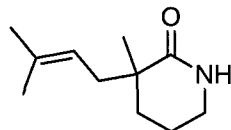
LiHMDS in THF (0.62 mL, 1.0 M, 0.62 mmol) was added to a stirring solution of amide **212** (118 mg, 0.537 mmol) in THF (6.0 mL) at -78 °C. The solution was stirred at -78 °C for 30 min whereupon 1-bromo-3-methylbut-2-ene (92 mg, 0.62 mmol) was added to the solution. The solution was stirred at -78 °C for 30 min and allowed to warm up to 0 °C over a 30 min period. The solution was recooled to -78 °C and second portion of LiHMDS in THF (0.62 mL, 1.0 M, 0.62 mmol) was added to the solution. The solution was stirred at -78 °C for 30 min and allowed to warm up to 0 °C over a 30 min period. The solution was recooled to -78 °C and second portion of 1-bromo-3-methylbut-2-ene (92 mg, 0.62 mmol) was added to the solution. The solution was allowed to stir at -78 °C for 2 h and then allowed to warm up to room temperature. The solution was washed with brine (50 mL) and extracted with dichloromethane (3x50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (2:1 hexanes/EtOAc to 2:1 EtOAc/hexanes) to yield **215** as a clear oil (38 mg, 25%) and **216** as a clear oil (92 mg, 48%).

215: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.20- 7.12 (m, 2H), 6.91-6.81 (m, 2H), 5.12 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.51 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (dd, 2H, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 2H), 1.91-1.41 (m, 4H) 1.71 (s, 3H), 1.63 (s, 3H). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2933, 2865, 1634, 1513, 1445, 1246, 1178, 1038. LRMS (m/z , relative intensity) 287 (M^+ , 30), 218 (25), 121 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: 287.1885 found: 287.1891.

216: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.20-7.11 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 5.11 (dd, 2H, $J = 8.4, 6.9$ Hz), 4.53 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.11 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 2.45 (dd, 2H, $J = 14.2, 6.9$ Hz), 2.20 (dd,

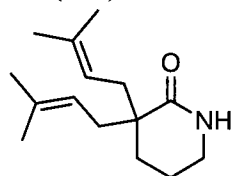
2H, $J = 14.2, 8.4$ Hz), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.70 (s, 6H), 1.61 (s, 6H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.6 (s), 158.7 (s), 133.9 (s), 129.9 (s), 129.3 (d), 120.4 (d), 113.7 (d), 55.2 (q), 50.0 (t), 47.6 (t), 46.3 (s), 37.2 (t), 29.0 (t), 26.1 (q), 19.8 (t), 18.1 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2928, 2855, 1634, 1513, 1440, 1246, 1174, 1038. LRMS (m/z , relative intensity) 355 (M^+ , 30), 286 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9$, 40), 121 ($\text{M}^+ - \text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}$, 100). HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_2$: 355.2511 found: 355.2505.

3-Methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (217)



tert-BuLi in Hexanes (3.5 mL, 1.18 M, 4.1 mmol) was added to a stirring solution of amide **214** (0.613 g, 2.03 mmol) in THF (19 mL) at -78°C . After 5 min of stirring, a stream of dry oxygen was passed through the solution for 10 min. A few drops of dimethylsulfide, aqueous NH_4Cl (sat) and H_2O were added to the solution. The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated from the aqueous layer and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether (2x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 6:1 EtOAc/hexanes) to yield **217** as a white solid (0.258 g, 70%). mp $75-77^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.00 (br s, 1H), 5.09 (dd, 1H, $J = 8.0, 6.6$ Hz), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.38 (dd, 1H, $J = 14.3, 6.6$ Hz), 2.19 (dd, 1H, $J = 14.3, 8.0$ Hz), 1.82-1.72 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 178.2 (s), 134.1 (s), 119.8 (d), 42.6 (t), 41.7 (s), 37.6 (t), 32.1 (t), 26.0 (q), 25.3 (q), 19.3 (t), 18.0 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3299, 3206, 3065, 2946, 2868, 1663, 1497, 1460, 1325. LRMS (m/z , relative intensity) 181 (M^+ , 10), 166 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 55), 113 (100), 98 (80). HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$: 181.1467 found: 181.1459.

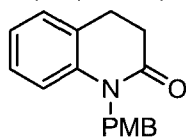
3,3-Bis(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (218)



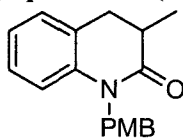
tert-BuLi in Hexanes (0.29 mL, 1.3 M, 0.38 mmol) was added to a stirring solution of amide **216** (67 mg, 0.19 mmol) in THF (1.7 mL) at -78°C . After 5 min of stirring at -78°C a stream of dry oxygen

was bubbled in the solution for 10 min. A few drops of dimethylsulfide, aqueous NH_4Cl (sat) and H_2O were then added to the solution. The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated from the aqueous layer. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (3:1 diethyl ether/ hexanes) to yield **218** as a white solid (27 mg, 61%). **mp** 80-82 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.10 (br s, 1H), 5.12 (dd, 2H, $J = 8.5, 6.7$ Hz), 3.23 (ddd, 2H, $J = 5.9, 5.9, 2.4$ Hz), 2.39 (dd, 2H, $J = 14.2, 6.7$ Hz), 2.18 (dd, 2H, $J = 14.2, 8.5$ Hz), 1.84-1.49 (m, 4H), 1.70 (s, 6H), 1.60 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 177.4 (s), 133.7 (s), 120.2 (d), 45.6 (s), 42.4 (t), 36.6 (t), 28.6 (t), 26.0 (q), 19.7 (t), 17.9 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3288, 3205, 3063, 2922, 2863, 1652, 1487, 1440, 1098. **LRMS** (m/z , relative intensity) 235 (M^+ , 10), 166 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9$, 100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}$: 235.1936 found: 235.1940.

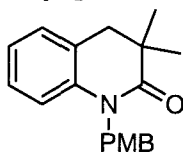
1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (219)



4-Methoxy benzyl chloride (390 μL , 2.80 mmol) and sodium hydride (0.112 g, 60% dispersion in oil, 2.81 mmol) were added to a stirring solution of 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (0.318 g, 2.17 mmol) at 0 °C in DMF (10 mL). The solution was then allowed to stir at room temperature for 19h. The reaction mixture was quenched with MeOH (a few drops) then H_2O (20 mL) and extracted with EtOAc (3x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/ diethyl ether) to yield **219** as a white solid (0.575 g, 100%). **mp** 74-80 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.19-7.15 (m, 3H), 7.10 (dd, 1H, $J = 7.7, 1.1$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.96 (dd, 2H, $J = 8.9, 6.1$ Hz), 2.78 (dd, 2H, $J = 8.9, 5.8$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.5 (s), 158.7 (s), 139.9 (s), 129.1 (s), 127.7 (d), 127.3 (d), 126.4 (s), 122.9 (d), 115.6 (d), 114.1 (d), 55.2 (q), 45.5 (t), 31.9 (t), 25.6 (t). Note 1 carbon doublet is missing since it is overlapping with another in the aromatic region (127.7-114.1 ppm). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2957, 2837, 1669, 1607, 1508, 1467, 1378, 1254, 1181, 1030. **LRMS** (m/z , relative intensity) 267 (M^+ , 50), 121 (100), 77 (30). **HRMS** calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 267.1259 found: 267.1255.

1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (220)

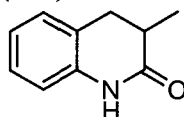
LiHMDS in THF (2.6 mL, 1.0 M, 2.6 mmol) was added to a stirring solution of amide **219** (0.610 g, 2.28 mmol) in THF (25 mL) at -78 °C. The solution was stirred at -78 °C for 30 min whereupon iodomethane (0.356 g, 2.51 mmol) was added to the solution. The solution was stirred at -78 °C for 75 min and allowed to warm up to room temperature over 16h. The solution was quenched with brine (50 mL) and extracted with dichloromethane (3x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/diethyl ether) to yield **220** as a white solid (0.558 g, 87%). mp 102-104 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.18-7.14 (m, 3H), 7.11 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.4 Hz), 6.97 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.91 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.23-5.00 (AB quartet, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 2H), 1.34 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.2 (s), 158.6 (s), 139.7 (s), 129.3 (s), 128.0 (d), 127.7 (d), 127.3 (d), 125.8 (s), 122.7 (d), 115.4 (d), 114.1 (d), 55.2 (q), 45.8 (t), 35.7 (d), 33.5 (t), 15.7 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3199, 3075, 2969, 2916, 1664, 1499, 1387. LRMS (*m/z*, relative intensity) 281 (M⁺, 95), 121 (100), 77 (25). HRMS calcd for C₁₈H₁₉NO₂: 281.1416 found: 281.1420.

1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (221)

LiHMDS in THF (7.0 mL, 1.0 M, 7.0 mmol) was added to a stirring solution of amide **220** (1.72 g, 6.12 mmol) in THF (68 mL) at -78 °C. The solution was stirred at -78 °C for 30 min whereupon iodomethane (440 μL, 7.03 mmol) was added to the solution. The solution was stirred at -78 °C for 11 h and allowed to warm up to room temperature over 16 h. The solution was recooled to -78 °C and LiHMDS in THF (6.1 mL, 1.0 M, 6.1 mmol) was added to the reaction mixture. The solution was stirred at -78 °C for 30 min whereupon iodomethane (381 μL, 6.12 mmol) was added dropwise to the reaction mixture. The solution was stirred at -78 °C for 5 h and allowed to warm up to room temperature over 18 h. The solution was quenched with brine (50 mL) and extracted with dichloromethane (3x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was purified by flash

chromatography on silica gel (1:1 hexanes/diethyl ether) to yield **221** a white solid (1.59g, 88%). **mp** 66-68 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.16-7.10 (m, 2H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.97 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.86-6.82 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 1.27 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.4 (s), 158.6 (s), 139.5 (s), 129.4 (s), 128.4 (d), 127.5 (d), 127.3 (d), 125.1 (s), 122.7 (d), 115.0 (d), 114.1 (d), 55.2 (q), 45.9 (t), 40.2 (t), 37.4 (s), 24.6 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2957, 2926, 2832, 1669, 1597, 1508, 1462, 1244, 1171, 1036. **LRMS** (m/z , relative intensity) 295 (M^+ , 50), 121(100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 295.1572 found: 295.1578.

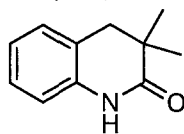
3,4-Dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (**222**)⁸



Anisole (0.105 g, 0.974 mmol) was added to a stirring solution of amide **220** (0.274 g, 0.974 mmol) in trifluoroacetic acid (0.72 mL, 9.7 mmol). The resulting solution was heated at 65 °C for 2.5 h and was then concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was dissolved in dichloromethane (10 mL) and Et_3N (1 mL) was added. The organic layer was then washed with brine (25 mL) and the aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a white solid. The solid was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/ EtOAc) to yield **222** as a white solid (0.156 g, 99%). **mp** 129-131 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.89 (br s, 1H), 7.17 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.98 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 3.00 (dd, 1H, $J = 14.3, 5.0$ Hz), 2.78-2.67 (AB quartet, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 1.29 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.1 (s), 137.2 (s), 128.0 (d), 127.4 (d), 123.5 (s), 122.9 (d), 115.3 (d), 34.9 (d), 33.3 (t), 15.4 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3714-2983 (br), 2925, 1664, 1498, 1389, 1274. **LRMS** (m/z , relative intensity) 161 (M^+ , 100), 132 (80), 118 (60), 106 (10), 92 (40). **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$: 161.0841 found: 161.0845.

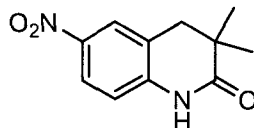
⁸ Lee, B. S.; Chu, S.; Lee, B.-S.; Chi, D. Y.; Choe, Y. S.; Kim, S. E.; Song, Y. S.; Jin, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4949-4958.

3,4-Dihydro-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (**223**)⁹



Anisole (0.132 g, 1.22 mmol) was added to a stirring solution of amide **221** (0.343 g, 1.22 mmol) in trifluoroacetic acid (0.90 mL, 12 mmol). The resulting solution was heated at 65 °C for 3 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was dissolved in dichloromethane (10 mL) and Et₃N (1 mL) was added. The organic layer was then washed with brine (25 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a white solid. The solid was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/diethyl ether) to yield **223** as a white solid (0.204 g, 96%). **mp** 156-158 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.49 (br s, 1H), 7.17 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.12 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.97 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.88 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 2.79 (s, 2H), 1.22 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.4 (s), 137.1 (s), 128.2 (d), 127.3 (d), 123.2 (s), 122.7 (d), 115.0 (d), 40.3 (t), 37.1 (s), 24.4 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3199, 3075, 2969, 2916, 2874, 1664, 1499, 1387.

3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-6-nitroquinolin-2(1H)-one (**224**)

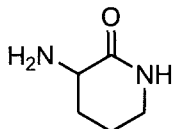


Water (1.7 mL) was added dropwise to a stirring solution of amide **223** (394 mg, 2.25 mmol) in sulfuric acid (6.7 mL) at -10 °C. Nitric acid (170 μL, 61%, 2.25 mmol) was added dropwise to the vigorously stirring solution. After 10 min, the solution was quenched by adding 20 mL of cold water. The resulting mixture was extracted with EtOAc (5x20 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow solid. The solid was dried on silica and purified by flash chromatography on silica gel (9:1 to 1:1 dichloromethane/EtOAc) to yield **224** as a white solid (396 mg, 80%). **mp** 210-214 °C. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) 10.66 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H, *J* = 8.9, 2.8 Hz), 7.00 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 2.89 (s, 2H), 1.06 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.0 (s), 143.9 (s), 141.3 (s), 123.6 (d), 123.4(d), 114.3 (d), 38.2 (t), 35.8 (s), 23.6 (q). Note 1 carbon (s) is missing since it is

⁹ Liu, B.; Hu, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**,11, 3889-3899.

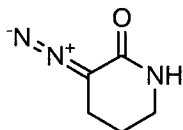
overlapping with another in the aromatic region (143.9-114.3 ppm). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3205, 3111, 3064, 2969, 1683, 1347, 1304. **LRMS** (m/z , relative intensity) 220 (M^+ , 100), 177 (20), 131 (30). **HRMS** calcd for $C_{11}H_{12}N_2O_3$: 220.0848 found: 220.0843.

3-Aminopiperidin-2-one (225)



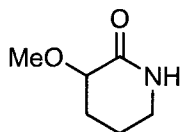
3-Aminopiperidin-2-one (**225**) was prepared from D/L-ornithine following the procedure of Hutchinson and co-workers.¹⁰ **mp** 42-46 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.60 (br s, 1H), 3.31-3.26 (m, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.93-1.71 (m, 2H), 1.71 (br s, 2H), 1.54 (ddd, 1H, $J = 23.9, 11.1, 3.7$ Hz).

3-Diazopiperidin-2-one (226)



3-Diazopiperidin-2-one (**226**) was prepared from **225** following the literature procedure of Hutchinson and co-workers.¹⁰ **mp** 108-111 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.60 (br s, 1H), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.94-1.86 (m, 2H).

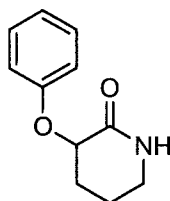
3-Methoxy-piperidin-2-one (227)



3-Methoxy-piperidin-2-one (**227**) was prepared from **226** following the literature procedure of Hutchinson and coworkers.¹⁰ **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.89 (br s, 1H), 3.70 (dd, 1H, $J = 7.7, 4.9$ Hz), 3.57 (s, 3H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.12-1.83 (m, 3H), 1.81-1.63 (m, 1H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.7 (s), 76.2 (q), 58.2 (t), 41.7 (d), 26.9 (t), 19.3 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3386-3137 (br), 2946, 2879, 2827, 1674, 1492, 1444, 1330, 1086. **LRMS** (m/z , relative intensity) 130 (MH^+ , 100), 99 (75). **HRMS** calcd for $C_6H_{12}NO_2$ (MH^+): 130.0868, found: 130.0872.

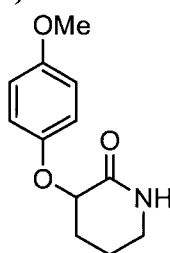
¹⁰ Hutchinson, I.S.; Matlin, S.A.; Mete, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3137-3143.

3-Phenoxy-piperidin-2-one (228)



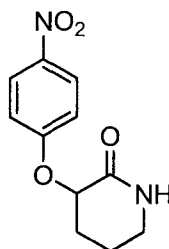
3-Phenoxy-piperidin-2-one (**228**) was prepared from **226** following the literature procedure of Hutchinson and coworkers.¹⁰ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30 (dd, 2H, *J* = 8.3, 7.2 Hz), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.97 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 5.91 (br s, 1H), 4.71 (dd, 1H, *J* = 7.7, 5.0 Hz), 3.47-3.3 (m, 2H), 2.24- 2.01 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H).

3-(4-Methoxyphenoxy)piperidin-2-one (229)



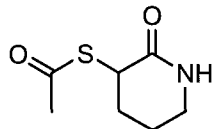
[Rh(II)(OAc)₄]₂ (6.4 mg, 0.014 mmol) was added to a stirring solution of 3-diazopiperidin-2-one (**226**) (180 mg, 1.44 mmol) and 4-methoxy-phenol (601 mg, 4.32 mmol). The solution was stirred 2 h at room temperature and then concentrated under reduced pressure to yield an orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (100% DCM to 1:1 ACN/CHCl₃) to yield **229** as a white solid (170 mg, 57%). mp 110-114 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.19 (br s, 1H), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.54 (d, 1H, *J* = 7.4, 5.2 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.26 (m, 2H), 2.15-1.91 (m, 3H), 1.82-1.70 (m, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.6 (s), 154.5 (s), 152.1 (s), 118.0 (d), 114.5 (d), 75.0 (d), 55.6 (q), 41.9 (t), 27.2 (t), 19.4 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3227, 2944, 1677, 1505, 1227. LRMS (*m/z*, relative intensity) 221 (M⁺, 100), 124(100), 109 (40). HRMS calcd for C₁₂H₁₅NO₃: 221.1052 found: 221.1054.

3-(4-Nitrophenoxy)piperidin-2-one (**230**)



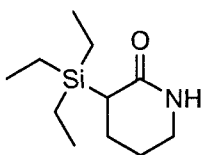
[Rh(II)(OAc)₄]₂ (0.9 mg, 0.002 mmol) was added to a stirring solution of 3-diazopiperidin-2-one (**226**) (25.4 mg, 0.203 mmol) and 4-nitro-phenol (126 mg, 1.02 mmol) in DCM (1.6 mL). The solution was stirred 24 h at room temperature and then concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was purified flash chromatography on silica gel (1:2 ACN/CHCl₃) to yield **230** as light blue waxy solid (9.3 mg, 21%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.22-8.16 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.26 (br s, 1H), 4.87 (dd, 1H, *J* = 7.7, 4.4 Hz), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.32-2.04 (m, 3H), 1.98-1.85 (m, 1H). LRMS (*m/z*, relative intensity) 236 (M⁺, 100), 220 (1), 139 (40), 98 (50). HRMS calcd for C₁₁H₁₂N₂O₄: 236.0797 found: 236.0793.

S-2-Oxopiperidin-3-yl ethanethioate (**231**)



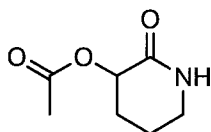
Thiolacetic acid (220 μL, 3.07 mmol) and [Rh(II)(OAc)₄]₂ (3.4 mg, 0.0077 mmol) were dissolved in dichloromethane (15 mL). The solution was heated to reflux and to it a solution of 3-diazopiperidin-2-one (**226**) (0.192 g, 1.54 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added dropwise over 30 min. The solution was refluxed for 2h and then diluted with dichloromethane (20 mL) and washed with 1M aqueous NaOH (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (20 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (3:2 toluene/acetone) to yield **231** as a white solid (59 mg, 21%). mp 79-83 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.98 (br s, 1H), 4.18 (dd, 1H, *J* = 8.3, 5.5 Hz), 3.42-3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 194.0 (s), 169.7 (s), 43.9 (d), 42.3 (t), 30.4 (q), 29.3 (t), 21.4 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3400-3000 (br), 2951, 2875, 1655, 1664, 1487, 1357, 1115, 962. LRMS (*m/z*, relative intensity) 173 (M⁺, 2), 131 (100), 98 (95). HRMS calcd for C₇H₁₁NO₂S: 173.0510 found: 173.0515.

3-(Triethylsilyl)piperidin-2-one (232)



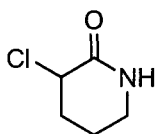
[Rh(II)(OAc)₄]₂ (1.0 mg, 0.0023 mmol) was added to a stirring solution of 3-diazopiperidin-2-one⁵ (**226**) (23.3 mg, 0.186 mmol), triethylsilane (1.4 mL) and toluene (2.0 mL). The resulting mixture was heated at 70 °C for 30 min. The solution was concentrated under reduced pressure to give a brown oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (95:5 DCM/MeOH) to yield **232** a colorless oil (17 mg, 42%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.86 (br s, 1H), 3.36-3.19 (m, 2H), 2.08 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 1.94-1.59 (m, 4H), 0.97 (t, 9H, *J* = 7.7 Hz), 0.68 (q, 6H, *J* = 7.7 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.6 (s), 42.6 (t), 29.5 (d), 22.9 (t), 22.8 (t), 7.4 (q), 3.0 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3270, 3193, 2951, 2880, 1641, 1487, 1464, 1009. LRMS (*m/z*, relative intensity) 213 (M⁺, 5), 184 (100), 156 (25), 128 (20), 74 (30). HRMS calcd for C₁₁H₂₃NOSi: 213.1549, found: 213.1554.

2-Oxopiperidin-3-yl acetate (236)¹¹



To a mixture of acetic acid (90 μL, 1.5 mmol) and Cu(acac)₂ (33 mg, 0.12 mmol) in toluene (3.1 mL) was added dropwise 3-diazopiperidin-2-one⁵ (**226**) (0.155 g, 0.124 mmol) in toluene (3.1 mL). The solution was then heated at 65 °C for 15 min. The resulting solution was concentrated under reduced pressure to give a brown oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (95:5 DCM/MeOH) to yield **236** as a white crystalline solid (0.147 g, 76%). mp 80-84 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.13 (br s, 1H), 5.24 (dd, 1H, *J* = 9.6, 6.3 Hz), 3.47-3.29 (m, 2H), 2.27-2.10 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.99-1.81 (m, 3H).

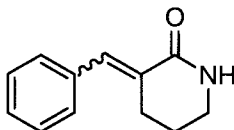
3-Chloro-piperidin-2-one (237)



¹¹ Kamal, A.; Ramana, K.V.; Ramana, A.V.; Babu, A. H. *Tetrahedron Asym.* **2003**, *12*, 2587-2594.

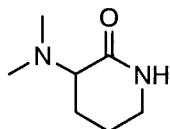
3-Chloro-piperidin-2-one (**237**) was prepared from **226** following the literature procedure of Hutchinson and coworkers.¹⁰ mp 92-98 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.32 (br s, 1H), 4.40 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz), 3.49-3.28 (m, 2H), 2.44-1.90 (m, 4H).

3-Benzylidene-piperidin-2-one (**238**)



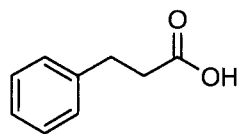
3-Benzylidene-piperidin-2-one (**238**) was prepared from **226** following the literature procedure of Hutchinson and coworkers.¹⁰ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.82 (br s, 1H), 7.70-7.30 (m, 5H), 6.28 (br s, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 2H).

3-(Dimethylamino)piperidin-2-one (**241**)



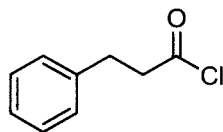
Sodium hydroxide (81 mg, 2.0 mmol) was added to a stirring solution of 3-aminopiperidin-2-one (**225**) (51 mg, 0.45 mmol) in DCM (1.4 mL). The solution was stirred for 10 min and then iodomethane (60 μL, 0.94 mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 16 h and was then dissolved with aqueous NH₄Cl and extracted three times with DCM (30 mL). The aqueous layer was then basified with K₂CO₃ and extracted three times with DCM (30 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellowish solid. The solid was dissolved in DCM and purified by flash chromatography on silica gel (20% MeOH/80% DCM) to yield **241** as a yellow waxy solid (13 mg, 19%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.14 (br s, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3568-3123 (br), 2937, 2869, 2774, 1650, 1488, 1449. LRMS (*m/z*, relative intensity) 142 (M⁺, 20), 99 (45), 84 (50), 70 (100). HRMS calcd for C₇H₁₄N₂O: 142.1106 found: 142.1102.

3-Phenylpropanoic acid (**249**)¹²



3-phenylpropanal (500 mg, 3.73 mmol) was added to a stirring solution of H₂O (8 mL). The resulting mixture was heated at 75 °C and a solution of KMnO₄ (500 mg, 3.17 mmol) in H₂O (10 mL) was added portion wise over 10 min. The resulting solution was stirred until the solution went from purple to brown (20 min). The solution was filtered and left to cool at room temperature. It was then acidified with HCl and extracted into EtOAc (3x50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a clear oil. The oil was diluted with EtOAc (100 mL) and washed with 1M NaOH (2x100 mL). The aqueous layer was then acidified with 2N HCl and extracted with EtOAc (3x50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to a yield **249** as a white solid (439 mg, 78%). mp 40-42 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33-7.19 (m, 5H), 2.97 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.70 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz).

3-Phenylpropanoyl chloride (**250**)¹³

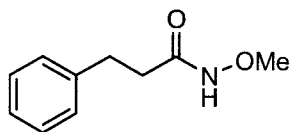


SOCl₂ (1.34 mL, 18.3 mmol) and pyridine (95 μL, 0.12 mmol) were added to a stirring solution of 3-phenylpropanoic acid (**248**) (0.439 g, 2.92 mmol). The solution was stirred 30 min at room temperature and 1h at 40 °C. The solution was then concentrated under reduced pressure to a yield **250** as a yellow oil (0.485 g, 98%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.34-7.19 (m, 5H), 3.22 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 3.02 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz).

¹² Aurel, M. J.; Domingo, L. R.; Mestres, R.; Muñoz, E.; Zaragoza, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 815-830.

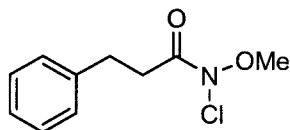
¹³ Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Becker, G. W.; Chen, B.; Cheng, L.; Cooper, S. L.; Hermann, R. B.; Howe, T. J.; McCoull, W.; McNulty, A. M.; Neubauer, B. L.; Pritchard, Gareth J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1491-1508.

***N*-Methoxy-3-phenylpropanamide (251)**



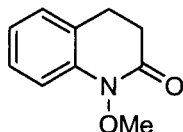
N-methoxy-3-phenylpropanamide (**251**) was prepared from 3-phenylpropanoic acid (**250**) following the procedure by Naito and coworkers.¹⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.68 (br s, 1H), 7.27-7.17 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 2.95 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.45 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz).

***N*-Chloro-*N*-methoxy-3-phenylpropanamide (252)¹⁵**



t-Butyl hypochloride (290 μL, 2.43 mmol) was added dropwise to a stirring solution of *N*-methoxy-3-phenylpropanamide (**251**) (0.363 g, 2.02 mmol) in DCM (8.1 mL) in the dark at 0 °C. The solution was stirred for 15 min whereupon it was concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/diethyl ether) to yield **252** as a light yellow oil (0.380 g, 88%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.34-7.28 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H).

3,4-Dihydro-1-methoxyquinolin-2(1*H*)-one (253)



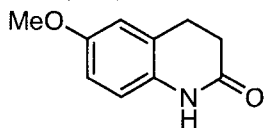
3,4-Dihydro-1-methoxyquinolin-2(1*H*)-one (**253**) was prepared from *N*-chloro-*N*-methoxy-3-phenylpropanamide (**252**) following the published procedure of Kikugawa and co-workers.¹⁶ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30-7.15 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.91 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.70 (dd, 2H, *J* = 7.8, 6.1 Hz).

¹⁴ Miyata, O.; Koizumi, T.; Asai, H.; Iba, R.; Naito, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3893-3914

¹⁵ Glover, S. A.; Goosen, A.; McClellan, C. W.; Schoonraad, J. L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2577-2592.

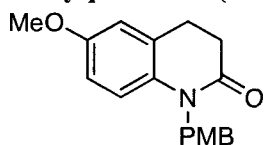
¹⁶ Kawase, M.; Kitamura, T.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3394-3403.

3,4-Dihydro-6-methoxyquinolin-2(1H)-one (254)



3,4-Dihydro-6-methoxyquinolin-2(1H)-one (**254**) was prepared 3,4-dihydro-1-methoxyquinolin-2(1H)-one (**253**) from following the published procedure of Sakamoto *et al.*¹⁷ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.80 (br s, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.69-6.66 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.91 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.59 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz).

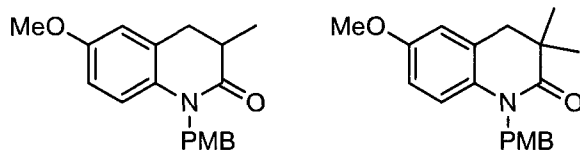
1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxyquinolin-2(1H)-one (255)



Sodium hydride (63 mg, 60% dispersion in oil, 1.6 mmol) and 4-methoxybenzyl chloride (0.22 mL, 1.6 mmol) and were added to a stirring solution of 3,4-dihydro-6-methoxyquinolin-2(1H)-one (**254**) (213 mg, 1.21 mmol) at 0 °C in DMF (5.7 mL). The solution was then allowed to stir at room temperature for 26 h. The reaction mixture was then quenched with H₂O (50 mL) and extracted into diethyl ether three times (50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a white solid. The solid was dissolved in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/EtOAc) to yield **255** as a white solid (336 mg, 94%). mp 117-119°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.14 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.71 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz), 6.63 (dd, 1H, *J* = 9.1, 2.9 Hz), 5.08 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.91 (dd, 2H, *J* = 9.0, 5.6 Hz), 2.74 (dd, 2H, *J* = 9.0, 5.6 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.0 (s), 158.6 (s), 155.2 (s): 133.4 (s), 129.1 (s), 127.9 (s), 127.7 (d), 116.5 (d), 114.1 (d), 113.9 (d), 111.8 (d), 55.5 (q), 55.2 (q), 45.6 (t), 31.9 (t), 25.8 (t). LRMS (*m/z*, relative intensity) 297 (M⁺, 35), 121 (M⁺-C₁₀H₁₀NO₂, 100). HRMS calcd for C₁₈H₁₉NO₃: 297.1365 found: 297.1369.

¹⁷ Sakamoto, T.; Hosoda, I.; Kikugawa, Y. *J. Heterocyclic Chemistry* **1988**, *25*, 1279-1281.

1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-3-methylquinolin-2(1H)-one (256) and 1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (257)

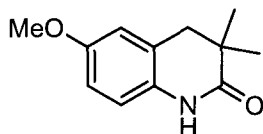


LiHMDS in THF (0.63 mL, 1.0 M, 0.63 mmol) was added to a stirring solution of 1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxyquinolin-2(1H)-one (**255**) (164 mg, 0.552 mmol) in THF (6.1 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min whereupon iodomethane (40 μL , 0.63 mmol) was added to the solution. The solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2h and allowed to warm up to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a 30 min period. The solution was recooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and second portion of LiHMDS in THF (0.63 mL, 1.0 M, 0.63 mmol) was added to the solution. The solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min and second portion of iodomethane (40 μL , 0.63 mmol) was added to the solution. The solution was allowed to stir at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h and allowed to warm up to room temperature over 16 h. The solution was quenched with brine (20 mL) and extracted in dichloromethane (3x50 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (1:1 diethyl ether/hexanes) to yield **256** as a clear oil (76 mg, 42%) and **257** as a clear oil (51 mg, 28%).

256: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.16-7.10 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.64 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 5.17-4.97 (AB quartet, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 2H), 1.31 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2936, 2838, 1668, 1509, 1253. **LRMS** (m/z , relative intensity) 311 (M^+ , 40), 121 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 311.1521 found: 311.1528.

257: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.14-7.09 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.79 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.63 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, 2.8 Hz), 5.06 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 1.24 (s, 9H). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2960, 2931, 2840, 1666, 1501, 1239. **LRMS** (m/z , relative intensity) 325 (M^+ , 40), 121 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 325.1678 found: 325.1671.

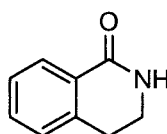
3,4-Dihydro-6-methoxy-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (258)



Anisole (16.5 mg, 0.153 mmol) was added to a stirring solution of 1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (**257**) (49.8 mg, 0.153 mmol) in trifluoroacetic acid (0.11

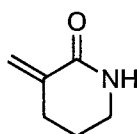
mL, 1.5 mmol). The resulting solution was heated at 65 °C for 1.5 h. The resulting mixture was allowed to cool at room temperature and was then concentrated under reduced pressure to yield a brown oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 diethyl ether/hexanes) to yield **258** as a white solid (31.2 mg, 99%). **mp** 158-160 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.29 (br s, 1H), 6.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.76 (s, 3H), 2.74 (s, 2H), 1.19 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.8 (s), 155.4 (s), 130.7 (s), 124.6 (s), 115.8 (d), 114.1 (d), 112.1 (d), 55.5 (q), 40.6 (t), 37.0 (s), 24.3 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3196, 3059, 2958, 2905, 1668, 1505, 1240. **LRMS** (m/z , relative intensity) 205 (M^+ , 100), 162 (52). **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 205.1103 found: 205.1098.

3,4-Dihydroisoquinolin-1(2H)-one (**259**)



3,4-Dihydroisoquinolin-1(2H)-one (**259**) was prepared following the literature procedure of Girard and coworkers.¹⁸ **mp** 75-80 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.07 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.45 (ddd, 1H, $J = 7.3, 7.3, 1.3$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.12 (br s, 1H), 3.58 (td, 2H, $J = 6.6, 2.8$ Hz), 3.01 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3415-3123 (br), 2932, 2879, 1665, 1478, 1325. **LRMS** (m/z , relative intensity) 147 (M^+ , 75), 118 (100), 90 (70). **HRMS** calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$: 147.0684, found: 147.0690.

3-Methylenepiperidin-2-one (**260**)

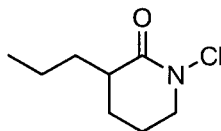


Amide **260** was prepared following the procedure of Loreto and coworkers.¹⁹ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.76 (br s, 1H), 6.09 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 5.22 (s, 1H), 3.30 (td, 2H, $J = 6.1$ Hz, 2.6 Hz), 2.48 (td, 2H, $J = 6.1, 1.7$ Hz), 1.76 (quint, 2H, $J = 6.1$ Hz).

¹⁸ Girard, Y.; Atkinson, J. G.; Belanger, P. C.; Fuentes, J. J.; Rokach, J.; Rooney, C. S.; Remy, D. C.; Hunt, C. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 3220-3234.

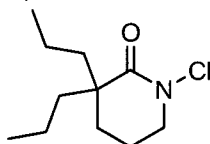
¹⁹ Loreto, M. A.; Migliorini, A.; Tardella, P. A.; Gambacorta, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2365-2371.

1-Chloro-3-propylpiperidin-2-one (261)



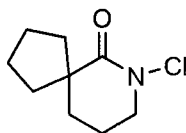
To a stirring solution of amide **206** (0.113 g, 0.796 mmol) and NaHCO₃ (0.134 g, 1.59 mmol) in H₂O (12 mL) was bubbled gaseous Cl₂ until no more starting material was seen by tlc (1 h). The reaction mixture was then extracted with dichloromethane (3x20 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 1-chloro-3-propylpiperidin-2-one (**261**) as a clear oil (0.140 g, 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.75-.71 (m, 2H), 2.51 (dddd, 1H, *J* = 13.2, 8.8, 8.8, 5.0 Hz), 2.09-1.87 (m, 4H), 1.69-1.26 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2960, 2869, 1674, 1583. LRMS (*m/z*, relative intensity) 176(MH⁺, 25), 142 (M⁺-Cl, 45), 133 (50), 99(100). HRMS calcd for C₈H₁₅ClNO (MH⁺): 176.0842 found: 176.0838.

1-Chloro-3,3-dipropylpiperidin-2-one (262)



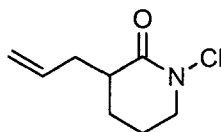
To a stirring solution of amide **207** (0.178 g, 0.971 mmol) and NaHCO₃ (0.163 g, 1.94 mmol) in H₂O (15 mL) was bubbled gaseous Cl₂ until no more starting material was seen by tlc (1 h). The reaction mixture was then extracted with dichloromethane (3x20 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to a yield 1-chloro-3,3-dipropylpiperidin-2-one (**262**) as a clear oil (0.201 g, 95%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.72 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.66 (ddd, 2H, *J* = 12.9, 12.9, 5.3 Hz), 1.51 (ddd, 2H, *J* = 12.9, 12.9, 5.3 Hz), 1.38-1.17 (m, 4H), 0.89 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2958, 2874, 1677, 1452, 1271, 1182. LRMS (*m/z*, relative intensity): 218 (MH⁺, 20), 175 (80), 146 (100), 141 (35), 112 (80). HRMS calcd for C₁₁H₂₁ClNO (MH⁺): 218.1312 found: 218.1319.

Spiro N-chlorolactam (263)



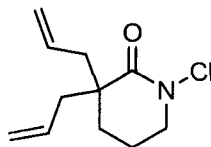
To a stirring solution of amide **208** (0.105 g, 0.690 mmol) and NaHCO₃ (0.116 g, 1.38 mmol) in H₂O (15 mL) was bubbled gaseous Cl₂ until no more starting material was seen by tlc (1 h). The reaction mixture was then extracted with dichloromethane (3x20 mL). The organic layers were then combined and filtered through a short silica plug. The silica plug was washed with a small amount of EtOAc and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield **263** as a clear oil (93 mg, 72%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.74 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 4H), 1.69-1.45 (m, 2H). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2946, 2865, 1670, 1445, 1278, 1172. LRMS (*m/z*, relative intensity) 187 (M⁺, 20), 146 (100), 130 (35), 112 (30), 96 (35), 81 (30). HRMS calcd for C₉H₁₄NOCl: 187.0764, found: 187.0769.

3-Allyl-1-chloropiperidin-2-one (**264**)



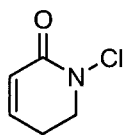
Potassium *tert*-butoxide (0.136 g, 1.21 mmol) was added to a stirring solution of amide **198** (0.141 g, 1.01 mmol) in THF (20 mL). The solution was shielded from light, allowed to stir for 15 min at room temperature and *N*-chlorosuccinimide (0.203 g, 1.52 mmol) was then added to the solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature. The resulting solution was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (30 mL) and extracted with diethyl ether (3x30 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to a yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (2:1 diethyl ether: hexanes) to yield **264** as a clear oil (81.5 mg, 59%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.82-5.68 (m, 5H), 5.07 (dd, 1H, *J* = 17.3, 1.7 Hz), 5.06 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz), 3.75-3.71 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.30 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 8.5, 8.5 Hz), 2.06-1.87 (m, 3H), 1.68-1.56 (m, 1H). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3080, 2946, 2869, 1669, 1287. LRMS (*m/z*, relative intensity) 173 (M⁺, 50), 139 (90), 110(70), 95(70), 67(100). HRMS calcd for C₈H₁₂NOCl: 173.0607, found: 173.0603.

3,3-Diallyl-1-chloropiperidin-2-one (**265**)



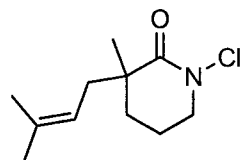
Potassium *tert*-butoxide (0.146 g, 1.30 mmol) was added to a stirring solution of amide **199** (0.194 g, 1.08 mmol) in THF (25 mL). The solution was shielded from light, allowed to stir for 15 min at room temperature and *N*-chlorosuccinimide (0.217 g, 1.63 mmol) was then added to the solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature, and was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (30 mL) and extracted with diethyl ether (3x30 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (2:1 diethyl ether/hexanes) to yield **265** as a clear oil (0.204 g, 88% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)) 5.73 (ddt, 2H, *J* = 17.3, 9.6, 7.3 Hz), 5.10 (dd, 2H, *J* = 9.6, 3.3 Hz), 5.08 (dd, 2H, *J* = 17.3, 3.3 Hz), 3.72 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.54 (dd, 2H, *J* = 13.8, 7.3 Hz), 2.25 (dd, 2H, *J* = 13.8, 9.6 Hz), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3075, 2941, 2860, 1669, 1445, 1282, 1186. LRMS (*m/z*, relative intensity): 213 (M⁺, 10), 178 (100), 144 (63), 136 (40), 108 (40), 93 (40), 79 (70). HRMS calcd for C₁₁H₁₆NOCl: 213.0920 found: 213:0924.

1-Chloro-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one (266)



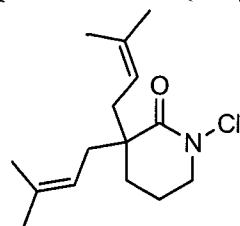
Potassium *tert*-butoxide (99 mg, 0.89 mmol) was added to a stirring solution of amide **211** (72 mg, 0.74 mmol) in THF (15 mL). The solution was shielded from light, allowed to stir for 10 min at room temperature and then *N*-chlorosuccinimide (0.197 g, 1.11 mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature. The resulting solution was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (30 mL) and extracted with DCM (3x30 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (4:1 hexanes/diethyl ether) to yield **266** as a waxy white solid (72 mg, 74%). mp 90-96 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.64 (dt, 1H, *J* = 9.8, 4.4 Hz), 5.95 (dd, 1H, *J* = 9.8, 1.4 Hz), 3.81 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 2.61-2.55 (m, 2H). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2997, 2944, 1708, 1681, 1333, 1288, 1160. LRMS (*m/z*, relative intensity) 131 (M⁺, 20), 97 (5), 68 (100). HRMS calcd for C₅H₆NOCl: 131.0138 found:131.0140.

1-Chloro-3-methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (267)



Potassium *tert*-butoxide (259 mg, 2.31 mmol) was added to a stirring solution of amide **217** (349 mg, 1.93 mmol) in THF (36 mL). The solution was allowed to stir for 15 min at room temperature whereupon *N*-chlorosuccinimide (514 mg, 2.89 mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature. The resulting solution was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (50 mL) and extracted with DCM (3x50 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (3:1 diethyl ether/hexanes) to yield **267** as a clear oil (241 mg, 58% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.02 (dd, 1H, *J* = 8.4, 7.0 Hz), 3.76-3.63 (m, 2H), 2.38 (dd, 1H, *J* = 14.0, 7.0 Hz), 2.22 (dd, 1H, *J* = 14.0, 8.4 Hz), 2.08-1.49 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2972, 2936, 2879, 1674, 1456, 1290, 1181. LRMS (*m/z*, relative intensity) 216 (MNH₄⁺, 40), 180 (M⁺-Cl, 100), 112 (45). HRMS calcd for C₁₁H₁₉NOCl (MH⁺): 216.1155 found: 216.1150.

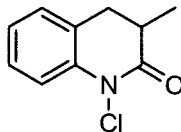
1-Chloro-3,3-bis(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (268)



Potassium *tert*-butoxide (58 mg, 0.52 mmol) was added to a stirring solution of amide **218** (102 mg, 0.433 mmol) in THF (8.7 mL). The solution was allowed to stir for 15 min at room temperature whereupon *N*-chlorosuccinimide (116 mg, 0.650 mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature. The resulting solution was washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (30 mL) and extracted into diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed once more with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a clear oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (4:1 hexanes/diethyl ether) to yield **268** as clear oil (81 mg, 69% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.03 (dd, 2H, *J* = 8.3, 6.9 Hz), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.38 (dd, 2H, *J* = 14.0, 6.9 Hz), 2.20 (dd, 2H, *J* = 14.0, 8.3 Hz), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63

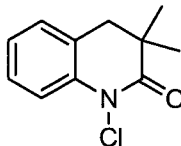
(m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.56 (s, 6H). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2963, 2922, 2869, 1676, 1452, 1375, 1269, 1163. **LRMS** (m/z , relative intensity) 270 (MH⁺, 5), 269 (MH⁺, 10), 234 (M⁺-Cl, 60), 166 (M⁺-C₅H₉, 100). **HRMS** calcd for C₁₅H₂₄NOCl: 269.1546 found: 269.1548.

1-Chloro-3,4-dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (269)



Potassium *tert*-butoxide (151 mg, 1.34 mmol) was added to a stirring solution of amide **222** (180 mg, 1.12 mmol) in THF (22 mL). The solution was allowed to stir for 15 min at room temperature whereupon *N*-chlorosuccinimide (299 mg, 1.68 mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature. The resulting solution was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL) and extracted into diethyl ether (60 mL). The organic layer was washed once more with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated to a white oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (2:1 hexanes/diethyl ether to 1:1 diethyl ether/hexanes) to yield **269** as a clear oil (53 mg, 20% (54% brsm)). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.29 (td, 1H, $J = 7.7, 1.3$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.06 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 3.00 (dd, 1H, $J = 11.3, 3.6$ Hz), 2.95-2.72 (m, 2H), 1.31 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3072, 2980, 2931, 2874, 2839, 1708, 1602, 1483, 1456, 1258, 1187, 750. **LRMS** (m/z , relative intensity) 195 (M⁺, 30), 161 (MH⁺-Cl, 100), 132 (80), 118 (42). **HRMS** calcd for C₁₀H₁₀NOCl: 195.0451, found: 195.0453.

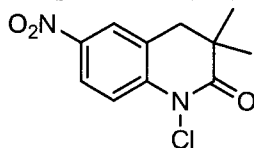
1-Chloro-3,4-dihydro-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (270)



Potassium *tert*-butoxide (111 mg, 0.985 mmol) was added to a stirring solution of amide **223** (144 mg, 0.821 mmol) in THF (16 mL). The solution was allowed to stir for 15 min at room temperature whereupon *N*-chlorosuccinimide (212 mg, 1.23 mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature. Additional *N*-chlorosuccinimide (73 mg, 0.41 mmol) was added and stirred for 1h. The resulting solution was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL) and extracted with diethyl ether (60 mL). The organic layer was washed once more with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under

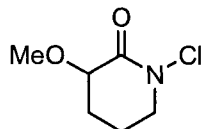
reduced pressure to a white oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (2:1 hexanes/diethyl ether to 1:1 diethyl ether/hexanes) to yield **270** as a white solid (99 mg, 58%). **mp** 98-100 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.42 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 2.83 (s, 2H), 1.23 (s, 6H). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2969, 2934, 2875, 2833, 1706, 1470, 1257, 1192, 1157. **LRMS** (m/z , relative intensity) 209 (M^+ , 40), 186 (20), 175 (60), 146 (80), 132 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NOCl}$: 209.0607 found: 209.0599.

1-Chloro-3,4-dihydro-3,3-dimethyl-6-nitroquinolin-2(1H)-one (**271**)



NaHCO_3 (0.307 g, 3.66 mmol) was added to a stirring solution of amide **224** (0.403 g, 1.83 mmol) and in $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ (1:1, 80 mL). Gaseous chlorine was bubbled through the solution for 30 min. The reaction mixture was then extracted with dichloromethane (3x50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow solid. The solid was dissolved in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 3:1 hexanes/ EtOAc) to yield **271** a white solid (415 mg, 89%). **mp** 135-138 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.22 (dd, 1H, $J = 9.1, 2.2\text{Hz}$), 8.08 (d, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.55 (d, 1H, $J = 9.1\text{Hz}$), 2.95 (s, 2H), 1.28 (s, 6H). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3112, 2971, 2936, 1708, 1518, 1346, 1275. **LRMS** (m/z , relative intensity) 254 (M^+ , 50), 211 (80), 145 (100), 130 (70). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$: 254.0458 found: 254.0466.

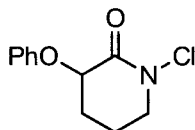
1-Chloro-3-methoxypiperidin-2-one (**272**)



To a stirring solution of amide **227** (63 mg, 0.49 mmol) and NaHCO_3 (82 mg, 0.97 mmol) in H_2O (10 mL) was bubbled gaseous Cl_2 for 1 h. The reaction mixture was then extracted with dichloromethane (3x20 mL). The organic layers were then combined and filtered through a short silica plug which was then washed with a small amount of EtOAc and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield **272** as a clear oil (76 mg, 95%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.86 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz),

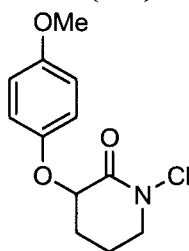
3.77-3.64 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 1H). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2946, 2894, 2827, 1683, 1445, 1282, 1134, 1091. **LRMS** (m/z , relative intensity): 164 (MH⁺) (100), 128 (100), 85 (80). **HRMS** calcd for C₆H₁₁NO₂Cl (MH⁺): 164.0478 found: 164.0483.

1-Chloro-3-phenoxy-piperidin-2-one (273)



Potassium *tert*-butoxide (167 mg, 1.48 mmol) was added to a stirring solution of amide **228** (235 mg, 1.24 mmol) in THF (25 mL). The solution was allowed to stir for 15 min at room temperature whereupon *N*-chlorosuccinimide (330 mg, 1.85 mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 40 min at room temperature. The resulting solution was washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (30 mL) and extracted into diethyl ether (60 mL). The organic layer was washed once more with a saturated aqueous NaHCO₃, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated to an orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 3:1 diethyl ether/hexanes) to yield **273** as a white solid (193 mg, 59%). **mp** 74-76 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31-7.28 (m, 2H), 7.05 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 6.99 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.87 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 3.87-3.73 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.20 (ddd, 2H, $J = 5.8, 5.8, 5.8$ Hz) 2.05- 1.93 (m, 1H). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2953, 2878, 1695, 1492, 1222. **LRMS** (m/z , relative intensity): 243 (MNH₄⁺, 20), 226 (MH⁺, 100), 192 (85), 190 (30). **HRMS** calcd for C₁₁H₁₃NO₂Cl (MH⁺): 226.0635 found: 226.0637.

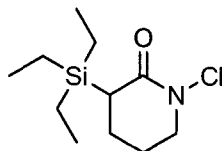
3-(4-Methoxyphenoxy)-1-chloropiperidin-2-one (274)



Potassium *tert*-butoxide (165 mg, 1.47 mmol) was added to a stirring solution of amide **229** (319 mg, 1.41 mmol) in THF (25 mL). The solution was allowed to stir for 10 min at room temperature whereupon *N*-chlorosuccinimide (327 mg, 1.84 mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 40 min at room temperature. The resulting solution was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL) and extracted into dichloromethane (90 mL). The organic layer was washed once more with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over anhydrous MgSO₄, filtered

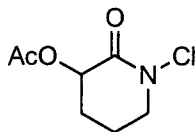
and concentrated under reduced pressure to give **274** as a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 3:1 diethyl ether/hexanes) to yield a white solid (254 mg, 69%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.99 (d, 2H, *J* = 9.1Hz), 6.80 (d, 2H, *J* = 9.1Hz), 4.70 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz), 3.90-3.67 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.16 (q, 2H, *J* = 5.8 Hz), 2.04-1.88 (m, 1H). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2945, 2833, 1694, 1505, 1227. LRMS (*m/z*, relative intensity) 255 (M⁺, 20), 221 (M⁺-Cl, 65), 163 (50), 123 (100). HRMS calcd for C₁₂H₁₄NO₃Cl: 255.0662 found: 255.0667.

1-Chloro-3-(triethylsilyl)piperidin-2-one (275)



Potassium *tert*-butoxide (36 mg, 0.32 mmol) was added to a stirring solution of amide **232** (57 mg, 0.27 mmol) in THF (5.3 mL). The solution was shielded from light, allowed to stir for 5 min at room temperature and then *N*-chlorosuccinimide (62 mg, 0.34 mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 18h at room temperature. The resulting solution was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (30 mL) and extracted with EtOAc (3x30 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (1:1 diethyl ether/hexanes) to yield **275** as a clear oil (58 mg, 88%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.74-3.70 (m, 2H), 2.31(t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 2.04-1.70 (m, 4H), 0.96 (t, 9H, *J* = 8.0 Hz), 0.69 (qd, 6H, *J* = 8.0, 2.0 Hz). R (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2953, 2883, 1659, 1280, 1010. LRMS (*m/z*, relative intensity) 248 (MH⁺, 60), 214 (MH⁺-Cl, 100), 184 (45). HRMS calcd for C₁₁H₂₃ClNOSi (MH⁺): 248.1237 found: 248.1243.

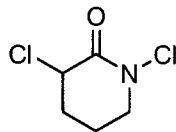
1-Chloro-2-oxopiperidin-3-yl acetate (276)



To a stirring solution of amide **236** (0.145 g, 0.923 mmol) and NaHCO₃ (0.155 g, 1.85 mmol) in H₂O (19 mL) was bubbled gaseous Cl₂ for 1 h. The reaction mixture was then extracted with dichloromethane (3x20 mL). The organic layers were then combined and filtered through a short silica plug which was then washed with a small amount of EtOAc and then concentrated under reduced pressure to give **276** as a white solid (0.165 g, 93%). mp 72-78 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

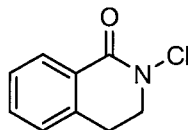
(ppm) 5.38 (dd, 1H, $J = 9.9, 6.1$ Hz), 3.87-3.66 (m, 2H), 2.28-1.84 (m, 4H), 2.13 (s, 3H). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2951, 2880, 1747, 1688, 1239. **LRMS** (m/z , relative intensity) 191 (M^+ , 5), 156 ($M^+ - \text{Cl}$, 40), 114 (100), 96 (65), 86 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$: 191.0349, found: 191.0346.

1,3-Dichloropiperidin-2-one (277)



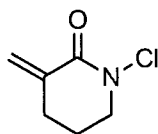
To a stirring solution of amide **237** (0.323 g, 2.42 mmol) and NaHCO_3 (0.406 g, 4.83 mmol) in H_2O (35 mL) was bubbled gaseous Cl_2 for 30 min. The reaction mixture was then extracted with dichloromethane (3x50 mL). The organic layers were then combined and filtered through a short silica plug which was then washed with a small amount of EtOAc and then concentrated under reduced pressure to give **277** as a clear oil (0.189 g, 47%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.54 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz), 3.84-3.68 (m, 2H), 2.41-2.09 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2962, 2896, 1686, 1288. **LRMS** (m/z , relative intensity) 167 (M^+ , 60), 104 (100), 89 (40). **HRMS** calcd for $\text{C}_5\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}$: 166.9905, found: 166.9909.

2-Chloro-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (278)



To a stirring solution of 3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one **259** (0.171 g, 1.17 mmol) and NaHCO_3 (0.196 g, 2.33 mmol) in H_2O (24 mL) was bubbled gaseous Cl_2 for 45 min. The reaction mixture was then extracted with dichloromethane (3x50 mL). The organic layers were then combined and filtered through a short silica plug which was then washed with a small amount of EtOAc and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **278** as a clear oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 diethyl ether/hexanes) to yield a white solid (0.167 g, 79%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.13 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.48 (ddd, 1H, $J = 7.7, 7.7, 1.3$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.01 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.22 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz). **LRMS** (m/z , relative intensity) 181 (M^+ , 50), 147 (25), 118 (90), 90 (80), 84 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{NOCl}$: 181.0294 found: 181.0297.

1-Chloro-3-methylenepiperidin-2-one (279)



Potassium *tert*-butoxide (168 mg, 1.49 mmol) was added to a stirring solution of amide **260** (138 mg, 1.25 mmol) in THF (25 mL). The solution was stirred for 10 min at room temperature whereupon *N*-chlorosuccinimide (333 mg, 1.87 mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 30 min at room temperature. The resulting solution was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL) and extracted with dichloromethane (90 mL). The organic layer was washed once more with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 4:1 EtOAc/hexanes) to yield **279** as a clear oil (159 mg, 88%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.21 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.82 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.60 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.02 (quint, 2H, *J* = 6.1 Hz). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2949, 2887, 1739, 1677, 1624, 1311, 1187. LRMS (*m/z*, relative intensity) 145 (M⁺, 100), 133 (20), 110 (M-Cl, 20), 82 (100). HRMS calcd for C₆H₈NOCl: 145.0294, found: 145.0299.

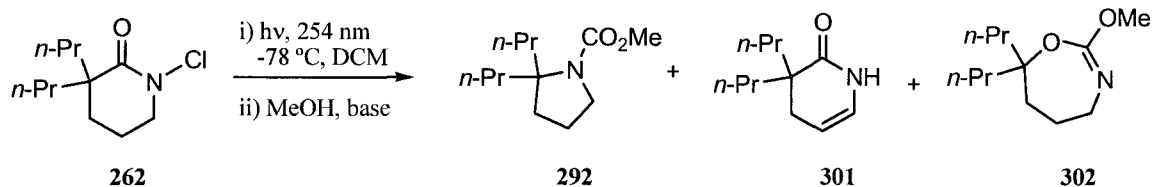
8-Chloro-3,4-dihydro-6-methoxy-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (282)



Potassium *tert*-butoxide (9.1 mg, 0.081 mmol) was added to a stirring solution of 3,4-dihydro-6-methoxy-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (**258**) (13.8 mg, 0.067 mmol) in THF (1.4 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 15 min whereupon *tert*-butyl hypochlorite (12 μL, 0.10 mmol) was added to the reaction mixture at 0 °C which was protection from light. The solution was stirred 1 h at 0 °C and then at room temperature for 30 min. The solution was diluted with dichloromethane (20 mL) and washed with H₂O (20 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (20 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 diethyl ether/hexanes) to yield **282** as a yellow waxy solid (8.5 mg, 53%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.56 (br s, 1H), 6.79 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 6.64 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 1.20 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.1 (s), 155.2 (s), 127.2 (s), 125.8 (s), 119.1 (s), 113.6 (d), 112.3 (d), 55.7 (q), 40.8 (t), 37.2 (s), 24.2 (q). IR (neat,

NaCl) ν (cm^{-1}) 3209, 2962, 2931, 1677, 1496, 1249. **LRMS** (m/z , relative intensity) 239 (M^+ , 100), 196 (40). **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$: 239.0713 found: 239.0706.

Methyl 2,2-dipropylpyrrolidine-1-carboxylate (292), 3,3-dipropyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (301) and (Z)-4,5,6,7-tetrahydro-2-methoxy-7,7-dipropyl-1,3-oxazepine (302)



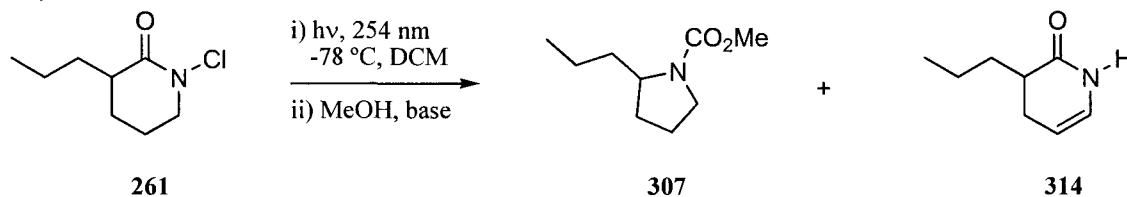
N-Chlorolactam **262** (0.127 g, 0.580 mmol) was photolyzed as described below for the photolysis of **261**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel (100% pentane, 3:2 pentane/diethyl ether) and the column was then flushed with dichloromethane to yield carbamate **292** as a colorless oil (70 mg, 56%), enamine **301** as a colorless oil (18 mg, 11%), parent lactam **207** (18 mg, 17%) and oxazepine **302** (18 mg, 9%) as a colorless oil.

292: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 3.68 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.93-1.39 (m, 6H), 1.34-1.10 (m, 6H), 0.88 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz). **Rotamer B** 3.63 (s, 3H), 3.38 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.93-1.39 (m, 6H), 1.34-1.10 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 155.7 (s), 65.5 (s), 51.6 (q) 49.4 (t), 41.2 (t), 35.7 (t), 22.1 (t), 17.5(t), 14.6 (q), **Rotamer B** 154.2 (s), 66.2 (s), 51.8 (q), 48.5 (t), 40.0 (t), 34.6 (t), 22.6 (t), 17.5(t), 14.6 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2960, 2874, 1698, 1449, 1373, 1091. **LRMS** (m/z , relative intensity) 214 (MH^+ , 65), 170 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ (MH^+): 214.1807, found: 214.1801.

301: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.91 (br s, 1H), 5.98-5.94 (m, 1H), 4.99 (dt, 1H, $J = 8.0, 4.3$ Hz), 2.22 (dd, 2H, $J = 4.3, 1.4$ Hz), 1.64-1.45 (m, 4H), 1.38-1.18 (m, 4H), 0.89 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.4 (s), 123.6 (d), 103.8 (d), 43.7 (s), 37.5 (t), 30.7 (t), 17.0 (t), 14.7 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3257, 2965, 2869, 1684, 1650. **LRMS** (m/z , relative intensity) 182 (MH^+ , 100), 139 ($\text{MH}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 40). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$: 181.1467, found: 181.1472.

302: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.69 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 2H), 1.77- 1.60 (m, 8H), 1.45-1.25 (m, 4H), 0.92 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 156.9 (s), 77.7 (s), 51.7 (q), 43.8 (t), 41.2 (t), 38.6 (t), 25.3 (t), 17.9 (t), 14.4 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3338, 2959, 2874, 1708, 1531, 1454, 1268. **LRMS** (m/z , relative intensity) 214 (MH^+ , 5), 213 (M^+ , 3), 182 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 5), 170 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 5), 138 (25), 101 (70), 88 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 213.1729 found: 213.1732.

Methyl 2-propylpyrrolidine-1-carboxylate (307) and 3-propyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (314)

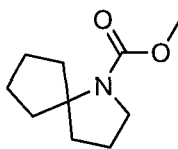


N-Chlorolactam **261** (0.108 g, 0.613 mmol) was dissolved in dichloromethane (50 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps and exposed to UV light at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under an N_2 atmosphere until no more starting material was seen by tlc (4-5 h). The solution was then transferred to a stirred solution of MeOH (10 mL) and Et_3N (1 mL) at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir for 18 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give an orange white solid. It was then taken up in diethyl ether, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (100% pentane, 6:1 pentane: diethyl ether, 6:1 diethyl ether: pentane) and the column was then flushed with dichloromethane to yield carbamate **307** as a colorless oil (38 mg, 36 %), the parent lactam **206** (21 mg, 24%), and enamine **314** (19 mg, 23 %) as a yellow oil.

307: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.82-3.75 (m, 1H), 3.68 (s, 3 H), 3.50-3.25 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 3H), 1.63 (br s, 2H), 1.33-1.25 (m, 3H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 155.5 (s), 57.7 (d), 52.0 (q), 46.1 (t), 36.1 (t), 29.8 (t), 23.8 (t), 19.4 (t), 14.0 (q). **Rotamer B** 155.5 (s), 57.0 (d), 52.0 (q), 46.4 (t), 36.7 (t), 30.4 (t), 23.0 (t), 19.4 (t), 14.0 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2960, 2874, 1698, 1449, 1382, 1196, 1105. **LRMS** (m/z , relative intensity) 189 (MNH_4^+ , 66), 172 (MH^+ , 100). **HRMS** calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2$ (MH^+): 172.1337, found: 172.1340.

314: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.02 (br s, 1H), 6.03 (dd, 1H, $J = 7.8, 4.9$ Hz), 5.05 (dt, 1H, $J = 7.8, 3.3$ Hz), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.65-1.17 (m, 4H), 0.93 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.0 (s), 124.5 (d), 104.4 (d), 39.6 (d), 31.8 (t), 25.4 (t), 20.1 (t), 14.0 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3281, 2960, 2874, 1645, 1459, 1334, 1296, 1067. **LRMS** (m/z , relative intensity) 139 (M^+ , 20), 96 (100), 80 (35). **HRMS** calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$: 139.0997, found: 139.1002.

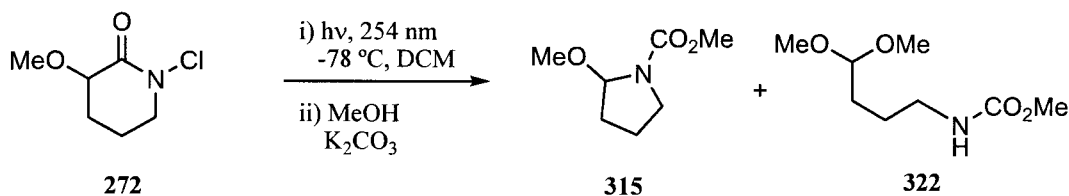
Spiro methyl carbamate (308)



N-Chlorolactam **263** (84 mg, 0.45 mmol) was dissolved in dichloromethane (30 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps and exposed to UV light at -78°C under an N₂ atmosphere until no more starting material was seen by tlc (4.5 h). The solution was then transferred to a flask containing a mixture of MeOH (6.0 mL) and K₂CO₃ (0.300 g, 5% MeOH solution). The reaction mixture was allowed to stir overnight (16 h). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (3:2 pentane: diethyl ether) and the column was then flushed with dichloromethane to yield **308** as a clear oil (34 mg, 41%) and the parent lactam **208** (30 mg, 37%). Please note that two carbamate rotamers are visible on the spectrum.

308: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.68-3.63 (m, 3H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.94-1.69 (m, 6H), 1.55-1.40 (m, 4H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A** 154.1 (s), 70.2 (s), 51.5 (q), 47.6 (t), 41.9 (t), 36.2 (t), 25.1 (t), 22.9 (t). **Rotamer B** 154.1 (s), 69.5 (s), 51.5 (q), 48.4 (t), 43.2 (t), 37.6 (t), 25.1 (t), 22.9 (t). IR (neat/ NaCl) ν (cm⁻¹) 2956, 2874, 1698, 1440, 1368, 1191, 1110. LRMS (*m/z*, relative intensity) 183 (M⁺, 20), 154 (60), 141 (70), 88 (15), 86 (70), 84 (100). HRMS calcd for C₁₀H₁₇NO₂: 183.1259, found: 183.1265.

Methyl 2-methoxypyrrolidine-1-carboxylate (315) and methyl 4,4-dimethoxybutylcarbamate (322)



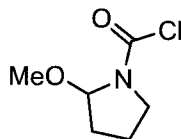
N-Chlorolactam **272** (0.481 g, 2.94 mmol) was photolyzed as described above for the photolysis of **263**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel (5:1 hexanes/ diethyl ether to 5:1 diethyl ether/ hexanes) and the column was then flushed with acetone to yield carbamate **315** as a clear oil (122 mg, 26%), parent lactam **227** (30mg, 8%) and acetal **322** as a clear oil (238 mg, 51%).

315: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A** 5.10 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.05-1.57 (m, 4H). **Rotamer B** 4.99 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.40-3.20

(m, 2H), 3:20 (s, 3H), 2.05-1.57 (m, 4H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 156.3 (s), 89.0 (d), 55.7 (q), 52.3 (q), 45.6 (t), 31.8 (t), 22.6 (t). **Rotamer B** 156.3 (s), 88.4 (d), 55.0 (q), 52.3 (q), 45.8 (t), 32.3 (t), 21.6 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2951, 2886, 2839, 1700, 1446. LRMS (m/z , relative intensity) 144 (M^+-CH_3 , 10), 128 (M^+-OMe , 100). HRMS calcd for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_3$: (M^+-CH_3): 144.0661 found: 144.0663.

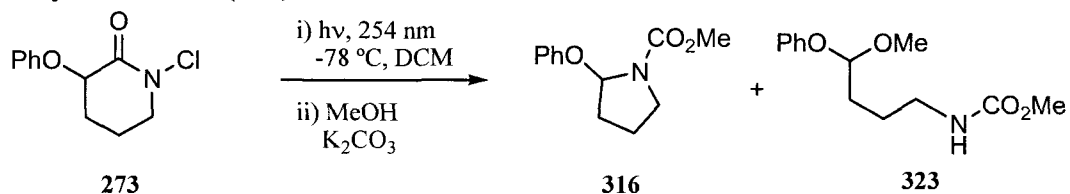
322: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.78 (br s, 1H), 4.36 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz), 3.65 (s, 3H), 3.31 (s, 6H), 3.22-3.16 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 4H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.0 (s), 104.2 (d), 52.9 (q), 52.0 (q), 40.7 (t), 29.7 (t), 25.0 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3342, 2949, 2830, 1708, 1540, 1258, 1125, 1059. LRMS (m/z , relative intensity) 158 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{O}$, 2), 144 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_8\text{O}$, 1), 128 (100). HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{O}$): 158.0817, found: 158.0824.

2-Methoxypyrrolidine-1-carbonyl chloride (315A)



N-Chlorolactam **272** (0.119 g, 0.727 mmol) was dissolved with dichloromethane (50 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps and exposed to UV light at -78 °C under an N_2 atmosphere until no more starting material was seen (4 h). The solution was then transferred to a flask containing a mixture of MeOH (10 mL) and Et_3N (1.0 mL). The reaction mixture was allowed to stir overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel using 5:1 Hexanes/Diethyl ether to 5:1 Diethyl ether: Hexanes and the column was then flushed with acetone to yield a light yellow oil (24.3 mg, 26%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 5.27 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 3.73-3.40 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 1H). **Rotamer B** 5.23 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 3.73-3.40 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H) 2.06-1.93 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 148.8 (s), 90.0 (d), 56.9 (q), 49.6 (t), 32.4 (t), 21.9 (t). **Rotamer B** 148.8 (s), 91.6 (d), 55.6 (q), 47.9 (t), 31.3 (t), 21.9 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2982, 2935, 2839, 1744, 1455, 1365, 1286, 1140, 1083, 947. LRMS (m/z , relative intensity) 162 (MH^+ , 1) , 132 (M^+-HOME , 100) , 128 (M^+-Cl , 40). HRMS calcd for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$ ($\text{M}-\text{H}^+$): 162.0322, found: 162.0327.

Methyl 2-phenoxy pyrrolidine-1-carboxylate (316) and methyl 4-methoxy-4-phenoxybutylcarbamate (323)

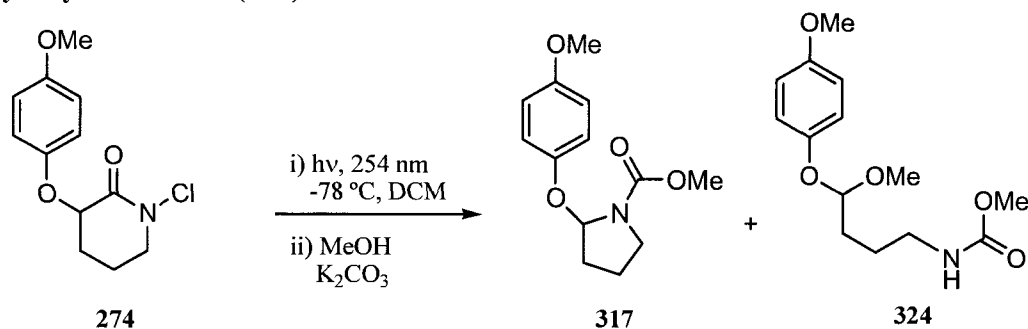


N-Chlorolactam **273** (193 mg, 0.854 mmol) was dissolved in dichloromethane (34 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps and exposed to UV light at -78°C under an N_2 atmosphere until no more starting material was seen by tlc (2 h). The solution was then transferred to a flask containing a mixture of MeOH (11 mL) and K_2CO_3 (0.578 g, 5% MeOH solution). The reaction mixture was allowed to stir overnight (17h). The reaction mixture was then filtered through 4Å Molecular sieves and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 7:1 diethyl ether/hexanes) to yield carbamate **316** as a clear oil (79 mg, 42%) and acetal **323** (80 mg, 37%) as a clear oil.

316: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 7.31-7.26 (m, 2H), 7.06-6.91 (m, 3H), 5.99 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 2.23-2.02 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H). **Rotamer B** 7.31-7.26 (m, 2H), 7.06-6.91 (m, 3H), 5.85 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 2.23-2.02 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 156.8 (s), 129.5 (d), 121.8 (d), 117.4 (d), 88.0 (d), 52.6 (q), 46.3 (t), 32.5 (t), 21.5 (t). **Rotamer B** 156.2 (s), 129.5 (d), 121.8 (d), 117.4 (d), 87.4 (d), 52.6 (q), 45.9 (t), 31.8 (t), 22.4 (t). Note 1 carbon (s) is missing since it is overlapping with another in the aromatic region (129.5- 117.4 ppm). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2988, 2962, 2884, 1711, 1383. **LRMS** (m/z , relative intensity) 221 (M^+ , 1), 128 (100), 94 (50). **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 221.1052 found: 221.1056.

323: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.30-7.25 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 5.16 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz), 4.86 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.22 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.92-1.74 (m, 2H), 1.65 (quint, 2H, $J = 7.3$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.1 (s), 129.5 (d), 122.0 (d), 117.2 (d), 102.9 (d), 53.1 (q), 52.0 (q), 40.6 (t), 30.5 (t), 24.9 (t). Note 1 carbon (s) is missing since it is overlapping with another in the aromatic region (129.5- 117.2 ppm). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3341, 2957, 2827, 1711, 1534, 1482. **LRMS** (m/z , relative intensity) 271 (MNH_4^+ , 5), 160 (70), 145 (50), 128 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ (MNH_4^+): 271.1658 found: 271.1652.

Methyl 2-(4-methoxyphenoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (317) and methyl 4-(4-methoxyphenoxy)-4-methoxybutylcarbamate (324)

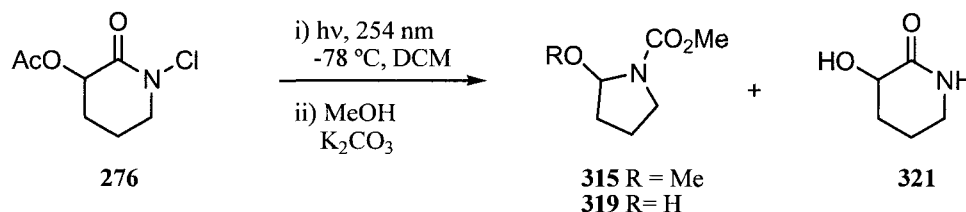


N-Chlorolactam **274** (153 mg, 0.586 mmol) was photolyzed as described above for the photolysis of **273**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel (5:1 to 10:1 diethyl ether/hexanes) to yield carbamate **317** as a clear oil (79 mg, 53%) and acetal **324** as a clear oil (39 mg, 24%).

317: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 7.02 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.82 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.74-3.52 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.98-1.77 (m, 2H). **Rotamer B** 6.90-6.75 (m, 2H) 6.88 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 5.70 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.74-3.52 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.98-1.77 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 158.5 (s), 154.9 (s), 150.6 (s), 119.6 (d), 114.5 (d), 89.4 (d), 55.6 (q), 52.5 (q), 46.2 (t), 32.5 (t), 22.3 (t). **Rotamer B** 158.2 (s), 154.9 (s), 150.6 (s), 119.4 (d), 114.5 (d), 88.6 (d), 55.6 (q), 52.5 (q), 45.9 (t), 31.8 (t), 21.4 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2957, 2886, 2833, 1711, 1499, 1446, 1375, 1198. **LRMS** (m/z , relative intensity) 251 (M^+ , 1), 220 (M-OCH_3 , 10), 128 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 251.1157 found: 251.1164.

324: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.98-6.92 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H), 5.02 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz), 4.75 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.0 (s), 154.8 (s), 150.8 (s), 118.9 (d), 114.5 (d), 104.0 (d), 55.6 (q), 53.4 (q), 52.0 (q), 40.6 (t), 30.5 (t), 24.9 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3341, 2957, 2827, 1717, 1511, 1239. **LRMS** (m/z , relative intensity) 301 (MNH_4^+ , 10), 251 (5), 160 (70), 145 (80), 128 (100), 124 (70). **HRMS** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ (MNH_4^+): 301.1763 found: 301.1766.

Methyl 2-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (318) and the hydroxyl derivative of parent lactam (321)¹⁰

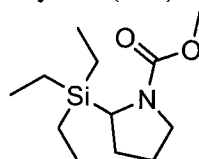


N-chlorolactam **276** (99 mg, 0.52 mmol) was photolyzed as described above for the photolysis of **273**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica (9:1 diethyl ether/hexanes) and the column was then flushed with methanol to yield carbamate **318** as clear oil (14 mg, 24%), methyl 2-methoxypyrrolidine-1-carboxylate (**315**) as a clear oil (19 mg, 21%) and 3-hydroxypiperidin-2-one (**321**) as a yellow/white semi-solid (22.0 mg, 36%).

318: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A** 5.52 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61-3.47 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), (OH signal not visible), 2.12-1.79 (m, 4H). **Rotamer B** 5.44 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61-3.47 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.9 (m, 1H, OH), 2.12-1.79 (m, 4H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A** 156.1 (s), 82.0 (d), 52.4 (q), 45.7 (t), 32.6 (t), 22.8 (t). **Rotamer B** 156.1 (s), 81.3 (d), 52.5 (q), 46.2 (t), 33.7 (t), 22.0 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3648-3105 (broad), 2963, 2875, 1694, 1452, 1387, 1180, 1098. LRMS (*m/z*, relative intensity) 145 (M⁺, 40), 144 (100), 128 (40), 88 (80). HRMS calcd for C₆H₁₁NO₃: 145.0739 found: 145.0731.

321: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.41 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.04 (dd, 1H, *J* = 10.7, 5.8 Hz), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.11-1.65 (m, 3H).

Methyl 2-(triethylsilyl)pyrrolidine-1-carboxylate (319)

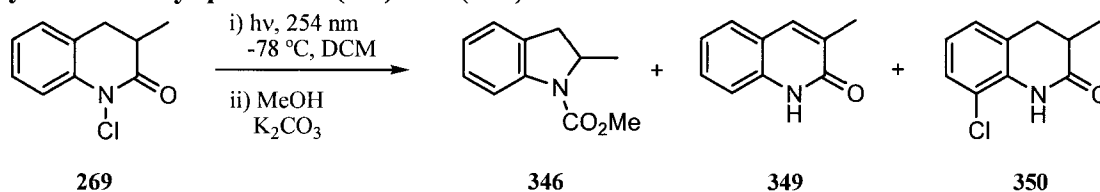


N-Chlorolactam **275** (24 mg, 0.095 mmol) was photolyzed as described above for the photolysis of **273**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 diethyl ether/ hexanes) and the column was flushed with 100% diethyl ether to yield **319** as a clear oil (7 mg, 31%) and the parent lactam **232** (6 mg, 25%).

319: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.67 (s, 3H), 3.61-3.24 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 3H), 0.96 (t, 9H, *J* = 7.7 Hz), 0.71-0.52 (m, 6H). LRMS (*m/z*, relative

intensity) 243 (M^+ , 5), 228 ($M^+ - CH_3$, 10), 214 ($M^+ - C_2H_5$, 85), 184 (70), 128 (70), 87 (100). HRMS calcd for $C_{12}H_{25}NO_2Si$: 243.1654 found: 243.1652.

Methyl 2-methylindoline-1-carboxylate (346)²⁰, 3-methylquinolin-2(1H)-one (349)²¹ and 8-chloro-3,4-dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (350)



N-chlorolactam **269** (73 mg, 0.37 mmol) was photolyzed as described above for the photolysis of **273**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica (2:1 hexanes/diethyl ether to 5:1 diethyl ether/hexanes) to yield **346** as a clear oil (15 mg, 21%), 3-methylquinolin-2(1H)-one (**349**) as a white solid (11 mg, 18%) and 8-chloro-3,4-dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (**350**) as a clear oil (10 mg, 13%).

346: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.80 (br s, 1H), 7.19 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.97 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 4.65-4.44 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H, $J = 16.0, 9.4$ Hz), 2.64 (dd, 1H, $J = 16.0, 2.2$ Hz), 1.30 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz).

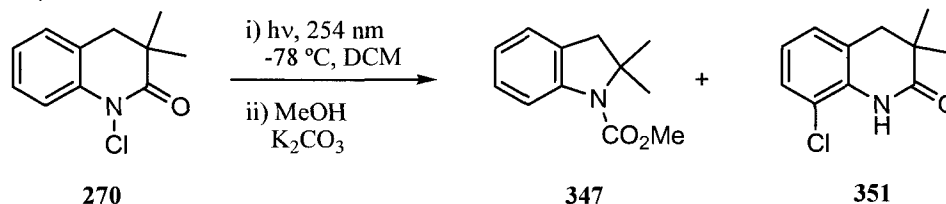
349: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11.90 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.41 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.19 (td, 1H, $J = 7.4, 1.1$ Hz), 2.31 (s, 6H).

350: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.76 (br s, 1H), 7.24 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.92 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 3.02 (dd, 1H, $J = 15.4, 5.5$ Hz), 2.81-2.70 (AB quartet, 2H), 2.76-2.60 (m, 2H), 1.30 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173.1 (s), 133.9 (s), 127.6 (d), 126.5 (d), 125.3 (s), 123.1 (d), 119.2 (s), 34.8 (d), 33.7 (t), 15.1 (q). LRMS (m/z , relative intensity) 195 (M^+ , 100), 166 (100), 152 (50), 117 (55).

²⁰ Ito, Y.; Ushitora, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 226-235.

²¹ Miura, Y.; Takaku, S.; Nawata, Y.; Hamana, M. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1579-1586.

Methyl 2,2-dimethylindoline-1-carboxylate (347) and 8-chloro-3,4-dihydro-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (351)

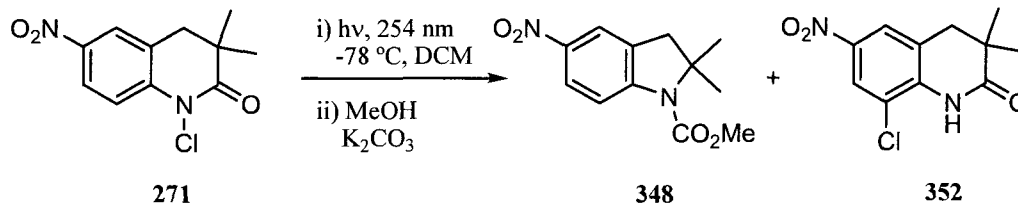


N-Chlorolactam **270** (73 mg, 0.35 mmol) was photolyzed as described above for the photolysis of **273**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 3:1 diethyl ether/hexanes) to yield carbamate **347** as a light yellow oil (24 mg, 34%), parent lactam **223** (13 mg, 22%) and chloride **351** as a light yellow oil (15 mg, 17%).

347: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.19-7.10 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.02 (s, H), 1.56 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.0 (s), 128.6 (s), 127.4 (d), 124.6 (d), 122.5 (d), 115.5 (d), 64.6 (s), 52.0 (q), 45.5 (t), 27.2 (q). Note 1 carbon (s) is missing since it is overlapping with another in the aromatic region (127.4-115.5 ppm). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2957, 2857, 1706, 1369. **LRMS** (m/z , relative intensity) 205 (M^+ , 50), 190 (100), 131 (40). **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 205.1103 found: 205.1104.

351: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.71 (br s, 1H), 7.23 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.92 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 2.82 (s, 2H), 1.21 (s, 6H). **LRMS** (m/z , relative intensity) 209 (M^+ , 90), 166 (100), 131 (60).

Methyl 2,2-dimethyl-5-nitroindoline-1-carboxylate (348) and 8-chloro-3,4-dihydro-3,3-dimethyl-6-nitroquinolin-2(1H)-one (352).



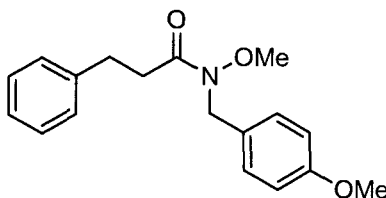
N-Chlorolactam **271** (415 mg, 1.63 mmol) was photolyzed as described above for the photolysis of **273**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 1:1 hexanes/EtOAc) to yield **348** as a yellow solid (91 mg, 22%), parent lactam **224** (104 mg, 29%) and chloride **352** as a light yellow solid (56 mg, 13%).

348: mp 102-106 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.10 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.99 (s, 1H), 7.84 (bd, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.89 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 1.59 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ

(ppm) 153.6 (s), 148.0 (s), 142.9 (s), 129.7 (s), 124.5 (d), 120.4 (d), 114.8 (d), 66.4 (s), 52.7 (q), 44.6 (t), 27.3 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2953, 2852, 1717, 1602, 1518, 1474, 1319. **LRMS** (m/z , relative intensity) 250 (M⁺, 55), 235 (M⁺-CH₃, 100), 189 (40), 144 (40). **HRMS** calcd for C₁₂H₁₄N₂O₄: 250.0953 found: 250.0961.

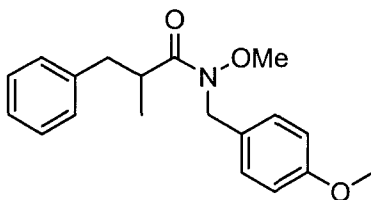
352: mp 185-190 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.21 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.92 (br s, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.25 (s, 6H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.0 (s), 142.4 (s), 139.3 (s), 124.8 (s), 123.8 (d), 122.5 (d), 118.8 (s), 40.2 (t), 37.1 (s), 24.2 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3201, 3161, 3099, 2980, 2944, 1686, 1492, 1333, 1297, 1222. **LRMS** (m/z , relative intensity) 254 (M⁺, 100), 226 (40), 211 (85), 165 (100). **HRMS** calcd for C₁₁H₁₁N₂O₃Cl: 254.0458 found: 254.0468.

***N*-(4-Methoxybenzyl)-*N*-methoxy-3-phenylpropanamide (353)**



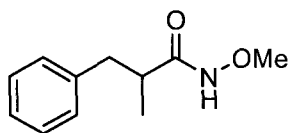
Sodium hydride (0.693 g, 17.3 mmol) and 4-methoxy benzylchloride (2.4 mL, 17.3 mmol) and were added to a stirring solution of *N*-methoxy-3-phenylpropanamide (**251**) (2.36 g, 13.3 mmol) at 0 °C in DMF (63 mL). The solution was allowed to stir at room temperature for 38 h. It was then quenched with H₂O (50 mL) and extracted into EtOAc (3x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a clear oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 diethyl ether/hexanes) to yield **353** as a clear oil (3.14 g, 79%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31-7.17 (m, 7H), 6.87-6.82 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.77 (t, 2H, J = 8.0 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.7 (s), 159.1 (s), 141.2 (s), 129.7 (d), 128.4 (d), 126.1 (d), 113.9 (d), 62.1 (q), 55.2 (q), 48.4 (t), 34.0 (t), 30.6 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2938, 2832, 1661, 1515, 1446, 1247. **LRMS** (m/z , relative intensity) 268 (M⁺-OMe, 60), 121 (100), 91 (50). **HRMS** calcd for C₁₇H₁₈N₁O₂ (M⁺-OMe): 268.1337 found: 268.1345.

***N*-(4-Methoxybenzyl)-2-benzyl-*N*-methoxypropanamide (354)**



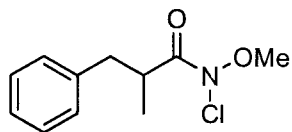
LiHMDS in THF (1.13 mL, 1.0 M, 1.13 mmol) was added to a stirring solution of amide **353** (0.293 g, 0.981 mmol) in THF (11 mL) at -78°C . The solution was stirred for 30 min whereupon iodomethane (70 μl , 1.1 mmol) was added to the solution. It was stirred at -78°C for 3 h and allowed to warm up to 0°C over 20 min. The solution was then stirred at room temperature for 30 min, quenched with brine (20 mL) and extracted in dichloromethane (3x50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/diethyl ether) to yield **354** as a clear oil (0.274 g, 89%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.29-7.17 (m, 5H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.83-6.78 (m, 2H), 4.74-4.62 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H, $J = 13.2, 8.0$ Hz), 2.62 (dd, 1H, $J = 13.2, 6.6$ Hz), 1.16 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **LRMS** (m/z , relative intensity) 282 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 60), 121 (60), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M}^+ - \text{OMe}$): 282.1494 found: 282.1496.

2-Benzyl-*N*-methoxypropanamide (355)



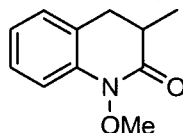
Anisole (94 mg, 0.87 mmol) was added to a stirring solution of amide **354** (0.272 g, 0.868 mmol) in trifluoroacetic acid (0.64 mL, 8.7 mmol). The resulting solution was heated at 65°C for 5 h. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (5:1 diethyl ether/hexanes) to yield **355** as a clear oil (157 mg, 94%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.22 (br s, 1H), 7.29-7.16 (m, 5H), 3.57 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, $J = 13.4$ Hz, 8.8 Hz), 2.69 (dd, 1H, $J = 13.4$ Hz, 6.3 Hz), 2.40-2.21 (m, 1H), 1.20 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.7 (s), 139.4 (s), 129.1 (d), 128.3 (d), 126.3 (d), 63.6 (q), 40.0 (t), 39.4 (d), 17.2 (q). **LRMS** (m/z , relative intensity) 193 (M^+ , 30), 147 (30), 119 (60), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 193.1103, found: 193.1098.

2-Benzyl-*N*-chloro-*N*-methoxypropanamide (356)



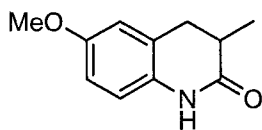
tert-Butyl hypochloride (0.66 mL, 5.5 mmol) was added dropwise to a stirring solution of amide **355** (0.890 g, 4.60 mmol) in dichloromethane (18 mL) in the dark at 0 °C. The solution was stirred for 1 h and then concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 hexanes/diethyl ether) to yield **356** as a light yellow oil (0.998 g, 95%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31-7.15 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (sext, 1H, *J* = 7.0 Hz), 3.07 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, 7.0 Hz), 2.67 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, 7.0 Hz), 1.20 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3024, 2980, 2936, 1726, 1447, 1019. LRMS (*m/z*, relative intensity) 245 (MNH₄⁺, 3), 211 (M⁺, 60), 194 (100). HRMS calcd for C₁₁H₁₈N₂O₂Cl (MNH₄⁺): 245.1057, found: 245.1052.

3,4-Dihydro-1-methoxy-3-methylquinolin-2(1*H*)-one (357)



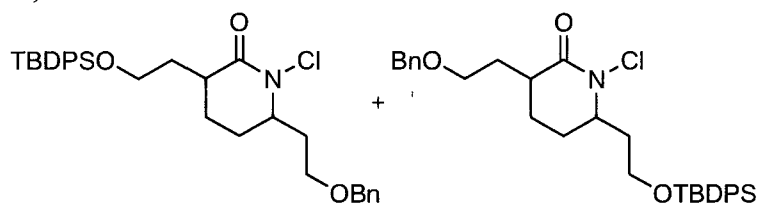
A solution of silver carbonate (733 mg, 50% on celite, 1.33 mmol) in trifluoroacetic acid (2.7 mL) was added to amide **356** (151 mg, 0.665 mmol) at 0 °C. The solution was stirred for 1 h and was then concentrated under reduced pressure to give a white solid. The reaction mixture was then quenched with an aqueous 10% solution of Na₂CO₃ and filtered. The solid was then washed with dichloromethane (50 mL). The resulting mixture was partitioned. The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (30 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield **357** as a yellow oil (77 mg, 60%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.20 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.16 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.04 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 1.29 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.4 (s), 137.6 (s), 127.9 (d), 127.7 (d), 125.0 (s), 123.4 (d), 112.1 (d), 62.4 (q), 35.7 (d), 32.8 (t), 15.5 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2975, 2936, 2878, 1690, 1456, 1328, 1249. LRMS (*m/z*, relative intensity) 191 (M⁺, 70), 160 (50), 132 (100), 117 (50), 84 (90). HRMS calcd for C₁₁H₁₃NO₂: 191.0946 found: 191.0949.

3,4-Dihydro-6-methoxy-3-methylquinolin-2(1H)-one (358)²²



Sulfuric acid (110 μ L, 2.01 mmol) was added to a stirring solution of amide **357** in MeOH (3.7 mL). The resulting mixture was refluxed for 18 h. The solution was allowed to cool at room temperature and was then concentrated under reduced pressure to a brown oil. The oil was dissolved with EtOAc (30 mL) and washed with aqueous NaHCO₃ (sat). The aqueous layer was twice more with EtOAc (30 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to an orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 hexanes/diethyl ether to 3:1 diethyl ether/hexanes) to yield **358** as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.08 (br s, 1H), 6.79-6.68 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.74-2.57 (m, 2H), 1.27 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz)

N-Chlorolactame (376)

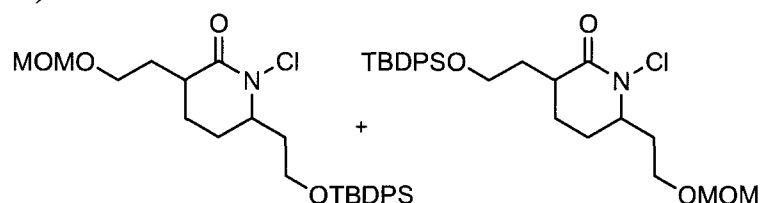


tert-Butyl hypochloride (66 μ L, 0.55 mmol) was added dropwise to a stirring solution of amide **388** (0.191 g, 0.369 mmol) in dichloromethane (1.5 mL) in the dark at 0 $^{\circ}$ C. The solution was stirred for 2 h whereupon additional *tert*-butyl hypochloride (22 μ L, 0.18 mmol) and stirred for 15 min. The solution was then concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexanes/diethyl ether) to yield **376** as a clear oil (0.128 g, 63%). Note only the two major isomers were reported. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.69-7.67 (m, 8H), 7.46-7.26 (m, 22H), 4.57-4.46 (AB quartet, 2H), 4.53-4.47 (AB quartet, 2H), 3.90-3.69 (m, 6H), 3.67-3.54 (m, 4H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.48-2.27 (m, 4H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.98-1.47 (m, 10H), 1.08 (s, 9H), 1.07 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.3 (s), 171.2 (s), 138.4 (s), 138.0 (s), 135.6 (d), 135.6 (d), 133.7 (s), 133.4 (s), 129.8 (d), 129.8 (d), 129.7(d), 129.7 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 127.8 (d), 127.8 (d), 73.1 (t), 72.9 (t), 68.1 (t), 66.3 (t), 64.4 (d), 64,3 (d), 61.6 (t), 60.1 (t), 41.2 (d),

²² Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4264-4270.

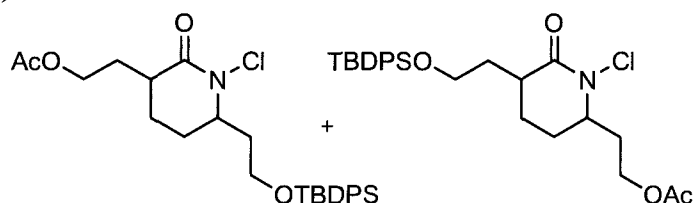
41.0 (d), 36.6 (t), 34.4 (t), 34.1 (t), 32.0 (t), 28.9 (t), 28.5 (t), 26.9 (q), 26.9 (q), 24.7 (t), 24.4 (t), 19.2 (s), 19.2 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3072, 3033, 2931, 2852, 1677, 1430, 1275, 1187, 1112. **LRMS** (m/z , relative intensity) 549 (M^+ , 1), 492 ($M^+ - C_4H_9$, 2), 458 ($M^+ - C_7H_7$, 100), 350 (30), 199 (25), 91 (85). **HRMS** calcd for $C_{28}H_{31}NO_3SiCl$ ($M^+ - C_4H_9$): 492.1762, found: 492.1763.

***N*-Chlorolactame (377)**



tert-Butyl hypochloride (114 μL , 0.957 mmol) was added dropwise to a stirring solution of amide **389** (0.300 g, 0.638 mmol) in dichloromethane (2.6 mL) in the dark at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 2 h whereupon additional *tert*-butyl hypochloride (30 μL , 0.25 mmol) and stirred for 30 min. The solution was then concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 2:1 hexanes/EtOAc) to yield **377** as a clear oil (0.189 g, 59%). Note only the two major isomers were reported. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.66-7.64 (m, 8H), 7.46-7.36 (m, 12H), 4.63-4.58 (AB quartet, 4H), 3.90-3.57 (m, 10H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.45-2.09 (m, 6H), 1.98-1.44 (m, 10H), 1.05 (s, 9H), 1.04 (s, 9H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.3 (s), 171.0 (s), 135.5 (d), 135.5 (d), 133.6 (s), 133.6 (s), 133.4 (s), 133.4 (s), 129.8 (d), 129.8 (d), 129.6 (d), 129.6 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 96.4 (t), 96.4 (t), 65.5 (t), 64.2 (d), 64.2 (d), 63.7 (t), 61.5 (t), 60.1 (t), 55.3 (q), 55.3 (q), 41.1 (d), 41.1 (d), 36.6 (t), 34.4 (t), 34.1 (t), 32.1 (t), 28.9 (t), 28.5 (t), 26.8 (q), 26.8 (q), 24.6 (t), 24.4 (t), 19.2 (s), 19.2 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3068, 2931, 2882, 2860, 1677, 1107, 1032. **LRMS** (m/z , relative intensity) 447 ($M^+ - C_4H_8$, 30), 413 (100), 351 (30), 304 (25), 199 (30). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{30}NO_4SiCl$ ($M^+ - C_4H_8$): 447.1632, found: 447.1634.

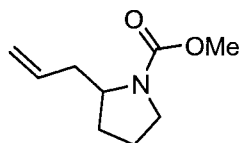
***N*-Chlorolactame (378)**



tert-Butyl hypochloride (132 μL , 1.11 mmol) was added dropwise to a stirring solution of amide **390** (0.129 g, 0.276 mmol) in dichloromethane (1.1 mL) in the dark at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 3 h

whereupon it was concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 2:1 hexanes/diethyl ether) to yield **378** as a clear oil (68 mg, 49%). Note only the major isomer was reported. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.66-7.64 (m, 4H), 7.47-7.36 (m, 6H), 4.19 (t, 2H, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.90-3.70 (m, 3H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.43-2.22 (m, 2H), 2.18-1.90 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.83-1.66 (m, 3H), 1.63-1.46 (m, 1H), 1.06 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.0 (s), 170.6 (s), 135.5 (d), 133.3 (s), 129.8 (d), 127.7 (d), 64.2 (d), 62.3 (t), 60.0 (t), 41.1 (d), 36.7 (t), 30.9 (t), 28.7 (t), 26.8 (q), 24.6 (t), 21.0 (q), 19.1 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3072, 2960, 2937, 2855, 1735, 1683, 1241, 1106. **LRMS** (m/z , relative intensity) 467 ($\text{MH}^+ - \text{Cl}$, 2), 444 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 10), 410 (100), 350 (30), 199 (40). **HRMS** calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SiCl}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$): 444.1398, found: 444.1401.

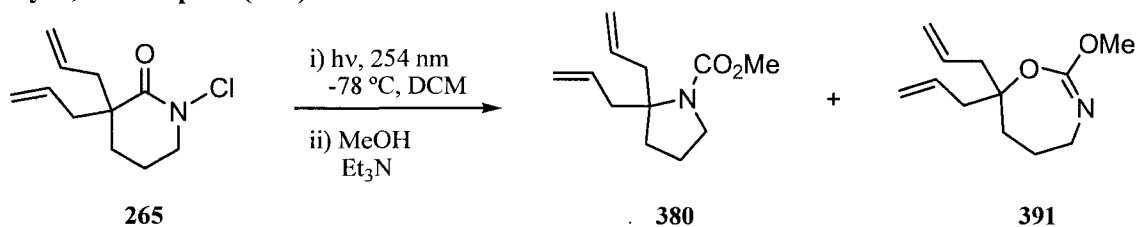
Methyl 2-allylpyrrolidine-1-carboxylate (379)²³



N-Chlorolactam **264** (82 mg, 0.47 mmol) was photolyzed as described above for the photolysis of **263**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 diethyl ether/pentane) and the silica gel column was then flushed with acetone to yield carbamate **379** as a clear oil (38 mg, 47%) and parent lactam **198** (26 mg, 40%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.77-5.61 (m, 1H), 5.05 (d, 1H, $J = 17.6\text{ Hz}$), 5.04 (d, 1H, $J = 10.5\text{ Hz}$), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 181.1 (s), 135.0 (d), 117.1 (t), 57.2 (d), 52.1 (q), 46.5 (t), 38.1 (t), 29.1 (t), 23.6 (t). **Rotamer B** 181.1 (s), 135.0 (d), 117.1 (t), 56.6 (d), 52.1 (q), 46.5 (t), 38.8 (t), 29.9 (t), 22.8 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2956, 2874, 1698, 1449, 1378, 1191, 1105.

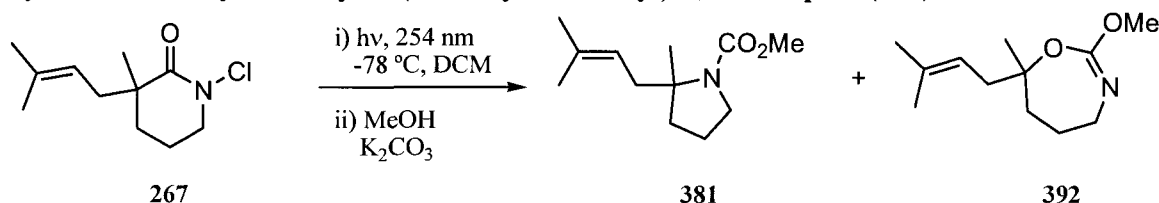
²³ Suga, S.; Okajima, M.; Fujiwara, K.; Yoshida, J.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7941-7942.

Methyl 2,2-diallylpyrrolidine-1-carboxylate (380) and (Z)-7,7-Diallyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-methoxy-1,3-oxazepine (391)



N-Chlorolactam **265** (0.196 g, 0.915 mmol) was photolyzed as described above for the photolysis of **261**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 pentane/diethyl ether to 2:1 diethyl ether/ pentane) and the column was then flushed with acetone to yield carbamate **380** as a clear oil (100 mg, 52%), parent lactam **207** (44 mg, 27%) and oxazepine **391** as a clear oil (10 mg, 5%).
380: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 5.76-5.61 (m, 2H), 5.05 (d, 2H, $J = 17.1$ Hz), 5.07 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.43 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.61 (dd, 2H, $J = 13.8, 6.6$ Hz), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H). **Rotamer B** 5.76-5.61 (m, 2H), 5.04 (d, 2H, $J = 10.5$ Hz), 5.04 (d, 2H, $J = 10.5$ Hz), 3.63 (s, 3H), 3.34 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.80 (dd, 2H, $J = 13.8, 6.6$ Hz), 2.37-2.26 (m, 2H) 1.92-1.81 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 182.0 (s), 134.4 (d), 118.0 (t), 51.9 (s), 51.7 (q), 48.5 (t), 41.7 (t), 33.8 (t), 22.2 (t). **Rotamer B** 182.0 (s), 134.1 (d), 118.1 (t), 51.9 (s), 51.7 (q), 49.5 (t), 43.0 (t), 35.2 (t), 21.7 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2983, 2958, 2874, 1704, 1448, 1372, 1339, 1212, 1200, 1116. **LRMS** (m/z , relative intensity) 210 (MH^+ , 100), 168 (50). **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ (MH^+): 210.1494, found: 210.1498.
391: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.86 (ddt, 2H, $J = 17.0, 8.6, 7.1$ Hz), 5.17 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.13 (dd, 2H, $J = 17.0, 1.7$ Hz), 4.67 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.51 (d, 4H, $J = 7.1$ Hz), 1.77-1.64 (m, 4H). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3344, 3079, 2940, 2869, 1717, 1532, 1448, 1258. **LRMS** (m/z , relative intensity) 257 (MNH_4^+ , 25), 246 (45), 210 (MH^+ , 100), 135 (50). **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ (MH^+): 210.1494, found: 210.1498.

Methyl 2-methyl-2-(3-methylbut-2-enyl)pyrrolidine-1-carboxylate (381) and (Z)-4,5,6,7-tetrahydro-2-methoxy-7-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)-1,3-oxazepine (392)

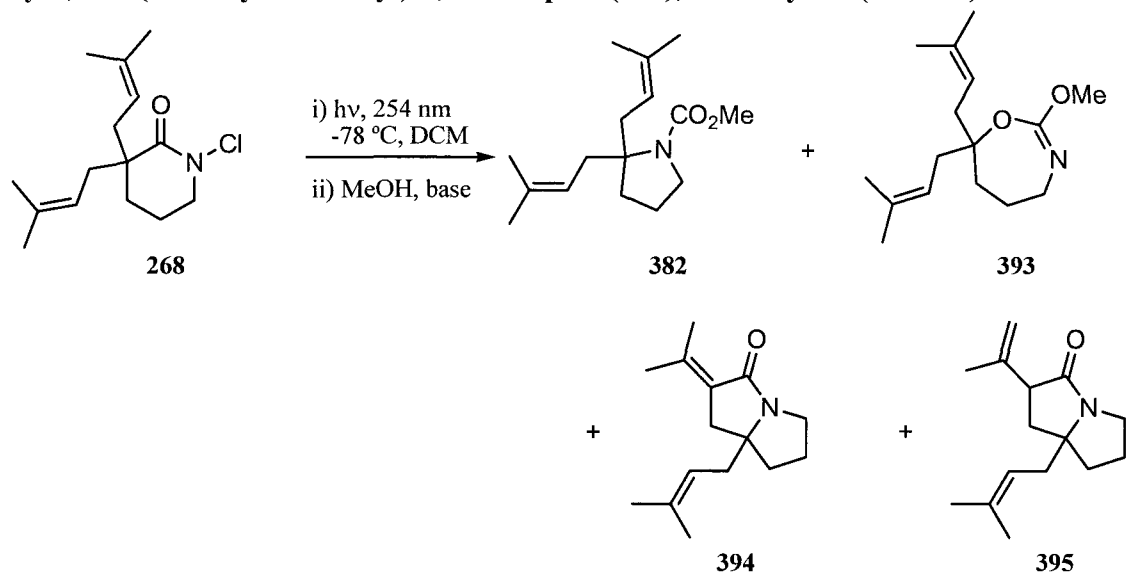


N-Chlorolactam **267** (65 mg, 0.30 mmol) was photolyzed as described above for the photolysis of **263**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/diethyl ether to 10:1 diethyl ether/hexanes to 100% diethyl ether) to yield carbamate **381** as a clear oil (16 mg, 25%) and oxazepine **392** as a light yellow oil (1 mg, 1%).

381: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 5.04 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.65-3.28 (m, 2H), 2.62-2.32 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.36 (s, 3H). **Rotamer B** 5.04 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.28 (m, 2H), 2.62-2.32 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.29 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 177.0 (s), 133.8 (s), 120.4 (d), 63.9 (s), 51.6 (q), 48.0 (t), 37.9 (t), 36.2 (t), 26.0 (q), 24.4 (q), 22.2 (t), 18.0 (q). **Rotamer B** 177.0 (s), 133.8 (s), 120.1 (d), 63.1 (s), 51.8 (q), 49.0 (t), 38.9 (t), 37.2 (t), 25.8 (q), 24.4 (q), 21.7 (t), 18.0 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2962, 2927, 2878, 1699, 1447, 1377, 1187, 1081. **LRMS** (m/z , relative intensity) 180 (M^+ -OMe, 5), 142 (M^+ - C_5H_9 , 100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}$: (M^+ -OMe): 180.1388 found: 180.1385.

392: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.22 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.67 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 2H), 1.82-1.51 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.49 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.0 (s), 135.1 (s), 119.1 (d), 74.3 (s), 52.0 (q), 42.6 (t), 41.0 (t), 40.5 (t), 29.5 (q), 26.0 (q), 25.4 (t), 18.1 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3341, 2972, 2936, 2879, 1711, 1534, 1441, 1264. **LRMS** (m/z , relative intensity) 211 (M^+ , 60), 142 (40), 136 (100), 121 (90), 88 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 211.1572 found: 211.1575.

Methyl 2,2-bis(3-methylbut-2-enyl)pyrrolidine-1-carboxylate (382), (Z)-4,5,6,7-Tetrahydro-2-methoxy-7,7-bis(3-methylbut-2-enyl)-1,3-oxazepine (393), and bicycles (394-395).



N-Chlorolactam **268** (0.187 g, 0.693 mmol) was photolyzed as described above for the photolysis of **273**. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 hexanes/diethyl ether to 10:1 diethyl ether/hexanes) to yield carbamate **382** as a clear oil (89.0 mg, 48%), parent lactam **218** (15.0 mg, 9%), oxazepine **393** as a clear oil (6.0 mg, 3%), polycyclic products as clear oils **394** (9.0 mg, 6%) and **395** (3.5 mg, 2%) respectively.

382: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 5.03 (dd, 2H, $J = 8.3, 7.2$ Hz), 3.68 (s, 3H), 3.43 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.48 (dd, 2H, $J = 14.3, 7.2$ Hz), 2.27 (dd, 2H, $J = 14.3, 8.3$ Hz), 1.87-1.57 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.59 (s, 6H). **Rotamer B** 5.03 (dd, 2H, $J = 8.3, 7.2$ Hz), 3.63 (s, 3H), 3.34 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.62 (dd, 2H, $J = 14.3, 7.2$ Hz), 2.39 (dd, 2H, $J = 14.3, 8.3$ Hz), 1.87-1.57 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.59 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 155.5 (s), 133.9 (s), 119.9 (d), 66.4 (s), 51.9 (q), 49.6 (t), 36.6 (t), 33.9(t), 26.0 (q), 21.9 (t), 18.0 (q). **Rotamer B** 154.2 (s), 133.7 (s), 120.3 (d), 67.2 (s), 51.7 (q), 48.6 (t), 35.3(t), 33.9(t), 26.0 (q), 22.4 (t), 18.0 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2966, 2922, 2869, 1699, 1443, 1372, 1187, 1116, 1046. **LRMS** (m/z , relative intensity) 243 (M^+ -OMe, 5), 196 (M^+ - C_5H_9 , 100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}$ (M^+ -OMe): 234.1858 found: 234.1855.

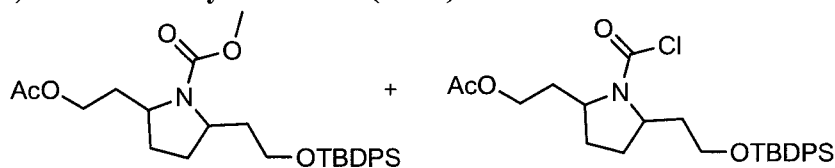
393: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.19 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.67 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.22-2.15 (m, 2H), 2.43 (d, 4H, $J = 7.2$ Hz), 1.79-1.58 (m, 4H), 1.73 (s, 6H), 1.60 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.0 (s), 134.8 (s), 118.9 (d), 77.9 (s), 52.0 (q), 41.0 (t), 39.7 (t), 38.0 (t), 26.0 (q), 25.0 (t), 18.2 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3341, 2934, 2869, 1712, 1535, 1452, 1375, 1257. **LRMS**

(*m/z*, relative intensity) 265 (M^+ , 85), 190 (60), 121 (90), 88 (100). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{27}NO_2$: 265.2042 found: 265.2037.

394: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.08 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.75 (dt, 1H, $J = 11.6, 7.7$ Hz), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.64 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 2.44 (dt, 1H, $J = 16.0, 2.2$ Hz), 2.22 (s, 3H), 2.18-1.88 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.41-1.21 (m, 2H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.5 (s), 141.6 (s), 134.9 (s), 127.0 (s), 119.2 (d), 66.5 (s), 41.3 (t), 37.4 (t), 36.4 (t), 35.9 (t), 26.0 (q), 24.7 (t), 23.3 (q), 19.2 (q), 18.1 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2969, 2916, 1682, 1652, 1440, 1375. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 234 (MH^+ , 2), 233 (M^+ , 1), 164 ($M^+ - C_5H_9$, 100), 136 (40). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{23}NO$: 233.1780, found: 233.1772.

395: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.14 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 4.92 (br s, 1H), 4.88 (br s, 1H), 3.68 (dt, 1H, $J = 11.5, 7.6$ Hz), 3.58 (dd, 1H, $J = 11.5, 8.3$ Hz), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.41-2.13 (m, 3H), 2.10-1.91 (m, 2H), 1.82 (t, 1H, $J = 12.1$ Hz), 1.75 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 174.0 (s), 142.0 (s), 135.4 (s), 119.2 (d), 114.3 (t), 68.4 (s), 53.4 (d), 41.0 (t), 38.4 (t), 37.0 (t), 35.9 (t), 26.0 (q), 25.6 (t), 19.5 (q), 18.0 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2971, 2931, 1690, 1447, 1390. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 233 (M^+ , 1), 164 ($M^+ - C_5H_9$, 100), 84 (40). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{23}NO$: 233.1780, found: 233.1770.

Carbamate (386A) and carbamoyl chloride (386B)



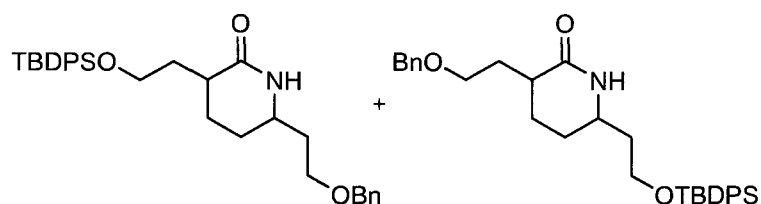
N-Chlorolactam **378** (68.4 mg, 0.136 mmol) was dissolved with dichloromethane (20 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps and exposed to UV light at -78 °C under an N_2 atmosphere until no more starting material was seen by tlc (2.5 h). The solution was then transferred to a flask containing a mixture of MeOH (5 mL) and Et_3N (0.5 mL). The reaction mixture was allowed to stir overnight (18 h). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was dissolved with dichloromethane (30 mL) and washed with H_2O (30 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (30 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:4 hexanes/diethyl ether to

100% diethyl ether) to yield **386A** as a clear oil (7.8 mg, 12%), **386B** as a clear oil (3.2 mg, 5%) and parent lactam **390** as a clear oil (6.2 mg, 10%). Note that characterization includes both rotamers.

386A: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.67-7.65 (m, 4H), 7.48-7.36 (m, 6H), 4.15-3.87 (m, 4H), 3.71-3.60 (m, 5H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.79-1.35 (m, 4H), 1.05 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A** 171.1 (s), 154.8 (s), 135.6 (d), 134.3 (s), 133.7 (s), 129.6 (d), 127.6 (d), 62.2 (t), 61.7 (t), 55.3 (d), 55.1 (d), 52.0 (q), 36.4 (t), 31.6 (t), 29.7 (t), 26.8 (t), 26.8 (q), 21.0 (q), 19.2 (s). **Rotamer B** 171.1 (s), 154.8 (s), 135.6 (d), 134.3 (s), 133.7 (s), 129.6 (d), 127.6 (d), 62.2 (t), 61.7 (t), 56.2 (d), 54.7 (d), 52.0 (q), 34.9 (t), 32.9 (t), 28.0 (t), 27.6 (t), 26.8 (q), 21.0 (q), 19.2 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3072, 2960, 2941, 2862, 1746, 1698, 1454, 1379, 1233, 1110. **LRMS** (m/z , relative intensity) 440 (M^+ - C_4H_9 , 100), 394 (5), 366 (10), 84 (30). **HRMS** calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{Si}$ (M^+ - C_4H_9): 440.1893, found: 440.1901.

386B: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.66-7.64 (m, 4H), 7.48-7.31 (m, 6H), 4.19-3.98 (m, 4H), 3.80-3.61 (m, 2H), 2.32-1.88 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.85-1.33 (m, 4H), 1.05 (s, 9H). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2964, 2934, 2859, 1743, 1372, 1237, 1110. **LRMS** (m/z , relative intensity) 466 (M^+ - Cl, 2), 444 (M^+ - C_4H_9 , 40), 320 (75), 199 (60), 84 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SiCl}$ (M^+ - C_4H_9): 444.1398, found: 444.1405.

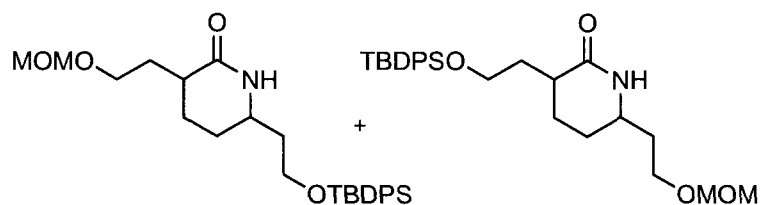
Amide (388)



Thionyl chloride (120 μL , 1.59 mmol) was added to a stirring solution of oxime **607** (0.546 g, 1.06 mmol) in THF (11 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 1 h and was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (10 mL). The solution was allowed to stir for 1 h and was then extracted three times with CHCl_3 (50 mL). The organics were combined, washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexanes: EtOAc) to yield **388** as a clear oil (0.513 g, 94 %). Note only one isomer was reported. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.71-7.67 (m, 4H), 7.45-7.26 (m, 11H), 6.42 (br s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 3H), 2.48-2.37 (m, 2H), 1.99-1.52 (m, 7H), 1.06 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.7 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.5 (s), 138.1 (s), 135.8 (d), 134.2 (s), 134.1 (s), 129.8 (d), 128.7 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.9 (d), 73.5 (t), 68.4 (t),

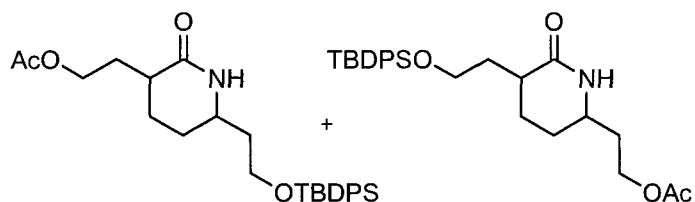
61.9 (t), 53.2 (d), 38.2 (d), 37.0 (t), 34.2 (t), 29.8 (t), 27.1 (q), 26.6 (t), 19.5 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3209, 3072, 2931, 2865, 1659, 1465, 1421, 1112. **LRMS** (m/z , relative intensity) 515 (M^+ , 2), 500 (5), 440 (100). **HRMS** calcd for $C_{32}H_{41}NO_3Si$: 515.2856, found: 515.2855.

Amide (389)



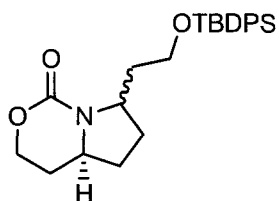
To a solution of lactam **609** (0.274 g, 0.853 mmol) in EtOH (17 mL) was added Pd/C (~25-50 mg, 10% weight on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature under a positive pressure of hydrogen (1 atm.). The reaction was closely monitored until no more starting material was seen by tlc (6 h). The solution was then filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure to give a grey oil. The crude oil was used as is for the next step. Triethylamine (0.13 mL, 0.94 mmol), DMAP (21 mg, 0.17 mmol) and *tert*-butylchlorodiphenylsilane (0.23 mL, 0.90 mmol) were added to a stirring solution of the debenzylated lactam (0.197 g, 0.853 mmol) in DCM (28 mL). The solution was allowed to stir for 15 h. The solution was diluted with H₂O and extracted with DCM (3x100 mL). The organics were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a clear oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:4 hexanes: ethyl acetate) to yield **389** as a clear oil (0.300 g, 70% over 2 steps). Note: for ease of characterization only the two major isomers were reported. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.68-7.64 (m, 8H), 7.47-7.34 (m, 12 H), 6.43 (br s, 1H), 6.35 (br s, 1H), 4.65-4.60 (AB quartet, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.85-3.44 (m, 10 H), 3.35 (s, 6H), 2.49-2.26 (m, 4H), 2.05-1.27 (m, 14 H), 1.07 (s, 9H), 1.04 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.3 (s), 173.9 (s), 135.6 (d), 135.6 (d), 133.8 (s), 133.1 (s), 129.9 (d), 129.5 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 96.3 (t), 96.3 (t), 65.9 (t), 65.7 (t), 62.2 (t), 61.6 (t), 55.4 (q), 55.2 (q), 53.1 (d), 52.9 (d), 39.0 (t), 39.0 (t), 38.2 (d), 37.9 (d), 36.6 (t), 33.9 (t), 31.4 (t), 29.6 (t), 26.8 (q), 26.6 (t), 26.3 (t), 19.2 (s), 19.0 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3205, 3068, 2940, 2861, 1664, 1470, 1416, 1112, 1032. **LRMS** (m/z , relative intensity) 469 (M^+ , 1), 413 (100), 381 (30), 350 (50), 304 (35). **HRMS** calcd for $C_{27}H_{39}NO_4Si$: 469.2648, found: 469.2648.

Amide (390)



To a solution of lactam **388** (0.320 g, 0.621 mmol) in EtOH (21 mL) was added Pd/C (~25-50 mg, 10% weight on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature under a positive pressure of hydrogen (1 atm.). The reaction was closely monitored until no more starting material was seen by tlc. The solution was then filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil (0.257 g, 97%). The crude oil was used as is for the next step. Triethylamine (0.13 mL, 0.91 mmol), DMAP (5.9 mg, 0.048 mmol) and acetic anhydride (86 μ L, 0.91 mmol) were added to a stirring solution of the debenzylated lactam (0.257 g, 0.605 mmol) in DCM (6 mL). The solution was allowed to stir for 22 h. A solution of 2 N HCl (10 mL) was then added. The reaction mixture was then extracted three times with diethyl ether (50 mL). The organics were combined, washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated to give a clear oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:2 hexanes: ethyl acetate) to yield **390** as a clear oil (0.107 g, 38% over 2 steps). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.66-7.64 (m, 4H), 7.47-7.37 (m, 6H), 6.52 (br s, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 1H), 2.42-2.17 (m, 2H), 2.10-1.33 (m, 7H), 2.04 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.2 (s), 171.1 (s), 135.5 (d), 133.0 (s), 129.9 (d), 127.8 (d), 62.5 (t), 62.3 (t), 53.0 (d), 39.0 (t), 38.1 (d), 30.4 (t), 29.5 (t), 26.8 (q), 26.4 (t), 21.0 (q), 19.0 (s). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3076, 2941, 2862, 1739, 1660, 1465, 1424, 1237, 1098, 1035. LRMS (*m/z*, relative intensity) 410 (M⁺ - C₄H₉, 20), 350 (100). HRMS calcd for C₂₃H₂₈NO₄Si (M⁺ - C₄H₉): 410.1787, found: 410.1787.

Urethane (396)

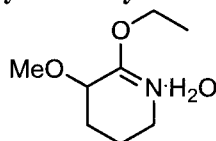


N-Chlorolactam **376** (0.250 g, 0.454 mmol) was dissolved with dichloromethane (30 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps and exposed to UV light at -78 °C under an N₂ atmosphere until no more starting material

was seen by tlc (2 h). The solution was then transferred to a flask containing a mixture of MeOH (10 mL) and Et₃N (1 mL). The reaction mixture was allowed to stir overnight (18 h). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was dissolved with dichloromethane (30 mL) and washed with H₂O (30 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (30 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 1:1 hexanes/EtOAc) to yield **396** as a light yellow oil (47 mg, 24%) and parent amide **388** as a clear oil (85 mg, 36%).

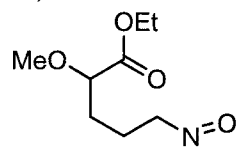
396: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.68-7.65 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 4.29 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 3.9, 1.9 Hz), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.73(t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.48 (ddd, 1H, *J* = 16.0, 11.0, 5.0 Hz), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.72-1.54 (m, 3H), 1.44-1.31 (m, 1H), 1.04 (s, 9H). ¹³C NMR (100.7 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.0 (s), 135.8 (d), 134.0 (s), 133.9 (s), 129.8 (d), 127.9 (d), 65.9 (t), 61.6 (t), 57.6 (d), 57.0 (d), 37.4 (t), 33.4 (t), 30.3 (t), 28.7 (t), 27.1 (q), 19.4 (s). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3064, 2936, 2861, 1695, 1470, 1430, 1112. LRMS (*m/z*, relative intensity) 367 (M⁺-C₄H₈, 100), 320 (10), 294 (15). HRMS calcd for C₂₁H₂₅NO₃Si (M⁺-C₄H₈): 367.1604, found: 367.1605.

2-Ethoxy-3,4,5,6-tetrahydro-3-methoxypyridine hydrate (**418**)



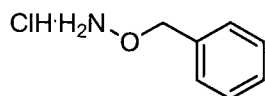
A solution of triethyloxonium tetrafluoroborate in DCM (0.26 mL, 3.5 M, 0.91 mmol) was added dropwise to a stirring solution of 3-methoxy-piperidin-2-one (**227**) (78 mg, 0.61 mmol) in DCM (4.0 mL). The reaction mixture was then stirred for 17 h, and then a saturated solution of NaHCO₃ in ethanol (5 mL) was added. The mixture was stirred for 2 h and then it was filtered and concentrated under reduced pressure to a brown oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (5:1 DCM/MeOH) to yield **418** as a light brown oily solid (98 mg, 93%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.17 (br s, 2H), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 4H), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.6 (s), 79.7 (d), 61.4 (t), 58.0 (q), 40.6 (t), 29.1 (t), 22.8 (t), 14.0 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3677-3103 (br), 2940, 1734, 1637, 1205, 1099, 1063, 1024. LRMS (*m/z*, relative intensity) 176 (M⁺, 10), 160 (30), 142 (45), 118 (50), 102 (35), 85 (100). HRMS calcd for C₈H₁₈NO₃: 176.1287, found: 176.1289.

Ethyl 2-methoxy-5-nitrosopentanoate (420)



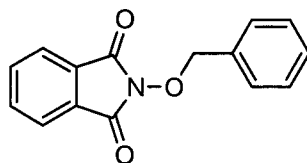
Potassium carbonate (0.155 g, 1.12 mmol) and *m*CPBA (0.107 g, 77%, 0.618 mmol) were added to a stirring solution of iminodiethyl ether **418** (98 mg, 0.56 mmol) in dichloromethane (11 mL) at room temperature. The solution was stirred for 19 h and then concentrated under reduced pressure to a white waxy solid. The solid was dissolved in diethyl ether (40 mL) and washed with H₂O (25 mL). The aqueous layer was extracted twice more with diethyl ether (40 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (3:1 to 6:1 diethyl ether/hexanes) to yield **420** as a clear oil (22 mg, 21%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.28 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 4.22 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.76 (dd, 1H, *J* = 7.7 Hz, 4.4 Hz), 3.38 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.0 (s), 79.7 (d), 61.0 (t), 58.4 (t), 58.2 (q), 29.8 (t), 21.2 (t), 14.2 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3691-3320 (br), 3541, 2984, 2931, 2834, 1743, 1253, 1191, 1125, 1019. LRMS (*m/z*, relative intensity) 190 (MH⁺, 100), 116 (10). HRMS Calcd for C₈H₁₆NO₄ (MH⁺): 190.1079, found: 190.1081.

O-Benzylhydroxylamine (440)



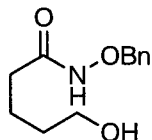
The *O*-benzylhydroxylamine salt was prepared from phthalimide **443** following the literature procedure of Bonaccorsi and Giorgi.²⁴ mp 202-204 °C. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) 10.93 (br s, 2H), 7.42 (s, 5H), 5.01 (s, 2H).

2-(Benzyloxy)isoindoline-1,3-dione (443)



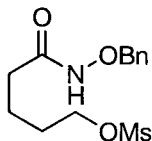
Phtalimide **443** was prepared from *N*-hydroxyphtalimide (**442**) following the literature procedure of Bonaccorsi and Giorgi.²⁴ mp 132-136 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.89-7.70 (m, 4H), 7.66-7.51 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 3H), 5.21 (s, 2H).

***N*-(Benzyloxy)-5-hydroxypentanamide (444)**



The known *N*-(benzyloxy)-5-hydroxypentanamide (**444**) was prepared from δ -valerolactone following the procedure from Conejo-Garcia and Schofield. A quantitative yield of **444** was obtained. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) 8.10 (br s, 1H), 7.39 (br s, 5H), 4.87 (br s, 2H), 3.59 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.07 (br s, 1H), 1.73-1.63 (m, 3H), 1.58-1.49 (m, 3H).

4-(Benzyloxycarbamoyl)butyl methanesulfonate (445)

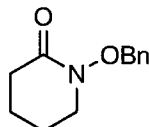


Triethylamine (0.73 mL, 5.25 mmol), 4-dimethylaminopyridine (0.160 g, 1.31 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.37 mL, 4.81 mmol) were added to a cooled (0 °C) stirring solution of alcohol **444** (0.976 g, 4.37 mmol) in dichloromethane (22 mL). The resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 30 min. The resulting solution was then quenched with a 0.5N aqueous HCl solution (80 mL) and extracted three times with EtOAc (50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to a clear oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 8:1 EtOAc/ hexanes) to yield the mesylate **445** as clear oil (1.21 g, 92%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.63 (br s, 1H), 7.31-7.26 (m, 5H), 4.81 (s, 2H), 4.11- 4.08 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.03 (br s, 2H), 1.77 (br s, 4H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.4 (s), 135.3 (s), 129.1 (d), 128.6 (d), 128.5 (d), 78.0 (t), 69.8 (t), 37.1 (q), 31.9 (t), 28.2 (t), 21.2 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3598, 3329, 3201, 1659. LRMS (*m/z*,

²⁴ Bonaccorsi, F.; Giorgi, R. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1143-1147.

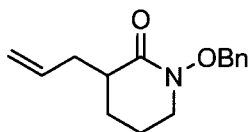
relative intensity) 302 (MH^+ , 10), 206 ($M^+-C_1H_3O_3S$, 100). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{20}NO_5S$: 302.1062, found: 302.1053.

1-(Benzyloxy)piperidin-2-one (446)



Sodium hydride (38.9 mg, 0.947 mmol) was added to a cooled (0 °C) stirring solution of the above mesylate **445** (220 mg, 0.730 mmol) in THF (7.3 mL). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for 1.5 h. MeOH (a few drops) and H_2O (20 mL) were added to the reaction mixture and the resulting mixture was transferred to a separatory funnel. The aqueous layer was then extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to a colorless oil. The oil was taken up in DCM and was purified by flash chromatography on silica gel (8:1 EtOAc/hexanes) to yield **446** as a white solid (0.131 g, 87%). **mp** 57-59 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.43-7.37 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 3.31 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 2.41 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.78-1.63 (m, 4H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 167.2 (s), 135.5 (s), 129.5 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 75.7 (t), 50.7 (t), 33.2 (t), 23.8 (t), 20.9 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3474, 3059, 3033, 2953, 2878, 1655, 1456, 1408, 1311, 1156, 1085, 1054. **LRMS** (m/z , relative intensity) 206 (MH^+ ; 100), 108 (5). **HRMS** calcd for $C_{12}H_{16}NO_2$: 206.1181, found: 206.1185.

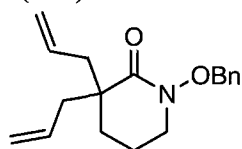
3-Allyl-1-(benzyloxy)piperidin-2-one (447)



Lithium bis(trimethylsilyl)amide (3.9 mL, 1.0M, 3.86 mmol) and hexamethylphosphoramide (1.9 mL, 10.9 mmol) were added to a stirring solution of 1-(benzyloxy)piperidin-2-one (**446**) (720 mg, 3.51 mmol) in THF (39 mL) at -78 °C. The reaction mixture was allowed to stir for 30 min whereupon allyl bromide (0.32 mL, 3.69 mmol) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 3 h and allowed to slowly warm up to room temperature over 12 h. The solution was then diluted with EtOAc (100 mL) and washed with a saturated aqueous solution of $CuSO_4$ (3 x 50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash

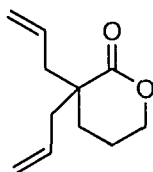
chromatography on silica gel (1:1 to 8:1 EtOAc/ hexanes) to yield **447** as a white solid (603 mg, 70% or 83% based on recovered starting material). **mp** 43-46 °C **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.33 (m, 5H), 5.77 (ddt, 1H, *J* = 17.6, 9.9, 7.2 Hz), 5.07 (dd, 1H, *J* = 17.6, 1.1 Hz), 5.06 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 4.98 and 4.93 (AB quartet, 2H, *J* = 10.7 Hz), 3.34 (dd, 2H, *J* = 8.8, 5.0 Hz), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.27 (dt, 1H, *J* = 13.8, 8.3 Hz), 1.90-1.61 (m, 3H), 1.52-1.40 (m, 1H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.5 (s), 135.9 (d), 135.5 (s), 129.6 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 117.0 (t), 75.6 (t), 51.0 (t), 42.2 (d), 35.7 (t), 25.6 (t), 21.9 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2944, 2874, 1659, 1456, 1417, 1302. **LRMS** (m/z, relative intensity) 245 (M⁺, 1), 139 (10), 91 (100). **HRMS** calcd for C₁₅H₁₉NO₂: 245.1416, found: 245.1419.

3,3-Diallyl-1-(benzyloxy)piperidin-2-one (**448**)



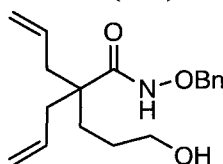
Sodium hydride (20.5 mg, 60% dispersion in oil, 0.513 mmol) was added to a cooled (0 °C) stirring solution of the above mesylate **452** (150 mg, 0.394 mmol) in THF (3.9 mL). The reaction mixture was allowed to warm to rt and was stirred for 15 min. MeOH (a few drops) and H₂O (20 mL) were added to the reaction mixture and the resulting mixture was transferred to a separatory funnel. The aqueous was extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to a clear oil. The oil was taken up in DCM and was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexanes/Ether) to yield 3,3-diallyl-1-(benzyloxy)piperidin-2-one **448** as clear oil (94 mg, 84%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.46-7.28 (m, 5H), 5.75 (ddt, 2H, *J* = 17.9, 9.2, 7.3 Hz), 5.07 (dd, 2H, *J* = 9.2, 1.9 Hz), 5.05 (dd, 2H, *J* = 17.9, 1.9 Hz), 4.90 (s, 2H), 3.33 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.48 (dd, 2H, *J* = 13.6, 7.3 Hz), 2.20 (dd, 2H, *J* = 13.6, 7.3 Hz), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.3 (s), 135.4 (s), 133.9 (d), 129.6 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 118.4 (t), 75.6 (t), 50.9 (t), 46.1 (s), 42.3 (t), 28.6 (t), 19.5 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3072, 2944, 2869, 1655. **LRMS** (m/z, relative intensity) 285 (M⁺, 5), 244 (M⁺-C₃H₅, 7), 194 (20), 91 (100). **HRMS** calcd for C₁₈H₂₃NO₂: 285.1729, found: 285.1724.

3,3-Diallyltetrahydropyran-2-one (**450**)



The known 3,3-diallyltetrahydropyran-2-one (**450**) was prepared from δ -valerolactone via the known 3-allyltetrahydropyran-2-one (**449**) following the procedure from Molander and Harris.²⁵ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.77 (ddt, 2H, $J = 18.2, 9.5, 7.5$ Hz), 5.12 (d, 2H, $J = 18.2$ Hz), 5.11 (d, 2H, $J = 9.5$ Hz), 4.29 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 2.57 (dd, 2H, $J = 13.6, 7.5$ Hz), 2.21 (dd, 2H, $J = 13.6, 7.5$ Hz), 1.89-1.78 (m, 4H).

2,2-Diallyl-*N*-benzyloxy-5-hydroxypentanamide (**451**)

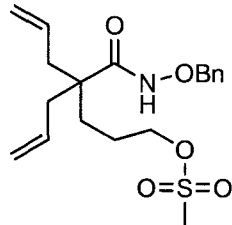


Trimethylaluminium (1.2 mL, 2M in toluene, 2.4 mmol) was added to a stirring solution of *O*-benzyloxyamine (387 mg, 2.4 mmol) in anhydrous THF (4.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C, 30 min at rt and then cooled down again to -10 °C. A solution of lactone **450** (129 mg, 0.716 mmol) in THF (4.0 mL) was then transferred using a cannula to the reaction mixture. The solution was allowed to stir for 1.5 h at 0 °C and then allowed to warm up to rt over 14 h. The resulting solution was cooled to 0 °C and then quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (60 mL) portionwise over 1 h. The resulting mixture was then extracted three times into EtOAc (50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to a colorless oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 8:1 EtOAc/hexanes) to yield **451** as clear oil (212 mg, 87%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.56 (br s, 1H), 7.41-7.35 (m, 5H), 5.71 (ddt, 2H, $J = 16.5, 10.7, 7.4$ Hz), 5.08 (d, 2H, $J = 10.7$ Hz), 5.07 (d, 2H, $J = 16.5$ Hz), 4.90 (s, 2H), 3.55 (dd, 2H, $J = 10.4, 5.5$ Hz), 2.28 (d, 4H, $J = 7.4$ Hz), 1.59-1.34 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.5 (s), 135.4 (s), 133.2 (d), 129.2 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 118.7 (t), 78.0 (t), 62.2 (t), 47.7 (s), 39.0 (t), 30.5 (t), 26.8 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3571-3108 (br), 2940, 2874, 1651. **LRMS** (m/z , relative intensity) 304 (MH^+ ,

²⁵ Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3705.

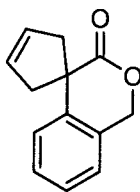
2), 303 (M^+ , 1), 286 ($M^+ - OH$, 4), 271 ($M^+ - CH_3OH$, 17), 262 ($M^+ - C_3H_5$, 20), 212 (52), 91 (100). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{26}NO_3$: 304.1913, found: 304.1919.

2,2-Diallyl-N-benzyloxy-5-mesyloxy-pentanamide (452)



Triethylamine (0.12 mL, 0.839 mmol), 4-dimethylaminopyridine (26 mg, 0.210 mmol) and methanesulfonyl chloride (59 μ L, 0.769 mmol) were added to a cooled (0 $^{\circ}$ C) stirring solution of alcohol **451** (27 mg, 0.168 mmol) in dichloromethane (3.5 mL). The resulting mixture was allowed to warm to rt over 30 min. It was then quenched with a 0.5N aqueous HCl solution (40 mL) and extracted three times into EtOAc (50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to a clear oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 hexanes/EtOAc to 1:2 EtOAc/hexanes) to yield the mesylate **452** as clear oil (150 mg, 56%) as well as 27% of 3,3-diallyl-1-(benzyloxy)-piperidin-2-one **448**. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.20 (br s, 1H), 7.41-7.36 (m, 5H), 5.68 (ddt, 2H, $J = 17.1, 10.5, 7.3$ Hz), 5.09 (d, 2H, $J = 10.5$ Hz), 5.07 (d, 2H, $J = 17.1$ Hz), 4.90 (s, 2H), 4.17 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 2.26 (m, 4H), 1.71-1.56 (m, 4H). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3400-3200 (br), 2975, 2933, 1644. **LRMS** (m/z , relative intensity) 399 (MNH_4^+ , 1), 382 (MH^+ , 3), 286 ($M^+ - CH_3SO_4$, 100). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{28}NO_5S$: 382.1688, found: 382.1697.

Spirocyclic lactone (454)

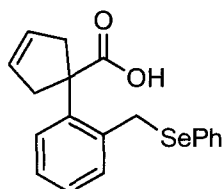


To a solution of lactone **453**²⁶ (0.312 g, 1.36 mmol) in dichloromethane (27 mL) was added Grubbs first generation catalyst (34 mg, 0.041 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. It was then concentrated under reduced pressure to yield a brown oil. The oil was then

²⁶ Drouin, A. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 2009, 309 pages.

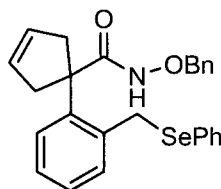
taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexanes/EtOAc) to yield **454** as a white solid (0.264 g, 96%). **mp** 89-91 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.34-7.17 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.35 (d, 2H, *J* = 14.9 Hz), 2.71 (d, 2H, *J* = 14.9 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.2 (s), 139.7 (s), 130.6 (s), 128.7 (d), 127.5 (d), 127.0 (d), 124.7 (d), 124.4 (d), 69.2 (t), 51.4 (s), 43.2 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3064, 2940, 2883, 2843, 1734, 1381, 1068. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 200 (M⁺, 50), 155 (100), 128 (25), 115 (30). **HRMS** calcd for C₁₃H₁₂O₂: 200.0837, found: 200.0843.

Phenylselenylcarboxylic acid (**469**)



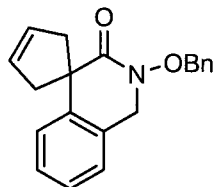
Phenylselenol (1.4 mL, 13 mmol), hexamethylphosphoramide (3.0 mL, 17 mmol) and a solution of spirocyclic lactone **454** (1.70 g, 8.49 mmol) in THF (17 mL) were added dropwise to a stirring solution of sodium hydride (0.509 g, 12.7 mmol) in THF (85 mL). The resulting solution was refluxed for 40 h. The solution was allowed to cool at room temperature, concentrated under reduced pressure, diluted with ethyl acetate (200 mL) and washed with a 1:1 mixture of 2M HCl/ saturated CuSO₄. The aqueous layer was extracted twice more with ethyl acetate (100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a brown oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 1:1 hexanes/EtOAc) to yield **469** as a light yellow solid (3.49 g, 98%). **mp** 82-87 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51-7.48 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 5H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.36 (d, 2H, *J* = 14.9 Hz), 2.94 (d, 2H, *J* = 14.9 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 182.5 (s), 140.5 (s), 136.7 (s), 133.4 (d), 132.4 (d), 131.1 (s), 129.1 (d), 128.4 (d), 127.4 (d), 127.3 (d), 127.0 (d), 57.6 (s), 43.5 (t), 30.4 (t). Note: 1 carbon signal (d) is overlapping with another in the aromatic region (133.4-127.0 ppm). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3576-3064 (br), 2918, 2852, 2649, 2551, 1699, 1439, 1275. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 358 (M⁺, 20), 201 (M⁺-SePh, 60), 155 (100), 129 (80), 115 (40). **HRMS** calcd for C₁₉H₁₈SeO₂: 358.0472, found: 358.0463.

Phenylselenenylcarboxamide (470)



N-Hydroxybenzotriazole (1.25 g, 9.29 mmol), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.70 g, 8.88 mmol), *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride (1.48 g, 9.29 mmol) and triethylamine (1.9 mL, 14 mmol) were added to a stirring solution of carboxylic acid **469** (2.62 g, 6.93 mmol) in dichloromethane at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 22 h. The solution was then diluted with dichloromethane (200 mL), washed with a solution of saturated aqueous NaHCO₃ (3x50 mL), washed with water (2x50 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel using (2:1 to 1:1 hexanes/diethyl ether) to yield **470** as a clear oil (3.21 g, 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.63 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 10H), 5.67 (s, 2H), 4.85 (br s, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.28 (d, 2H, J = 14.8 Hz), 2.86 (d, 2H, J = 14.8 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.7 (s), 140.0 (s), 137.5 (s), 135.1 (s), 133.4 (d), 132.6 (d), 130.9 (s), 129.2 (d), 128.7 (d), 128.5 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.5 (d), 127.2 (d), 126.6 (d), 78.0 (t), 56.4 (s), 43.8 (t), 29.8 (t). Note 1 carbon (d) is missing since it is overlapping with another in the aromatic region (133.4-126.6 ppm). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3400-3100 (br), 3064, 2944, 2856, 1668, 1483, 1447. LRMS (*m/z*, relative intensity) 463 (M⁺, 2), 414 (5), 340 (45), 338 (20), 306 (M⁺-SePh, 40), 183 (40), 155 (100), 91 (80). HRMS calcd for C₂₆H₂₅SeNO₂: 463.1050, found: 463.1041.

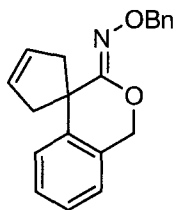
(Benzyloxy)piperidin-2-one (471)



Potassium phosphate dibasic (9.65 g, 55.4 mmol) and 3-chloroperbenzoic acid (9.93 g, 44.3 mmol) were added to a stirring solution of amide **470** (5.12 g, 11.1 mmol) in acetone (220 mL) at 0 °C. The resulting mixture was then allowed to stir at room temperature for 22 h. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure, diluted with dichloromethane (300 mL) and washed with a saturated solution of aqueous Na₂CO₃ (100 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x200 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered

and concentrated under reduced pressure to yield a light yellow oil. The oil was diluted with acetone (220 mL) and potassium acetate (1.84 g, 13.3 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to stir for 22 h at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with diethyl ether (200 mL) and washed with water (100 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x200 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a yellowish oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 1:1 hexanes/ diethyl ether) to yield **471** as a clear oil (2.4 g, 71%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.50-7.47 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.29-7.17 (m, 3H), 7.00 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 5.77 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.37 (d, 2H, *J* = 14.6 Hz), 2.63 (d, 2H, *J* = 14.6 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.0 (s), 141.6 (s), 135.2 (s), 133.4 (s), 129.7 (d), 128.8 (d), 128.5 (d), 128.2 (d), 128.0 (d), 126.5 (d), 125.3 (d), 125.0 (d), 76.0 (t), 52.7 (t), 51.8 (s), 48.0 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3064, 2927, 2843, 1664. LRMS (*m/z*, relative intensity) 305 (M⁺, 10), 199 (10), 155 (25), 115 (30), 91 (100). HRMS calcd for C₂₀H₁₉NO₂: 305.1416, found: 305.1410.

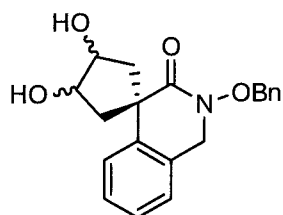
Iminoether (**472**)



Potassium phosphate dibasic (4.59 g, 26.3 mmol) and 3-chloroperbenzoic acid (4.72 g, 21.1 mmol) were added to a stirring solution of amide **470** (2.44 g, 5.27 mmol) in acetone (105 mL) at 0 °C. The resulting mixture was then allowed to stir at room temperature for 22 h. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure, diluted with dichloromethane (100 mL) and washed with a saturated solution of aqueous Na₂CO₃ (100 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a light yellow oil. The oil was diluted with acetone (105 mL) and potassium acetate (0.874 g, 6.32 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to stir for 22 h at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with diethyl ether (100 mL) and washed with water (50 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a yellowish oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 1:1 hexanes/ diethyl ether) to yield **472** as a clear oil (0.200 g,

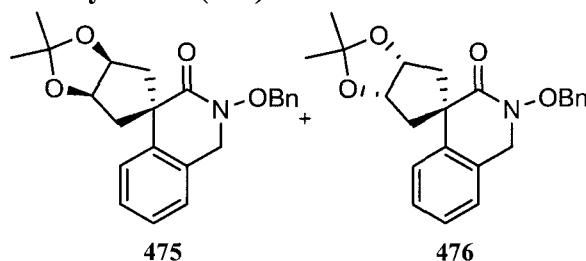
12%) and **471** as clear oil (0.252 g, 16%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41-7.15 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.33 (d, 2H, $J = 15.1$ Hz), 2.62 (d, 2H, $J = 15.1$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.9 (s), 140.3 (s), 137.9 (s), 135.0 (s), 130.2 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 128.2 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 126.7 (d), 124.9 (d), 124.1 (d), 78.3 (t), 68.8 (t), 50.7 (t), 42.8 (d).

Diols (**474**)



Osmium tetroxide (270 μL , 2.5 wt. % in *tert*-butanol) was added to a stirring solution of benzyloxy lactam **471** (0.231 g, 0.757 mmol) and 4-methylmorpholine *N*-oxide (0.221 g, 1.89 mmol) in a acetone/water solution (9:1, 12.3 mL). The resulting mixture was allowed to stir 23 h at room temperature. The solution was then diluted with dichloromethane (200 mL) and washed sequentially with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (20 mL) and brine (20 mL). The organic layers were then dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a light brown oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 6:1 EtOAc/hexanes to 100% EtOAc to 7:3 EtOAc/methanol) to yield **474** a white foam (0.236 g, 92%) as a mixture of diastereoisomers (1.15:1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.79 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.23 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.17 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.98 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.07 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.34 (br s, 2H), 2.67 (dd, 2H, $J = 13.9, 6.1$ Hz), 2.49 (dd, 2H, $J = 14.6, 3.6$ Hz), 2.25 (dd, 2H, $J = 14.6, 5.2$ Hz), 2.11 (dd, 2H, $J = 13.9, 5.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.6 (s), 172.7 (s), 140.3 (s), 139.9 (s), 135.0 (s), 134.5 (s), 129.6 (d), 129.1 (d), 128.9 (d), 128.7 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 128.2 (s), 127.9 (d), 127.4 (s), 126.9 (d), 126.4 (d), 125.9 (d), 125.1 (d), 124.7 (d), 76.2 (t), 76.0 (t), 75.1 (d), 73.9 (d), 52.5 (t), 52.4 (t), 51.4 (s), 51.1 (s), 46.7 (t), 45.6 (t). Note 1 carbon signal (d) is overlapping with another in the aromatic region (129.6-124.7 ppm). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3602- 3143 (br), 2927, 1646, 1456, 1425, 1085, 1046. **LRMS** (m/z , relative intensity) 340 (MH^+ , 1), 339 (M^+ , 1), 321 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 15), 295 (50), 205 (80), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 339.1470, found: 339.1465.

Dimethylacetal (475) and dimethylacetal (476)

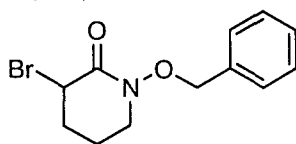


The mixture of diastereomeric diols **474** (0.236 g, 0.697 mmol) and 2,2-dimethoxypropane (1.88 mL, 15.3 mmol) were dissolved in acetone (7.0 mL) and stirred for 5 min. *p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (13.2 mg, 0.0697 mmol) was added to the reaction mixture and stirred for 1.5 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (200 mL) and washed sequentially with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x100 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 2:1 hexanes/EtOAc) to yield the two diastereoisomers **475** (124 mg, 73%) as a white foamy solid and **476** (68 mg, 18%) as a white solid.

475: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47-7.44 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.21 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.01 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 5.03 (s, 2H), 4.82-4.79 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.72 (dd, 2H, *J* = 14.0, 4.4 Hz), 2.27 (dd, 2H, *J* = 14.0, 6.6 Hz), 1.59 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.0 (s), 139.0 (s), 135.3 (s), 130.8 (s), 129.8 (d), 128.9 (d), 128.6 (d), 127.9 (d), 126.9 (d), 126.1 (d), 124.8 (d), 113.4 (s), 80.9 (d), 76.4 (t), 56.6 (s), 53.2 (t), 40.7 (t), 27.6 (q), 25.4 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3064, 3028, 2989, 2936, 2874, 1668, 1209, 1068. LRMS (*m/z*, relative intensity) 379 (M⁺, 3), 364 (M⁺-CH₃, 30), 321 (20), 258 (85), 91 (100). HRMS calcd for C₂₃H₂₅NO₄: 379.1783, found: 379.1775.

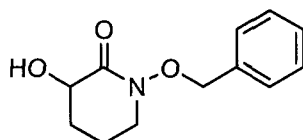
476: mp 88-92 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.57 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.21 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.00 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 5.02 (s, 4H), 4.59 (s, 2H), 2.64 (ddd, 2H, *J* = 14.5, 6.2, 1.7 Hz), 2.16 (dd, 2H, *J* = 14.5, 3.3 Hz), 1.56 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.3 (s), 137.9 (s), 135.0 (s), 129.6 (d), 129.3 (s), 128.9 (d), 128.6 (d), 128.2 (d), 126.9 (d), 126.4 (d), 125.3 (d), 112.5 (s), 81.9 (d), 76.1 (t), 56.5 (s), 52.7 (t), 44.8 (t), 27.6 (q), 25.0 (q).

1-(Benzyloxy)-3-bromopiperidin-2-one (477)



A solution of 2,5-dibromopentanoyl bromide (**489**) (2.90 g, 8.97 mmol) in dichloromethane (10 mL) was transferred via canula to a stirring solution of *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride (1.58 g, 9.87 mmol) and triethylamine (4.54 g, 44.9 mmol, 6.3 mL) in dichloromethane (90 mL) at 0 °C. The resulting mixture was then allowed to stir at rt for 5 h. A 2M solution of HCl (100 mL) was then added to the solution. The resulting mixture was then partitioned and the aqueous layer was extracted twice with DCM (75 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a yellow oil. The oil was then dissolved in DCM (50 mL) and dried over silica gel. The resulting powder was then directly transferred on a silica column and the compounds were purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/EtOAc) to yield bromide **477** a white solid (1.59 g, 62%). mp 82-84 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.48-7.35 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 4.57 (t, 1H, *J* = 3.9 Hz), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 3H), 1.80-1.67 (m, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.1 (s), 134.9 (s), 129.9 (d), 128.9 (d), 128.5 (d), 75.6 (t), 50.9 (t), 45.6 (d), 30.7 (t), 19.7 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3037, 2949, 2883, 1677. LRMS (m/z, relative intensity) 301 (MNH₄⁺, 5), 286 (M⁸¹BrH⁺, 99), 284 (M⁷⁹BrH⁺, 100), 206 (75). HRMS calcd for C₁₂H₁₅NO₂Br (MH⁺): 284.0286, found: 284.0291.

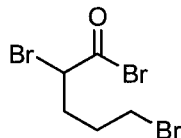
1-(Benzyloxy)-3-hydroxypiperidin-2-one (478)



Potassium carbonate (19.0 mg, 0.138 mmol) was added to a stirring solution of acetate **490** (0.329 g, 1.25 mmol) in methanol (19 mL). The resulting mixture was allowed to stir at rt for 1 h and was then concentrated under reduced pressure to a light pink solid. It was then dissolved in dichloromethane, filtered from impurities, and concentrated under reduced pressure to yield **478** as a white solid (262 mg, 95%). mp 117-119 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40-7.30 (m, 5H), 4.95 and 4.88 (AB quartet, 2H, *J* = 10.5 Hz), 4.06 (dd, 1H, *J* = 10.7, 5.8 Hz), 3.40-3.22 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.89-1.53 (m, 3). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.2 (s), 135.1 (s), 129.5 (d), 128.8 (d), 128.5 (d), 75.8 (t), 68.6 (d), 51.1 (t), 28.5 (t), 19.5 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3435 (broad), 2949, 2865, 1651. LRMS

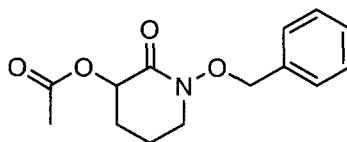
(m/z, relative intensity) 222 (MH^+ , 80), 91 (100). **HRMS**: calcd for $C_{12}H_{16}NO_3$: 222.1130, found: 222.1134.

2,5-Dibromopentanoyl bromide (489)



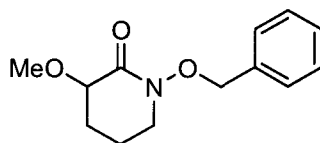
The known 2,5-dibromopentanoyl bromide (**489**) was prepared from δ -valerolactone following the procedure from Kamal and coworkers. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.61 (dd, 1H, $J = 7.7, 5.5$ Hz), 3.47 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.44-1.96 (m, 4H).

1-(Benzyloxy)-3-acetoxypiperidin-2-one (490)



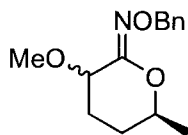
Potassium acetate (0.829 g, 8.44 mmol) and a catalytic amount of 18-crown-6 ether were added to a stirring solution of bromide **477** (1.20 g, 4.22 mmol) in acetonitrile (42 mL). The resulting mixture was then refluxed for 5 h. The solution was allowed to cool at rt and was filtered from the white precipitate formed during the reaction. The resulting solution was concentrated under reduced pressure to yield a light orange oil. The oil was then taken up in DCM and was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 2:1 Hexanes/EtOAc) to yield **490** as white solid (0.914 g, 83%). **mp** 73-76 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.41-7.30 (m, 5H), 5.27 (dd, 1H, $J = 9.6, 5.8$ Hz), 4.95 and 4.88 (AB quartet, 2H, $J = 5.8$ Hz), 3.42-3.27 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.05-1.67 (m, 4H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.0 (s), 164.8 (s), 135.1 (s), 129.5 (d), 128.8 (d), 128.4 (d), 75.8 (t), 69.5 (d), 50.7 (t), 27.0 (t), 20.9 (q), 19.6 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3033, 2953, 2878, 1748, 1681. **LRMS** (m/z, relative intensity) 263 (M^+ , 7), 158 (10), 91 (100). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{17}NO_4$: 263.1157, found: 263.1166.

1-(Benzyloxy)-3-methoxypiperidin-2-one (491)



Crushed potassium hydroxide (19.9 mg, 0.355 mmol) and methyl iodide (22 μ L, 0.355 mmol) were added to a stirring solution of 1-(benzyloxy)-3-hydroxypiperidin-2-one (**478**) (71.4 mg, 0.323 mmol) in dimethylformamide (3.2 mL) at 0 °C. The solution was then allowed to stir at rt for 18 h. The resulting mixture was dissolved in EtOAc (50 mL) and was washed with 2M HCl (50 mL). The aqueous layer was extracted twice more with EtOAc (50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange solution that still contained DMF. The solution was thus partitioned between EtOAc (50 mL) and H₂O (50 mL). The organic layer was washed twice with H₂O (50 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a light orange oil. The oil was taken up in DCM and was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 3:1 EtOAc/Hexanes) to yield **491** as clear oil (50.7 mg, 67%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44-7.32 (m, 5H), 4.94 (s, 2H), 3.74 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 3.55 (s, 3H), 3.32 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.6 (s), 135.2 (s), 129.6 (d), 128.7 (d), 128.4 (d), 78.0 (d), 75.7 (t), 58.7 (q), 50.7 (t), 27.4 (t), 19.0 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2949, 2878, 1677. LRMS (m/z, relative intensity) 236 (MH⁺, 65), 91 (100). HRMS calcd for C₁₃H₁₈NO₃: 236.1287, found: 236.1290.

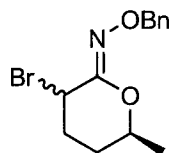
Methoxy iminoether (**492/493**)



Crushed potassium hydroxide (276 mg, 4.91 mmol) and methyl iodide (250 μ L, 4.90 mmol) were added to a stirring solution of hydroxide **499** (1.05 g, 4.47 mmol) in DMF (45 mL) at 0 °C. The solution was then allowed to stir at room temperature for 14 h. The reaction was incomplete, therefore additional potassium hydroxide (126 mg, 2.23 mmol) and methyl iodide (113 μ L, 2.23 mmol) were added to the reaction mixture and stirred for 1 h. The resulting mixture was then dissolved in EtOAc (100 mL) and washed with 2M HCl (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc (100 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange solution that still contained DMF. The solution was thus partitioned between EtOAc (100 mL) and H₂O (100 mL). The organic was washed twice more with H₂O (50 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield give a light orange oil. The oil was taken up in DCM and was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexanes/diethyl ether) to yield **492/493** as a clear oil (0.617 g,

55%). Please note that **492/493** is characterized as a mixture of diastereoisomers (2.2:1). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Diast 1** 7.41-7.24 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.69-4.58 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H, *J* = 4.4, 3.0 Hz), 3.24 (s, 3H), 2.16-1.73 (m, 3H), 1.64-1.46 (m, 1H), 1.35 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz). **Diast 2** 7.41-7.24 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, *J* = 3.0, 3.0 Hz), 3.20 (s, 3H), 2.16-1.73 (m, 3H), 1.64-1.46 (m, 1H), 1.40 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Diast 1** 152.4 (s), 138.3 (s), 128.1 (d), 127.9 (d), 127.5 (d), 77.1 (d), 75.8 (t), 72.5 (d), 56.0 (q), 27.4 (t), 24.8 (t), 21.0 (q). **Diast 2** 152.4 (s), 152.0 (s), 128.1 (d), 127.9 (d), 127.5 (d), 75.8 (t), 72.9 (d), 71.5 (d), 56.2 (q), 28.0 (t), 26.5 (t), 21.7 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3037, 2975, 2940, 2825, 1642, 1447, 1085, 1050. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 249 (M⁺, 5), 219 (100), 91 (100). **HRMS** calcd for C₁₄H₁₉NO₃: 249.1365, found: 249.1373.

Bromo iminoether (494A and 494B)



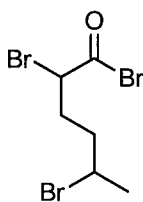
Sodium hydride (1.53 g, 38.2 mmol) was added portion wise to a cooled stirring solution of *N*-(benzyloxy)-2,5-dibromohexanamide (**496**) (12.1 g, 31.8 mmol) in DMF (640 mL). The resulting mixture was allowed to stir for 2 h whereupon additional sodium hydride was added (0.229 g, 9.54 mmol). The solution was then stirred at room temperature for 15 h. The solution was then quenched with H₂O (200 mL) in an ice bath and extracted three times with EtOAc (200 mL). The organic layers were combined dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil solution. The oil was dissolved with diethyl ether (200 mL) and washed with H₂O (3 X 100 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (3:1 to 2:1 hexanes/diethyl ether) to yield as a light yellow oil (5.44 g, 57% mix of both isomers). Please note that both diastereoisomers were separated by flash chromatography only for characterization purposes (**494A/494B**). The products were recombined before the next step.

494A: **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39-7.26 (m, 5H), 5.08-4.98 (AB quartet, 2H), 4.96-4.86 (m, 1H), 4.75 (dd, 1H, *J* = 4.7, 2.5 Hz), 2.43-2.21 (m, 3H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.37 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152.4 (s), 137.8 (s), 128.2 (d), 128.0 (d), 127.7 (d), 76.2 (t), 73.0 (d), 40.6 (d), 27.4 (t), 26.0 (t), 20.8 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3037, 2980, 2936, 2869, 1628, 1447,

1364, 1050. **LRMS** (m/z , relative intensity) 299 (M^+Br^{81} , 10), 297 (M^+Br^{79} , 10), 218 (M^+-Br , 20), 91 (100). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{16}BrNO_2$: 297.0364, found: 297.0370.

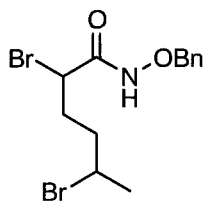
494B: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.39-7.26 (m, 5H), 5.09-4.98 (AB quartet, 2H), 4.78 (t, 1H, $J = 3.0$ Hz), 4.16-4.05 (m, 1H), 2.33-2.06 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.46 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 153.1 (s), 137.8 (s), 128.2 (d), 128.0 (d), 127.7 (d), 77.5 (d), 76.3 (t), 42.5 (d), 31.2 (t), 27.1 (t), 21.7 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3033, 2975, 2927, 2883, 1624, 1447, 1364, 1315, 1258, 1046. **LRMS** (m/z , relative intensity) 299 ($M^+ Br^{81}$, 10), 297 ($M^+ Br^{79}$, 10), 218 (M^+-Br , 20), 91 (100). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{16}BrNO_2$: 297.0364, found: 297.0370.

2,5-Dibromohexanoyl bromide (495)



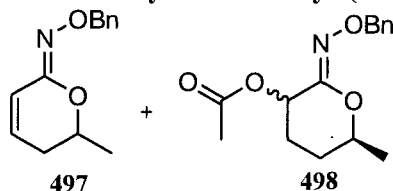
Bromine (2.20 g, 13.8 mmol) was added portionwise over a 30 min period to a stirring solution of delta-hexalactone (1.50 g, 13.1 mmol) and red phosphine (77 mg, 2.5 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was heated to 70 °C and a second portion of bromine (2.20 g, 13.8 mmol) was added portionwise over a 15 min period. The mixture was then heated at 80 °C for 17 h. The solution was cooled to room temperature and air was bubbled through the solution for 30 min. The reaction mixture was then distilled under vacuum (bp: 125-135 °C) to yield a diastereomeric mixture of **495** as a clear oil (3.23 g, 73%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) **Diast. 1** 4.64-4.58 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 2.53-1.67 (m, 4H), 1.75 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz) **Diast. 2** 4.32-4.26 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 2.53-1.67 (m, 4H), 1.75 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}): 2971, 2922, 1787, 1717, 1439. **LRMS** (m/z , relative intensity) 333 (M^+-H^+ , 5), 257 (100), 255 (M^+-Br^{79} , 60), 147 (90). **HRMS** calcd for $C_6H_8Br_3O$ (M^+-H^+): 332.8125, found: 332.8132.

N-(Benzyloxy)-2,5-dibromohexanamide (496)



Triethylamine (5.9 mL, 42 mmol) was added to a stirring solution of *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride (3.54 g, 22.2 mmol) in dichloromethane (200 mL) at 0 °C. A solution of 2,5-dibromohexanoyl bromide (**495**) (6.80 g, 20.2 mmol) in dichloromethane (30 mL) was then added using a cannula into the reaction mixture at 0 °C. The resulting solution was then allowed to stir at room temperature for 15 h. The reaction mixture was dissolved with dichloromethane (200 mL) and washed with 1M HCl (200 mL). The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (200 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/diethyl ether) to yield **496** as a white solid (5.86 g, 77%). Note that characterization contains both diastereoisomers. **mp** 83-86 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.60 (br s, 2H), 7.41 (br s, 10H), 4.99-4.90 (AB quartet, 4H), 4.32-4.06 (m, 4H), 2.45-1.78 (m, 8H), 1.74 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.71 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.5 (s), 166.5 (s), 134.6 (s), 134.6 (s), 129.5 (d), 129.5 (d), 129.0 (d), 129.0 (d), 128.6 (d), 128.6 (d), 78.3 (t), 78.3 (t), 50.0 (d), 49.8 (d), 45.6 (d), 45.2 (d), 38.4 (t), 38.1 (t), 32.8 (q), 26.4 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3187, 2975, 1664, 1452. LRMS (*m/z*, relative intensity) 379 (M⁺, 2), 362 (20), 298 (M⁺-Br, 60), 218 (100). HRMS calcd for C₁₃H₁₇Br₂NO₂: 376.9626, found: 376.9629.

Imide (497) and (Z)-2-benzyloxyimino-tetrahydro-6-methyl-(2H)-pyran-3-yl acetate (498)



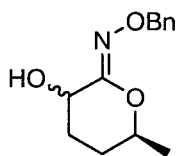
Potassium acetate (1.97 g, 20.1 mmol) and a catalytic amount of 18-crown-6 diethyl ether (5-20 mg) were added to a stirring solution of bromide **494** (5.44 g, 18.3 mmol) in acetonitrile (180 mL). The resulting mixture was then refluxed for 3 h. The solution was allowed to cool to room temperature and was filtered from the white precipitated formed during the reaction. The resulting solution was concentrated under reduced pressure to give a pink oil. The oil was then taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (3:1 to 1:1 hexanes/ diethyl ether) to yield a **497** as a light yellow oil (2.81 g, 70%) and **498** (1.50 g, 30%) as a light yellow oil. Please note that **498** is characterized as a mixture of diastereoisomers (65/35).

497: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.42-7.25 (m, 5H), 6.23 (ddd, 1H, *J* = 10.2, 6.1, 3.3 Hz), 5.98 (dd, 1H, *J* = 10.2, 2.2 Hz), 5.07 (s, 2H), 4.38-4.27 (m, 1H), 2.36-2.15 (m; 2H), 1.44 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152.0 (s), 138.1 (s), 131.8 (d), 128.2 (d), 128.1 (d), 127.7

(d), 119.1 (d), 76.2 (t), 72.9 (d), 31.3 (t), 20.8 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3068, 3033, 2984, 2940, 1637, 1598, 1412, 1275, 1054. **LRMS** (m/z , relative intensity) 217 (M^+ , 20), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 217.1103, found: 217.1106.

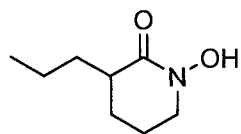
498: **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Diast 1** 7.35-7.20 (m, 5H), 5.34 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 4.98 (s, 2H), 4.50-4.39 (m, 1H), 2.08-1.42 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.32 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **Diast 2** 7.35-7.20 (m, 5H), 5.33 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 5.03-4.94 (AB quartet, 2H), 4.13-4.02 (m, 1H), 2.08-1.42 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.36 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Diast 1** 169.2 (s), 151.3 (s), 137.8 (s), 128.3 (d), 128.2 (d), 127.7 (d), 76.2 (t), 73.9 (d), 66.0 (d), 27.6 (t), 24.8 (t), 21.0 (q), 21.0 (q). **Diast 2** 169.2 (s), 151.3 (s), 137.8 (s), 128.3 (d), 128.2 (d), 127.7 (d), 76.6 (d), 76.2 (t), 65.0 (d), 26.7 (t), 26.5 (t), 21.5 (q), 21.0 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3064, 3042, 2975, 2931, 1743, 1651, 1452, 1372. **LRMS** (m/z , relative intensity) 277 (M^+ , 20), 234 (30), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 277.1314, found: 277.1320.

Alcohol iminoether (499)



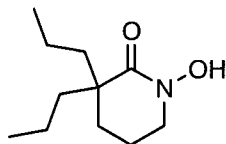
Potassium carbonate (82 mg, 0.60 mmol) was added to a stirring solution of acetate **498** (1.50 g, 5.41 mmol) in methanol (80 mL). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 48 h and was then concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 2:1 diethyl ether/hexanes) to yield **499** as a clear oil (1.05 g, 82%). Please note that **499** is characterized as a mixture of diastereoisomers. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36-7.22 (m, 10H), 5.22 (br s, 2H), 4.97 (s, 4H), 4.35-4.11 (m, 4H), 2.03-1.44 (m, 8H), 1.34 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 1.32 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.5 (s), 156.1 (s), 138.0 (s), 138.0 (s), 128.2 (d), 128.2 (d), 128.0 (d), 128.0 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 75.9 (t), 75.9 (t), 75.5 (d), 75.4 (d), 64.4 (d), 62.7 (d), 29.2 (t), 28.3 (t), 27.6 (t), 26.8 (t), 21.3 (q), 21.3 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3571-3227 (br), 3028, 2971, 2940, 2878, 1651, 1452, 1386, 1275, 1068, 1041. **LRMS** (m/z , relative intensity) 235 (M^+ , 20), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 235.1208, found: 235.1212.

3-(*n*-Propyl)-1-(mesyloxy)piperidin-2-one (516)



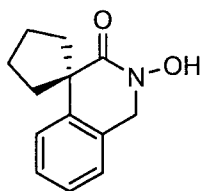
To a solution of hydroxybenzylamide **447** (245 mg, 1.00 mmol) in EtOH (11 mL) was added Pd/C (~ 25 mg, 5% weight on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir at rt under a positive pressure of hydrogen (1 atm). The reaction was closely monitored until completion (3 h). The solution was then filtered through celite and concentrated under reduced pressure to a greyish oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 2:1 ACN/MeOH) to yield the hydroxamic acid **516** as clear oil (143 mg, 91%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.58 (br s, 1H), 3.61 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 2.41 (dddd, 1H, $J = 8.3, 8.3, 4.4, 4.4$ Hz), 2.06-1.80 (m, 4H), 1.61-1.26 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.2 (s), 49.9 (t), 40.6 (d), 33.4 (t), 25.6 (t), 21.1 (t), 20.1 (t), 13.9 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3300-3000 (br), 2958, 2865, 1628, 1456, 1324 LRMS (m/z , relative intensity) 157 (M^+ , 3), 112 (50), 99 (100), 84 (30). HRMS calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 157.1103, found: 157.1107.

3,3-(Di-*n*-propyl)-1-(hydroxy)piperidin-2-one (517)



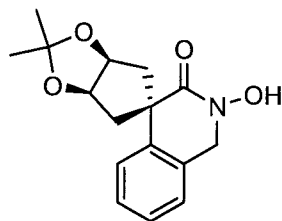
To a solution of benzyloxylactam **448** (0.137 g, 0.481 mmol) in EtOH (8 mL) was added Pd/C (~ 25 mg, 5% weight on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir at rt under a positive pressure of hydrogen (1 atm). The reaction was closely monitored until completion (5.5 h). The solution was then filtered through celite and concentrated under reduced pressure to an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 9:1 EtOAc/hexanes) to yield the hydroxamic acid **517** as clear oil (92.4 mg, 74%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.47 (br s, 1H), 3.57 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.67-1.40 (m, 6H), 1.36-1.10 (m, 4H), 0.85 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.0 (s), 49.4 (t), 44.7 (s), 40.0 (t), 29.4 (t), 19.1 (t), 17.3 (t), 14.6 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3400-3100, 2962, 2874, 1624. LRMS (m/z , relative intensity) 199 (M^+ , 3), 157 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$, 45), 128 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 199.1572, found: 199.1575.

Hydroxamic acid (**518**)



To a solution of hydroxybenzylamide **471** (506 mg, 1.66 mmol) in EtOH (33 mL) was added Pd/C (5-10 mg, 10% weight on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature under a positive pressure of hydrogen (1 atm.). The solution was closely monitored by tlc until no more starting material was seen (1.5 h). The solution was then filtered through Celite® and concentrated to yield a brown orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (3:1 to 6:1 diethyl ether/hexanes) to yield **518** a white solid (308 mg, 86%). mp 78-80 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.96 (br s, 1H), 7.32-7.19 (m, 3H), 7.11 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 4.86 (s, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 170.8 (s), 141.3 (s), 128.4 (s), 127.9 (d), 126.4 (d), 125.8 (d), 125.3 (d), 52.4 (s), 52.1 (t), 40.4 (t), 27.3 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3408-3000 (br), 2949, 2874, 1642, 1452. LRMS (*m/z*, relative intensity) 217 (M⁺, 45), 176 (80), 160 (50), 147 (100), 115 (50), 84 (70). HRMS calcd for C₁₃H₁₅NO₂: 217.1103, found: 217.1111.

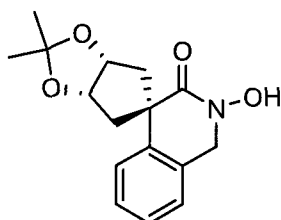
Hydroxamic acid (**519**)



To a solution of benzyloxylactam **475** (0.258 g, 0.680 mmol) in EtOH (14 mL) was added Pd/C (5-10 mg, 10% weight on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature under a positive pressure of hydrogen (1 atm.). The reaction was closely monitored until no more starting material was seen by tlc (45 min). The solution was then filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 4:1 EtOAc/hexanes) to yield the hydroxamic acid **519** as a white solid (134 mg, 68%). mp 138-142 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.50 (br s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H, *J* = 7.7, 2.2 Hz), 6.94 (dd, 1H, *J* = 7.7, 2.2 Hz), 4.85-4.82 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.67 (dd, 2H, *J* = 14.0, 4.4 Hz), 2.24 (dd, 2H, *J* = 14.0, 6.6 Hz), 1.51 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.8 (s), 139.1 (s), 129.2 (s), 128.0 (d), 127.0 (d),

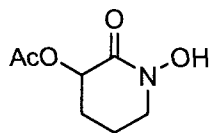
126.3 (d), 125.1 (d), 113.4 (s), 81.2 (d), 55.1 (s), 51.7 (t), 41.9 (t), 27.7 (q), 25.5 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3399-2980 (br), 2980, 2931, 1646, 1209, 1077. **LRMS** (m/z , relative intensity) 289 (M^+ , 30), 274 ($\text{M}-\text{CH}_3$, 100), 214 (90). **HRMS** Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_4$: 289.1314, found: 289.1326.

Hydroxamic acid (**520**)



To a solution of benzyloxylactam **476** (98 mg, 0.26 mmol) in EtOH (5 mL) was added Pd/C (5-10 mg, 10% weight on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature under a positive pressure of hydrogen (1 atm.). The reaction was closely monitored until no more starting material was seen by tlc (30 min). The solution was then filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure to an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 6:1 EtOAc/Hexanes to 100% EtOAc) to yield the hydroxamic acid **520** as light orange solid (39 mg, 53%). *The relative stereochemistry of 520 was determined by X-Ray crystallographic analysis.* **mp** 125-128 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.25 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.02-4.95 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.62 (dd, 2H, $J = 14.2, 6.6$ Hz), 2.20 (dd, 2H, $J = 14.2, 3.6$ Hz), 1.58 (s, 3H), 1.36 (s, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.8 (s), 137.7 (s), 128.4 (d), 128.0 (s), 127.0 (d), 126.9 (d), 125.3 (d), 112.6 (s), 82.0 (d), 54.4 (s), 51.5 (t), 45.9 (t), 27.8 (q), 25.1 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3408-2989 (br), 2989, 2944, 2869, 1642, 1205, 1063. **LRMS** (m/z , relative intensity) 289 (M^+ , 15), 288 (80), 274 (M^+-CH_3 , 100), 231 (30), 214 (60). **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ (M^+-CH_3): 274.1079, found: 274.1084.

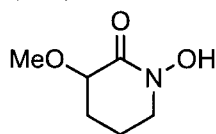
1-(Hydroxy)-3-acetoxypiperidin-2-one (**521**)



To a solution of benzyloxy lactam **490** (0.251 g, 0.954 mmol) in EtOH (19 mL) was added Pd/C (~ 5-10 mg, 5% weight on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir at rt under a positive pressure of hydrogen (1 atm). The reaction was closely monitored until completion of the

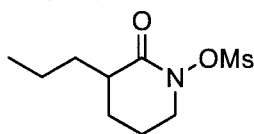
reaction (1.5 h). The solution was then filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure to an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 9:1 EtOAc/hexanes to 100% MeOH) to yield the hydroxamic acid **521** as clear oil (122 mg, 74% or 91% based on recovered starting material). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.93 (br s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 3.59 (br s, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.05-1.68 (m, 4H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.9 (s), 162.8 (s), 68.6 (d), 50.0 (t), 26.8 (t), 20.8 (q), 19.0 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3400-2700 (br), 2918, 2856, 1752, 1655. LRMS (m/z, relative intensity) 173 (M⁺, 40), 131 (92), 114 (30), 85 (100). HRMS calcd for C₇H₁₁NO₄: 173.0688, found: 173.0689.

1-(Benzyloxy)-3-hydroxypiperidin-2-one (**522**)



To a solution of benzyloxy lactam **491** (0.345 g, 1.46 mmol) in EtOH (29 mL) was added Pd/C (~ 5-10 mg, 5% weight on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir at rt under a positive pressure of hydrogen (1 atm). The reaction was closely monitored until completion (30 min). The solution was then filtered through celite and concentrated under reduced pressure to an oil (0.212 g, 100%), which was used without further purification in the next reaction. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.52 (br s, 1H), 3.77 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.15-1.98 (m, 1H), 1.96-1.69 (m, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.3 (s), 76.4 (d), 58.5 (q), 49.7 (t), 27.1 (t), 18.5 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3400-2600, 2953, 2887, 2830, 1646. LRMS (m/z, relative intensity) 145 (M⁺, 3), 128 (M⁺-OH, 2), 115 (M⁺-CH₂O, 65), 85 (100). HRMS calcd for C₆H₁₁NO₃: 145.0739, found: 145.0741.

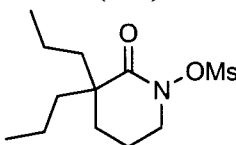
3-(*n*-Propyl)-1-(mesyloxy)piperidin-2-one (**523**)



Triethylamine (14 μL, 0.186 mmol), 4-dimethylaminopyridine (6.2 mg, 0.051 mmol) and methanesulfonyl chloride (28 μL, 0.203 mmol) were added to a cooled (0 °C) stirring solution of the above hydroxamic acid **516** (26.5 mg, 0.168 mmol) in dichloromethane (0.84 mL). The resulting mixture was allowed to go up to rt over 2 h. The resulting solution was quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (20 mL) and extracted three times into EtOAc (25 mL). The organic layers were then

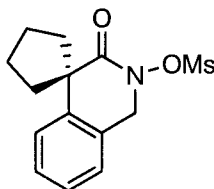
combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to a light pink oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexanes/EtOAc) to yield **523** as a white solid (40 mg, 100%). mp 44-48 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.88-3.73 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.14-1.80 (m, 4H), 1.63-1.23 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.4 (s), 54.9 (t), 43.4 (d), 38.3 (q), 33.0 (t), 26.1 (t), 22.3 (t), 20.1 (t), 13.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2958, 2869, 1699, 1372, 1187. LRMS (m/z , relative intensity) 236 (MH^+ , 5), 193 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$, 100), 156 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{SO}_2$, 50), 114 (82), 86 (96). HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$: 236.0956, found: 236.0962.

3,3-(Di-*n*-propyl)-1-(mesyloxy)piperidin-2-one (524)



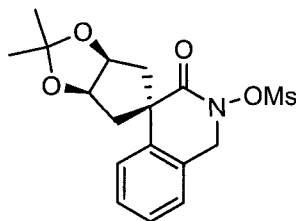
Triethylamine (78 μL , 0.556 mmol), 4-dimethylaminopyridine (17.0 mg, 0.139 mmol) and methanesulfonyl chloride (39 μL , 0.510 mmol) were added to a cooled (0 °C) stirring solution of hydroxamic acid **517** (92.4 mg, 0.464 mmol) in dichloromethane (2.3 mL). The resulting mixture was allowed to go up to rt over 16 h. The resulting solution was quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (40 mL) and extracted three times with EtOAc (50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give the hydroxamic acid as clear oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 hexanes/EtOAc) to yield **524** as clear oil (120 mg, 93%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.82 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.19 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.76-1.47 (m, 6H), 1.29 (sext, 4H, $J = 7.4$ Hz), 0.91 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.6 (s), 54.9 (t), 48.1 (s), 39.8 (t), 38.6 (q), 29.6 (t), 20.1 (t), 17.2 (t), 14.6 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2958, 2883, 1699. LRMS (m/z , relative intensity) 278 (MH^+ , 30), 235 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$, 35), 156 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{SO}_2$, 60), 128 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$: 278.1426, found: 278.1432.

N-Mesyloxylactam (525)



Triethylamine (118 μL , 0.846 mmol), 4-dimethylaminopyridine (26 mg, 0.21 mmol) and methanesulfonyl chloride (59 μL , 0.78 mmol) were added to a cooled (0 $^{\circ}\text{C}$) stirring solution of the hydroxamic acid **518** (153 mg, 0.705 mmol) in dichloromethane (3.5 mL). The resulting mixture was stirred at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The resulting solution was quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (20 mL) and extracted with dichloromethane (3x50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to yield a clear oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (3:1 to 2:1 hexanes/diethyl ether) to yield **525** a white solid (199 mg, 95%). **mp** 98-100 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36-7.30 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.98 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.9 (s), 140.3 (s), 128.8 (s), 128.5 (d), 126.9 (d), 126.0 (d), 125.4 (d), 61.0 (s), 55.3 (t), 39.5 (t), 38.3 (q), 26.8 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3028, 2949, 2869, 1704, 1372, 1178. **LRMS** (m/z , relative intensity) 295 (M^+ , 1), 216 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$, 20), 200 (80), 171 (75), 158 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$: 295.0878, found: 295.0884.

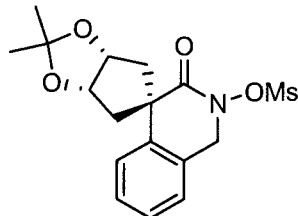
N-Mesyloxylactam (**526**)



Triethylamine (27 μL , 0.20 mmol), 4-dimethylaminopyridine (6.0 mg, 0.05 mmol) and methanesulfonyl chloride (14 μL , 0.180 mmol) were added to a cooled (0 $^{\circ}\text{C}$) stirred solution of the hydroxamic acid **519** (47 mg, 0.16 mmol) in dichloromethane (0.80 mL). The resulting mixture was stirred at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 45 min, and then was quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (10 mL) and extracted three times with dichloromethane (40 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a light pink oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 2:1 hexanes/EtOAc) to yield **526** as a white solid (52 mg, 87%). **mp** 137-143 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 5.03 (s, 2H), 4.86-4.79 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.73 (dd, 2H, $J = 14.1, 3.6$ Hz), 2.35 (dd, 2H, $J = 14.1, 6.6$ Hz), 1.53 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.6 (s), 137.9 (s), 130.1 (s), 128.6 (d), 127.6 (d), 126.6 (d), 124.6 (d), 112.9 (s), 80.8 (d), 56.9 (s), 56.0 (t), 41.0 (t), 38.4 (q), 27.1 (q), 25.1 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1})

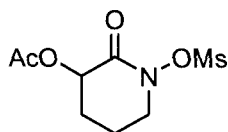
2989, 2940, 1712, 1372, 1178, 1068. **LRMS** (m/z , relative intensity) 352 (M^+ , 100), 168 (65). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{18}N_1O_6S_1$ (M^+-CH_3): 352.0855, found: 352.0860.

***N*-Mesyloxylactam (527)**



Triethylamine (94 μ L, 0.68 mmol), 4-dimethylaminopyridine (21 mg, 0.17 mmol) and methanesulfonyl chloride (48 μ L, 0.62 mmol) were added to a cooled (0 $^{\circ}$ C) stirring solution of hydroxamic acid **520** (0.163 g, 0.564 mmol) in dichloromethane (2.8 mL). The resulting mixture was stirred at 0 $^{\circ}$ C for 40 min, and was then quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (20 mL) and extracted three times with dichloromethane (50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give a white solid. The solid was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (3:1 to 1:1 hexanes/EtOAc) to yield **527** as a white solid (144 mg, 70%). **mp** 131-133 $^{\circ}$ C. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.39 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.30 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.02 (s, 2H), 4.99-4.93 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.70 (ddd, 2H, $J = 14.7, 6.3, 1.7$ Hz), 2.27 (dd, 2H, $J = 14.7, 3.6$ Hz), 1.55 (s, 3H), 1.36 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173.4 (s), 137.2 (s), 128.7 (d), 127.5 (d), 126.4 (d), 125.8 (d), 112.6 (s), 81.6 (d), 57.3 (s), 55.5 (t), 44.4 (t), 38.7 (q), 27.4 (q), 24.9 (q). Note 1 carbon signal (s) is overlapping with another in the aromatic region (128.7-125.8 ppm). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2989, 2936, 1704, 1372, 1187, 1063. **LRMS** (m/z , relative intensity) 352 (M^+-CH_3 , 100), 285 (25), 215 (50), 213 (40), 168 (50). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{18}NO_6S$ (M^+-CH_3): 352.0855, found: 352.0860.

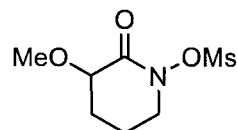
1-(Mesyloxy)-3-acetoxypiperidin-2-one (528)



Triethylamine (118 μ L, 0.843 mmol), 4-dimethylaminopyridine (26.0 mg, 0.211 mmol) and methanesulfonyl chloride (60 μ L, 0.773 mmol) were added to a cooled (0 $^{\circ}$ C) stirring solution of above hydroxamic acid **521** (0.122 g, 0.703 mmol) in dichloromethane (3.5 mL). The resulting mixture was

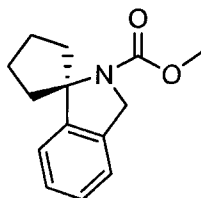
allowed to go up to rt over 1 h. The resulting solution was quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (50 mL) and extracted three times with EtOAc (50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/EtOAc) to yield **528** as a colorless oil (0.135 g, 82%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.34 (dd, 1H, *J* = 11.0, 5.5 Hz), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.73 (td, 1H, *J* = 10.3, 4.8 Hz), 3.14 (s, 3H), 2.20-1.84 (m, 4H), 2.11 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.8 (s), 167.1 (s), 69.6 (d), 54.7 (t), 38.3 (q), 27.1 (t), 20.6 (q), 19.9 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3028, 2944, 1743, 1372, 1227, 1182. LRMS (m/z, relative intensity) 251 (M⁺, 2), 209 (13), 172 (M⁺-CH₃SO₂, 30), 102 (100). HRMS calcd for C₈H₁₃NO₆S: 251.0463, found: 251.0459.

1-(Mesyloxy)-3-methoxypiperidin-2-one (**529**)



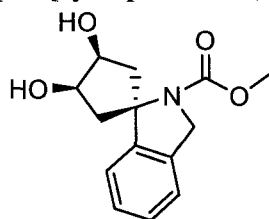
Triethylamine (84 μL, 0.600 mmol), 4-dimethylaminopyridine (18.3 mg, 0.150 mmol) and methanesulfonyl chloride (42 μL, 0.550 mmol) were added to a cooled (0 °C) stirring solution of the above hydroxamic acid **522** (72.6 mg, 0.500 mmol) in dichloromethane (2.5 mL). The resulting mixture was allowed to go up to rt over 1h. The resulting solution was quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (50 mL) and extracted three times with EtOAc (50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to a clear oil. The oil was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 1:2 hexanes/EtOAc) to yield **529** a white solid (98.0 mg, 88%). mp 103-106 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.84 (dd, 1H, *J* = 7.7, 5.0 Hz), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.22-1.82 (m, 4H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.9 (s), 78.7 (d), 58.8 (q), 54.7 (t), 38.2 (q), 27.7 (t), 19.5 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2944, 2834, 1717. LRMS (m/z, relative intensity) 241 (MNH₄⁺, 35), 224 (MH⁺, 100). HRMS calcd for C₇H₁₄NO₅S (MH⁺): 224.0593, found: 224.0597.

Methyl spiro[cyclopentane-1,10-isoindoline]-20-carboxylate (**536**)



N-Mesyloxylactam **525** (0.201 g, 0.679 mmol) was dissolved with dichloromethane (45 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps. Triethylamine (0.19 mL, 1.36 mmol) was added to the reaction mixture and the resulting solution was then exposed to UV light at -78 °C under an N₂ atmosphere until no more starting material was seen by tlc (8 h). Methanol (10 mL) was then added and the resulting solution was allowed to stir for 15 h at room temperature. The solution was then concentrated to yield a light yellow oil. The oil was then partitioned between dichloromethane (50 mL) and H₂O (25 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (5:1 to 1:1 hexanes/diethyl ether) to yield **536** as a clear oil (71 mg, 48%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A** 7.31-7.16 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.09-1.78 (m, 4H). **Rotamer B** 7.31-7.16 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.09-1.78 (m, 4H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A** 154.2 (s), 149.5 (s), 133.8 (s), 128.0 (d), 127.0 (d), 121.8(d),121.4 (d), 75.5 (s), 53.1 (t), 52.0 (q), 41.3 (t), 27.0 (t); **Rotamer B** 154.2 (s), 149.5 (s), 133.8 (s), 128.0 (d), 127.0 (d), 121.8 (d), 121.4 (d), 75.5 (s), 52.3 (t), 52.0 (q), 40.0 (t), 27.0 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2958, 2869, 1704, 1452, 1377. LRMS (m/z, relative intensity) 231 (M⁺, 25), 202 (100), 172 (M⁺-C₂H₃O₂, 15), 144 (40). HRMS calcd for C₁₄H₁₇NO₂: 231.1259, found 231.1254.

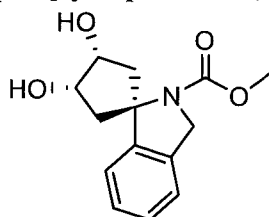
Methyl (1*S,3*S**,4*R**)-3,4-Dihydroxyspiro[cyclopentane-1,10-isoindoline]-20-carboxylate (537)**



N-Mesyloxylactam **526** (64 mg, 0.17 mmol) was dissolved with dichloromethane (12 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps. Triethylamine (48 μL, 0.346 mmol) was added to the reaction mixture and the resulting solution was then exposed to UV light at -78 °C under an N₂ atmosphere until no more starting material was seen by tlc (2.5 h). Methanol (10 mL) was then added and the resulting solution was allowed to stir for 16 h at room temperature. The solution was then concentrated under reduced pressure to give an orange oil, and it was then partitioned between dichloromethane (50 mL) and H₂O (25 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (25 mL). The organic layers were combined, dried over

anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 6:1 EtOAc/hexanes) to yield **537** as a clear oil (6.0 mg, 13%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A** 7.37-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 4.71 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.57 (dd, 2H, *J* = 14.9, 5.5 Hz), 2.27 (dd, 2H, *J* = 14.9, 6.6 Hz), 1.61 (br s, 2H). **Rotamer B** 7.37-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 4.71 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.57 (dd, 2H, *J* = 14.9, 5.5 Hz), 2.27 (dd, 2H, *J* = 14.9, 6.6 Hz), 1.61 (br s, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A/B** 147.7 (s), 133.2 (s), 128.7 (d), 127.7 (d), 122.1 (d), 120.9 (d), 73.5 (d), 71.4 (s), 52.9 (q), 52.5 (t), 45.5 (t). Note 1 carbon (s) is missing since it is overlapping with another in the aromatic region (128.7-120.9 ppm). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3500-3150 (br), 2931, 2869, 1677, 1452, 1381, 1085. LRMS (m/z, relative intensity) 263 (M⁺, 10), 218 (25), 176 (27), 160 (100). HRMS calcd for C₁₄H₁₇N₁O₄: 263.1157, found: 263.1164.

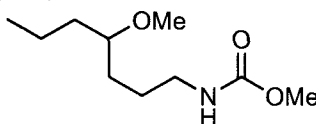
Methyl (1*S,3*R**,4*S**)-3,4-Dihydroxyspiro[cyclopentane-1,10-isoindoline]-20-carboxylate (538)**



N-Mesyloxylactam **527** (0.141 g, 0.384 mmol) was dissolved with dichloromethane (26 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps. Triethylamine (0.11 mL) was added to the reaction mixture and the resulting solution was then exposed to UV light at -78 °C under an N₂ atmosphere until no more starting material was seen by tlc (4 h). Methanol (10 mL) was then added and the resulting solution was allowed to stir for 15 h at room temperature. The solution was then concentrated to yield an orange oil. The oil was then partitioned between dichloromethane (50 mL) and H₂O (25 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (1:2 to 6:1 EtOAc/hexanes) to yield **538** a clear oil (45 mg, 44%). Note that the ¹³C assignment contains both rotamers. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A** 7.79 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.24 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.14 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 4.75 (t, 2H, *J* = 4.4 Hz), 4.65 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.89 (br s, 2H), 2.68 (dd, 2H, *J* = 14.6, 6.3 Hz), 2.18 (dd, 2H, *J* = 14.6, 5.0 Hz). **Rotamer B** 7.79 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz),

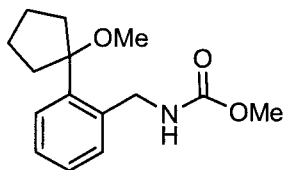
7.24 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.71 (s, 2H), 4.58-4.52 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.61 (dd, 2H, $J = 14.9, 6.6$ Hz), 2.20 (dd, 2H, $J = 14.9, 5.0$ Hz), 1.79 (br s, 2H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Rotamer A/B** 154.6 (s), 147.8 (s), 133.7 (s), 128.4 (d), 127.3 (d), 123.8 (d), 121.3 (d), 74.7 (d), 73.2 (s), 53.1 (t), 52.3 (t), 52.3 (q), 47.6 (t), 46.4 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3560-3150 (br), 2949, 2869, 1681, 1452, 1381, 1112, 1085. **LRMS** (m/z , relative intensity) 263 (M^+ , 20), 218 (40), 160 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 263.1157, found 263.1164.

Methyl 4-methoxyheptylcarbamate (**539**)



N-Mesyloxylactam **523** (0.189 g, 0.804 mmol) was dissolved with methanol (54 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps. The reaction mixture was then exposed to UV light at -78 °C under an N_2 atmosphere until no more starting material was seen by tlc (4 h). The solution was then concentrated to give a light yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (3:1 to 1:6 pentane/diethyl ether) to yield **307** as a clear oil (106 mg, 77%) and **523** as a clear oil (5.5 mg, 3%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.78 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.30-3.03 (m, 2H), 1.65-1.21 (m, 8H), 0.98-0.82 (m, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.0 (s), 80.3 (d), 56.4 (q), 52.0 (q), 41.2 (t), 35.5 (t), 30.5 (t), 25.8 (t), 18.4 (t), 14.2 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3342, 2936, 2869, 1712, 1536, 1456, 1262, 1090. **LRMS** (m/z , relative intensity) 204 (MH^+ , 5), 188 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 30), 172 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 35), 128 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}$, 95), 87 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ (MH^+): 204.1600, found: 204.1594.

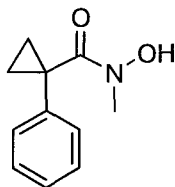
Methyl 2-(1-methoxycyclopentyl)benzylcarbamate (**540**)



N-Mesyloxylactam **525** (0.198 g, 0.670 mmol) was dissolved with methanol (45 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps. The reaction mixture was then exposed to UV light at -78 °C under an N_2 atmosphere until no more starting material was seen by tlc (3 h). Triethylamine (112 μL , 0.804 mmol) was then added and

the resulting solution was allowed to stir for 15 h at room temperature. The solution was then concentrated to yield a light yellow oil. The oil was then partitioned between dichloromethane (50 mL) and H₂O (25 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to an orange oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (5:1 to 1:6 Hexanes/diethyl ether) to yield **540** as a clear oil (25 mg, 14%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.32-7.19 (m, 3H), 5.45 (br s, 1H), 4.64 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.67 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.00-1.65 (m, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.2 (s), 140.3 (s), 138.2 (s), 130.5 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 126.8 (d), 89.1 (s), 52.1 (q), 50.3 (q), 43.4 (t), 36.3 (t), 23.1 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3350-3050 (br), 2958, 2874, 1708, 1531, 1249, 1072. LRMS (*m/z*, relative intensity) 231 (M⁺-CH₃O, 30), 202 (100), 188 (25), 144 (30). HRMS calcd for C₁₄H₁₇N₁O₂ (M-CH₃O): 231.1259, found: 231.1263.

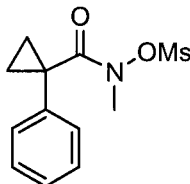
***N*-Hydroxy-*N*-methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (553)**



Triethylamine (0.52 mL, 3.7 mmol) was added to a stirring solution of *N*-methyl-*N*-hydroxylamine hydrochloride (0.310 g, 3.71 mmol) in acetonitrile (7.4 mL). The solution was stirred 10 min at room temperature whereupon 1-phenylcyclopropanecarboxylic acid **552** (0.502 g, 3.09 mmol) and *N*-*N*-dicyclohexylcarbodiimide (0.701 g, 3.40 mmol) were added to the solution. The resulting mixture was stirred for 1 h. The solution was then filtered from the white precipitate that formed during the reaction and concentrated under reduced pressure to a white paste. The paste was dissolved with EtOAc and a saturated solution of NaHCO₃. The mixture was partitioned and the aqueous was extracted twice more with EtOAc (100 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to an orange oil/solid. The mixture was dissolved with EtOAc, dried on silica and purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 4:1 EtOAc: hexanes to 100% EtOAc to 5:1 EtOAc: MeOH) to yield **553** as a whitish oil (0.165 g, 28%). Please note that both rotamers can be seen in the ¹³C spectrum. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.27 (br s, 1H), 7.38-7.16 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 1.46- 1.43 (AB quartet, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.5 (s), 139.7 (s), 130.5 (d), 128.8 (d), 128.1 (d), 127.2 (d), 126.7 (d), 125.8 (d), 37.1

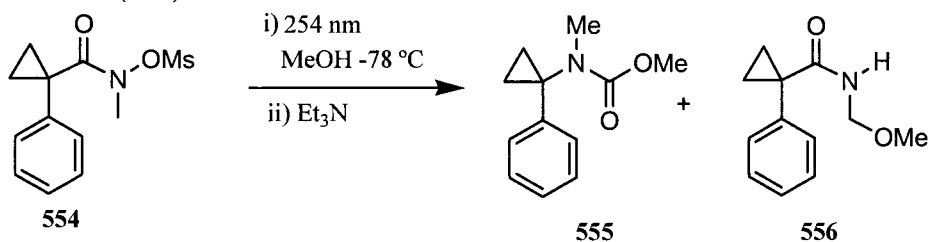
(q), 33.7 (q), 28.0 (s), 25.6 (t), 24.9 (t), 17.0 (t), 15.3 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3452-2500 (br), 2927, 2856, 1620, 1492, 1434, 1200. **LRMS** (m/z , relative intensity) 191 (M^+ , 10), 145 ($\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{NO}$, 60), 117 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{NO}_2$, 100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 191.0946, found: 191.0947.

***N*-Mesyloxy-*N*-methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (554)**



Triethylamine (140 μL , 1.03 mmol), 4-dimethylaminopyridine (32 mg, 0.26 mmol) and methanesulfonyl chloride (73 μL , 0.95 mmol) were added to a cooled (0 $^\circ\text{C}$) stirring solution of amide **553** (0.165 g, 0.861 mmol) in dichloromethane (4.3 mL). The resulting mixture was allowed to stir at 0 $^\circ\text{C}$ for 1.5 h. It was then quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (10 mL) and extracted three times into EtOAc (25 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to a white oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 2:1 hexanes: EtOAc) to yield **554** as a clear oil (0.120 g, 52%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36-7.19 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.54-1.50 (AB quartet, 2H), 1.28-1.24 (AB quartet, 2H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.2 (s), 138.4 (s), 129.1 (d), 127.2 (d), 126.2 (d), 41.0 (q), 38.6 (q), 29.4 (s), 15.1 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3028, 2944, 1699, 1377, 1182, 1072. **LRMS** (m/z , relative intensity) 270 (MH^+ , 5), 175 ($\text{MH}^+ - \text{CH}_3\text{O}_3\text{S}$, 60), 146 ($\text{MH}^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{NO}_3\text{S}$, 80), 117 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_4\text{S}$, 100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$ (MH^+): 270.0800, found: 270.0799.

***N*-Methyl-*O*-Methyl-1-Phenylcyclopropylcarbamate (555) and *N*-(methoxymethyl)-1-phenylcyclopropanecarboxamide (556).**



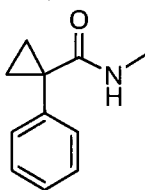
N-Mesyloxylactam **554** (0.120 g, 0.447 mmol) was dissolved in methanol (30 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps. The reaction mixture was then exposed to UV light at -78 $^\circ\text{C}$ under an N_2 atmosphere until no more starting

material was seen by tlc (6 h). The solution was then concentrated to a light yellow oil. The oil was dissolved with dichloromethane (30 mL) and washed with H₂O (30 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (30 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to a yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (6:1 hexanes/diethyl ether to 100% diethyl ether to 1:1MeOH: EtOAc) to yield **555** as a clear oil (16 mg, 18%) and **556** as a white solid (60 mg, 60%) Please note that characterisation includes both rotamers.

555: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33-7.28 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.38-1.21 (m, 8H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.2 (s), 142.1 (s), 141.3 (s), 128.4 (d), 126.4(d), 126.1 (d), 125.7 (d), 124.6 (d), 52.7 (q), 52.4 (q), 41.9 (s), 34.7 (q), 34.5 (s), 29.7 (t), 20.4 (t), 18.8 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2958, 2922, 2852, 1708, 1456, 1368, 1200, 1160. LRMS (m/z, relative intensity) 205 (M⁺, 65), 204 (60), 147 (50), 118 (100), 91 (50). HRMS calcd for C₁₂H₁₅NO₂ 205.1103, found 205.1104.

556: mp 68-72 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.43-7.30 (m, 5H), 6.00 (br s, 1H), 4.57 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 3.26 (s, 3H), 1.65-1.63 (AB quartet, 2H), 1.12-1.09 (AB quartet, 2H). ¹³C NMR (100.7 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.1 (s), 139.5 (s), 131.4 (d), 129.4 (d), 128.4 (d), 71.9 (t), 56.0 (q), 30.7 (s), 16.4 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3355, 2931, 2830, 1655, 1496, 1068. LRMS (m/z, relative intensity) 205 (M⁺, 90), 173 (35), 117 (M⁺-C₃H₆NO₂, 100). HRMS calcd for C₁₂H₁₅NO₂ 205.1103, found 205.1102.

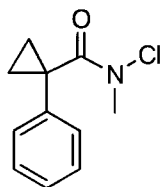
***N*-Methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (557)**



4-Dimethylaminopyridine (0.379 g, 3.10 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.594 g, 3.10 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (0.594 g, 4.37 mmol) were added to a stirring solution of 1-phenylcyclopropanecarboxylic acid **552** (0.503 g, 3.10 mmol) in DCM (52 mL). The resulting mixture was stirred 1 h at room temperature. A solution of methylamine in THF (1.3 mL, 2.0 M, 2.6 mmol) was then added dropwise. The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature, quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄,

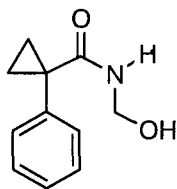
filtered and concentrated under reduced pressure to yield a yellow solid. The solid was taken up in dichloromethane and was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/ EtOAc) to yield **557** as a white solid (0.406 g, 75%). mp 90-94 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.38-7.26 (m, 5H), 5.29 (br s, 1H), 2.66 (d, 3H, $J = 4.8$ Hz), 1.57-1.54 (AB quartet, 2H), 1.00-0.97 (AB quartet, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.7 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.6 (s), 140.1 (s), 131.3 (d), 129.2 (d), 128.1 (d), 30.6 (s), 27.1 (q), 15.6 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3448, 3355, 3011, 2940, 1642, 1527, 1297. LRMS (m/z , relative intensity) 175 (M^+ , 85), 117 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{NO}$, 100). HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$: 175.0997, found: 175.1000.

***N*-Chloro-*N*-methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (558)**



Potassium *tert*-butoxide (0.312 g, 2.78 mmol) was added to a stirring solution of amide **557** (0.406 g, 2.32 mmol) in THF (45 mL). The solution was shielded from light, allowed to stir for 10 min at room temperature. *N*-chlorosuccinimide (0.619 g, 3.48 mmol) was then added to the solution. The solution was stirred for 1.5 h at room temperature. The resulting solution was dissolved with dichloromethane (100 mL) and washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 (3 x 50 mL). The organic layer was then dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to yield a yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (6:1 to 1:2 hexanes: EtOAc) to yield **558** as a clear oil (0.157 g, 32%). Note: The corrected yield based on recovered starting material for the reaction is 50%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.34-7.18 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 1.49-1.45 (AB quartet, 2H), 1.28-1.23 (AB quartet, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.7 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.4 (s), 139.5 (s), 129.0 (d), 126.9 (d), 126.1 (d), 42.8 (q), 29.9 (s), 15.8 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3068, 3028, 2949, 1681, 1341, 1068. LRMS (m/z , relative intensity) 209 (M^+ , 1), 174 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 30), 145 ($\text{M}^+ - \text{NCH}_3\text{Cl}$, 35), 117 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{NOCl}$, 100). HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NOCl}$: 209.0607, found: 209.0609.

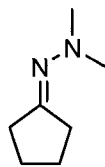
***N*-(Hydroxymethyl)-1-phenylcyclopropanecarboxamide (559)**



N-Chlorolactam **558** (0.157 g, 0.747 mmol) was dissolved in dichloromethane (50 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps. The reaction mixture was then exposed to UV light at -78 °C under an N₂ atmosphere until no more starting material was seen by tlc (2 h). The solution was then transferred to a stirring solution of triethylamine (1 mL) and methanol (10 mL) and allowed to stir for 15 h at room temperature. The solution was then concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was then partitioned between dichloromethane (50 mL) and H₂O (25 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (1:1 hexanes/EtOAc to 100% EtOAc) to yield **557** (46 mg, 36%), **556** (35 mg, 23%) and **559** as a light yellow waxy solid (11 mg, 8%) and a trace amount <1% of **555**.

559: mp 110-118 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.48-7.40 (m, 5H), 6.26 (br s, 1H), 4.59 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.32 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 1.61-1.59 (AB quartet, 2H), 1.09-1.07 (AB quartet, 2H). ¹³C NMR (100.7 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.0 (s), 139.3 (s), 131.4 (d), 129.3 (d), 128.4 (d), 65.4 (t), 30.6 (s), 16.4 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3500-3183 (br), 1659, 1518, 1019. LRMS (*m/z*, relative intensity) 191 (M⁺, 50), 161 (30), 117 (M⁺-C₂H₄NO₂, 100), 91 (50). HRMS calcd for C₁₁H₁₃NO₂: 191.0946, found: 191.0947.

Cyclopentanone dimethylhydrazone (595)²⁷

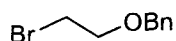


N,N-dimethylhydrazine hydrochloride (0.746 g, 7.73 mmol) and triethylamine (1.08 mL, 7.73 mmol) were added to a stirring solution of cyclopentanone (0.500 g, 5.94 mmol) in EtOH (20 mL). The

²⁷ Mitra, R. B.; Reddy, G. B. *Synthesis* **1989**, 9, 694-698.

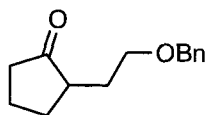
resulting solution was refluxed for 3.5 h. The solution was concentrated under reduced pressure to give brown orange paste. The paste was dissolved with diethyl ether (200 mL) and washed with H₂O (100 mL). The aqueous layer was then extracted with diethyl ether twice more (100 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to a yield **595** as an orange oil (0.669 g, 89%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.48 (s, 6H), 2.38 (dt, 4H, *J* = 6.9 Hz), 1.82-1.67 (m, 4H).

1-((2-Bromoethoxy)methyl)benzene (**596**)



1-((2-Bromoethoxy)methyl)benzene (**596**) was prepared from 2-(benzyloxy)ethanol²⁸ following the literature procedure of Hammerschmidt and Kählig.²⁹ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44-7.28 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 3.79 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.50 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz).

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)cyclopentanone (**597**)³⁰



n-BuLi in Hexanes (11.6 mL, 2.40 M, 28.0 mmol) was added to a stirring solution of cyclopentanone dimethylhydrazone (**595**) (3.21 g, 25.4 mmol) in THF (85 mL) at 0 °C. The resulting mixture was allowed to stir for 1 h at this temperature and then a solution of 1-((2-bromoethoxy)methyl)benzene (**596**) (5.63 g, 26.2 mmol) in THF (40 mL) was added using a cannula. The solution was then allowed to stir at room temperature for 45 min. The solution was then quenched with H₂O and extracted with diethyl ether (3x100 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a brown oil. The oil was resuspended in dichloromethane (500 mL) and stirred with SiO₂ (60 g) for 48 h. The solution was then filtered from silica. The silica was then washed with copious amounts of EtOAc and the resulting solution was concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (6:1 to 2:1 hexanes: diethyl ether) to yield **597** as a light yellow solid (2.70 g, 49%). mp 39-41 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.25 (m, 5H), 4.53-4.45 (AB quartet, 2H), 3.63-

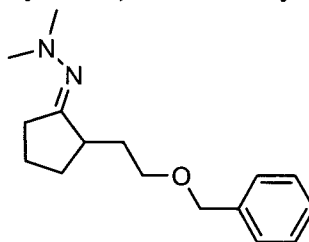
²⁸ Eszter Borbas, K.; Chandrashaker, V.; Muthiah, C.; Kee, H. L.; Holten, D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem. Soc.* **2008**, 73, 3145-3158.

²⁹ Hammerschmidt, F.; Kählig, H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2364-2370.

³⁰ Overmann, L. E.; Robertson, G. M.; Robichaud, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2598-2610.

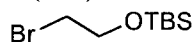
3.50 (m, 2H), 2.34-1.94 (m, 6H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.63-1.45 (m, 2H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 221.1 (s), 138.5 (s), 128.3 (d), 127.5 (d), 72.7 (t), 68.2 (t), 46.5 (d), 37.9 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 20.8 (t). Note 1 carbon (d) is missing since it is overlapping with another in the aromatic region (128.3-127.5 ppm).

(E)-1-(2-(2-(Benzyloxy)ethyl)cyclopentylidene)-2,2-dimethylhydrazine (598)



N,N-dimethylhydrazine hydrochloride (2.65 g, 27.4 mmol) and triethylamine (3.6 mL, 26 mmol) were added to a stirring solution of 2-(2-(benzyloxy)ethyl)cyclopentanone (**597**) (3.99 g, 18.3 mmol) in EtOH (120 mL). The resulting mixture was refluxed for 16 h. The solution was concentrated under reduced pressure to give an orange paste. The paste was dissolved with diethyl ether (200 mL) and washed with H_2O (100 mL). The aqueous layer was then extracted with diethyl ether twice more (100 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to a yield **598** as a yellow oil (4.68 g, 98%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33-7.23 (m, 5H), 4.52-4.45 (AB quartet, 2H), 3.57 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.53-2.37 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.29 (dtd, 1H, $J = 18.1, 8.5, 1.5$ Hz), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.97-1.91 (m 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 1H). ^{13}C NMR (100.7 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.9 (s), 138.9 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 73.0 (t), 69.1 (t), 47.3 (q), 42.0 (d), 33.2 (t), 31.1 (t), 29.5 (t), 23.1 (t). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3032, 2958, 2854, 2812, 1735, 1648, 1457, 1101. LRMS (m/z , relative intensity) 260 (M^+ , 20), 126 (100), 91 (75). HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: 260.1889, found: 260.1886.

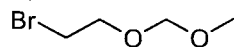
(2-Bromoethoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (599)



(2-Bromoethoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (**599**) was prepared from 4-bromoethanol following the literature procedure of Buchwald and coworkers.³¹ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.89 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.40 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

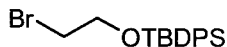
³¹ Kuwabe, S.-i.; Torraca, K. E.; Buchwald, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *129*, 12202-12208.

1-Bromo-2-(methoxymethoxy)ethane (**600**)



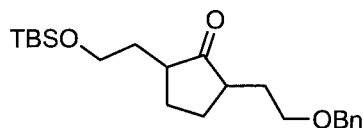
1-Bromo-2-(methoxymethoxy)ethane (**600**) was prepared from 4-bromoethanol following the literature procedure of Ito and coworkers.³² $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.68 (s, 2H), 3.87 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.51 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.39 (s, 3H).

(2-Bromoethoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**601**)



(2-Bromoethoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**601**) was prepared from 4-bromoethanol following the literature procedure of Buchwald and coworkers.³¹ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.69-7.66 (m, 4H), 7.47-7.36 (m, 6H), 3.92 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.42 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.07 (s, 9H).

Ketone (**602**)

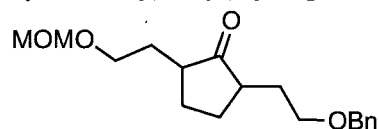


n-BuLi in Hexanes (1.40 mL, 2.35 M, 3.26 mmol) was added to a stirring solution of (*E*)-1-(2-(2-(benzyloxy)ethyl)cyclopentylidene)-2,2-dimethylhydrazine (**598**) (0.708 g, 2.72 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at this temperature and then a solution of (2-bromoethoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (**599**) (0.813 g, 3.40 mmol) in THF (5 mL) was added using a cannula. The solution was allowed to stir at room temperature for 13 h. The solution was then quenched with H_2O and extracted with EtOAc (3x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was resuspended in dichloromethane (50 mL) and stirred with SiO_2 (6.25 g) for 48 h. The solution was then filtered from silica. The silica was then washed with copious amounts of EtOAc and the resulting solution was concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (6:1 to 1:1 hexanes: diethyl ether) to yield **602** as a clear oil (0.409 g, 38%) as a mixture of diastereoisomers (ratio: 75/25). Note: yield based on recovered starting material 45%. For ease of characterization only the major isomer was reported. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36-7.25 (m, 5H), 4.53-4.44 (AB quartet, 2H), 3.75-3.61 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 2.36-1.86 (m, 6H), 1.72-1.35 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.7 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 227.3

³² Tamao, K.; Nakagawa, Y. Ito, Y. *Organic Syntheses* **1996**, 73, 94-102.

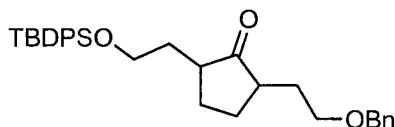
(s), 143.8 (s), 133.7 (d), 132.9 (d), 132.9 (d), 78.1 (t), 73.6 (t), 66.5 (t), 51.9 (d), 51.7 (d), 38.6 (t), 35.4 (t), 33.3 (t), 33.3 (t), 31.3 (q), 23.6 (s), 0.05 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3037, 2958, 2861, 1734, 1470, 1253, 1107. **LRMS** (m/z , relative intensity) 376 (M⁺, 3), 319 (25), 227 (70), 211 (85), 183 (100), 91 (75), 74 (90). **HRMS** calcd for C₂₂H₃₆O₃Si: 376.2434, found: 376.2437.

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-5-(2-(methoxymethoxy)ethyl)cyclopentanone (603)



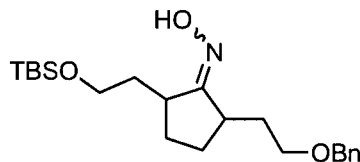
n-BuLi in Hexanes (3.9 mL, 2.4 M, 9.4 mmol) was added to a stirring solution of (*E*)-1-(2-(2-(benzyloxy)ethyl)cyclopentylidene)-2,2-dimethylhydrazine (**598**) (2.22 g, 8.52 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at this temperature and then a solution of 1-bromo-2-(methoxymethoxy)ethane (**600**) (1.58 g, 9.37 mmol) in THF (10 mL) was added using cannula. The solution was allowed to stir at room temperature for 18 h. The solution was then quenched with H₂O and extracted with EtOAc (3x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was resuspended in dichloromethane (140 mL) and stirred with SiO₂ (20 g) for 48 h. The solution was then filtered from silica. The silica was then washed with copious amounts of EtOAc and the resulting solution was concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexanes: diethyl ether) to yield **603** as a light yellow oil (1.41 g, 54%) as a mixture of diastereoisomers (ratio: 60/40). Note: for ease of characterization only the major isomer was reported. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.24 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.53-4.45 (AB quartet, 2H), 3.66-3.51 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.41-1.93 (m, 5H), 1.72-1.36 (m, 5H). **¹³C NMR** (100.7 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 221.6 (s), 138.7 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 96.5 (t), 72.9 (t), 68.4 (t), 65.8 (t), 55.3 (q), 46.7 (d), 46.6 (d), 30.3 (t), 30.2 (t), 28.0 (t), 28.0 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3027, 2940, 2874, 1730, 1456, 1355, 1205, 1147, 1107, 1046. **LRMS** (m/z , relative intensity) 306 (M⁺, 5), 274 (25), 218 (60), 153 (100), 110 (65), 91 (85). **HRMS** calcd for C₁₈H₂₆O₄: 306.1831, found: 306.1831.

Ketone (604)



n-BuLi in Hexanes (4.0 mL, 2.4 M, 9.5 mmol) was added to a stirring solution of (*E*)-1-(2-(2-(benzyloxy)ethyl)cyclopentylidene)-2,2-dimethylhydrazine (**598**) (2.25 g, 8.64 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at this temperature and then a solution of (2-bromoethoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**601**) (3.45 g, 9.50 mmol) in THF (10 mL) was added using a cannula. The solution was allowed to stir at room temperature for 18 h. The solution was then quenched with H₂O and extracted with EtOAc (3x100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was resuspended in dichloromethane (140 mL) and stirred with SiO₂ (20 g) for 48 h. The solution was then filtered from silica. The silica was then washed with copious amounts of EtOAc and the resulting solution was concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 2:1 hexanes: diethyl ether) to yield **604** as a light yellow oil (2.89 g, 67% (75% brsm)) as a mixture of diastereoisomers. Note: only the major isomer was reported. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.80-7.77 (m, 4H), 7.52-7.25 (m, 11H), 4.62-4.52 (AB quartet, 2H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.71-3.54 (m, 2H), 2.43-2.09 (m, 6H), 1.73-1.37 (m, 4H), 1.16 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 221.7 (s), 138.5 (s), 135.6 (d), 133.8 (s), 129.7 (d), 128.4 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 72.8 (t), 68.3 (t), 62.1 (t), 46.6 (d), 46.5 (d), 33.1 (t), 30.1 (t), 28.0 (t), 27.0 (q), 22.8 (t), 19.3 (s). Note 1 carbon (d) is missing since it is overlapping with another in the aromatic region (138.5-127.6 ppm). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3072, 3037, 2940, 2856, 1734, 1470, 1452, 1430, 1359, 1103. LRMS (*m/z*, relative intensity) 500 (M⁺, 1), 336 (100), 275 (85), 199 (95), 182 (80). HRMS calcd for C₃₂H₄₀O₃Si: 500.2747, found: 500.2750.

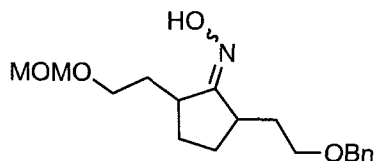
Oxime (**605**)



Sodium acetate (0.153 g, 1.86 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.130 g, 1.86 mmol) were added to a stirring solution of ketone **602** (0.176 g, 0.466 mmol) in methanol (4.7 mL). The solution was stirred at room temperature for 4.5 h, quenched with a 7.2 pH phosphate buffer (10 mL) and extracted with DCM (3x30 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous Na₂SO₄,

filtered and concentrated under reduced pressure to give a clear oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 2:1 hexanes: diethyl ether) to yield **605** as a clear oil (0.177 g, 97 %). Note: only the two major regioisomers were reported. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.21 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H). 7.36-7.27 (m, 10H), 4.59-4.47 (AB quartet, 2H), 4.57-4.47 (AB quartet, 2H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.18-2.98 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.26-1.88 (m, 4H), 1.85-1.37 (m, 6H), 1.35-1.21 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.07 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.7 (s), 169.7 (s), 138.6 (s), 138.6 (s), 128.3 (d), 128.3 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 127.5 (d), 127.5 (d), 72.8 (t), 72.7 (t), 68.7 (t), 68.7 (t), 61.7 (t), 61.5 (t), 40.4 (d), 40.2 (d), 37.1 (d), 37.0 (d), 34.6 (t), 34.3 (t), 31.4 (t), 31.2 (t), 30.4 (t), 30.4 (t), 29.3 (t), 29.3 (t), 26.0 (q), 26.0 (q), 18.3 (s), 18.3 (s), -5.3 (q), -5.3 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3461-3187 (br), 2962, 2936, 2856, 1456, 1258, 1107. **LRMS** (m/z , relative intensity) 391 (M^+ , 5), 334 (90), 300 (15), 257 (15), 233 (40), 91 (80), 74 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$: 391.2543, found: 391.2544.

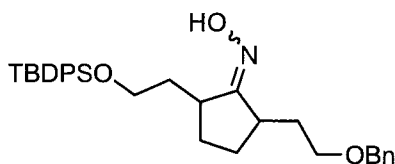
Oxime (**606**)



Sodium acetate (0.458 g, 5.58 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.388 g, 5.58 mmol) were added to a stirring solution of ketone **603** (0.427 g, 1.39 mmol) in methanol (14 mL). The solution was stirred at room temperature for 13 h, quenched with a 7.2 pH phosphate buffer (10 mL) and extracted with DCM (3x50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a clear oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:2 hexanes: diethyl ether) to yield **606** as a clear oil (0.435 g, 97 %). Note only the two major isomers were reported. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.04 (br s, 2H), 7.36-7.25 (m, 10H), 4.67-4.56 (AB quartet, 2H), 4.65-4.59 (AB quartet, 2H), 4.59-4.45 (AB quartet, 2H), 4.55-4.49 (AB quartet, 2H), 3.67-3.51 (m, 8H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.15-2.97 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.22-1.82 (m, 5H), 1.76-1.40 (m, 7H), 1.33-1.21 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.7 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.7 (s), 169.6 (s), 138.8 (s), 138.7 (s), 128.6 (d), 128.6 (d), 127.9 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 96.6 (t), 96.5 (t), 73.1 (t), 72.9 (t), 68.9 (t), 68.8 (t), 66.3 (t), 66.3 (t), 55.4 (q), 55.4 (q), 40.6 (d), 40.6 (d), 37.4 (d), 37.3 (d), 31.7 (t), 31.6 (t), 31.4 (t), 31.4 (t), 30.5 (t), 30.5 (t), 29.5 (t), 29.4 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3358-3095 (br), 2944, 2869, 1456, 1364, 1205,

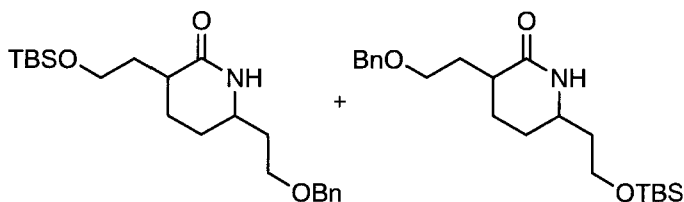
1143, 1112, 1032. **LRMS** (m/z , relative intensity) 321 (M^+ , 10), 304 (25), 233 (100), 187 (60), 155 (80), 91 (60). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{27}NO_4$: 321.1940, found: 321.1942.

Oxime (607)



Sodium acetate (0.375 g, 4.57 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.318 g, 4.57 mmol) were added to a stirring solution of ketone **604** (0.572 g, 1.14 mmol) in methanol (11 mL). The solution was stirred at room temperature for 20 h, quenched with a 7.2 pH phosphate buffer (20 mL) and extracted with DCM (3x100 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a clear oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:2 hexanes: diethyl ether) to yield **607** as a clear oil (0.546 g, 93 %). Note: for ease of characterization only one of the two major regioisomers was reported. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.94 (br s, 1H), 7.76-7.71 (m, 4H), 7.48-7.26 (m, 11H), 4.59-4.49 (AB quartet, 2H), 3.86-3.69 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.67-1.24 (m, 4H), 1.10 (s, 9H). **^{13}C NMR** (100.7 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.2 (s), 138.8 (s), 135.9 (d), 135.9 (d), 134.3 (s), 134.2 (s), 129.8 (d), 128.6 (d), 127.9 (d), 127.9 (d), 127.8 (d), 73.1 (t), 68.9 (t), 62.7 (t), 40.7 (d), 37.3 (d), 34.6 (t), 31.5 (t), 30.6 (t), 29.5 (t), 27.1 (q), 19.5 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3585-3108 (br), 3068, 2936, 2856, 1452, 1421, 1103. **LRMS** (m/z , relative intensity) 515 (M^+ , 1), 459 (100), 260 (30), 199 (20), 91 (25). **HRMS** calcd for $C_{32}H_{41}NO_3Si$: 515.2856, found: 515.2860.

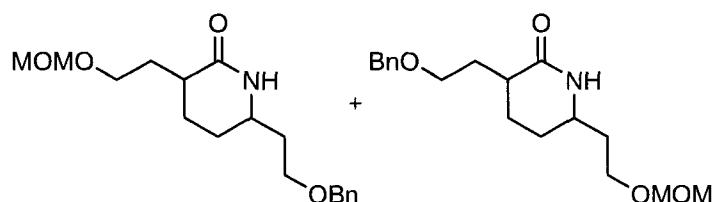
Amide (608)



Thionyl chloride (61 μ L, 0.83 mmol) was added to a stirring solution of oxime **605** (0.218 g, 0.556 mmol) in THF (5.6 mL) at 0 $^{\circ}C$. The solution was stirred for 1 h and was then quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10 mL). The solution was allowed to stir for 1 h and was then extracted three times with $CHCl_3$ (50 mL). The organics were combined, washed with brine (50 mL),

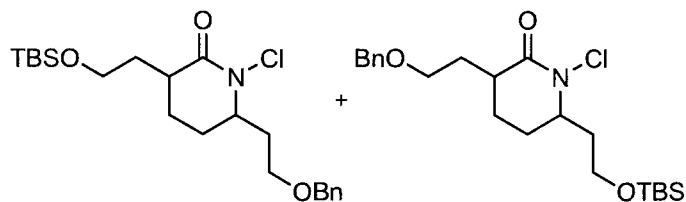
dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 2:1 hexanes: EtOAc) to yield **608** as a clear oil (93 mg, 56 %). Note: only one isomer was characterized. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35-7.23 (m, 5H), 6.49 (br s, 1H), 4.55-4.45 (AB quartet, 2H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.63 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.59-3.45 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 3H), 1.50-1.33 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.7 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 179.4 (s), 144.1 (s), 133.8 (d), 133.1 (d), 133.0 (d), 78.2 (t), 74.0 (t), 67.3 (t), 58.9 (d), 44.6 (t), 43.8 (d), 36.9 (t), 35.2 (t), 32.3 (t), 31.4 (q), 23.7 (s), 0.05 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3025, 2931, 2856, 1659, 1465, 1249, 1090. **LRMS** (m/z , relative intensity) 391 (M^+ , 5), 334 (95), 300 (100), 257 (25), 226 (75), 91 (75). **HRMS** calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$: 391.2543, found: 391.2544.

Amide (609)



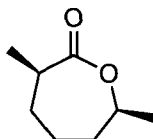
Thionyl chloride (68 μL , 0.94 mmol) was added to a stirring solution of oxime **606** (0.201 g, 0.625 mmol) in THF (6.3 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 2 h and was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (10 mL). The solution was allowed to stir for 1 h and was then extracted three times with CHCl_3 (50 mL). The organics were combined, washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 hexanes: EtOAc to 100% EtOAc to 5% MeOH in EtOAc) to yield **609** as a light yellow oil (189 mg, 94 %). Note: only one isomer was reported. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.38-7.26 (m, 5H), 6.36 (br s, 1H), 4.64-4.59 (AB quartet, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.71-3.47 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.83-1.58 (m, 3H), 1.54-1.34 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.7 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.1 (s), 138.0 (s), 128.7 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 96.6 (t), 73.6 (t), 68.5 (t), 65.9 (t), 55.5 (q), 53.3 (d), 38.4 (d), 37.0 (t), 31.6 (t), 29.8 (t), 26.8 (t). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3214, 2936, 2865, 1659, 1452, 1364, 1302, 1112, 1046. **LRMS** (m/z , relative intensity) 321 (M^+ , 1), 276 (90), 260 (35), 233 (60), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: 321.1940, found: 321.1942.

N-Chlorolactame (610)



Potassium *tert*-butoxide (33 mg, 0.30 mmol) was added to a stirring solution of amide **608** (97 mg, 0.25 mmol) in THF (5 mL). The solution was shielded from light, allowed to stir for 15 min at room temperature and then *N*-chlorosuccinimide (66 mg, 0.37 mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 3 h at room temperature. The reaction mixture did not go to completion, therefore additional potassium *tert*-butoxide (33 mg, 0.30 mmol) and then *N*-chlorosuccinimide (66 mg, 0.37 mmol) were added to the solution and allowed to stir for 18 h. The resulting solution was diluted with DCM (30 mL), washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (2X30 mL). The organic layer was then dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 1:2 hexanes: EtOAc) to yield **610** as a clear oil (31 mg, 29 %). Note: only the two major isomers were characterized. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.32-7.21 (m, 10H), 4.51-4.41 (m, 4H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.71-3.50 (m, 8H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.41-2.10 (m, 6H), 2.03-1.77 (m, 3H), 1.76-1.58 (m, 5H), 1.57-1.47 (m, 2H), 0.85 (s, 18H), 0.02 (s, 6H), 0.01 (s, 6H). ¹³C NMR (100.7 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.7 (s), 175.8 (s), 143.9 (s), 143.8 (s), 133.9 (d), 133.8 (d), 133.1 (d), 133.1 (d), 133.0 (d), 133.0 (d), 78.3 (t), 78.3 (t), 73.6 (t), 73.4 (t), 69.8 (d), 69.7 (d), 65.2 (t), 64.7 (t), 47.1 (d), 46.7 (d), 42.2 (t), 40.4 (t), 37.5 (t), 37.5 (t), 34.2 (t), 32.6 (t), 31.3 (q), 31.3 (q), 30.2 (t), 28.7 (t), 23.6 (s), 23.6 (s), 0.09 (q), 0.02 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2953, 2931, 2861, 1677, 1452, 1253, 1103. LRMS (*m/z*, relative intensity) 425 (M⁺, 2), 335 (30), 301 (20), 226 (35), 91 (100). HRMS calcd for C₂₂H₃₆ClNO₃Si: 425.2153, found: 425.2155.

(±)-*cis*-3, 7-Dimethyl-2-oxepanone (**617**)³³

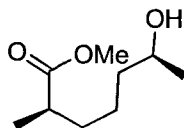


*m*CPBA (11.5 g, 77% max, 51.5 mmol) was added to a stirring solution of 2,6-dimethylcyclohexanone (5.5 mL, 85:15 *cis/trans* mixture of isomers, 39.6 mmol) in DCM (200 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred for 72 h and was then washed with a 1M NaOH aqueous solution. The

³³ Thèse Drouin 2009. Beghuis et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8848.

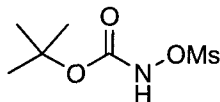
aqueous phase was then extracted twice more with DCM (200 mL). The organics were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a clear oil. The oil was purified on flash silica gel column (9:1 to 7:3 hexanes/EtOAc) to yield known *cis*-lactone **617** as a clear oil (4.14 g, 74%) and a mixture of **617** *trans*-lactone **618** (0.974 g, 18%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.50 (dt, 1H, *J* = 16.1, 6.6 Hz), 2.77-2.67 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.76-1.48 (m, 4H), 1.35 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.19 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz).

(±)-(2*R*,6*S*)-Methyl 6-hydroxy-2-methylheptanoate (619)



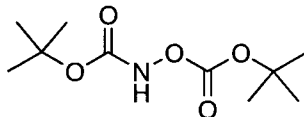
Sulfuric acid (0.30 mL, 5.6 mmol) was added to a stirring solution of lactone **617** (0.822 g, 5.78 mmol) in MeOH (20 mL). The resulting mixture was refluxed for 14 h. The solution was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure to a volume of 1 mL. The solution was then dissolved with H₂O (30 mL) and adjusted to a pH of 7 using a saturated aqueous solution of K₂CO₃. The aqueous solution was then extracted with Et₂O (100 mL). The organics were combined, dried over anhydrous anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give alcohol **619** as a clear oil (0.800 g, 79%). The oil was used without any further purification. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.68 (sext, 1H, *J* = 6.1 Hz), 3.57 (s, 3H), 2.61 (br s, 1H), 3.36 (sext, 1H, *J* = 7.2 Hz), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.38-1.20 (m, 5H), 1.07 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz), 1.05 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.3 (s), 67.5 (d), 51.4 (q), 39.3 (d), 38.9 (t), 33.6 (t), 23.3 (t), 23.3 (q), 17.0 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3695-3090 (br), 2975, 2944, 2864, 1738, 1465, 1372, 1208, 1169, 1142. LRMS (*m/z*, relative intensity) 159 (M⁺-CH₃, 3), 130 (45), 101 (70), 87 (100). HRMS calcd for C₈H₁₅O₃ (M⁺-CH₃): 159.1021, found: 159.1021.

***N*-tert-Butoxycarbonyl-O-methanesulfonylhydroxylamine (620)**



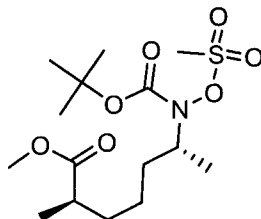
N-*tert*-Butoxycarbonyl-*O*-methanesulfonylhydroxylamine (**620**) was prepared from *tert*-butyl-*N*-hydroxycarbamate following the procedure of Safford and coworkers.³⁴ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.39 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

N,O-Bis-*tert*-butoxycarbonylhydroxylamine (**621**)



N,O-Bis-*tert*-butoxycarbonylhydroxylamine (**621**) was prepared from hydroxylamine following the known procedure of Streight and coworkers.³⁵ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.49 (br s, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

Mitsunobu product (**622**)

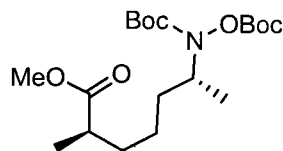


DIAD (1.2 mL, 6.1 mmol) was added to a stirring solution of PPh₃ (1.60 g, 6.08 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C. A white precipitate formed and the solution was stirred for 30 min. A solution of alcohol **619** (0.530 g, 3.04 mmol) and **620** (1.29 g, 6.08 mmol) in THF (6.0 mL) was then added using cannula to the reaction mixture and left to stir at room temperature for 17 h. The solution was then concentrated under reduced pressure to a white oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (9:1 to 7:3 hexanes/ EtOAc) to yield **622** as a clear oil (0.991 g, 89%). Note: there are no LRMS/HRMS given for **622** due to heat sensitivity. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.98 (sext, 1H, *J* = 6.6 Hz), 3.59 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.37 (sext, 1H, *J* = 6.6 Hz), 1.72-1.48 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.22 (m, 4H), 1.16 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.07 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.0 (s), 156.2 (s), 83.9 (s), 59.7 (d), 51.4 (q), 39.2 (d), 38.0 (q), 33.4 (t), 28.0 (q), 28.0 (t), 24.1 (t), 17.3 (q), 17.0 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2979, 2945, 2877, 1728, 1462, 1368, 1293, 1252, 1185, 967.

³⁴ Stafford, J. A.; Gonzales, S. S.; Barret, D. G.; Suh, E. M.; Feldman, P. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10040-10044.

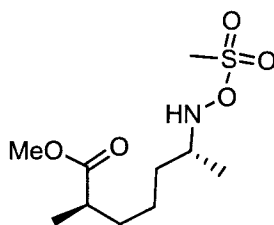
³⁵ Behr, J.-B.; Chevrier, C.; Defoin, A.; Tarnus, C.; Streith, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 543-553.

Mitsunobu product (623)



DIAD (2.2 mL, 11 mmol) was added to a stirring solution of PPh₃ (2.88 g, 11.0 mmol) in THF (27 mL) at 0 °C. A white precipitate formed and the solution was stirred for 30 min. A solution of alcohol **619** (0.956 g, 5.48 mmol) and **621** (2.56 g, 11.0 mmol) in THF (15 mL) was then added using a cannula to the reaction mixture and left to stir at room temperature for 23 h. The solution was then concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (9:1 to 7:3 hexanes/ EtOAc) to yield **623** as a clear oil (1.27 g, 59%). Note: 2 rotamers can be seen in the ¹³C and there are no LRMS/HRMS given due to product heat sensitivity. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.12-3.94 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.29 (sext, 1H, *J* = 6.6 Hz), 1.60-1.13 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.00 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A** 176.8 (s), 155.2 (s), 152.4 (s), 83.9 (s), 81.7 (s), 54.5 (d), 51.2 (q), 39.2 (d), 33.4 (t), 33.1 (t), 28.0 (q), 27.4 (q), 23.9 (t), 17.3 (q), 16.8 (q). **Rotamer B** 176.8 (s), 154.3 (s), 152.4 (s), 83.9 (s), 81.9 (s), 55.4 (d), 51.2 (q), 39.2 (d), 33.4 (t), 33.1 (t), 28.0 (q), 27.4 (q), 23.9 (t), 17.3 (q), 16.8 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2982, 2937, 2877, 1784, 1739, 1709, 1454, 1372, 1334, 1244, 1162.

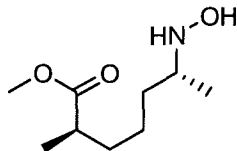
N-Mesylate ester (624)



Trifluoroacetic acid (0.36 mL, 4.7 mmol) was added dropwise to a stirring solution of Mitsunobu product **622** (0.172 g, 0.469 mmol) in DCM (0.5 mL) at 0 °C. The solution was stirred at this temperature for 2 h. It was then poured into ice water and extracted with DCM three times (50 mL). The organics were then combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **624** as a light yellow oil (79 mg, 63%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.15 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.25 (sext, 1H, *J* = 6.1 Hz), 3.07 (s, 3H), 2.42 (sext, 1H, *J* = 7.2 Hz), 1.76-1.48 (m, 3H), 1.47-1.26 (m, 3H), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz), 1.13 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.0 (s), 57.1 (d), 51.6 (q), 39.2 (d), 35.1 (q), 33.5 (t), 33.2 (t), 23.4 (t), 17.8 (q), 17.2 (q). IR

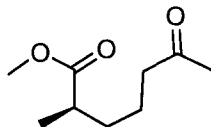
(neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3671-3334 (br), 3259, 2975, 2941, 2874, 1731, 1465, 1357, 1177. **LRMS** (m/z , relative intensity) 267 (M^+ , 22), 256 (25), 172 (45), 97 (70), 84 (100). **HRMS** calcd for $C_{10}H_{21}NO_5S$: 267.1140, found: 267.1143.

(2*R*, 6*R*)-Methyl 6-(hydroxyamino)-2-methylheptanoate (625)



Trifluoroacetic acid (0.47 mL, 6.0 mmol) was added dropwise to a stirring solution of Mitsunobu product **623** (0.236 g, 0.605 mmol) in DCM (0.6 mL) at 0 °C. The solution was stirred at this temperature for 2 h. It was then poured into ice water and extracted with DCM three times (50 mL). The organics were then combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give **625** as a yellow oil (89 mg, 77%). **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.66 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.44 (sext, 1H, $J = 6.6$ Hz), 1.94-1.77 (m, 1H), 1.71-1.17 (m, 6H), 1.31 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.14 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 177.5 (s), 57.7 (d), 51.8 (q), 39.1 (d), 32.9 (t), 30.3 (t), 22.8 (t), 17.0 (q), 14.3 (q). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3716-3308 (br), 2956, 2930, 2862, 2570, 1788, 1683, 1462, 1443, 1200, 1140.

(*R*)-Methyl 2-methyl-6-oxoheptanoate (626)³⁶

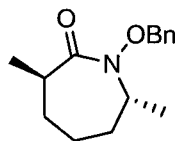


Trifluoroacetic acid (0.50 mL, 6.4 mmol) was added dropwise to a stirring solution of Mitsunobu product **622** (0.121 g, 0.328 mmol) in DCM (0.5 mL). The solution was stirred at this temperature for 30 min. It was then concentrated under reduced pressure and dissolve with Et_2O (30 mL) and washed with a saturated aqueous solution of K_2CO_3 (15 mL). The aqueous was extracted twice more with Et_2O (30 mL). The organics were then combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give **626** as a yellow oil (33 mg, 58%). **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.64 (s, 3H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.41 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.11 (s, 3H), 1.67-1.22 (m, 4H), 1.13 (d, 3H, $J = 7.2$

³⁶ Wenkert, E.; Khatuya, H. *Synthetic Communications* **1999**, *29*, 3051.

Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.5 (s), 176.9 (s), 51.5 (q), 43.4 (t), 39.2 (d), 33.0 (t), 29.8 (q), 21.4 (t), 17.0 (q).

(3*R*,7*R*)-1-(Benzyloxy)-3,7-dimethylazepan-2-one (629)



DIAD (0.23 mL, 1.2 mmol) was added to a stirring solution of PPh_3 (0.302 g, 1.15 mmol) in THF (4.8 mL) at 0 °C. A white precipitate formed and the solution was stirred for 30 min. A solution of alcohol **628**³³ (0.254 g, 0.959 mmol) in THF (5 mL) was then added using a cannula to the reaction mixture and left to stir at room temperature for 4 h. The solution was then concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (9:1 to 7:3 hexanes/EtOAc) to yield **629** as a clear oil (18 mg, 7%), **506**³³ as a clear oil (0.148, 62%) and **505**³³ as a clear oil (9 mg, 4%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47-7.32 (m, 5H), 4.97-4.90 (AB quartet, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.80-1.54 (m, 5H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.28 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.20 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.5 (s), 135.8 (s), 129.5 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 76.2 (t), 59.0 (d), 37.0 (d), 32.2 (t), 32.0 (t), 22.5 (t), 18.0 (q), 17.7 (q). IR (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2975, 2934, 2877, 1664, 1458, 1421, 1376, 1278, 1218, 1016. LRMS (m/z , relative intensity) 248 (MH^+ , 5), 99 (30), 91 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ (MH^+): 248.1650, found: 248.1656.

Lactone (630)



*m*CPBA (0.638 g, 77% max, 2.85 mmol) and NaHCO_3 (0.239 g, 2.85 mmol) were added to a stirring solution of ketone **604** (0.238 g, 0.475 mmol) in DCM (16 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. The solution was then dissolved with DCM (50 mL) and washed with an aqueous solution of NaOH (25 mL, 1M). The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice more with DCM (100 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a light orange oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 1:1 hexanes: diethyl ether) to yield **630** as a

clear oil (95 mg, 39%) as a mixture of inseparable regioisomers. Note only the major diastereoisomer was reported as a mixture of both regioisomers. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.68-7.65 (m, 8H), 7.47-7.26 (m, 22H), 4.57-4.40 (m, 4H), 3.93-3.57 (m, 10H), 2.78-2.54 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 2H), 2.06-1.47 (m, 14H), 1.07 (s, 9H), 1.06 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.8 (s), 173.7 (s), 138.3 (s), 138.2 (s), 135.5 (d), 135.5 (d), 133.6 (s), 133.6 (s), 133.0 (s), 133.0 (s), 129.7 (d), 129.7 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 78.5 (d), 78.5 (d), 73.2 (t), 72.8 (t), 67.5 (t), 65.9 (t), 61.0 (t), 59.6 (t), 39.1 (t), 38.1 (d), 37.7 (d), 36.5 (t), 34.2 (t), 31.6 (t), 29.3 (t), 29.2 (t), 26.8 (q), 26.8 (q), 25.9 (t), 25.5 (t), 19.2 (s), 19.2 (s). Note 2 carbon signals (d) are missing since they are overlapping with another in the aromatic region (138.3-127.7 ppm). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3068, 2930, 2859, 1735, 1428, 1113. **LRMS** (m/z , relative intensity) 459 (M^+ - C_4H_9 , 40), 291 (50), 199 (25), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+ - C_4H_9): 459.1991, found: 459.1986.

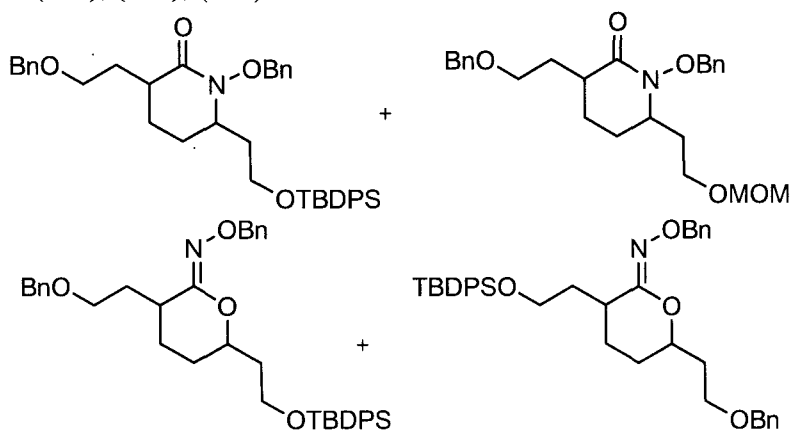
***N*-Benzyloxyamide (631)**



Trimethylaluminium (0.13 mL, 1.0 M in toluene, 1.3 mmol) was added to a stirring solution of *O*-benzylhydroxylamine (219 mg, 1.37 mmol) in anhydrous THF (2.3 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C, 30 min at rt and then cooled down again to -10 °C. A solution of lactone **630** (236 mg, 0.457 mmol) in THF (2.3 mL) was then transferred using a cannula to the reaction mixture. The solution was allowed to stir for 2 h at 0 °C and then quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (20 mL) portionwise over 1 h. The resulting mixture was then extracted three times into EtOAc (50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a white oil. The oil was purified on by flash chromatography on silica gel (3:1 to 1:1 hexanes: ethyl acetate) to yield **631** as a clear oil (226 mg, 77%) as a mixture of inseparable regioisomers. Note only the major diastereoisomer was reported as a mixture of both regioisomers. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.98 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 7.71-7.66 (m, 8H), 7.48-7.26 (m, 32H), 4.87-4.78 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.87-3.61 (m, 8H), 3.52-3.38 (m, 2H), 2.43-2.18 (m, 2H), 1.92-1.45 (m, 16H), 1.08 (s, 9H), 1.07 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.7 (s), 173.5 (s), 138.2 (s), 138.2 (s), 135.6 (d), 135.6 (d), 133.6 (s), 133.6 (s), 133.0 (s), 133.0 (s), 132.9 (s), 132.9 (s), 129.9 (d), 129.9 (d), 129.8 (d), 129.8 (d), 129.2 (d), 129.2 (d), 128.5

(d), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.8 (d), 78.1 (t), 78.1 (t), 73.3 (t), 72.9 (t), 71.2 (d), 70.9 (d), 67.8 (t), 67.8 (t), 63.4 (t), 61.7 (t), 40.3 (d), 40.1 (d), 38.0 (t), 36.0 (t), 35.3 (t), 35.1 (t), 34.6 (t), 32.4 (t), 28.0 (t), 28.0 (t), 26.9 (q), 26.9 (q), 19.2 (s), 19.0 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3548-3383 (br), 3278-3125 (br), 3072, 3031, 2934, 2859, 1656, 1454, 1428, 1106, 1027. **LRMS** (m/z , relative intensity) 582 (M⁺-C₄H₉, 2), 518 (M⁺-H₂O, 2), 459 (60), 291 (100), 199 (75), 91 (60). **HRMS** calcd for C₃₅H₄₀NO₅Si (M⁺- C₄H₉): 582.2676, found: 582.2652.

Mitsunobu products (632), (633), (634)



DIAD (79 μ L, 0.42 mmol) was added to a stirring solution of PPh₃ (0.111 g, 0.424 mmol) in DCM (1.8 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 30 min at this temperature and then a solution of alcohol **631** (0.477 g, 0.804 mmol) in DCM (1.8 mL) was added using a cannula to the reaction mixture and left to stir at room temperature for 2 h. The solution was then concentrated under reduced pressure to give a clear oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (6:1 to 1:1 hexanes/ EtOAc) to yield both separable *N*-cyclisation isomers, **632** as clear oil (43 mg, 20%) and **633** as a white solid containing diisopropyl hydrazodiformate (53 mg, 24%) and inseparable *O*-cyclisation products **634** as a clear oil (71 mg, 36%).

632: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.69-7.66 (m, 4H), 7.45-7.28 (m, 16H), 4.97-4.89 (AB quartet, 2H), 4.51-4.41 (AB quartet, 2H), 3.86-3.61 (m, 3H), 3.52 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.43-2.19 (m, 2H), 1.81-1.46 (m, 6H), 1.06 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.2 (s), 138.3 (s), 135.6 (d), 133.9 (s), 133.7 (s), 129.5 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 127.7 (d), 75.6 (t), 72.9 (t), 67.3 (t), 61.7 (t), 57.8 (d), 39.7 (d), 34.0 (t), 32.5 (t), 26.9 (q), 26.3 (t), 22.8 (t), 19.2 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3065, 3035, 2930, 2859, 1660, 1102. **LRMS** (m/z , relative intensity) 564 (M⁺- C₄H₉, 100), 91 (50). **HRMS** calcd for C₃₅H₃₈NO₄Si (M⁺- C₄H₉): 564.2570, found: 564.2561.

633: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.64-7.62 (m, 4H), 7.46-7.24 (m, 16H), 4.92 (s, 2H), 4.57-4.46 (AB quartet, 2H), 3.76-3.60 (m, 5H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.83-1.50 (m, 6H), 1.05 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.0 (s), 138.5 (s), 135.5 (d), 133.5 (s), 129.7 (d), 129.5 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 127.7 (d), 75.5 (t), 72.8 (t), 68.2 (t), 61.0 (t), 57.6 (d), 40.1 (d), 34.6 (t), 31.4 (t), 26.9 (q), 25.9 (t), 23.0 (t), 19.2 (s). Note 1 carbon (s) is missing since it is overlapping with another in the aromatic region (138.5-127.7 ppm). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3072, 3027, 2930, 2859, 1660, 1098. **LRMS** (m/z , relative intensity) 621 (M^+ , 2), 564 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 50), 366 (60), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{Si}$: 621.3274, found: 621.3264.

634: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.69-7.66 (m, 8H), 7.45-7.25 (m, 32H), 5.00-4.96 (AB quartet, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.43-4.35 (m, 2H), 4.35-4.18 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.82-3.61 (m, 5H), 3.52 (ddd, 2H, $J = 6.1, 6.1, 6.1$ Hz), 2.69-1.76 (m, 10H), 1.69-1.41 (m, 6H), 1.06 (s, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.2 (s), 157.2 (s), 138.5 (s), 138.5 (s), 135.6 (d), 135.6 (d), 133.9 (s), 133.9 (s), 133.7 (s), 133.7 (s), 129.6 (d), 129.6 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 128.1 (d), 128.1 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 127.4 (d), 127.4 (d), 76.8 (d), 76.6 (d), 75.6 (t), 73.2 (t), 68.0 (t), 66.4 (t), 61.5 (t), 60.0 (t), 38.4 (t), 38.1 (t), 36.0 (t), 35.5 (t), 34.5 (t), 31.5 (t), 31.3 (d), 31.0 (d), 29.3 (t), 28.7 (t), 26.9 (q), 26.9 (q), 25.2 (t), 24.9 (t), 19.2 (s), 19.2 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3068, 3027, 2934, 2859, 1634, 1454, 1424, 1357, 1110, 1053. **LRMS** (m/z , relative intensity) 621 (M^+ , 5), 564 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 95), 530 (35), 339 (20), 199 (30), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{Si}$: 621.3274, found: 621.3264.

Ketone (635) and TBDPS ketone (636)³⁷



n-BuLi in Hexanes (5.60 mL, 1.95 M, 10.9 mmol) was added to a stirring solution of cyclopentanone dimethylhydrazone (**595**) (1.10 g, 8.74 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C. The resulting mixture was allowed to stir for 30 min at this temperature and then a solution of (2-bromoethoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**601**) (3.81 g, 10.5 mmol) in THF (10 mL) was added using a cannula. The solution was then allowed to stir at room temperature for 30 min. The solution was then recooled to 0 °C and *n*-BuLi in Hexanes (5.60 mL, 1.95 M, 10.9 mmol) was added. The resulting mixture was

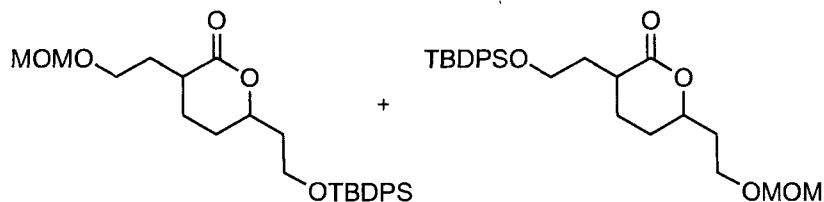
³⁷ Yamauchi, S.; Takeda, K.; Ganaha, M.; Kinoshita, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **2002**, 2156-2160.

allowed to stir for 30 min at this temperature and then a solution of 1-bromo-2-(methoxymethoxy)ethane (**600**) (1.77 g, 10.5 mmol) in THF (10 mL) was added using a cannula. The solution was allowed to stir at room temperature for 90 min and was then quenched with H₂O and extracted into EtOAc (3 x 100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a light orange oil. The oil was resuspended in dichloromethane (145 mL) and stirred with SiO₂ (21 g) for 48 h. The solution was then filtered from silica. The silica was then washed with copious amounts of EtOAc and the resulting solution was concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (6:1 to 4:1 hexanes: diethyl ether) to yield **635** as a clear oil (1.43 g, 36%) as a mixture of inseparable diastereoisomers and TBDPS ketone **636** (640 mg, 20%). Note: only the major isomer was reported for **635**.

635: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.70-7.68 (m, 4H), 7.44-7.35 (m, 6H), 4.61 (s, 2H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.71-3.56 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.39-1.97 (m, 6H), 1.69-1.37 (m, 4H), 1.07 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 221.5 (s), 135.5 (d), 133.7 (d), 129.6 (d), 127.7 (d), 96.3 (t), 65.6 (t), 62.0 (t), 55.1 (q), 46.5 (d), 46.4 (d), 33.0 (t), 30.1 (t), 27.9 (t), 27.9 (t), 26.9 (q), 19.2 (s). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3072, 3053, 2900, 2862, 1735, 1469, 1424, 1151, 1113, 1042. LRMS (*m/z*, relative intensity) 397 (M⁺-C₄H₉, 2), 365 (M⁺-C₃H₁₄O, 100), 275 (25), 199 (80). HRMS calcd for C₂₃H₂₉O₄Si (M⁺-C₄H₉): 397.1835, found: 397.1844.

636: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.77-7.72 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 3.90-3.72 (m, 2H), 2.37-1.94 (m, 6H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.12 (s, 9H).

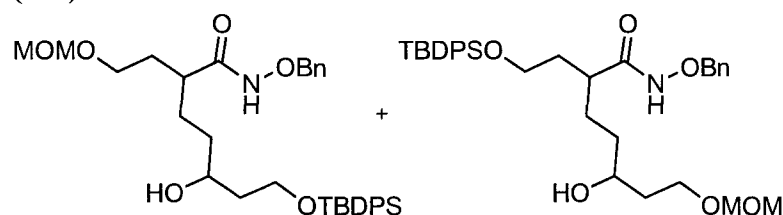
Lactone (**637**)



*m*CPBA (2.74 g, 12.2 mmol) and NaHCO₃ (1.03 g, 12.2 mmol) were added to a stirring solution of ketone **635** (0.928 g, 2.04 mmol) in DCM (70 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solution was then dissolved with DCM (50 mL) and washed with an aqueous solution of NaOH (25 mL, 1M). The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice more with DCM (100 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a light yellow oil. The oil was purified on by

flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexanes: diethyl ether) to yield **637** as a clear oil (0.575 g, 60%) as a mixture of inseparable regioisomers. Note: only the major diastereoisomer was reported as a mixture of both regioisomers. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.67-7.64 (m, 8H), 7.46-7.36 (m, 12H), 4.61 (s, 4H), 4.61-4.31 (m, 2H), 3.93-3.59 (m, 8H), 3.35 (s, 6H), 2.76-2.50 (m, 2H), 2.38-1.47 (m, 16H) 1.05 (s, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.7 (s), 173.5 (s), 135.5 (d), 135.5 (d), 133.6 (s), 133.5 (s), 129.7 (d), 129.7 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 96.5 (t), 96.4 (t), 78.5 (d), 78.3 (d), 64.9 (t), 63.3 (t), 60.9 (t), 59.6 (t), 55.3 (q), 55.3 (q), 39.1 (t), 38.0 (d), 37.7 (d), 36.4 (t), 34.2 (t), 31.7 (t), 29.2 (t), 29.2 (t), 26.8 (q), 26.8 (q), 25.9 (t), 25.5 (t), 19.2 (s), 19.2 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3076, 3050, 2930, 2885, 2855, 1731, 1473, 1428, 1185, 1151, 1113, 1035. **LRMS** (m/z , relative intensity) 439 (M^+ - OC_1H_3 , 5), 413 (M^+ - C_4H_9 , 40), 351 (25), 291 (45), 213 (50), 199 (100), 91 (55). **HRMS** calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$ (M^+ - C_4H_9): 413.1784, found: 413.1776.

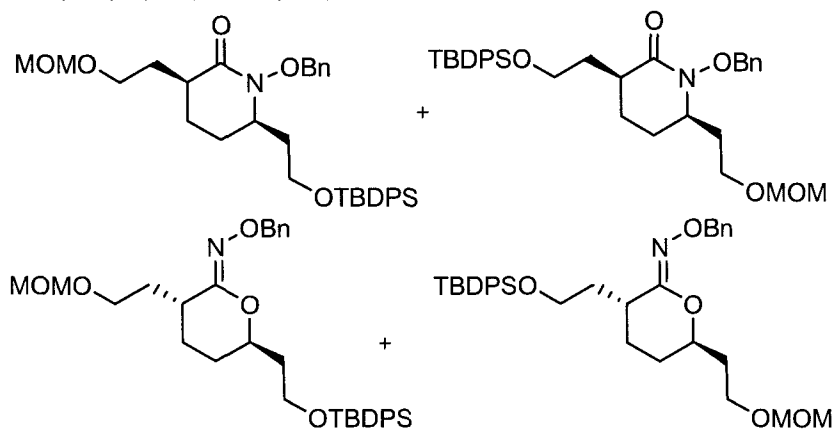
***N*-Benzyloxyamide (638)**



Trimethylaluminium (3.7 mL, 1.0 M in toluene, 3.7 mmol) was added to a stirring solution of *O*-benzyloxyamine (596 mg, 3.73 mmol) in anhydrous THF (12 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C, 30 min at rt and then cooled down again to -10 °C. A solution of lactone **637** (586 mg, 1.24 mmol) in THF (12 mL) was transferred using a cannula to the reaction mixture. The solution was allowed to stir for 2 h at 0 °C. The resulting solution was cooled to 0 °C and then quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (20 mL) portionwise over 1 h. The resulting mixture was then extracted three times into EtOAc (50 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a white oil. The oil was purified on by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:2 hexanes: diethyl ether) to yield **638** as a clear oil (477 mg, 65% (73% brsm)) as a mixture of inseparable regioisomers (3:2). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.77 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 7.68-7.62 (m, 8H), 7.47-7.33 (m, 22H), 4.94-4.87 (AB quartet, 2H), 4.87-4.78 (AB quartet, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.90-3.54 (m, 8H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.01-1.66 (m, 10H), 1.63-1.40 (m, 6H), 1.04 (s, 9H), 1.02 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.7 (s), 173.5 (s), 135.5 (d), 135.5 (d), 133.7 (s), 133.5 (s), 132.9 (s), 132.7 (s), 129.9 (d), 129.9 (d), 129.8 (d), 129.8 (d), 129.1 (d), 129.1 (d),

128.5 (d), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.8 (d), 96.5 (t), 96.5 (t), 78.1 (t), 78.1 (t), 71.5 (d), 70.7 (d), 66.4 (t), 65.6 (t), 63.6 (t), 61.5 (t), 55.4 (q), 55.3 (q), 40.2 (d), 39.7 (d), 37.7 (t), 37.7 (t), 36.0 (t), 35.1 (t), 34.3 (t), 32.5 (t), 27.9 (t), 27.9 (t), 26.9 (q), 26.8 (q), 19.2 (s), 19.0 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3653-3323 (br), 3323-3106 (br), 3076, 3035, 2934, 2855, 1656, 1473, 1432, 1110, 1038. **LRMS** (m/z , relative intensity) 536 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 2), 518 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}$, 3), 413 (25), 291 (40), 199 (100), 91 (85). **HRMS** calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$): 536.2468, found: 536.2459.

Mitsunobu products (639), (640) and (641).



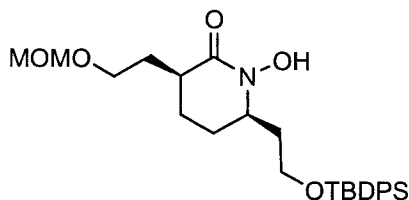
DIAD (0.17 mL, 0.84 mmol) was added to a stirring solution of PPh_3 (0.221 g, 0.843 mmol) in DCM (8 mL) at -10°C . The solution was stirred for 30 min at this temperature and then a solution of alcohol **638** (0.477 g, 0.804 mmol) in DCM (8 mL) was then added using a cannula to the reaction mixture and left to stir at room temperature for 16 h. The solution was then concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (6:1 to 1:1 hexanes/ EtOAc) to yield both separable *N*-cyclisation isomers **639** as clear oil (120 mg, 26%) and **640** as a white solid containing diisopropyl hydrazodiformate (65 mg, 15%)* and inseparable *O*-cyclisation products **641** as a clear oil (146 mg, 38%). *Yield based on ^1H NMR ratio between product and impurity.

639: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.70-7.67 (m, 4H), 7.47-7.33 (m, 11H), 4.94 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.87-3.60 (m, 3H), 3.56 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.32 (s, 3H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.87-1.48 (m, 6H), 1.06 (s, 9H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.2 (s), 135.6 (d), 133.8 (s), 133.7 (s), 129.6 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 127.6 (d), 96.4 (t), 75.6 (t), 65.8 (t), 61.7 (t), 57.8 (d), 55.3 (q), 39.7 (d), 34.0 (t), 32.4 (t), 26.8 (q), 26.2 (t), 22.8 (t), 19.2 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3072, 3035, 2937, 2881, 2859, 1656, 1110, 1035. **LRMS** (m/z , relative intensity) 518 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 100), 91 (60). **HRMS** calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$): 518.2363, found: 518.2368.

640: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.61-7.59 (m, 4H), 7.42-7.26 (m, 11H), 4.89 (s, 2H), 4.62-4.57 (AB quartet, 2H), 3.73-3.56 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.82-1.50 (m, 6H), 1.01 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.8 (s), 135.5 (d), 135.3 (s), 133.4 (s), 129.7 (d), 129.5 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 127.7 (d), 96.3 (t), 75.4 (t), 65.5 (t), 60.9 (t), 57.5 (d), 55.2 (q), 29.8 (d), 34.5 (t), 31.3 (t), 26.8 (q), 25.8 (t), 22.9 (t), 19.1 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 2986, 2937, 2877, 1653, 1510, 1465, 1110. **LRMS** (m/z , relative intensity) 544 (M^+ -OMe, 5), 518 (M^+ - C_4H_9 , 15), 456 (25), 366 (50), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{Si}$ (M^+ - C_4H_9): 518.2363, found: 518.2352.

641: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.70-7.68 (m, 8H), 7.52-7.26 (m, 22H), 5.00 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.60-4.55 (AB quartet, 2H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.84-3.60 (m, 5H), 3.58 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.35 (s, 6H), 2.71-2.55 (m, 2H), 2.22-1.73 (m, 10H), 1.72-1.50 (m, 6H), 1.08 (s, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.1 (s), 156.7 (s), 138.6 (s), 138.4 (s), 135.6 (d), 135.6 (d), 134.0 (s), 133.9 (s), 133.8 (s), 133.6 (s), 129.6 (d), 129.6 (d), 128.1 (d), 128.1 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 127.4 (d), 127.4 (d), 96.5 (t), 96.5 (t), 75.7 (t), 75.7 (t), 75.0 (d), 74.8 (d), 65.4 (t), 63.8 (t), 61.5 (t), 60.0 (t), 55.2 (q), 55.2 (q), 38.1 (t), 35.5 (t), 34.2 (t), 33.3 (t), 31.2 (d), 31.0 (d), 26.9 (q), 26.9 (q), 25.2 (t), 25.2 (t), 24.9 (t), 24.9 (t), 19.2 (s), 19.2 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3072, 3031, 2930, 2855, 1641, 1469, 1424, 1102, 1050. **LRMS** (m/z , relative intensity) 575 (M^+ , 2), 518 (M^+ - C_4H_9 , 90), 293 (30), 199 (40), 91 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{Si}$: 575.3067, found: 575.3077.

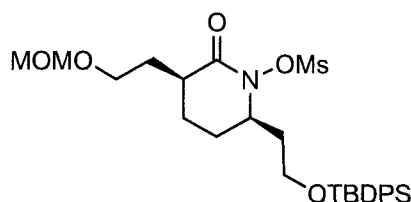
Hydroxamic acid (642)



To a solution of benzyloxylactam **639** (0.114 g, 0.197 mmol) in EtOH (7 mL) was added Pd/C (~25-50 mg, 10% weight on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature under a positive pressure of hydrogen (1 atm.) until no more starting material was seen by tlc (6 h). The solution was then filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure to give **642** as an orange oil (94 mg, 98%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.67-7.65 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 4.63-4.59 (AB quartet, 2H), 3.91-3.62 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 2.73-2.55 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 2H), 1.97-1.69 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.05 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.3 (s), 135.5 (d), 133.7 (s), 133.6 (s), 129.6 (d), 127.7 (d), 96.4 (t), 64.7 (t), 61.5 (t), 56.6 (d), 55.3 (q), 37.6 (d), 34.1 (t), 32.6 (t), 26.8 (q), 25.7 (t), 22.8 (t), 19.2 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3398-3106

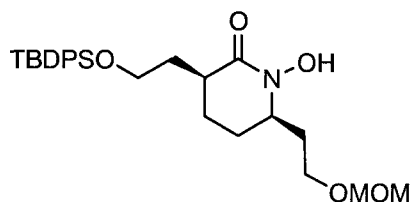
(br), 3068, 3050, 2934, 2859, 1731, 1634, 1473, 1102, 1038. **LRMS** (m/z , relative intensity) 485 (M^+ , 1), 470 ($M^+ - CH_3$, 2), 428 ($M^+ - C_4H_9$, 100), 199 (20). **HRMS** calcd for $C_{27}H_{39}NO_5Si$: 485.2597, found: 485.2590.

***N*-Mesyloxylactam (643)**



Triethylamine (32 μ L, 0.23 mmol), 4-dimethylaminopyridine (7.1 mg, 0.058 mmol) and methanesulfonyl chloride (16 μ L, 0.21 mmol) were added to a cooled (0 $^{\circ}$ C) stirring solution of the hydroxamic acid **642** (94 mg, 0.19 mmol) in dichloromethane (1.9 mL). The resulting mixture was stirred at 0 $^{\circ}$ C for 1 h. The resulting solution was quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (10 mL) and extracted with dichloromethane (3x25 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a pink oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexanes/diethyl ether) to yield **643** as a clear oil (83 mg, 76%). **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.66-7.64 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 6H), 4.62-4.57 (AB quartet, 2H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.85-3.62 (m, 2H), 3.60 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.35 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.19-1.95 (m, 2H), 1.93-1.53 (m, 4H), 1.05 (s, 9H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171.9 (s), 135.5 (d), 133.6 (s), 133.5 (s), 129.7 (d), 127.7 (d), 96.5 (t), 64.4 (t), 62.4 (d), 61.2 (t), 55.4 (q), 40.3 (d), 39.1 (q), 33.5 (t), 31.1 (t), 26.8 (q), 26.5 (t), 22.7 (t), 19.2 (s). **IR** (neat, NaCl) ν (cm^{-1}) 3080, 3050, 2934, 2877, 1694, 1473, 1428, 1376, 1185, 1106, 1035. **LRMS** (m/z , relative intensity) 506 ($M^+ - C_4H_9$, 100), 199 (30). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{32}NO_7SSi$ ($M^+ - C_4H_9$): 506.1669, found: 506.1654.

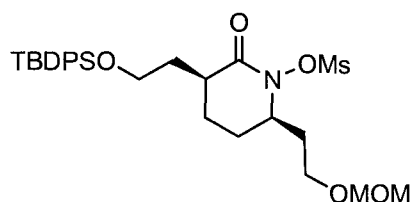
Hydroxamic acid (644)



To a solution of benzyloxylactam **640** (77.1 mg, 0.134 mmol) in EtOH (13 mL) was added Pd/C (~25-50 mg, 10% weight on activated carbon). The reaction mixture was then allowed to stir at room

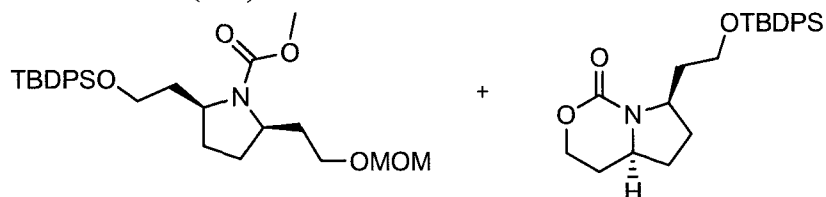
temperature under a positive pressure of hydrogen (1 atm.) until no more starting material was seen by tlc (10 h). The solution was then filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure to give **644** as an orange oil (65 mg, quantitative)* containing diisopropyl hydrazodiformate. *Yield based on ¹H NMR ratio between product and impurity. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.63-7.60 (m, 4H), 7.42-7.31 (m, 6H), 4.59-4.54 (AB quartet, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.79-3.53 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 3H), 1.70-1.50 (m, 3H), 1.01 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.9 (s), 135.5 (d), 133.4 (s), 129.7 (d), 127.7 (d), 96.3 (t), 65.3 (t), 60.9 (t), 56.6 (d), 55.2 (q), 37.8 (d), 34.8 (t), 31.5 (t), 26.8 (q), 25.4 (t), 23.0 (t), 19.1 (s). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3469-3177 (br), 2982, 2941, 2881, 1626, 1514, 1237, 1106, 1035. LRMS (*m/z*, relative intensity) 485 (M⁺, 1), 470 (M⁺-CH₃, 1), 428 (M⁺-C₄H₉, 100), 200 (20). HRMS calcd for C₂₇H₃₉NO₅Si: 485.2597, found: 485.2590.

***N*-Mesyloxylactam (645)**



Triethylamine (25 μL, 0.18 mmol), 4-dimethylaminopyridine (5.5 mg, 0.045 mmol) and methanesulfonyl chloride (13 μL, 0.17 mmol) were added to a cooled (0 °C) stirring solution of the hydroxamic acid **644** (73 mg, 0.15 mmol) in dichloromethane (1.5 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1h. The resulting solution was quenched with a 0.5 N aqueous HCl solution (10 mL) and extracted with dichloromethane (3x25 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a pink oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel (1:1 to 1:2 hexanes/diethyl ether) to yield **645** as a clear oil (44 mg, 52% (86% brsm)). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.66-7.64 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 4.63-4.58 (AB quartet, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.77-3.56 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 3H), 1.05 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.7 (s), 135.5 (d), 133.3 (s), 133.2 (s), 129.8 (d), 127.7 (d), 96.4 (t), 65.0 (t), 62.5 (d), 60.7 (t), 55.3 (q), 40.5 (d), 39.0 (q), 33.0 (t), 30.8 (t), 26.8 (q), 26.2 (t), 22.7 (t), 19.1 (s). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3072, 3042, 2941, 2855, 1701, 1372, 1185, 1110, 1038. LRMS (*m/z*, relative intensity) 532 (M⁺-CH₃O, 2), 506 (M⁺-C₄H₉, 5), 366 (100). HRMS calcd for C₂₄H₃₂NO₇SSi (M⁺-C₄H₉): 506.1669, found: 506.1654.

Carbamate (646) and urethane (647)



N-Mesyloxylactam **643/645** (70 mg, 0.12 mmol) was dissolved in DCM (20 mL) in a quartz reaction chamber, which was lowered into a Rayonet® reactor chamber equipped with a 254 nm UV lamps. The reaction mixture was then exposed to UV light at -78 °C under an N₂ atmosphere until no more starting material was seen by tlc (5.5 h). The solution was then transferred to a flask containing a mixture MeOH (5 mL) and Et₃N (0.5 mL). The reaction mixture was allowed to stir overnight (16 h). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give an orange oil. The solution was then concentrated to a light yellow oil. The oil was dissolved with dichloromethane (30 mL) and washed with H₂O (30 mL). The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane (30 mL). The organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was taken up in dichloromethane and purified by flash chromatography on silica gel (4:1 to 1:2 hexanes/ EtOAc) to yield **646** as a clear oil (6 mg, 10%) and **647** as a light yellow oil (23 mg, 44%).

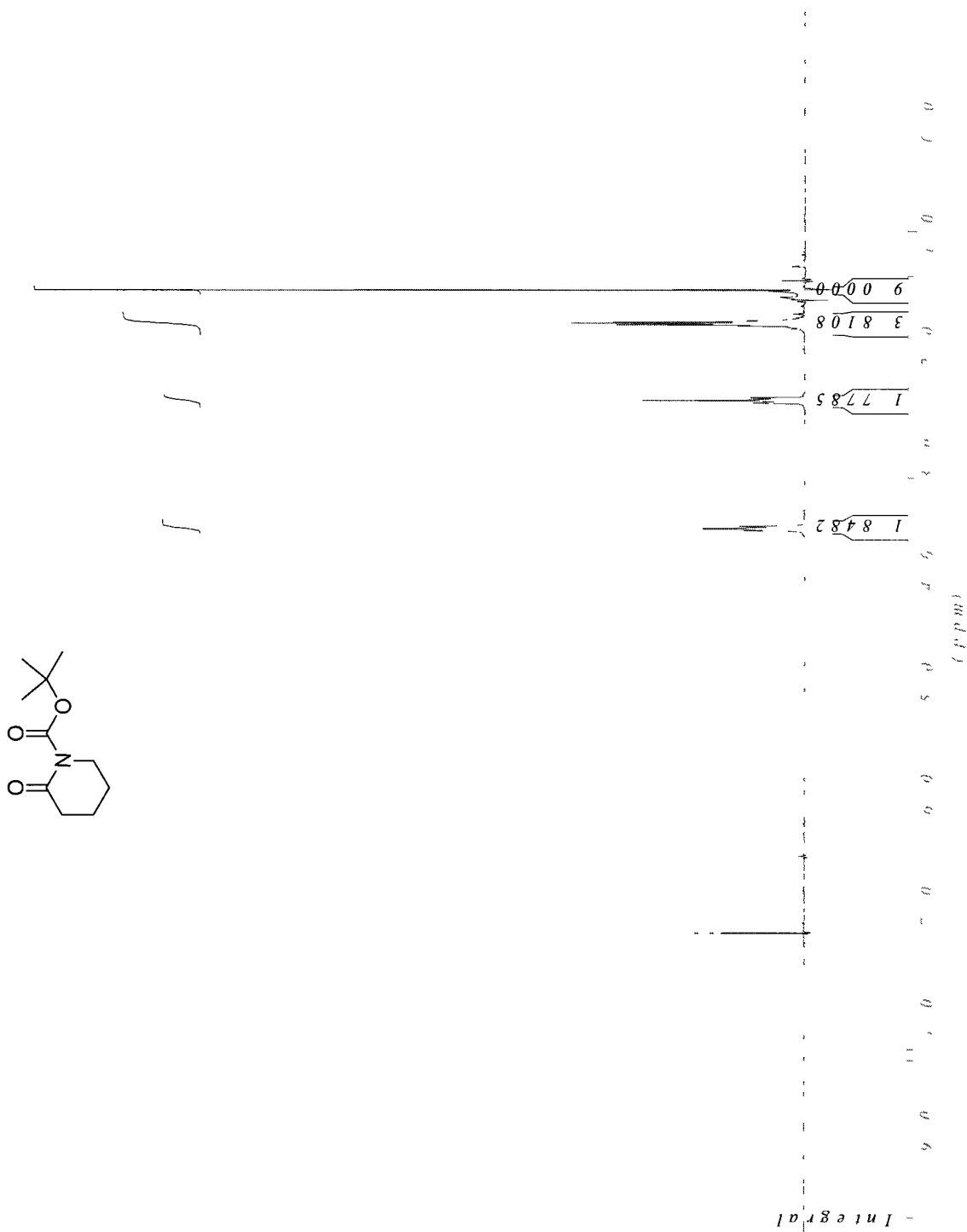
646: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.68-7.65 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 4.63-4.58 (AB quartet, 2H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.55 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.36 (s, 3H), 2.27-1.99 (m, 4H), 1.95-1.44 (m, 4H), 1.05 (s, 9H). ¹³C NMR (100.7 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.2 (s), 135.8 (d), 134.1 (s), 129.8 (d), 127.9 (d), 96.6 (t), 65.6 (t), 61.9 (d), 61.9 (d), 55.4 (q), 52.3 (q), 52.3 (t), 35.9 (t), 35.9 (t), 30.1 (t), 27.1 (q), 26.3 (t), 19.4 (s). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 2949, 2926, 2877, 2855, 1698, 1447, 1383, 1102. LRMS (*m/z*, relative intensity) 442 (M⁺-C₄H₉, 100), 412 (10), 366 (20), 294 (25), 213 (30), 183 (35). HRMS calcd for C₂₄H₃₂NO₅Si (M⁺-C₄H₉): 442.2050, found: 442.2057.

647: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.67-7.65 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 4.37 (ddd, 1H, *J* = 12.9, 5.0, 1.1 Hz), 4.15 (ddd, 1H, *J* = 12.9, 12.9, 3.3 Hz), 3.98 (ddd, 1H, *J* = 8.8, 8.8, 2.2 Hz), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.47 (ddt, 1H, *J* = 16.0, 8.8, 3.3 Hz), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 3H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.69-1.41 (m, 3H), 1.04 (s, 9H). ¹³C NMR (77.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151.8 (s), 135.6 (d), 133.6 (s), 129.6 (d), 127.6 (d), 67.1 (t), 62.1 (t), 56.8 (d), 56.7 (d), 35.0 (t), 30.6 (t), 29.0 (t), 28.3 (t), 26.8 (q), 19.1 (s). IR (neat, NaCl) ν (cm⁻¹) 3072, 3050, 2964, 2934, 2859, 1694, 1473, 1424, 1342, 1293, 1188,

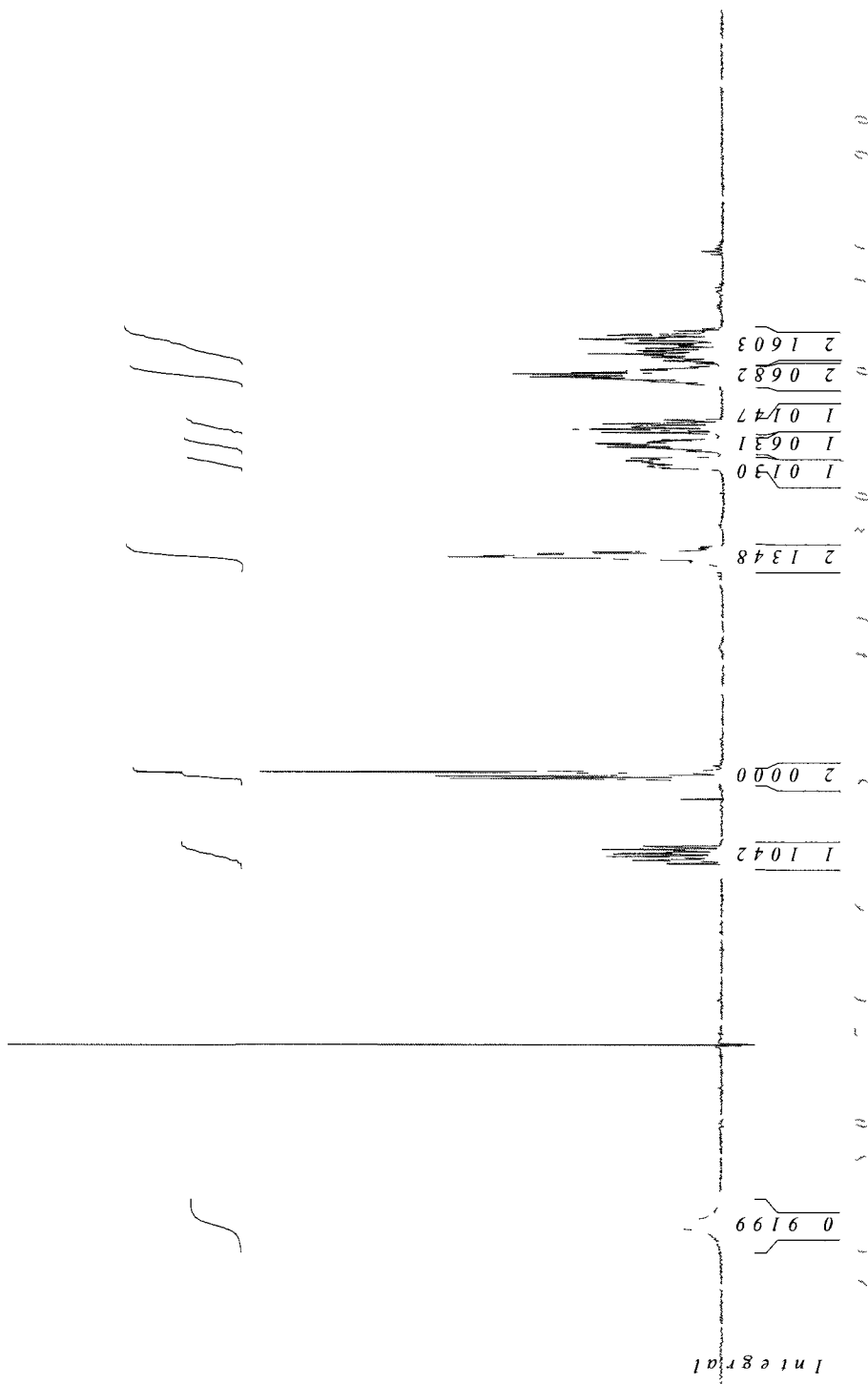
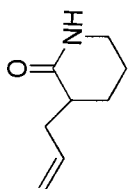
1110, 1091 . **LRMS** (m/z , relative intensity) 366 ($M^+ - C_4H_9$, 100), 320 (15), 294 (60), 197 (30), 183 (35). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{24}NO_3Si$ ($M^+ - C_4H_9$): 366.1525, found: 366.1533.

ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS ET
CARBONES

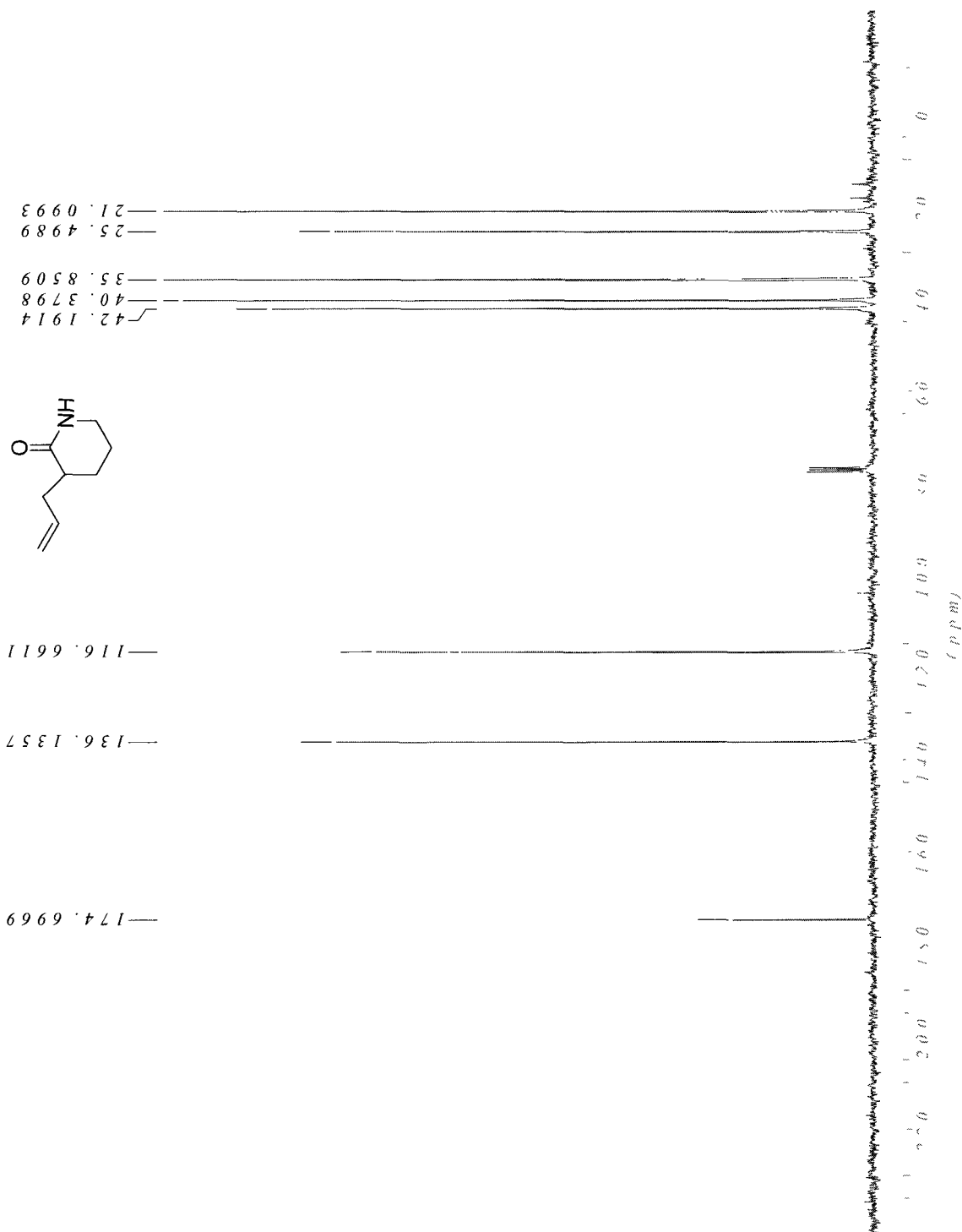
tert-Butyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (197)



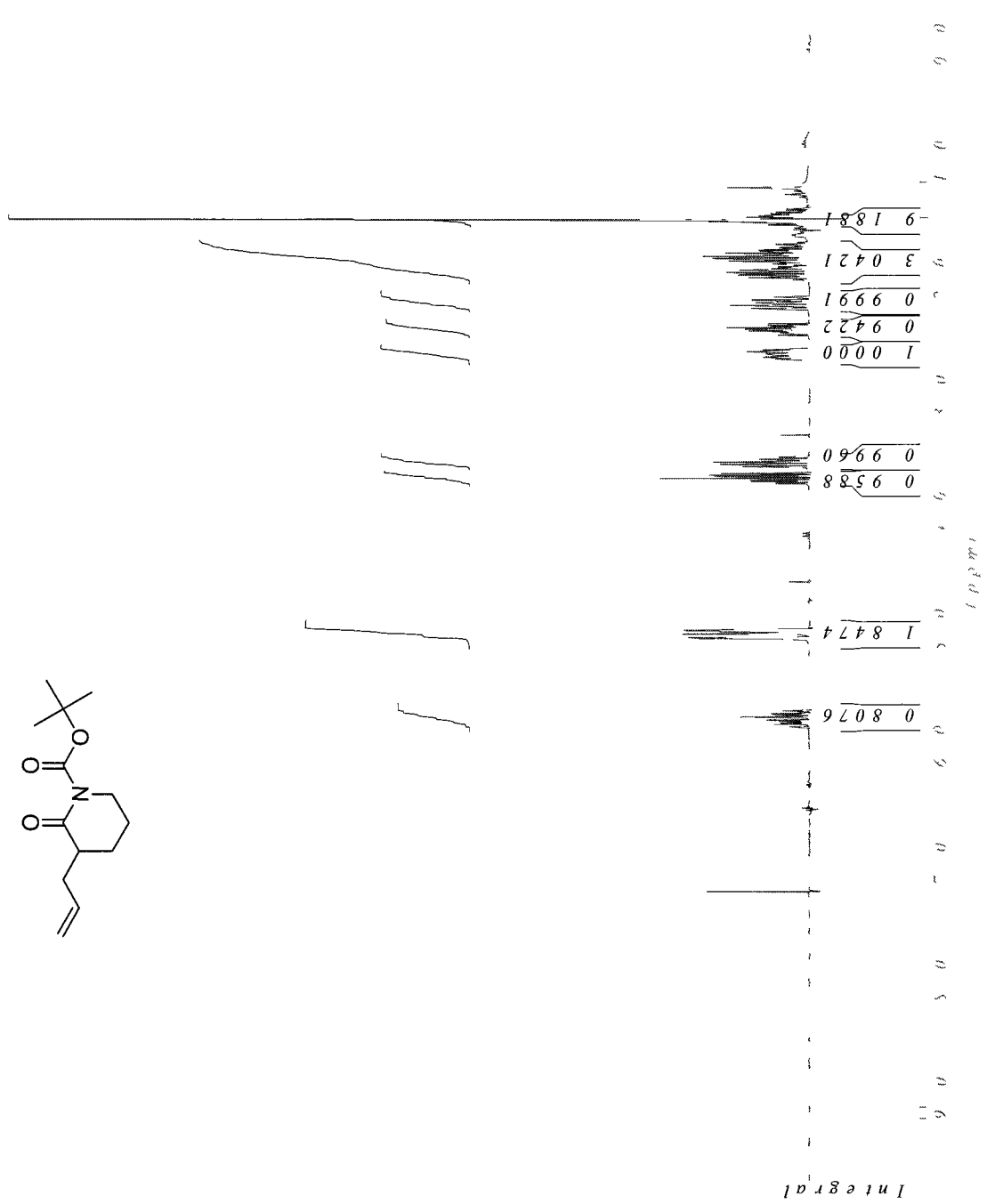
3-Allylpiperidin-2-one (198)



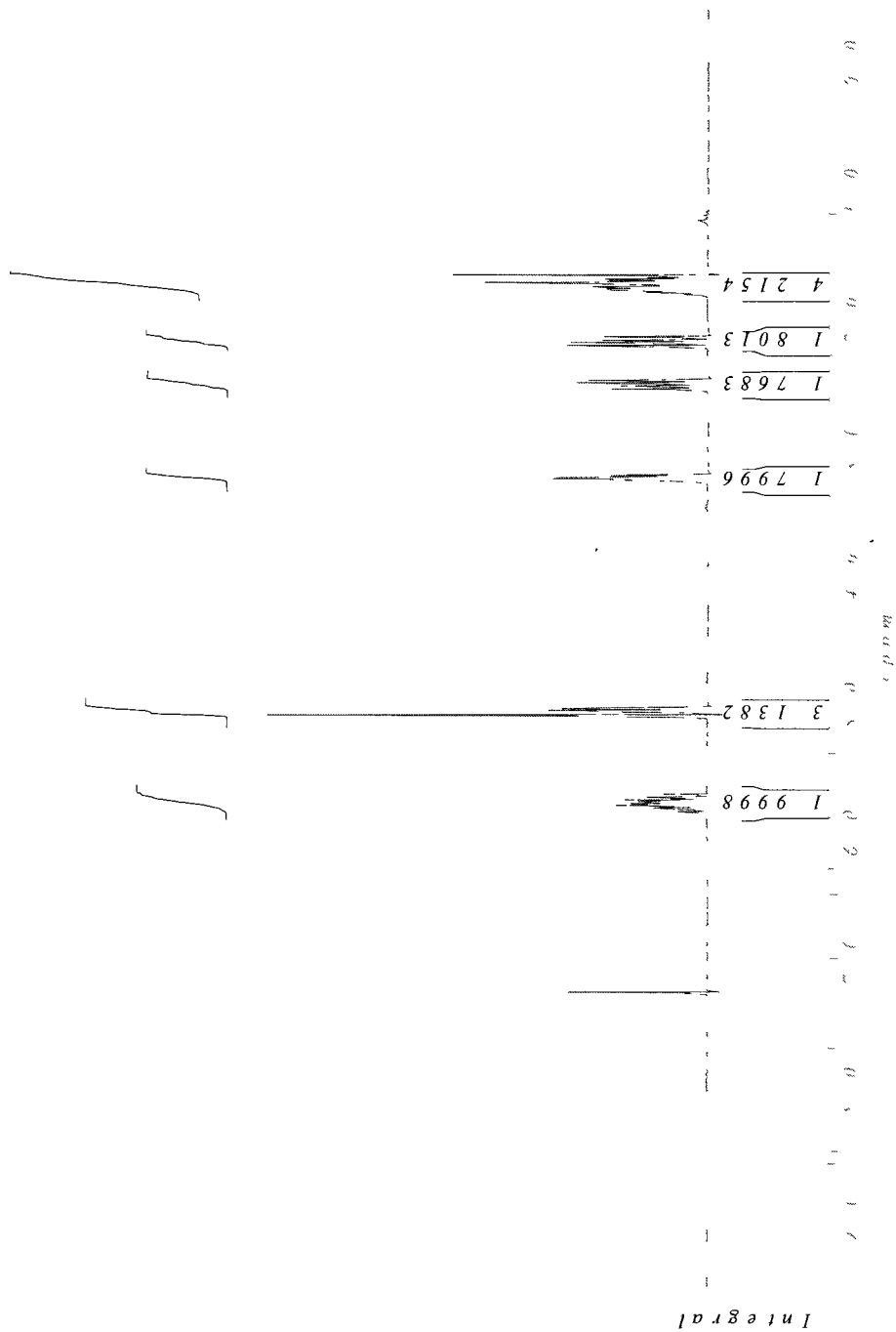
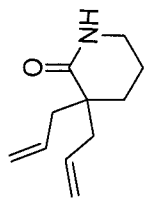
3-Allylpiperidin-2-one (198)



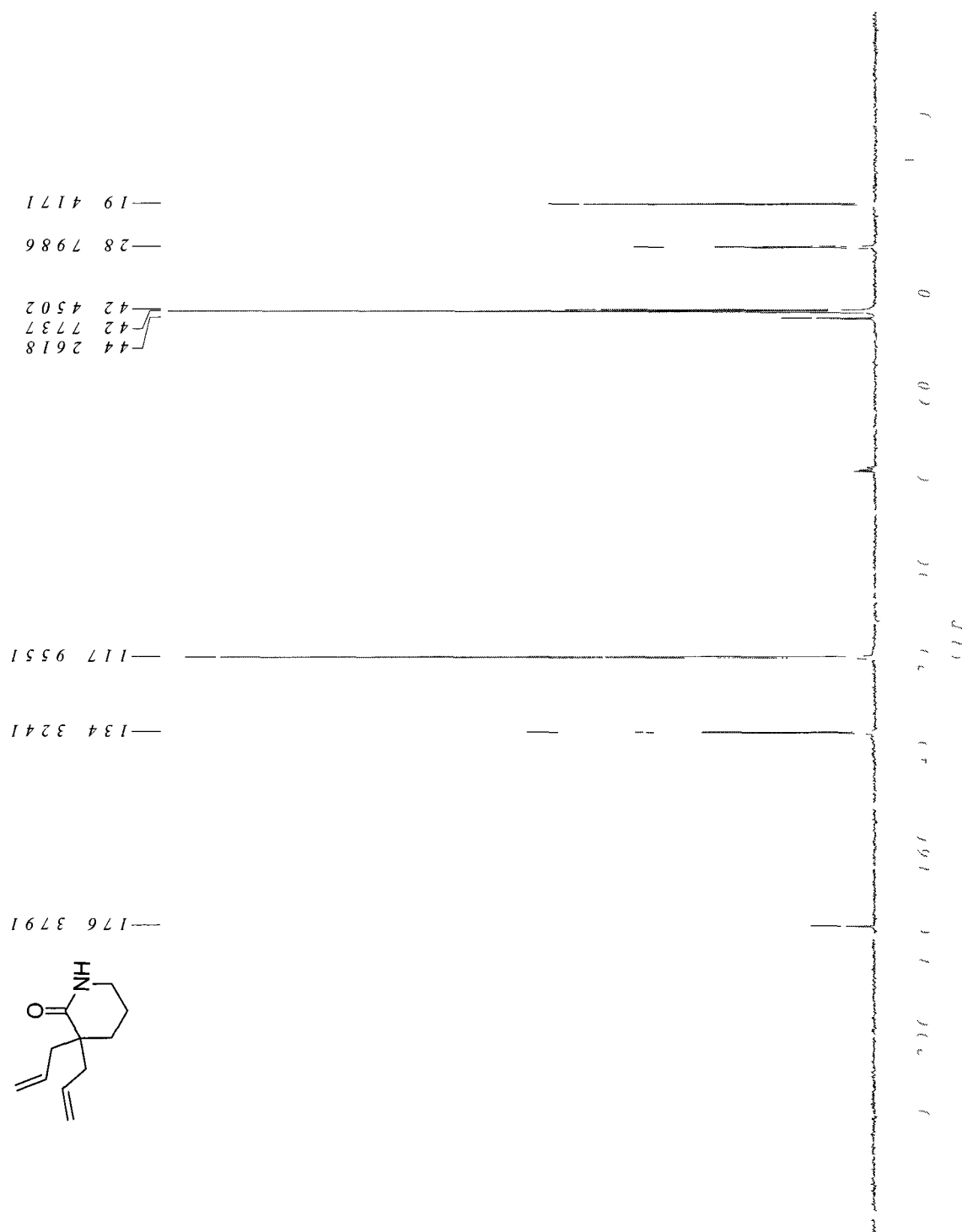
tert-Butyl 3 allyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate(199)



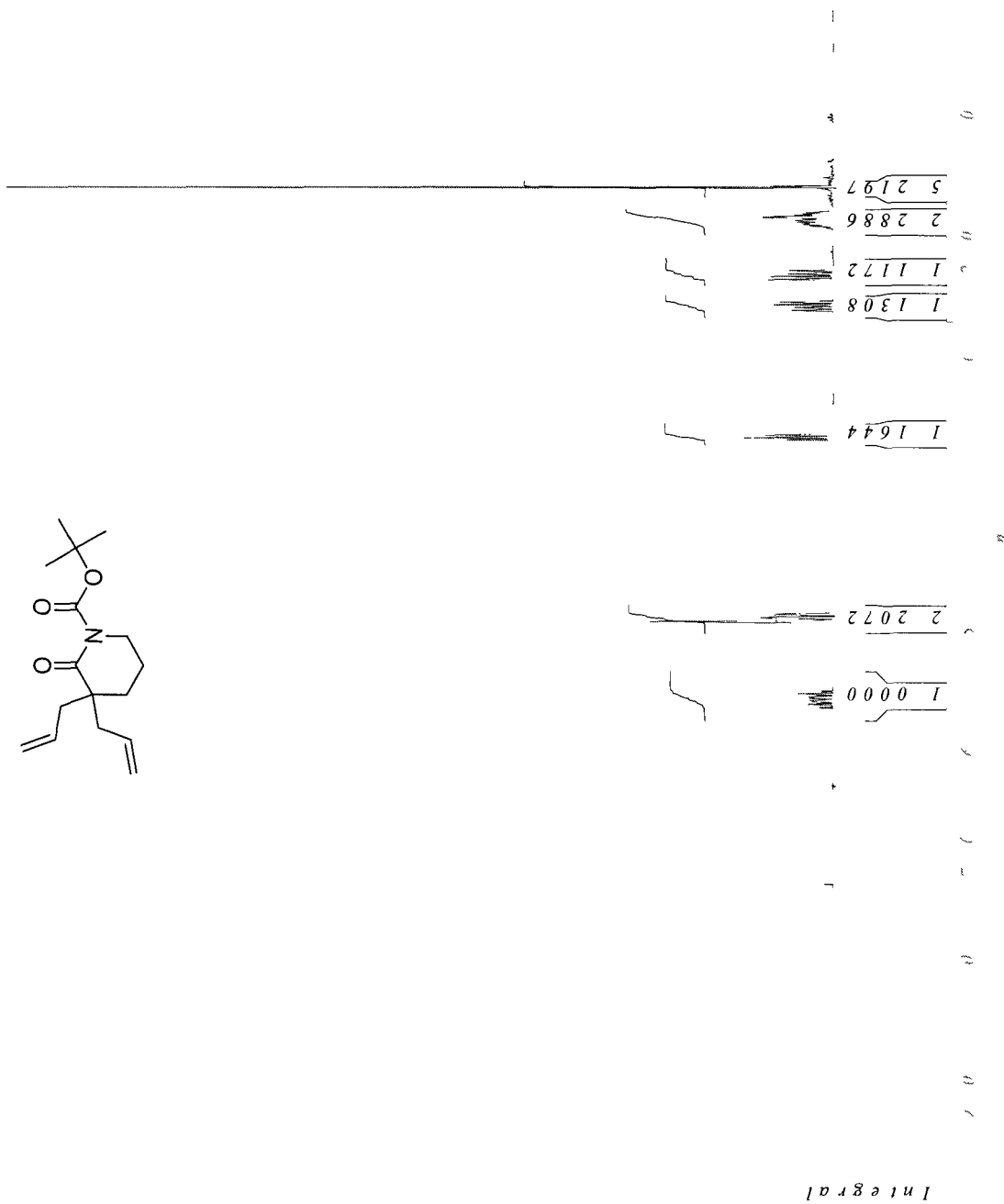
3-Diallylpiperidin-2-one (200)



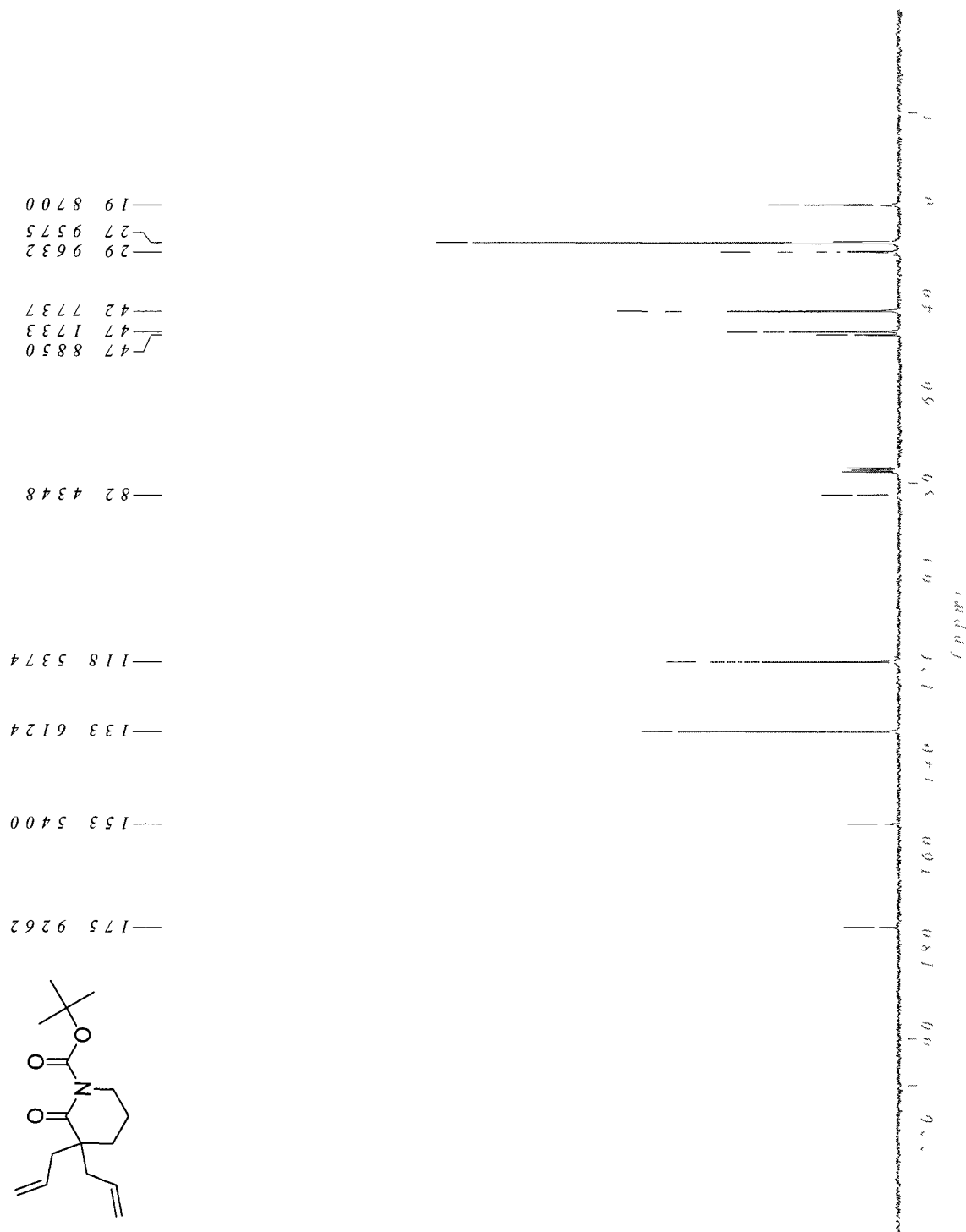
3-Diallylpiperidin-2-one (200)



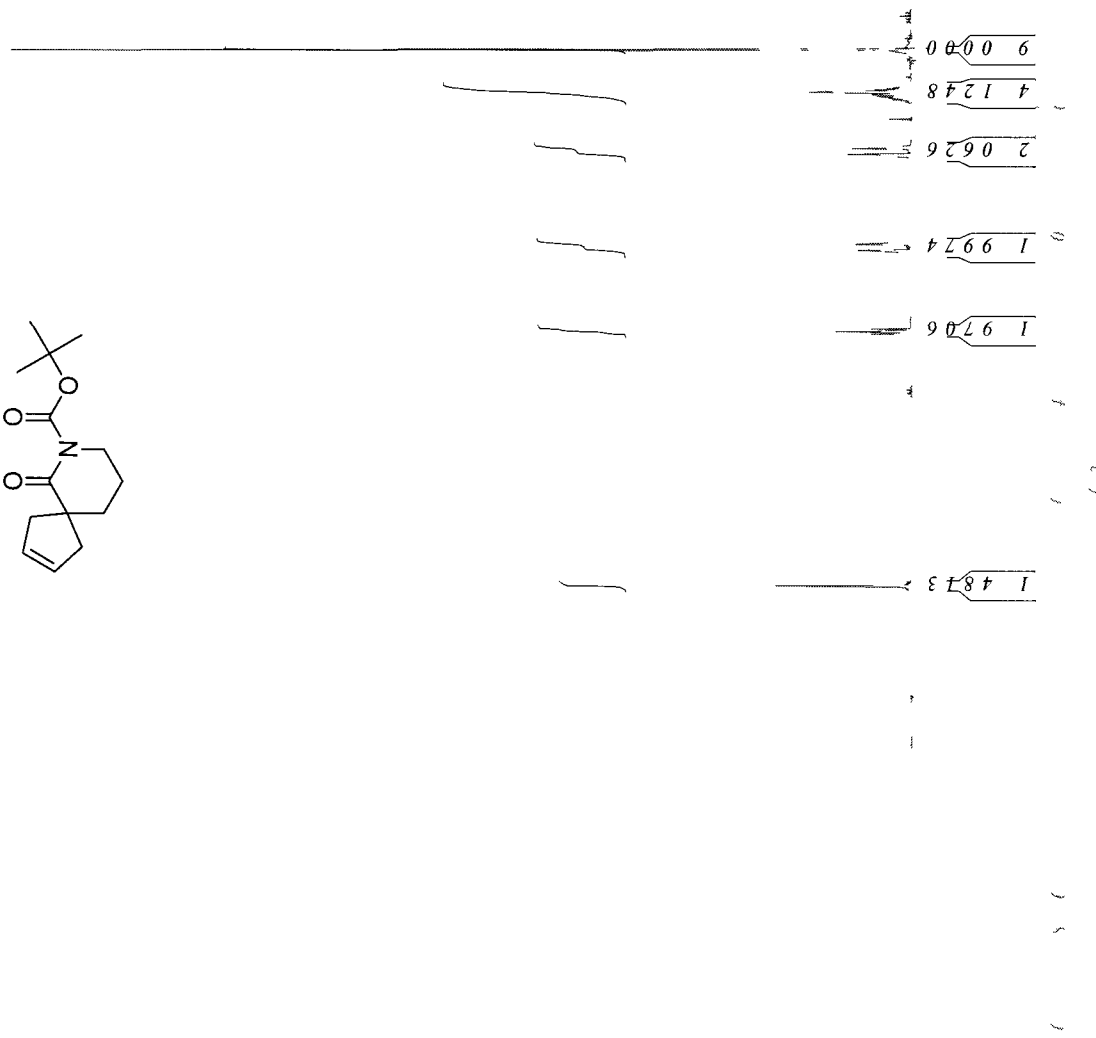
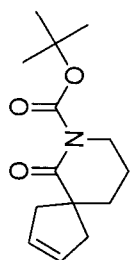
tert-Butyl 3,3-diallyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (201)



tert-Butyl 3,3-diallyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (201)

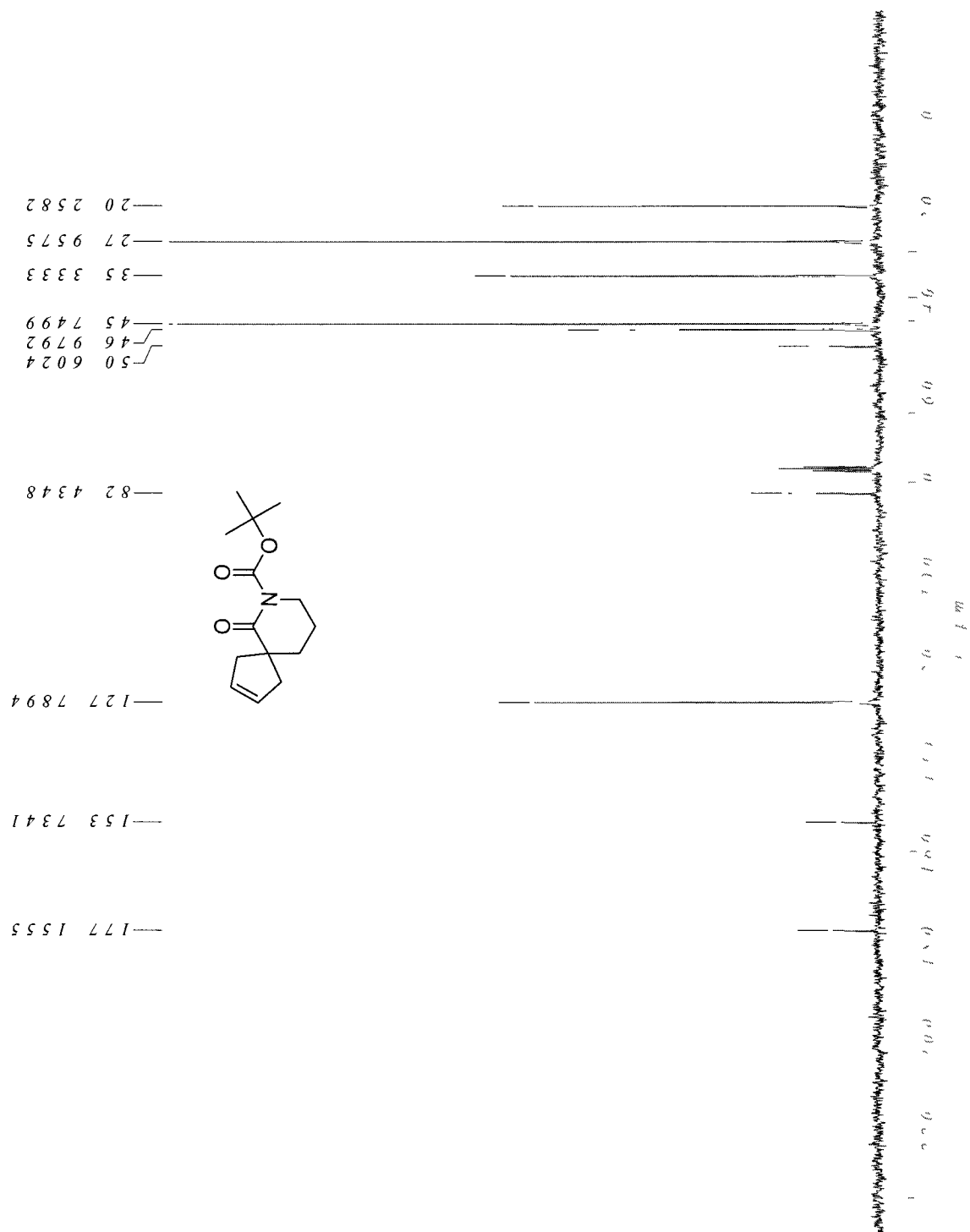


Spiro cyclopentenylcarboxylate (202)

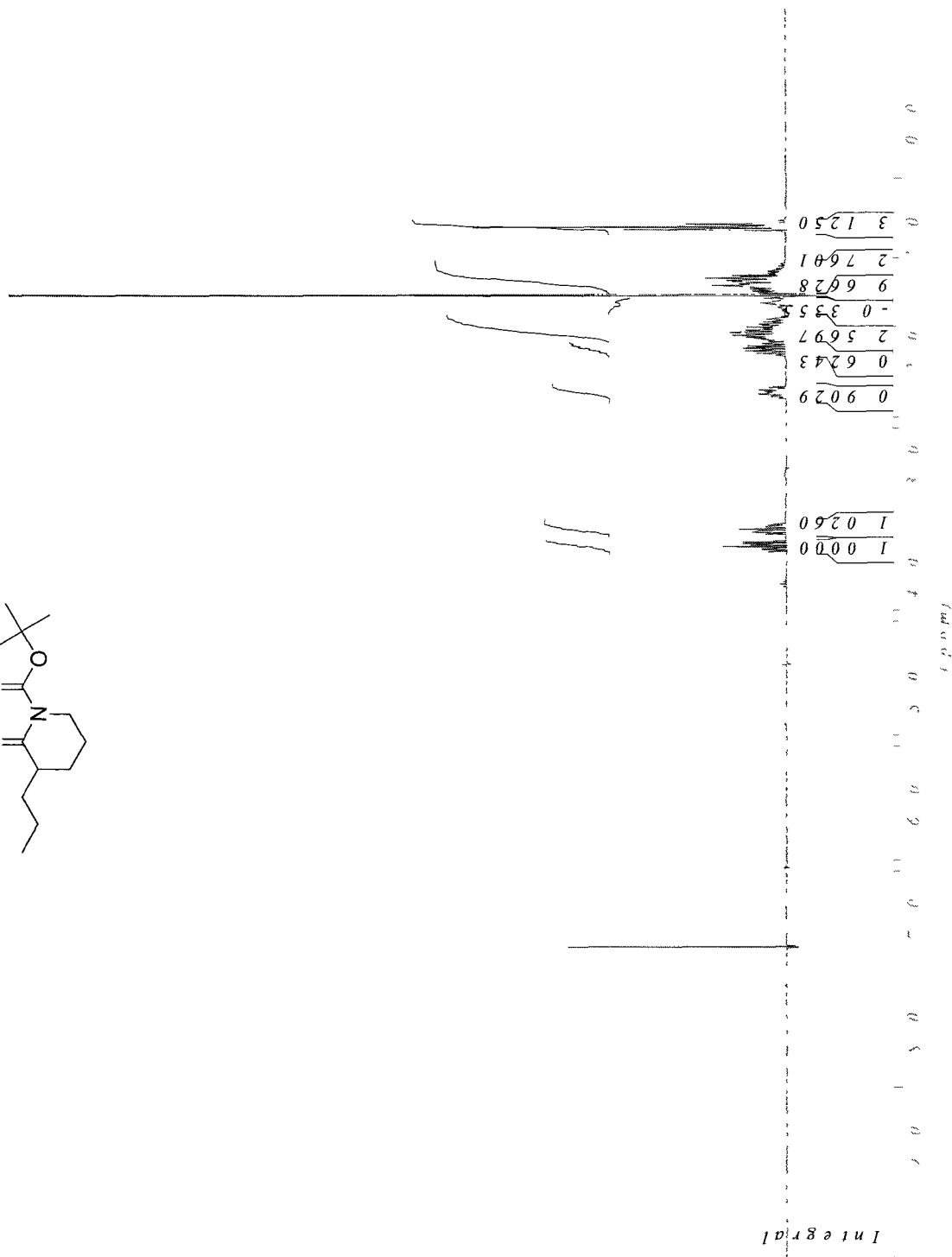
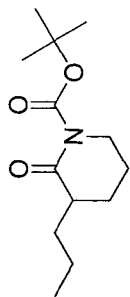


Infrared

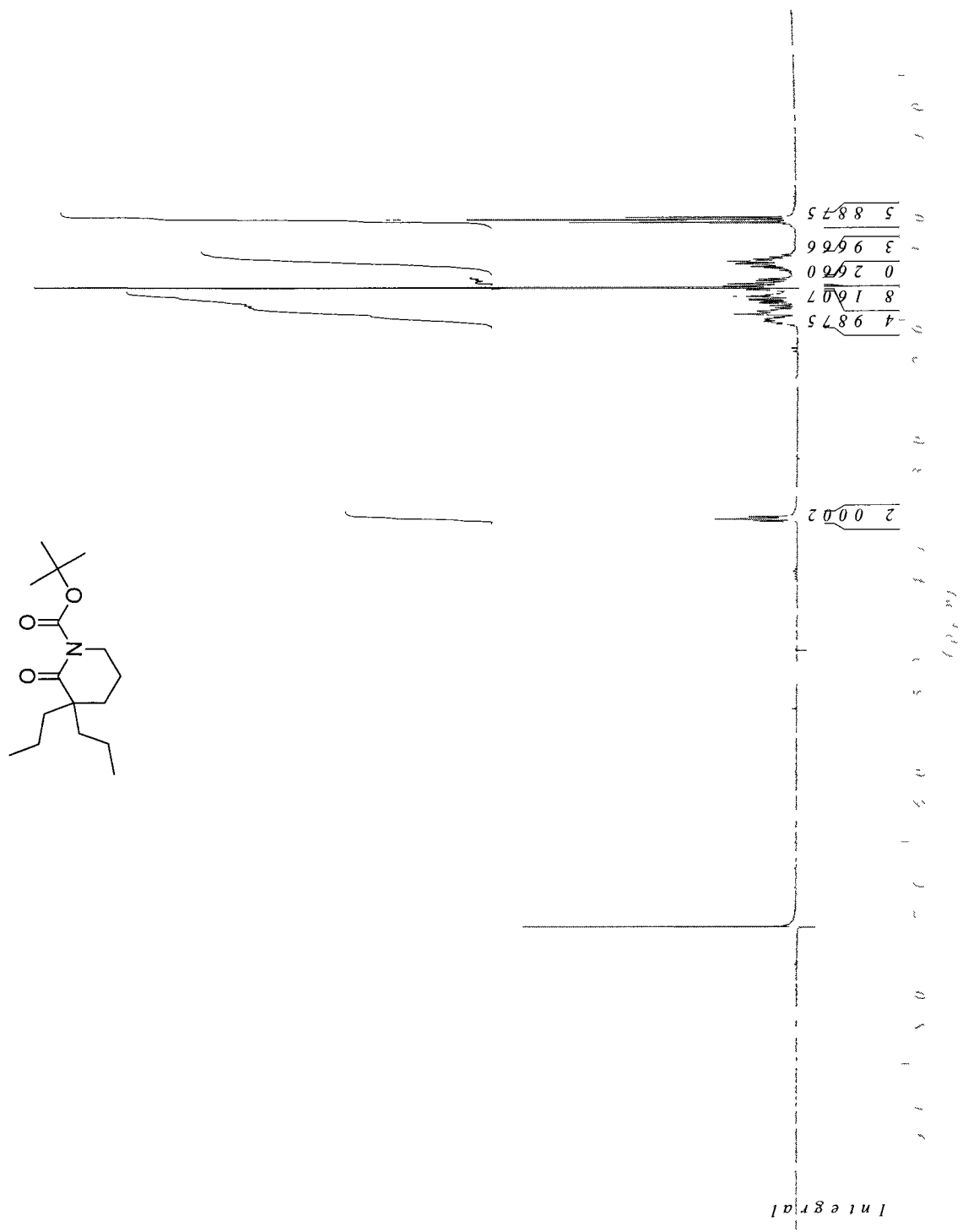
Spiro cyclopentenylcarboxylate (202)



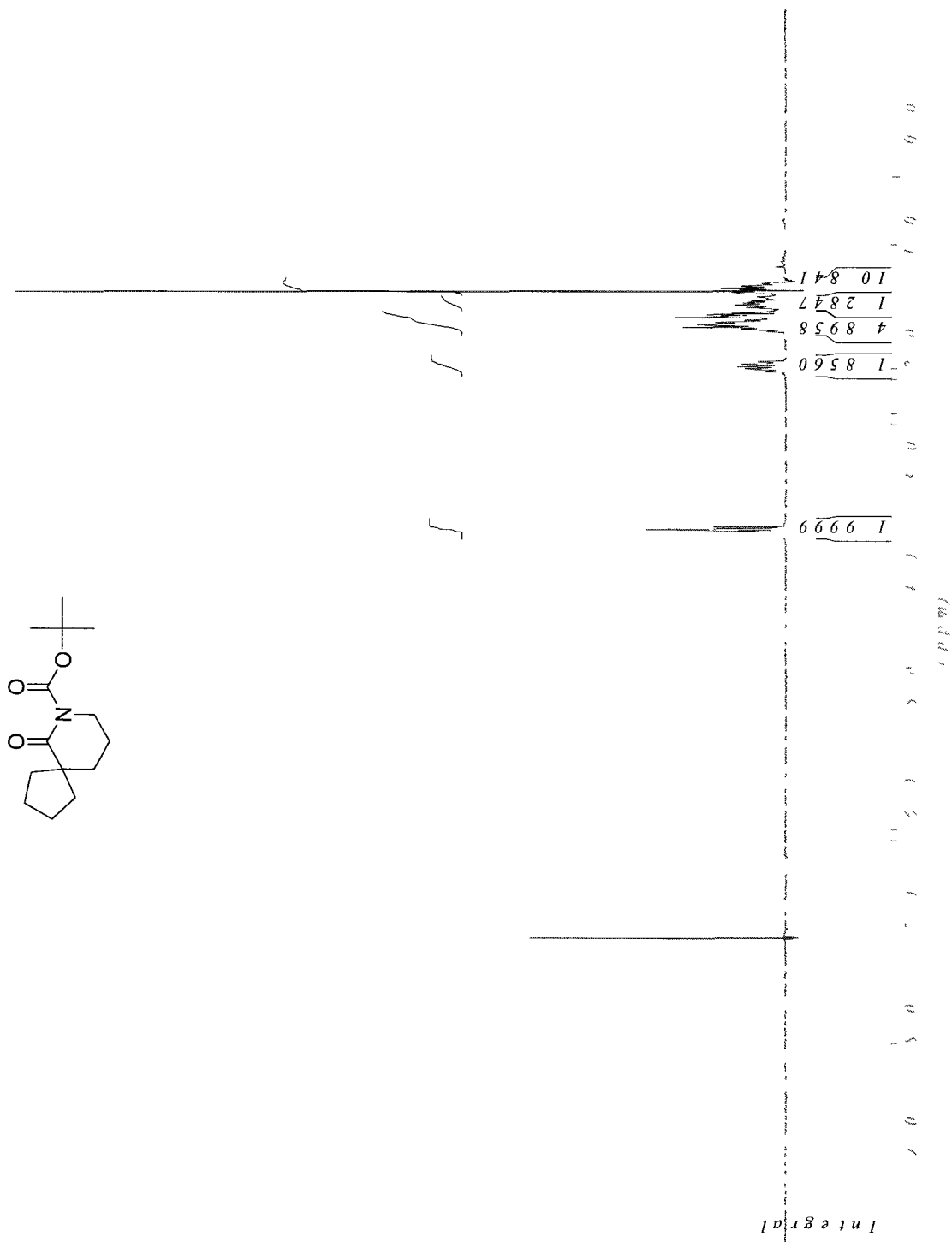
tert-Butyl 2-oxo-3-propylpiperidine-1-carboxylate (203)



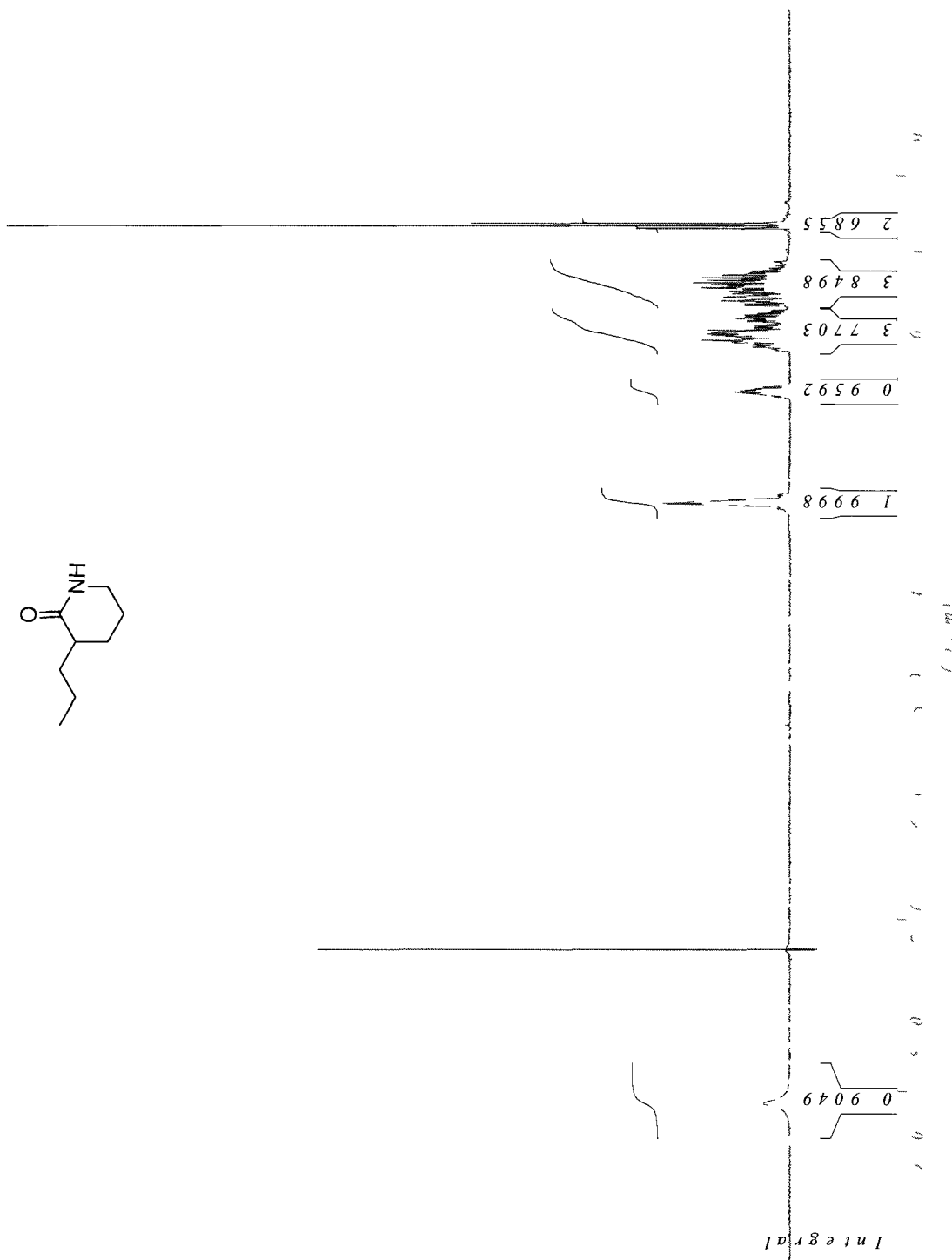
tert-Butyl 2-oxo-3,3-dipropylpiperidine-1-carboxylate (204)



Spiro cyclopentanylcarboxylate (205)

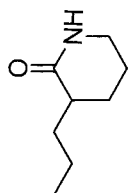


3-Propylpiperidin-2-one (206)

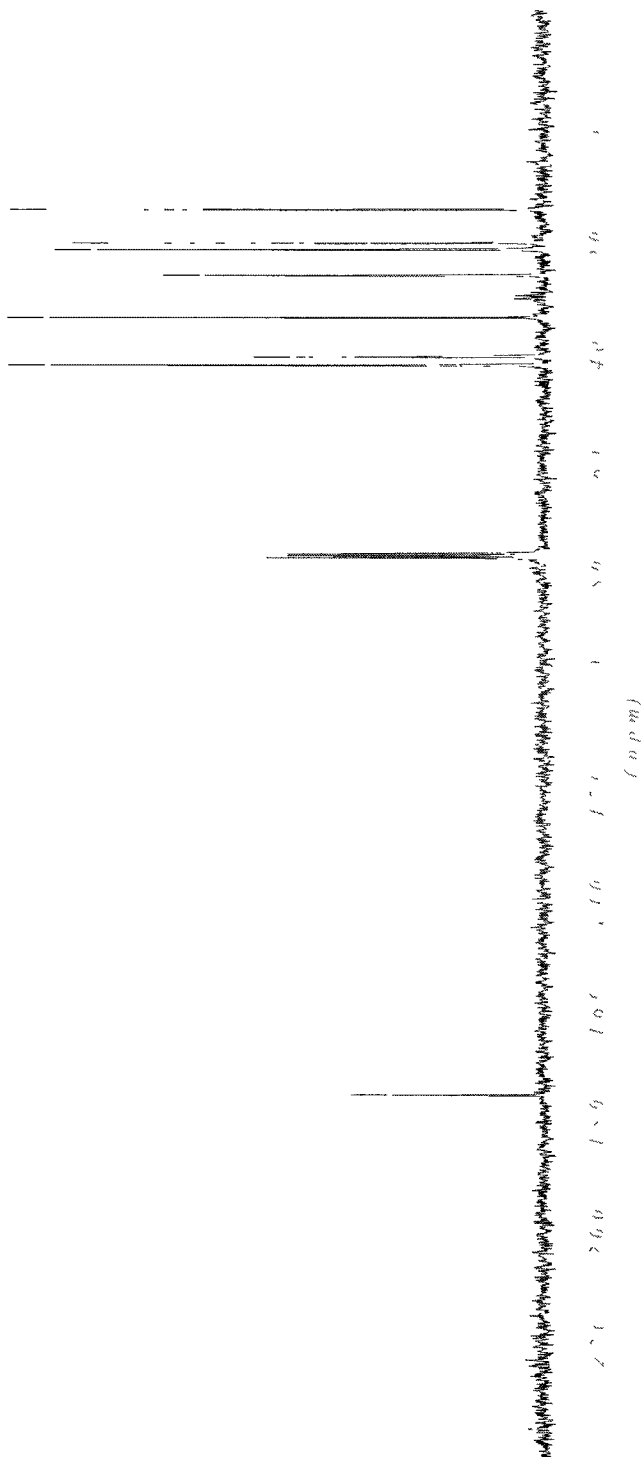


3-Propylpiperidin-2-one (206)

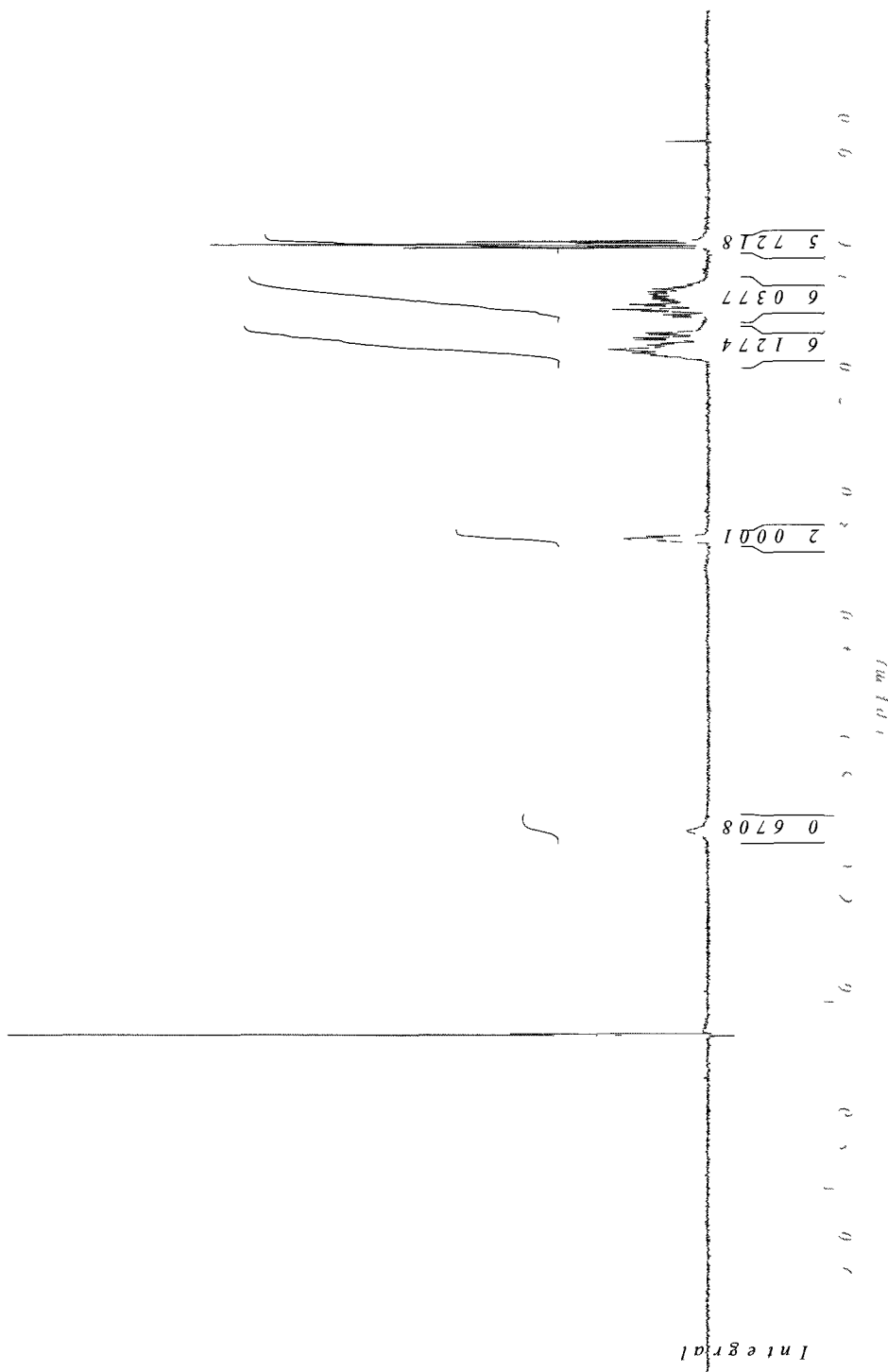
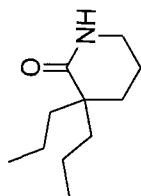
42 3208
40 7680
33 6511
26 0165
21 2287
20 0641
13 9823



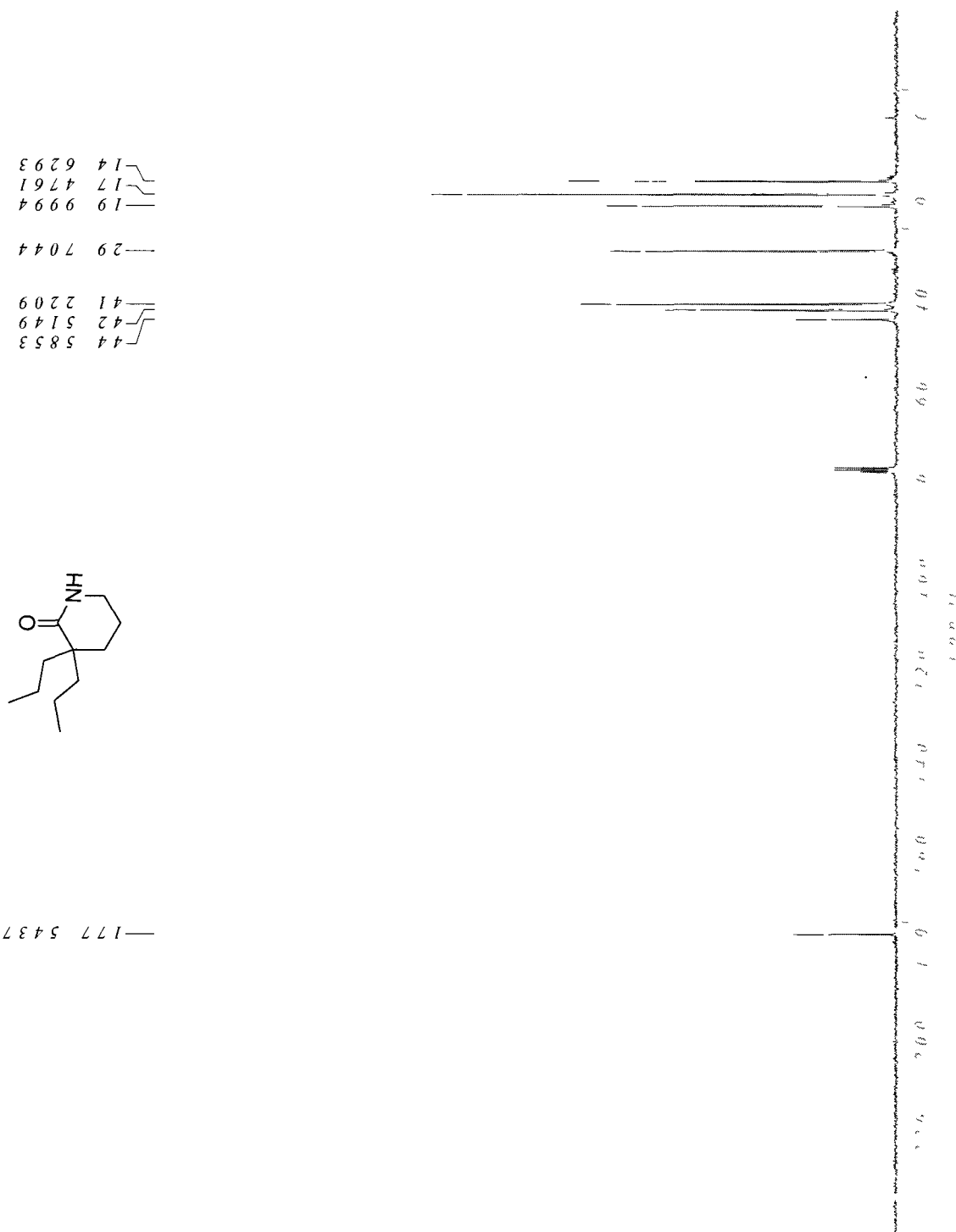
175 4086



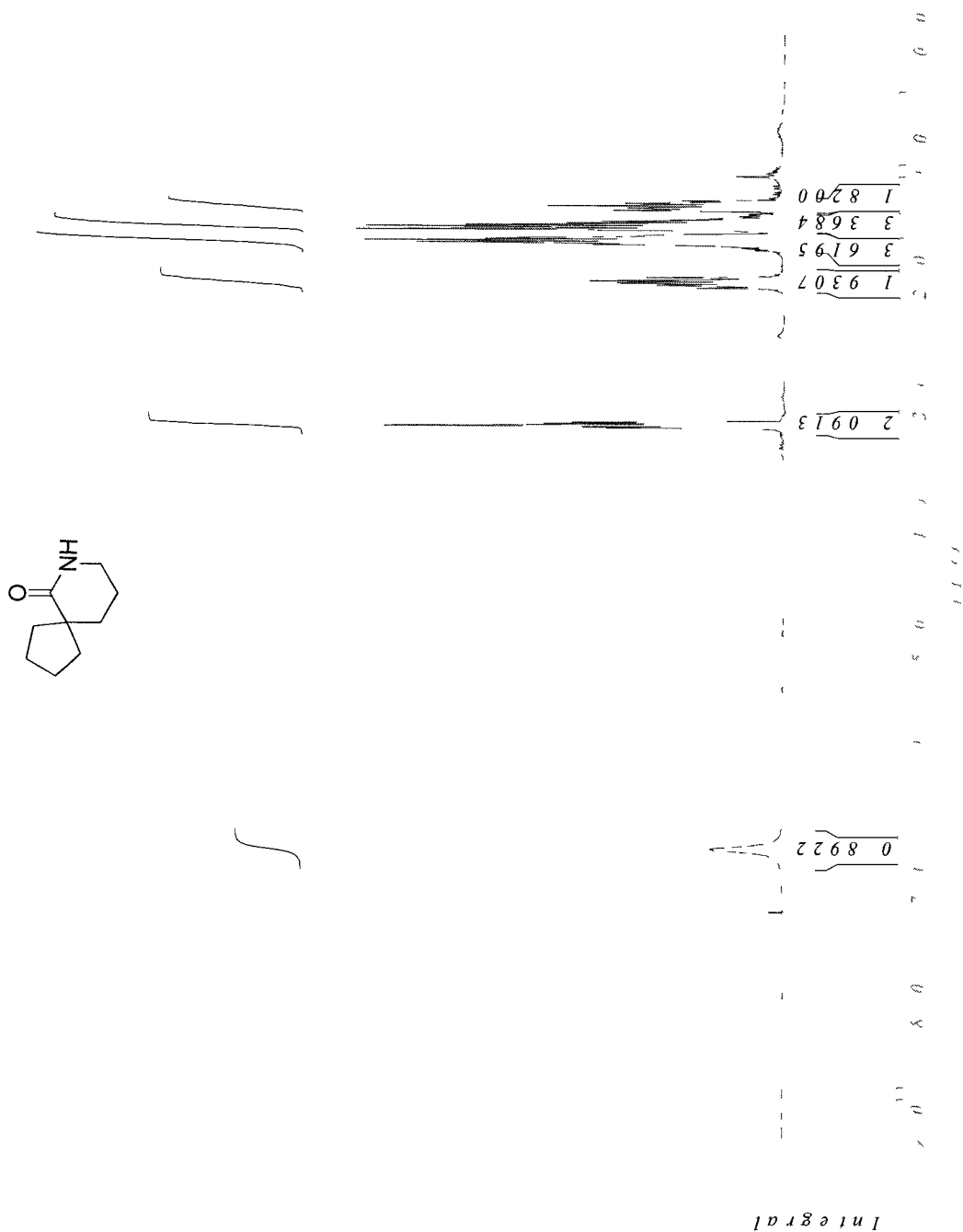
3,3-Dipropylpiperidin-2-one (207)



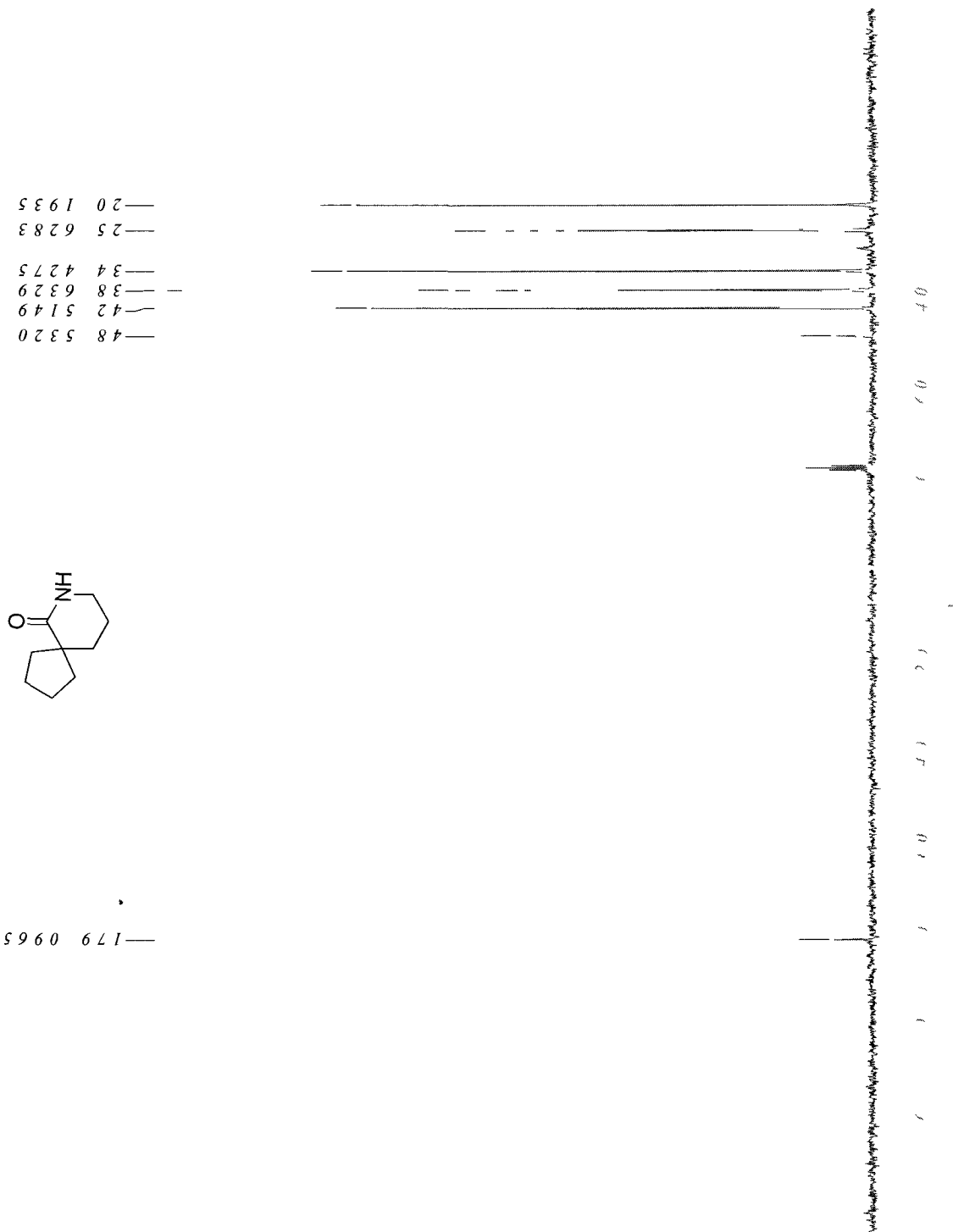
3,3-Dipropylpiperidin-2-one (207)



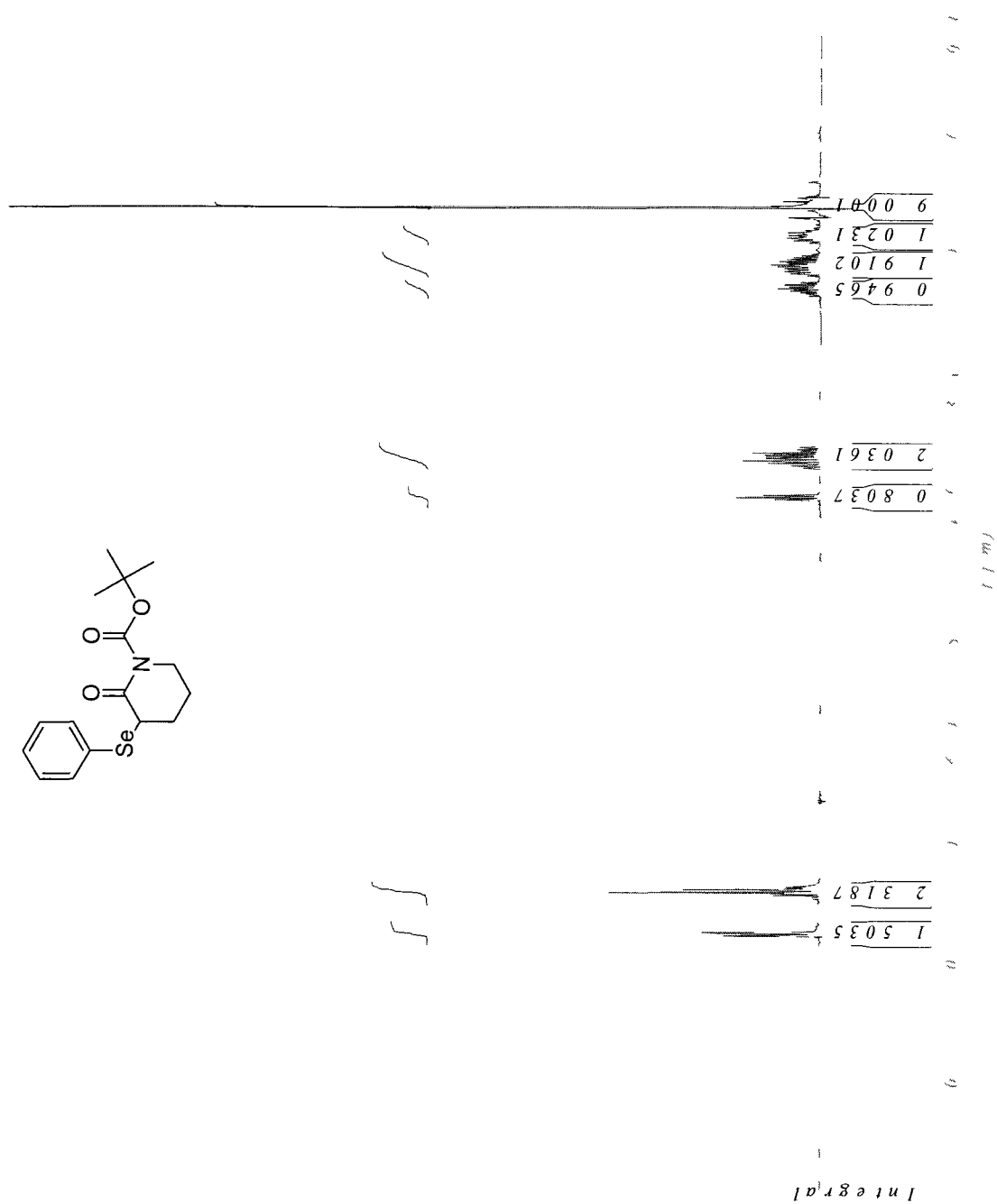
Spiro cyclopentanamide (208)



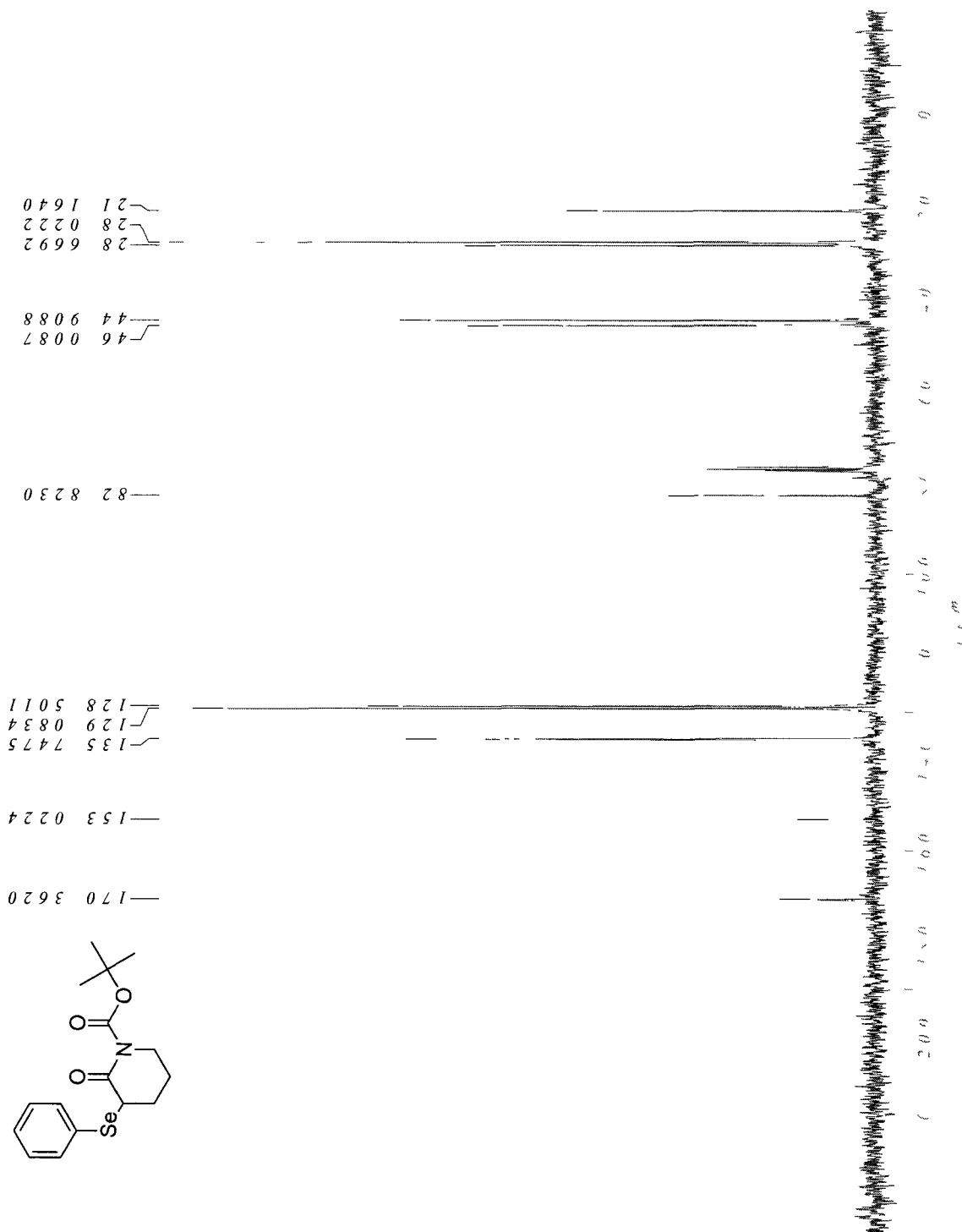
Spiro cyclopentanamide (208)



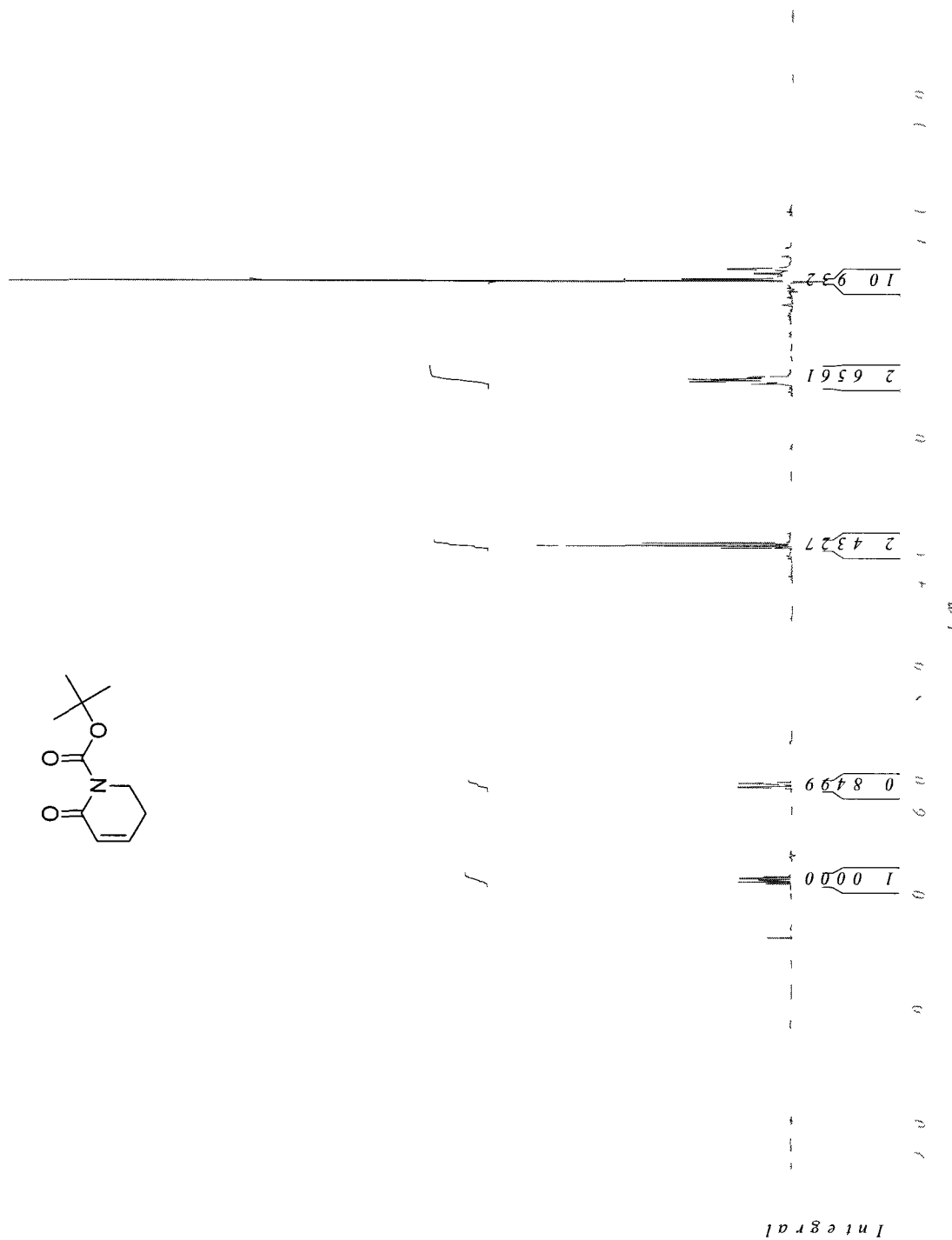
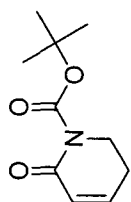
tert-Butyl 2-oxo-3-(phenylselenenyl)piperidine-1-carboxylate (209)



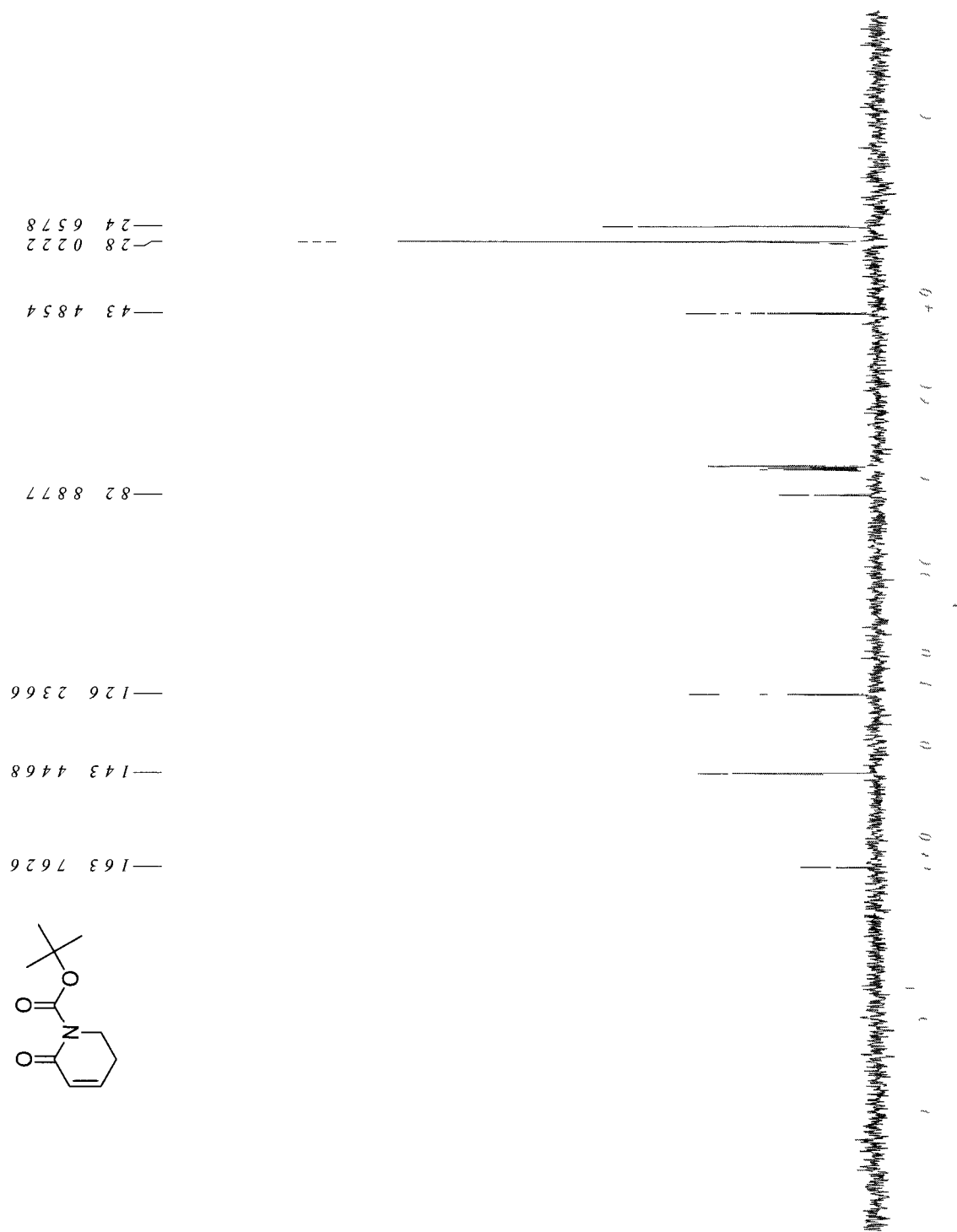
tert-Butyl 2-oxo-3-(phenylselenenyl)piperidine-1-carboxylate (209)



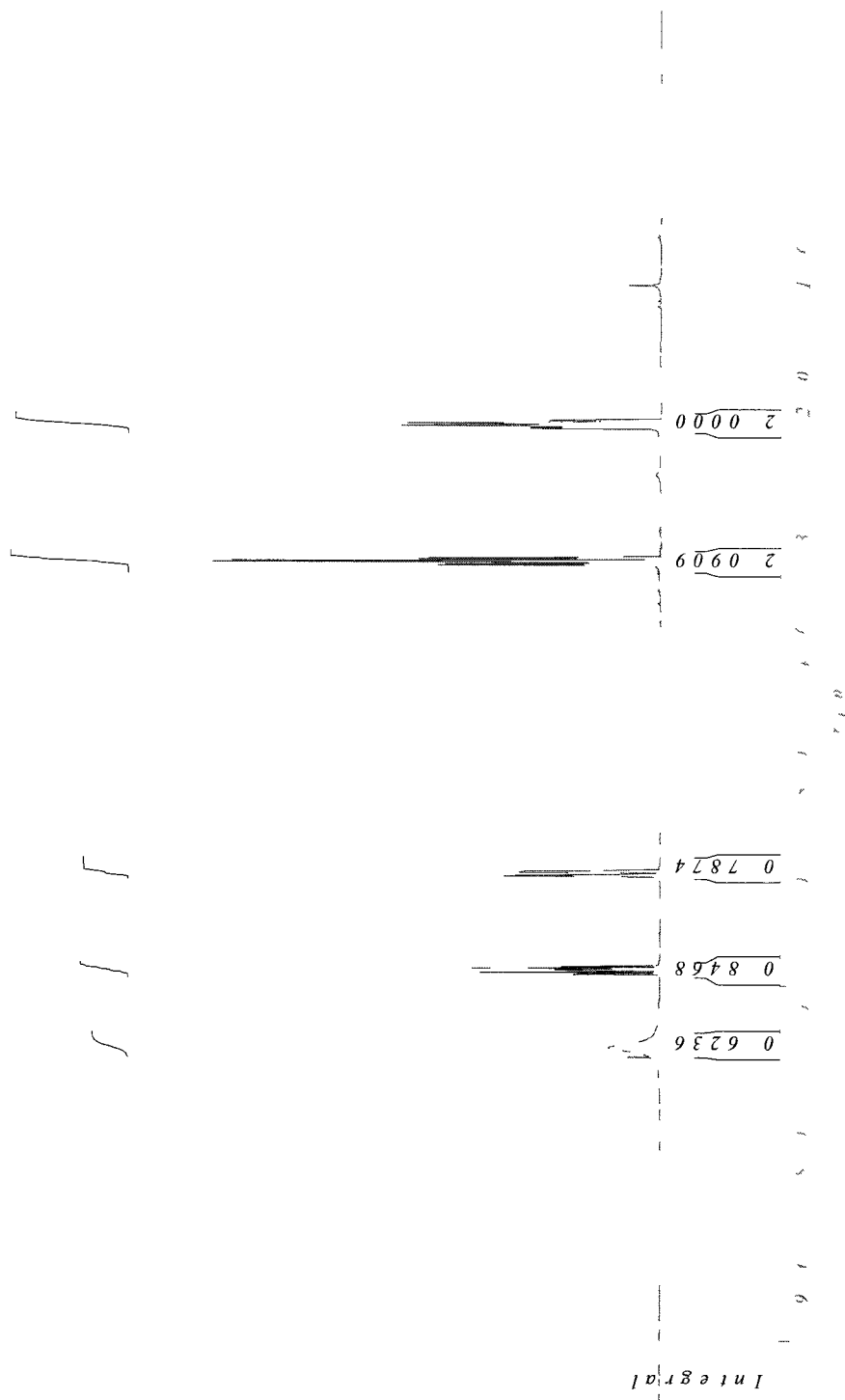
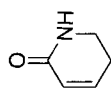
***tert*-Butyl 5,6-dihydro-2-oxopyridine-1(2*H*)-carboxylate (210)**



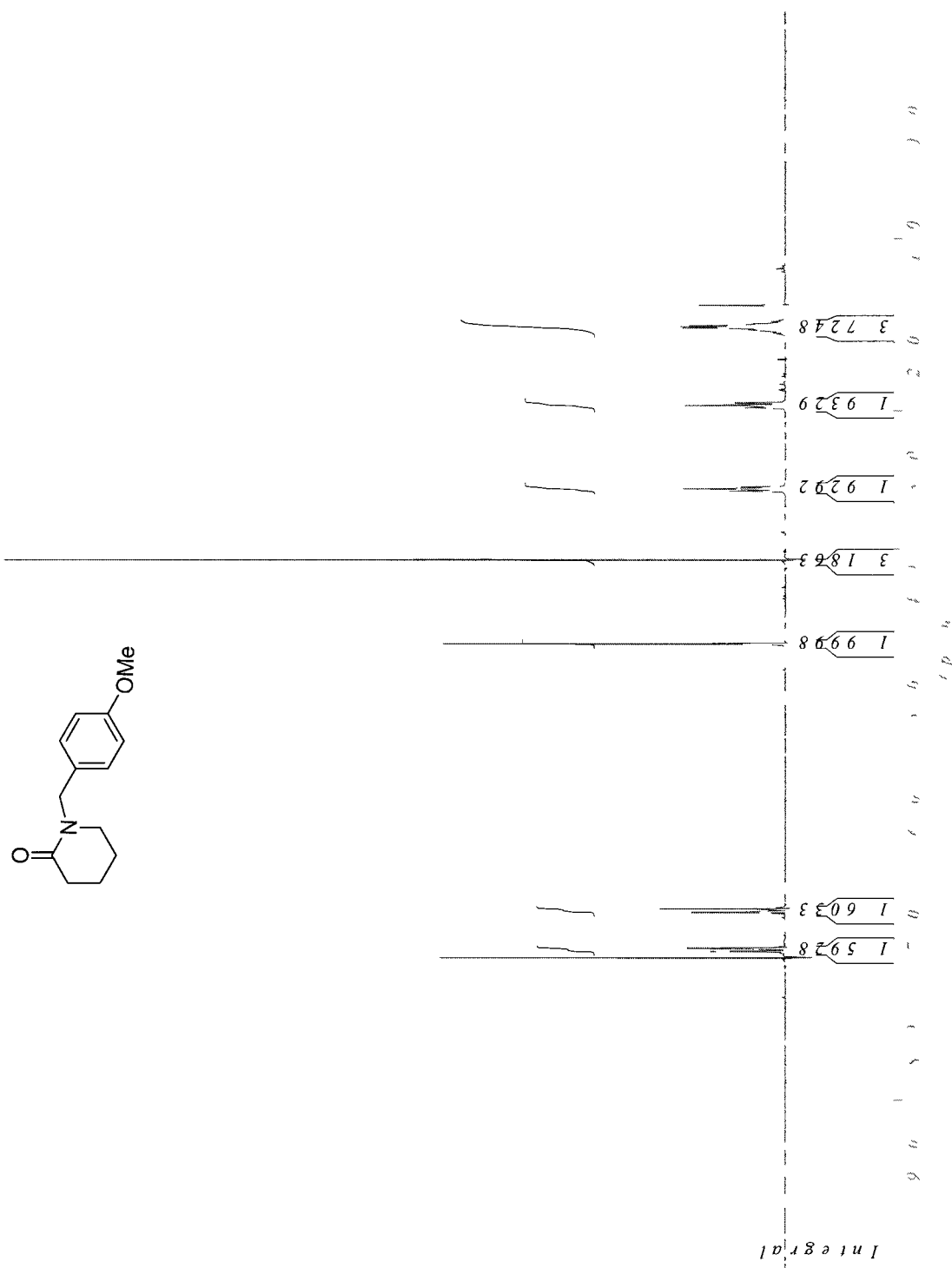
***tert*-Butyl 5,6-dihydro-2-oxopyridine-1(2*H*)-carboxylate (210)**



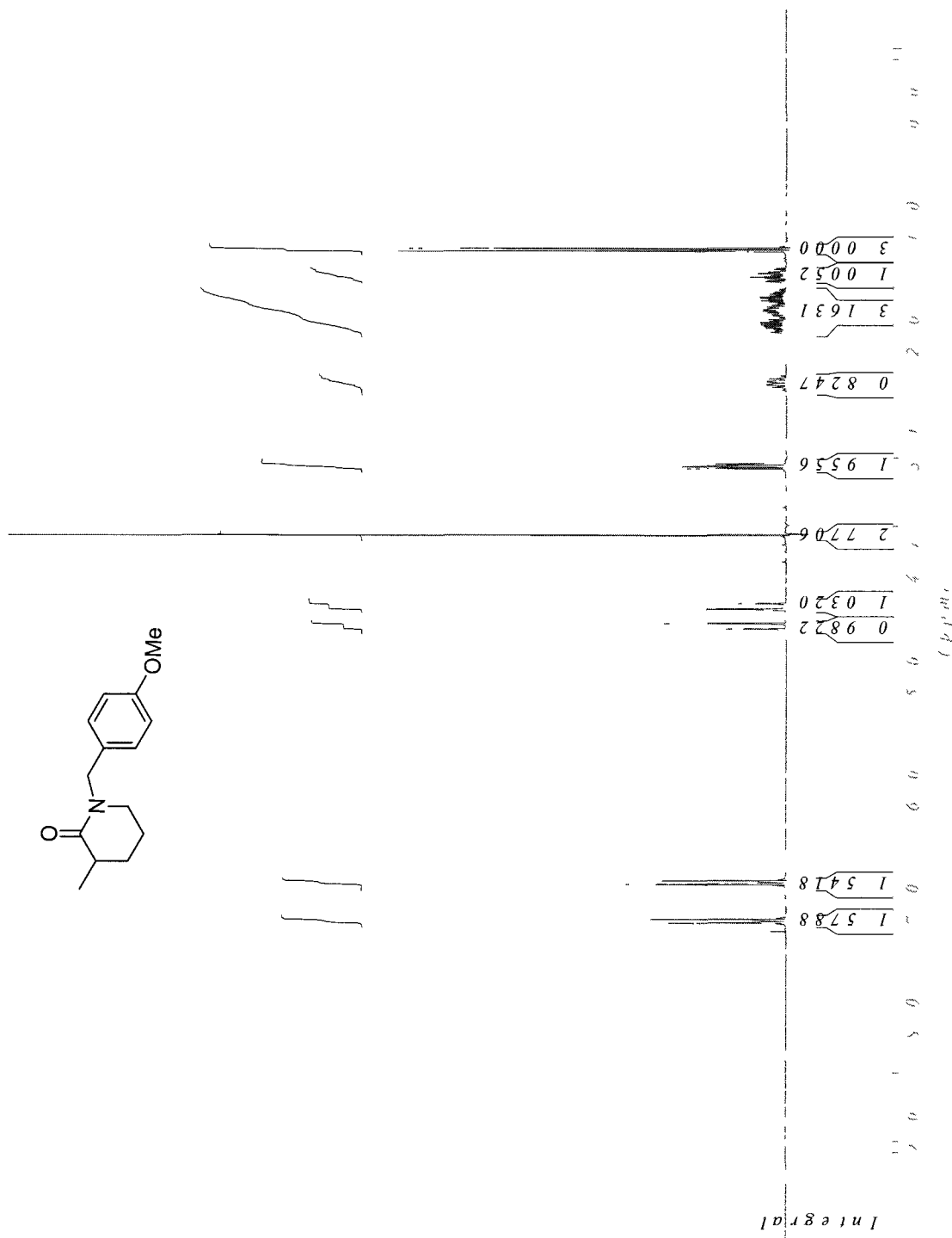
5,6-Dihydropyridin-2(1H)-one (211)



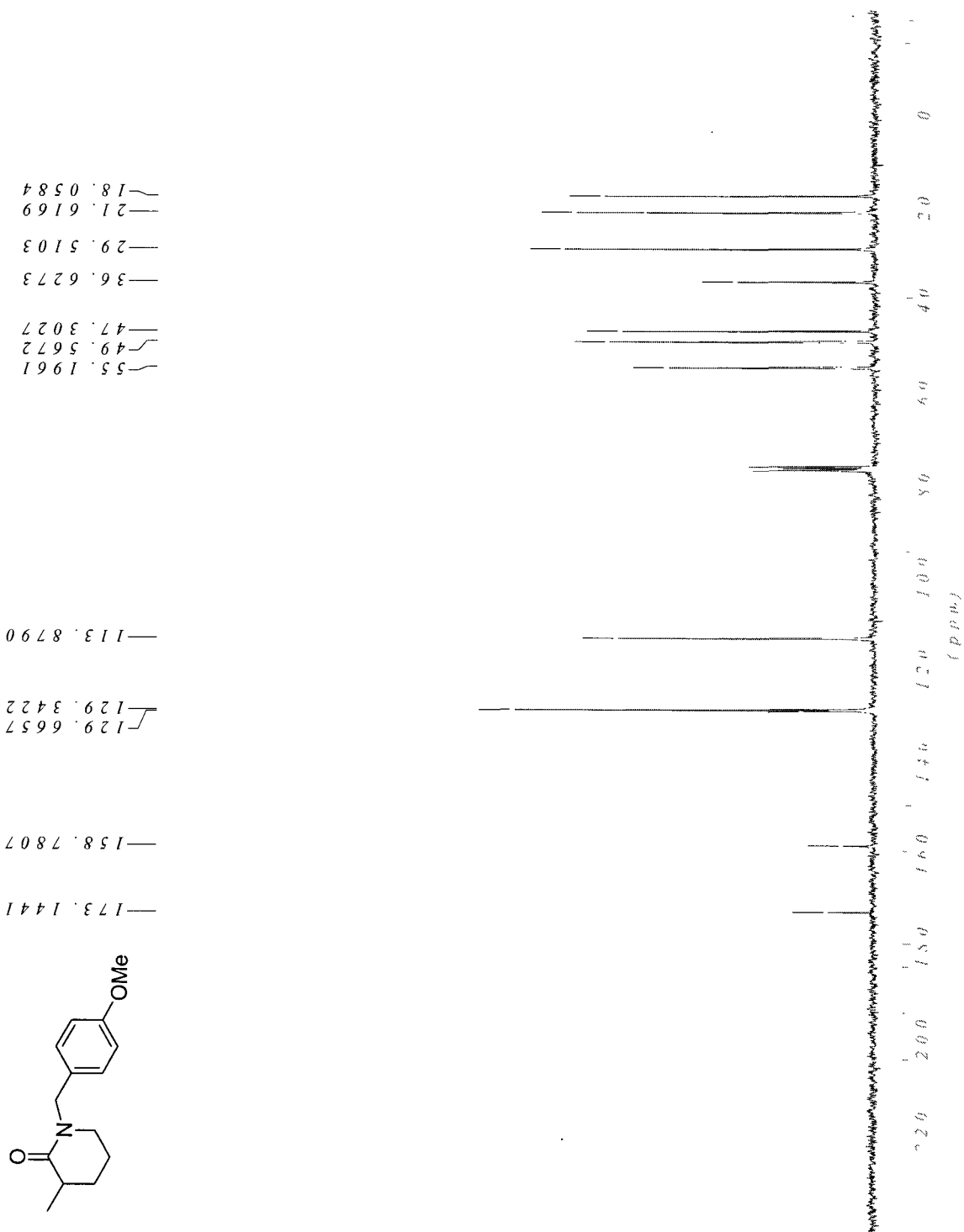
1-(4-Methoxybenzyl)piperidin-2-one (212)



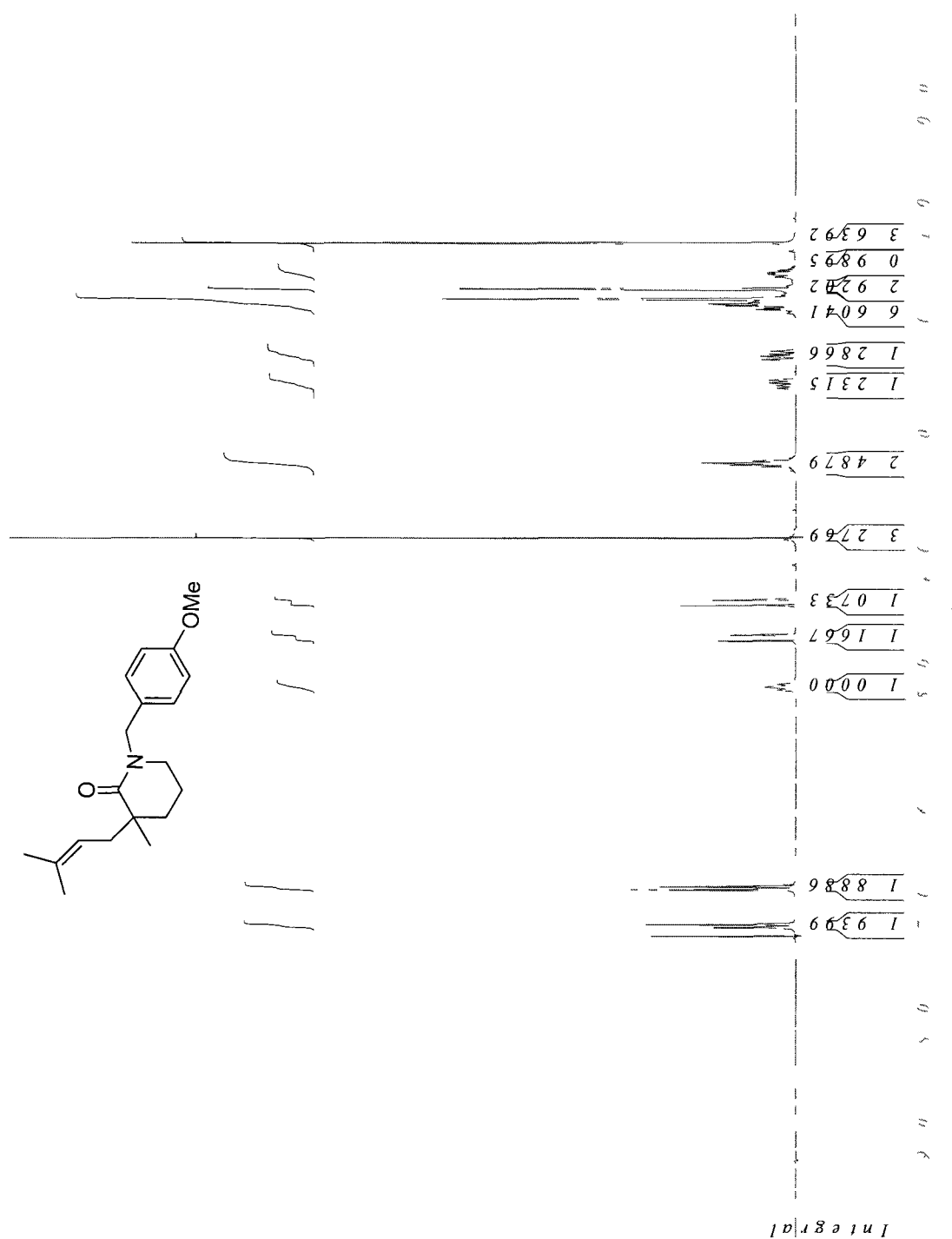
1-(4-Methoxybenzyl)-3-methylpiperidin-2-one (213)



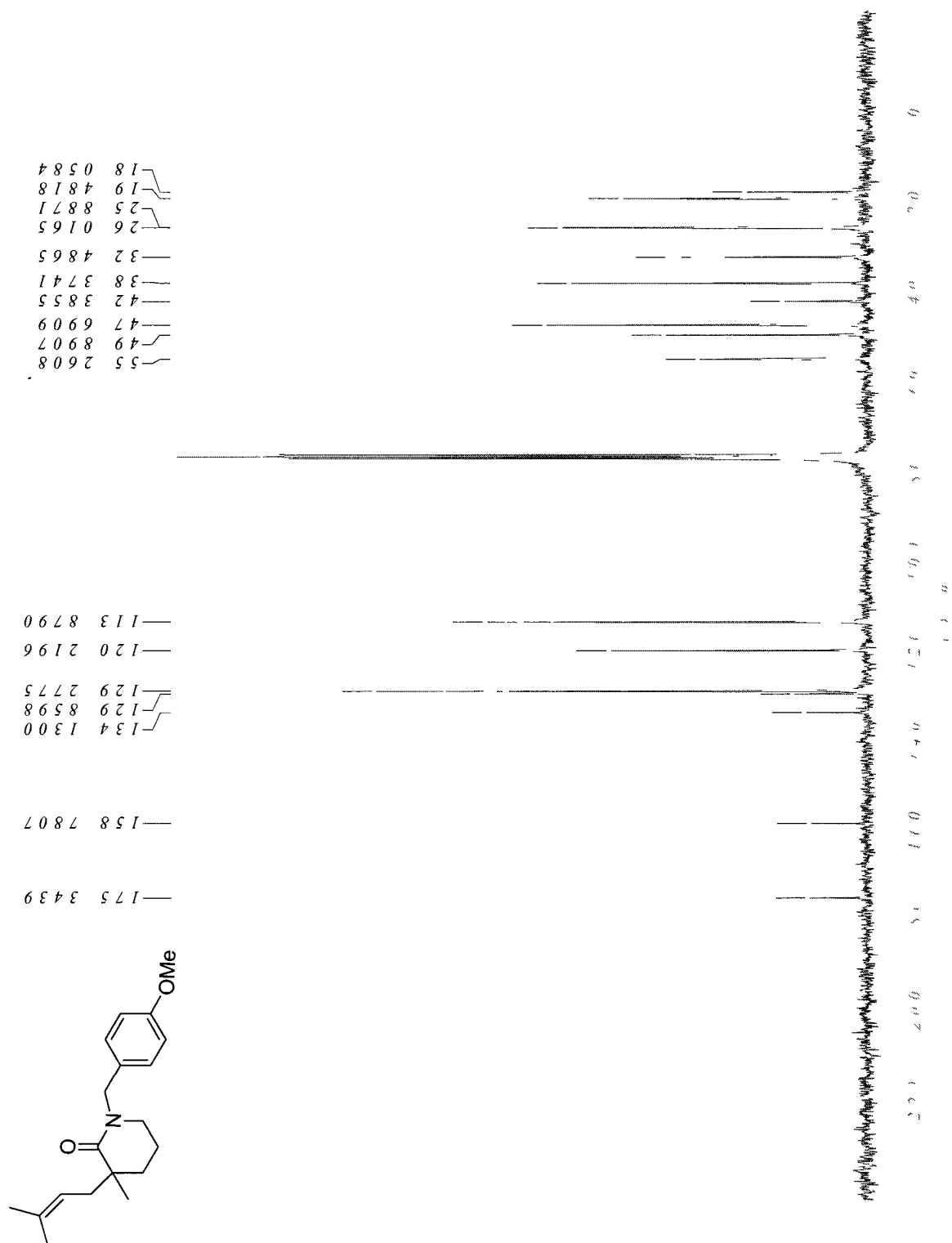
1-(4-Methoxybenzyl)-3-methylpiperidin-2-one (213)



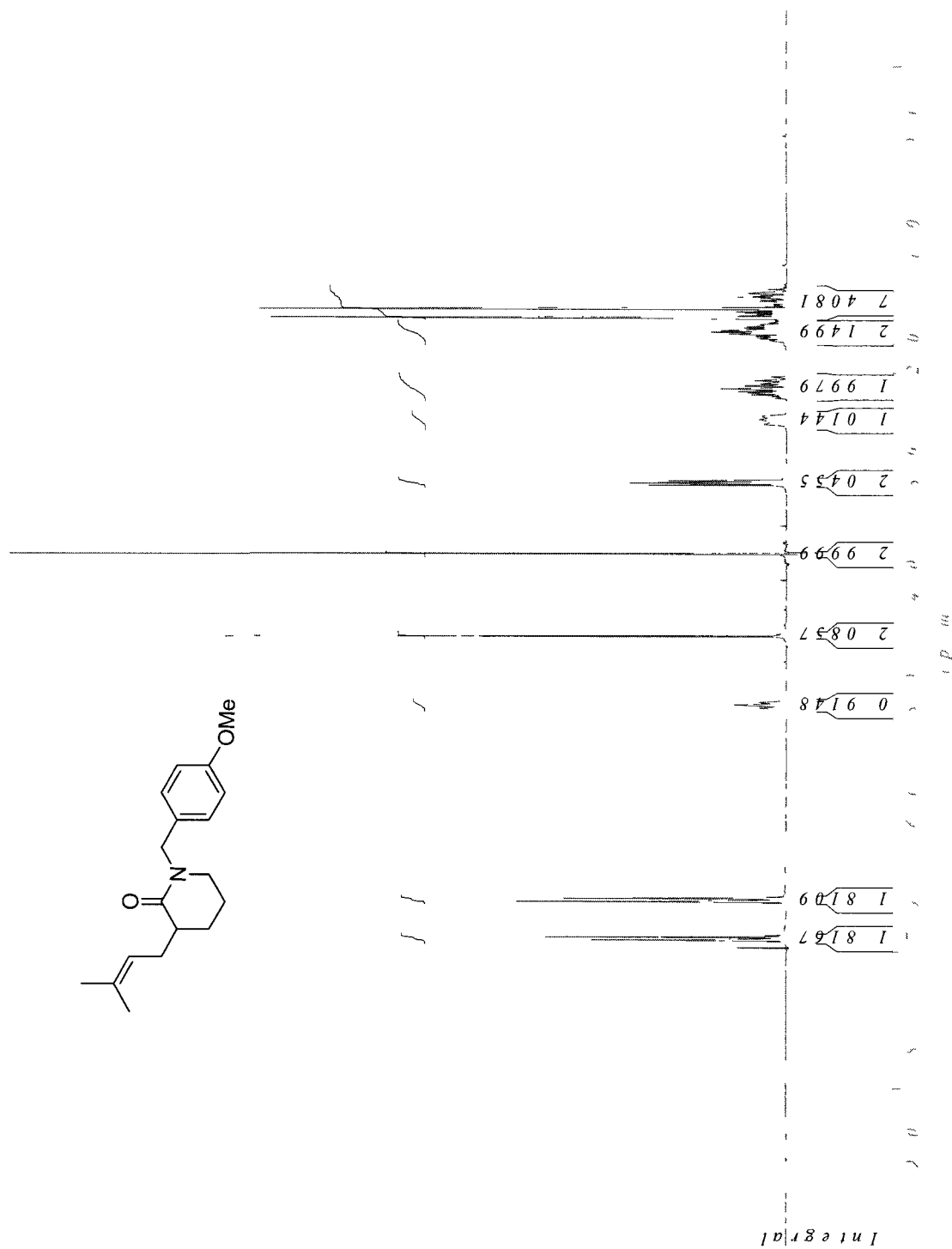
1-(4-Methoxybenzyl)-3-methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (214)



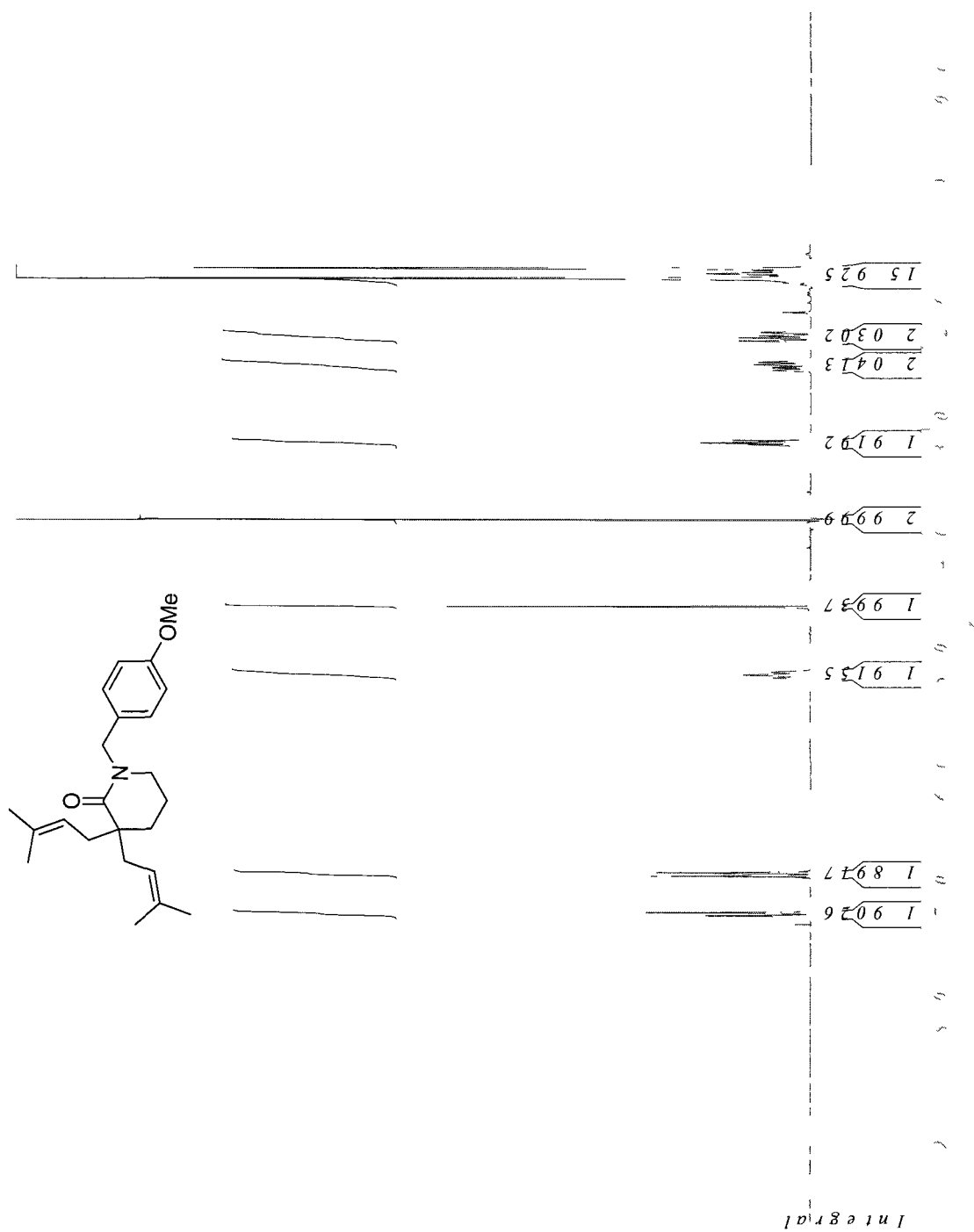
1-(4-Methoxybenzyl)-3-methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (214)



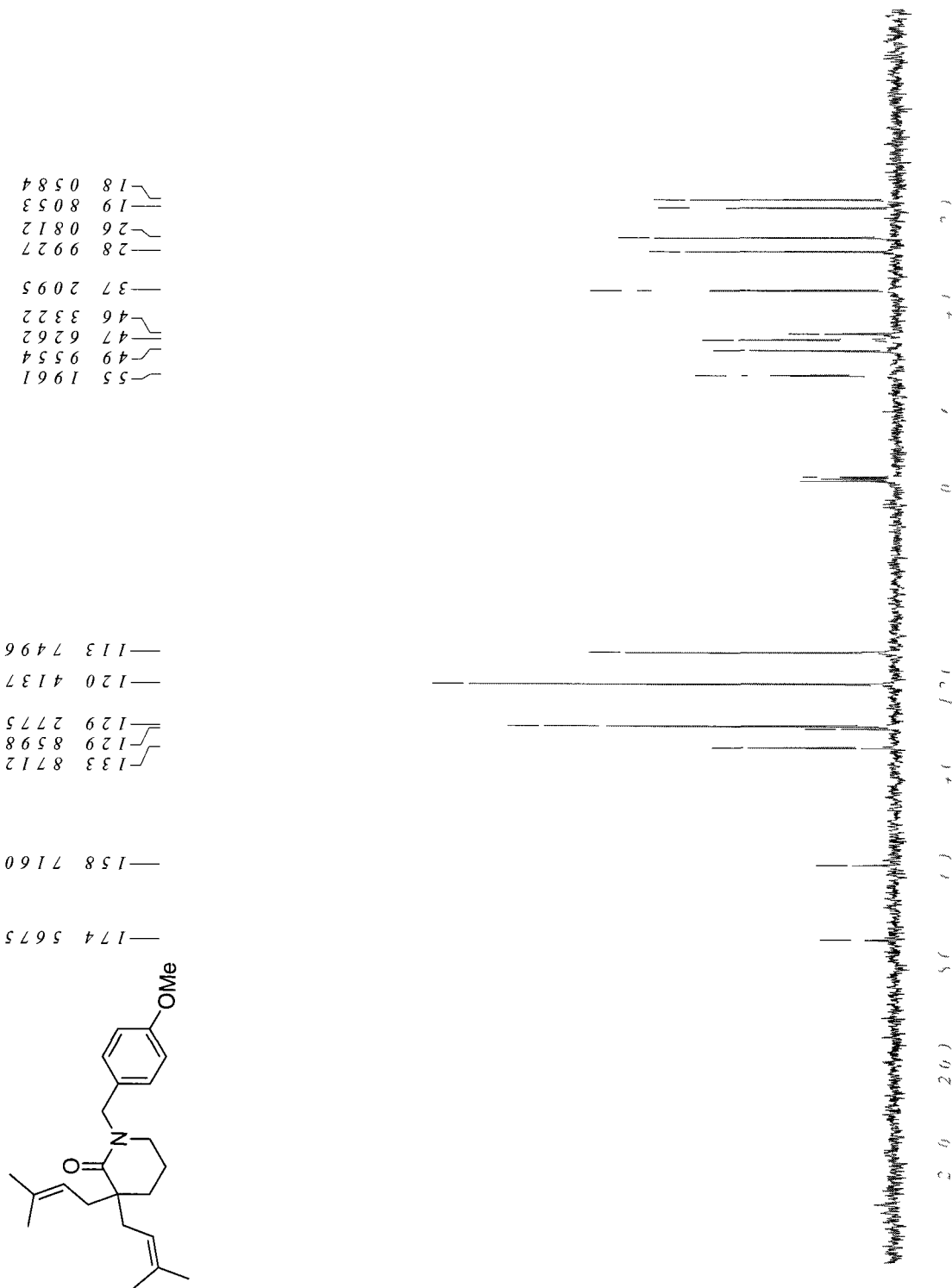
1-(4-Methoxybenzyl)-3-(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (215)



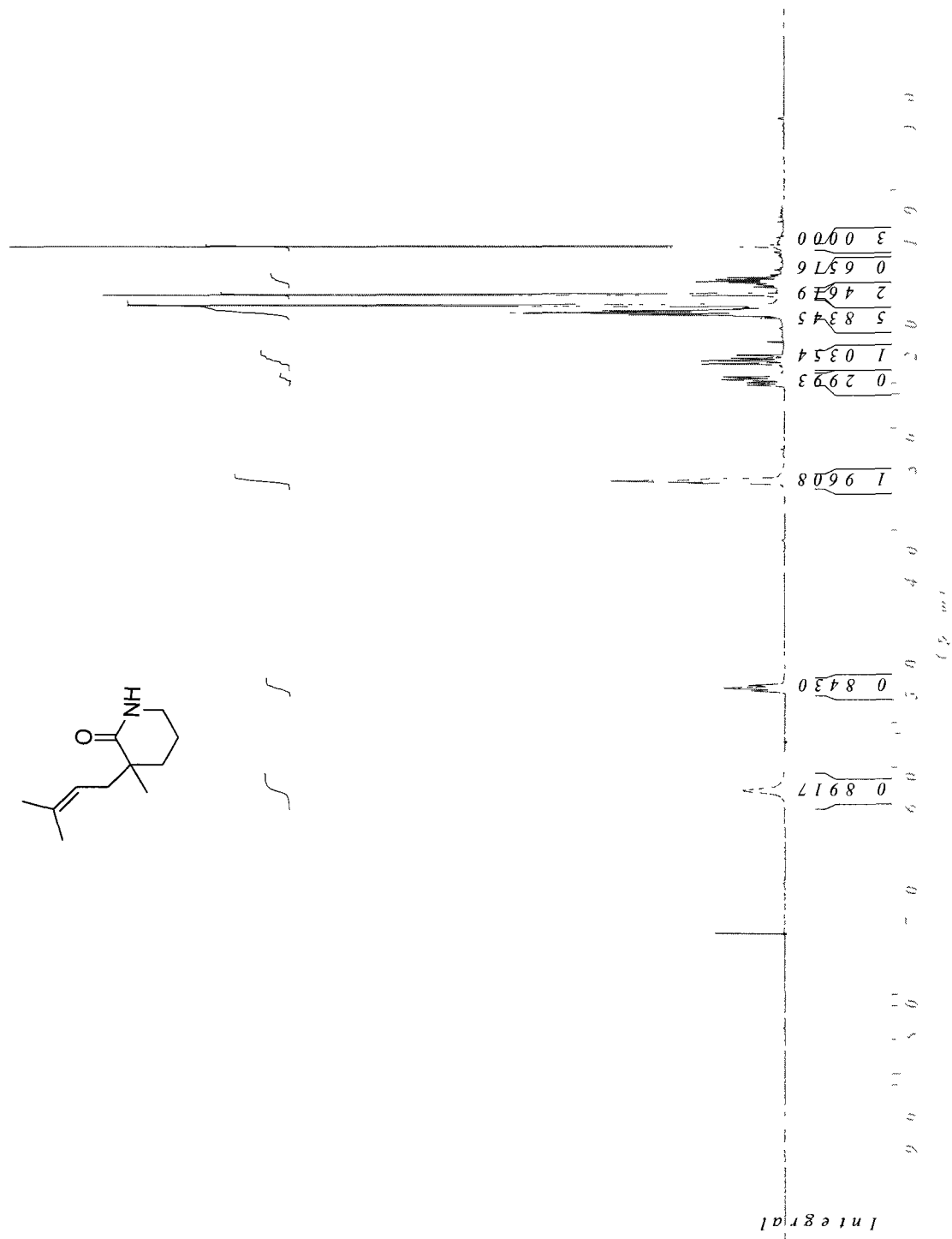
1-(4-Methoxybenzyl)-3,3- bis(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (216)



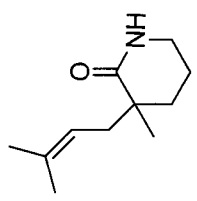
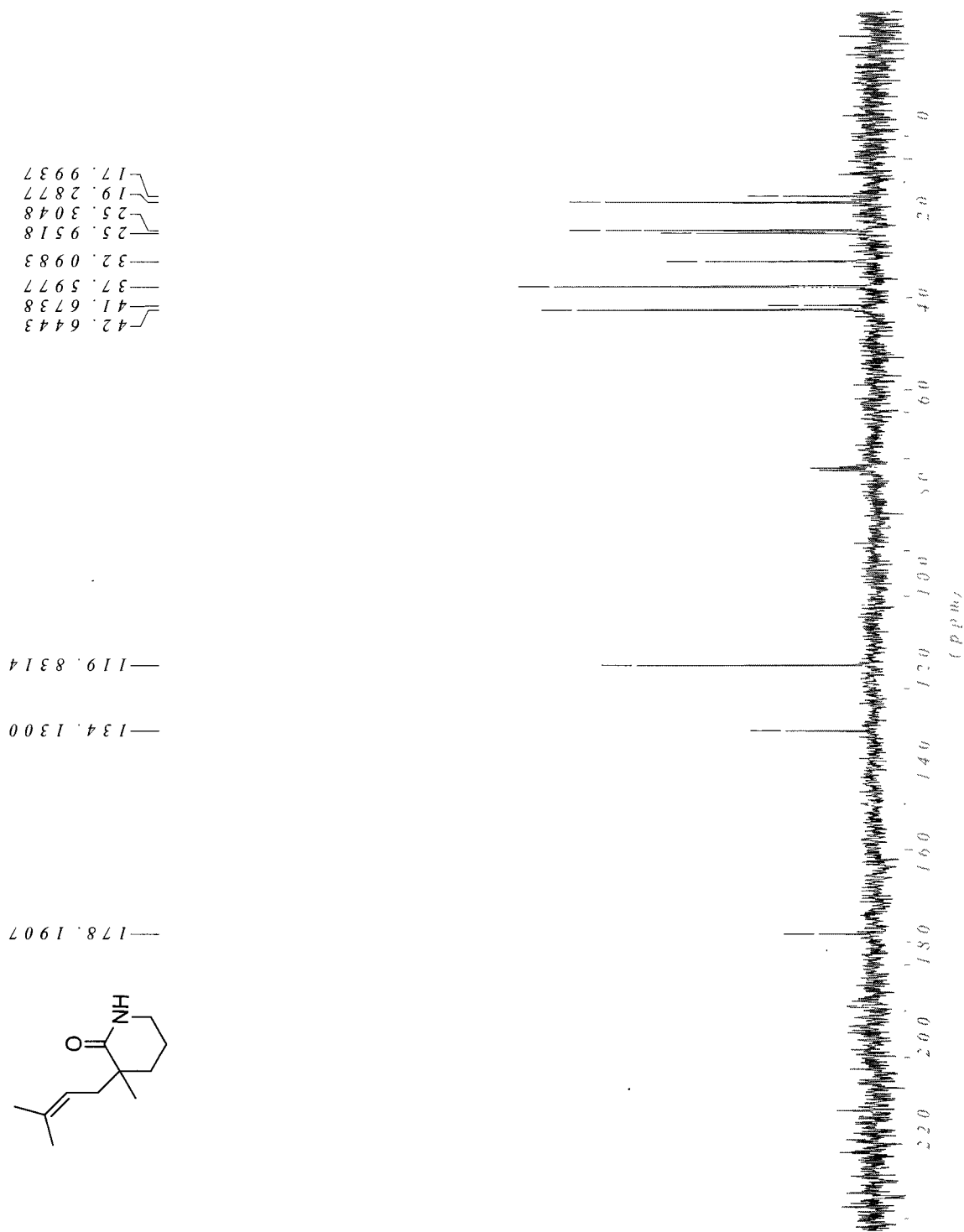
1-(4-Methoxybenzyl)-3,3- bis(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (216)



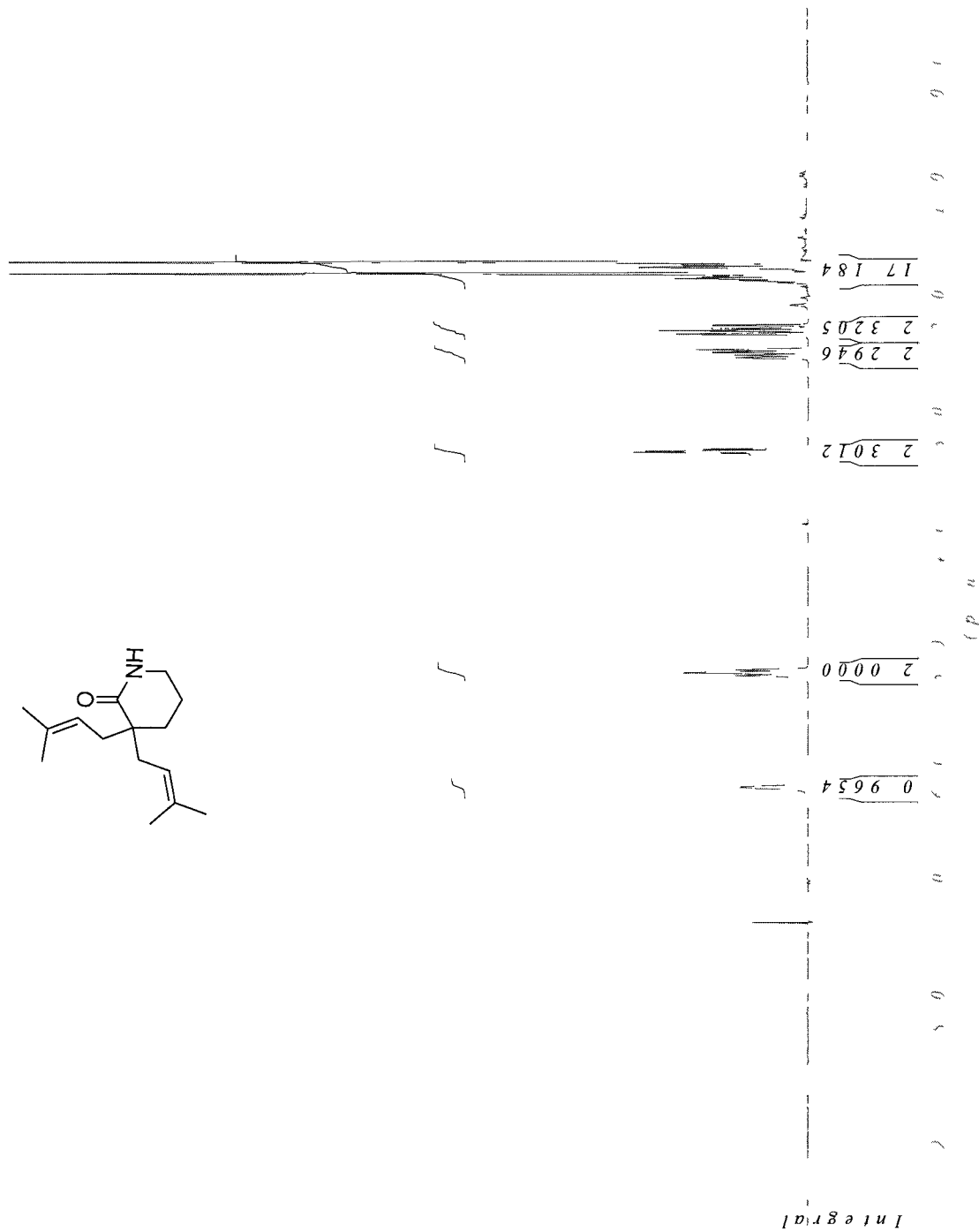
3-Methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (217)



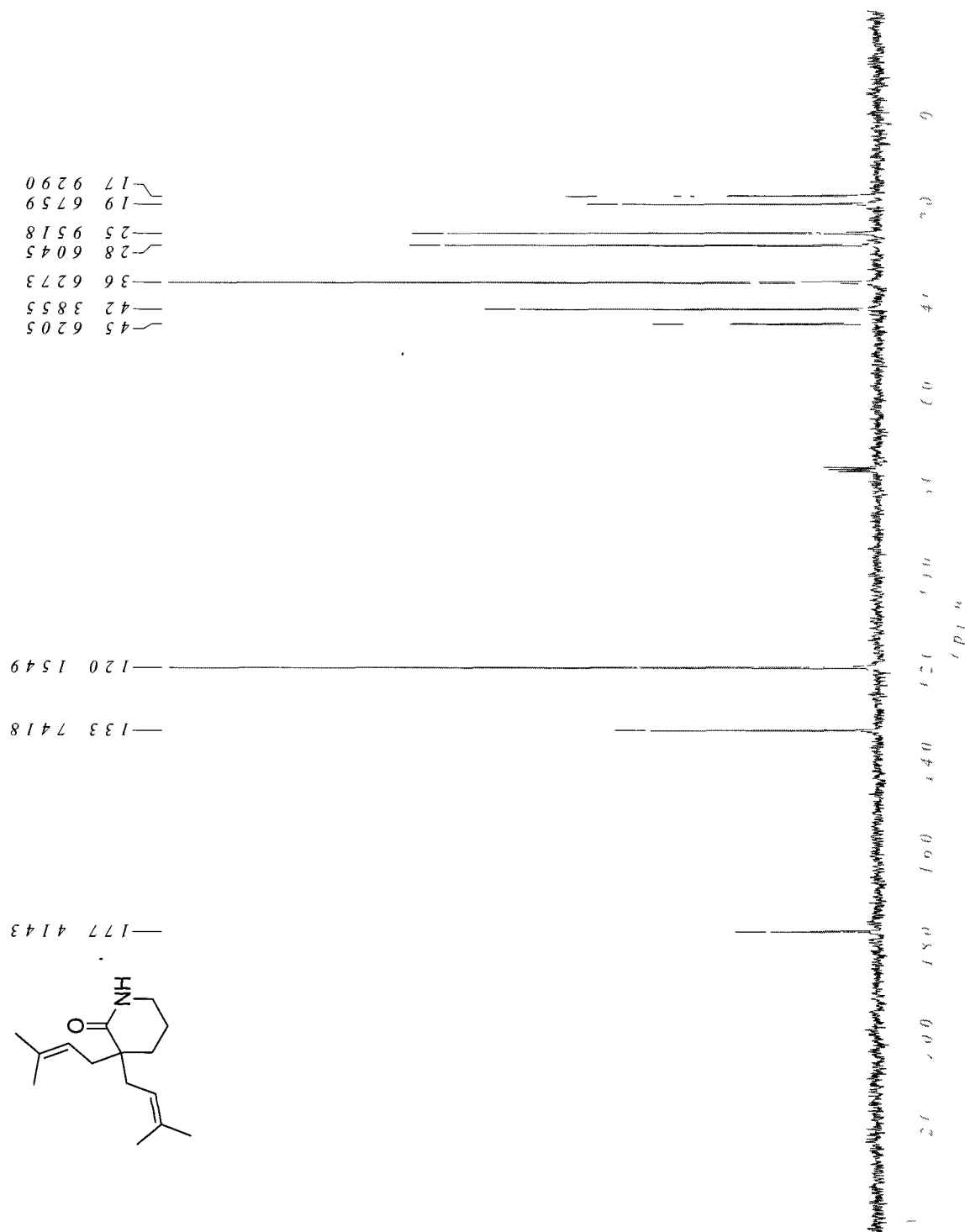
3-Methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (217)



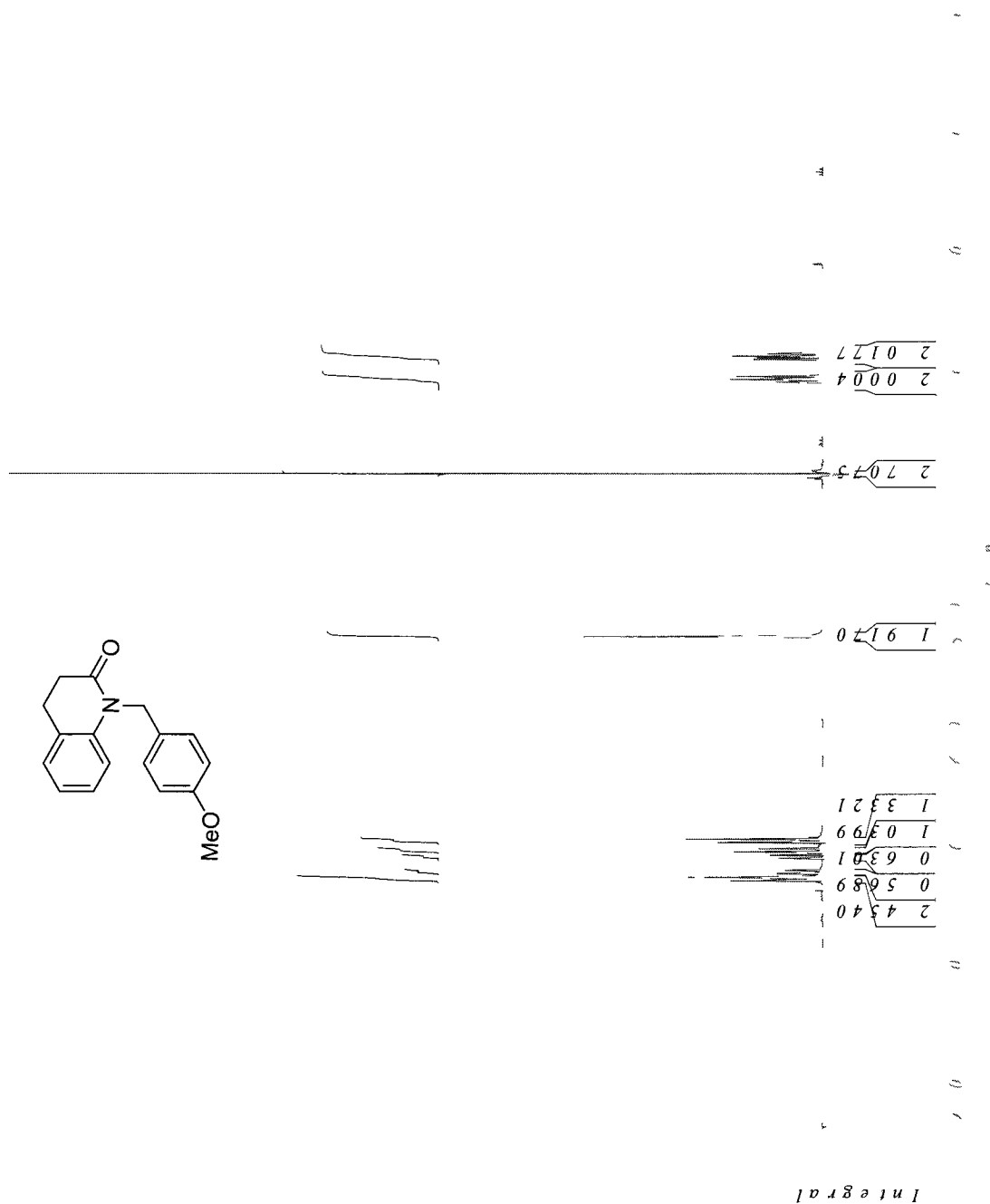
3,3-Bis(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (218)



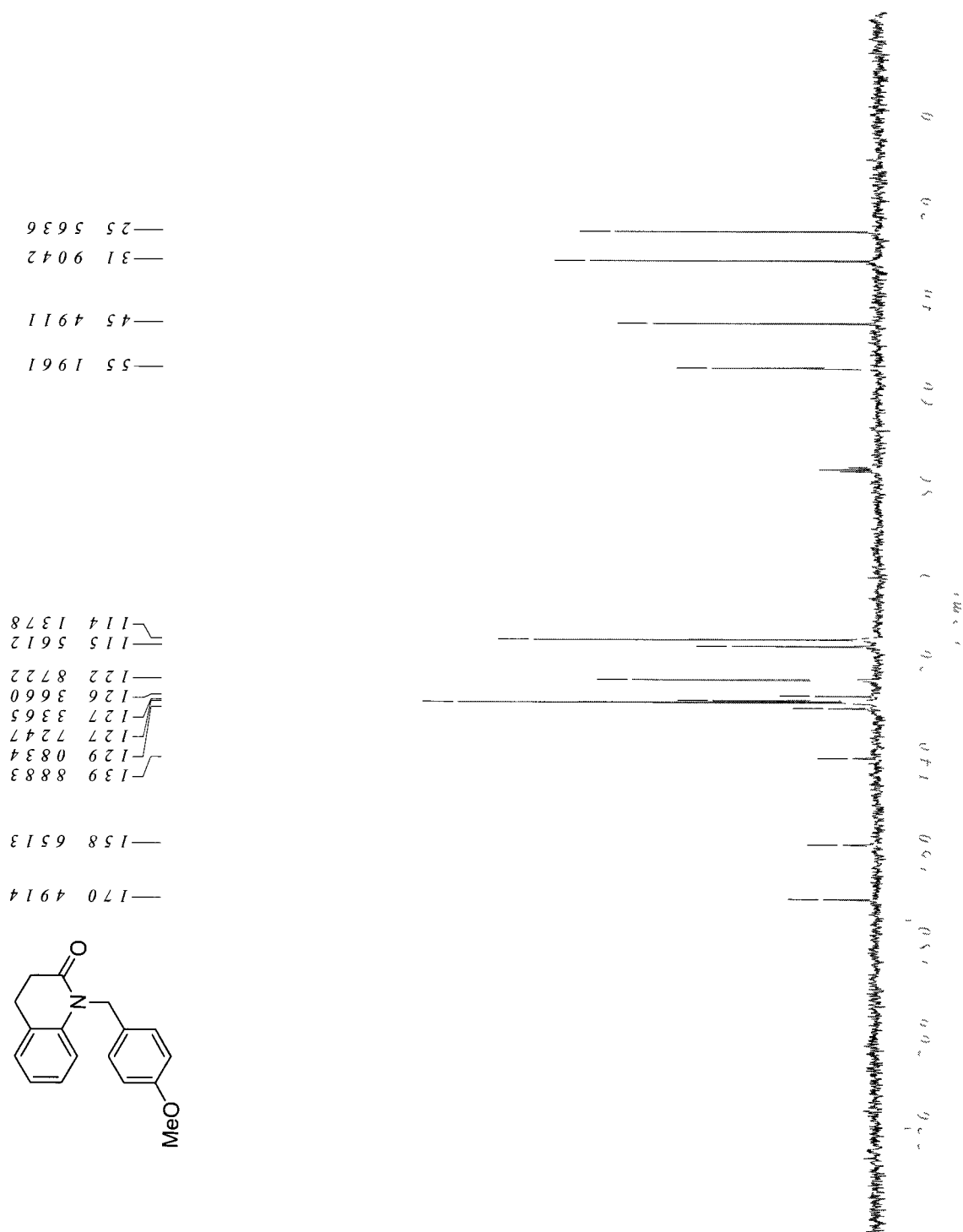
3,3-Bis(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (218)



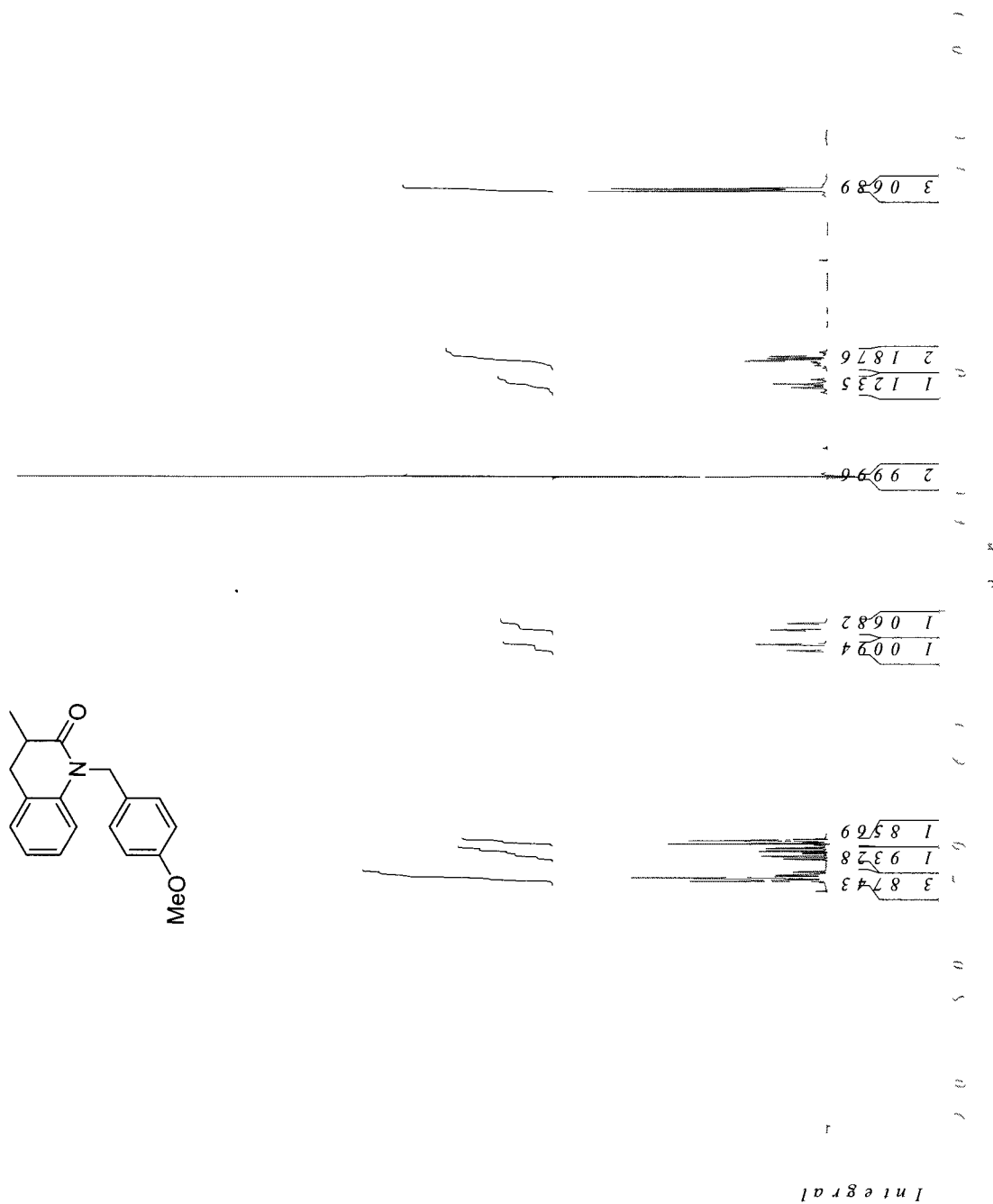
1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (219)



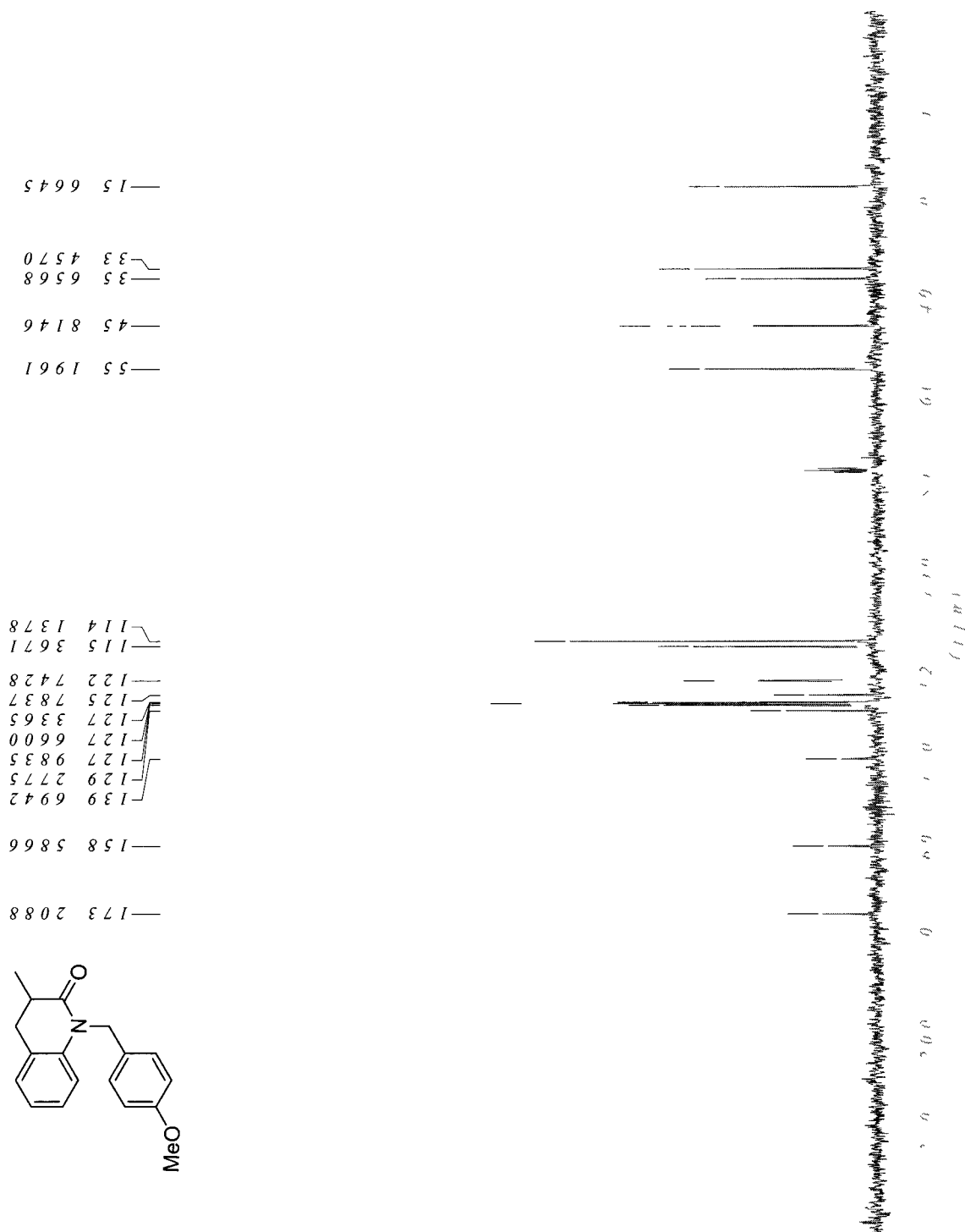
1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (219)



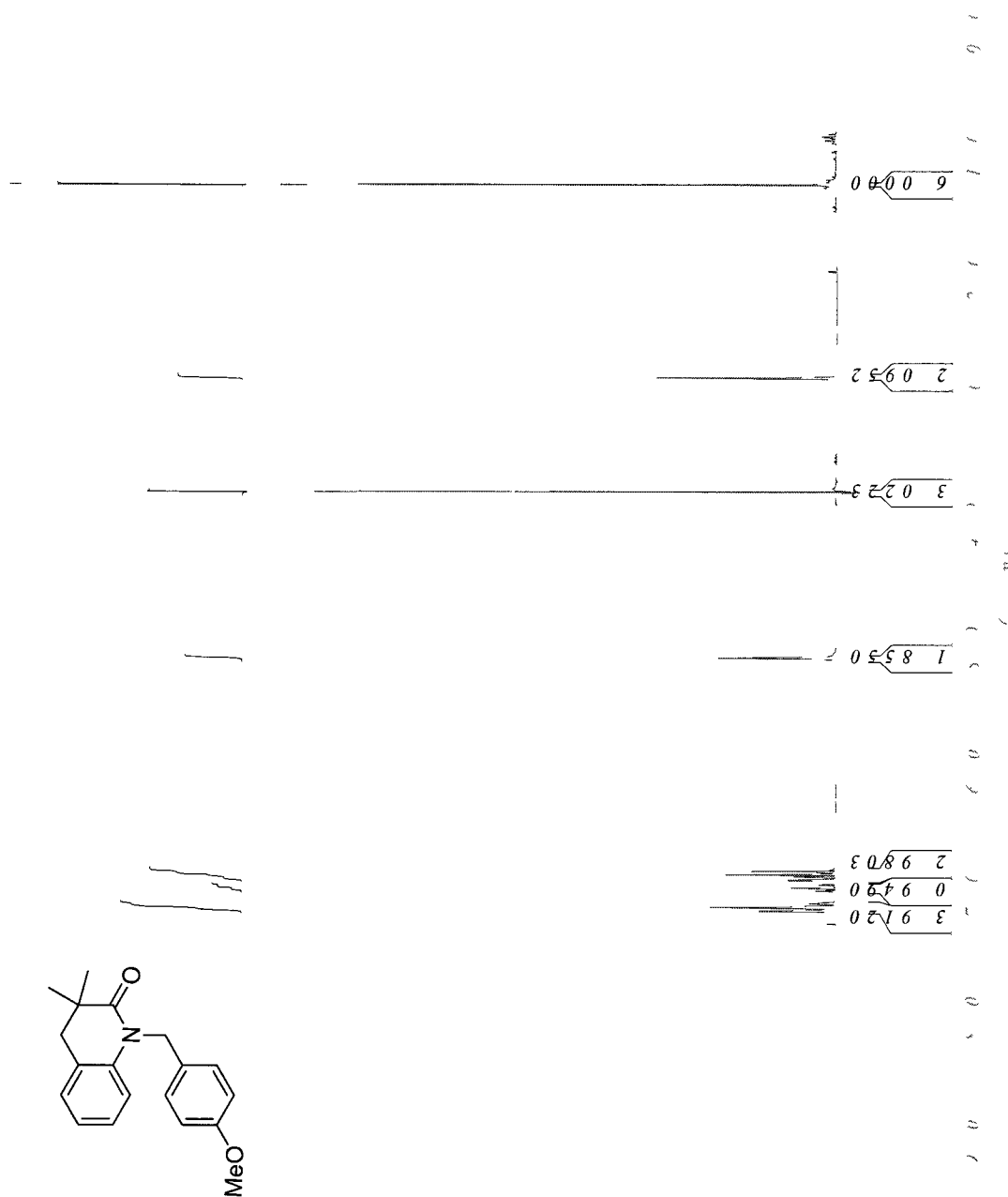
1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (220)



1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (221)

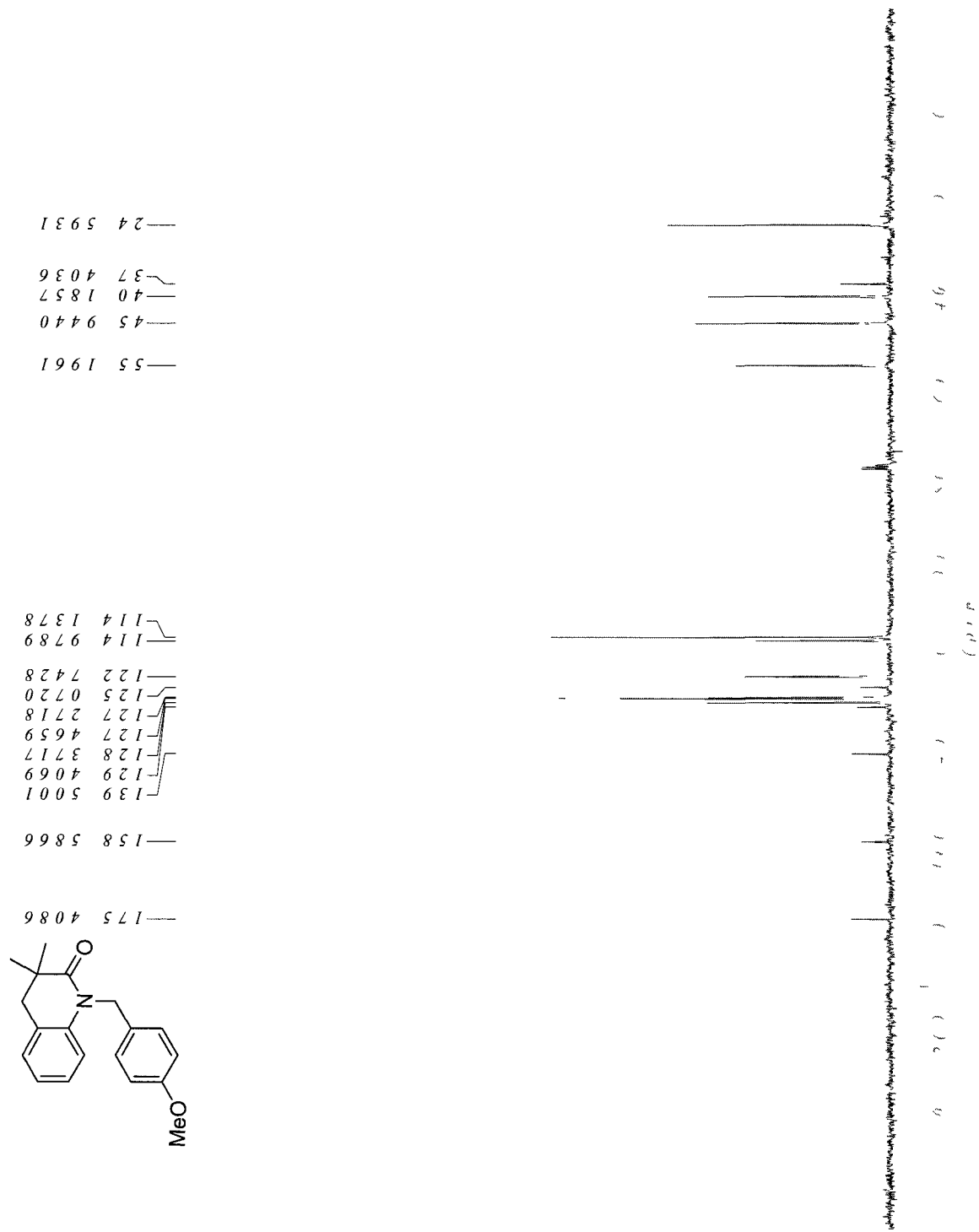


1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (221)

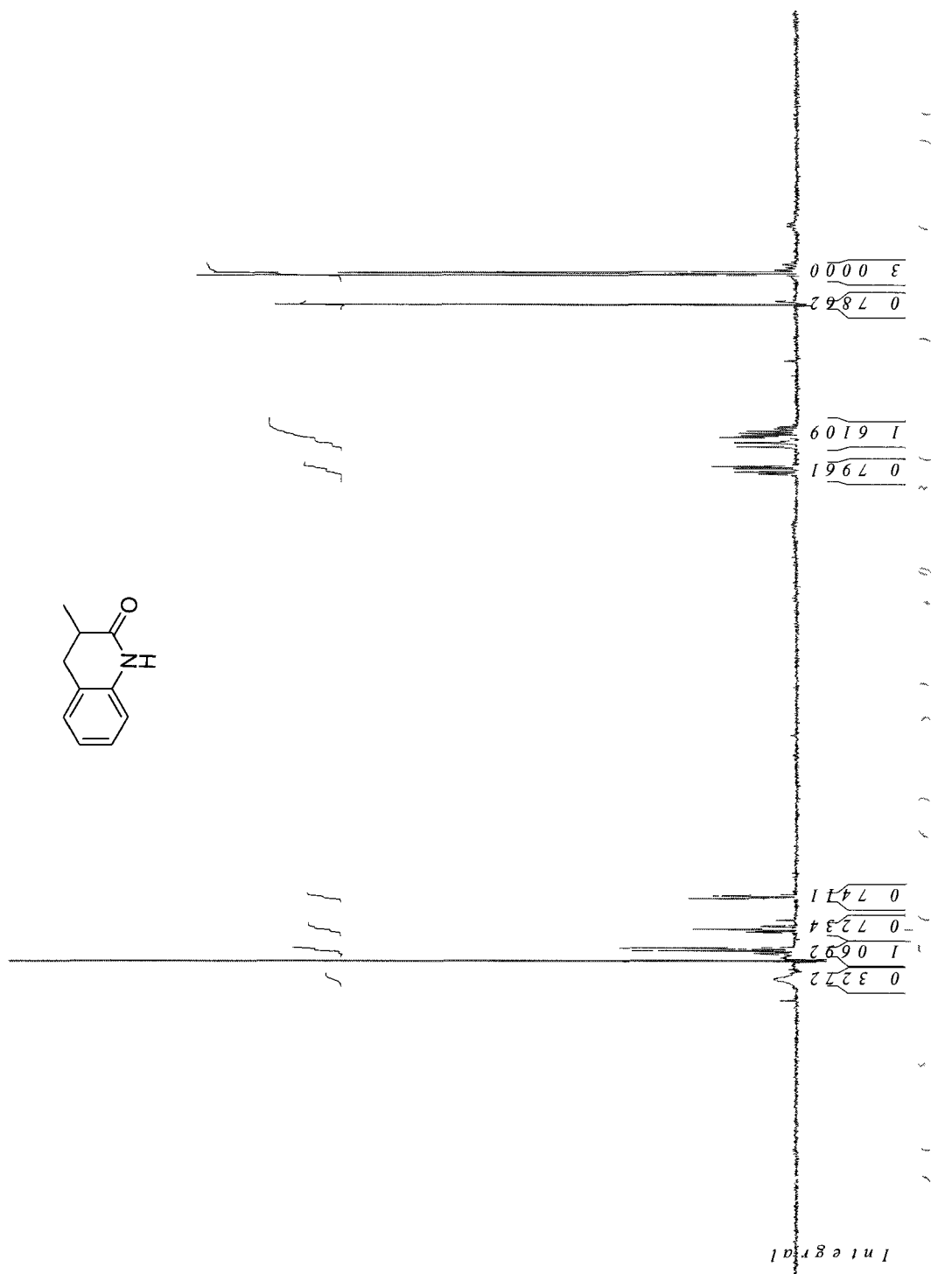


Integral

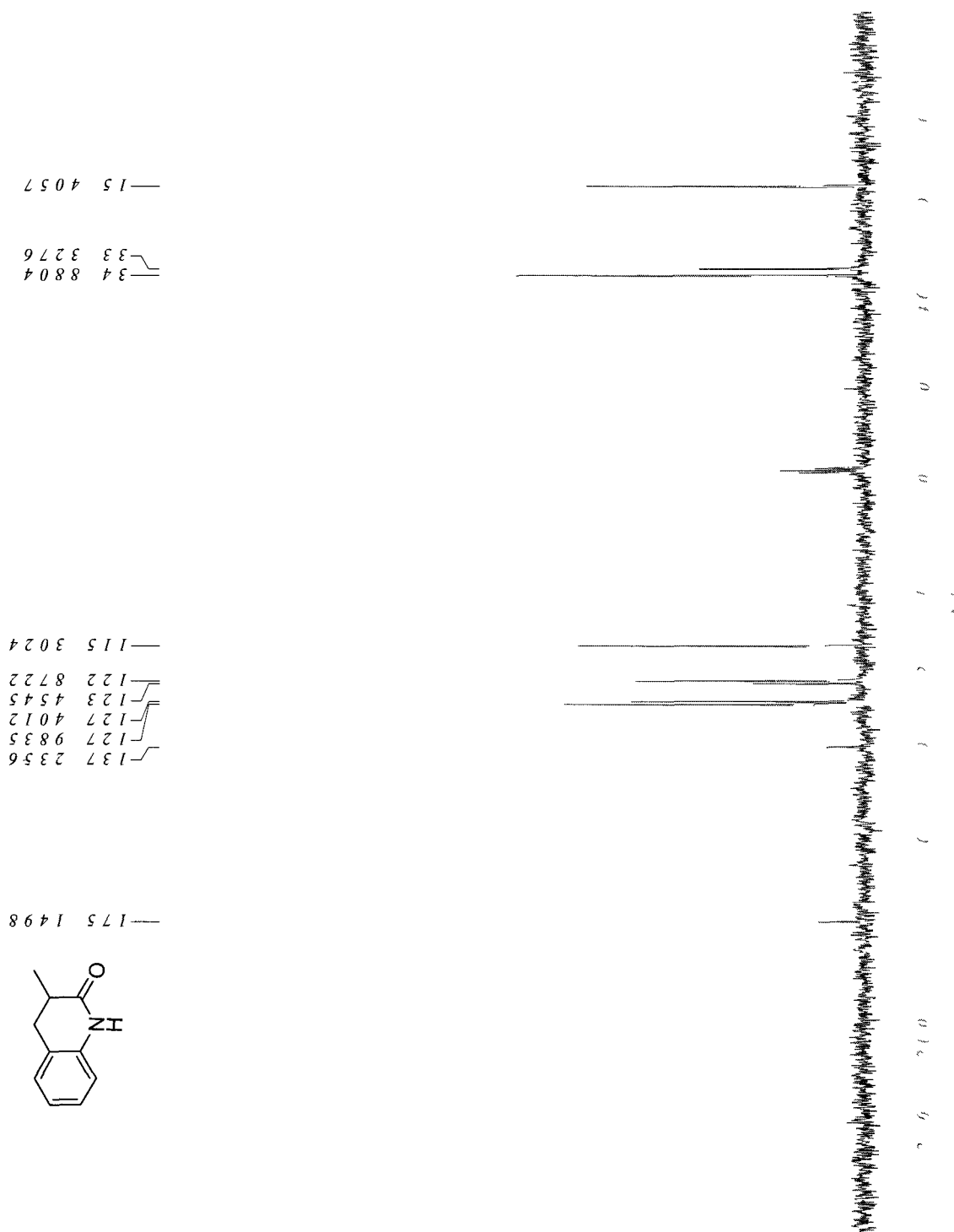
1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (221)



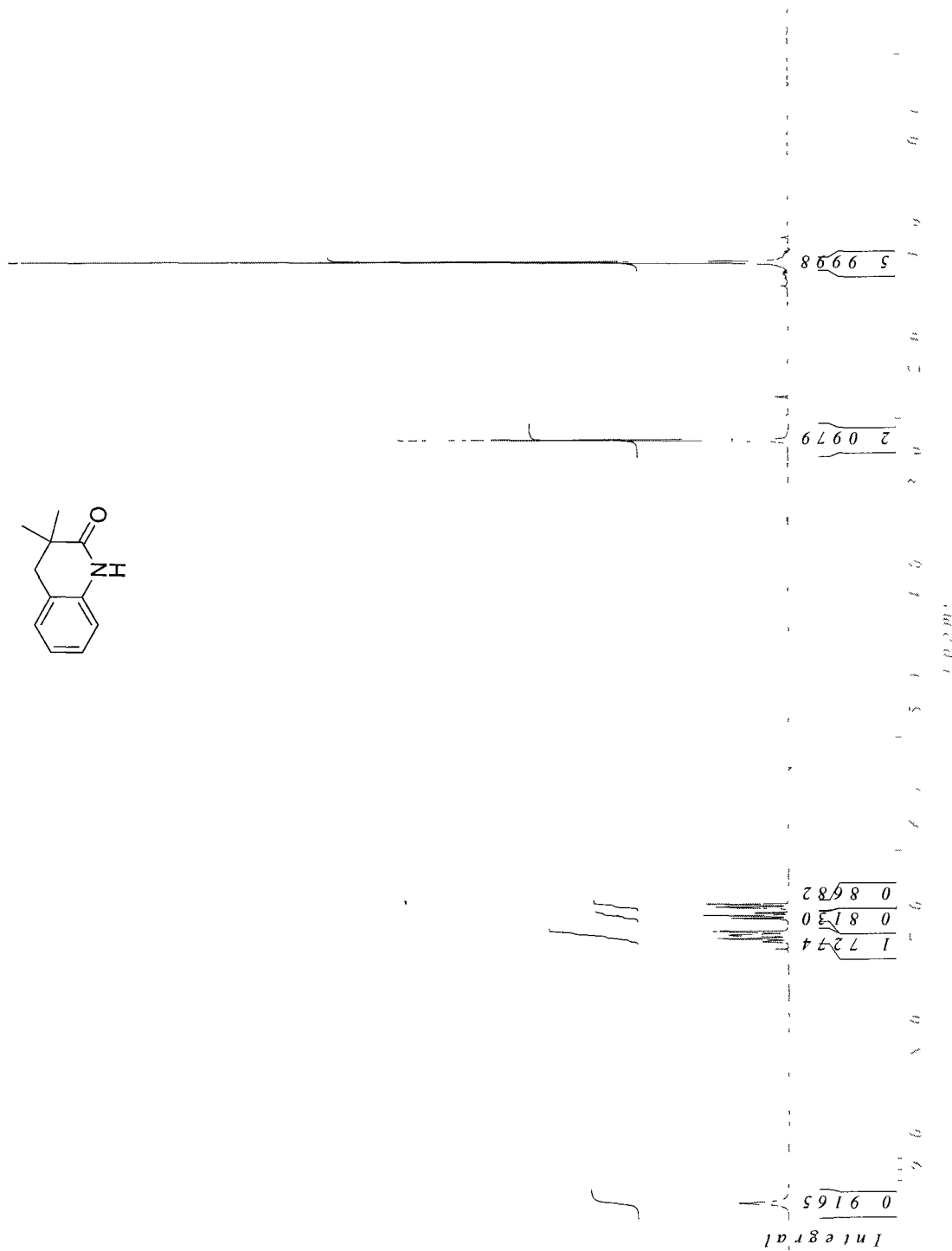
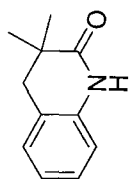
3,4-Dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (222)



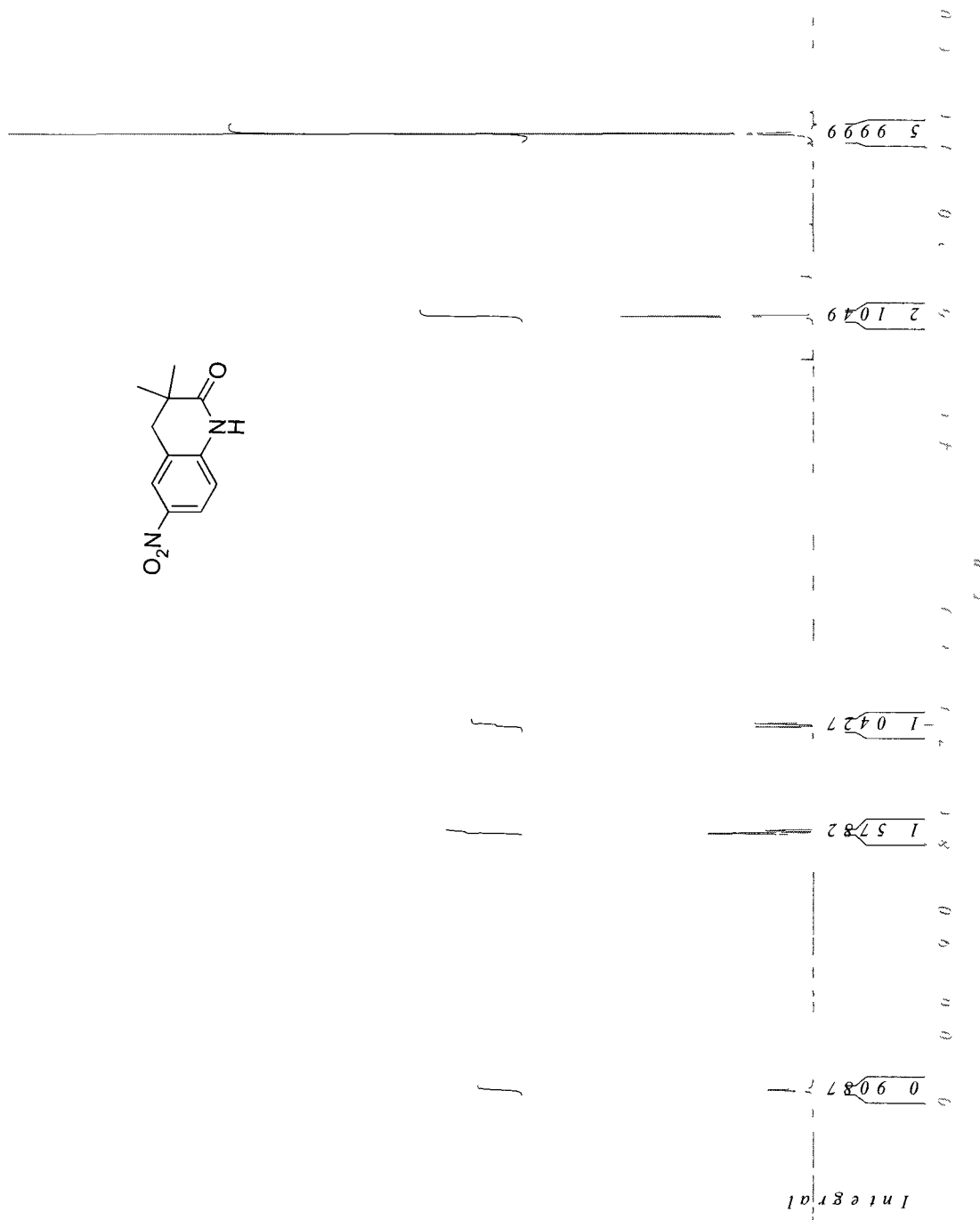
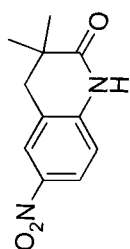
3,4-Dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (222)



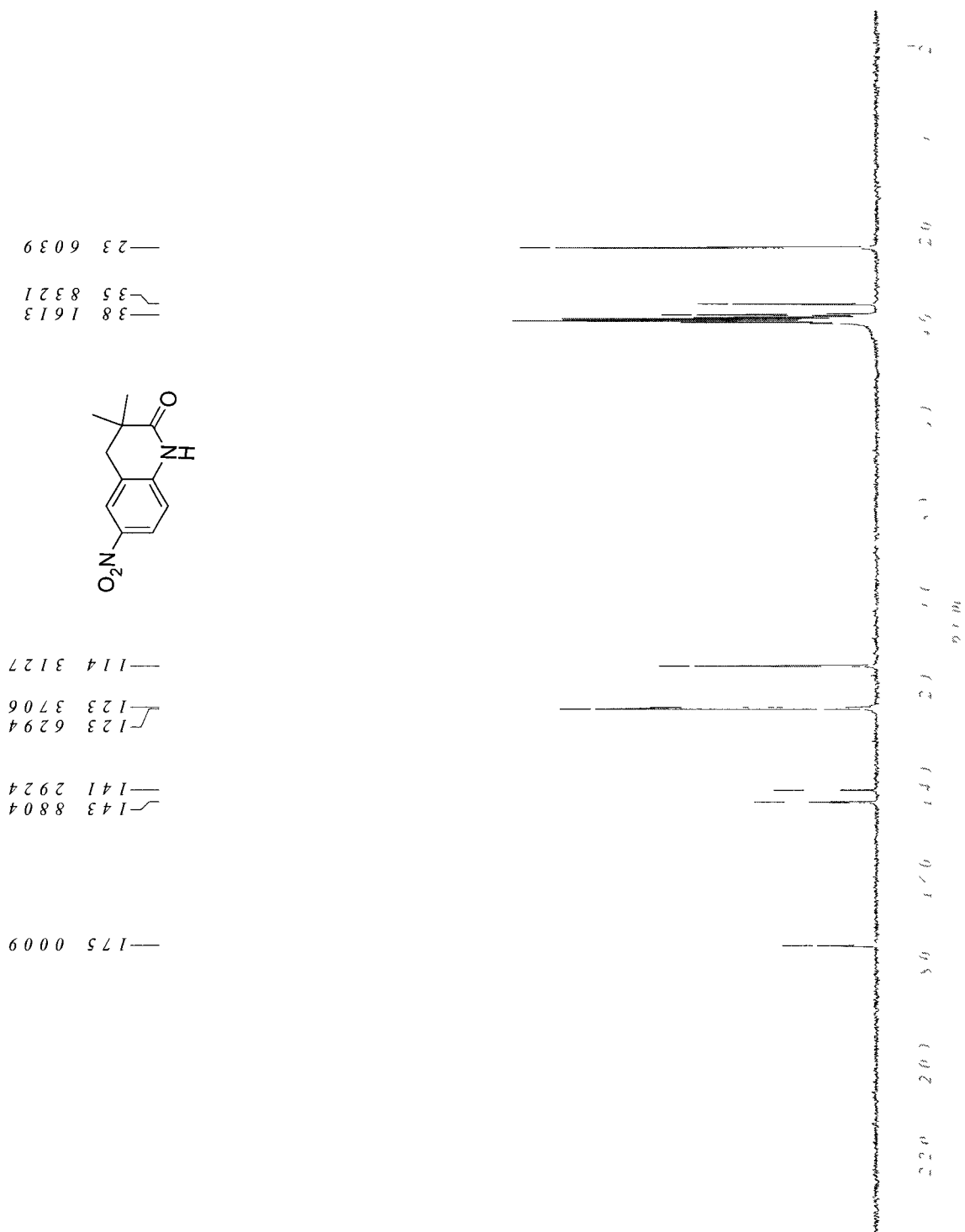
3,4-Dihydro-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (223)



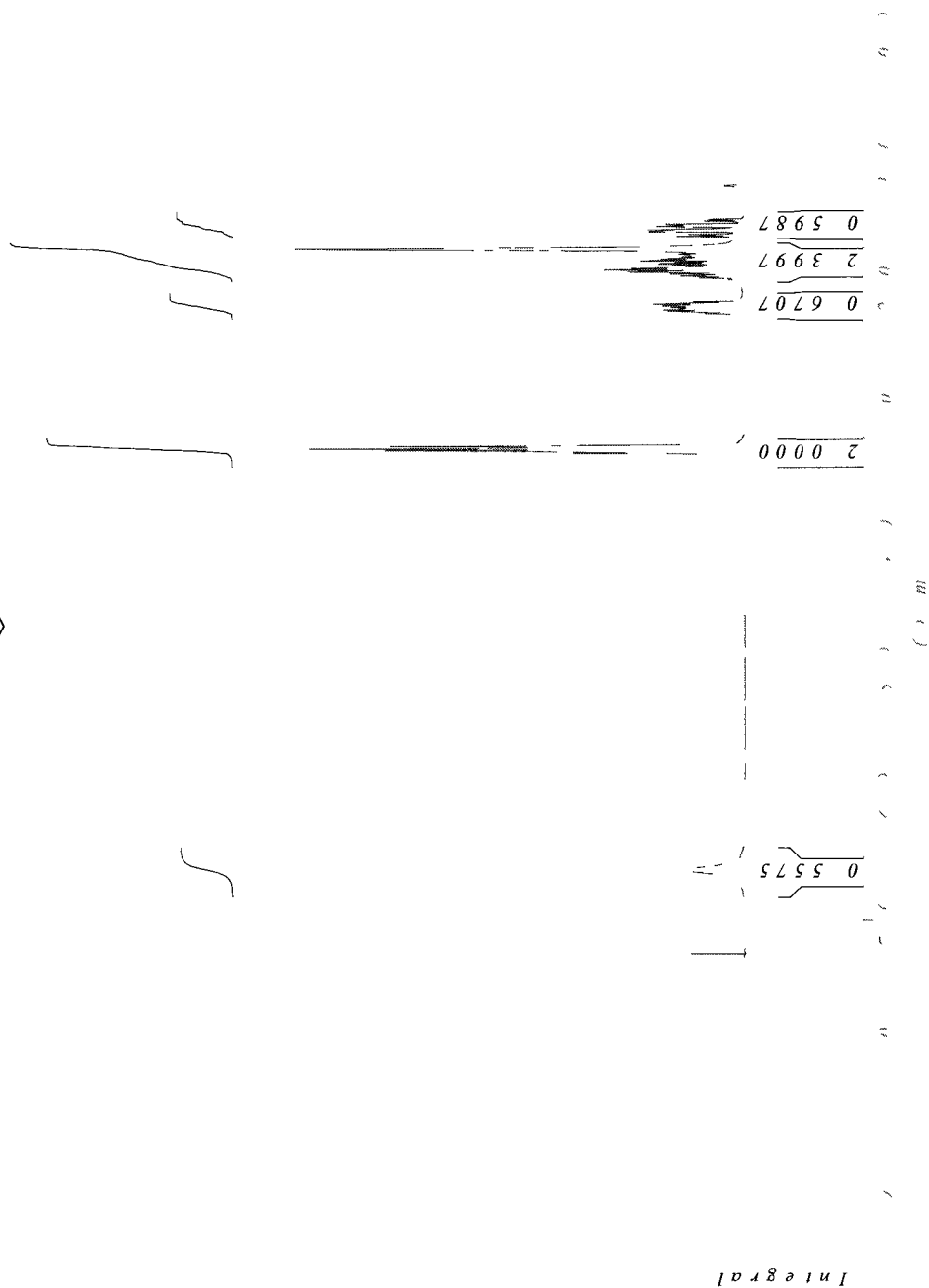
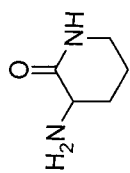
3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-6-nitroquinolin-2(1H)-one (224)



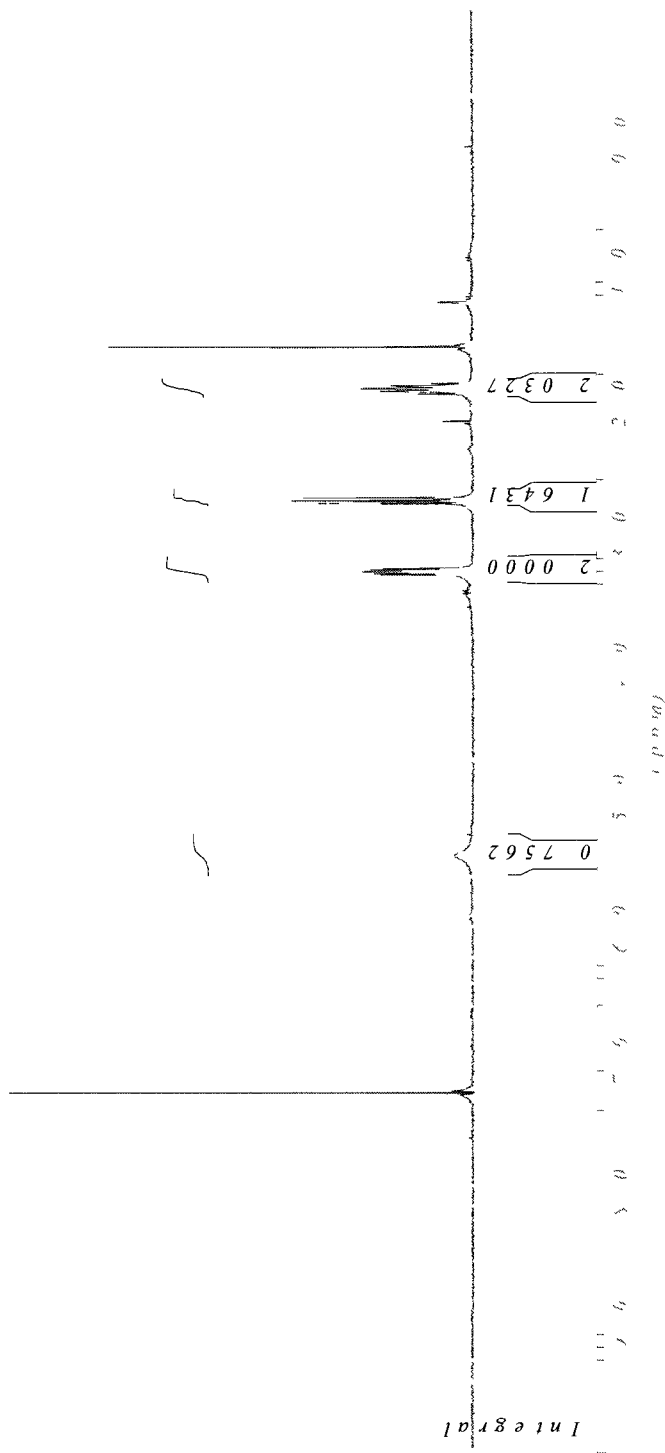
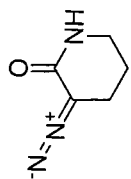
3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-6-nitroquinolin-2(1H)-one (224)



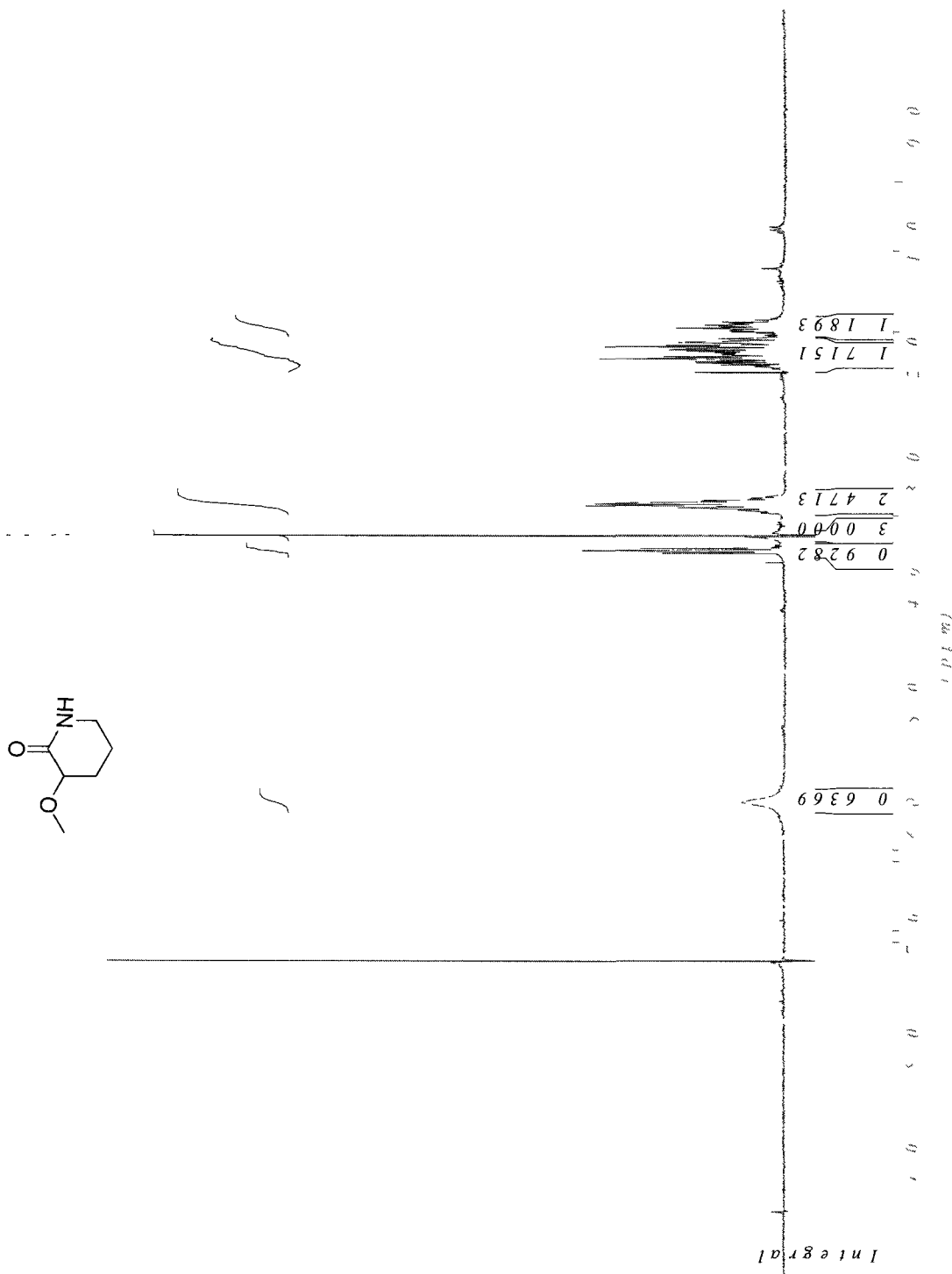
3-Aminopiperidin-2-one (225)



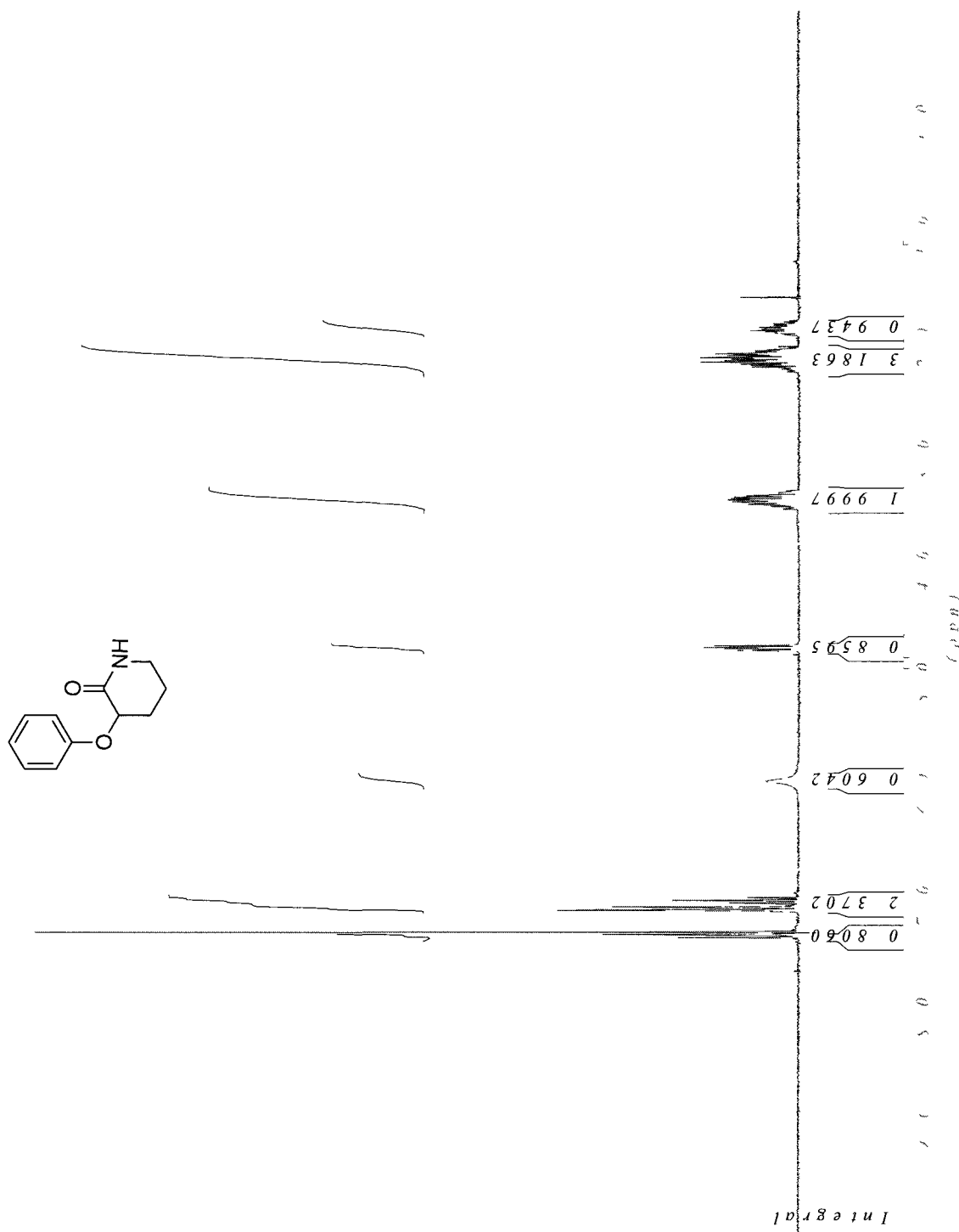
3-Diazopiperidin-2-one (226)



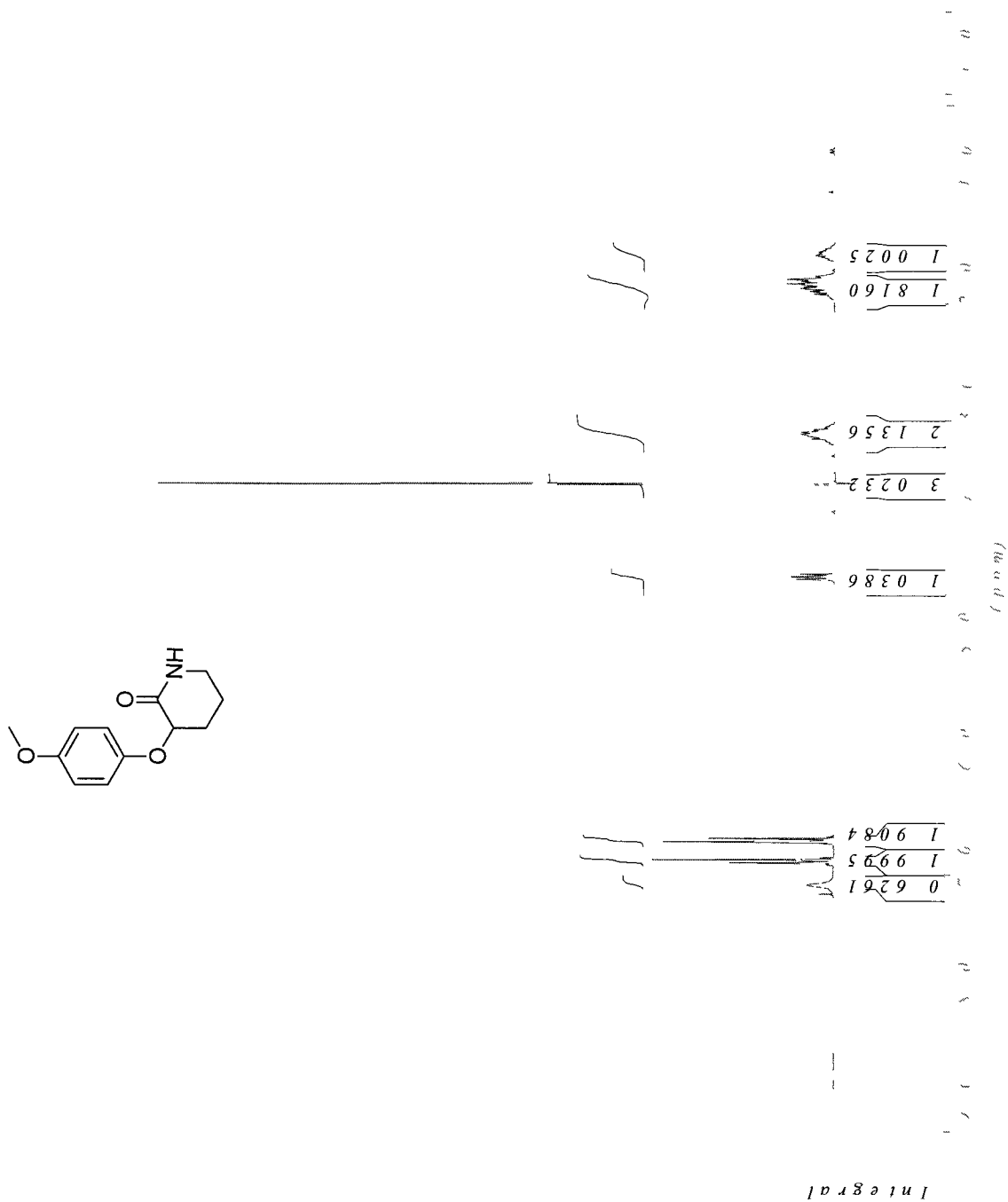
3-Methoxy-piperidin-2-one (227)



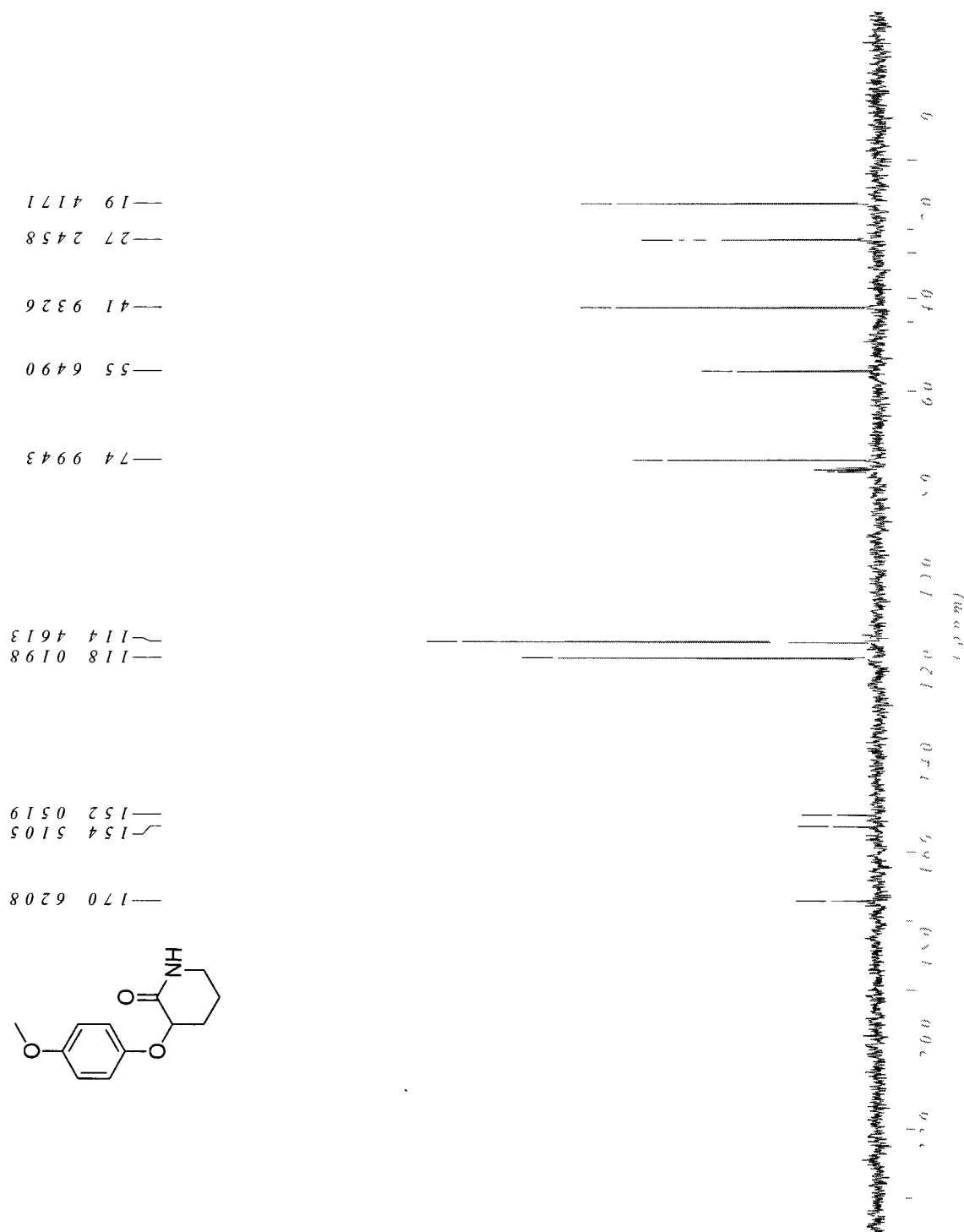
3-Phenoxypiperidin-2-one (228)



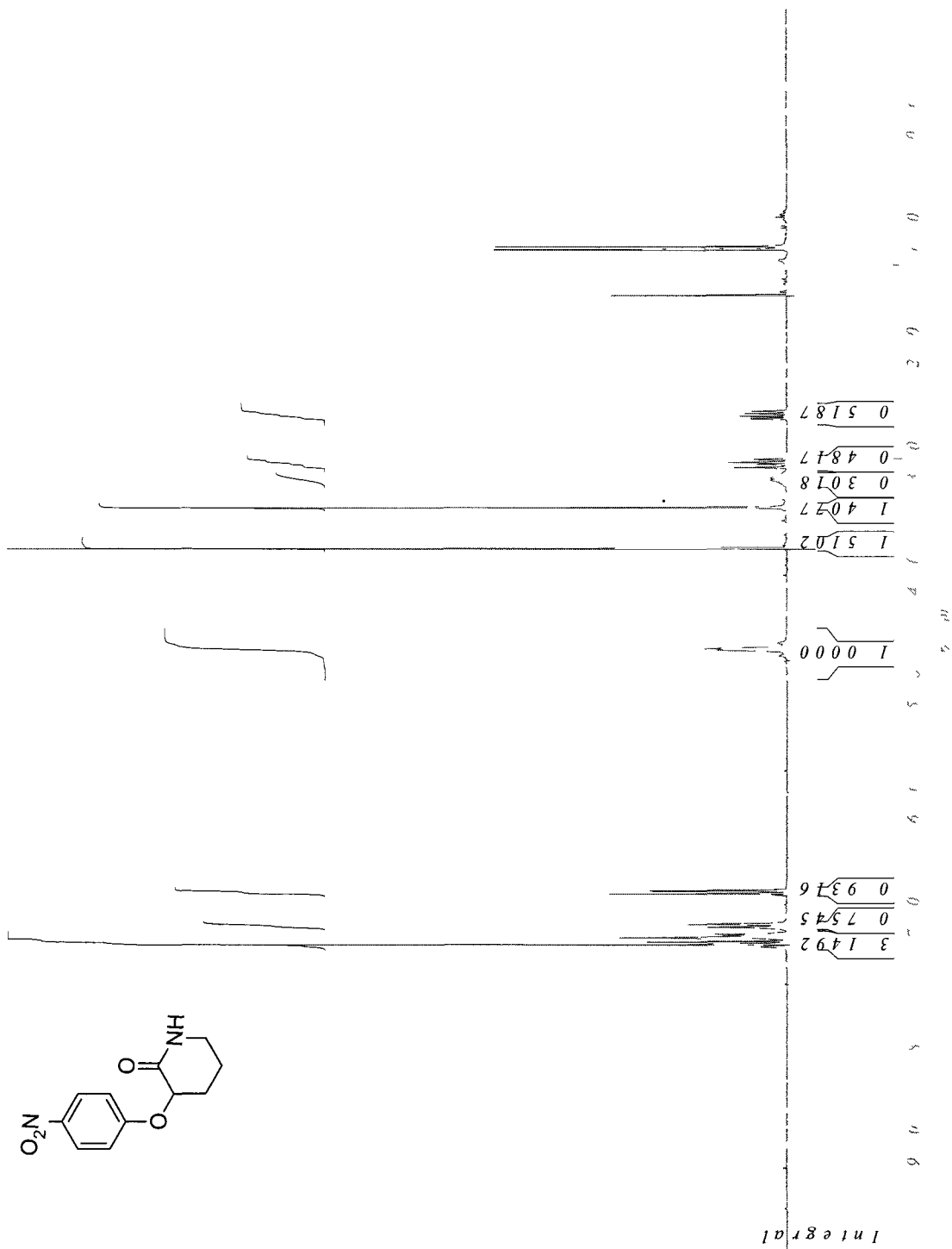
3-(4-Methoxyphenoxy)piperidin-2-one (229)



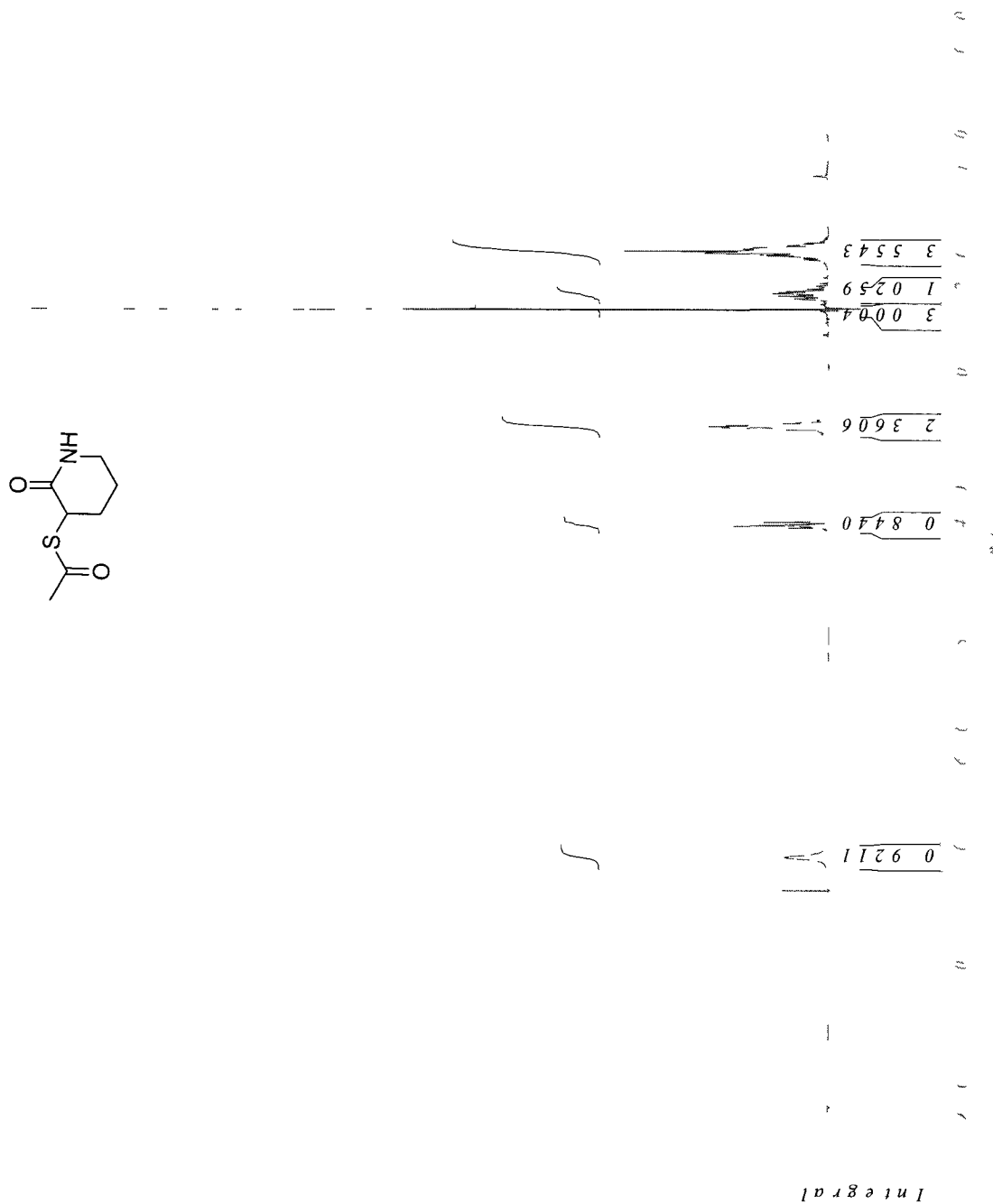
3-(4-Methoxyphenoxy)piperidin-2-one (229)



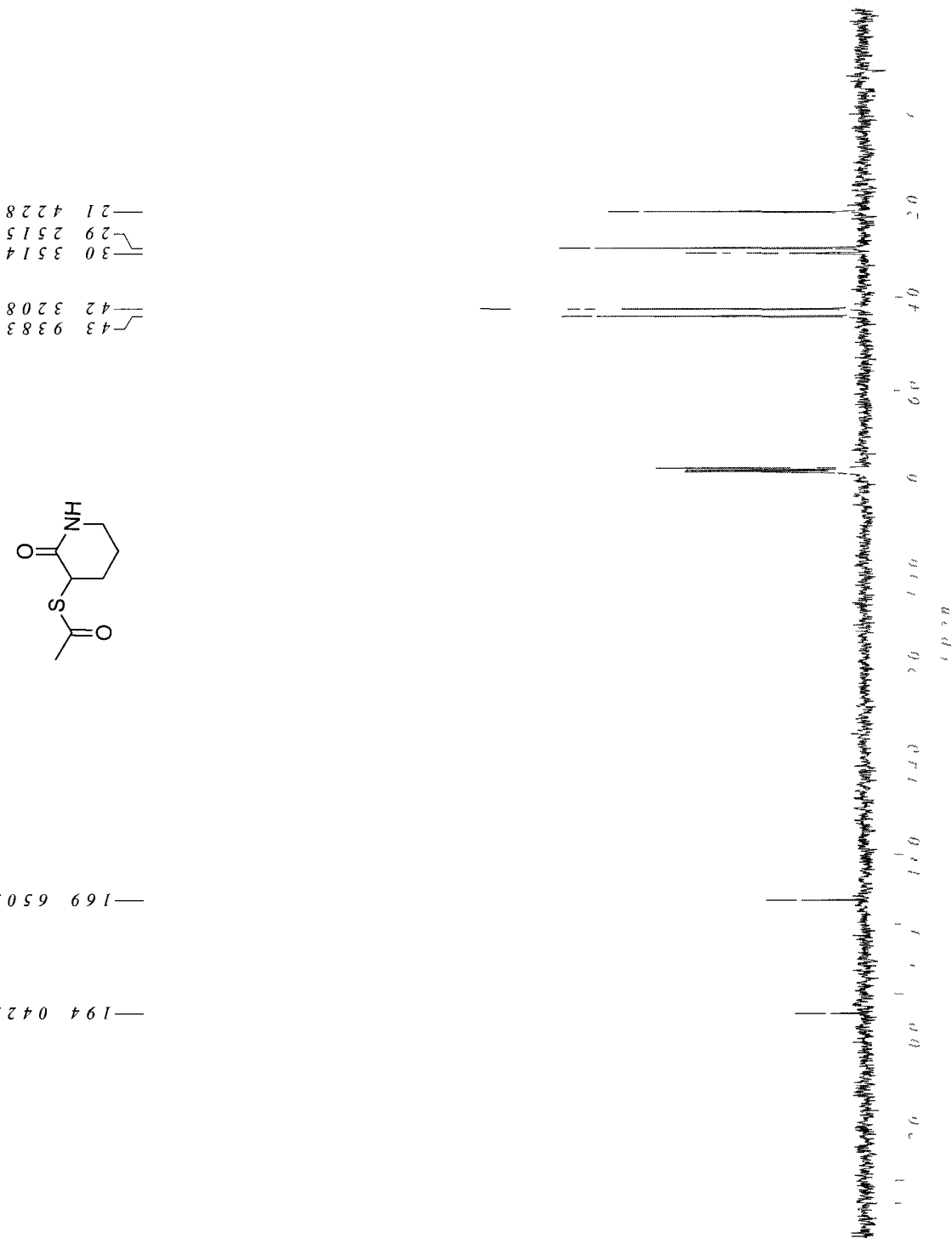
3-(4-Nitrophenoxy)piperidin-2-one (230)



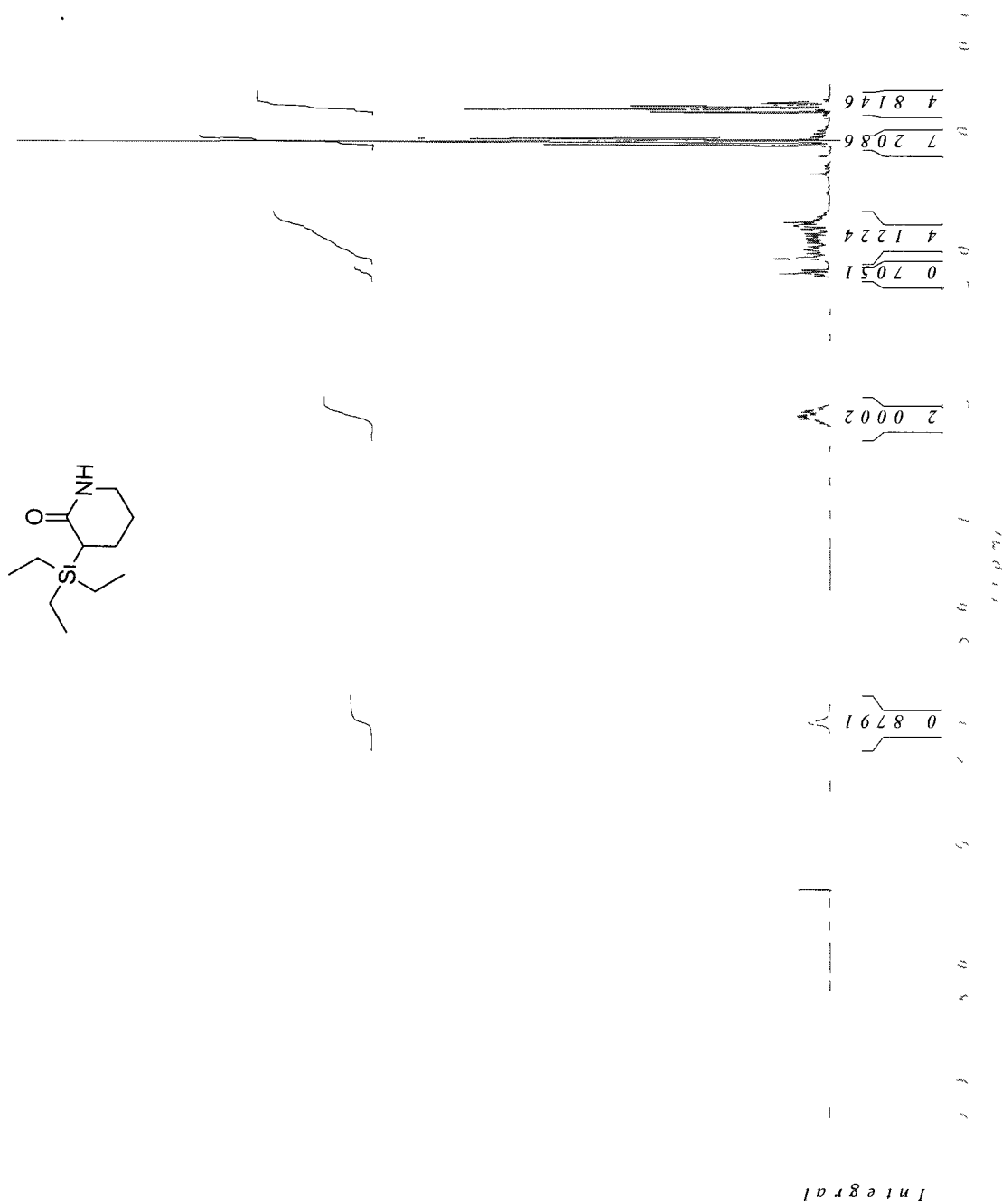
S-2-Oxopiperidin-3-yl ethanethioate (231)



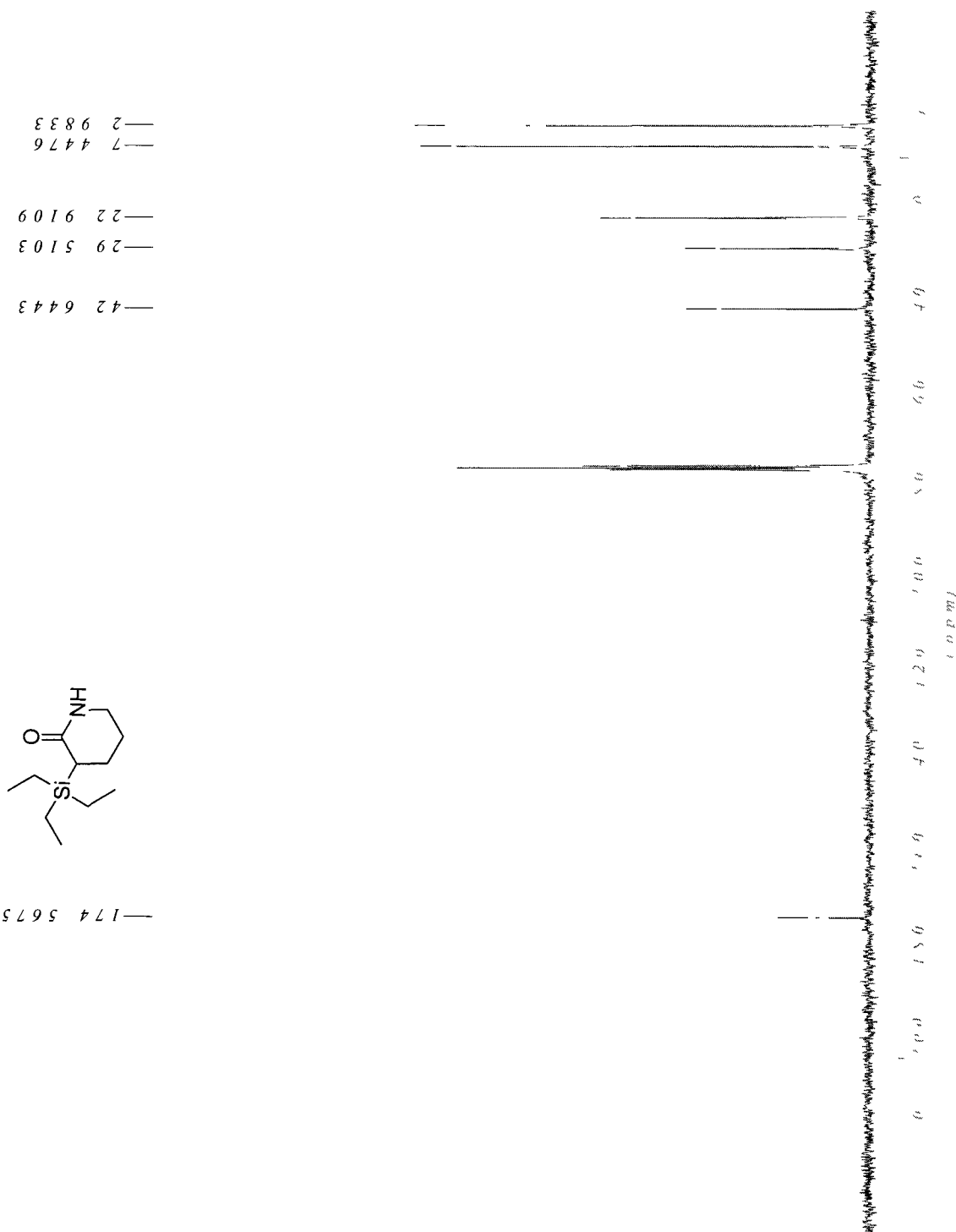
S-2-Oxopiperidin-3-yl ethanethioate (231)



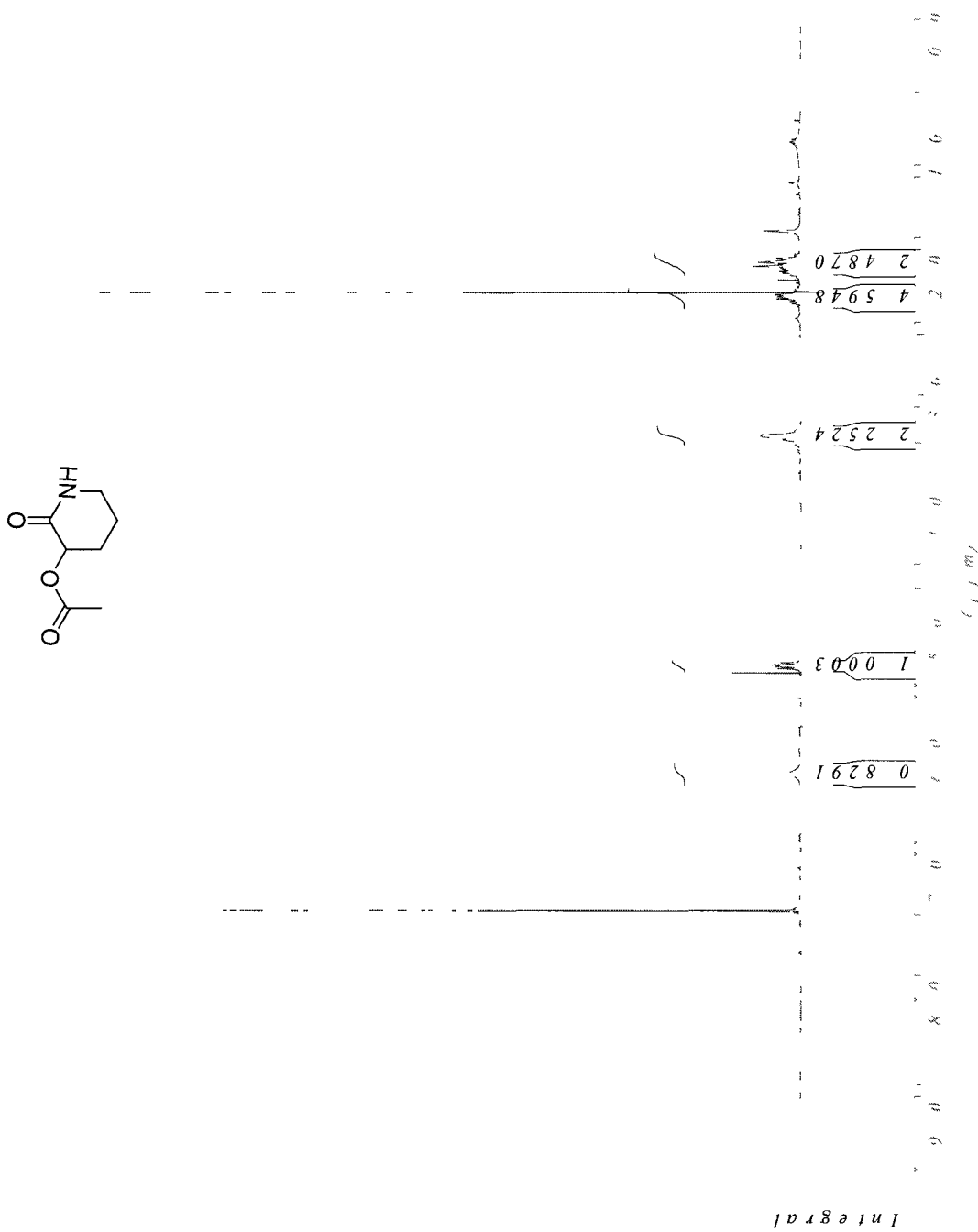
3-(Triethylsilyl)piperidin-2-one (232)



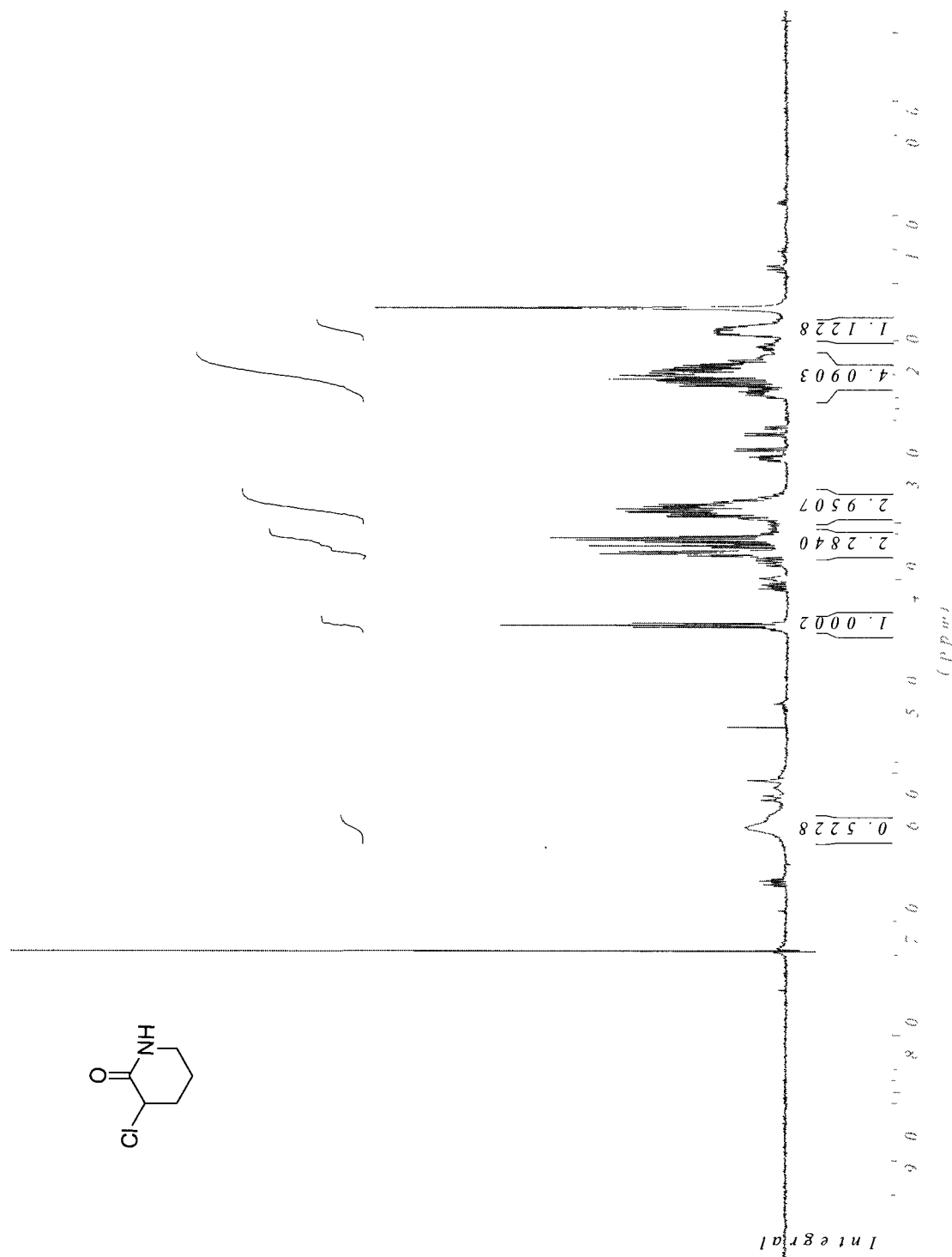
3-(Triethylsilyl)piperidin-2-one (232)



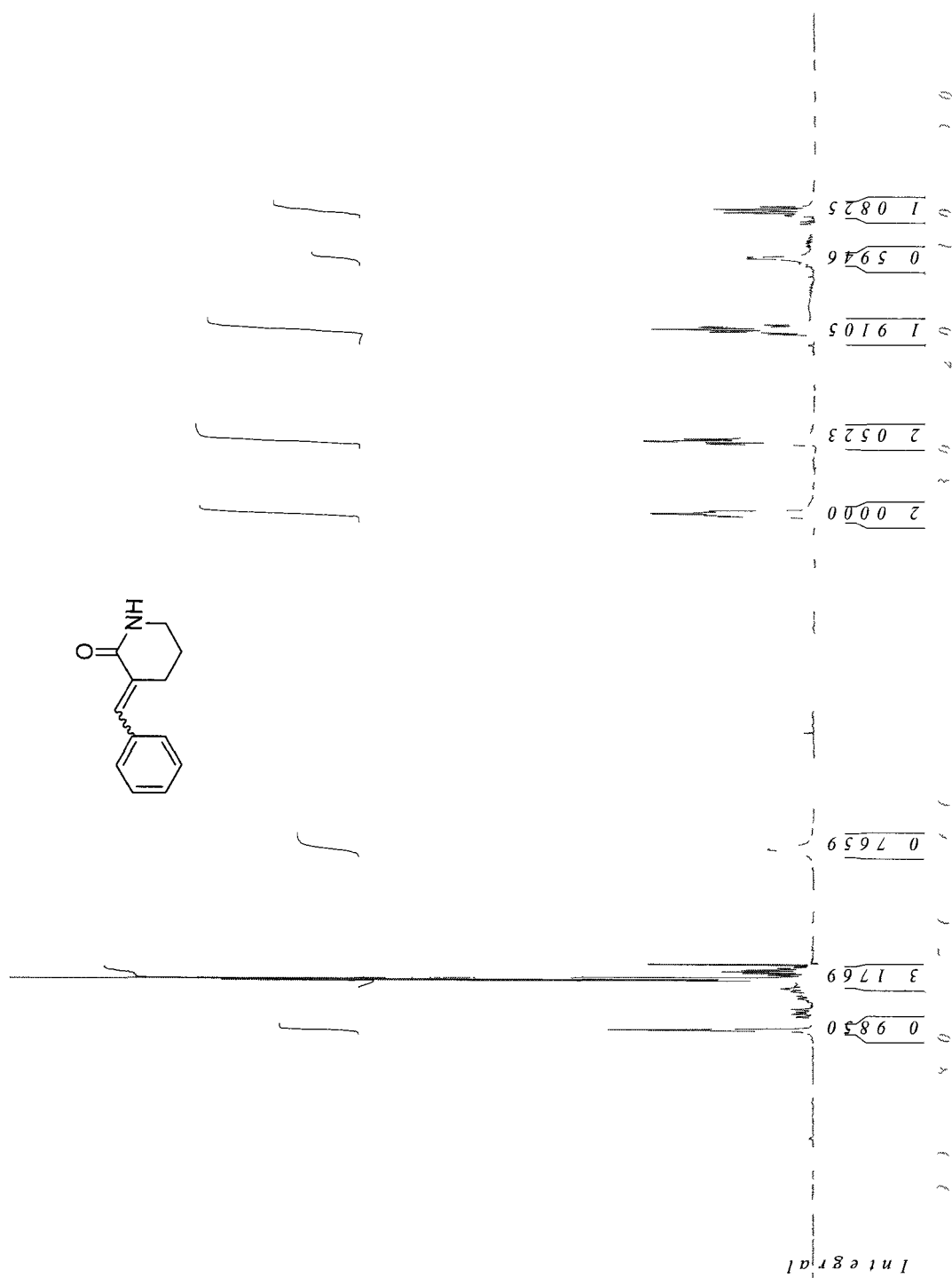
2-Oxopiperidin-3-yl acetate (236)



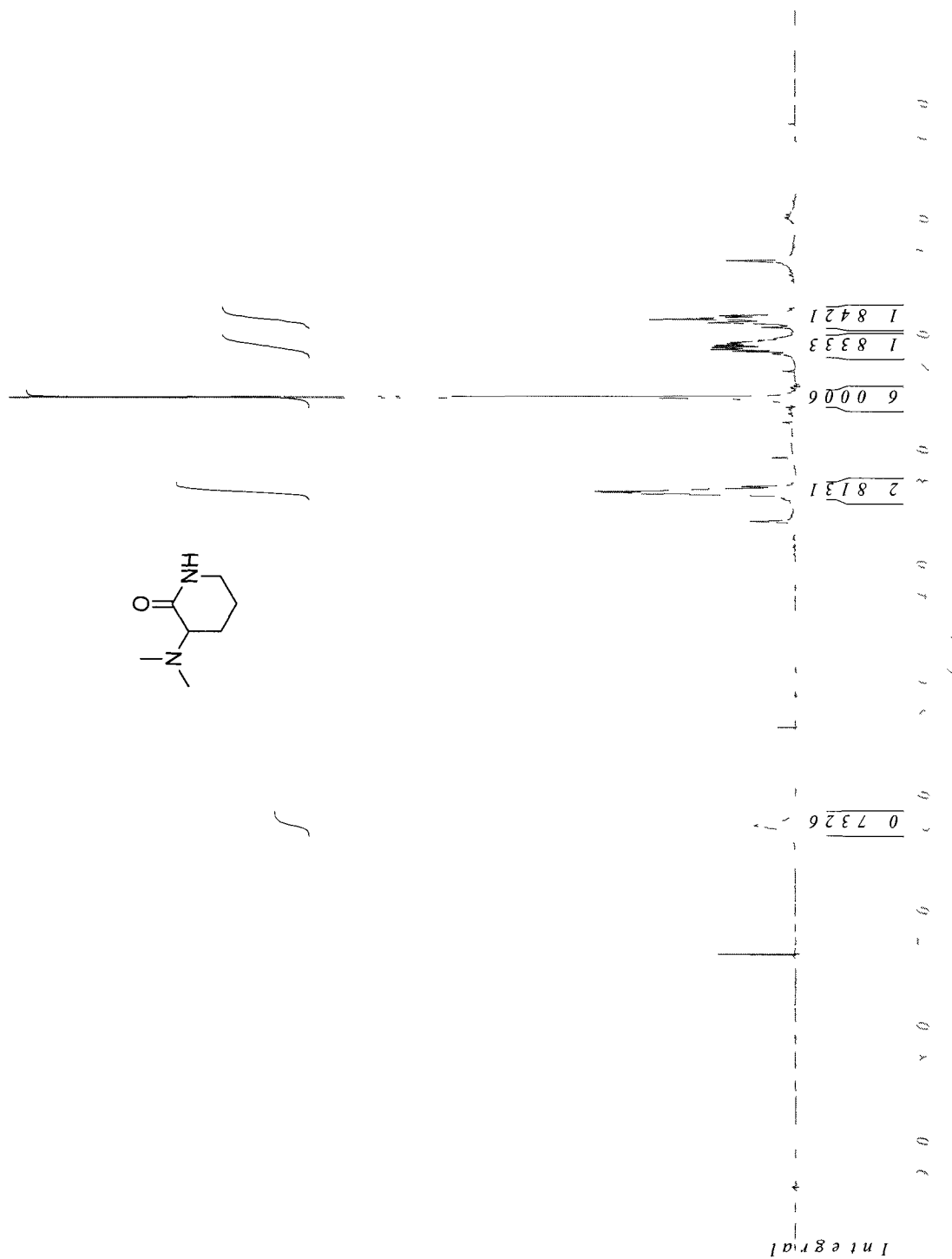
3-Chloro-piperidin-2-one (237)



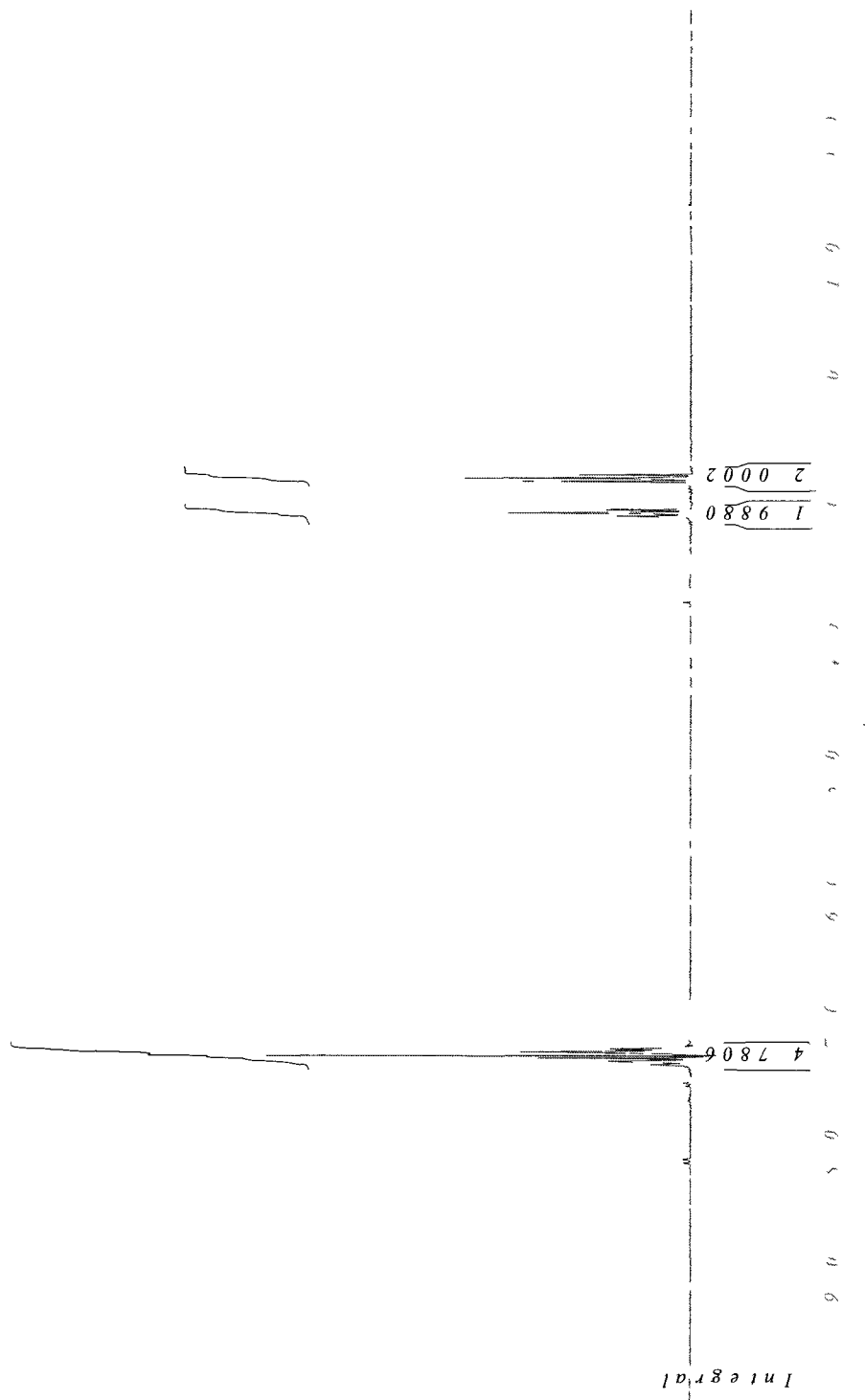
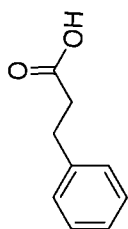
3-Benzylidene-piperidin-2-one (238)



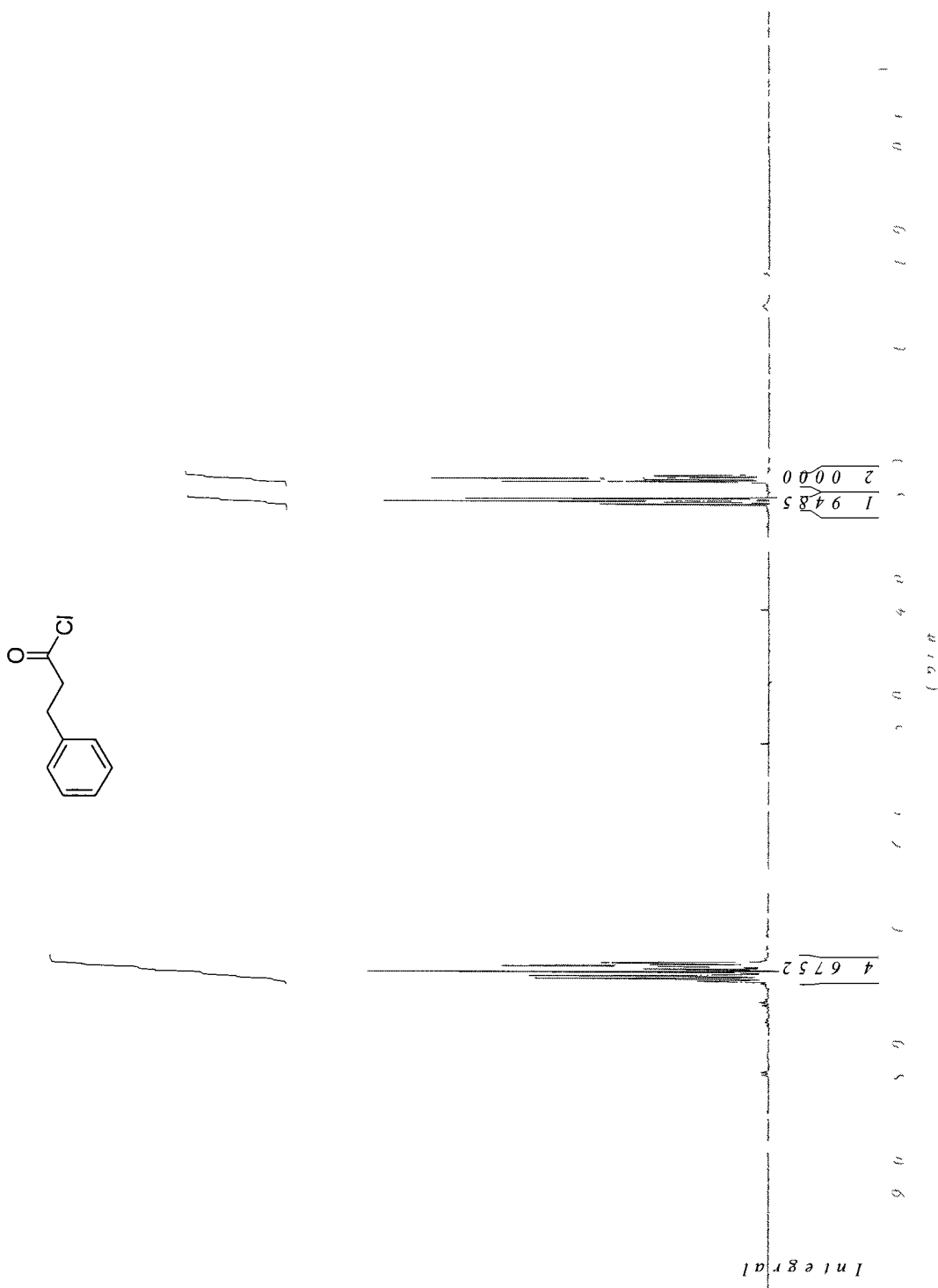
3-(Dimethylamino)piperidin-2-one (241)



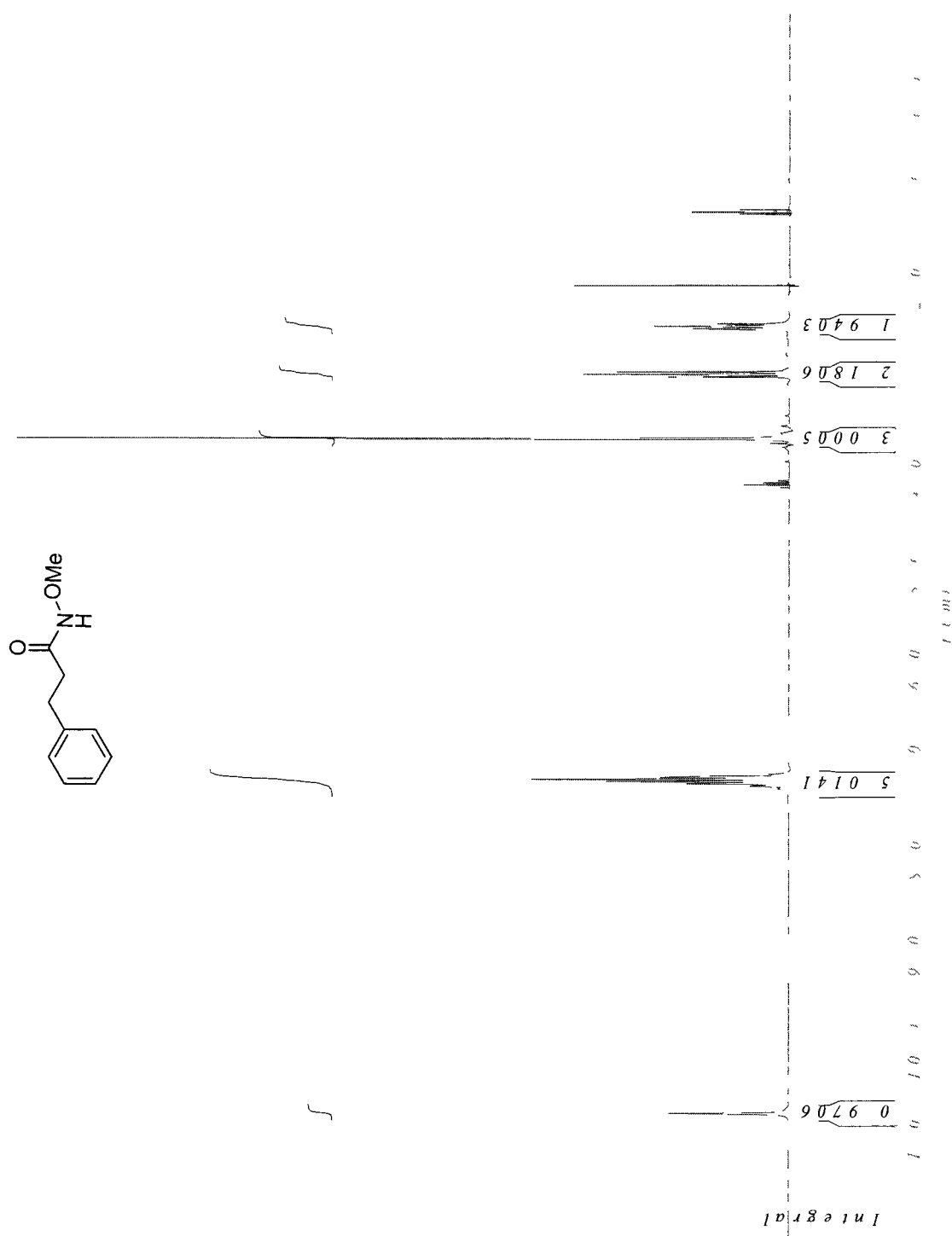
3-Phenylpropanoic acid (249)



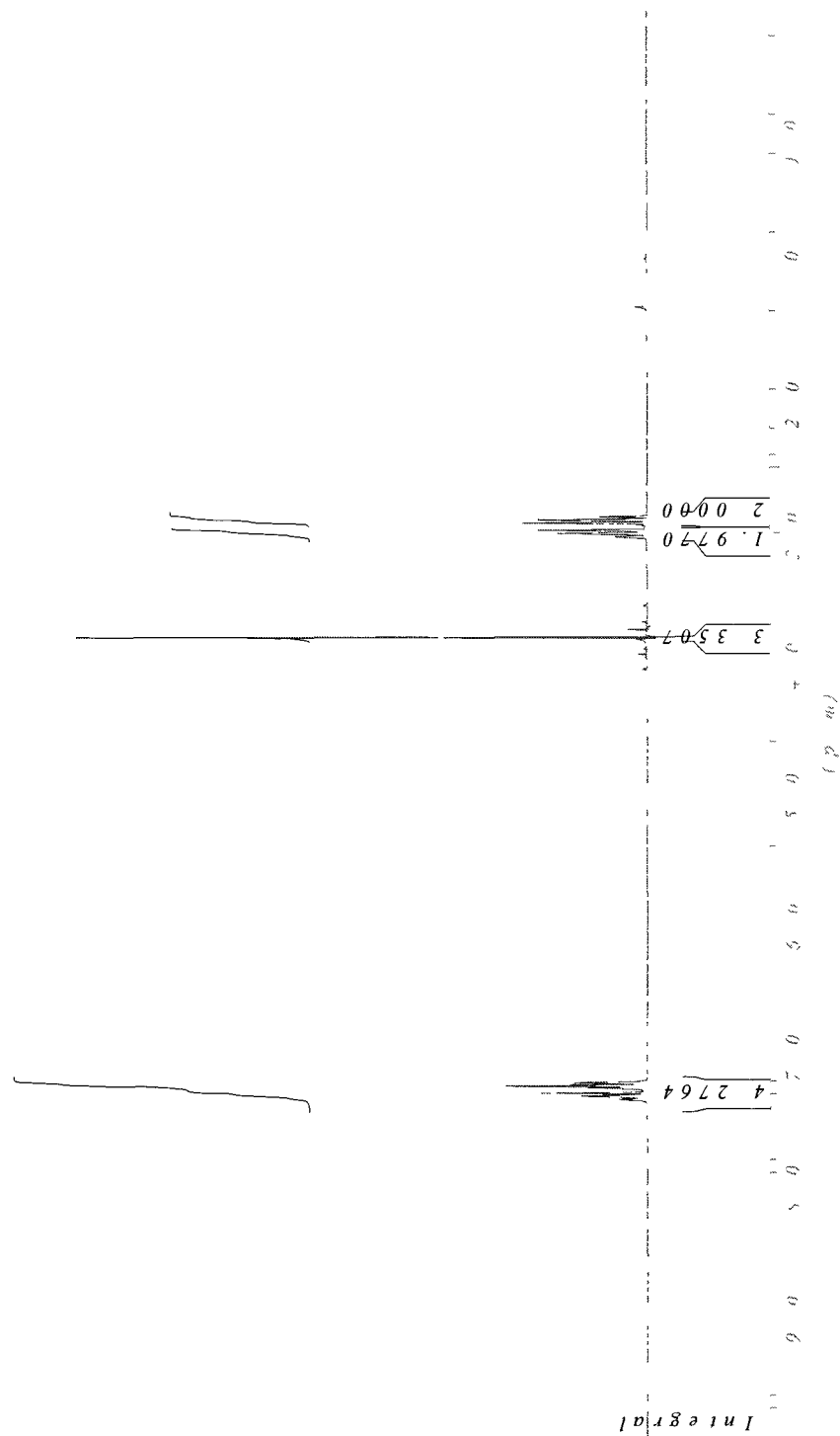
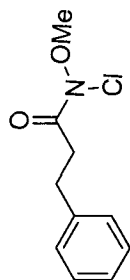
3-Phenylpropanoyl chloride (250)



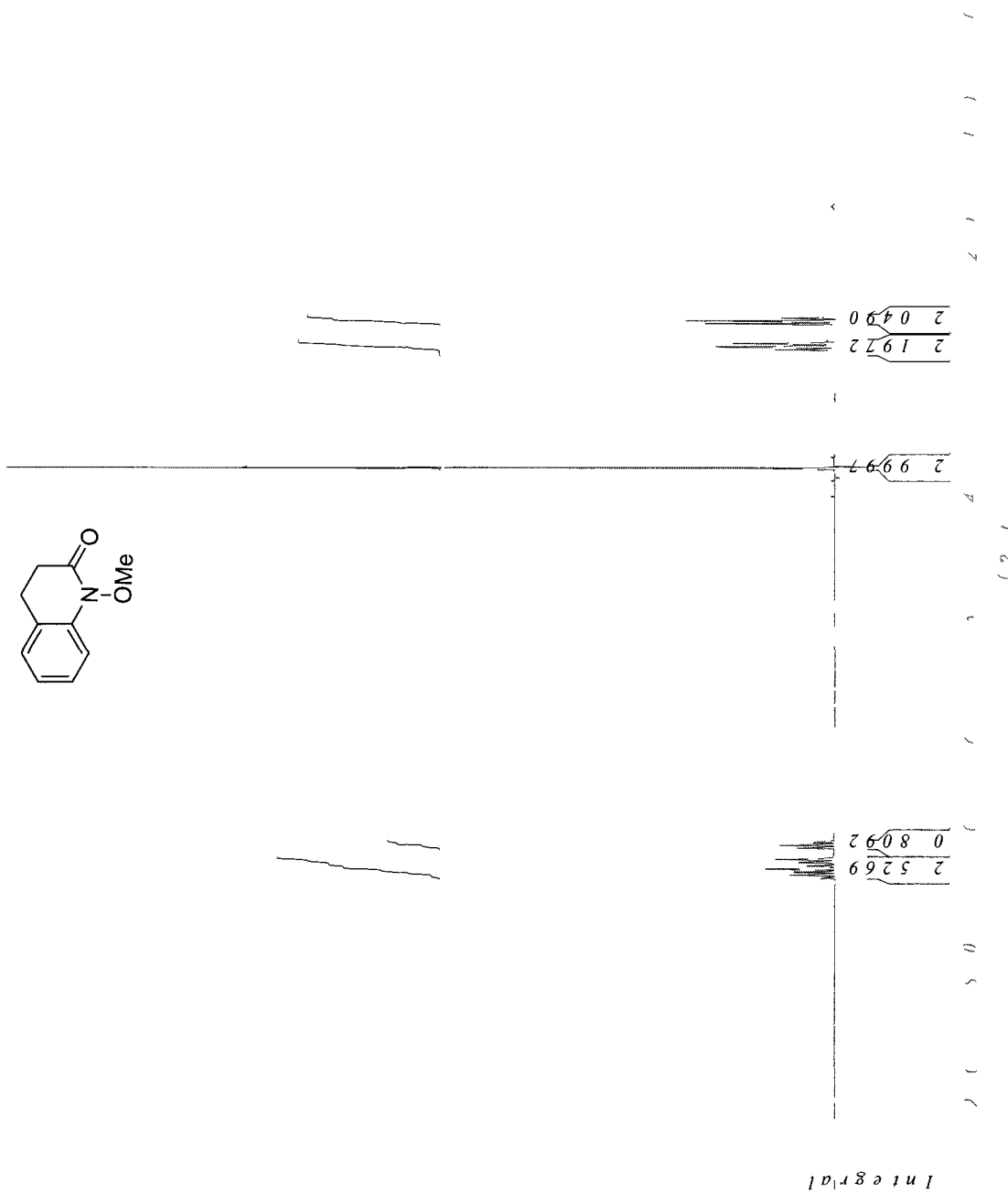
N-Methoxy-3-phenylpropanamide (251)



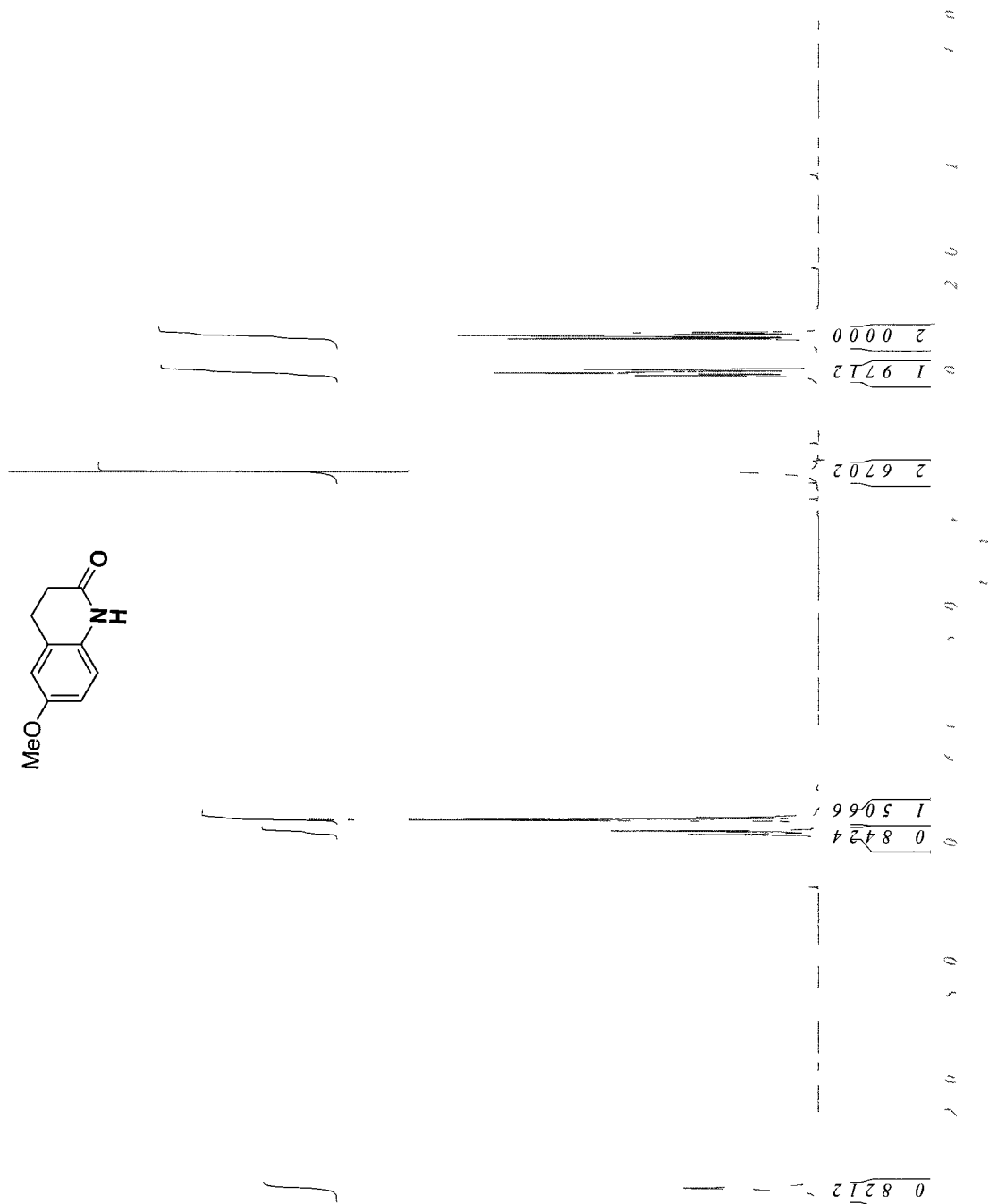
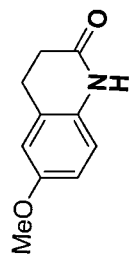
N-Chloro-N-methoxy-3-phenylpropanamide (252)



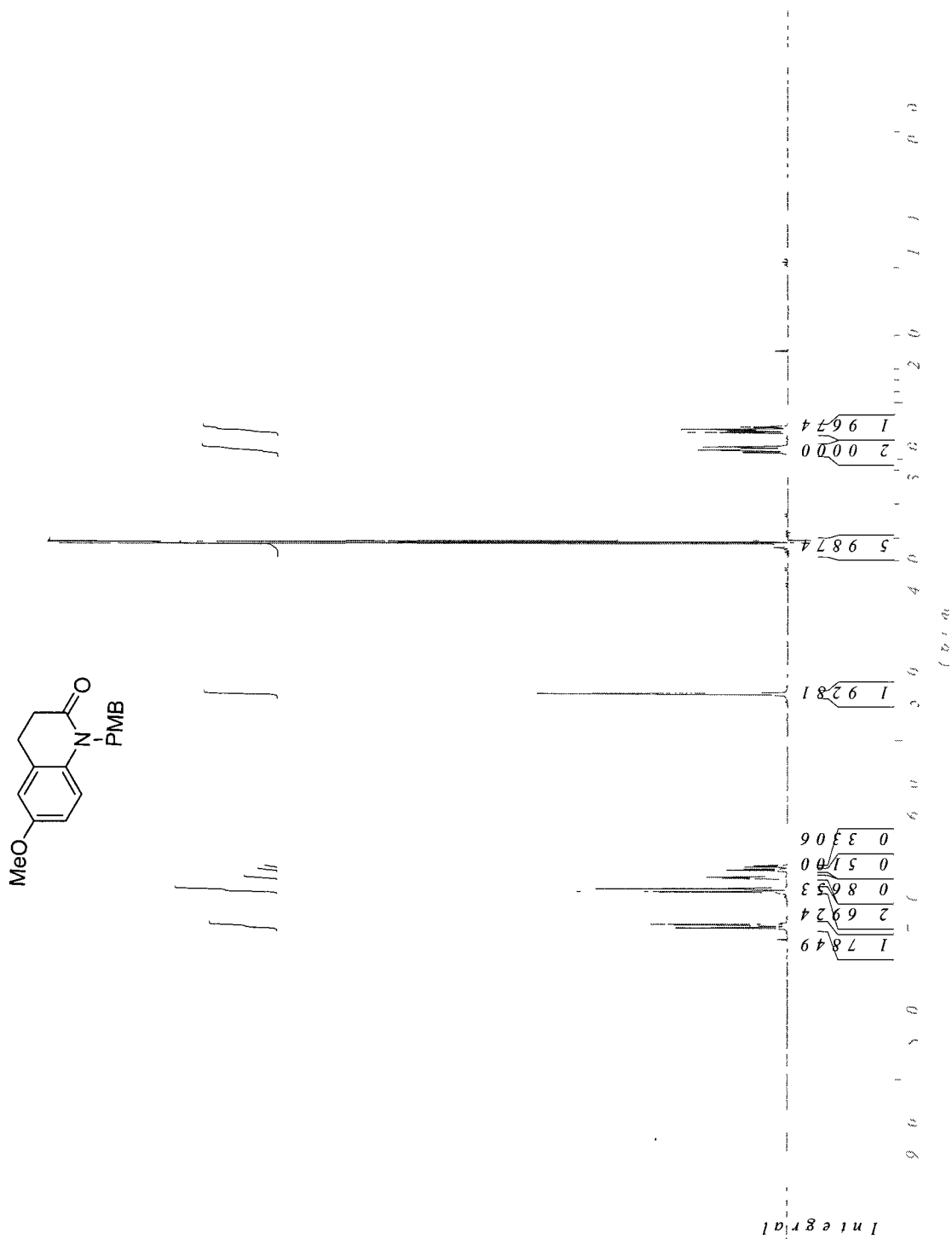
3,4-Dihydro-1-methoxyquinolin-2(1H)-one (253)



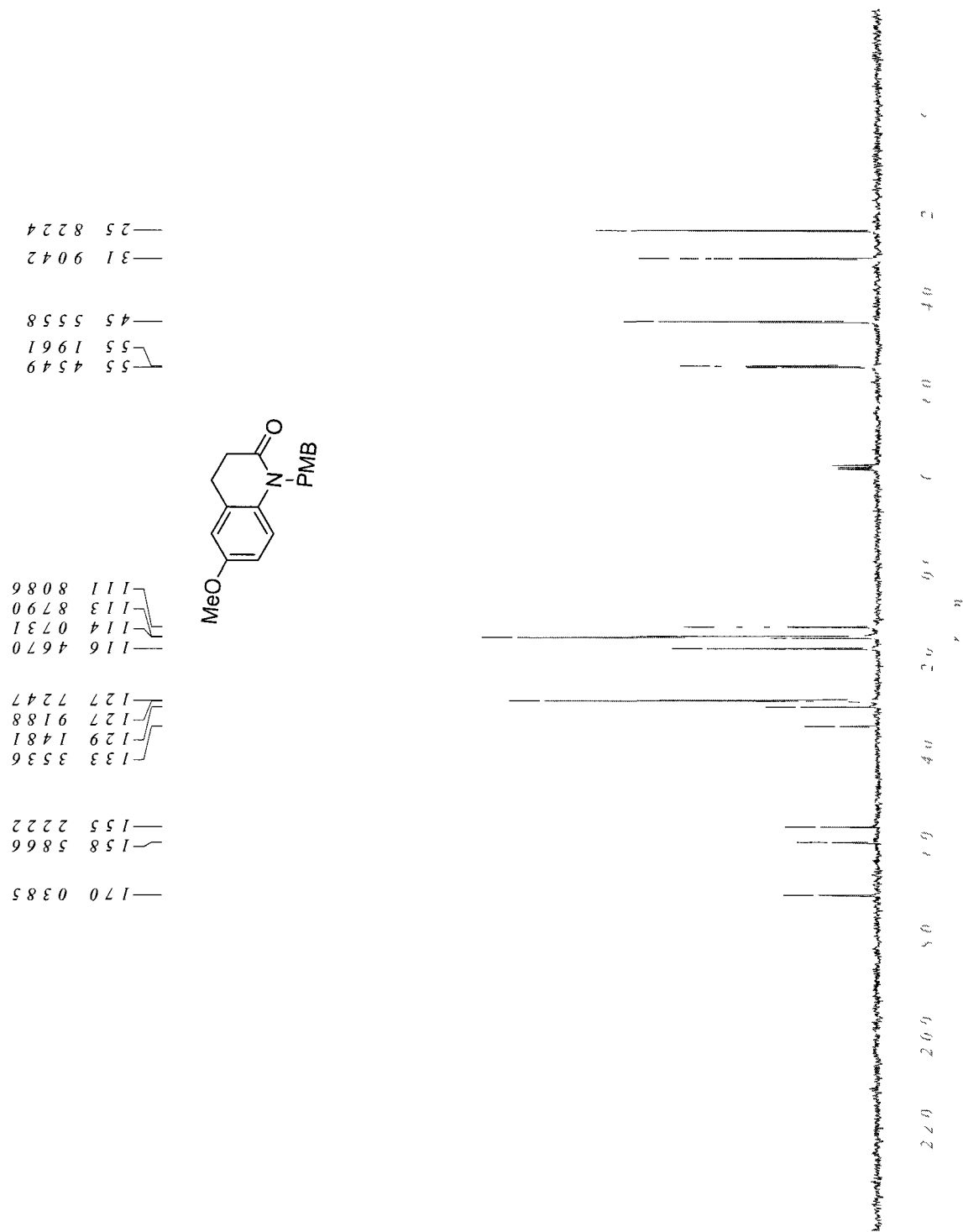
3,4-Dihydro-6-methoxyquinolin-2(1H)-one (254)



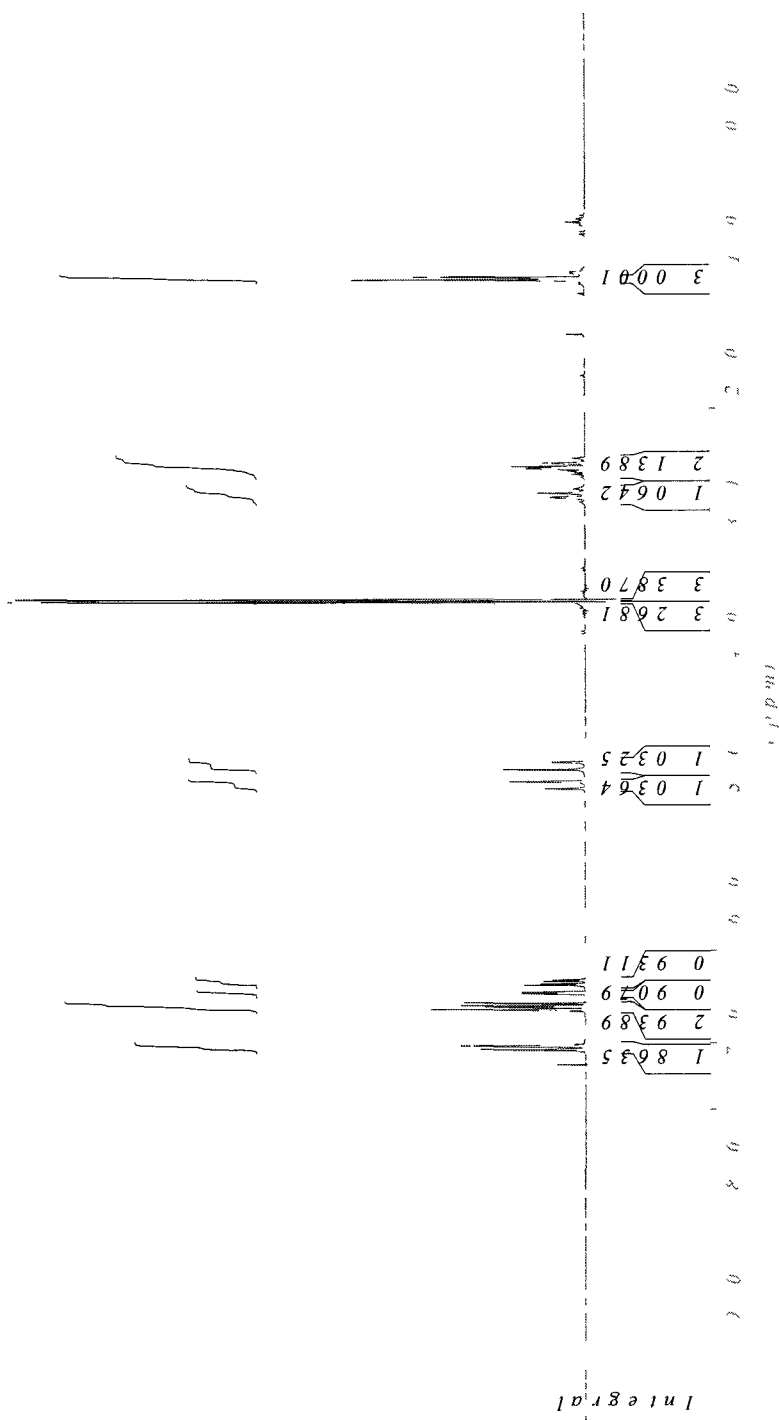
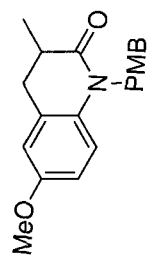
1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxyquinolin-2(1H)-one (255)



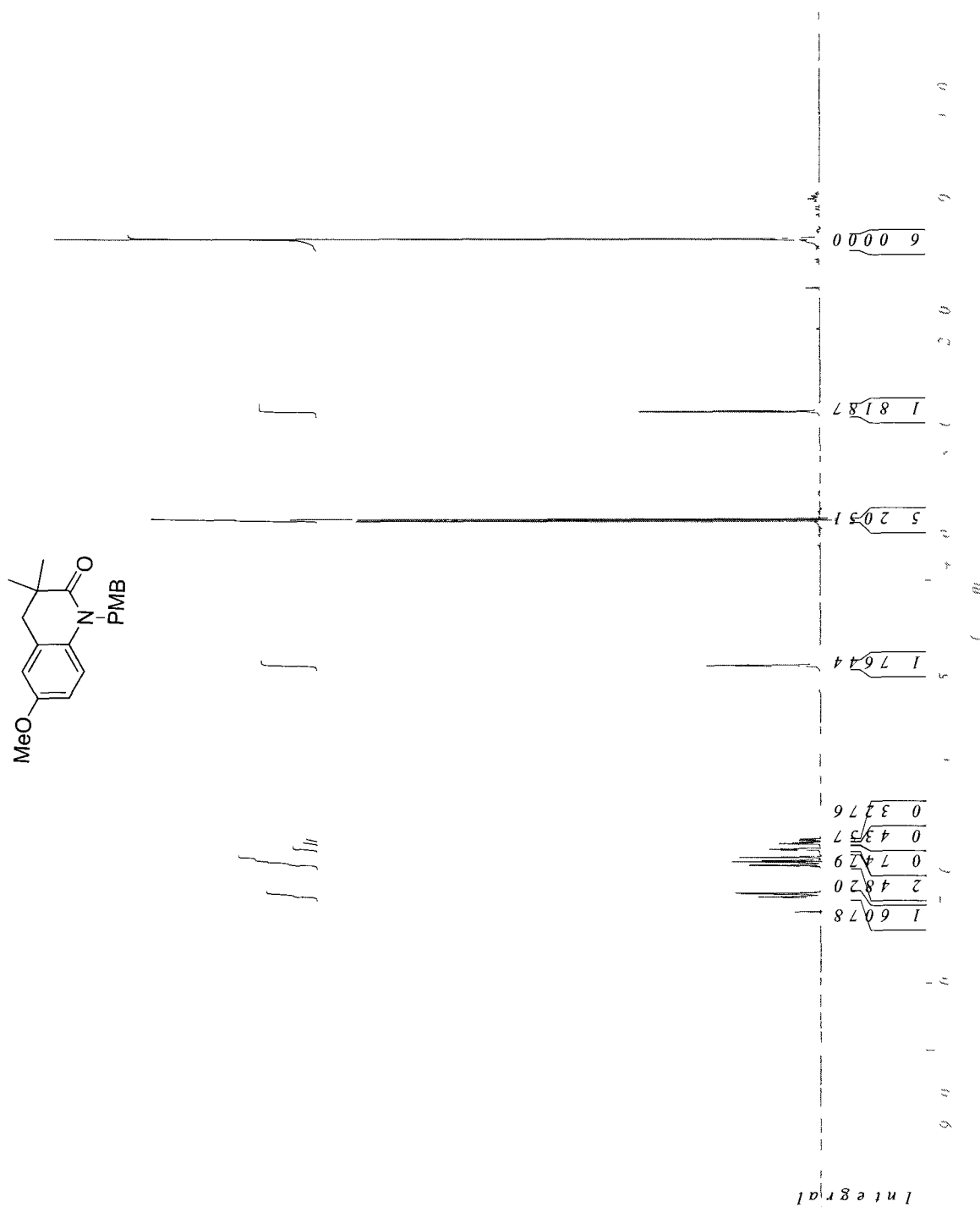
1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxyquinolin-2(1H)-one (255)



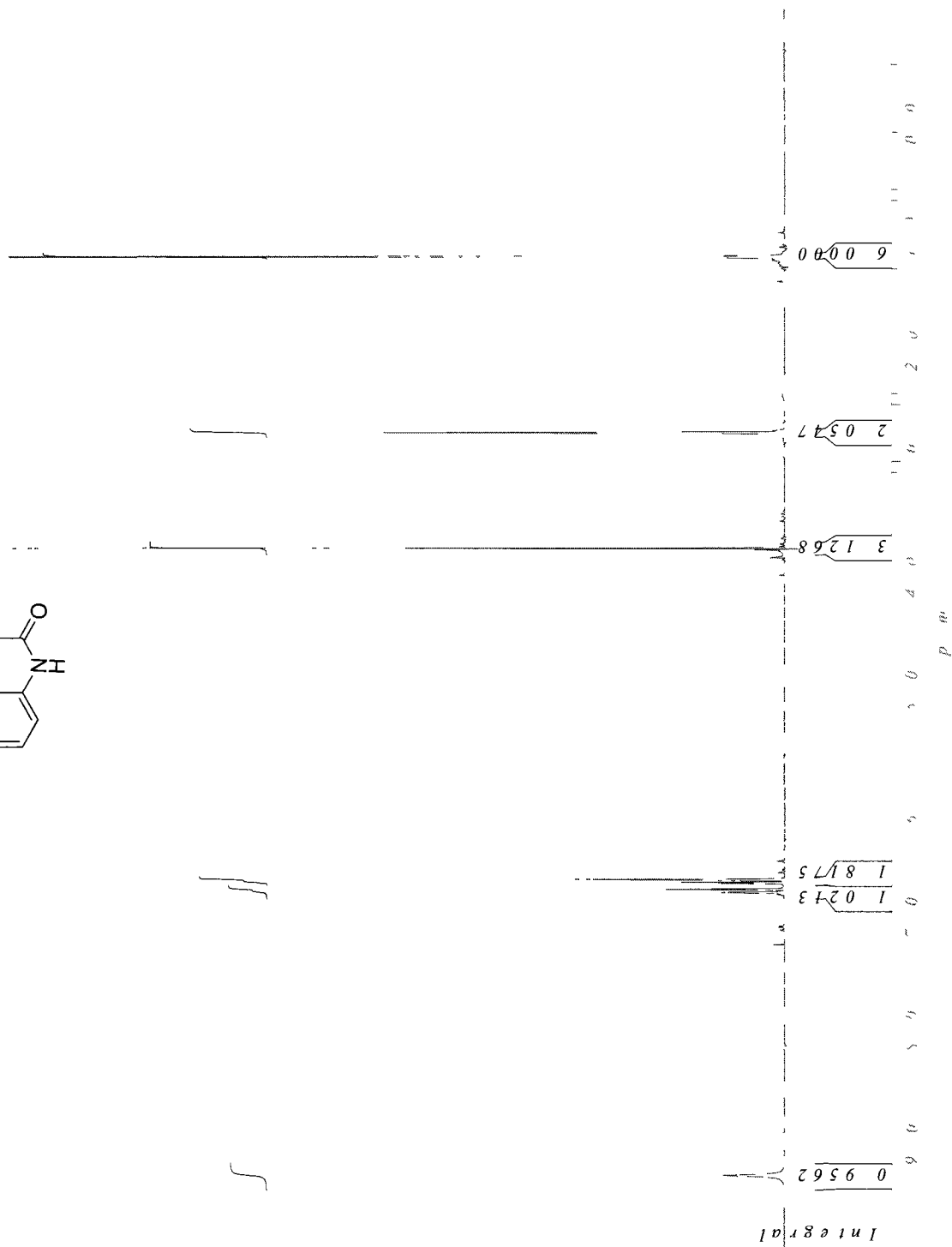
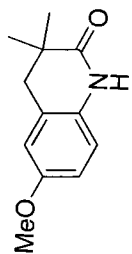
1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-3-methylquinolin-2(1H)-one (256)



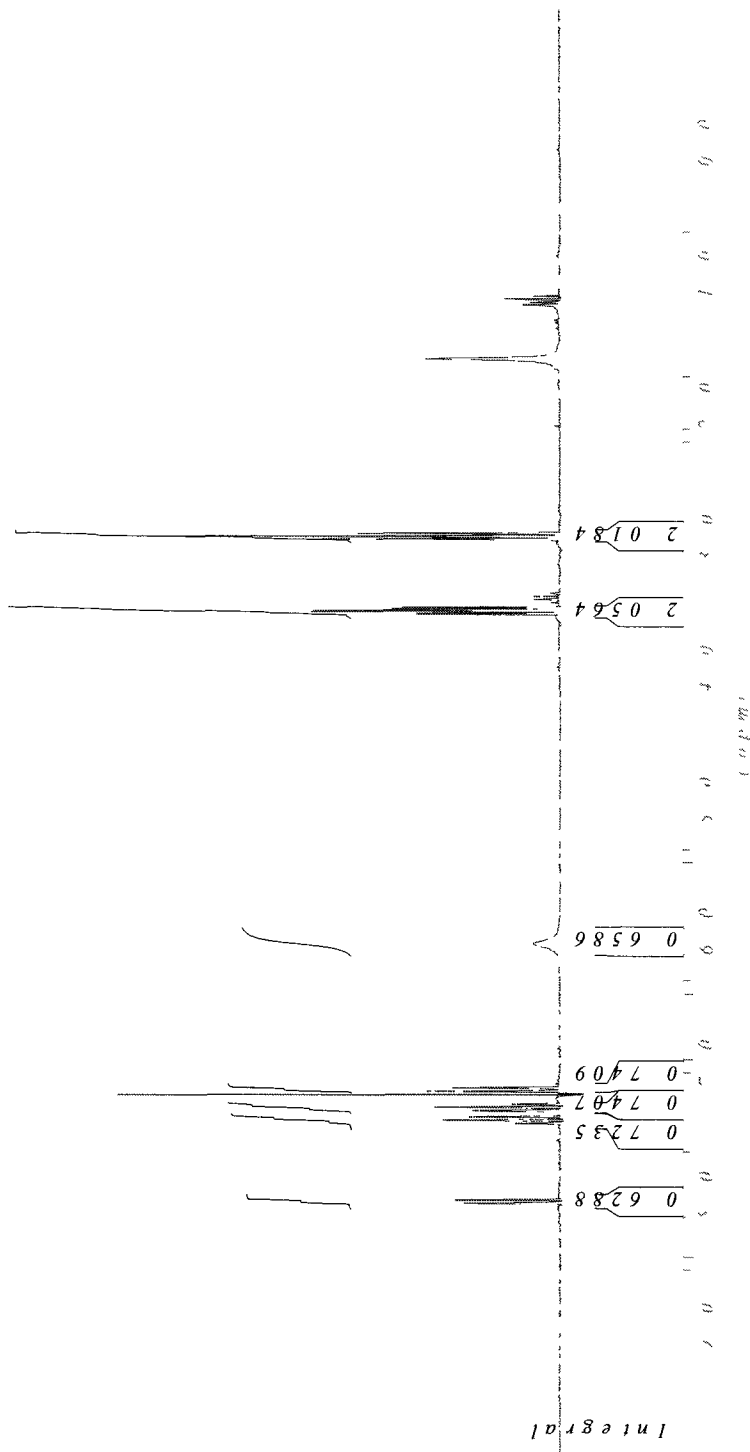
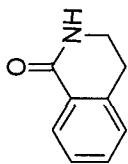
1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (257)



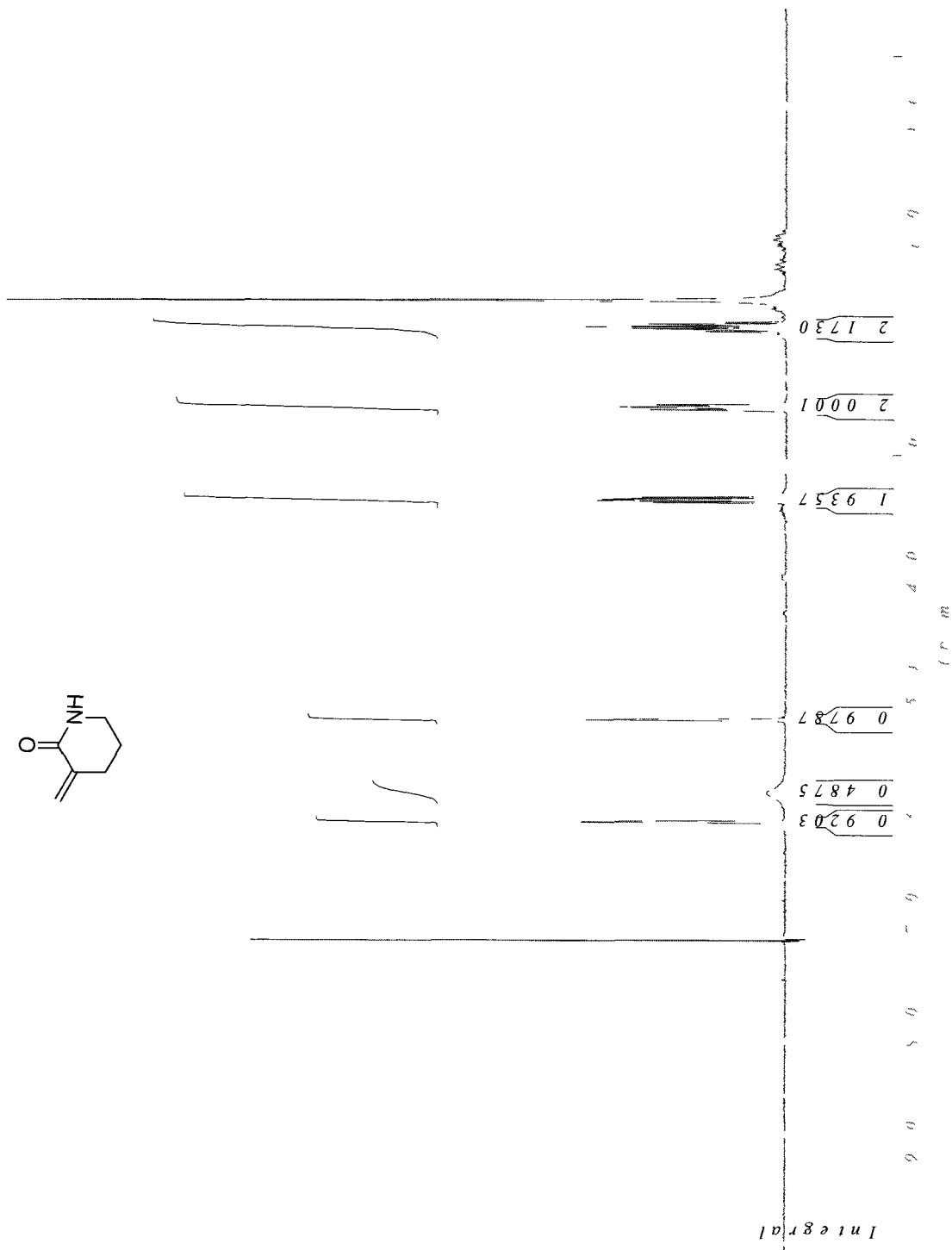
3,4-Dihydro-6-methoxy-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (258)



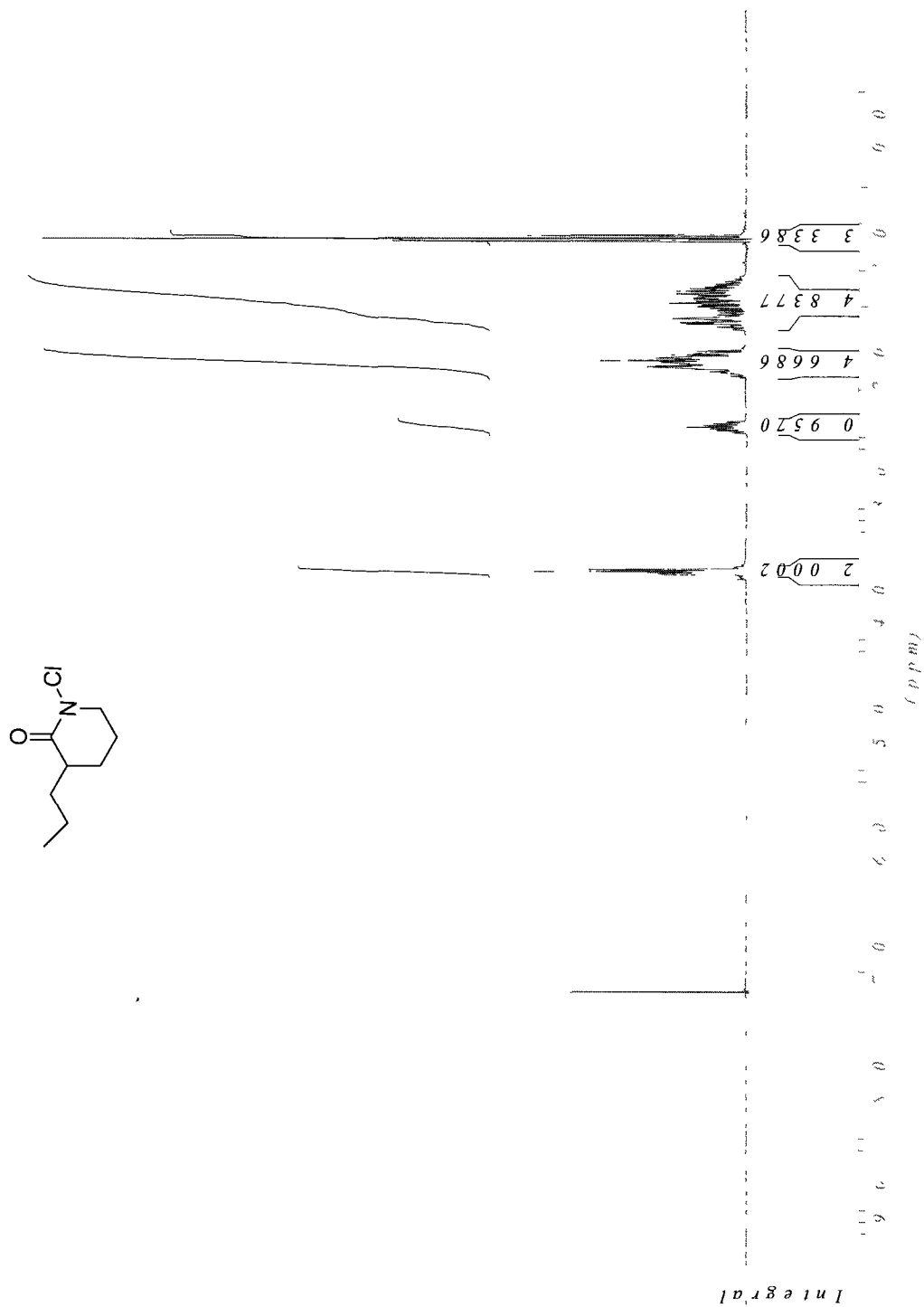
3,4-Dihydroisoquinolin-1(2H)-one (259)



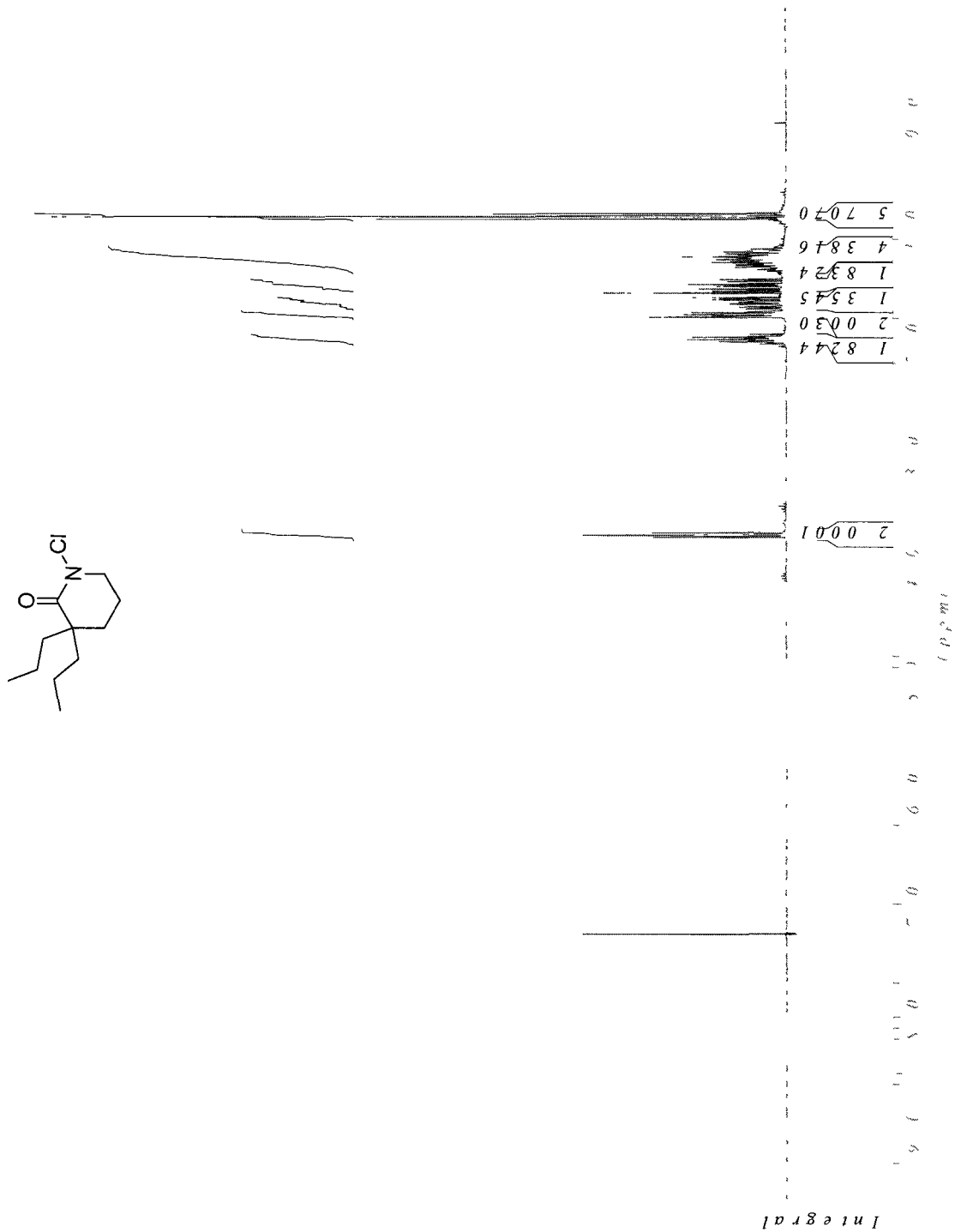
3-Methylenepiperidin-2-one (260)



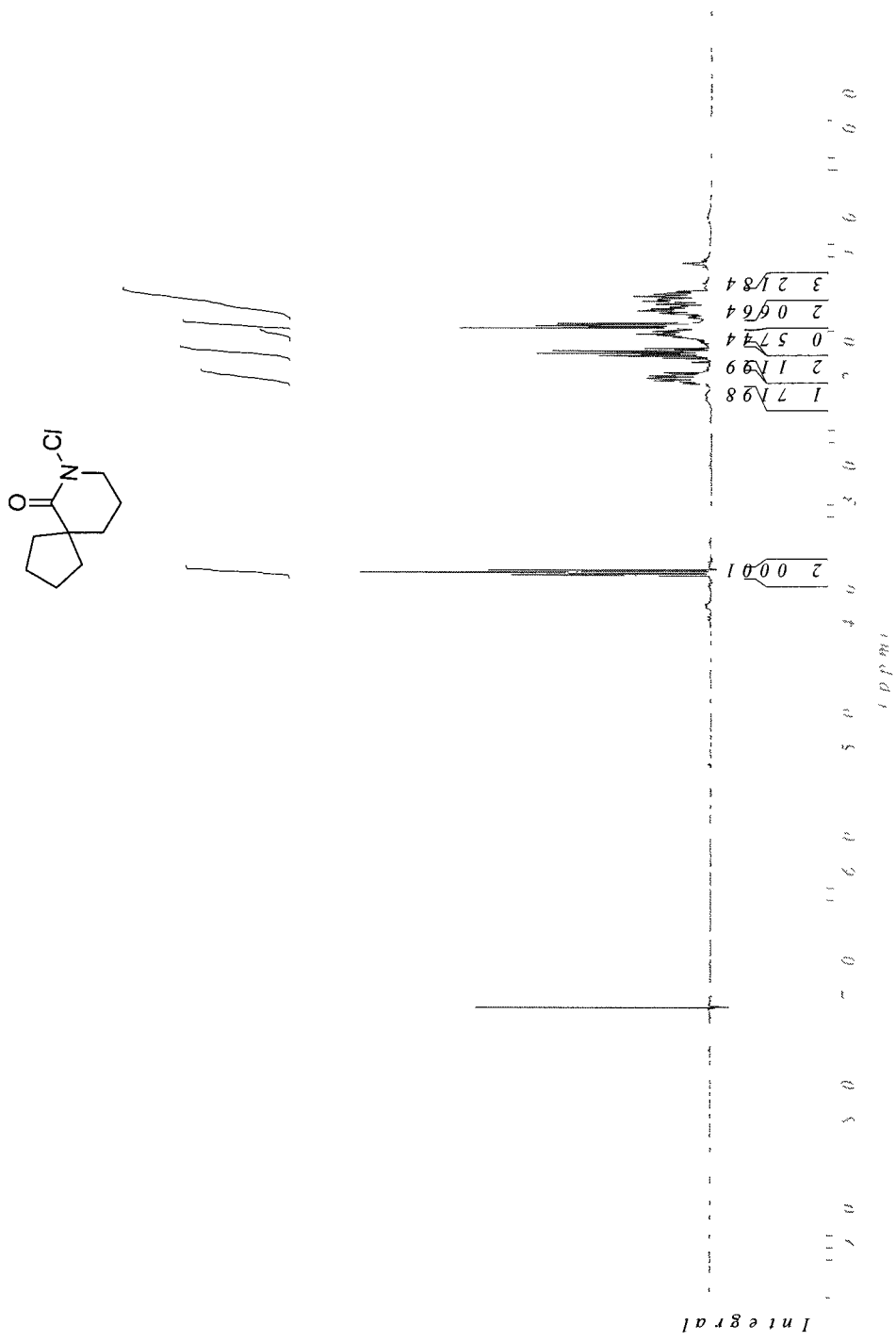
1-Chloro-3-propylpiperidin-2-one (261)



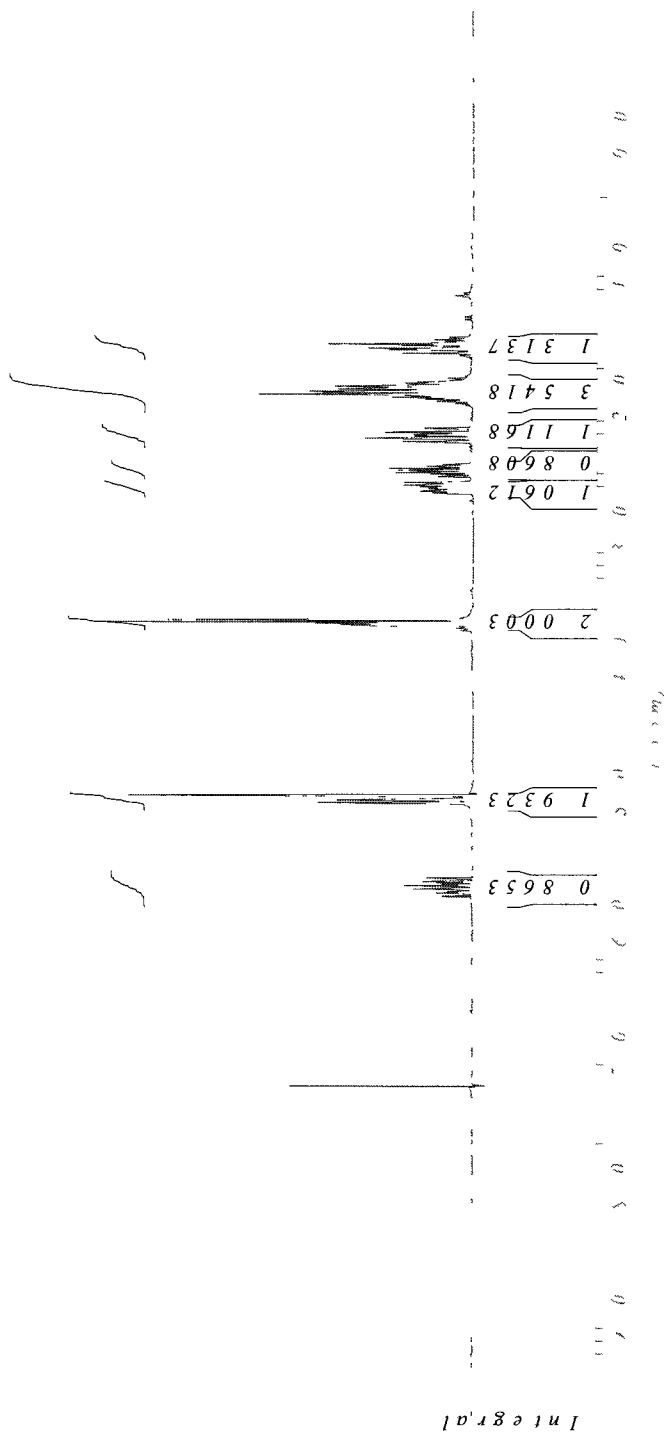
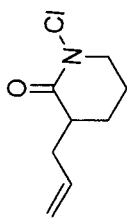
1-Chloro-3,3-dipropylpiperidin-2-one (262)



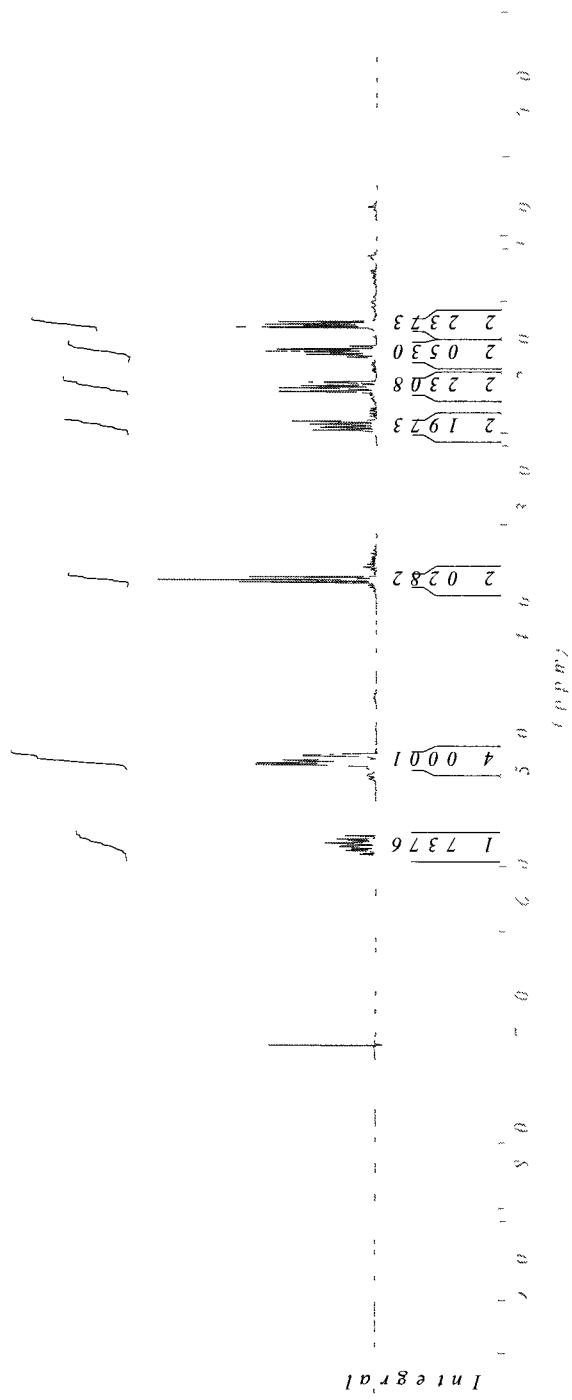
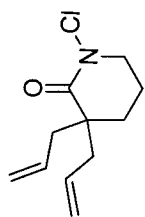
Spiro *N*-chlorolactam (263)



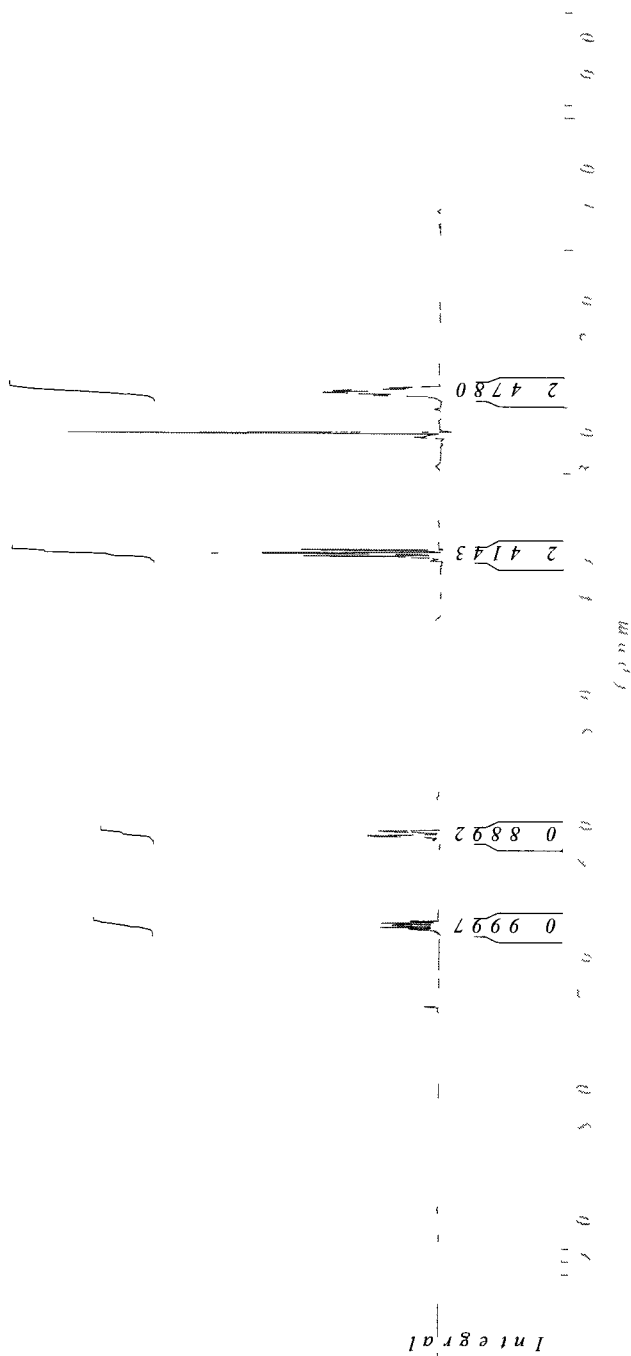
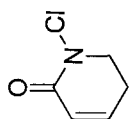
3-Allyl-1-chloropiperidin-2-one (264)



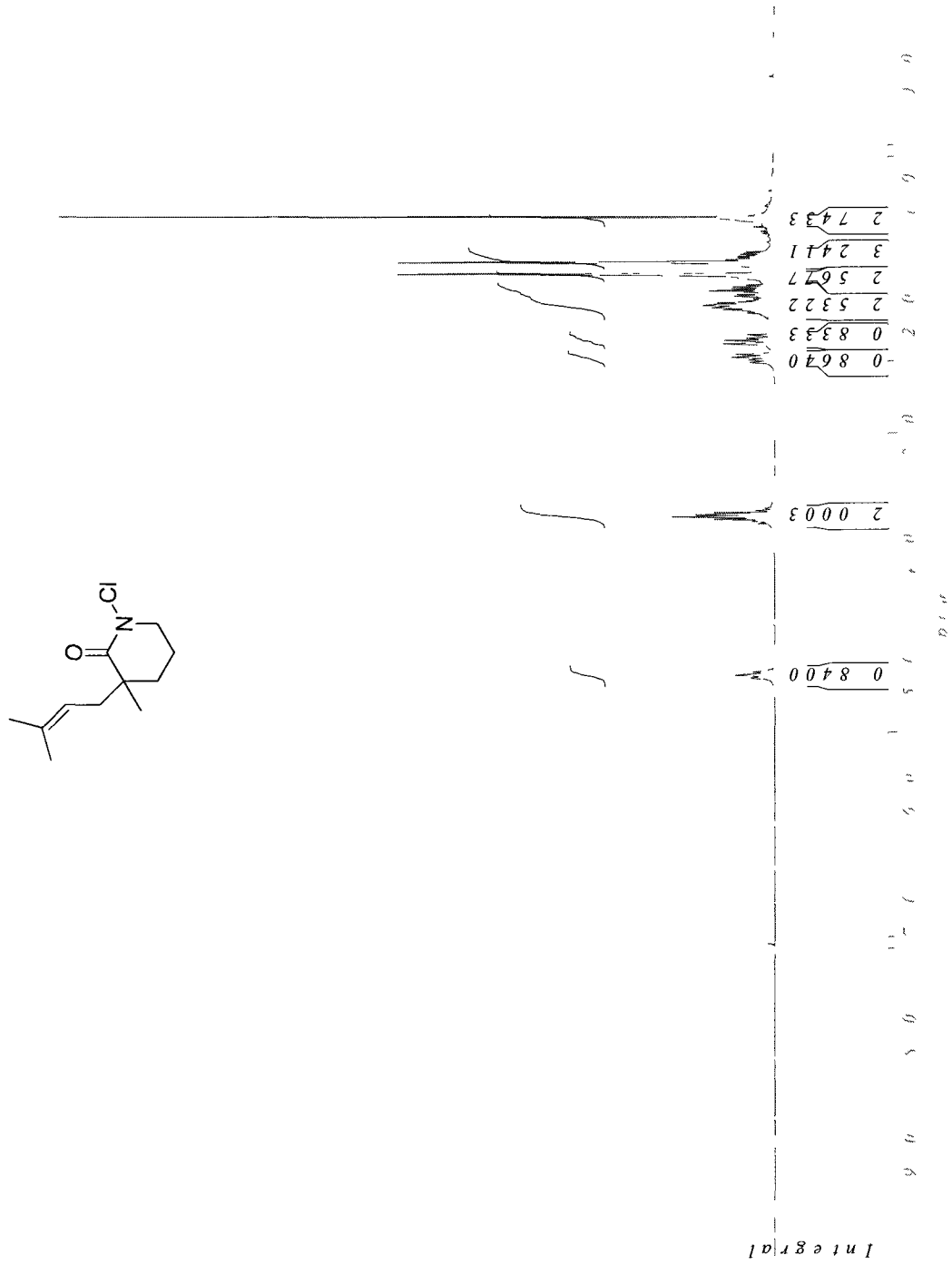
3,3-Diallyl-1-chloropiperidin-2-one (265)



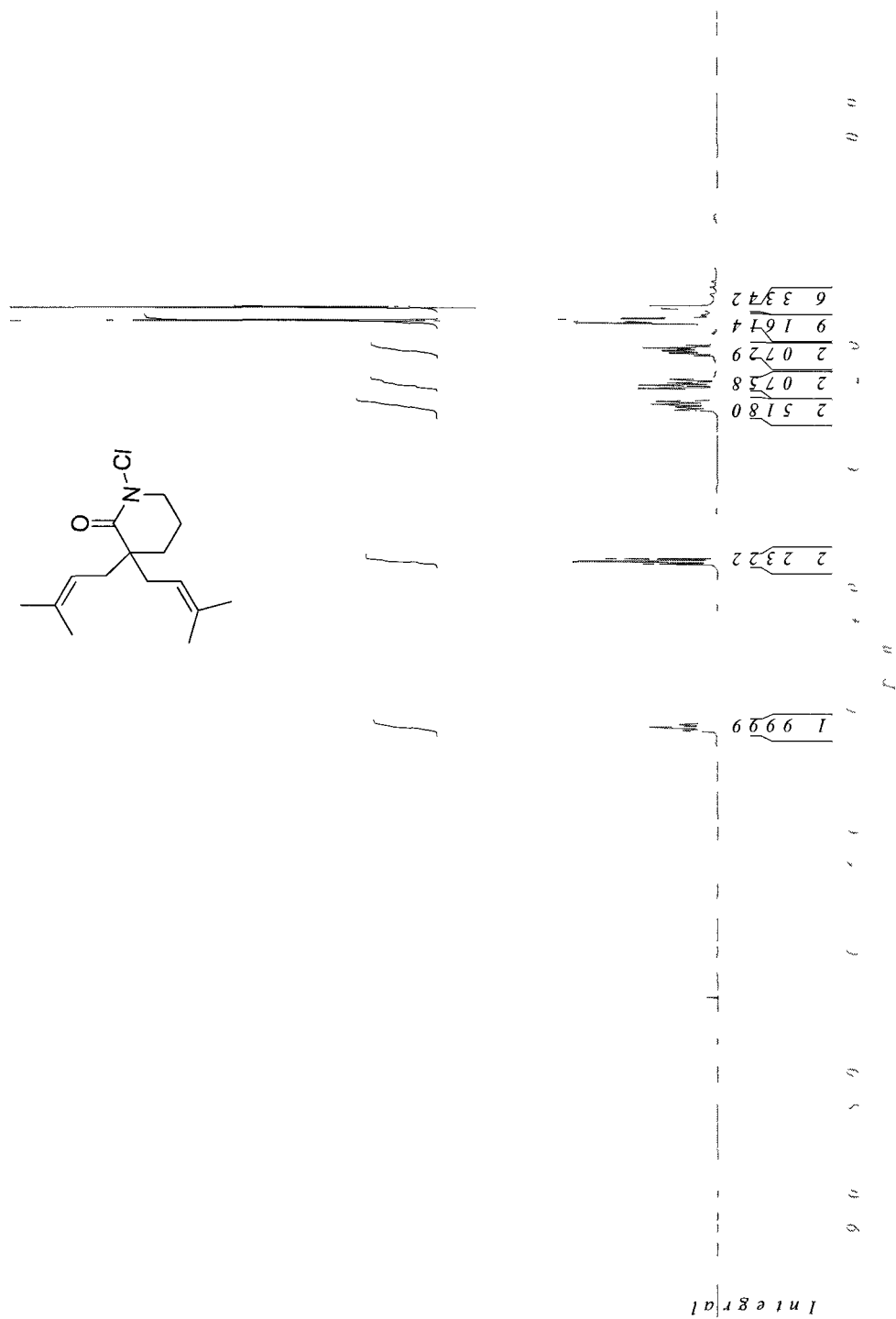
1-Chloro-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one (266)



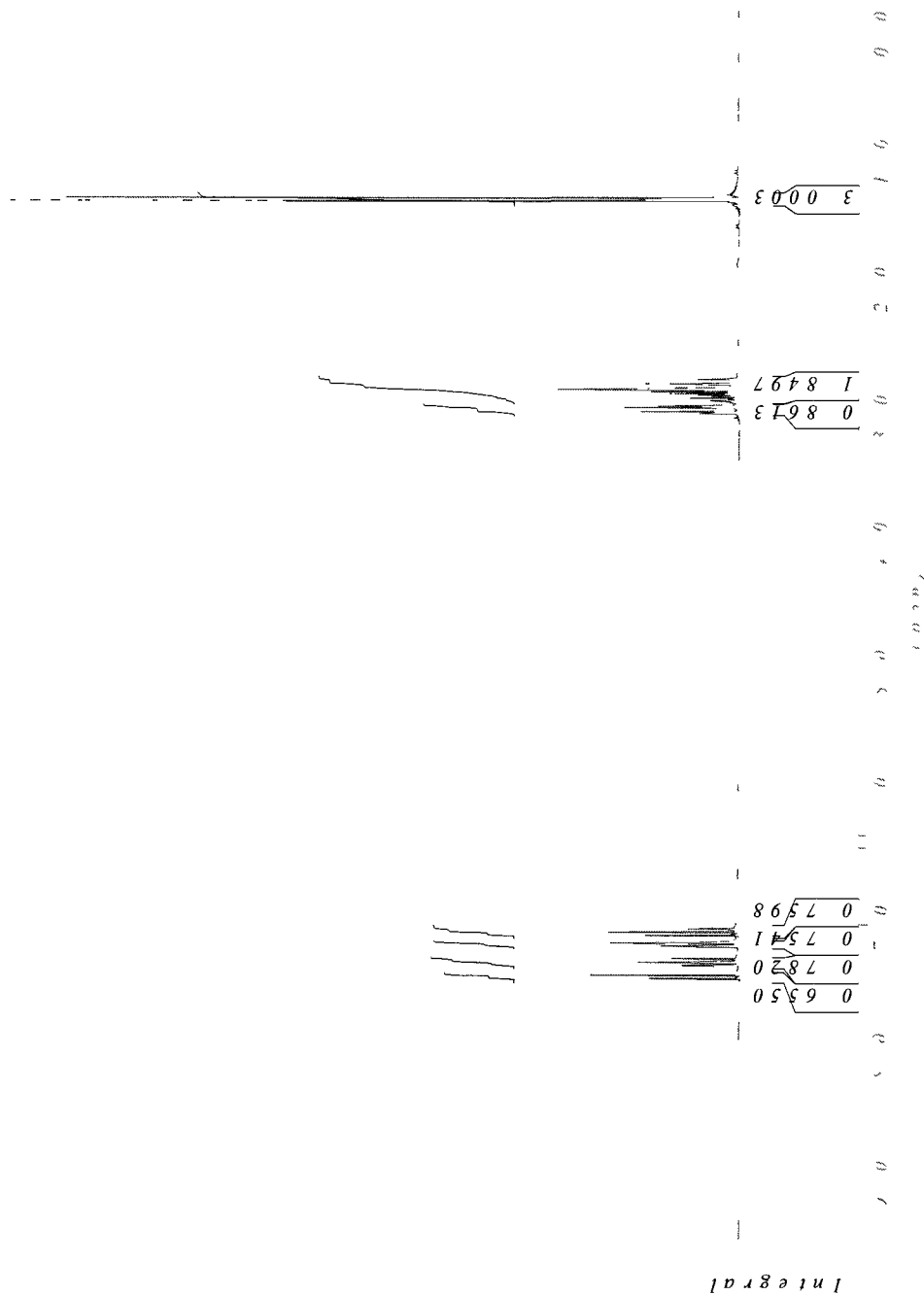
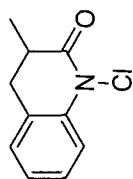
1-Chloro-3-methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (267)



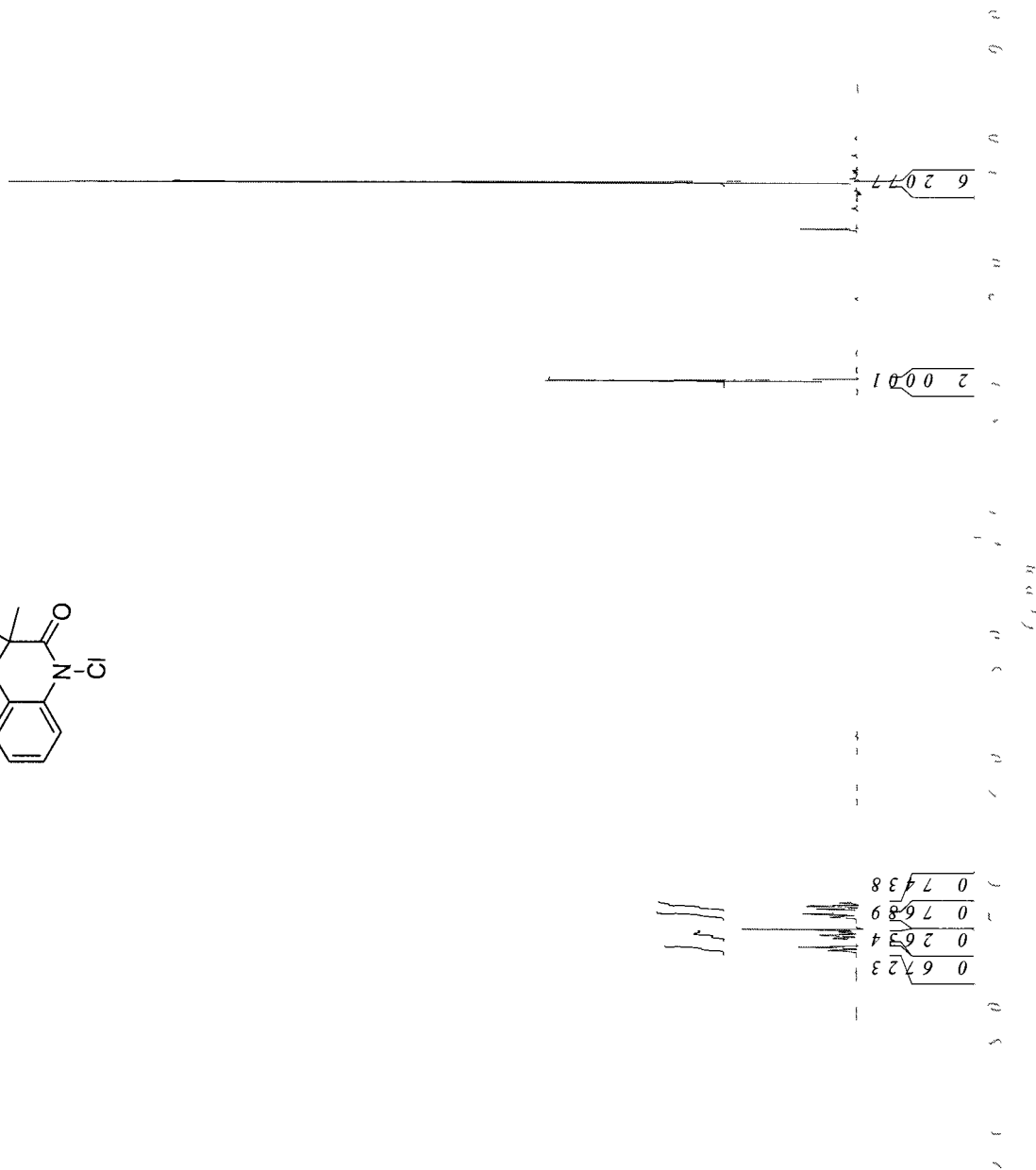
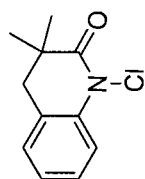
1-Chloro-3,3-bis(3-methylbut-2-enyl)piperidin-2-one (268)



1-Chloro-3,4-dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (269)

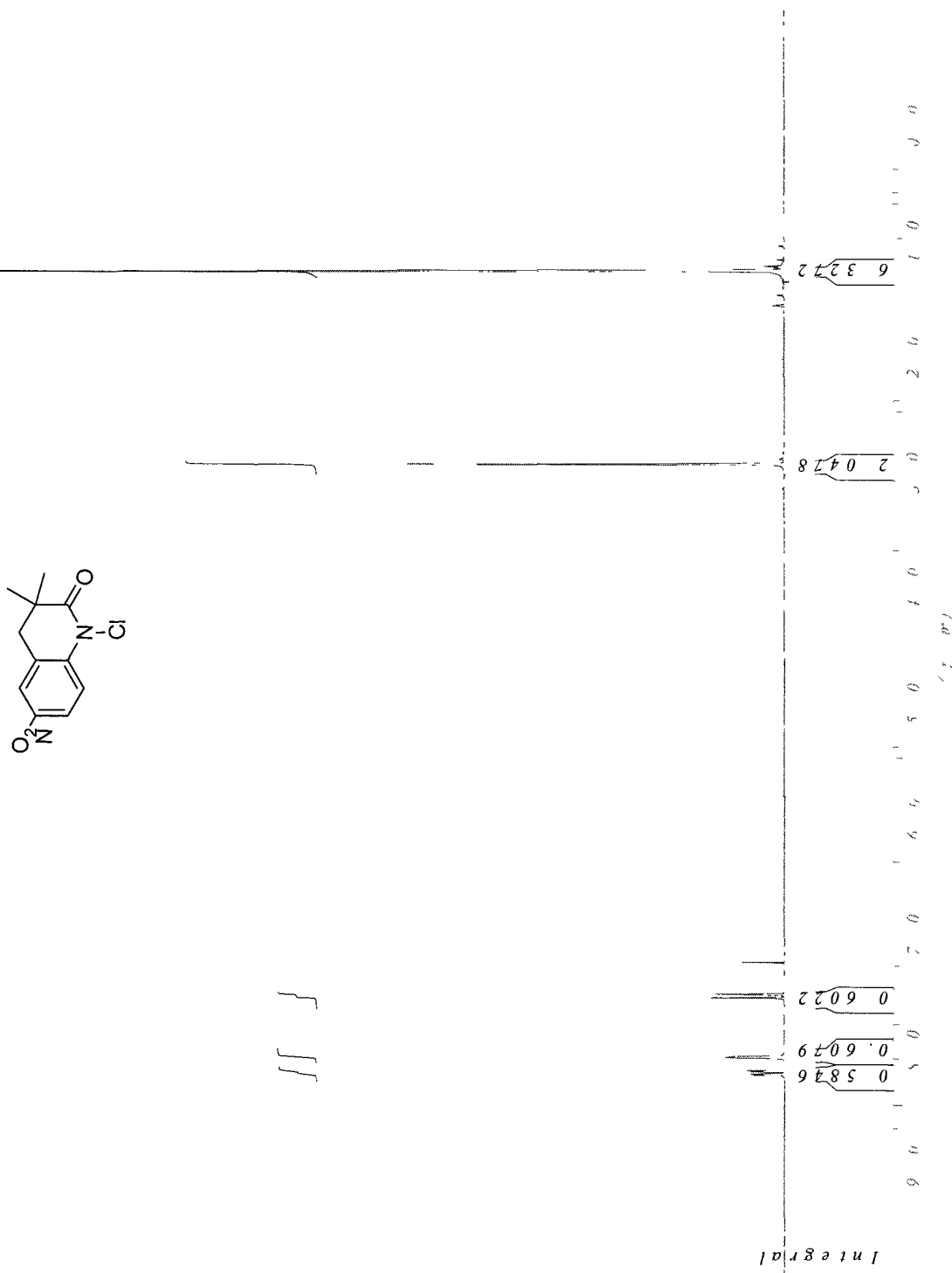


1-Chloro-3,4-dihydro-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (270)

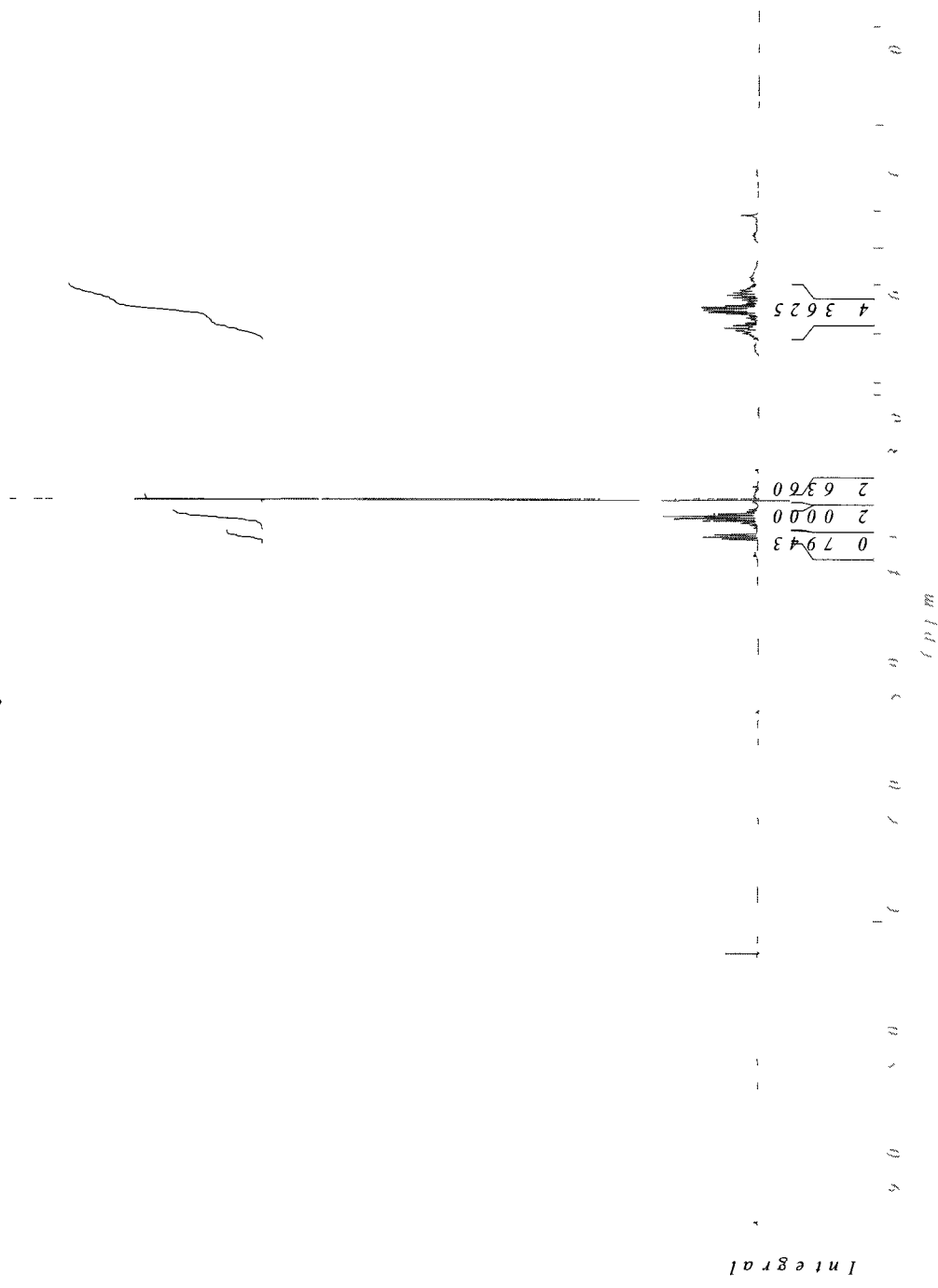
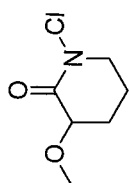


Integral

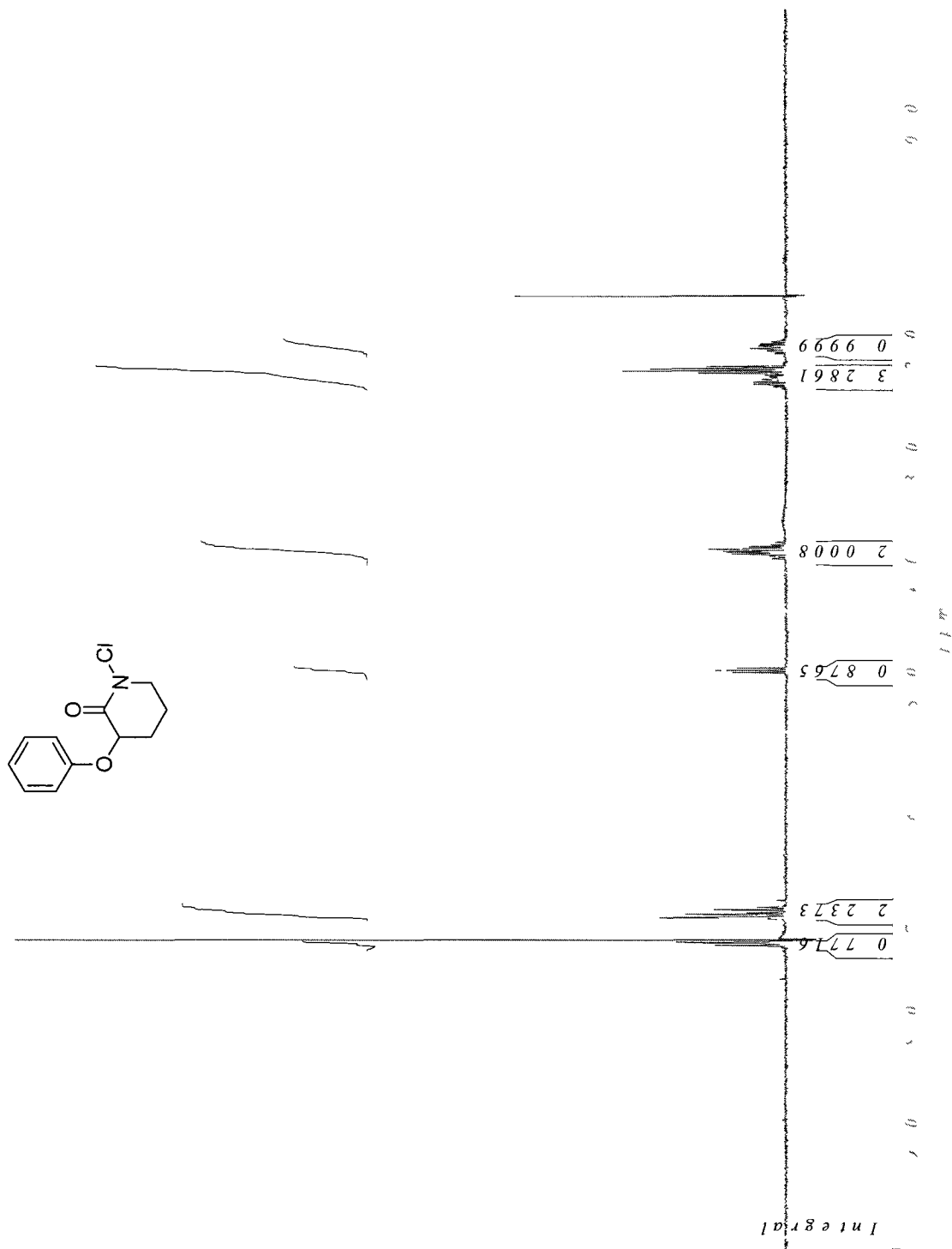
1-Chloro-3,4-dihydro-3,3-dimethyl-6-nitroquinolin-2(1H)-one (271)



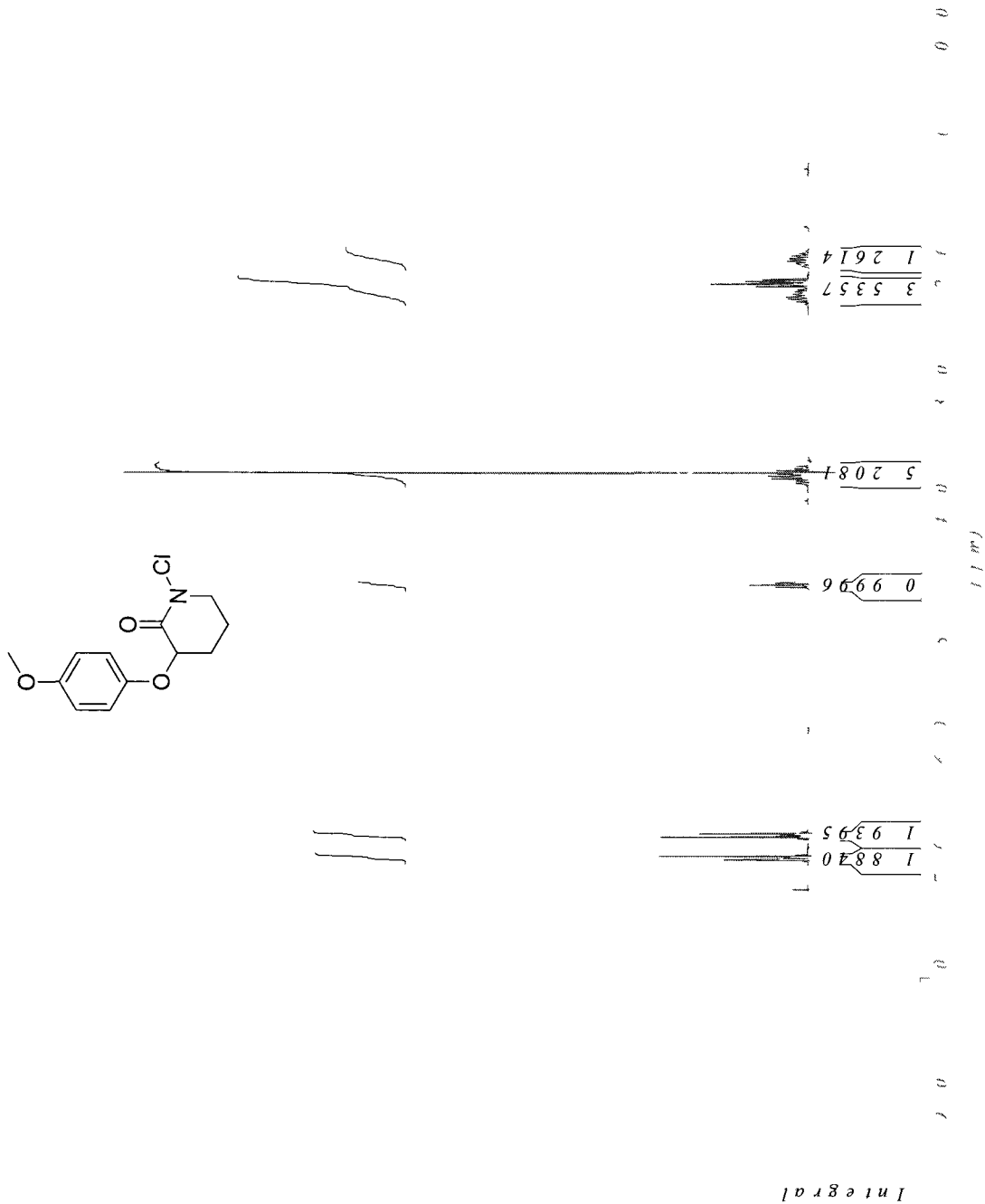
1-Chloro-3-methoxypiperidin-2-one (272)



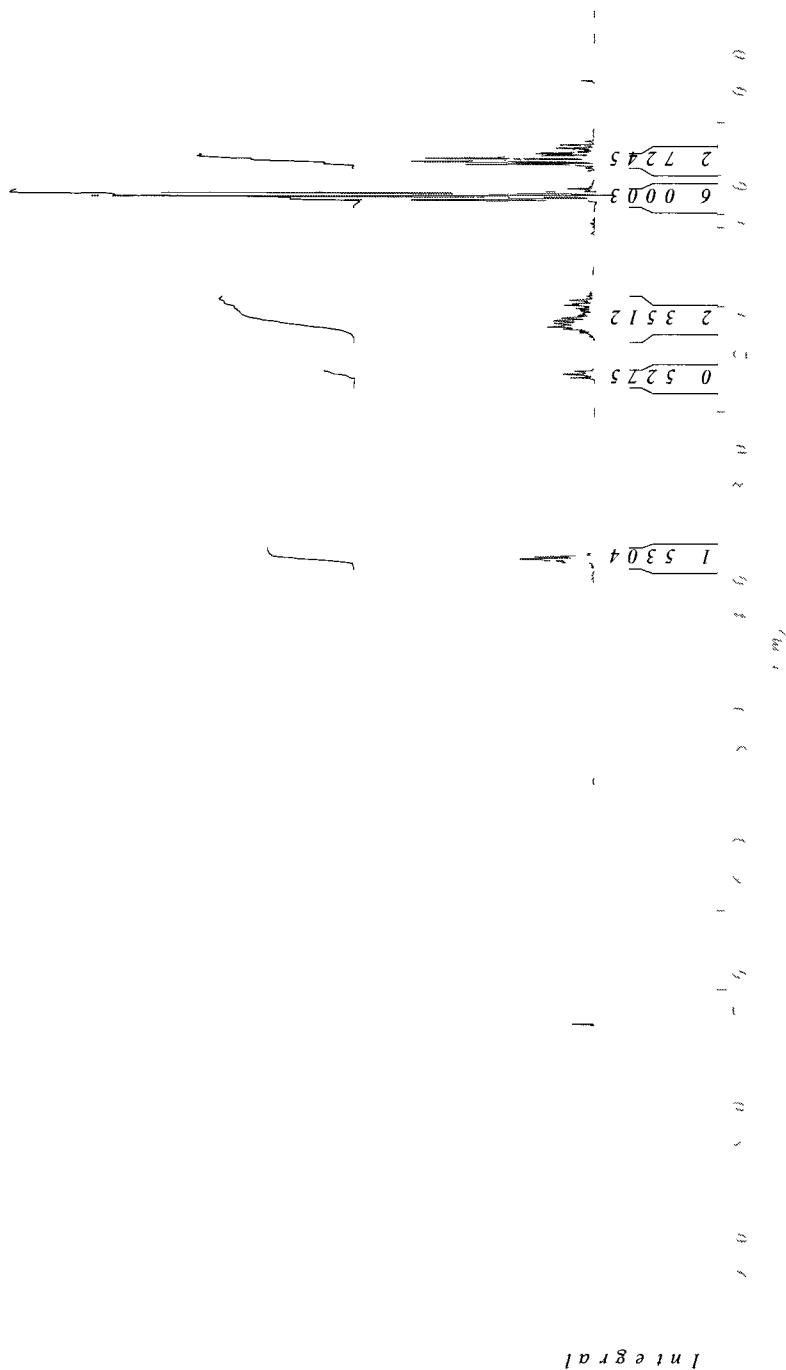
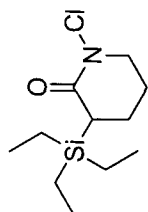
1-Chloro-3-phenoxypiperidin-2-one (273)



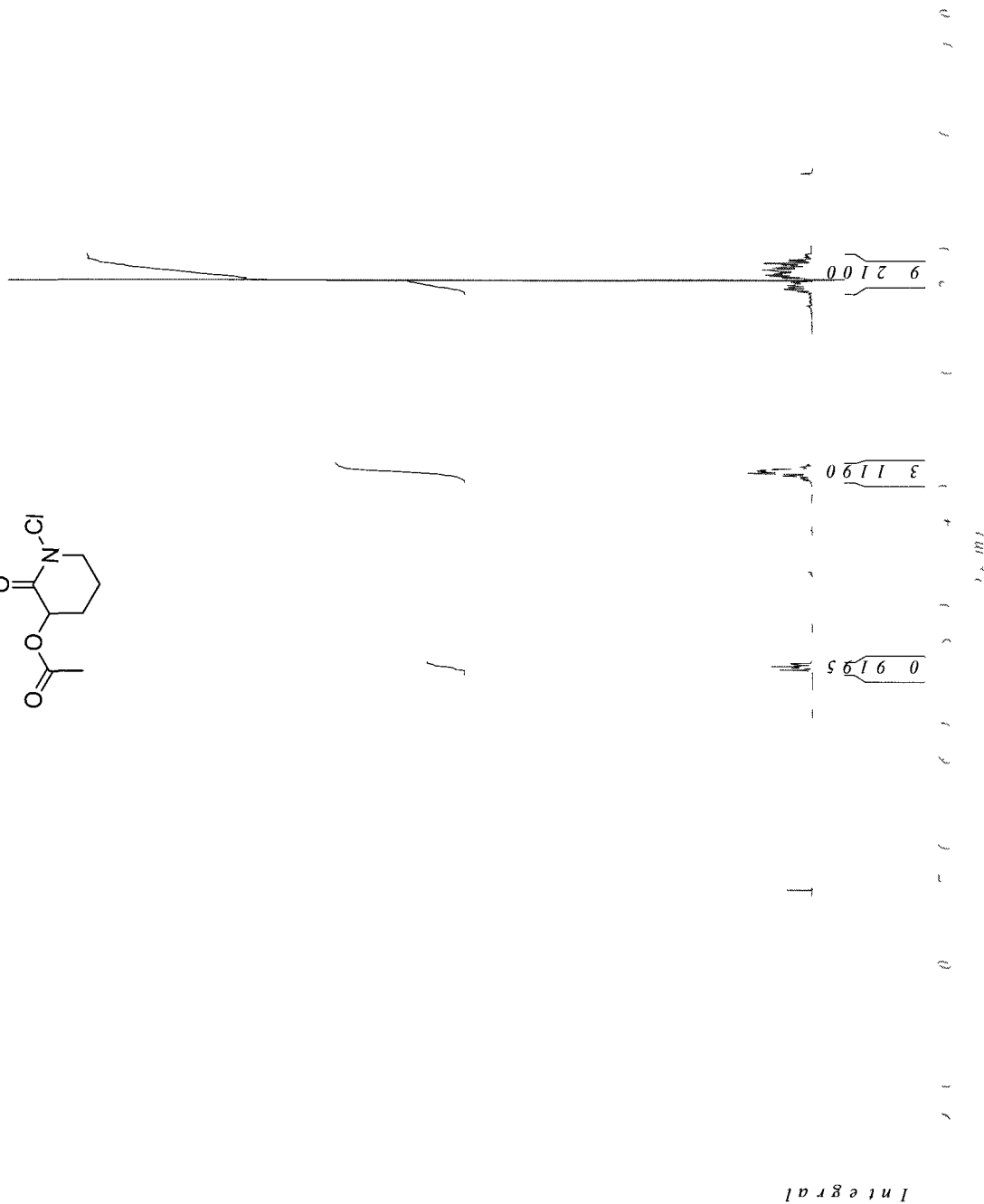
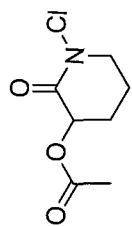
3-(4-Methoxyphenoxy)-1-chloropiperidin-2-one (274)



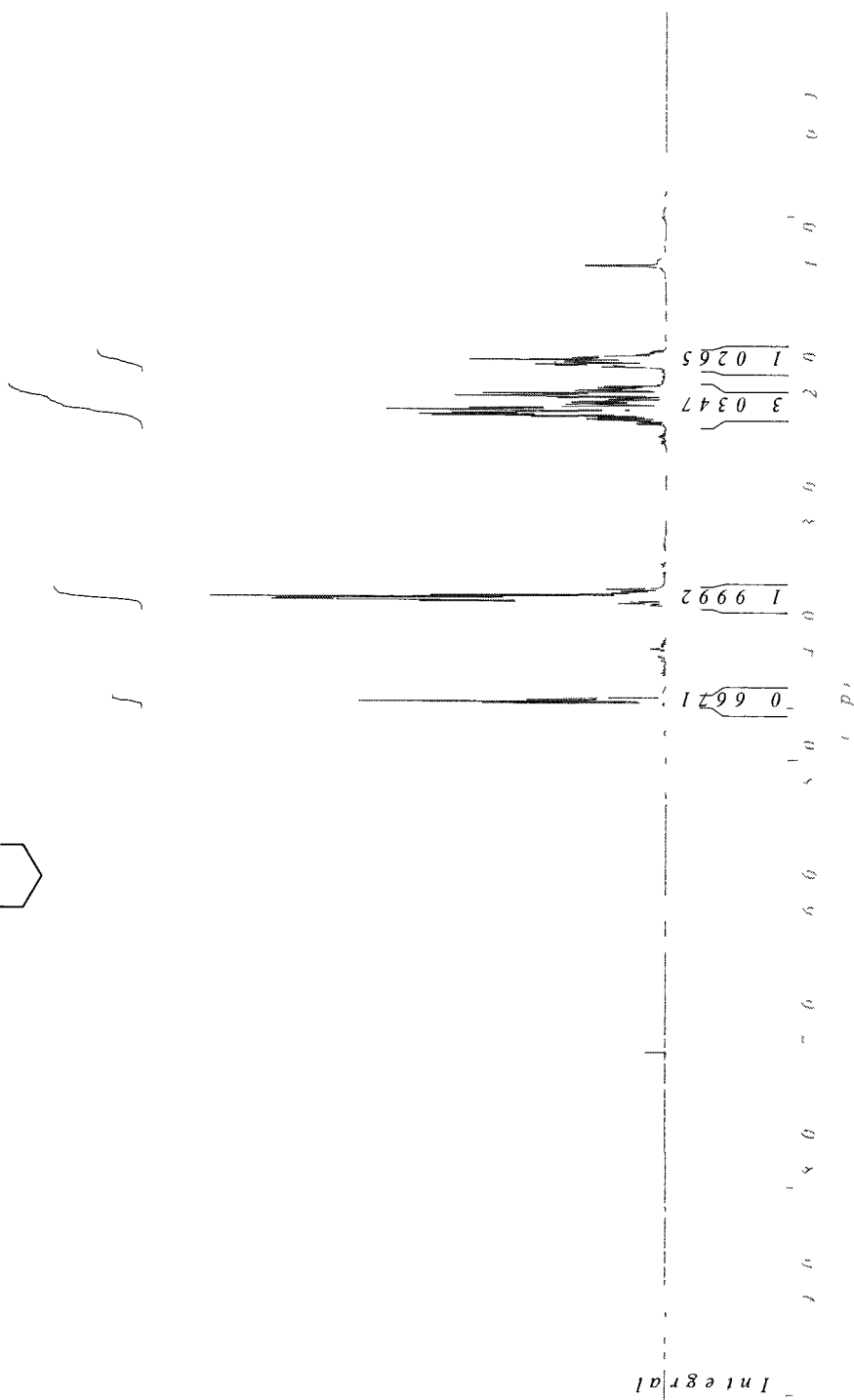
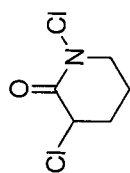
1-Chloro-3-(triethylsilyl)piperidin-2-one (275)



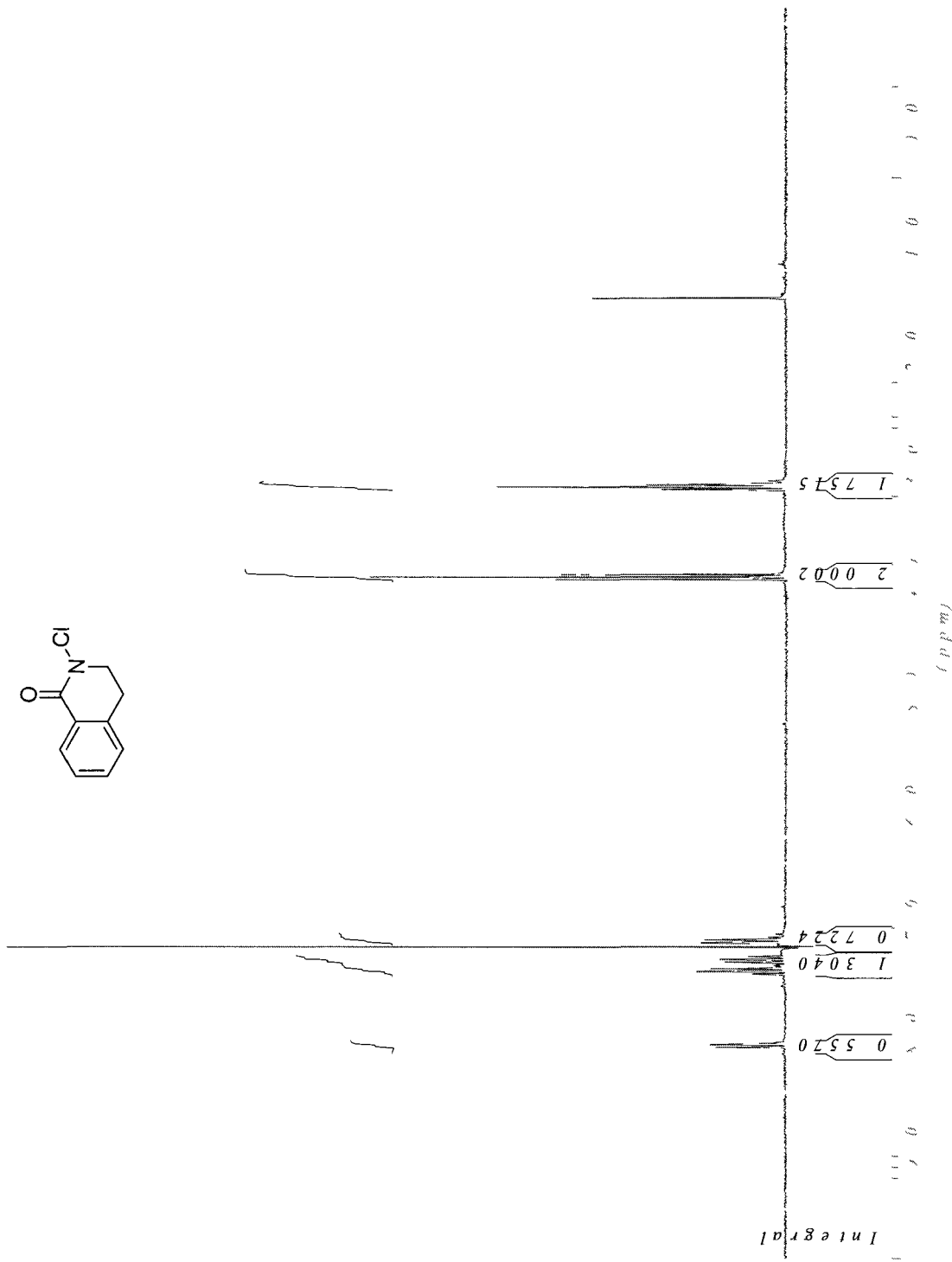
1-Chloro-2-oxopiperidin-3-yl acetate (276)



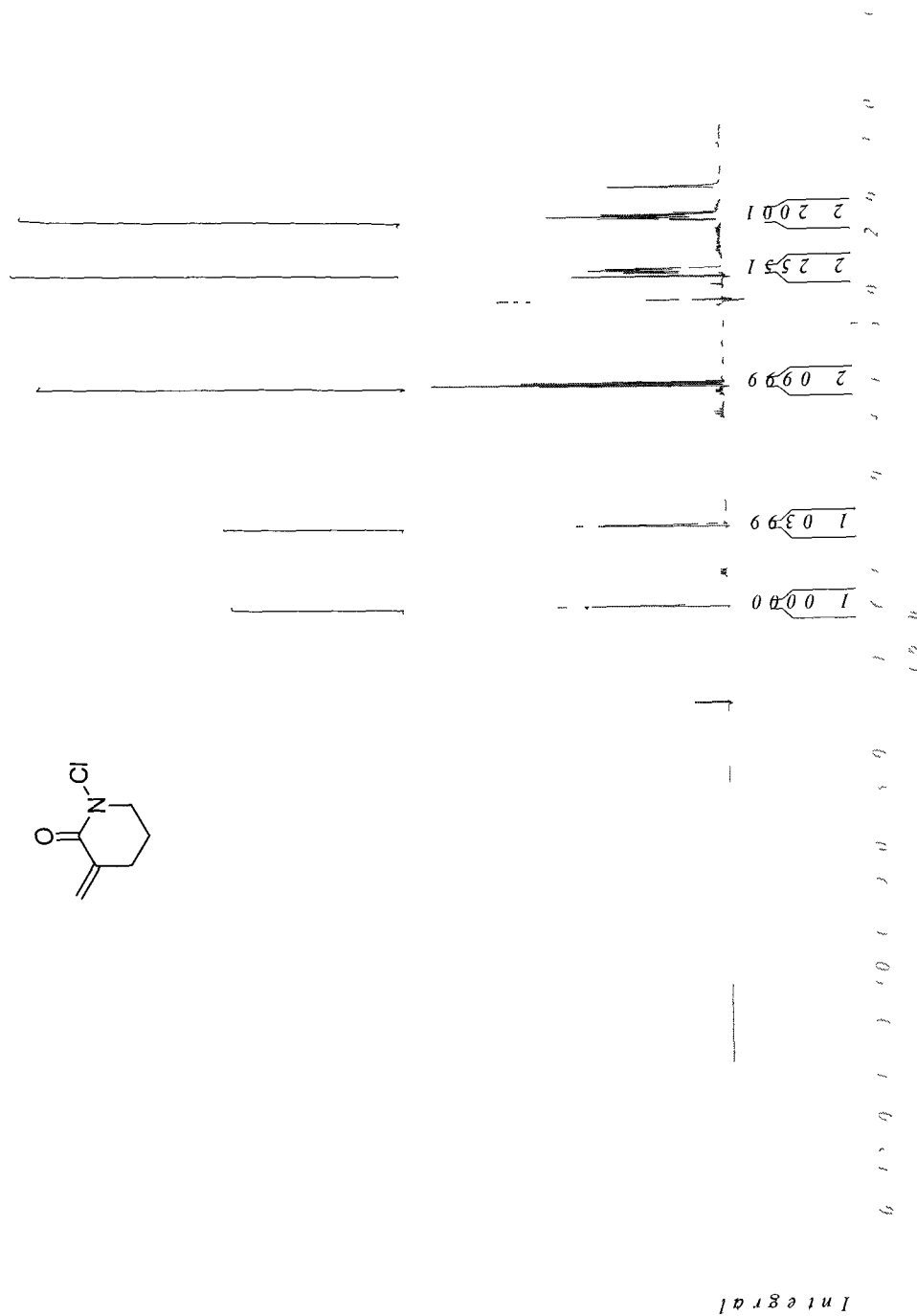
1,3-Dichloropiperidin-2-one (277)



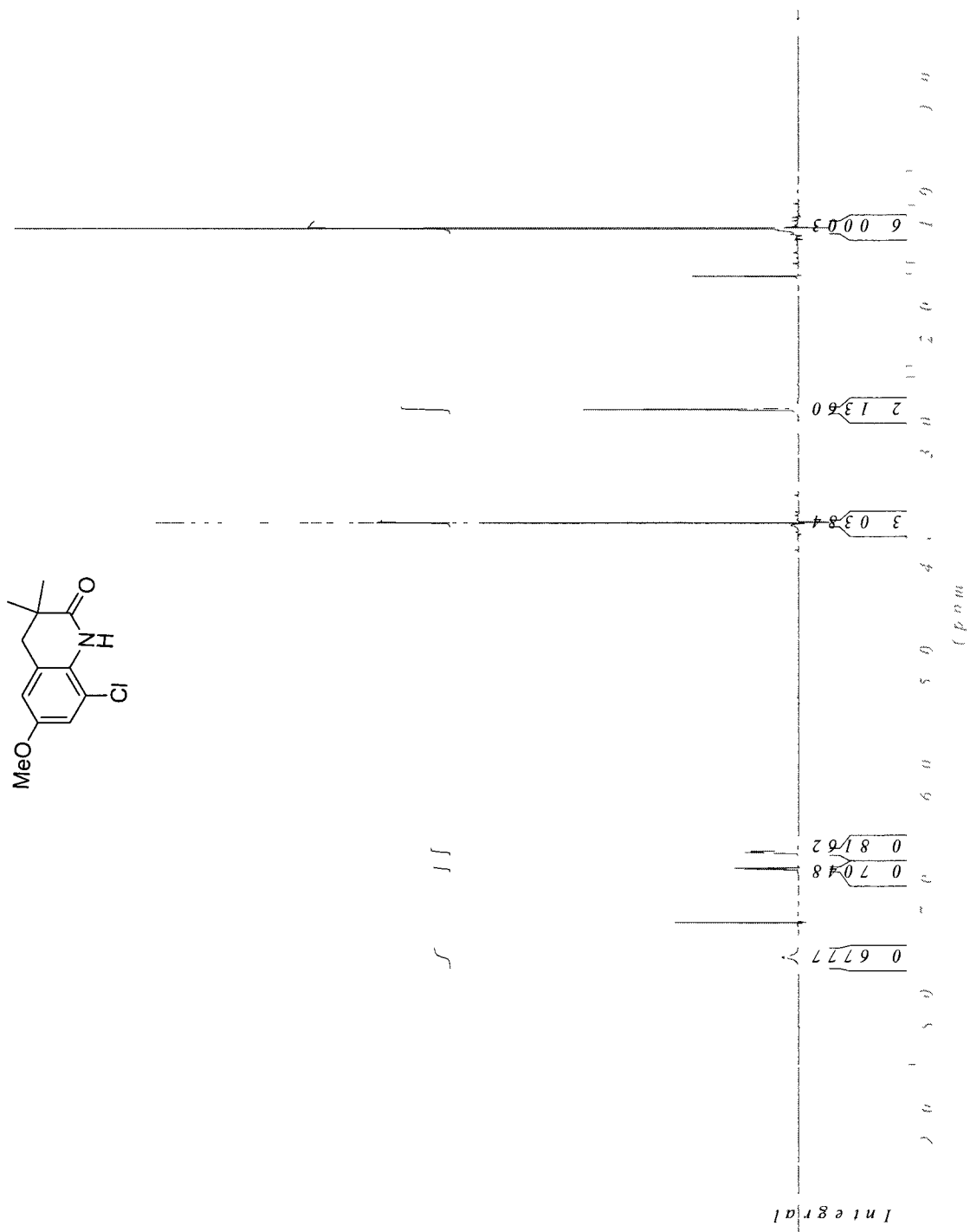
2-Chloro-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (278)



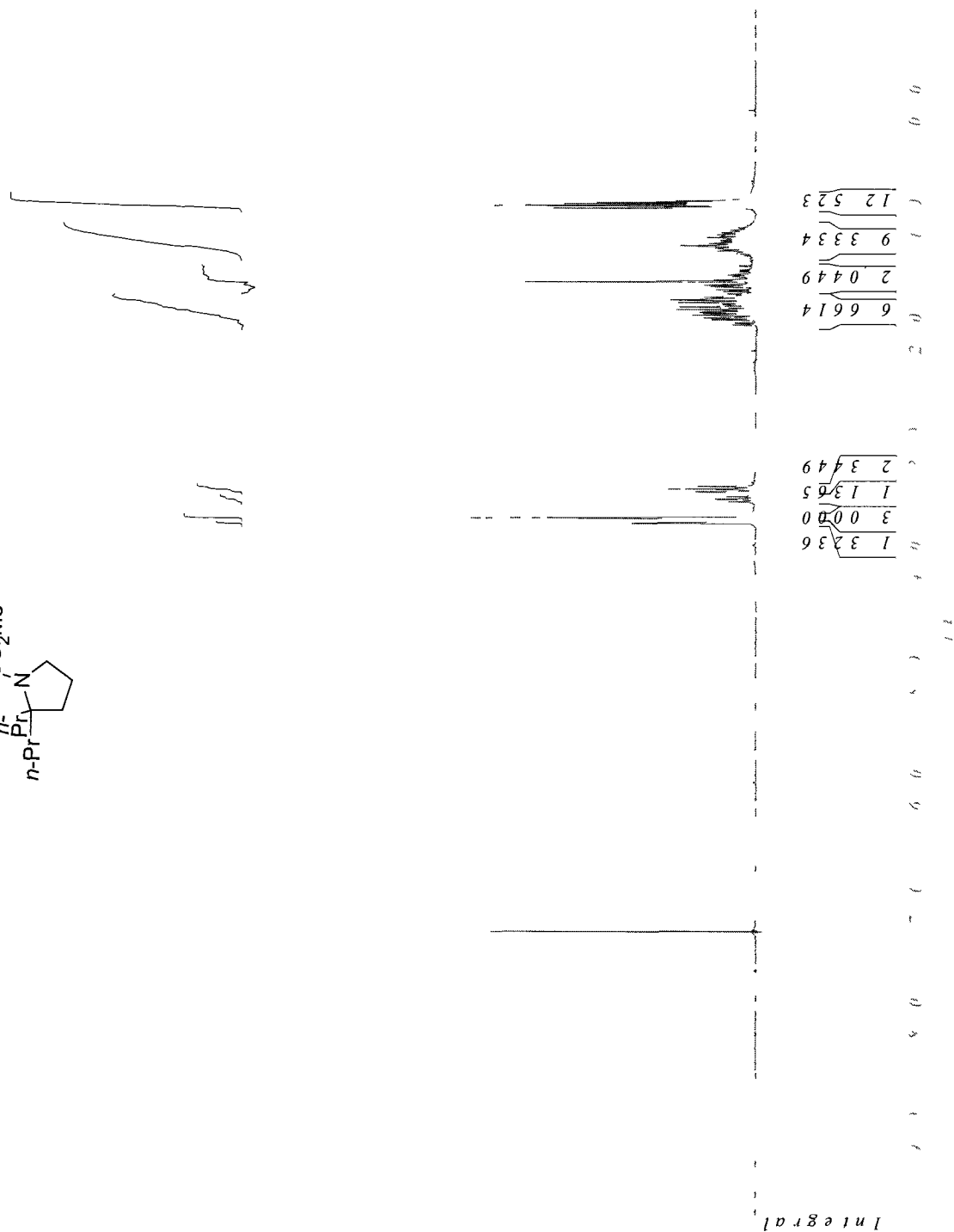
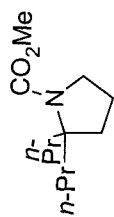
1-Chloro-3-methylenepiperidin-2-one (279)



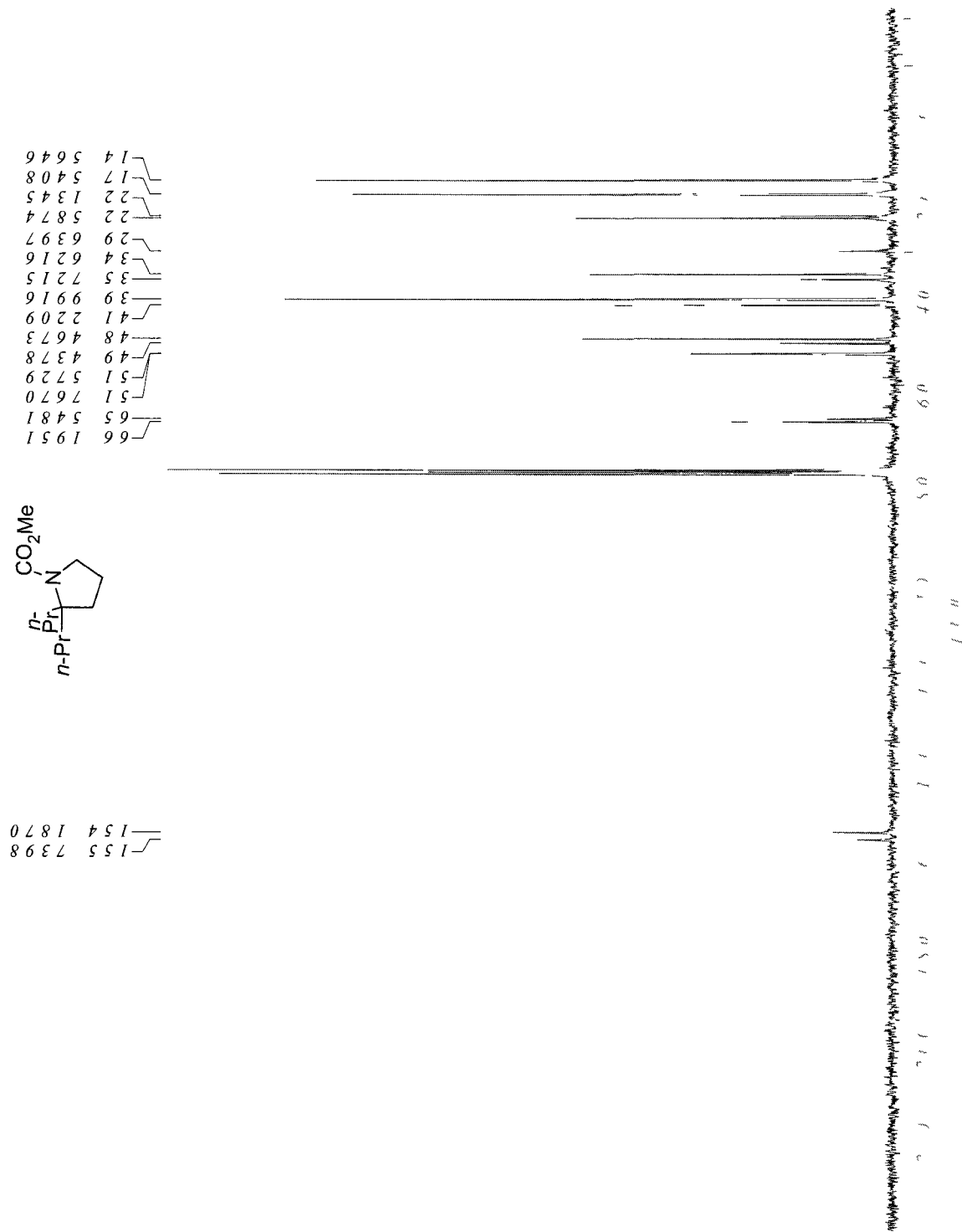
8-Chloro-3,4-dihydro-6-methoxy-3,3-dimethylquinolin-2(1H)-one (282)



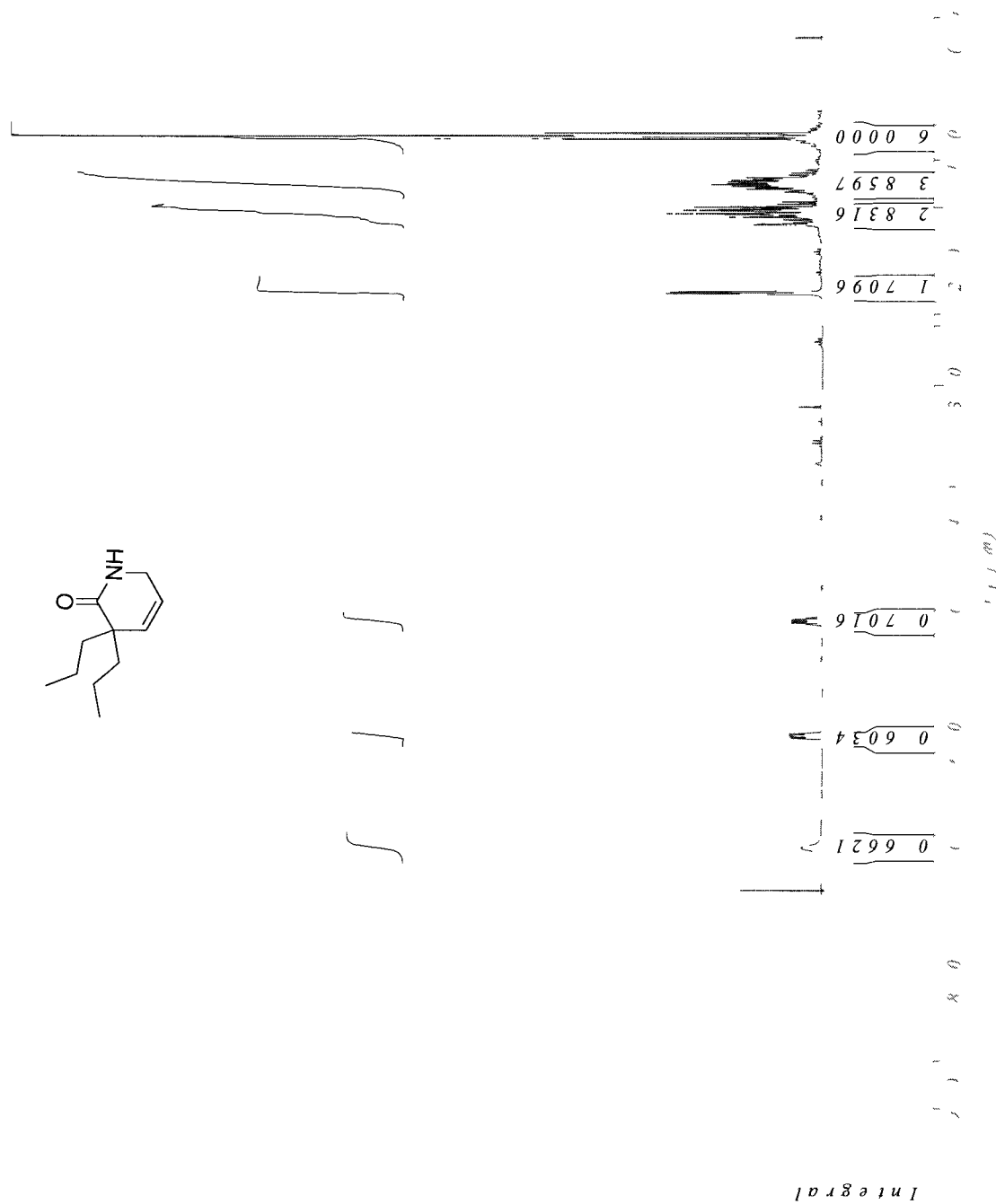
Methyl 2,2-dipropylpyrrolidine-1-carboxylate (292)



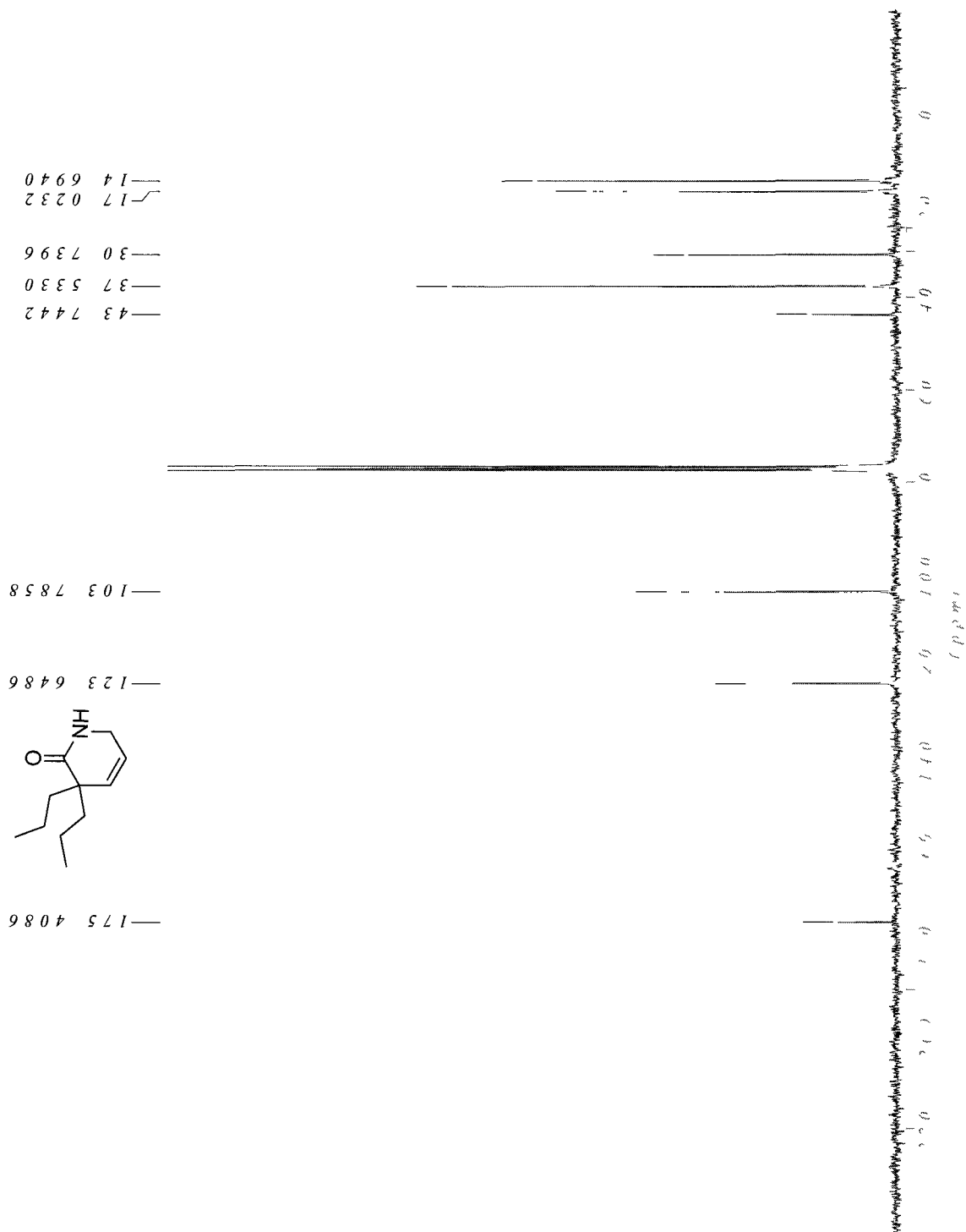
Methyl 2,2-dipropylpyrrolidine-1-carboxylate (292)



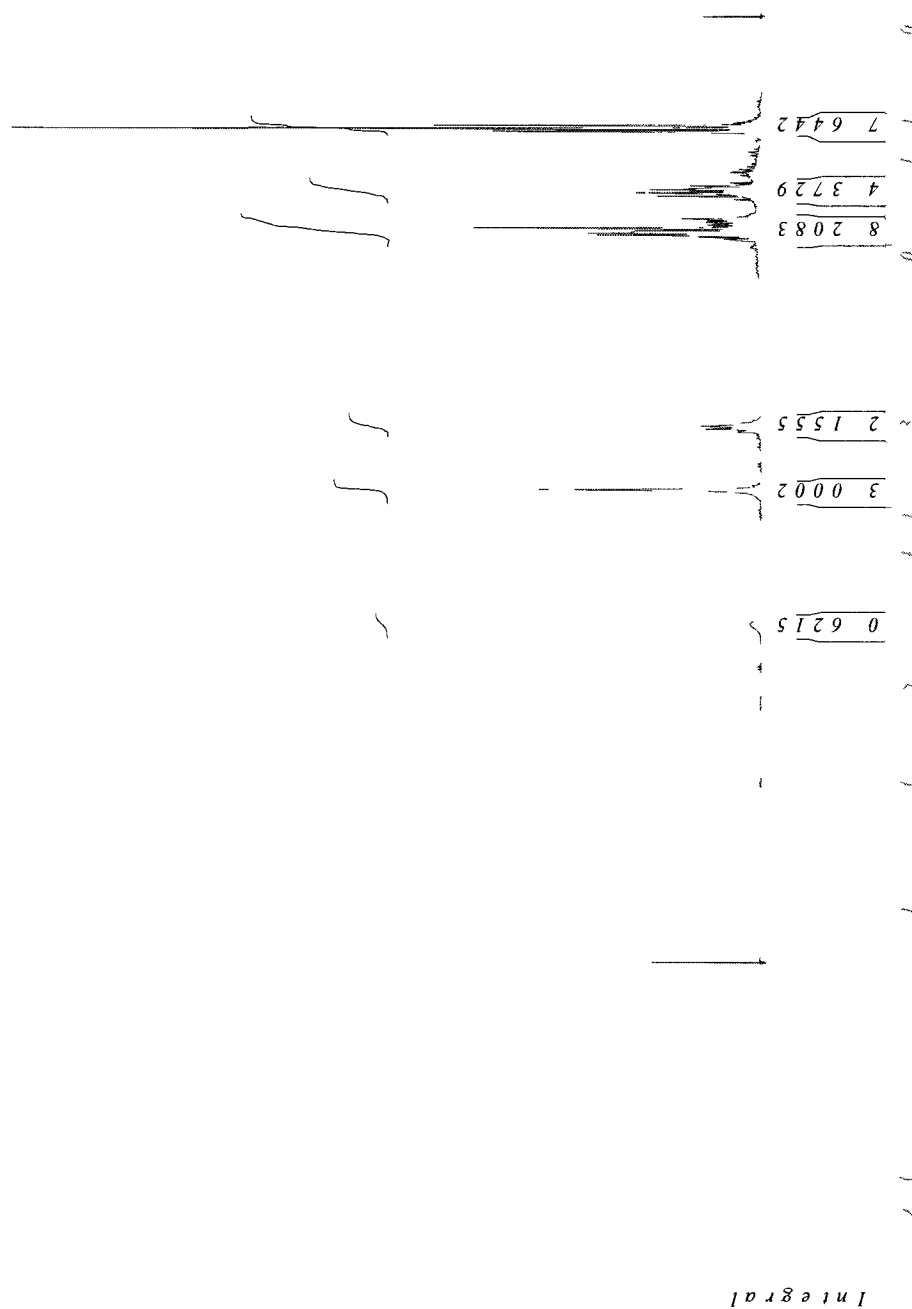
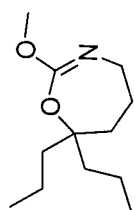
3,3-Dipropyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (301)



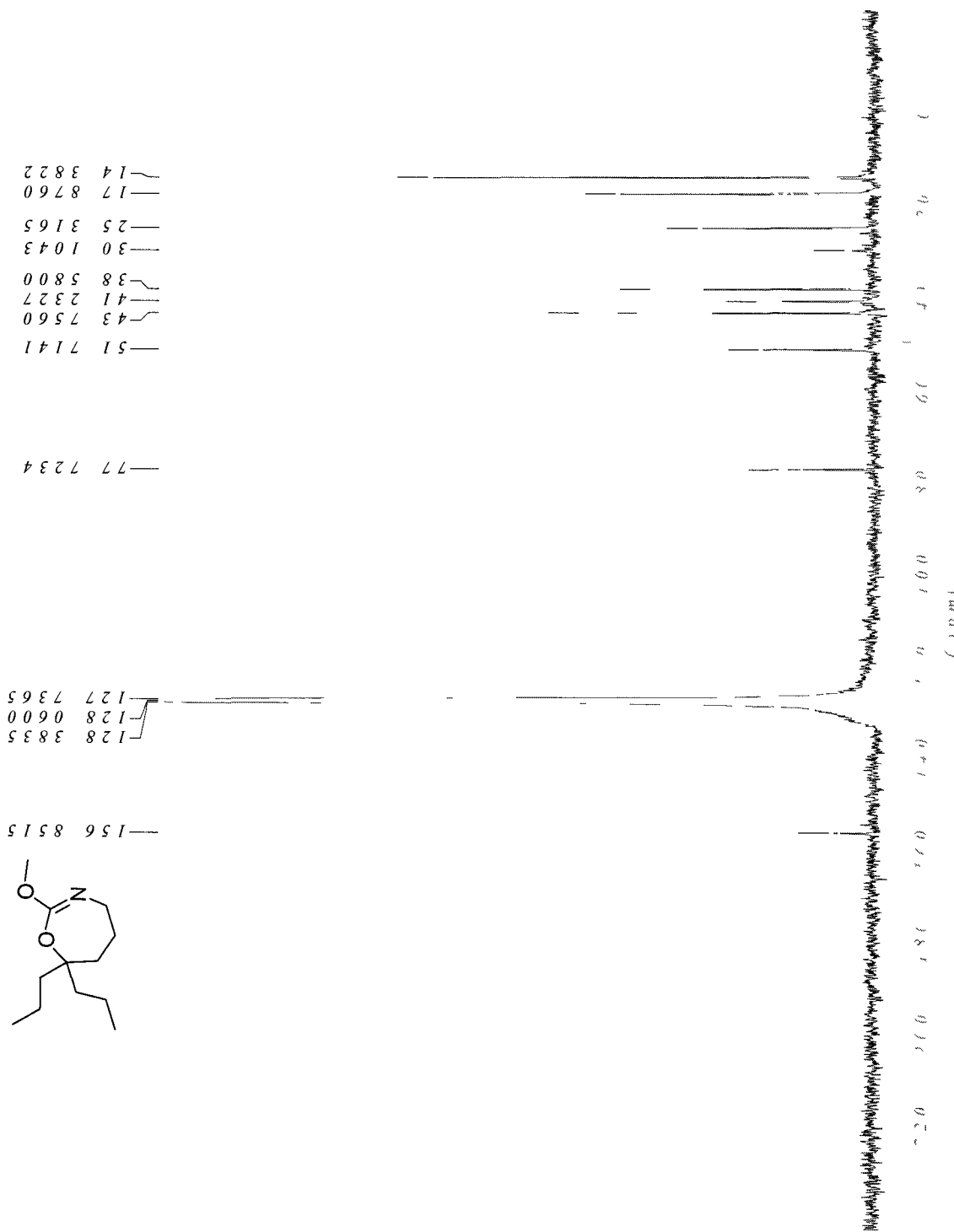
3,3-Dipropyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (301)



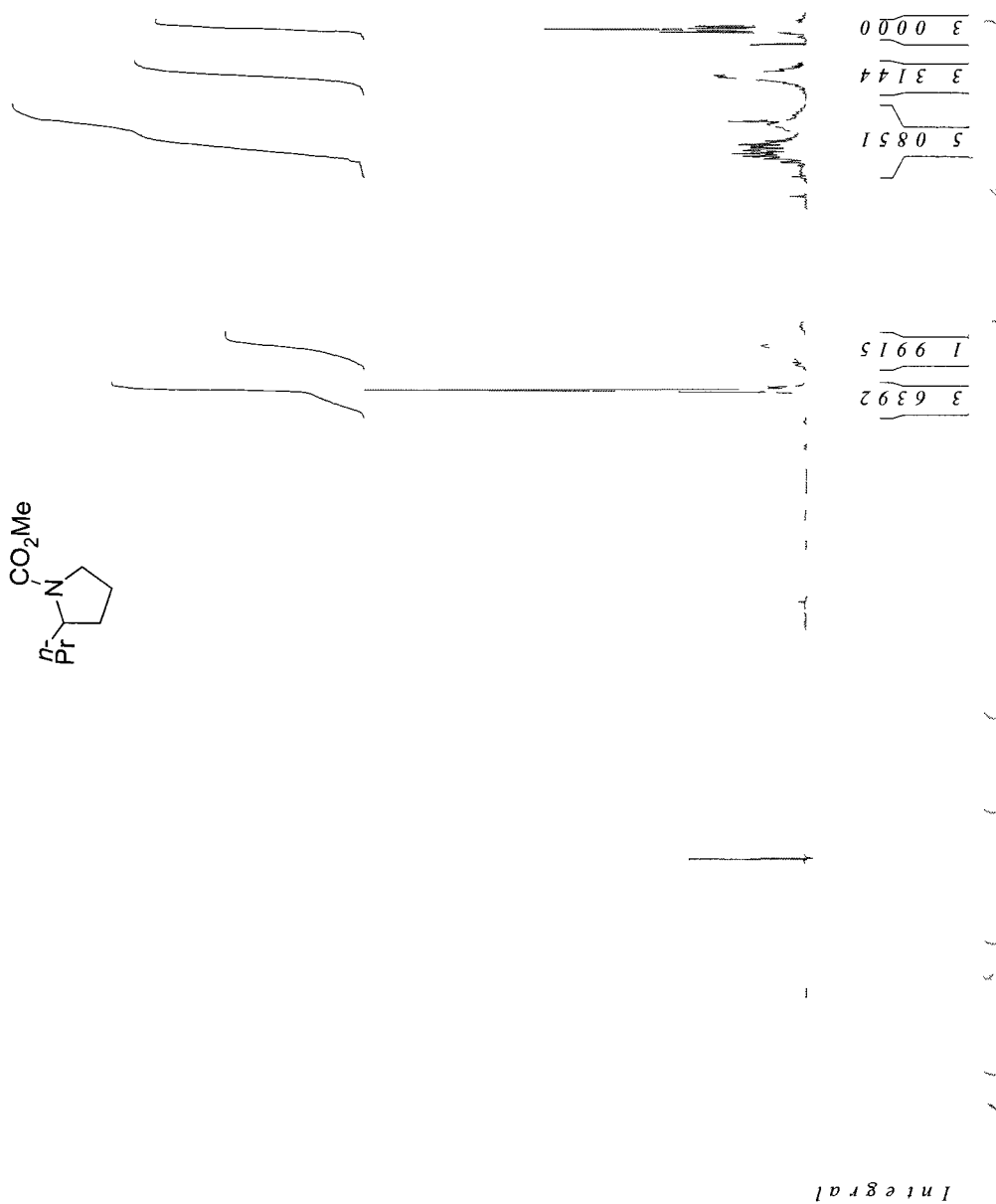
(Z)-4,5,6,7-Tetrahydro-2-methoxy-7,7-dipropyl-1,3-oxazepine (302)



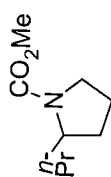
(Z)-4,5,6,7-Tetrahydro-2-methoxy-7,7-dipropyl-1,3-oxazepine (302)



Methyl 2-propylpyrrolidine-1-carboxylate (307)

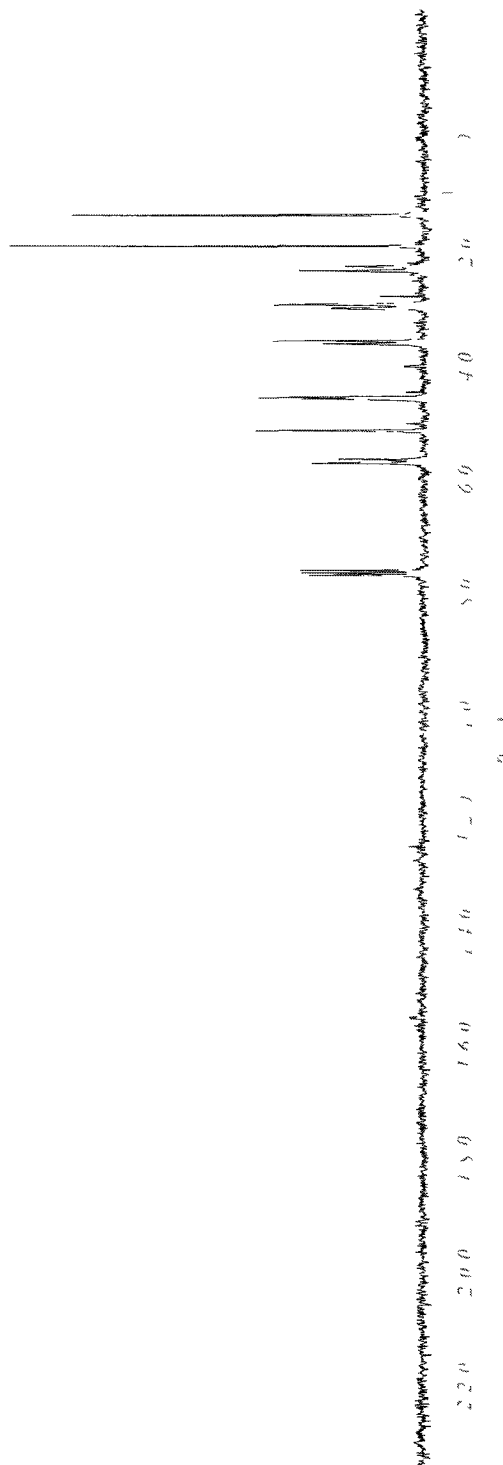


Methyl 2-propylpyrrolidine-1-carboxylate (307)

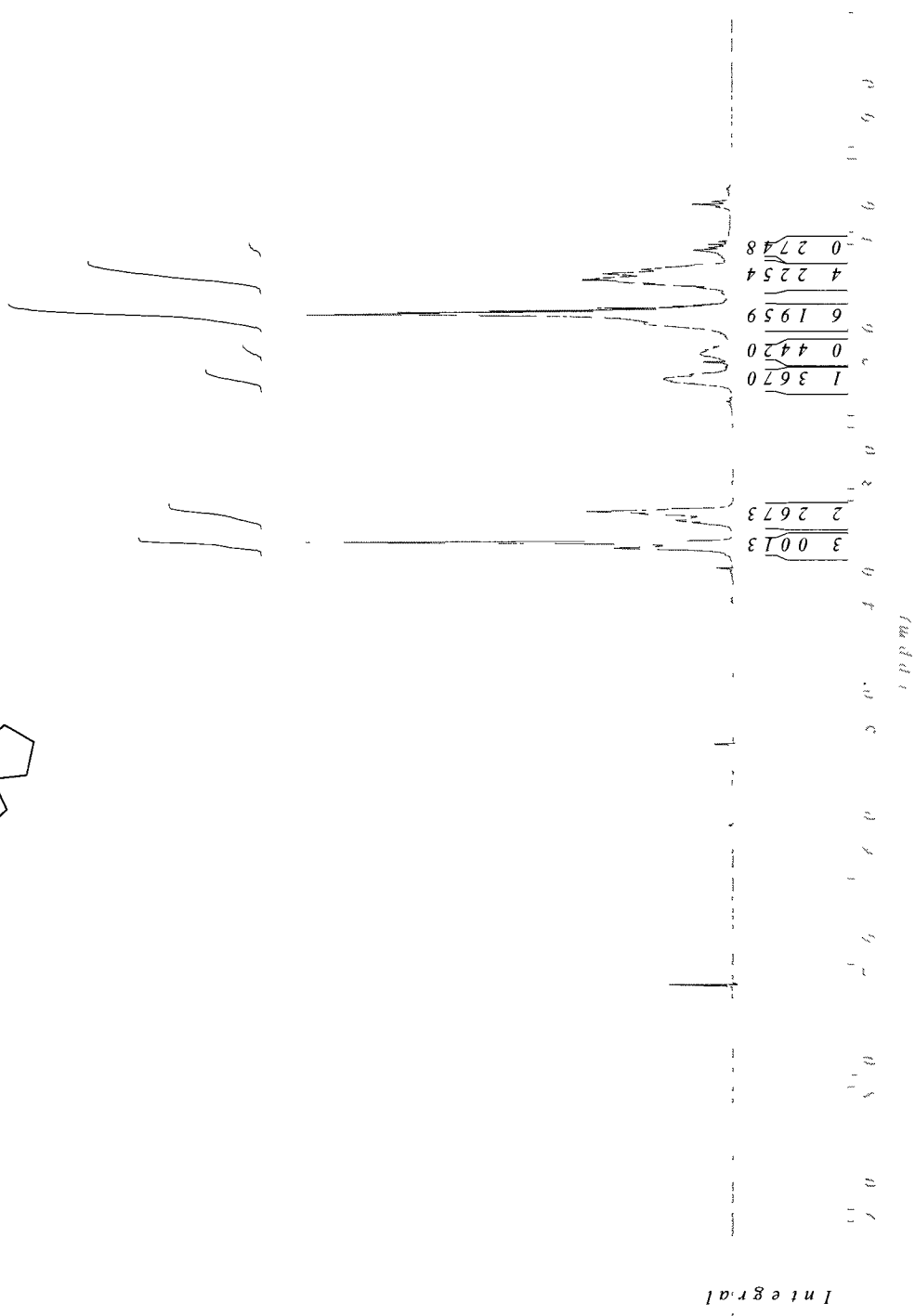
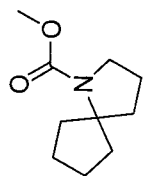


—155 4810

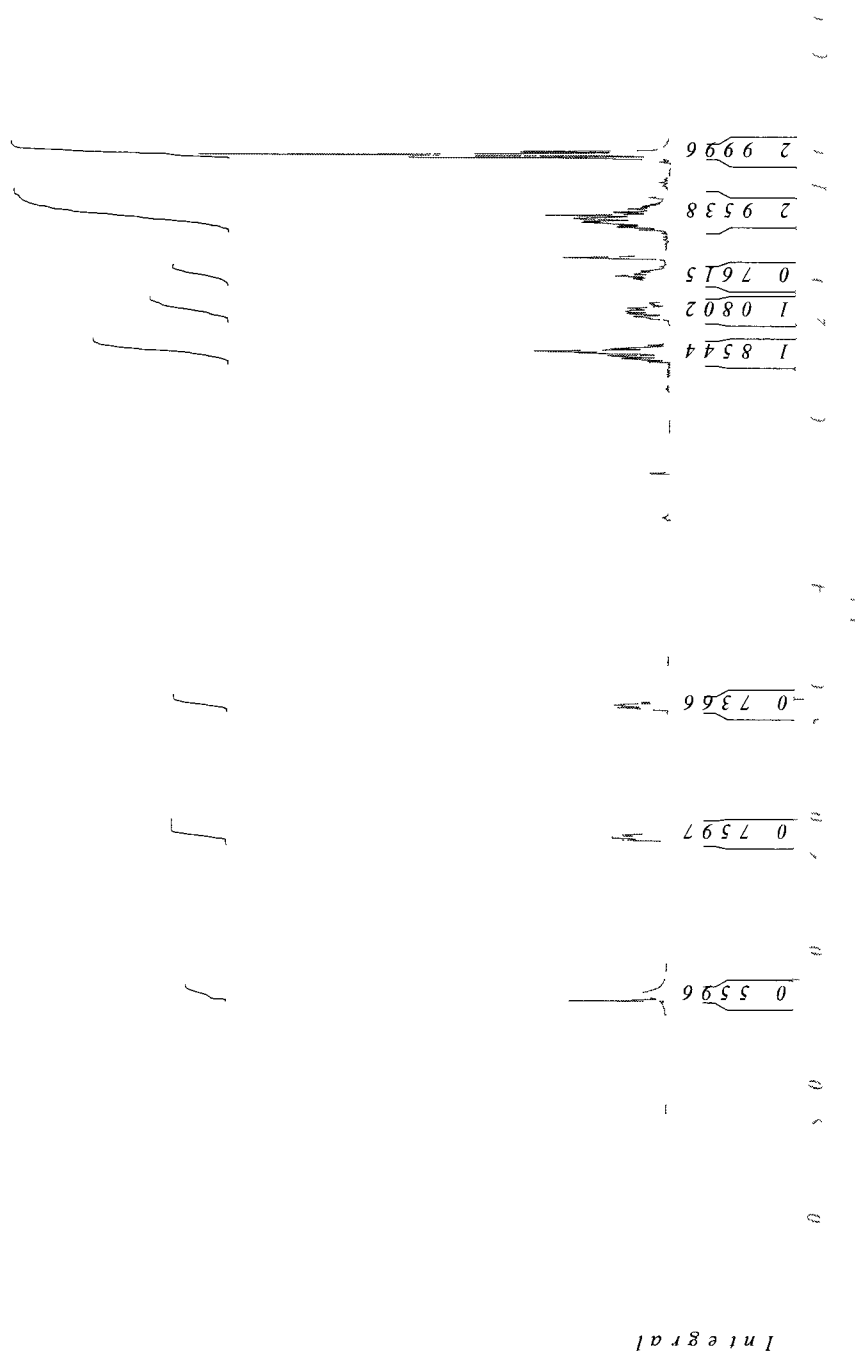
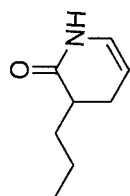
57 7194
57 0077
51 9611
46 3969
46 0734
36 6920
36 1097
30 4161
29 7691
23 8167
22 9756
19 4171
13 9823



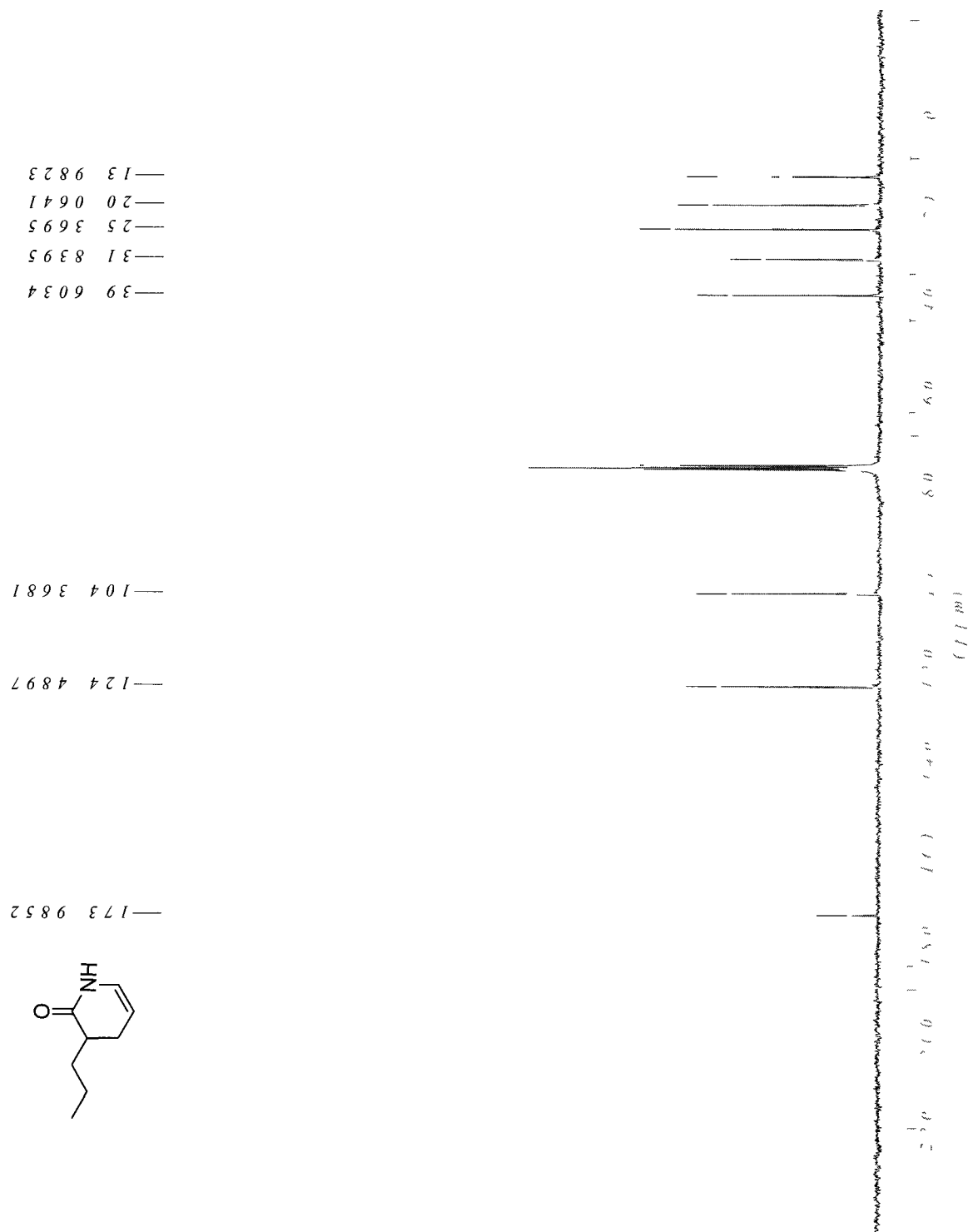
Spiro methyl carbamate (308)



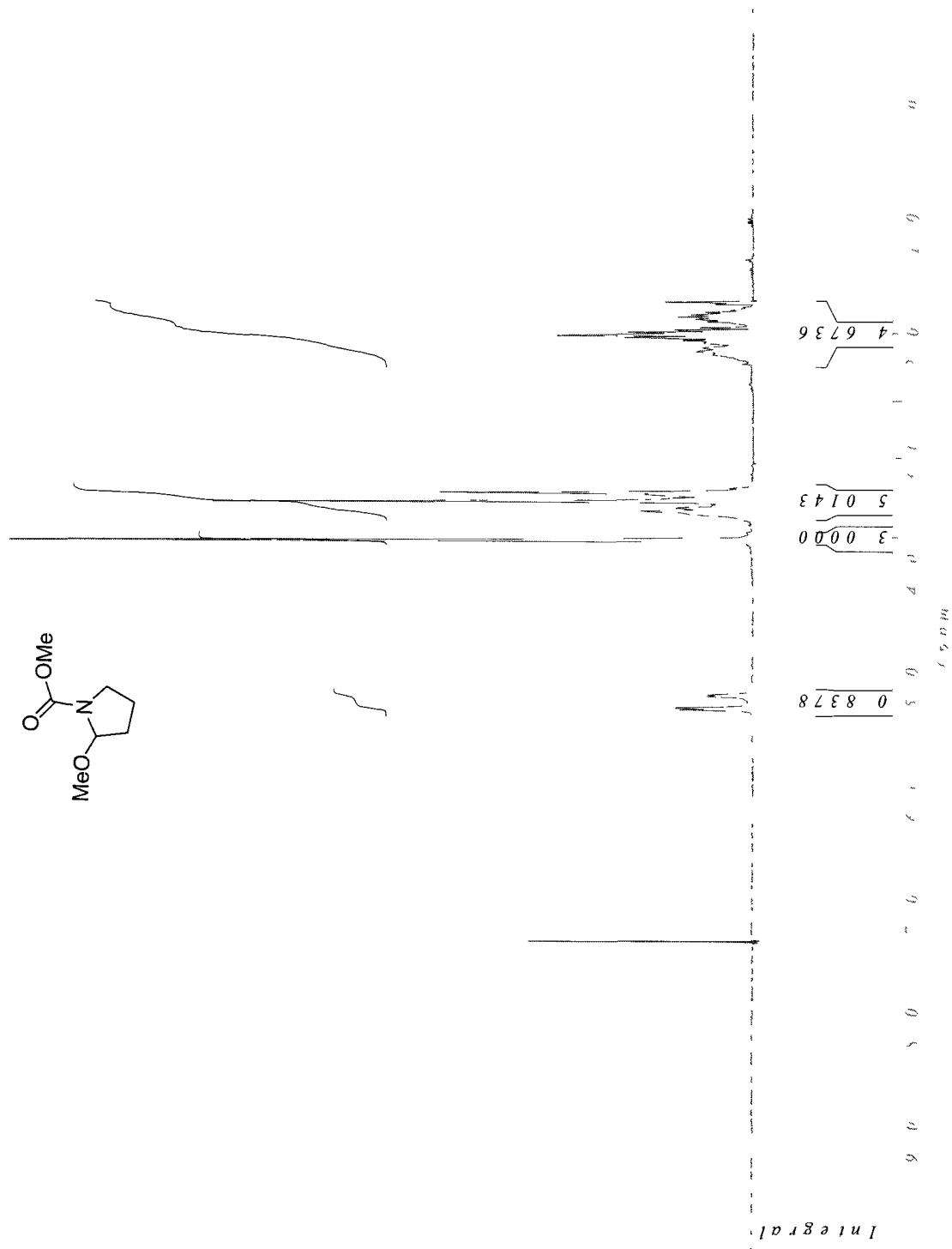
3-Propyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (314)



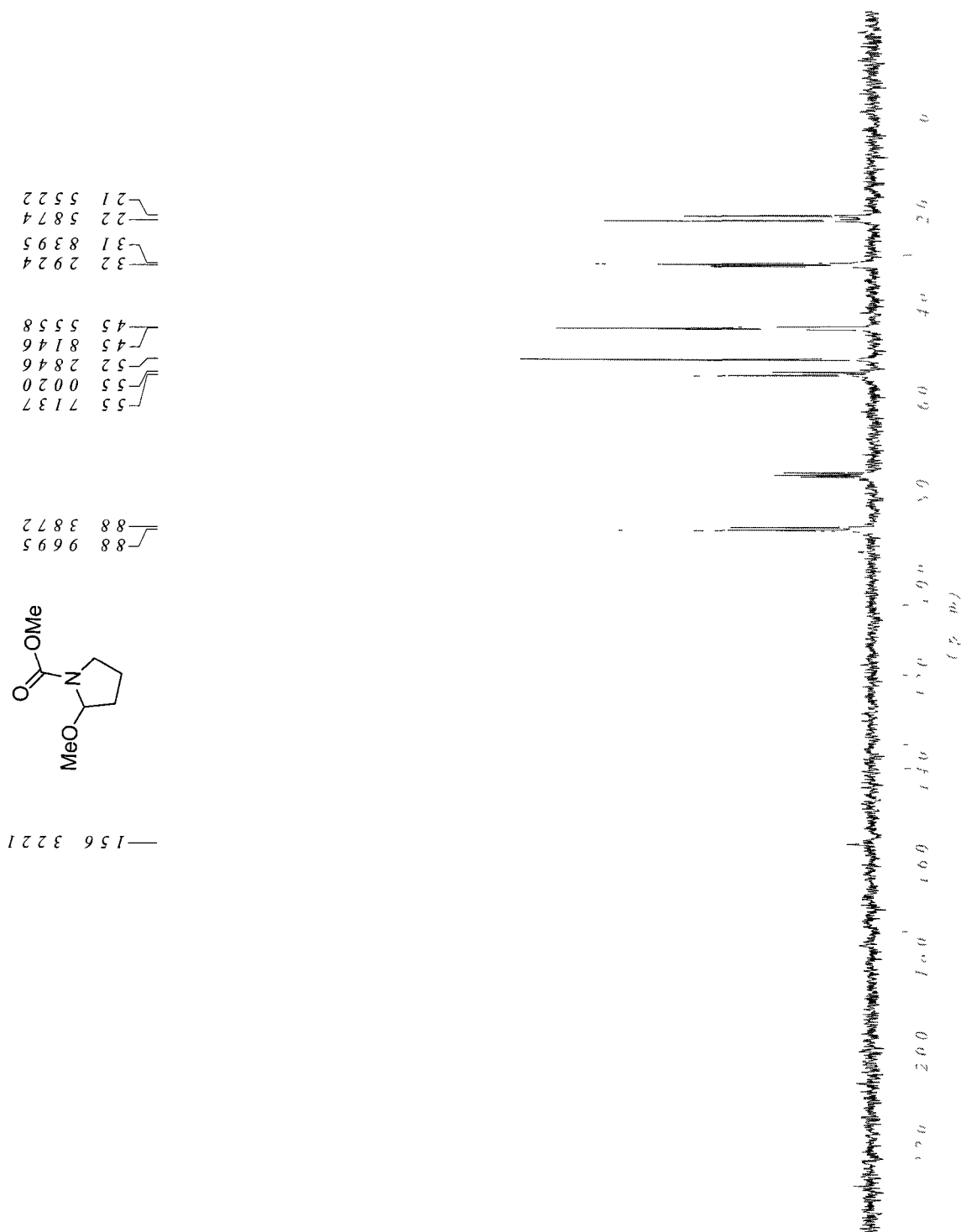
3-Propyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (314)



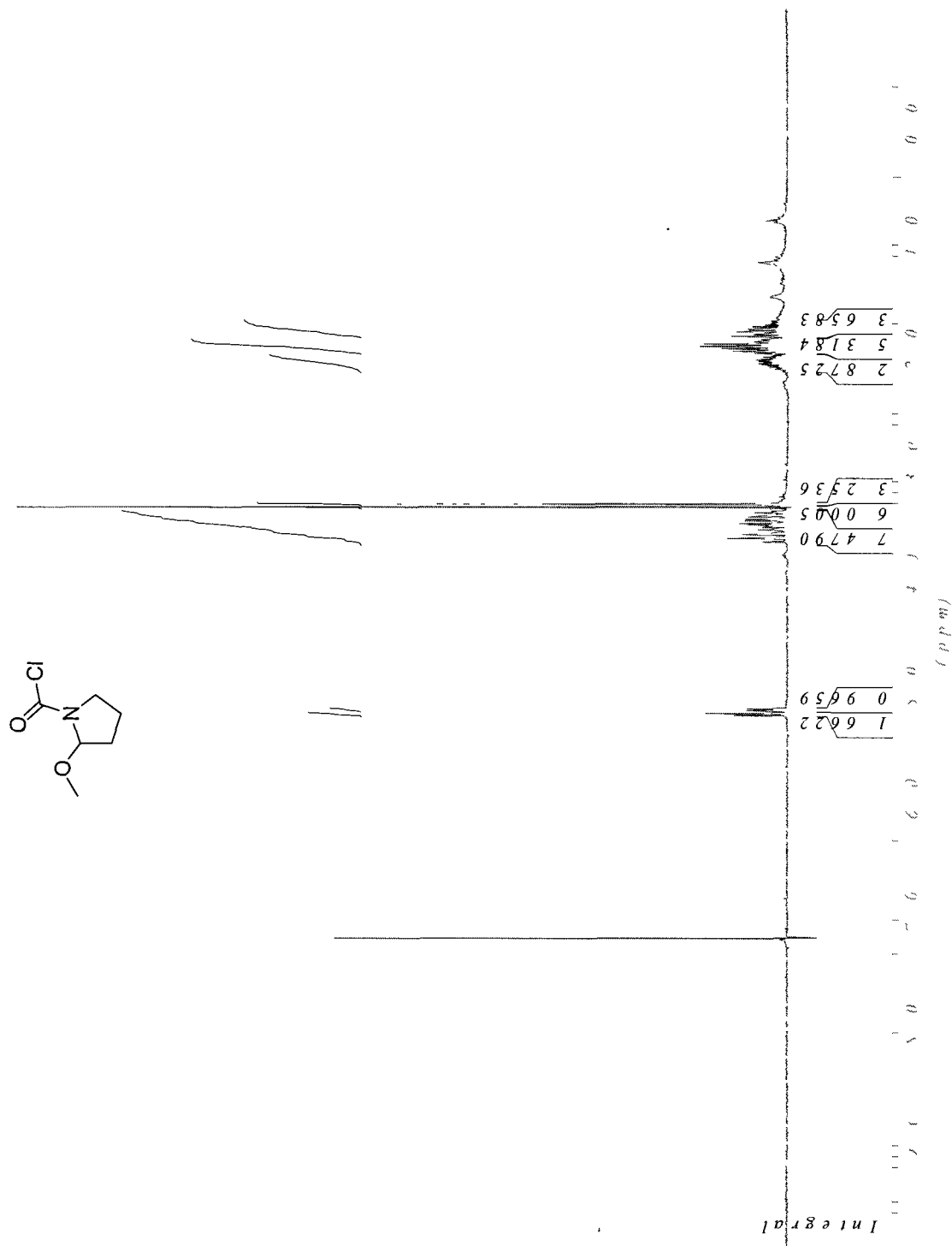
Methyl 2-methoxypyrrolidine-1-carboxylate (315)



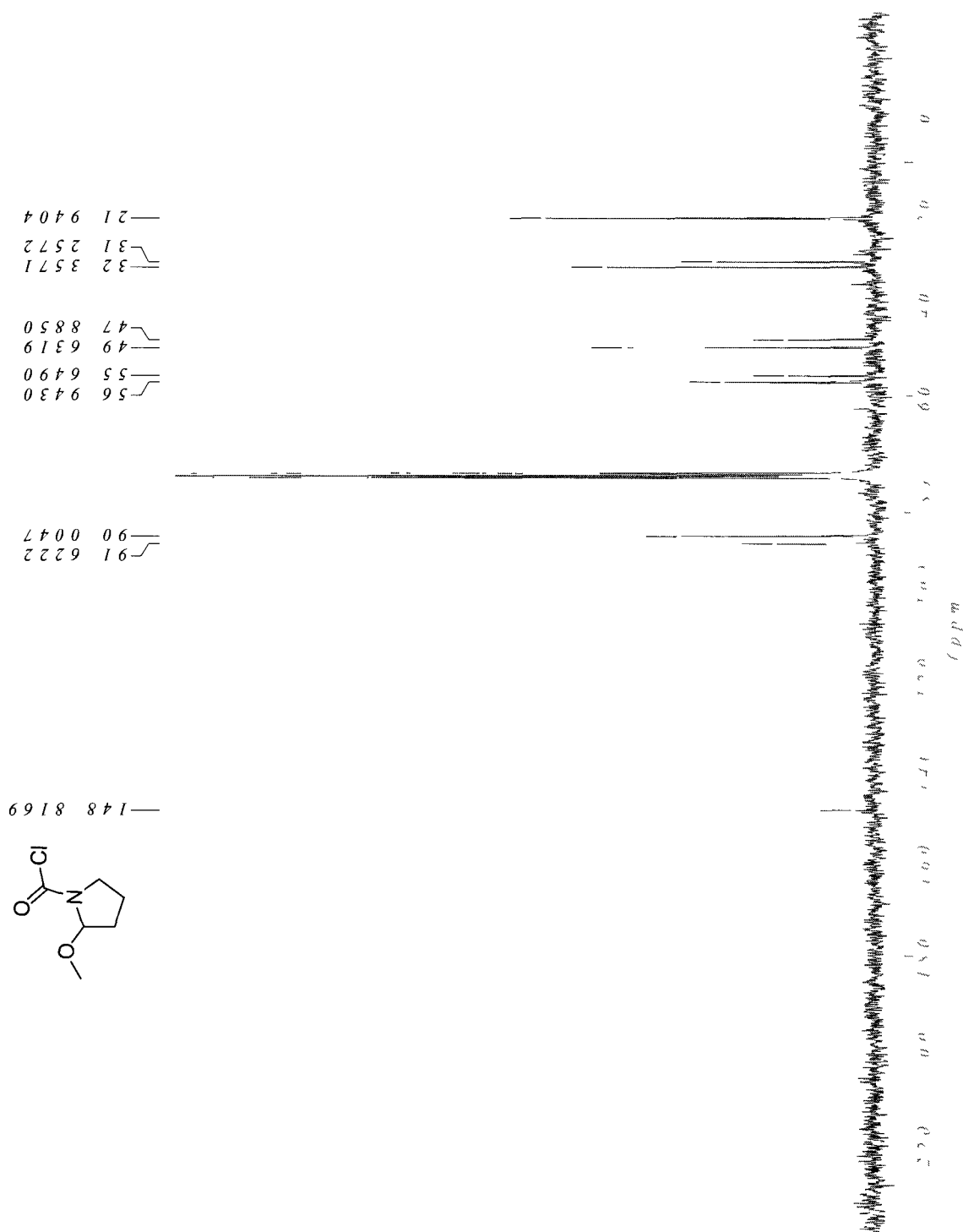
Methyl 2-methoxypyrrolidine-1-carboxylate (315)



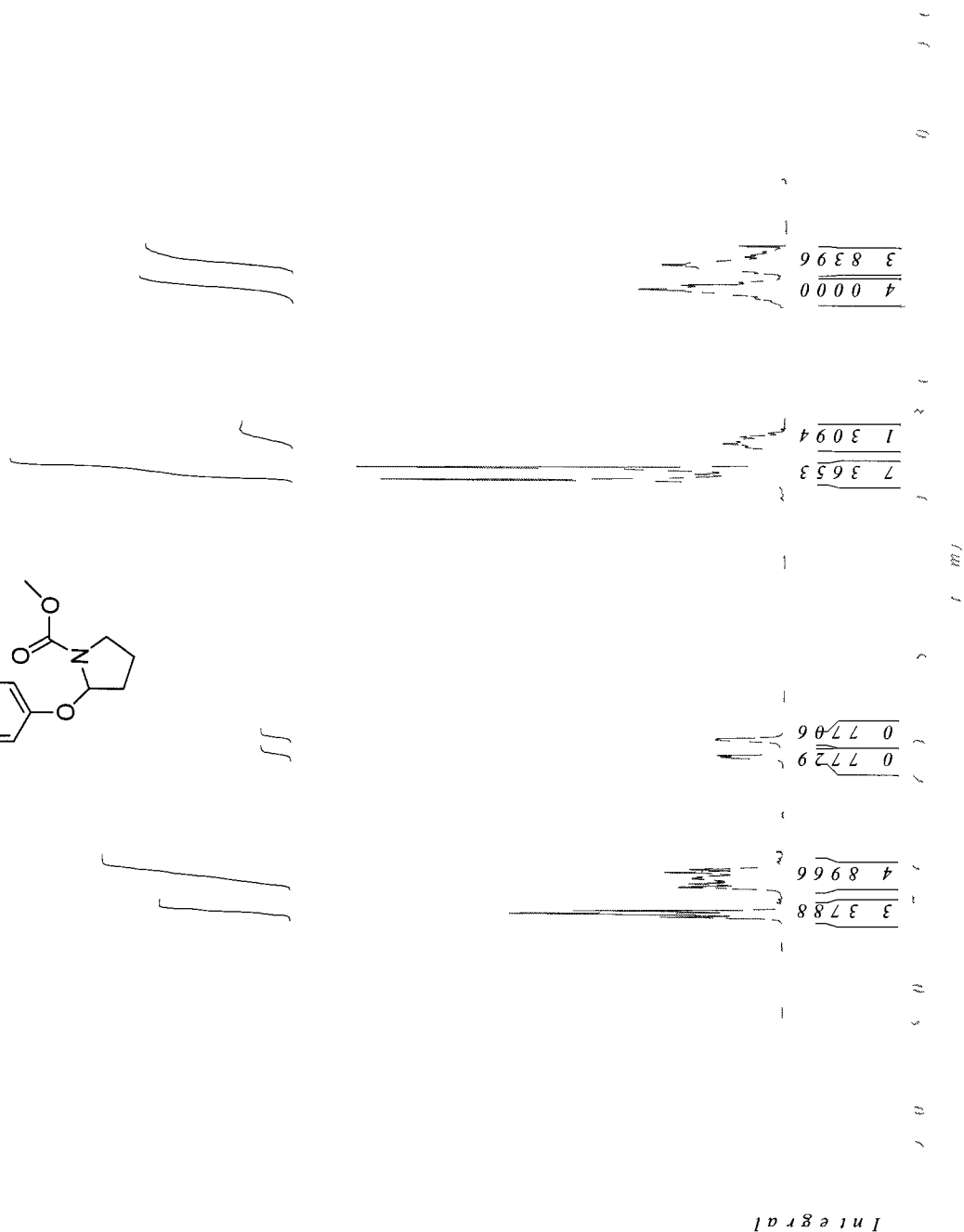
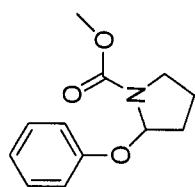
2-Methoxypyrrolidine-1-carbonyl chloride (315A)



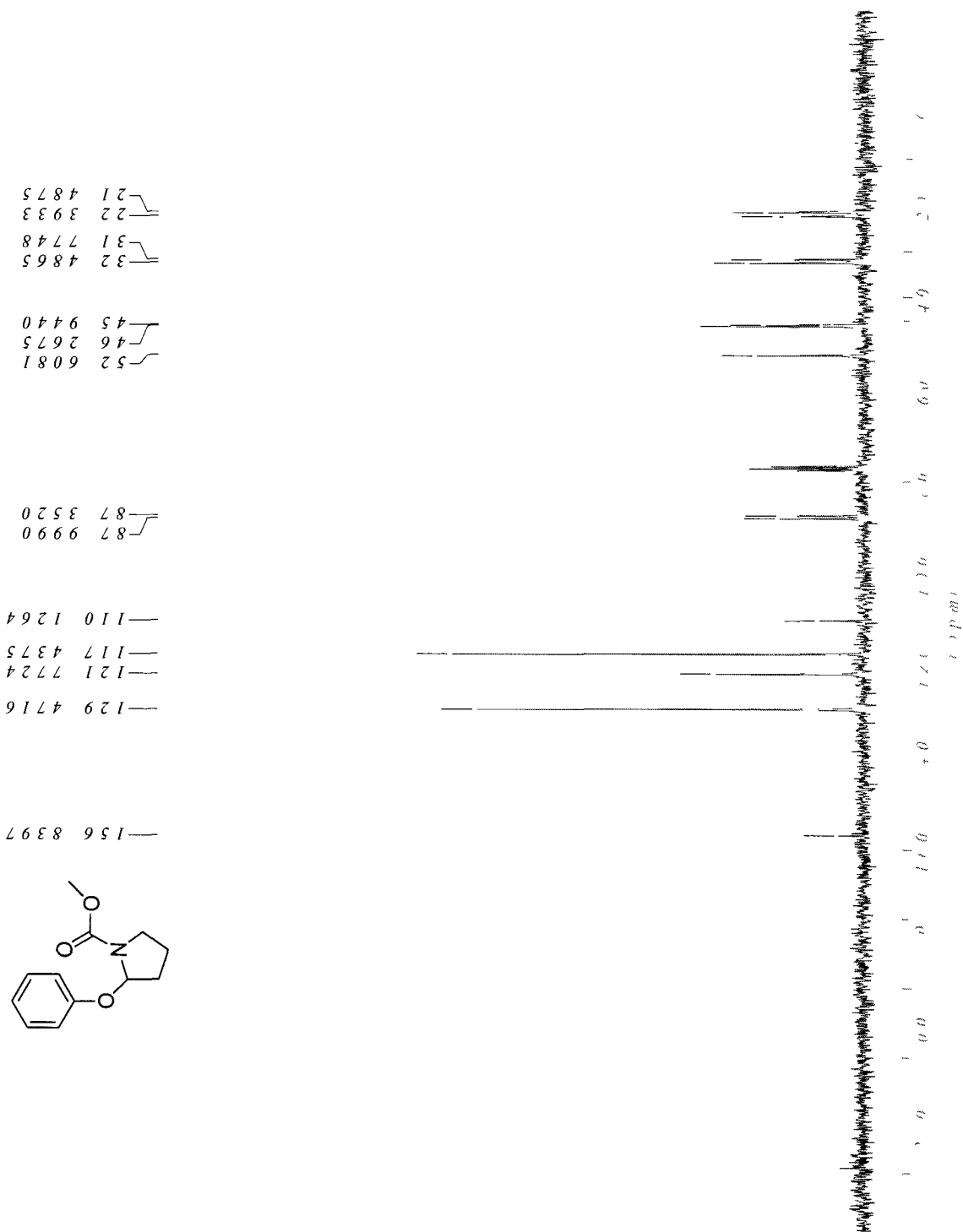
2-Methoxypyrrolidine-1-carbonyl chloride (315A)



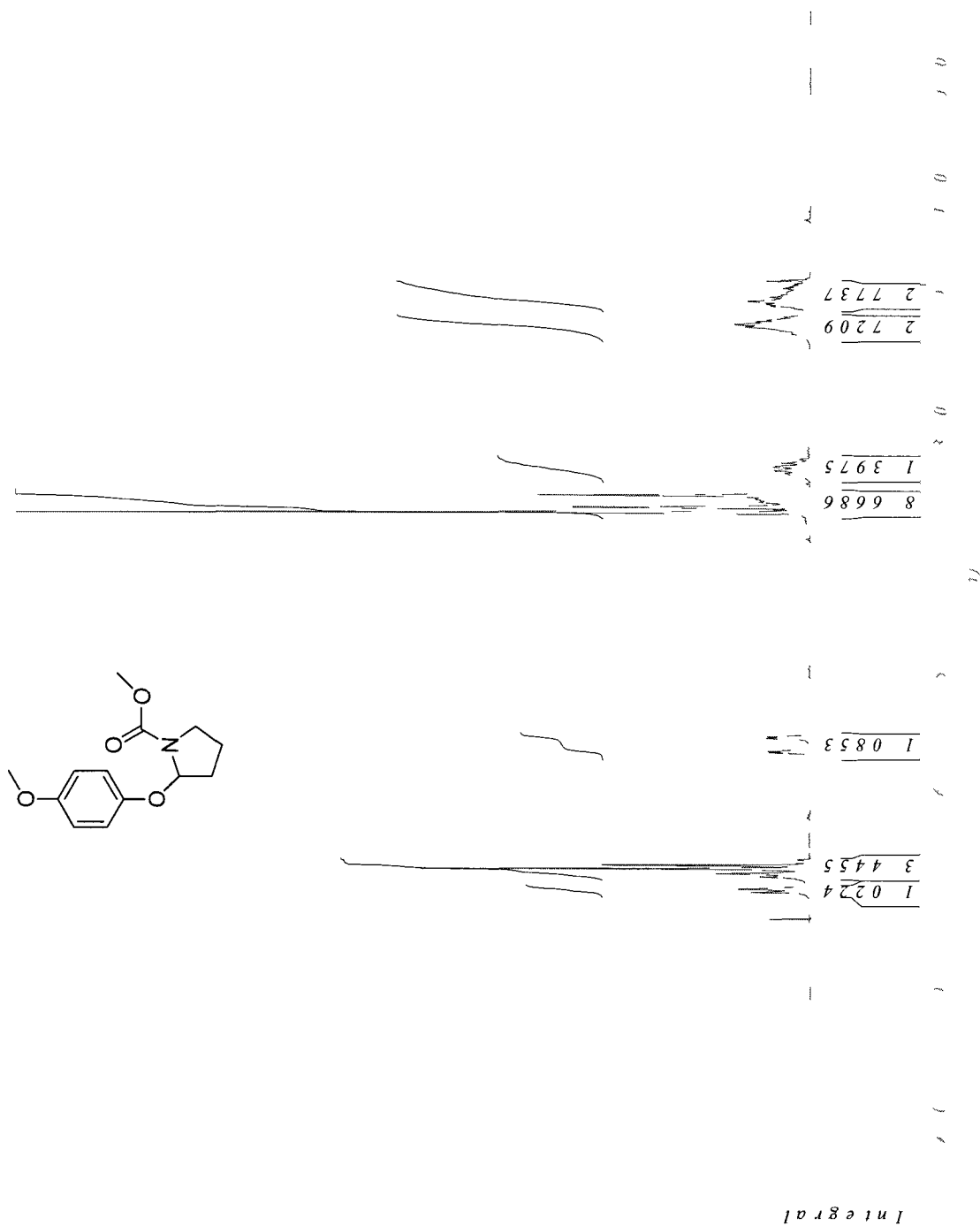
Methyl 2-phenoxy pyrrolidine-1-carboxylate (316)



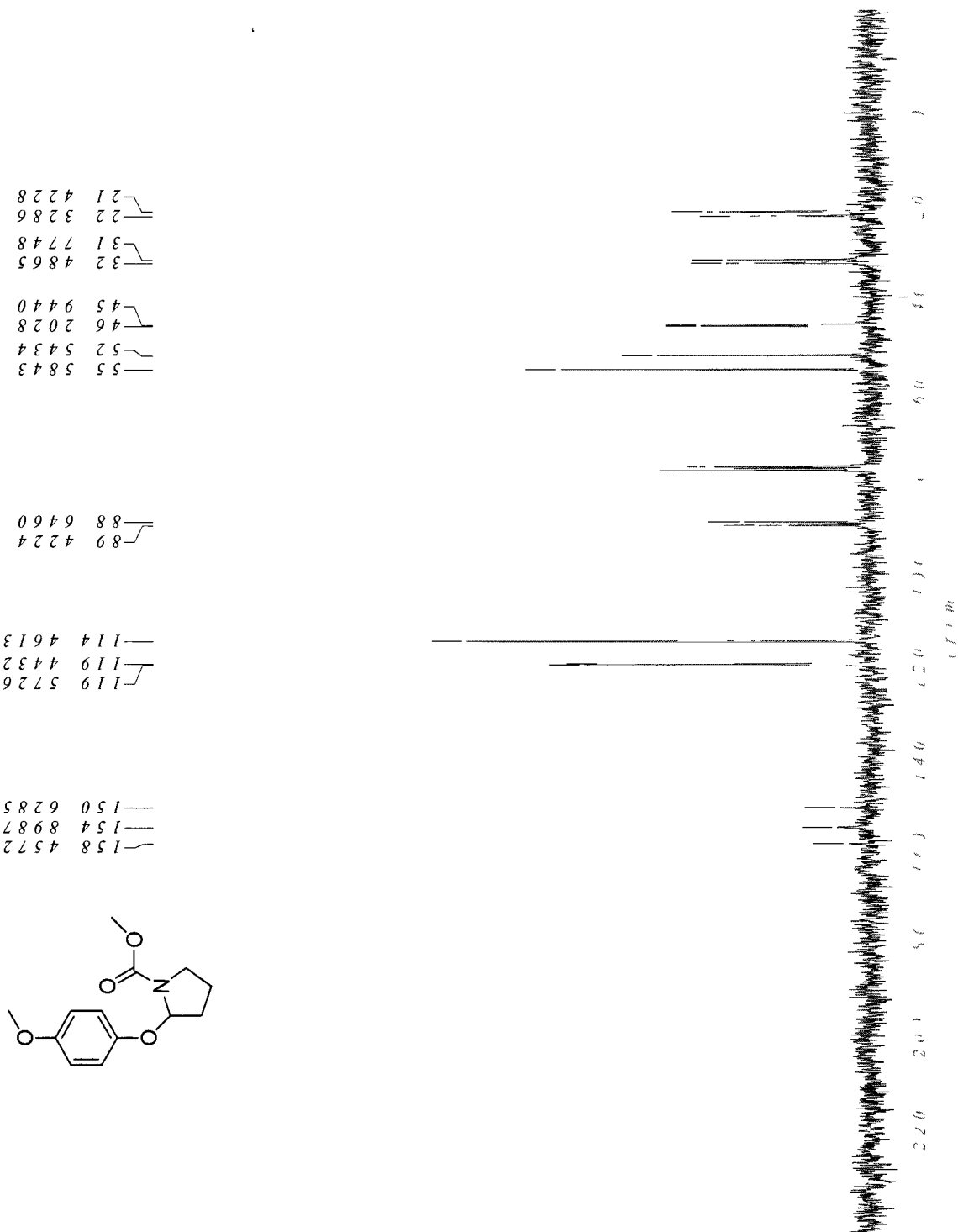
Methyl 2-phenoxypyrrolidine-1-carboxylate (316)



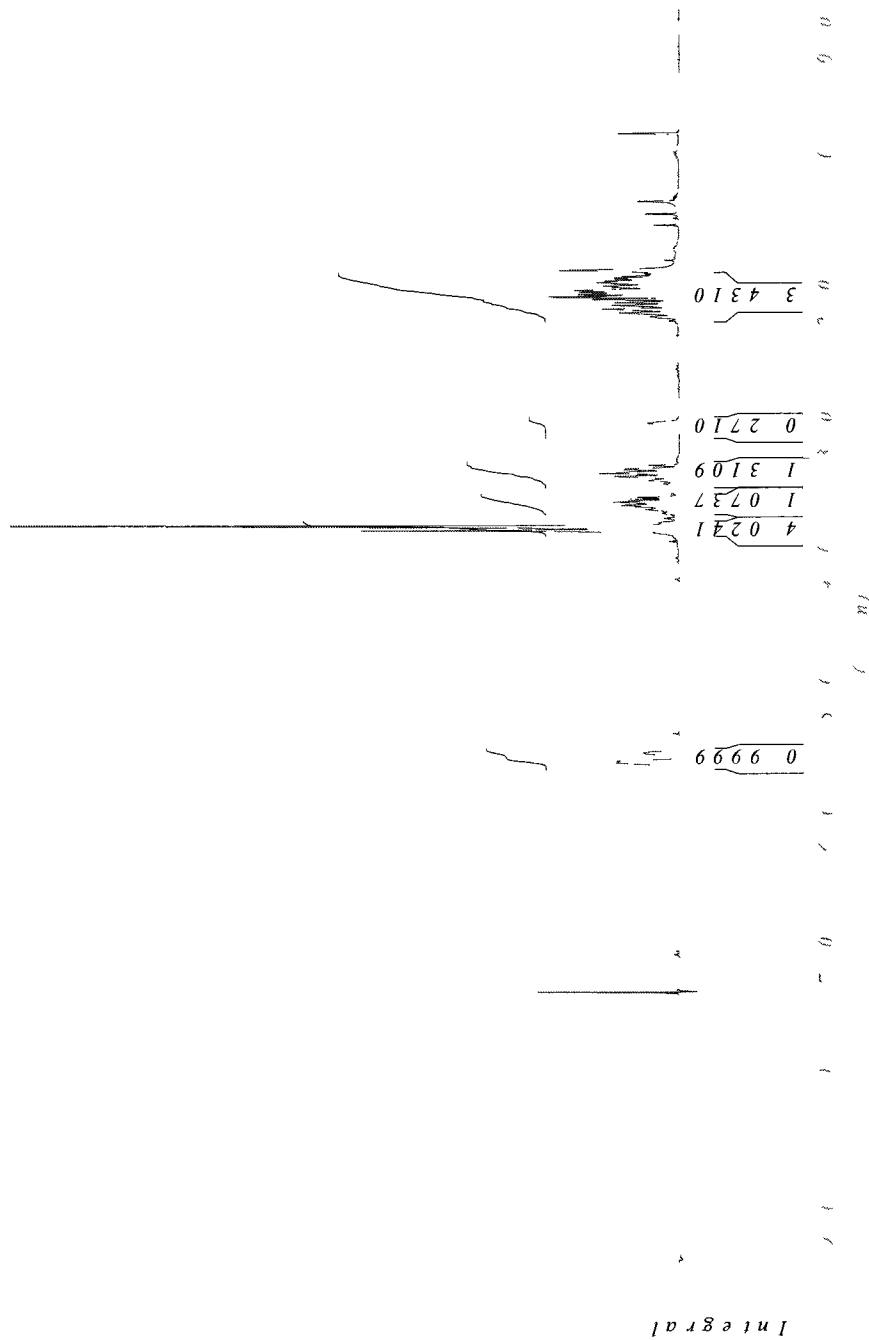
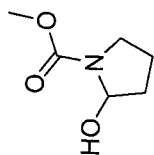
Methyl 2-(4-methoxyphenoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (317)



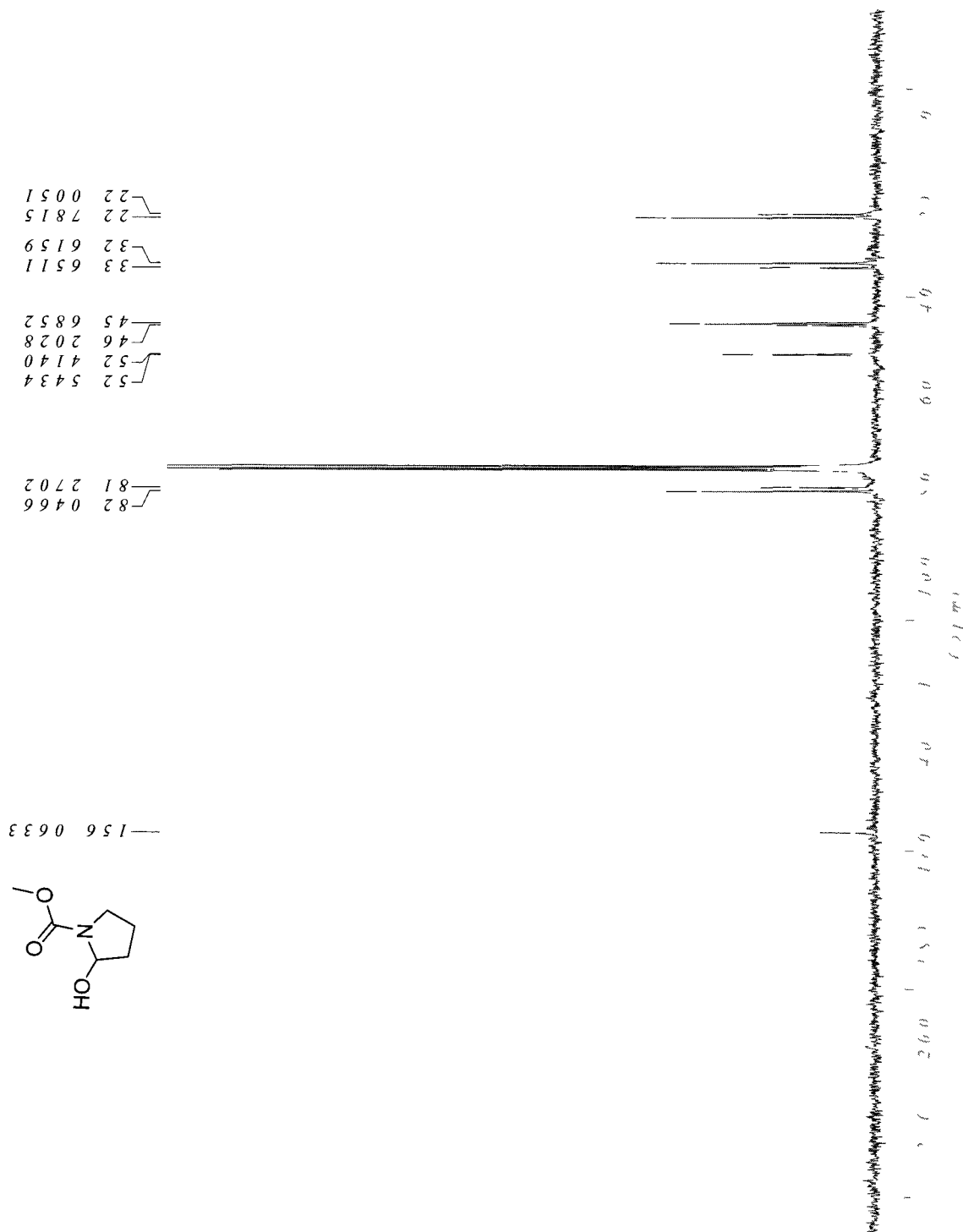
Methyl 2-(4-methoxyphenoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (317)



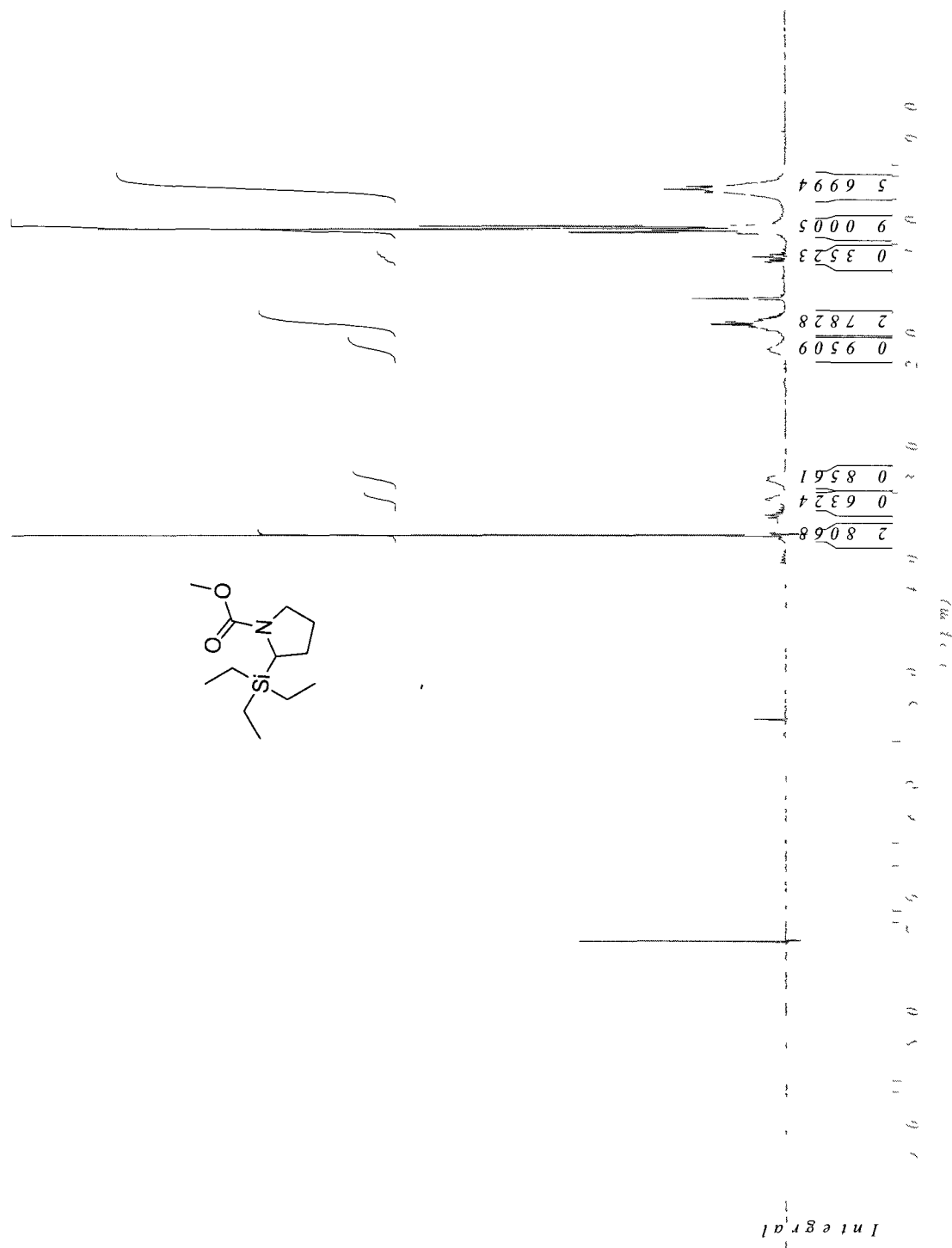
Methyl 2-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (318)



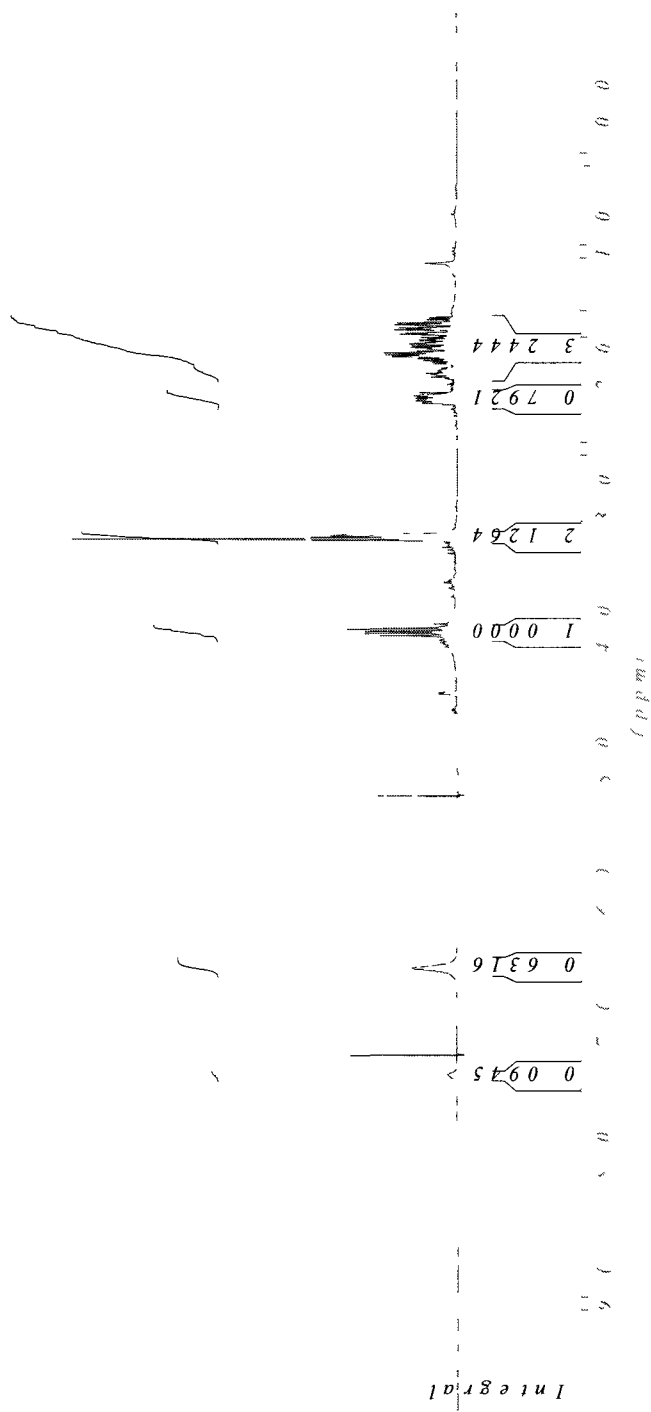
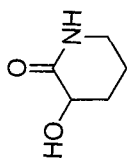
Methyl 2-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (318)



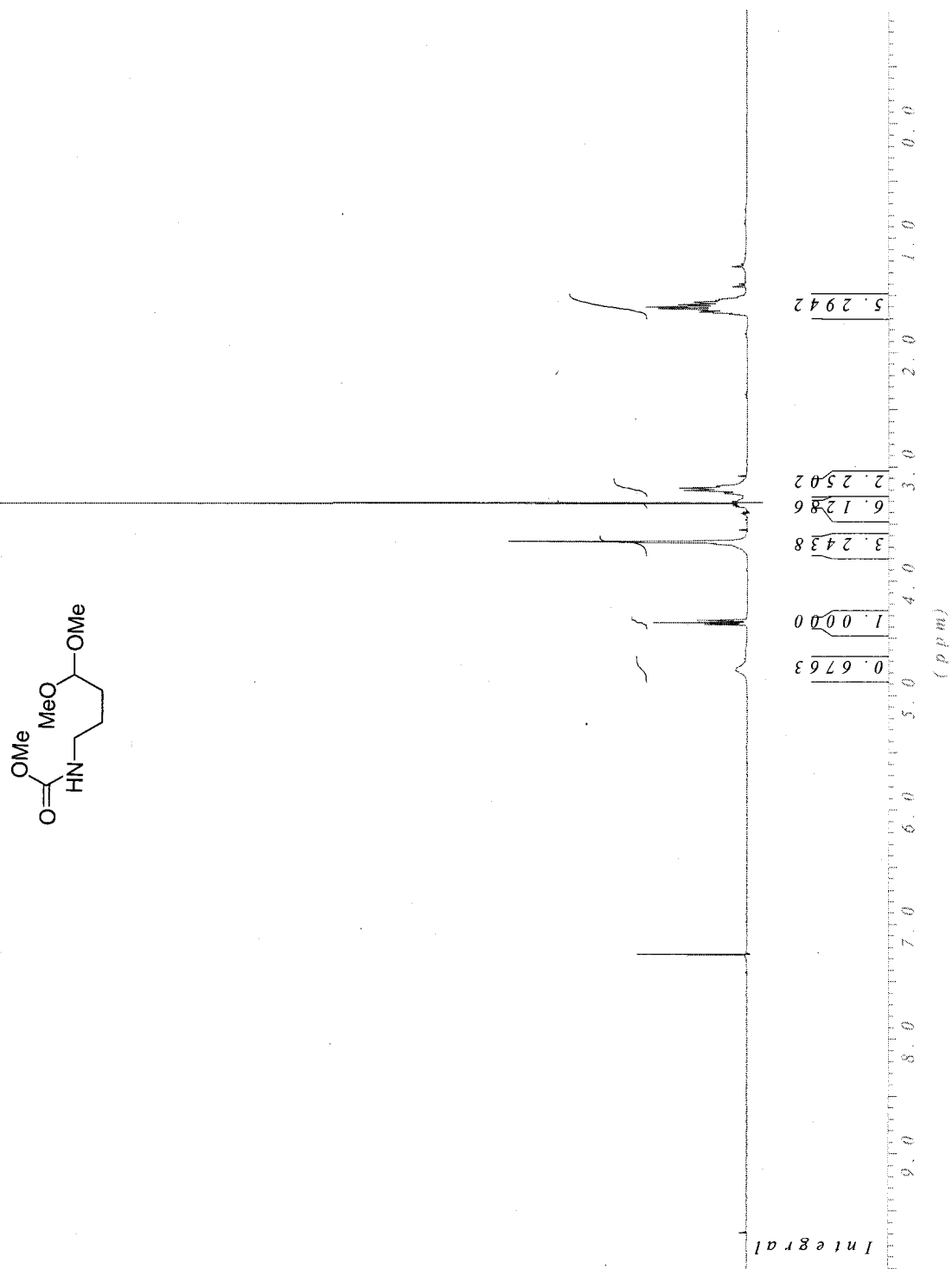
Methyl 2-(triethylsilyl)pyrrolidine-1-carboxylate (319)



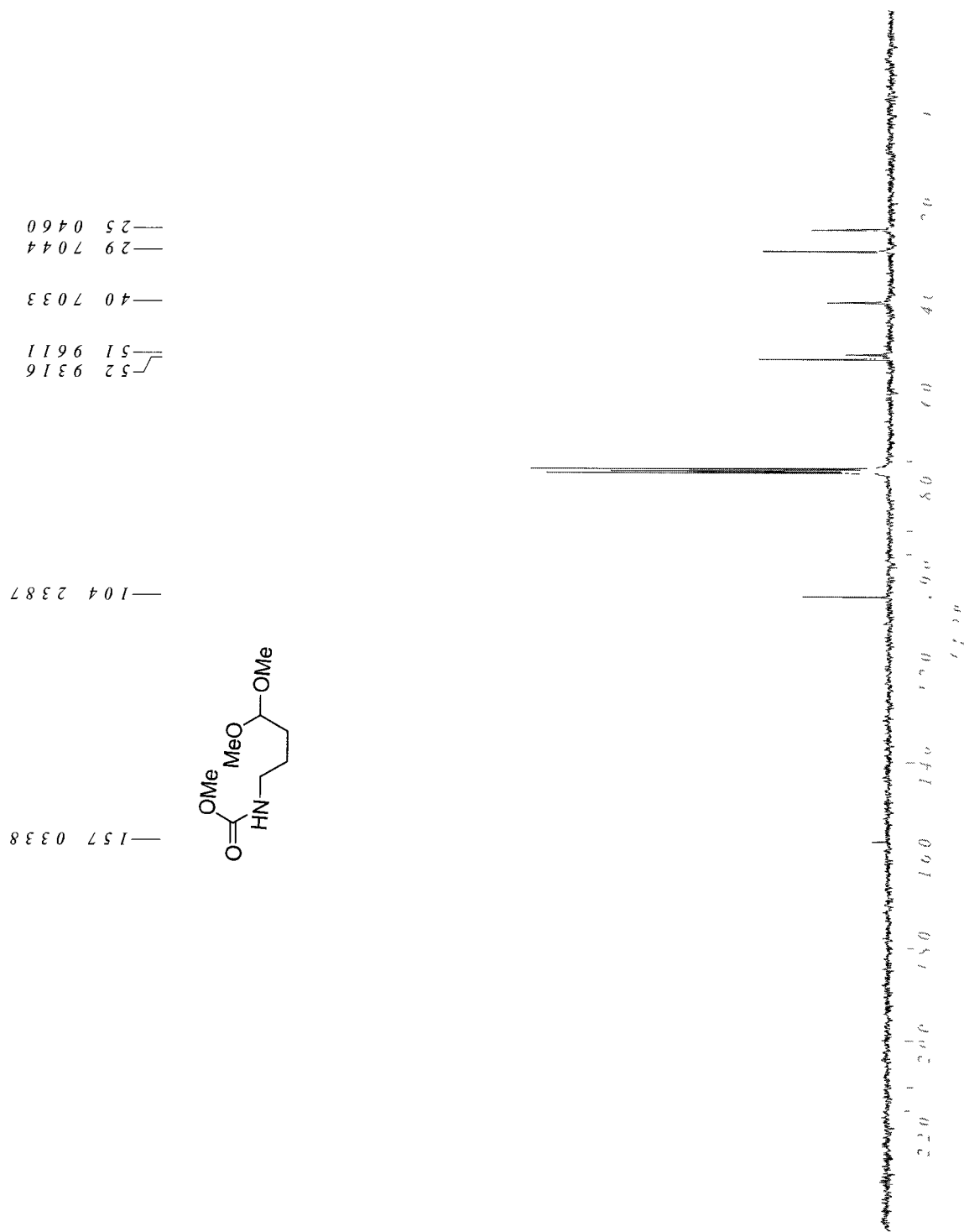
3-Hydroxypiperidin-2-one (321)



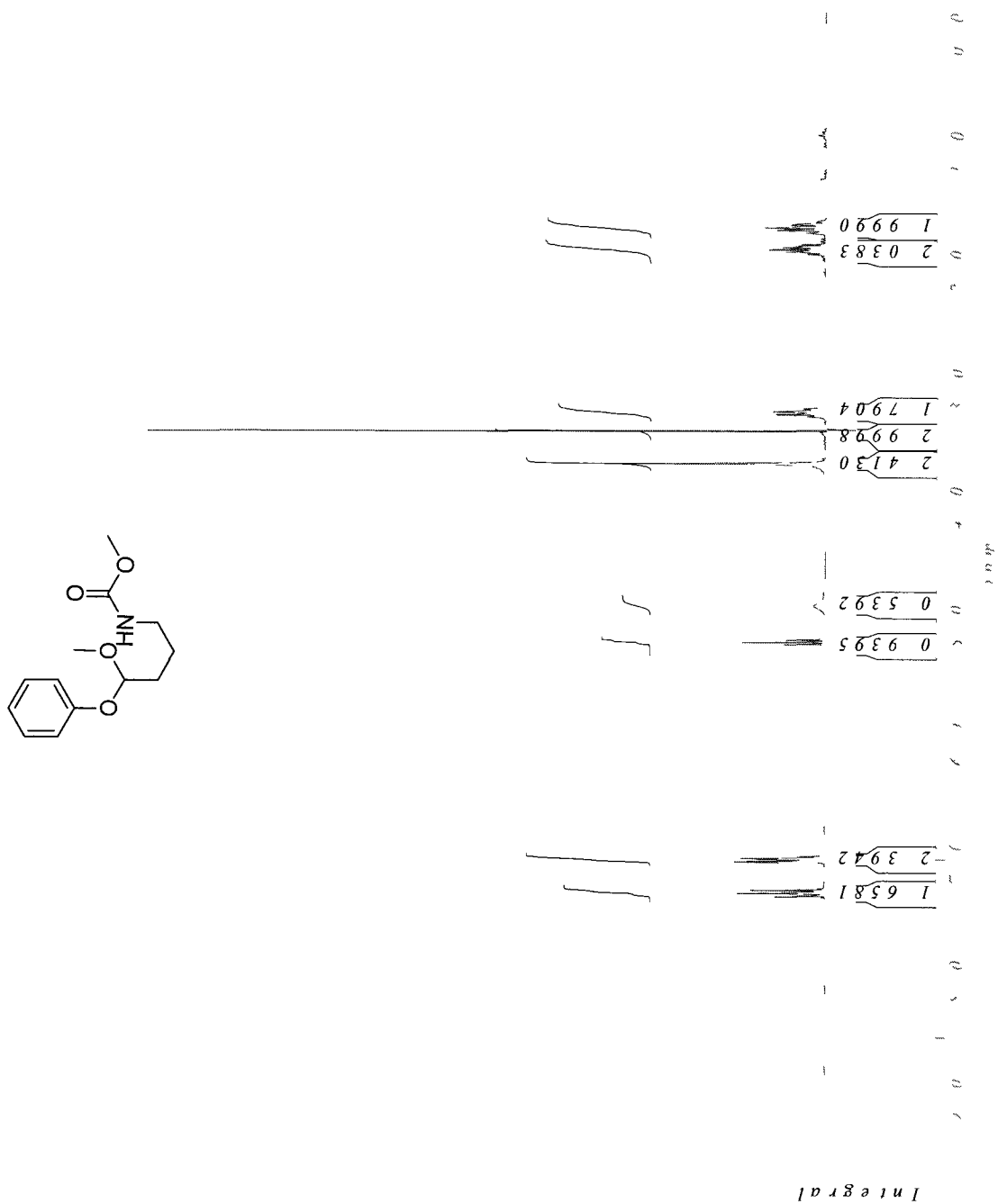
Methyl 4,4-dimethoxybutylcarbamate (322)



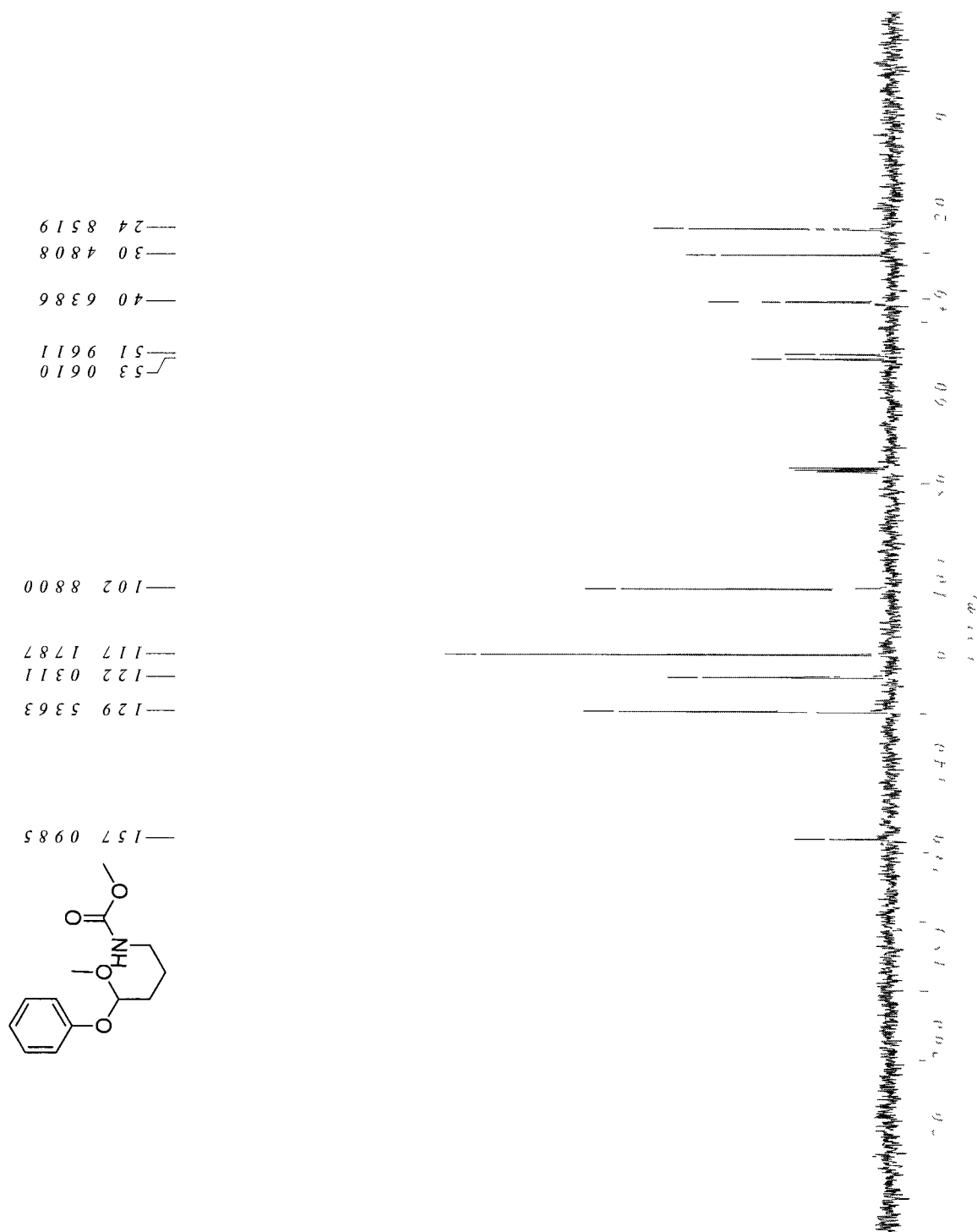
Methyl 4,4-dimethoxybutylcarbamate (322)



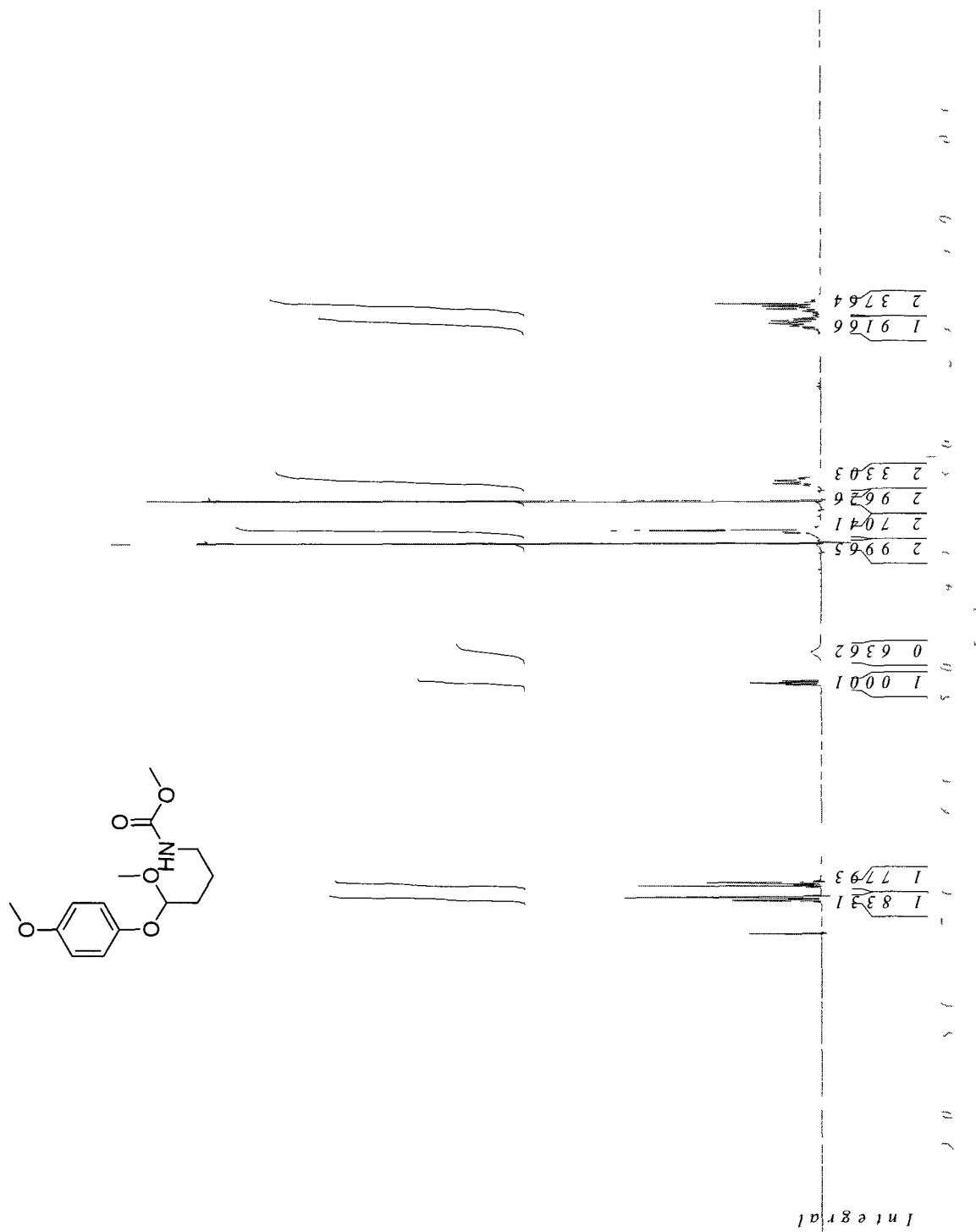
Methyl 4-methoxy-4- phenoxybutylcarbamate (323)



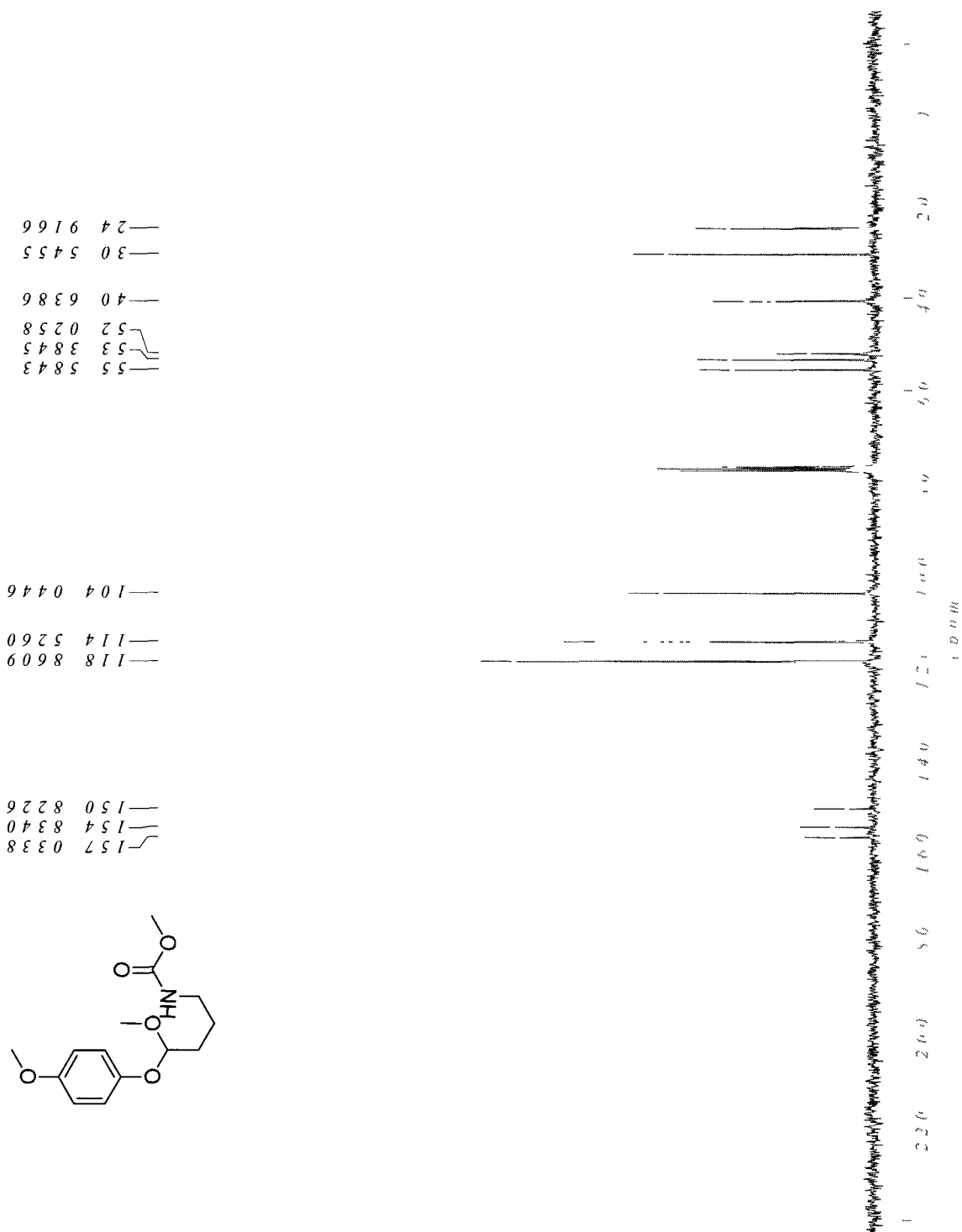
Methyl 4-methoxy-4- phenoxybutylcarbamate (323)



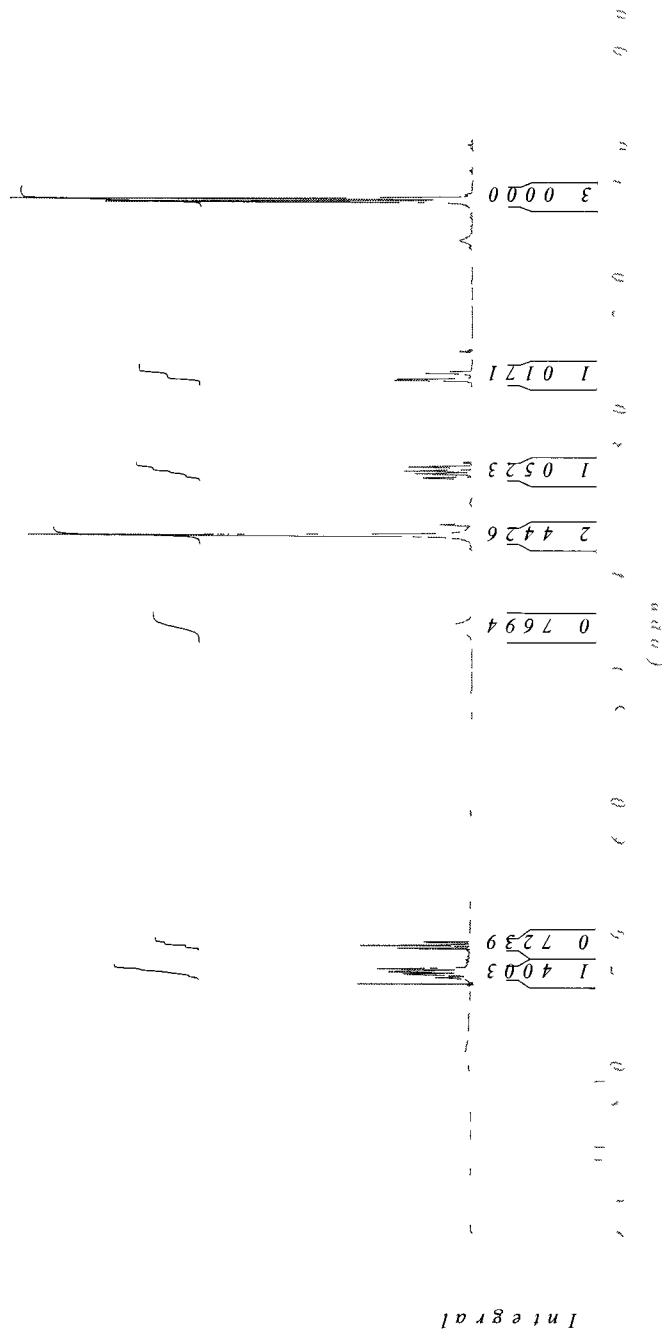
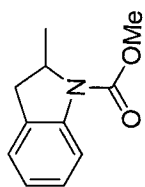
Methyl 4-(4-methoxyphenoxy)-4-methoxybutylcarbamate (324)



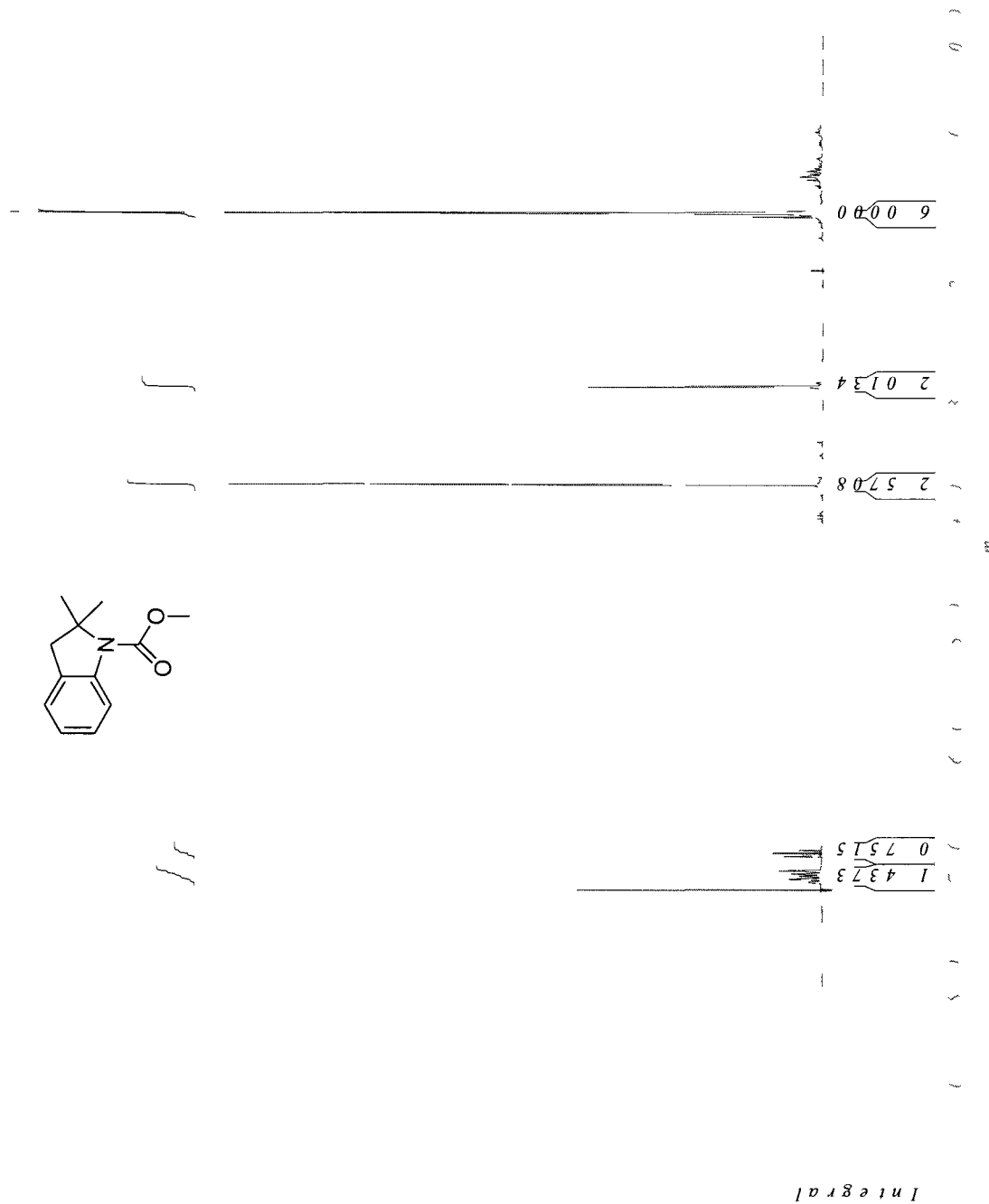
Methyl 4-(4-methoxyphenoxy)-4-methoxybutylcarbamate (324)



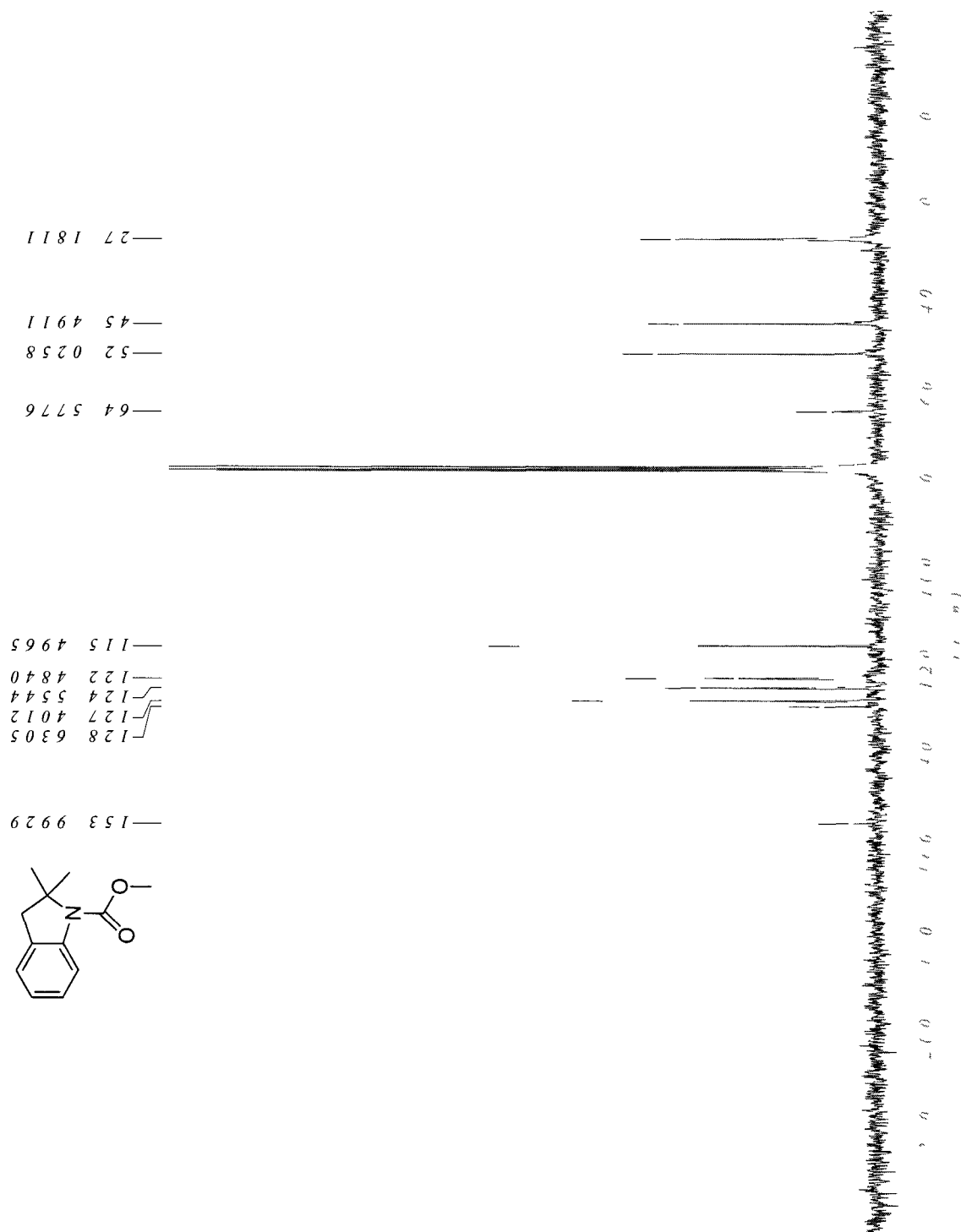
Methyl 2-methylindoline-1-carboxylate (346)



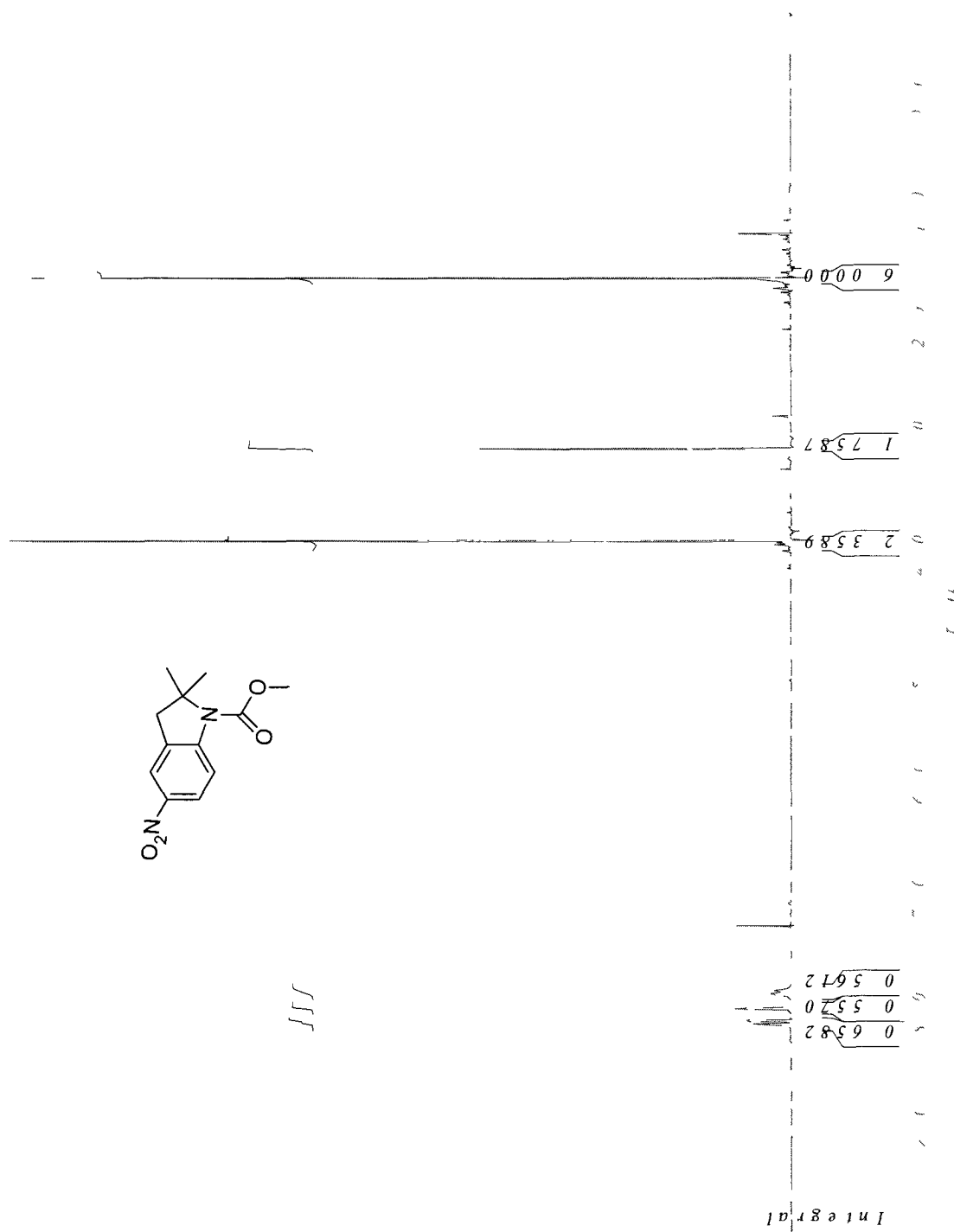
Methyl 2,2-dimethylindoline-1-carboxylate (347)



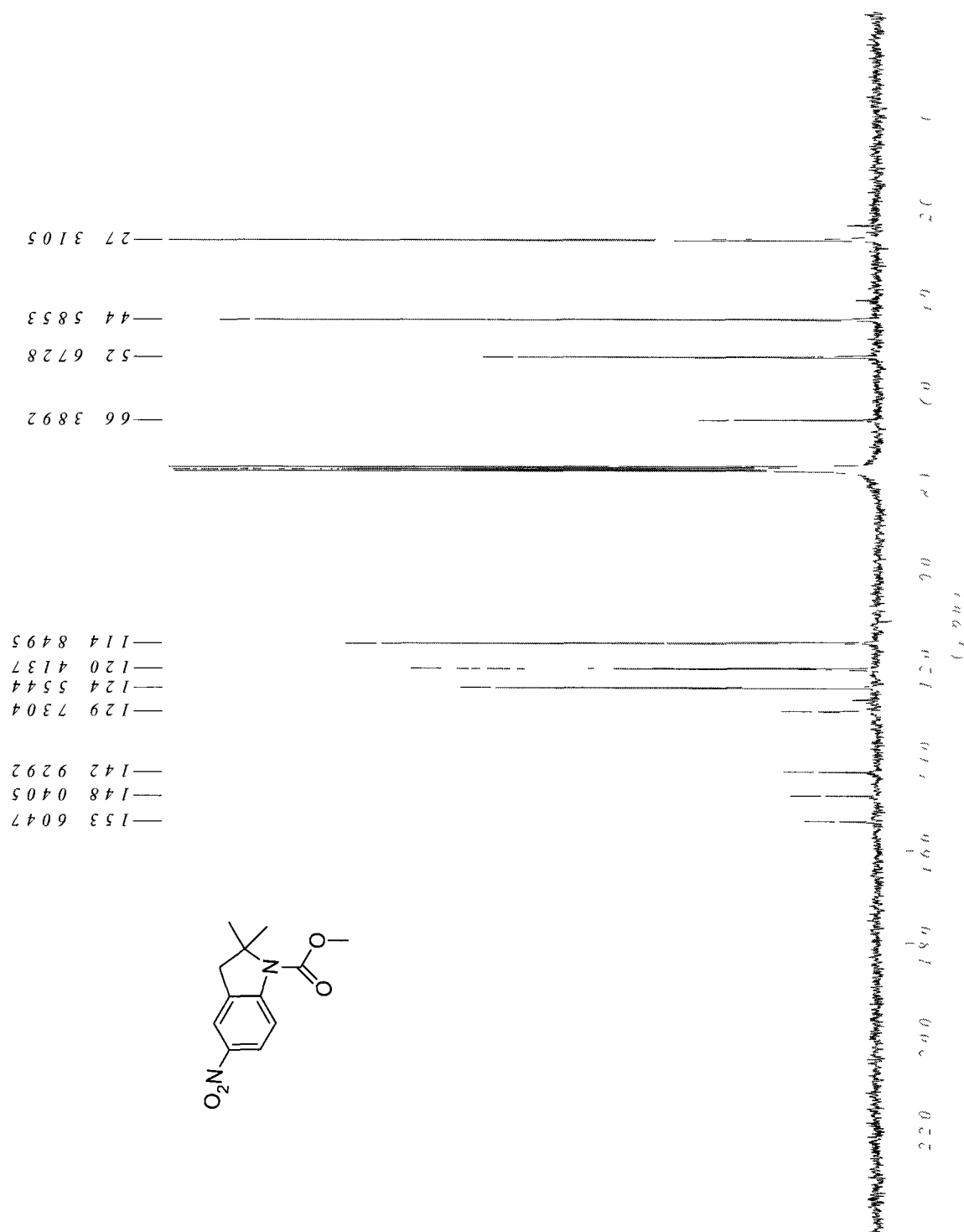
Methyl 2,2-dimethylindoline-1-carboxylate (347)



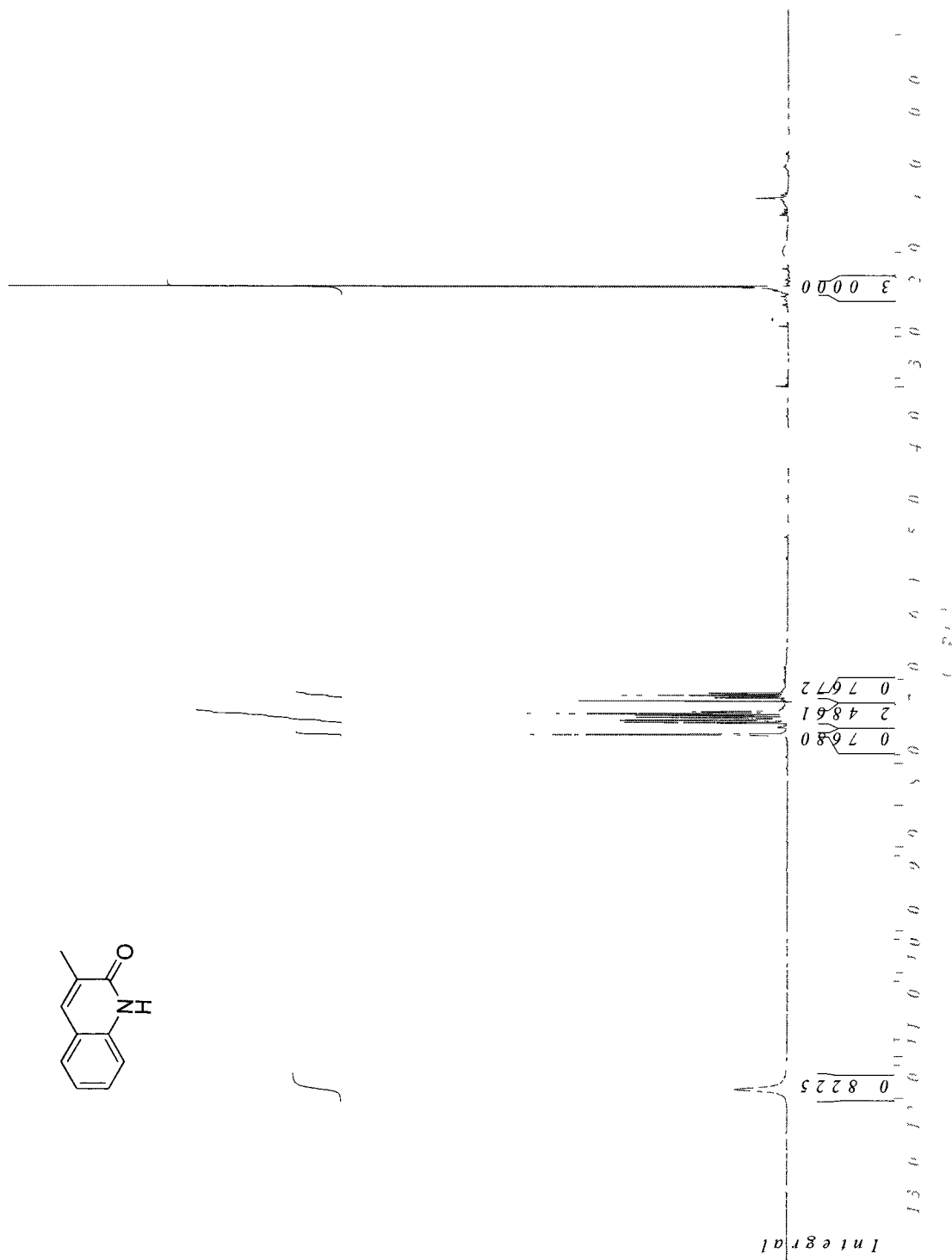
Methyl 2,2-dimethyl-5-nitroindoline-1-carboxylate (348)



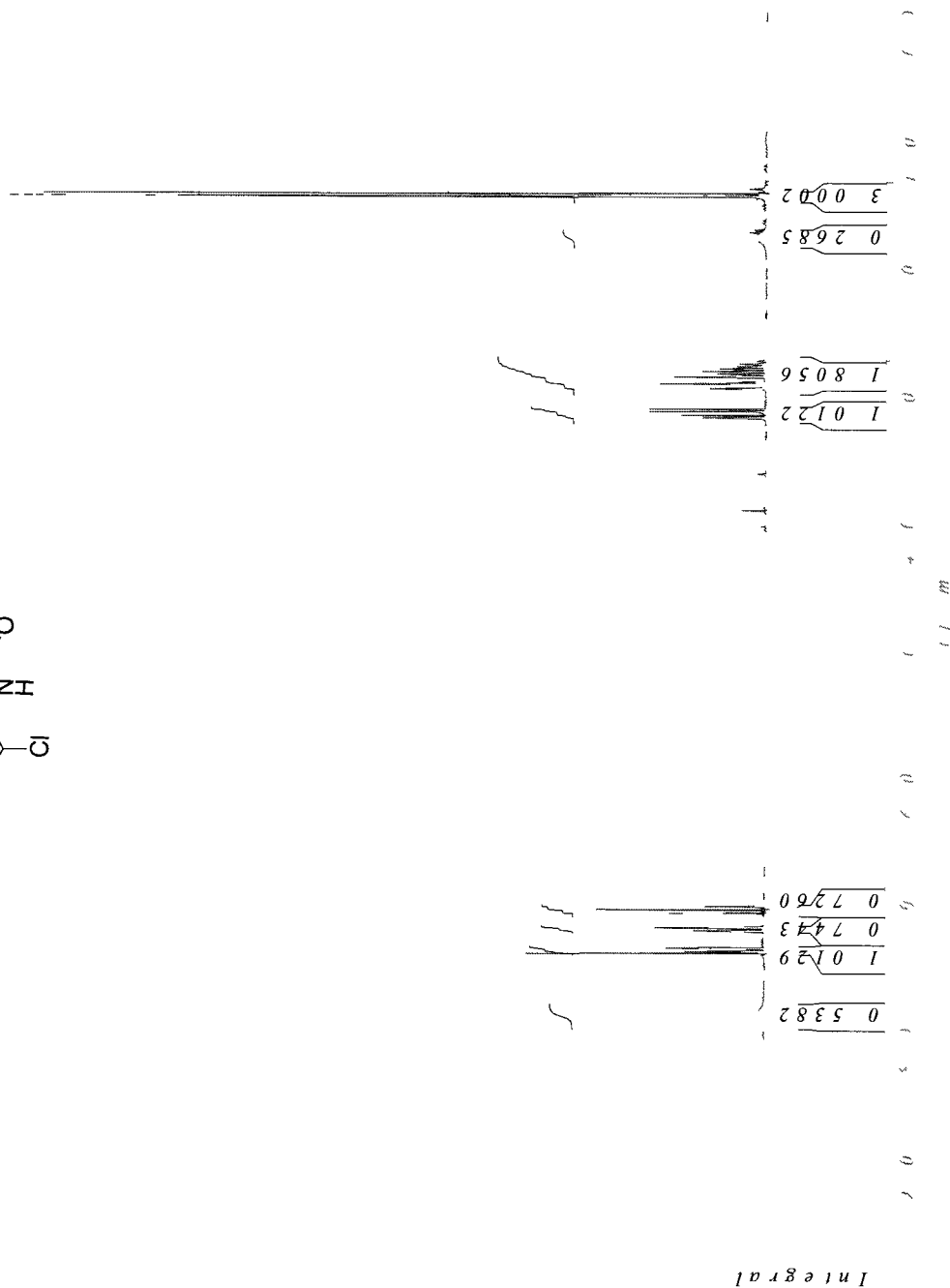
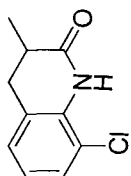
Methyl 2,2-dimethyl-5-nitroindoline-1-carboxylate (348)



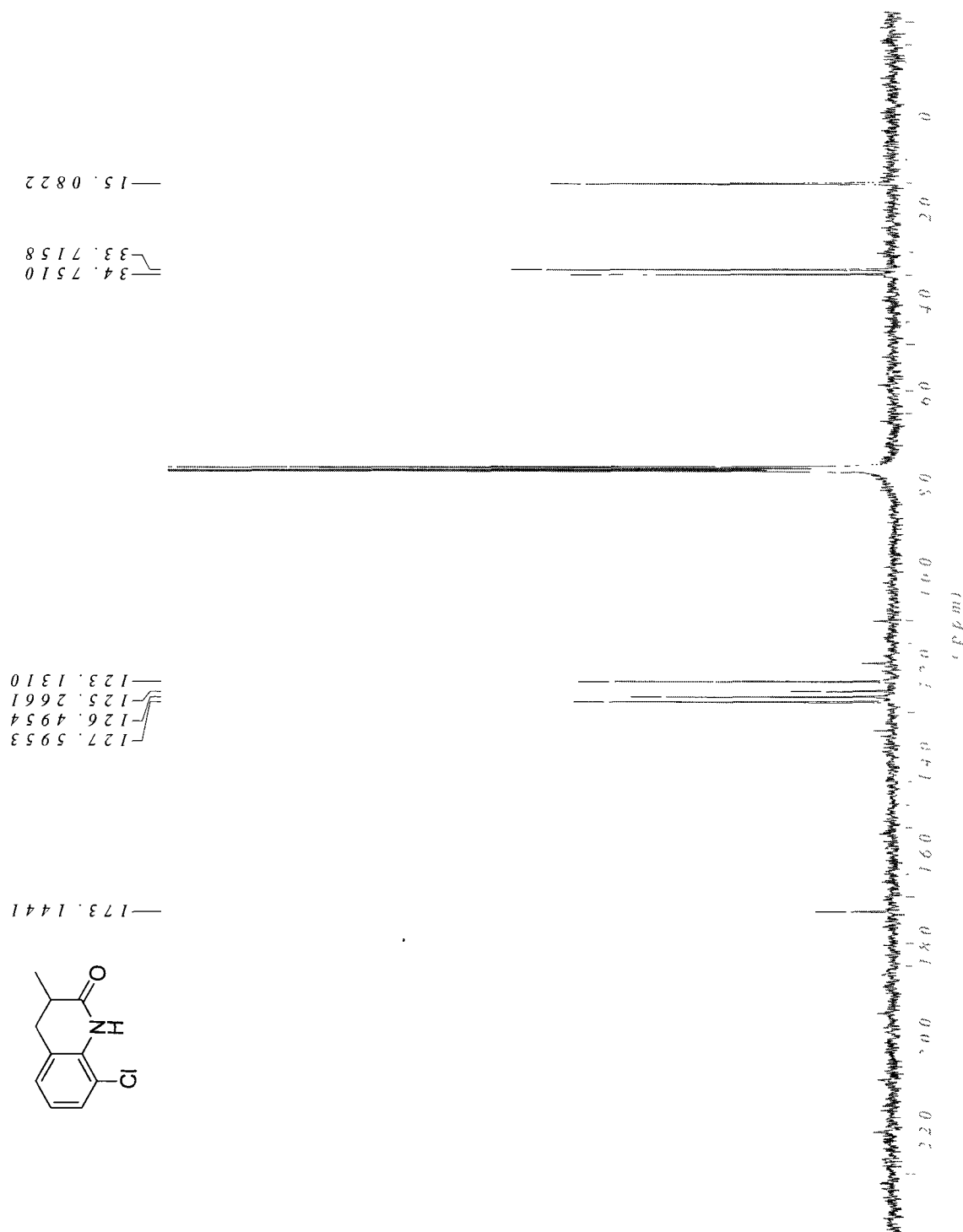
3-Methylquinolin-2(1H)-one (349)



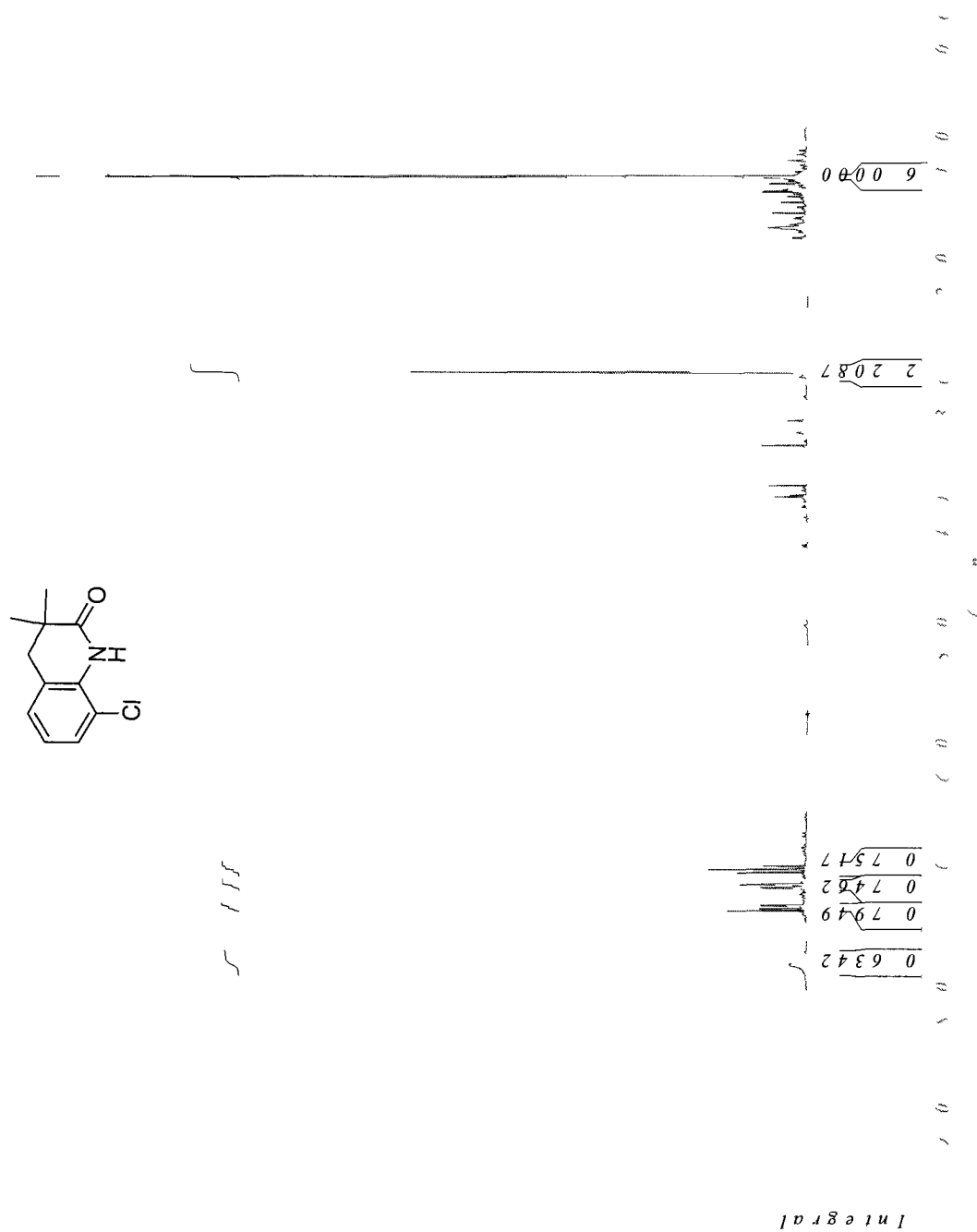
8-Chloro- 3,4-dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (350)



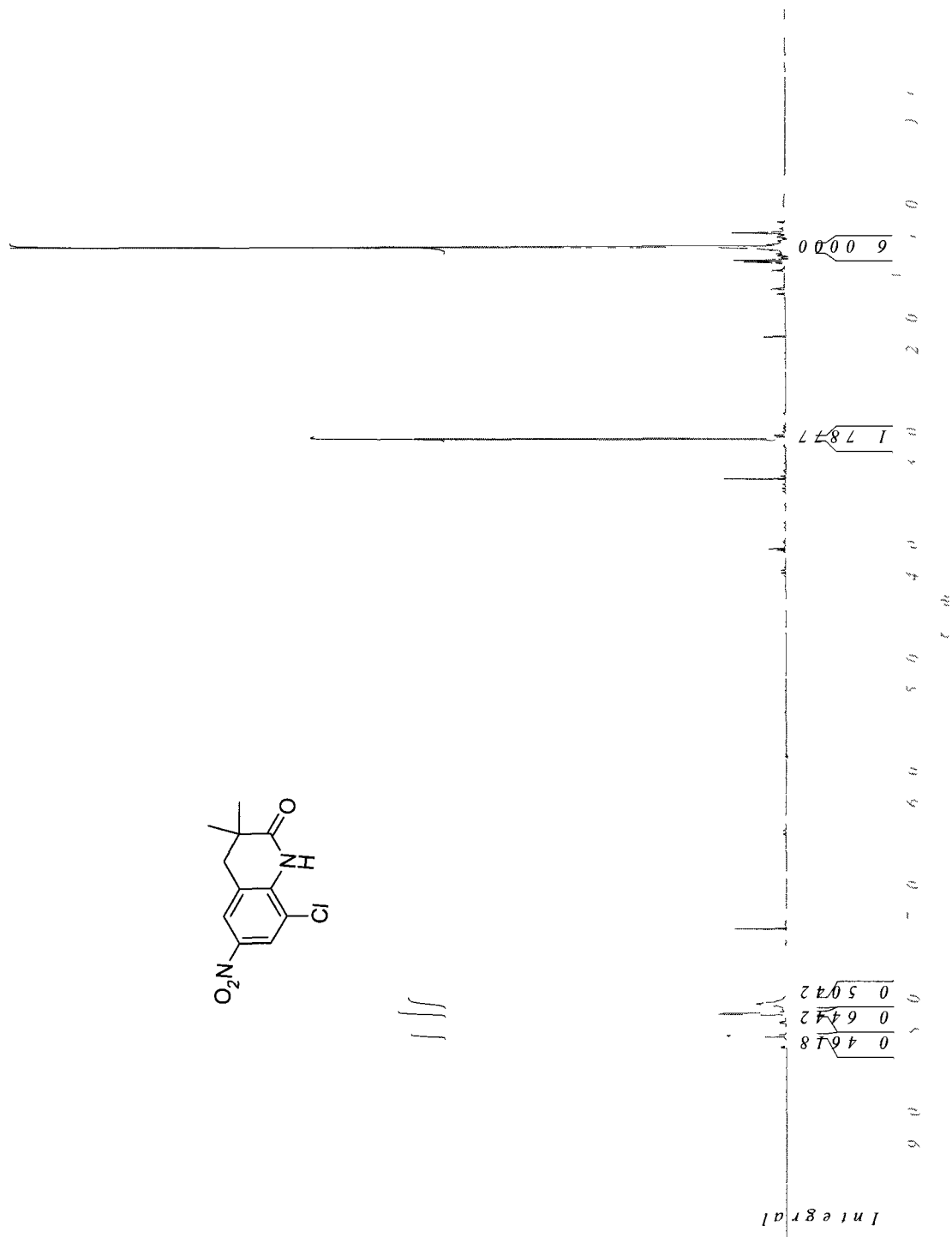
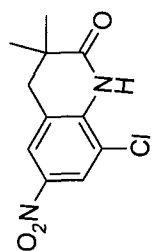
8-Chloro-3,4-dihydro-3-methylquinolin-2(1H)-one (350)



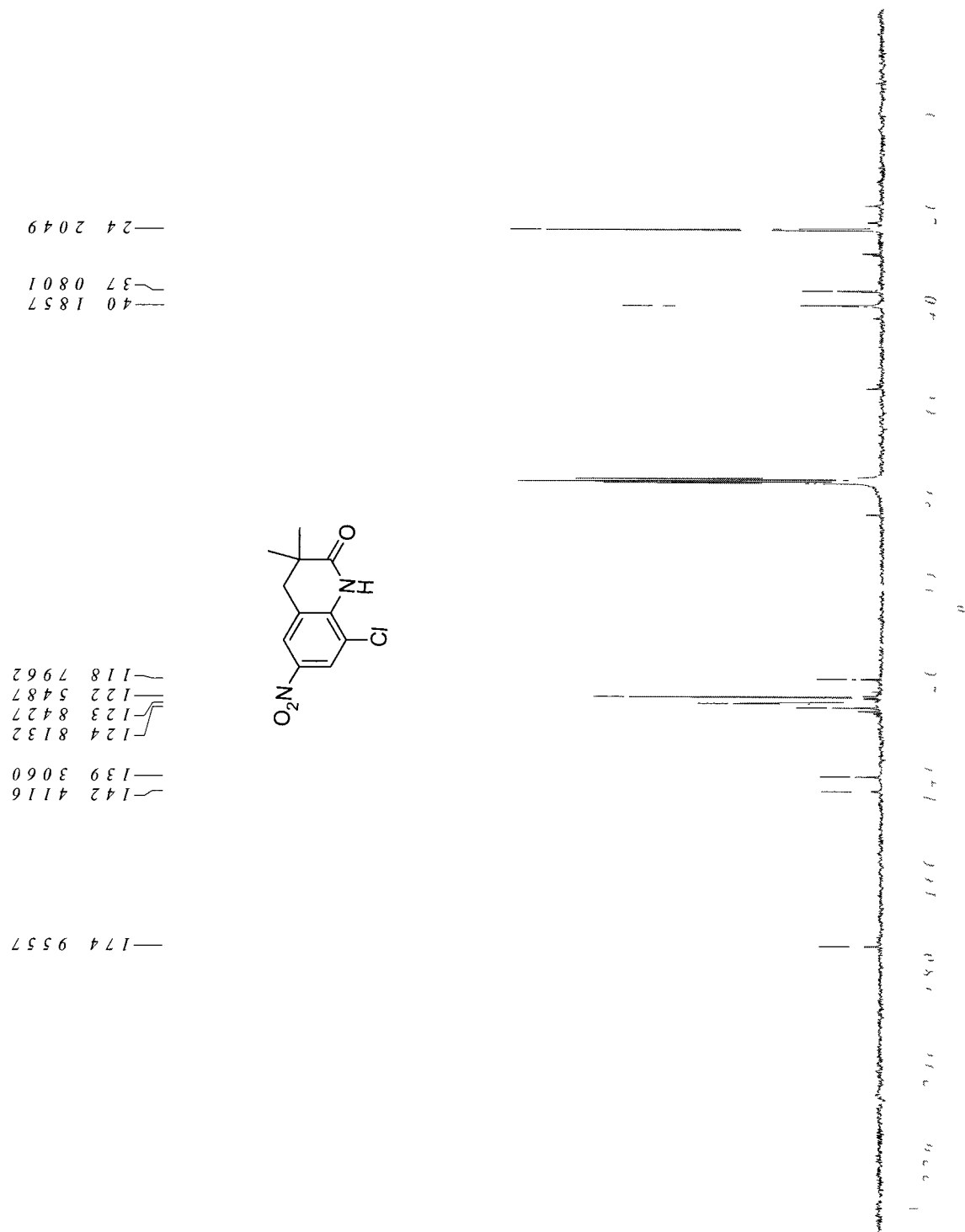
8-Chloro-3,4-dihydro-3,3-dimethylquinolin- 2(1H)-one (351)



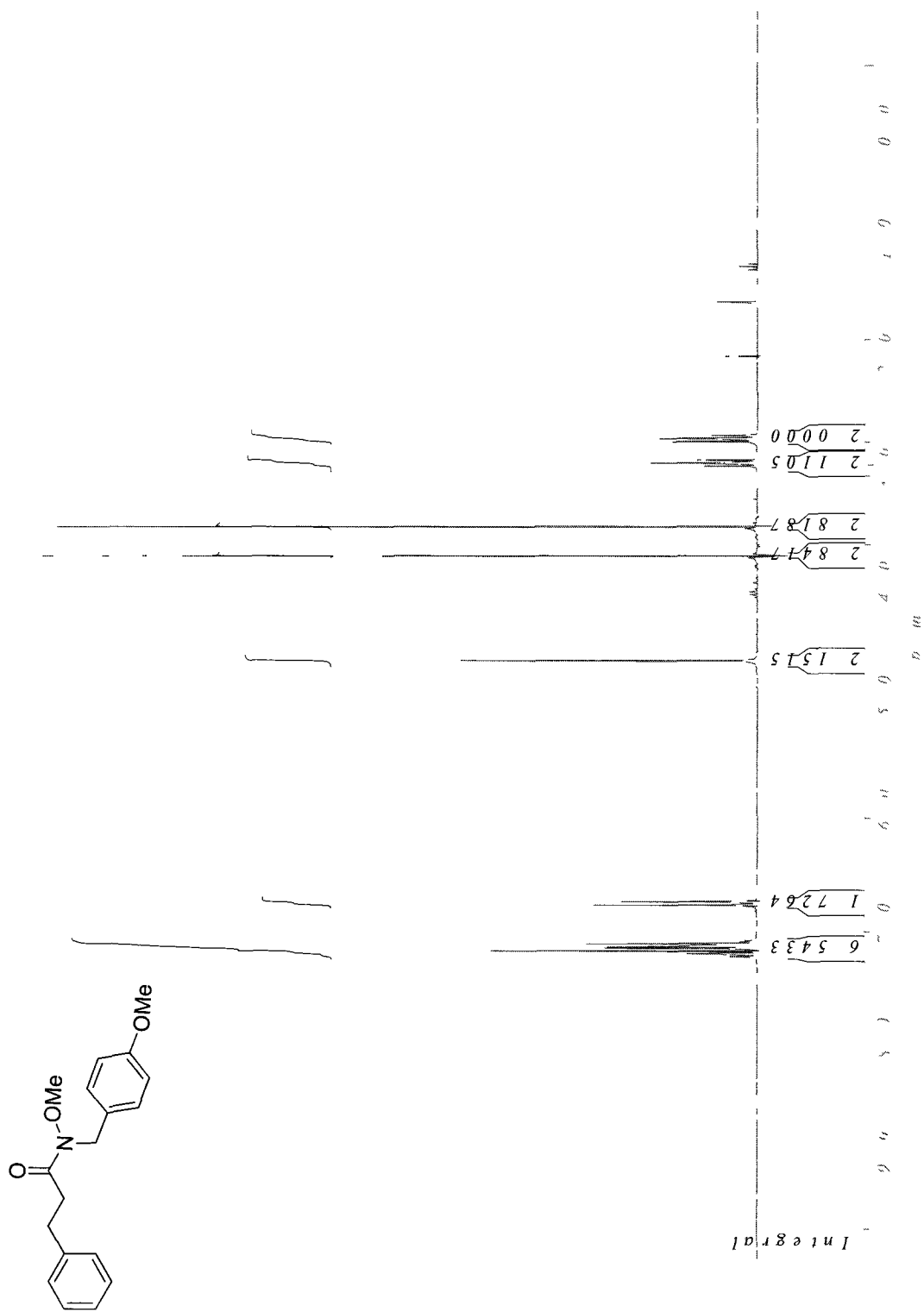
8-Chloro-3,4-dihydro-3,3-dimethyl-6-nitroquinolin-2(1H)-one (352)



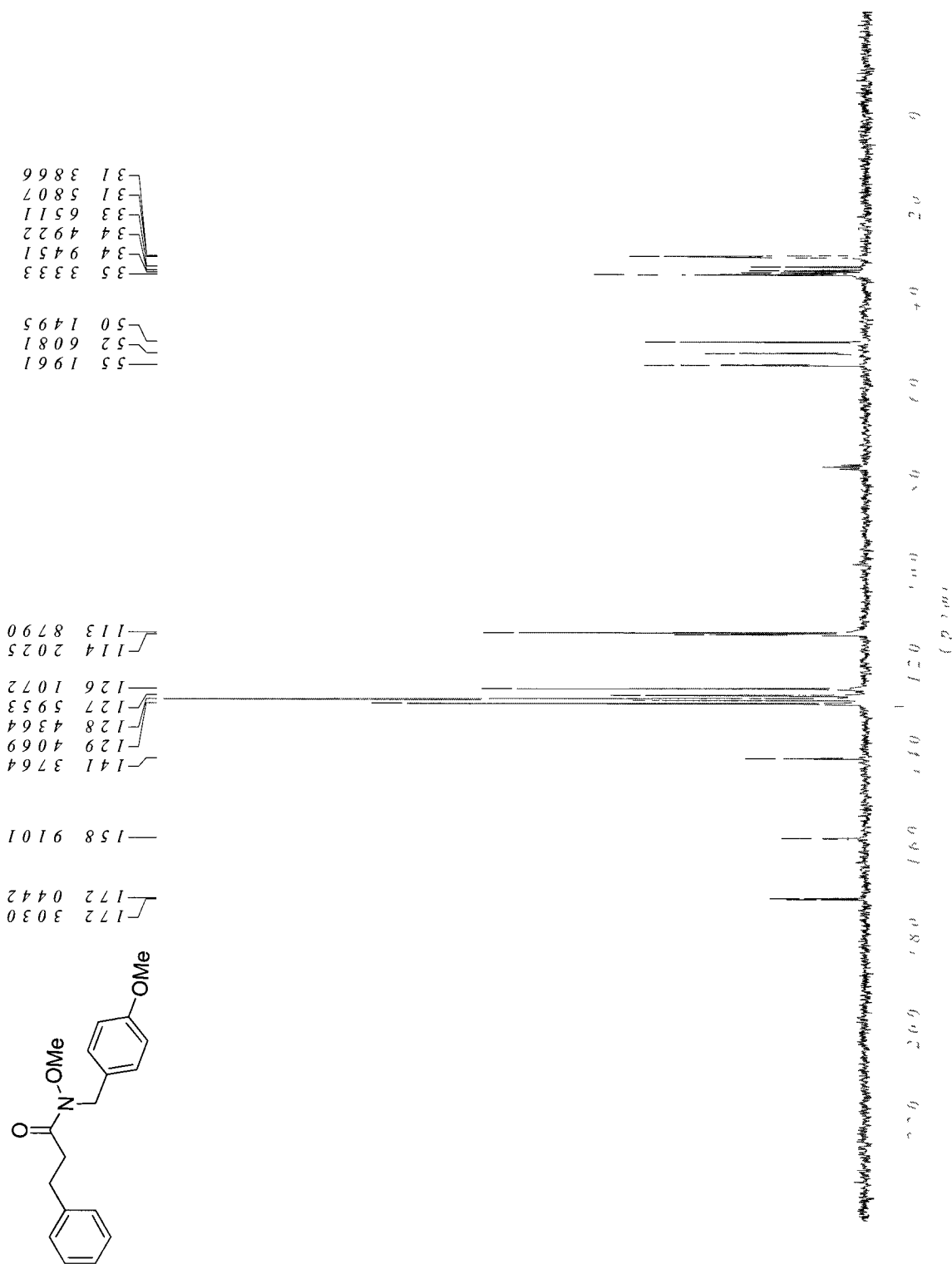
8-Chloro-3,4-dihydro-3,3-dimethyl-6-nitroquinolin-2(1H)-one (352)



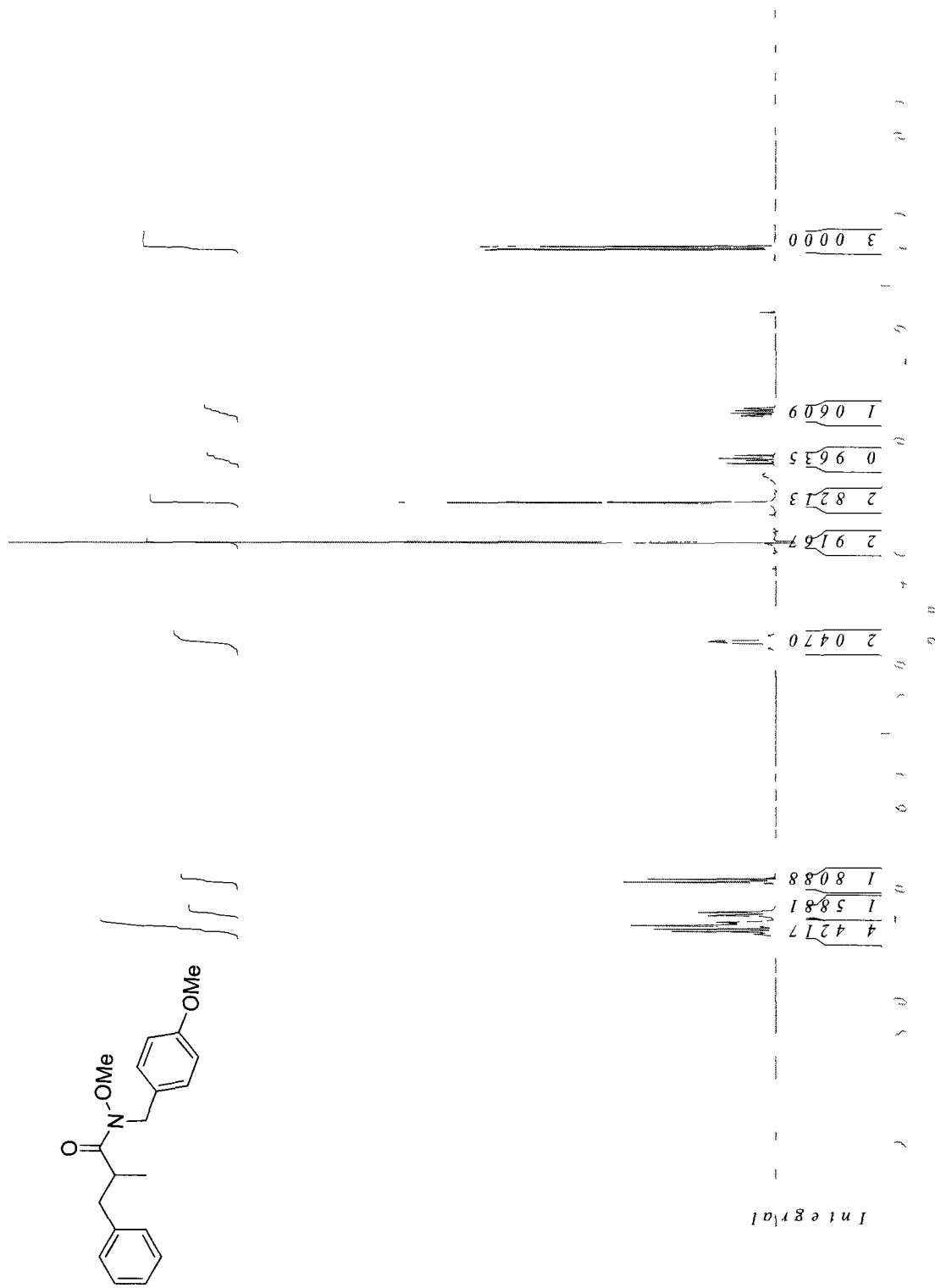
***N*-(4-Methoxybenzyl)-*N*-methoxy-3-phenylpropanamide (353)**



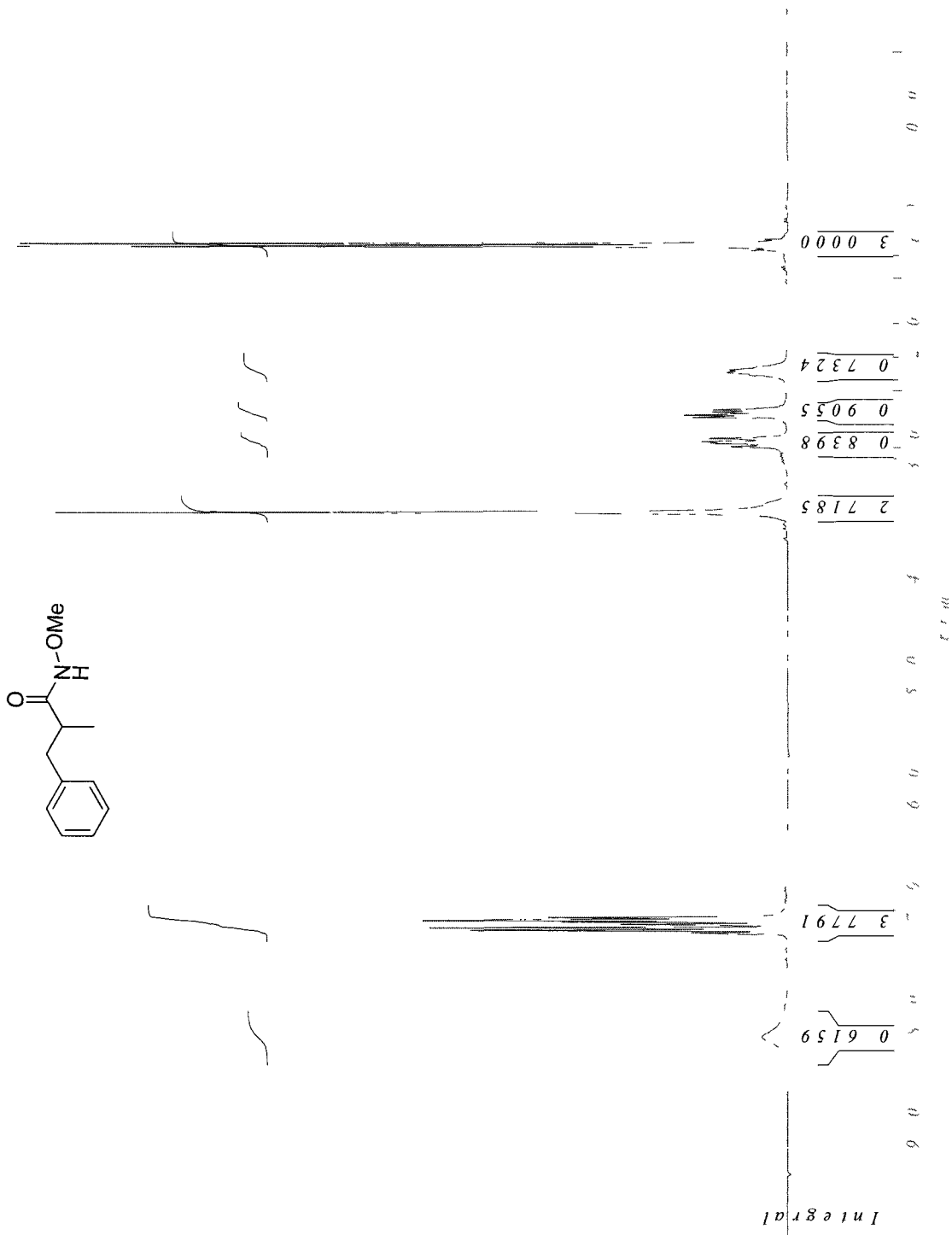
N-(4-Methoxybenzyl)-*N*-methoxy-3-phenylpropanamide (353)



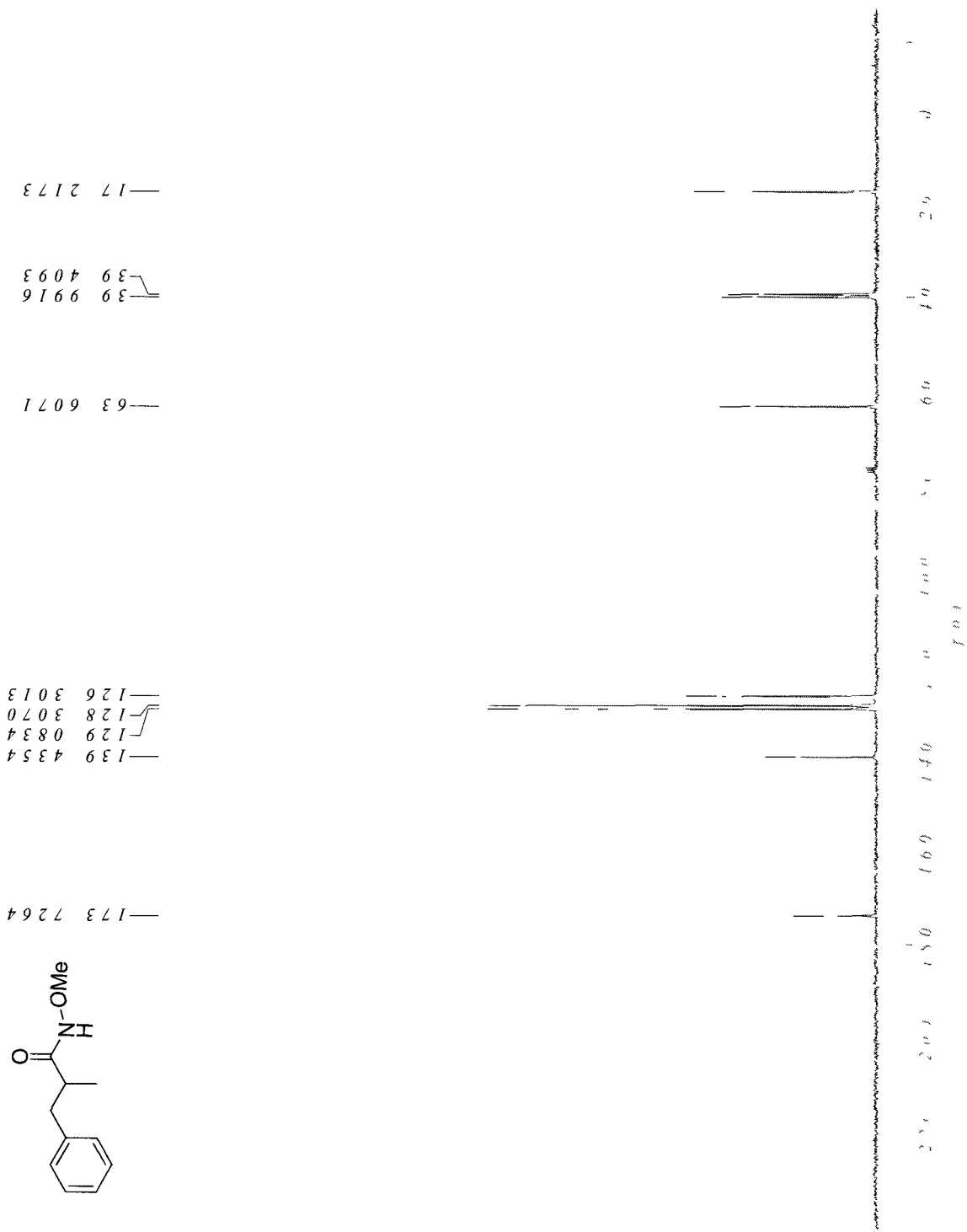
***N*-(4-Methoxybenzyl)-2-benzyl-*N*-methoxypropanamide (354)**



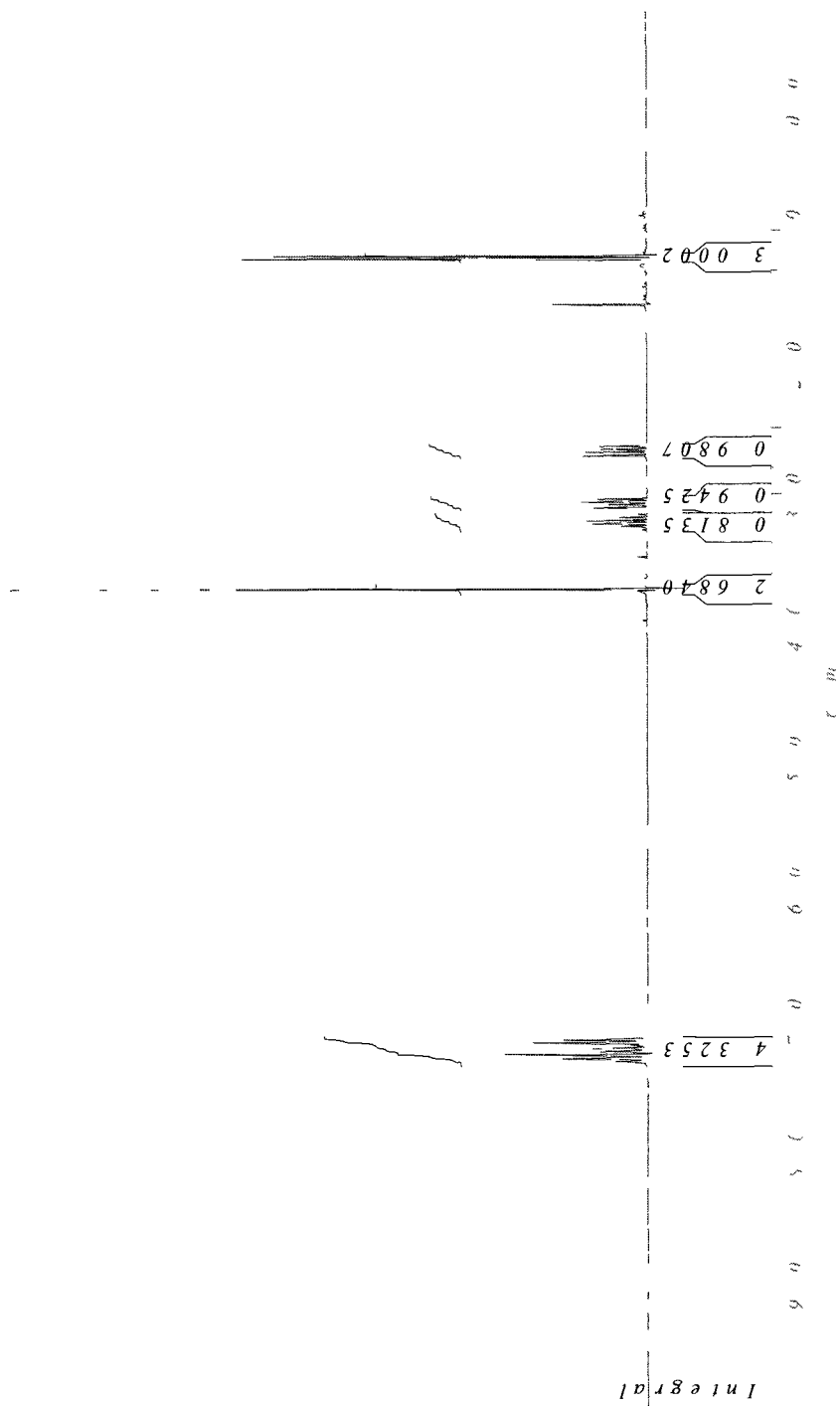
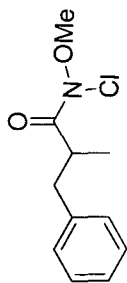
2-Benzyl-N-methoxypropanamide (355)



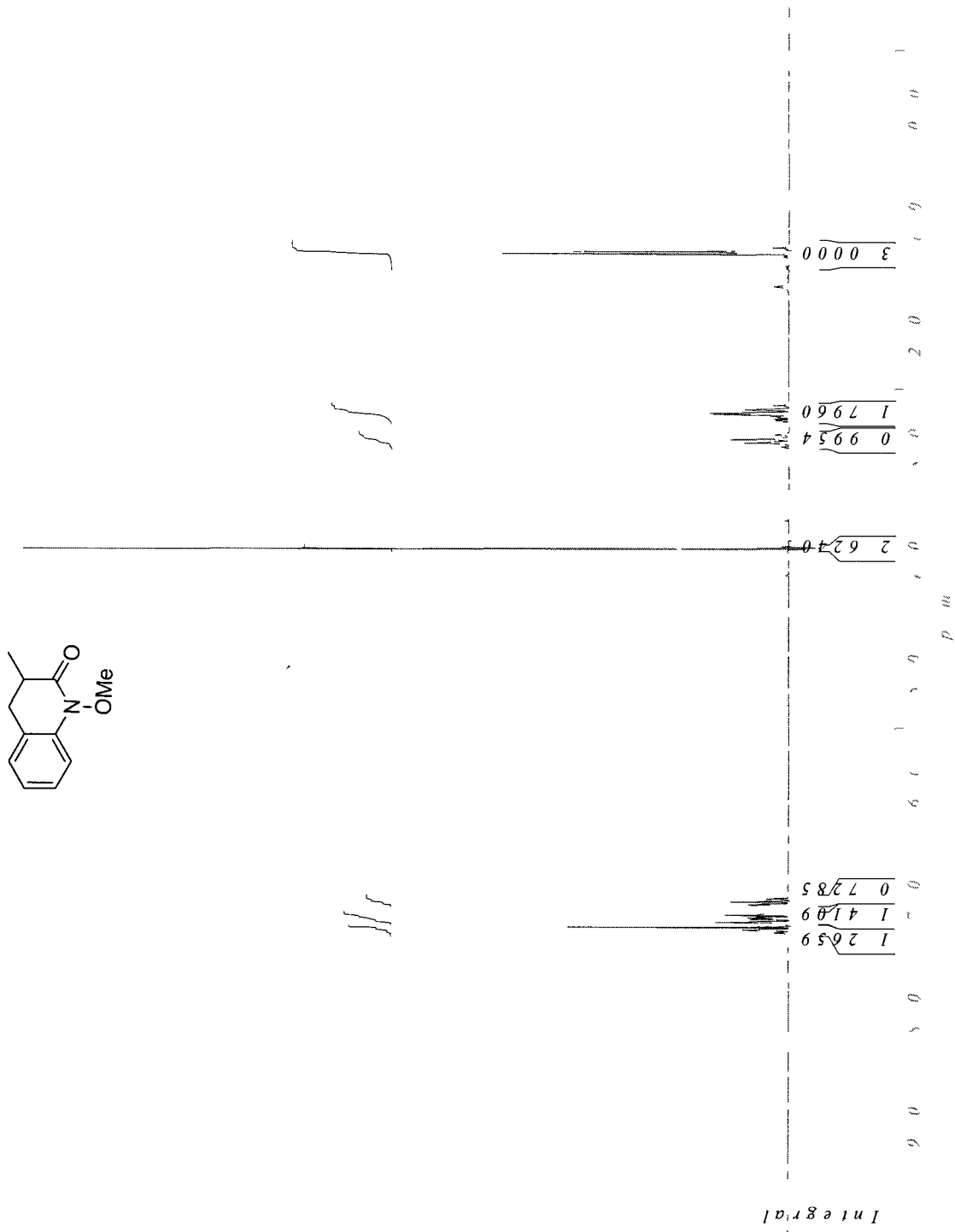
2-Benzyl-N-methoxypropanamide (355)



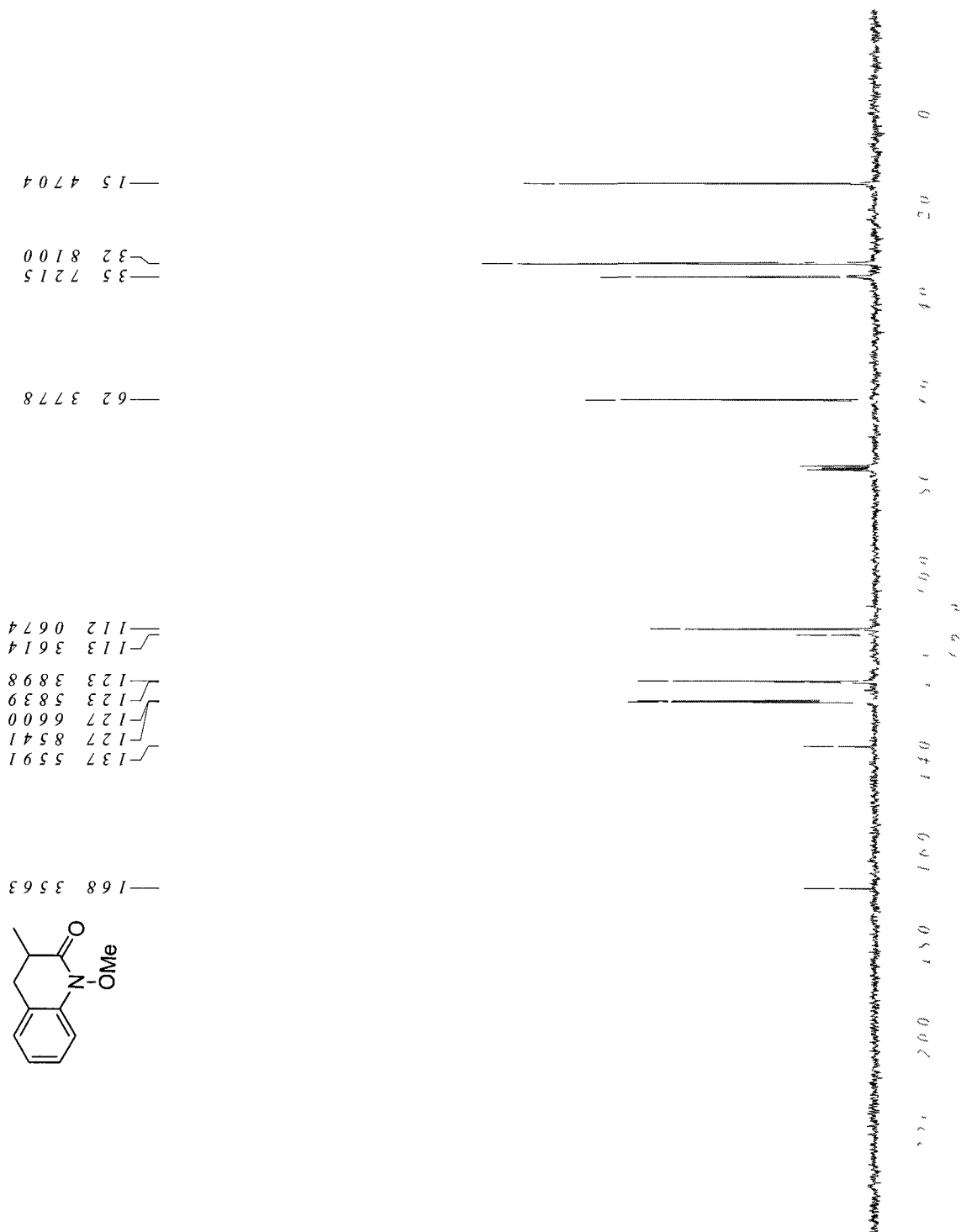
2-Benzyl-N-chloro-N-methoxypropanamide (356)



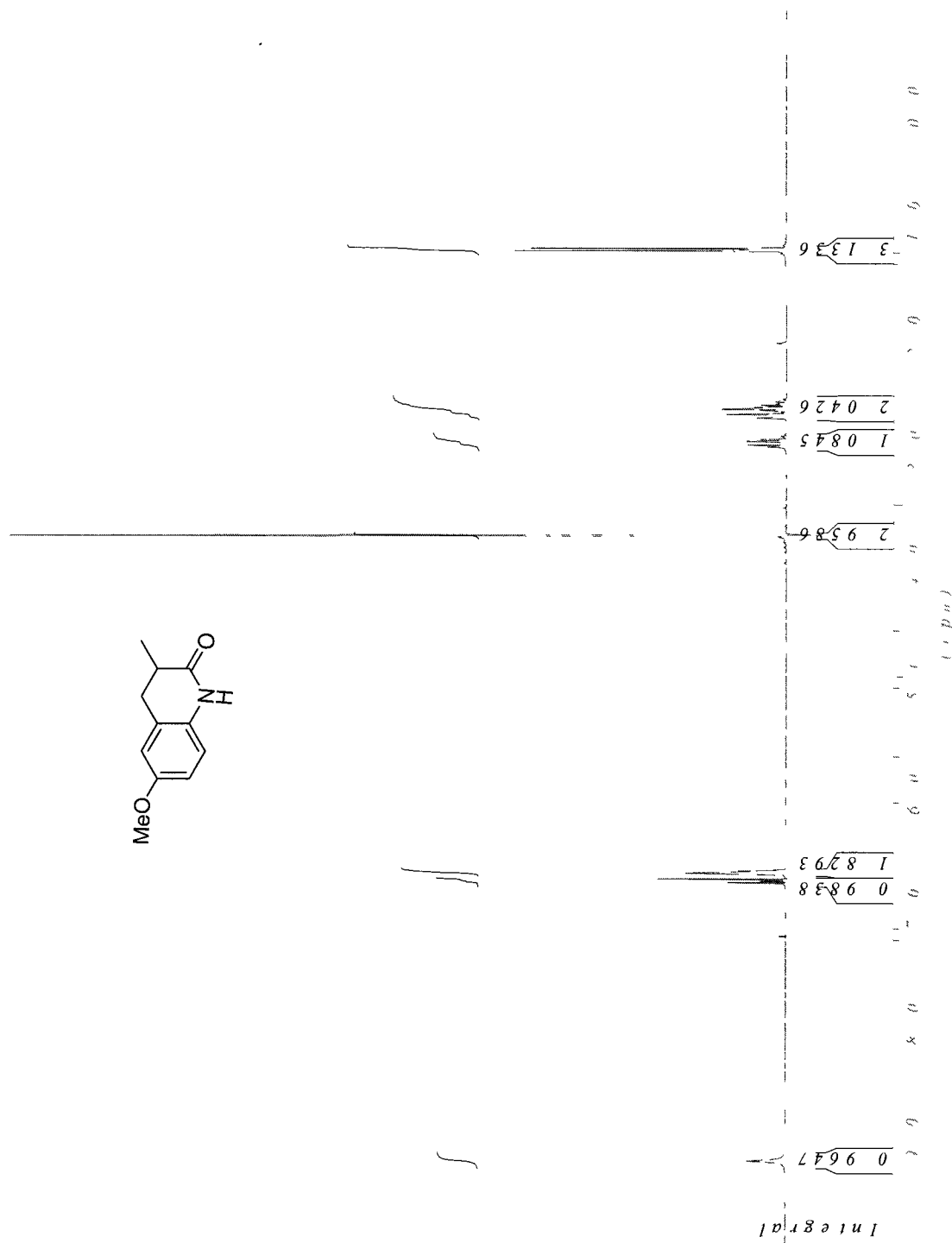
3,4-Dihydro-1-methoxy-3-methylquinolin-2(1H)-one (357)



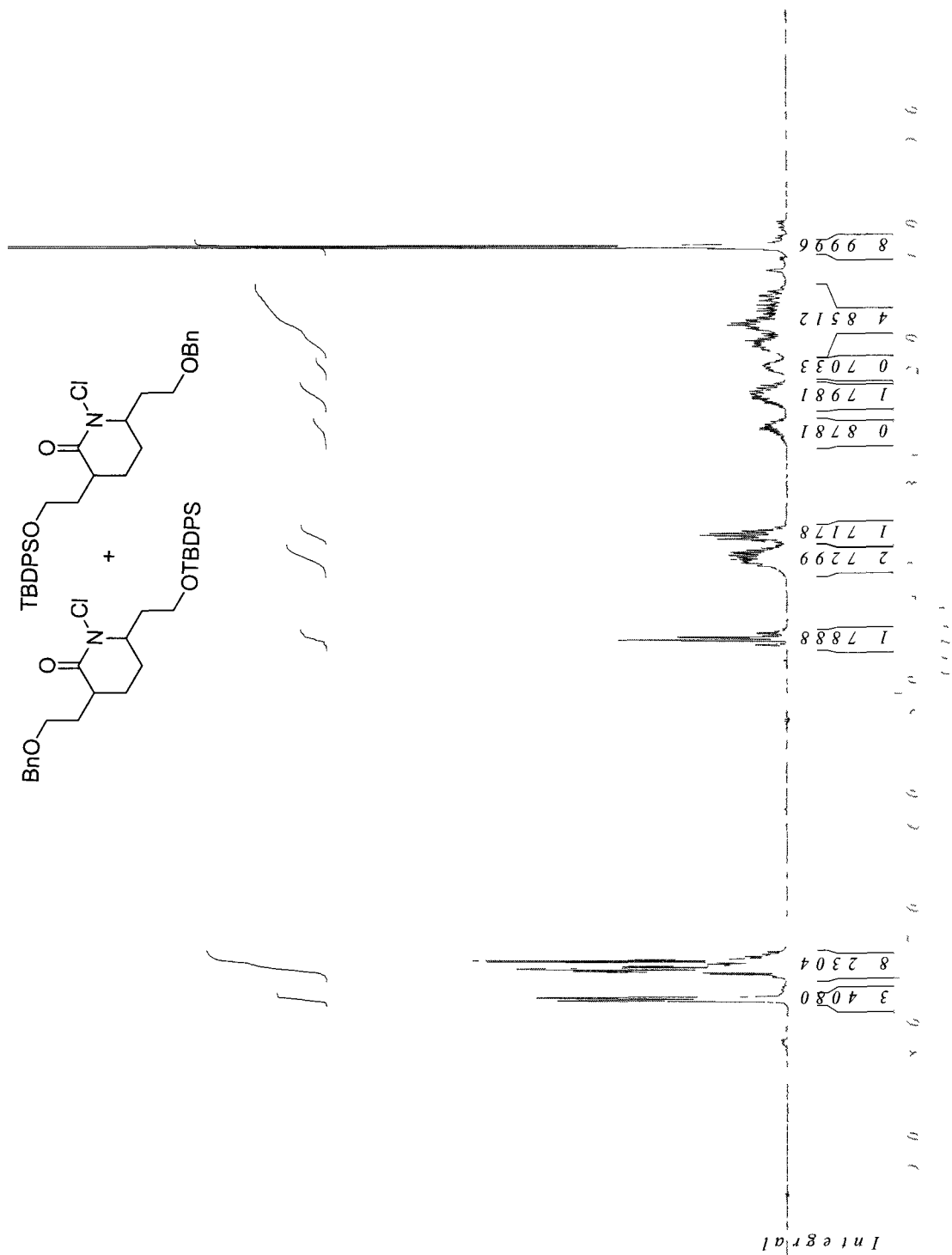
3,4-Dihydro-1-methoxy-3-methylquinolin-2(1H)-one (357)



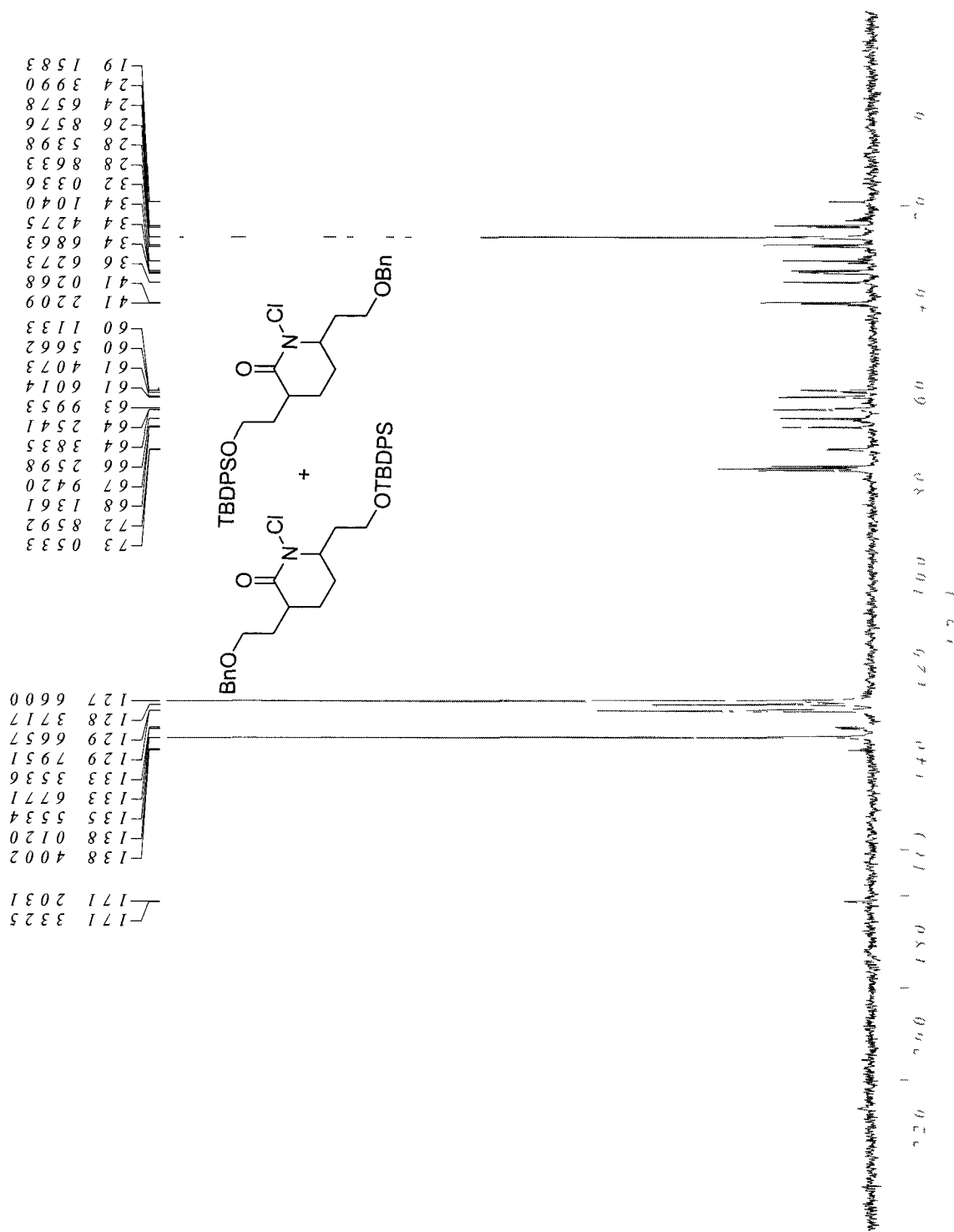
3,4-Dihydro-6-methoxy-3-methylquinolin-2(1H)-one (358)



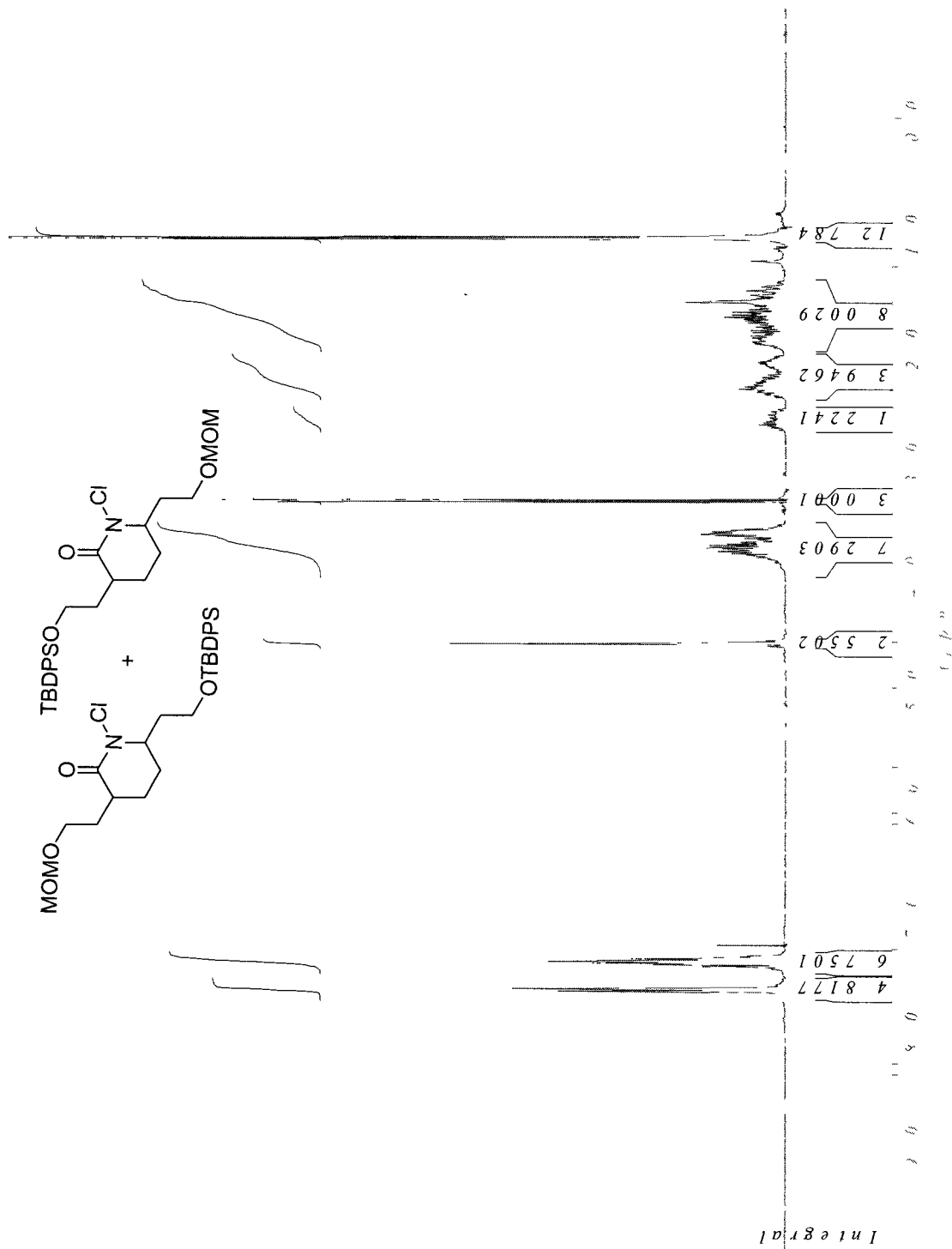
N-Chlorolactame (376)



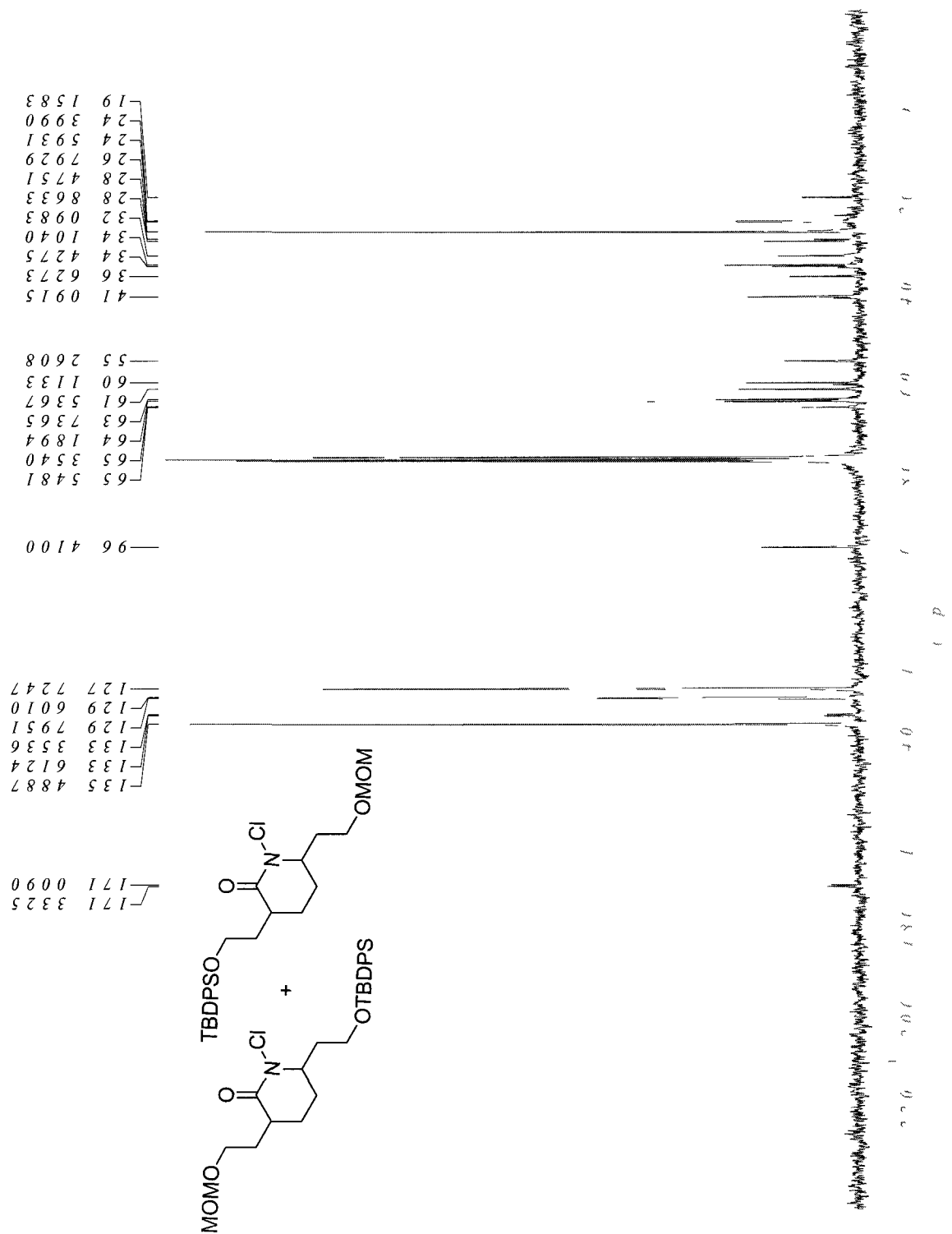
N-Chlorolactame (376)



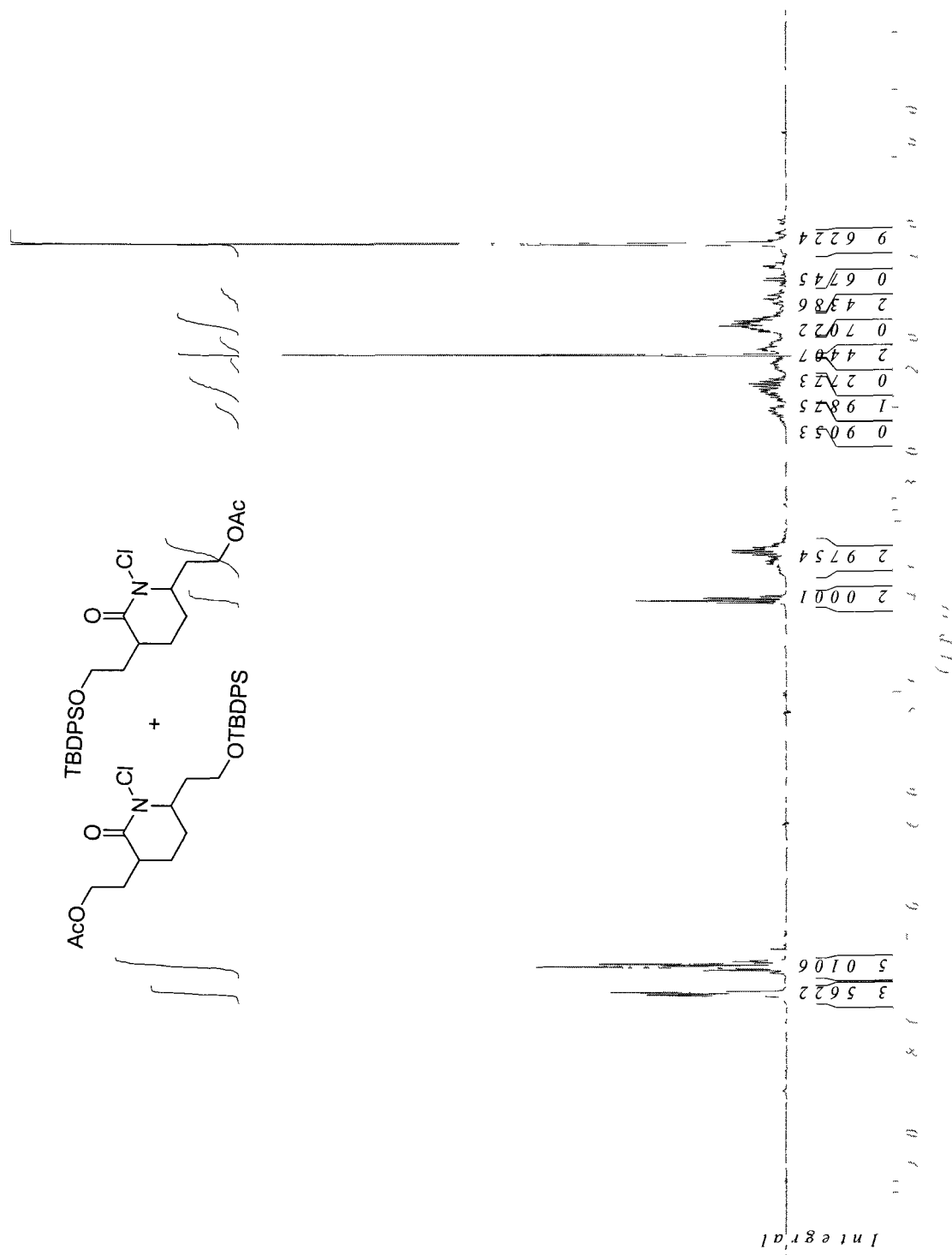
N-Chlorolactame (377)



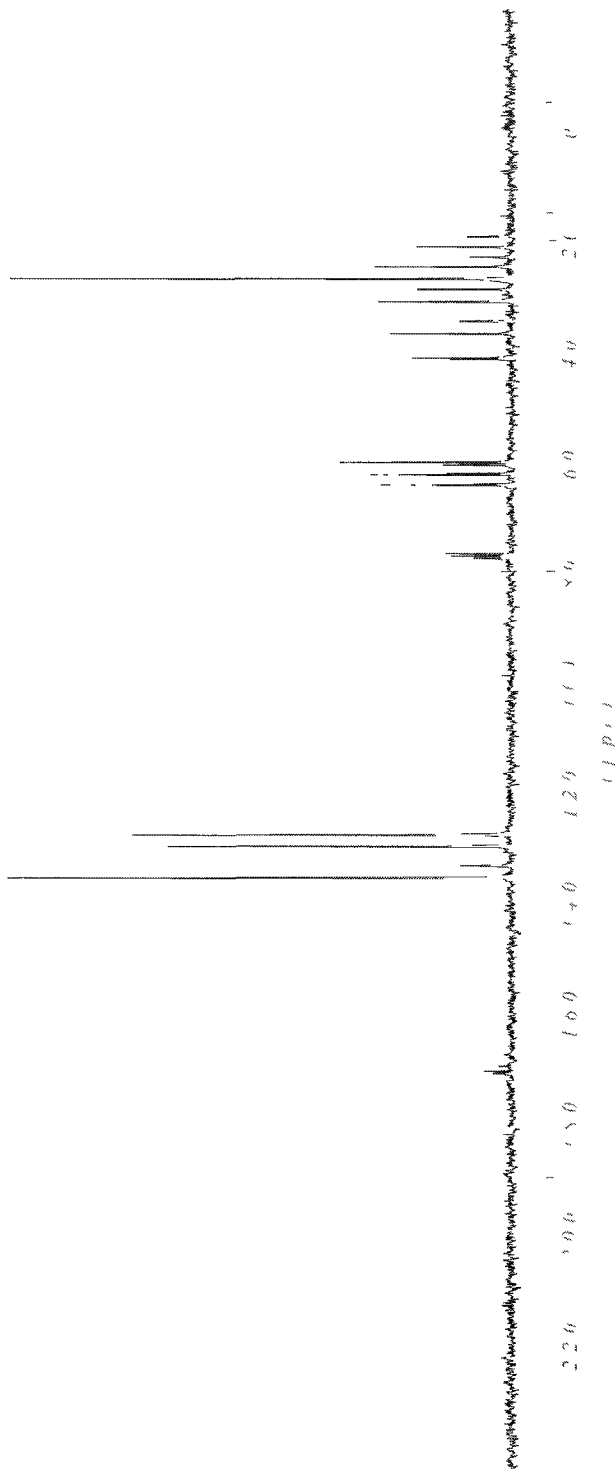
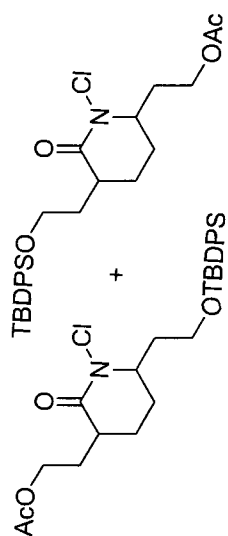
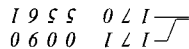
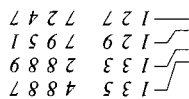
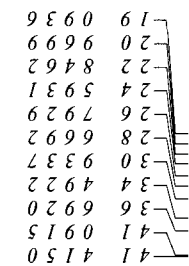
N-Chlorolactame (377)



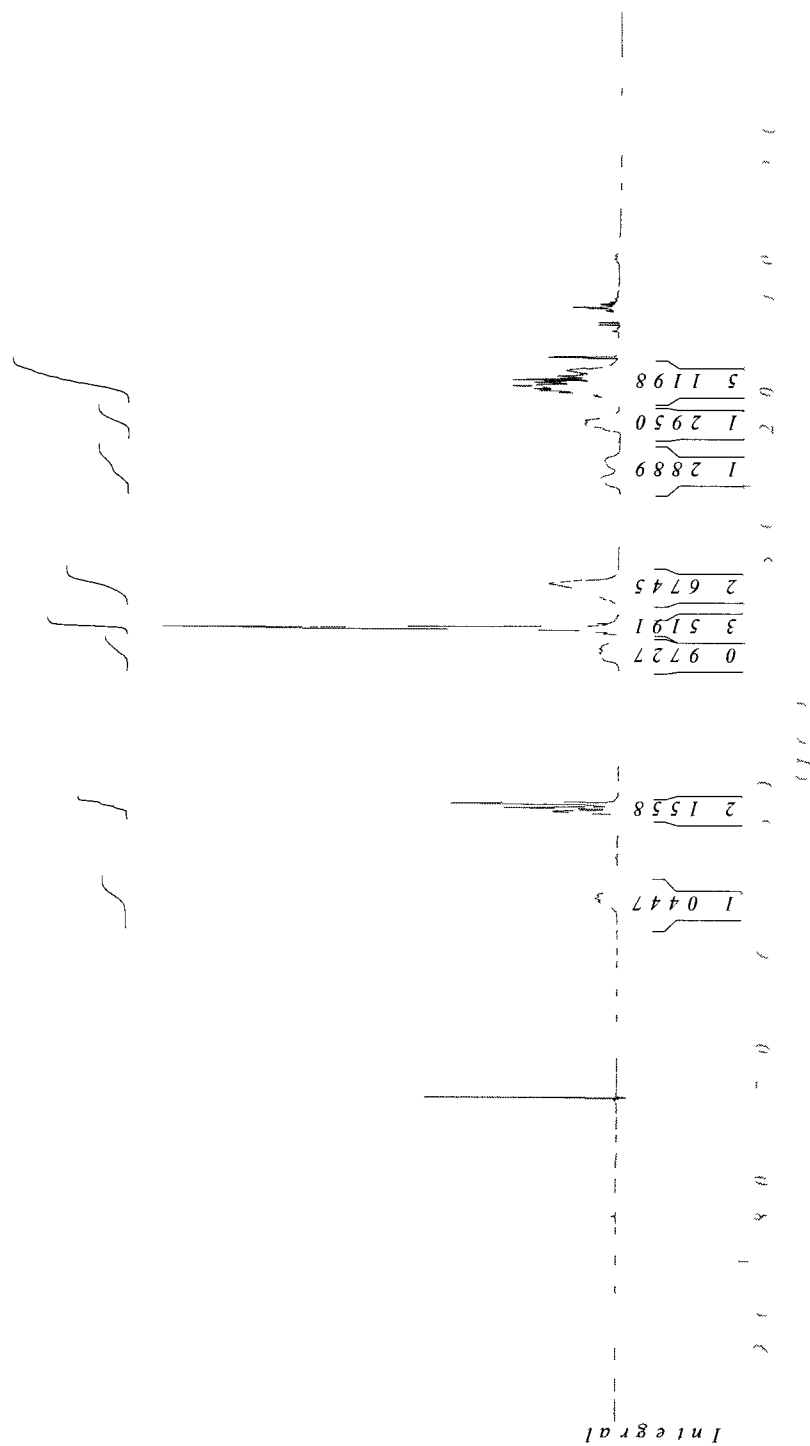
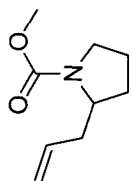
N-Chlorolactame (378)



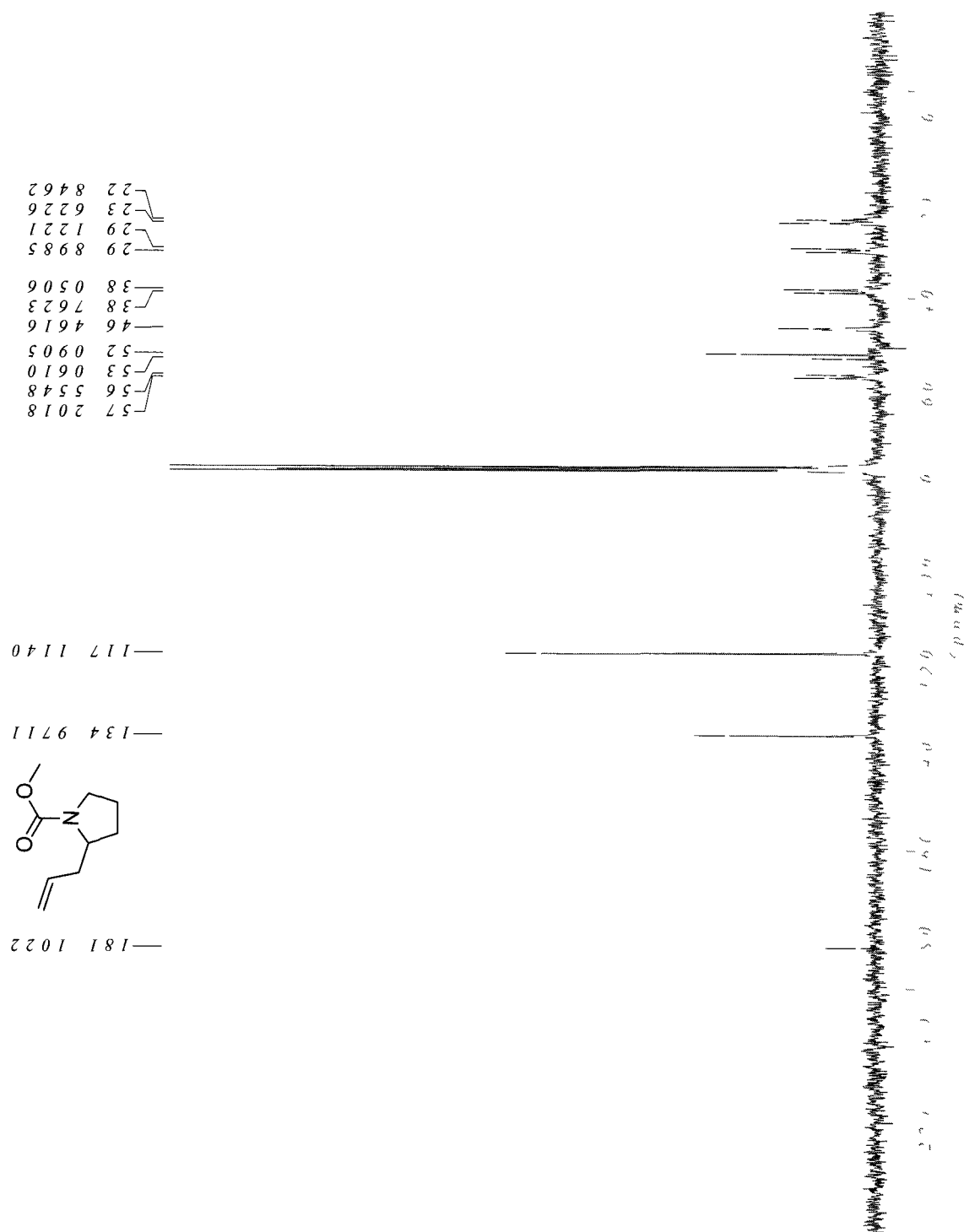
N-Chlorolactame (378)



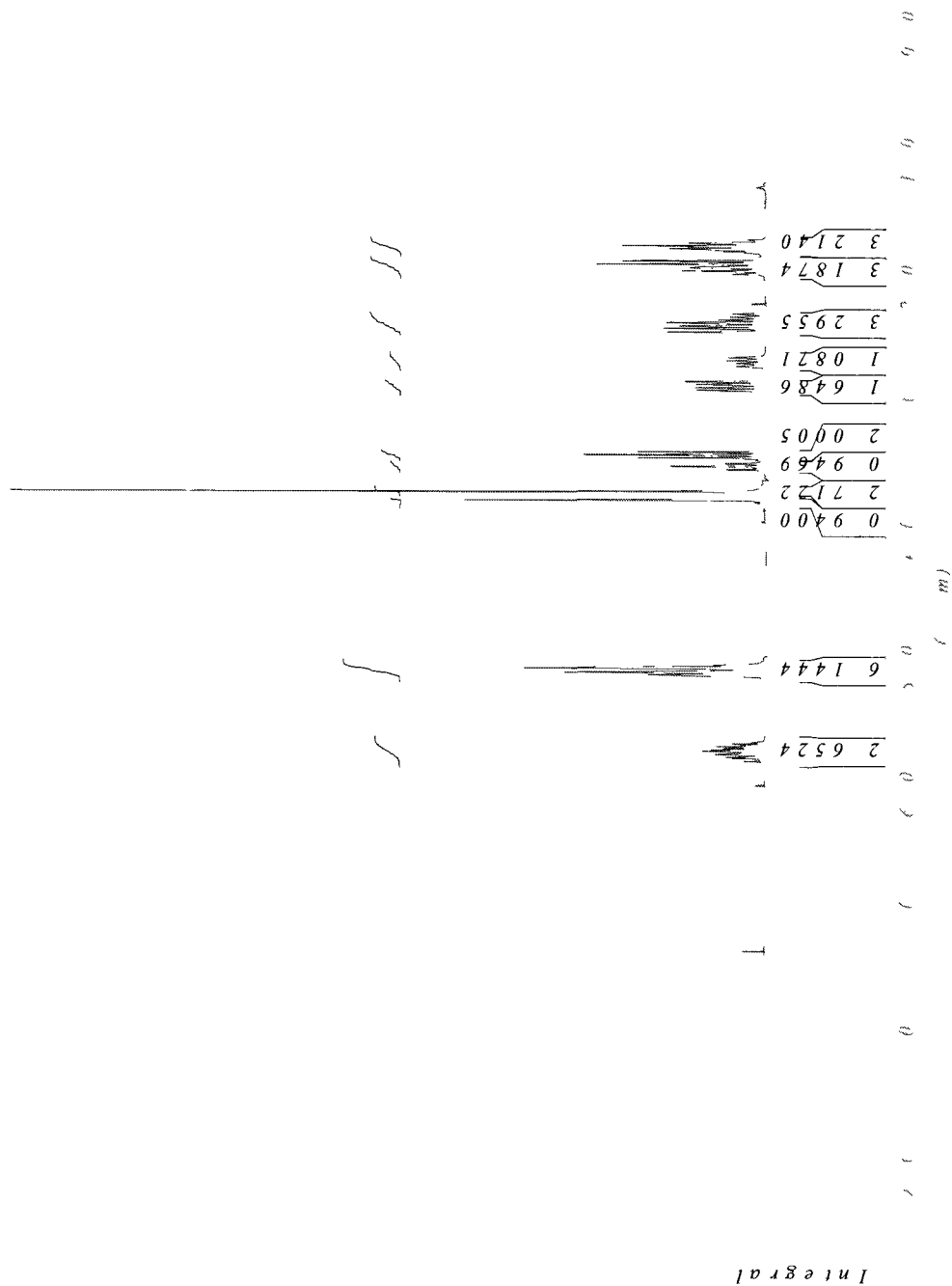
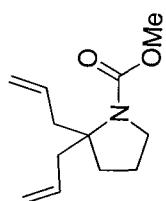
Methyl 2-allylpyrrolidine-1-carboxylate (379)



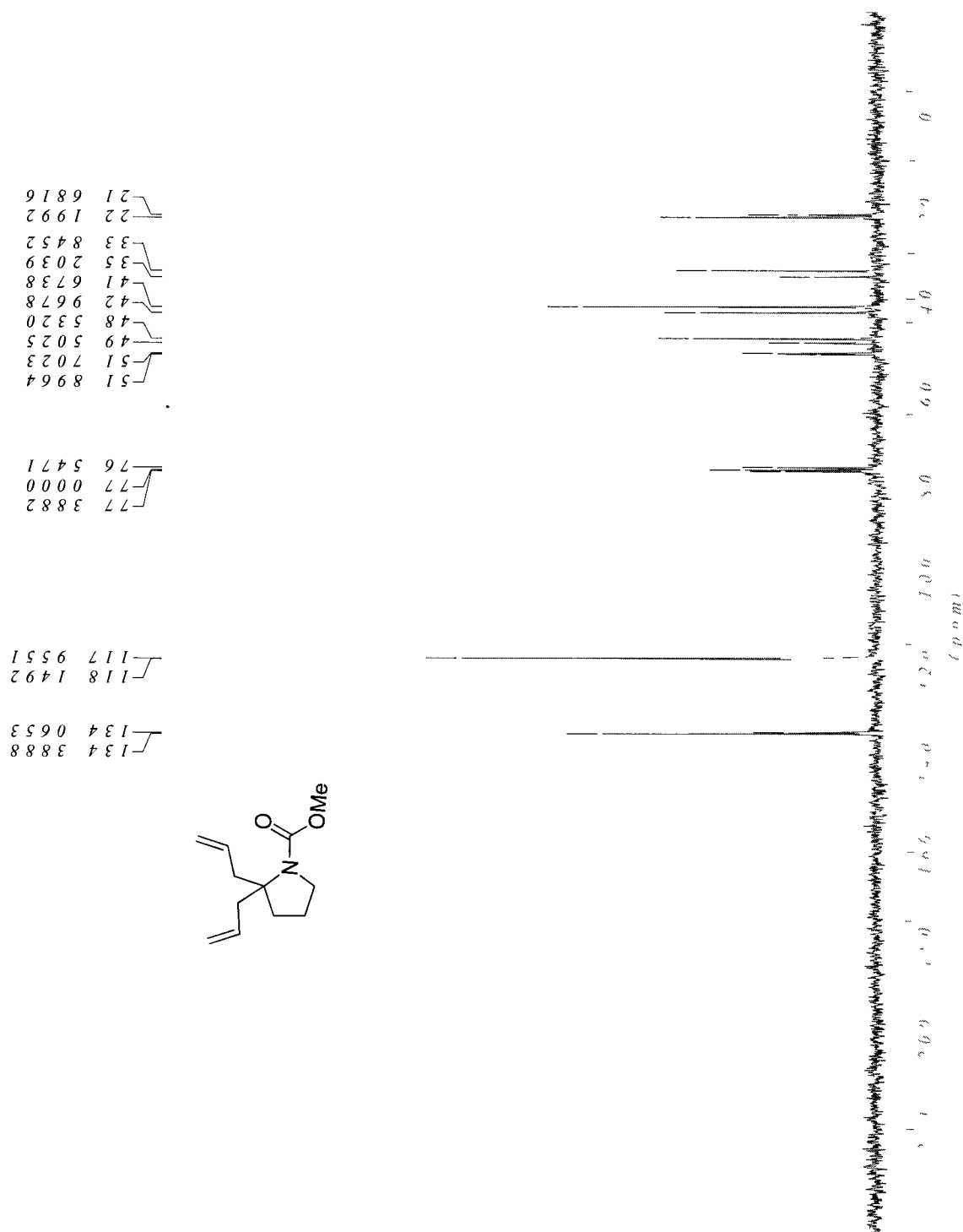
Methyl 2-allylpyrrolidine-1-carboxylate (379)



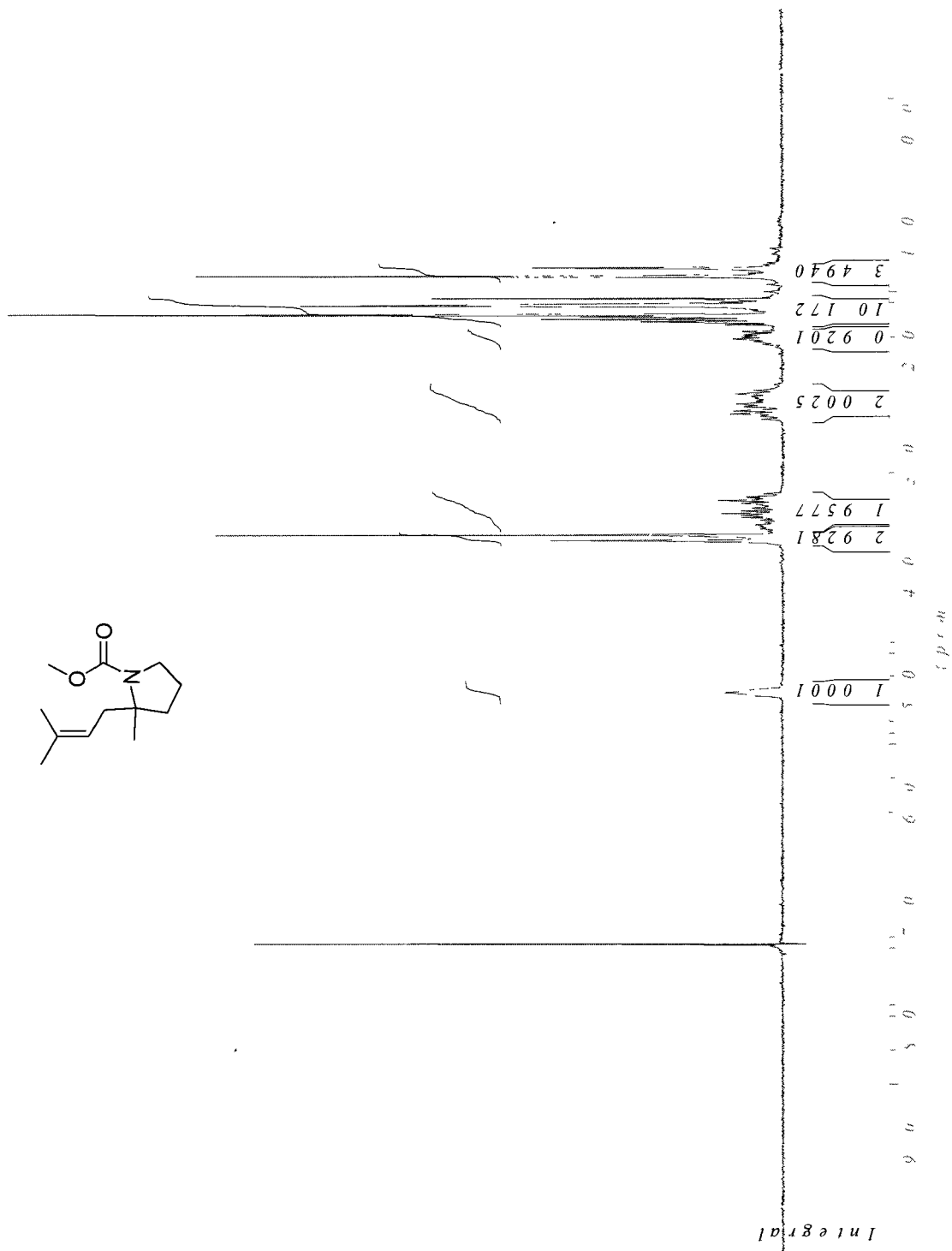
Methyl 2,2-diallylpyrrolidine-1-carboxylate (380)



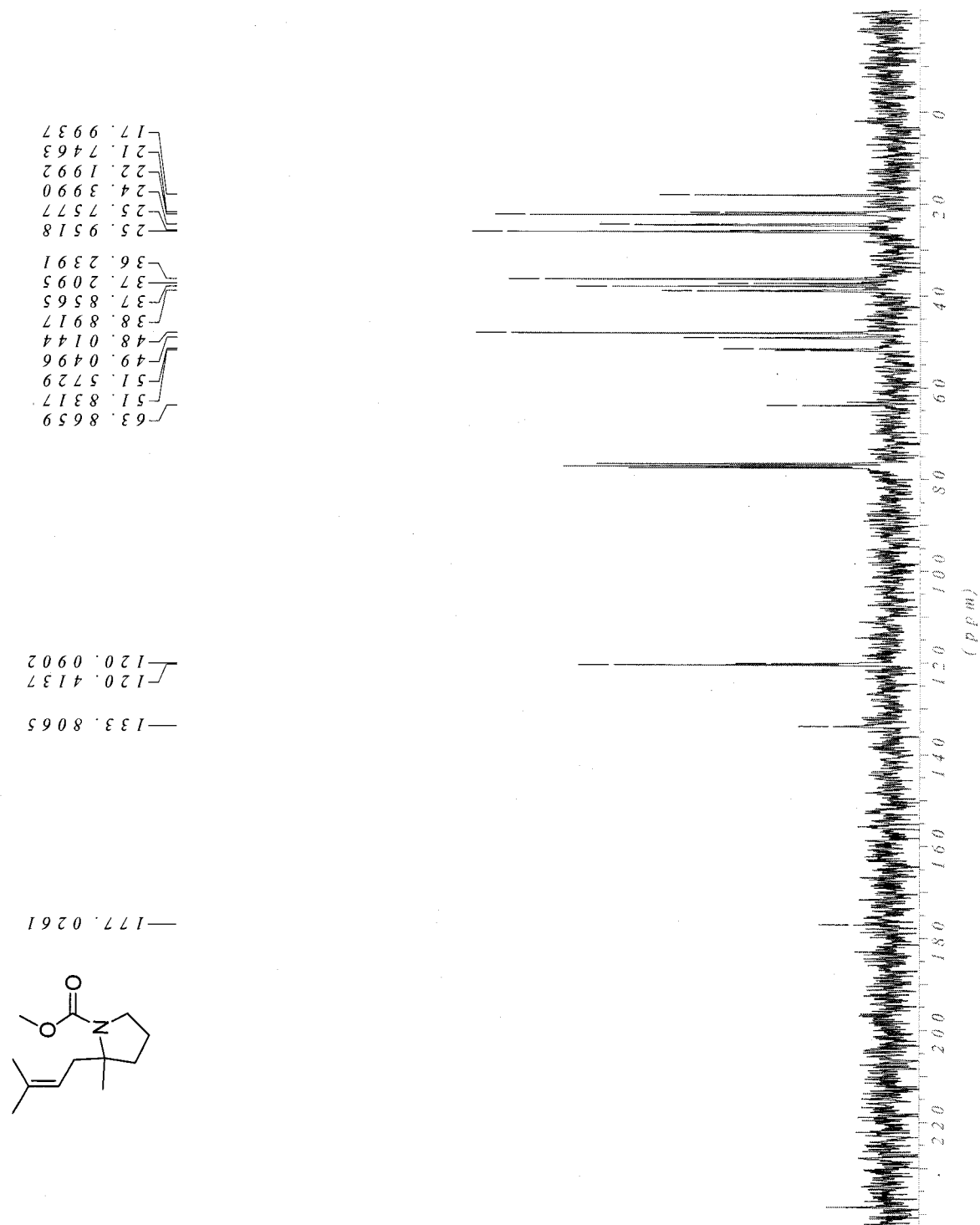
Methyl 2,2-diallylpyrrolidine-1-carboxylate (380)



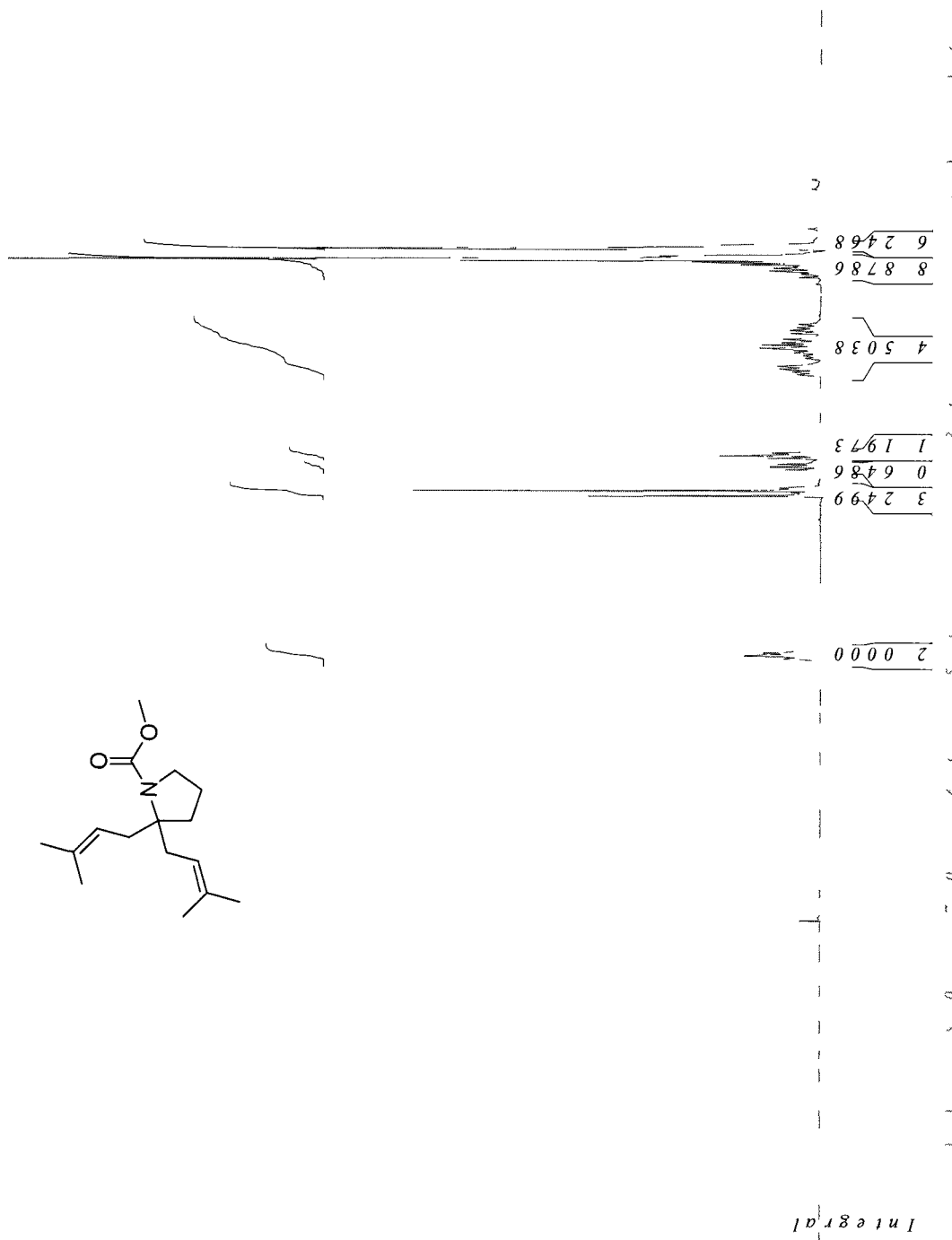
Methyl 2-methyl-2-(3-methylbut-2-enyl)pyrrolidine-1-carboxylate (381)



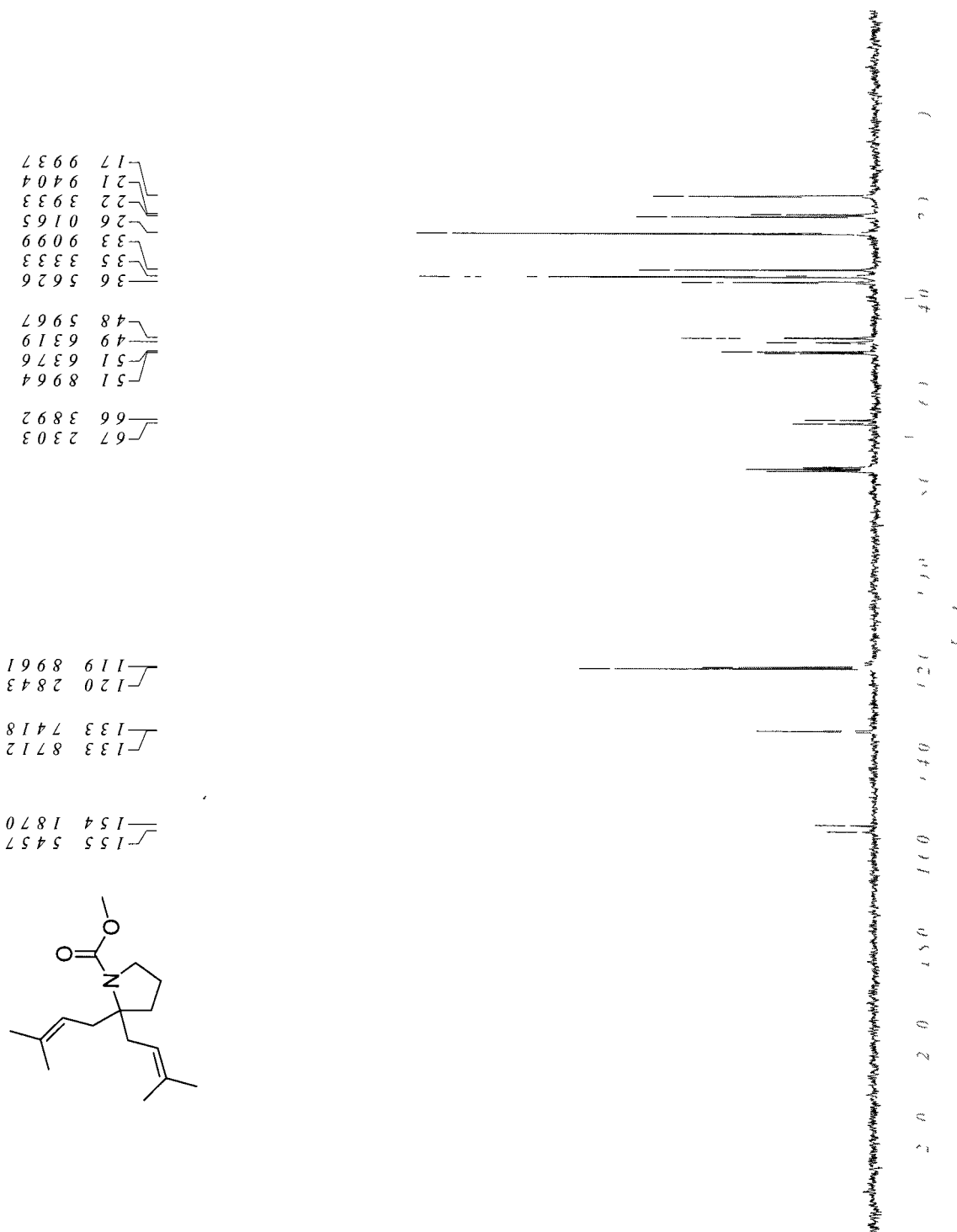
Methyl 2-methyl-2-(3-methylbut-2-enyl)pyrrolidine-1-carboxylate (381)



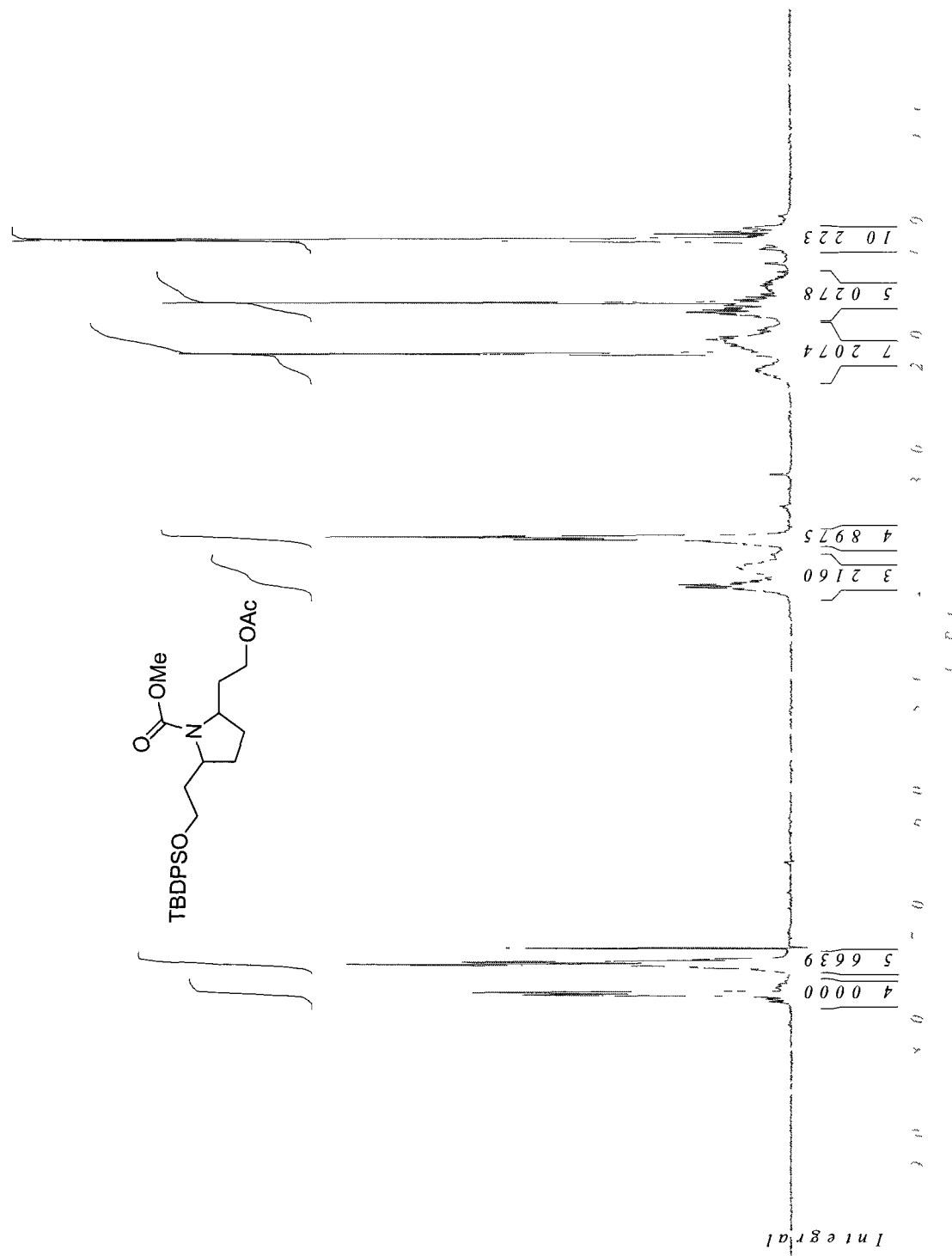
Methyl 2,2-bis(3-methylbut-2-enyl)pyrrolidine-1-carboxylate (382)



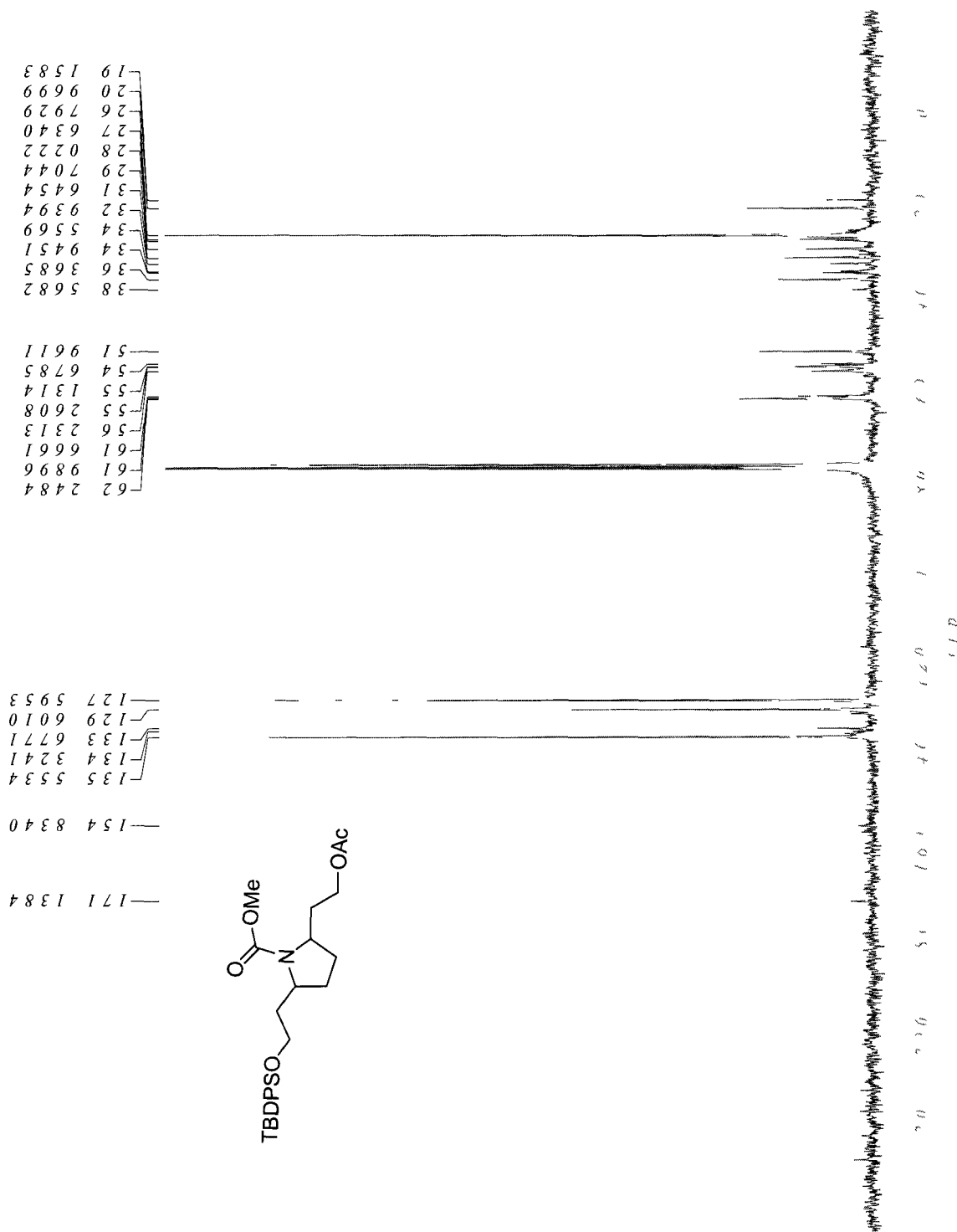
Methyl 2,2-bis(3-methylbut-2-enyl)pyrrolidine-1-carboxylate (382)



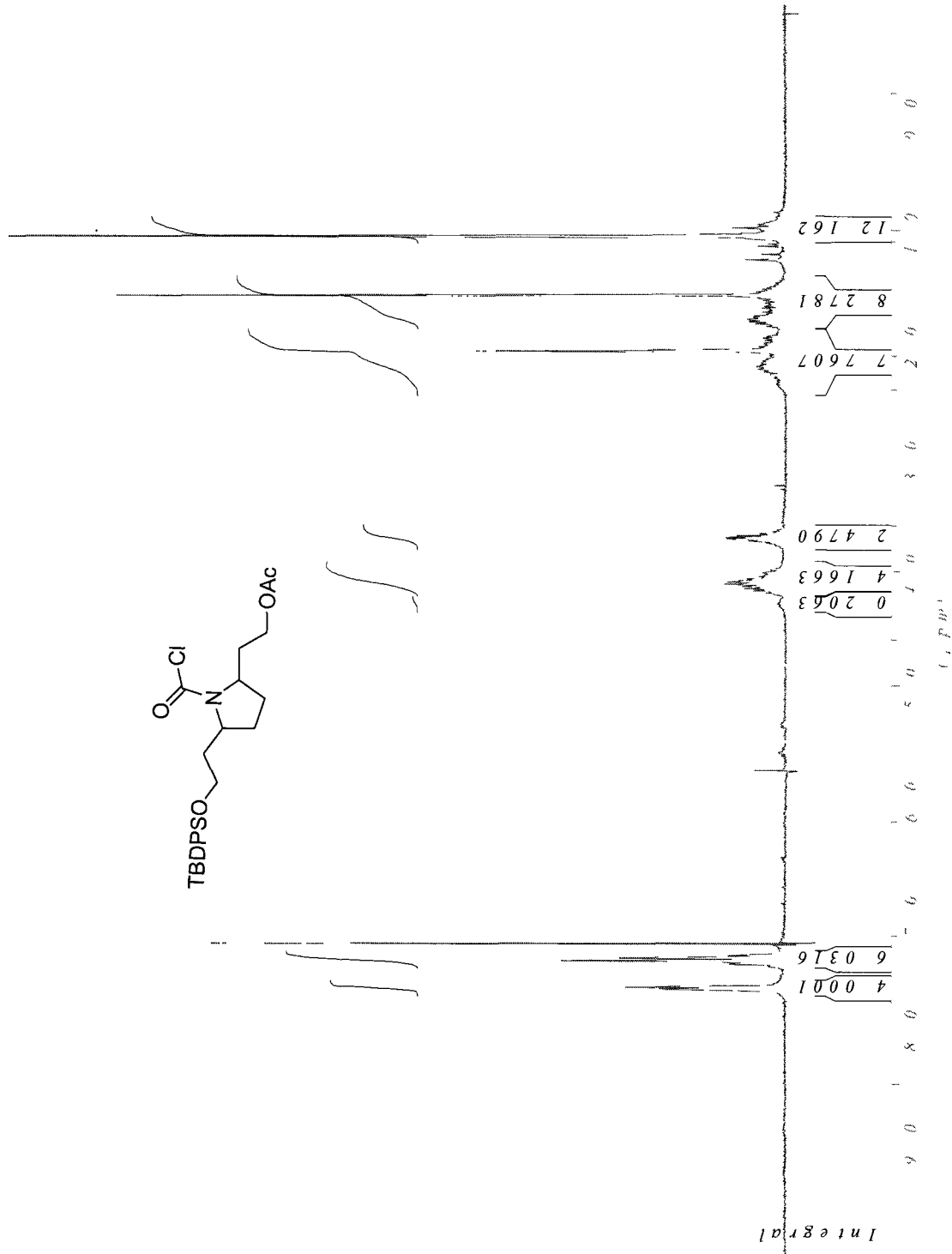
Carbamate (386A)



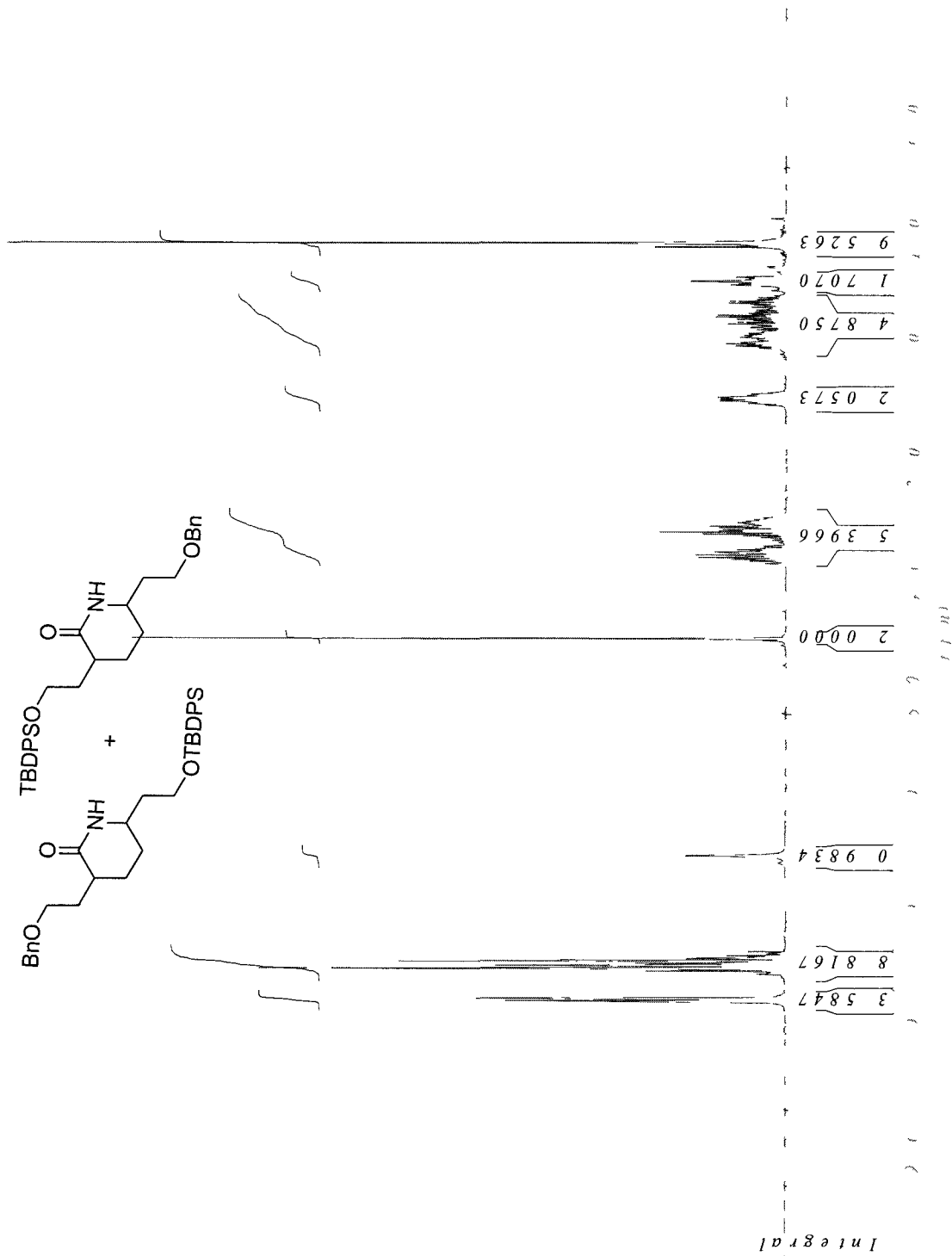
Carbamate (386A)



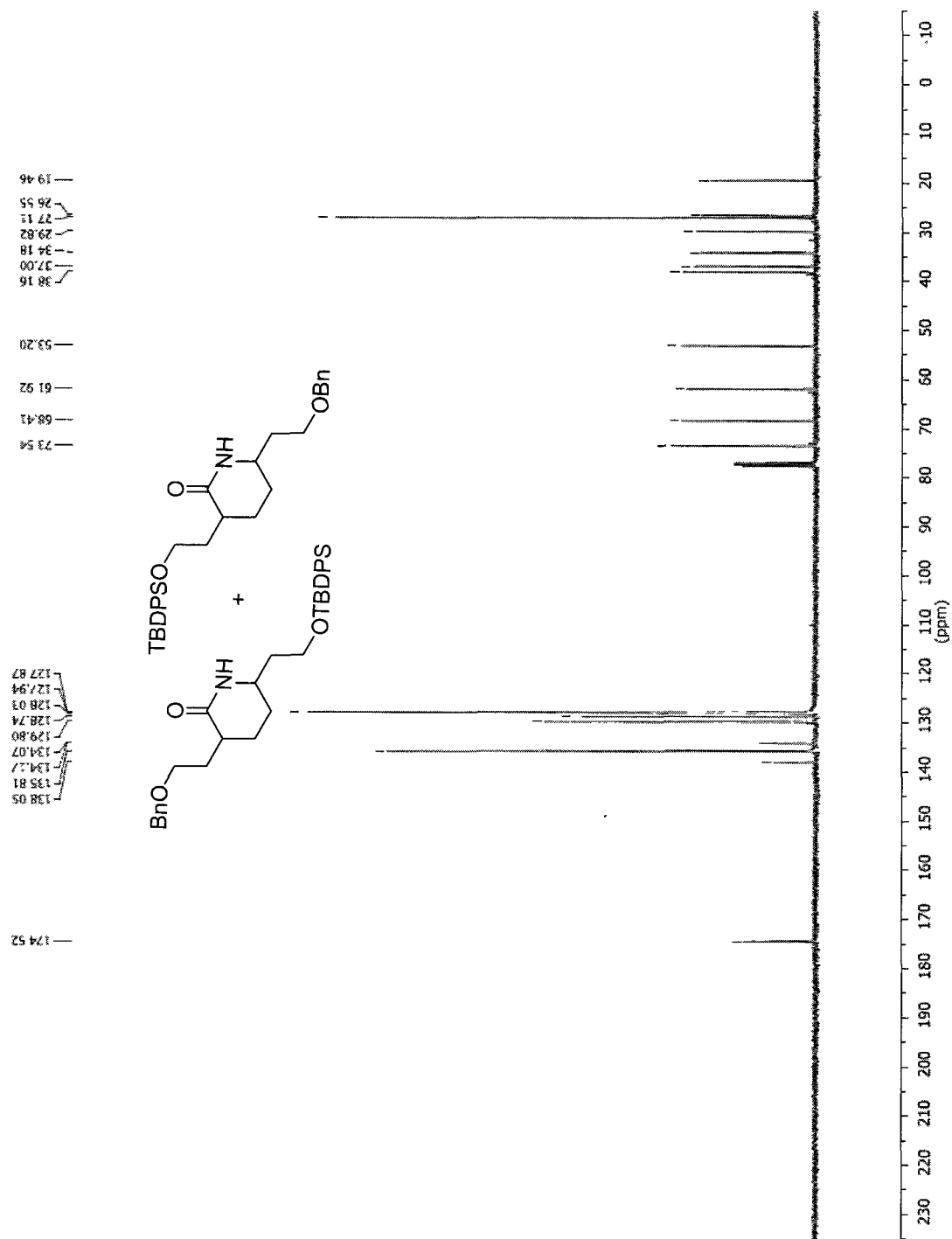
Carbamoyl chloride (386B)



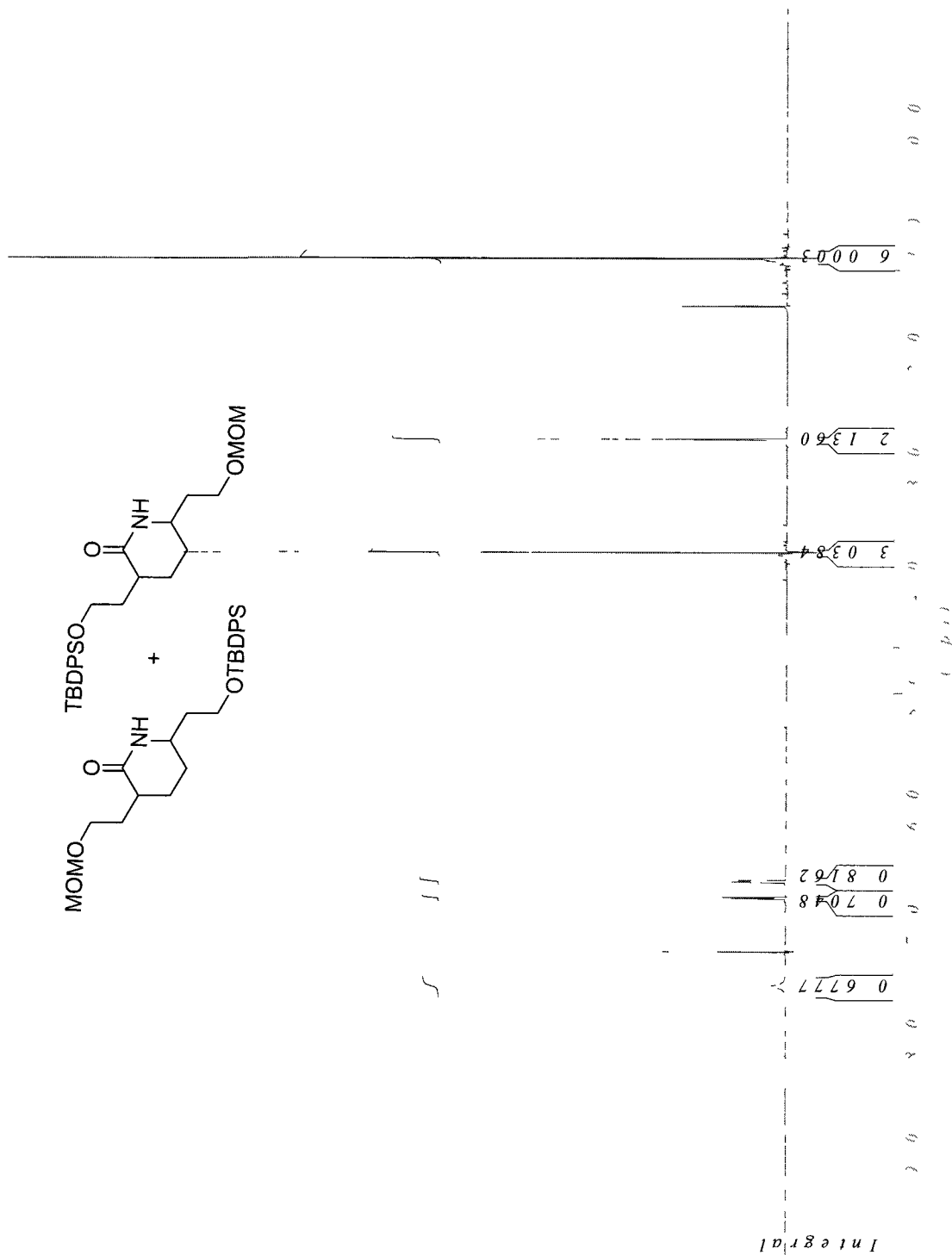
Amide (388)



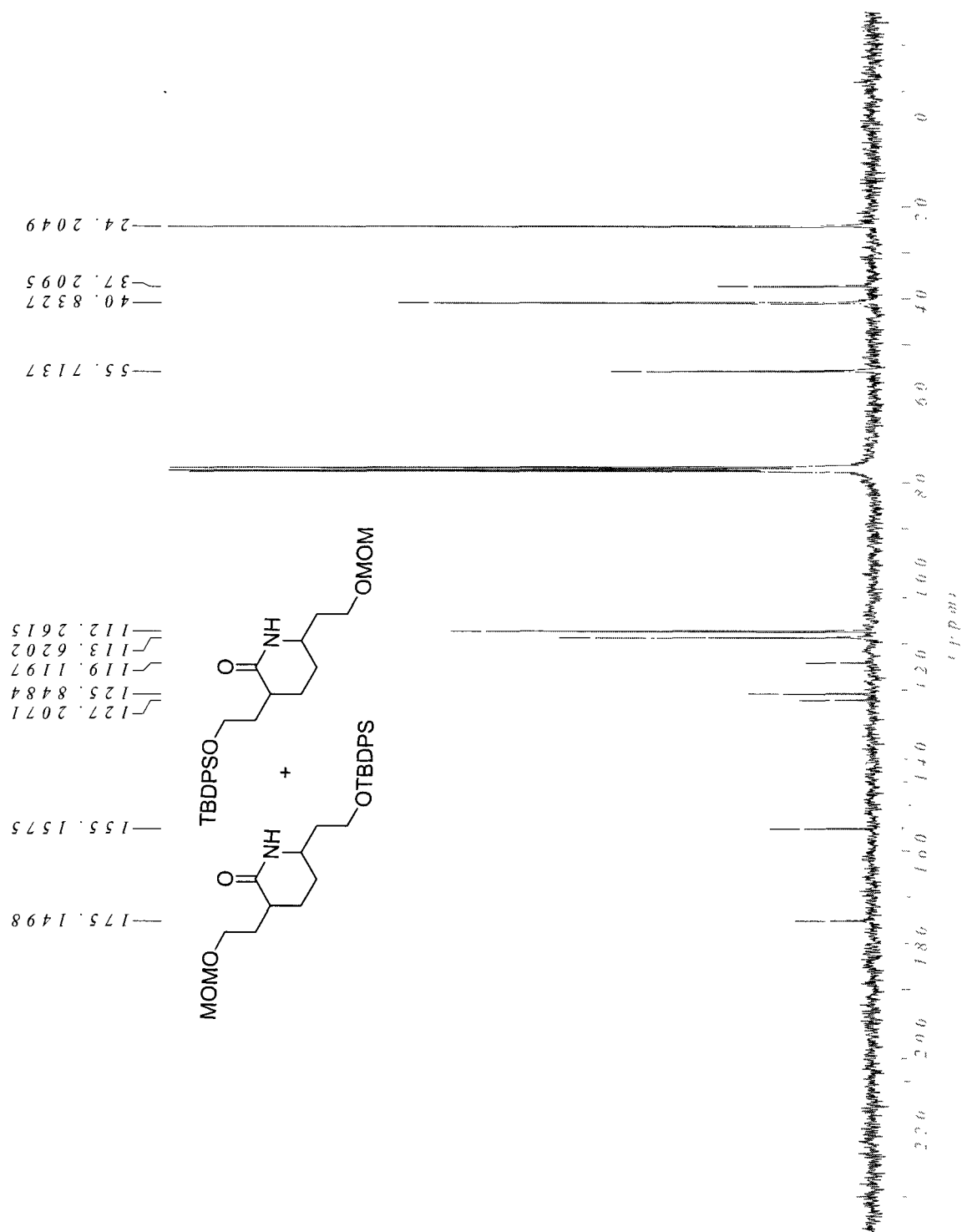
Amide (388)



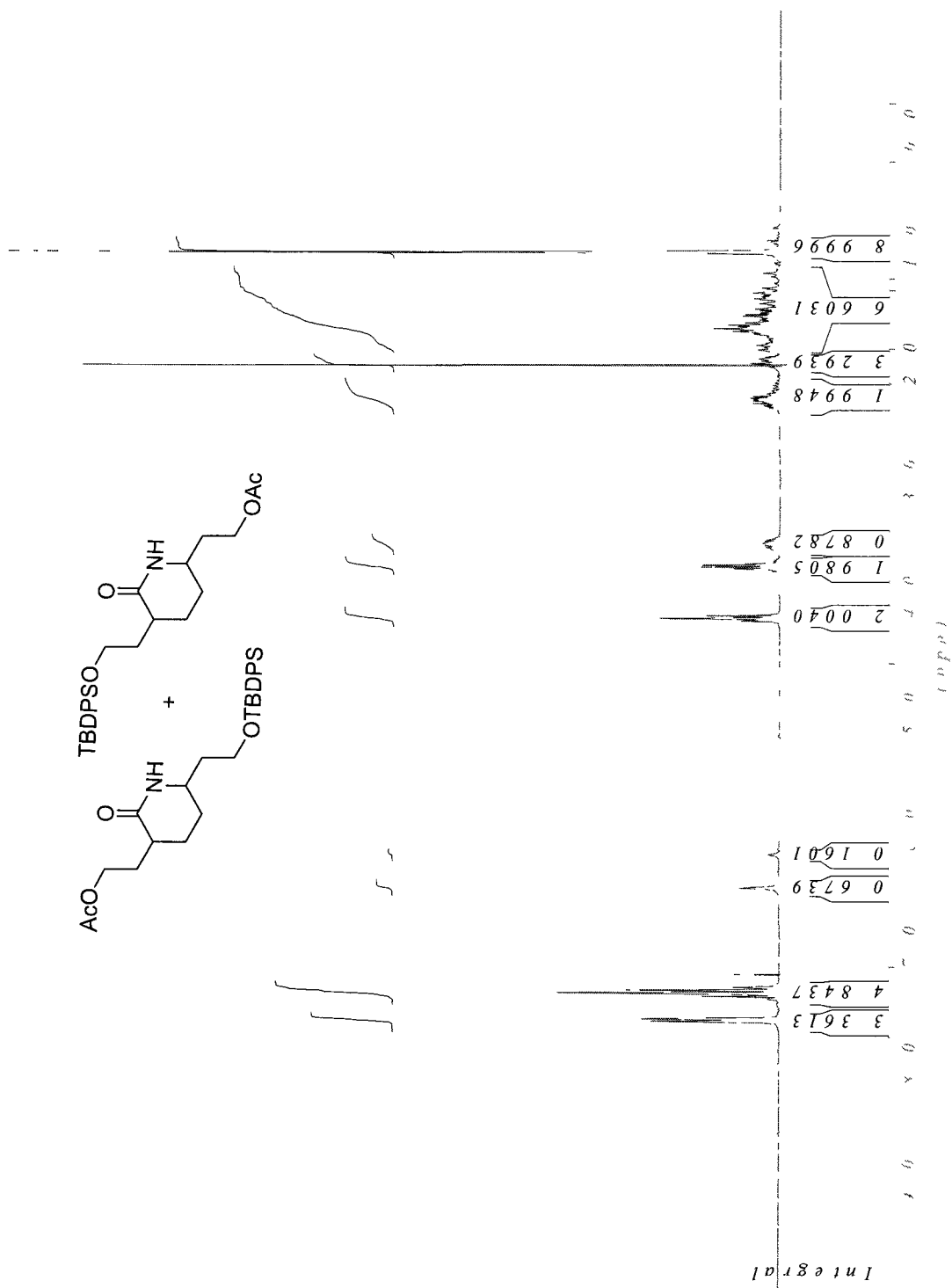
Amide (389)



Amide (389)



Amide (390)



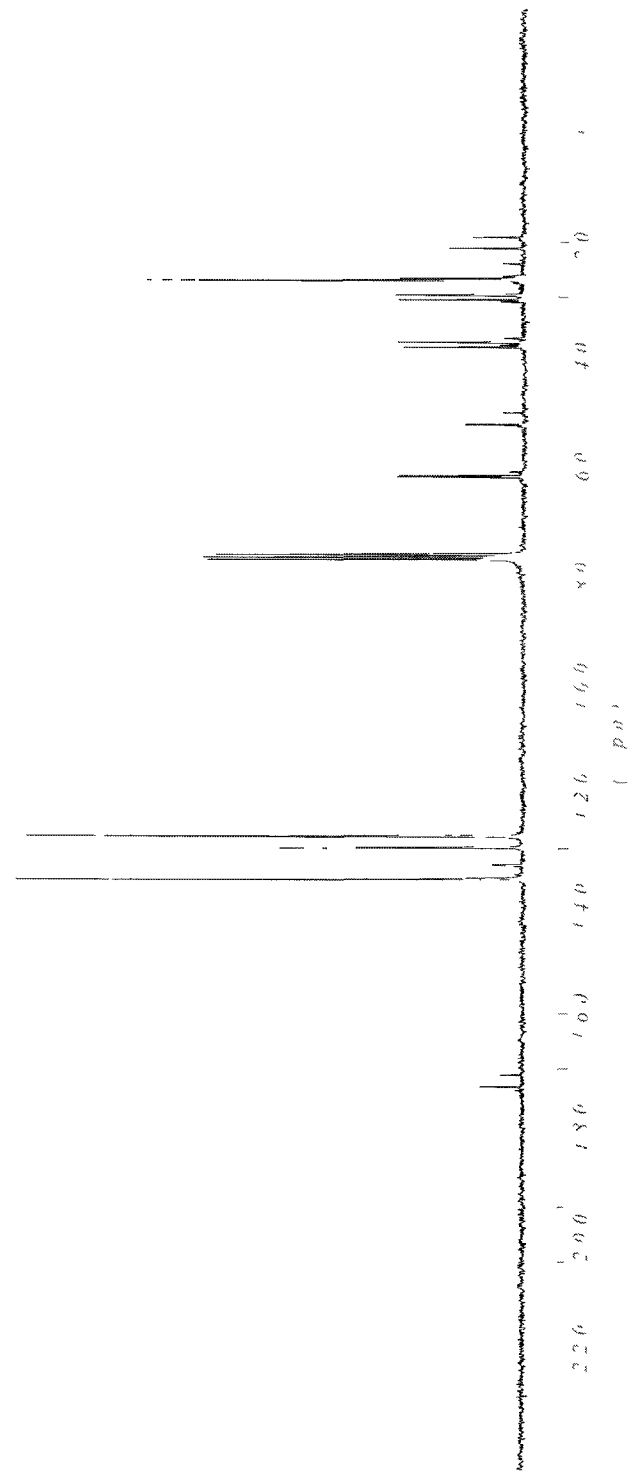
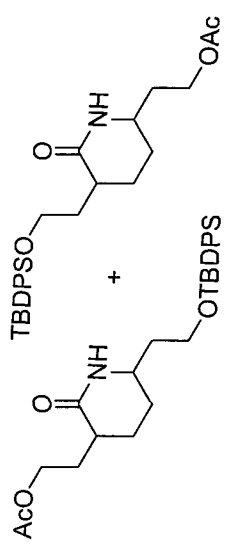
Amide (390)

3.8 9.564
 3.8 1.53
 3.0 3.514
 2.9 5.103
 2.6 7.929
 2.6 4.370
 2.1 0.022
 1.9 0.289

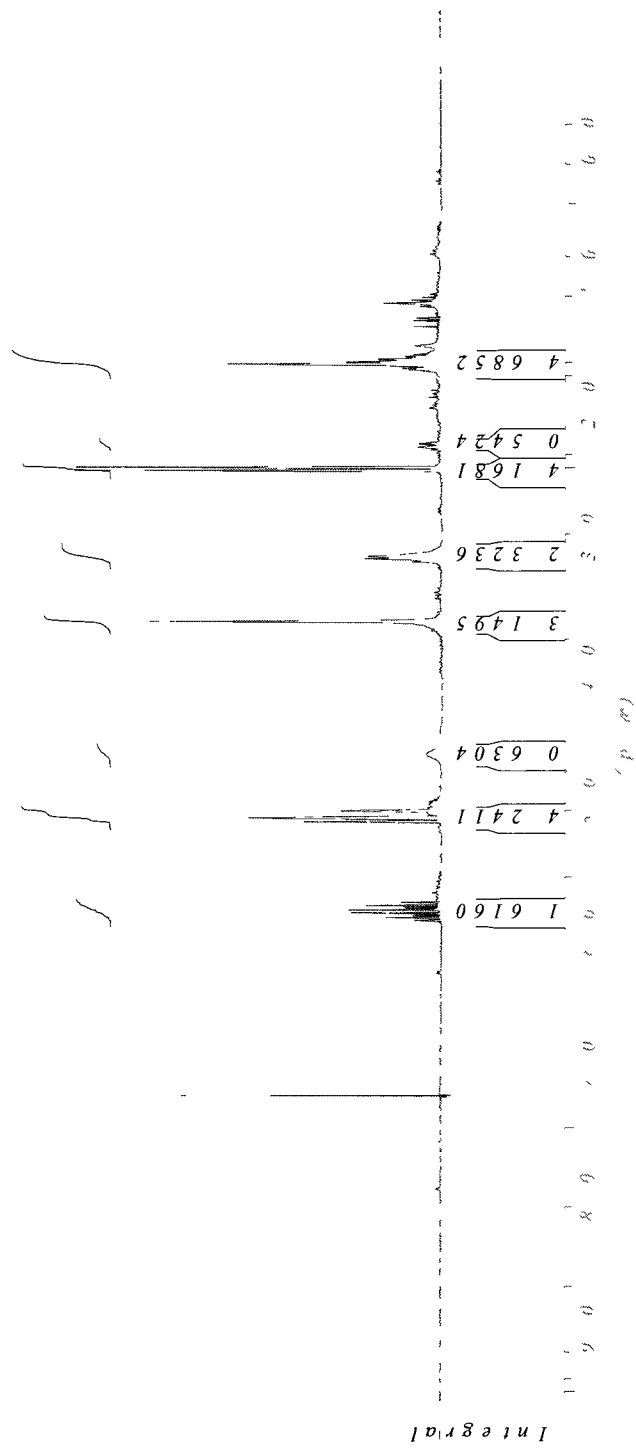
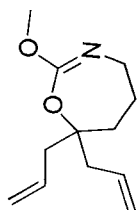
5.3 0.287
 6.2 5.396
 6.2 3.131

1.35 5.211
 1.32 9.978
 1.32 8.684
 1.29 8.598
 1.27 7.894

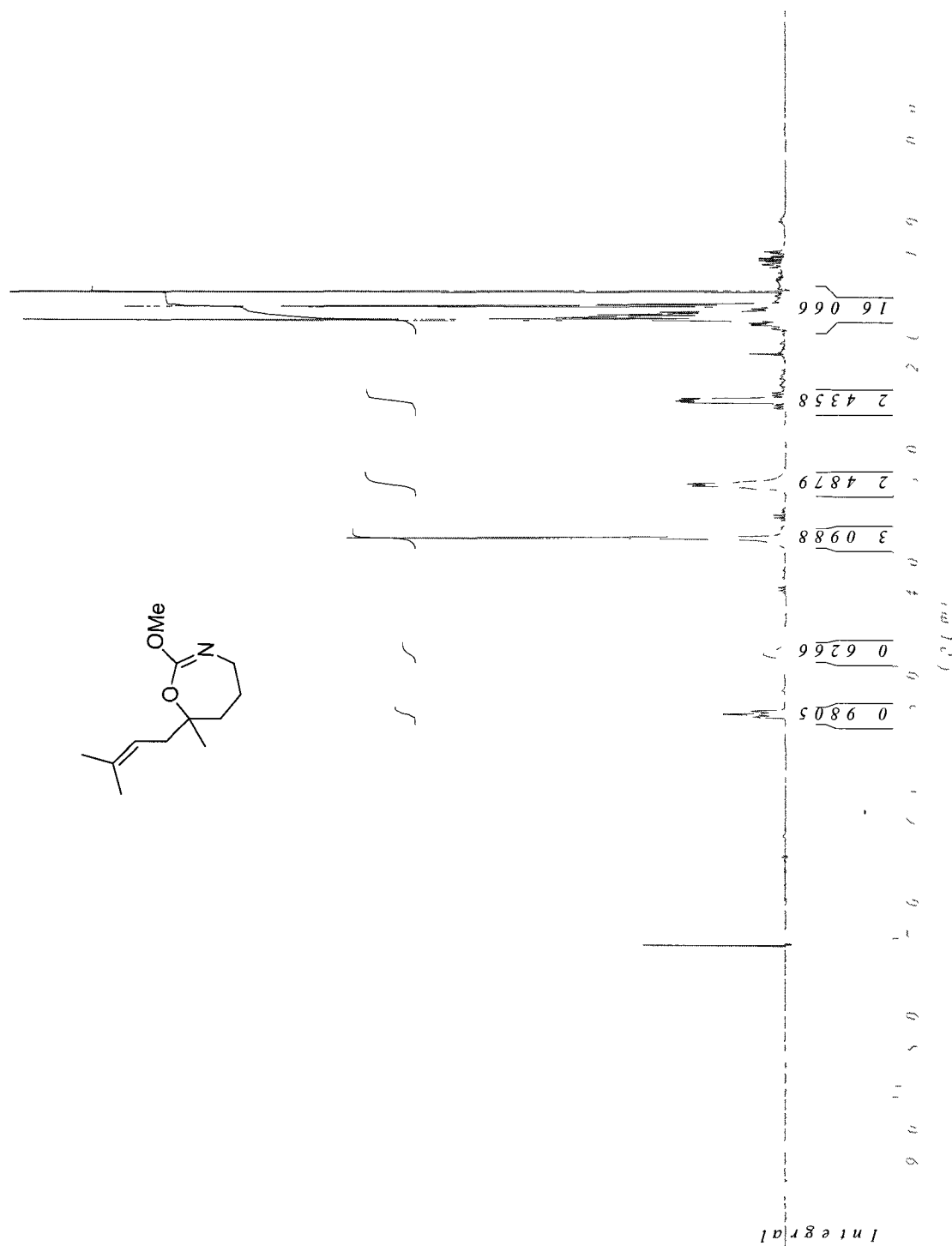
1.73 2.411
 1.71 1.060



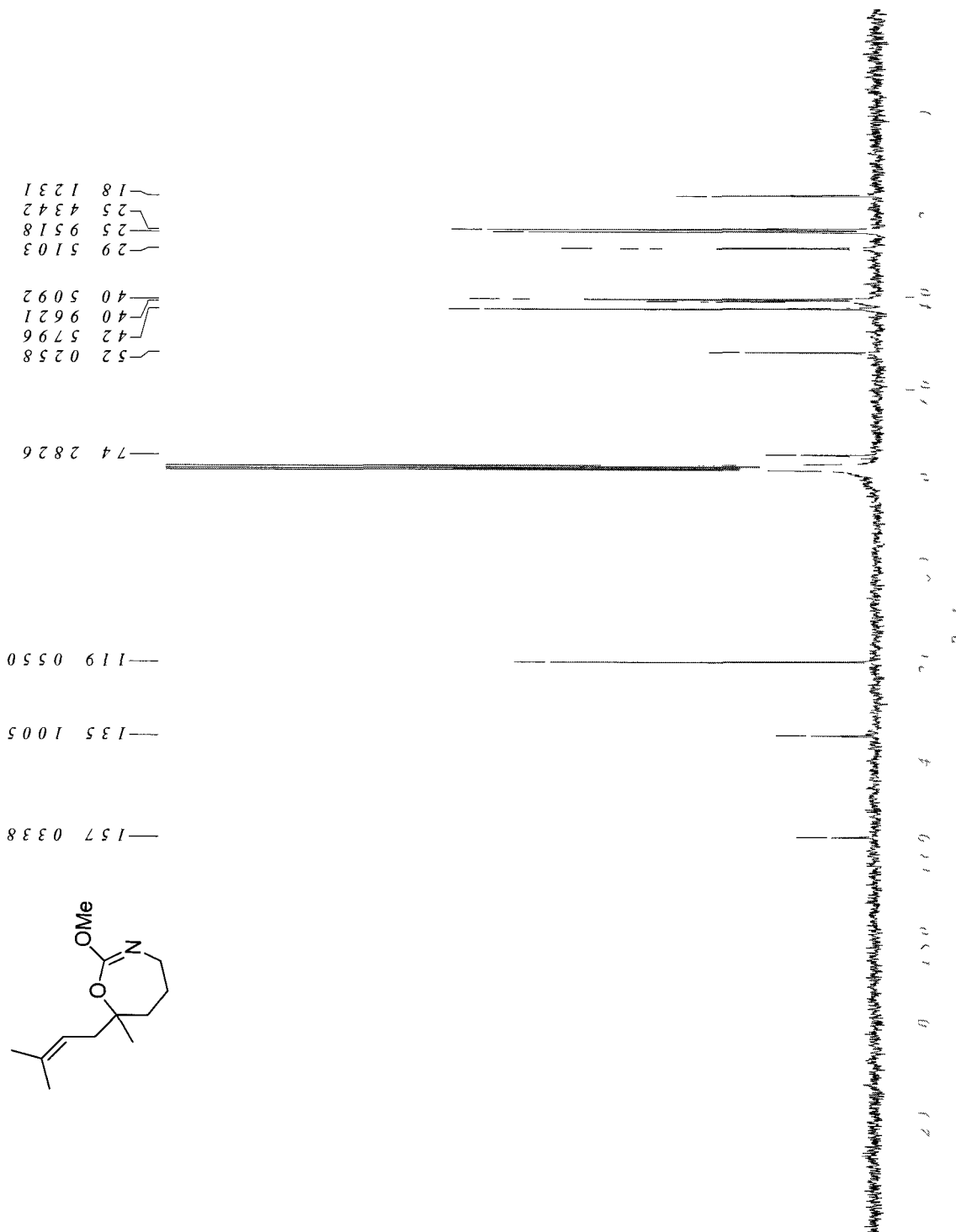
(Z)-7,7-Diallyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-methoxy-1,3-oxazepine (391)



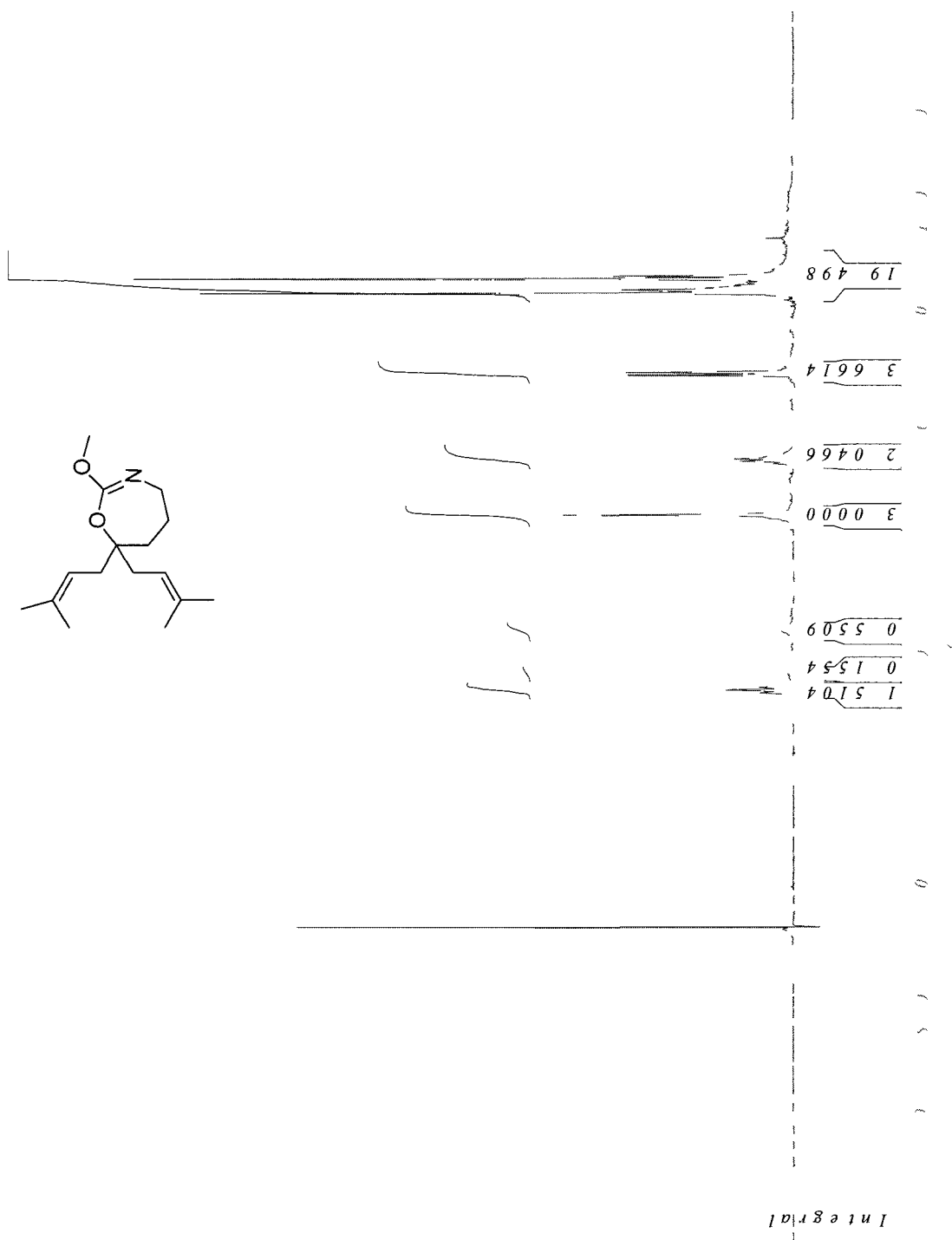
(Z)-4,5,6,7-Tetrahydro-2-methoxy-7-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)-1,3-oxazepine (392)



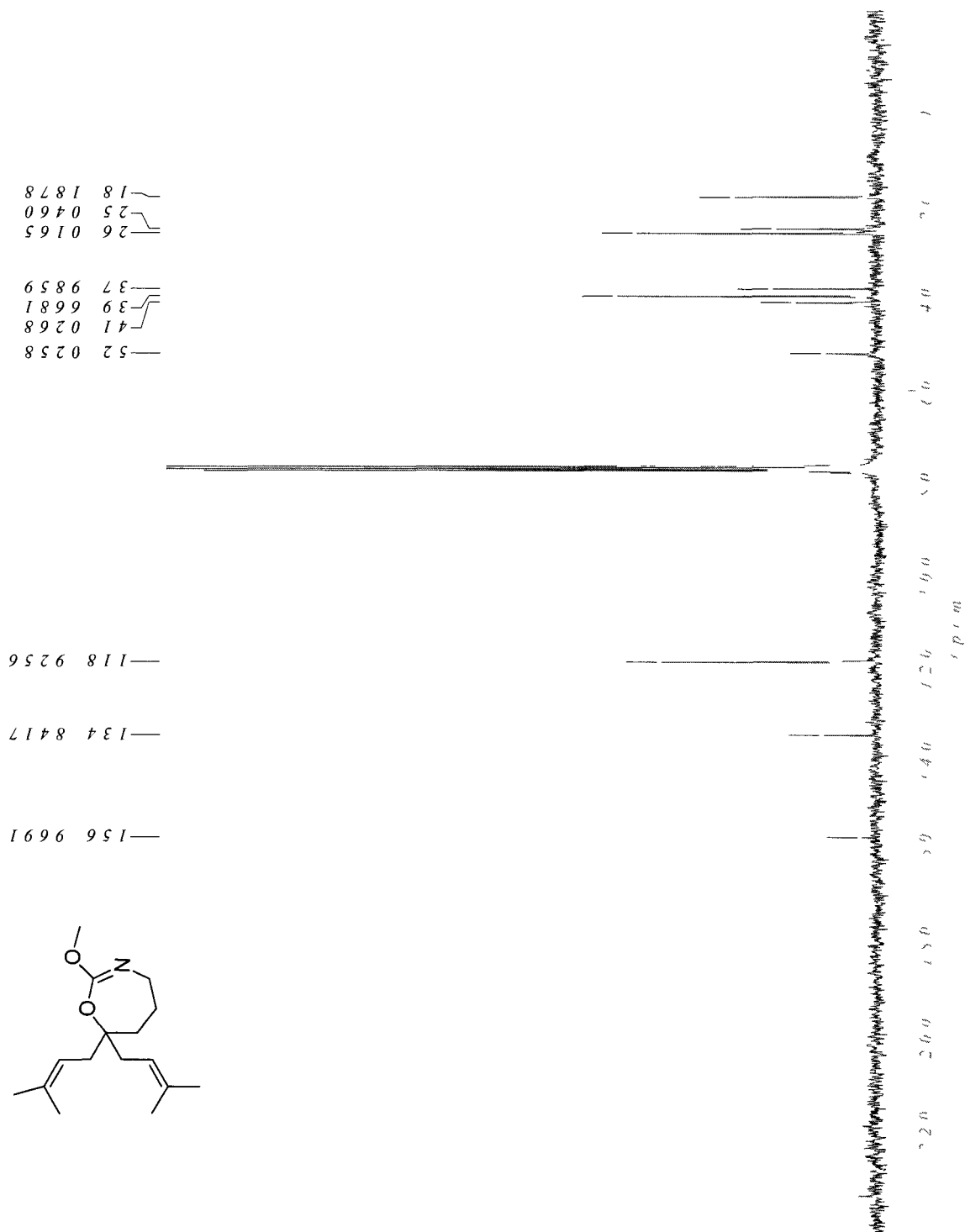
(Z)-4,5,6,7-Tetrahydro-2-methoxy-7-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)-1,3-oxazepine (392)



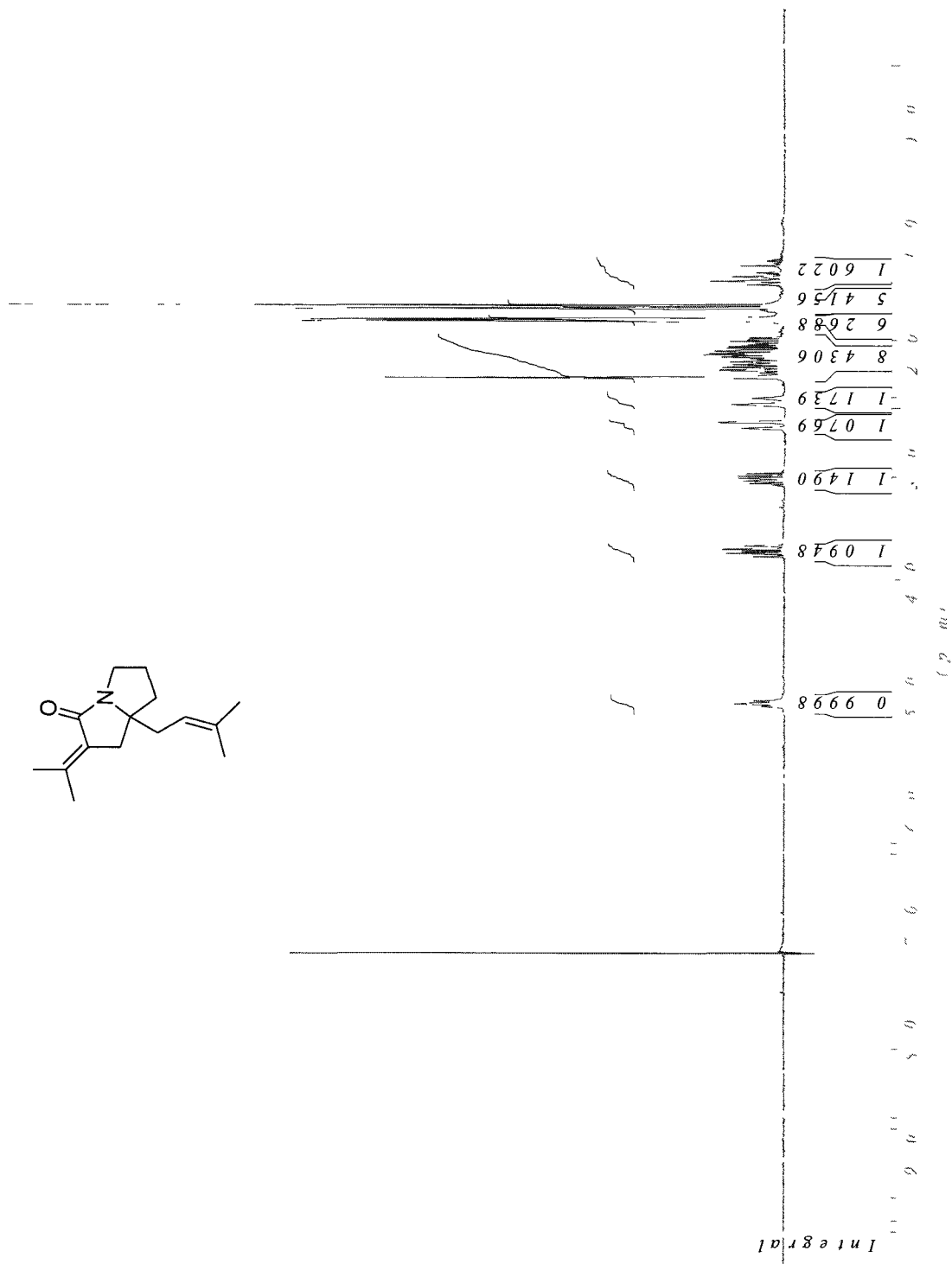
(Z)-4,5,6,7-Tetrahydro-2-methoxy-7,7-bis(3-methylbut-2-enyl)-1,3-oxazepine (393)



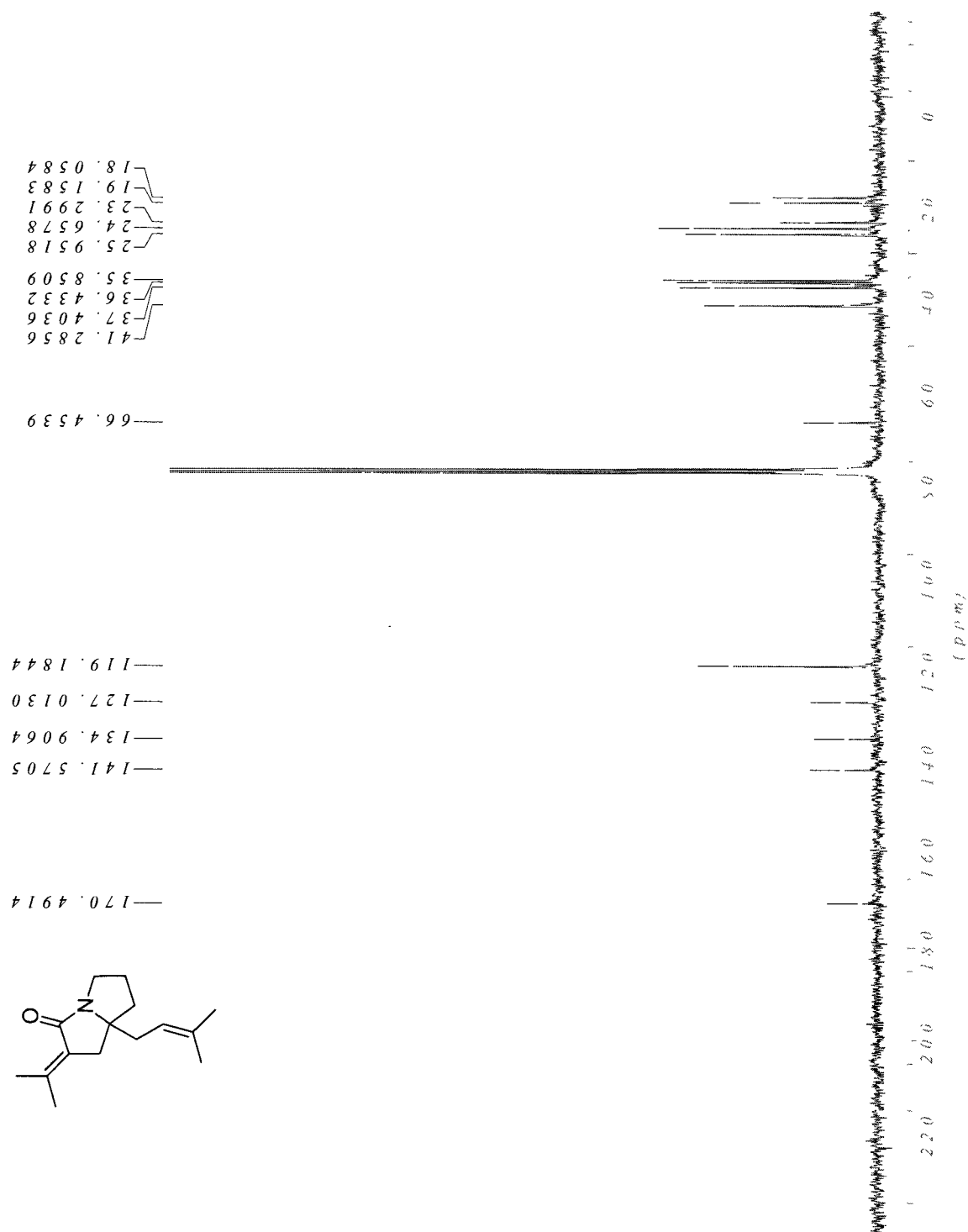
(Z)-4,5,6,7-Tetrahydro-2-methoxy-7,7-bis(3-methylbut-2-enyl)-1,3-oxazepine (393)



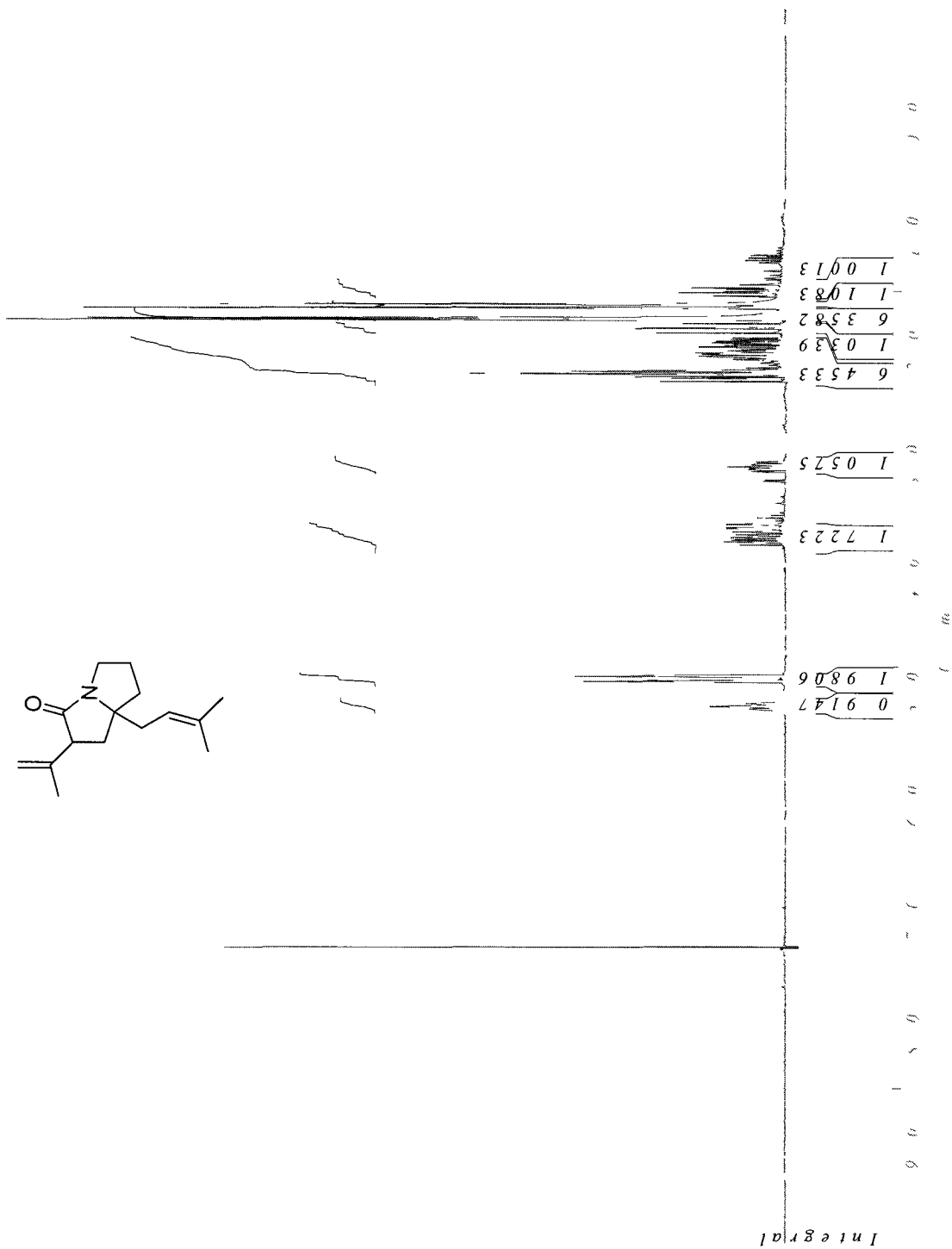
Hexahydro-7a-(3-methylbut-2-enyl)-2-(propan-2-ylidene) pyrrolizin-3-one (394)



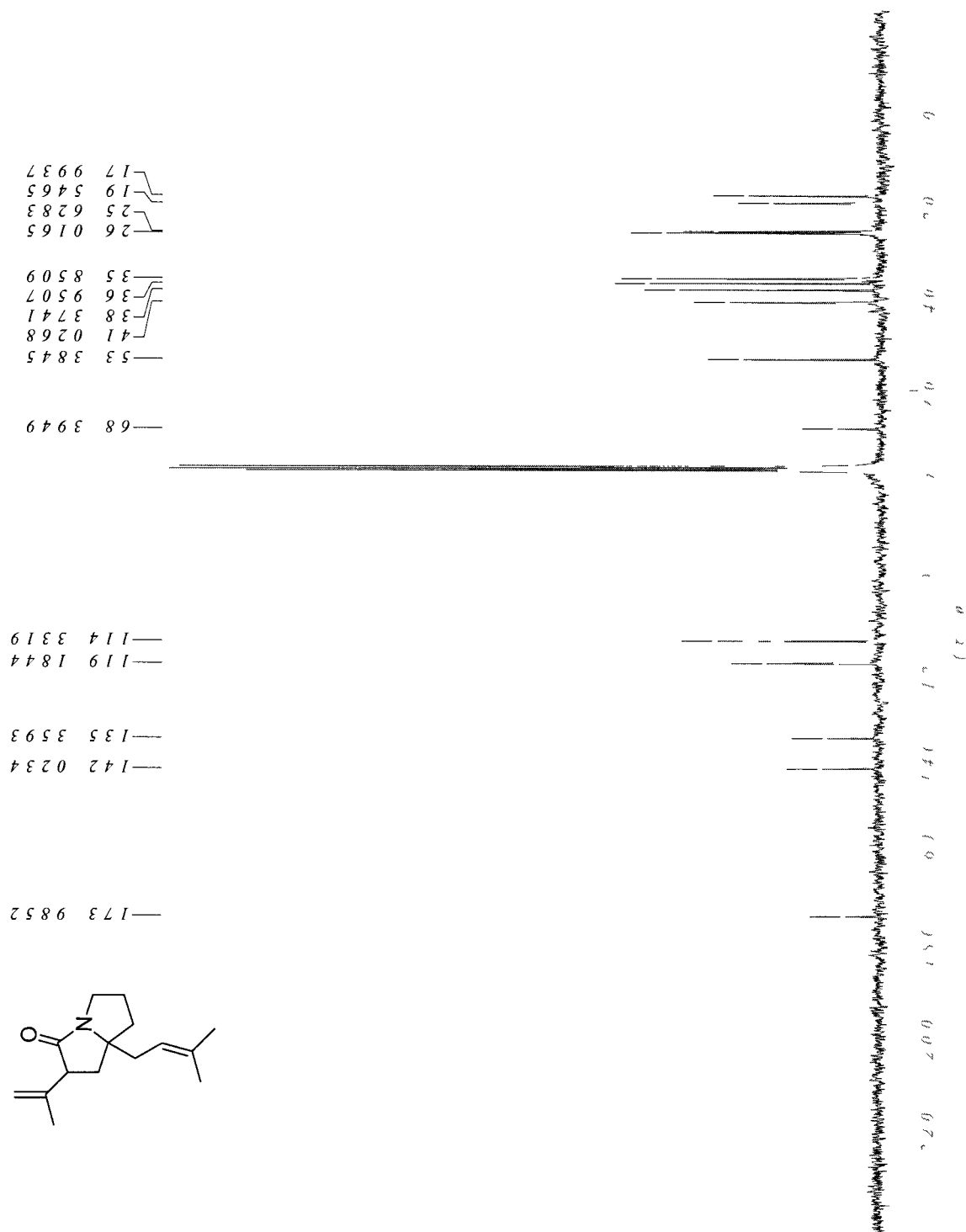
Hexahydro-7a-(3-methylbut-2-enyl)-2-(propan-2-ylidene) pyrrolizin-3-one (394)



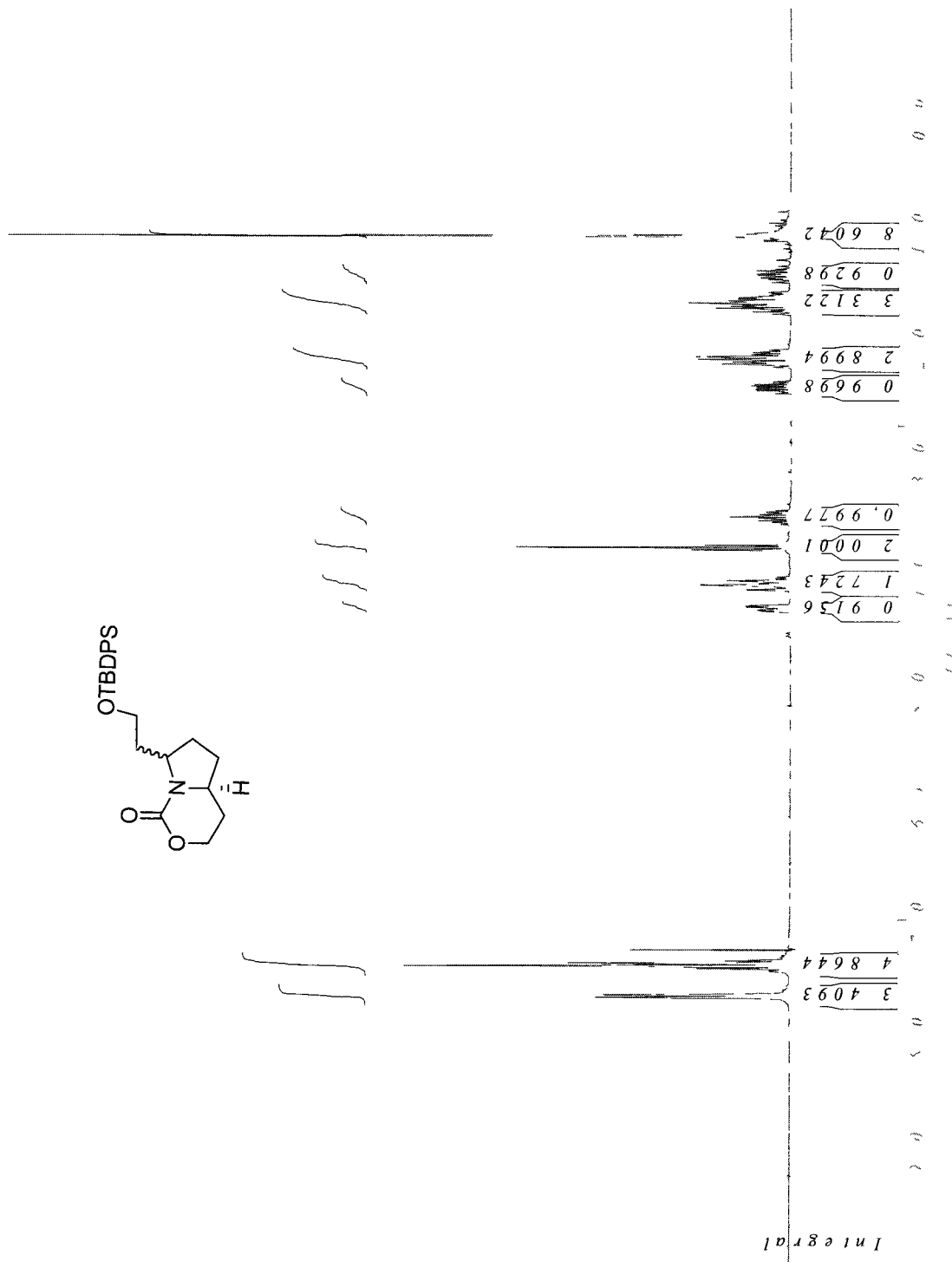
Hexahydro-7a-(3-methylbut-2-enyl)-2-(prop-1-en-2-yl) pyrrolizin-3-one (395)

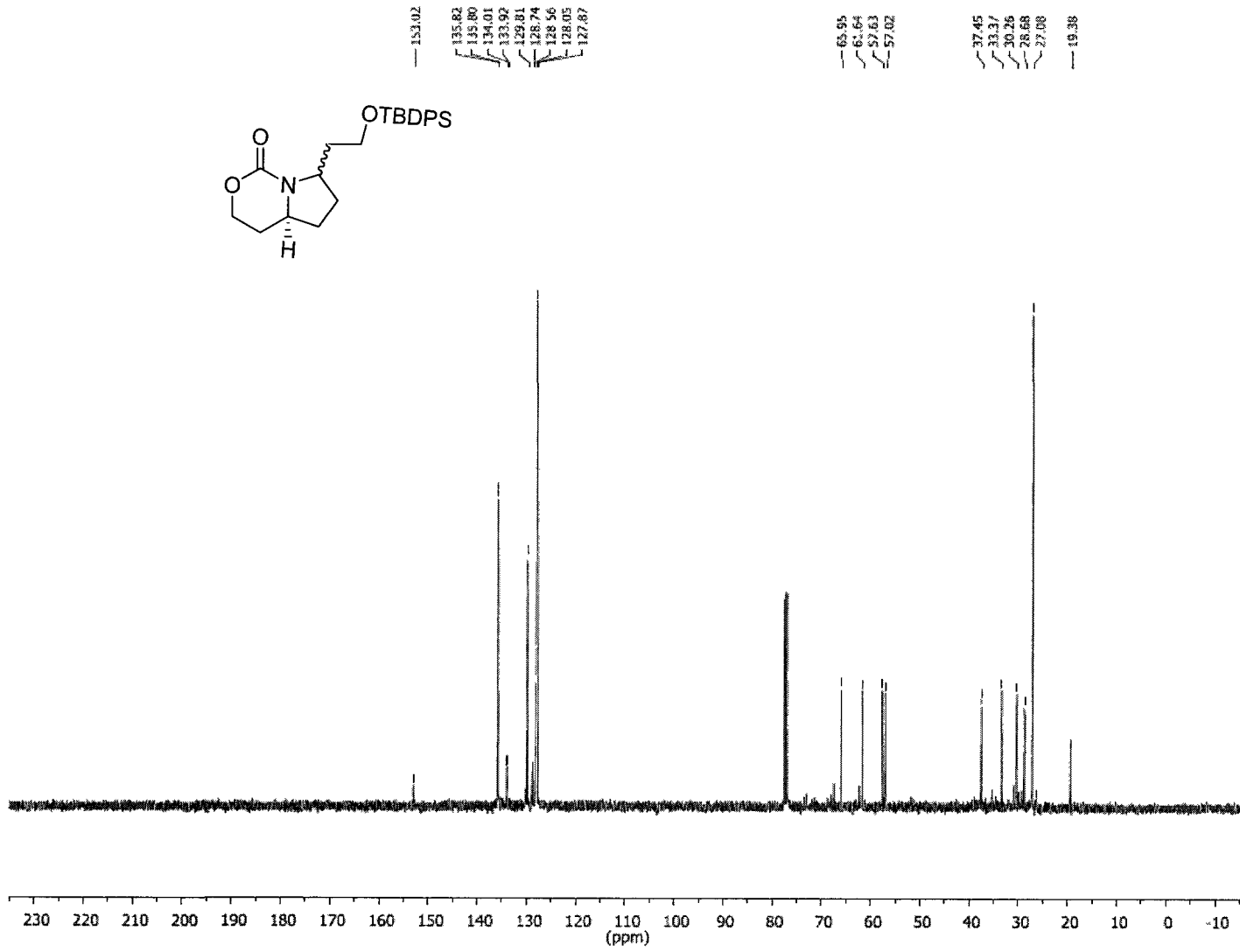


Hexahydro-7a-(3-methylbut-2-enyl)-2-(prop-1-en-2-yl) pyrrolizin-3-one (395)



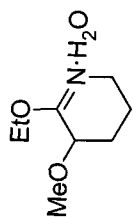
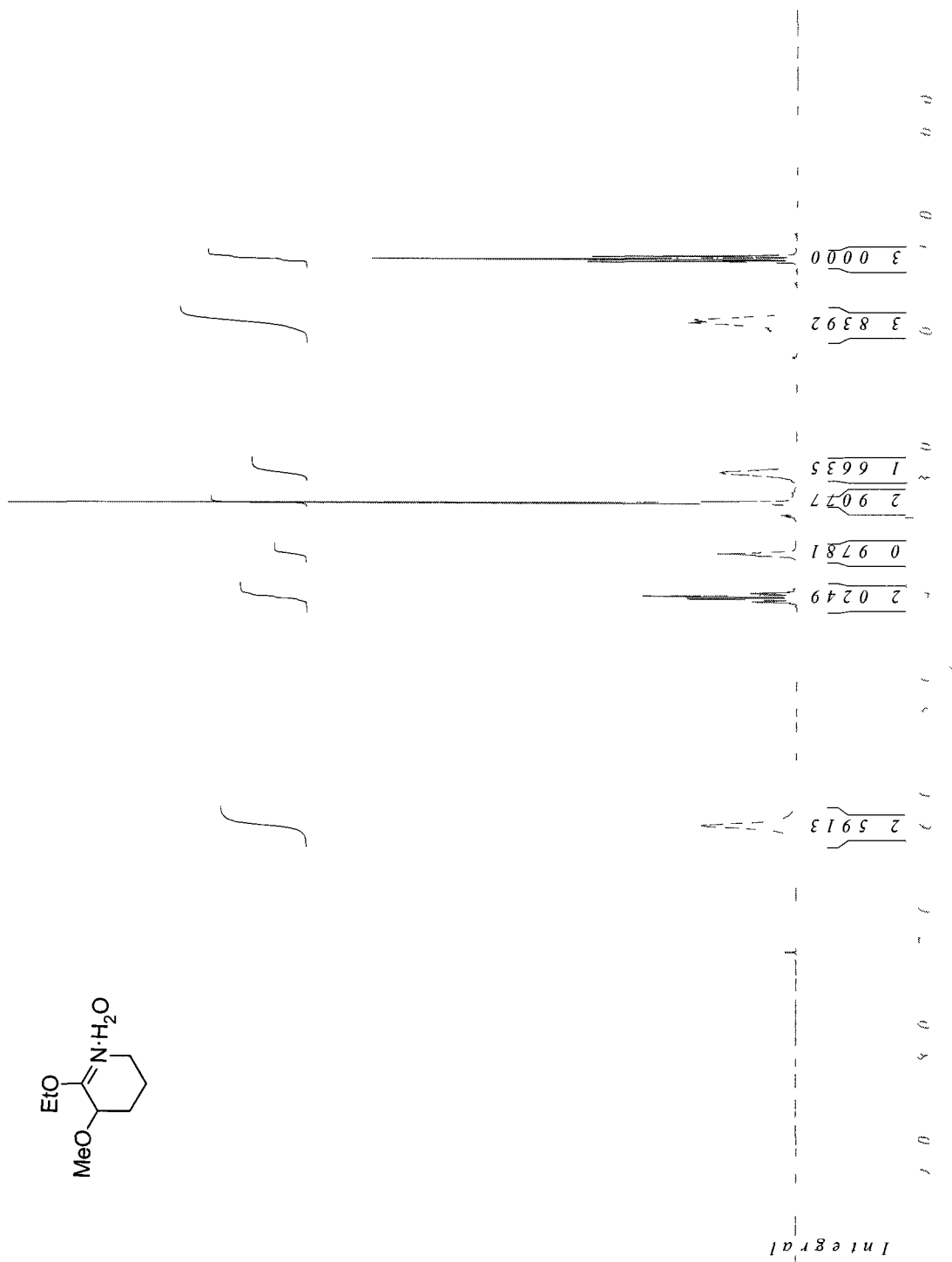
Urethane (396)



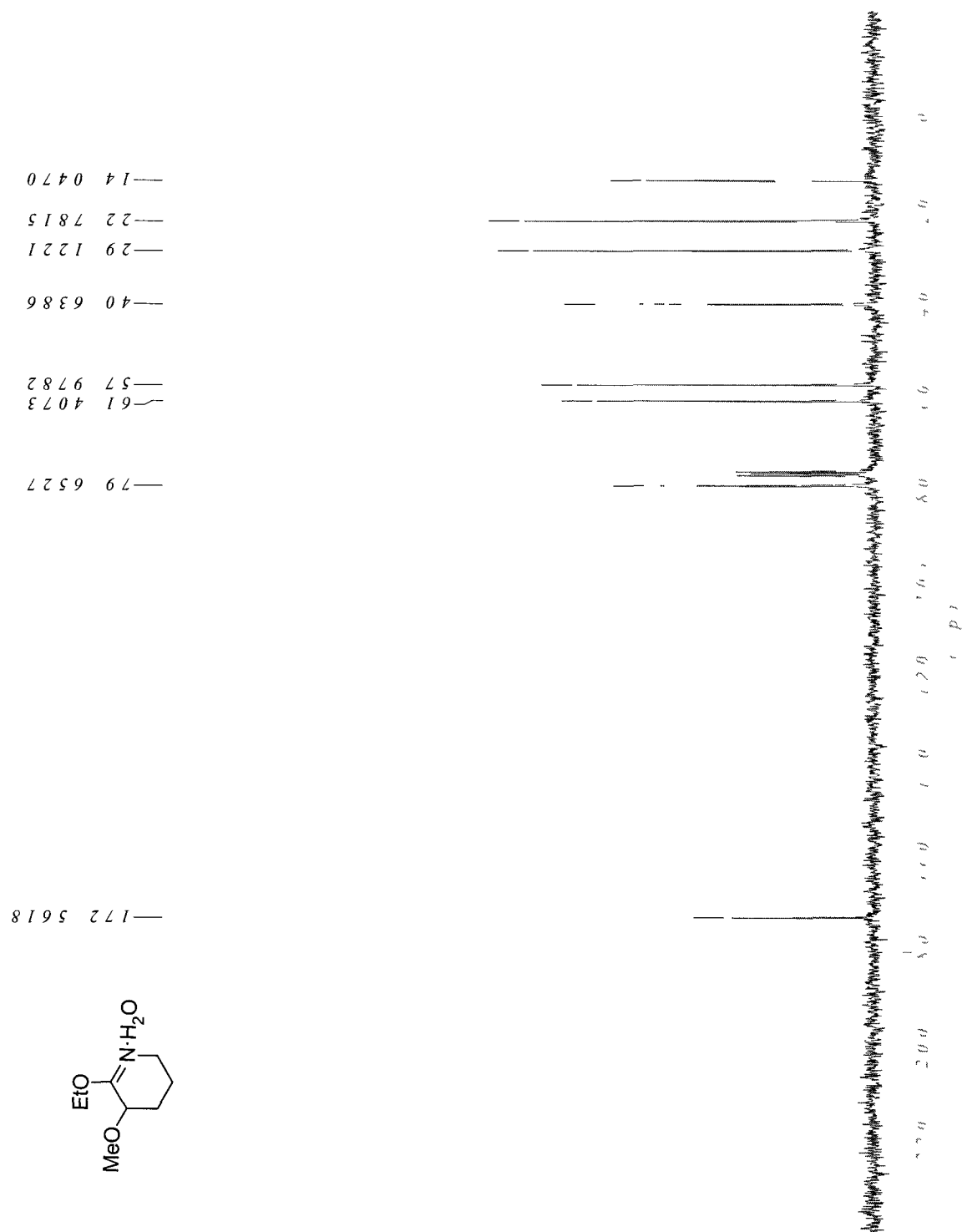


Urethane (396)

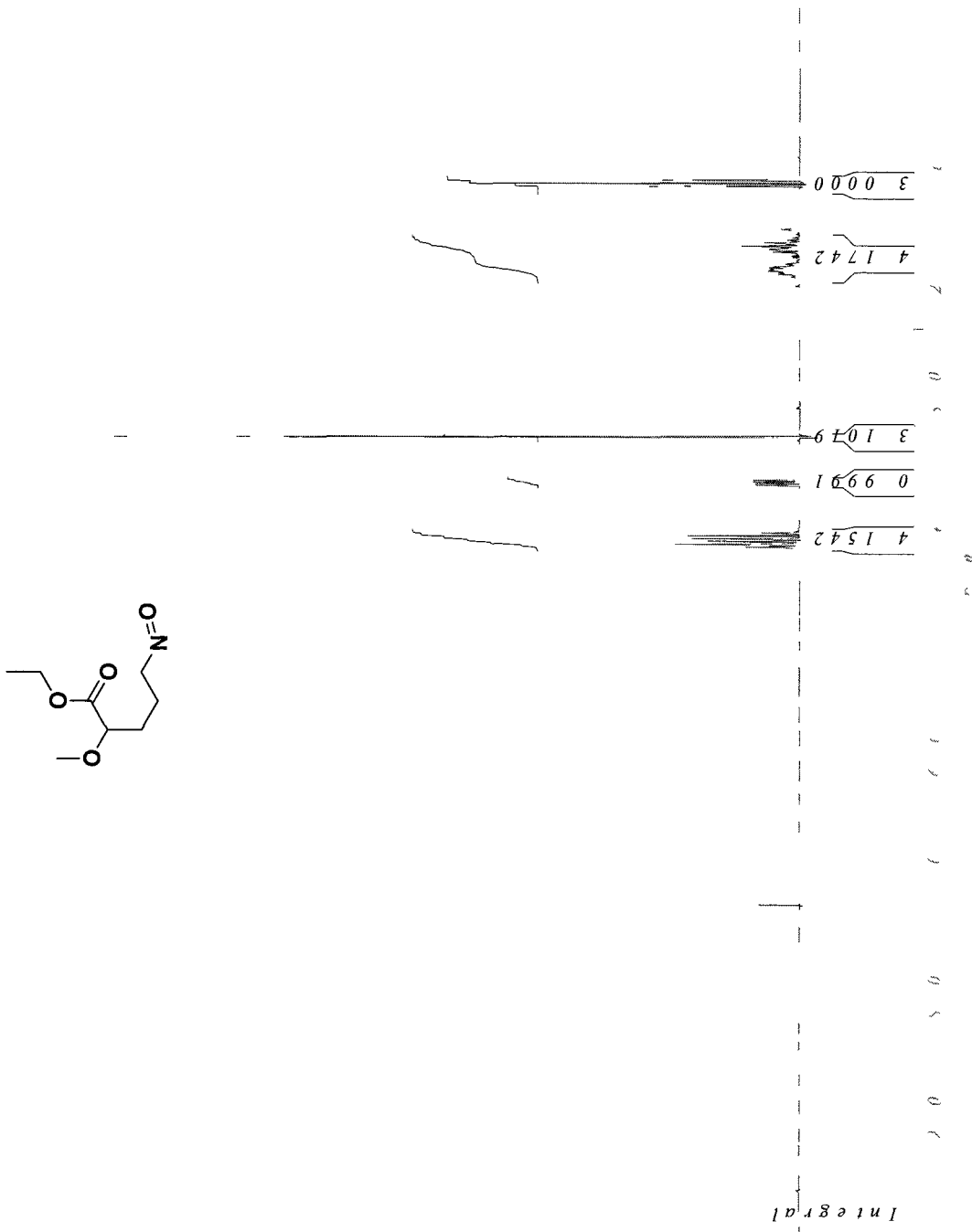
2-Ethoxy-3,4,5,6-tetrahydro-3-methoxypyridine hydrate (418)



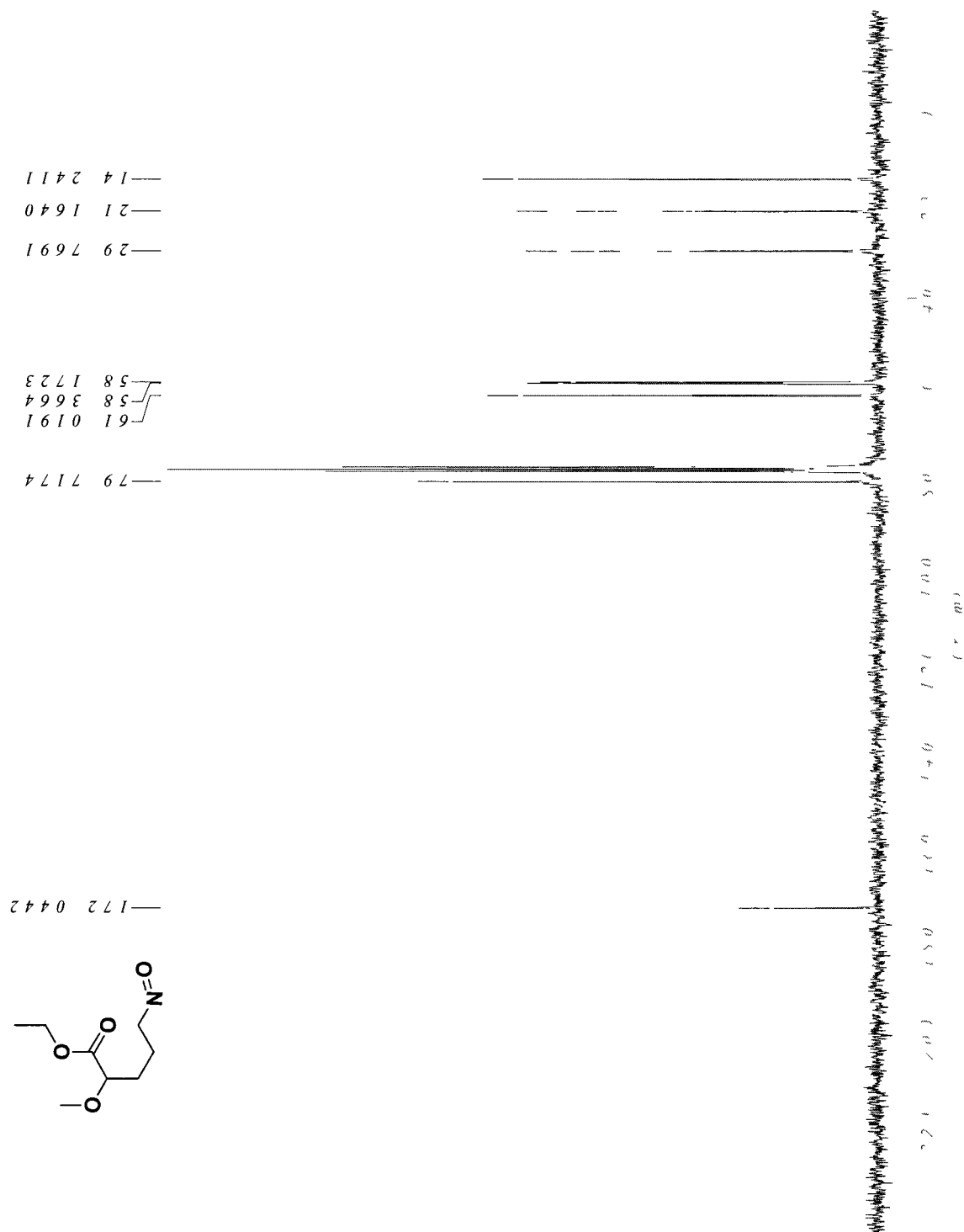
2-Ethoxy-3,4,5,6-tetrahydro-3-methoxypyridine hydrate (418)



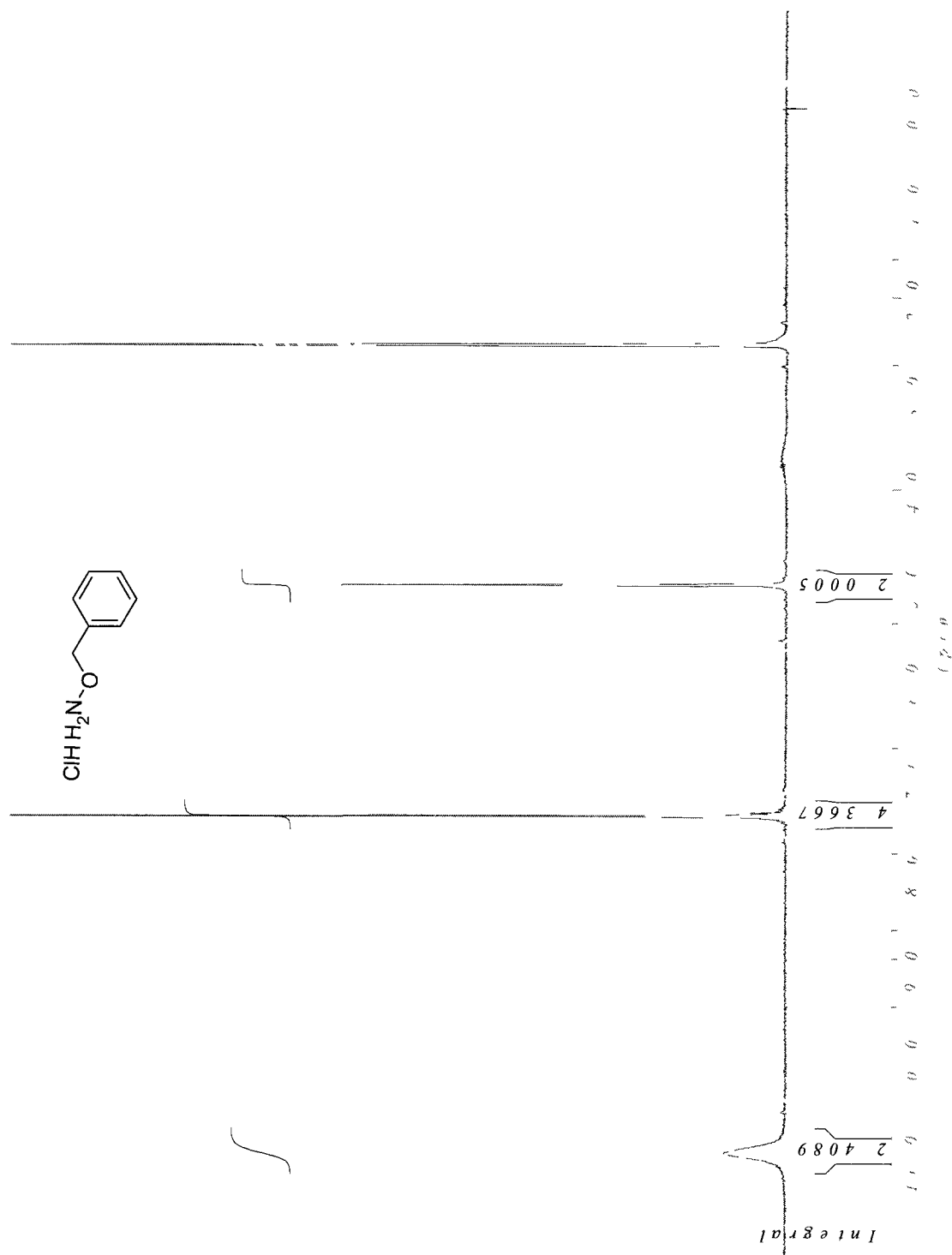
Ethyl 2-methoxy-5-nitrosopentanoate (420)



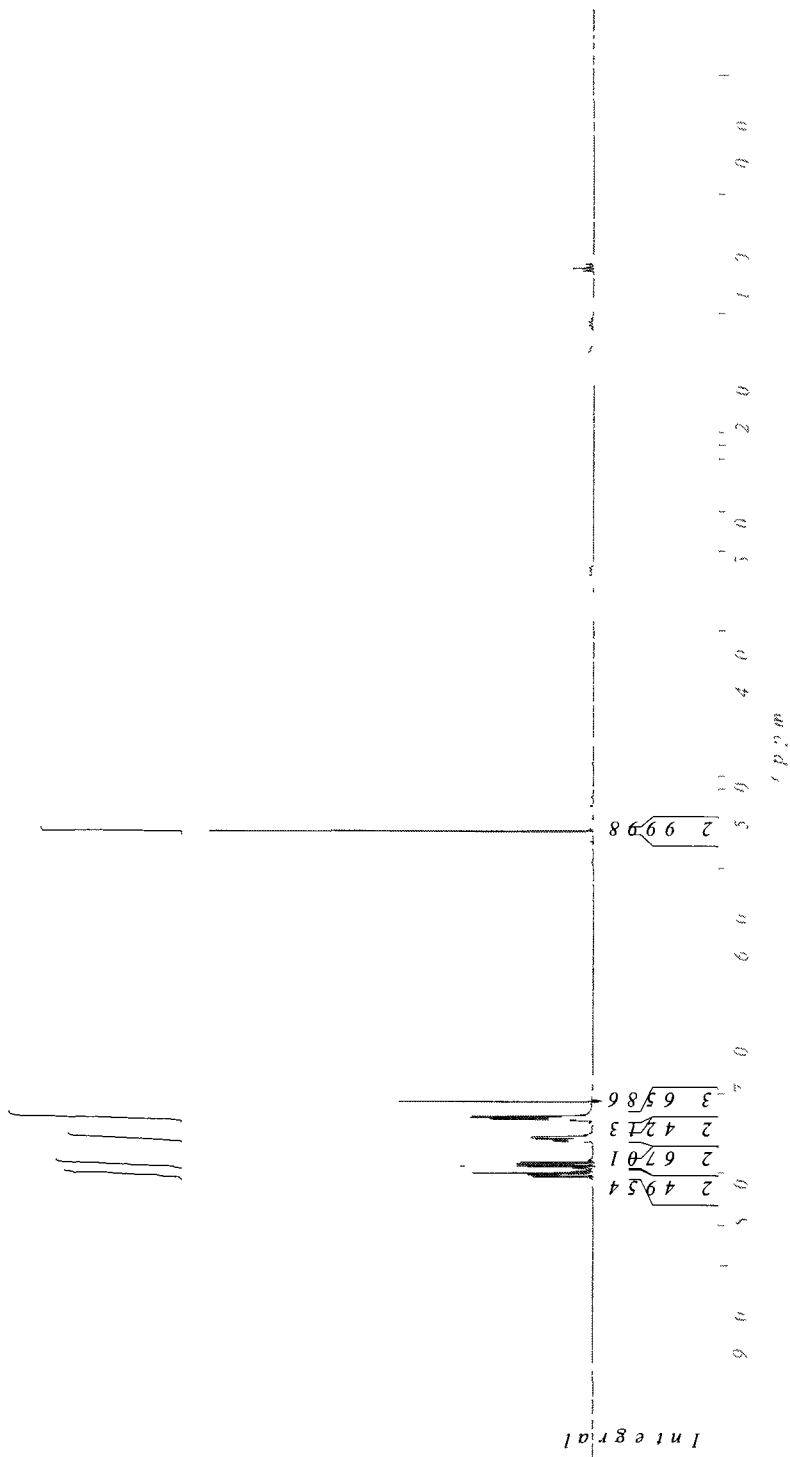
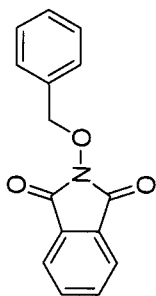
Ethyl 2-methoxy-5-nitrosopentanoate (420)



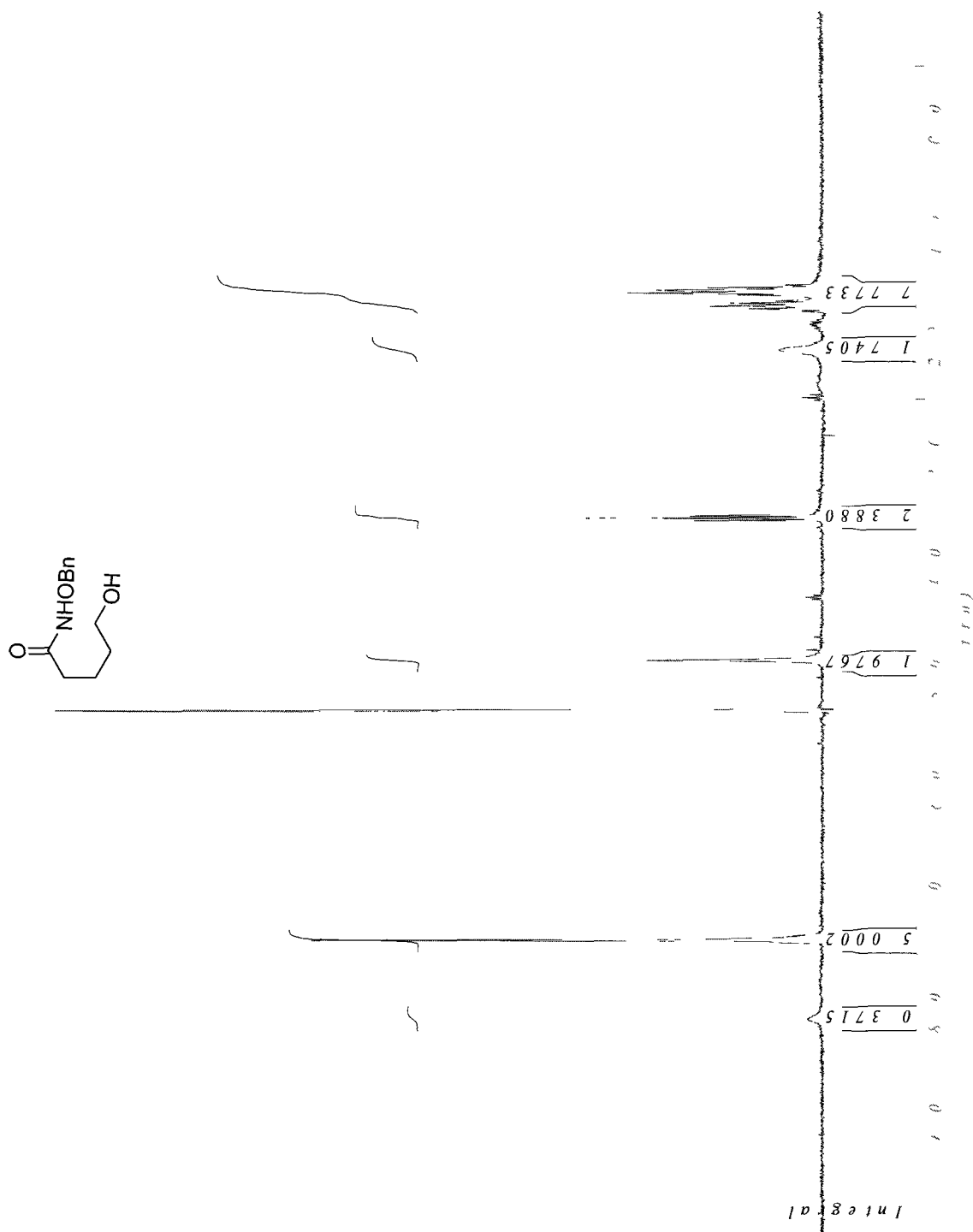
O-Benzylhydroxylamine (440)



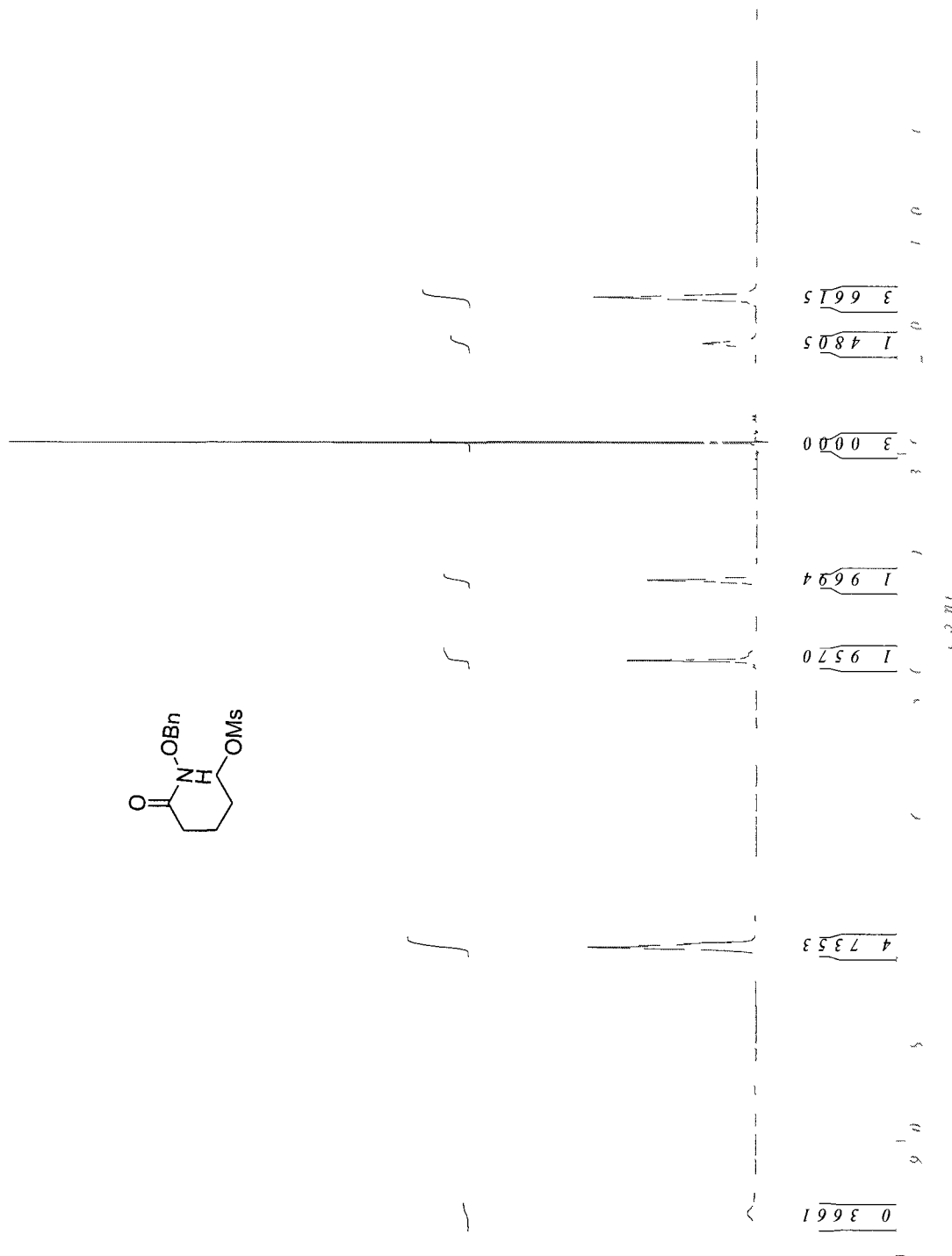
2-(Benzyloxy)isoindoline-1,3-dione (443)



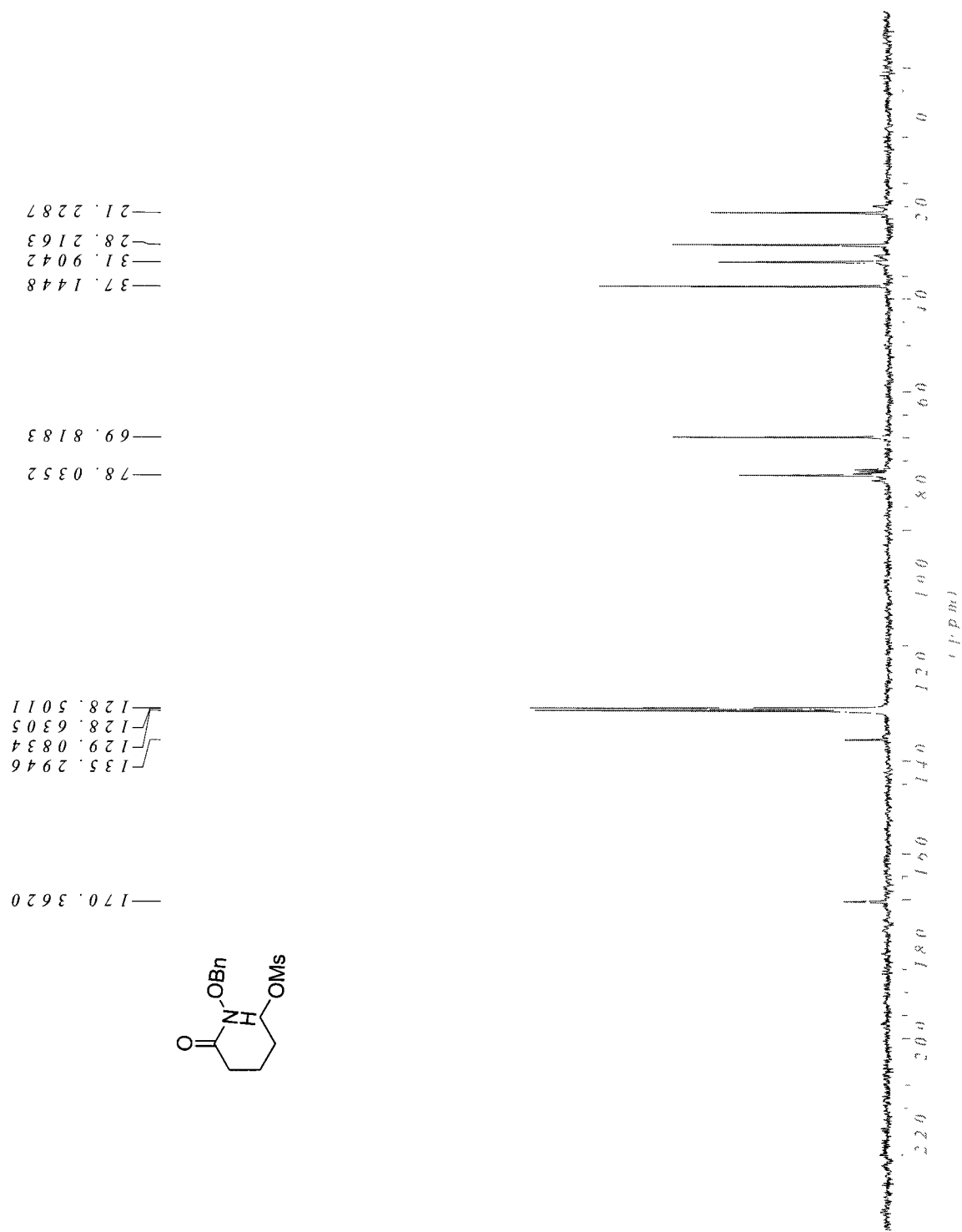
N-(Benzyloxy)-5-hydroxypentanamide (444)



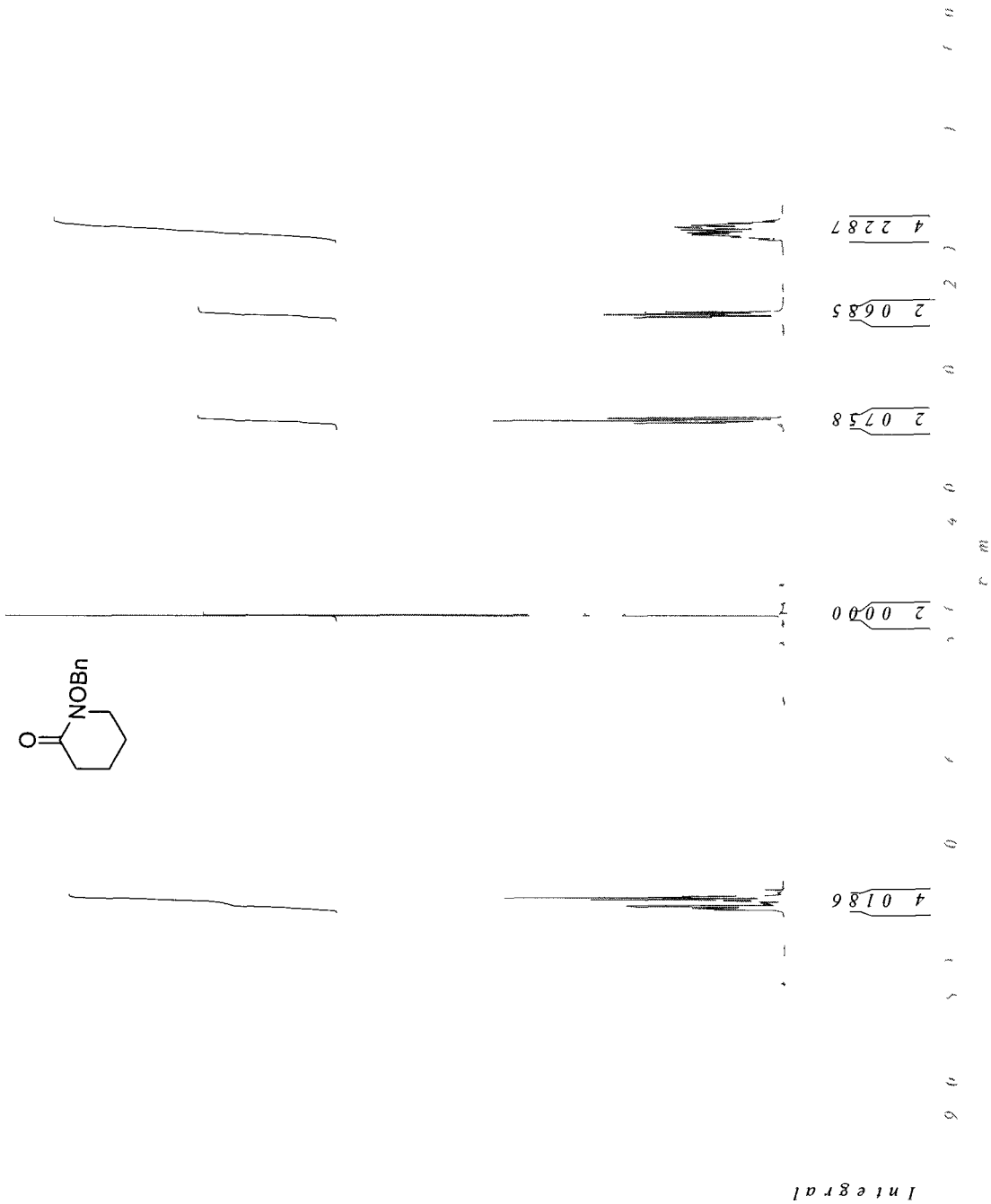
4-(Benzyloxycarbonyl)butyl methanesulfonate (445)



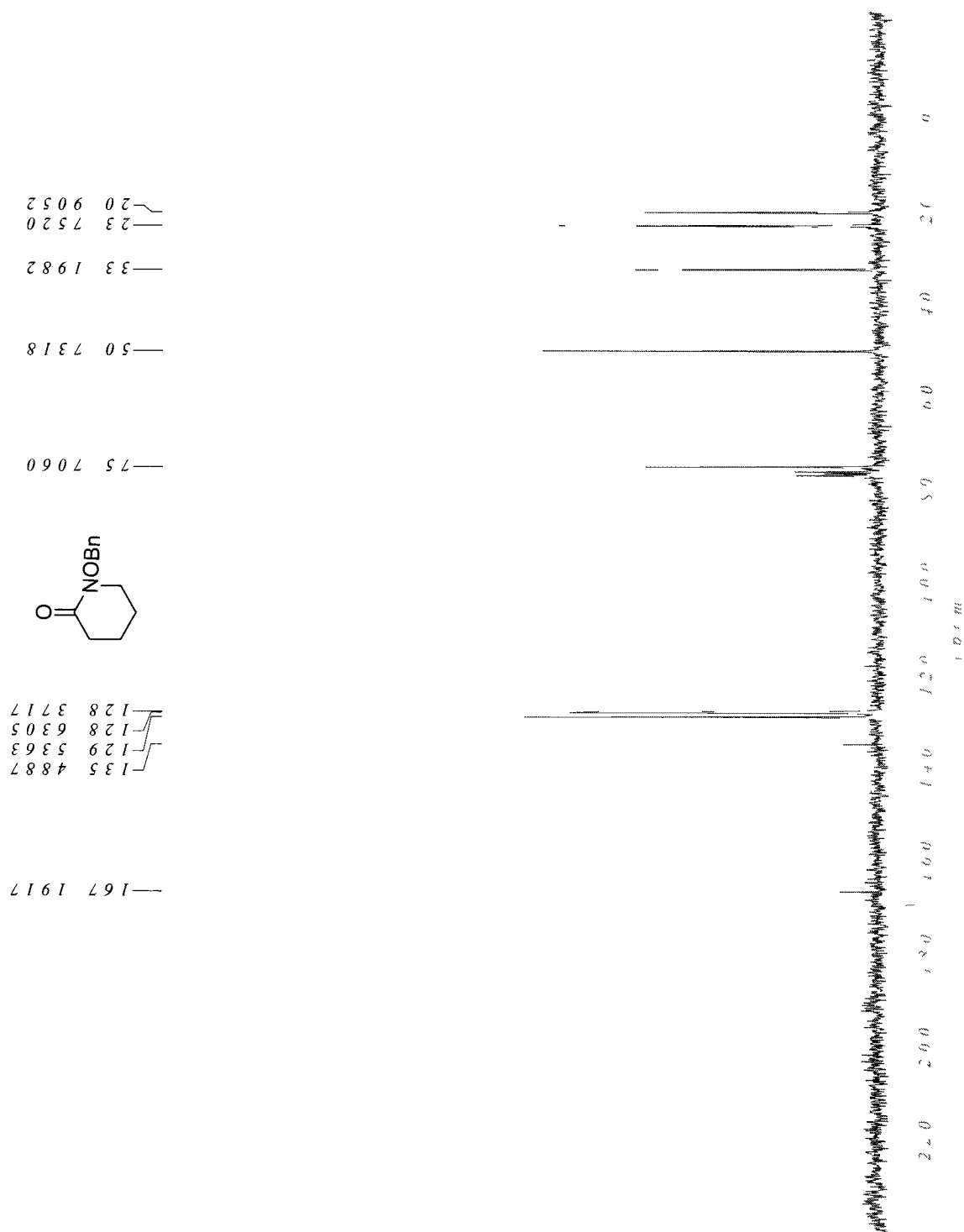
4-(Benzyloxycarbamoyl)butyl methanesulfonate (445)



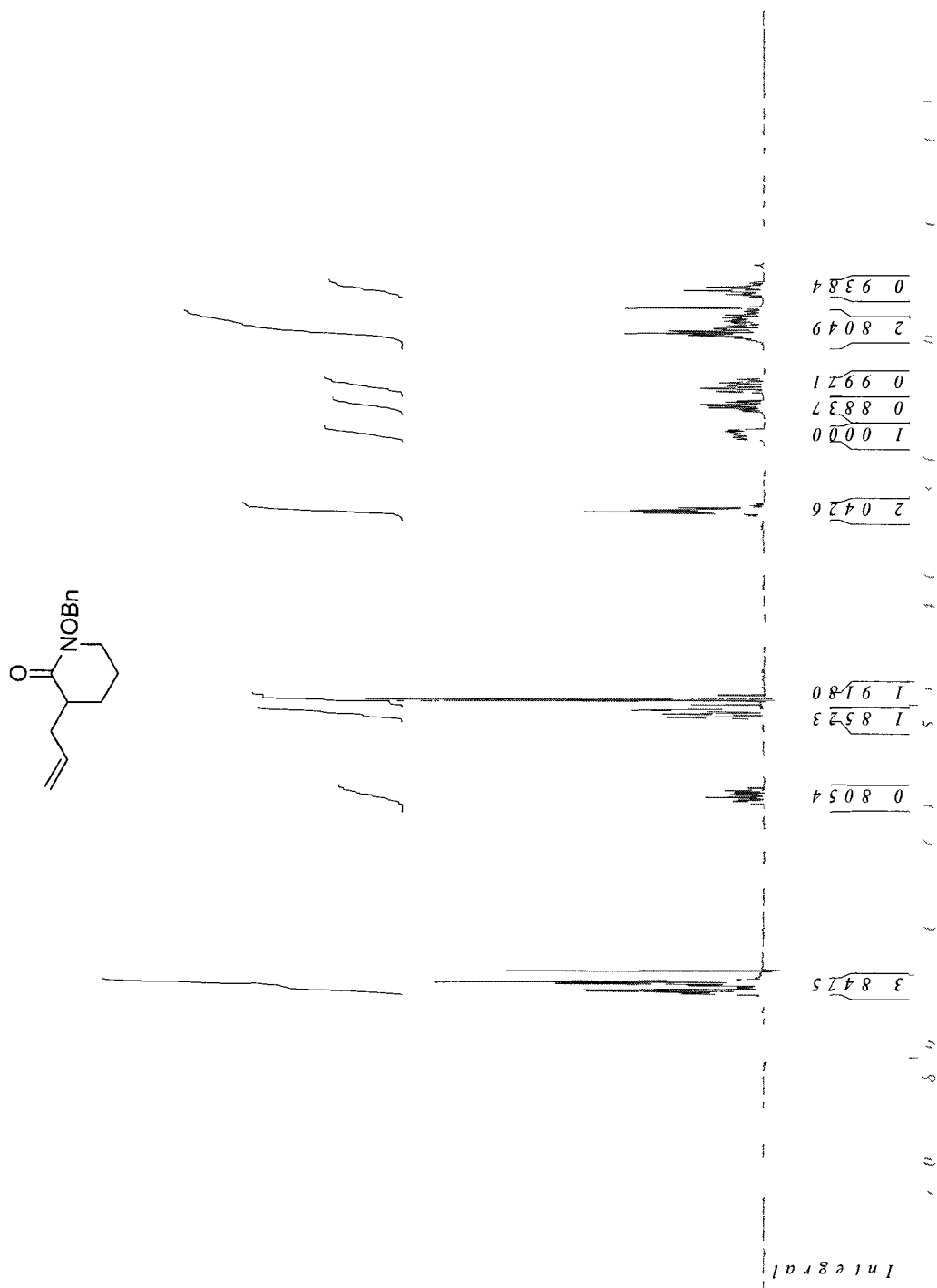
1-(Benzyloxy)piperidin-2-one (446)



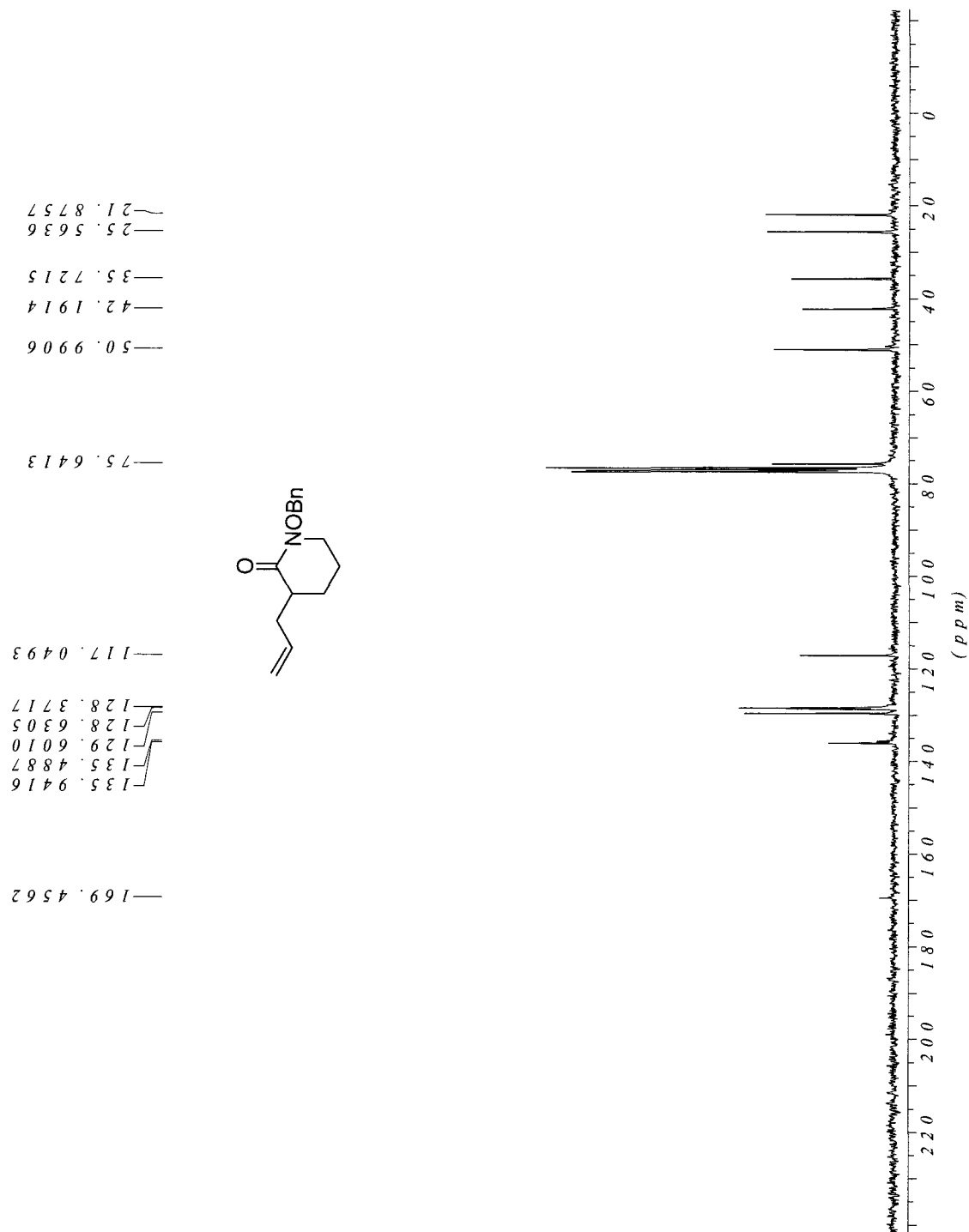
1-(Benzyloxy)piperidin-2-one (446)



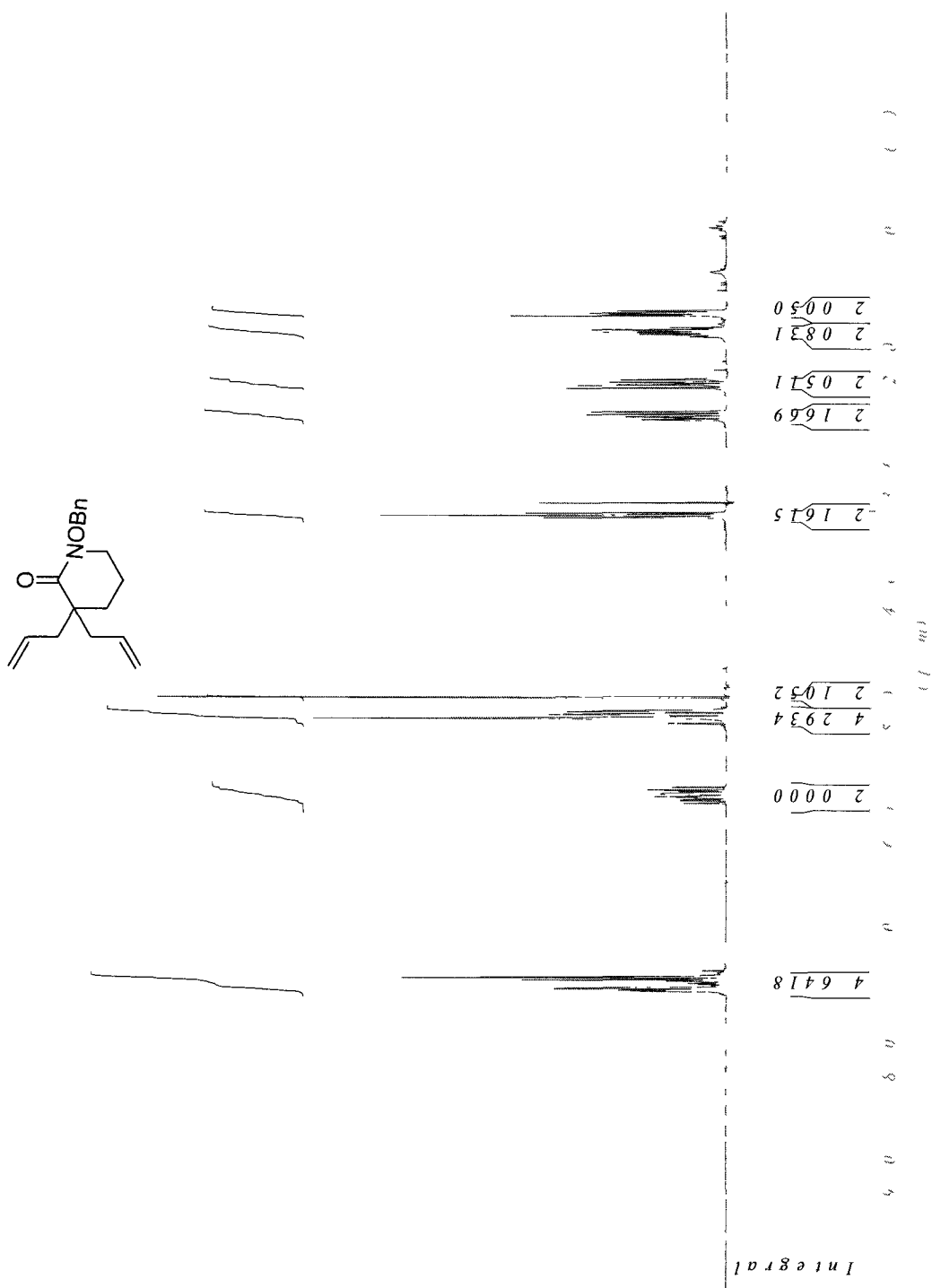
3-Allyl-1-(benzyloxy)piperidin-2-one (447)



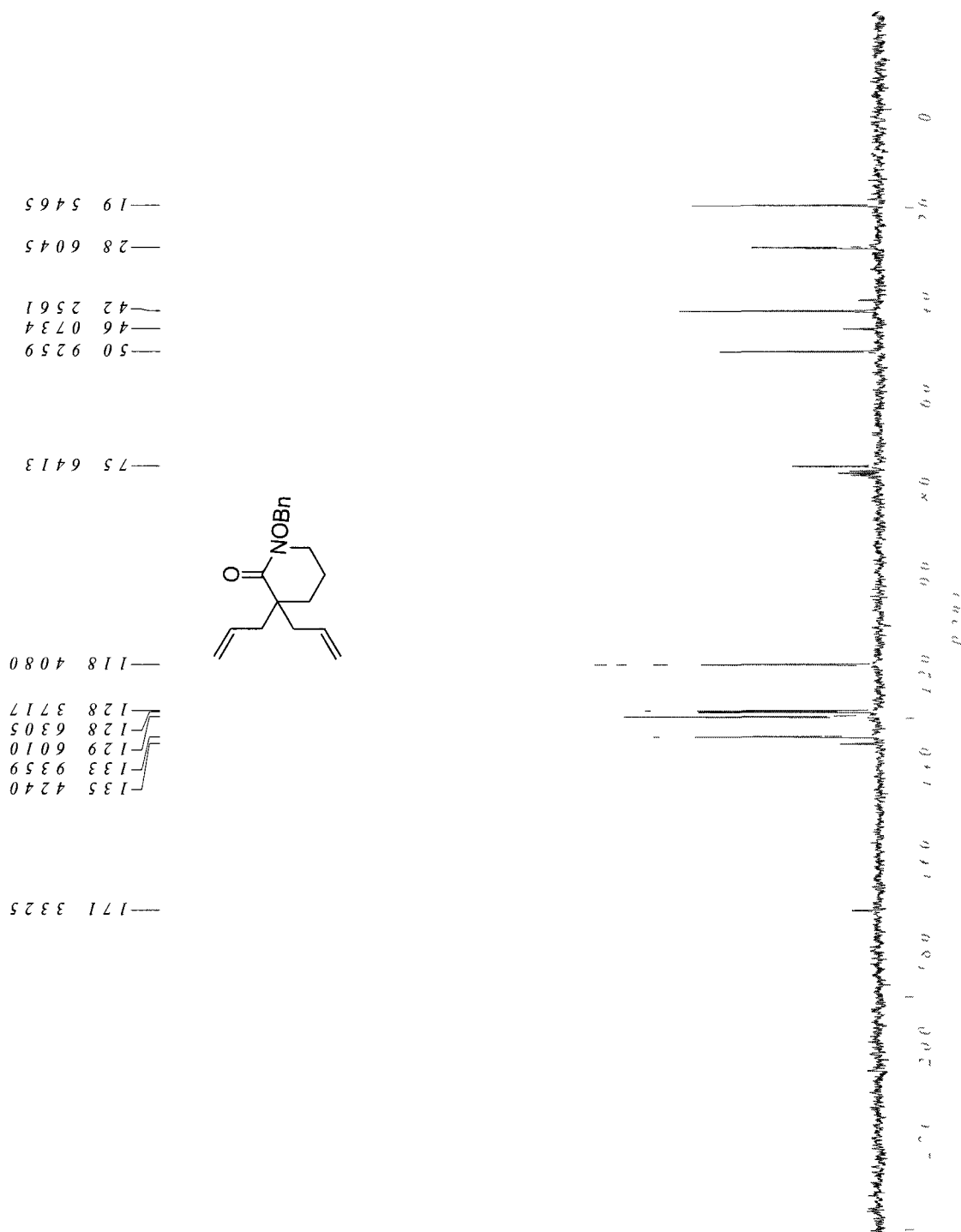
3-Allyl-1-(benzyloxy)piperidin-2-one (447)



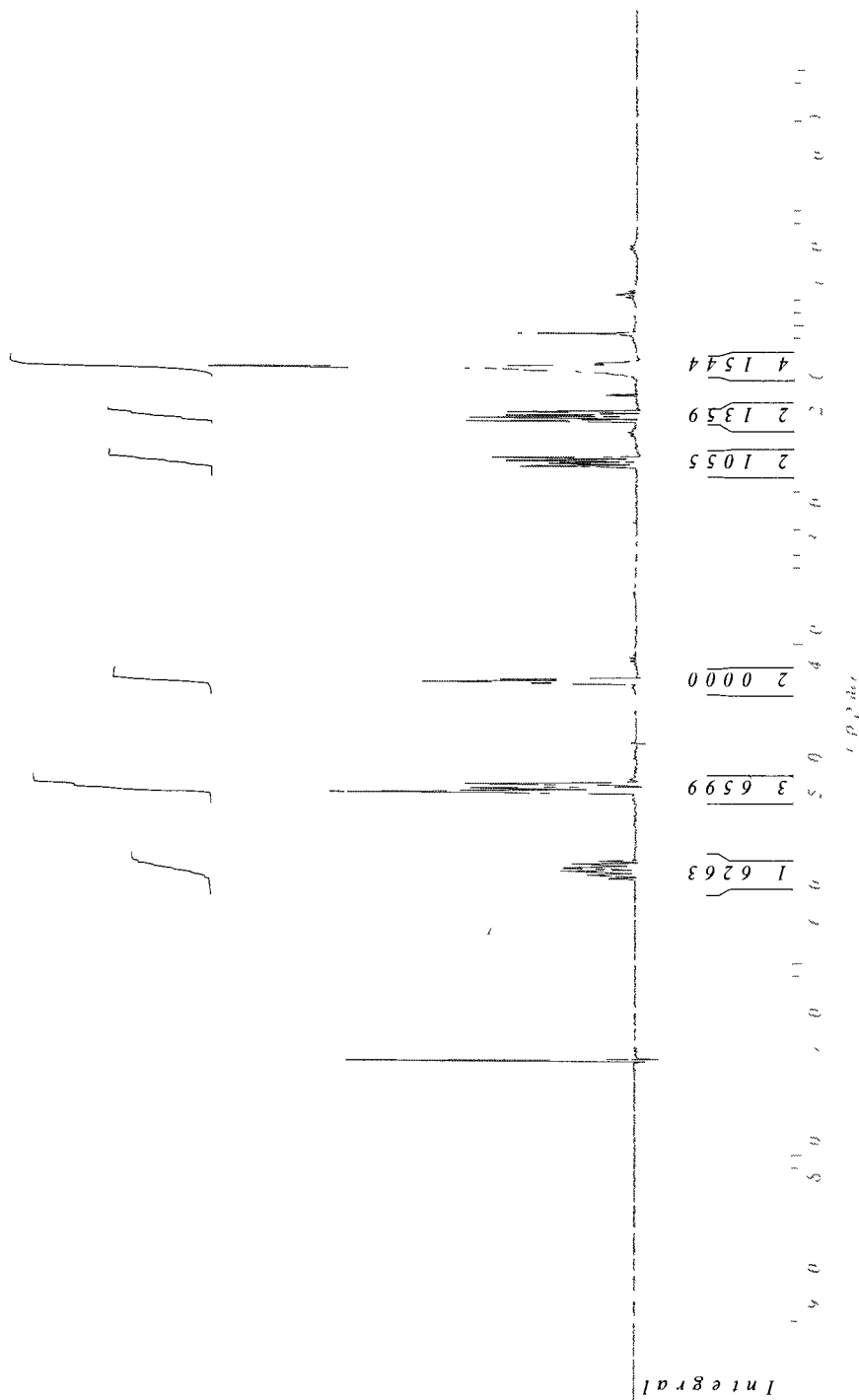
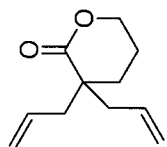
3,3-Diallyl-1-(benzyloxy)piperidin-2-one (448)



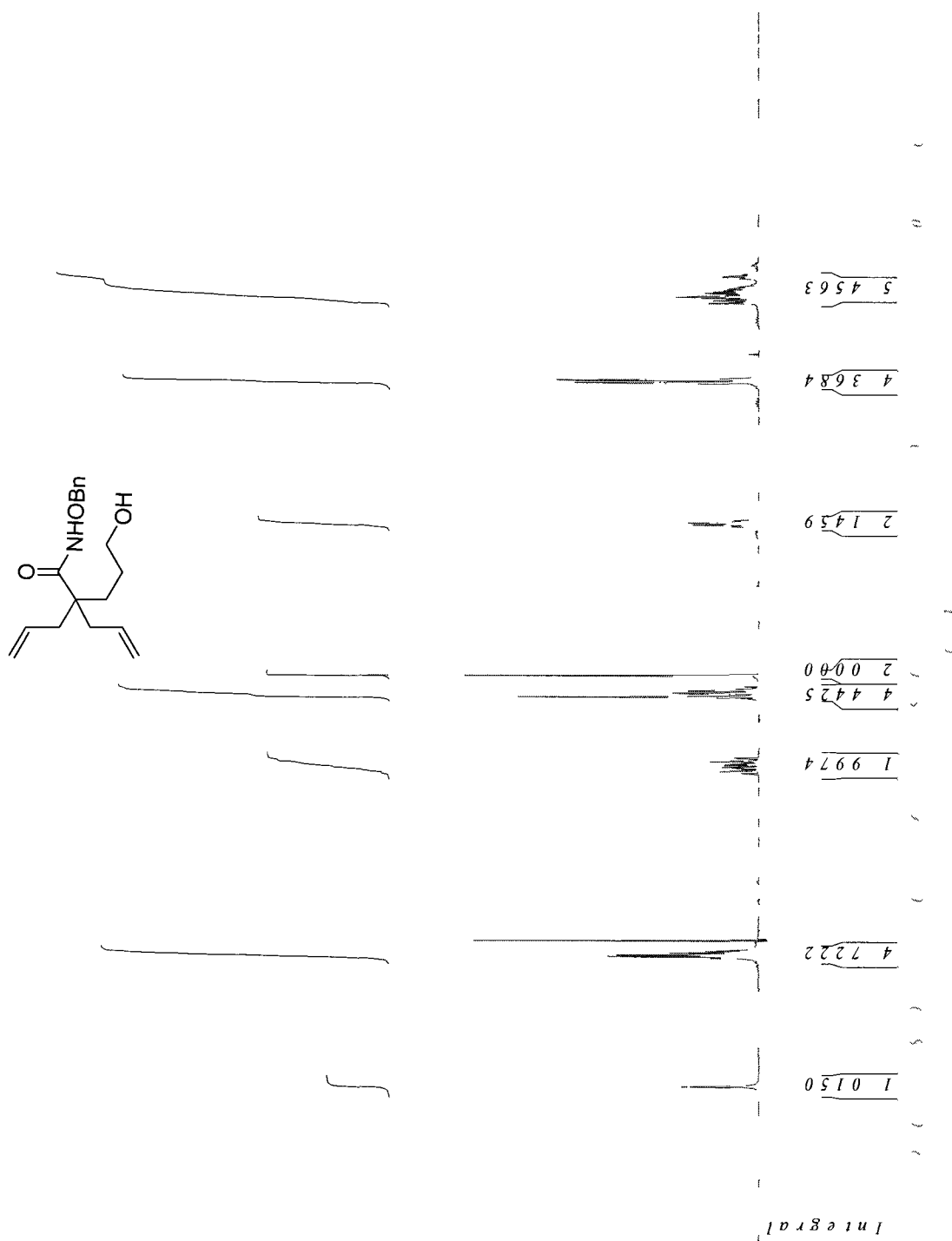
3,3-Diallyl-1-(benzyloxy)piperidin-2-one (448)



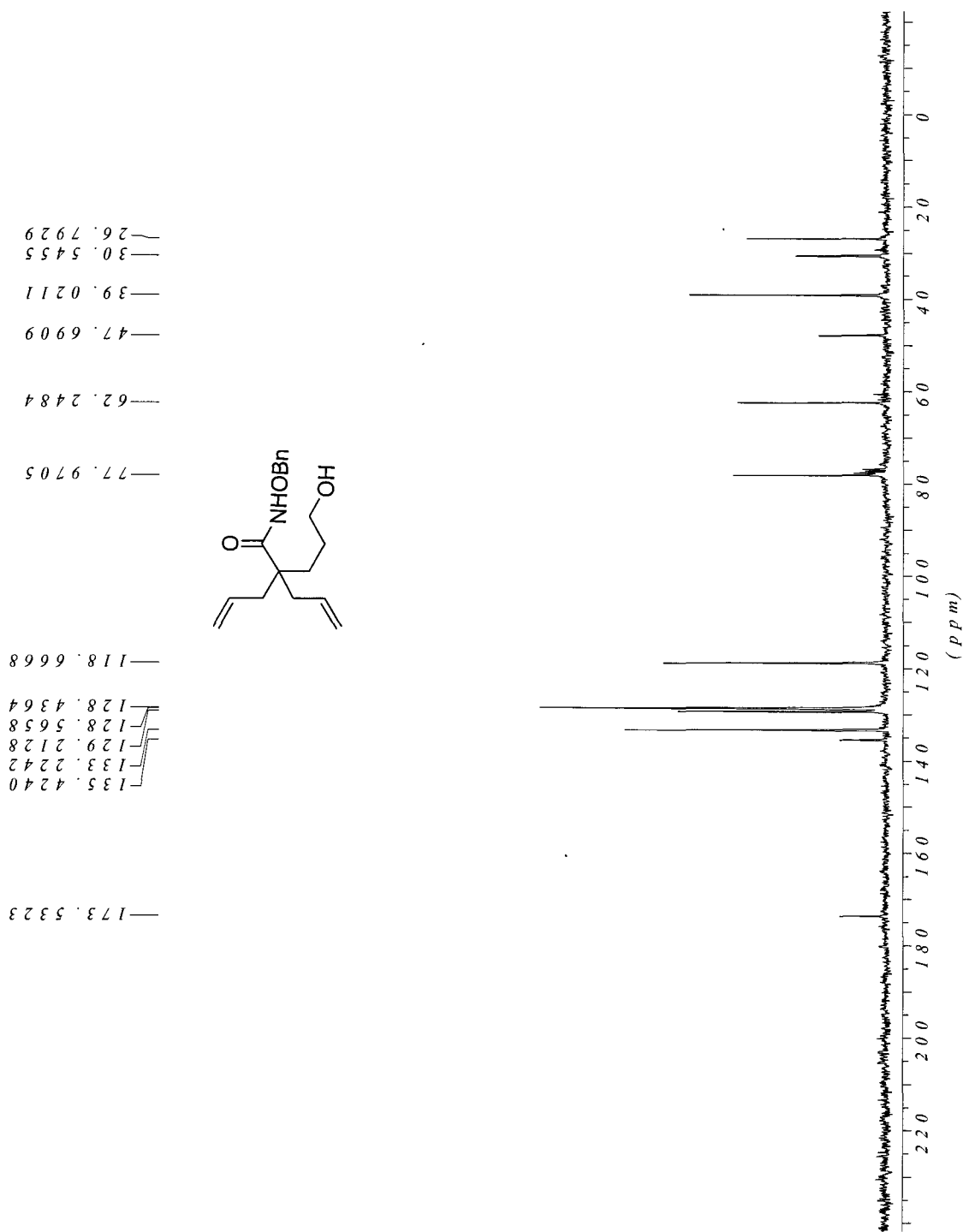
3,3-Diallyltetrahydropyran-2-one (450)



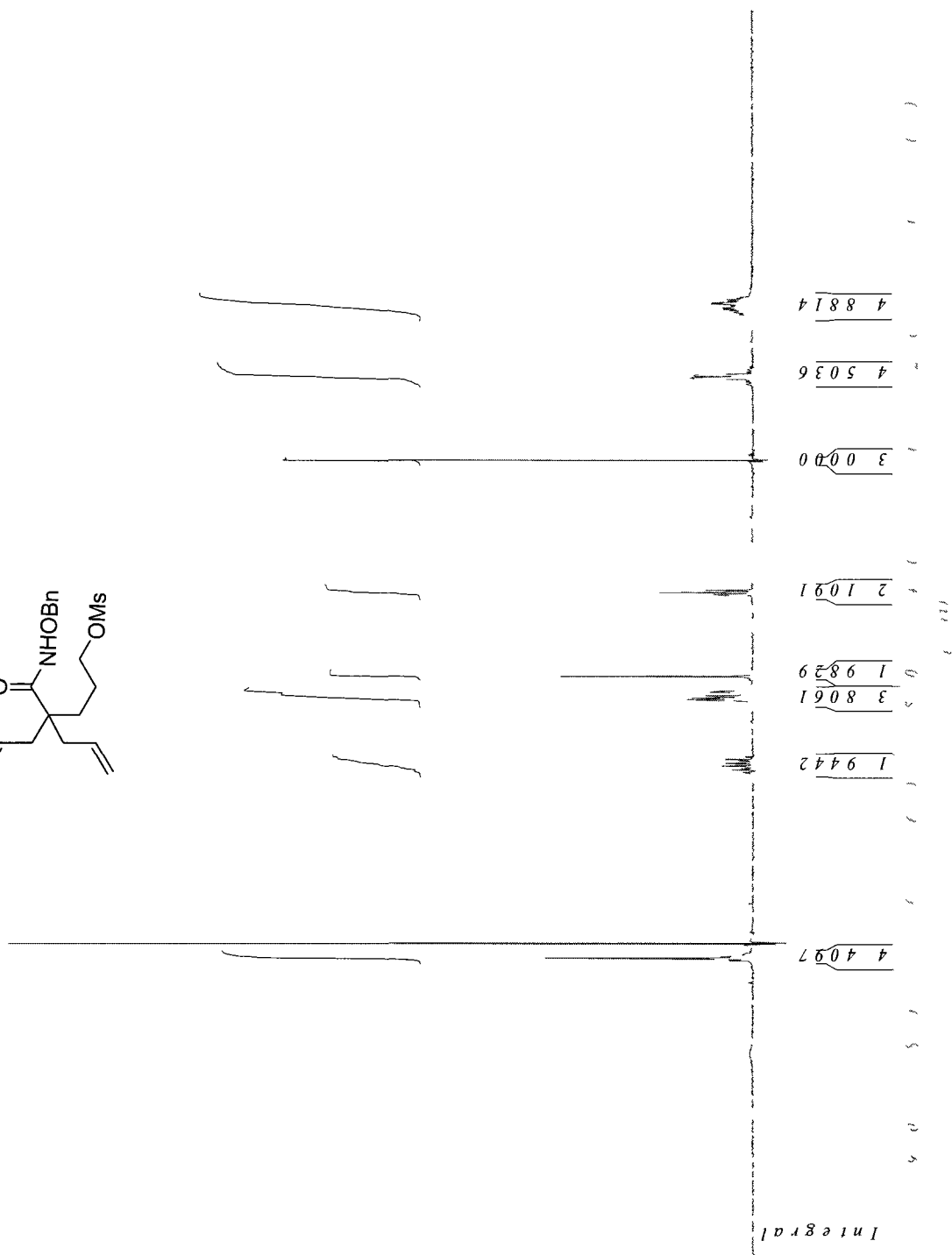
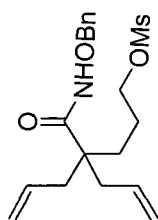
2,2-Diallyl-N-benzyloxy-5-hydroxypentanamide (451)



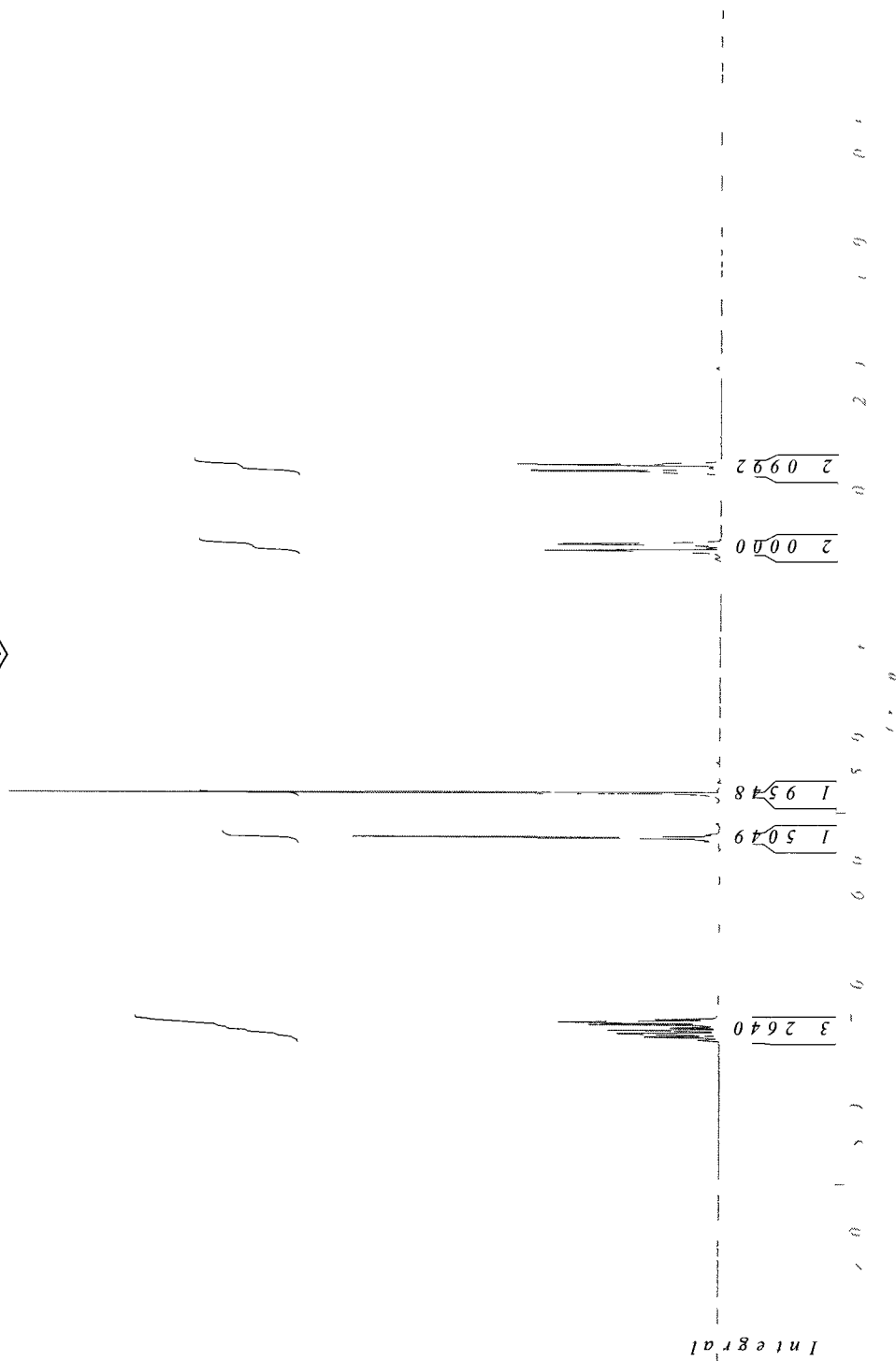
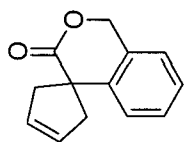
2,2-Diallyl-N-benzyloxy-5-hydroxypentanamide (451)



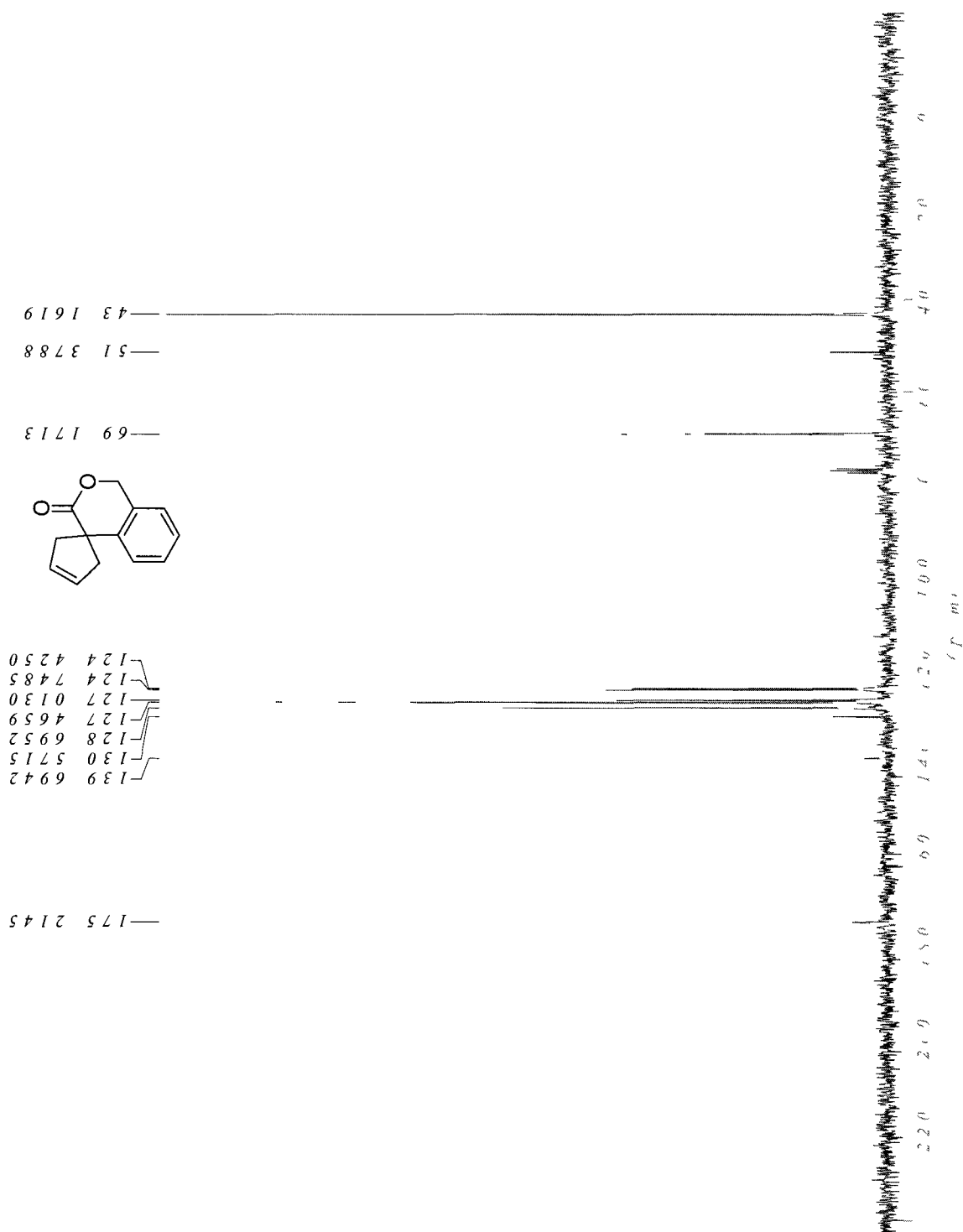
2,2-Diallyl-N-benzyloxy-5-mesyloxypentanamide (452)



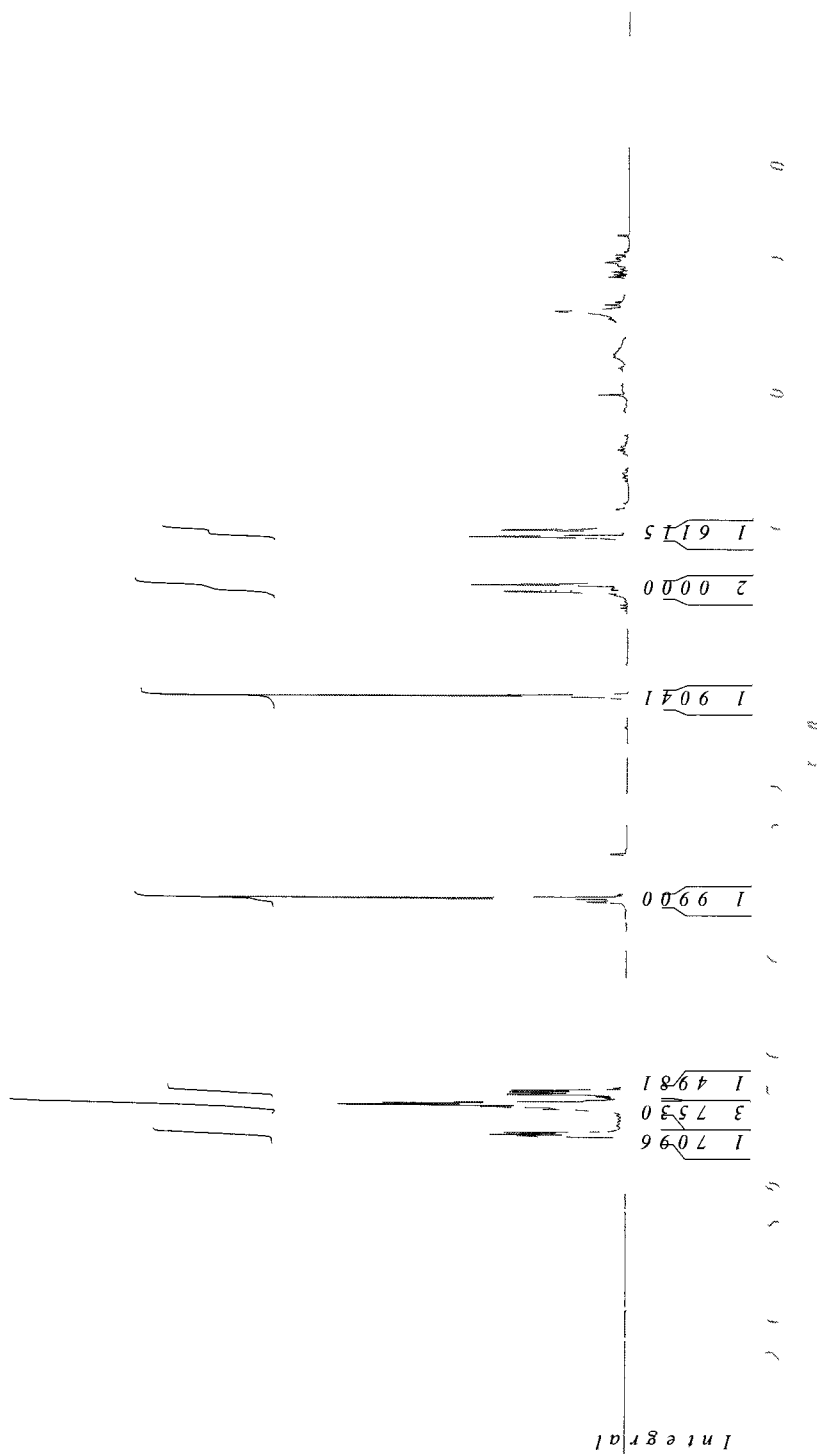
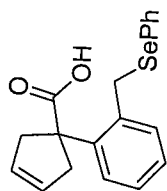
Spirocyclic lactone (454)



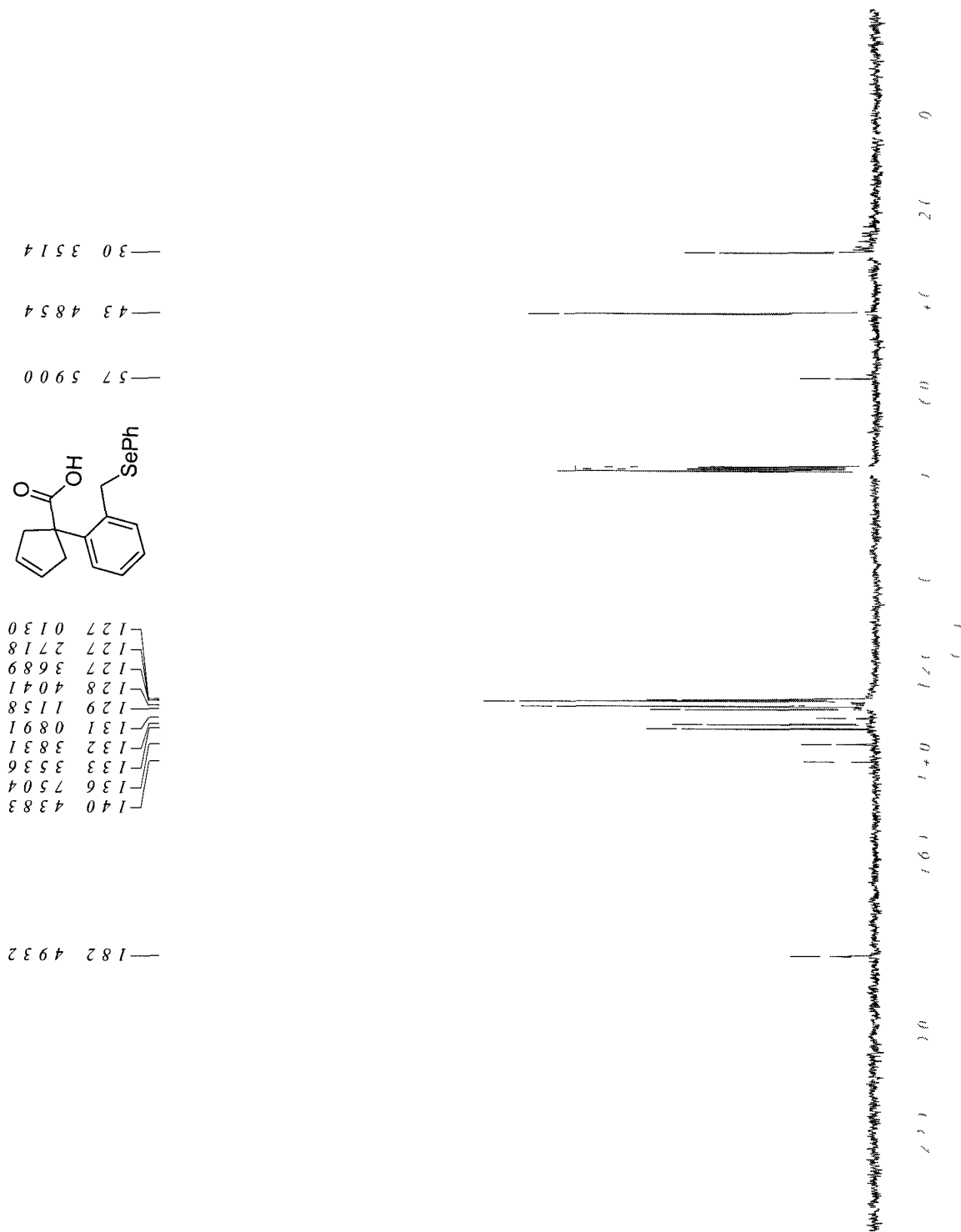
Spirocyclic lactone (454)



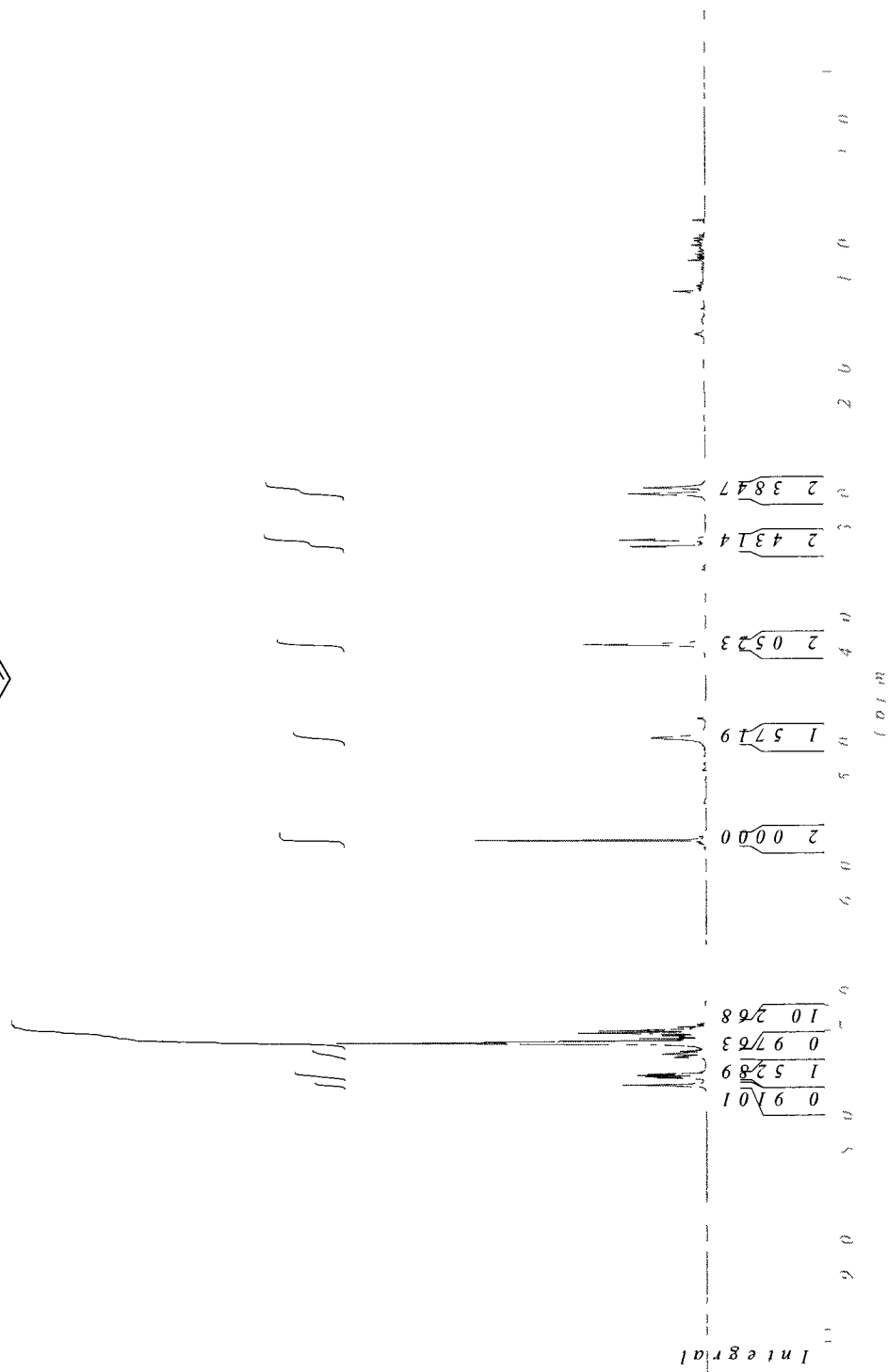
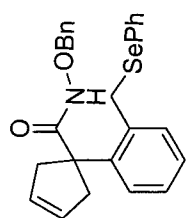
Phenylselenenylcarboxylic acid (469)



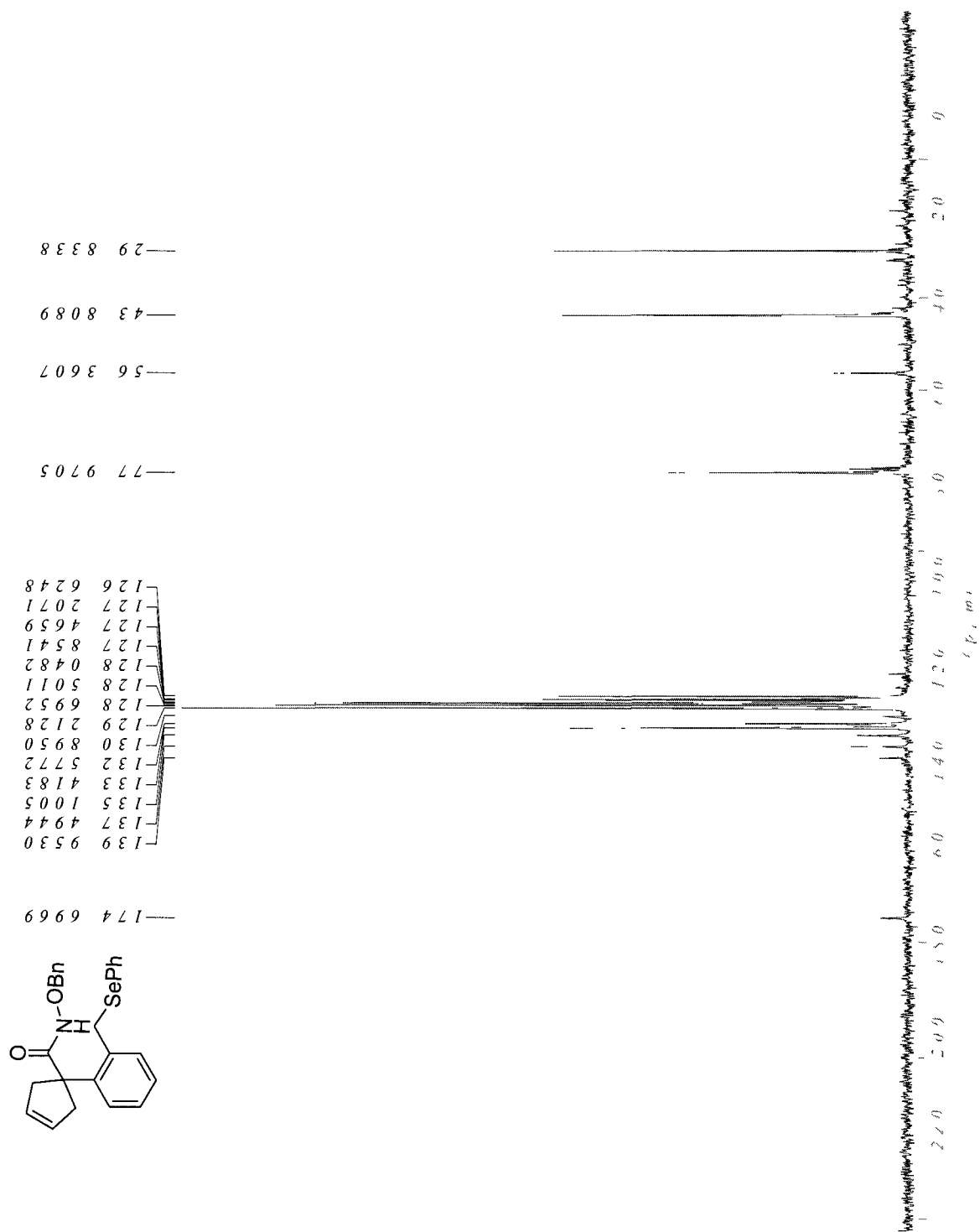
Phenylselenenylcarboxylic acid (469)



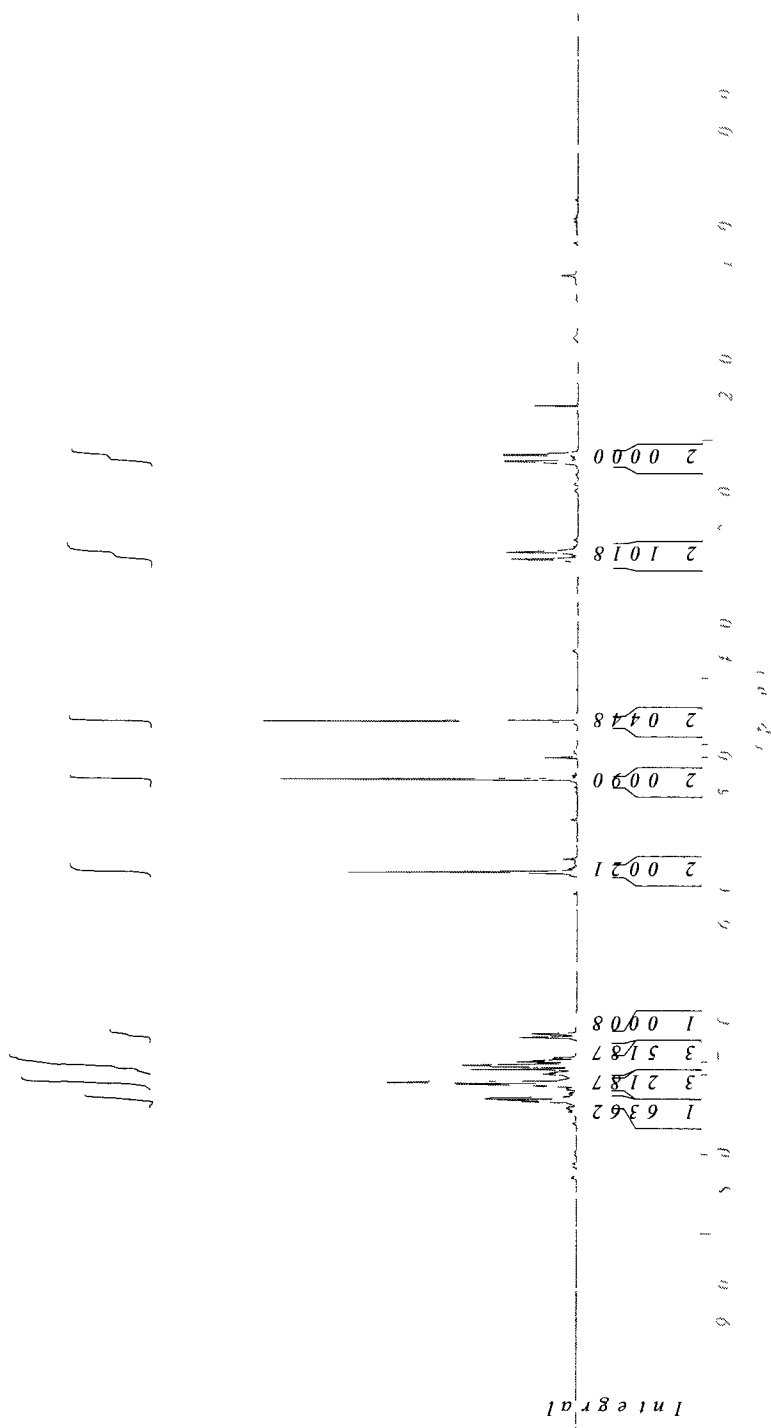
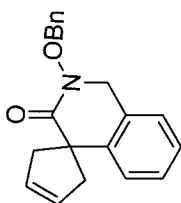
Phenylselenenylcarboxamide (470)



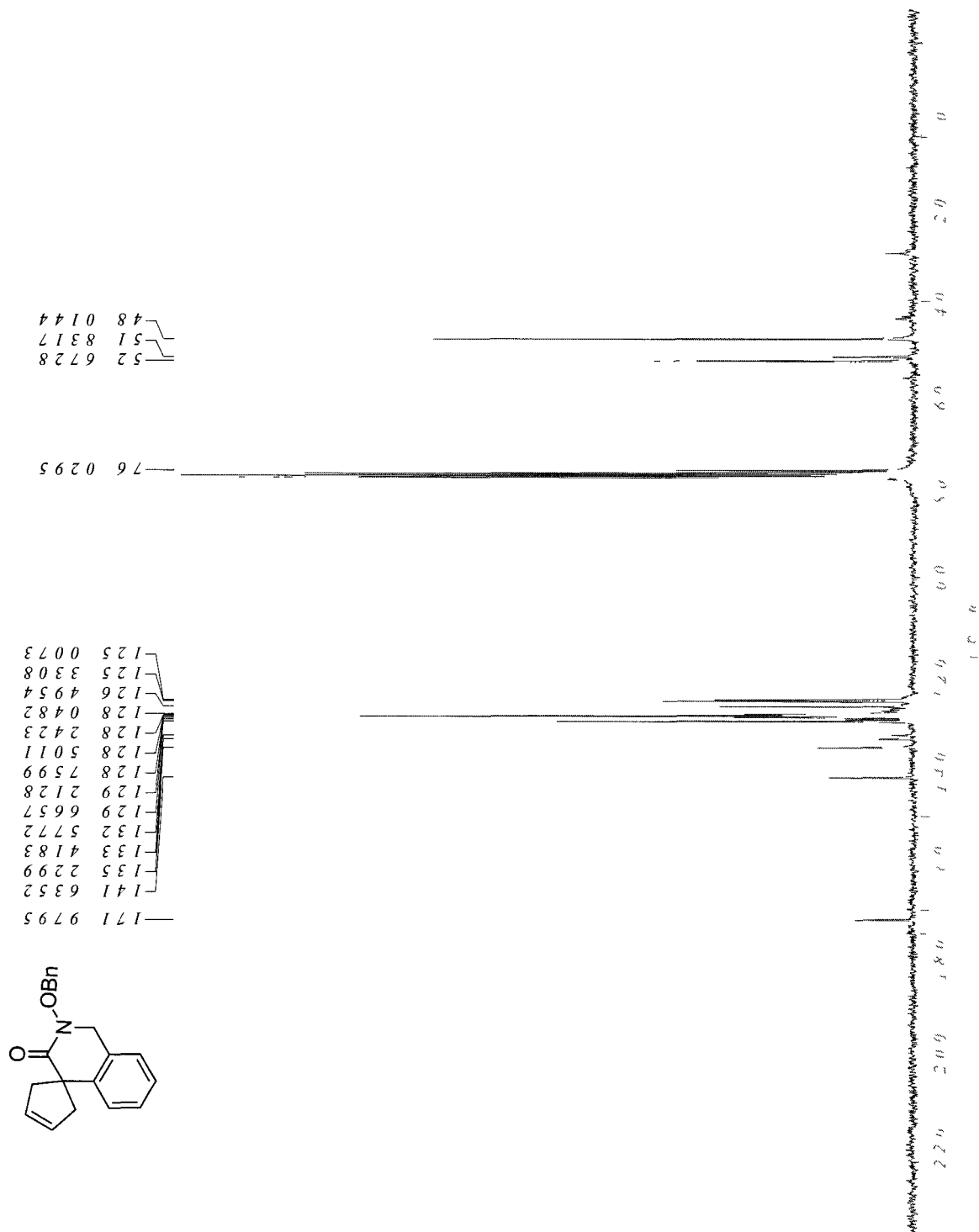
Phenylselenenylcarboxamide (470)



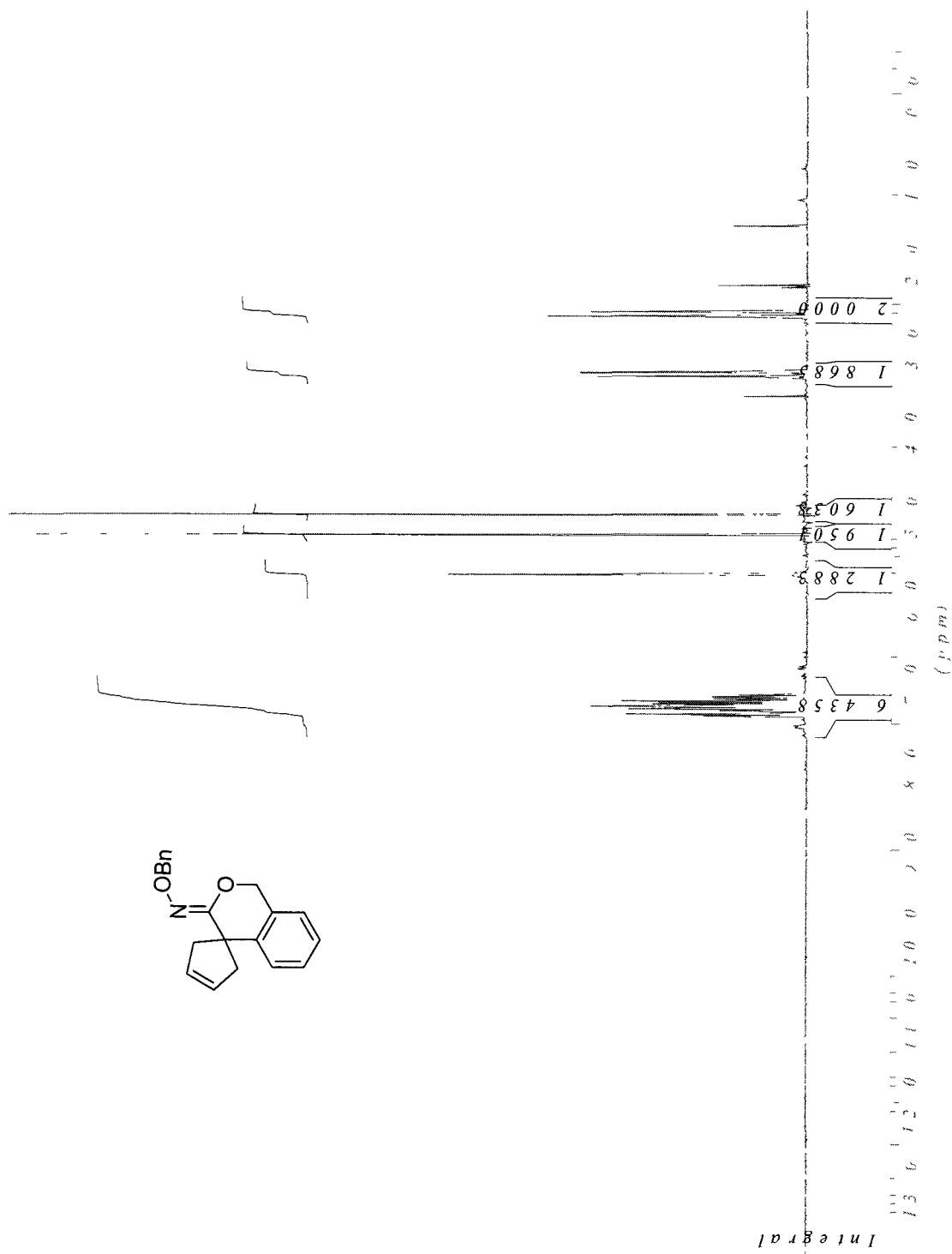
(Benzyloxy)piperidin-2-one (471)



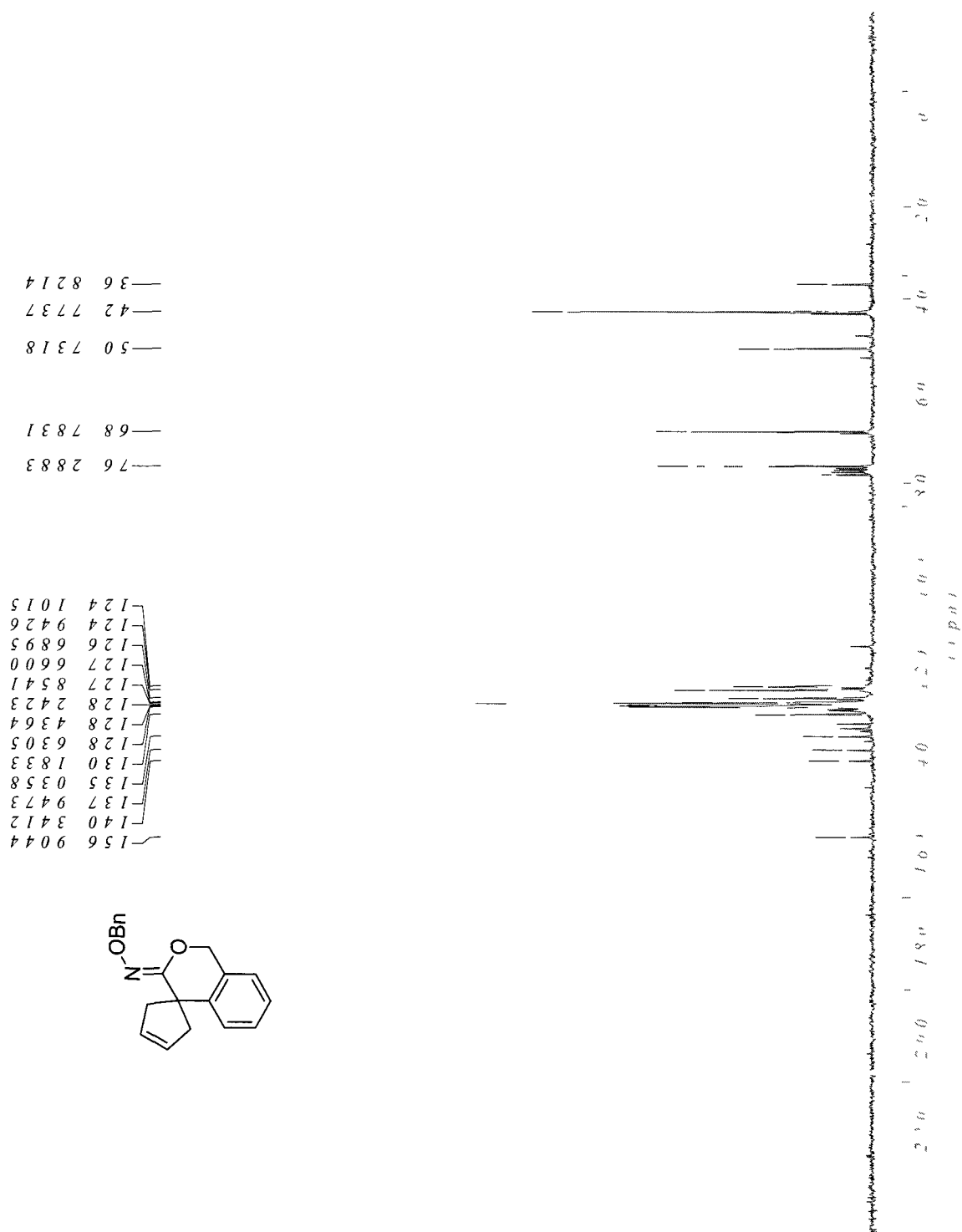
(Benzyloxy)piperidin-2-one (471)



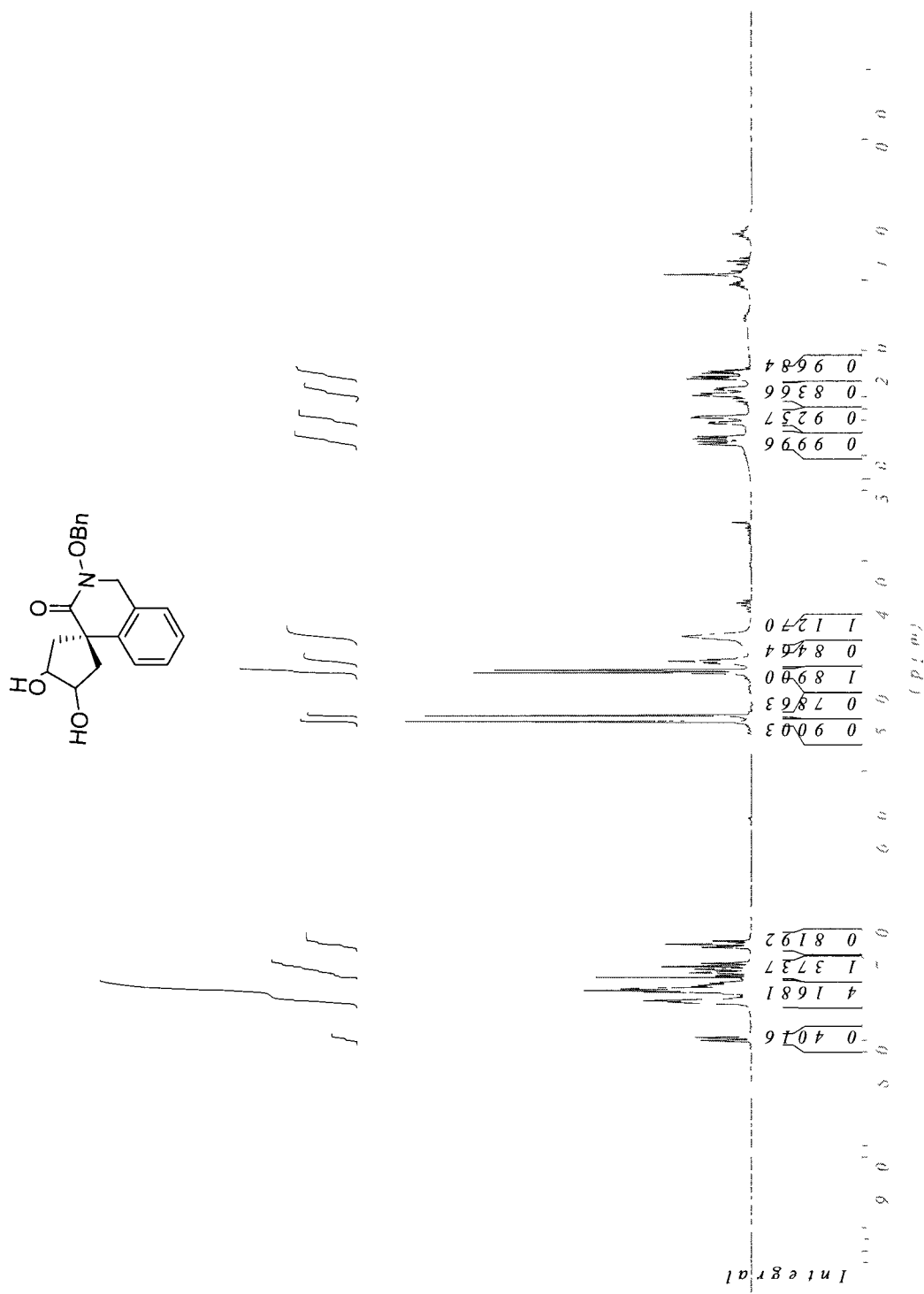
Iminoether (472)



Iminoether (472)



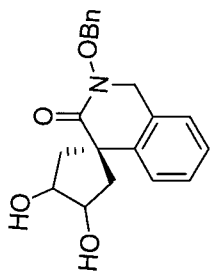
Diols (474)



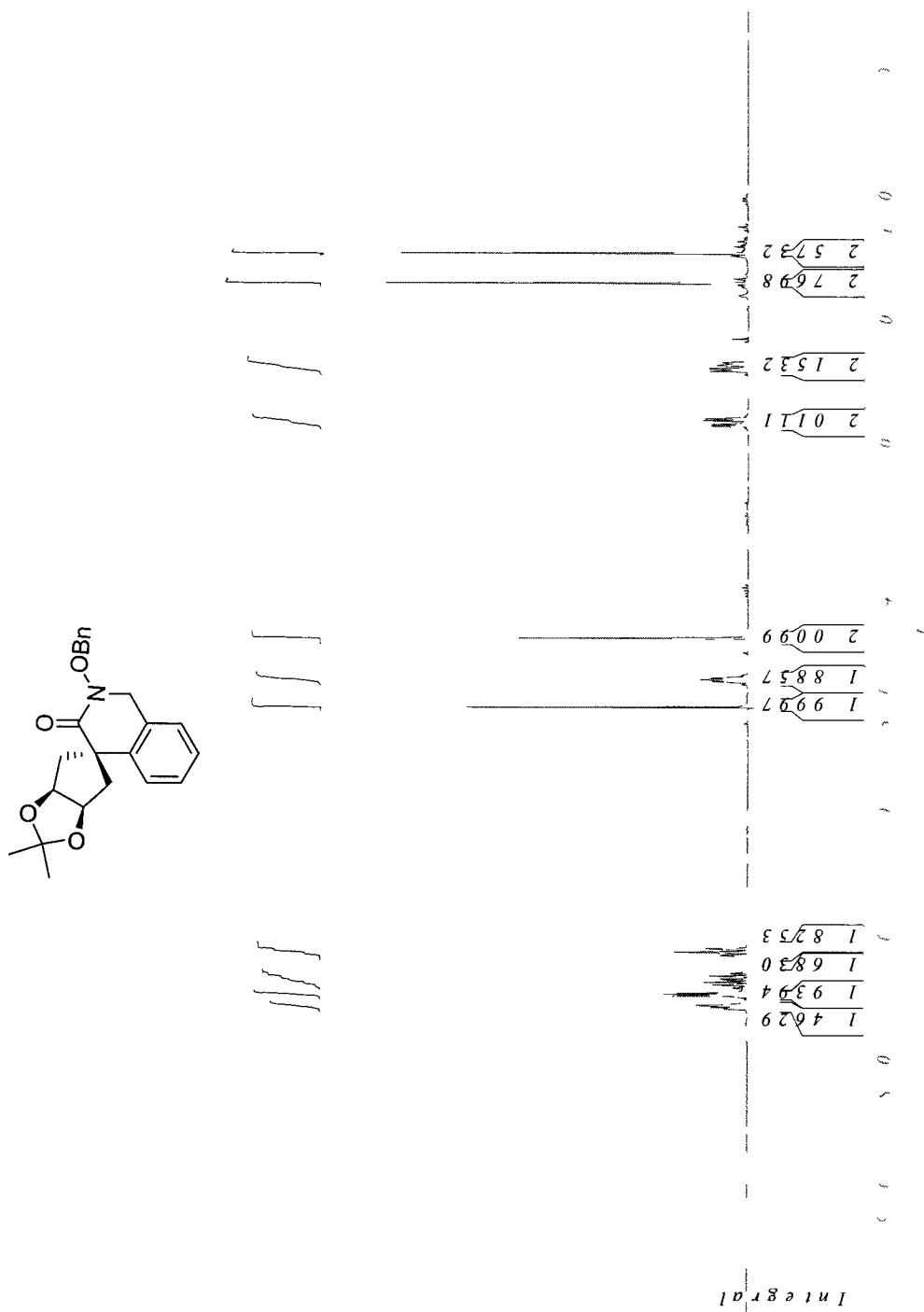
Diols (474)

77 5176
77 0971
76 6765
76 1266
76 0295
75 1561
73 8621
52 5434
52 4464
51 4112
51 0877
46 6881
45 6529

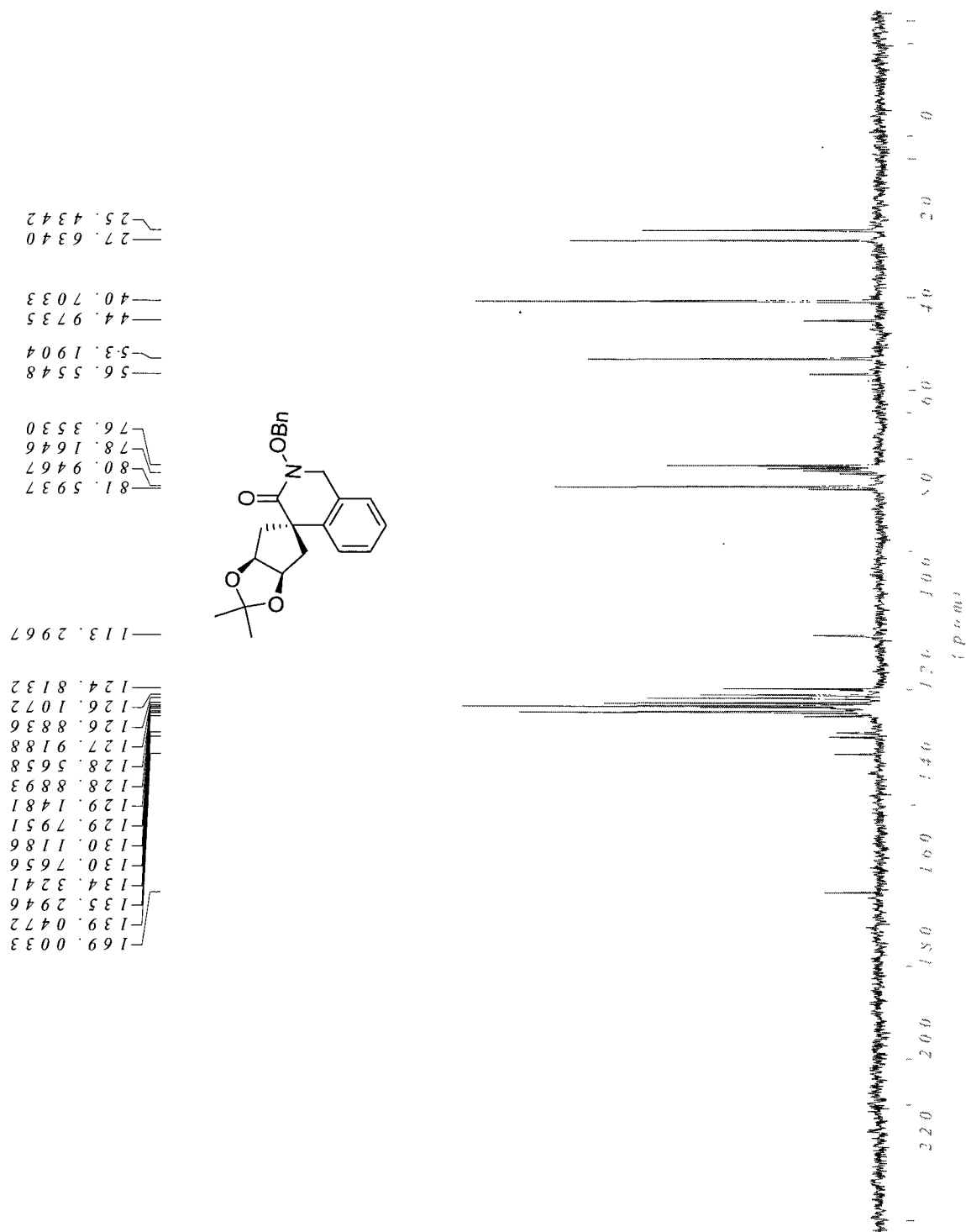
173 5970
172 6588
140 3412
139 8883
134 9711
134 4859
129 6334
129 5687
129 1158
128 8570
128 6629
128 5658
128 4041
128 2423
127 8865
127 4012
126 9160
126 4631
125 8808
125 1367
124 6515



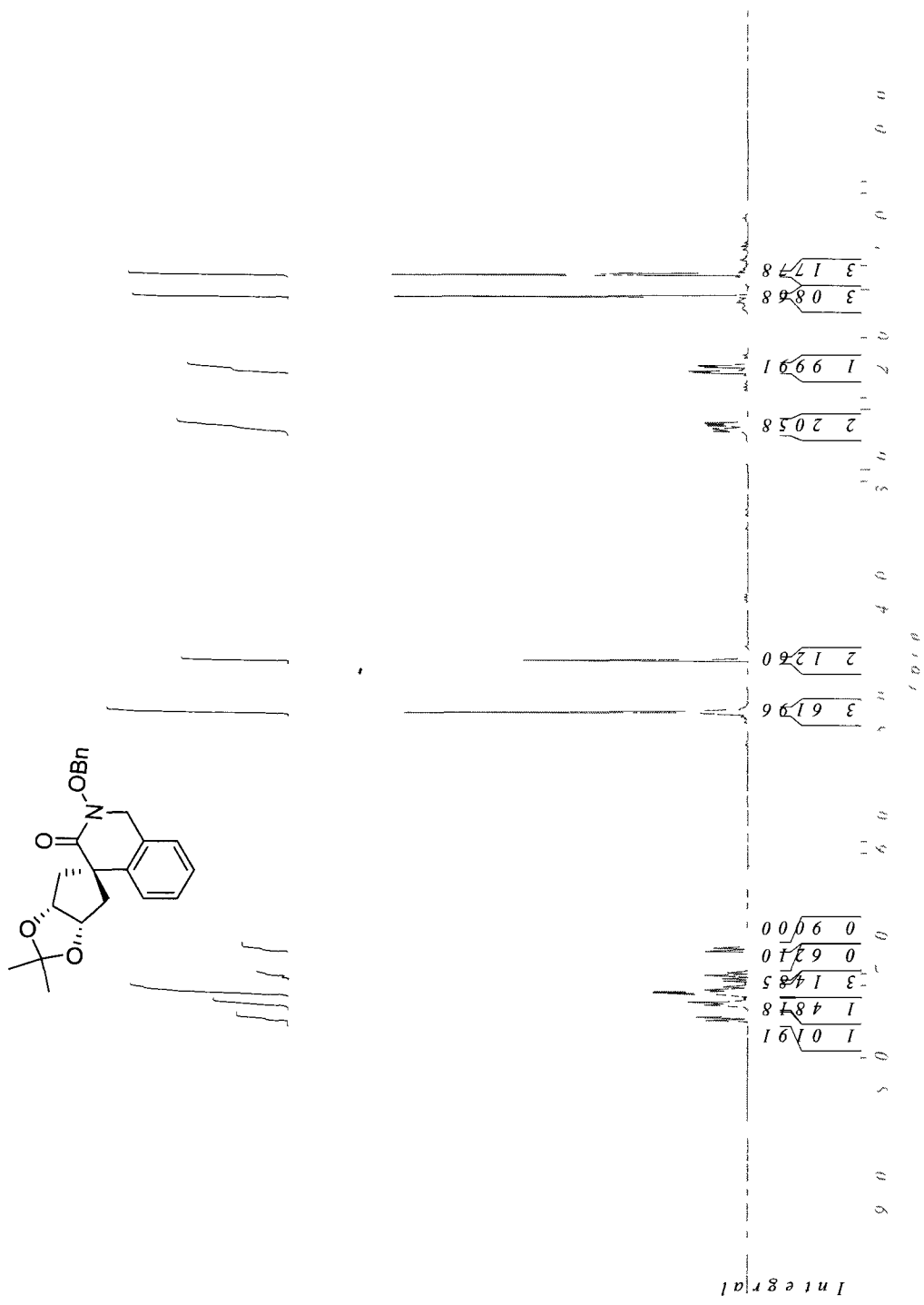
Dimethylacetal (475)



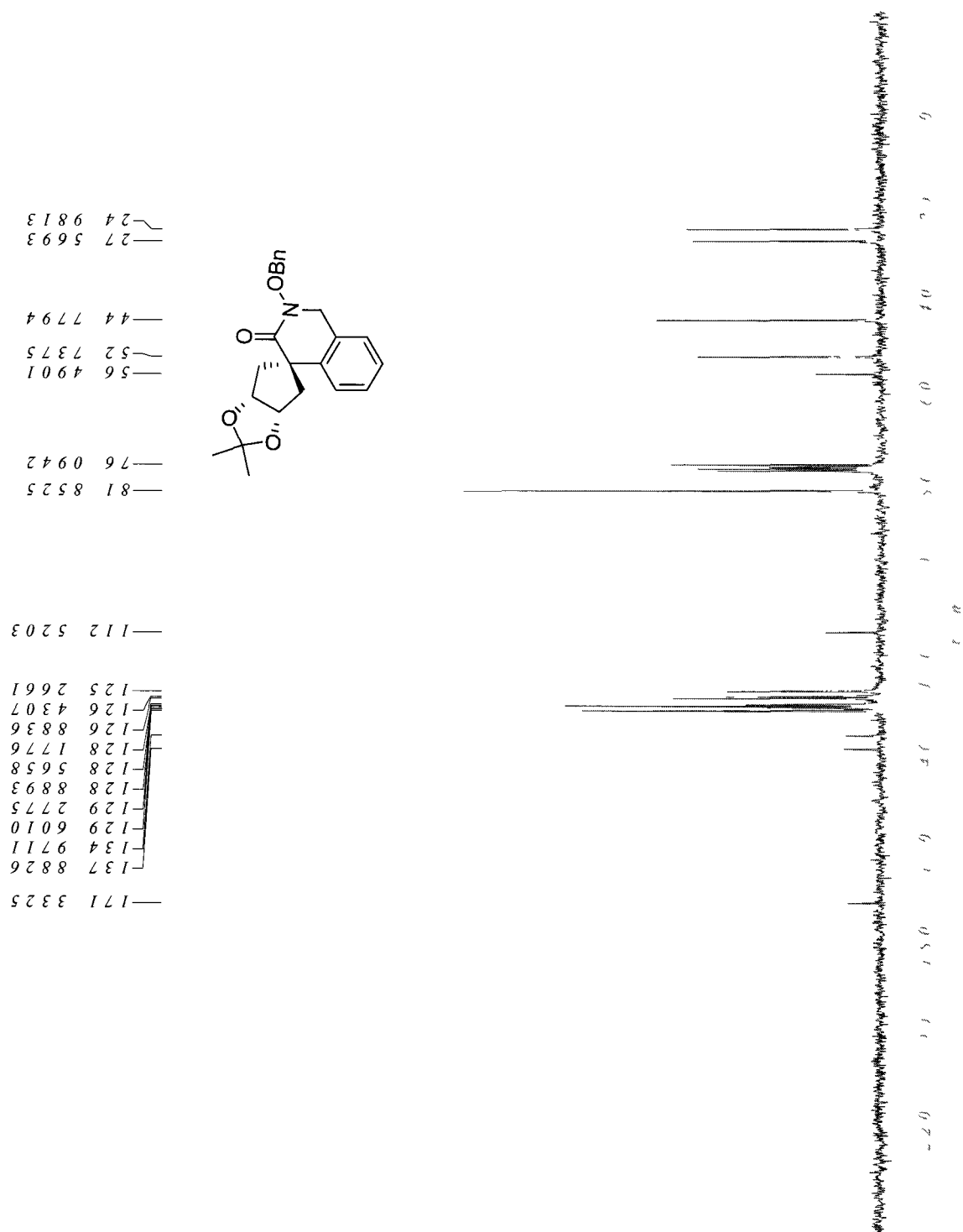
Dimethylacetal (475)



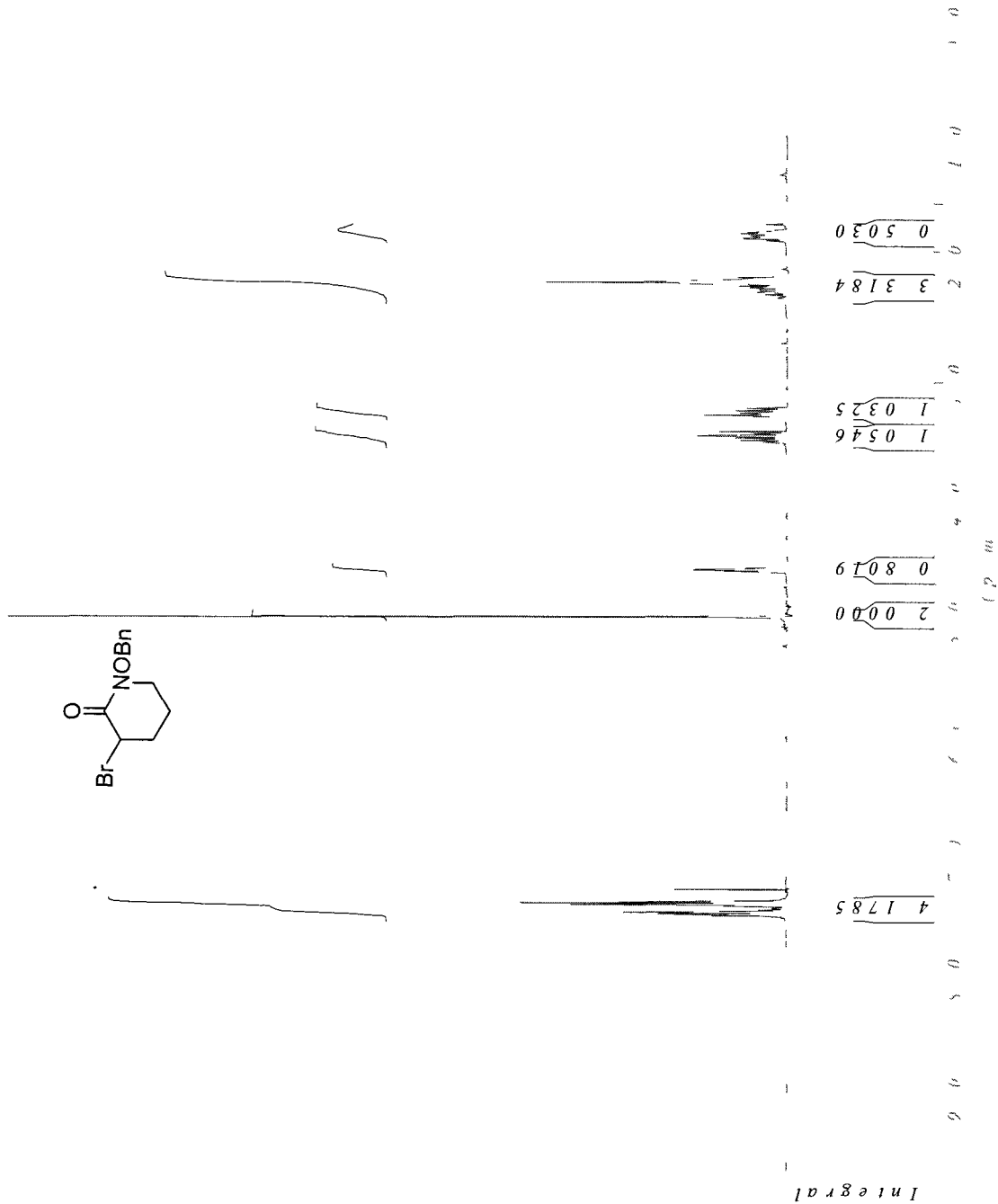
Dimethylacetal (476)



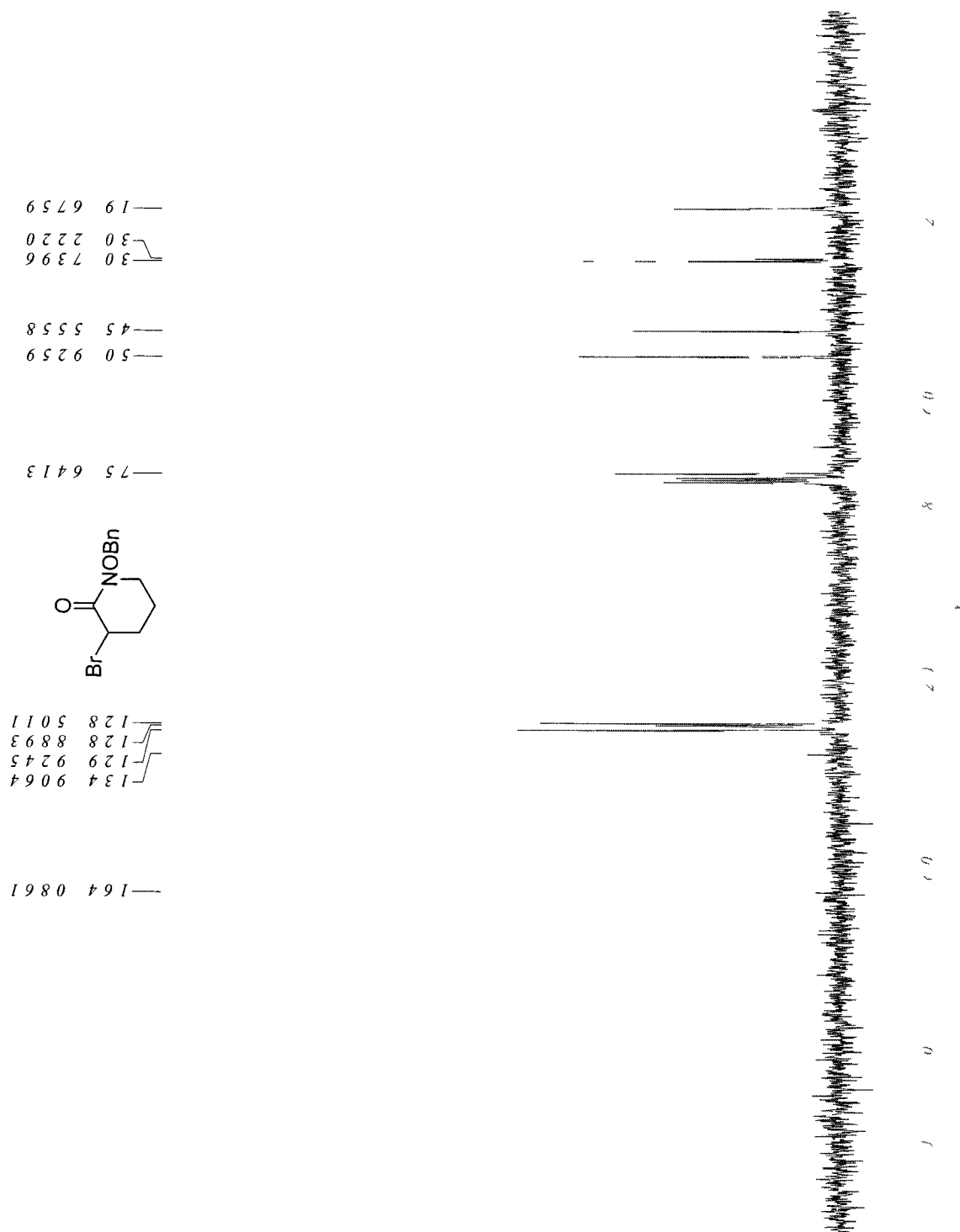
Dimethylacetal (476)



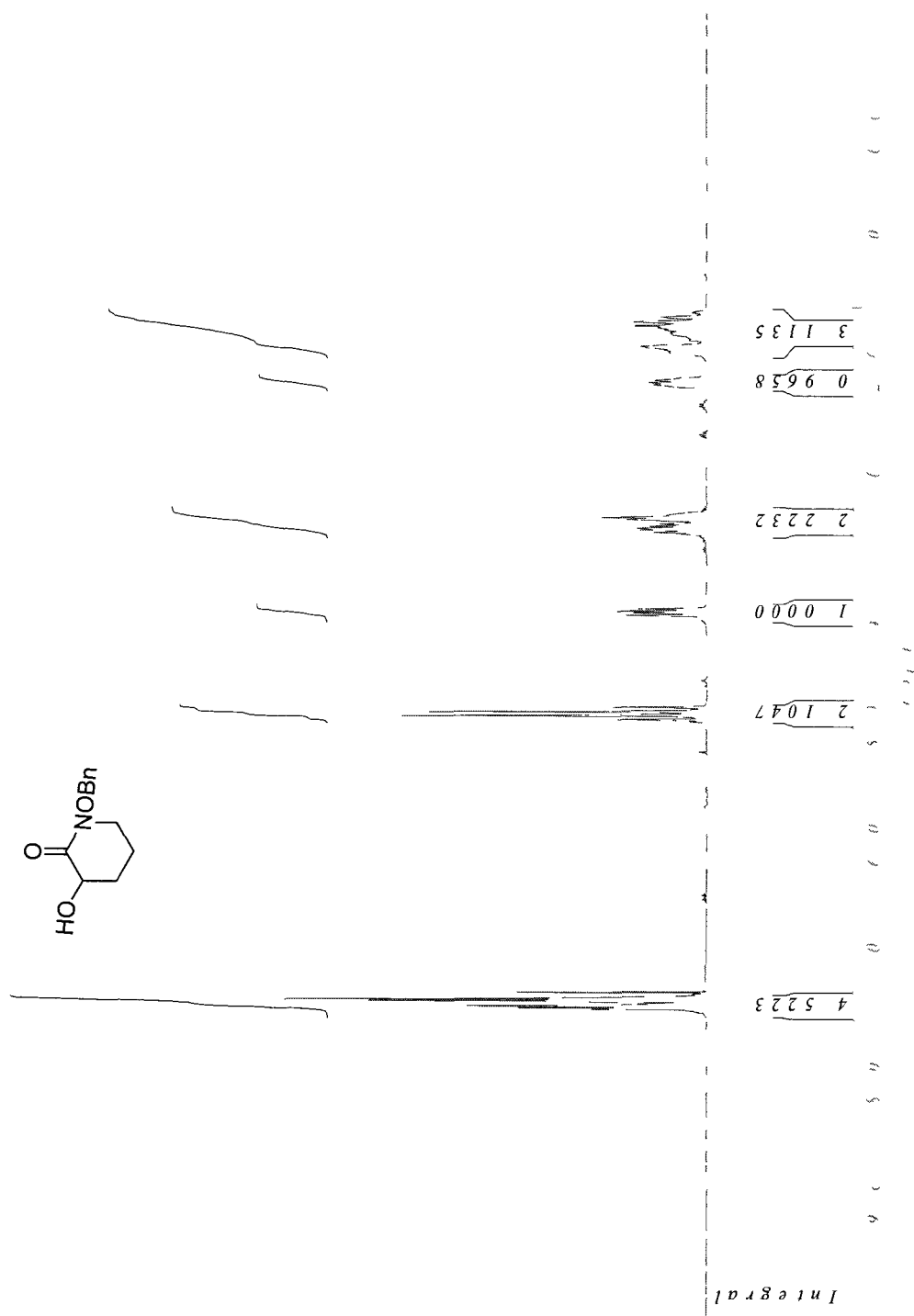
1-(Benzyloxy)-3-bromopiperidin-2-one (477)



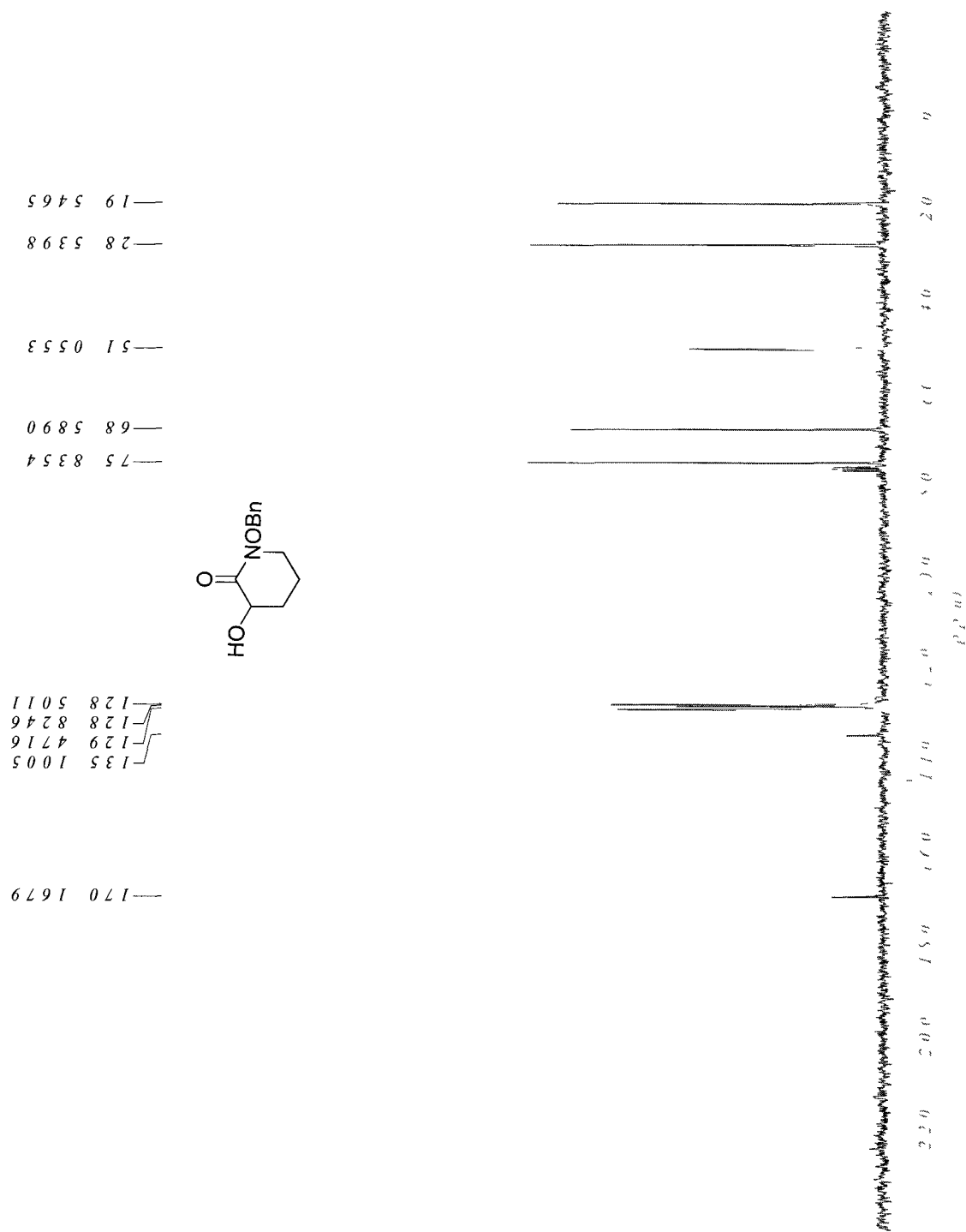
1-(Benzyloxy)-3-bromopiperidin-2-one (477)



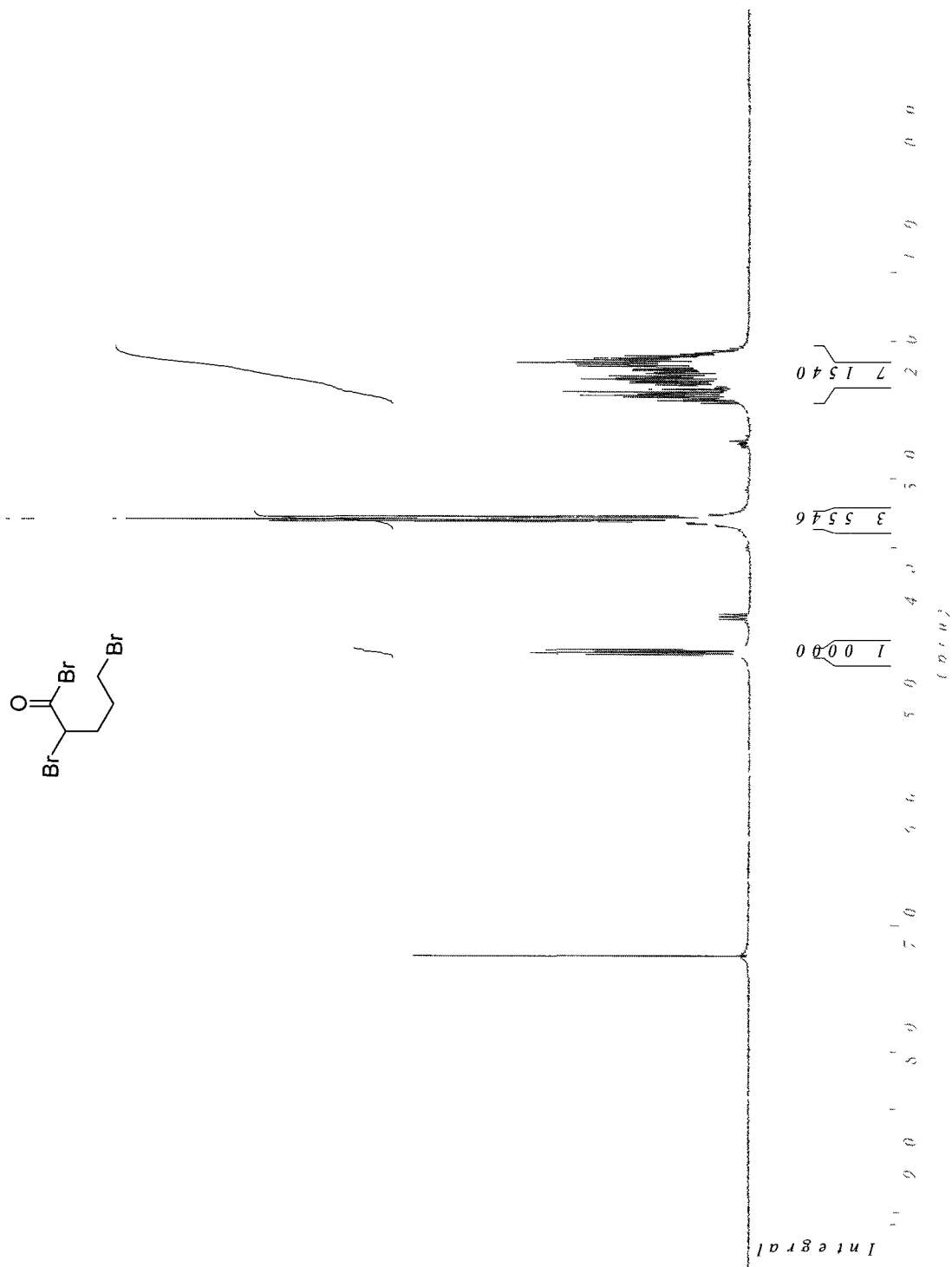
1-(Benzyloxy)-3-hydroxypiperidin-2-one (478)



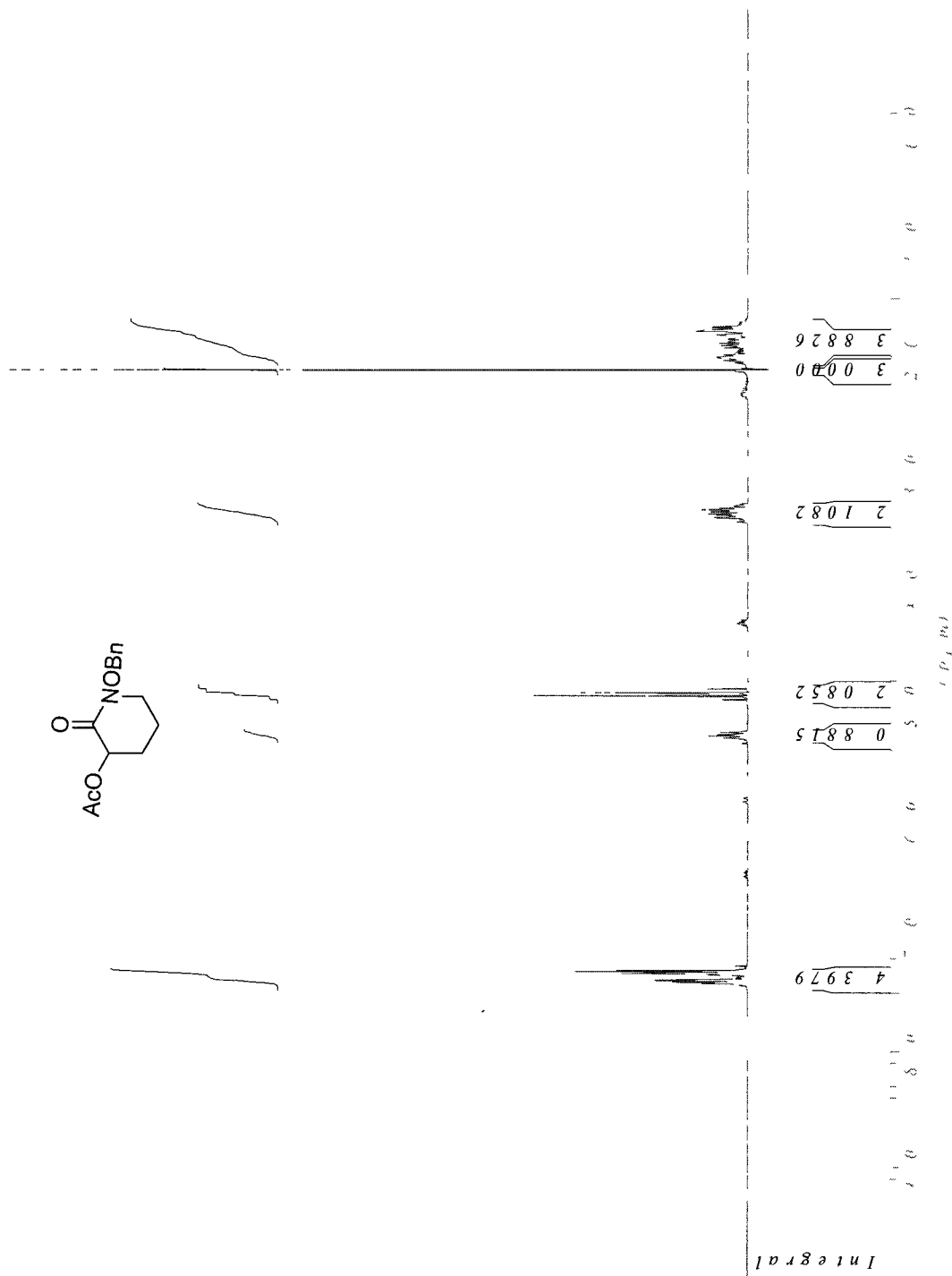
1-(Benzyloxy)-3-hydroxypiperidin-2-one (478)



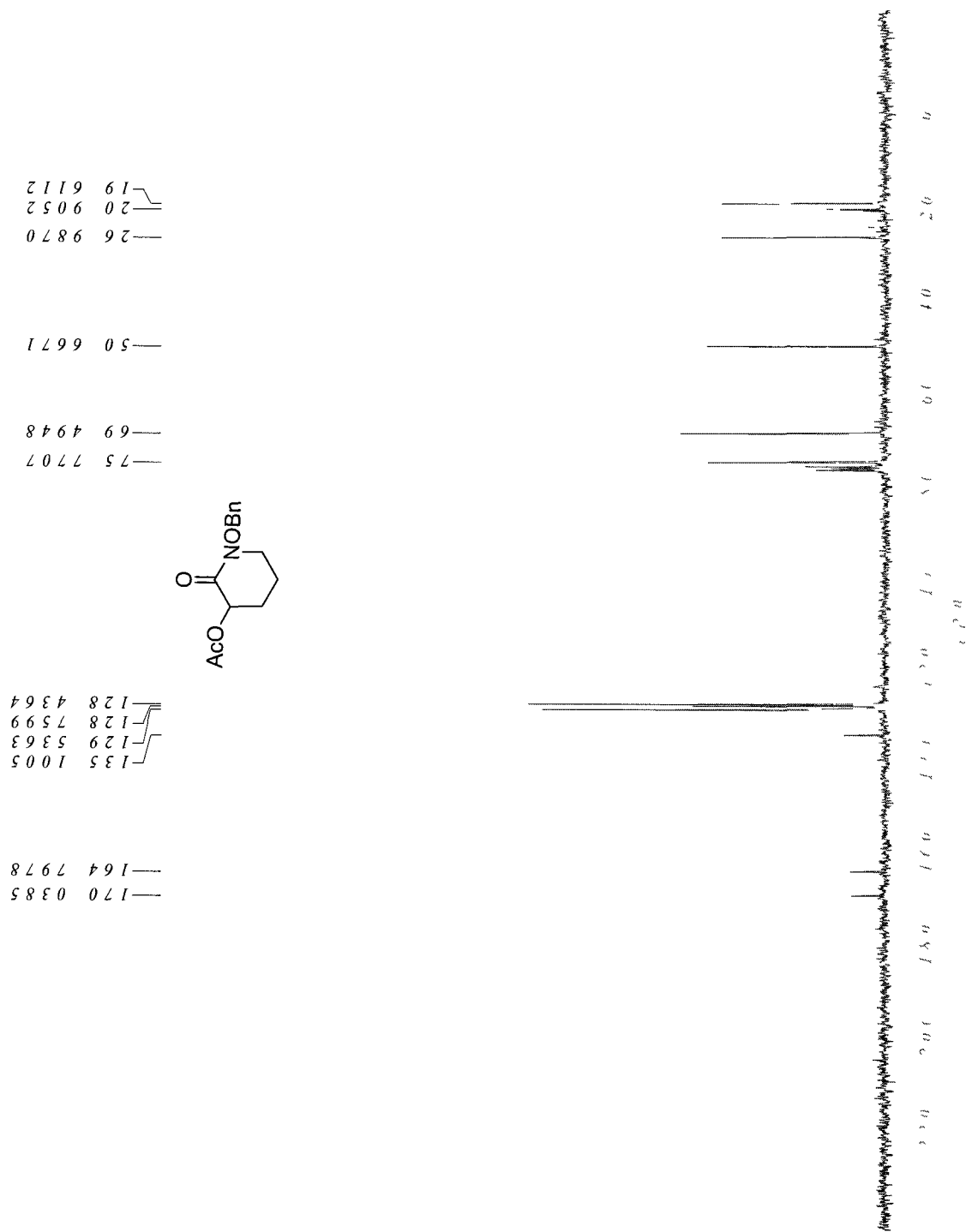
2,5-Dibromopentanoyl bromide (489)



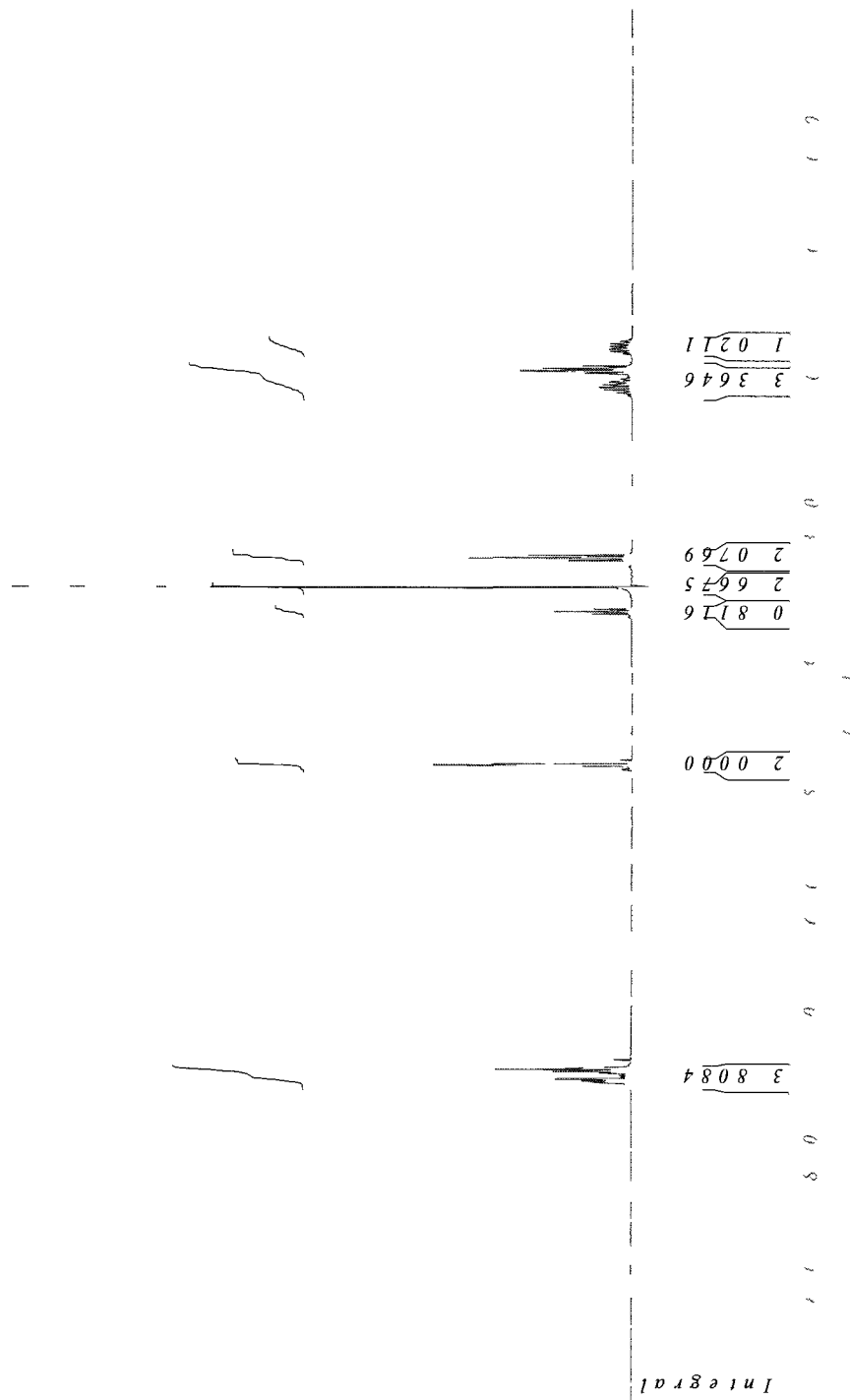
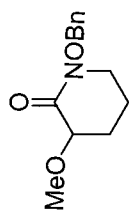
1-(Benzyloxy)-3-acetoxypiperidin-2-one (490)



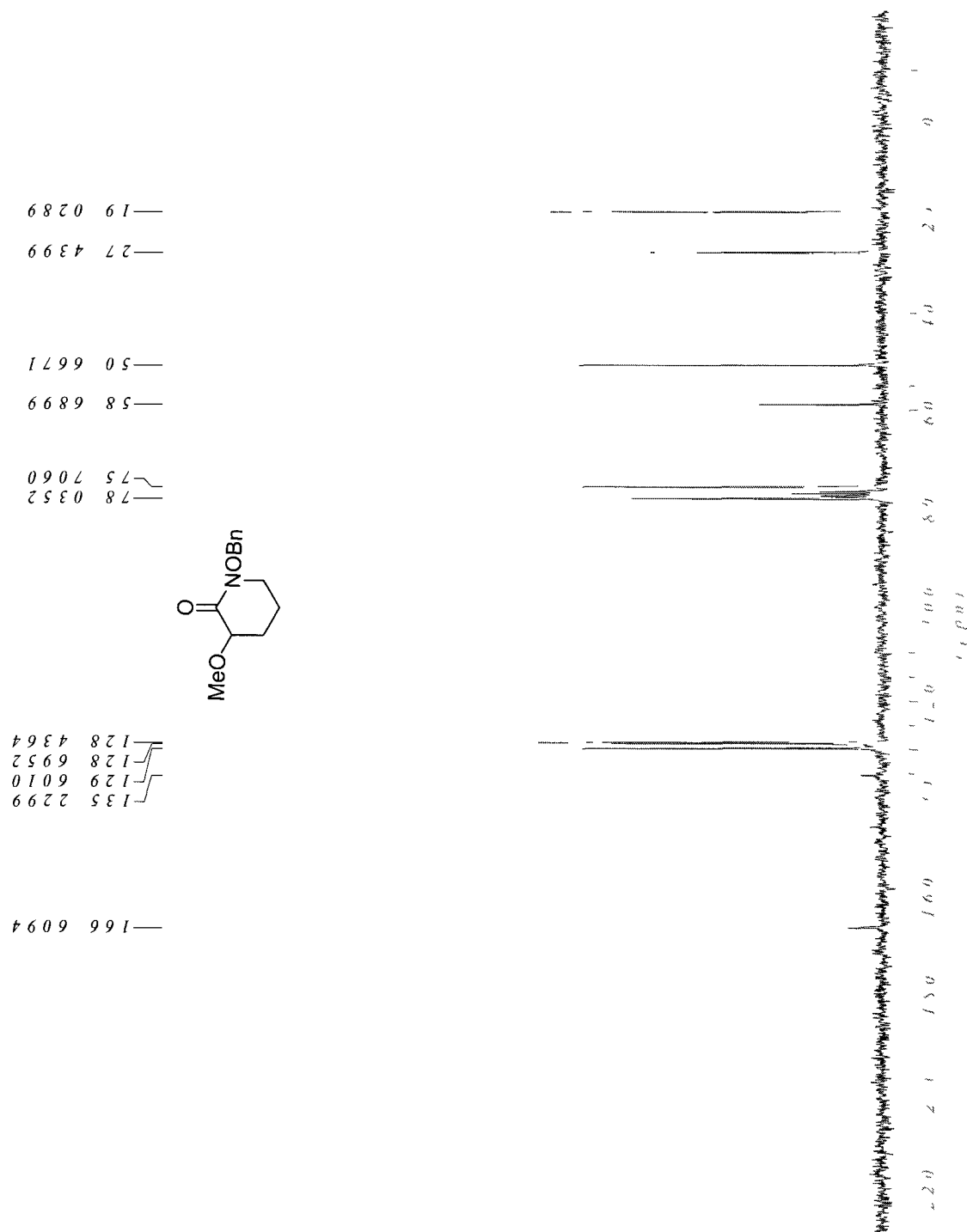
1-(Benzyloxy)-3-acetoxypiperidin-2-one (490)



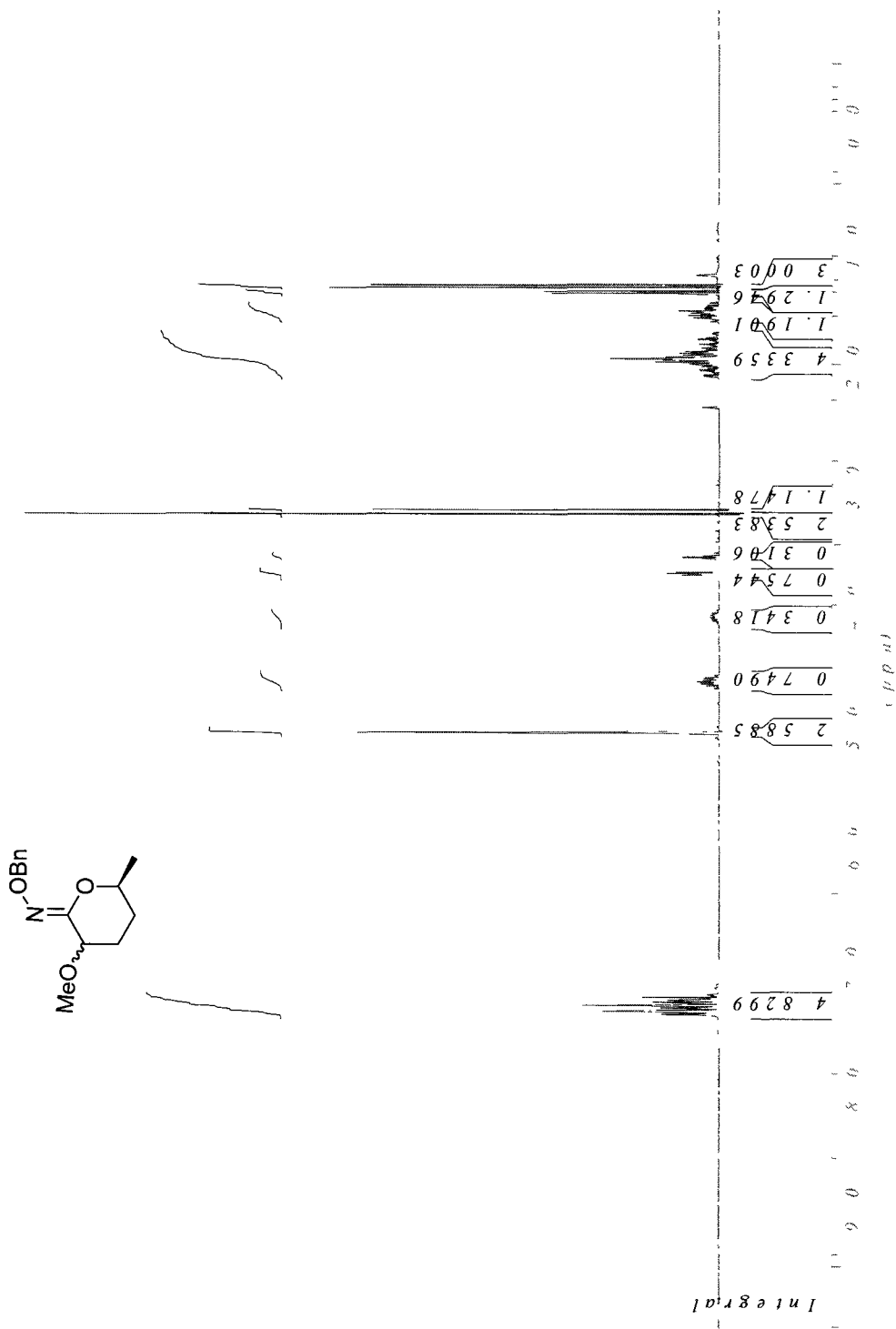
1-(Benzyloxy)-3-methoxypiperidin-2-one (491)



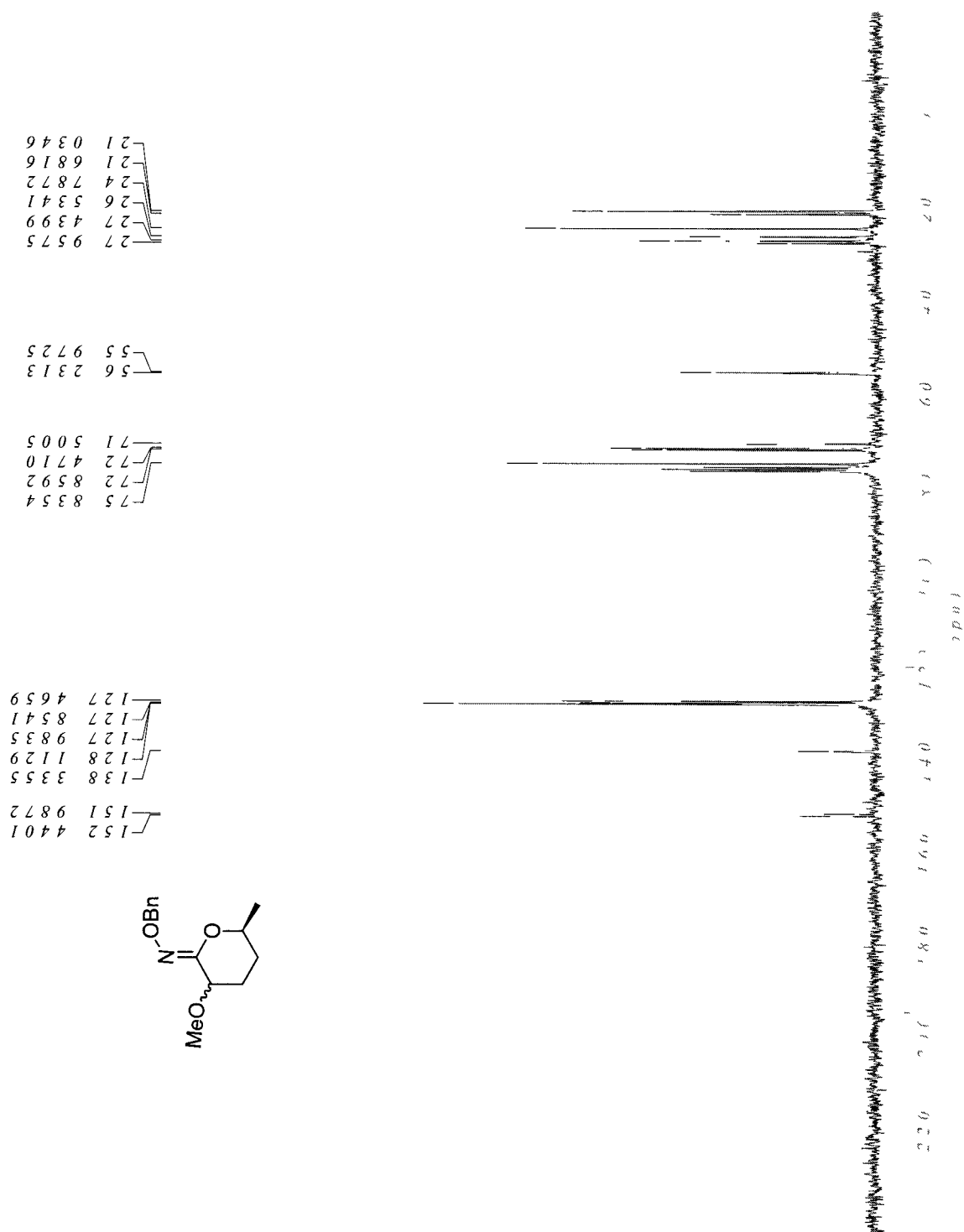
1-(Benzyloxy)-3-methoxypiperidin-2-one (491)



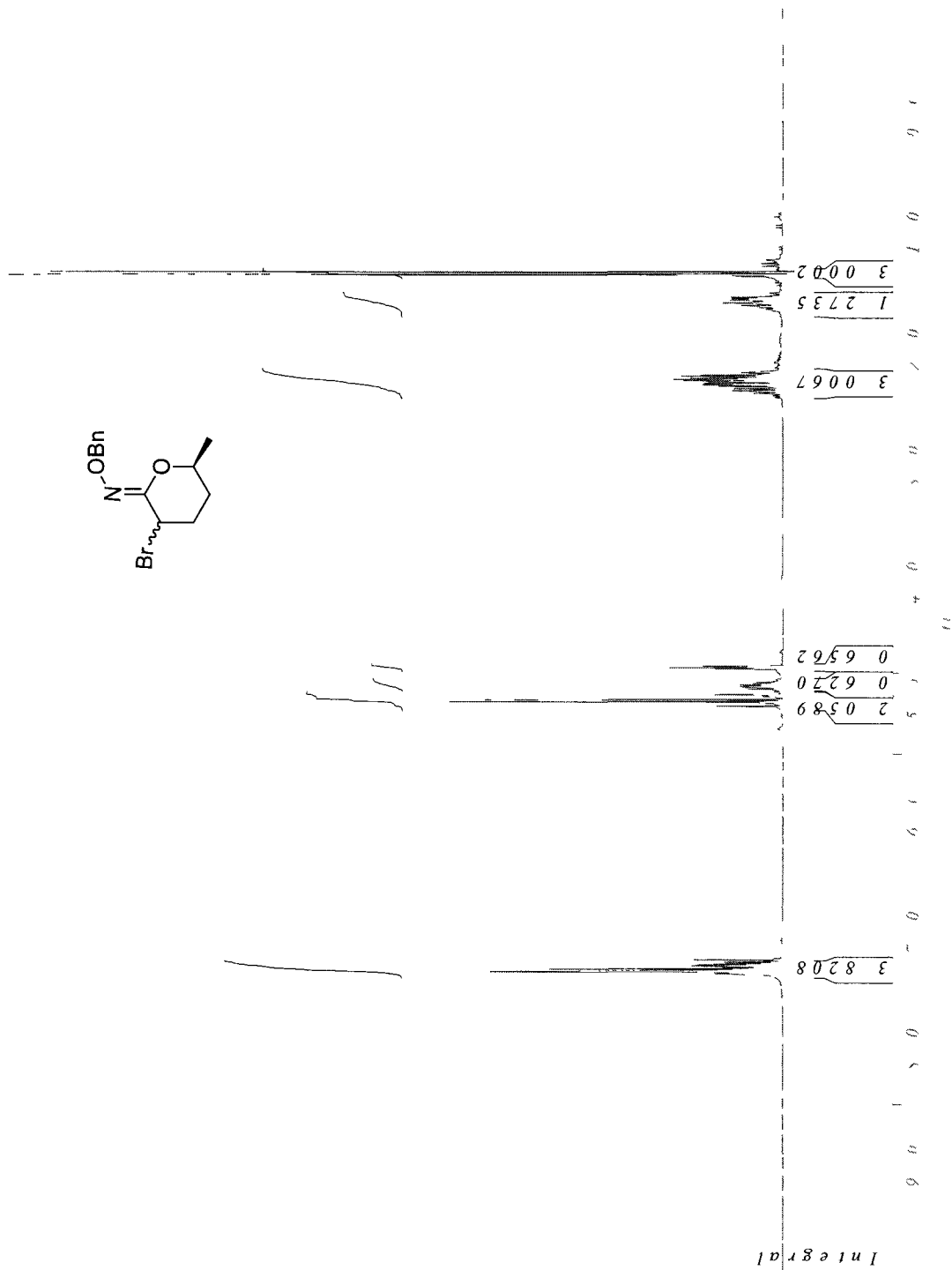
Methoxy iminoether (492/493)



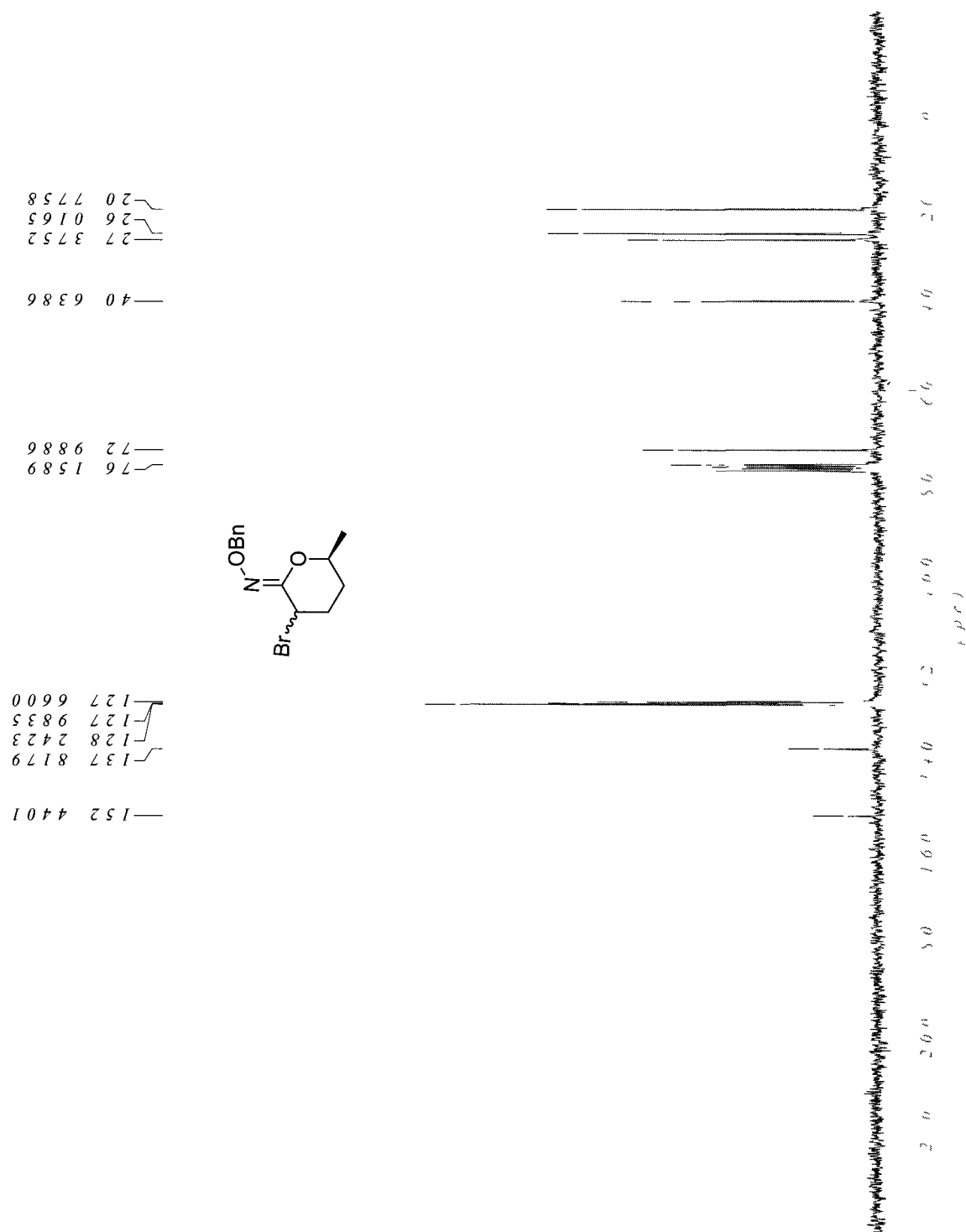
Methoxy iminoether (492/493)



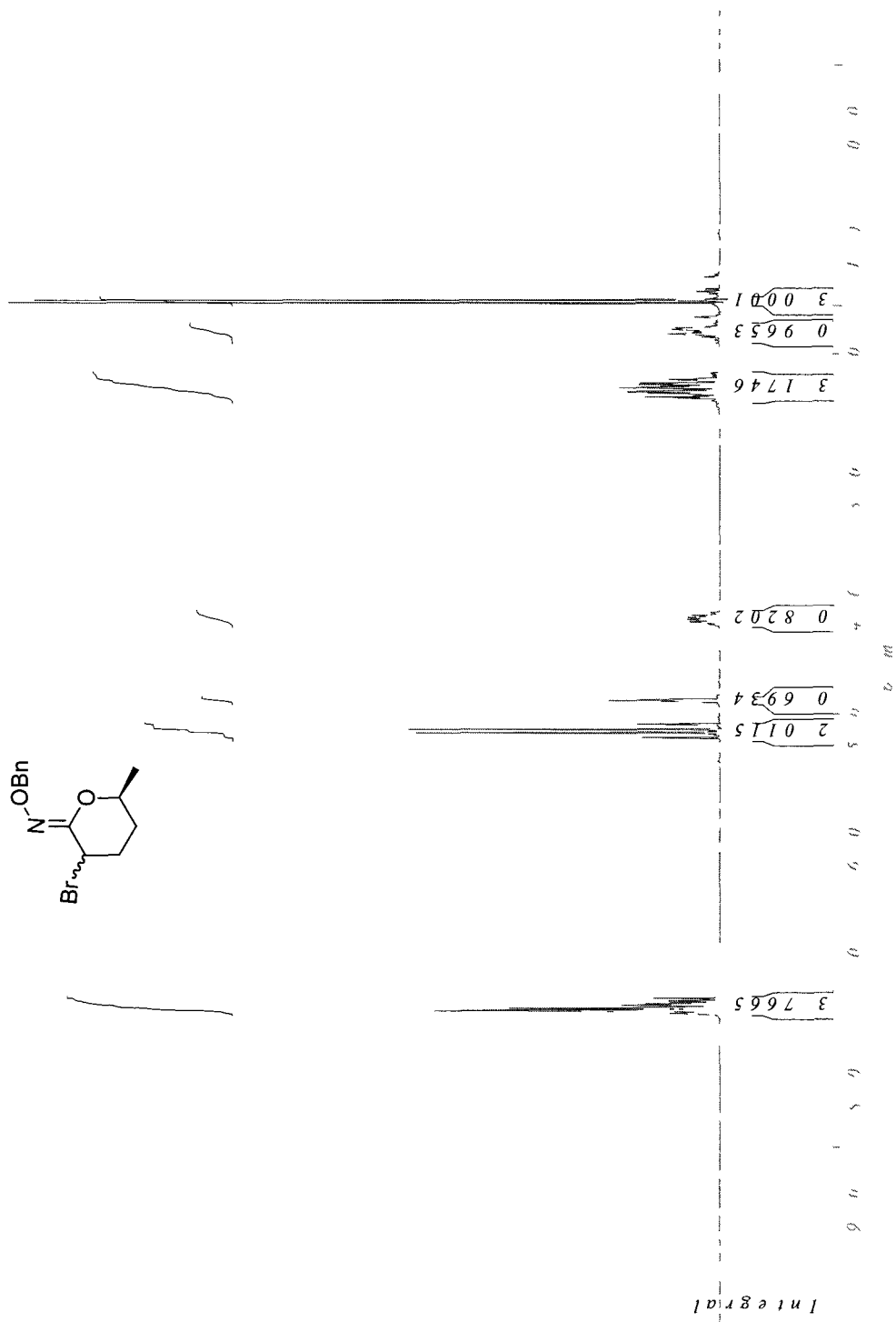
Bromo iminoether (494A)



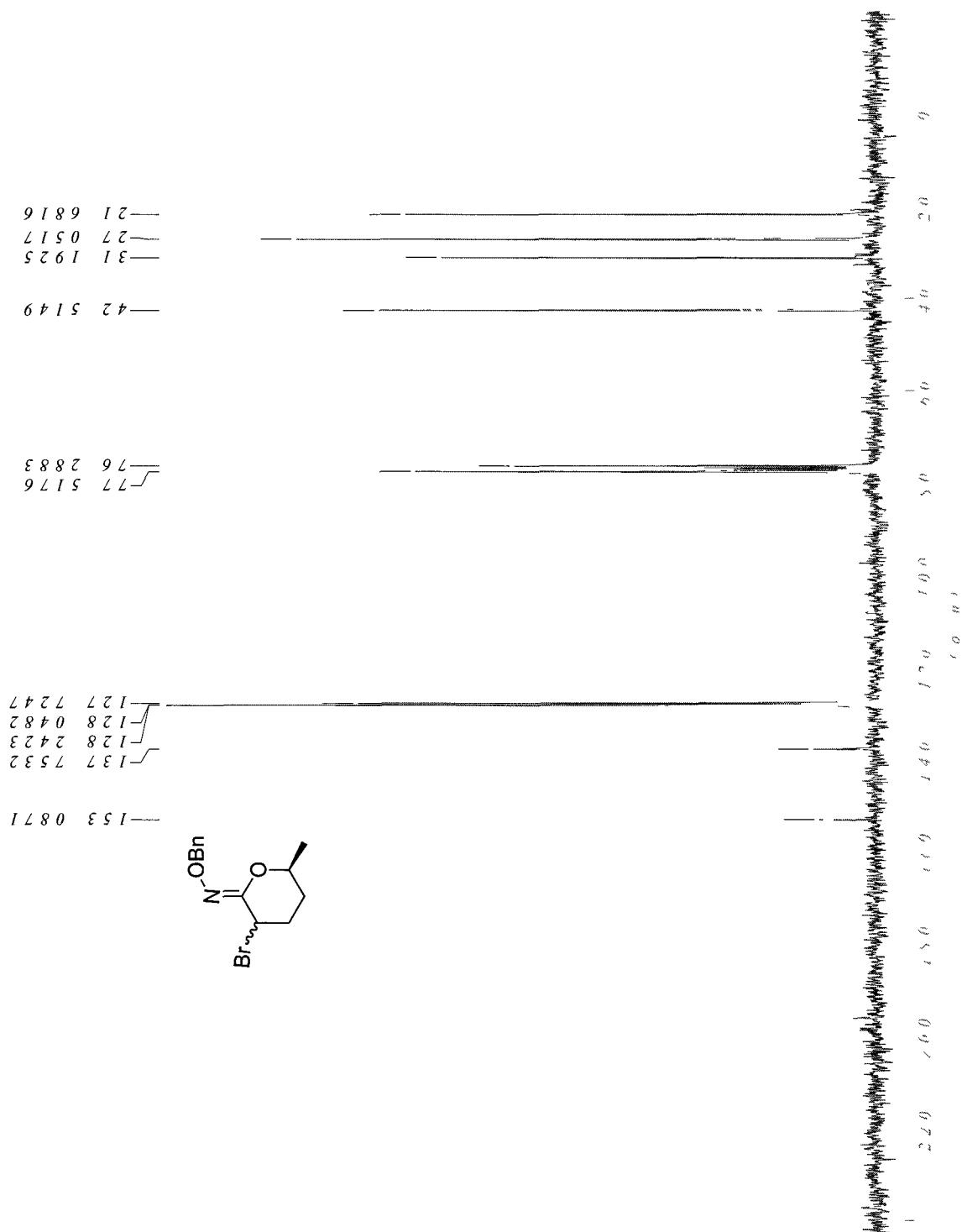
Bromo iminoether (494A)



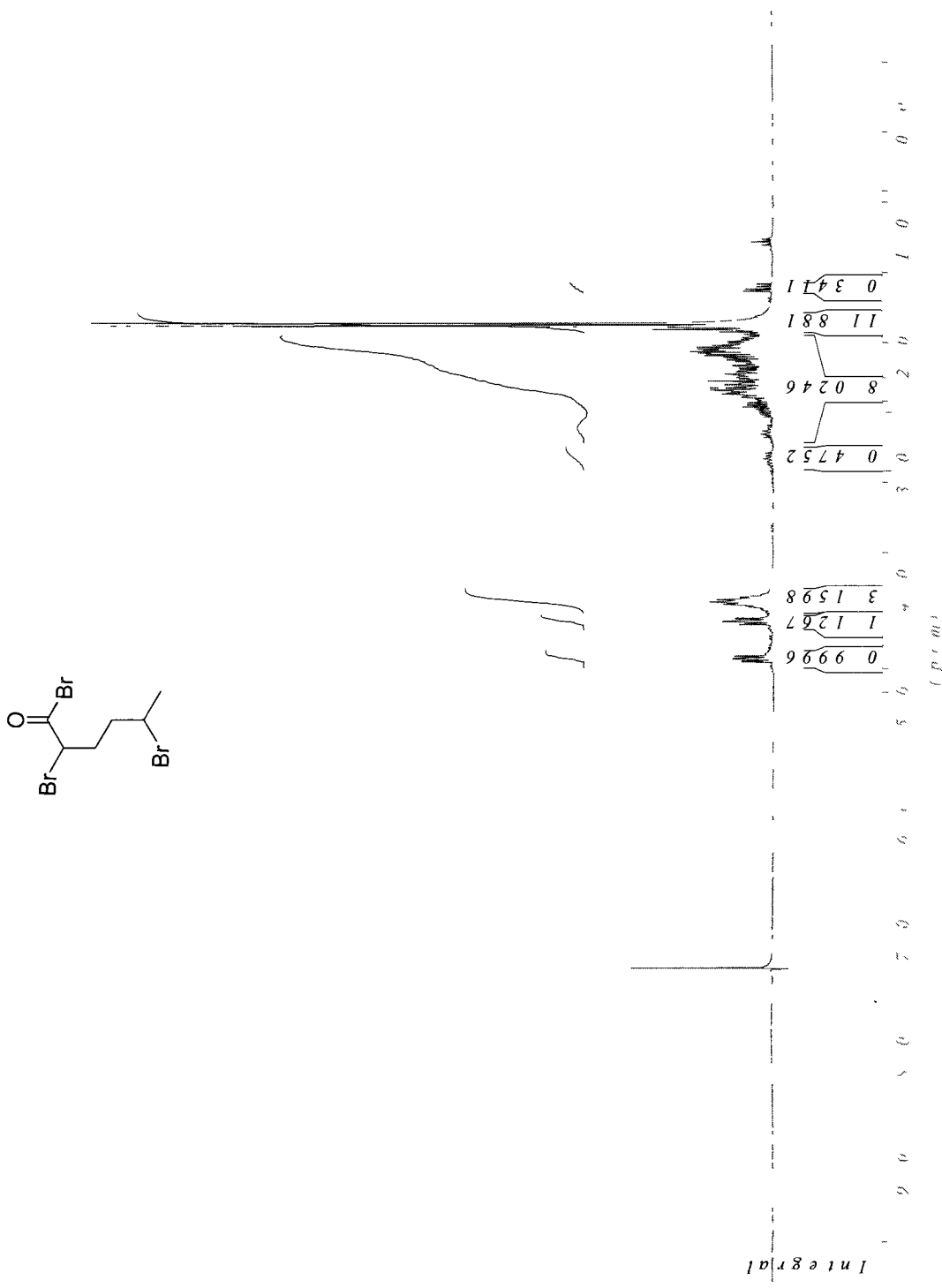
Bromo iminoether (494B)



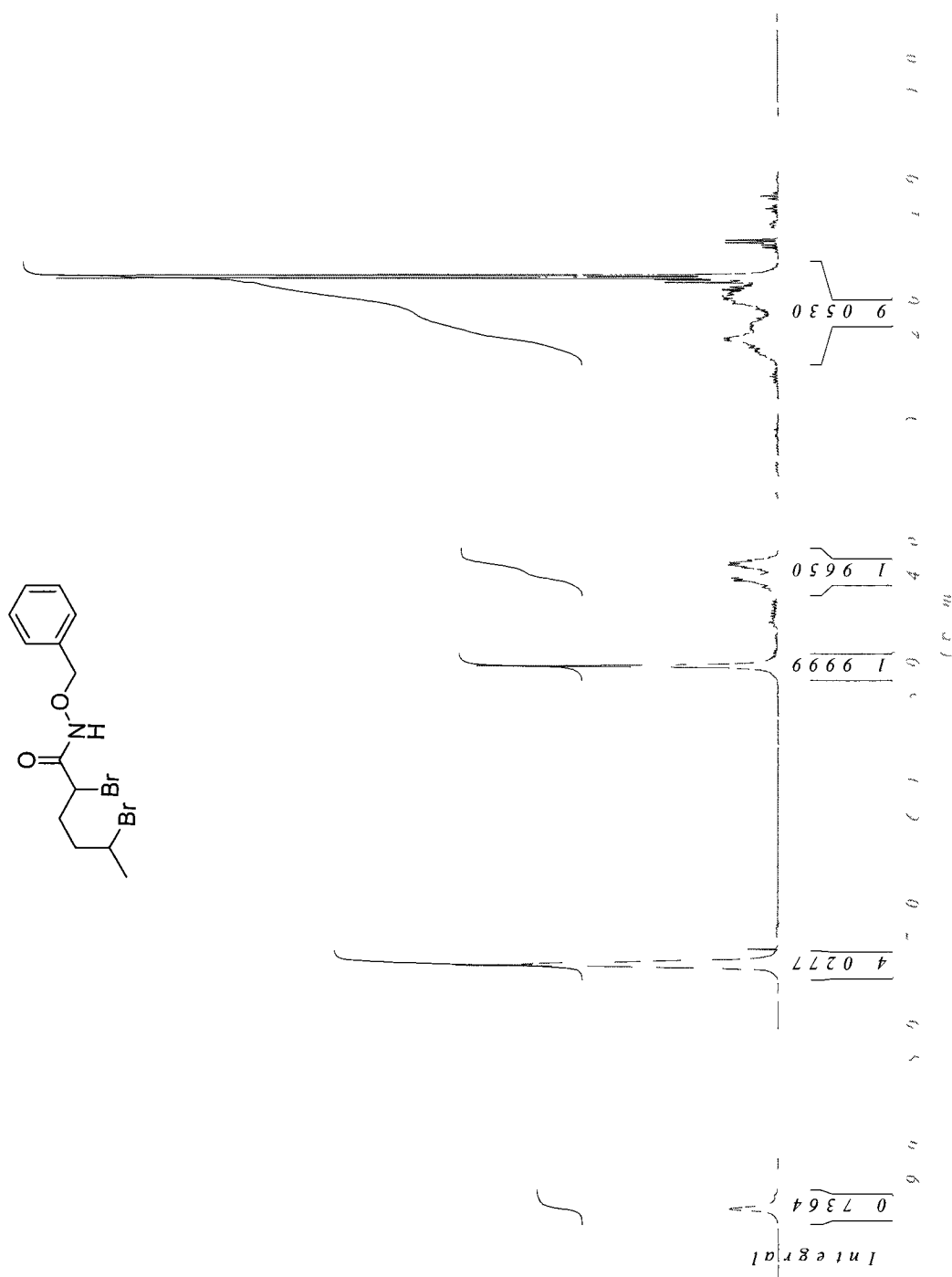
Bromo iminoether (494B)



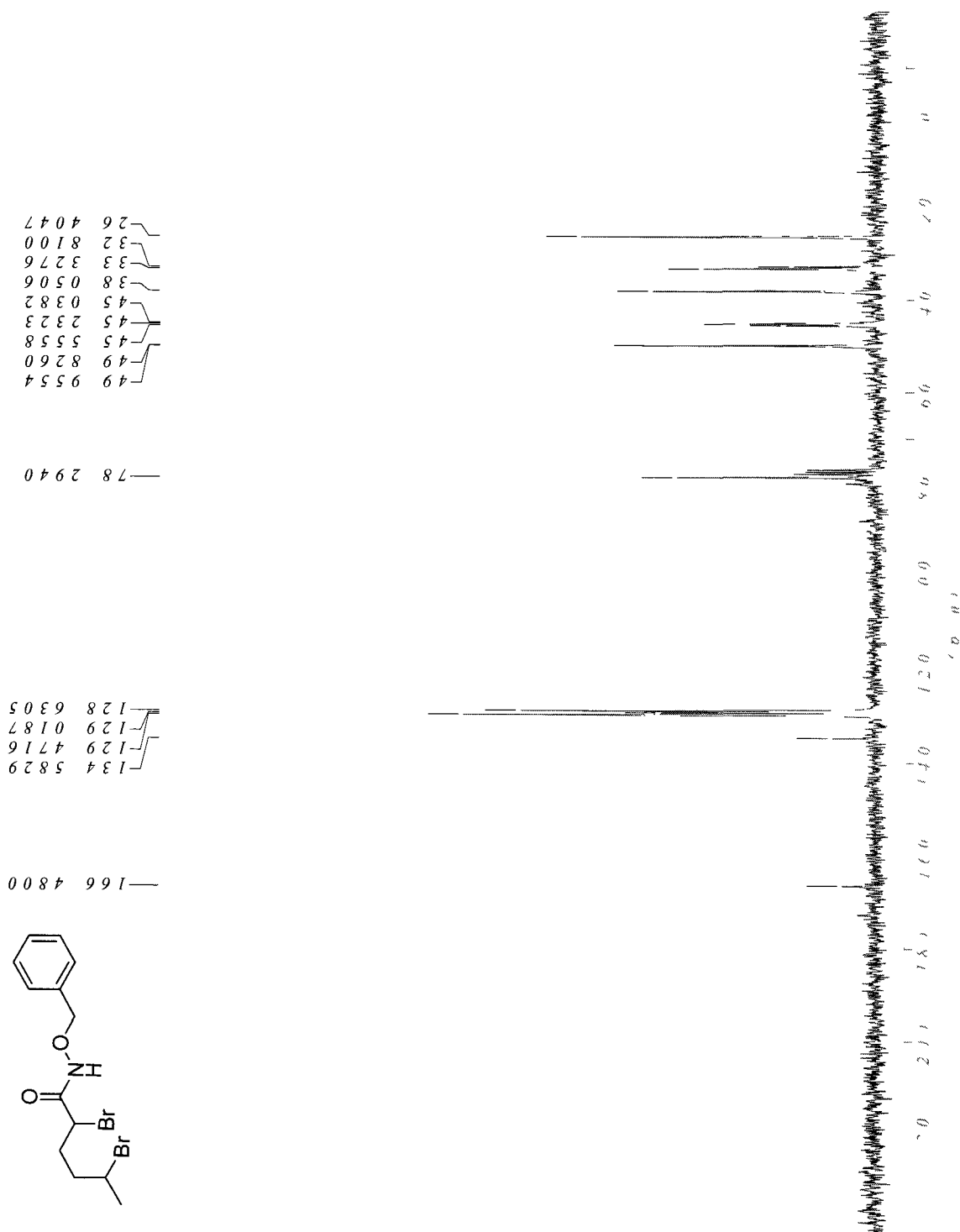
2,5-Dibromohexanoyl bromide (495)



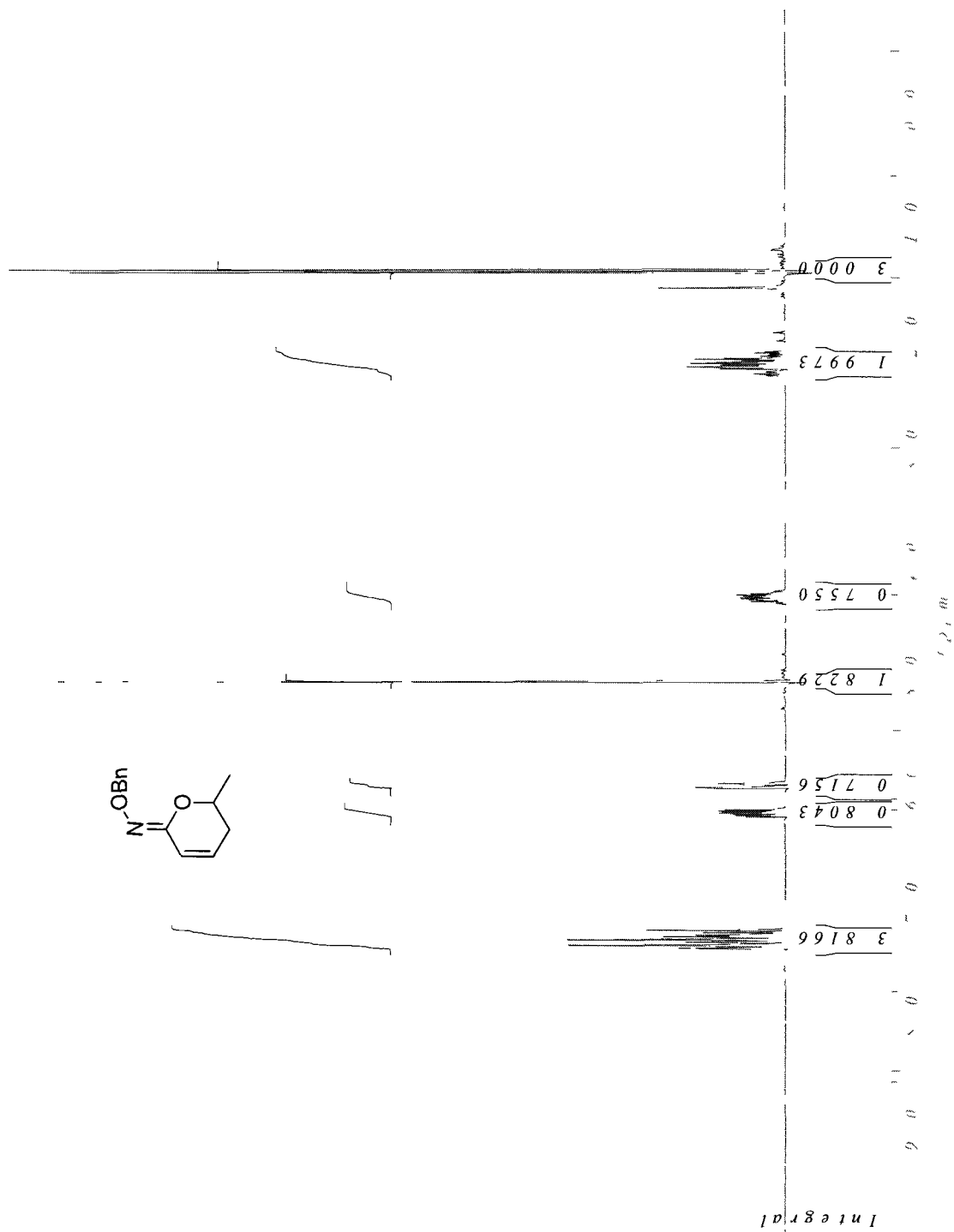
***N*-(Benzyloxy)-2,5-dibromohexanamide (496)**



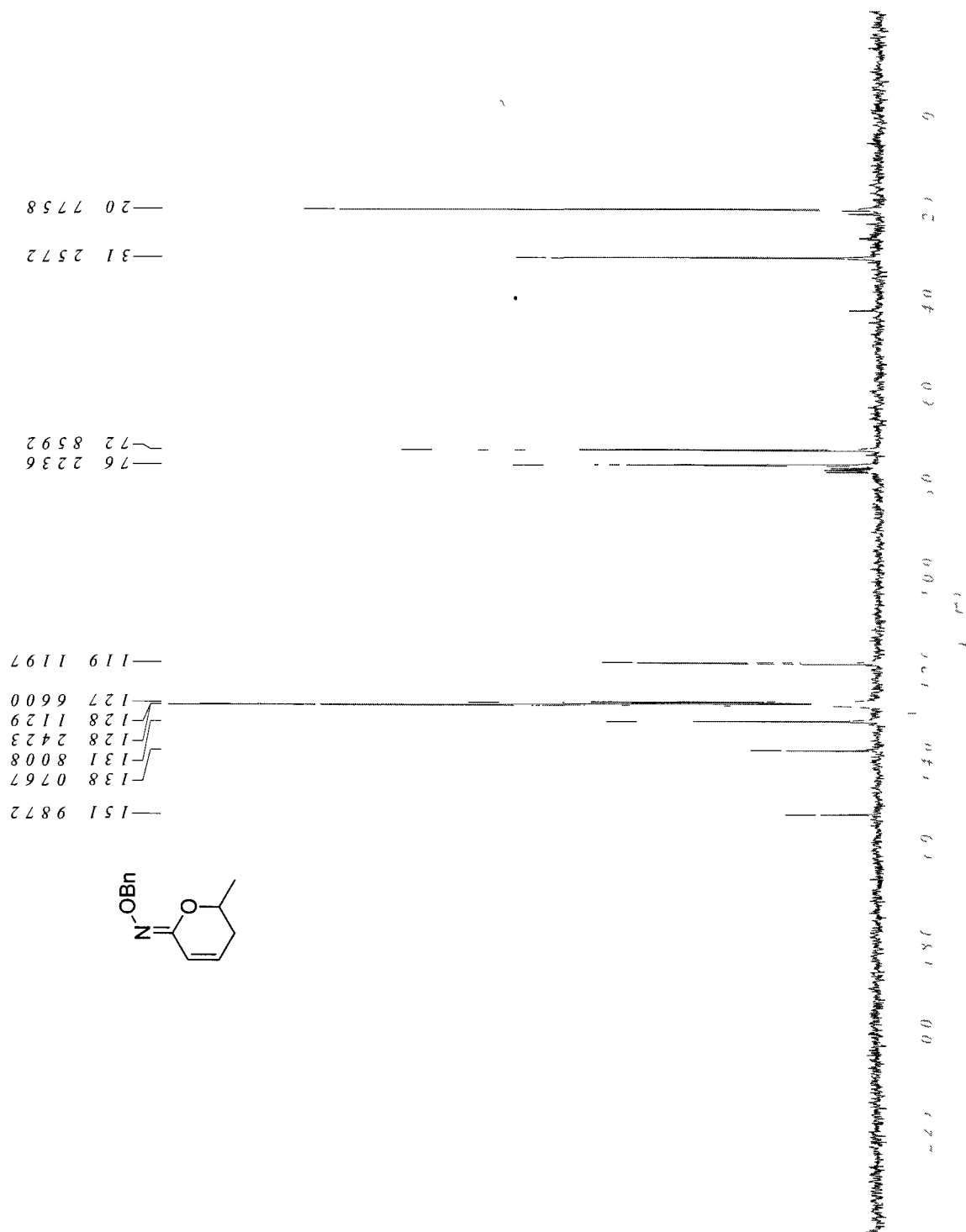
***N*-(Benzyloxy)-2,5-dibromohexanamide (496)**



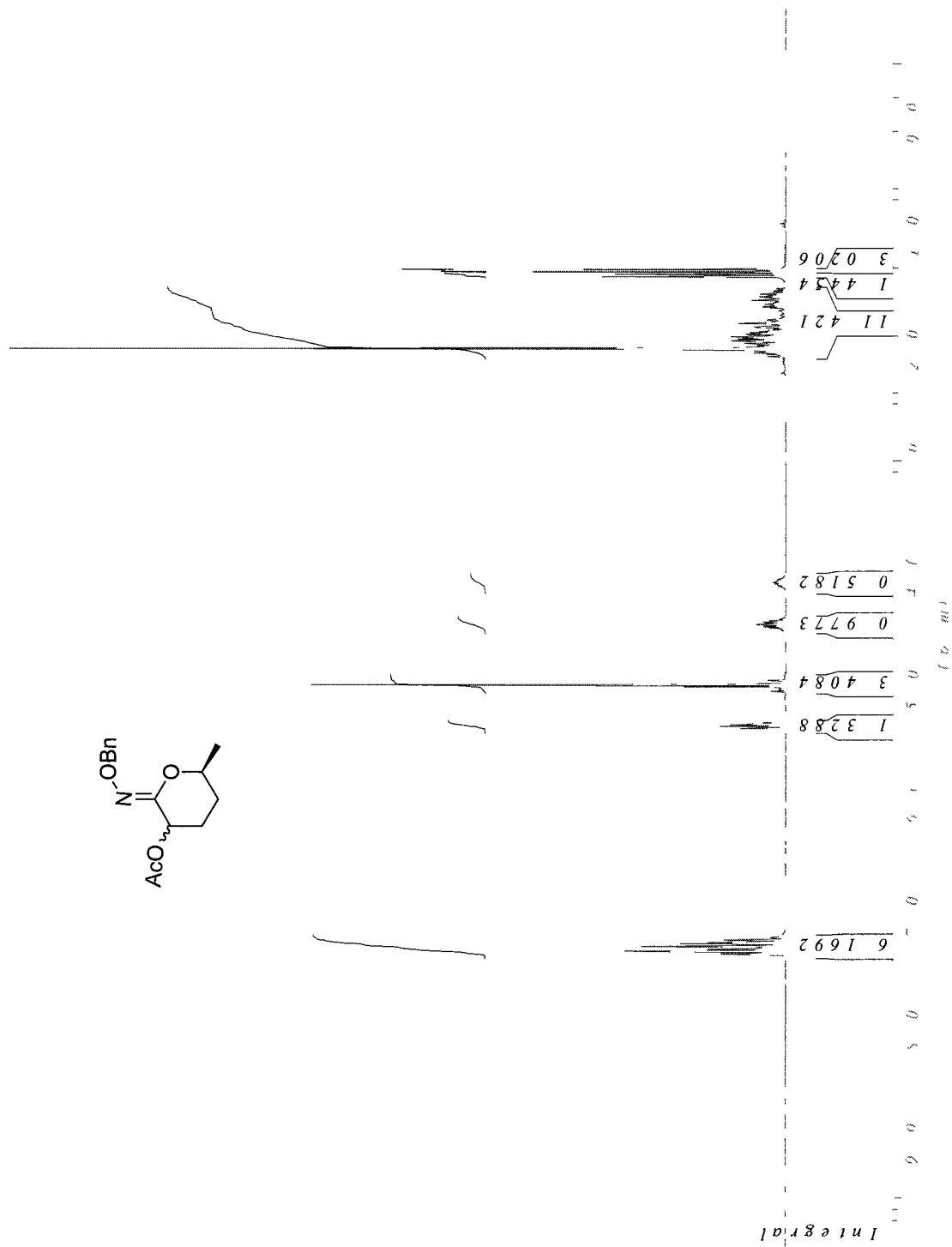
Imide (497)



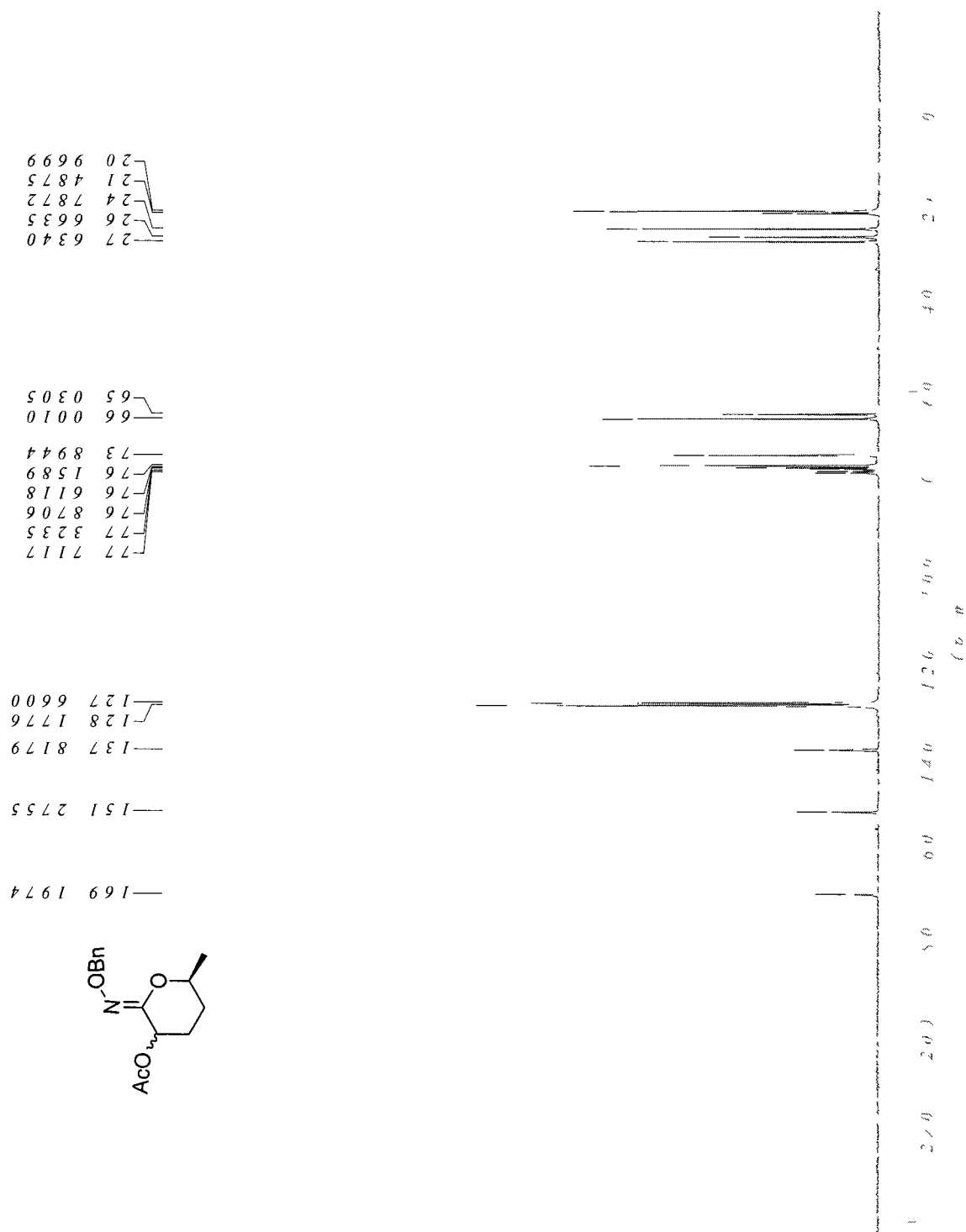
Imide (497)



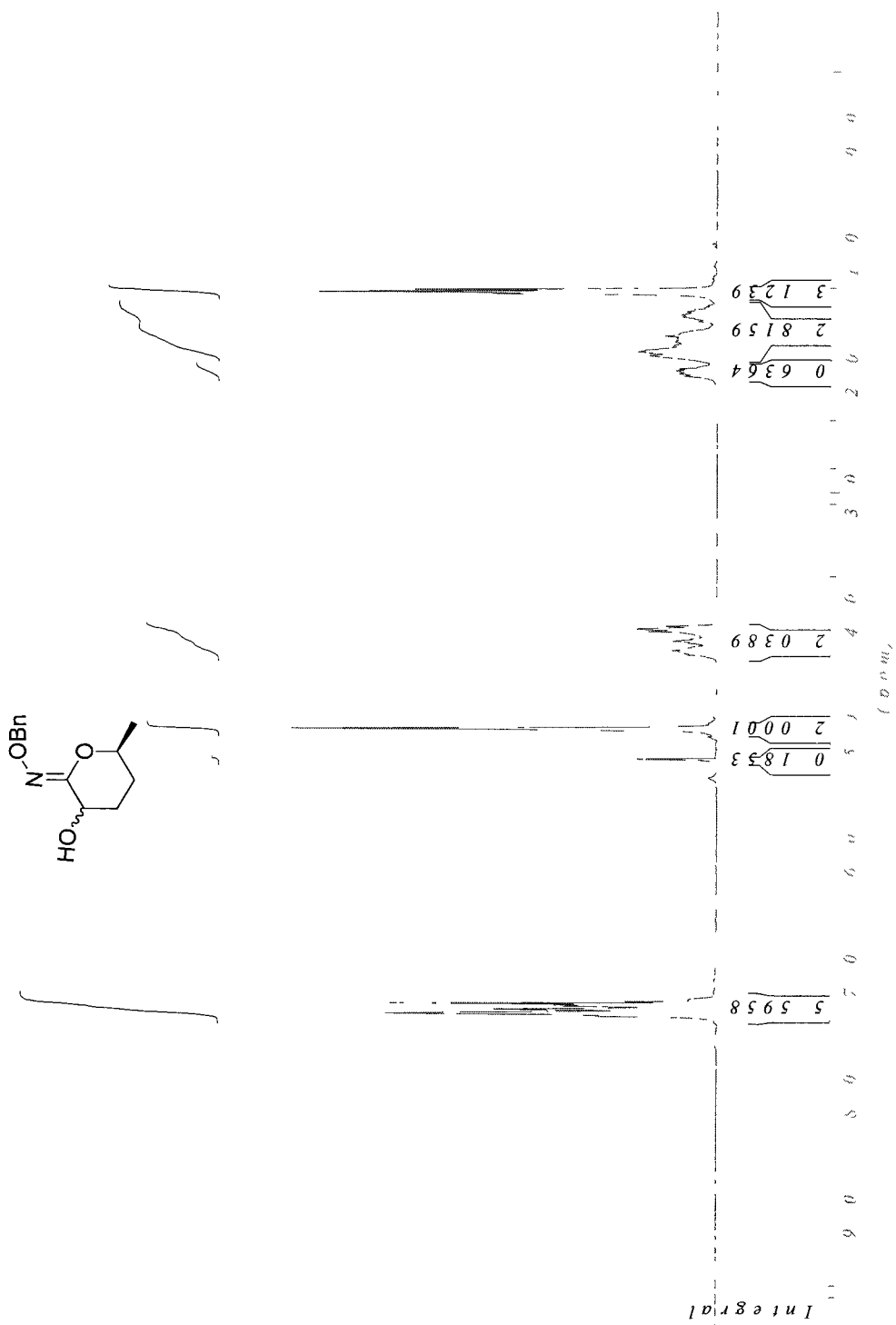
(Z)-2-Benzyloxyimino-tetrahydro-6-methyl-(2H)-pyran-3-yl acetate (498)



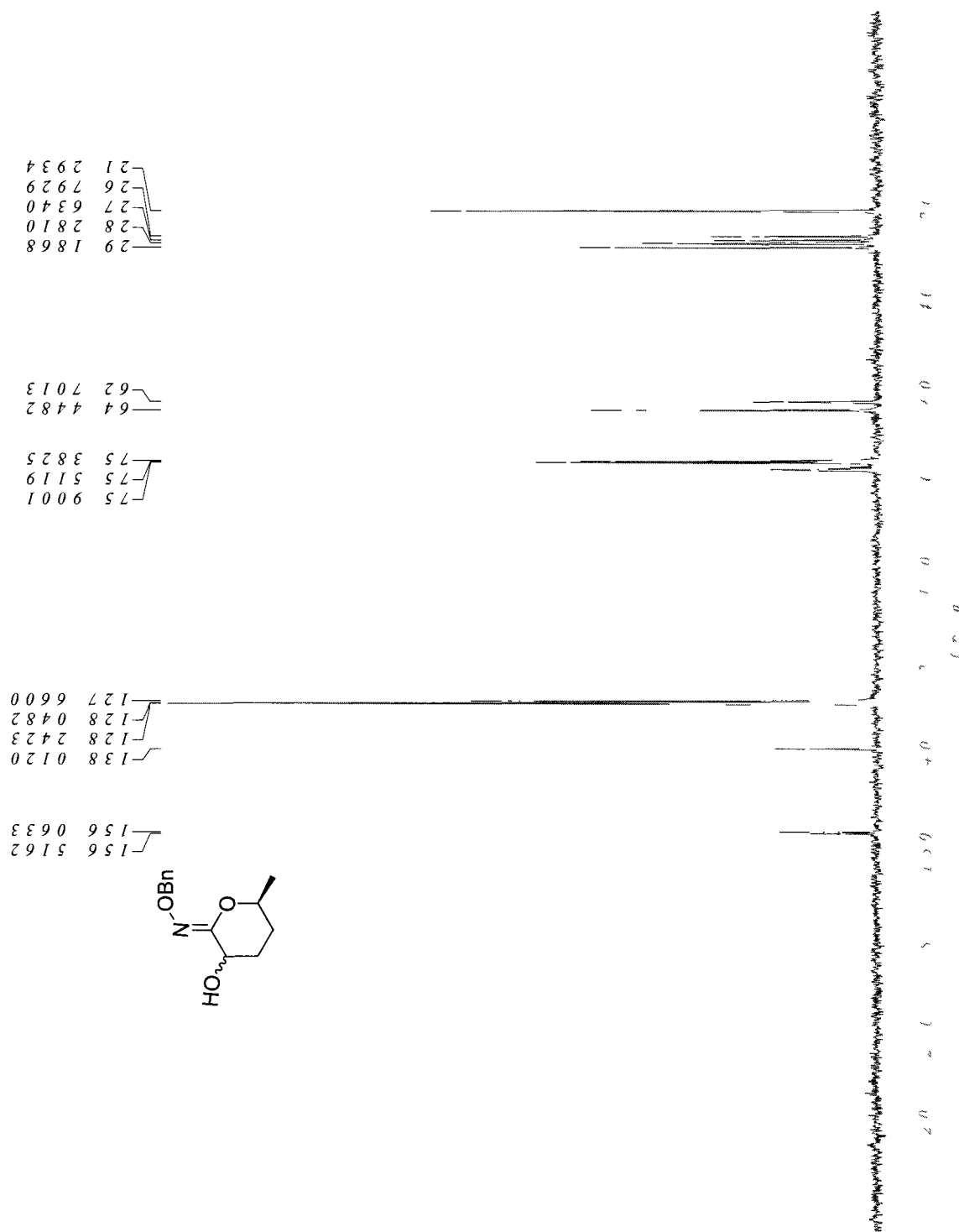
(Z)-2-Benzyloxyimino-tetrahydro-6-methyl-(2H)-pyran-3-yl acetate (498)



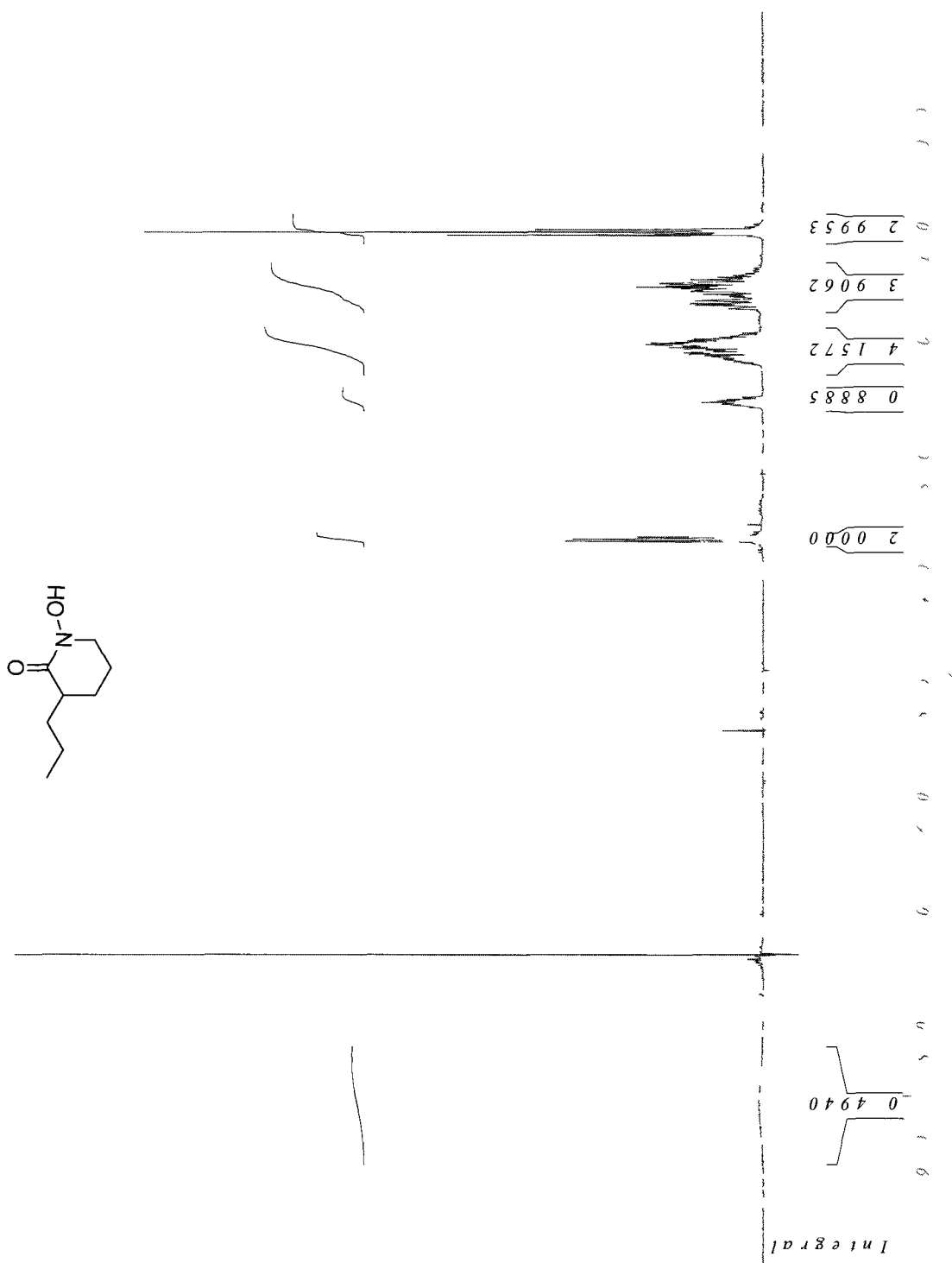
Alcohol iminoether (499)



Alcohol iminoether (499)

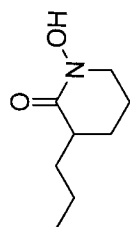


3-(n-Propyl)-1-(mesyloxy)piperidin-2-one (516)

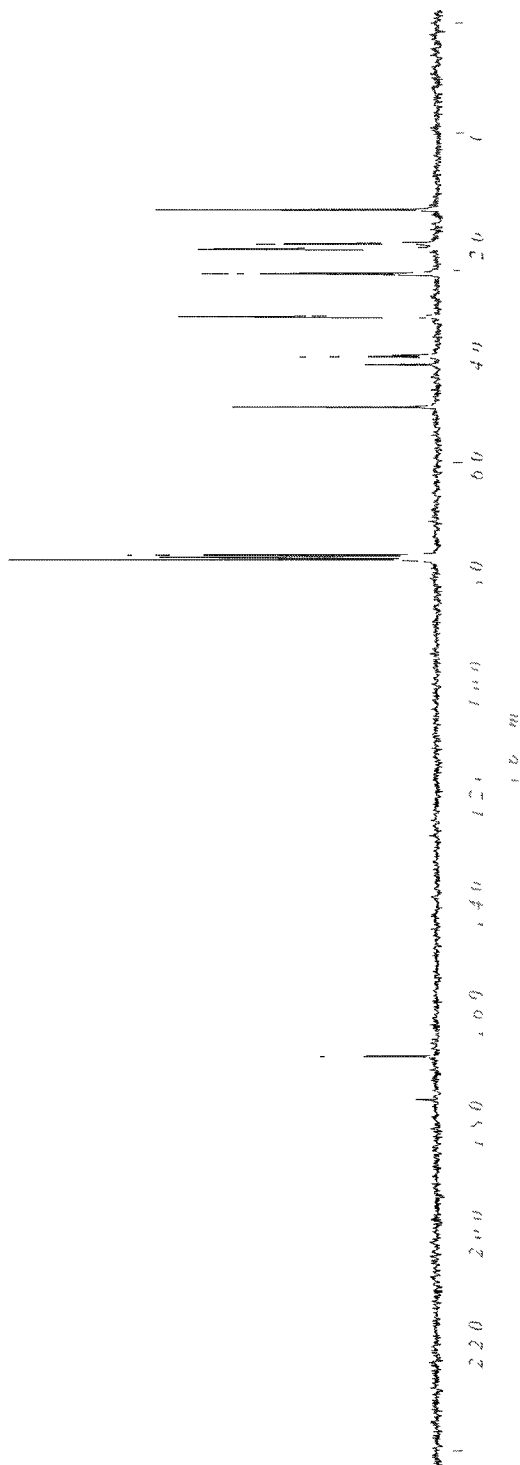


3-(*n*-Propyl)-1-(mesyloxy)piperidin-2-one (516)

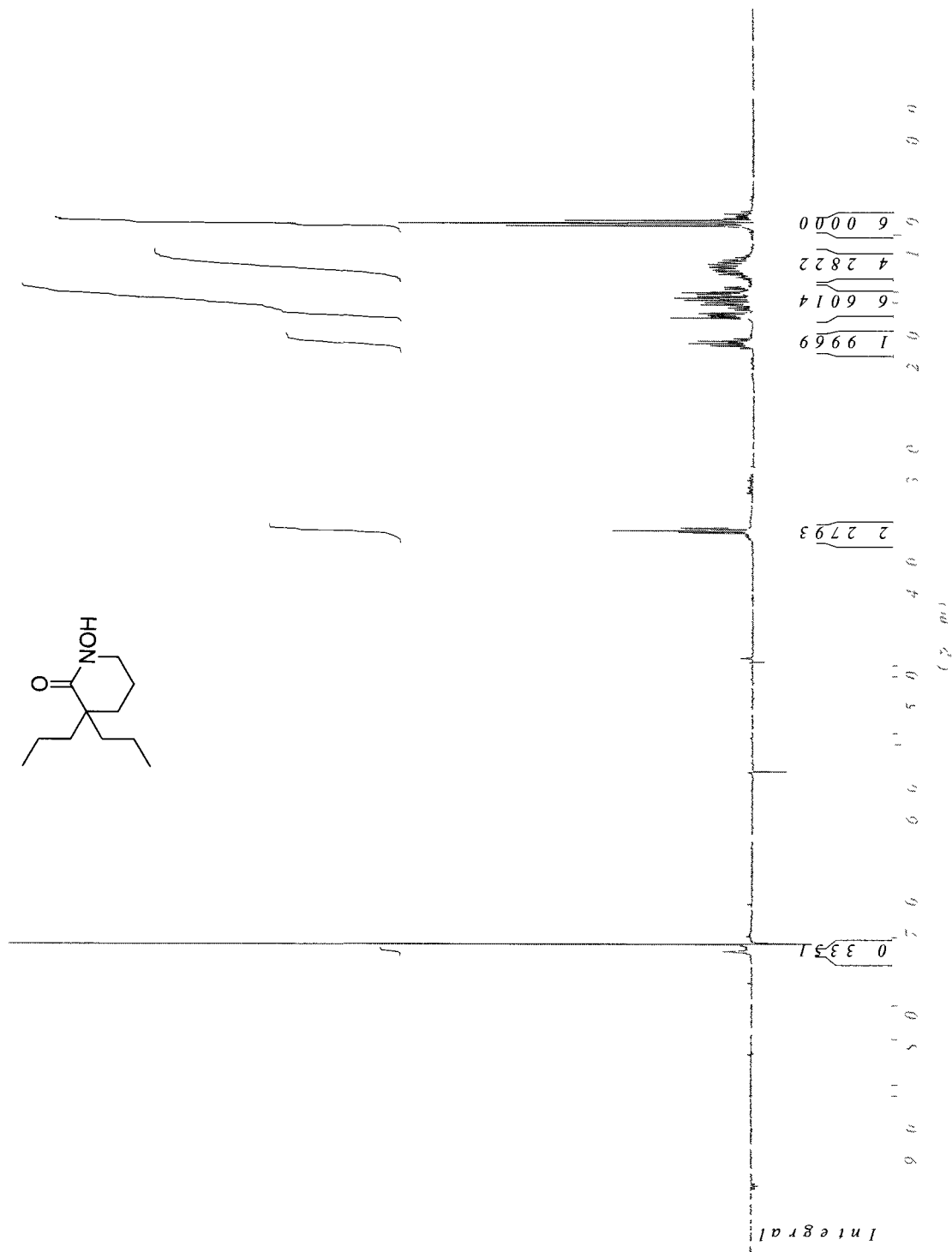
49 8907
42 1267
40 7033
33 5217
33 3923
25 7577
25 5636
21 0993
20 1288
13 9176



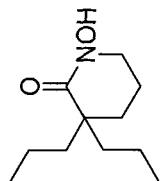
176 0556
168 1622



3,3-(Di-*n*-propyl)-1-(hydroxy)piperidin-2-one (517)

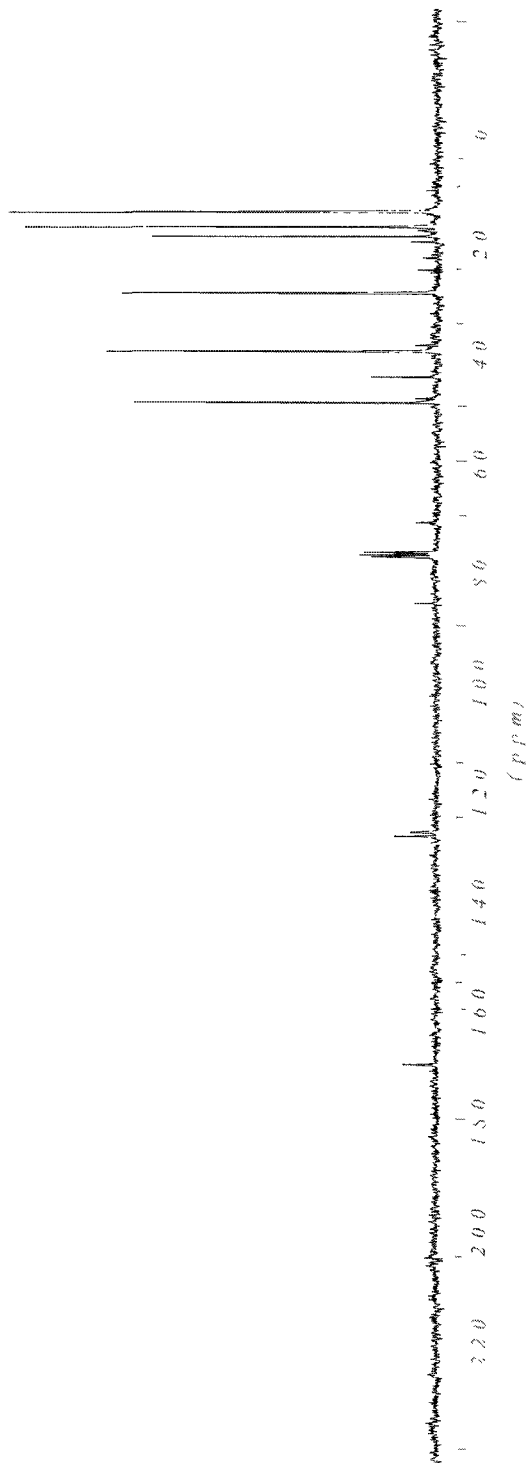


3,3-(Di-*n*-propyl)-1-(hydroxy)piperidin-2-one (517)

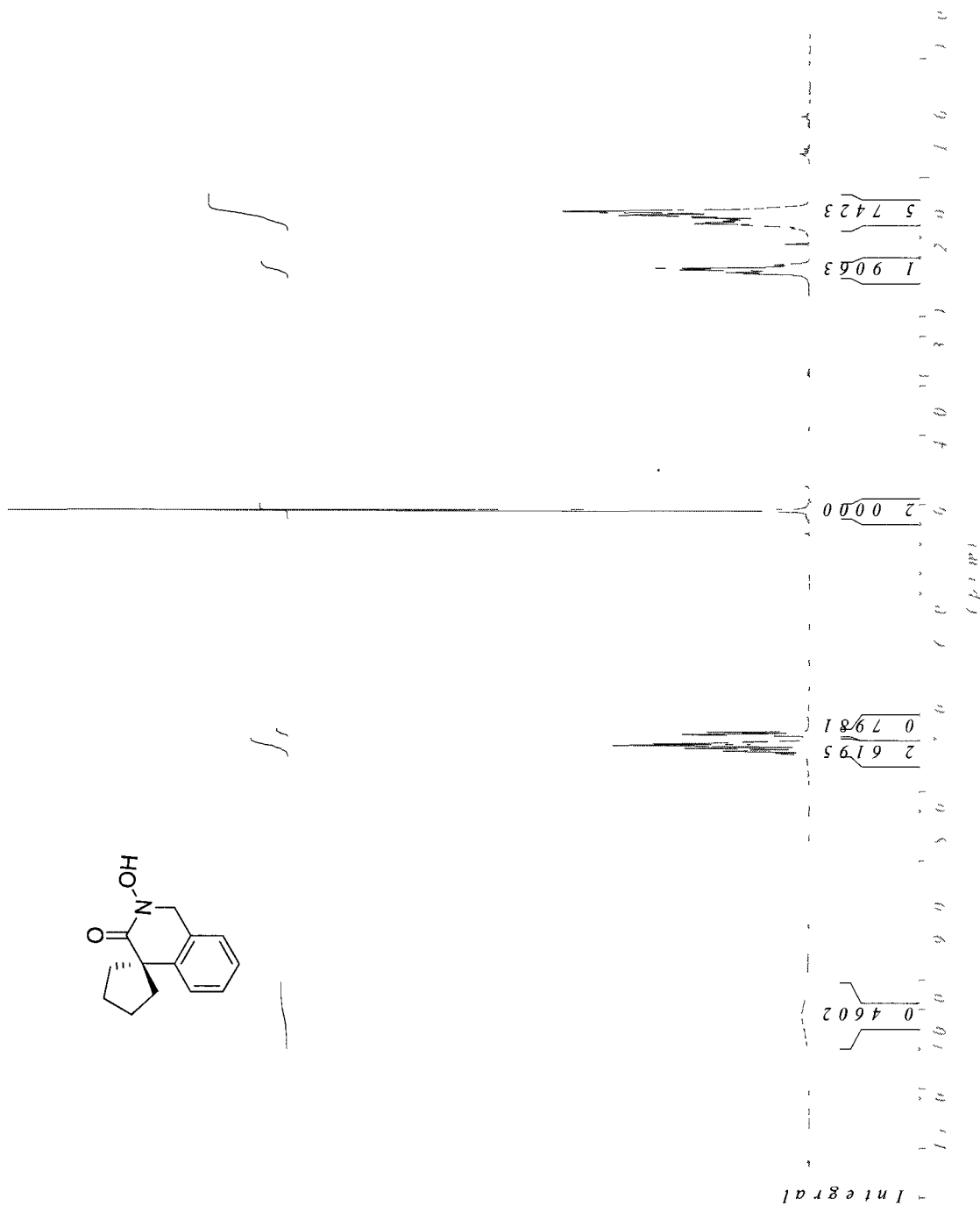


— 170.0385

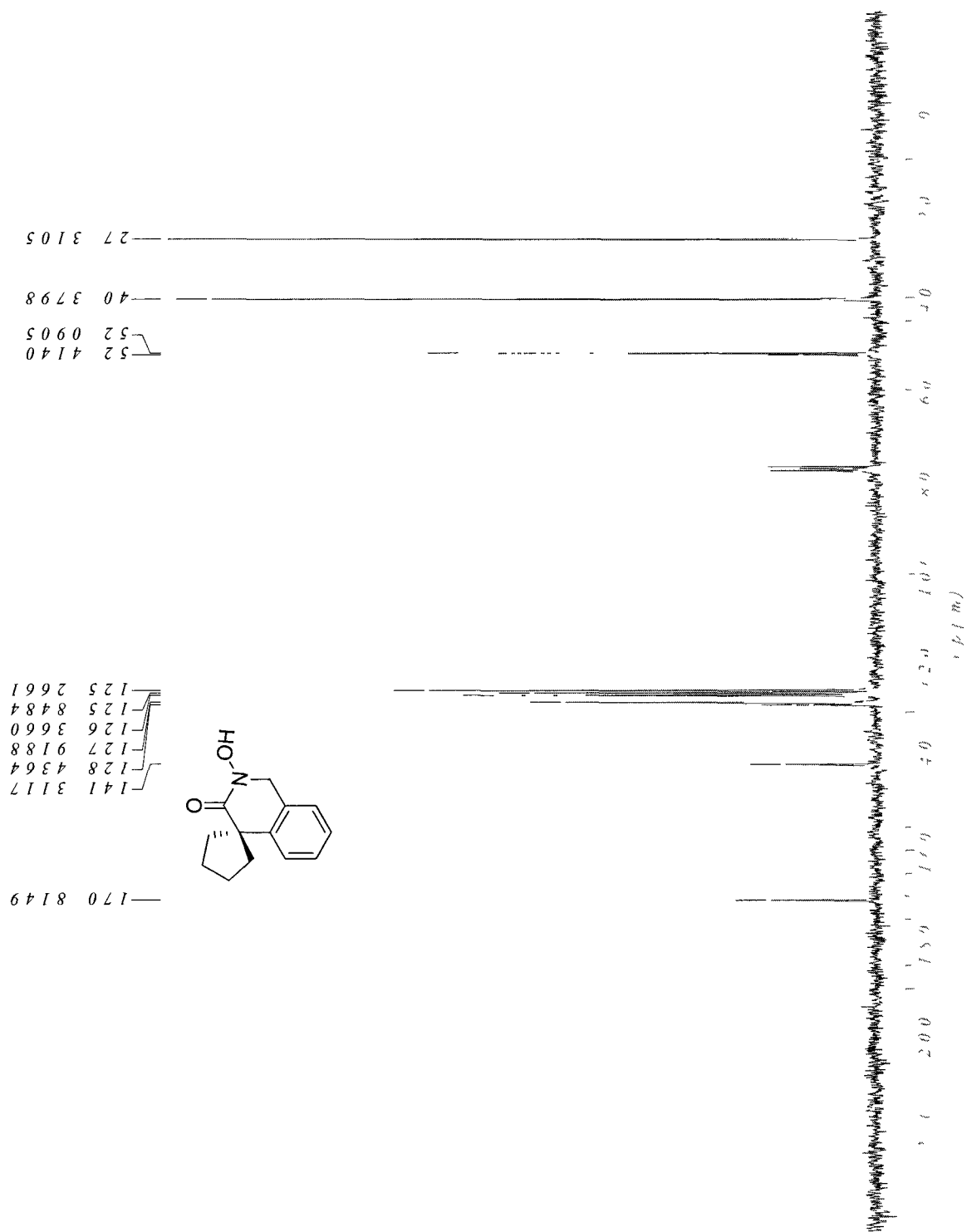
— 49.3731
— 44.7147
— 39.9916
— 29.3809
— 19.0936
— 17.3467
— 14.6293



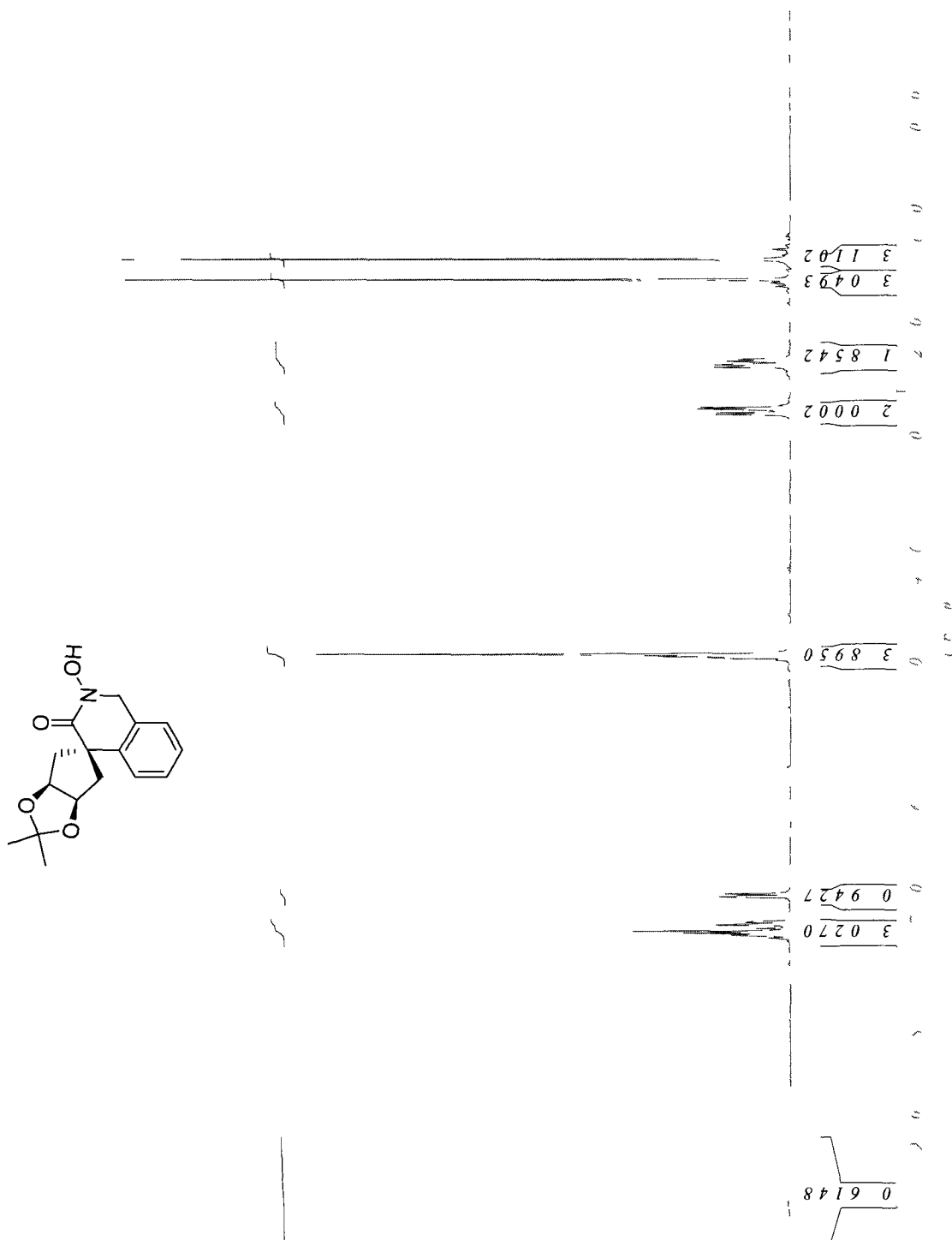
Hydroxamic acid (518)



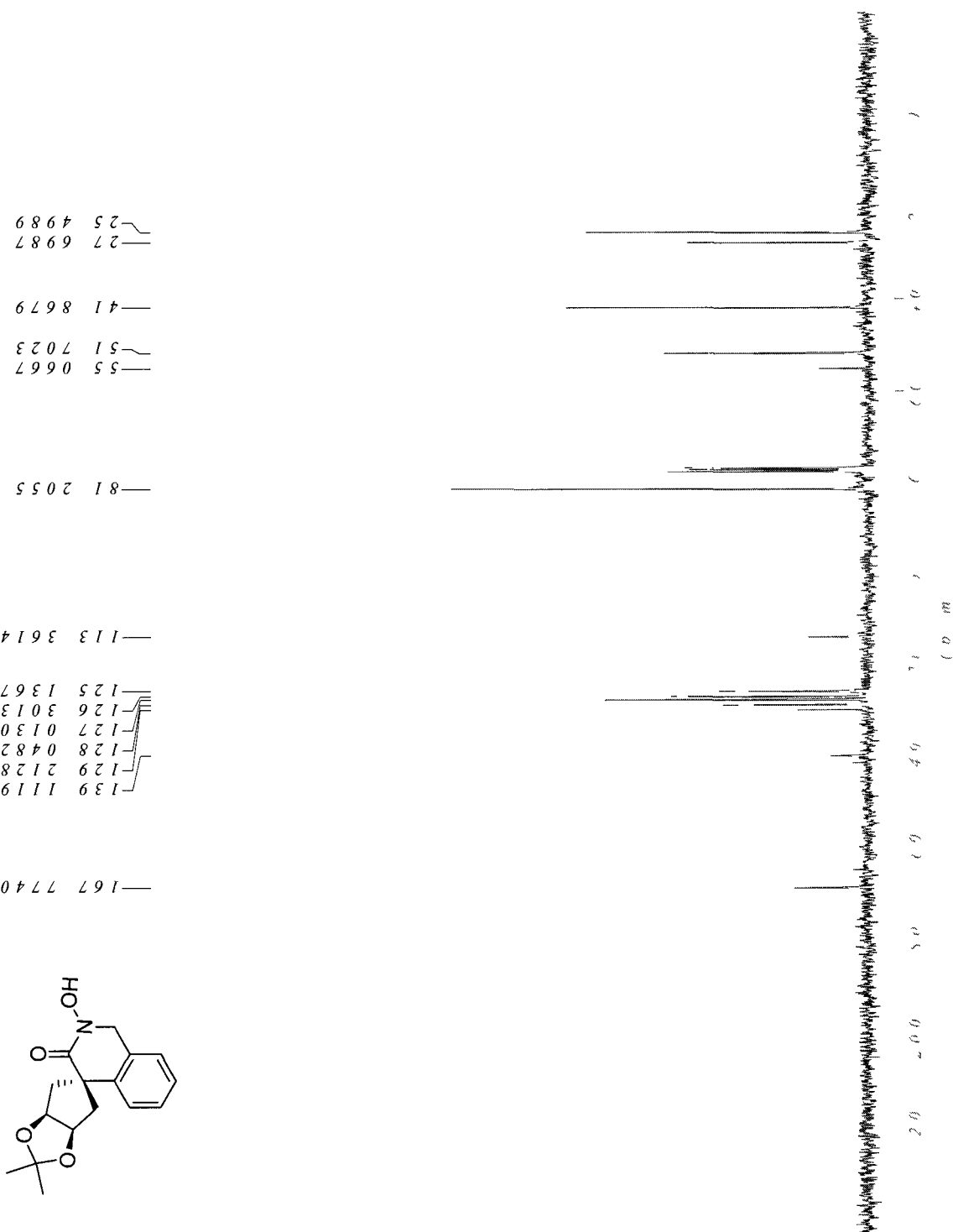
Hydroxamic acid (518)



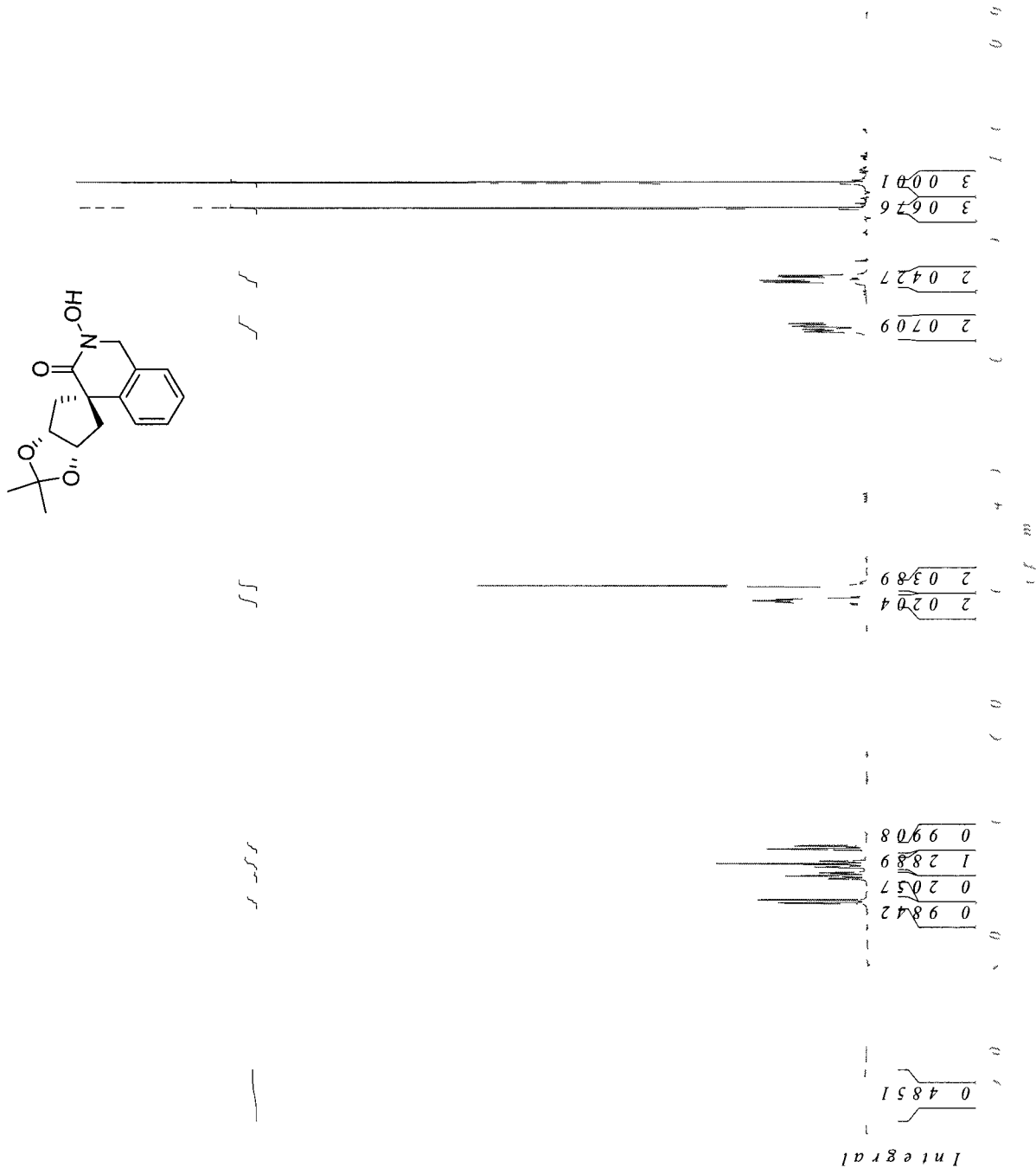
Hydroxamic acid (519)



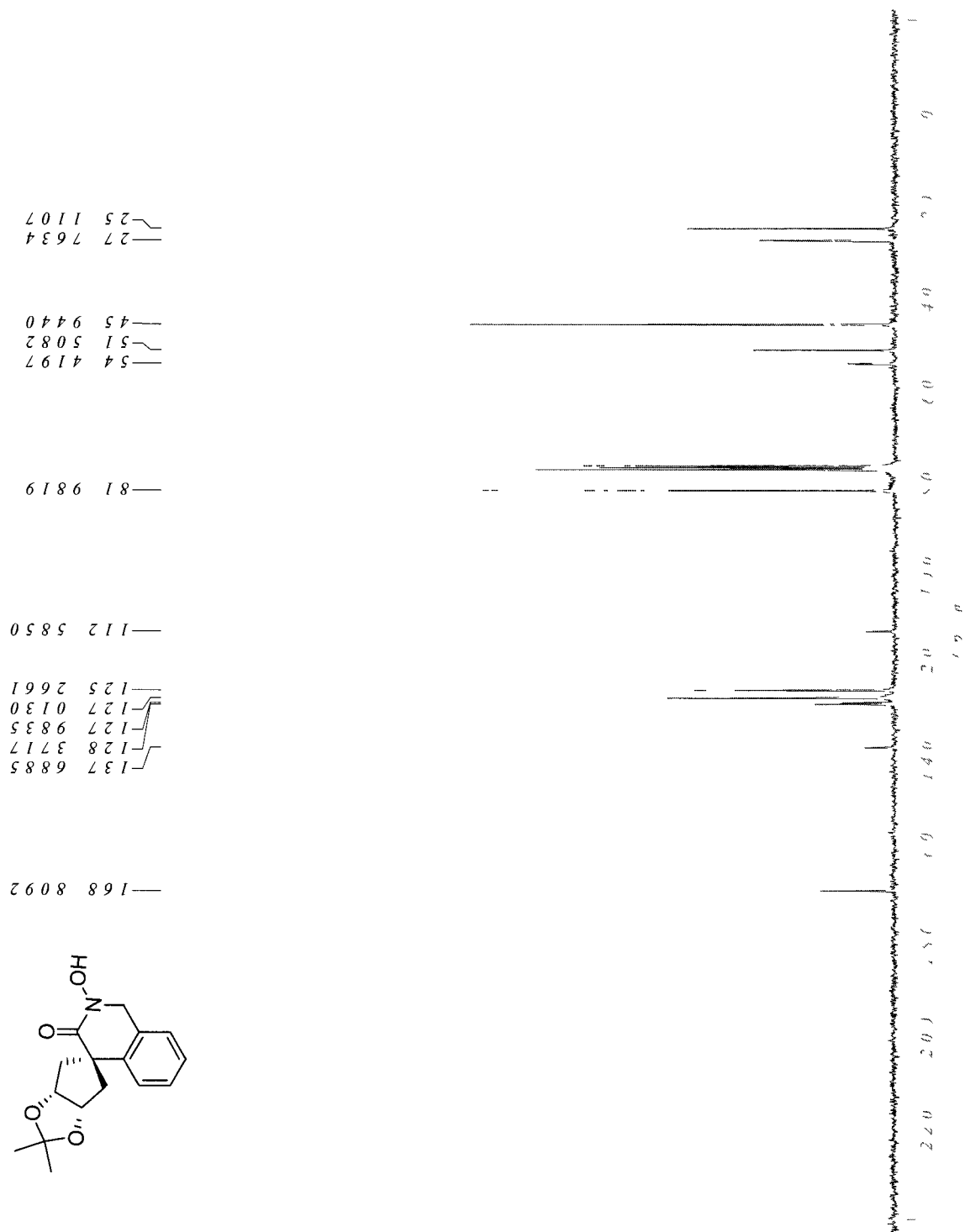
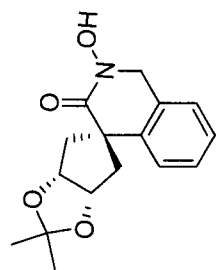
Hydroxamic acid (519)



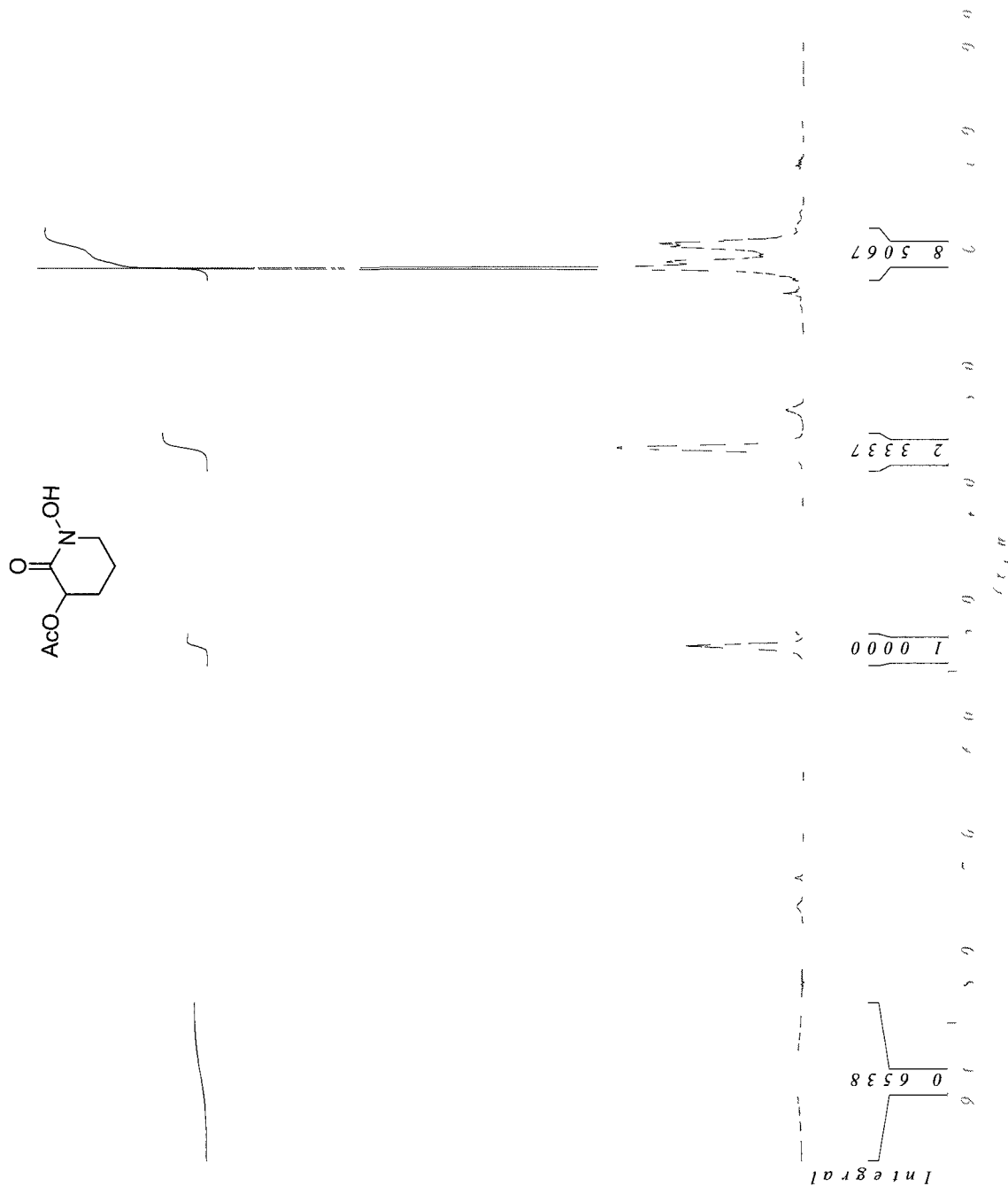
Hydroxamic acid (520)



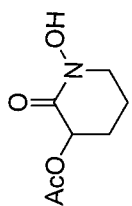
Hydroxamic acid (520)



1-(Hydroxy)-3-acetoxypiperidin-2-one (521)



1-(Hydroxy)-3-acetoxypiperidin-2-one (521)

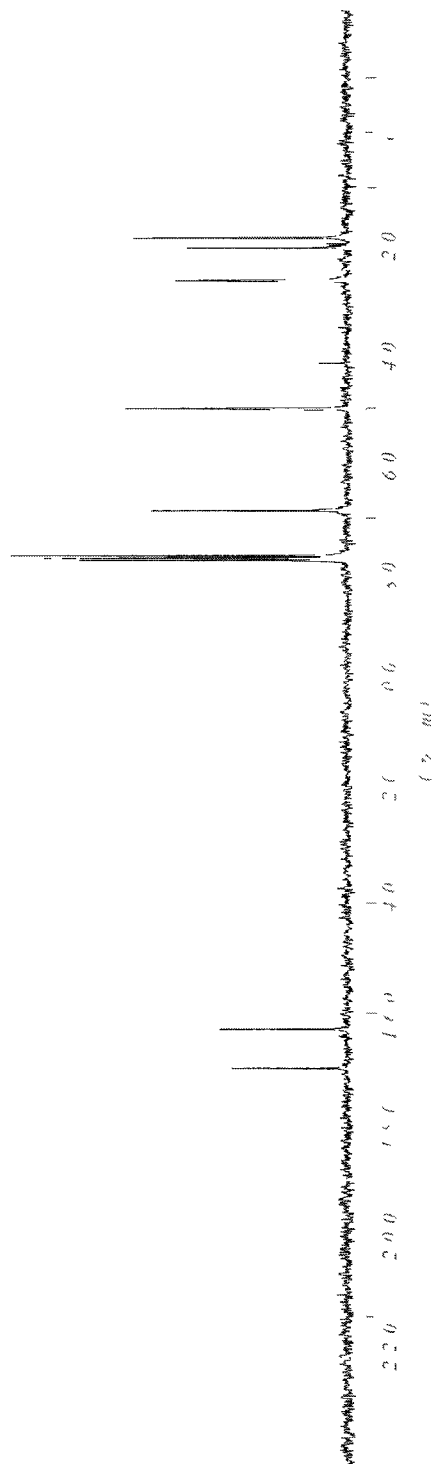


— 169 9091
— 162 7921

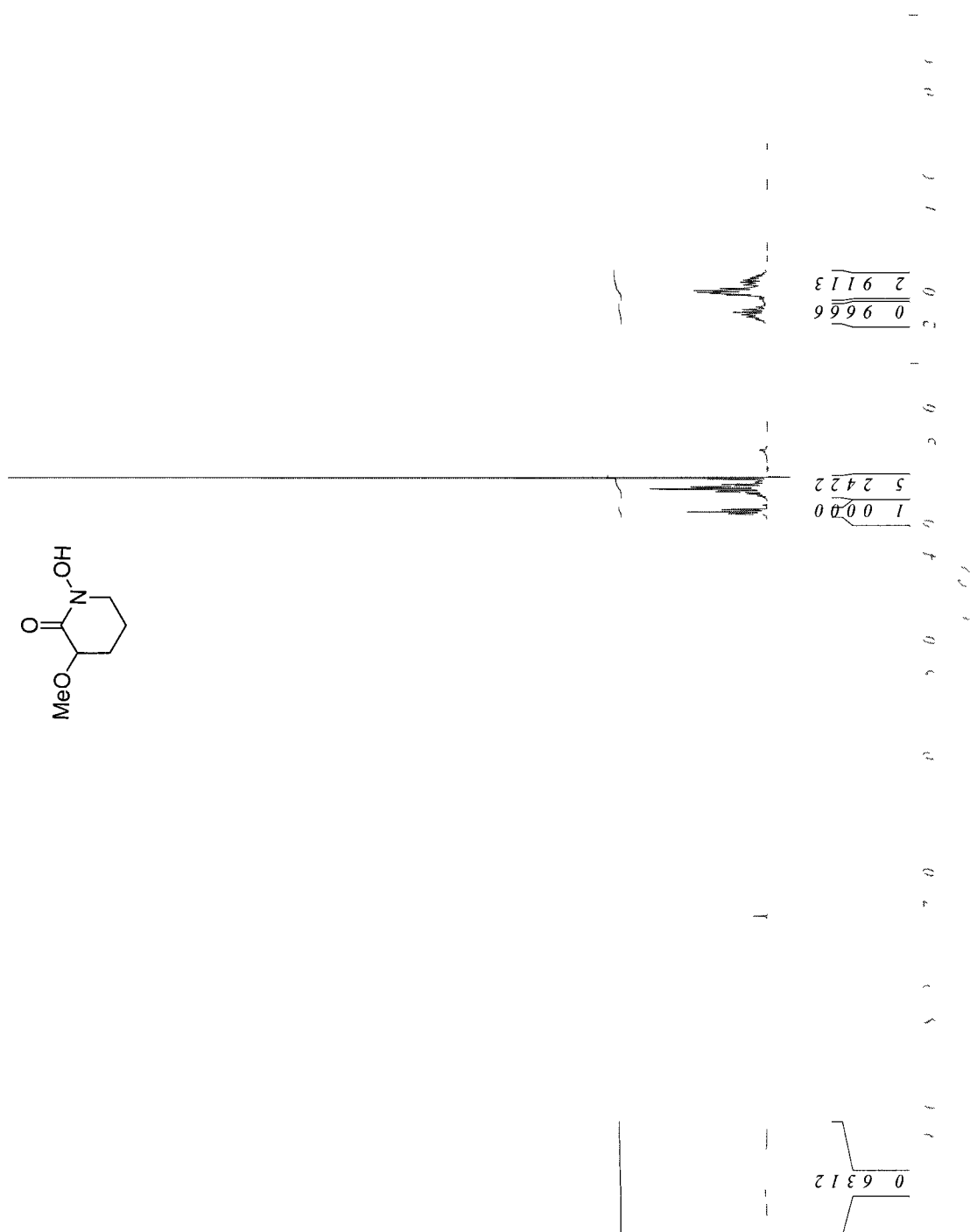
— 68 5890

— 50 0201

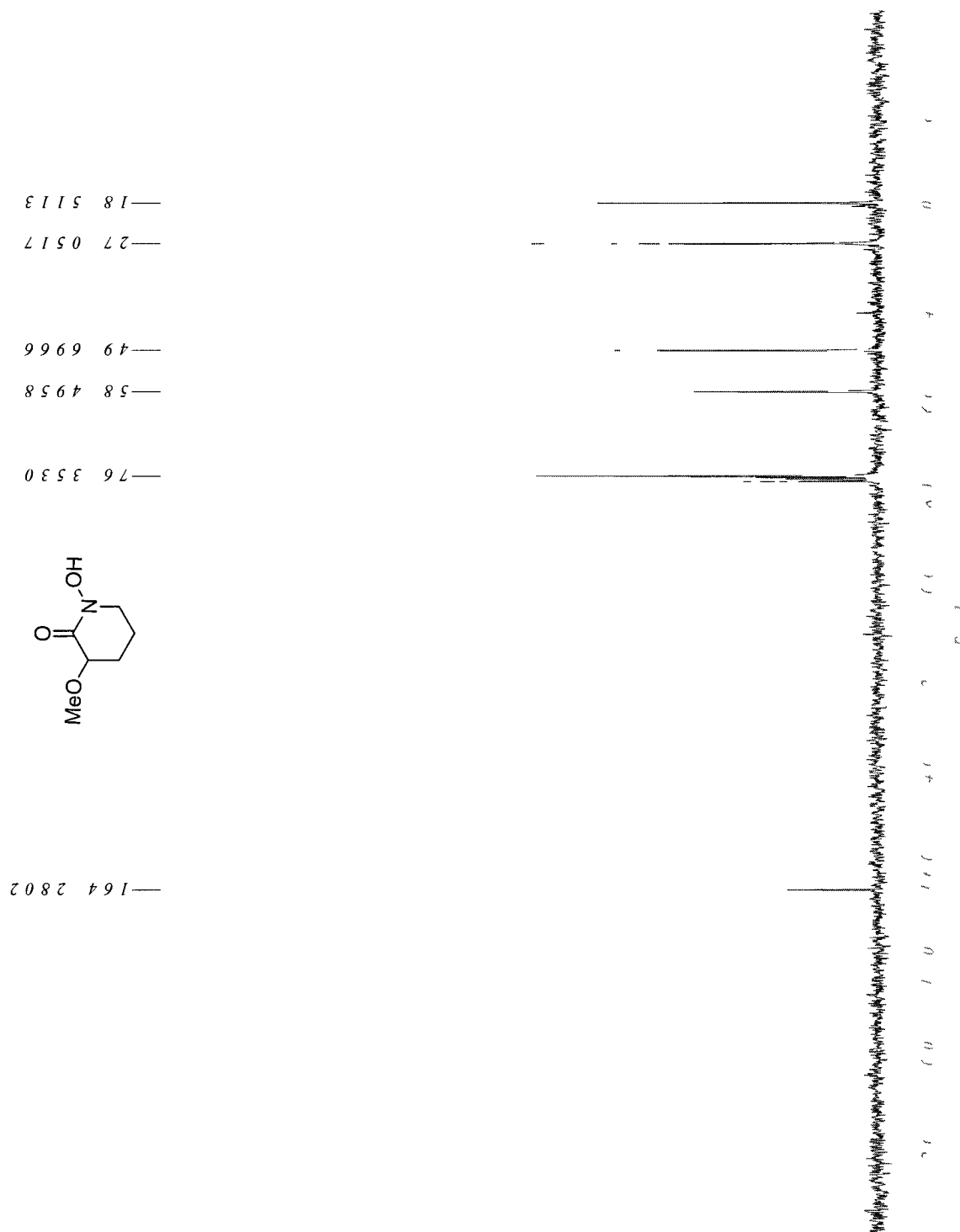
— 26 7929
— 20 8405
— 19 0289



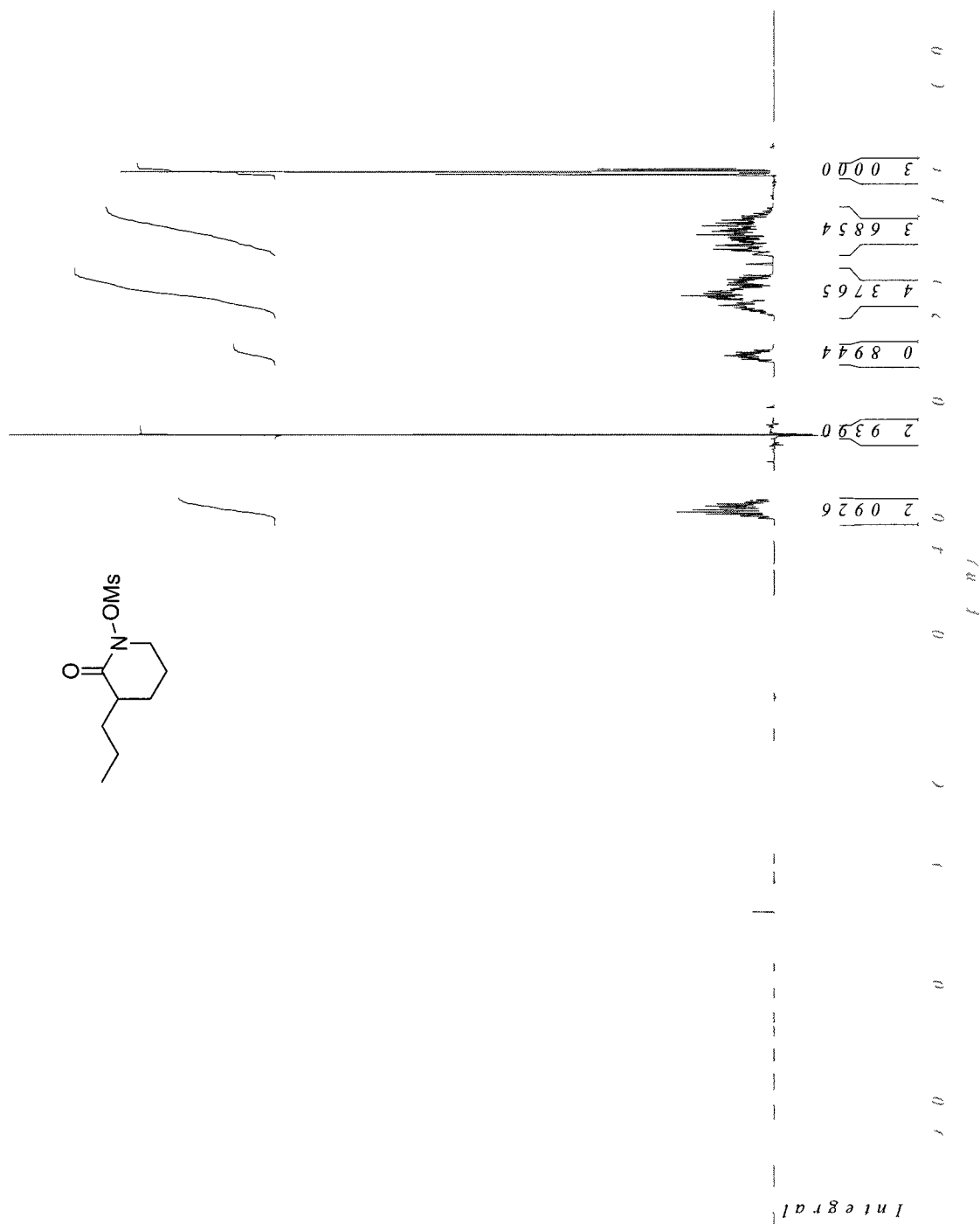
1-(Benzyloxy)-3-hydroxypiperidin-2-one (522)



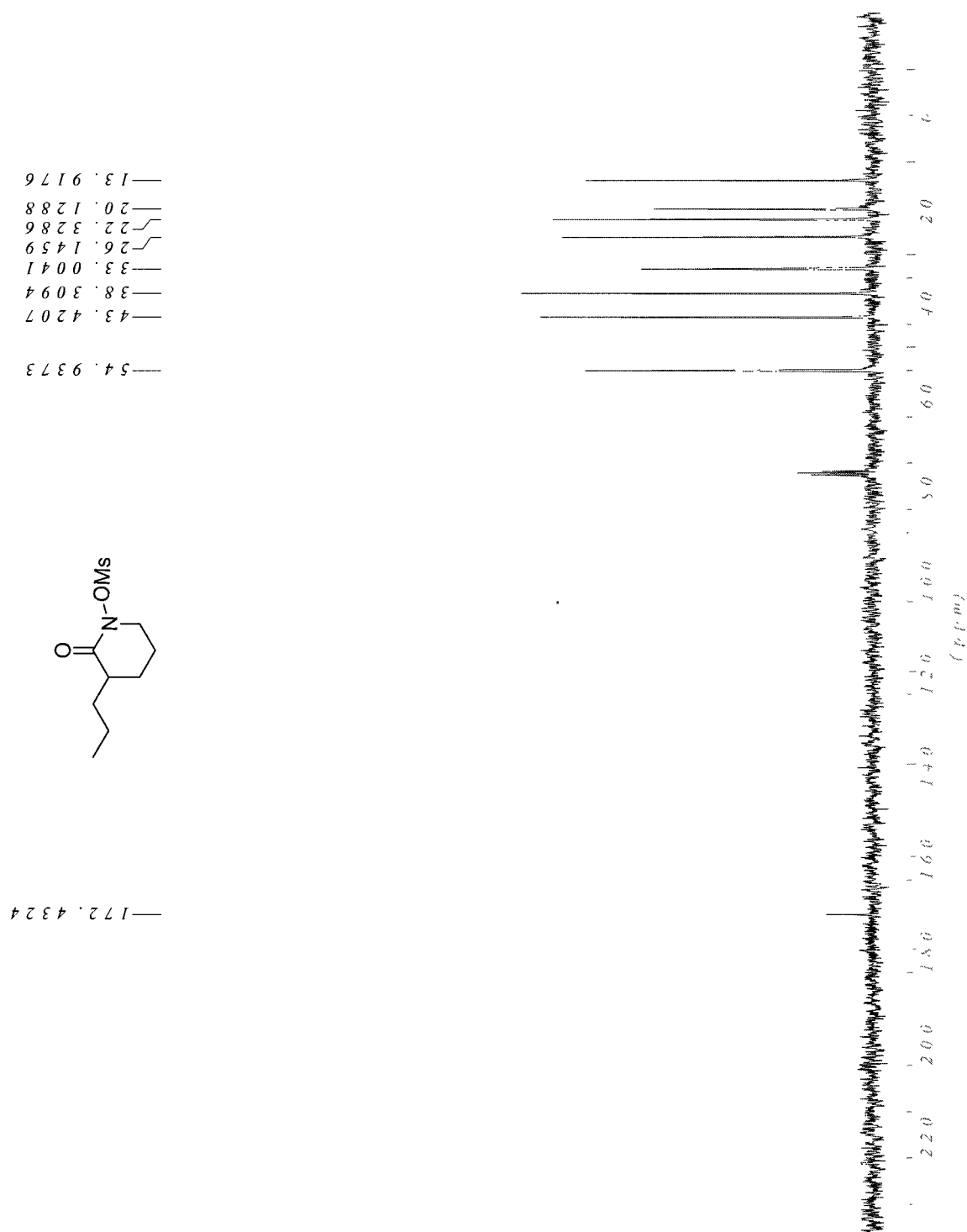
1-(Benzyloxy)-3-hydroxypiperidin-2-one (522)



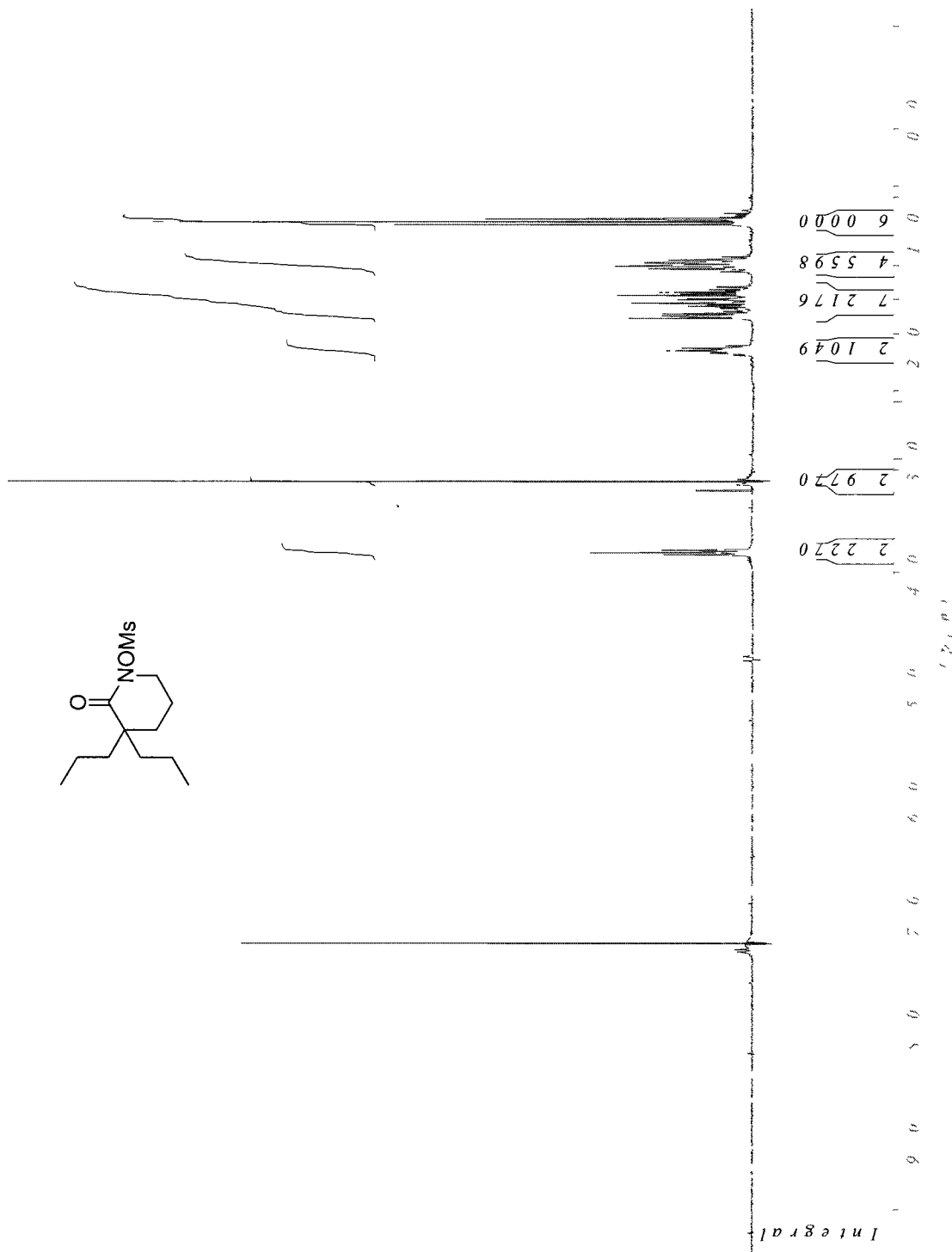
3-(*n*-Propyl)-1-(mesyloxy)piperidin-2-one (523)



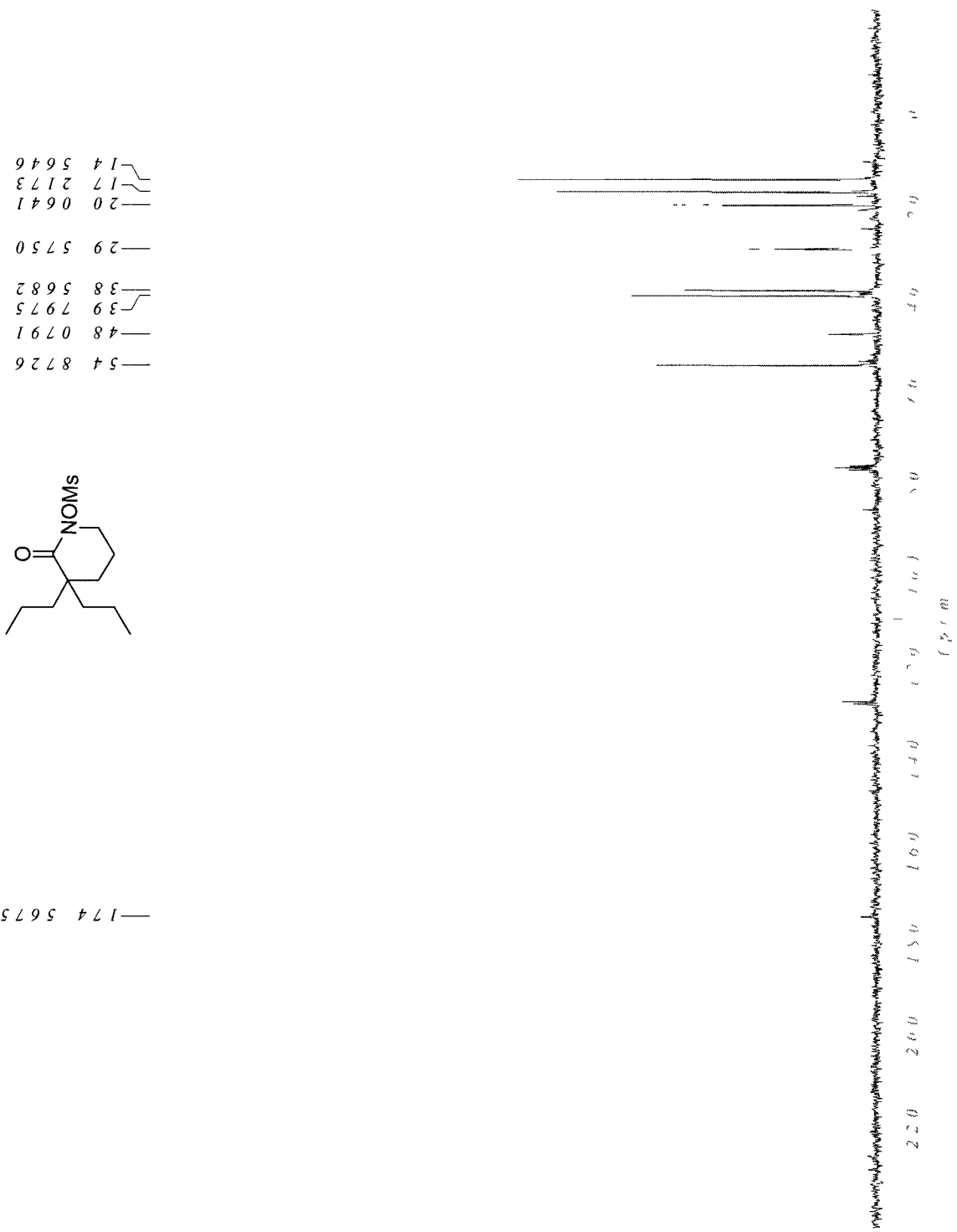
3-(*n*-Propyl)-1-(mesyloxy)piperidin-2-one (523)



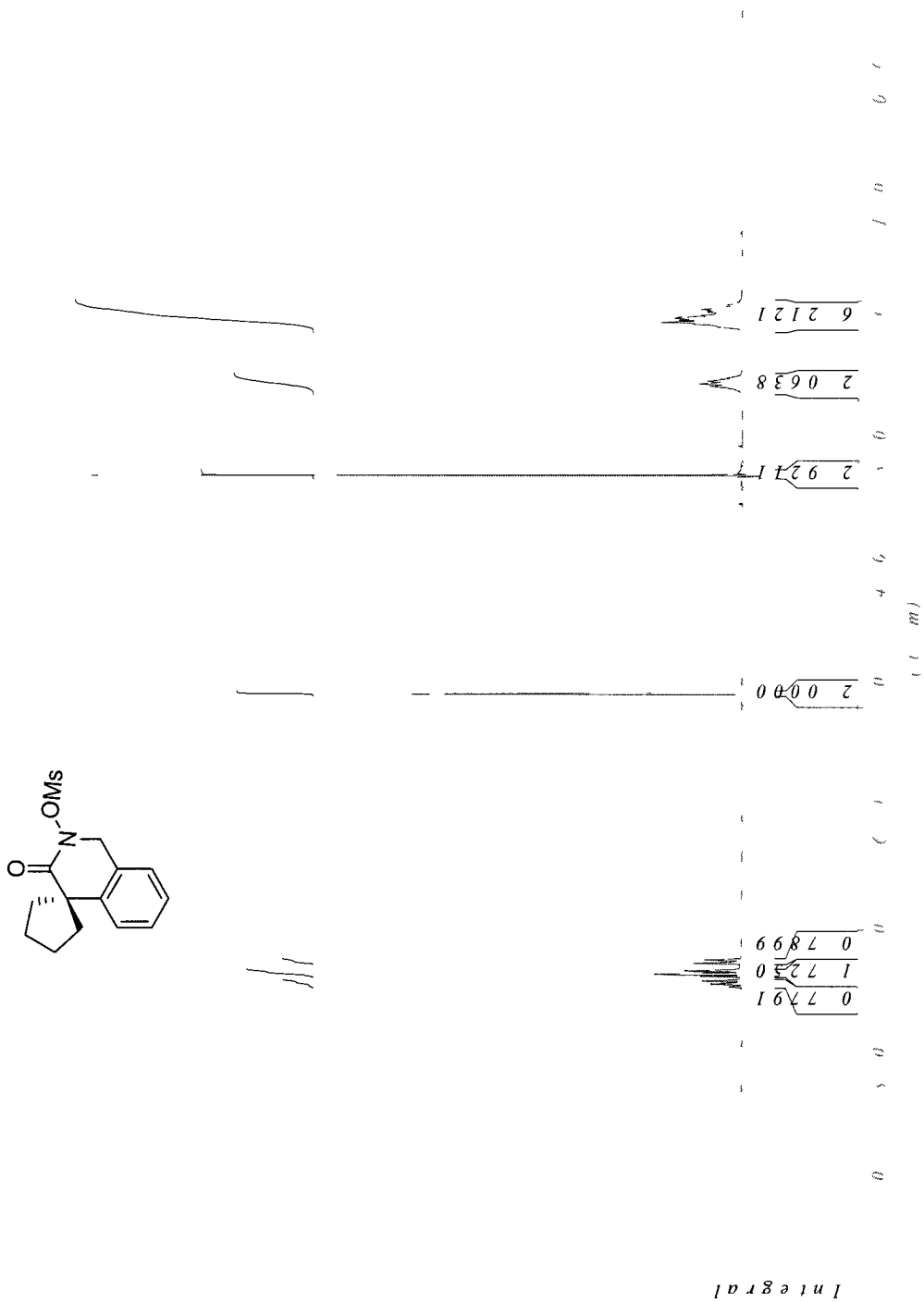
3,3-(Di-*n*-propyl)-1-(mesyloxy)piperidin-2-one (524)



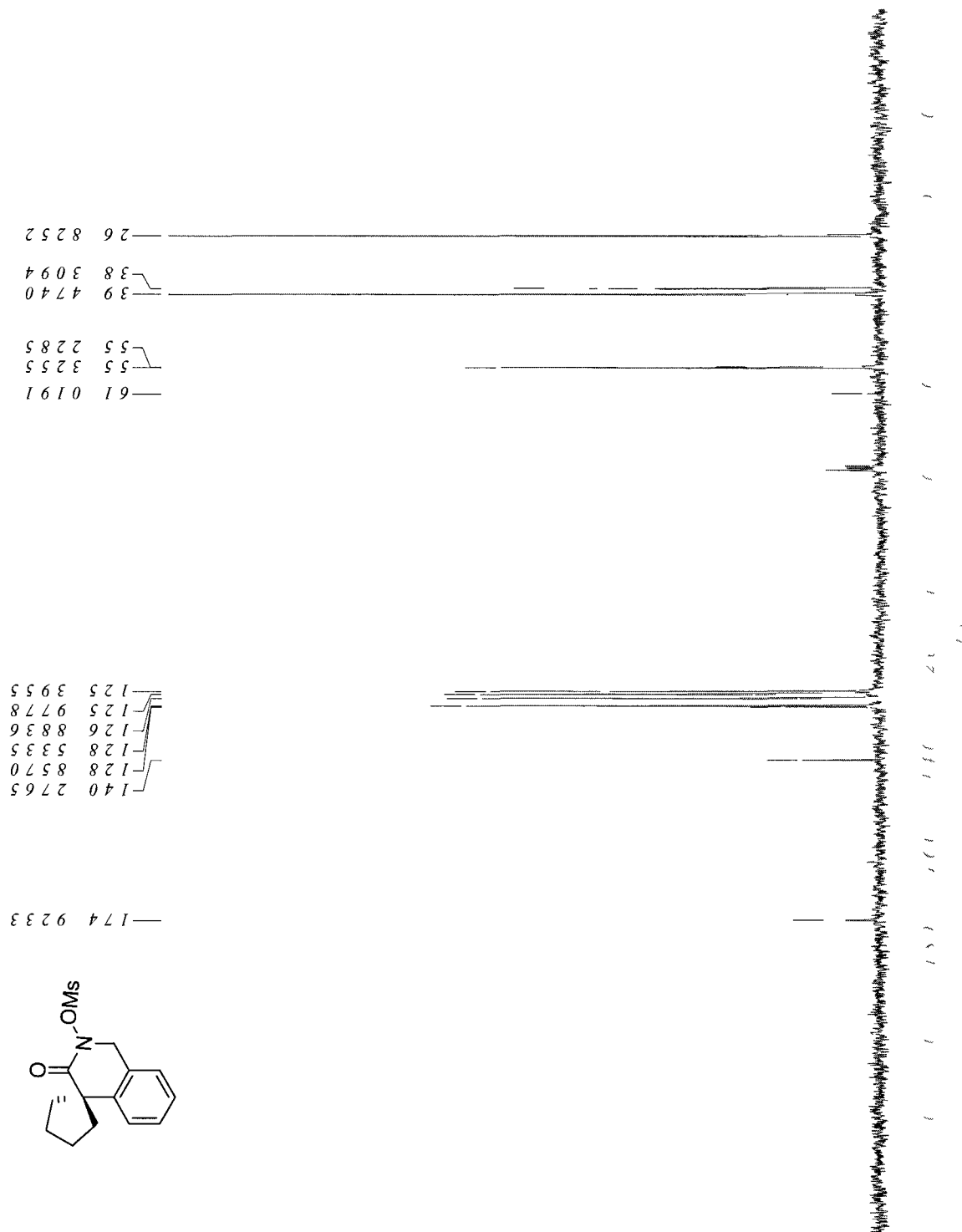
3,3-(Di-*n*-propyl)-1-(mesyloxy)piperidin-2-one (524)



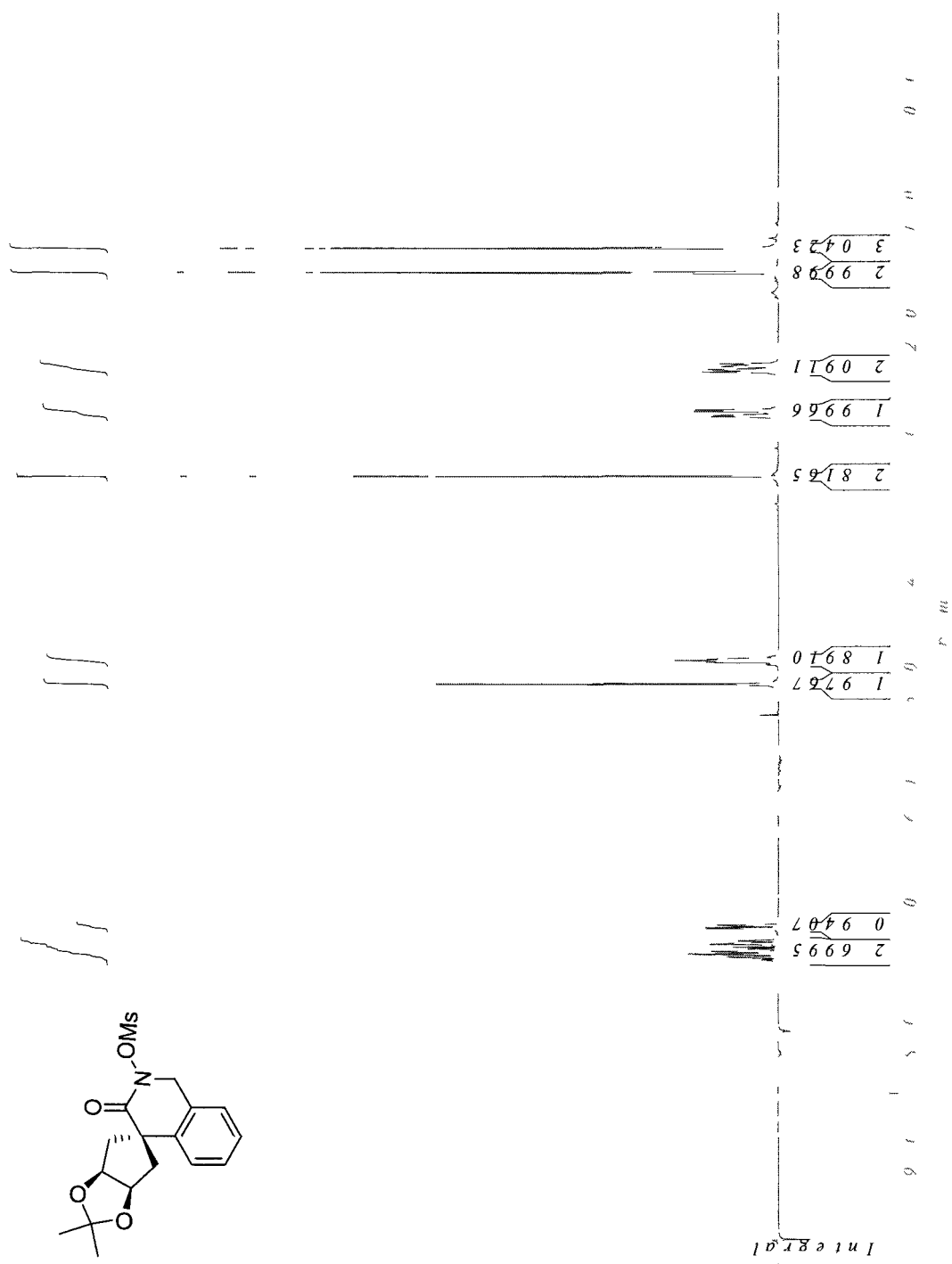
N-Mesyloxylactam (525)



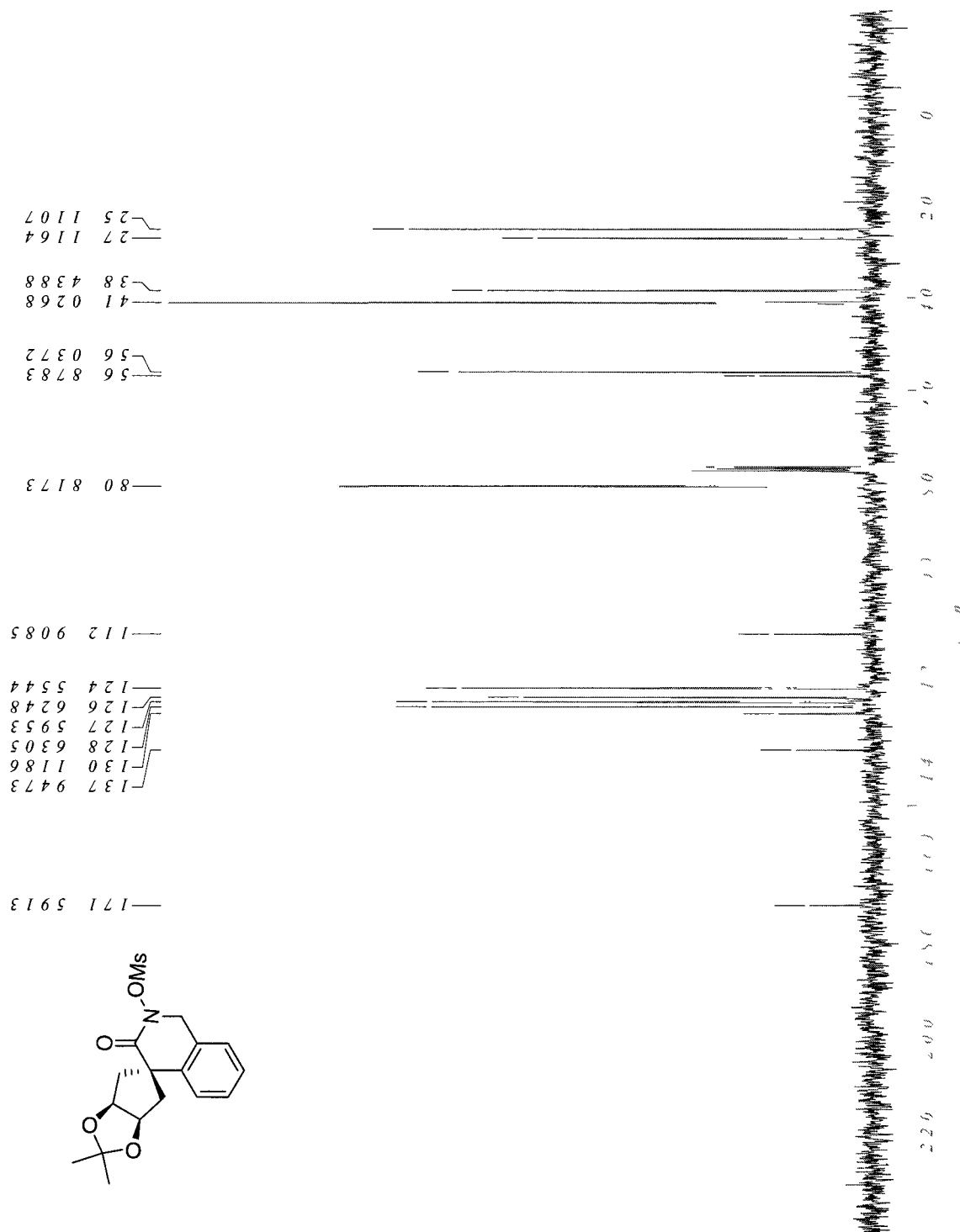
N-Mesyloxylactam (525)



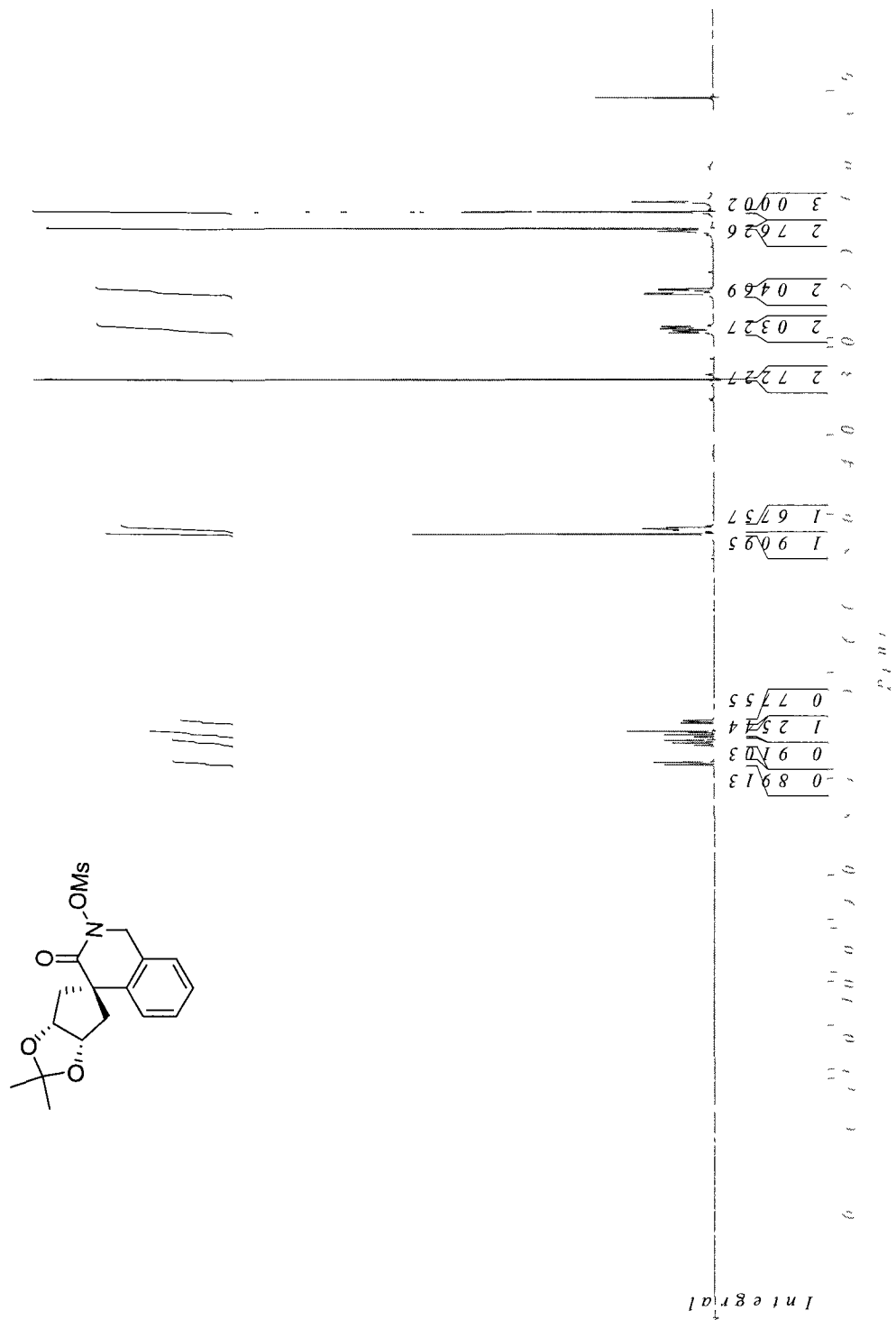
N-Mesyloxylactam (526)



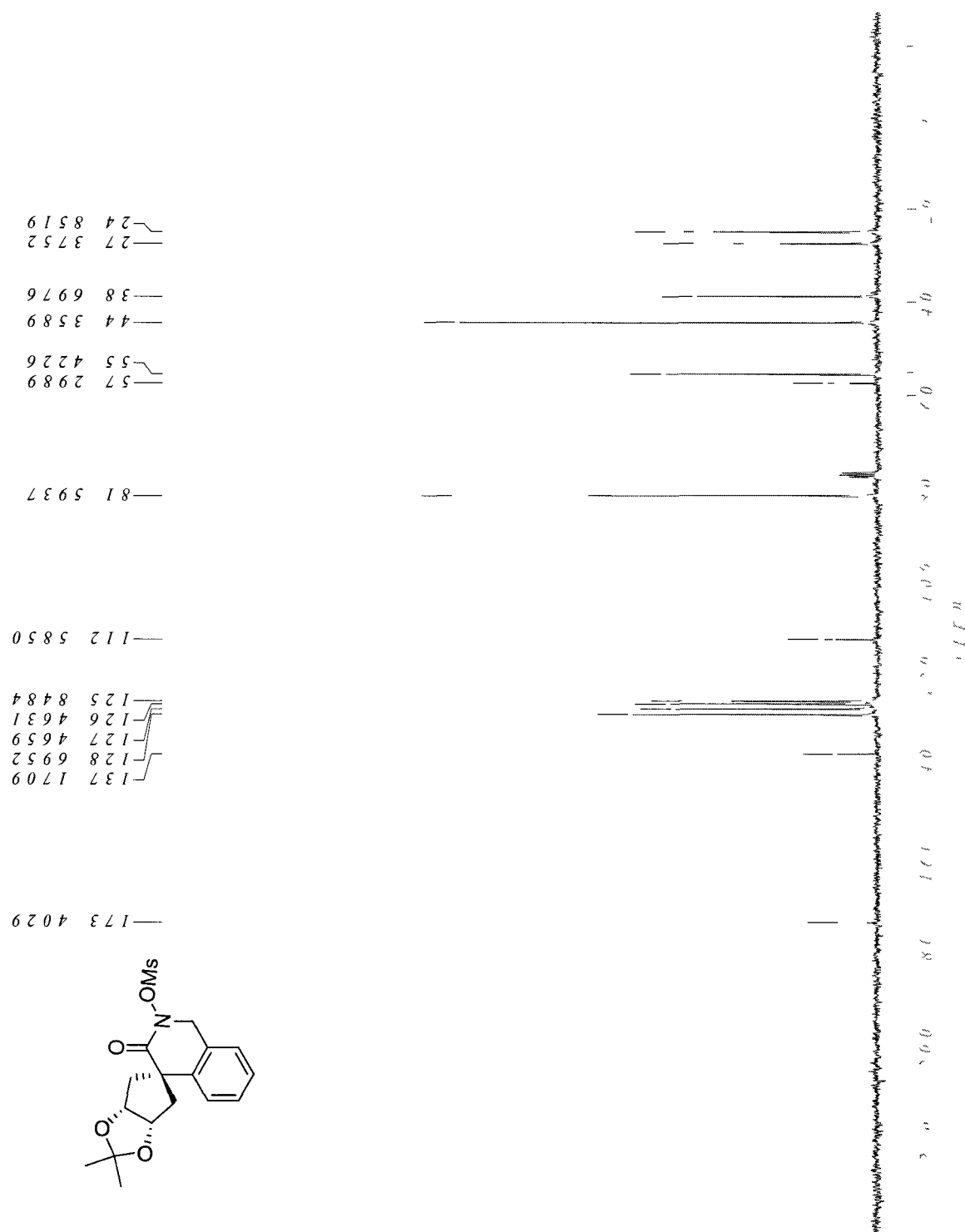
N-Mesyloxylactam (526)



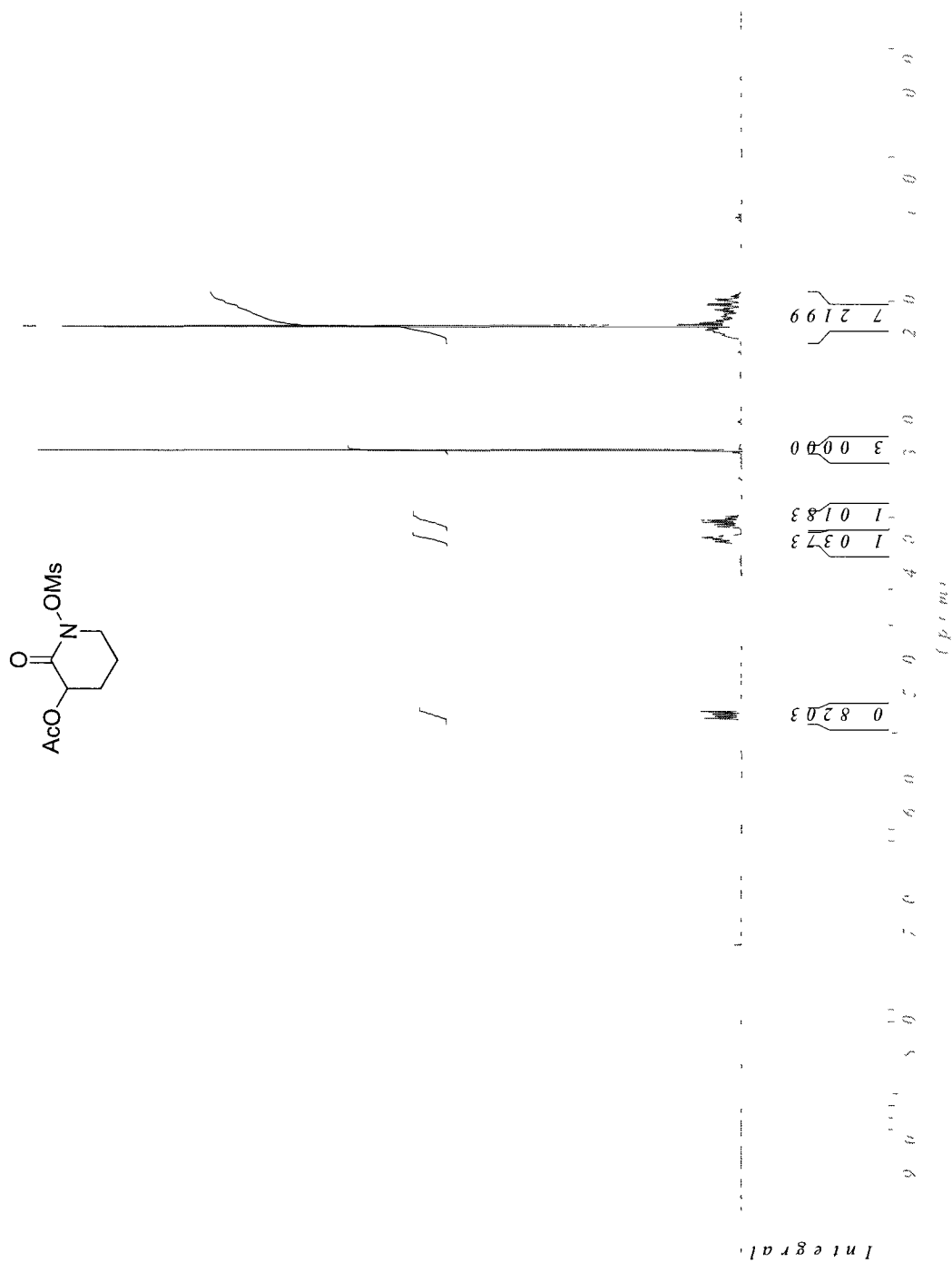
N-Mesyloxylactam (527)



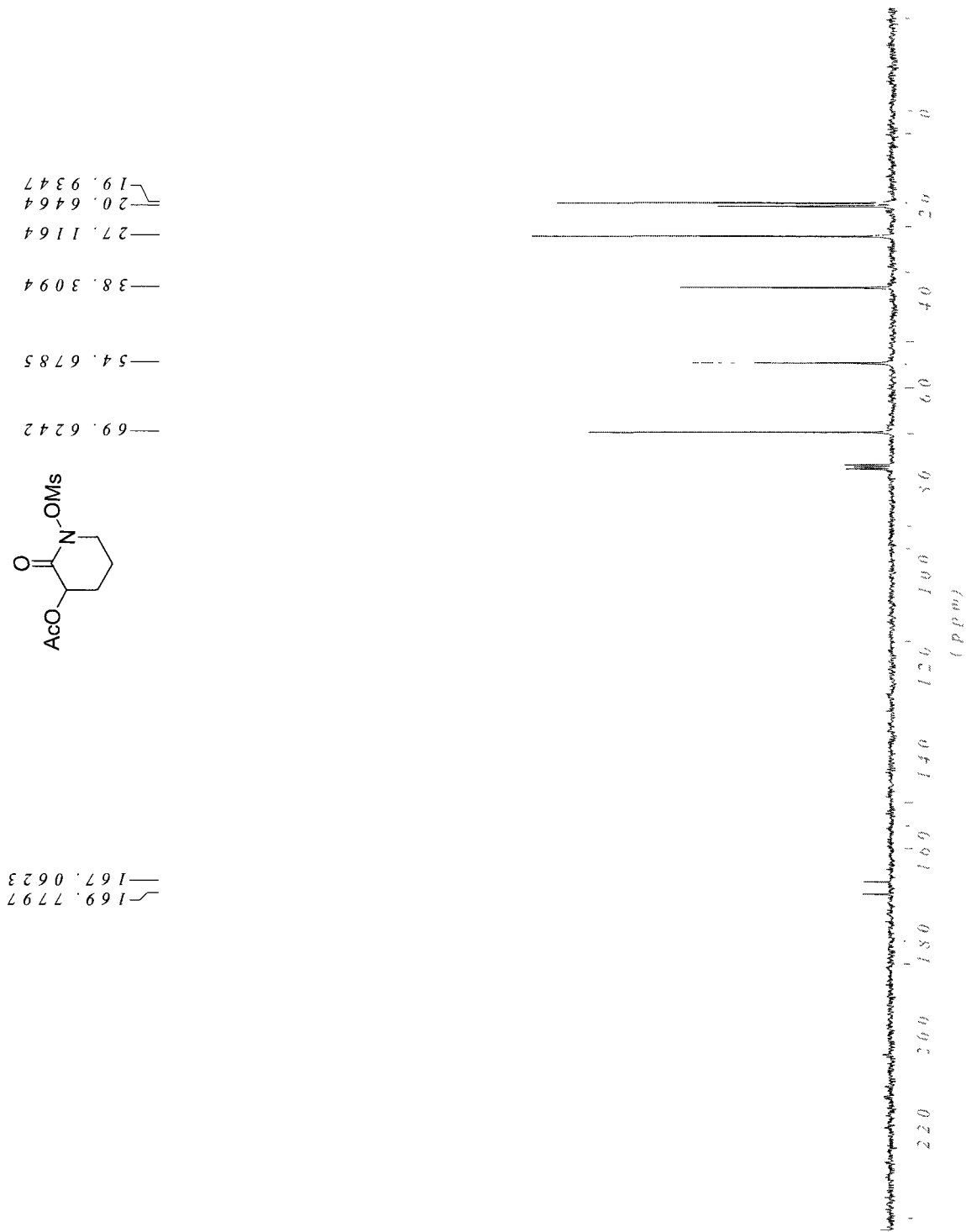
***N*-Mesyloxylactam (527)**



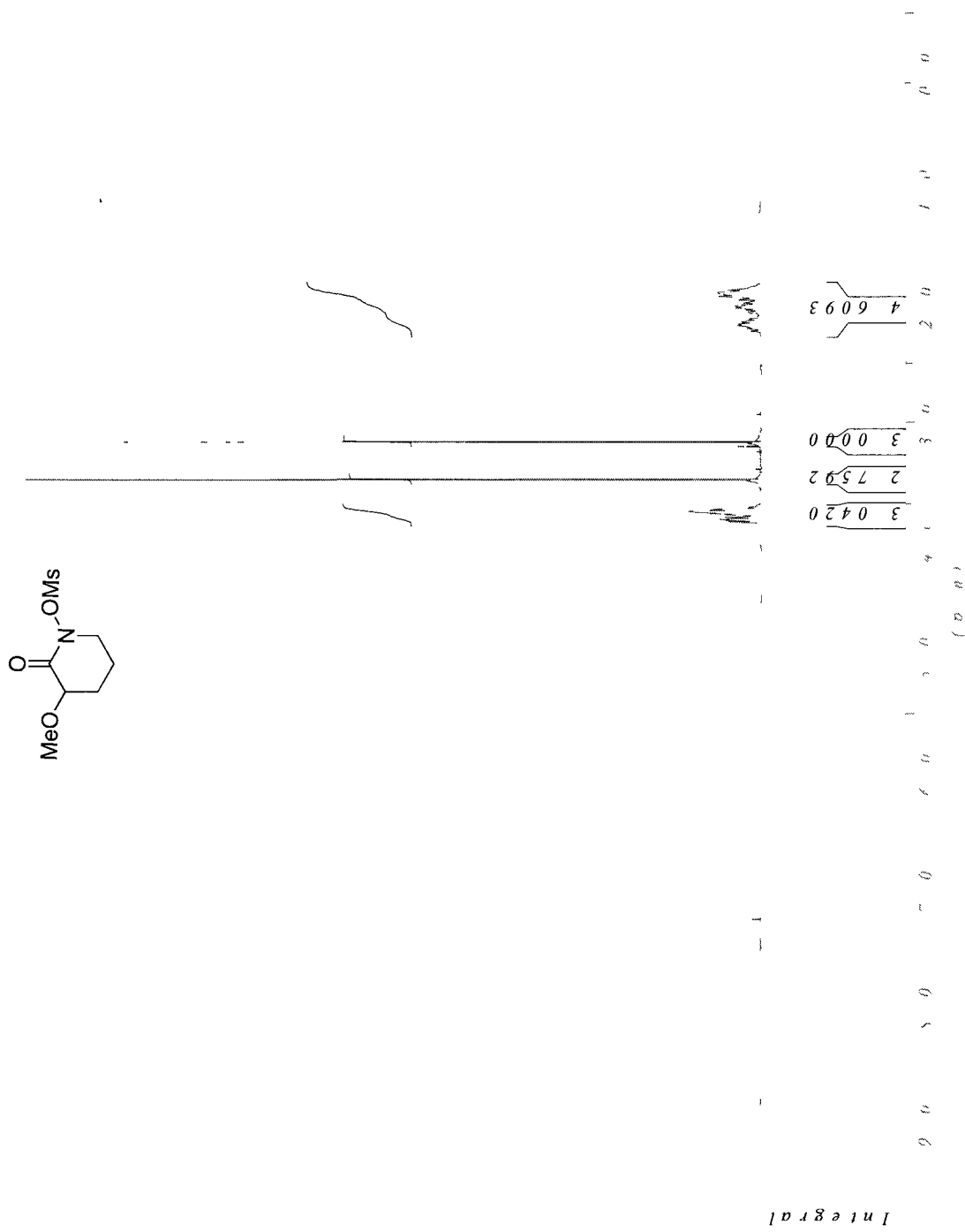
1-(Mesyloxy)-3-acetoxypiperidin-2-one (528)



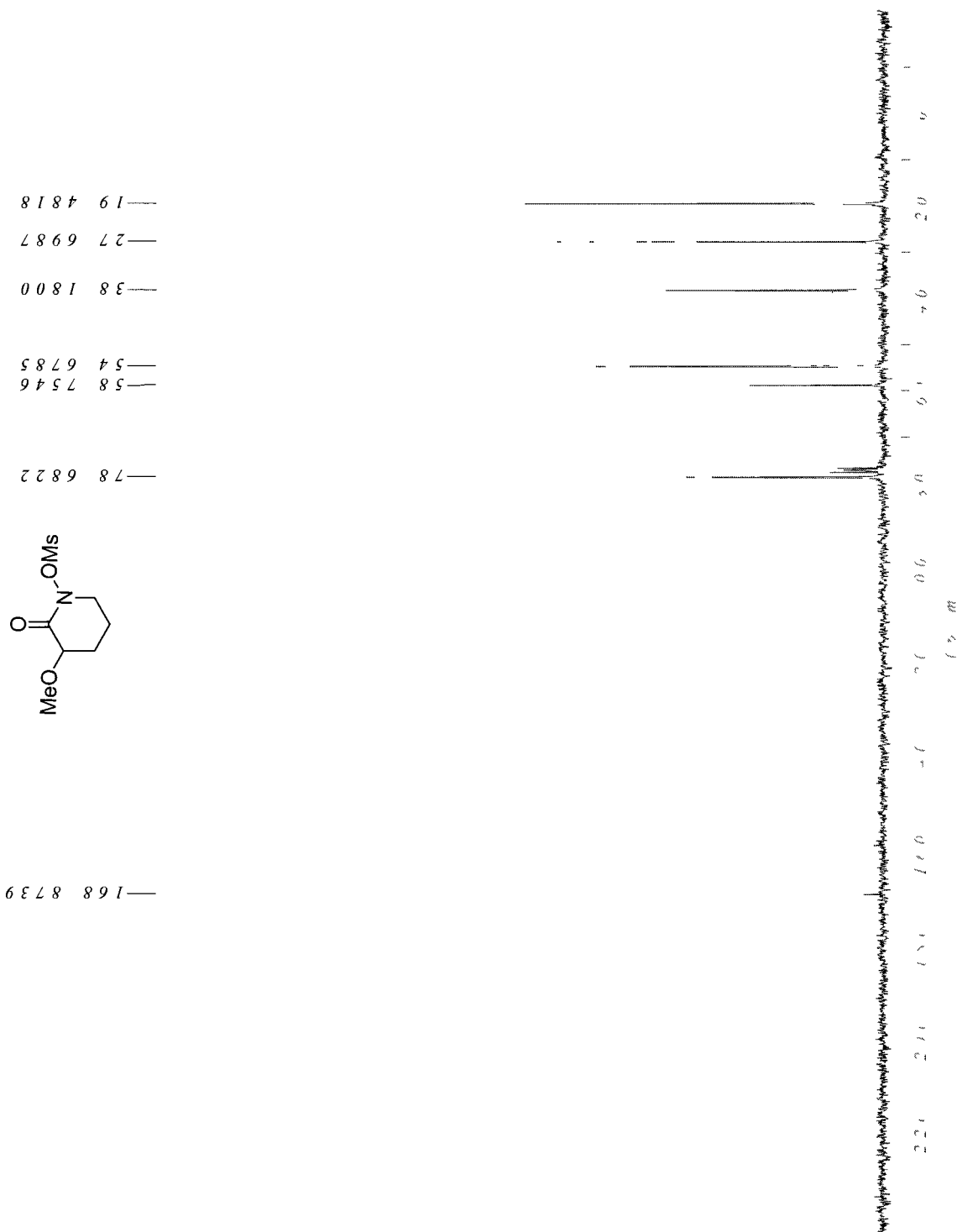
1-(Mesyloxy)-3-acetoxypiperidin-2-one (528)



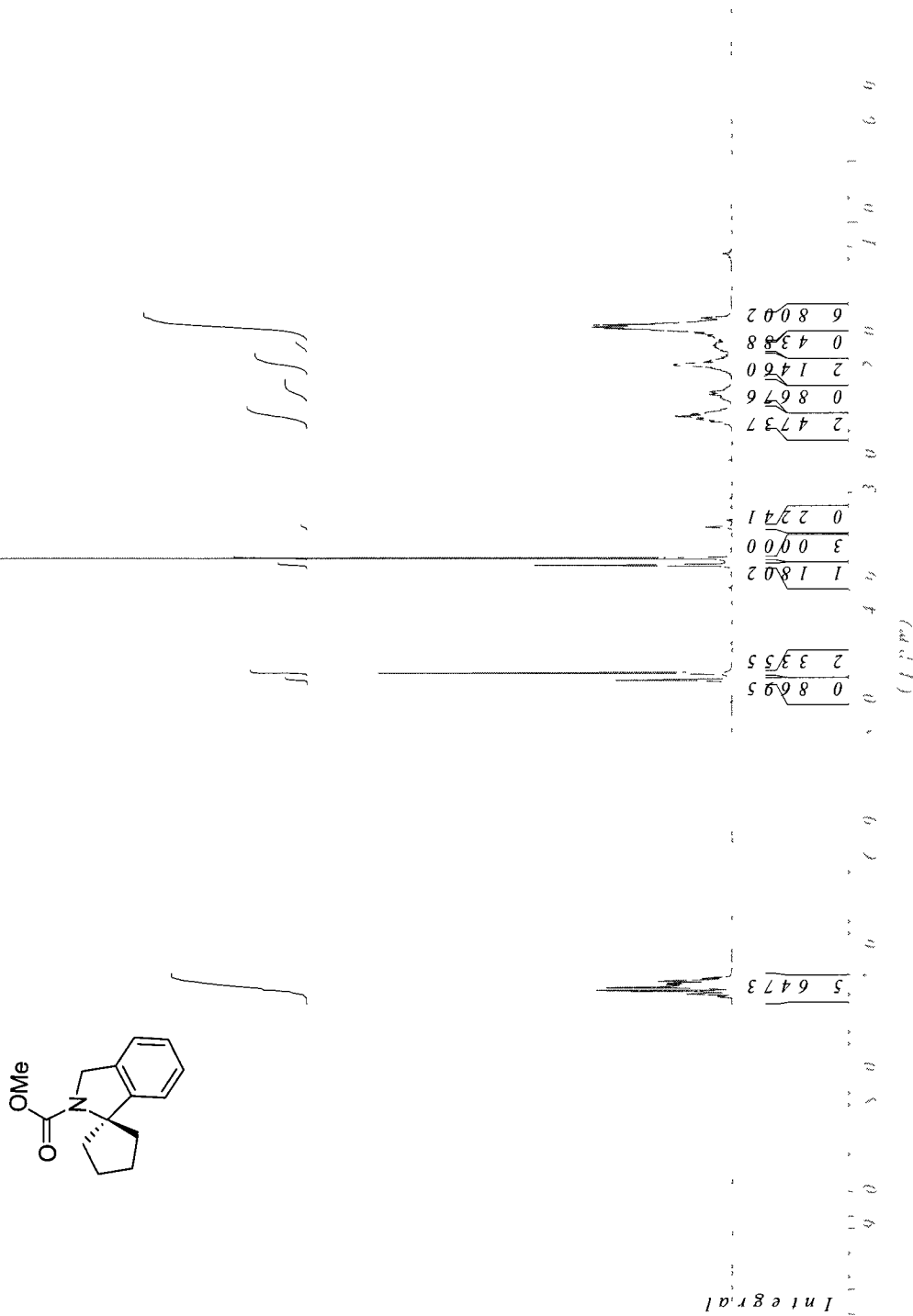
1-(Mesyloxy)-3-methoxypiperidin-2-one (529)



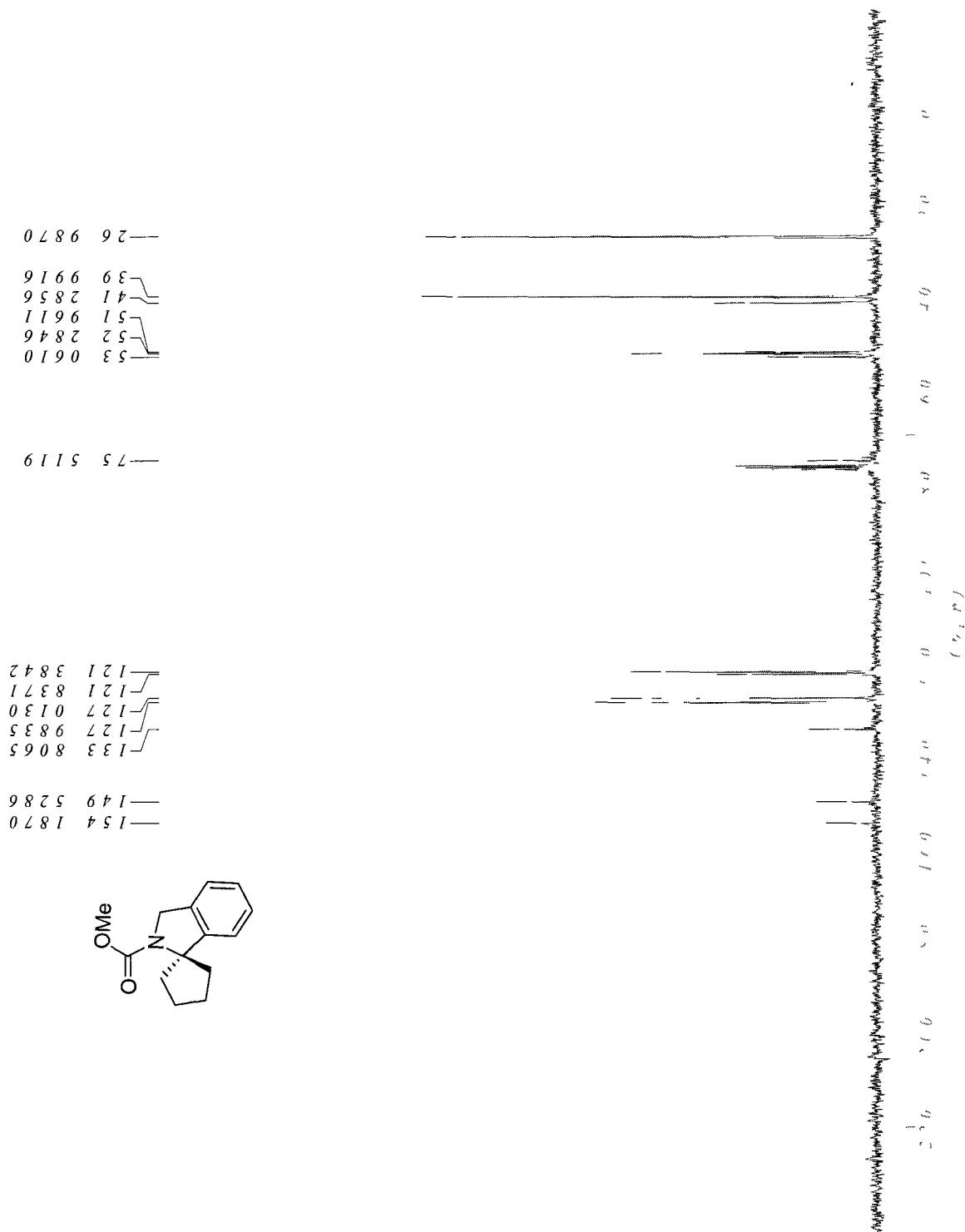
1-(Mesyloxy)-3-methoxypiperidin-2-one (529)



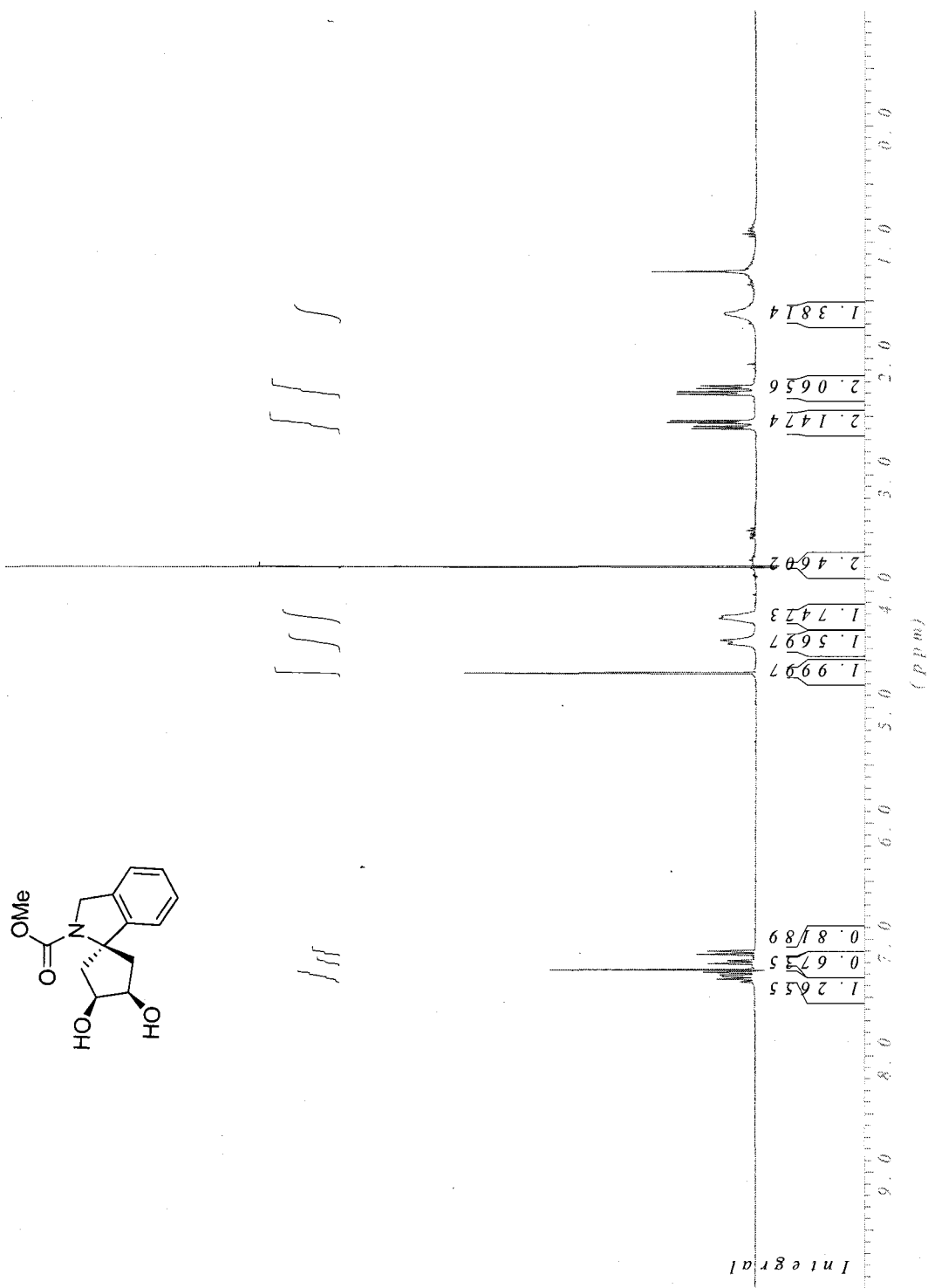
Methyl spiro[cyclopentane-1,10-isindoline]-20-carboxylate (536)



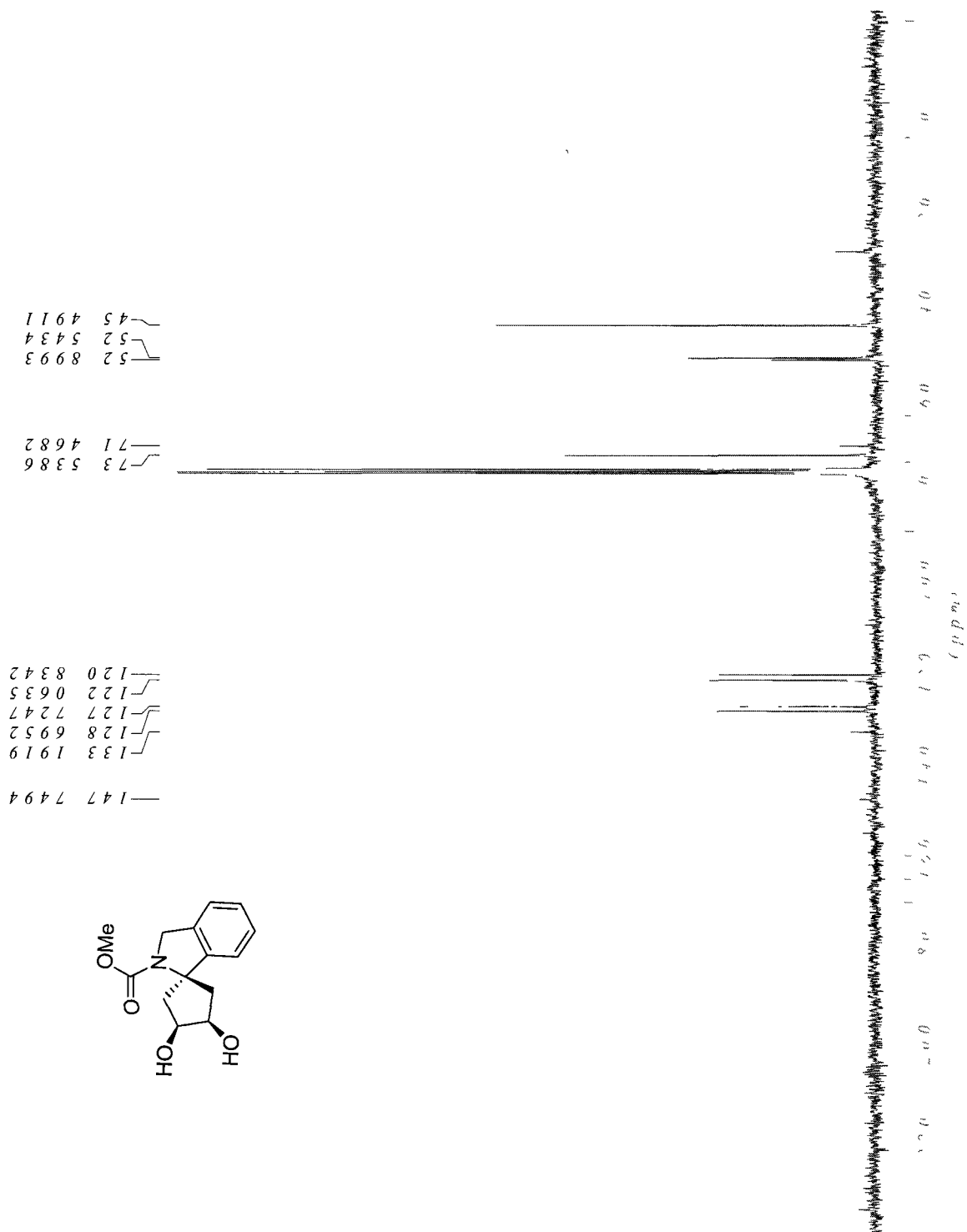
Methyl spiro[cyclopentane-1,10-isoindoline]-20-carboxylate (536)



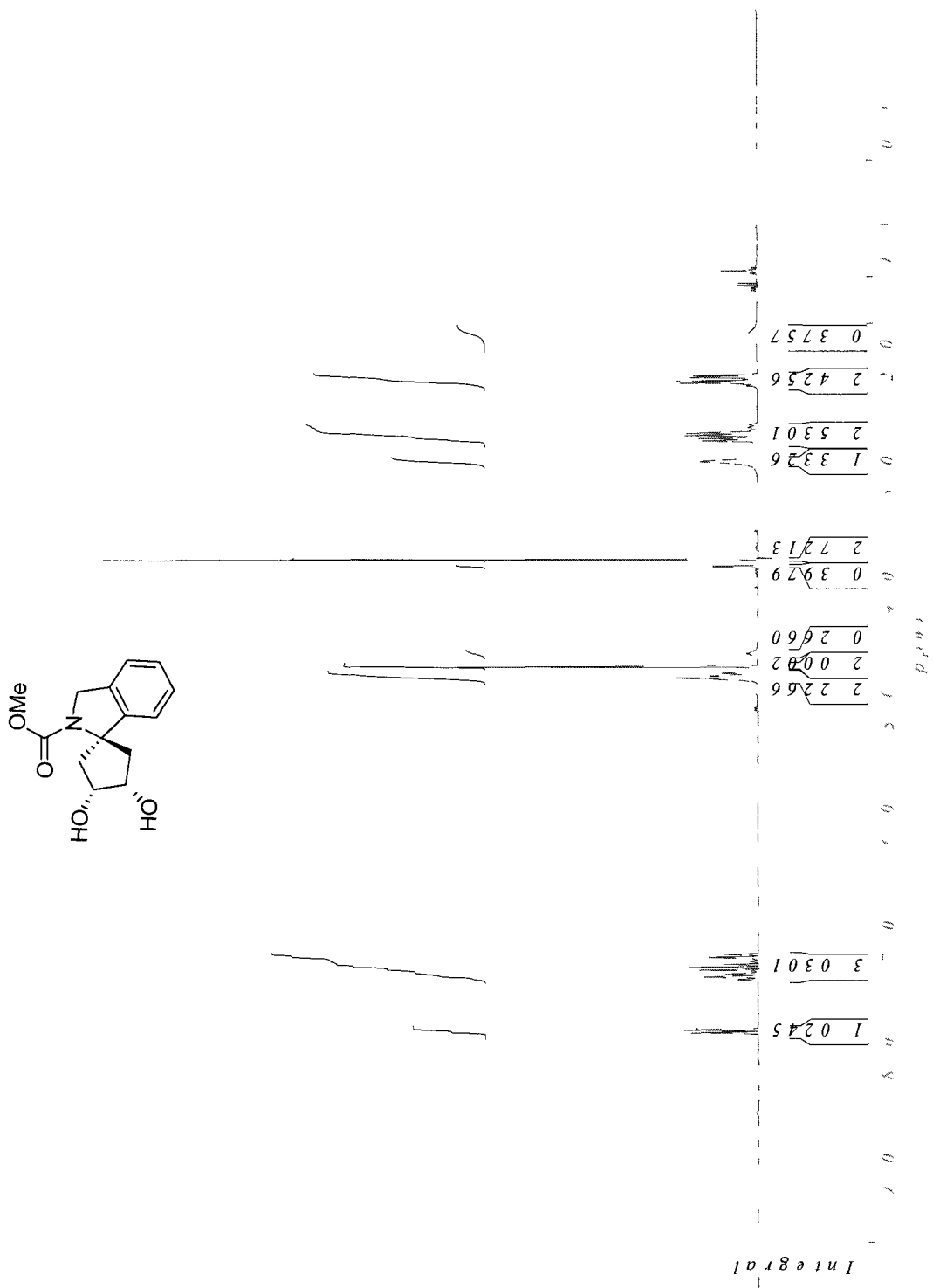
Methyl (1*S**,3*S**,4*R**)-3,4-Dihydroxyspiro[cyclopentane-1,10-isoindoline]-20-carboxylate (537)



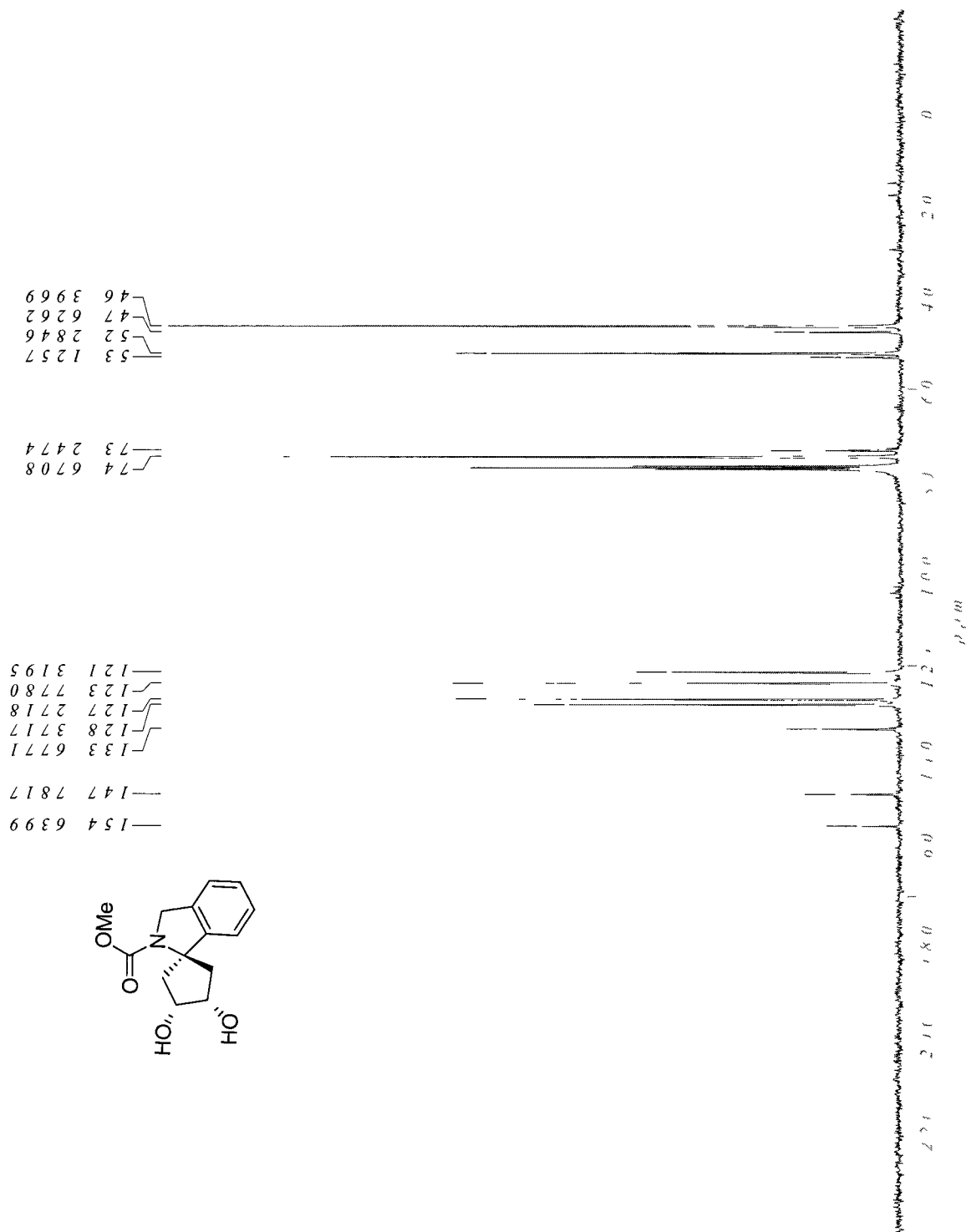
Methyl (1*S**,3*S**,4*R**)-3,4-Dihydroxyspiro[cyclopentane-1,10-isindoline]-20-carboxylate (537)



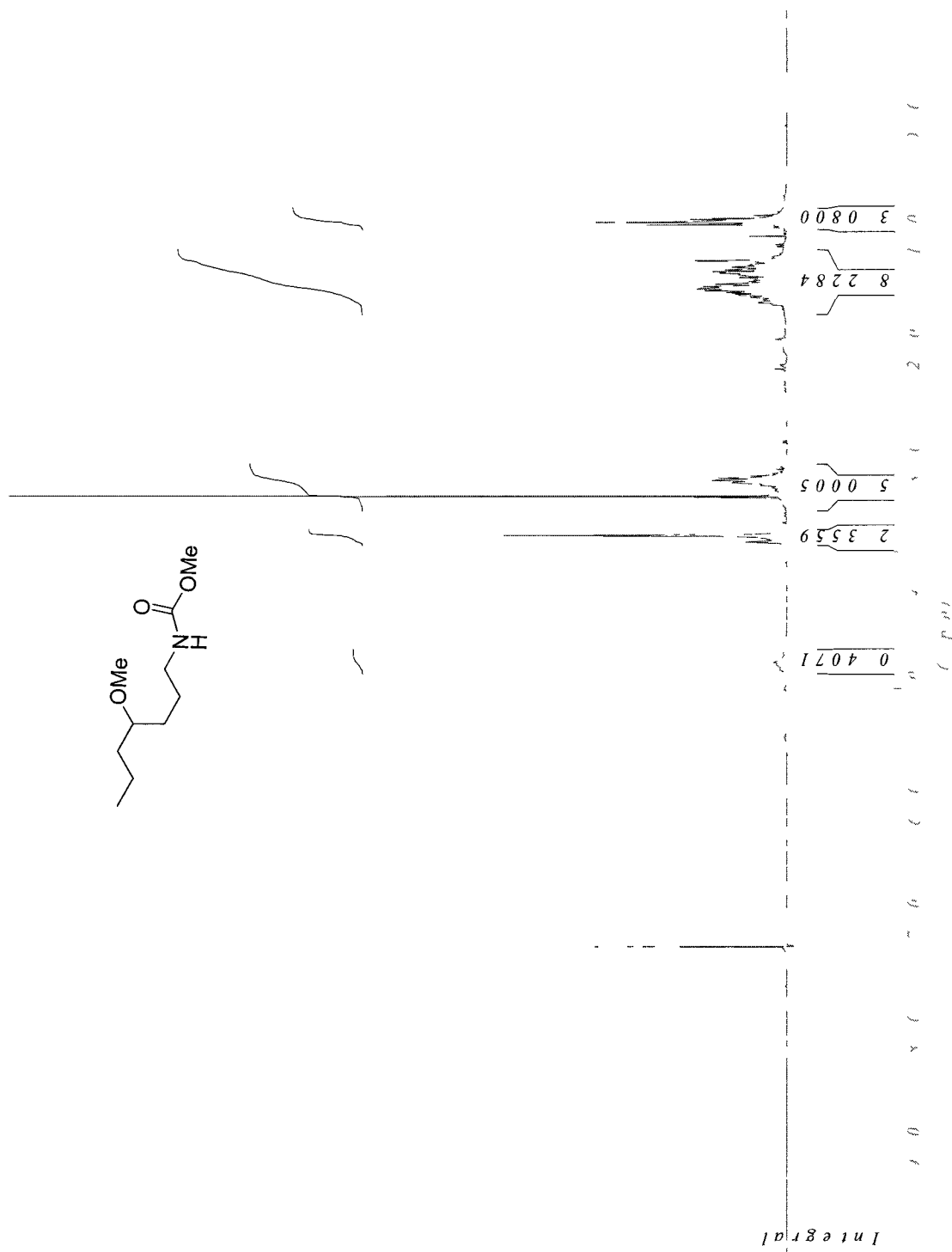
Methyl (1*S**,3*R**,4*S**)-3,4-Dihydroxyspiro[cyclopentane-1,10-isoindoline]-20-carboxylate (538)



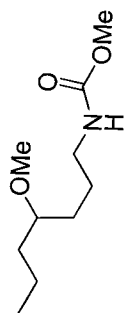
Methyl (1*S**,3*R**,4*S**)-3,4-Dihydroxyspiro[cyclopentane-1,10-isindoline]-20-carboxylate (538)



Methyl 4-methoxyheptylcarbamate (539)



Methyl 4-methoxyheptylcarbamate (539)

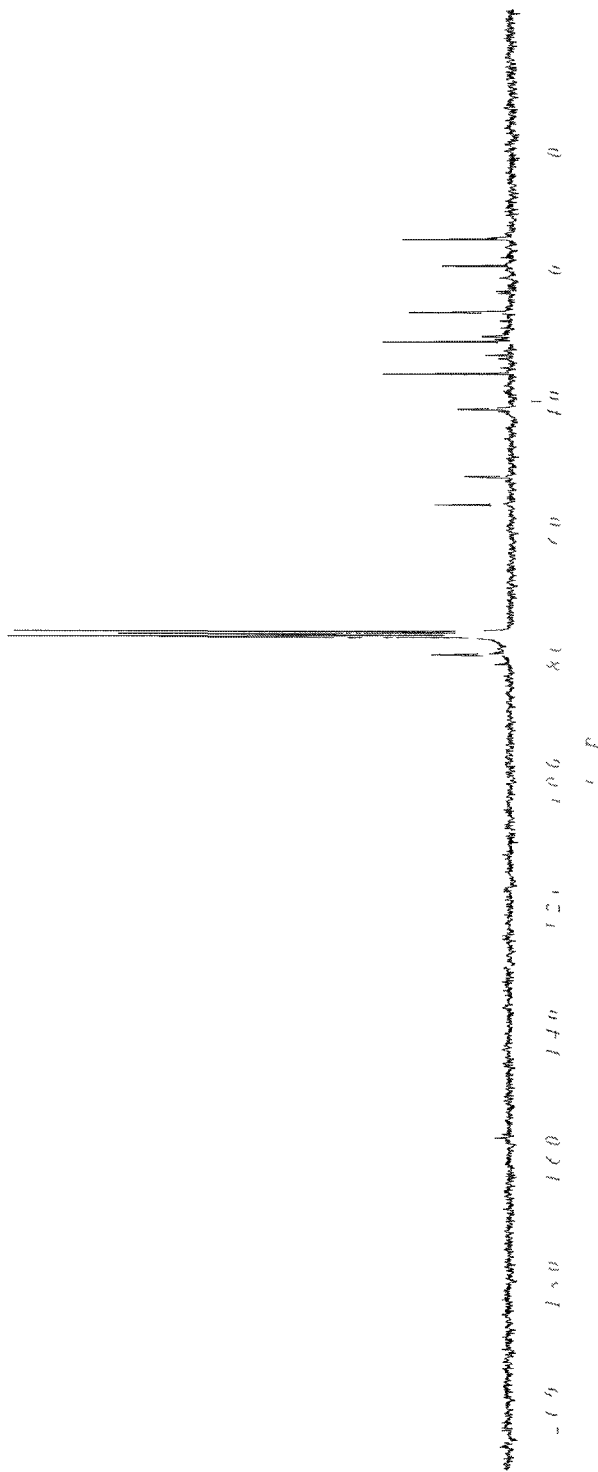


—157 0662

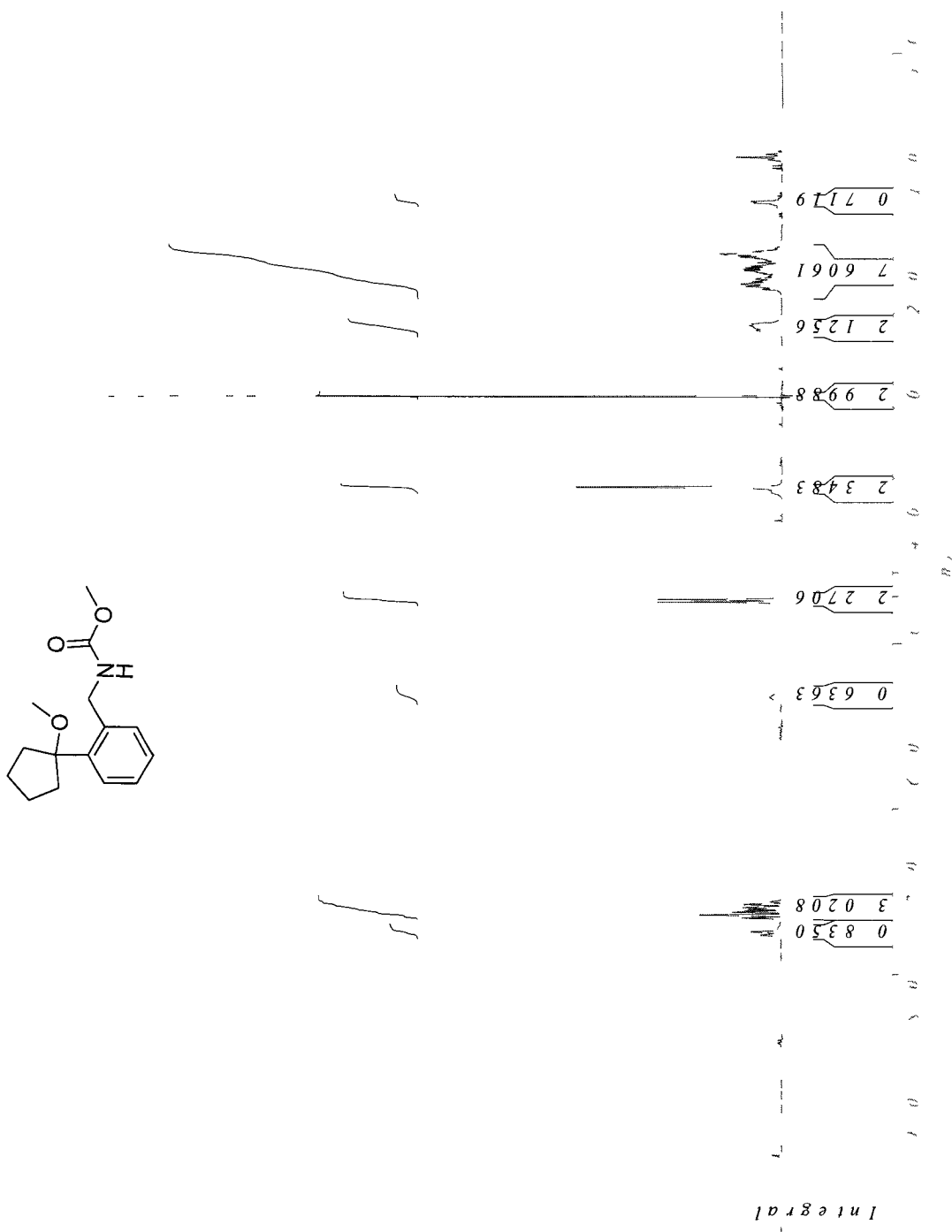
—80 2997

—56 4254
—51 9611

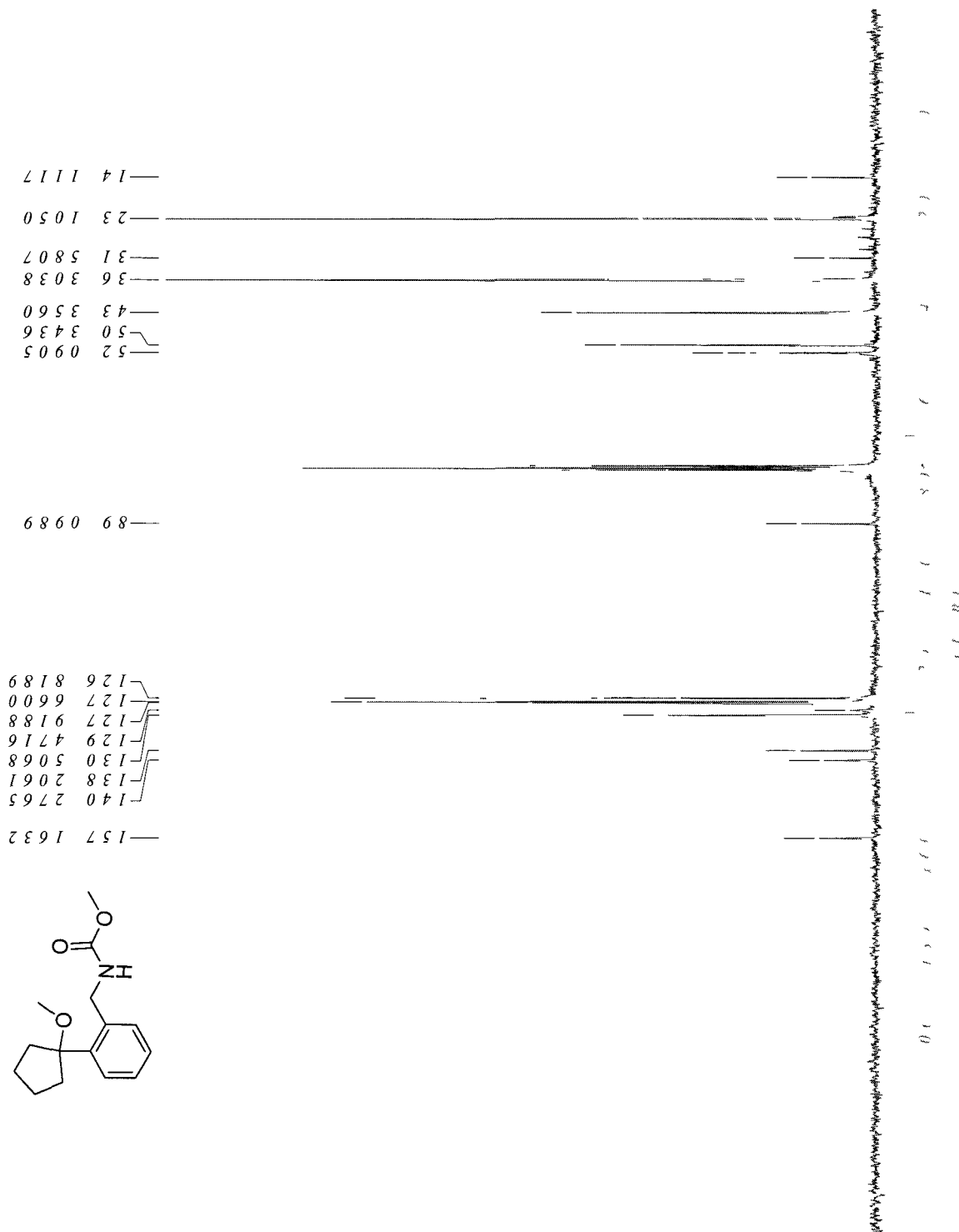
—41 1562
—35 5274
—30 5131
—25 7900
—18 4466
—14 2411



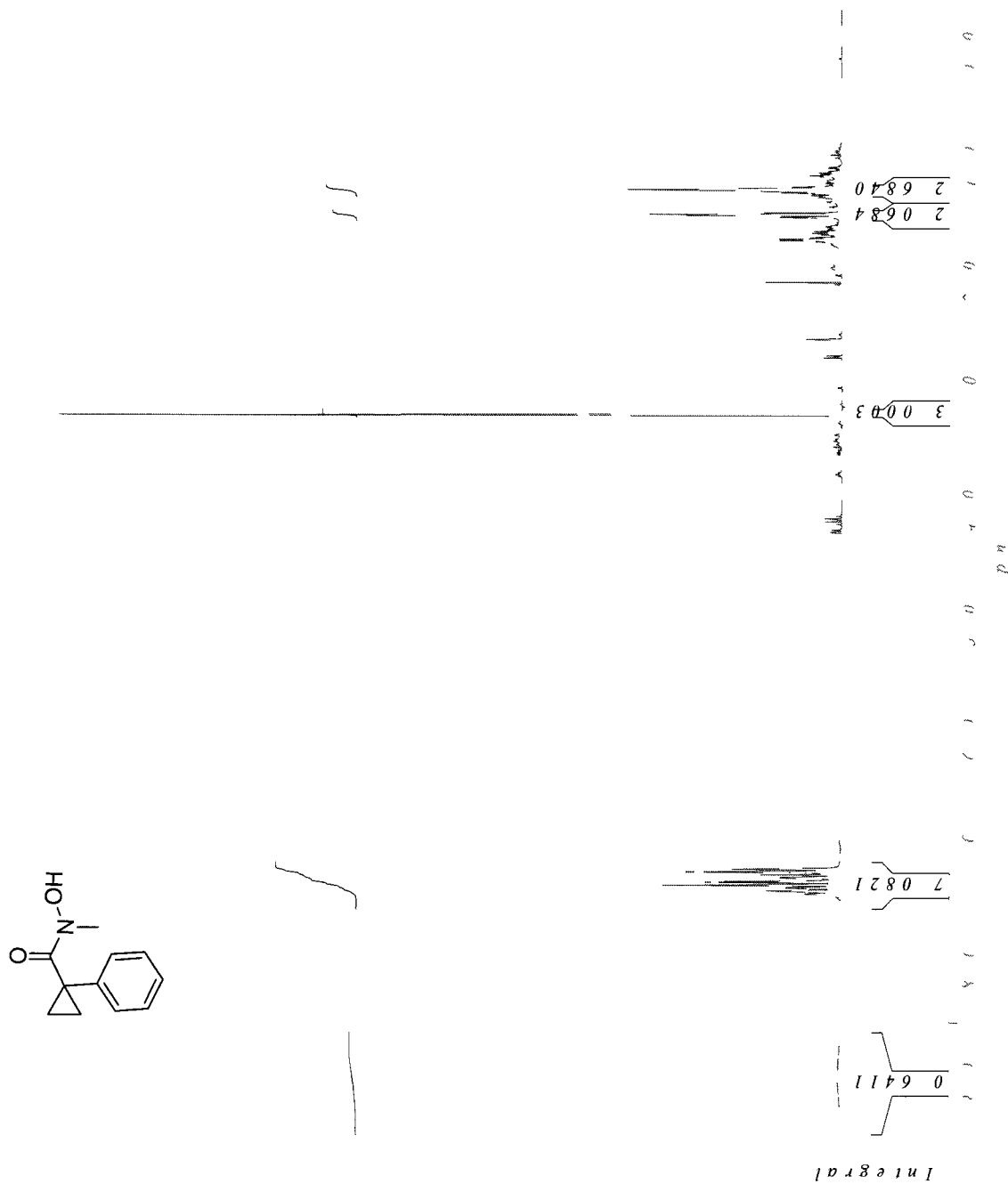
Methyl 2-(1-methoxycyclopentyl)benzylcarbamate (540)



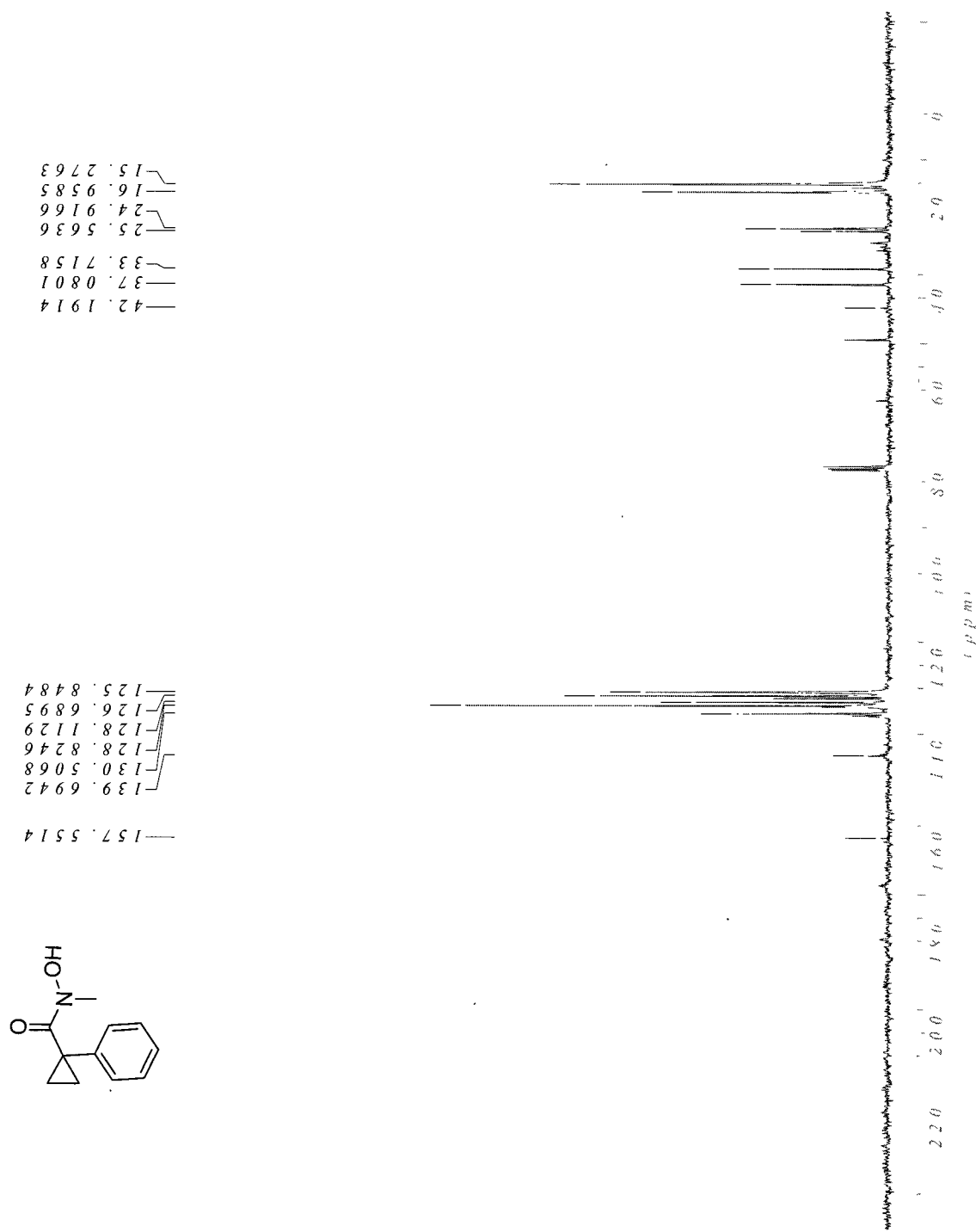
Methyl 2-(1-methoxycyclopentyl)benzylcarbamate (540)



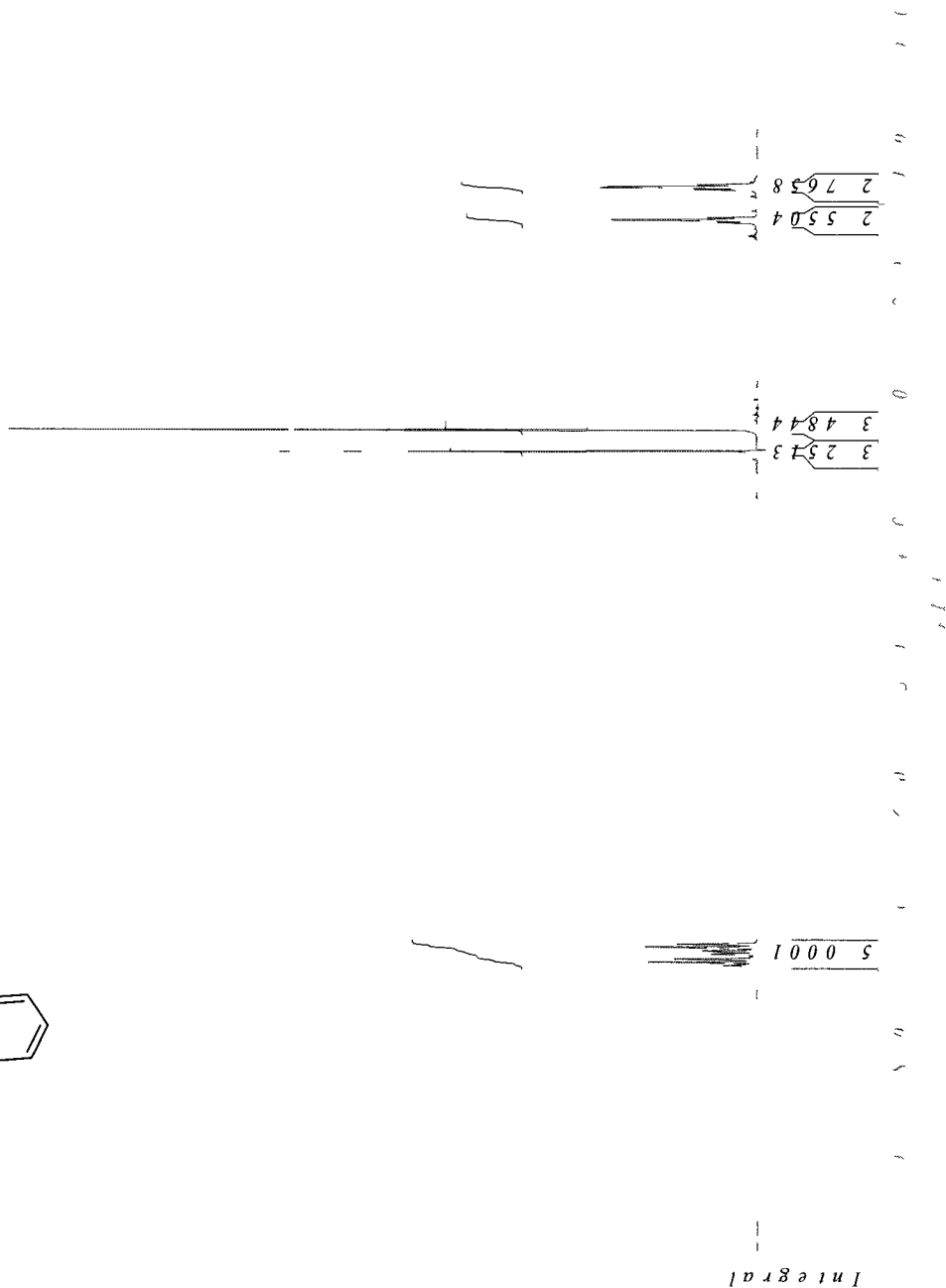
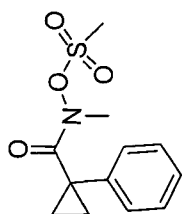
***N*-Hydroxy-*N*-methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (553)**



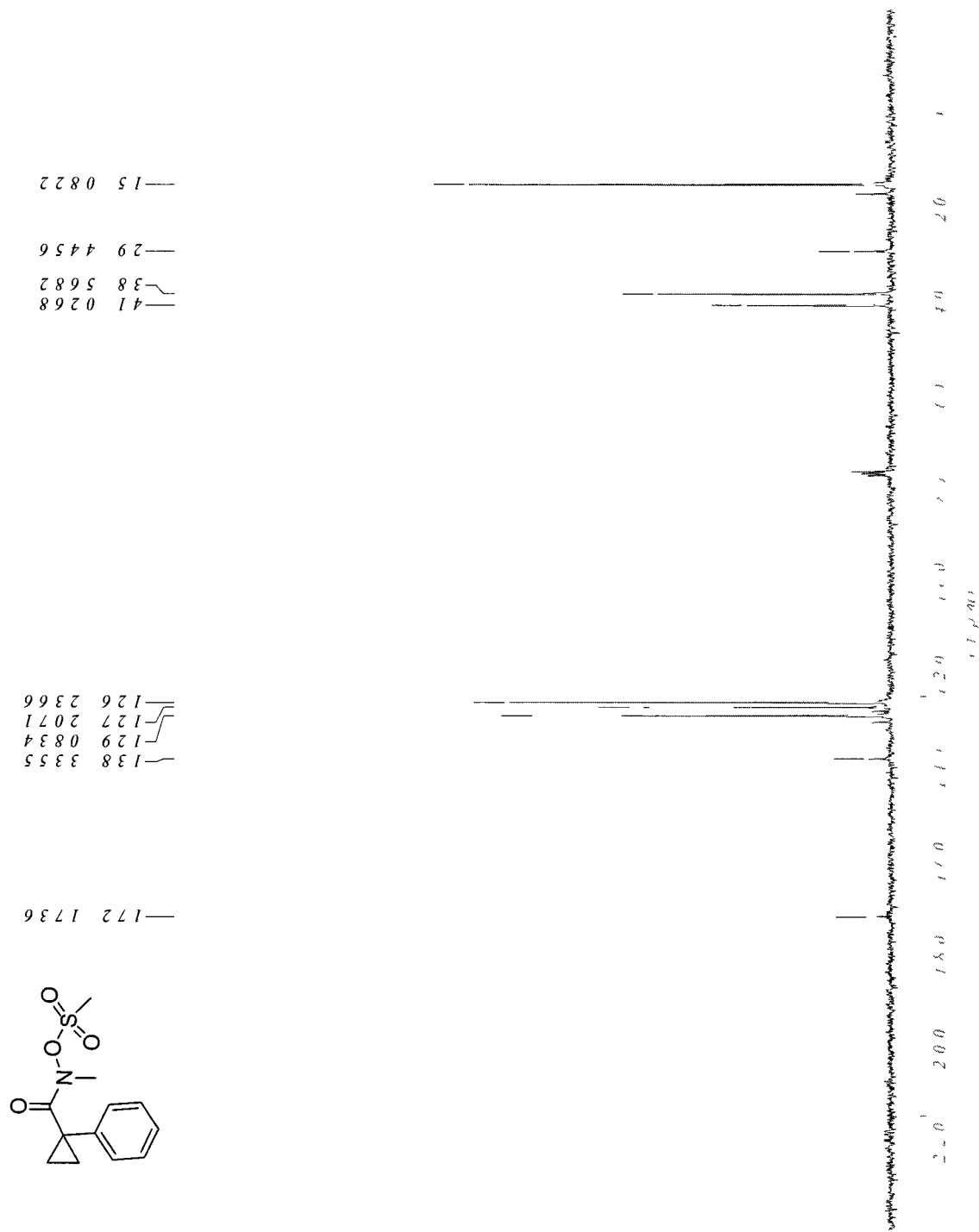
***N*-Hydroxy-*N*-methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (553)**



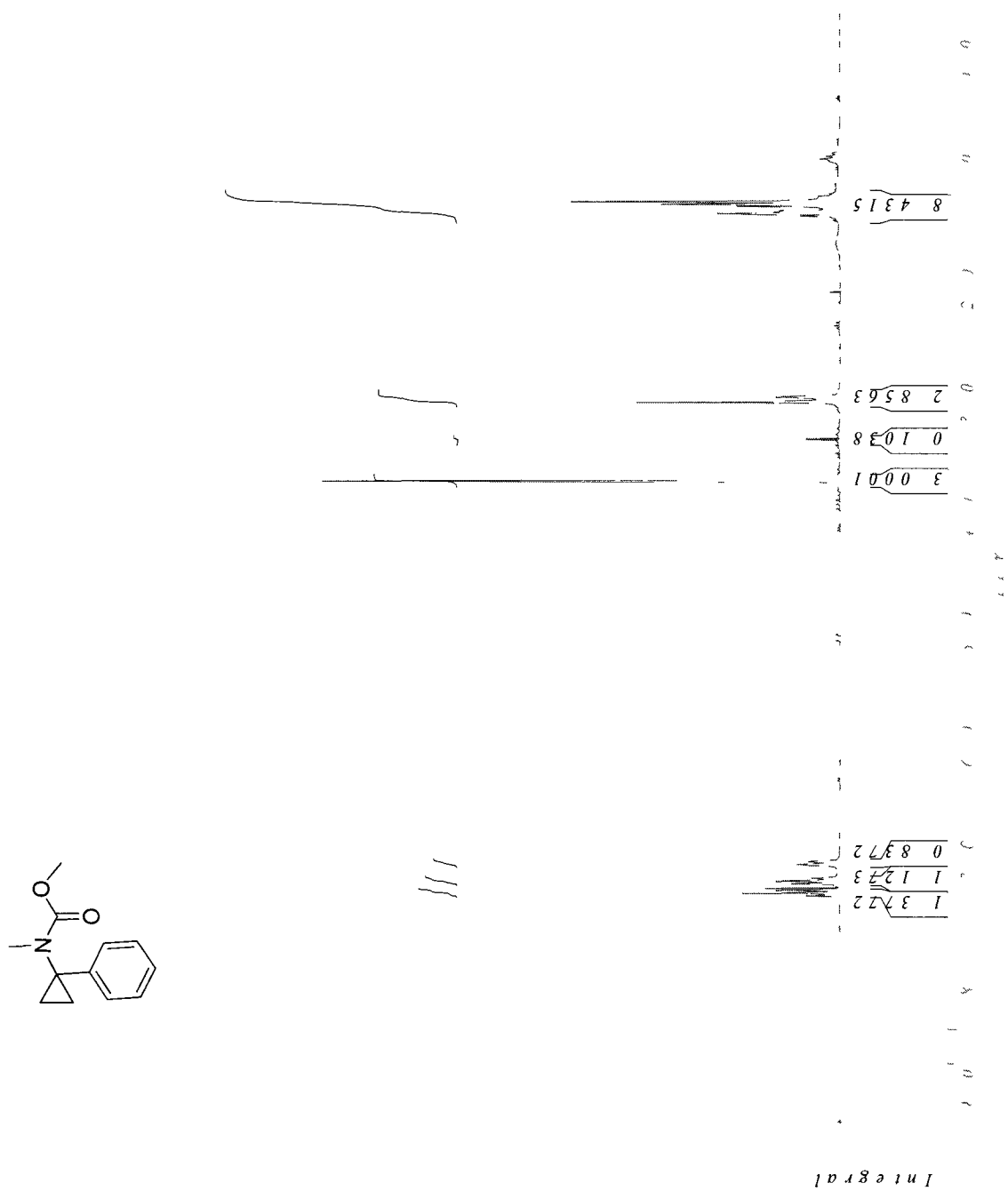
***N*-Mesitylate-*N*-methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (554)**



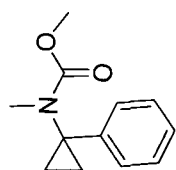
***N*-Mesylate-*N*-methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (554)**



N-Methyl-O-Methyl-1-Phenylcyclopropylcarbamate (555)

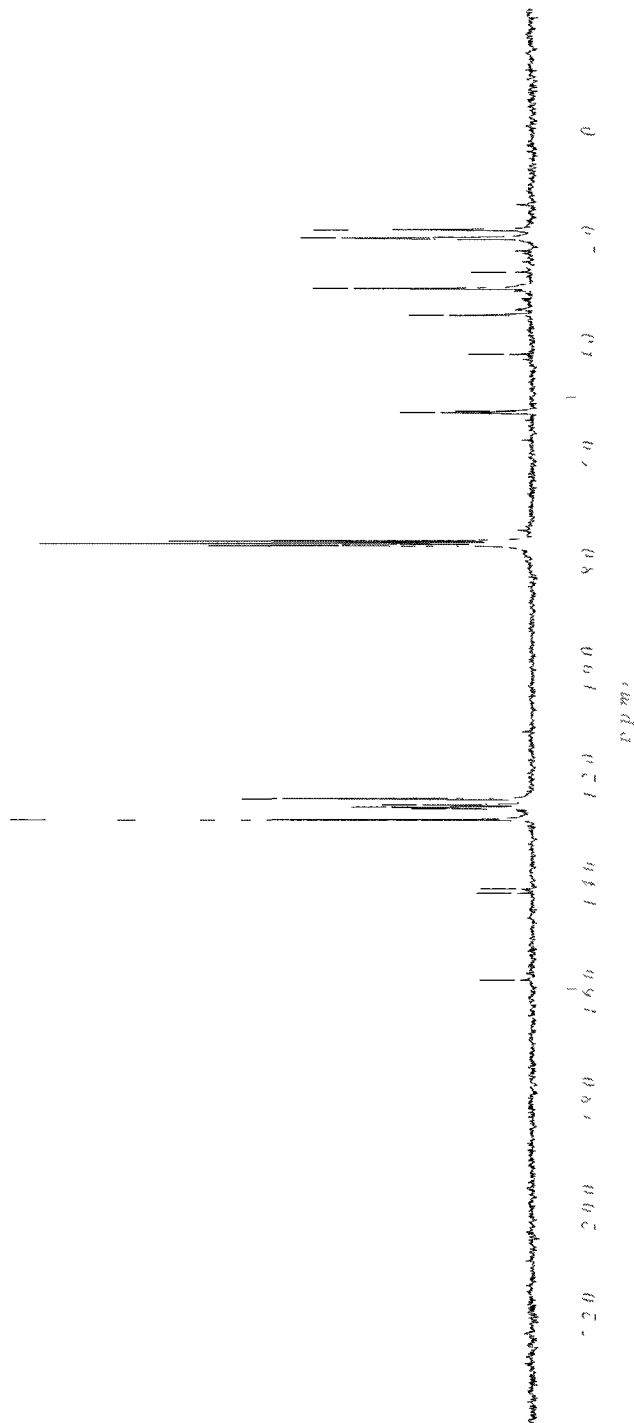


N-Methyl-O-Methyl-1-Phenylcyclopropylcarbamate (555)

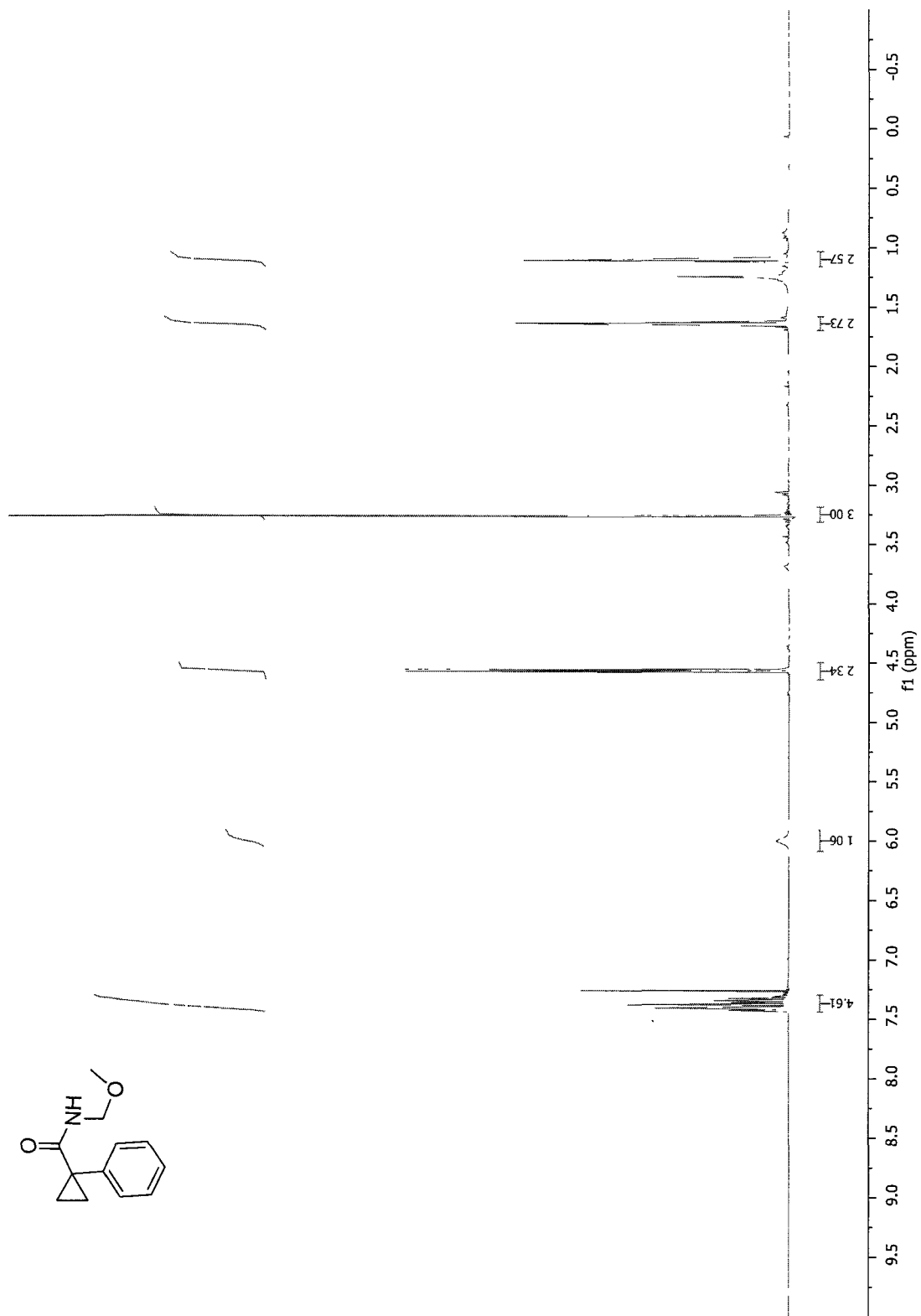


158 1984
 142 1528
 141 3117
 128 4364
 126 3660
 126 1072
 125 7190
 124 5544

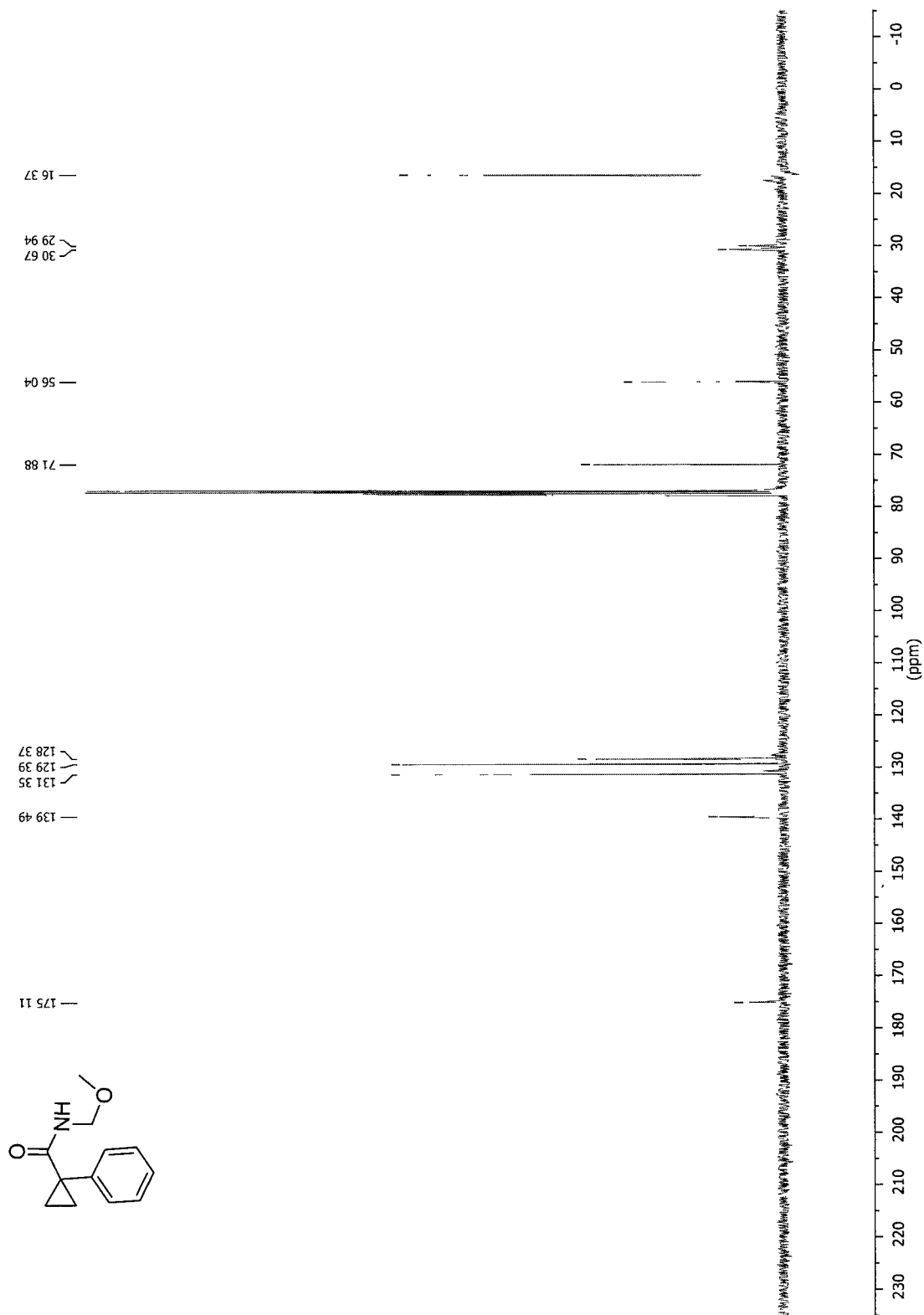
52 7375
 52 4140
 41 8679
 34 6863
 29 7044
 26 6635
 20 3229
 18 7701



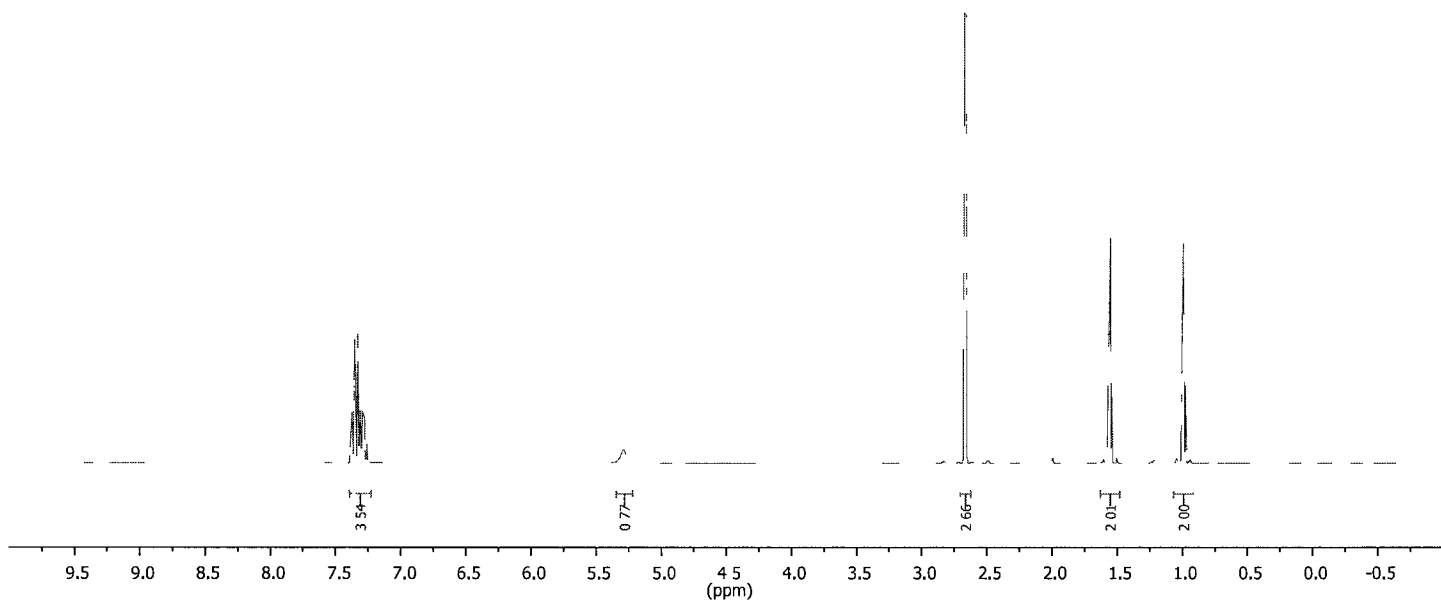
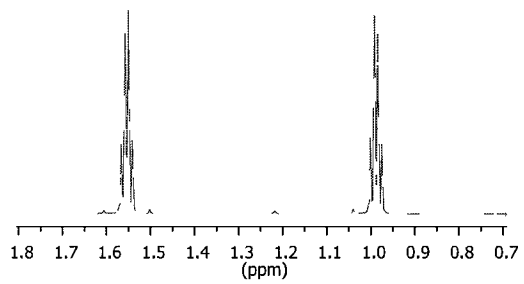
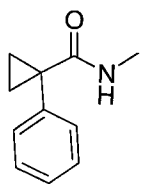
***N*-(Methoxymethyl)-1-phenylcyclo-propanecarboxamide (556)**



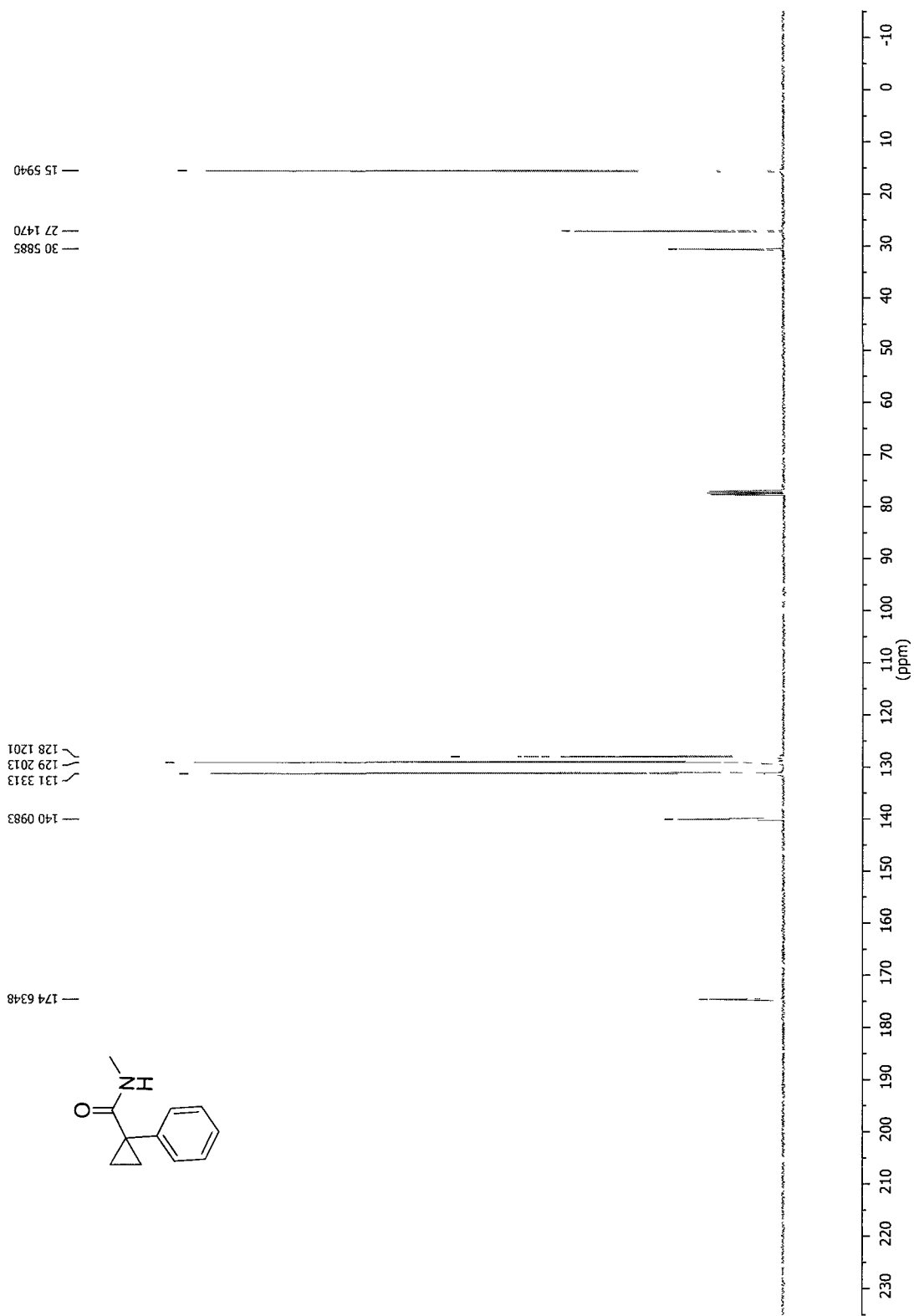
***N*-(Methoxymethyl)-1-phenylcyclo-propanecarboxamide (556)**



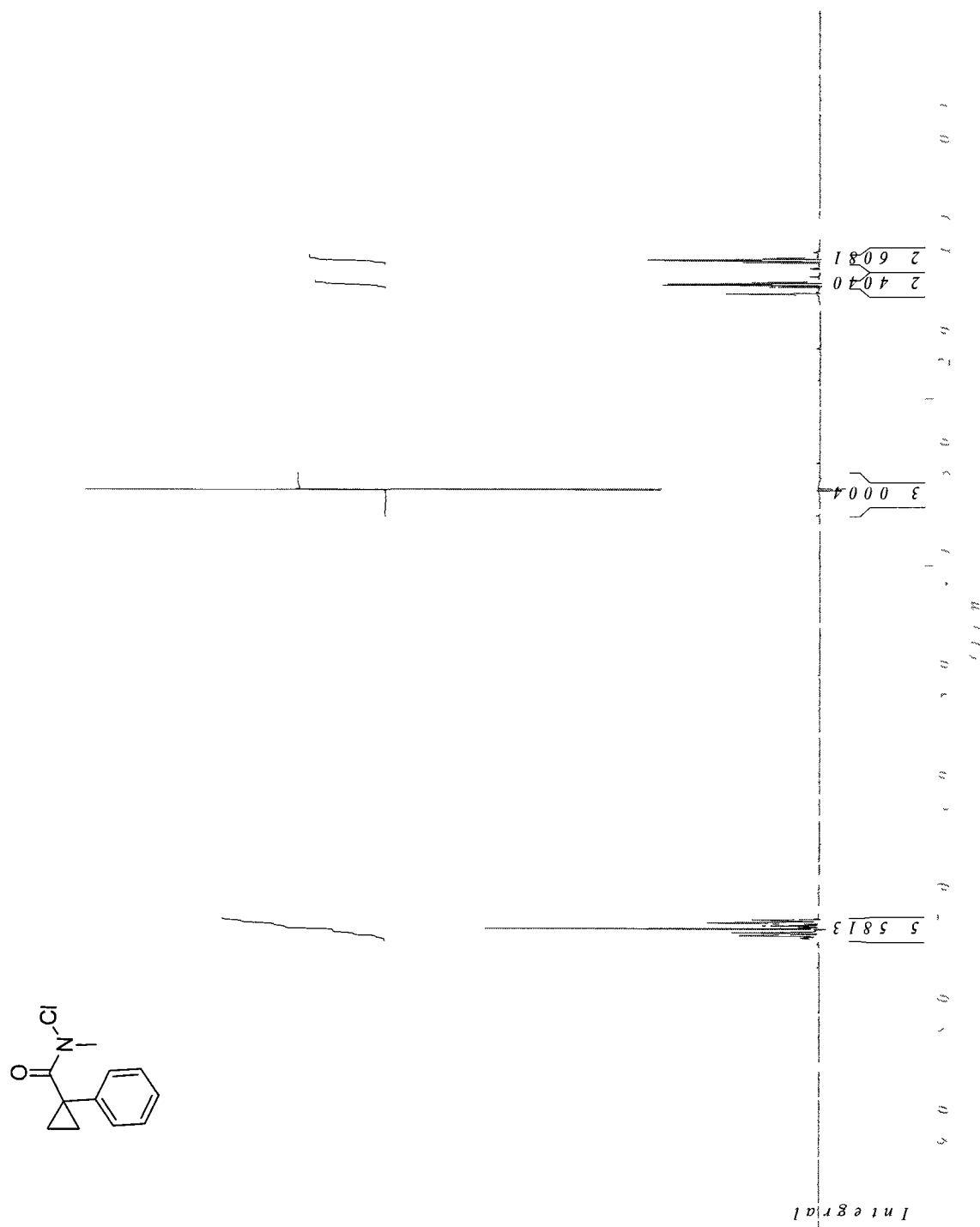
N-Methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (557)



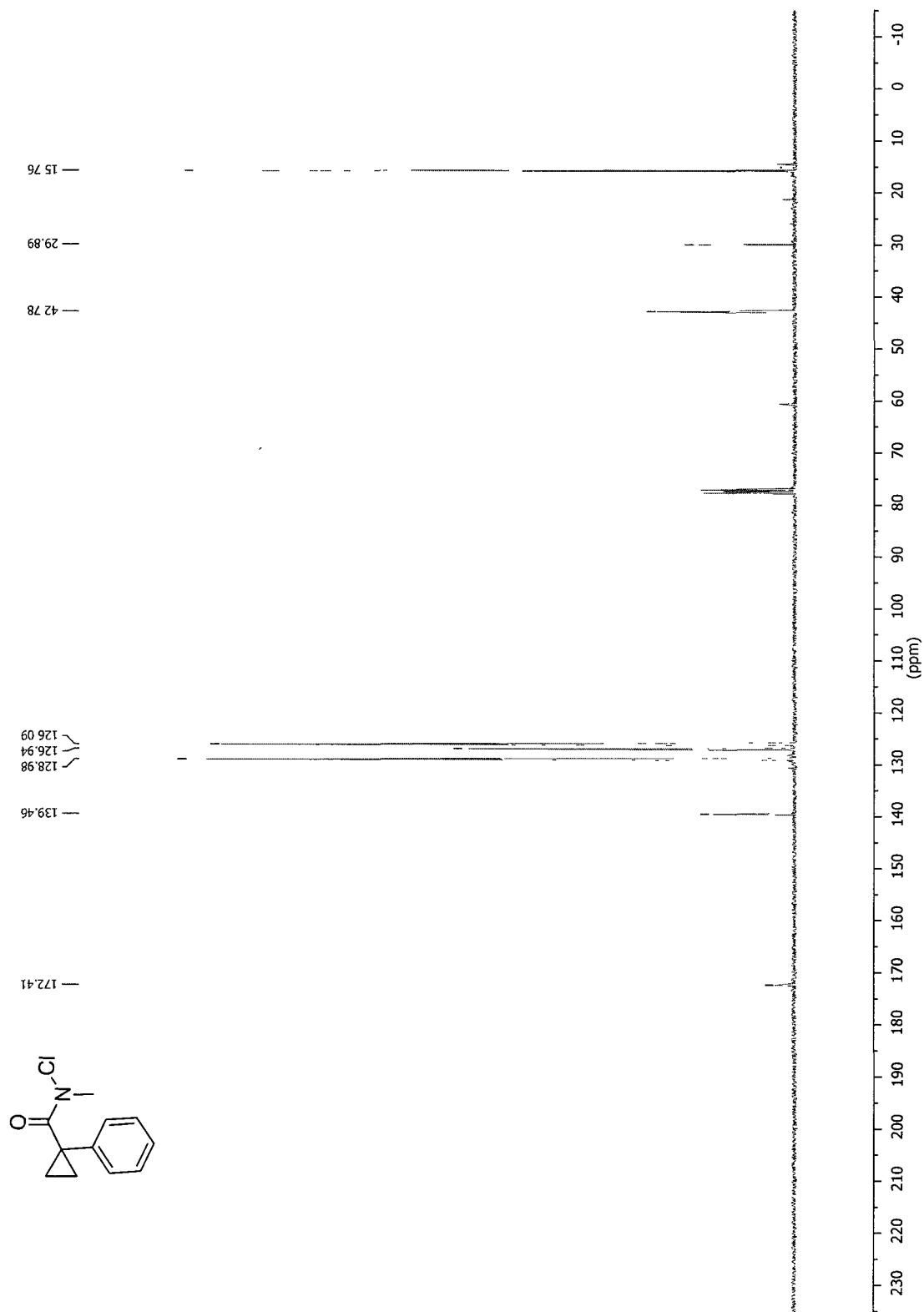
N-Methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (557)



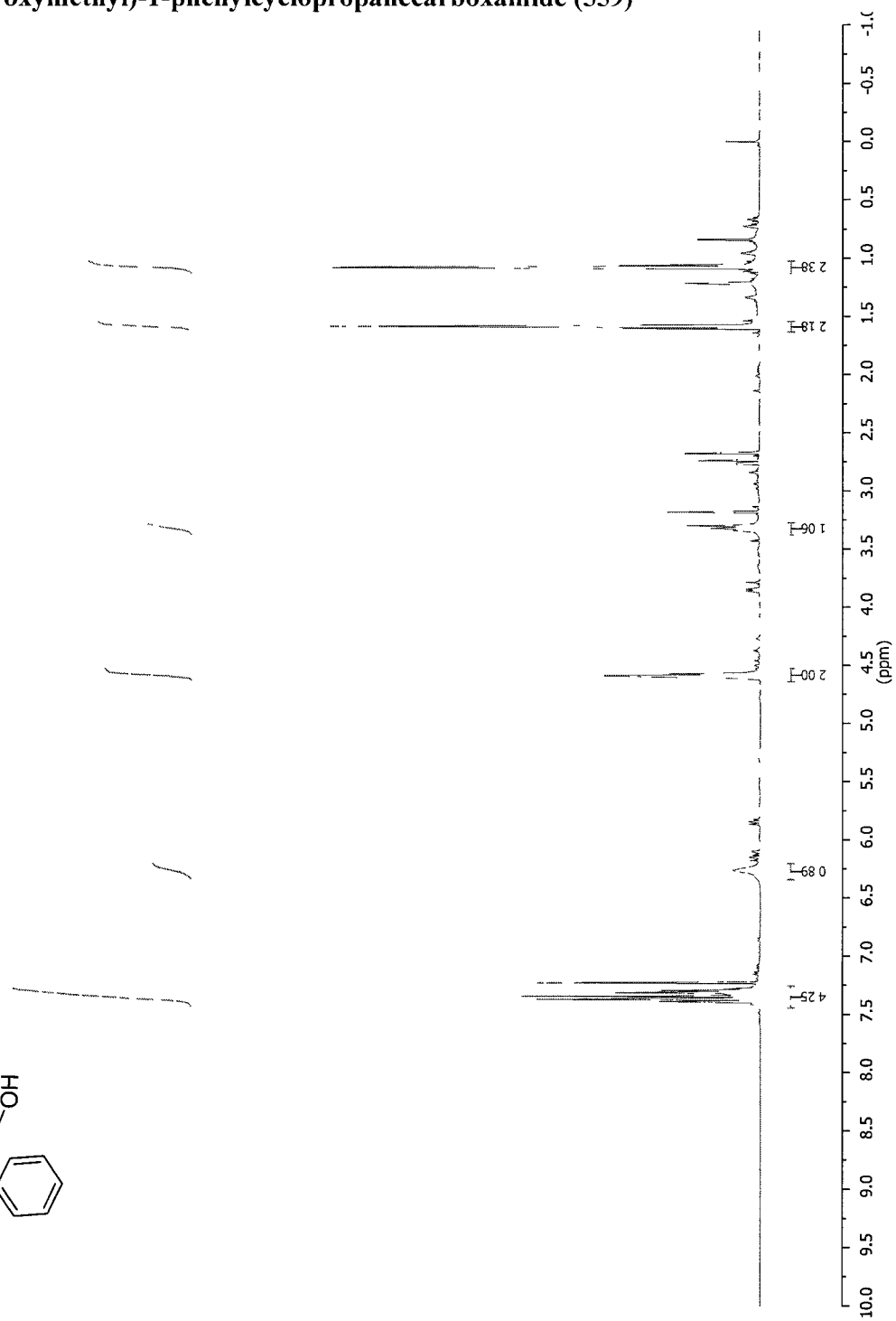
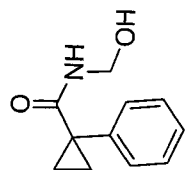
N-Chloro-N-methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (558)

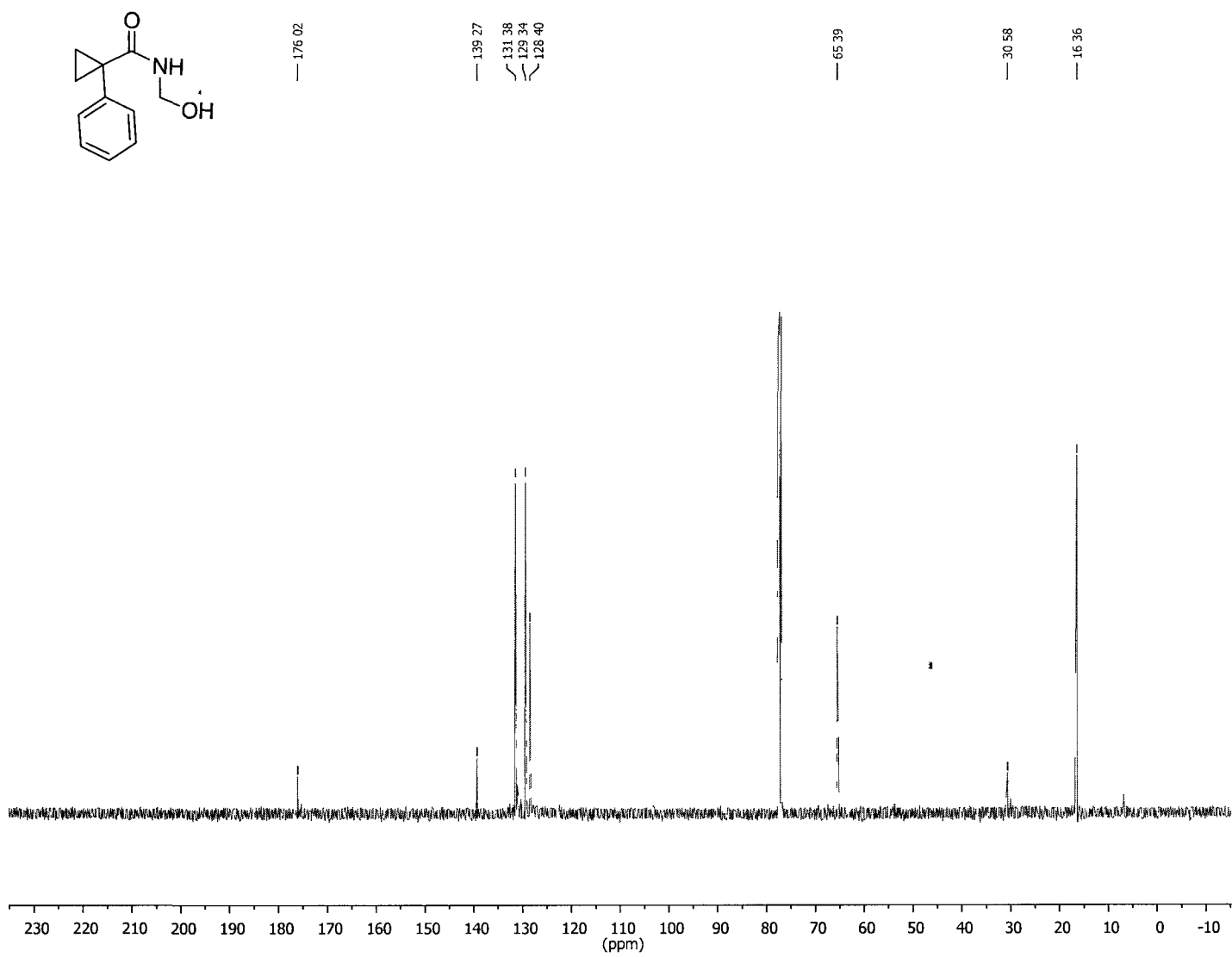


***N*-Chloro-*N*-methyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide (558)**



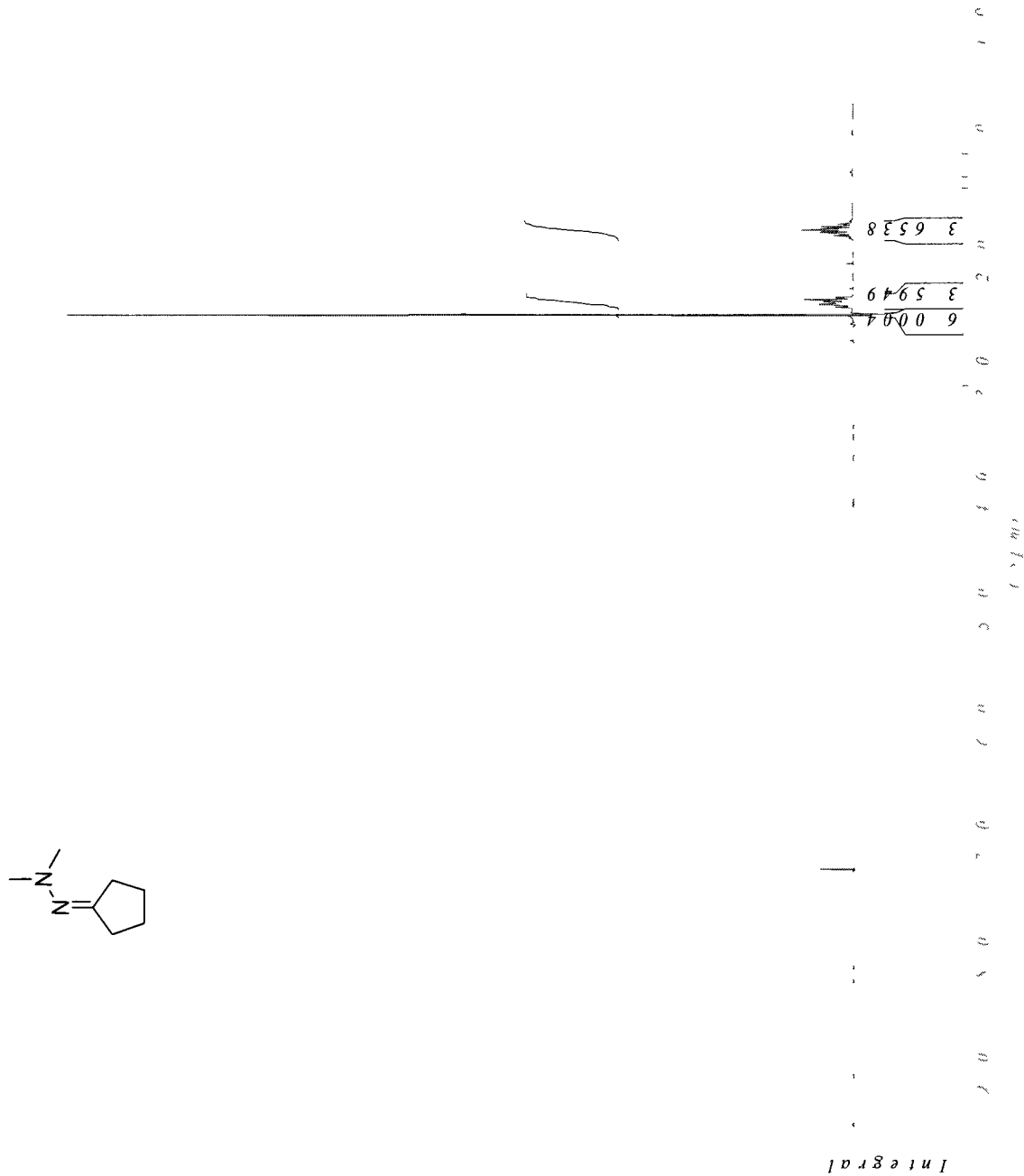
***N*-(Hydroxymethyl)-1-phenylcyclopropanecarboxamide (559)**



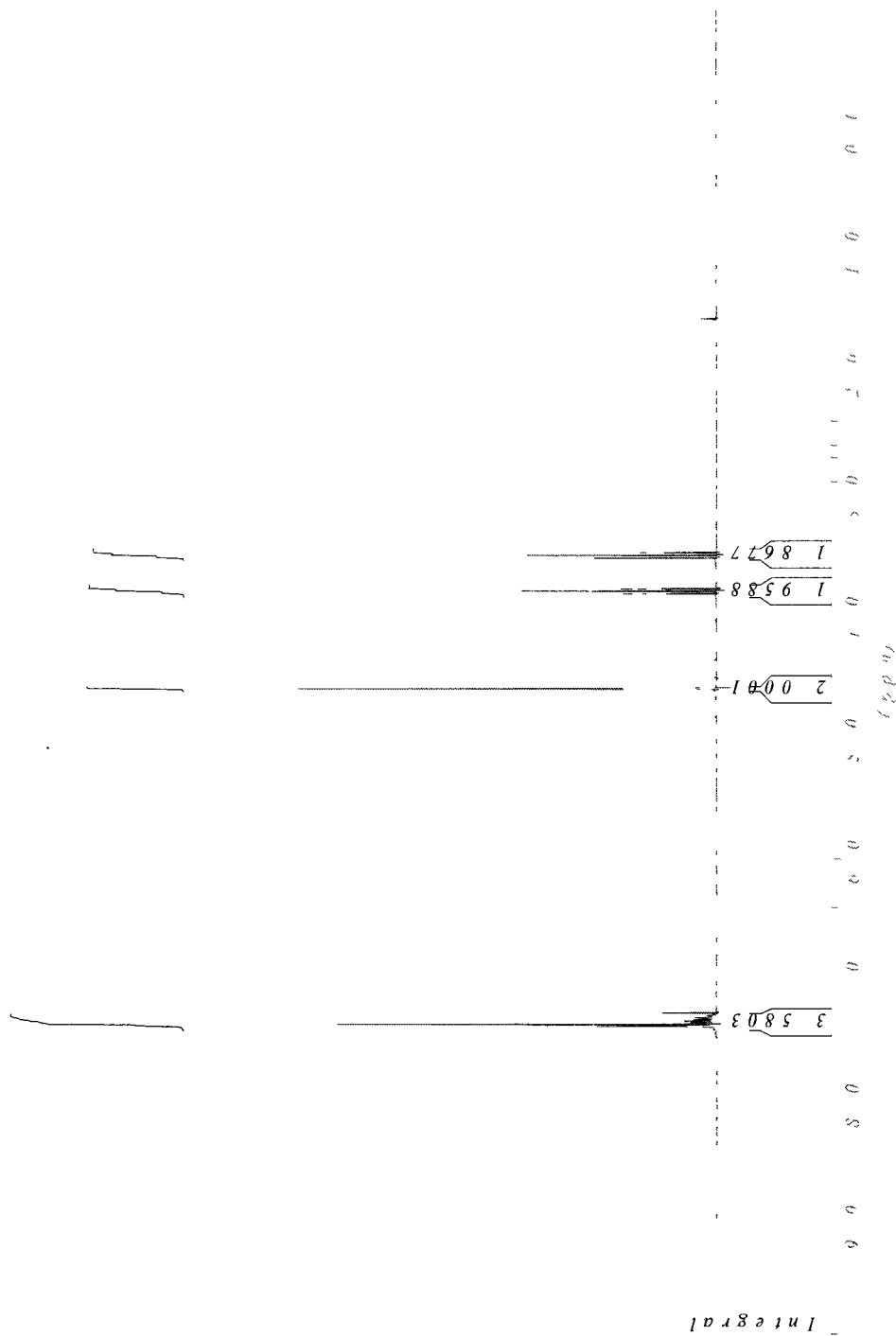


N-(Hydroxymethyl)-1-phenylcyclopropanecarboxamide (559)

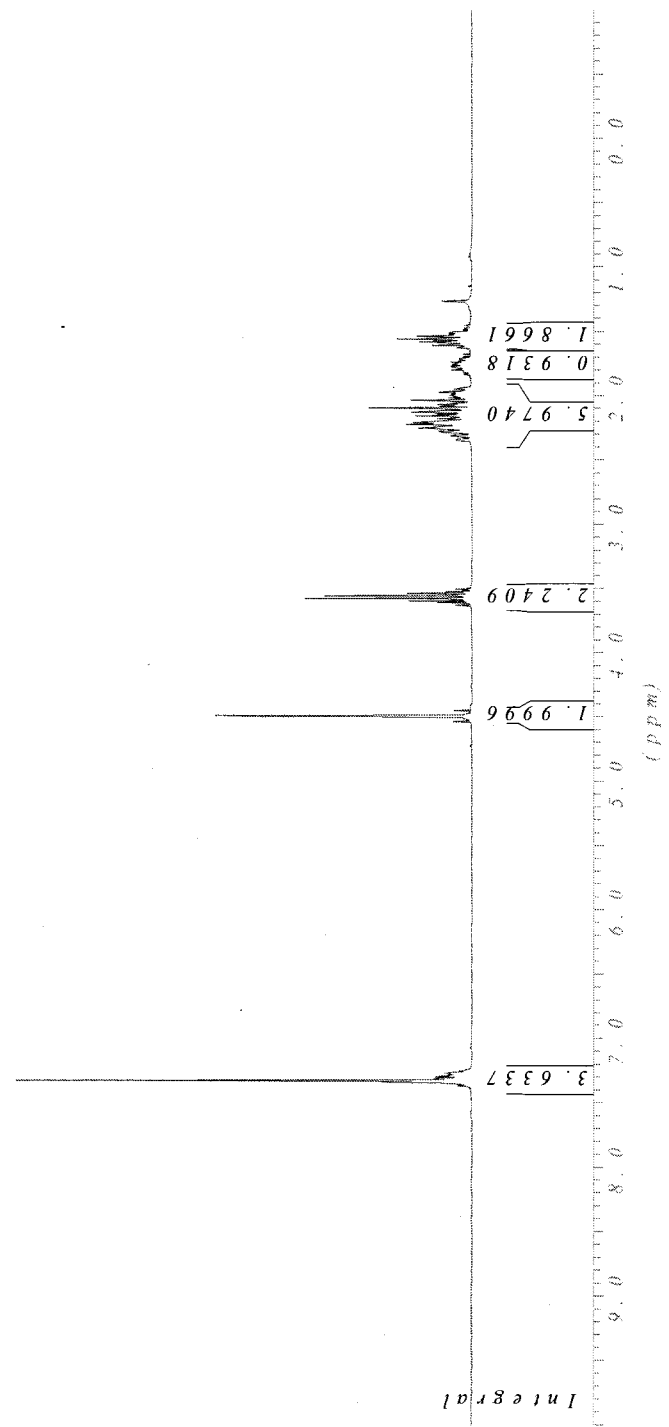
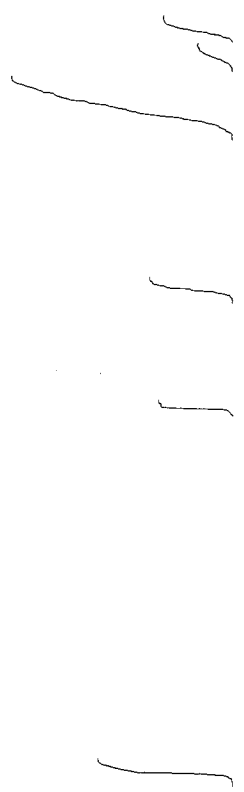
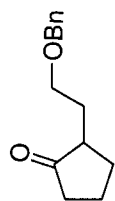
Cyclopentanone dimethylhydrazone (595)



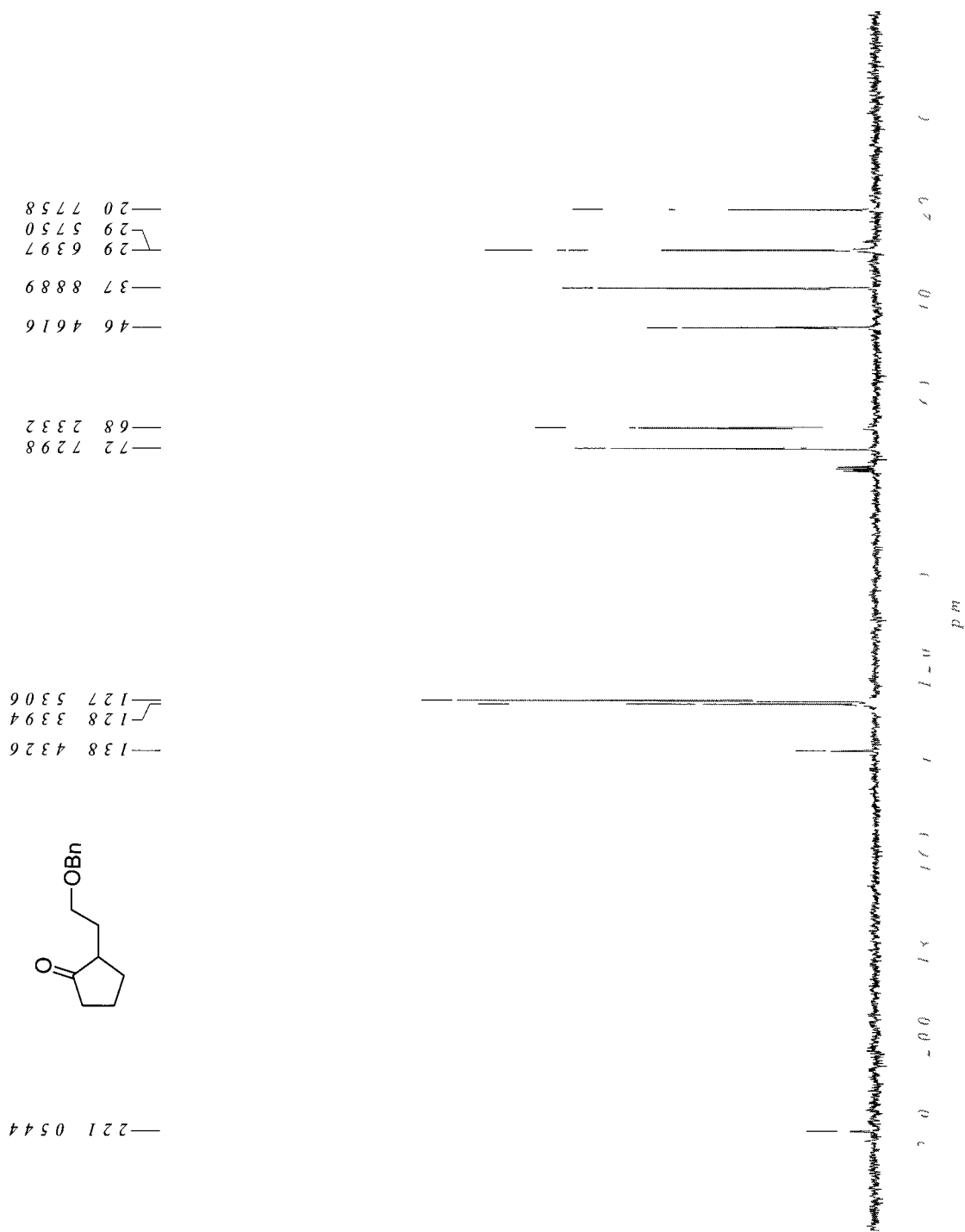
1-((2-Bromoethoxy)methyl)benzene (596)



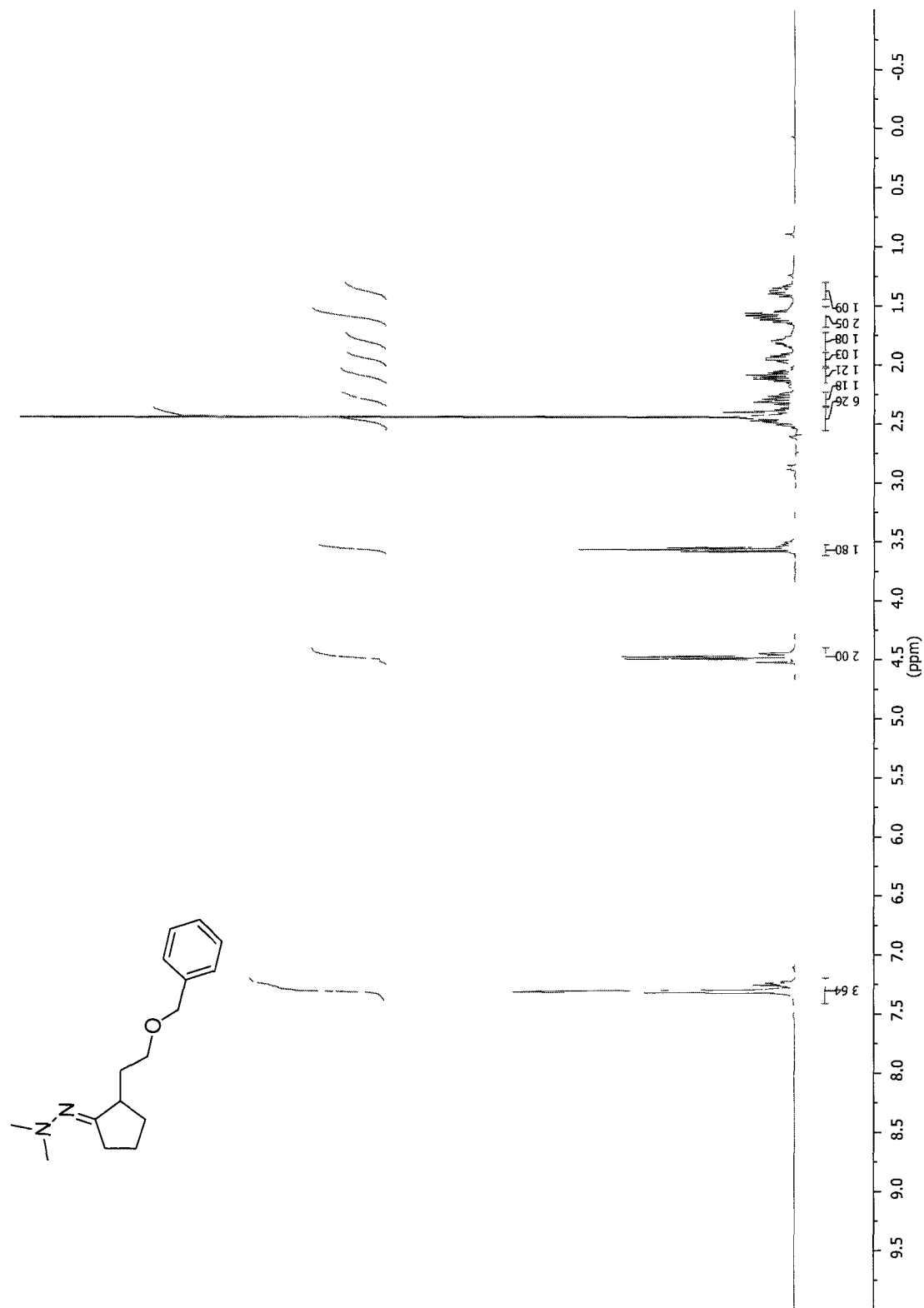
2-(2-(Benzyloxy)ethyl)cyclopentanone (597)



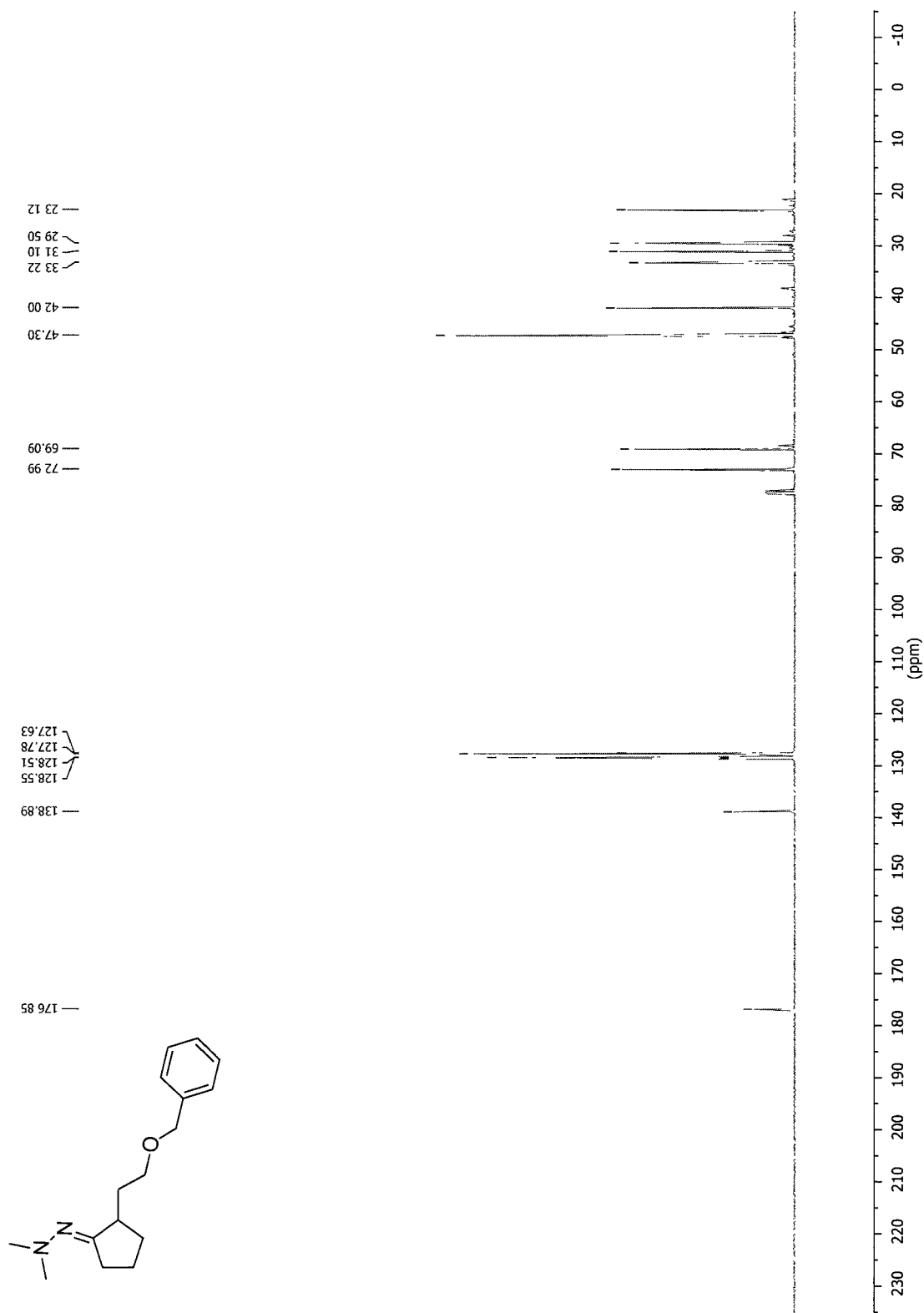
2-(2-(Benzyloxy)ethyl)cyclopentanone (597)



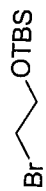
(E)-1-(2-(2-(Benzyloxy)ethyl)cyclopentylidene)-2,2-dimethylhydrazine (598)



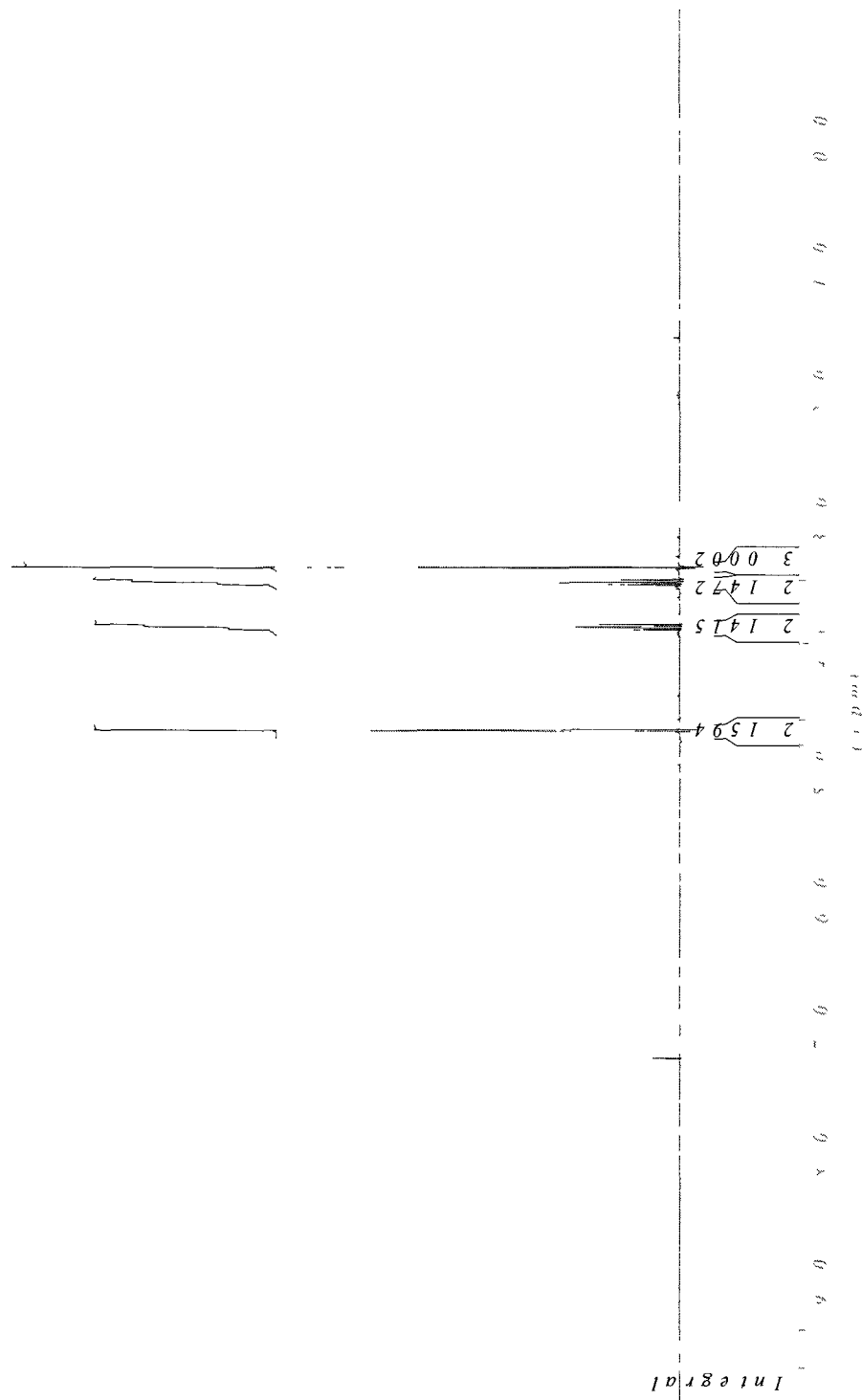
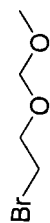
(E)-1-(2-(2-(Benzyloxy)ethyl)cyclopentylidene)-2,2-dimethylhydrazine (598)



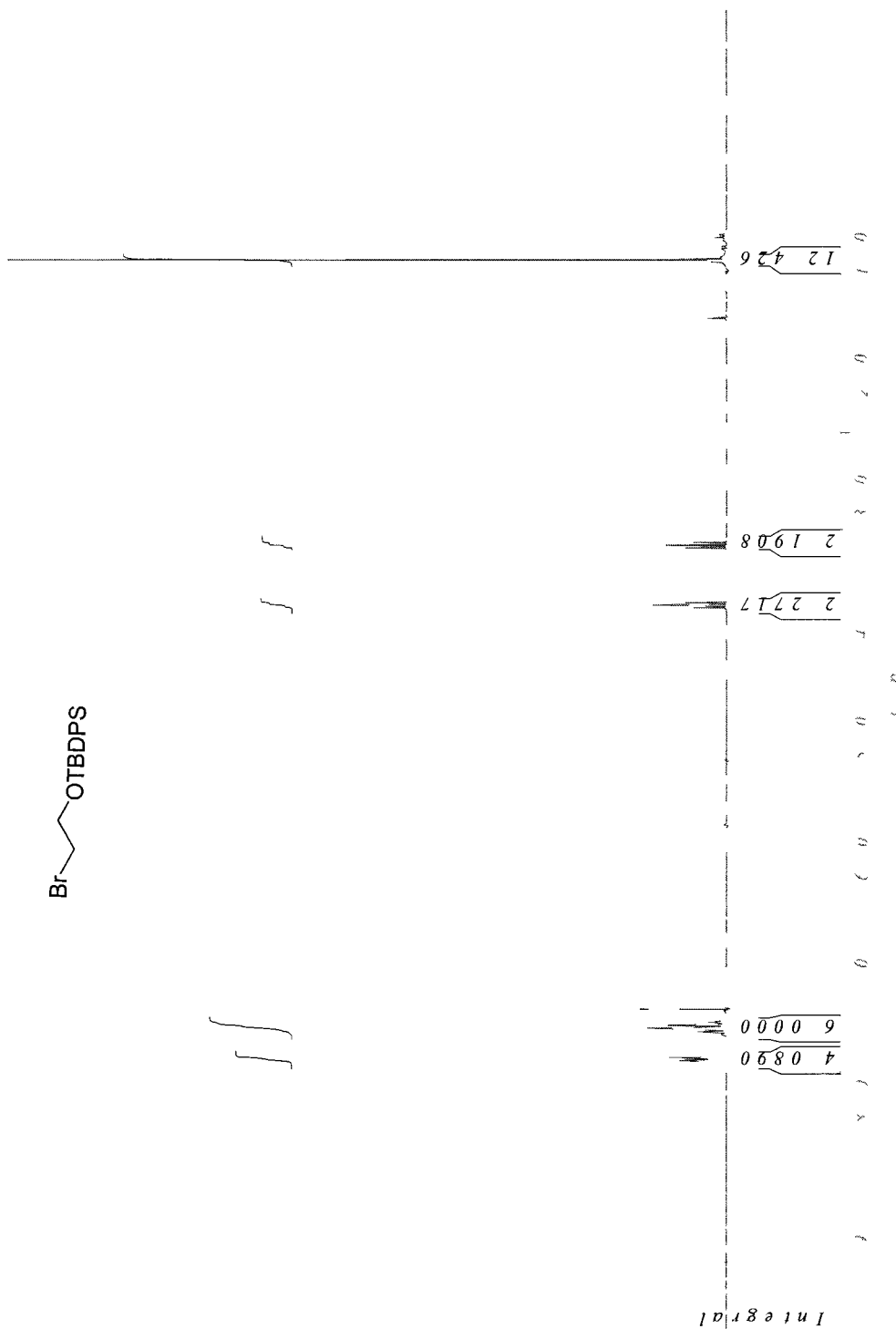
(2-Bromoethoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (599)



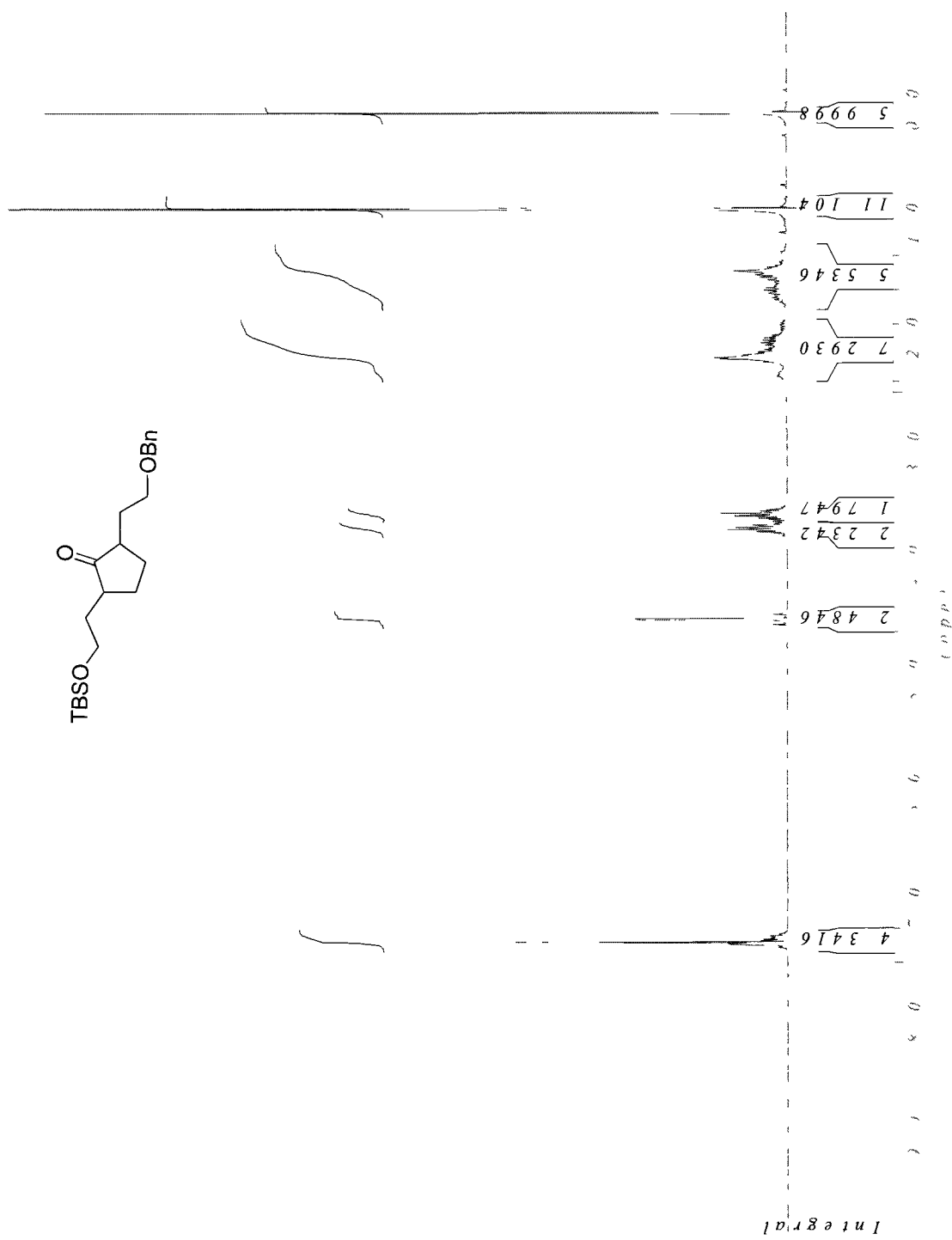
1-Bromo-2-(methoxymethoxy)ethane (600)



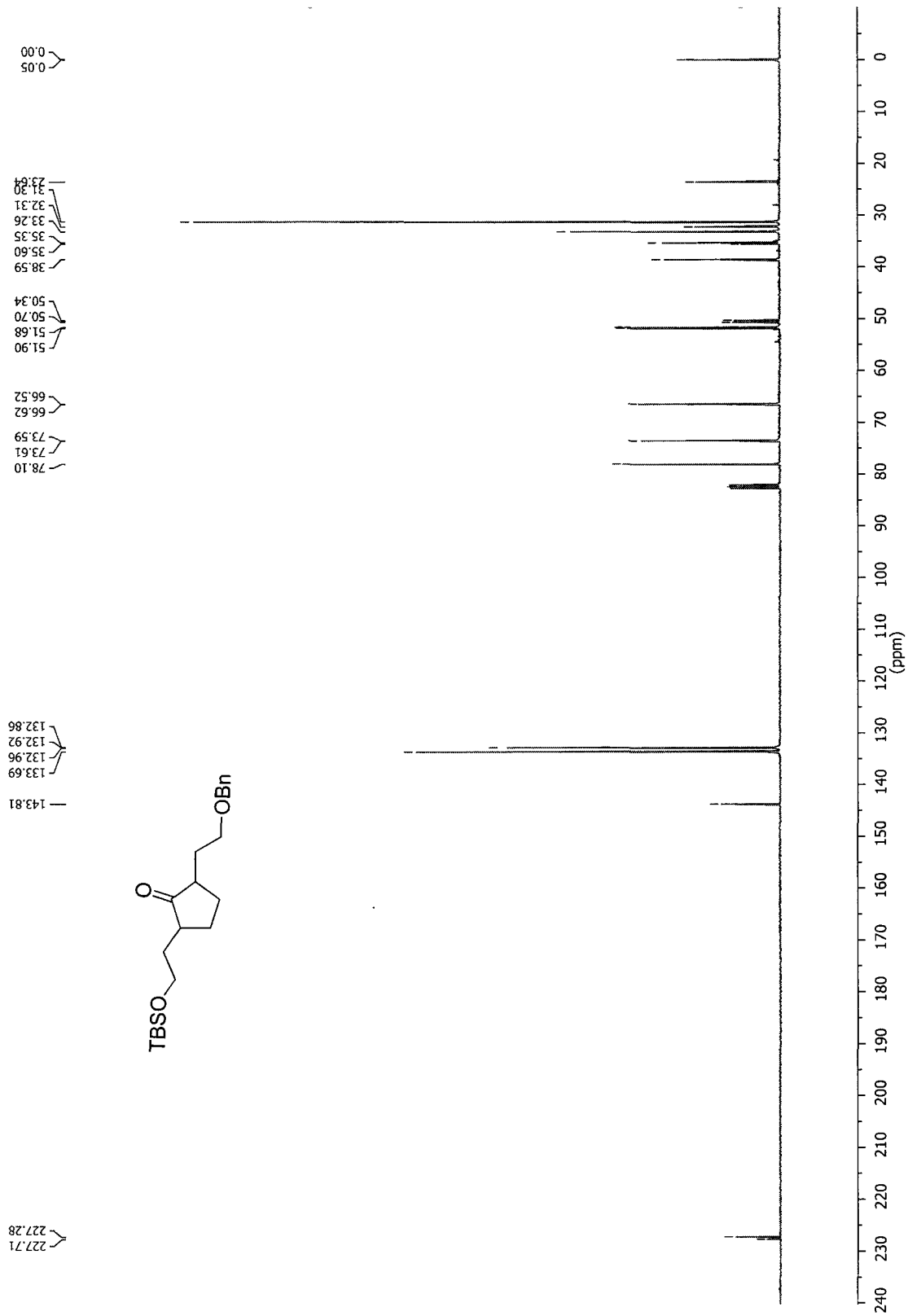
(2-Bromoethoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (601)



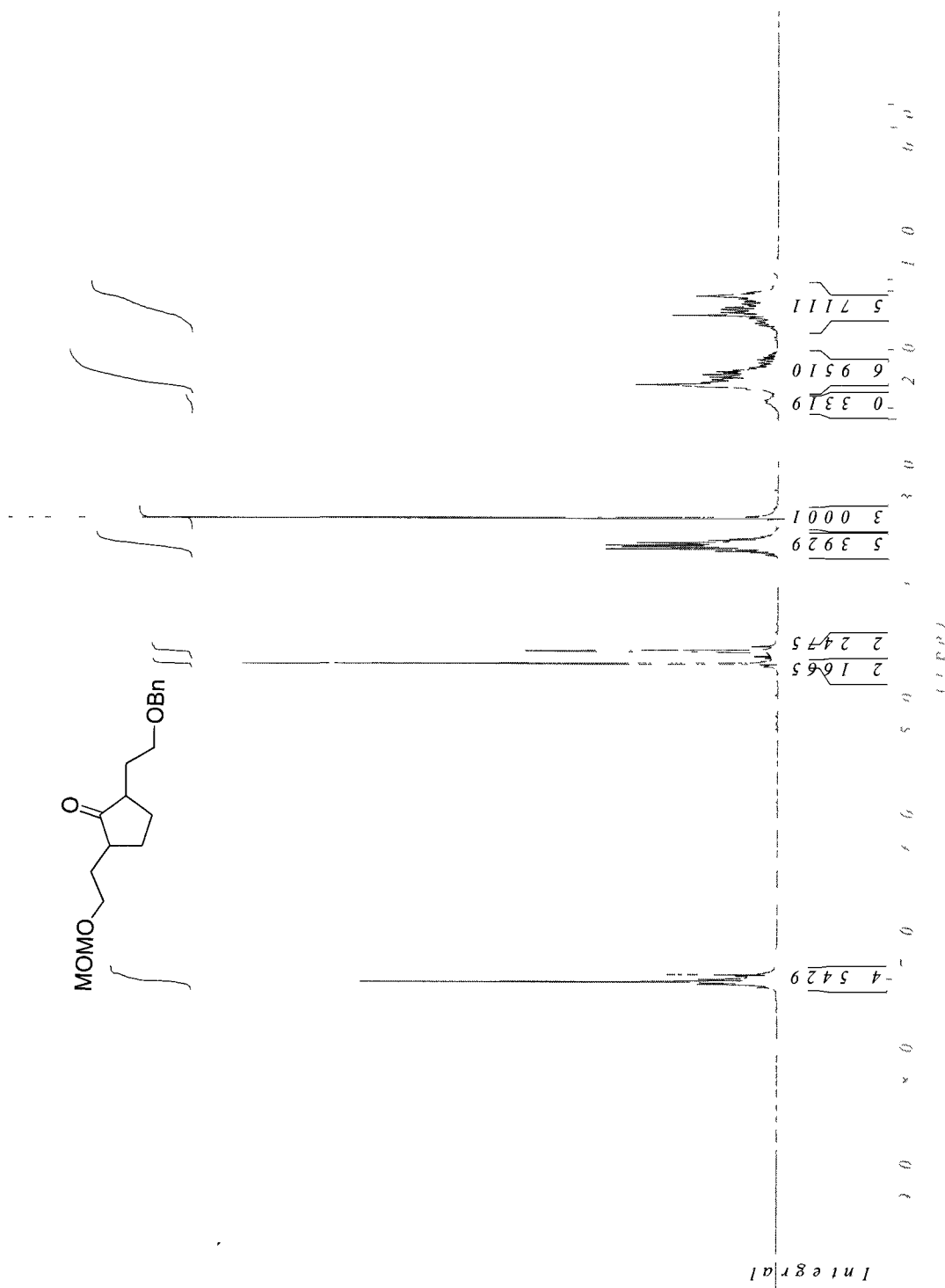
Ketone (602)



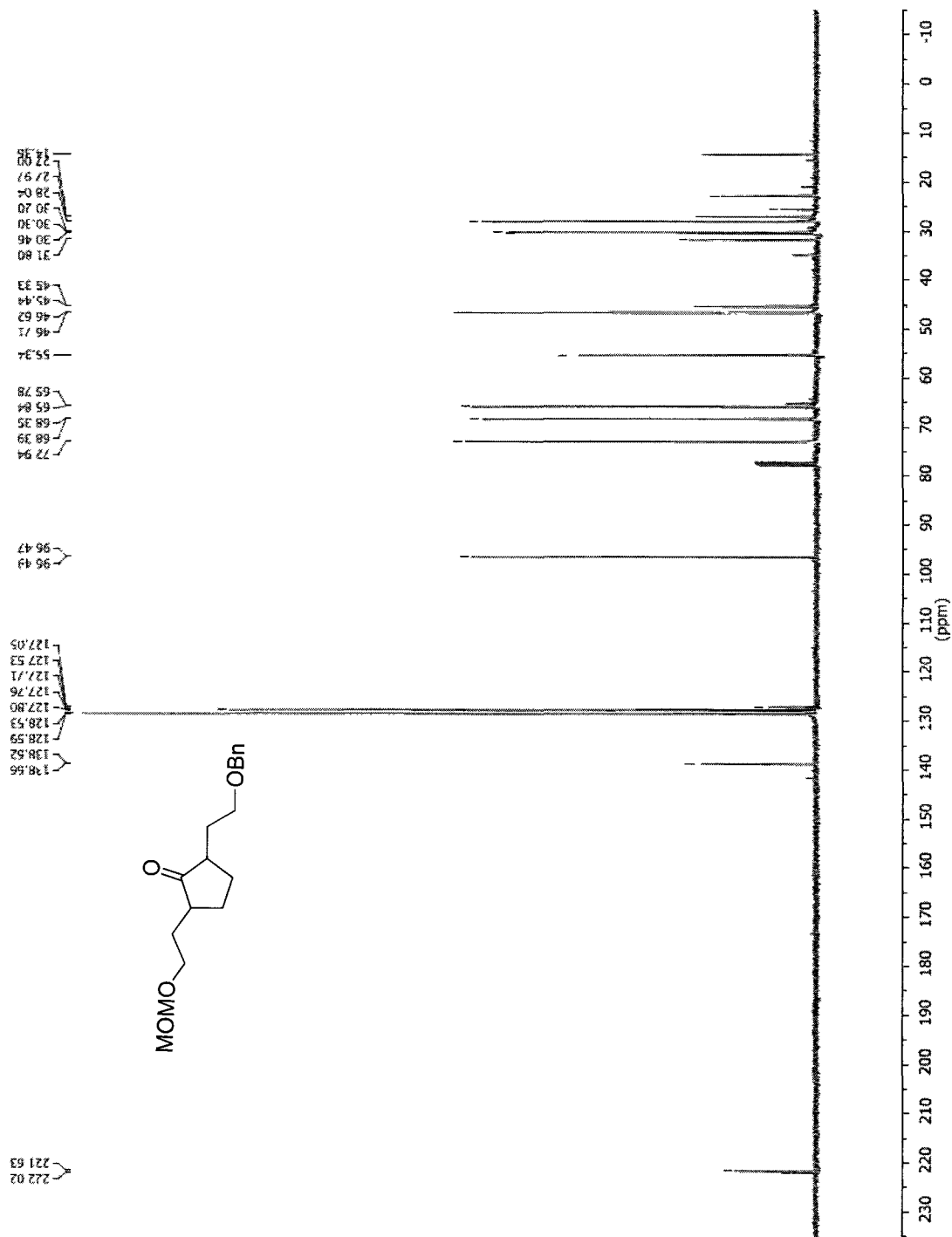
Ketone (602)



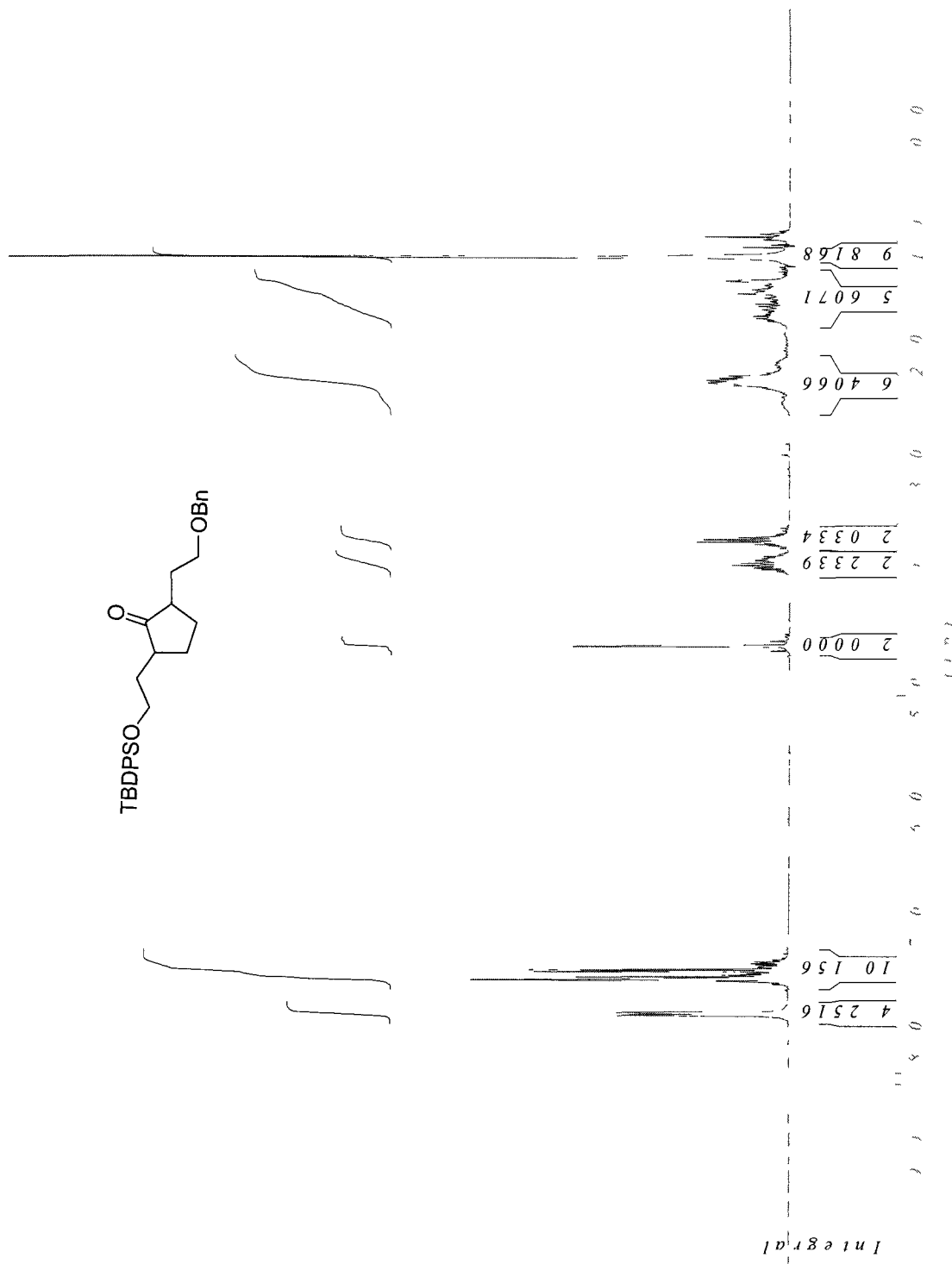
Ketone (603)



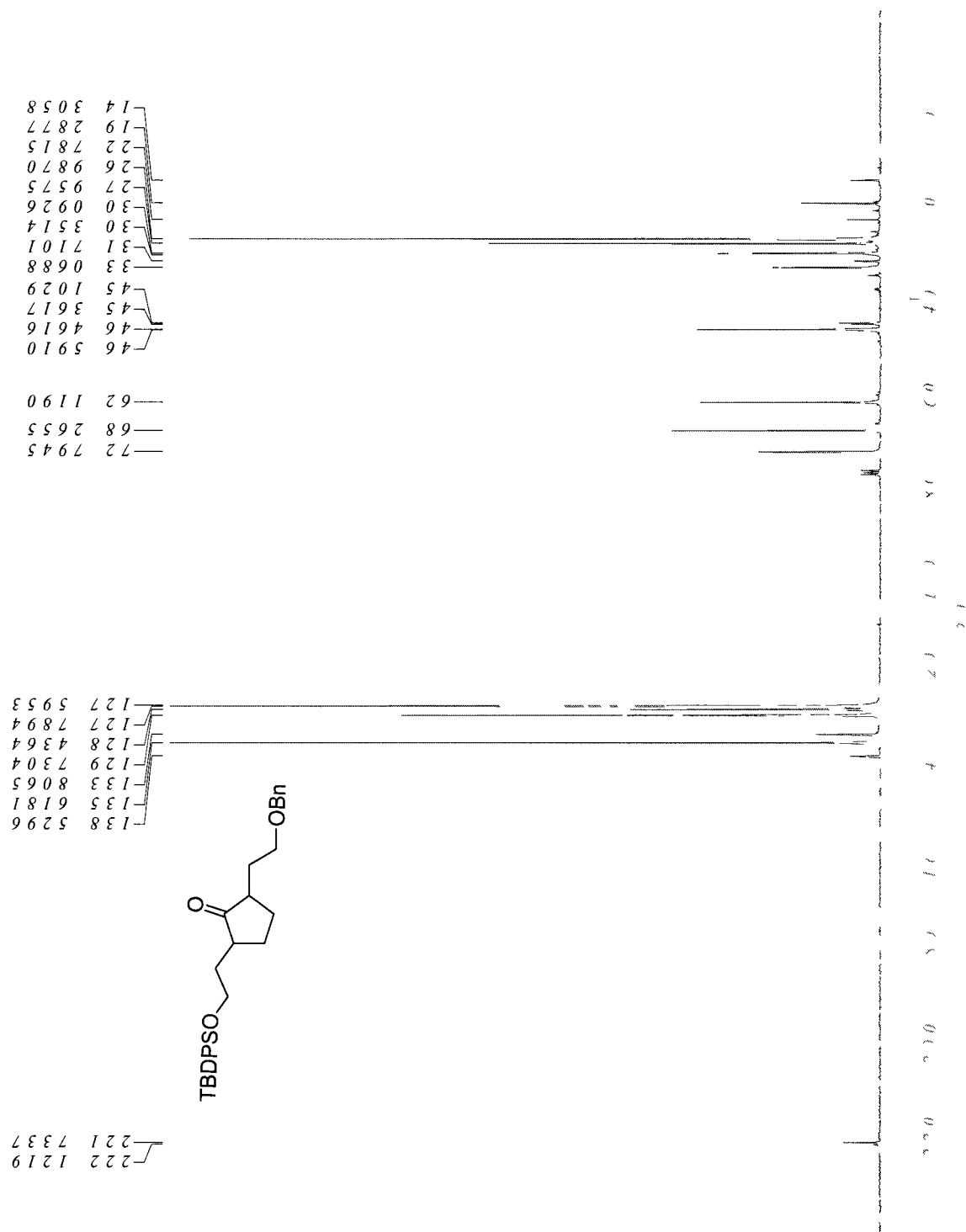
Ketone (603)



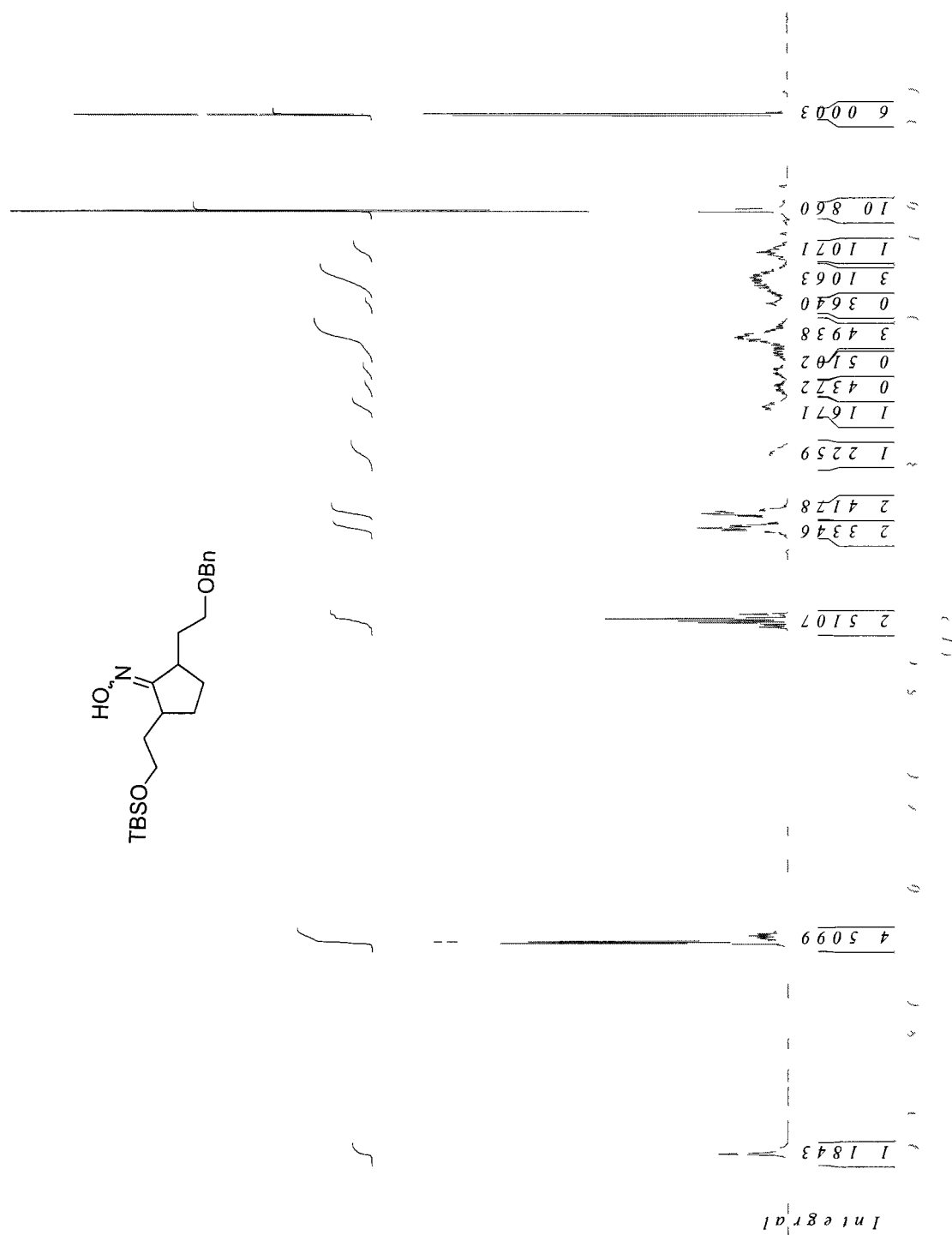
Ketone (604)



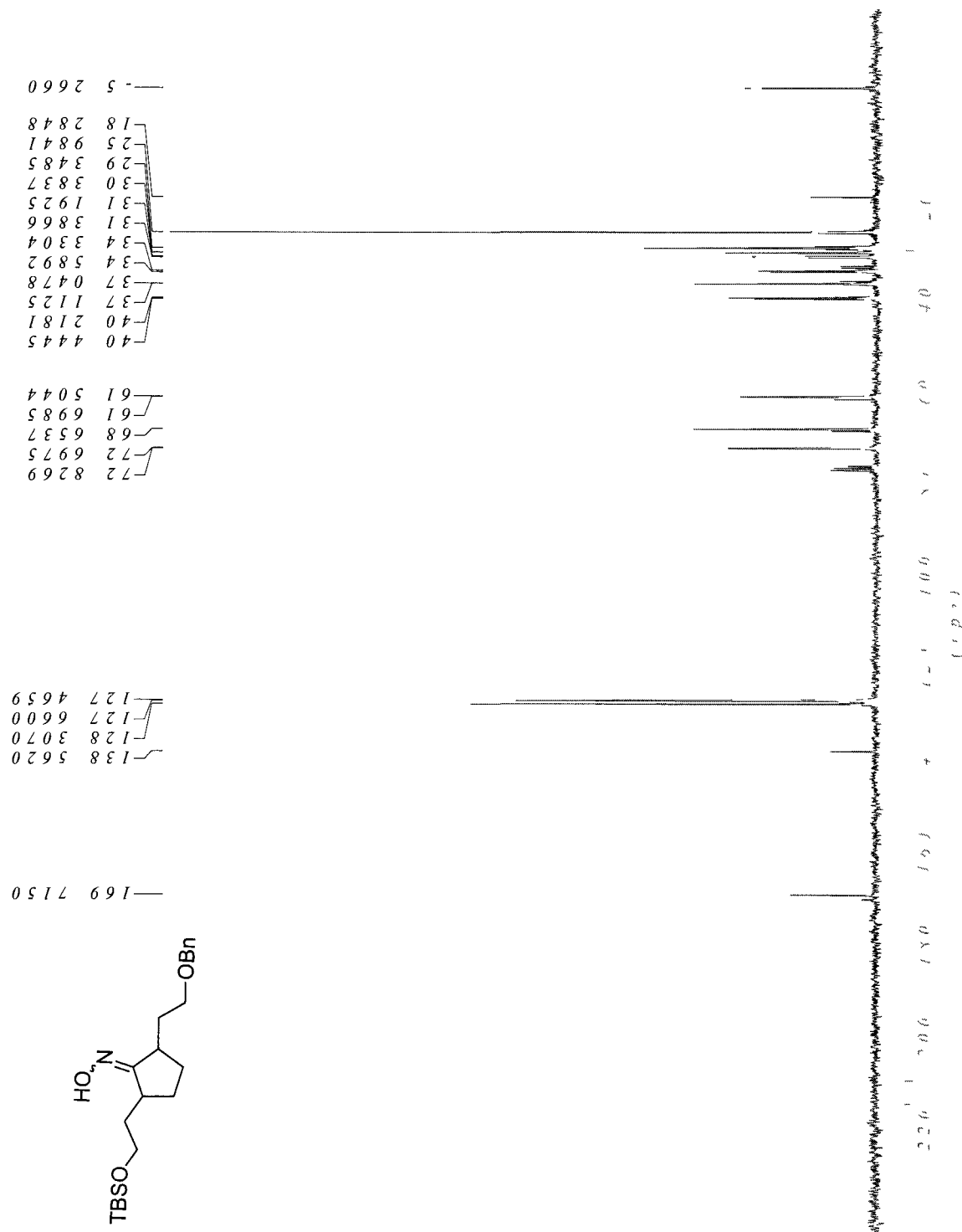
Ketone (604)



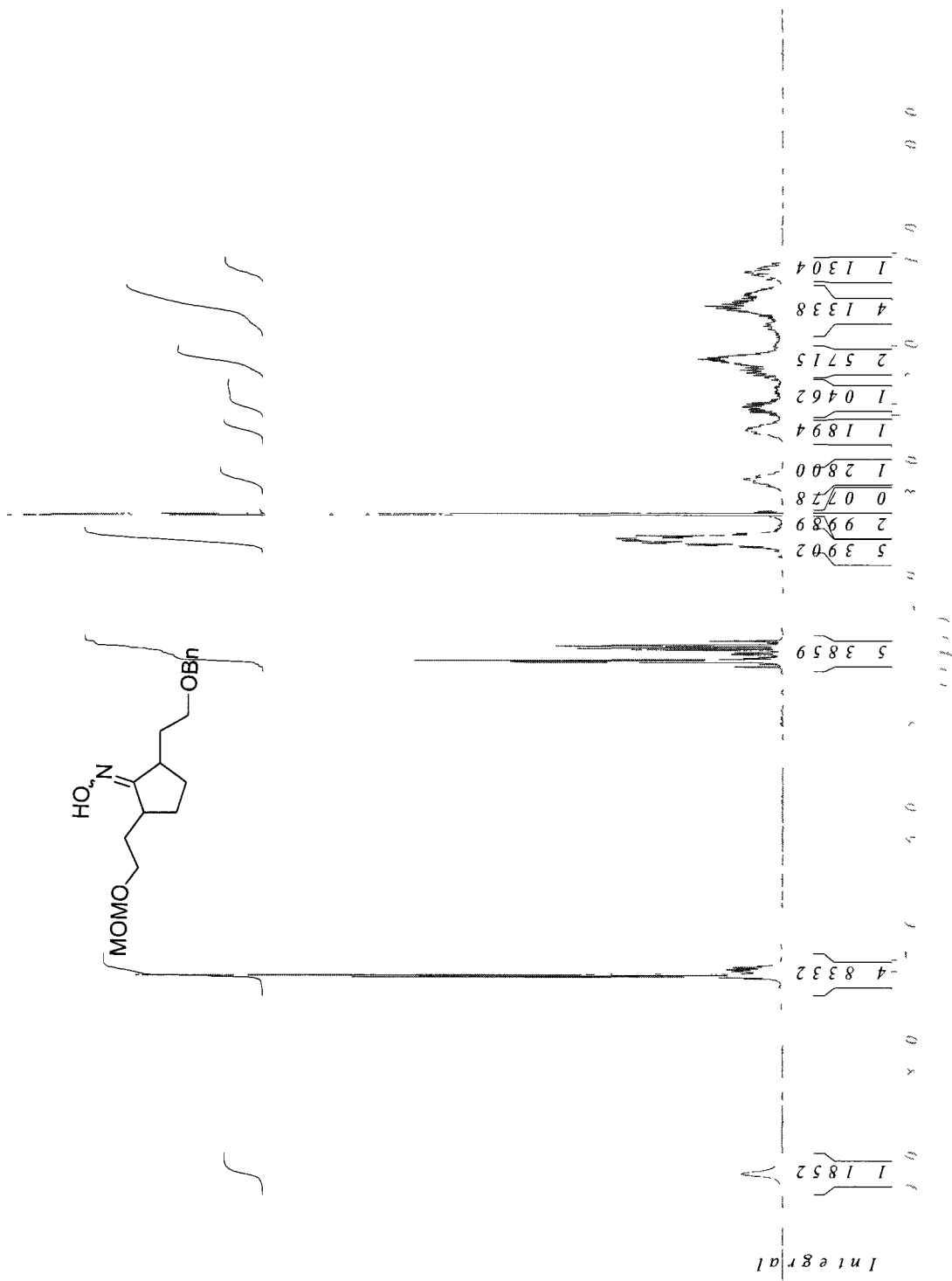
Oxime (605)



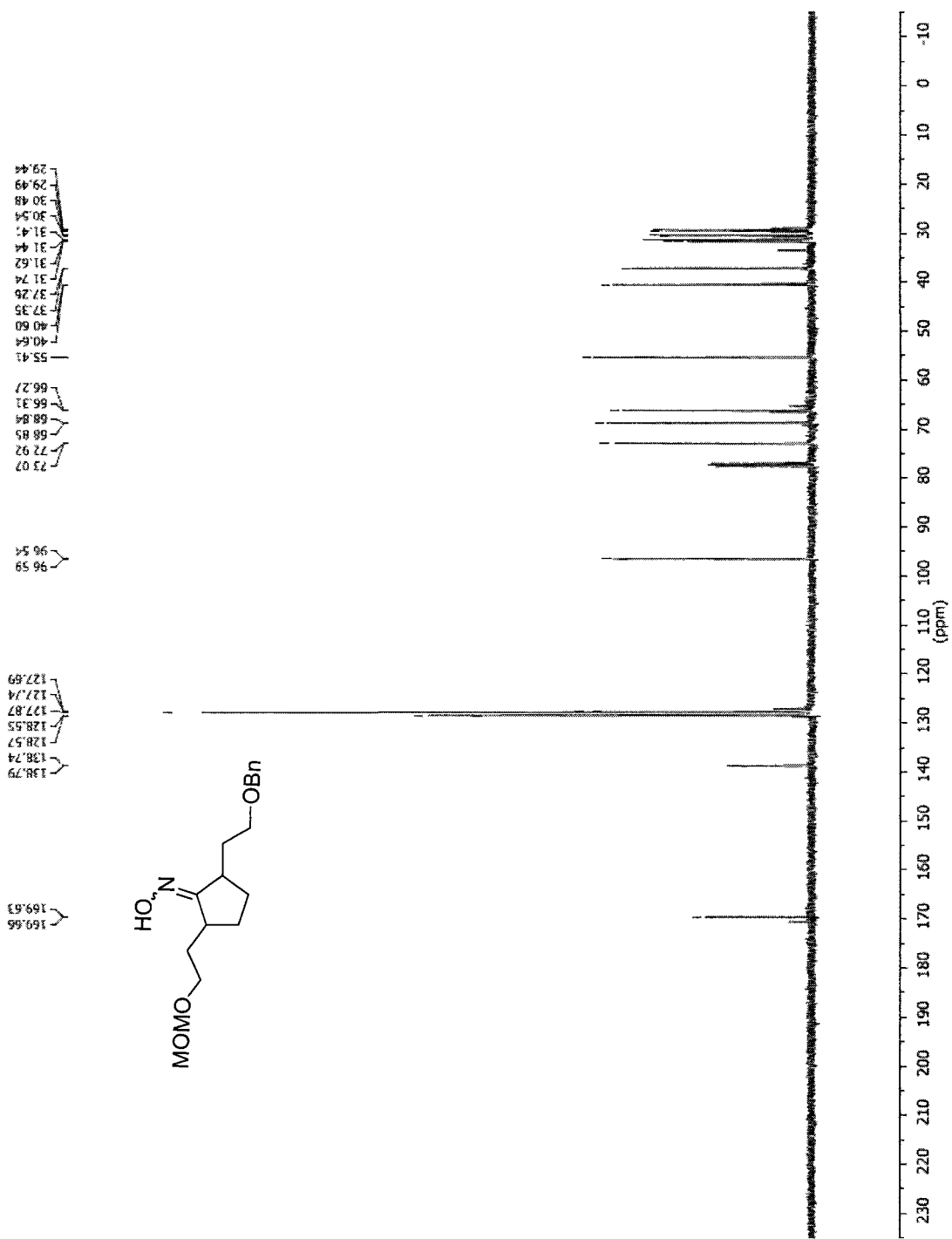
Oxime (605)



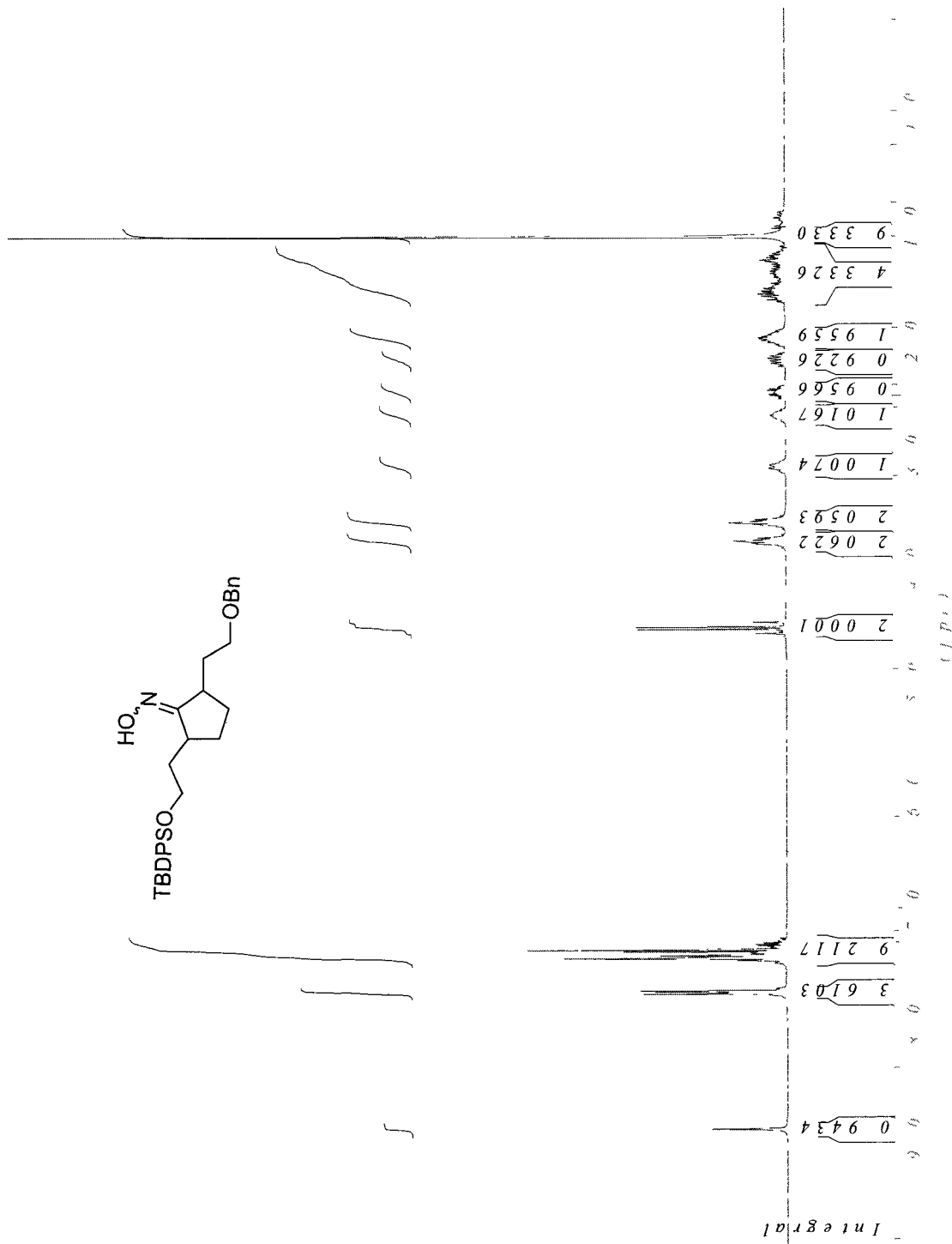
Oxime (606)



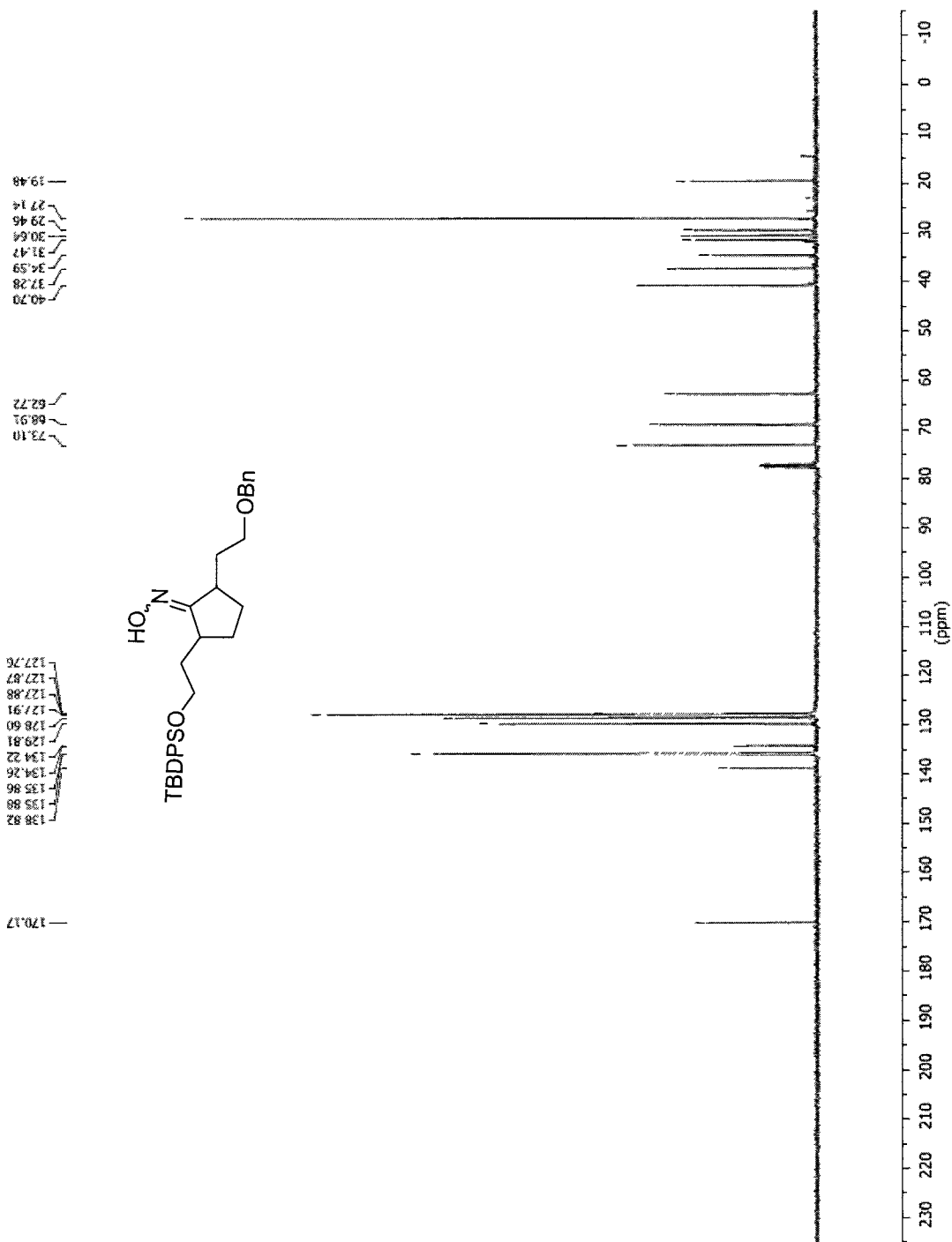
Oxime (606)



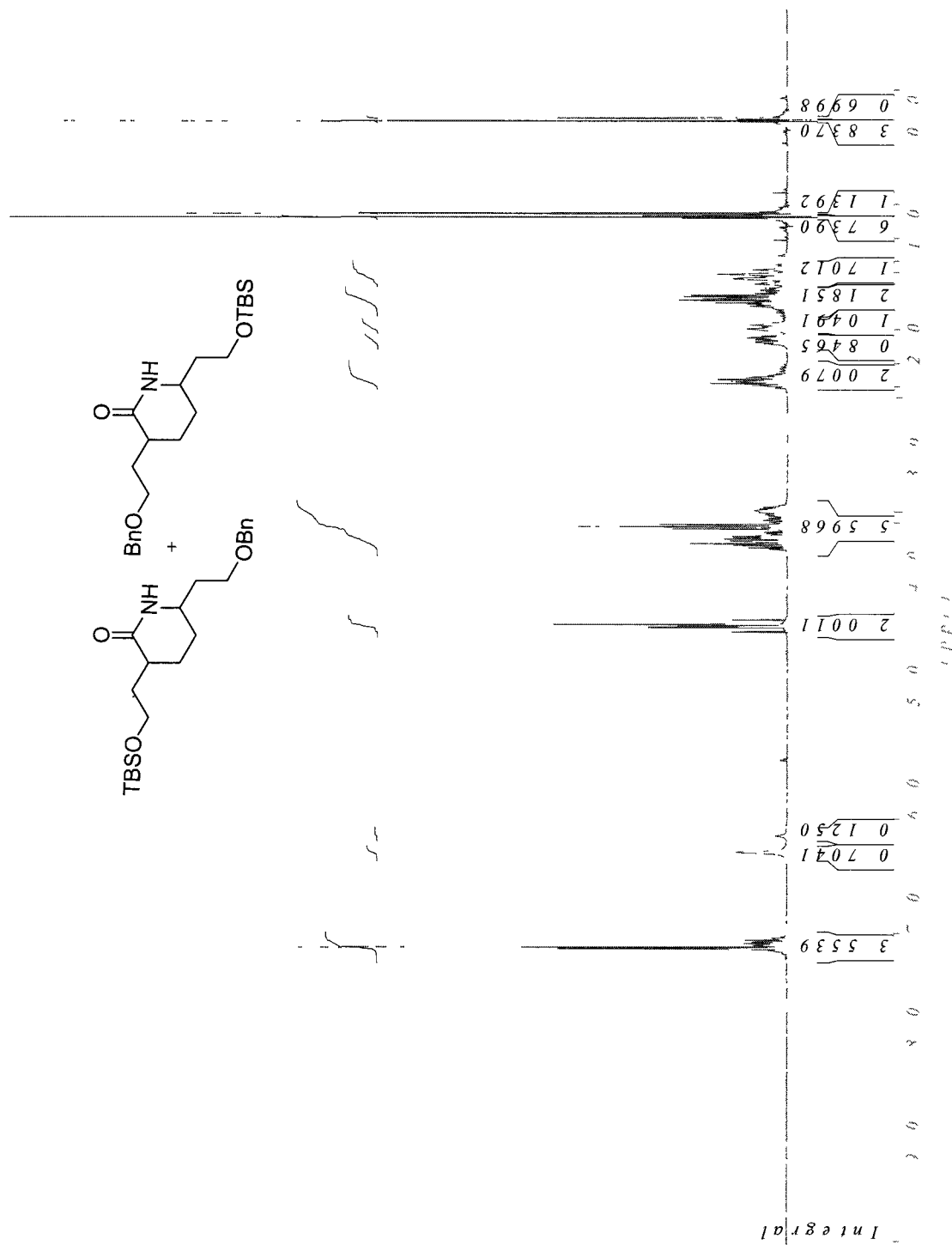
Oxime (607)



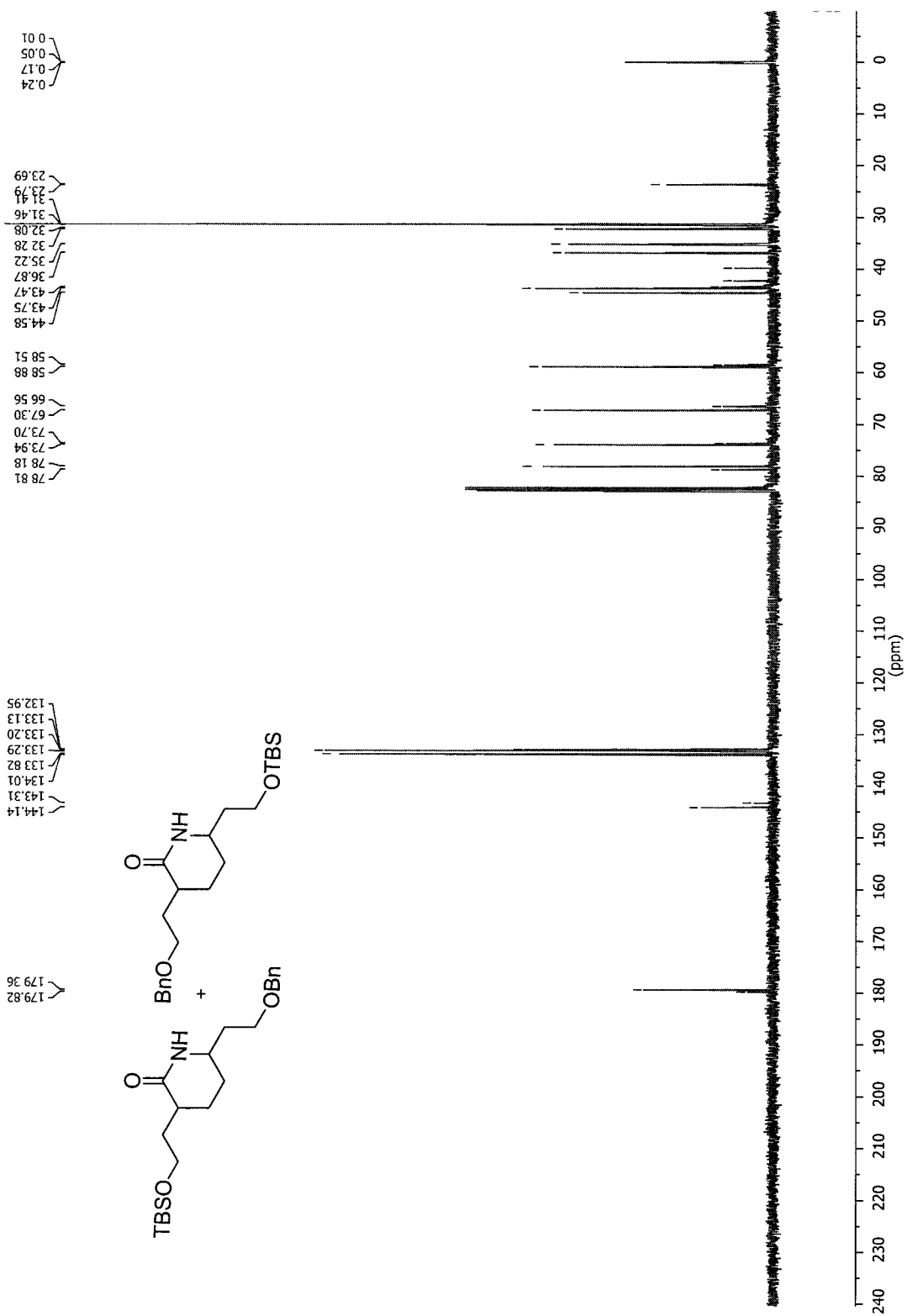
Oxime (607)



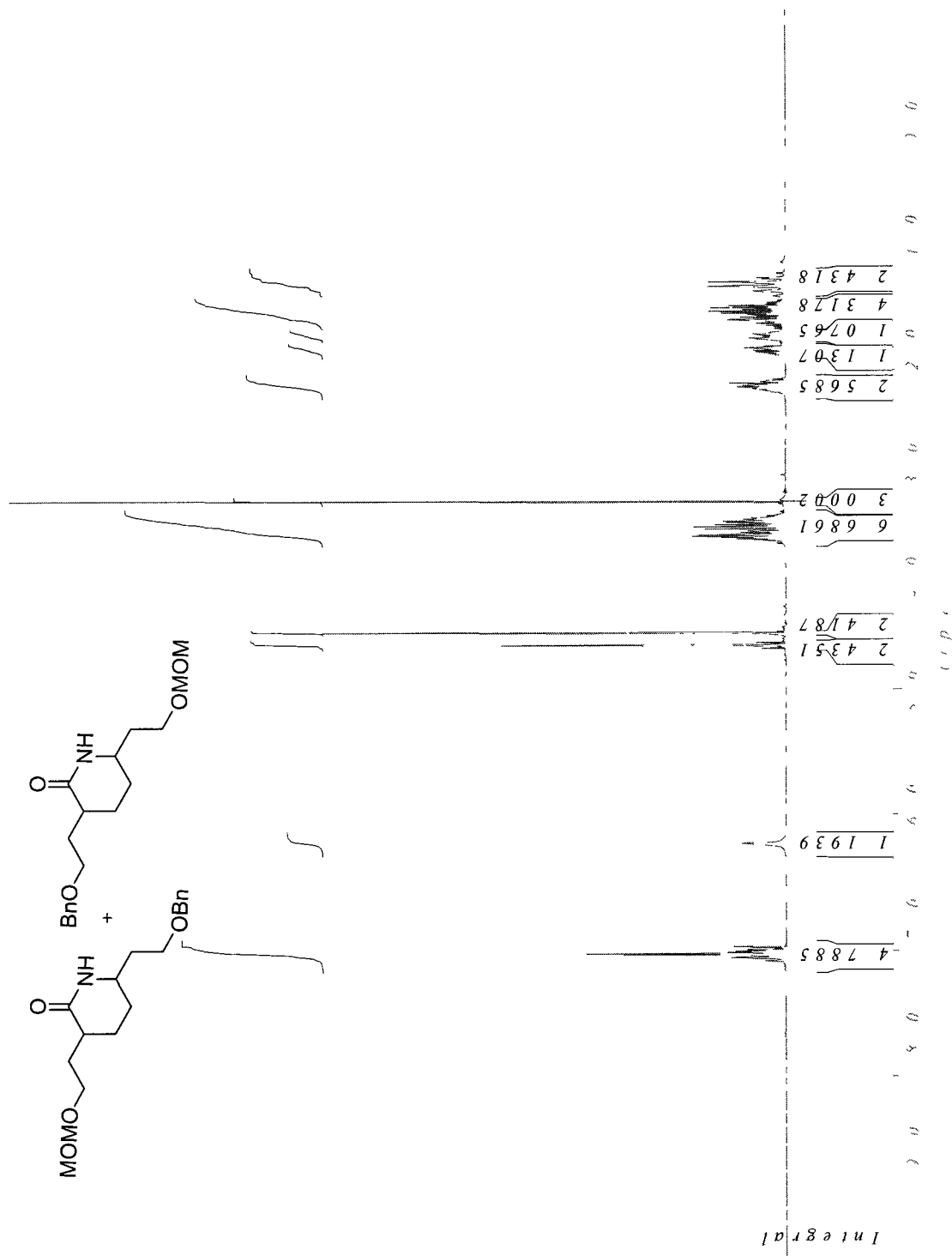
Amide (608)



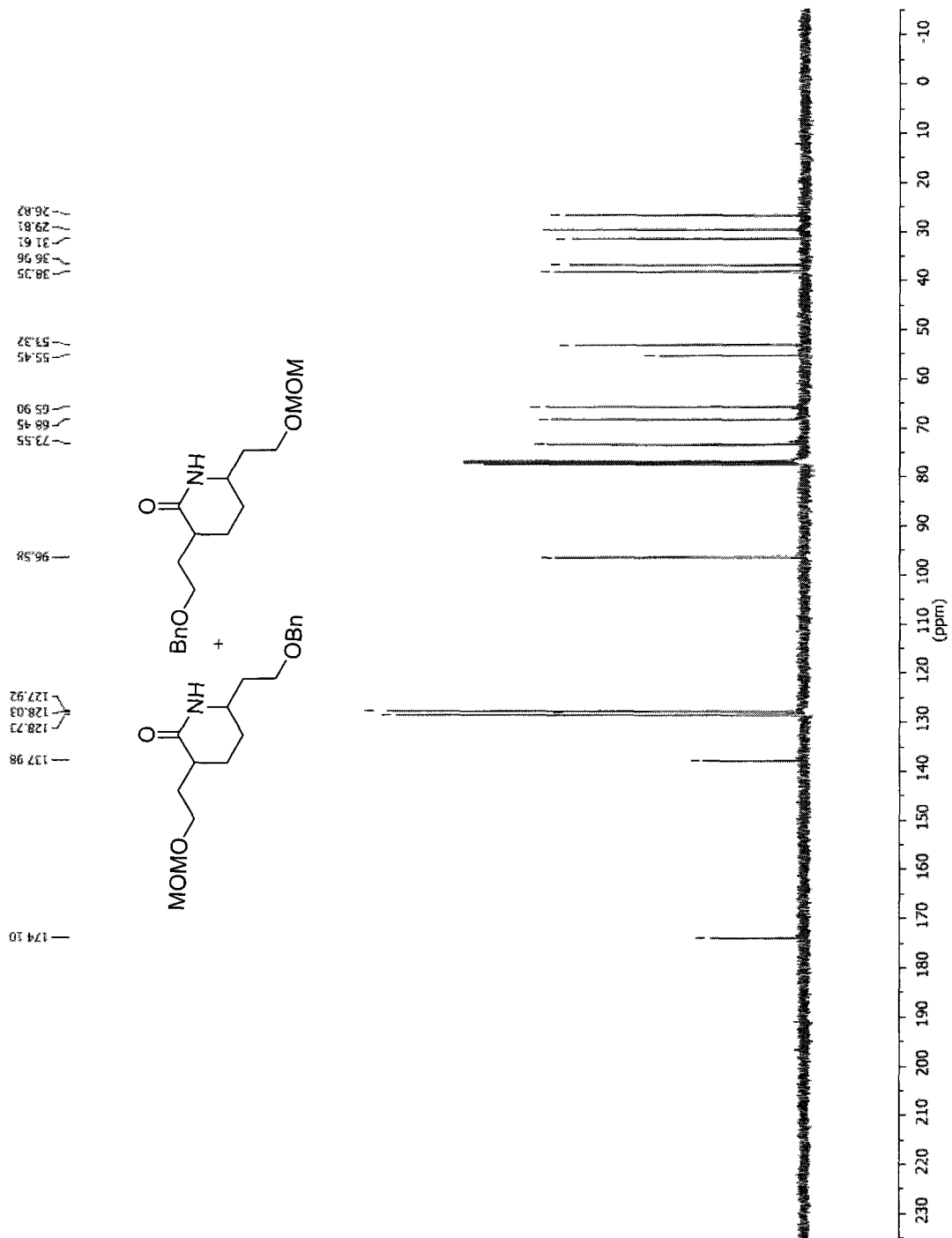
Amide (608)



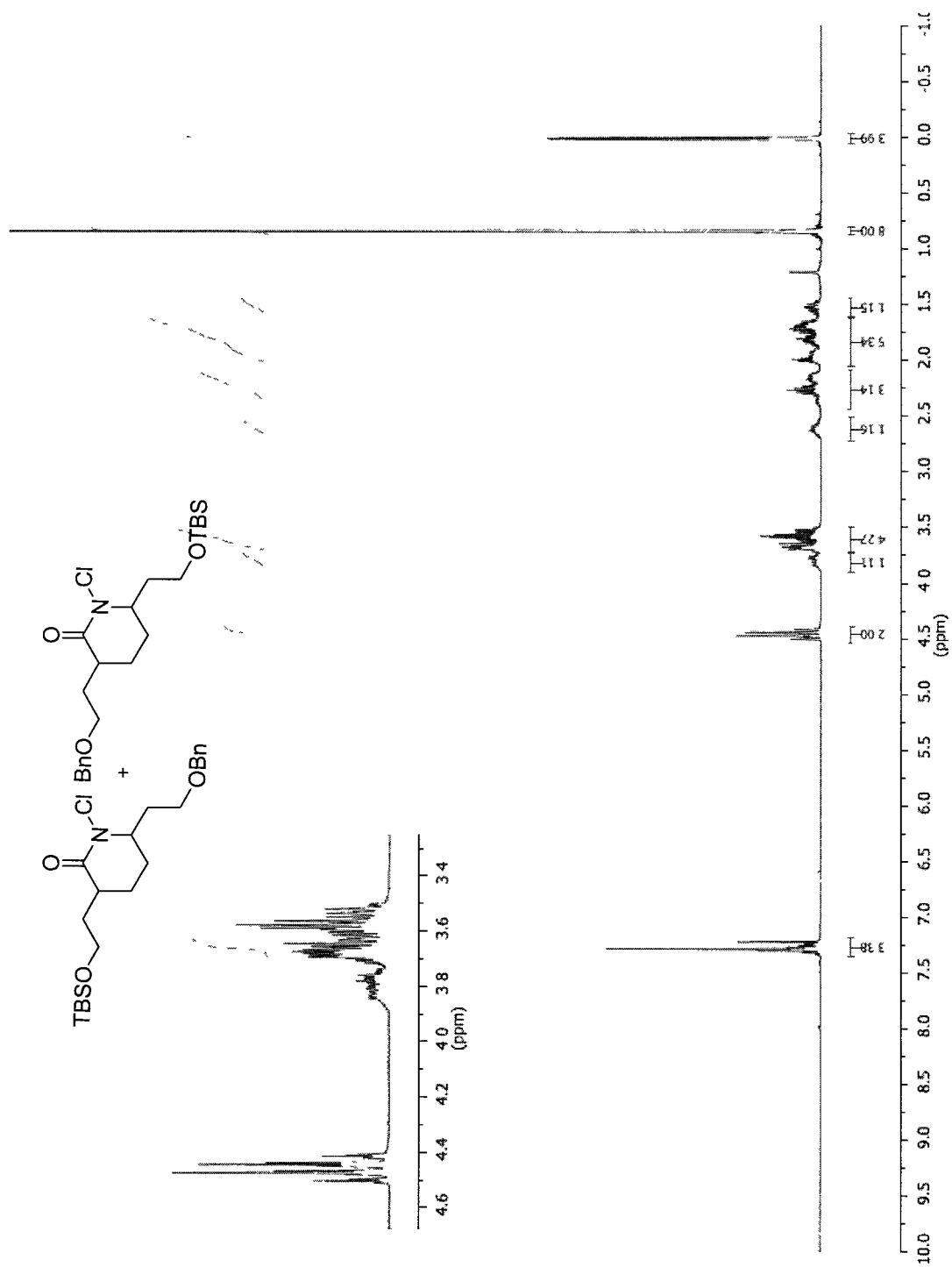
Amide (609)



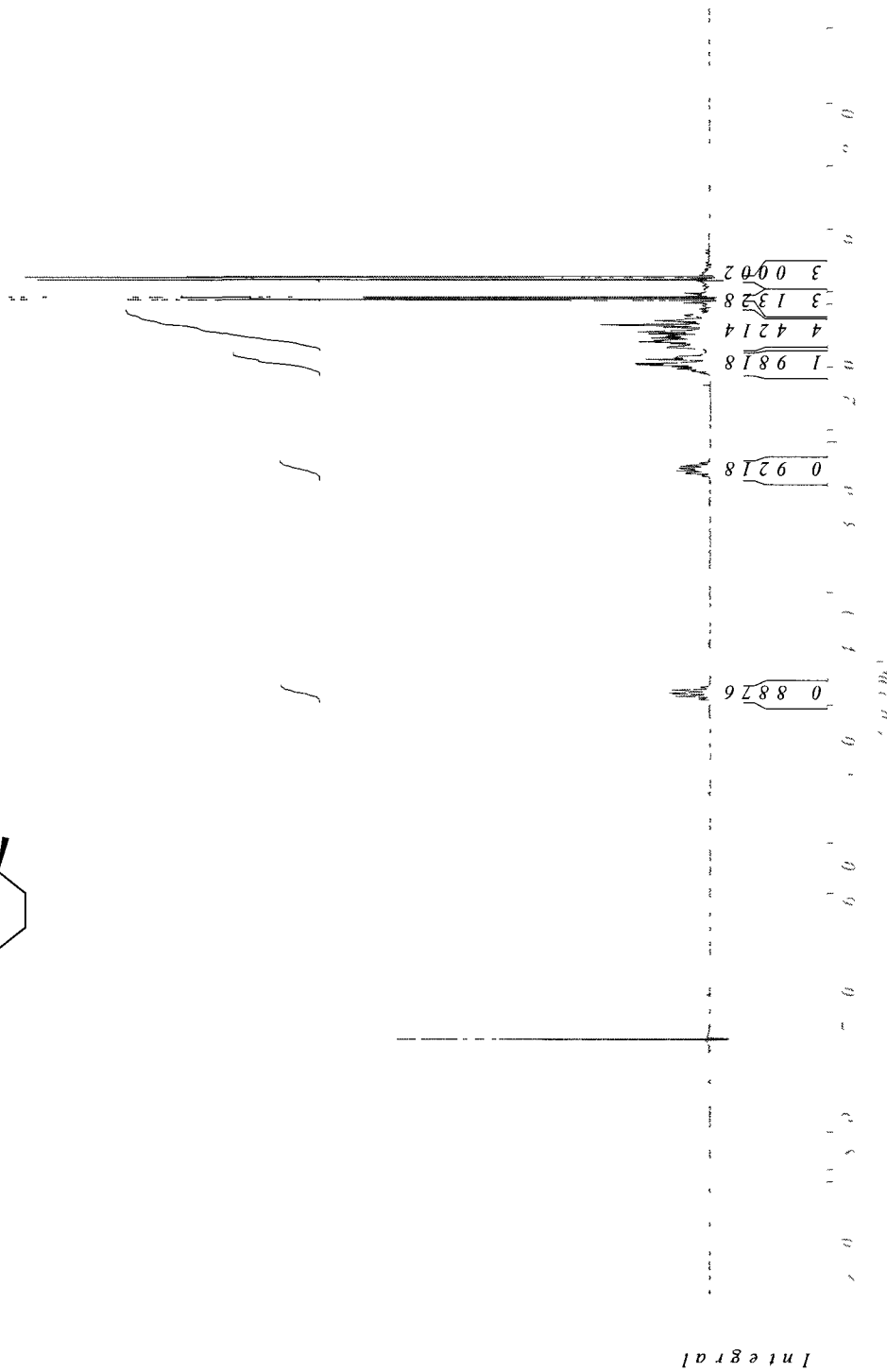
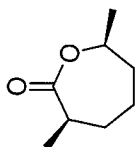
Amide (609)



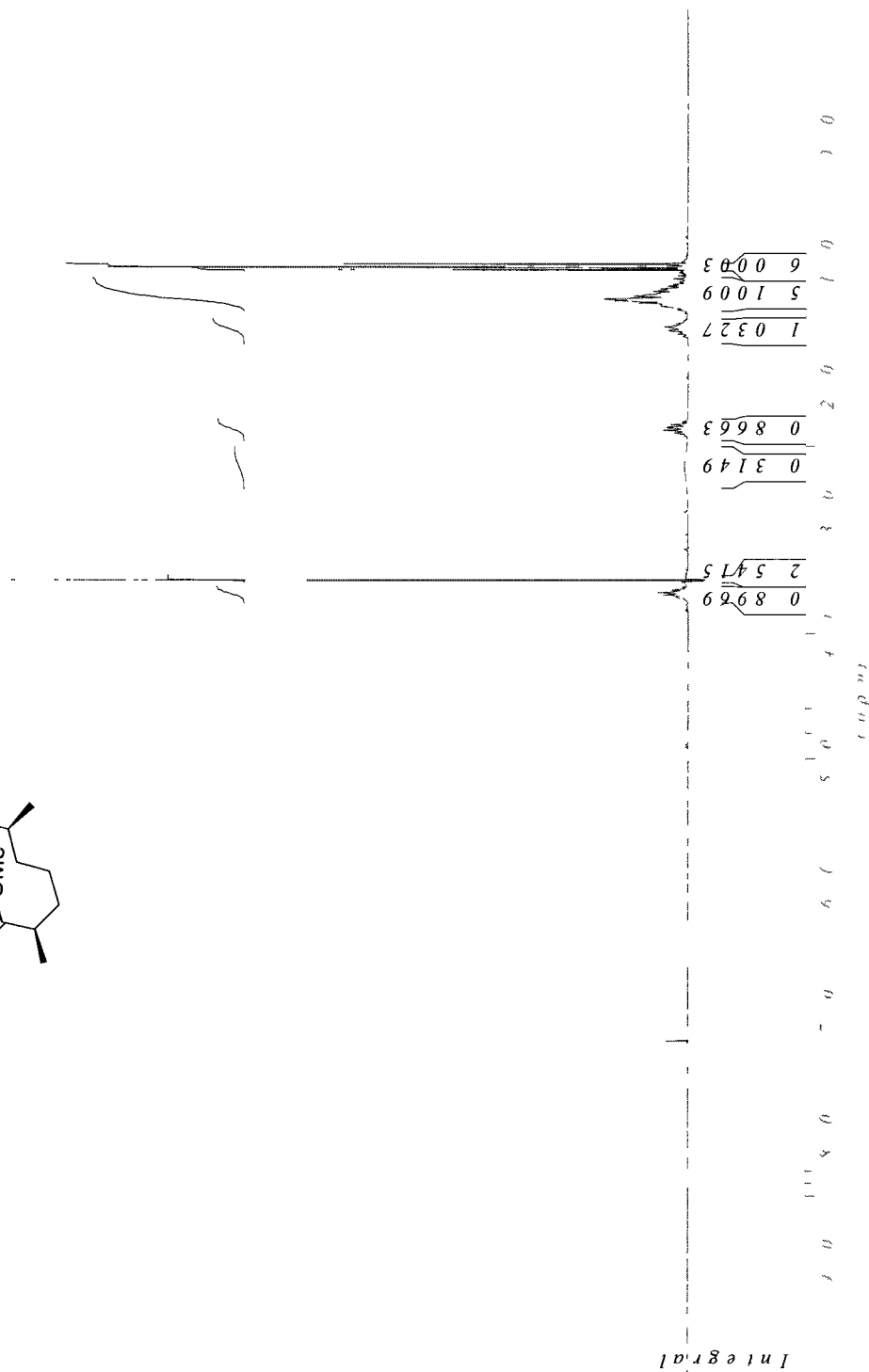
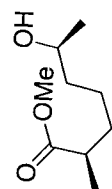
N-Chlorolactame (610)



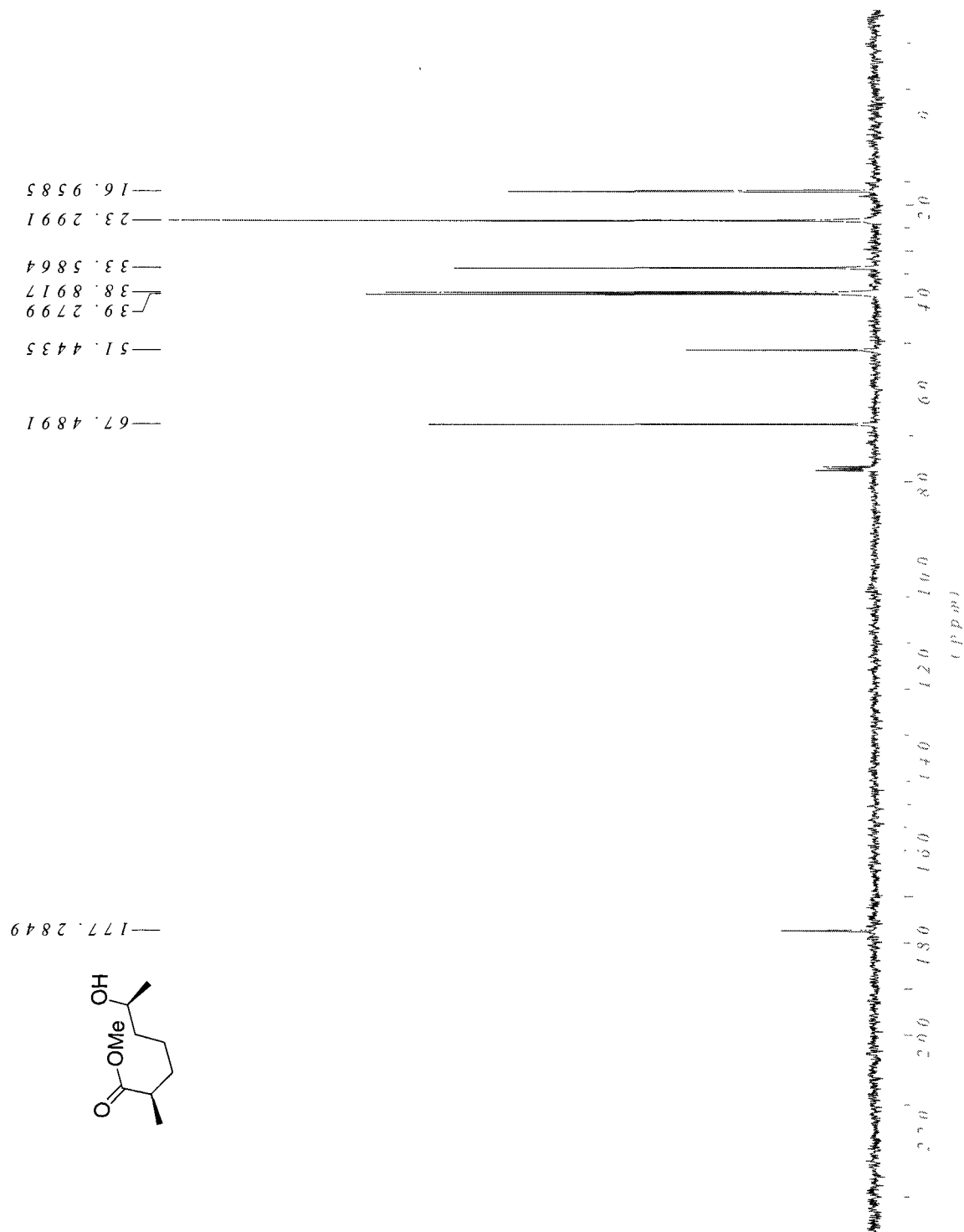
(±)-Cis-3, 7-Dimethyl-2-oxeapanone (617)



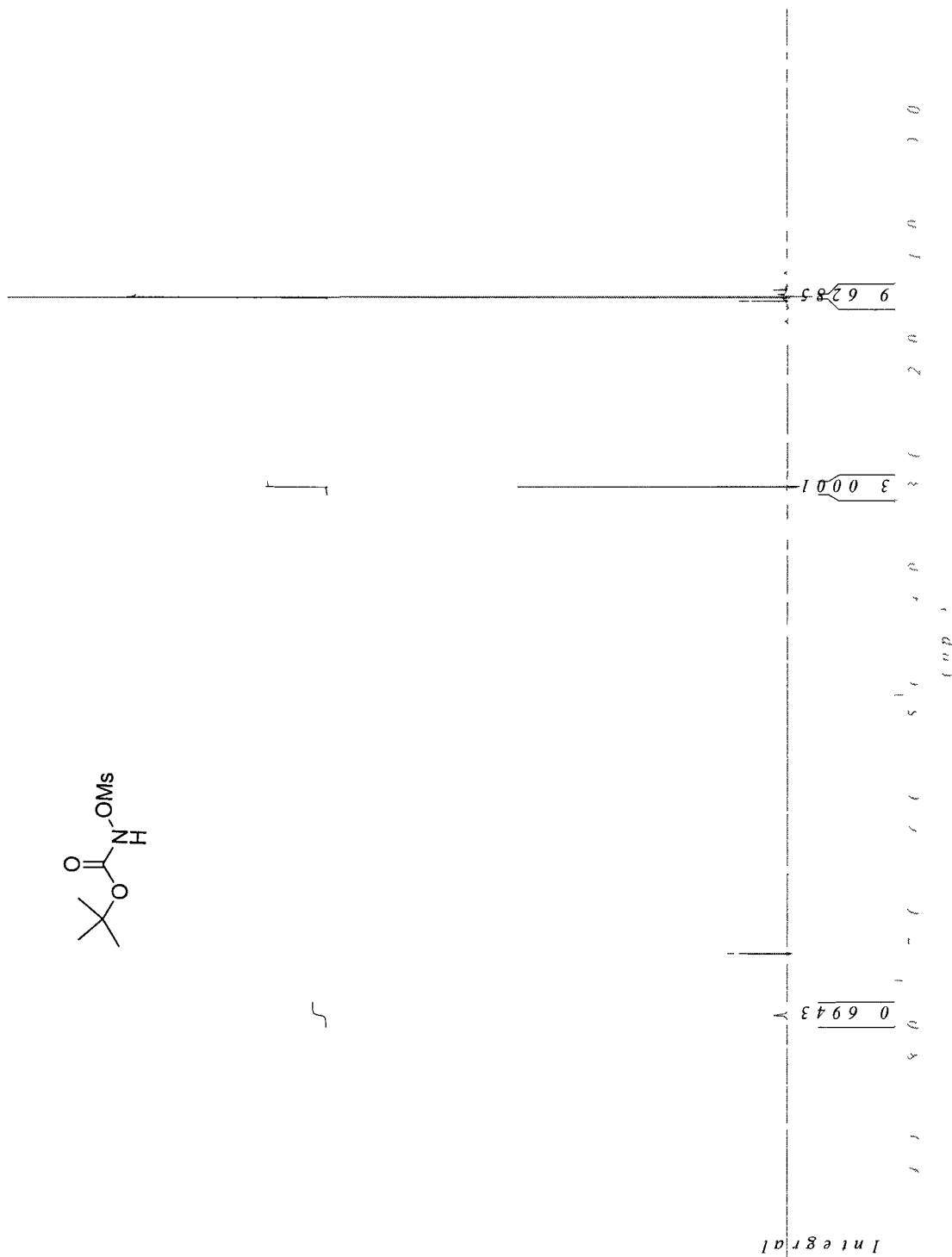
(±)-(2*R*,6*S*)-Methyl 6-hydroxy-2-methylheptanoate (619)



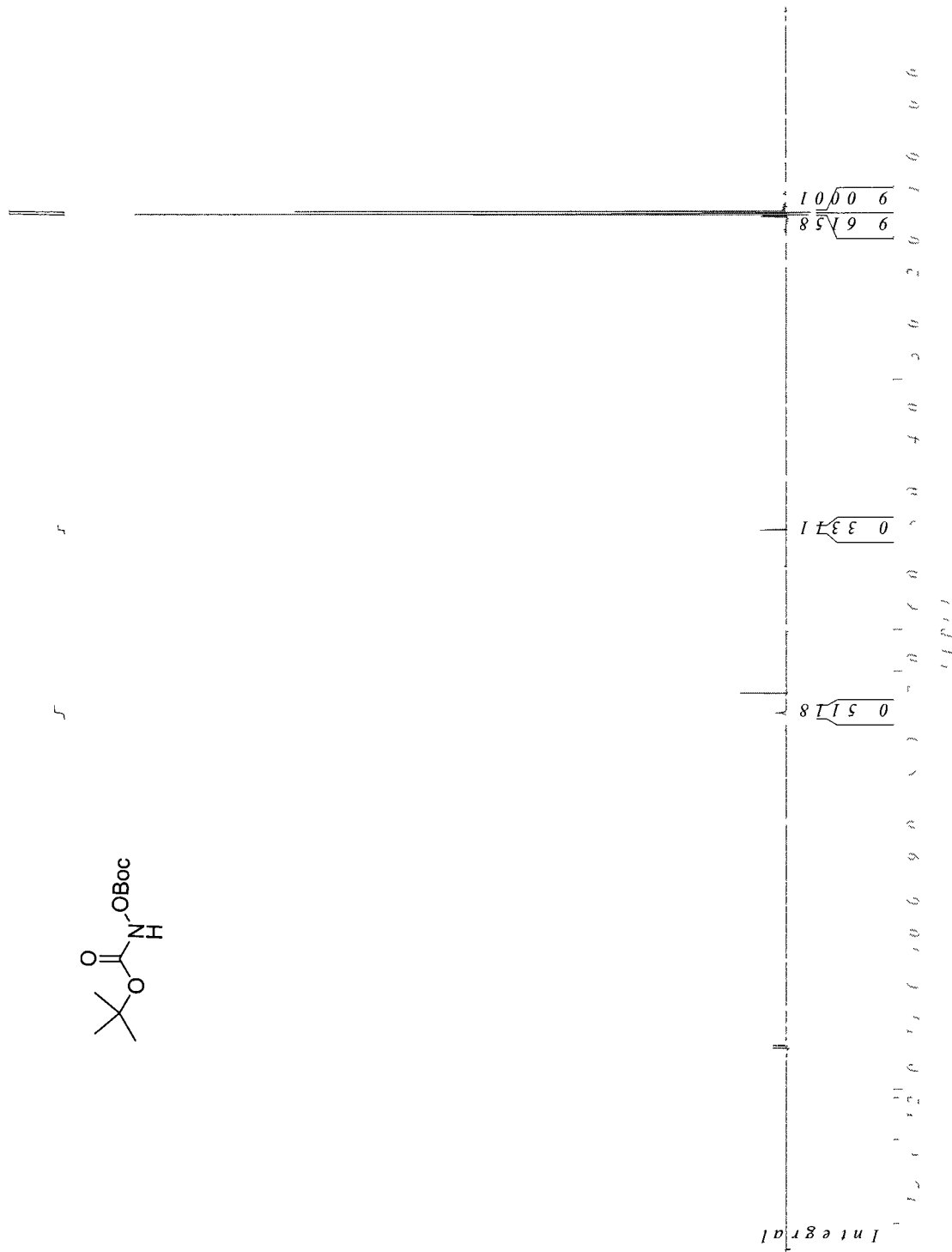
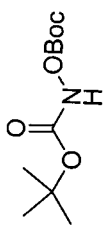
(±)-(2*R*,6*S*)-Methyl 6-hydroxy-2-methylheptanoate (619)



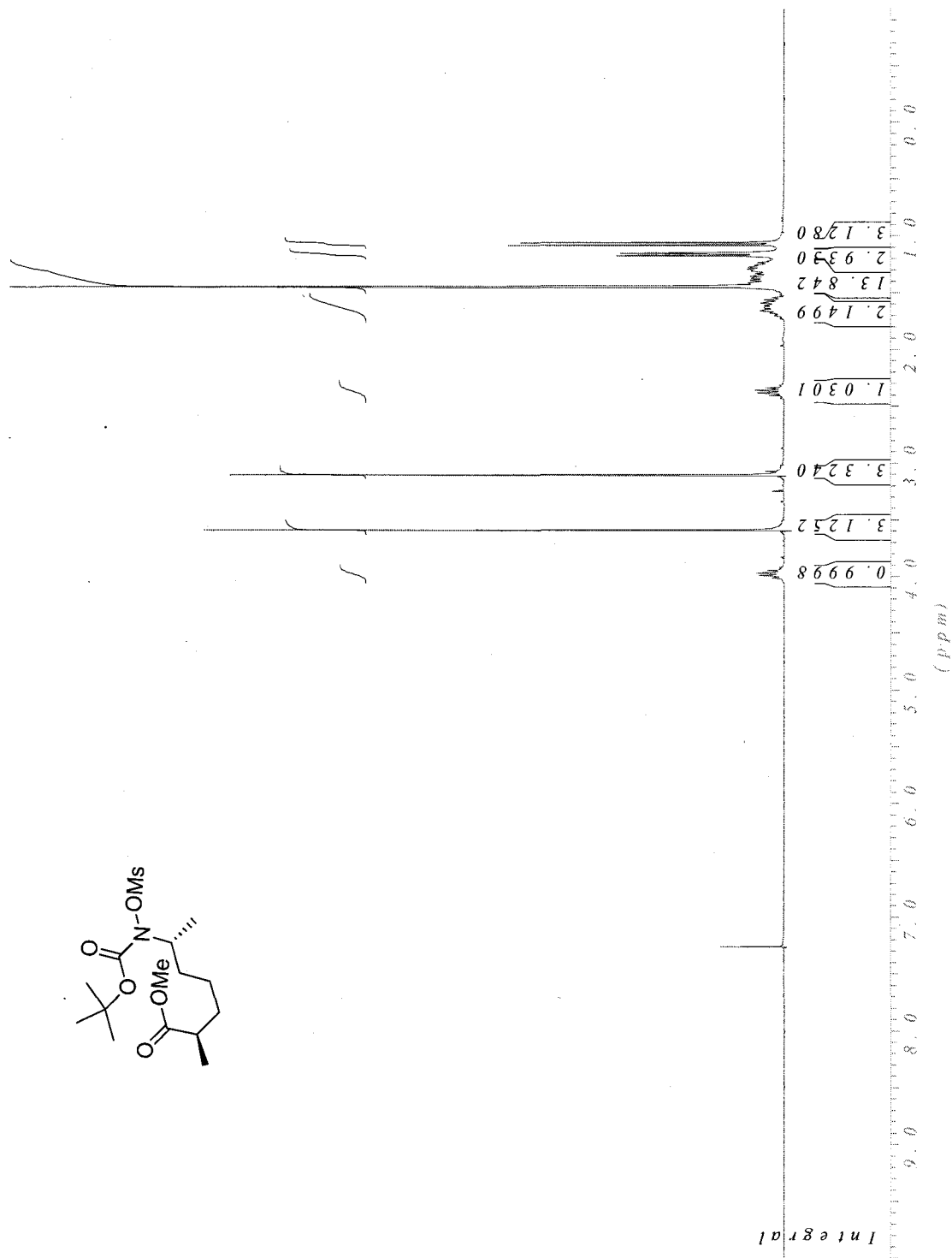
N-tert-Butoxycarbonyl-O-methanesulfonylhydroxylamine (620)



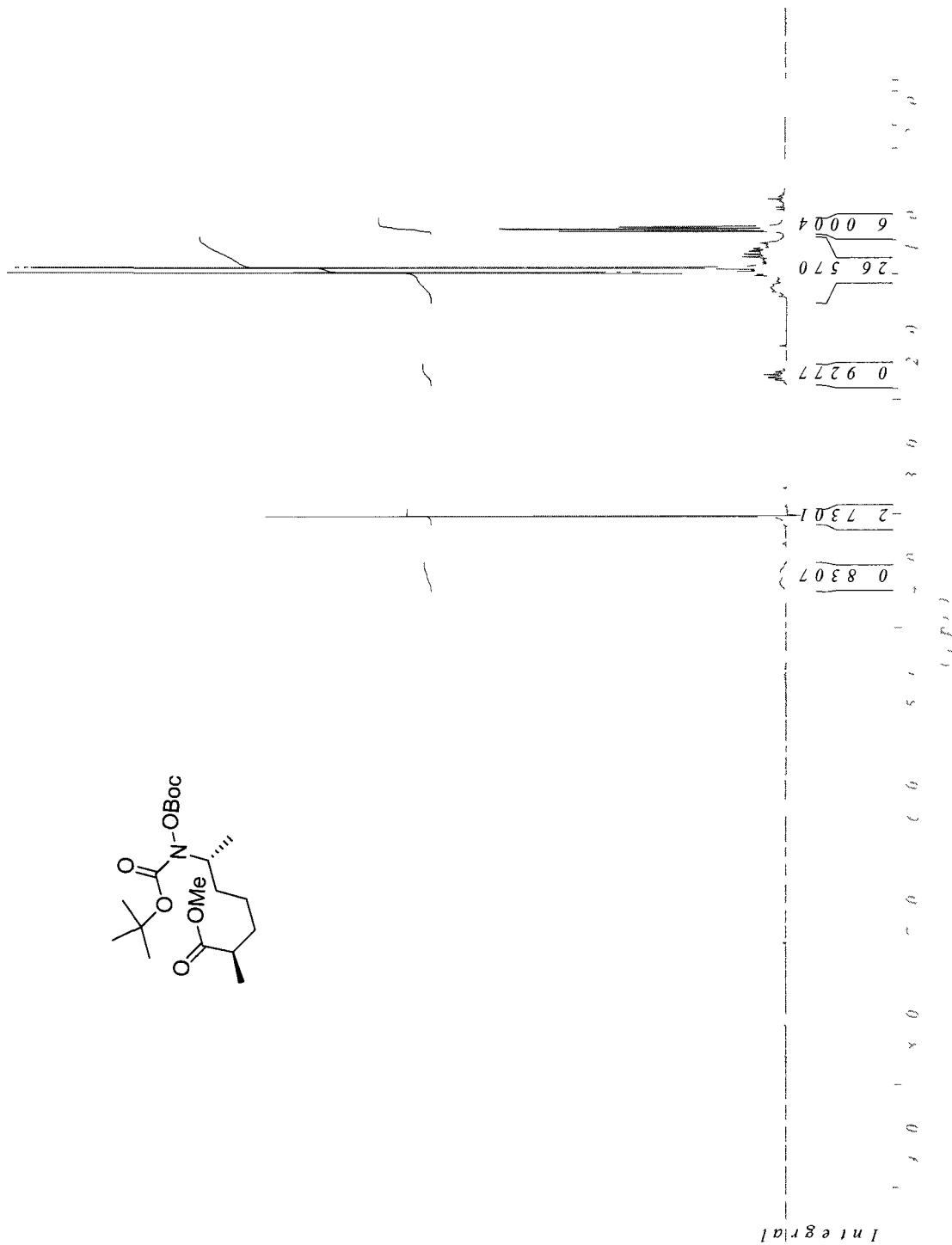
N,O-Bis-*tert*-butoxycarbonylhydroxylamine (621)



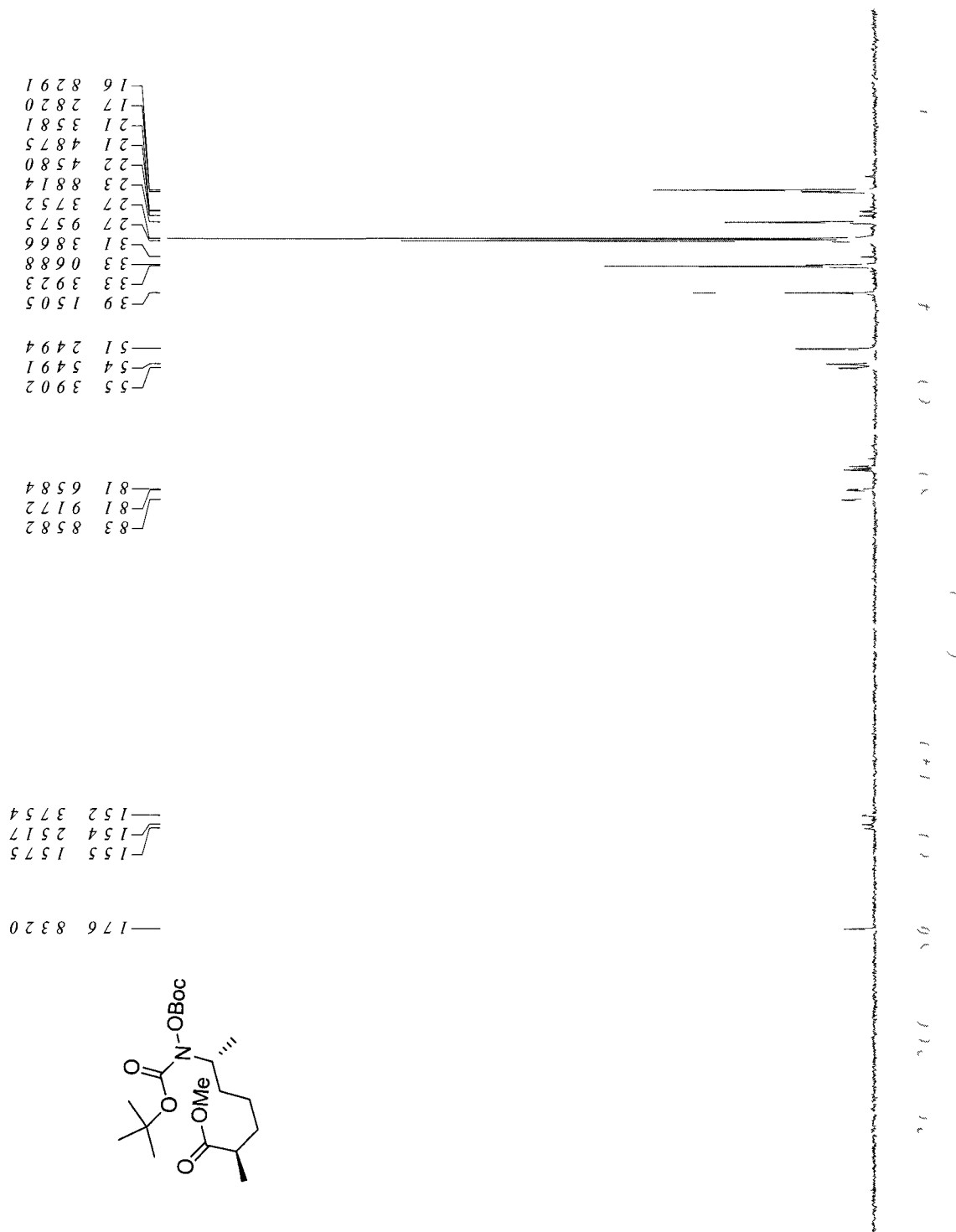
Mitsunobu product (622)



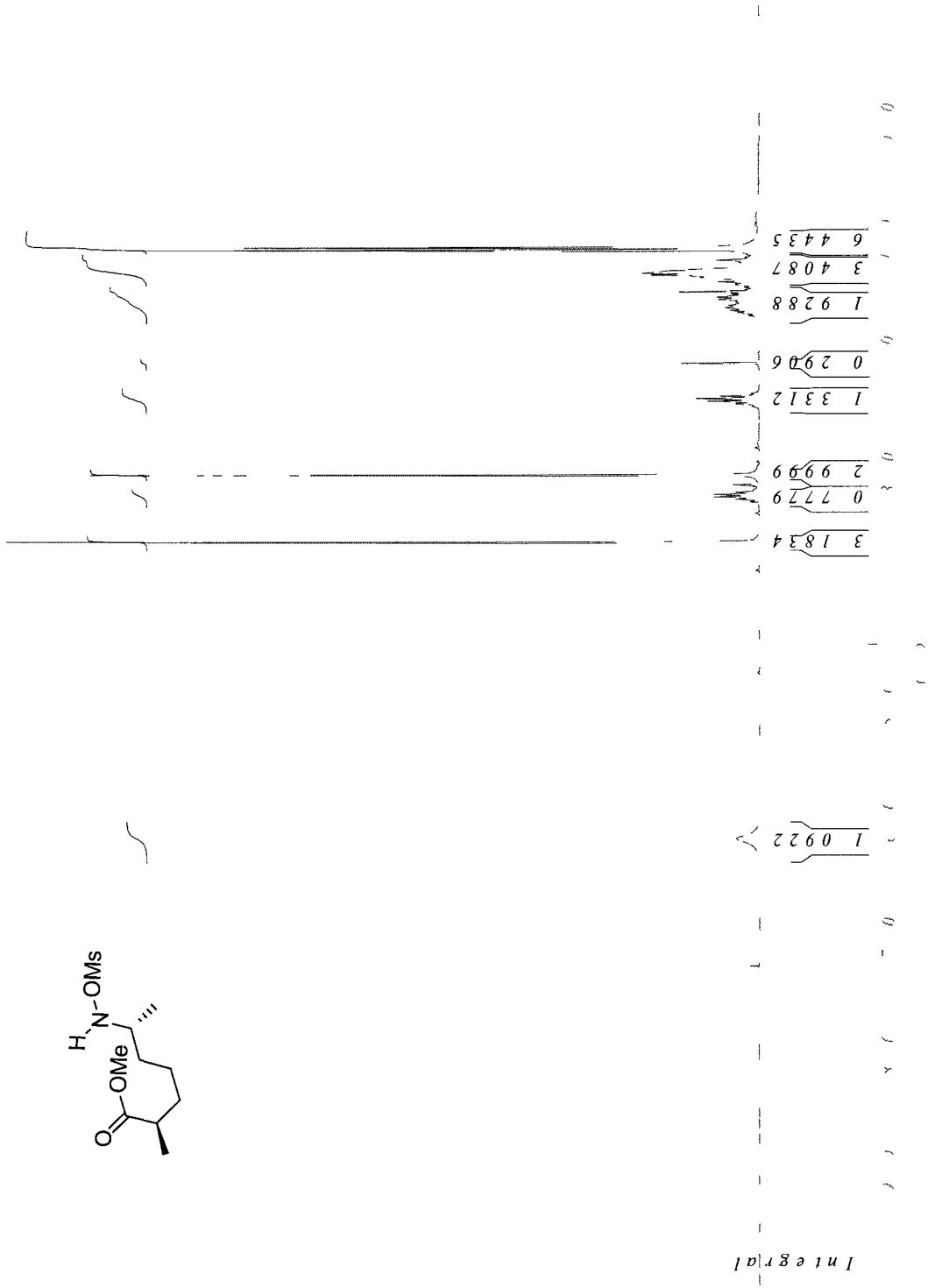
Mitsunobu product (623)



Mitsunobu product (623)



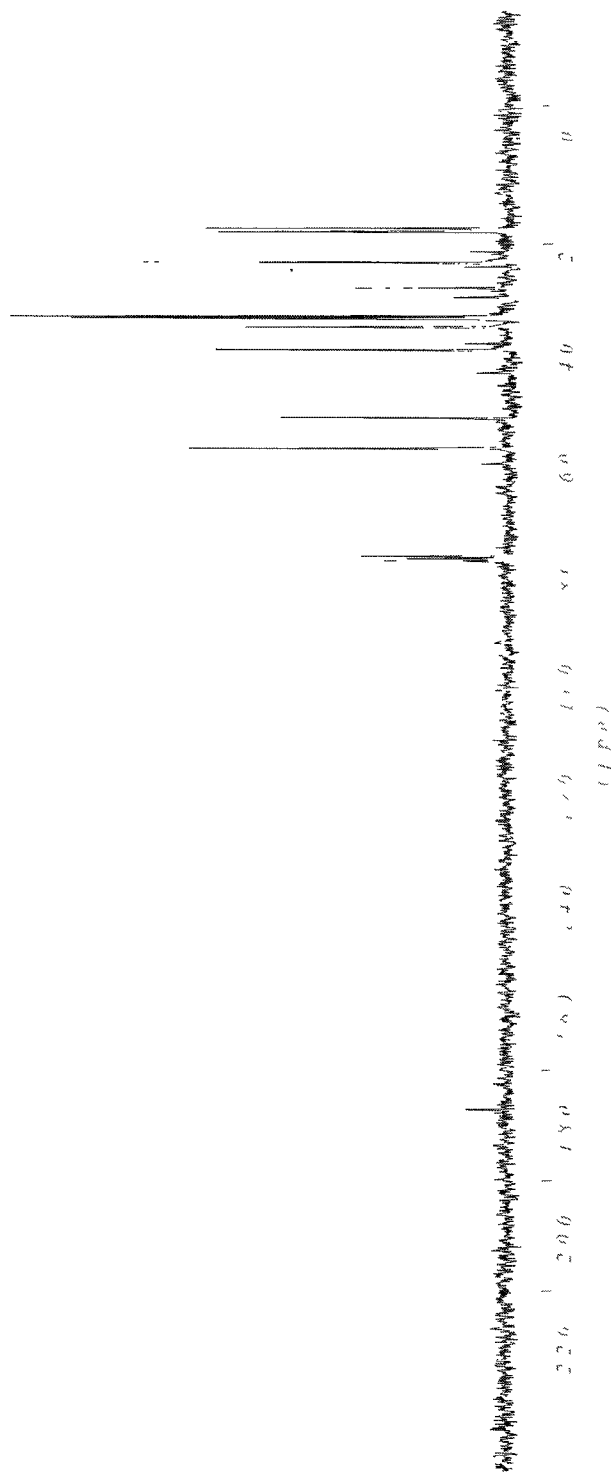
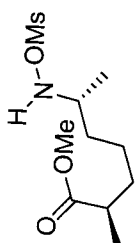
N-Mesylate ester (624)



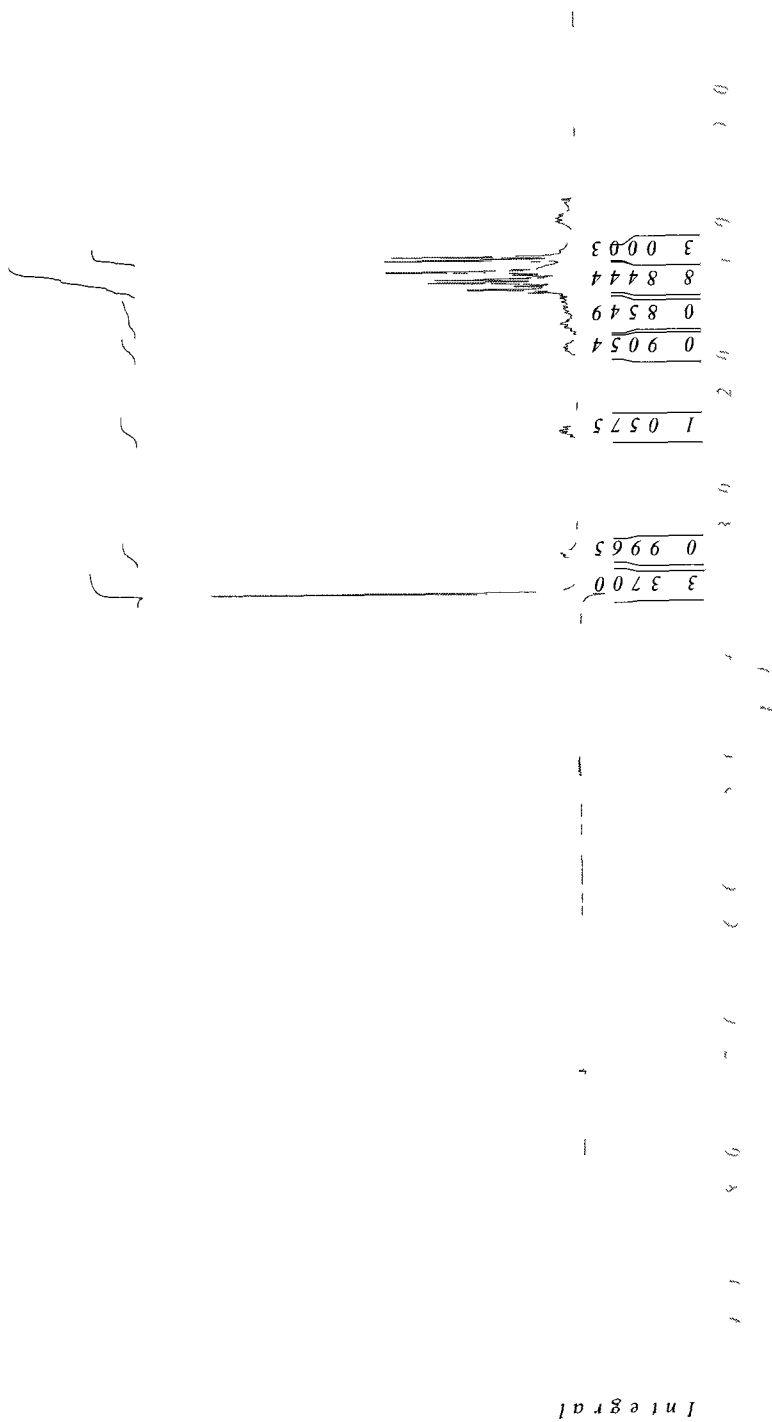
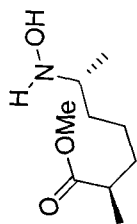
N-Mesylate ester (624)

— 57 0724
 — 51 5729
 — 39 2152
 — 35 0745
 — 33 5217
 — 33 1982
 — 23 3638
 — 17 7996
 — 17 1526

— 177 0261



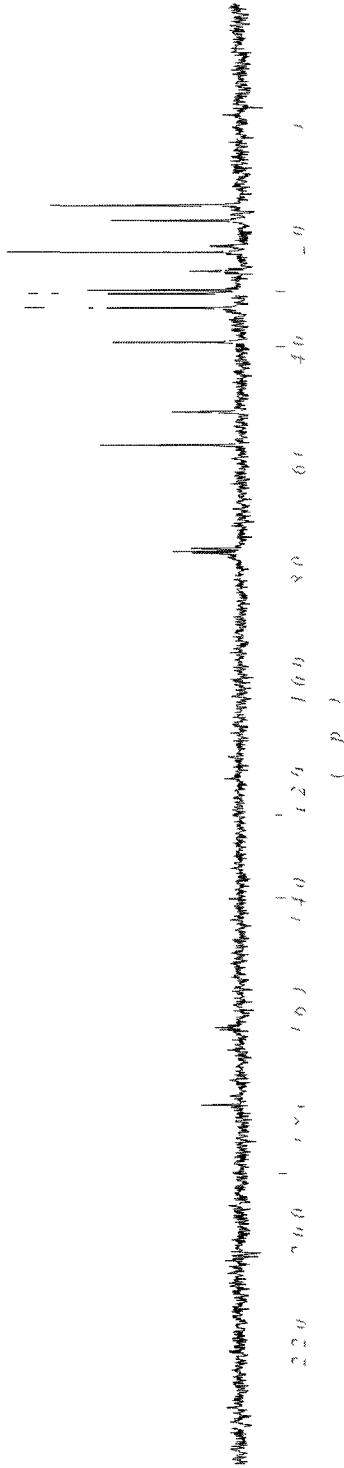
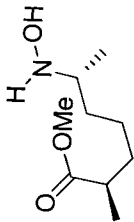
(2*R*, 6*R*)-Methyl 6-(hydroxyamino)-2-methylheptanoate (625)



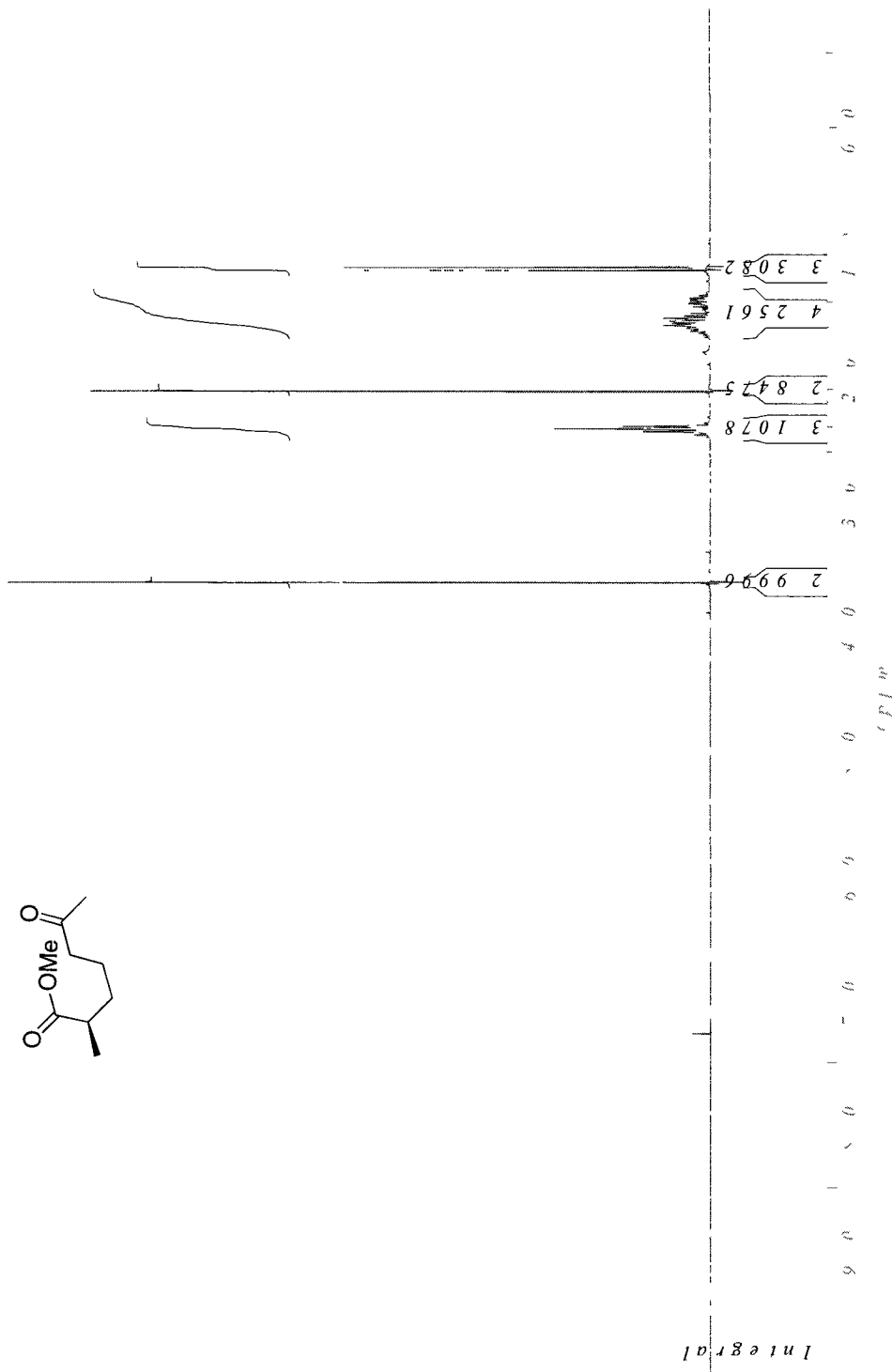
(2R, 6R)-Methyl 6-(hydroxyamino)-2-methylheptanoate (625)

57 719.4
51 767.0
39 085.8
32 874.7
30 286.7
29 639.7
26 210.6
22 781.5
21 746.3
21 552.2
17 023.2
14 305.8

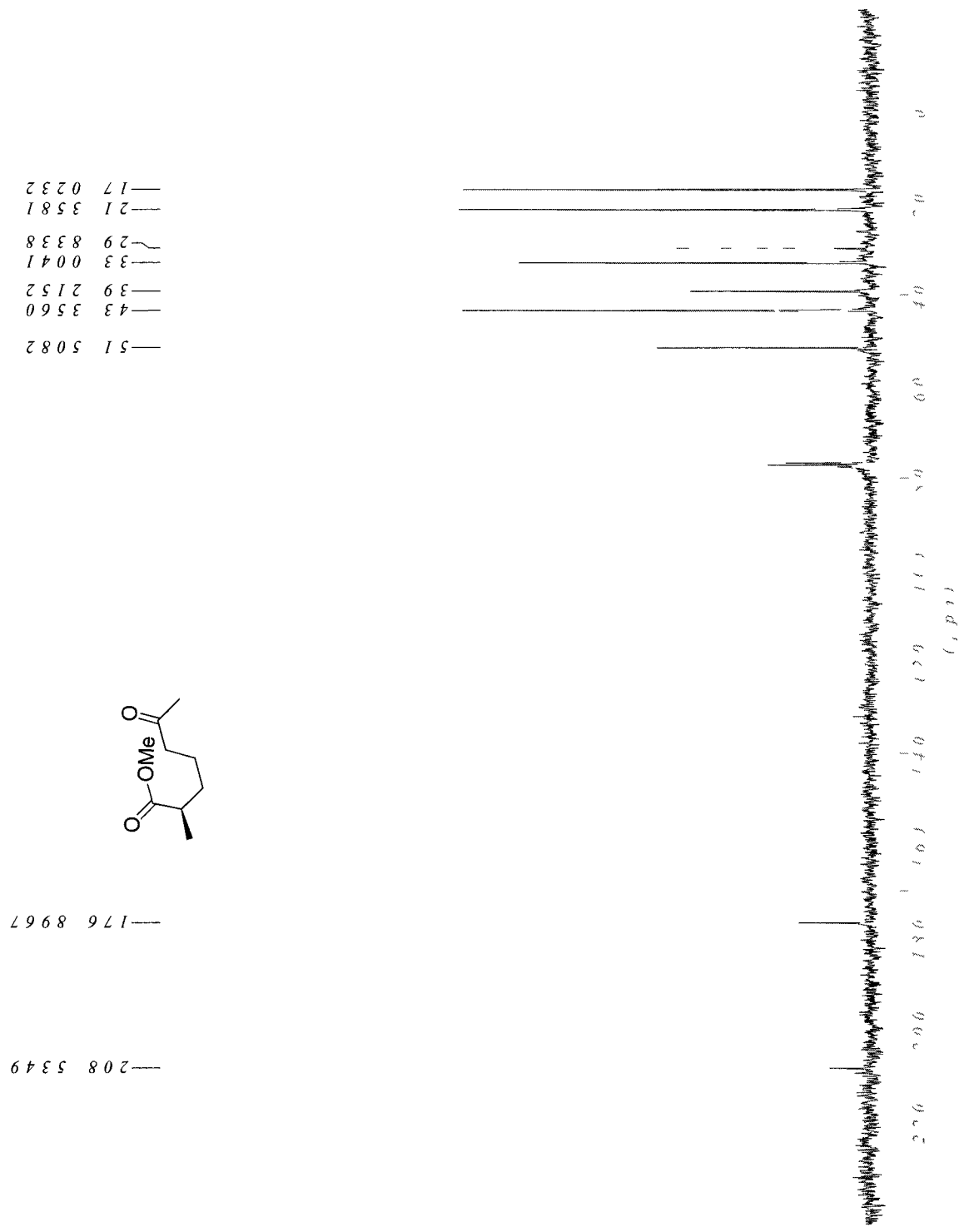
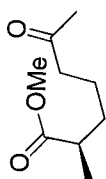
177 479.0



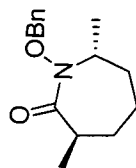
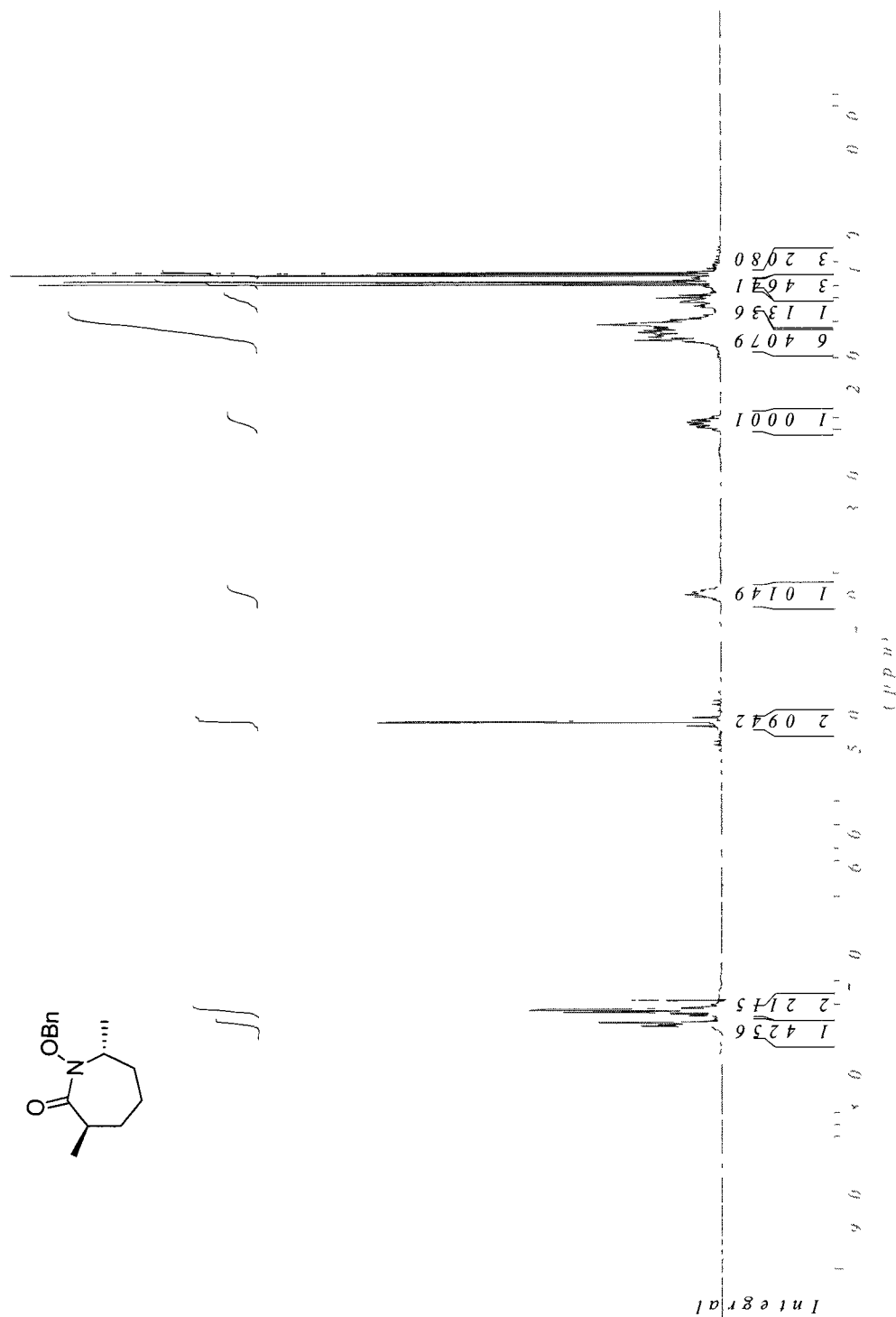
(R)-Methyl 2-methyl-6-oxoheptanoate (626)



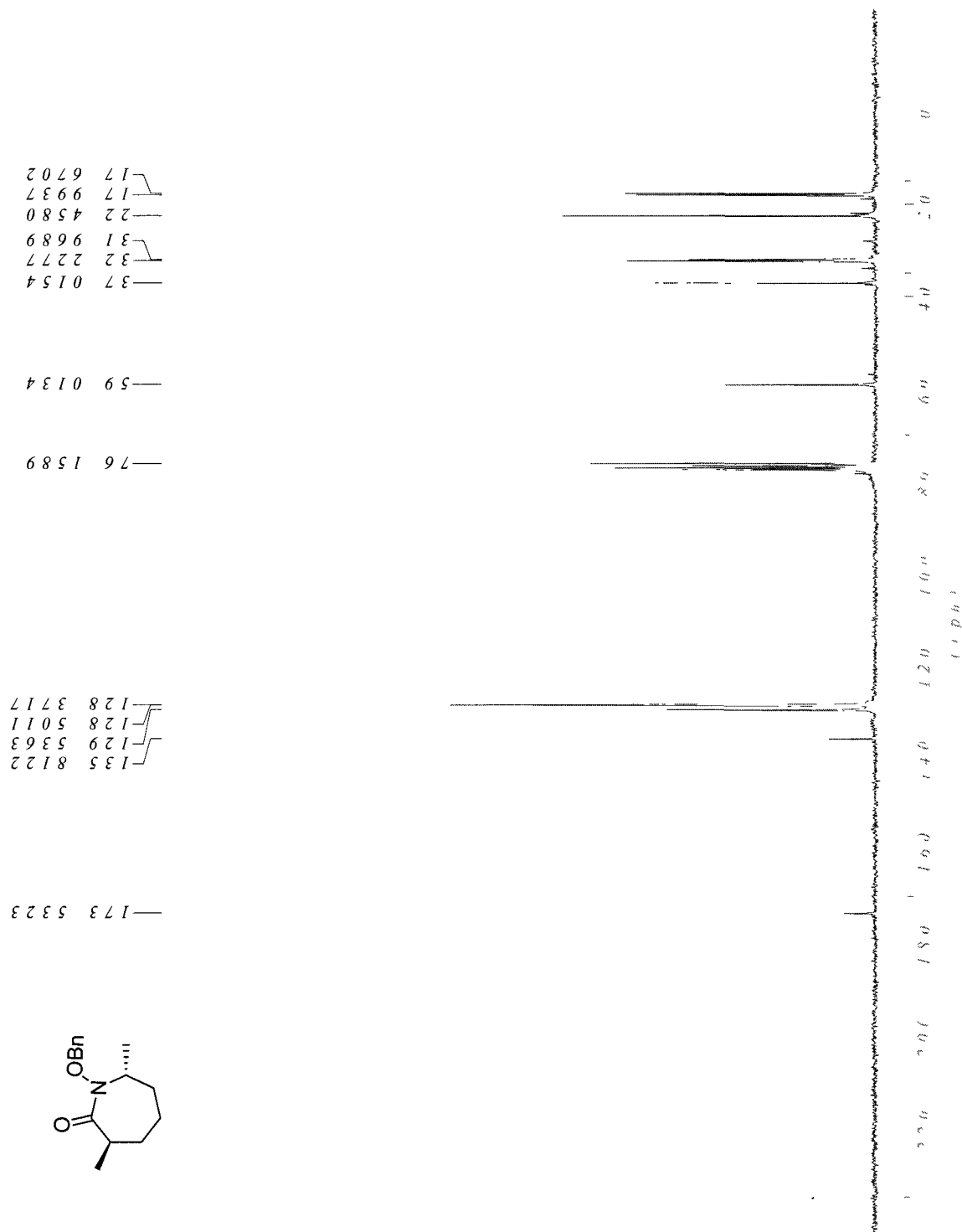
(R)-Methyl 2-methyl-6-oxoheptanoate (626)



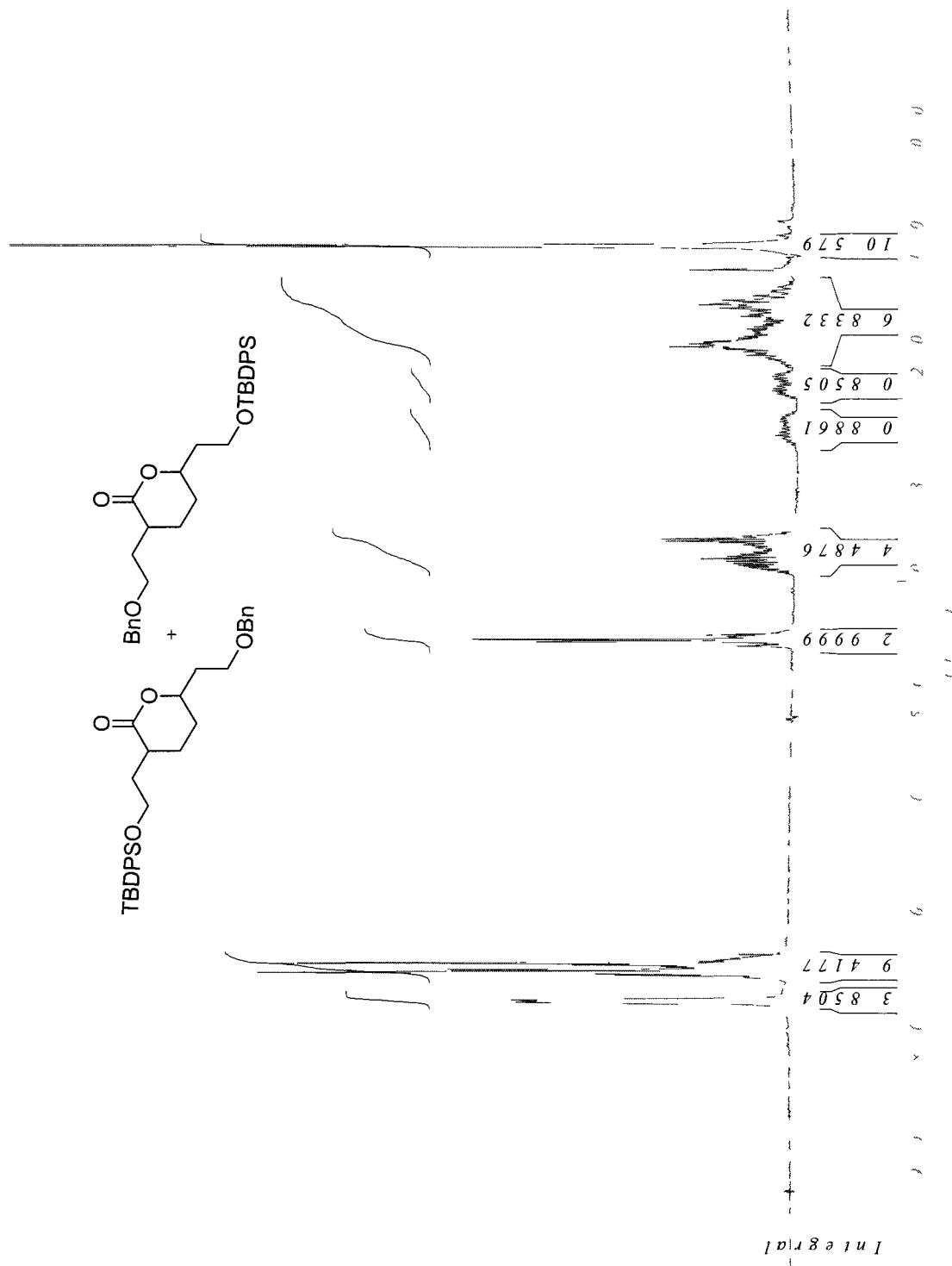
(3*R*,7*R*)-1-(Benzyloxy)-3,7-dimethylazepan-2-one (629)



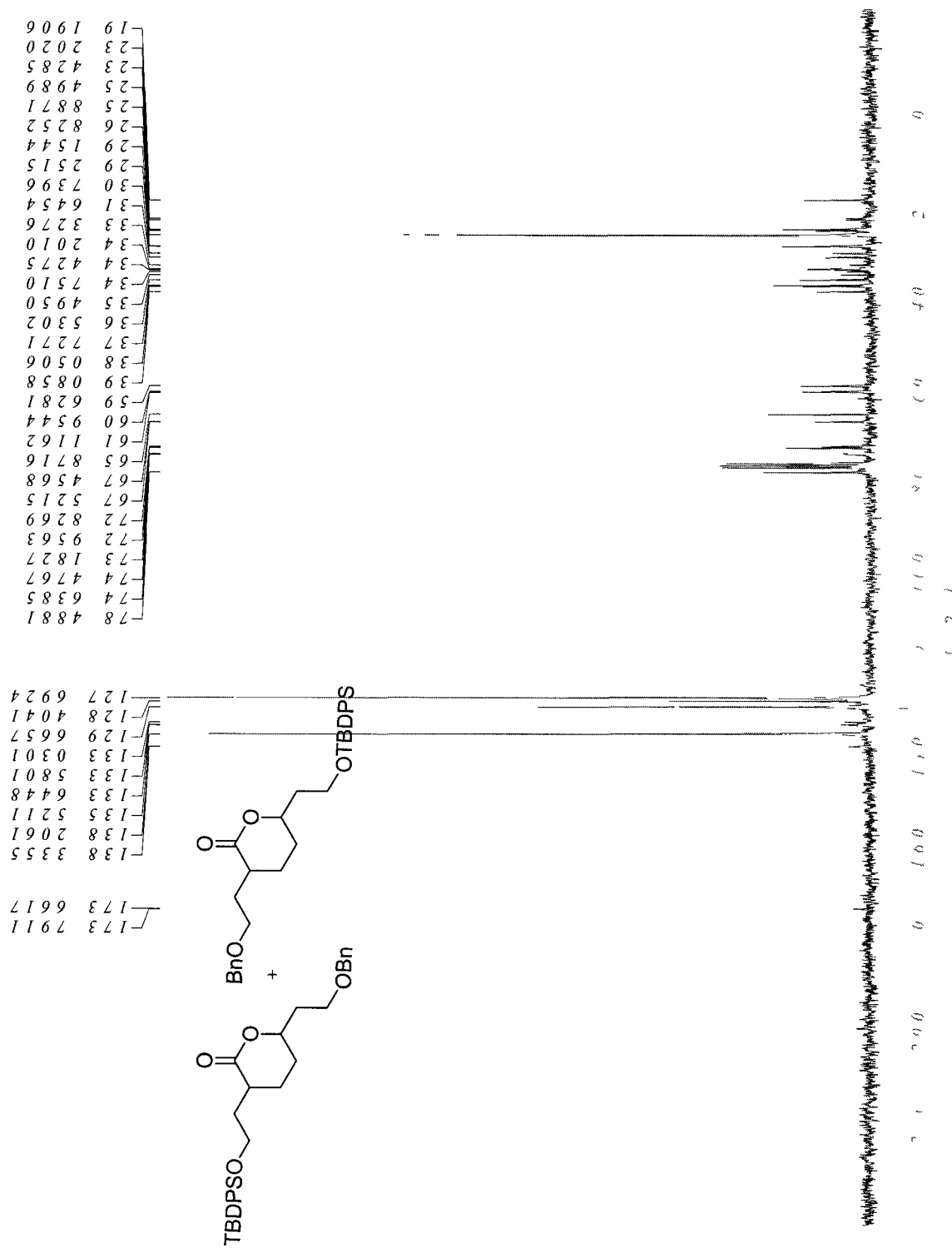
(3*R*,7*R*)-1-(Benzyloxy)-3,7-dimethylazepan-2-one (629)



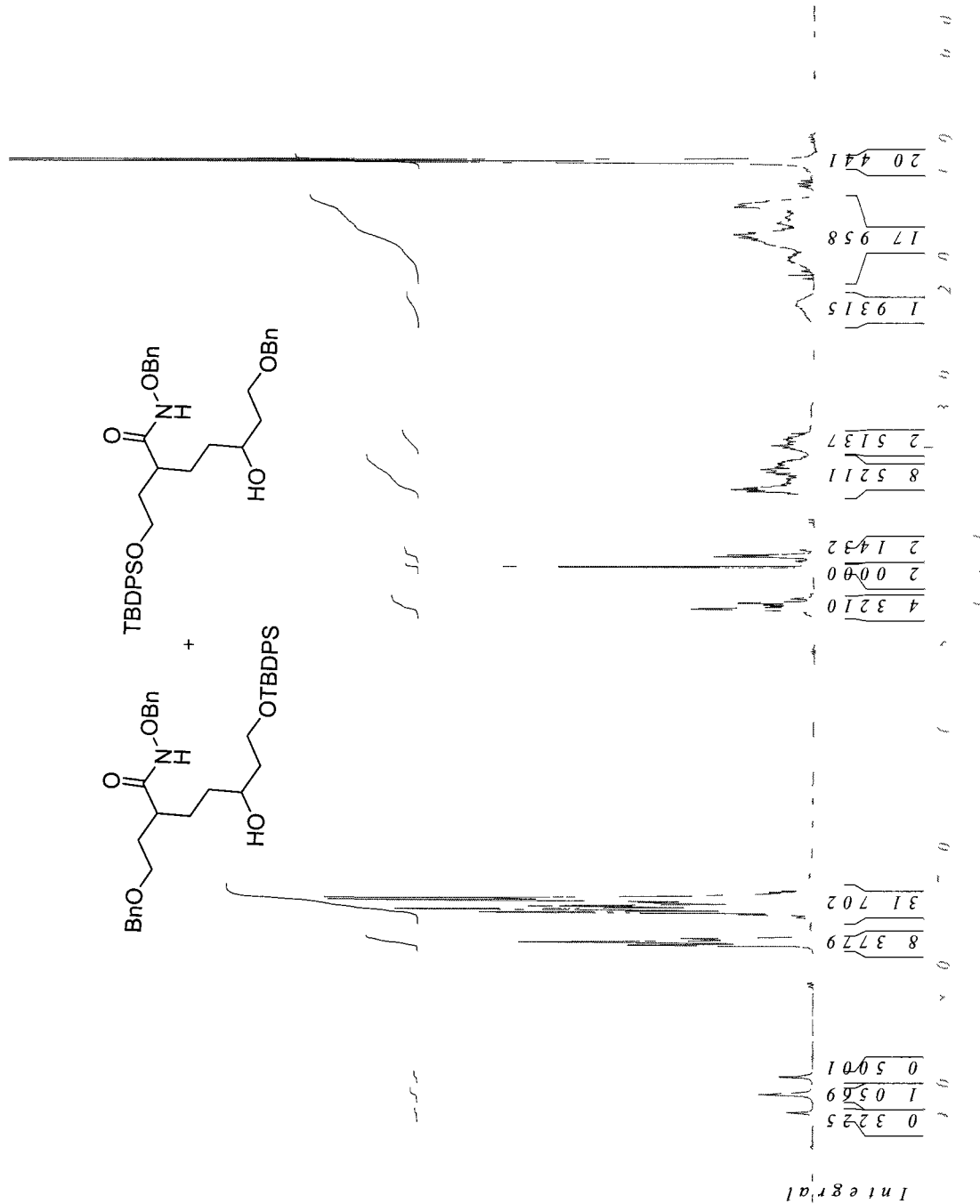
Lactone (630)



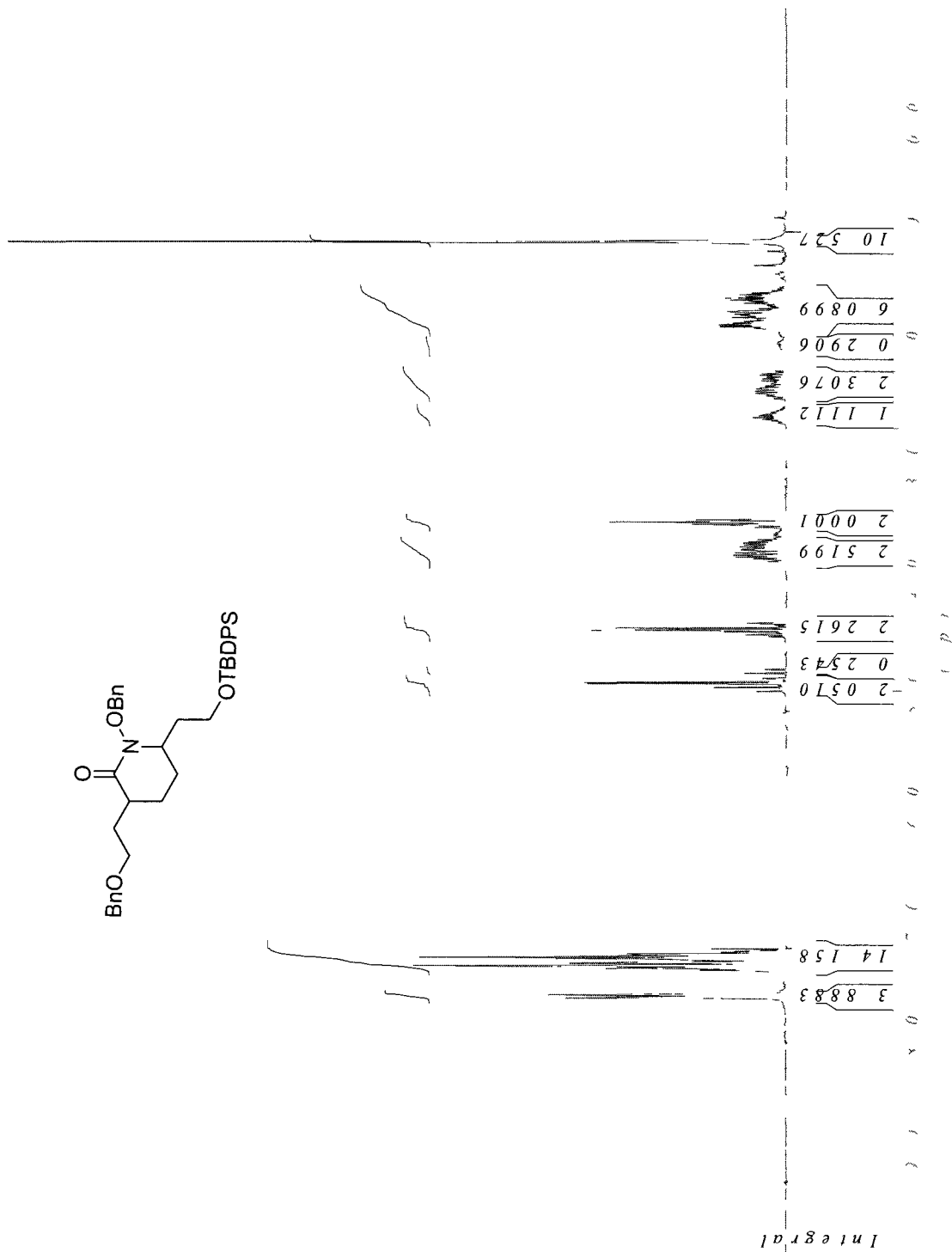
Lactone (630)



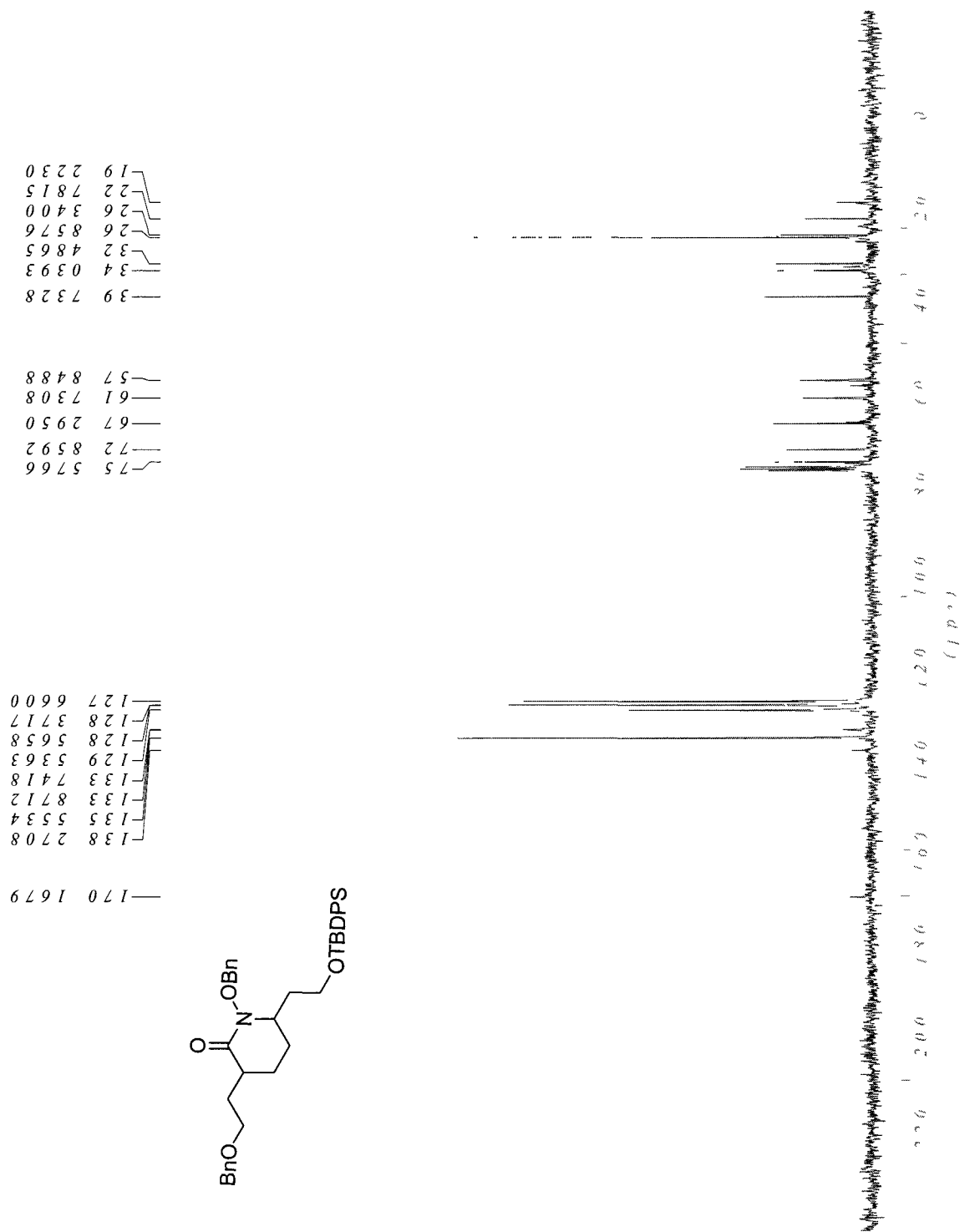
N-Benzyloxyamide (631)



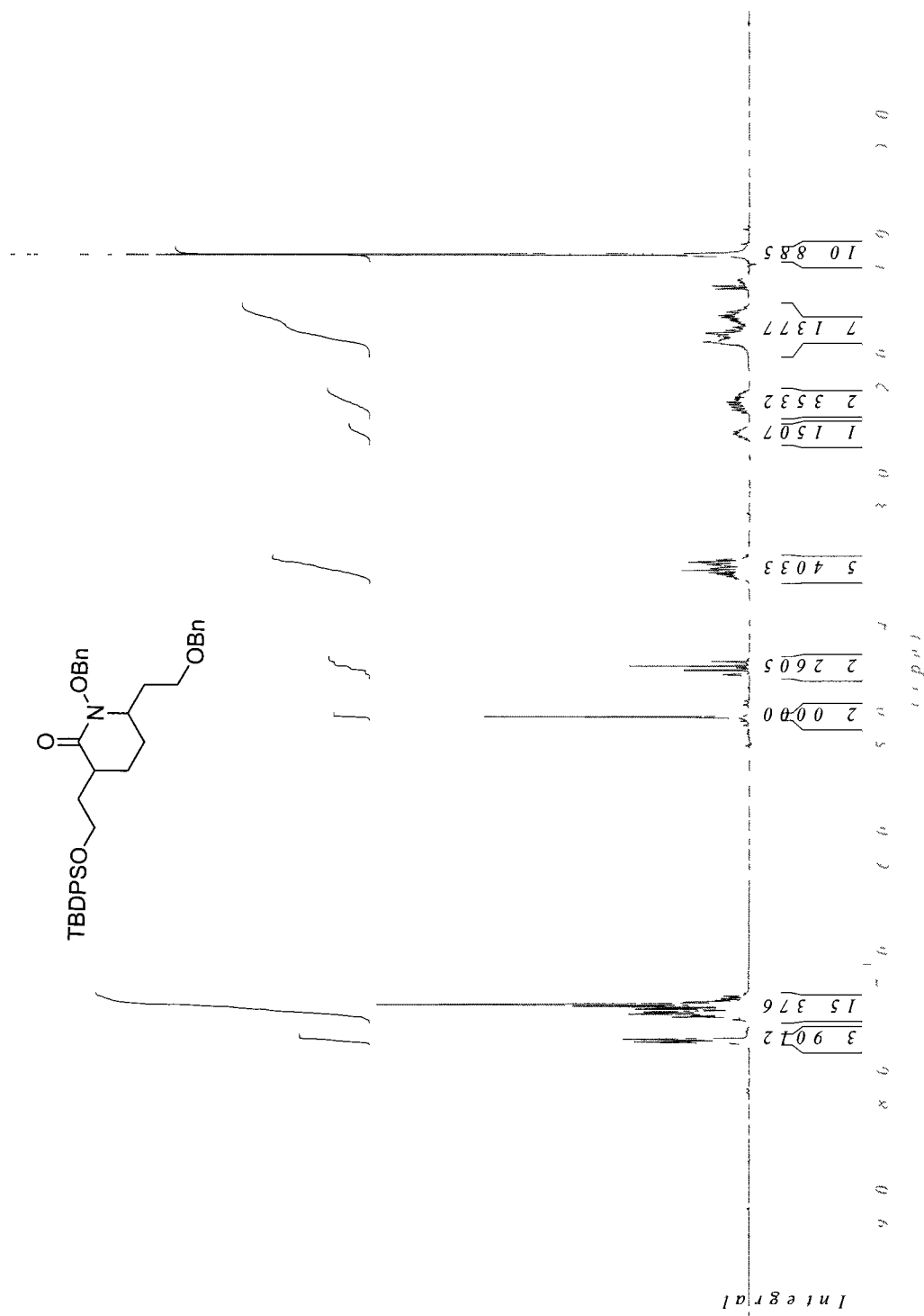
Mitsunobu products (632)



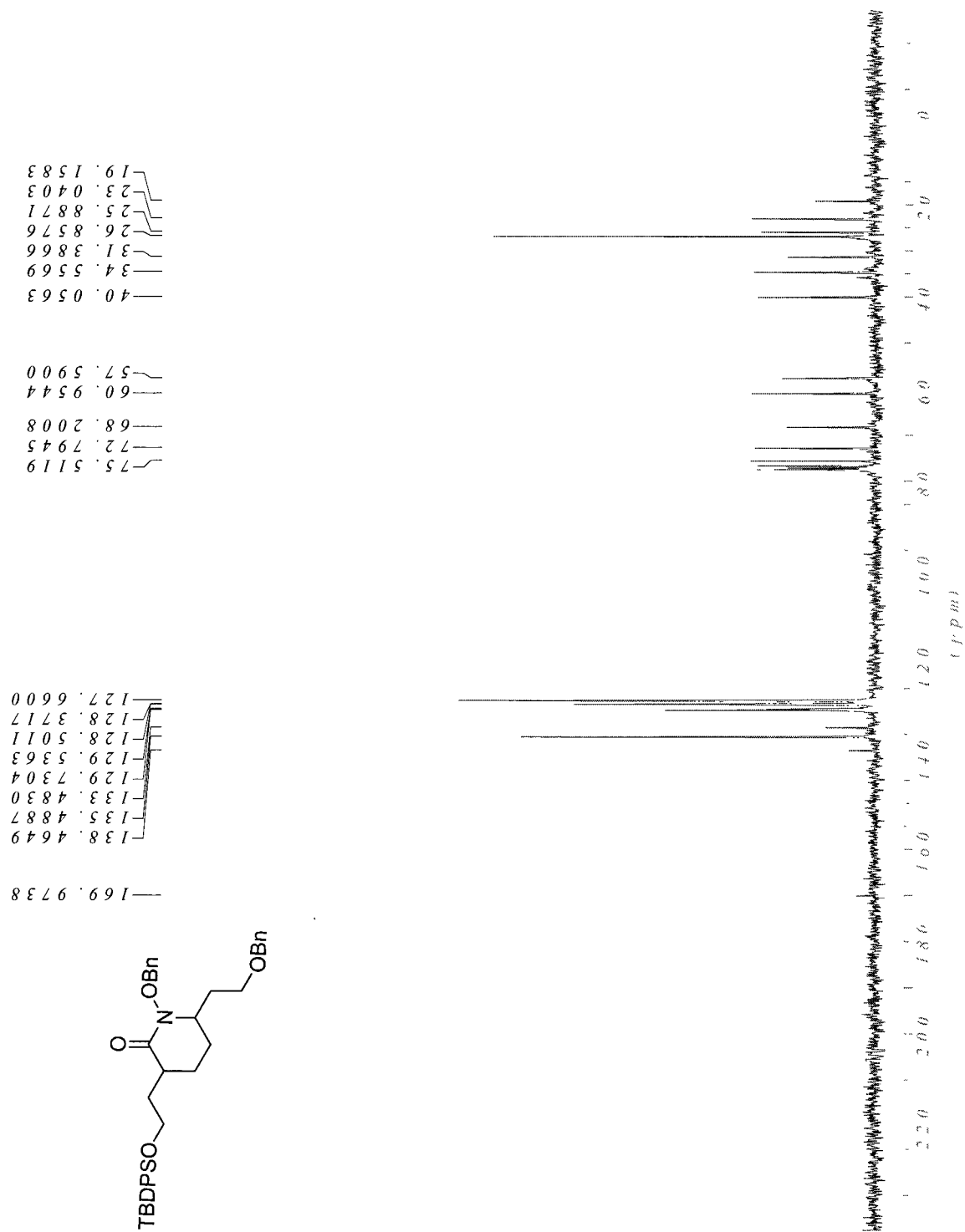
Mitsunobu products (632)



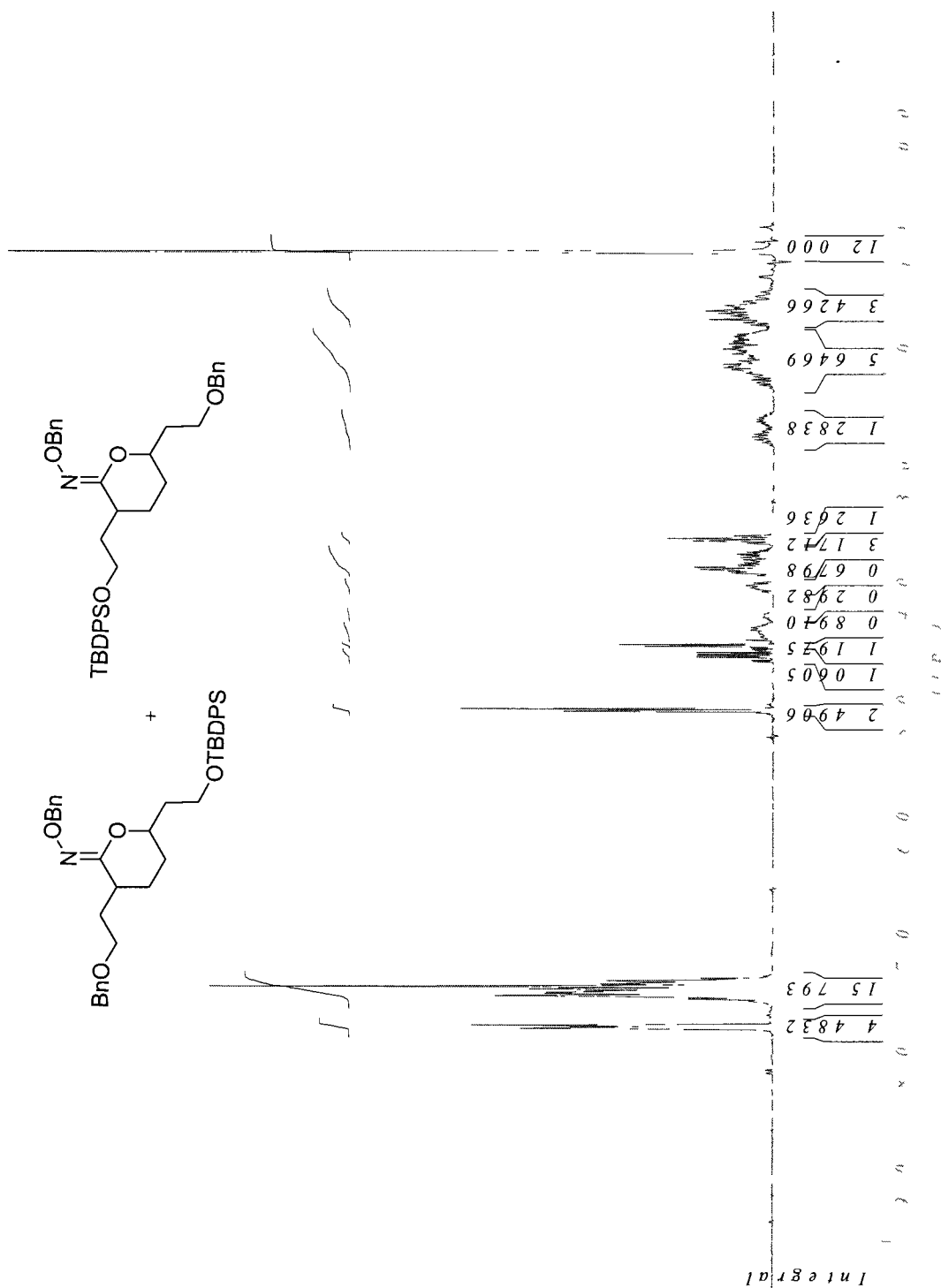
Mitsunobu products (633)



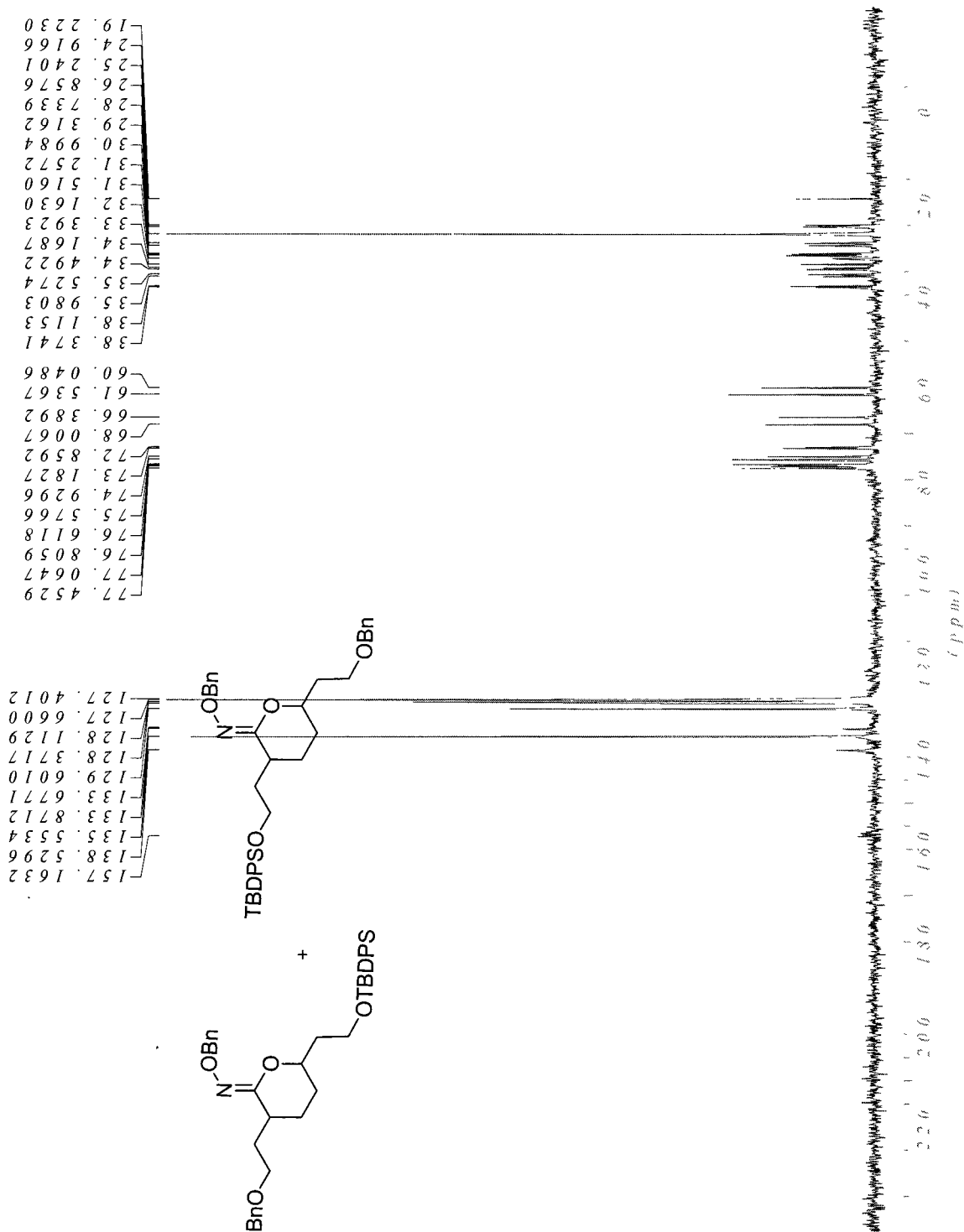
Mitsunobu products (633)



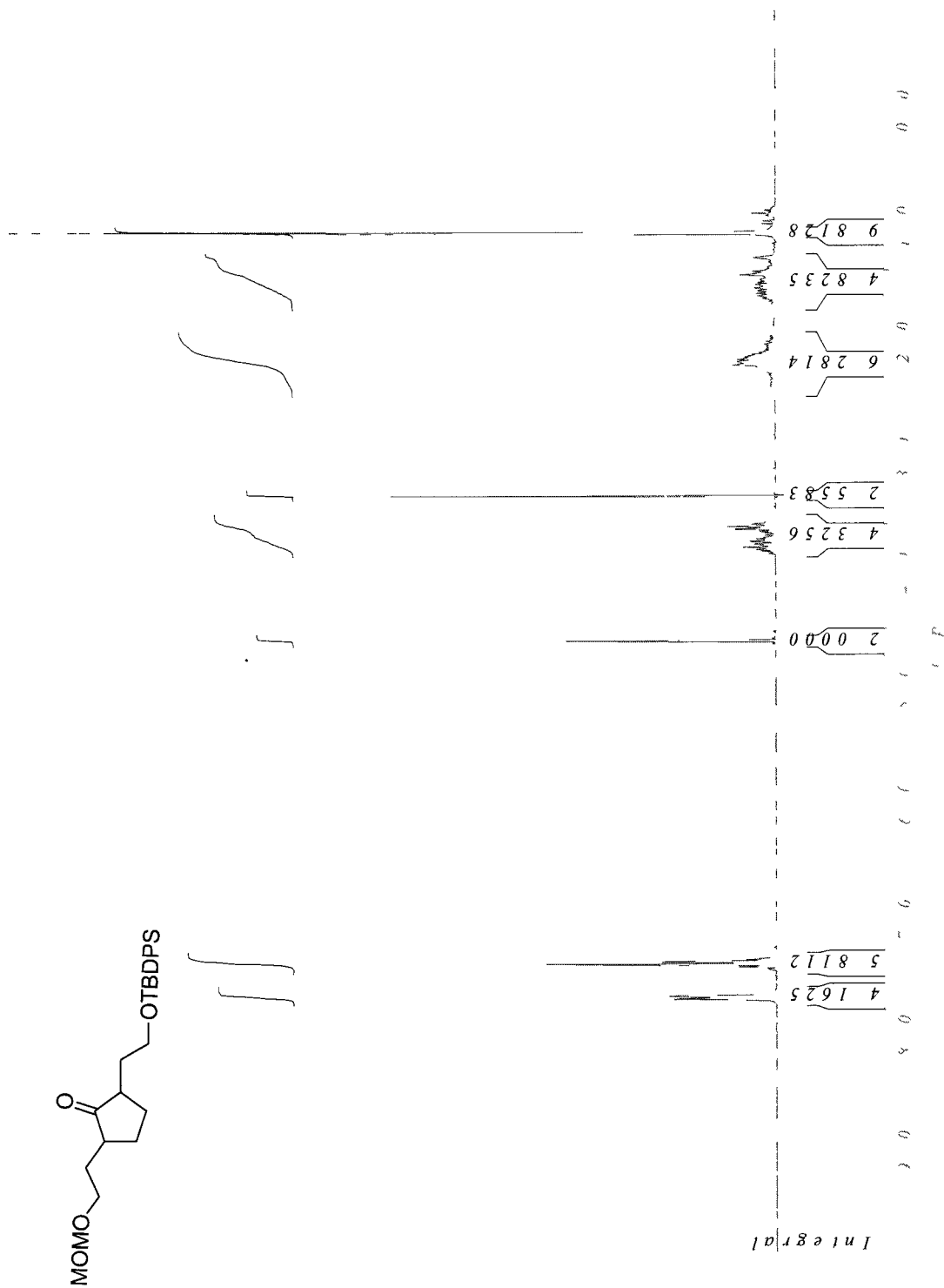
Mitsunobu products (634)



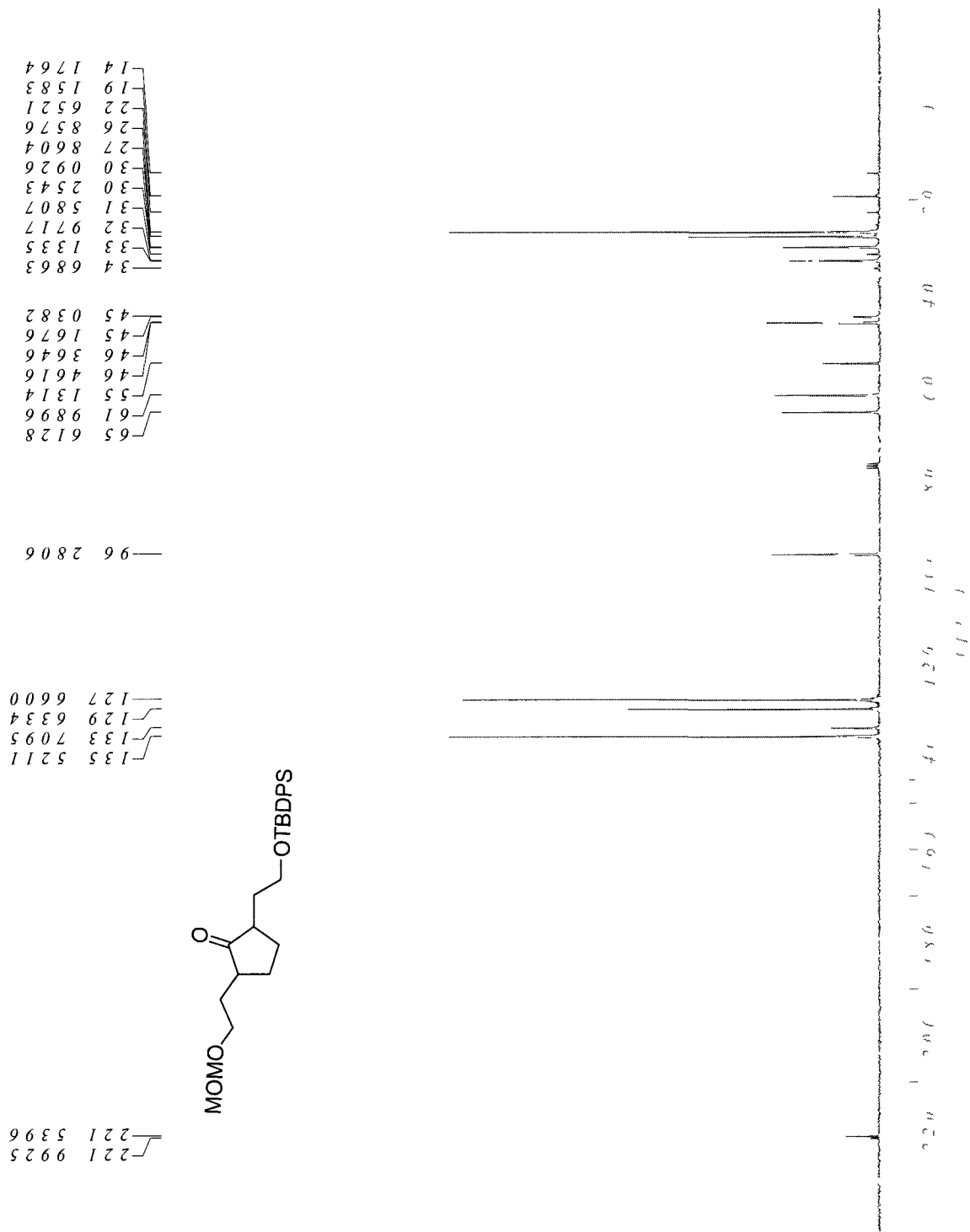
Mitsunobu products (634)



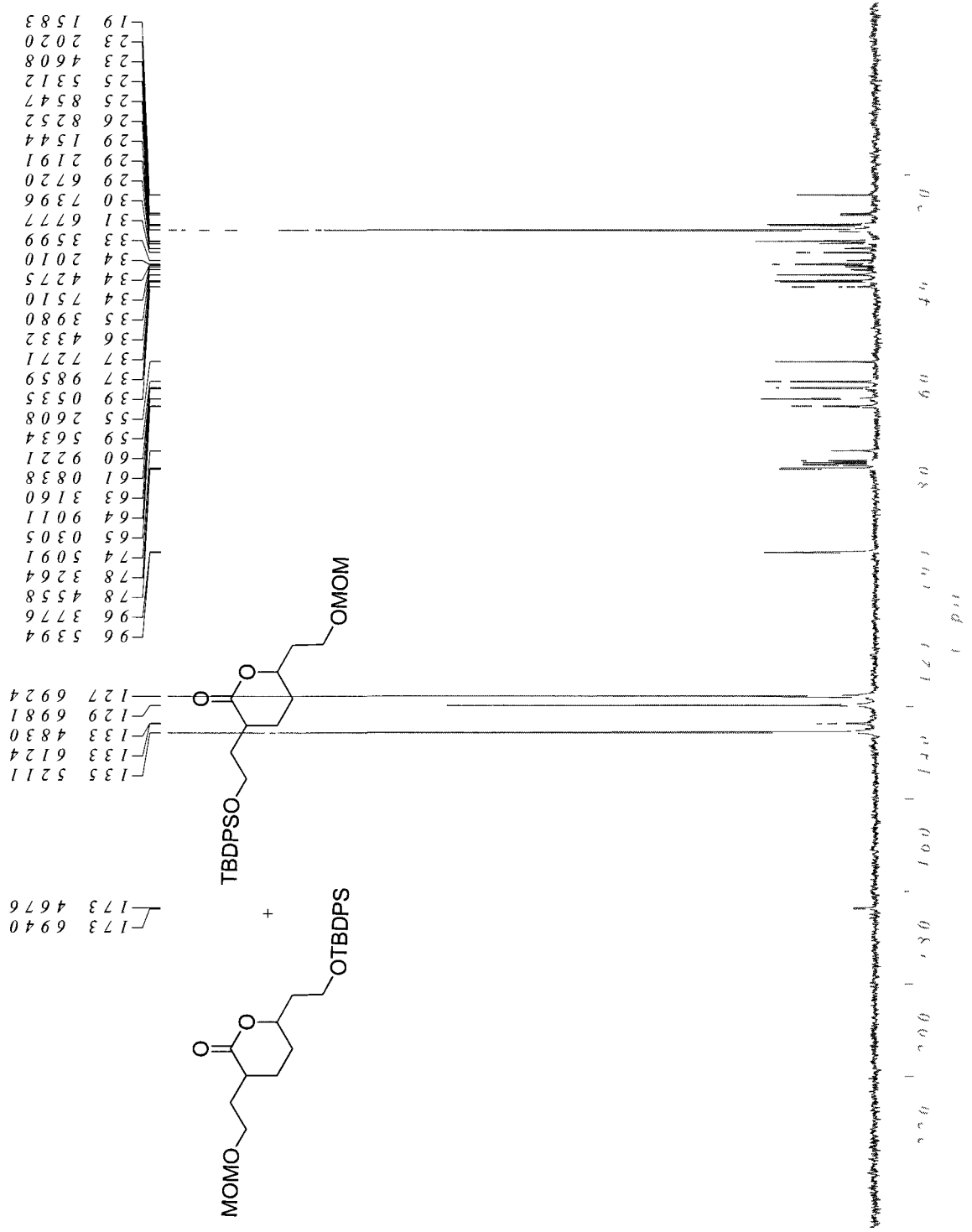
Ketone (635)



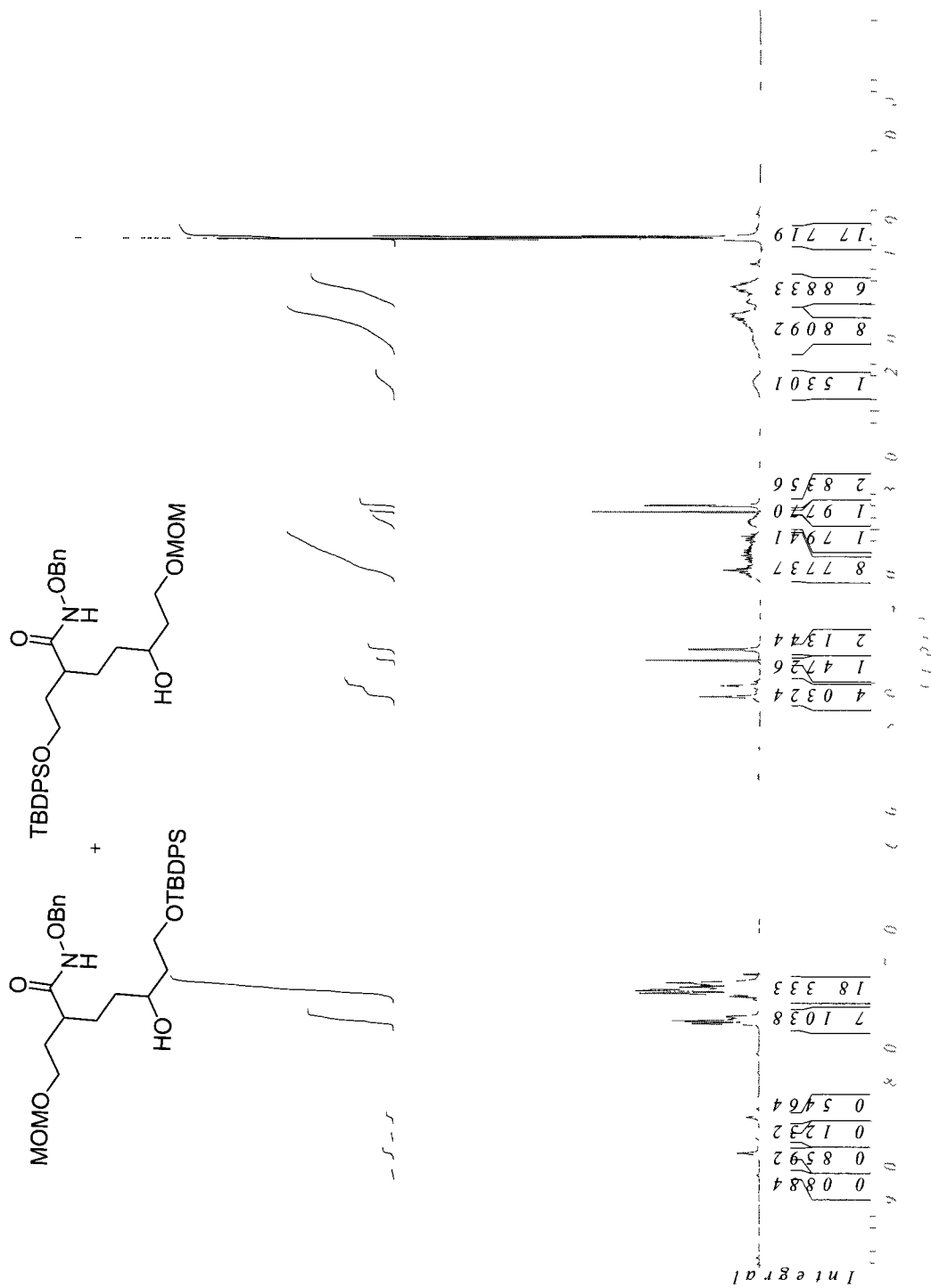
Ketone (635)



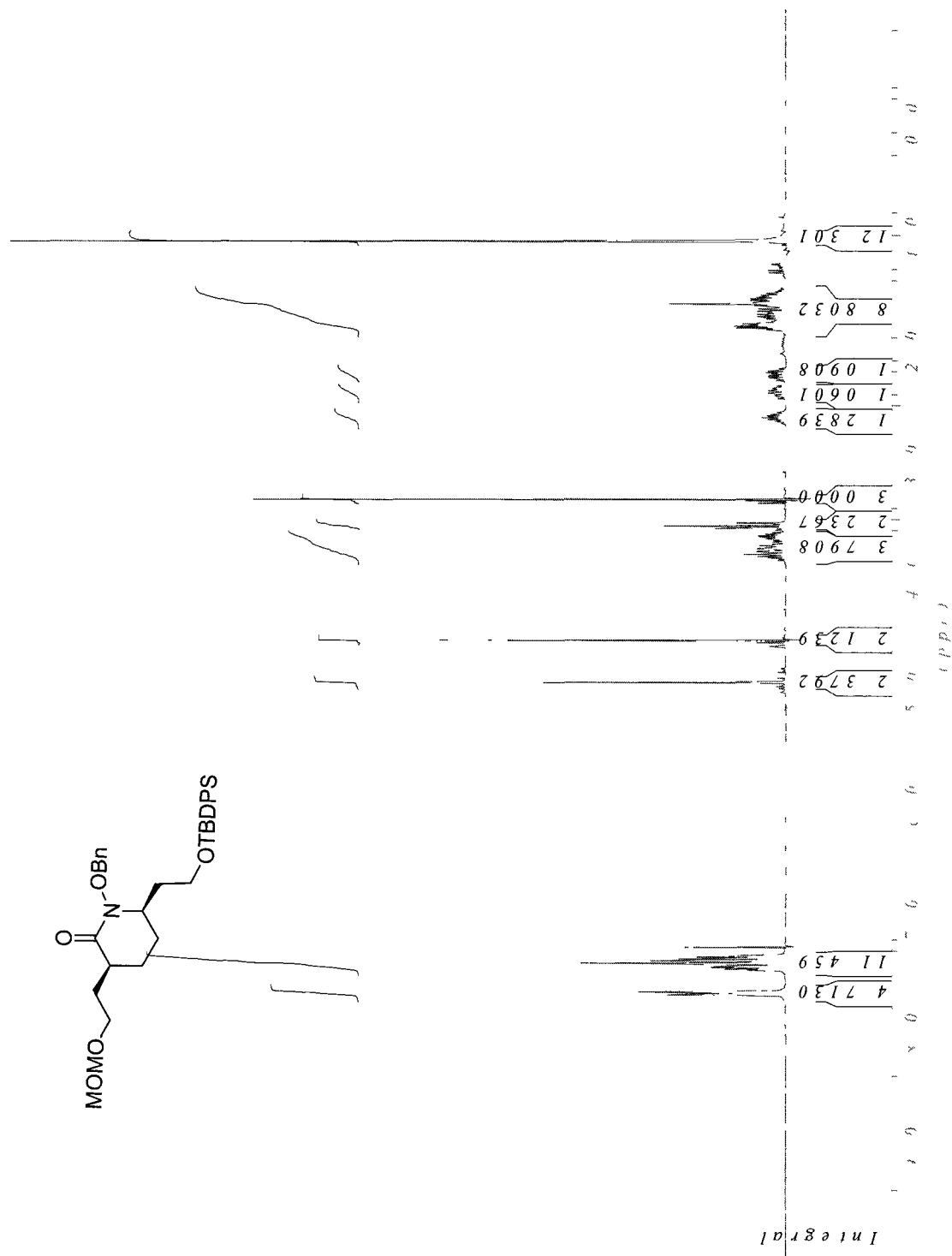
Lactone (637)



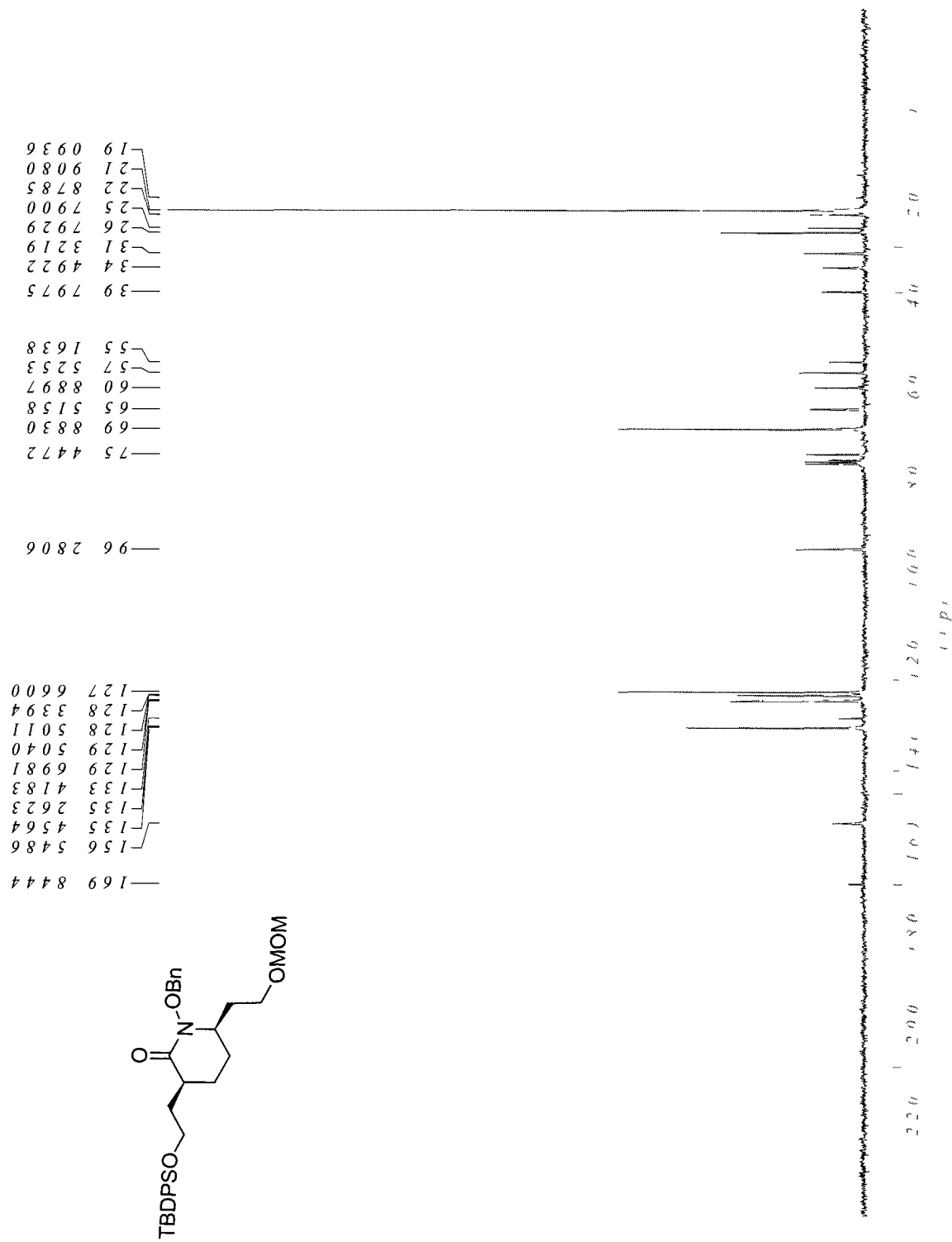
N-Benzyloxyamide (638)



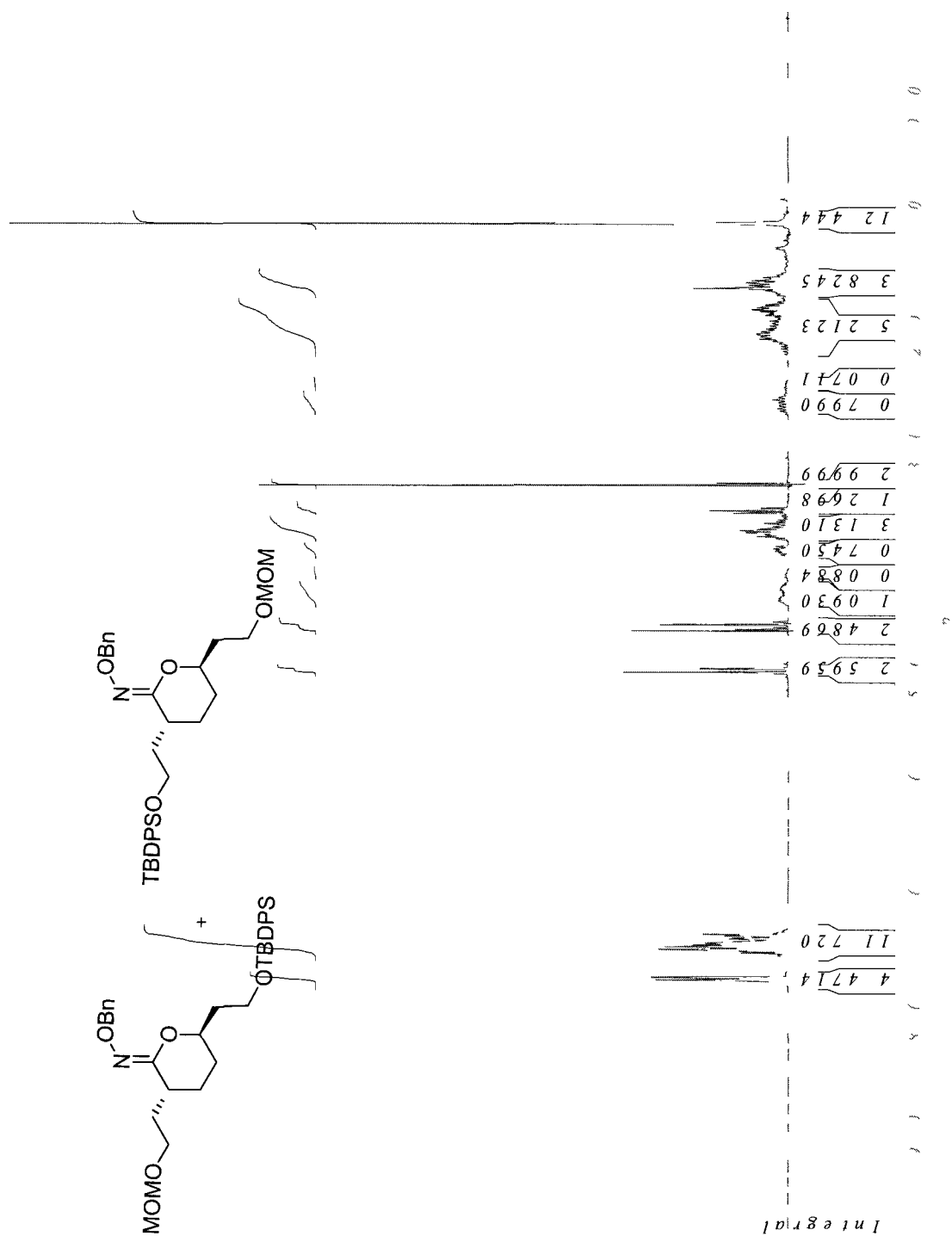
Mitsunobu products (639)



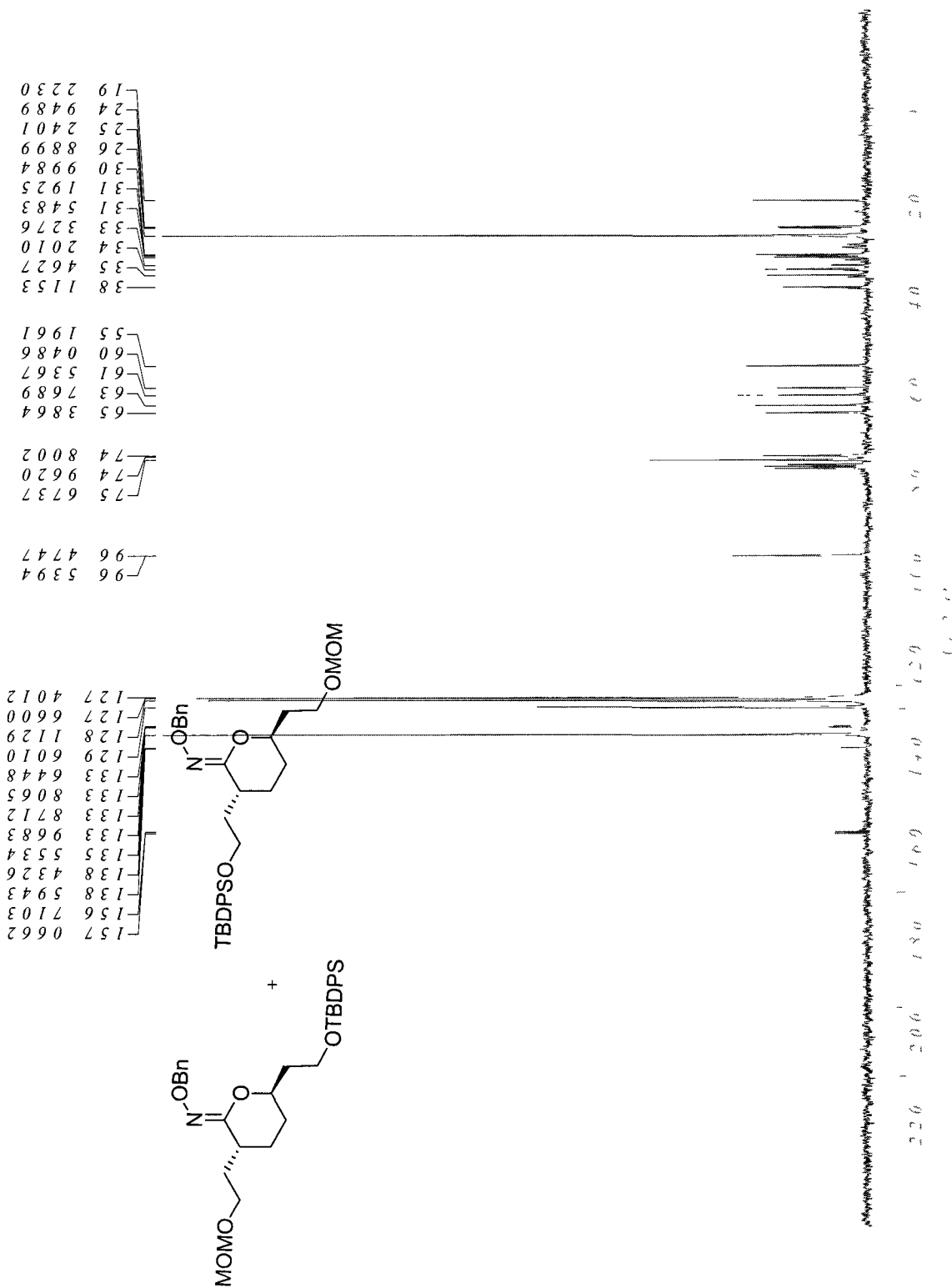
Mitsunobu products (640)



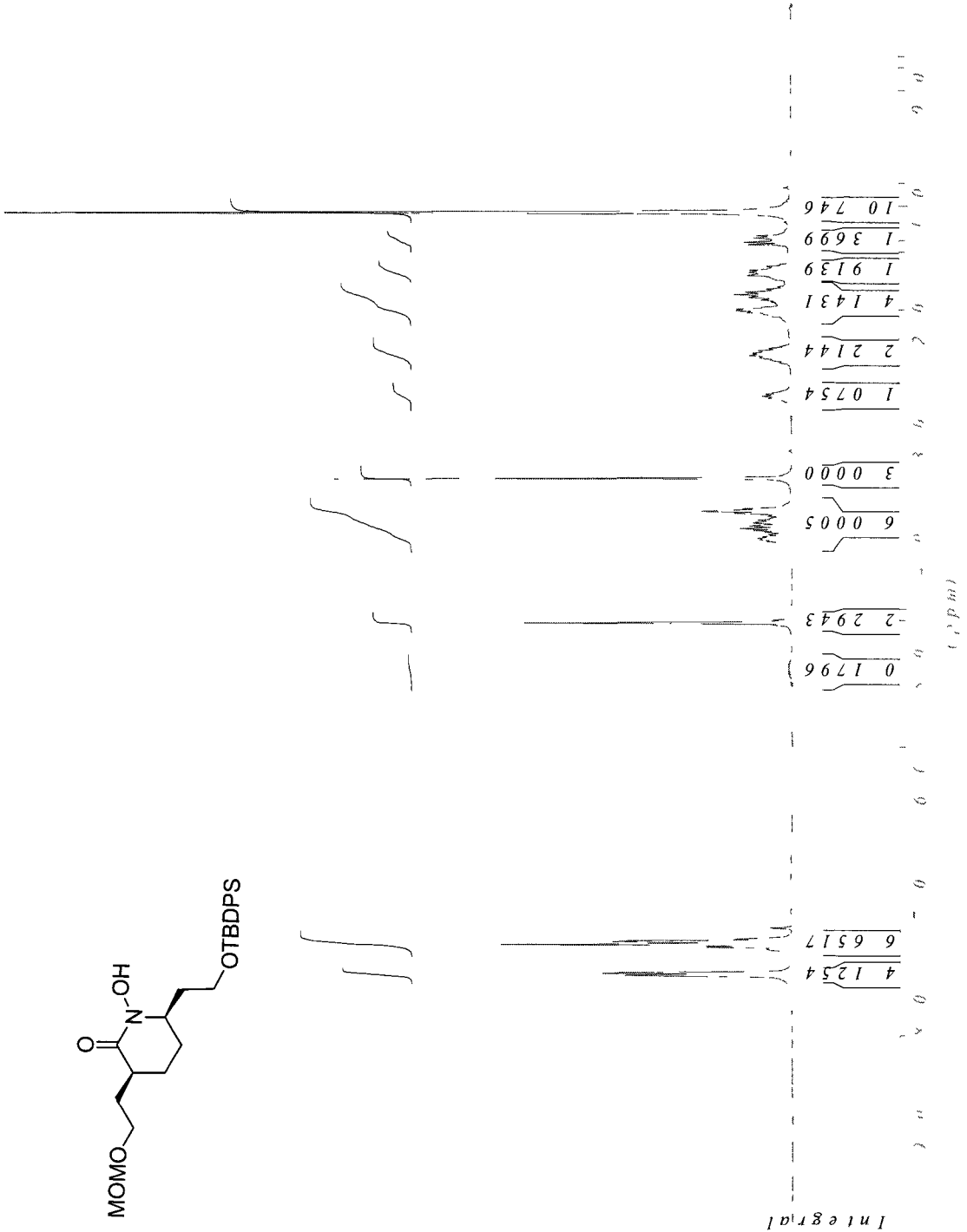
Mitsunobu products (641)



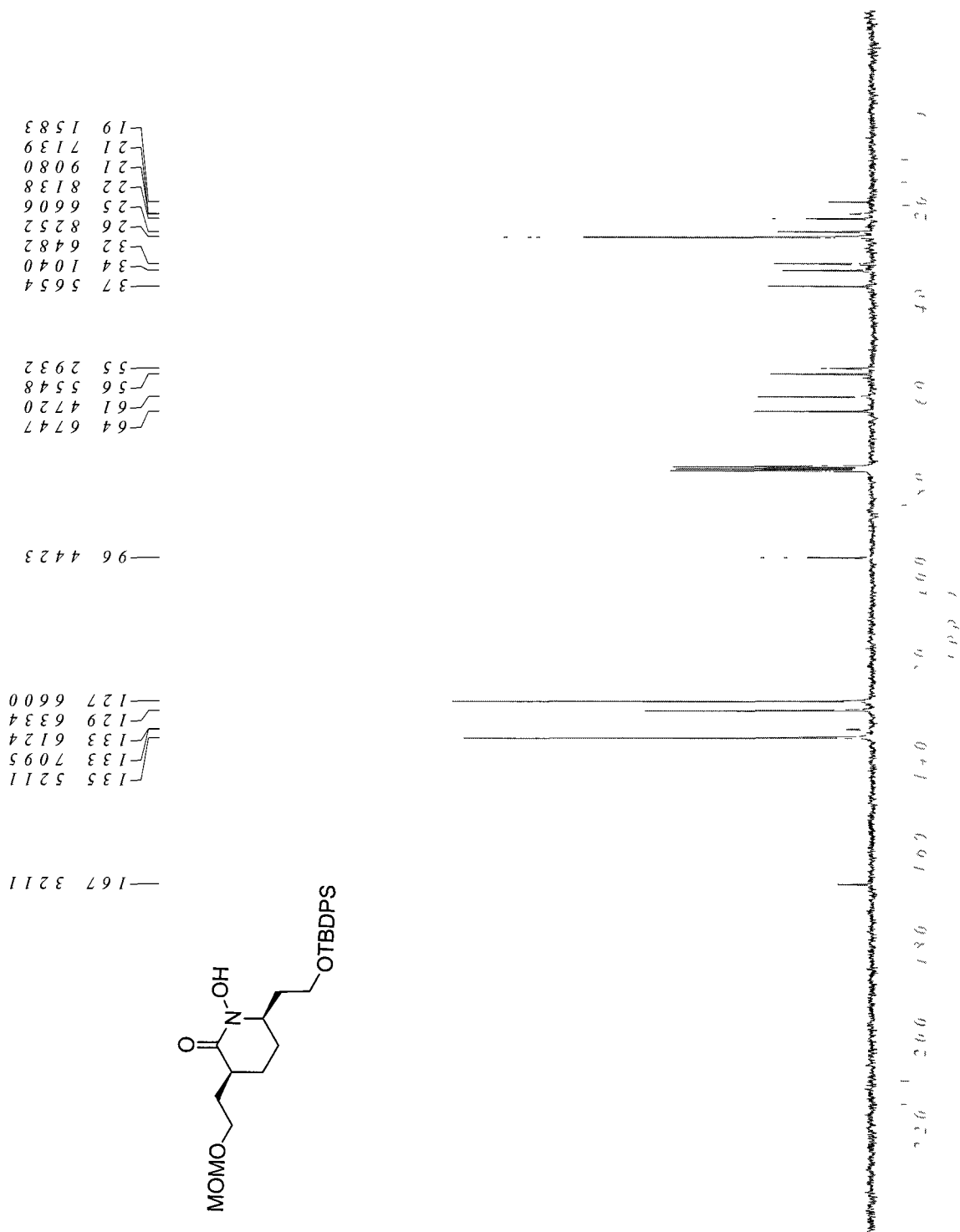
Mitsunobu products (641)



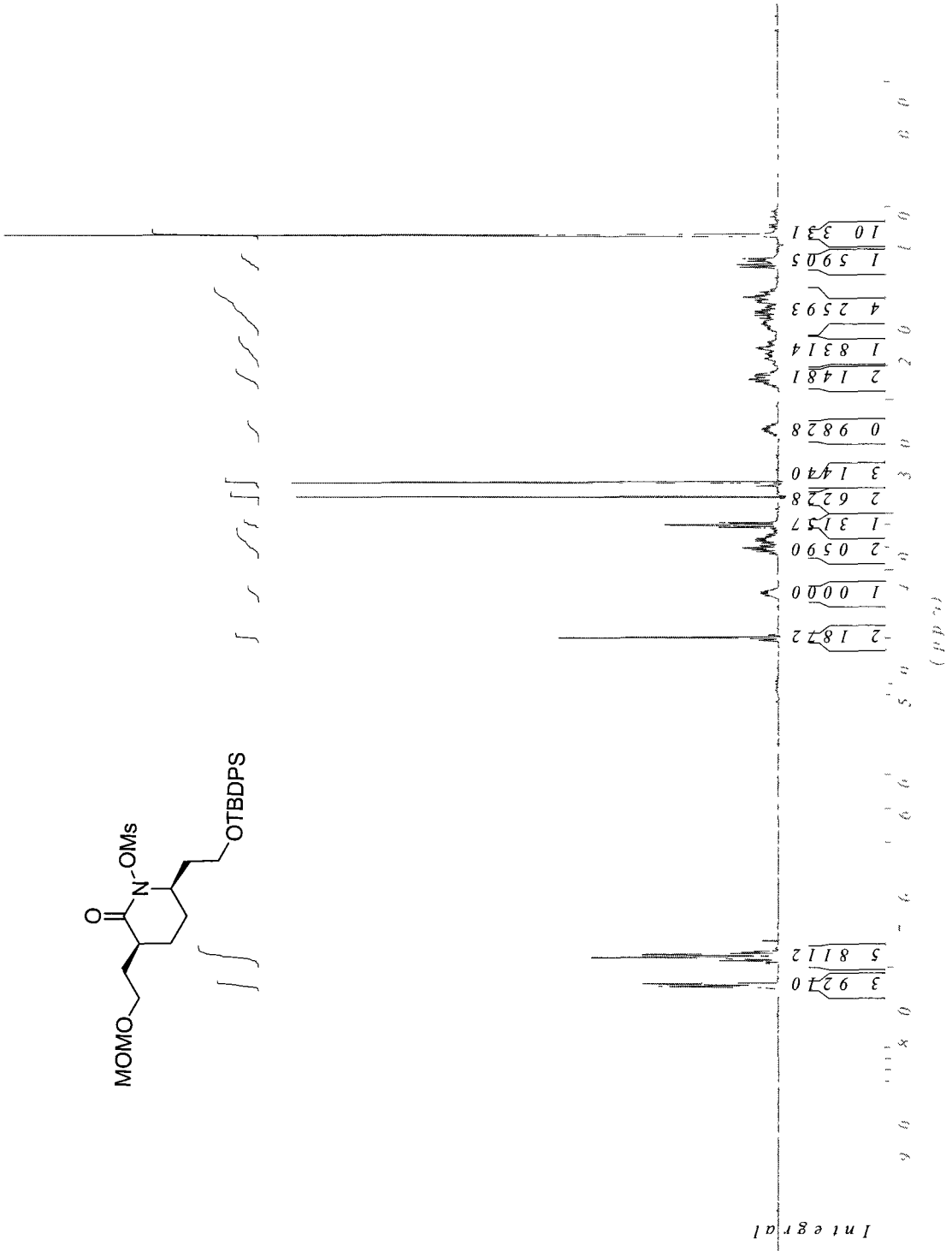
Hydroxamic acid (642)



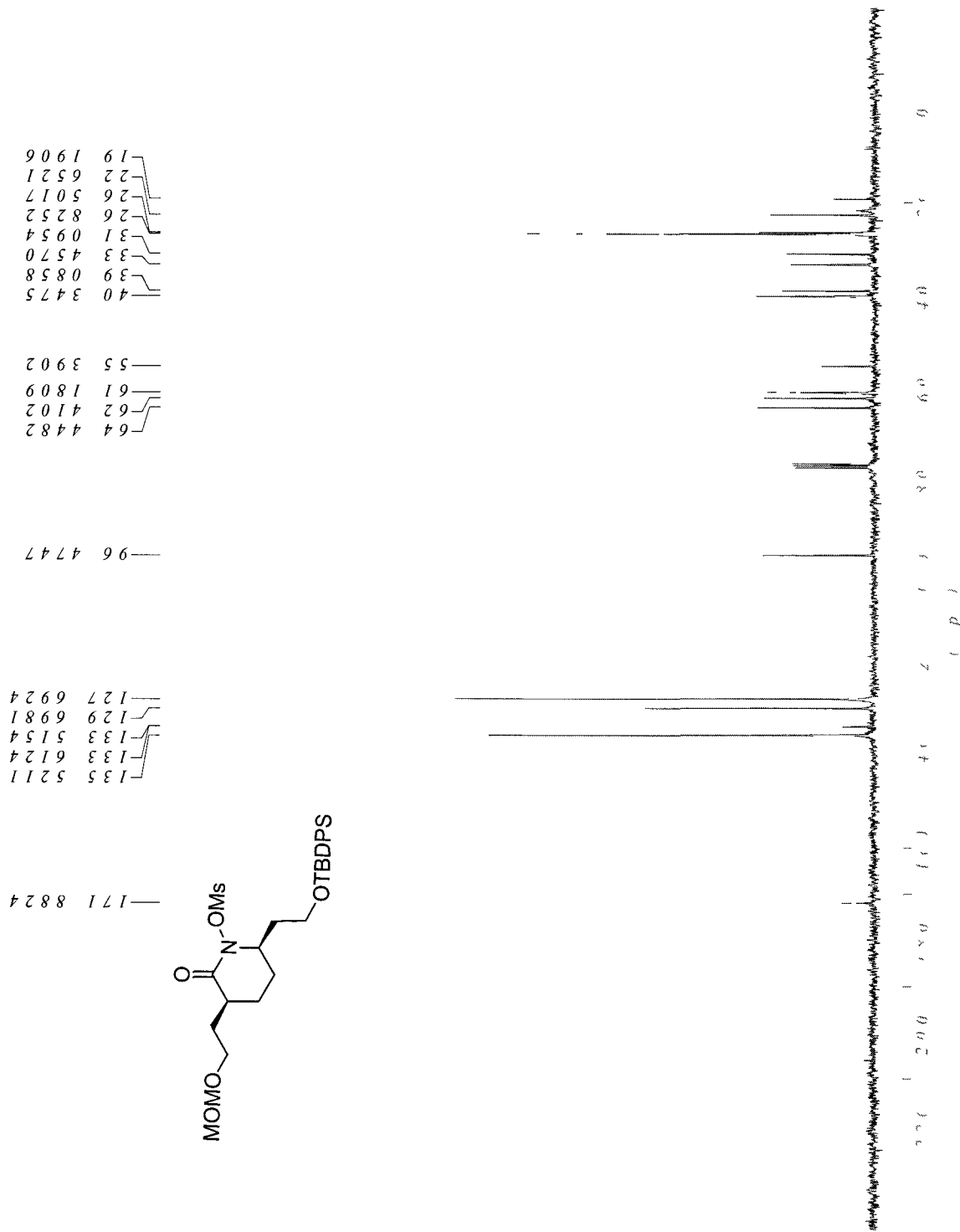
Hydroxamic acid (642)



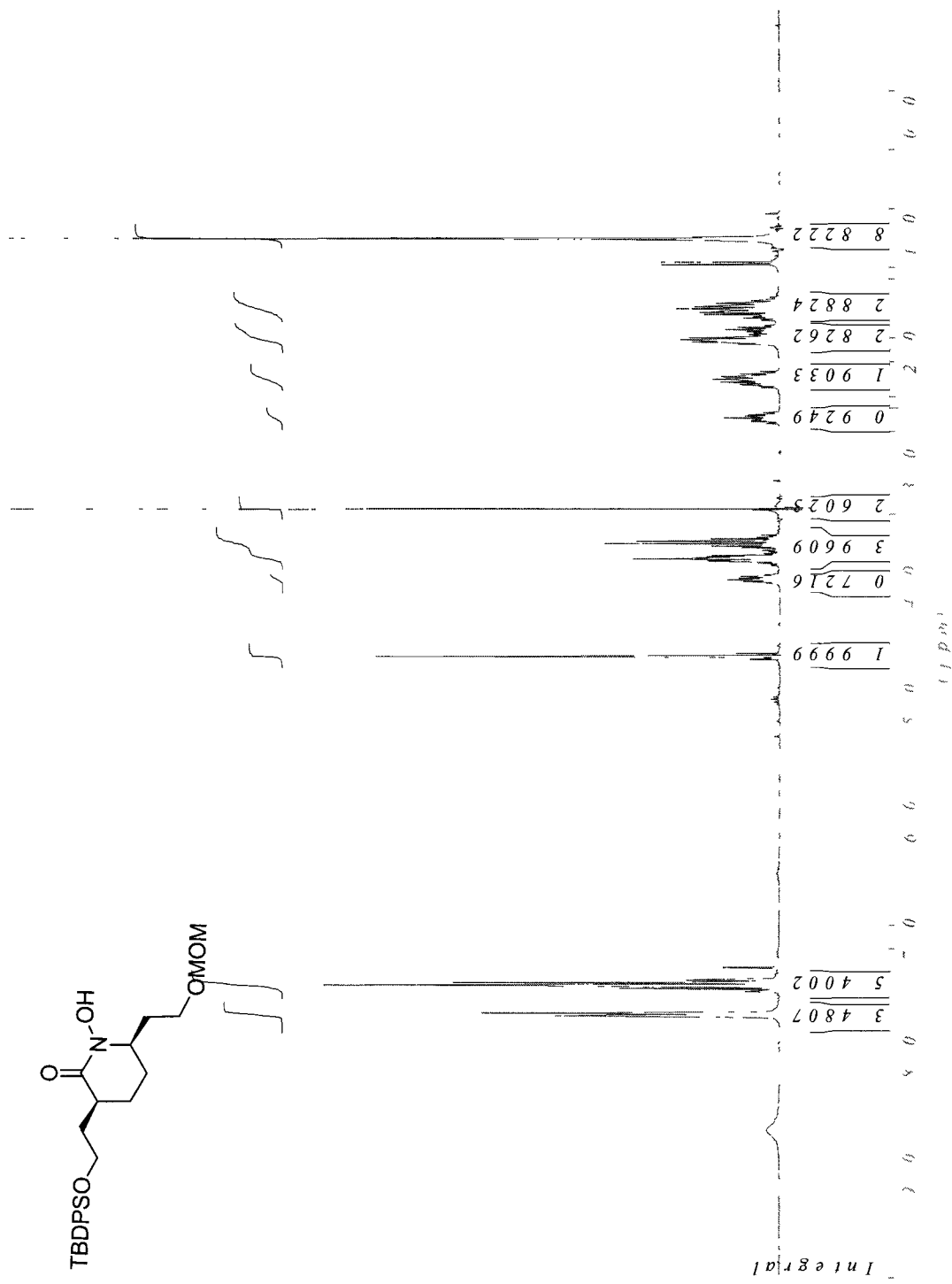
N-Mesyloxylactam (643)



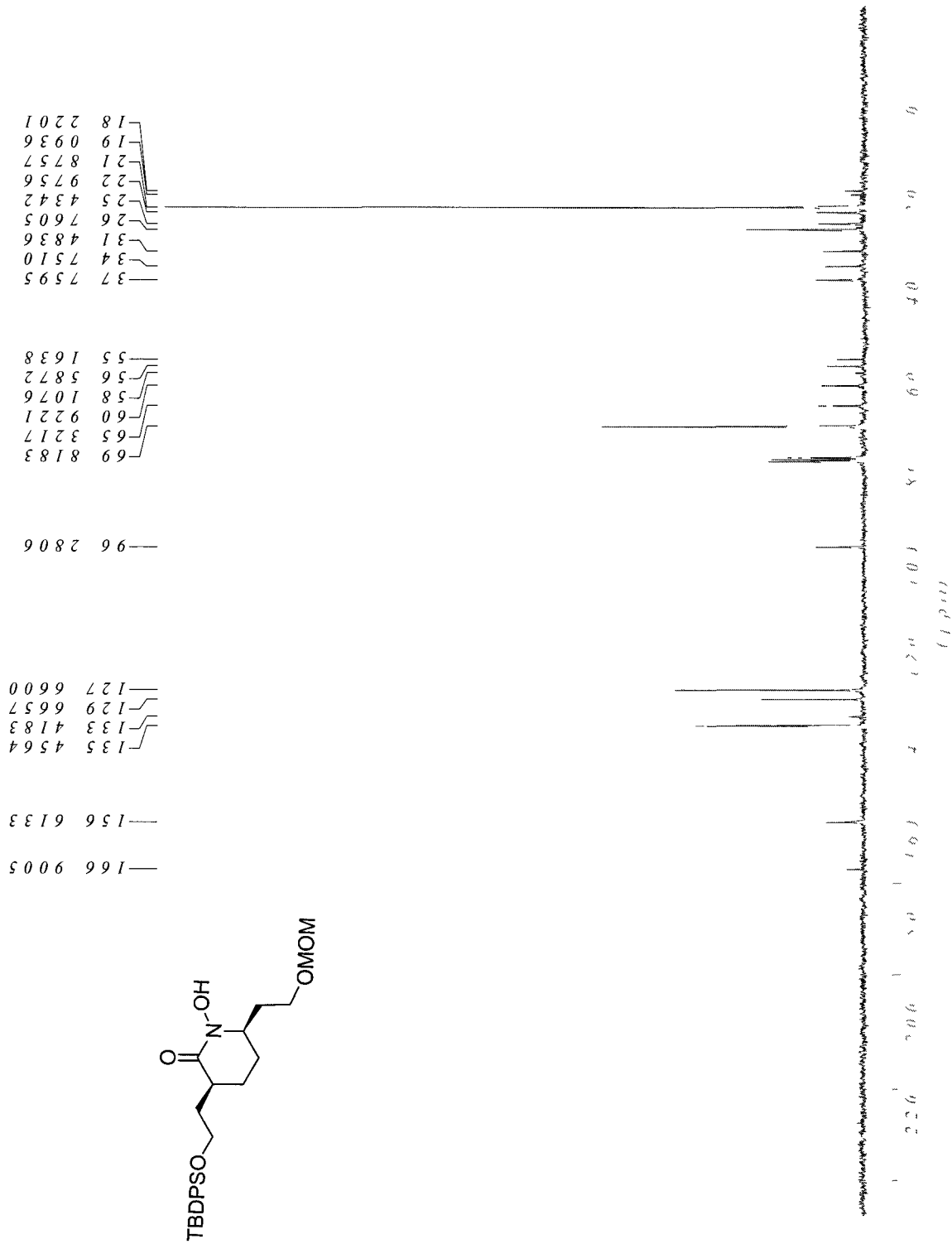
N-Mesyloxylactam (643)



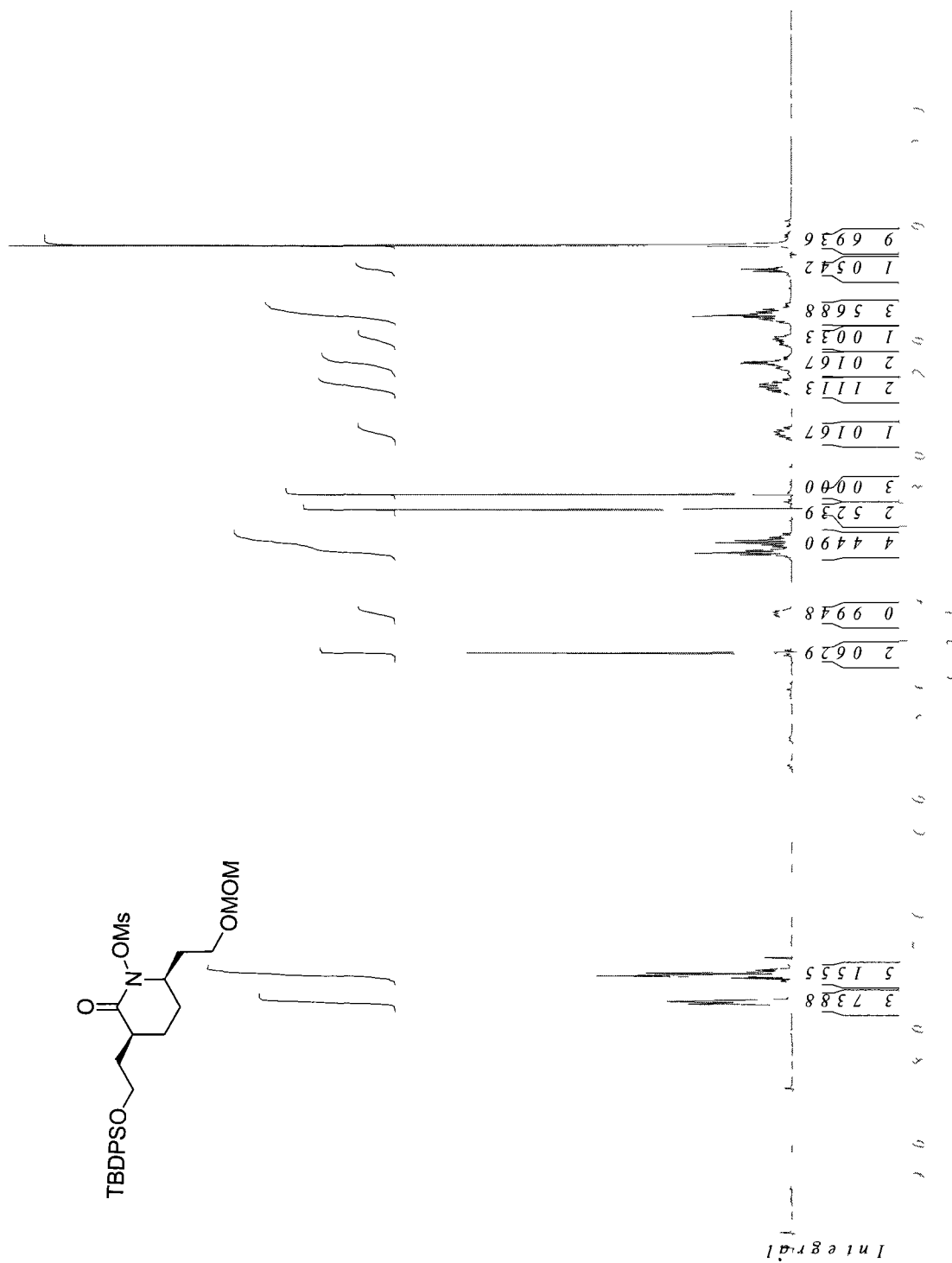
Hydroxamic acid (644)



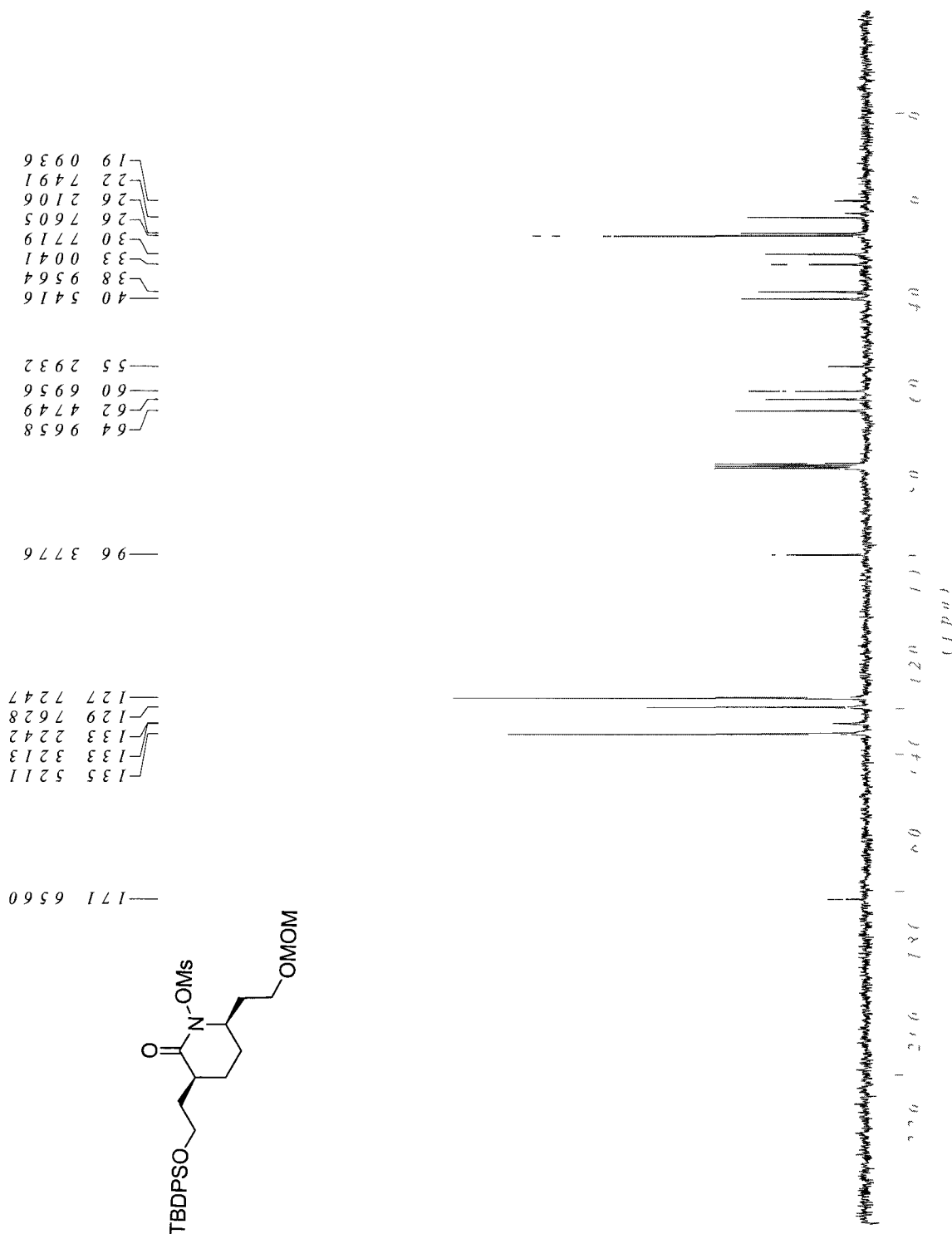
Hydroxamic acid (644)



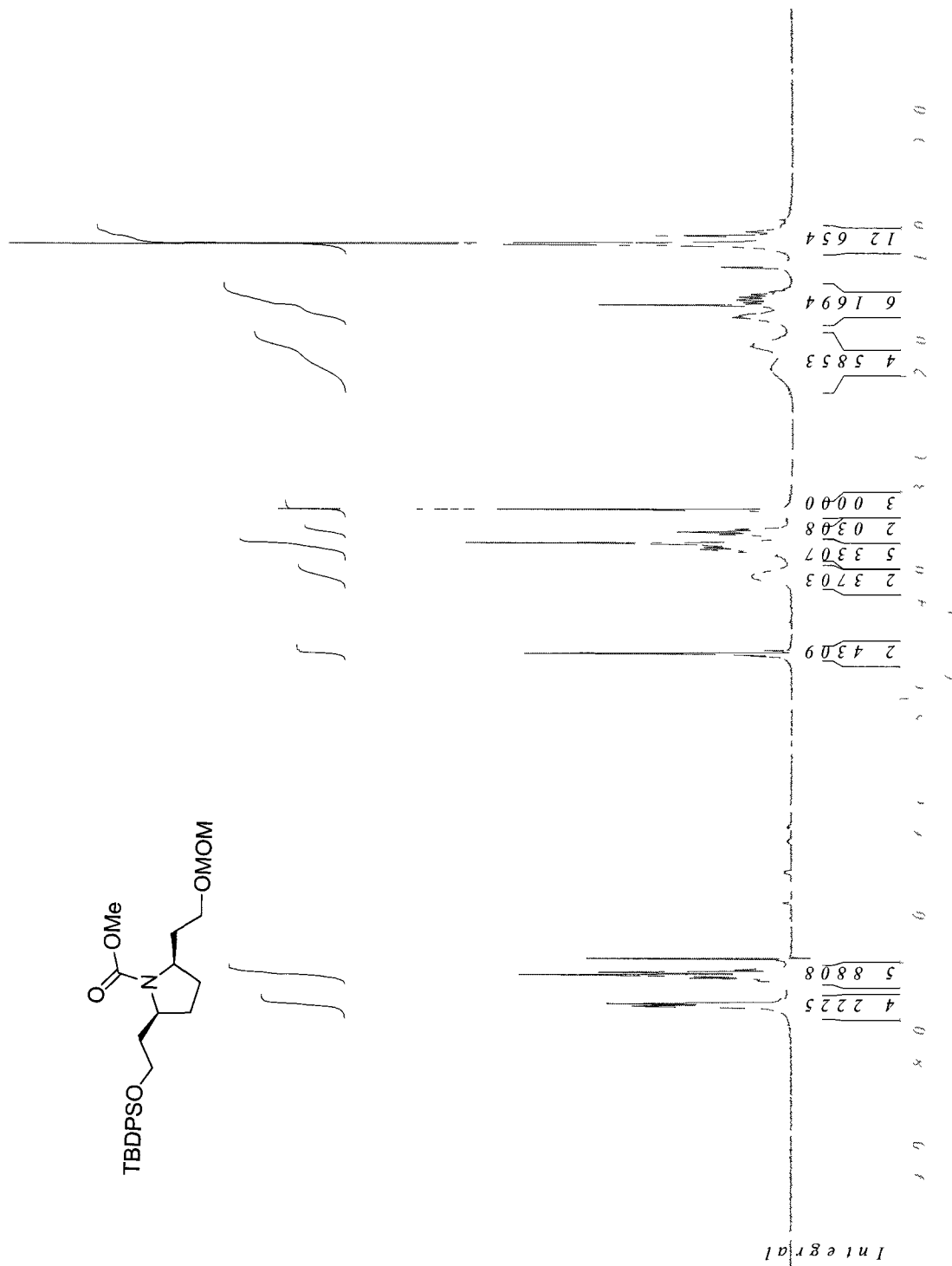
N-Mesyloxylactam (645)



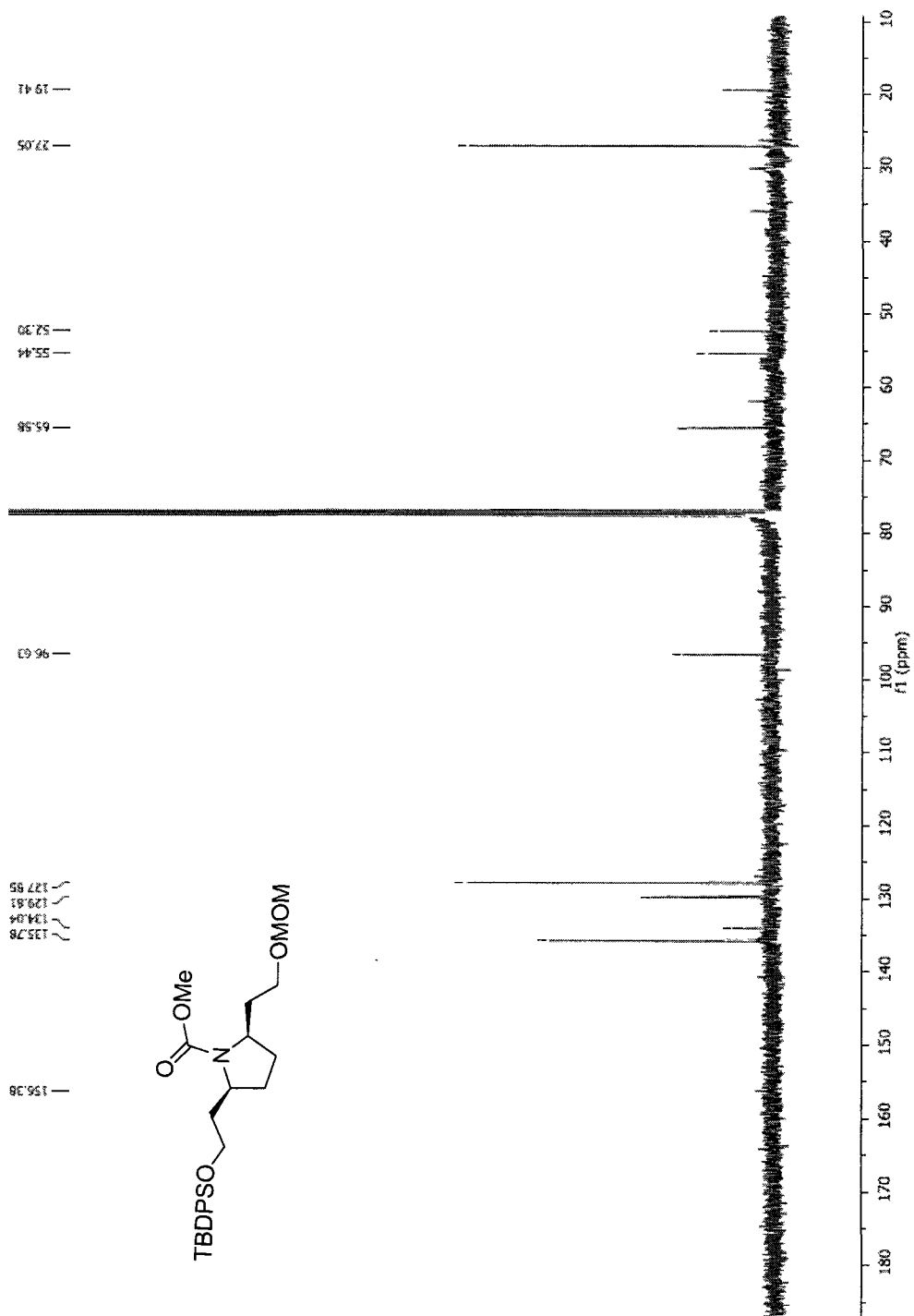
N-Mesyloxylactam (645)



Carbamate (646)



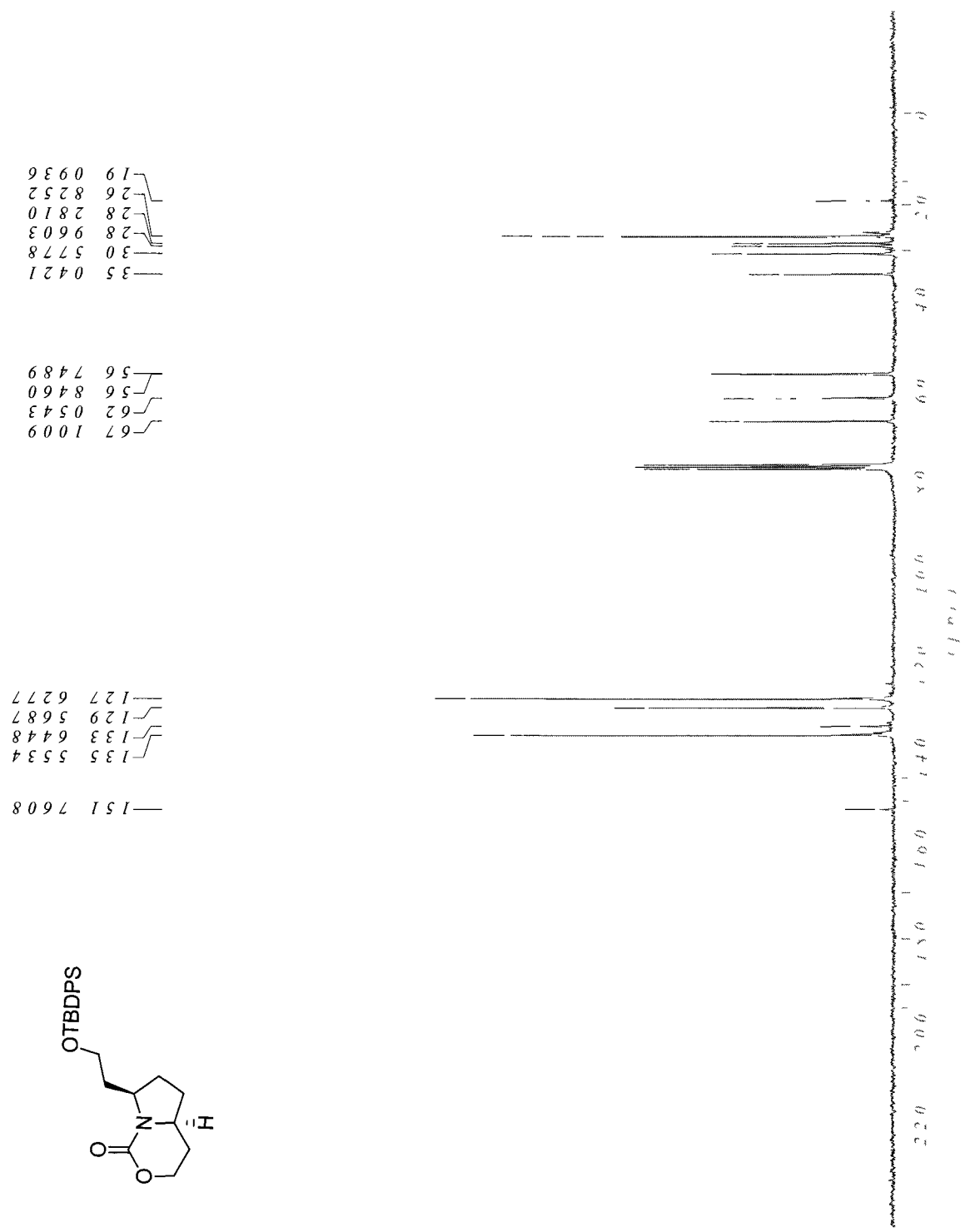
Carbamate (646)



Urethane (647)

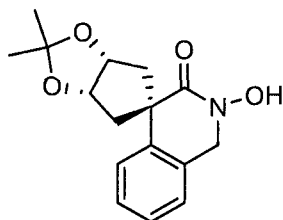


Urethane (647)



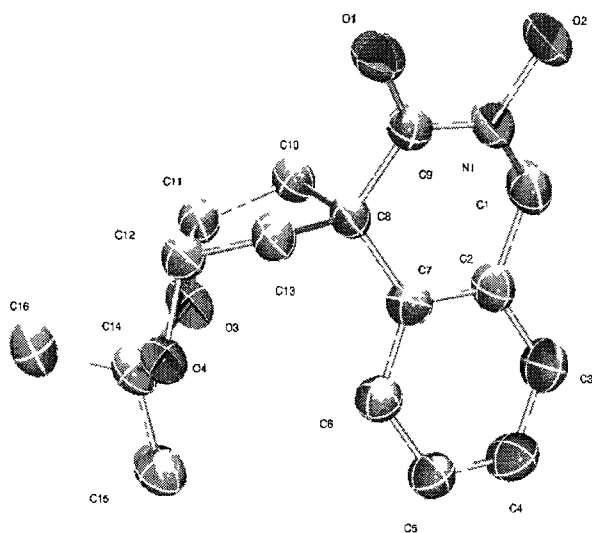
ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ **520**

Hydroxamic acid (520)



Experimental : The crystals were grown by slow vapor diffusion of MeOH on a CHCl₃ solution at room temperature. One single crystal of 0.15 X 0.30 X 0.60 mm³ was mounted using a glass fiber at 293(2) K on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using ω scans. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F² with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

- (1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.
- (2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.
- (3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.
- (4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 30%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for dw5142.

Identification code	dw5142	
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₉ N O ₄	
Formula weight	289.32	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54176 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	p21/c	
Unit cell dimensions	a = 10.449(2) Å	α = 90°.
	b = 5.8194(7) Å	β = 91.05(3)°.
	c = 23.624(11) Å	γ = 90°.
Volume	1436.3(7) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.338 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.791 mm ⁻¹	
F(000)	616	
Crystal size	0.60 x 0.30 x 0.15 mm ³	
Theta range for data collection	4.23 to 70.00°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, 0 ≤ k ≤ 7, 0 ≤ l ≤ 28	
Reflections collected	2591	
Independent reflections	2591 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 70.00°	95.1 %	
Absorption correction	Psi-scan	
Max. and min. transmission	0.8906 and 0.6483	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2591 / 0 / 191	
Goodness-of-fit on F ²	1.205	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1037, wR2 = 0.2997	
R indices (all data)	R1 = 0.1510, wR2 = 0.3384	
Extinction coefficient	0.014(3)	
Largest diff. peak and hole	0.341 and -0.269 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for dw5142. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(16)	3467(6)	546(12)	1792(3)	95(2)
C(1)	2695(6)	-407(11)	4995(2)	93(2)
C(2)	1709(5)	-821(9)	4542(2)	81(1)
C(3)	706(7)	-2363(12)	4637(3)	105(2)
C(4)	-216(7)	-2696(12)	4227(3)	105(2)
C(5)	-169(5)	-1558(10)	3729(3)	90(2)
C(6)	809(5)	19(9)	3627(2)	76(1)
C(7)	1779(5)	355(8)	4032(2)	72(1)
C(8)	2908(4)	1919(8)	3921(2)	66(1)
C(9)	3415(5)	3007(9)	4470(2)	74(1)
C(10)	4062(4)	555(8)	3673(2)	68(1)
C(11)	4026(5)	898(8)	3042(2)	66(1)
C(12)	3150(4)	2938(8)	2915(2)	68(1)
C(13)	2653(5)	3794(8)	3474(2)	69(1)
C(14)	2672(5)	-30(8)	2305(2)	76(1)
C(15)	1573(6)	-1651(11)	2174(3)	98(2)
N(1)	3227(5)	1863(8)	4944(2)	88(1)
O(1)	4059(4)	4812(7)	4471(2)	98(1)
O(2)	3795(4)	2563(9)	5450(2)	108(2)
O(3)	3437(4)	-973(6)	2753(2)	81(1)
O(4)	2163(3)	2020(6)	2551(1)	71(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for dw5142.

C(16)-C(14)	1.519(9)
C(1)-N(1)	1.439(7)
C(1)-C(2)	1.493(7)
C(2)-C(7)	1.389(7)
C(2)-C(3)	1.402(8)
C(3)-C(4)	1.367(9)
C(4)-C(5)	1.352(9)
C(5)-C(6)	1.397(7)
C(6)-C(7)	1.395(6)
C(7)-C(8)	1.516(7)
C(8)-C(9)	1.529(6)
C(8)-C(13)	1.538(6)
C(8)-C(10)	1.567(7)
C(9)-O(1)	1.247(6)
C(9)-N(1)	1.320(7)
C(10)-C(11)	1.505(6)
C(11)-O(3)	1.419(5)
C(11)-C(12)	1.525(7)
C(12)-O(4)	1.434(5)
C(12)-C(13)	1.513(7)
C(14)-O(3)	1.424(5)
C(14)-O(4)	1.433(6)
C(14)-C(15)	1.514(8)
N(1)-O(2)	1.387(5)
N(1)-C(1)-C(2)	110.5(5)
C(7)-C(2)-C(3)	120.4(5)
C(7)-C(2)-C(1)	119.8(5)
C(3)-C(2)-C(1)	119.8(5)
C(4)-C(3)-C(2)	119.7(6)
C(5)-C(4)-C(3)	120.8(6)
C(4)-C(5)-C(6)	120.7(5)
C(7)-C(6)-C(5)	119.9(5)
C(2)-C(7)-C(6)	118.5(5)

C(2)-C(7)-C(8)	119.9(4)
C(6)-C(7)-C(8)	121.6(4)
C(7)-C(8)-C(9)	111.2(4)
C(7)-C(8)-C(13)	114.7(4)
C(9)-C(8)-C(13)	109.9(4)
C(7)-C(8)-C(10)	111.5(4)
C(9)-C(8)-C(10)	105.6(3)
C(13)-C(8)-C(10)	103.1(4)
O(1)-C(9)-N(1)	120.8(5)
O(1)-C(9)-C(8)	122.0(5)
N(1)-C(9)-C(8)	117.1(4)
C(11)-C(10)-C(8)	107.3(4)
O(3)-C(11)-C(10)	112.2(4)
O(3)-C(11)-C(12)	104.5(3)
C(10)-C(11)-C(12)	107.6(4)
O(4)-C(12)-C(13)	113.1(4)
O(4)-C(12)-C(11)	104.5(4)
C(13)-C(12)-C(11)	107.4(4)
C(12)-C(13)-C(8)	107.9(4)
O(3)-C(14)-O(4)	103.2(3)
O(3)-C(14)-C(15)	109.0(4)
O(4)-C(14)-C(15)	108.4(4)
O(3)-C(14)-C(16)	111.7(4)
O(4)-C(14)-C(16)	110.6(5)
C(15)-C(14)-C(16)	113.4(5)
C(9)-N(1)-O(2)	121.0(5)
C(9)-N(1)-C(1)	126.8(5)
O(2)-N(1)-C(1)	110.9(4)
C(11)-O(3)-C(14)	107.1(3)
C(14)-O(4)-C(12)	106.6(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for dw5142. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(16)	108(4)	99(4)	76(3)	0(3)	1(3)	20(3)
C(1)	124(4)	83(4)	71(3)	4(3)	-3(3)	-13(3)
C(2)	95(3)	75(3)	71(3)	11(2)	-7(2)	-13(3)
C(3)	117(5)	103(5)	94(4)	27(3)	-1(3)	-24(4)
C(4)	99(4)	99(4)	116(5)	22(4)	-12(4)	-30(4)
C(5)	88(3)	94(4)	87(3)	11(3)	-7(3)	-17(3)
C(6)	79(3)	68(3)	81(3)	2(2)	-4(2)	-5(2)
C(7)	78(3)	56(2)	81(3)	6(2)	-6(2)	-1(2)
C(8)	76(3)	66(3)	57(2)	-1(2)	-2(2)	-3(2)
C(9)	79(3)	72(3)	71(3)	-6(2)	-1(2)	-6(2)
C(10)	76(3)	62(3)	66(3)	2(2)	-5(2)	4(2)
C(11)	76(3)	60(2)	62(2)	0(2)	0(2)	-4(2)
C(12)	79(3)	56(2)	69(3)	5(2)	-5(2)	-10(2)
C(13)	84(3)	56(2)	67(3)	3(2)	-2(2)	-1(2)
C(14)	99(4)	66(3)	64(3)	-9(2)	-11(2)	5(3)
C(15)	130(5)	77(3)	87(4)	-13(3)	-17(3)	-10(3)
N(1)	112(3)	89(3)	62(2)	-2(2)	-4(2)	-23(3)
O(1)	120(3)	86(3)	86(2)	-4(2)	-17(2)	-23(2)
O(2)	140(4)	119(3)	65(2)	-3(2)	-18(2)	-30(3)
O(3)	112(3)	58(2)	71(2)	-4(1)	-16(2)	7(2)
O(4)	82(2)	62(2)	69(2)	-4(1)	-8(2)	3(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for dw5142.

	x	y	z	U(eq)
H(16A)	2922	1170	1499	142
H(16B)	3872	-823	1657	142
H(16C)	4109	1656	1897	142
H(1A)	2309	-573	5364	111
H(1B)	3372	-1540	4967	111
H(3)	666	-3157	4978	126
H(4)	-882	-3717	4291	126
H(5)	-794	-1826	3452	107
H(6)	813	841	3289	91
H(10A)	4863	1126	3833	82
H(10B)	3989	-1065	3763	82
H(11)	4887	1178	2899	79
H(12)	3619	4157	2722	82
H(13A)	1743	4106	3442	83
H(13B)	3087	5204	3583	83
H(15A)	1061	-1039	1868	147
H(15B)	1056	-1819	2503	147
H(15C)	1906	-3124	2068	147
H(2)	4217	3729	5397	162

Table 6. Torsion angles [°] for dw5142.

N(1)-C(1)-C(2)-C(7)	26.7(8)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-152.2(6)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.5(11)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	178.3(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.1(12)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.2(12)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	2.7(10)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	2.0(9)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	-176.8(5)
C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	-176.6(6)
C(1)-C(2)-C(7)-C(8)	4.5(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	-3.0(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	175.6(5)
C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	-31.6(7)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	149.9(5)
C(2)-C(7)-C(8)-C(13)	-157.1(5)
C(6)-C(7)-C(8)-C(13)	24.3(7)
C(2)-C(7)-C(8)-C(10)	86.1(6)
C(6)-C(7)-C(8)-C(10)	-92.5(5)
C(7)-C(8)-C(9)-O(1)	-158.3(5)
C(13)-C(8)-C(9)-O(1)	-30.1(6)
C(10)-C(8)-C(9)-O(1)	80.5(6)
C(7)-C(8)-C(9)-N(1)	26.7(6)
C(13)-C(8)-C(9)-N(1)	154.9(5)
C(10)-C(8)-C(9)-N(1)	-94.5(5)
C(7)-C(8)-C(10)-C(11)	98.7(4)
C(9)-C(8)-C(10)-C(11)	-140.3(4)
C(13)-C(8)-C(10)-C(11)	-24.9(5)
C(8)-C(10)-C(11)-O(3)	-98.2(4)
C(8)-C(10)-C(11)-C(12)	16.1(5)
O(3)-C(11)-C(12)-O(4)	-1.6(5)
C(10)-C(11)-C(12)-O(4)	-121.0(4)
O(3)-C(11)-C(12)-C(13)	118.8(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.6(5)

O(4)-C(12)-C(13)-C(8)	99.2(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	-15.6(5)
C(7)-C(8)-C(13)-C(12)	-96.9(5)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	136.9(4)
C(10)-C(8)-C(13)-C(12)	24.6(5)
O(1)-C(9)-N(1)-O(2)	-3.5(9)
C(8)-C(9)-N(1)-O(2)	171.5(5)
O(1)-C(9)-N(1)-C(1)	-169.0(6)
C(8)-C(9)-N(1)-C(1)	6.1(9)
C(2)-C(1)-N(1)-C(9)	-33.6(9)
C(2)-C(1)-N(1)-O(2)	159.7(5)
C(10)-C(11)-O(3)-C(14)	140.2(4)
C(12)-C(11)-O(3)-C(14)	24.0(5)
O(4)-C(14)-O(3)-C(11)	-37.4(5)
C(15)-C(14)-O(3)-C(11)	-152.5(4)
C(16)-C(14)-O(3)-C(11)	81.4(5)
O(3)-C(14)-O(4)-C(12)	36.0(5)
C(15)-C(14)-O(4)-C(12)	151.5(4)
C(16)-C(14)-O(4)-C(12)	-83.6(4)
C(13)-C(12)-O(4)-C(14)	-137.6(4)
C(11)-C(12)-O(4)-C(14)	-21.1(5)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

