

**ÉTUDE DES POSSIBILITÉS ET DES LIMITATIONS DES RÉARRANGEMENTS PHOTOCIMIQUES ET  
THERMIQUES DE DÉRIVÉS D'ACIDES HYDROXAMIQUES CYCLIQUES ET SYNTHÈSE FORMELLE DE LA  
GÉPHYROTOXINE 287C IMPLIQUANT LE RÉARRANGEMENT PHOTOCIMIQUE DE *N*-CHLOROLACTAME**

par

**Simon Pichette**

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, juin 2013



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: 978-0-494-95089-0*

*Our file Notre référence*

*ISBN: 978-0-494-95089-0*

#### 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.

#### 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 protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

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.

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 27 juin 2013

*le jury a accepté la thèse de Monsieur Simon Pichette  
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 Claude Legault  
Évaluateur interne  
Département de chimie

Professeur Louis Barriault  
Évaluateur externe  
Université d'Ottawa

Professeur Guillaume Bélanger  
Président-rapporteur  
Département de chimie

*« There 's no easy way out, there 's no shortcut home. »*

**Robert Tepper, *No easy way out*, 1986**



## SOMMAIRE

Cette thèse présente l'étude de la régiosélectivité de la contraction de cycle par migration-[1,2] de *N*-métyloxylactames par voie photochimique et le développement de ce même type de réarrangement de *N*-trifloxylactames, mais par voie thermique, en plus des efforts déployés à développer une méthode de synthèse d'acides hydroxamiques cycliques. Également, une étude préliminaire du piégeage intramoléculaire de l'intermédiaire formé lors du réarrangement photochimique de *N*-métyloxylactames, un cation aza-acylium, de même qu'une application en synthèse du réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames sont présentées.

Le premier chapitre montre une étude complète de la régiosélectivité lors du réarrangement photochimique de *N*-métyloxylactames, à savoir quels facteurs influencent la compétition entre la migration du carbone voisin du carbonyle et la migration du carbone voisin de l'atome d'azote.

Dans le second chapitre, l'étude des possibilités et limitations du réarrangement thermique de *N*-trifloxylactames est présentée. Ce réarrangement thermique donne de meilleurs rendements en produits de migration que le réarrangement photochimique de *N*-métyloxylactames pour les substrats ne portant pas de substituants sur les carbones qui migrent. De plus, la base utilisée dans la réaction permet d'obtenir un contrôle sur la régiosélectivité dans certains cas.

Le troisième chapitre fait état des efforts qui ont été investis dans le développement d'une méthode de synthèse efficace d'acides hydroxamiques cycliques, molécules utilisées dans la synthèse des substrats nécessaires à l'étude des réarrangements photochimiques et thermiques.

Le quatrième chapitre porte sur l'étude préliminaire du piégeage intramoléculaire, par un nucléophile carbone, du cation aza-acylium intermédiaire formé lors du réarrangement photochimique de *N*-métyloxylactames.

Finalement, le cinquième chapitre démontre l'utilité du réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames en l'appliquant à la synthèse d'un produit naturel. En effet, une stratégie comprenant cette réaction de contraction de cycle comme étape-clé a été utilisée dans une synthèse formelle de la géphyrotoxine 287C.

Mots clés : Contraction de cycle, Acides hydroxamiques cycliques, Formation de *N*-hétérocycles, Synthèse d'alcaloïdes, géphyrotoxine **287C**.

## REMERCIEMENTS

D'abord, j'aimerais remercier mes parents, Monique et Ghislain, pour leur soutien moral (et monétaire!) et leurs encouragements. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragé à poursuivre des études. Étant donné la distance, on ne s'est pas vu beaucoup depuis que je suis parti étudier à Sherbrooke. Malgré cela, j'ai senti votre présence à mes côtés toutes ces années et votre fierté m'a donné la force de continuer dans les moments difficiles. Merci énormément, je vous aime! Un énorme merci à mon frère Francis et ma belle-sœur Virginie! Même si nous étions dans la même ville, notre occupation du temps ne nous a pas permis de se voir aussi souvent que je l'aurais souhaité. Toutefois, vous m'avez aidé plus que vous ne le pensez, que ce soit seulement par votre présence ou encore d'un soutien financier! Francis, tu es un grand-frère exemplaire et un modèle pour moi! Merci encore à vous deux pour tout ce que vous avez fait, et d'avoir mis au monde deux magnifiques petites filles, vous êtes d'excellents parents! Je vous aime tous les quatre!! Audrey-Anne, je te remercie d'être à mes côtés. Comme je te l'ai déjà dit, ta présence me rend plus fort! Merci de ton soutien lors des moments difficiles, de ta bonne humeur, de ta compréhension, de ta patience, de ton entrain et de ton amour! Pour tout ce que tu es : merci! Je t'aime!! Merci également à la belle-famille : Line et Marc, Mary-Pier et Guillaume, Vanessa et Marc-André! Merci de m'avoir accepté dans votre famille, c'est toujours une joie de passer du temps en votre compagnie!!

J'aimerais également remercier mes amis d'Amos : David, Renaud, Hugo, Jean-Pierre et Mathieu! On ne s'est pas vu souvent au cours des dernières années, mais lorsqu'on se rencontre c'est presque comme si on s'était vu la veille! C'est toujours aussi plaisant de vous revoir, que ce soit pour une fin de semaine au chalet ou de camping sous la pluie avec des castors malveillants! Un remerciement particulier à mon ami d'enfance M. Villeneuve! C'est un privilège de te connaître. Ton enthousiasme et ta détermination sont contagieux, et c'est toujours un plaisir d'aller prendre une bonne téquila avec Maude et toi! Je réitère toutefois mon point : c'est à votre tour de venir nous voir! Ah oui...on serait dû pour une game de badminton et de Smash Bros, il me semble que je serais dû pour me faire ramasser!

Le fait d'avoir passé huit ans à Sherbrooke m'a permis de connaître un grand nombre de personnes exceptionnelles! Je pense entre autres à mes amis du bacc : Barabé, P-Y, Souille, Pat, Gros Bouchard,

Dresseur, Amy, Véro, Dave et plus particulièrement Max et Ladouce. Merci Max! Les années qu'on a passées comme colocs ont été très...divertissantes! Tu es un véritable ami. Fais attention à ton chest, et on se revoit bientôt! Merci également à Ladouce. Plus particulièrement, merci d'avoir fait un doc! Ces cinq dernières années auraient été beaucoup moins plaisantes sans ta présence!

Tsé, quand on dit qu'on s'est fait influencé par des plus vieux? Et bien dans mon cas c'est plus que vrai. Un énorme merci à Jas, Pat Marchand, Pat Arpin, Manu et FLQ qui ont été, et sont encore là pour moi! Merci également à Rob, Alex, Amélie, Dana, Hugues, Gary et Pat Laflamme pour vos conseils! Merci aux membres passés et présents du club des six. C'était toujours très plaisant de se rencontrer pour déguster « un bon poème » et, bien entendu, jamais sur les heures de job!

Merci aux membres passés et présents du labo Spino : Top Notch, Pat Arpin, Amélie, Jas, Dana, Pascal, Mélissa, David, François, Martin, Sam, Marie-Michèle, Louis-Philippe et j'en oublie sûrement! Un remerciement particulier à Pascal pour m'avoir aidé plusieurs fois au courant de ces cinq dernières années. Merci à Sam, qui a d'abord été un stagiaire exceptionnel, et qui maintenant porte le projet du réarrangement seul sur ses épaules! Sam, je voulais m'excuser une dernière fois pour avoir oublié de t'organiser un dîner de fin de stage.

Également, un énorme merci à Martin Déry!! Ces années n'auraient vraiment pas été les mêmes sans ta présence! Ton énergie est contagieuse et c'est toujours un plaisir de jaser avec toi en dégustant une bonne BIÈRE!!! Merci à Jo, also known as l'Homme qui se gâte!! Ce fut un réel plaisir de te côtoyer pendant ces années!! Il faut vraiment se refaire un trip de char avec vous deux et Ladouce la guidoune!

Merci aux gens travaillant au département : Solange, Sylvie, Philip, Gaston, René, Buddy, Daniel, Réal, Maurice et François! Sans vous la réalisation de ce doctorat n'aurait pas été possible. Un merci particulier à Jean-Marc Chapuzet, qui a su me faire apprécier la chimie organique et m'as permis d'obtenir mon premier stage! Merci à Stéphane Perreault et Pascal Dubé! Messieurs, j'ai énormément appris sous votre supervision et je vous en serai toujours reconnaissant! Merci également à Pat Ayotte d'avoir été sur mon comité de doc, mais aussi pour ton franc parlé et les midis Taverne! Merci au FQRNT et à l'Université de Sherbrooke pour le soutien financier.

J'aimerais remercier particulièrement le professeur Louis Barriault pour avoir accepté d'être un membre de mon jury de thèse. Également, merci au professeur Guillaume Bélanger, qui a joué un rôle important dans ma formation académique et aquatique, et au professeur Claude Legault pour les discussions que nous avons eu et les conseils que tu m'as donnés.

Finalement, j'aimerais remercier mes co-directeurs : Claude Spino et Jean Lessard. Cela a été un privilège et un honneur pour moi de travailler sous votre direction.

Merci Claude de m'avoir laissé tout l'espace dont j'avais de besoin pour réaliser mes projets. Ton côté plus terre-à-terre m'a été bénéfique plus souvent qu'autrement, surtout quand j'entrais dans ton bureau en pensant avoir révolutionné le monde avec un rendement de 1%! J'ai énormément appris sous ta direction, et pas seulement en chimie. J'ai bien aimé nos discussions et ton côté « gambler », bien que je te doive probablement encore plusieurs bières!

Merci Jean! Quand la recherche allait moins bien, vous étiez toujours présent pour me remonter le moral par votre enthousiasme légendaire! Vous avez su m'inculquer une partie de votre énorme passion pour la chimie et grâce à vos conseils et commentaires je crois être un bien meilleur chimiste et une bien meilleure personne que je ne l'étais il y a cinq ans. Messieurs, du fond du cœur, je vous dis merci!

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE .....	II
REMERCIEMENTS .....	IV
TABLE DES MATIÈRES .....	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	X
LISTE DES TABLEAUX .....	XIII
LISTE DES FIGURES .....	XIV
LISTE DES SCHÉMAS .....	XV
INTRODUCTION .....	1
I.1. Réarrangement de Curtius .....	3
I.2. Réarrangement de Hofmann .....	6
I.3. Réarrangement de Lossen .....	10
I.4. Réarrangement de Schmidt .....	15
CHAPITRE 1 : ÉTUDE DE LA RÉGIOSÉLECTIVITÉ DU RÉARRANGEMENT DE <i>N</i> -MÉSYLOXYLACTAMES .....	21
1.1. Les réarrangements photochimiques de <i>N</i> -chloro et <i>N</i> -métyloxy lactames .....	21
1.2. Étude de la régiosélectivité <sup>b</sup> .....	26
1.2.1. Synthèse des substrats .....	28
1.2.2. Résultats des réarrangements photochimiques et discussion .....	36
1.3. Contrôler la régiosélectivité? .....	41
1.4. Conclusion .....	44
CHAPITRE 2 : ÉTUDE DES POSSIBILITÉS ET DES LIMITATIONS DU RÉARRANGEMENT THERMIQUE DE <i>N</i> -TRIFLOXYLACTAMES .....	46
2.1. Introduction .....	46
2.2. Le réarrangement thermique de <i>N</i> -trifloxy lactames .....	48
2.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles .....	48
2.2.2. Étude de la généralité de la réaction .....	51
2.2.3. Effet de la grandeur du cycle .....	58
2.3. Travaux futurs .....	63
2.4. Conclusion .....	65

CHAPITRE 3 : DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODE DE SYNTHÈSE EFFICACE D'ACIDES HYDROXAMIQUES CYCLIQUES .....	66
3.1. Introduction.....	66
3.2. Revue des méthodes de fabrication d'acides hydroxamiques cycliques .....	67
3.2.1. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par couplage ou substitution nucléophile .....	67
3.2.2. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par cyclisation d'ions nitréniums.....	69
3.2.3. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par oxydation d'iminoéthers cycliques .....	70
3.2.4. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par irradiation de nitrites et de nitronates .....	71
3.2.5. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par oxydation d'amines .....	73
3.2.6. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par oxydation de lactames .....	75
3.2.7. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par expansion de cycle.....	75
3.3. Approches précédentes de notre groupe de recherche.....	78
3.4. Nouvelles approches .....	81
3.5. Travaux futurs.....	86
3.6. Conclusion .....	88
CHAPITRE 4 : PIÉGEAGE INTRAMOLÉCULAIRE PAR UN NUCLÉOPHILE CARBONÉ DE L'INTERMÉDIAIRE FORMÉ LORS DU RÉARRANGEMENT PHOTOCHIMIQUE DE <i>N</i> -MÉSYLOXYLACTAMES .....	89
4.1. Introduction.....	89
4.2. Précédents de la littérature .....	90
4.3. Précédents de notre groupe de recherche.....	93
4.4. Étude préliminaire du piégeage intramoléculaire .....	96
4.5. Travaux futurs.....	102
4.6. Conclusion .....	104
CHAPITRE 5 : SYNTHÈSE FORMELLE DE LA GÉPHYROTOXINE 287C.....	105
5.1. Les géphyrotoxines et autres alcaloïdes isolés des dendrobatidae ( <i>poison frogs</i> ).....	105
5.2. Synthèses de la géphyrotoxine 287C .....	106
5.2.1. Approches énantiosélectives .....	107
5.2.2. Approches précédentes de notre groupe de recherche <sup>b</sup> .....	111

5.3. Synthèse formelle de la géphyrotoxine 287C : nouvelle approche .....	114
5.5. Conclusion .....	129
CONCLUSION GÉNÉRALE .....	130
RÉFÉRENCES ET NOTES .....	132
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE .....	143
General remarks .....	144
General procedures .....	144
Experimental section.....	146
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS.....	220
ANNEXE 3 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES ....	373



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétyle
A.L.	Acide de Lewis
Alloc	Allyloxy-carbonyle
Ar	Aryle
atm	Atmosphère
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyle
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
cat.	Catalytique
Cbz	Benzyloxy-carbonyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDI	Carbonyle diimidazole
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ène
DEAD	Diazodicarboxylate de diéthyle
DIAD	Diazodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMDO	2,2-Diméthyl-dioxyrane
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMPU	1,3-Diméthyle-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPA	Azoture de diphenylphosphoryle
EDCI	Hydrochlorure de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
e.e.	Excès énantiomérique

éq.	Équivalent
Et	Éthyle
Fmoc	9-Fluorénylméthoxycarbonyle
FOD	6,6,7,7,8,8,8-Heptafluoro-2,2-diméthyl-3,5-octanedionato
GEA	Groupelement électroattracteur
GP	Groupelement protecteur
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
hv	Irradiation ultraviolette
<i>i</i>	<i>iso</i>
LDA	Diisopropylamidure de sodium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	Molaire
Me	Méthyle
MOM	Méthoxyméthyle
Ms	Méthanesulfonyle
<i>n</i>	<i>n</i>
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMI	<i>N</i> -méthylimidazole
Ns	Nosyle
Nu	Nucléophile
[O]	Oxydation
<i>p</i>	<i>para</i>
Pd/C	Palladium sur charbon activé
Pent	Pentyle
PFL	Lipase de <i>Pseudomonas fluorescens</i>
Ph	Phényle
PIFA	Bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène
PPL	Lipase de pancréas de porc
Pr	Propyle

PS	Lipase Amano PS
Pt/C	Platine sur charbon activé
Pyr.	Pyridine
RAMP	( <i>R</i> )-1-Amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine
RMN	Résonance magnétique
SAMP	( <i>S</i> )-1-Amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine
SET	Transfert mono-électronique
<i>t</i>	<i>tert</i>
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBAT	Difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphénylsilyle
TBS	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyranyle
TMS	Triméthylsilyle
TMSI	Iodure de triméthylsilyle
Ts	<i>p</i> -Toluènesulfonyle
UV	Ultraviolet

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Réarrangement photochimique de <i>N</i> -métyloxylactames. ....	37
<b>Tableau 2.</b> Réarrangement photochimique de <b>224a</b> en présence d'un acide de Lewis.....	42
<b>Tableau 3.</b> Effet de la base sur le réarrangement thermique des composés <b>259</b> et <b>324</b> . ....	52
<b>Tableau 4.</b> Réarrangement thermique de <i>N</i> -trifloxylactames. ....	53
<b>Tableau 5.</b> Réarrangement thermique de <i>N</i> -trifloxylactames : influence de la grandeur de cycle. ....	61
<b>Tableau 6.</b> Oxydation de l'iminoéther méthylique <b>482</b> . ....	82
<b>Tableau 7.</b> Oxydation à l'aide d'un réactif d'iode hypervalent. ....	85
<b>Tableau 8.</b> Optimisation de la cycloaddition [3+2].....	116
<b>Tableau 9.</b> Formation du lactame <b>640</b> à partir de la cétone <b>634</b> . ....	118
<b>Tableau 10.</b> Formation du lactame <b>640</b> à partir de l'oxime <b>639</b> . ....	119
<b>Tableau 11.</b> Désymétrisation enzymatique du diol <b>643</b> . ....	124

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Carbamates synthétisés à l'aide de la méthode développée par le professeur Ley.....	4
<b>Figure 2.</b> Un lactame bicyclique non-planaire. ....	16
<b>Figure 3.</b> Alignements orbitaux pour la migration des carbones 3 et 5.....	26
<b>Figure 4.</b> <i>N</i> -Métyloxylactames <b>224a</b> , <b>224b</b> , <b>225a</b> et <b>225b</b> . ....	27
<b>Figure 5.</b> <i>N</i> -Métyloxylactames <b>226</b> , <b>227a</b> et <b>227b</b> . ....	27
<b>Figure 6.</b> Formes limites de résonance des intermédiaires de réaction. ....	27
<b>Figure 7.</b> <i>N</i> -Métyloxylactames <b>230</b> , <b>231</b> , <b>232</b> et <b>233</b> .....	28
<b>Figure 8.</b> Composés <b>299</b> , <b>300</b> et <b>301</b> . ....	38
<b>Figure 9.</b> Produits <b>299</b> , <b>300</b> , <b>330</b> , <b>331</b> et <b>332</b> . ....	56
<b>Figure 10.</b> Substrats <b>339</b> , <b>340</b> , <b>341</b> et <b>342</b> . ....	58
<b>Figure 11.</b> Les lactames <b>376</b> , <b>457</b> , <b>458</b> et les réactifs utilisés pour leur oxydation.....	79
<b>Figure 12.</b> Produits obtenus suite à l'oxydation des oximes <b>474</b> et <b>475</b> . ....	81
<b>Figure 13.</b> Lactames <i>N</i> -silylés <b>487</b> , <b>488</b> et <b>489</b> . ....	83
<b>Figure 14.</b> Réactifs d'iode hypervalent <b>492</b> et <b>493</b> . ....	85
<b>Figure 15.</b> Structure proposée pour la molécule inconnue <b>494</b> . ....	86
<b>Figure 16.</b> Intermédiaires réactionnels <b>520</b> , <b>521</b> et <b>522</b> . ....	93
<b>Figure 17.</b> <i>N</i> -Chlorolactames <b>523</b> , <b>524</b> , <b>525</b> et <b>526</b> .....	93
<b>Figure 18.</b> <i>N</i> -Métyloxylactame <b>554</b> . ....	97
<b>Figure 19.</b> <i>N</i> -Métyloxylactame <b>580</b> . ....	101
<b>Figure 20.</b> Électrophiles indoliques désactivés. ....	103
<b>Figure 21.</b> Exemples d'alcaloïdes isolés de dendrobatidae. ....	105
<b>Figure 22.</b> Les géphyrotoxines. ....	106
<b>Figure 23.</b> Les deux énantiomères de la géphyrotoxine <b>287C</b> . ....	128

## LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.....	1
Schéma 2.....	1
Schéma 3.....	2
Schéma 4.....	2
Schéma 5.....	3
Schéma 6.....	4
Schéma 7.....	5
Schéma 8.....	5
Schéma 9.....	6
Schéma 10.....	7
Schéma 11.....	8
Schéma 12.....	9
Schéma 13.....	10
Schéma 14.....	11
Schéma 15.....	11
Schéma 16.....	12
Schéma 17.....	12
Schéma 18.....	13
Schéma 19.....	14
Schéma 20.....	14
Schéma 21.....	15
Schéma 22.....	16
Schéma 23.....	17
Schéma 24.....	18
Schéma 25.....	19
Schéma 26.....	20
Schéma 27.....	20
Schéma 28.....	21
Schéma 29.....	23
Schéma 30.....	24

Schéma 31.....	25
Schéma 32.....	25
Schéma 33.....	28
Schéma 34.....	29
Schéma 35.....	29
Schéma 36.....	30
Schéma 37.....	30
Schéma 38.....	31
Schéma 39.....	31
Schéma 40.....	32
Schéma 41.....	32
Schéma 42.....	33
Schéma 43.....	33
Schéma 44.....	34
Schéma 45.....	34
Schéma 46.....	35
Schéma 47.....	36
Schéma 48.....	40
Schéma 49.....	42
Schéma 50.....	43
Schéma 51.....	43
Schéma 52.....	44
Schéma 53.....	46
Schéma 54.....	47
Schéma 55.....	48
Schéma 56.....	49
Schéma 57.....	50
Schéma 58.....	50
Schéma 59.....	51
Schéma 60.....	57
Schéma 61.....	58
Schéma 62.....	59

Schéma 63.....	59
Schéma 64.....	60
Schéma 65.....	60
Schéma 66.....	62
Schéma 67.....	63
Schéma 68.....	64
Schéma 69.....	65
Schéma 70.....	66
Schéma 71.....	67
Schéma 72.....	68
Schéma 73.....	68
Schéma 74.....	69
Schéma 75.....	69
Schéma 76.....	70
Schéma 77.....	71
Schéma 78.....	72
Schéma 79.....	72
Schéma 80.....	73
Schéma 81.....	73
Schéma 82.....	74
Schéma 83.....	74
Schéma 84.....	74
Schéma 85.....	75
Schéma 86.....	76
Schéma 87.....	77
Schéma 88.....	77
Schéma 89.....	79
Schéma 90.....	80
Schéma 91.....	81
Schéma 92.....	82
Schéma 93.....	83
Schéma 94.....	84



Schéma 95.....	85
Schéma 96.....	86
Schéma 97.....	87
Schéma 98.....	87
Schéma 99.....	89
Schéma 100.....	90
Schéma 101.....	91
Schéma 102.....	91
Schéma 103.....	91
Schéma 104.....	92
Schéma 105.....	94
Schéma 106.....	95
Schéma 107.....	96
Schéma 108.....	97
Schéma 109.....	98
Schéma 110.....	98
Schéma 111.....	99
Schéma 112.....	99
Schéma 113.....	100
Schéma 114.....	100
Schéma 115.....	101
Schéma 116.....	101
Schéma 117.....	102
Schéma 118.....	103
Schéma 119.....	107
Schéma 120.....	108
Schéma 121.....	109
Schéma 122.....	109
Schéma 123.....	110
Schéma 124.....	110
Schéma 125.....	112
Schéma 126.....	113

Schéma 127.....	113
Schéma 128.....	114
Schéma 129.....	115
Schéma 130.....	116
Schéma 131.....	117
Schéma 132.....	121
Schéma 133.....	122
Schéma 134.....	123
Schéma 135.....	125
Schéma 136.....	125
Schéma 137.....	126
Schéma 138.....	127
Schéma 139.....	128

## INTRODUCTION

Les réactions dans lesquelles un atome de carbone migre d'un groupement carbonyle à un atome d'azote sont bien connues en chimie organique. En effet, les réarrangements de Curtius, Hofmann, Lossen et Schmidt, qui impliquent tous une telle transformation, ont été largement étudiés au fil des années.<sup>1</sup> Le fait que ces réarrangements soient stéréospécifiques, c'est-à-dire que la chiralité au carbone qui migre soit conservée dans le produit final, est sans contredit une de leurs caractéristiques les plus importantes du point de vue de la synthèse organique. La stéréospécificité, couplée avec la facilité de fabrication d'un centre chiral à la position  $\alpha$  d'un groupement carbonyle, permet de fabriquer des amines chirales, même quaternaires, molécules pouvant être difficiles à obtenir par d'autres moyens, en quelques étapes (schéma 1).<sup>2</sup>

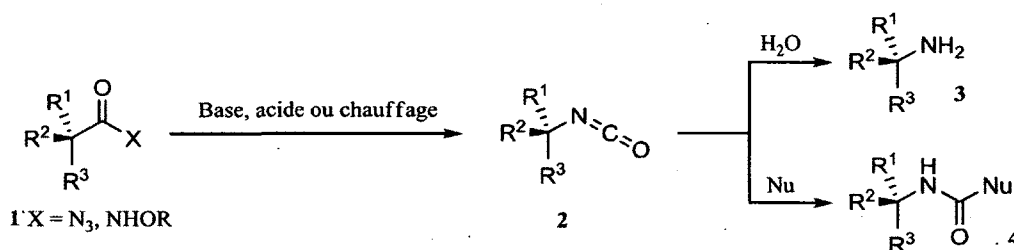


Schéma 1.

Par contre, une de leurs plus grandes limitations est que ces réactions ne fonctionnent que sur des dérivés d'amides primaires. En effet, puisque ces réarrangements ne sont pas possible sur des dérivés d'amides secondaires ou encore des lactames, des amines substituées ou des *N*-hétérocycles ne peuvent être obtenus (schéma 2).

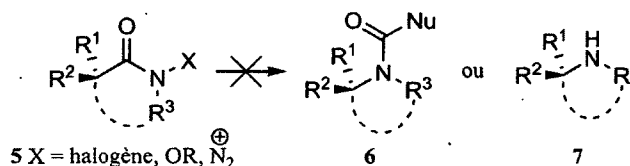


Schéma 2.

Dans les faits, une analyse exhaustive de la littérature a permis de trouver seulement trois exemples où un réarrangement de Lossen se produit sur un dérivé d'amide secondaire.<sup>3</sup> Les deux premiers exemples sont représentés au schéma 3, les rendements en produits de migration 10 et 13 n'ayant pas été

rapportés. Le troisième exemple, portant sur les travaux d'Edwards et de ses collaborateurs, sera discuté à la section 1.1.

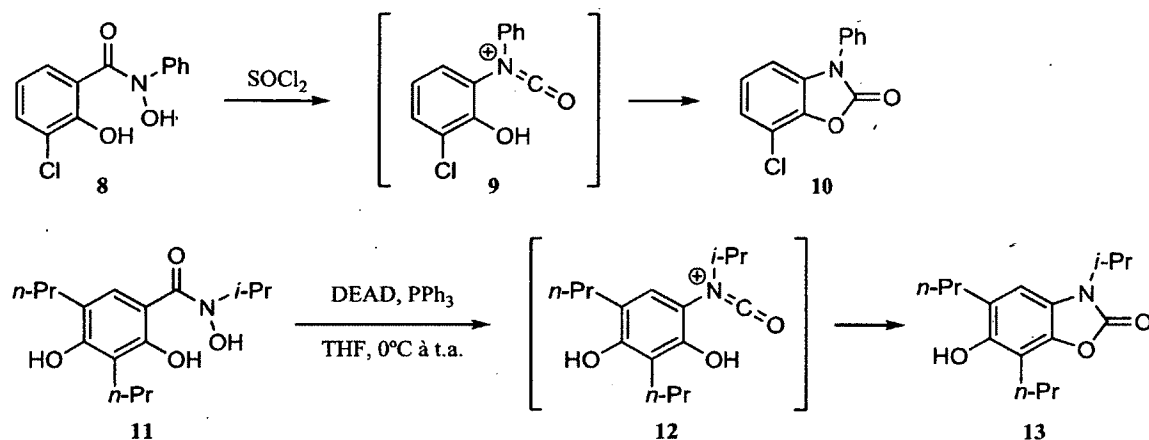


Schéma 3.

Les seules méthodes générales permettant la migration d'un atome de carbone sur un atome d'azote secondaire ont récemment été rapportées par notre groupe de recherche. Il s'agit des réarrangements photochimiques de *N*-chloro<sup>4,5</sup> et *N*-méthyloxylactames<sup>5,6</sup> ainsi que du réarrangement thermique de *N*-trifloxylactames<sup>7</sup>. C'est d'ailleurs sur l'étude et le développement de ces différents réarrangements que porte cette thèse (schéma 4).

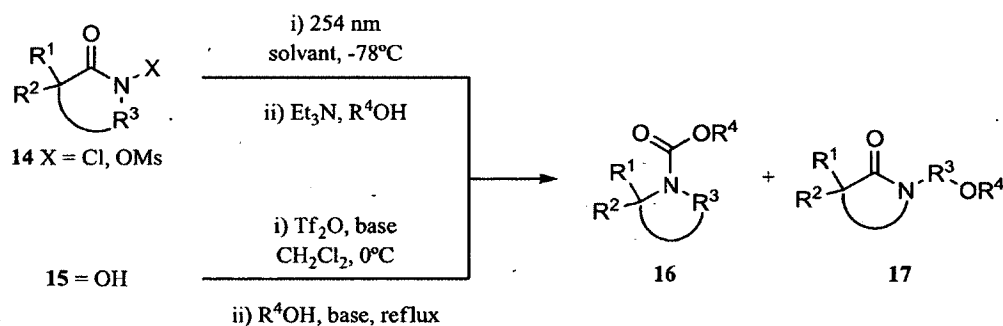


Schéma 4.

Afin de bien situer les travaux qui seront discutés dans les différents chapitres, une brève revue des avancements ayant été réalisés pour les quatre réactions mentionnées précédemment, soit les réarrangements de Curtius, Hofmann, Lossen et Schmidt, sera effectuée. Pour des raisons d'espaces, seuls les articles publiés dans la période 2003 à 2013 seront discutés dans les prochaines sections.

## I.1. Réarrangement de Curtius

Depuis sa découverte à la fin des années 1800, le réarrangement de Curtius s'est avéré être l'une des méthodes les plus utilisées pour former des amines, des carbamates ou encore des urées à partir de dérivés d'acides carboxyliques. Son application à grande échelle a longtemps été évitée en raison de la dangerosité et de la toxicité associée aux réactifs azotures et aux intermédiaires azoture d'acyle.

Depuis 2007, afin de pallier ce problème, des groupes de recherche ont réussi à effectuer cette réaction dans des microréacteurs ou encore à l'aide de système de chimie en continue.<sup>8</sup> En effet, ces méthodes permettent d'effectuer le réarrangement de Curtius à grande échelle sans toutefois manipuler les réactifs sur de grandes quantités en aucun point du circuit, rendant la réaction beaucoup plus sécuritaire. Au schéma 5 est représenté le système de chimie en continue développé par le groupe de recherche du professeur Ley.<sup>8b</sup>

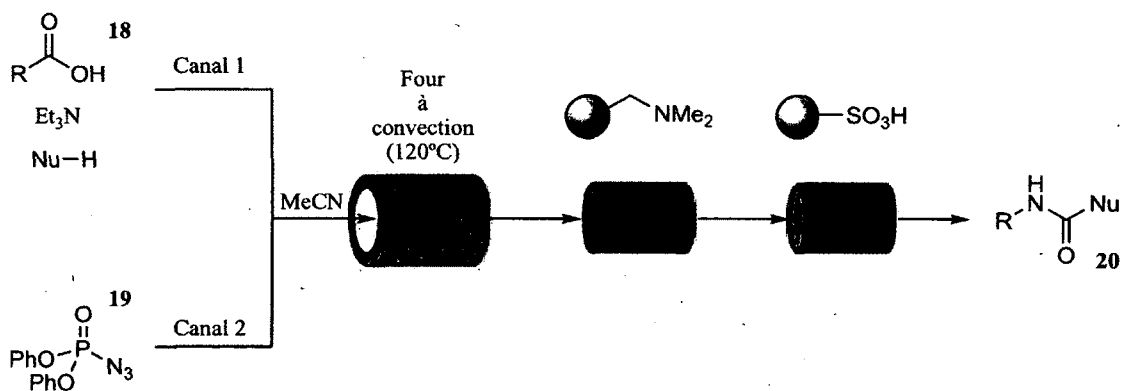
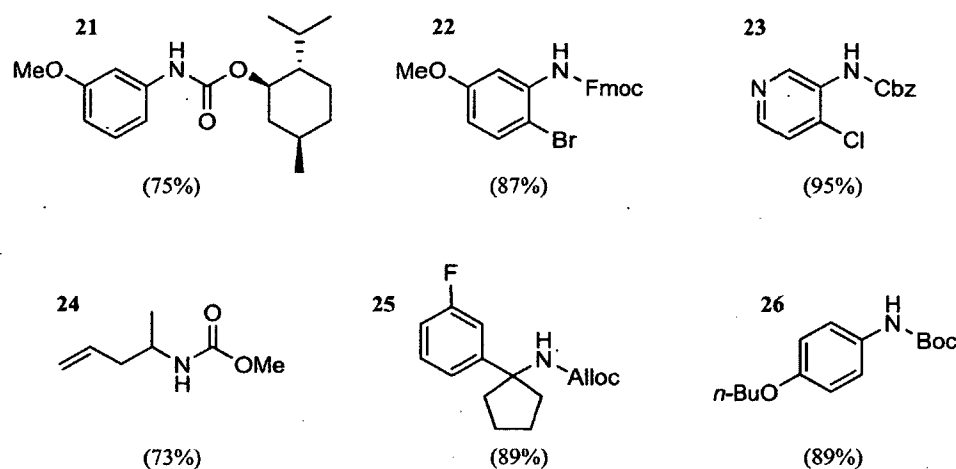


Schéma 5.

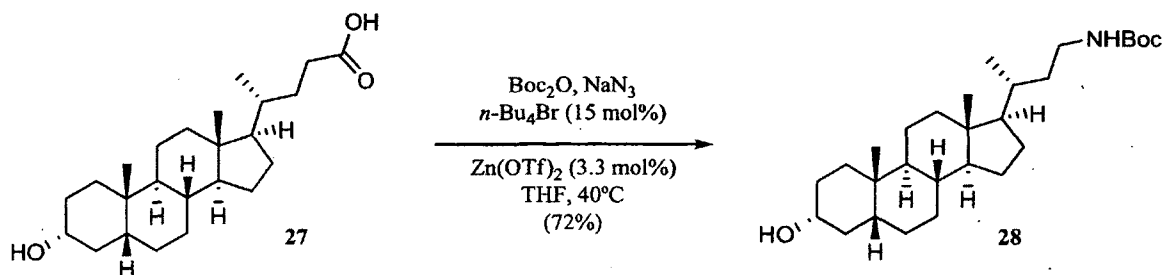
De façon générale, une solution de l'acide carboxylique de départ 18, de triéthylamine et d'un nucléophile dans l'acétonitrile et une autre de l'azoture 19 dans le même solvant sont préparées séparément. Ensuite, à l'aide de pompes, les deux solutions sont mélangées avant d'entrer dans un four à convection chauffant à 120°C. À ce stade, l'enroulement du tube en forme de solénoïde de même que le débit instauré par les pompes permettent aux réactifs d'être chauffés entre 20 et 50 minutes, ceci assurant un haut niveau de conversion. Une fois le chauffage terminé, la solution est purifiée en passant dans une colonne comprenant une trialkylamine supportée sur polymère puis dans une deuxième colonne contenant un acide sulfonique également supporté sur polymère. L'amine permet d'enlever

l'acide diphenylphosphonique formé ainsi que l'acide carboxylique n'ayant pas réagi, tandis que l'acide sulfonique retire l'excès de triéthylamine. Le produit désiré peut finalement être isolé suite à une simple évaporation du solvant. À l'aide de cette méthode, des rendements en produits désirés (carbamates ou urées) supérieurs à 75% sont obtenus, et avec plus de 90% de pureté. La figure 1 montre quelques exemples de carbamates ayant été synthétisés de cette façon.



**Figure 1.** Carbamates synthétisés à l'aide de la méthode développée par le professeur Ley.

Dans l'optique de diminuer la température de la réaction de Curtius et de faciliter la purification des produits finaux qui peut être ardue lorsqu'un réactif comme le DPPA est utilisé, la professeure Lebel et son groupe de recherche ont investi leurs efforts dans le développement de méthodologies en un seul pot réactionnel.<sup>9</sup> Par exemple, en utilisant les conditions réactionnelles décrites au schéma 6, il est possible d'obtenir une variété d'amines protégées par un groupement Boc avec de bons rendements.<sup>9a</sup>



**Schéma 6.**

Dans ces conditions, les auteurs rapportent que le  $\text{NaN}_3$  et le  $\text{Boc}_2\text{O}$  forment *in situ* l'azoture **30**, composé qui, sous sa forme pure, est sensible aux chocs et à la température (schéma 7). C'est cet azoture qui réagit avec l'acide carboxylique de départ **31** afin de mener à l'azoture d'acyle **33a**. Le *t*-butanolate de sodium, formé conjointement avec le composé **30**, vient piéger l'intermédiaire isocyanate **34** formé suite au réarrangement de Curtius pour mener au carbamate **35**. L'acide de Lewis divalent utilisé vient activer l'anhydride mixte **32** et l'isocyanate **34** afin de faciliter l'addition de l'ion azoture et du *t*-butanolate de sodium respectivement.

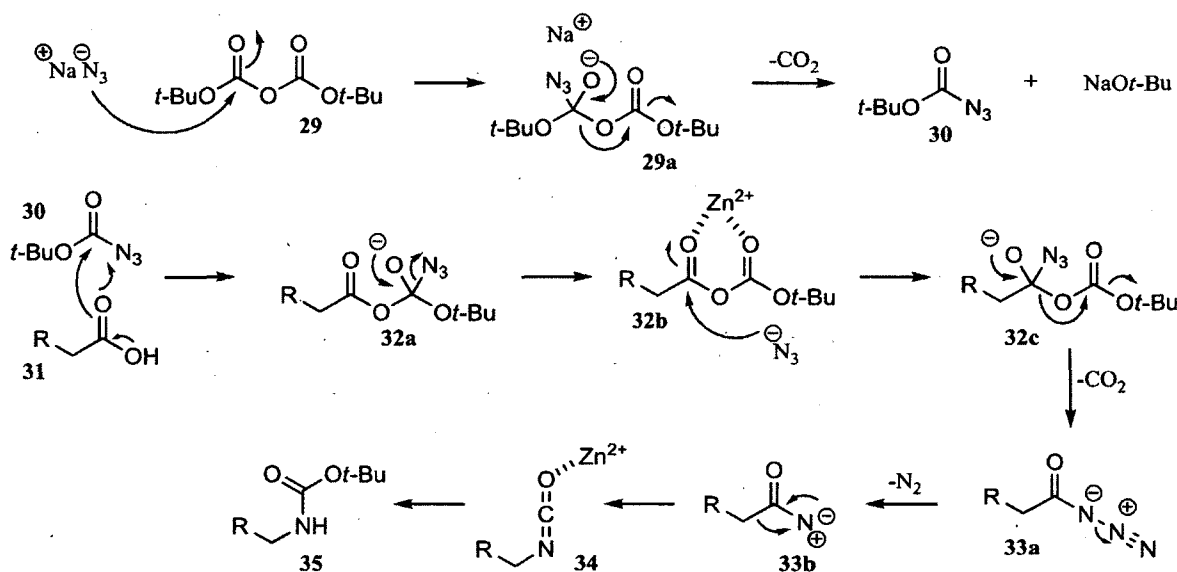


Schéma 7.

Lorsque des acides carboxyliques aromatiques sont utilisés, l'activation par l'acide de Lewis n'est pas nécessaire. En modifiant légèrement les conditions réactionnelles, une gamme d'amines protégées sous forme de carbamates ou d'urées peut être obtenue (schéma 8).

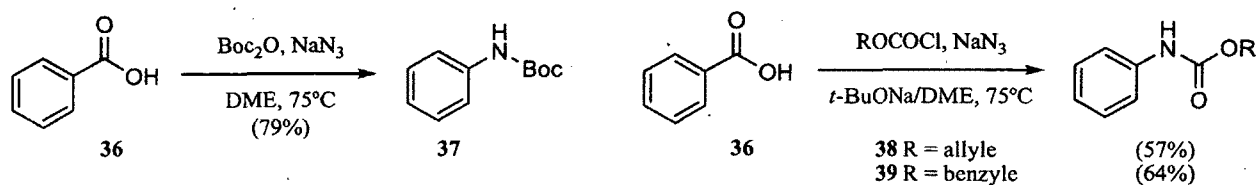


Schéma 8.

Comme mentionné au début de cette section, le réarrangement de Curtius est une méthode très utilisée pour former des amines, protégées ou non, à partir d'acides carboxyliques. L'emploi de cette méthode afin d'effectuer la synthèse de produits naturels et non-naturels n'est donc pas surprenant.<sup>10</sup> La synthèse racémique du Tamiflu par le groupe du professeur Shibasaki est un exemple où ce réarrangement est utilisé (schéma 9).<sup>10b</sup> On remarque que les auteurs effectuent la synthèse du composé *rac*-43 suite à un double réarrangement de Curtius. L'alcool libre sur le cycle à six membres est bien placé pour effectuer le piégeage d'un intermédiaire isocyanate afin de former un carbamate cyclique alors qu'une amine protégée par un groupement Boc est obtenue suite au piégeage du second isocyanate par le *t*-butanol. Le carbamate cyclique est ensuite saponifié et l'amine résultante est protégée à l'aide d'un groupement acétyle. L'alcool *rac*-44 est par la suite oxydé en cétone *rac*-45 à l'aide du DMSO et de l'anhydride *i*-butyrique. La séquence réactionnelle de quatre étapes pour mener au composé *rac*-45 à partir de la molécule *rac*-42 a été effectuée avec un rendement global de 53% soit environ 85% par étapes. De ce composé, sept étapes supplémentaires sont requises pour obtenir le Tamiflu.

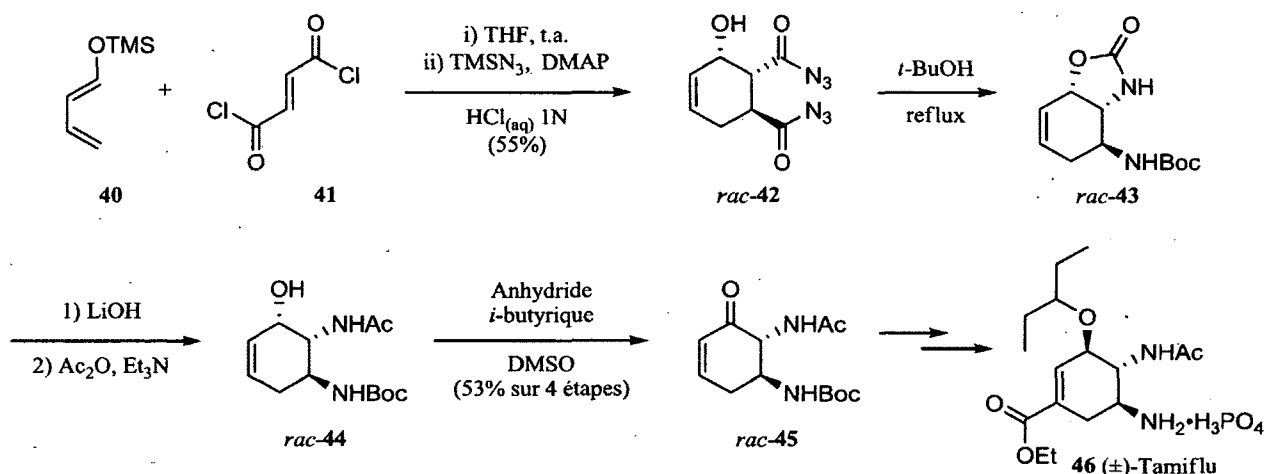


Schéma 9.

## I.2. Réarrangement de Hofmann

Les travaux portant sur le réarrangement de Hofmann, rapportés au cours de la période 2003-2013, portent plus précisément sur l'initiation de la réaction à l'aide de nouveaux réactifs. Entre autres, des procédures impliquant l'acide tribromoisocyanurique (TBCA)<sup>11</sup>, le TsNBr<sub>2</sub><sup>12</sup> ou des réactifs de brome<sup>13</sup>



ou des réactifs d'iode<sup>14</sup> hypervalent ont été développées. Les méthodes impliquant la génération *in situ* d'un réactif d'iode hypervalent seront détaillées dans cette section.<sup>14a,b,e</sup>

La première méthode où le réactif d'iode hypervalent est formé dans le milieu réactionnel a été publiée en 2010 par le groupe de recherche du professeur Zhdankin.<sup>14a</sup> Dans cet article, des amides aliphatiques sont transformés en carbamates de méthyle correspondants avec d'excellents rendements lorsque mis en présence d'iodobenzène et d'Oxone<sup>®</sup> dans le méthanol (schéma 10).

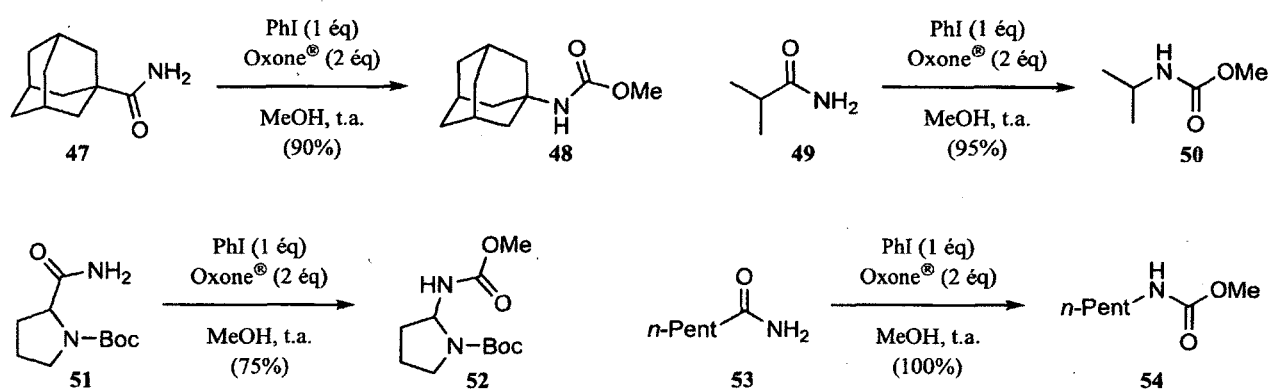
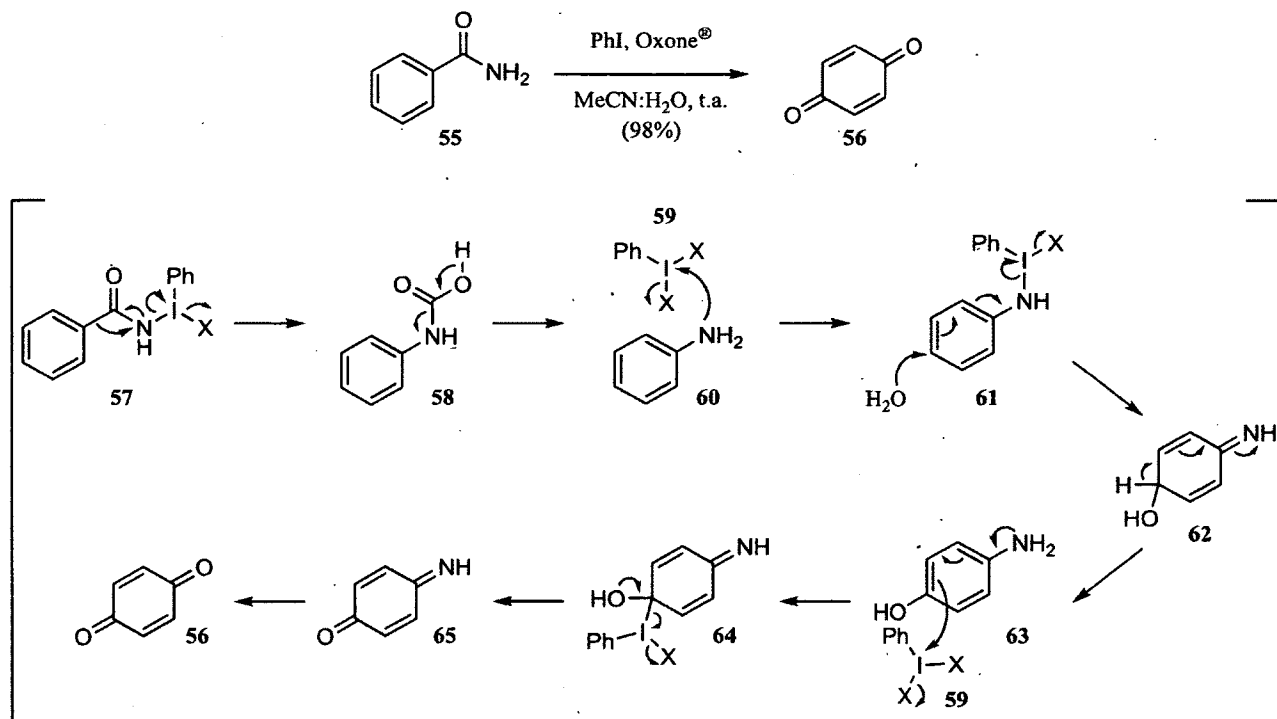


Schéma 10.

En utilisant cette méthode, il est possible d'obtenir des benzoquinones en débutant plutôt avec des amides aromatiques (schéma 11). D'après les auteurs, il y a une première oxydation afin d'effectuer le réarrangement de Hofmann à l'aide du réactif d'iode hypervalent. L'eau vient piéger l'intermédiaire isocyanate pour mener à l'aniline **60** suite à la décarboxylation de l'acide carbamique **58**. Ensuite, l'aniline **60** peut être oxydée une seconde fois pour former l'intermédiaire **63** où un groupement alcool a été introduit en *para* de l'amine. Ce composé se fait ensuite oxyder une dernière fois pour mener à l'intermédiaire **65**, qui lui se fait hydrolyser pour donner la benzoquinone **56**.



D'après les conditions utilisées, il est possible d'entrevoir une version catalytique. Ce même groupe de recherche a d'ailleurs publié un tel avancé en 2012.<sup>14e</sup> Dans cet article, des carbamates de méthyle sont formés à partir d'une vaste gamme d'amides aliphatiques lorsque mis en présence d'une quantité catalytique d'iodobenzène et d'un excès d'Oxone<sup>®</sup>. Le schéma 12, en plus de détailler le cycle catalytique proposé, montre un exemple de ce réarrangement de Hofmann qui montre que la configuration du carbone migrant est bien conservée dans le produit final.

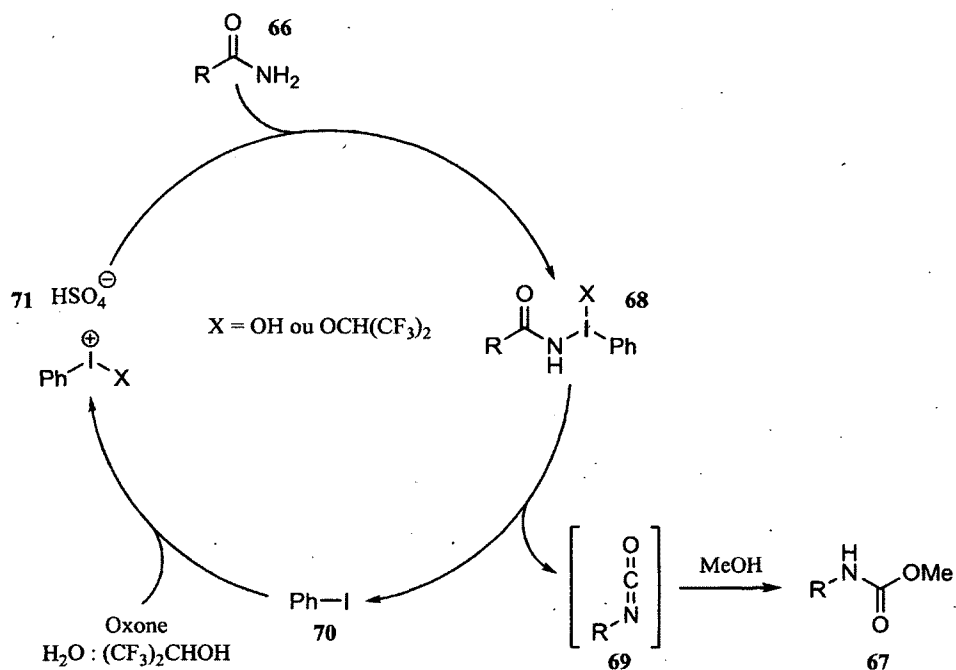
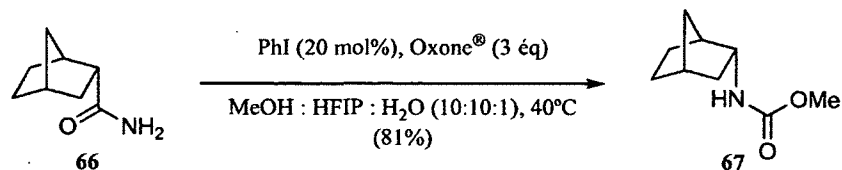


Schéma 12.

D'abord, l'iodobenzène est oxydé en réactif d'iode hypervalent **71**. Ce dernier réagit ensuite avec l'amide **66** pour mener à l'intermédiaire **68** qui subit le réarrangement de Hofmann pour mener au carbamate méthylique **67** suite au piégeage de l'intermédiaire isocyanate **69** par le solvant. Cette transformation libère également de l'iodobenzène pouvant continuer le cycle.

Le groupe de recherche du professeur Ochiai a également publié des conditions catalytiques impliquant un réactif d'iode hypervalent pour effectuer le réarrangement de Hofmann (schéma 13).<sup>14b</sup> Toutefois, la présence d'eau et d'acide font en sorte que des amines, sous la forme de leur sel d'hydrochlorure, sont isolées. Encore ici, seuls des amides aliphatiques ont été utilisés pour cette transformation. Le cycle catalytique est semblable à celui présenté au schéma 12, à la différence que l'intermédiaire isocyanate mène à un acide carbamique suite au piégeage avec de l'eau. Ce dernier subit ensuite une

décarboxylation pour mener aux amines protonées. Le premier exemple illustre encore une fois la stéréospécificité du réarrangement (schéma 13).

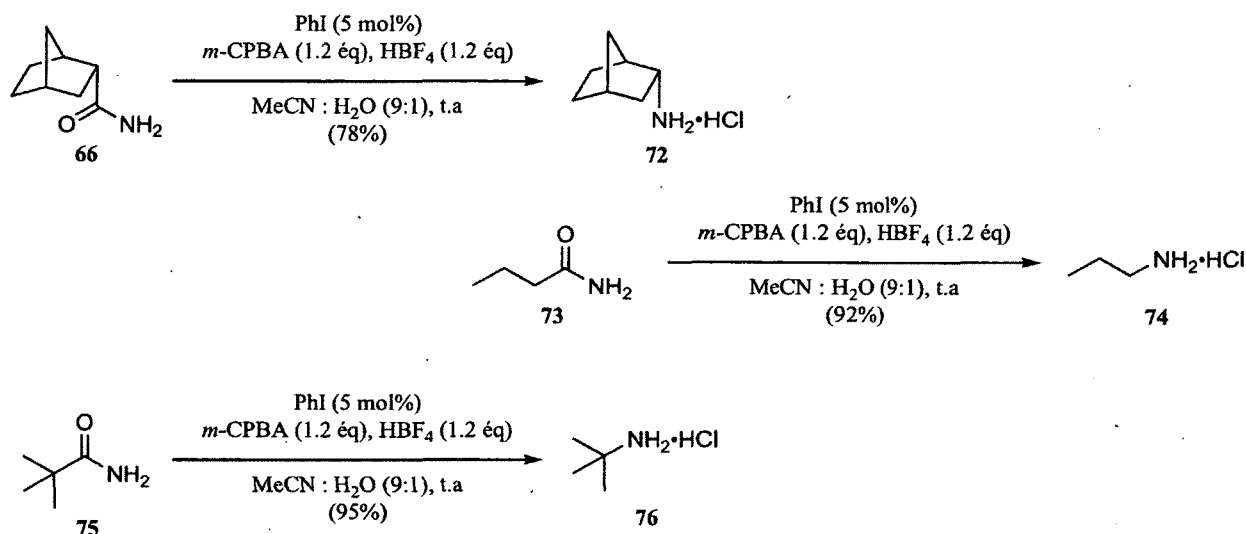


Schéma 13.

### I.3. Réarrangement de Lossen

Des nombreuses recherches effectuées sur le réarrangement de Lossen au cours des dix dernières années, seulement quelques-unes seront détaillées dans cette section.<sup>15</sup> D'abord, les travaux réalisés par un groupe de chercheurs de chez Pfizer sous la direction du Dr Pascal Dubé, et dont j'ai été un des instigateurs, montrent qu'il est possible d'effectuer le réarrangement de Lossen d'acides hydroxamiques à l'aide de carbonyldiimidazole (CDI).<sup>15c</sup> Autant les acides hydroxamiques aromatiques qu'aliphatiques sont de bons substrats pour cette transformation, et les carbamates ou les urées correspondants peuvent être facilement obtenus (schéma 14).

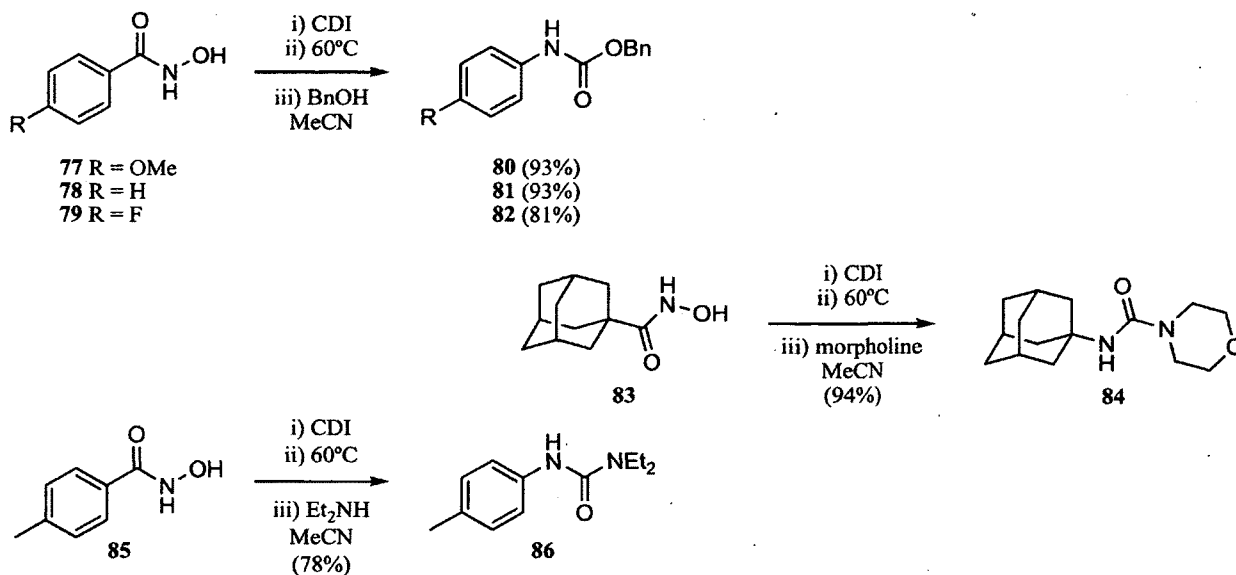


Schéma 14.

D'un point de vue mécanistique, le carbonyldiimidazole **88** (CDI) réagit d'abord avec l'acide hydroxamique de départ **87** pour mener à l'intermédiaire cyclique **89** (schéma 15). Sous l'effet de la chaleur, cet intermédiaire perd du CO<sub>2</sub> pour générer le nitrène **90**. Ce dernier se réarrange rapidement en isocyanate **91** avant d'être piégé par le nucléophile.

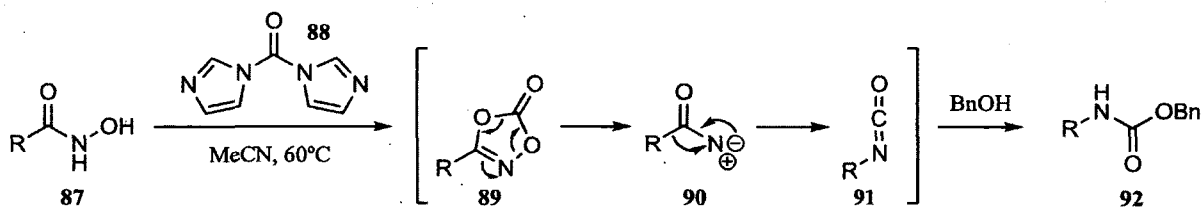


Schéma 15.

L'emploi d'un réactif d'iode hypervalent pour effectuer le réarrangement de Lossen a également été étudié. En effet, ces travaux démontrent qu'il est possible d'obtenir des anilines lorsque des oximes de benzaldéhyde sont mises en présence du réactif d'iode hypervalent **115** et de NaOH.<sup>15g</sup> Grâce à cette méthode, une grande variété d'anilines peuvent être obtenues, et ce avec d'excellents rendements (schéma 16).

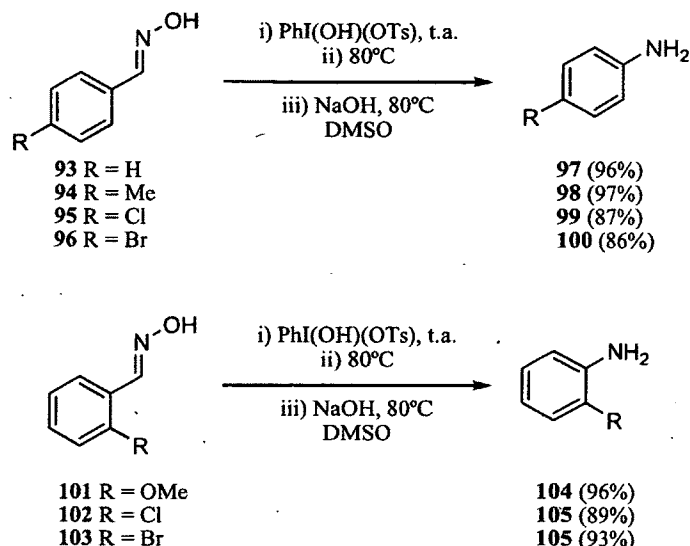


Schéma 16.

Toutefois, il n'est pas clair si le réactif d'iode hypervalent est impliqué dans le réarrangement de Lossen proprement dit. Les auteurs proposent que ce réactif effectue l'oxydation de l'oxime d'aldéhyde de départ **107** en oxyde de nitrile **109** (schéma 17). L'addition d'une molécule d'eau sur cet intermédiaire mènerait à la formation d'un acide hydroxamique **110**.

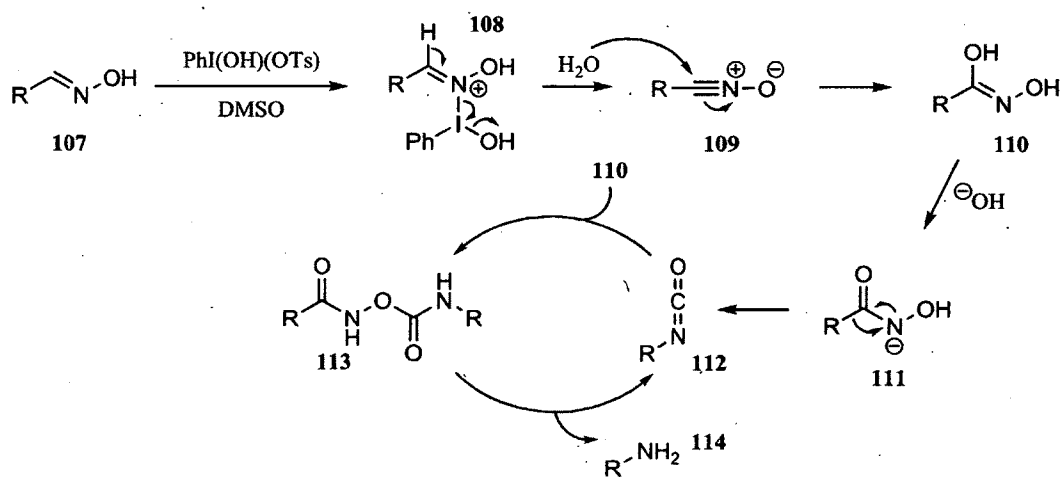


Schéma 17.

Ensuite, ils proposent qu'une petite quantité de l'isocyanate **112** soit formée à la suite d'un réarrangement de Lossen à partir de l'acide hydroxamique non-activé **110** en conditions basiques.

L'intermédiaire isocyanate pourrait ensuite réagir avec une molécule d'acide hydroxamique pour mener au composé 113 qui lui mènerait directement à l'amine désirée 114 suite à un réarrangement de Lossen et une décarboxylation. Cette étape générerait également un équivalent d'isocyanate 112 qui retournerait dans le cycle.

Les auteurs justifient ce mécanisme par le fait que la réaction peut fonctionner avec une quantité catalytique de NaOH (la réaction est seulement un peu plus lente lorsque 0.05 éq sont utilisés au lieu de 1 éq). Toutefois, il est peu probable qu'un réarrangement de Lossen se produise sur un acide hydroxamique non-activé. Nous pourrions penser à un mécanisme alternatif débutant avec l'acide hydroxamique 110 et impliquant l'excès du réactif d'iode hypervalent utilisé (schéma 18). D'abord, il peut y avoir déplacement du groupement tosylate du réactif d'iode hypervalent 115 par l'atome d'oxygène de l'acide hydroxamique 110. Ensuite, en présence de NaOH, un réarrangement de Lossen peut avoir lieu sur l'acide hydroxamique activé 117, menant ainsi à la formation de l'intermédiaire isocyanate 112 et d'iodosobenzène 118 avec régénération de l'ion hydroxyle. L'iodosobenzène 118 peut réagir avec une autre molécule d'acide hydroxamique pour donner l'intermédiaire 116 et le cycle se poursuit.

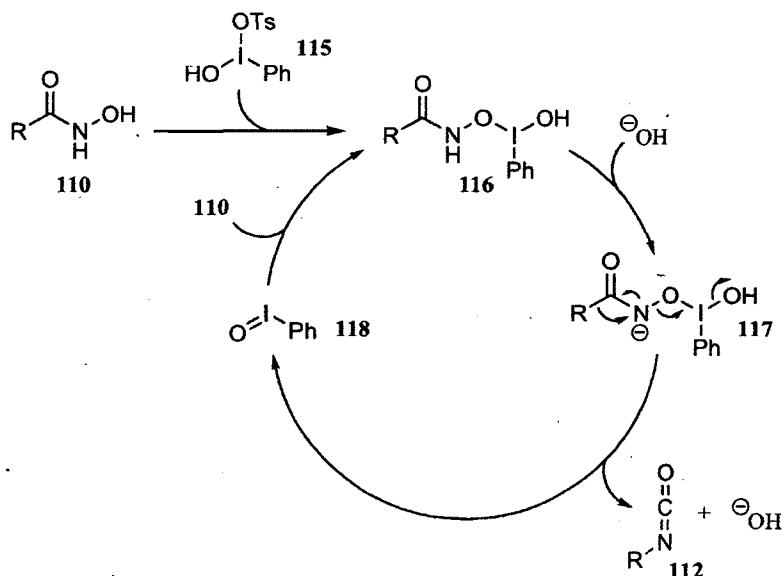


Schéma 18.

Dans les cas où le réarrangement de Lossen est réalisé dans le même pot réactionnel que l'activation de l'acide hydroxamique de départ, le produit secondaire 122 provenant de la réaction entre l'intermédiaire isocyanate 121 avec le produit de départ 119 peut être formé (schéma 19). Donc, plus la vitesse de réaction entre l'acide hydroxamique 119 et l'agent activant est faible, plus le rendement en produit désiré 123 sera diminué. Le groupe de recherche du Pr Miller a émis l'hypothèse qu'une base de Lewis pourrait pallier ce problème.<sup>15k</sup> L'idée originale était que l'utilisation d'une quantité catalytique de *N*-méthylimidazole accélérerait la réaction entre le produit de départ 119 et le chlorure de sulfonyle, limitant de ce fait la formation du produit secondaire 122 (schéma 19).

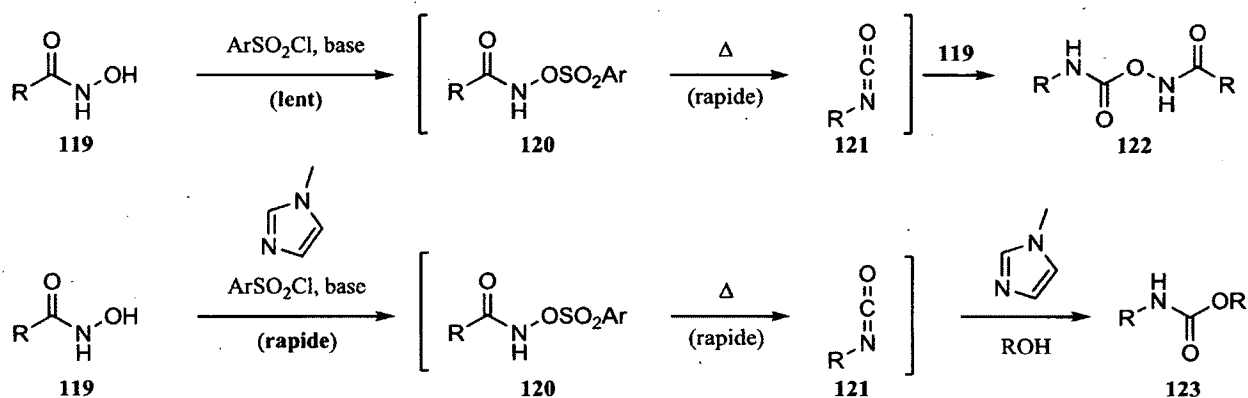


Schéma 19.

Les auteurs ont remarqué que la base de Lewis n'était pas requise pour effectuer le réarrangement de Lossen lorsque le chlorure de nosyle est utilisé (schéma 20). Le *N*-méthylimidazole reste cependant nécessaire pour effectuer le piégeage de l'isocyanate par le nucléophile.

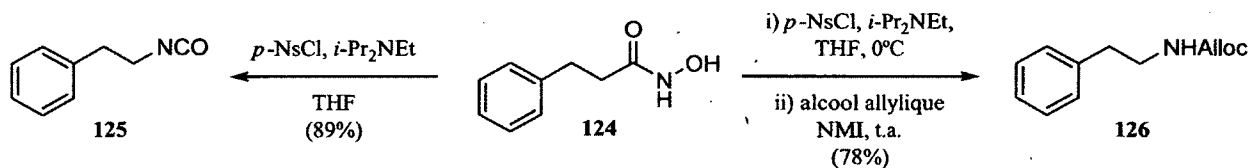
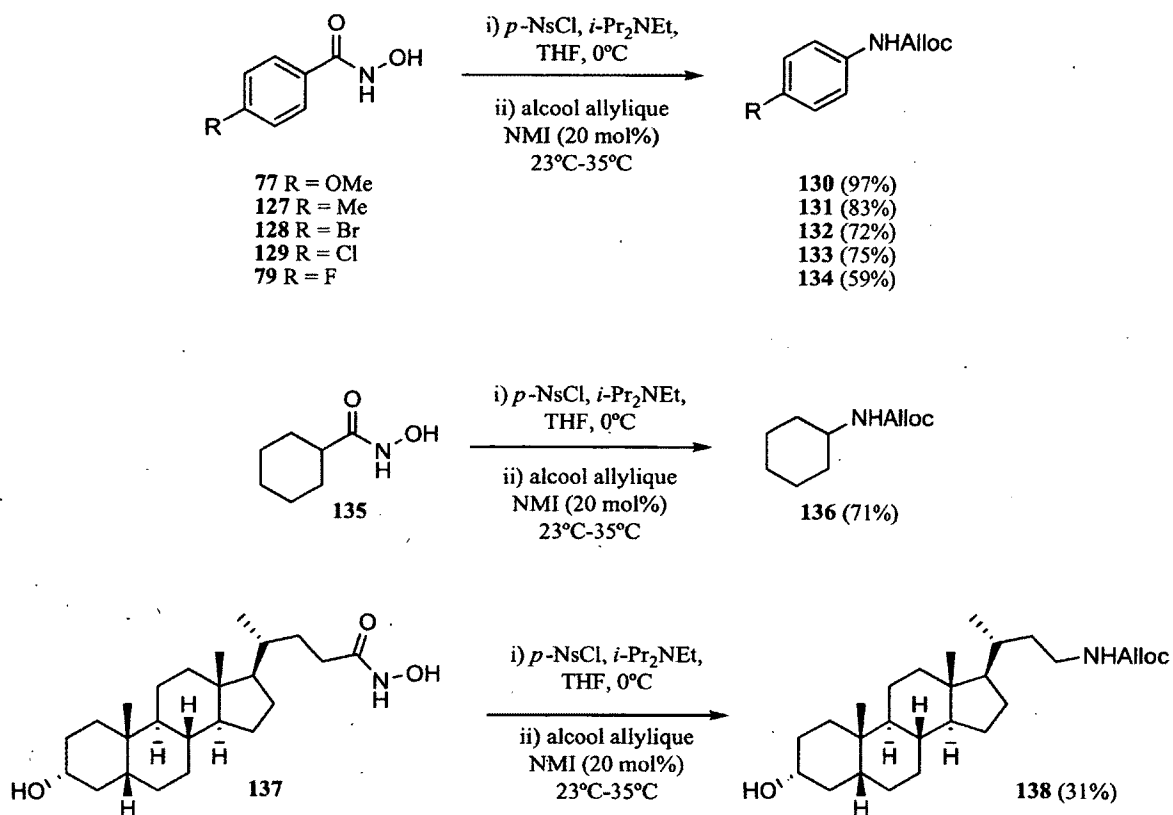


Schéma 20.

En utilisant cette méthode, il est possible d'obtenir une variété de carbamates d'anilines ou d'amines (schéma 21). De plus, la réaction se produit à la température ambiante ou sous l'action d'un léger chauffage.



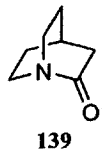


**Schéma 21.**

#### I.4. Réarrangement de Schmidt

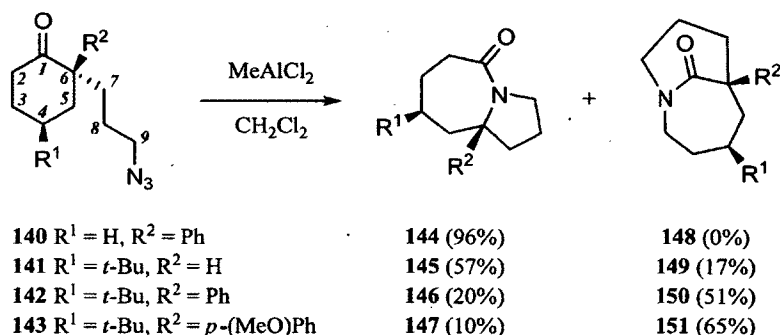
Depuis 2007, le Pr Jeffrey Aubé et son groupe de recherche étudient la réaction de Schmidt intramoléculaire, qu'ils ont d'ailleurs rapportée pour la première fois au début des années 1990.<sup>16</sup> L'objet principal de leurs recherches était l'étude des effets affectant la régiosélectivité du réarrangement.<sup>17</sup> Cette section se penchera d'ailleurs exclusivement sur ces travaux.

Au début de leurs recherches, les auteurs voulaient développer une méthode efficace de formation d'amides bicycliques où l'azote se retrouve en tête de pont (figure 2).<sup>18</sup> Ces composés, aussi nommés acylamines, sont intéressants puisque leur structure ne permet pas à l'amide d'être planaire. Le doublet libre de l'atome d'azote n'est pas délocalisé dans le carbonyle, cette fonction s'en retrouvant beaucoup plus réactive qu'un simple amide. Cette spécificité fait en sorte que ces composés s'hydrolysent rapidement, leur isolation peut donc parfois être ardue et les rendements en sont affectés.



**Figure 2.** Un lactame bicyclique non-planaire.

Les auteurs ont préparé différentes cyclohexanones substituées d'une chaîne carbonée comportant un groupement azoture afin d'effectuer la réaction de Schmidt intramoléculaire à l'aide d'un acide de Lewis (schéma 22).<sup>17a</sup> On remarque que, dans le cas où la cyclohexanone n'est pas substituée en position 4, seul le produit 144 est formé. Par contre, lorsqu'un groupement *t*-butyle est incorporé à cette position, le composé 149, où l'azote est en tête de pont, est également formé. De plus, il est intéressant de remarquer que le rendement en composé ponté 149 augmente lorsque le substituant R<sup>2</sup> est un cycle aromatique (comparer 149, 150 et 151, schéma 22).



**Schéma 22.**

Le résultat obtenu à partir du composé 140, où R<sup>1</sup> est un atome d'hydrogène, peut s'expliquer par sa conformation réactive 140a (schéma 23). D'un point de vue mécanistique, l'azoture s'additionne d'abord sur le carbonyle afin de former l'intermédiaire diazonium 152. Dans ce dernier, le lien carbone-carbone en rouge (C1-C6) est bien aligné avec le lien N-N. Il peut donc y avoir migration, concertée avec le départ de N<sub>2</sub>, de l'atome de carbone vers l'atome d'azote, pour ainsi mener au composé 144. Pour ce qui est des composés où R<sup>1</sup> est un groupement *t*-butyle, la conformation préférée est celle où le groupement *t*-butyle est équatorial, la branche comportant l'azoture se retrouvant en position axiale. Pour la migration, le groupement diazonium peut prendre une orientation équatoriale (153) qui favorise la migration du carbone tertiaire à la jonction de cycle (C6), menant ainsi au produit fusionné 145. Le groupement diazonium peut aussi se placer en position axiale (154), favorisant donc

la migration du CH<sub>2</sub> antipériplanaire (C2) du cycle carboné pour mener au bicyclic ponté **150**. Lorsque N<sub>2</sub><sup>+</sup> est en équatorial, il y a deux interactions gauche, l'une avec le groupement O-A.L. et l'autre avec un CH<sub>2</sub> du cycle carboné (C2). En axial, il y a trois interactions gauche, la première avec le groupement O-A.L., la seconde avec un CH<sub>2</sub> du cycle azoté (C6) et la troisième avec C8, et il s'ajoute une interaction 1,3-diaxiale avec le substituant R<sup>2</sup> en position axiale par rapport au cycle azoté. L'orientation équatoriale de N<sub>2</sub><sup>+</sup> devrait donc être préférée, et c'est le cas lorsque R<sup>2</sup> est un hydrogène. Lorsque R<sup>2</sup> est un groupement aromatique, d'un simple point de vue stérique, l'orientation axiale devrait être encore plus défavorisée. Pour expliquer la nette prédominance du composé tricyclique ponté **150**, lorsque R<sup>2</sup> est un aryle, l'hypothèse émise par les auteurs est une stabilisation de la charge positive du groupement diazonium par le système π du cycle aromatique.

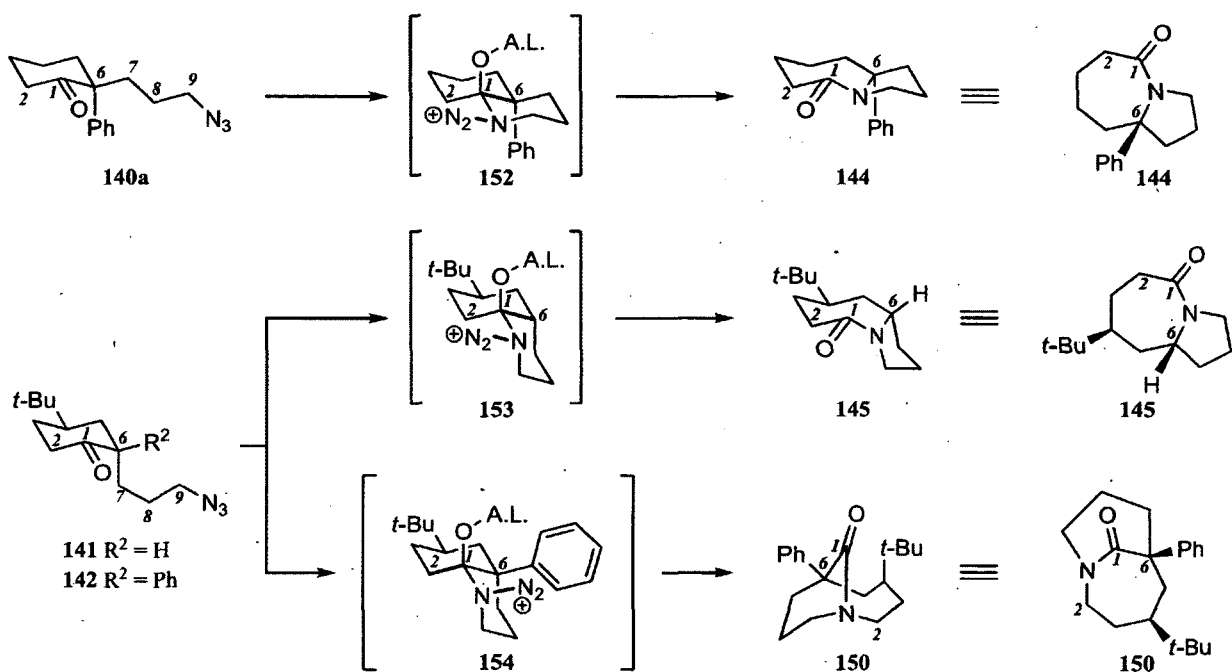
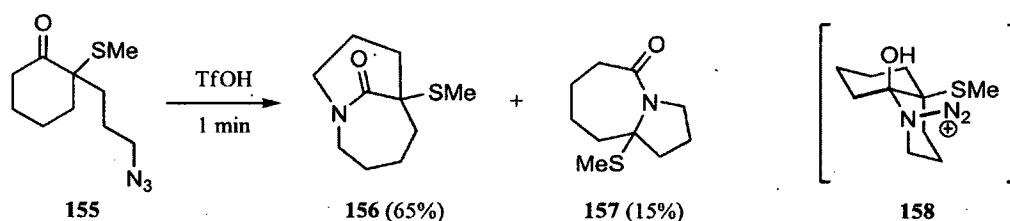


Schéma 23.

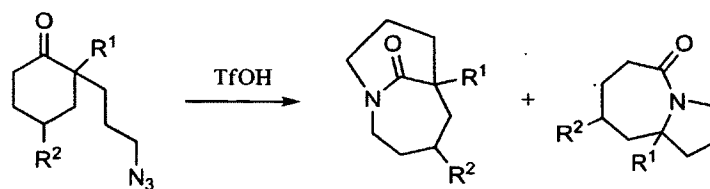
Dans un second article, les auteurs ont démontré que le rôle stabilisateur que joue le cycle aromatique peut être transposé à un atome de soufre.<sup>17c</sup> L'effet stabilisateur que peut apporter un atome de soufre en position α de la cétone est bien démontré par les résultats obtenus suite au traitement de la molécule **155** avec de l'acide triflique (schéma 24). Afin d'obtenir le composé ponté **156**, il est évident que la branche comportant l'azoture doit d'abord adopter une orientation axiale pour mener à l'intermédiaire

**158** ayant deux cycles fusionnés de stéréochimie *syn*, comme le mentionnent les auteurs. Ensuite, ces derniers proposent que, lorsque le cation diazonium se place en position 1,3-diaxiale par rapport au groupement soufré, il serait stabilisé par interaction avec les doublets libres de l'atome de soufre.



**Schéma 24.**

Les expériences de contrôle effectuées sur les composés **155**, **159** et **160** réalisées par ces mêmes auteurs permettent de confirmer, tout d'abord, que la présence de l'atome de soufre est nécessaire afin de favoriser la formation du lactame ponté (schéma 25). Ensuite, les résultats obtenus à partir des composés **161** et **162** montrent clairement que la branche azoture doit adopter une position axiale afin de mener aux lactames pontés **166** et **167**. En effet, lorsque les groupements thiométhyle et *t*-butyle sont en relation *trans*, la branche comportant l'azoture est obligatoirement équatoriale (voir le composé **161**) et cette orientation mène à la formation pratiquement exclusive du composé fusionné **171** de stéréochimie *anti*. Mais, lorsque les deux mêmes groupements sont en relation *cis* comme dans le composé **162**, la branche comportant l'azoture est maintenant axiale et le composé ponté **167** est formé majoritairement. Récemment, les effets stabilisateurs influençant la régiosélectivité de la réaction de Schmidt intramoléculaire discutés jusqu'à présent ont été vérifiés à l'aide de calculs théoriques.<sup>17f</sup>



155 R <sup>1</sup> = SMe et R <sup>2</sup> = H	163:168 (80 : 20)
159 R <sup>1</sup> = H et R <sup>2</sup> = H	164:169 (>5 : 95)
160 R <sup>1</sup> = Ph et R <sup>2</sup> = H	165:170 (>5 : 95)
161 R <sup>1</sup> = SMe et R <sup>2</sup> = <i>t</i> -Bu ( <i>trans</i> )	166:171 (>5 : 95)
162 R <sup>1</sup> = SMe et R <sup>2</sup> = <i>t</i> -Bu ( <i>cis</i> )	167:172 (86 : 14)

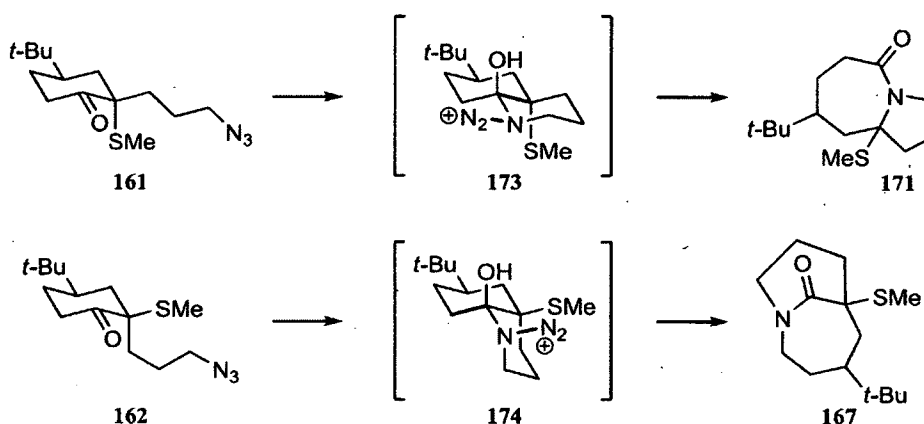


Schéma 25.

Si l'on regarde les structures décaliniques *trans* 175 du schéma 26, on peut voir que deux liens carbone-carbone sont bien alignés en position antipériplanaire par rapport au groupement partant. Théoriquement, deux produits de migration sont donc possibles, le bicyclic-5,7 fusionné 177 et le bicyclic-5,6 fusionné *trans* 179. Pour un système décalinique *cis*, trois produits de migrations sont possibles, soit le bicyclic-5,7 fusionné 177, le bicyclic ponté 183 et le bicyclic-5,6 fusionné *cis* 185. Jusqu'à présent, la discussion a été concentrée sur la formation relative des produits 177 et 183 provenant chacun de la migration d'un lien carbone-carbone situé en position  $\alpha$  de l'atome d'oxygène. La raison pour laquelle les produits de réarrangement bicyclics *trans* 179 et *cis* 185, ceux-là provenant de la migration d'un lien carbone-carbone situé beaucoup plus loin de l'atome d'oxygène, n'ont jamais été observés, est que l'état de transition de ces migrations ne possède pas l'effet de stabilisation dû à la participation et l'effet donneur des doublets libres de l'atome d'oxygène.

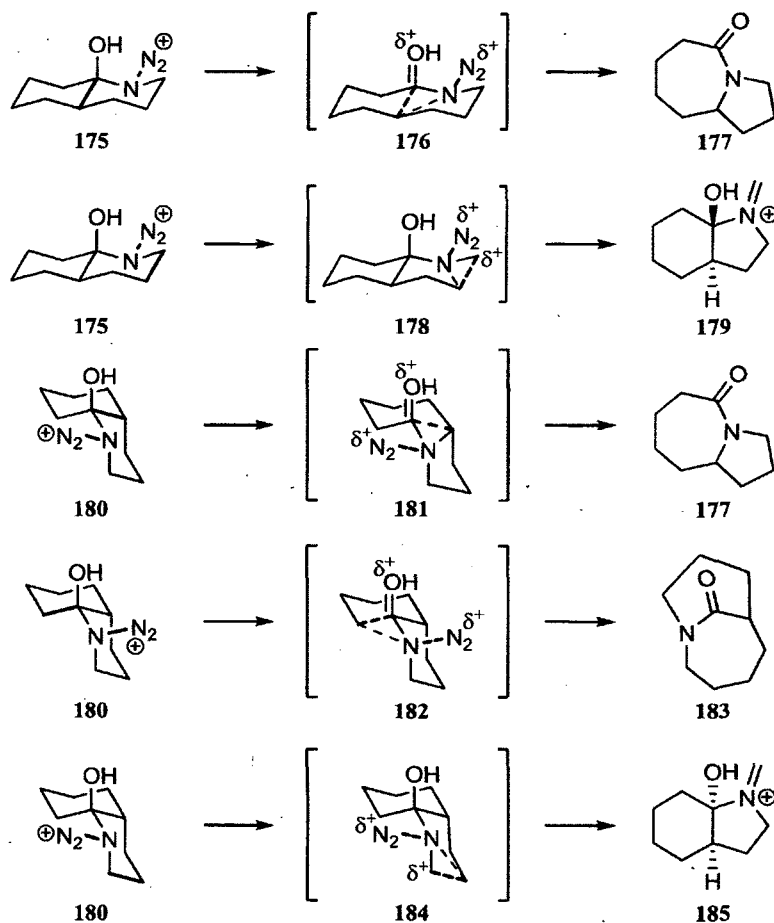


Schéma 26.

Bien que les produits **179** et **185** soient moins stabilisés que les composés **177** et **183**, serait-il possible de déterminer des conditions réactionnelles permettant leur formation? Au chapitre suivant sera présentée l'étude de la régiosélectivité du réarrangement photochimique de *N*-mésoxyllactames. Cette réaction est semblable au réarrangement de Schmidt intramoléculaire, et c'est d'ailleurs la régiosélectivité de formation des produits de migrations **187** et **188**, analogues aux composés moins stabilisés **179** et **185** de l'exemple précédent, qui sera à l'étude (schéma 27).

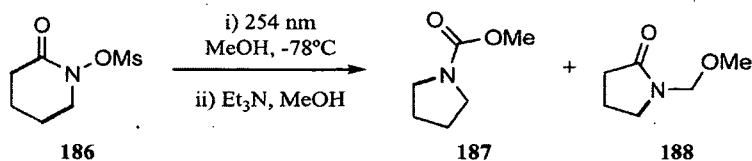


Schéma 27.

## CHAPITRE 1 : ÉTUDE DE LA RÉGIOSÉLECTIVITÉ DU RÉARRANGEMENT DE *N*-MÉSYLOXYLACTAMES

### 1.1. Les réarrangements photochimiques de *N*-chloro et *N*-métyloxy lactames

Le réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames a été découvert en 2006 par Alexandre Drouin, alors étudiant à la maîtrise sous la direction du professeur Jean Lessard.<sup>4a</sup> Alors qu'il étudiait la réactivité des radicaux amidyles, Alexandre a tenté d'effectuer l'addition du radical formé à partir d'un *N*-chlorolactame, dans sa configuration électronique  $\Pi_N$ , sur un alcène afin d'obtenir les produits de cyclisation 5-exo-trig **191** et/ou 6-endo-trig **190** (schéma 28). Ces composés n'ont toutefois pas été observés à la suite de l'irradiation de la molécule de départ **189** avec de la lumière ultraviolette à 254 nm. Deux produits ont tout de même pu être isolés, soit le chlorure de carbamoyle **192** et le lactame **193**.

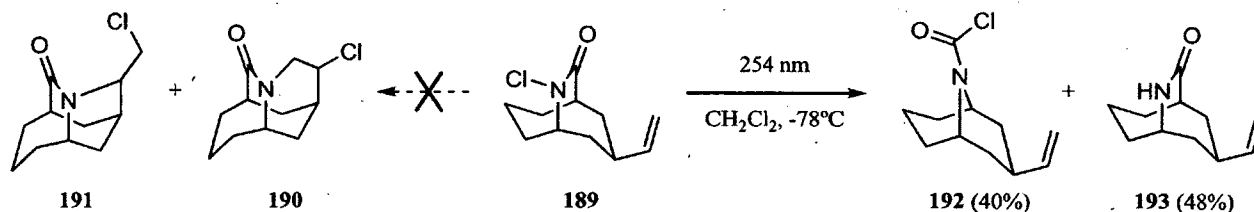


Schéma 28.

La formation de **193** n'était pas surprenante, puisque dans ces conditions, le radical amidyle formé et/ou l'atome de chlore peuvent effectuer l'arrachement d'un hydrogène du solvant et/ou d'une autre molécule présente dans le milieu réactionnel afin de former le lactame parent par des réactions en chaîne.<sup>19</sup> La création du produit **192**, par contre, était très intéressante puisqu'un tel réarrangement à partir d'un lactame *N*-chloré n'avait jamais été observé. Le seul exemple connu de contraction de cycle de lactames *N*-substitués à ce moment avait été rapporté par Edwards et collaborateurs comme une réaction secondaire survenue lors de l'irradiation de dérivés *N*-métyloxy lactames.<sup>20</sup> Ce réarrangement, le seul fonctionnant sur des dérivés d'amides secondaires, peut être relié aux réarrangements plus connus de Schmidt, Lossen, Hoffmann et Curtius, qui ont été discutés dans les sections I.1. à I.4.<sup>21</sup>

Afin d'étudier en détails cette réaction de contraction de cycle, Dana K. Winter et Alexandre ont joint leurs efforts à l'occasion de leurs recherches doctorales sous la codirection des professeurs Claude Spino et Jean Lessard.<sup>4b,5</sup> Tous les résultats obtenus à la suite de leurs études ne seront pas détaillés ici. Il est cependant intéressant de noter certaines caractéristiques du réarrangement photochimique : d'abord, la réaction est stéréospécifique, donc la chiralité au carbone migrant est conservée. Ensuite, le rendement en produit de réarrangement varie en fonction de la substitution au carbone migrant et, finalement, une quantité non-négligeable du lactame parent est formée dans la très grande majorité des cas.

D'un point de vue mécanistique, un état excité **195** du *N*-chlorolactame de départ **194** (soit un état excité électronique, soit un état vibrationnel hautement énergétique résultant d'un croisement intersystème<sup>22</sup>) serait formé sous l'action de la radiation ultraviolette (schéma 29).<sup>4b,5</sup> Selon une première hypothèse, cet état excité pourrait mener à une paire d'ions **199** (cation *N*-acylium **199a** et anion chlorure) via une migration-[1,2] du carbone concertée avec le départ de l'ion chlorure. Il y aurait une compétition entre cette migration concertée et le bris homolytique du lien N-Cl pouvant conduire à la formation du lactame parent **197** via le radical amidyle **196a** et l'atome de chlore tel que mentionné précédemment.<sup>19</sup> En d'autres mots, il y aurait deux surfaces réactionnelles accessibles dans l'état excité **195**. Une autre hypothèse mécanistique serait que là seule réaction accessible dans l'état excité **195** soit le bris homolytique du lien N-Cl formant la paire de radicaux **196** (radical amidyle **196a** et Cl•) dans une cage de solvant.<sup>23</sup> De cette paire de radicaux dans une cage de solvant, deux chemins seraient accessibles pour mener au cation *N*-acylium **199a** et à l'anion chlorure : soit une migration-[1,2] du carbone concertée avec un transfert mono-électronique (SET pour *single electron transfer*), soit un SET suivi de la migration-[1,2]. Cette deuxième voie est moins probable que la première puisqu'un mécanisme par étape procéderait via un intermédiaire acylnitrénium **198a** très haut en énergie.<sup>24</sup> L'intermédiaire *N*-acylium **199a** serait ensuite piégé par l'ion chlorure pour mener au chlorure de carbamoyle **200**. Finalement, le bris de la cage de solvant ou la diffusion hors-cage des radicaux **196a** et Cl• serait en compétition avec la migration-[1,2]/SET et les radicaux séparés **196a** et Cl• conduiraient à la formation du lactame parent **197** par arrachement d'hydrogène comme déjà mentionné.<sup>19</sup> Cependant, même si plusieurs expériences ont été réalisées avec comme but de déterminer le mécanisme réactionnel, ce dernier n'est pas connu précisément.



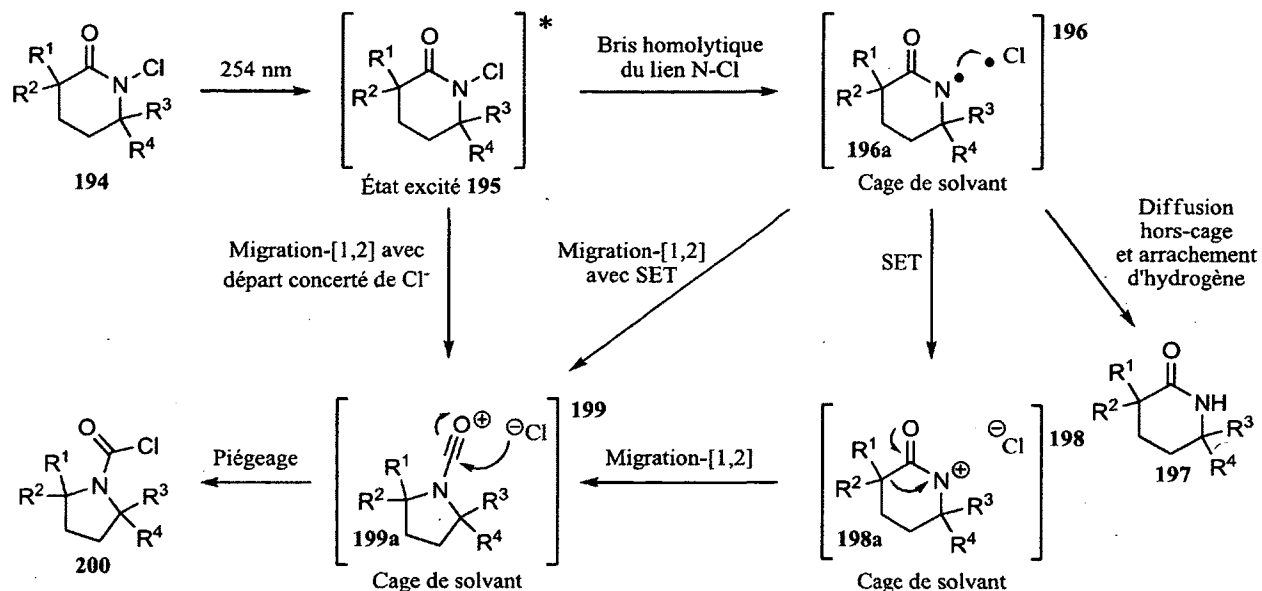


Schéma 29.

Les rendements obtenus suite au réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames sont généralement faibles.<sup>4,5</sup> Ceci peut s'expliquer par la compétition entre la migration-[1,2] (voie ionique) et l'arrachement d'hydrogène à partir du radical **196a** (voie radicalaire), ces voies mécanistiques ayant été présentées au schéma 29 et discutées au paragraphe précédent. Plusieurs expériences ont été effectuées dans l'espoir de favoriser la migration-[1,2] aux dépens de la voie radicalaire et ainsi augmenter les rendements en produit de réarrangement.<sup>4b,5a</sup>

Le changement s'étant avéré le plus bénéfique a été le remplacement de l'atome de chlore par un meilleur nucléofuge, soit un groupement mésoxy. En effet, en plus de conserver les mêmes avantages que le réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames, le réarrangement photochimique de *N*-mésoxylactames donne des rendements en produits de contraction de cycles nettement plus élevés (schéma 30).<sup>5,6</sup>

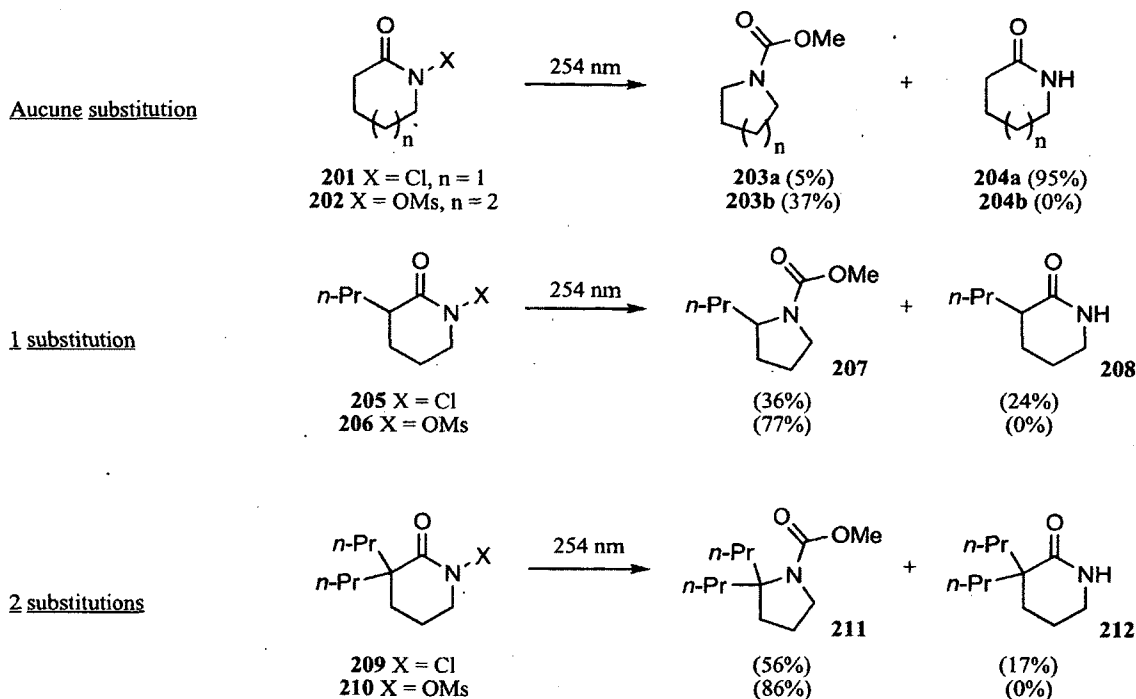
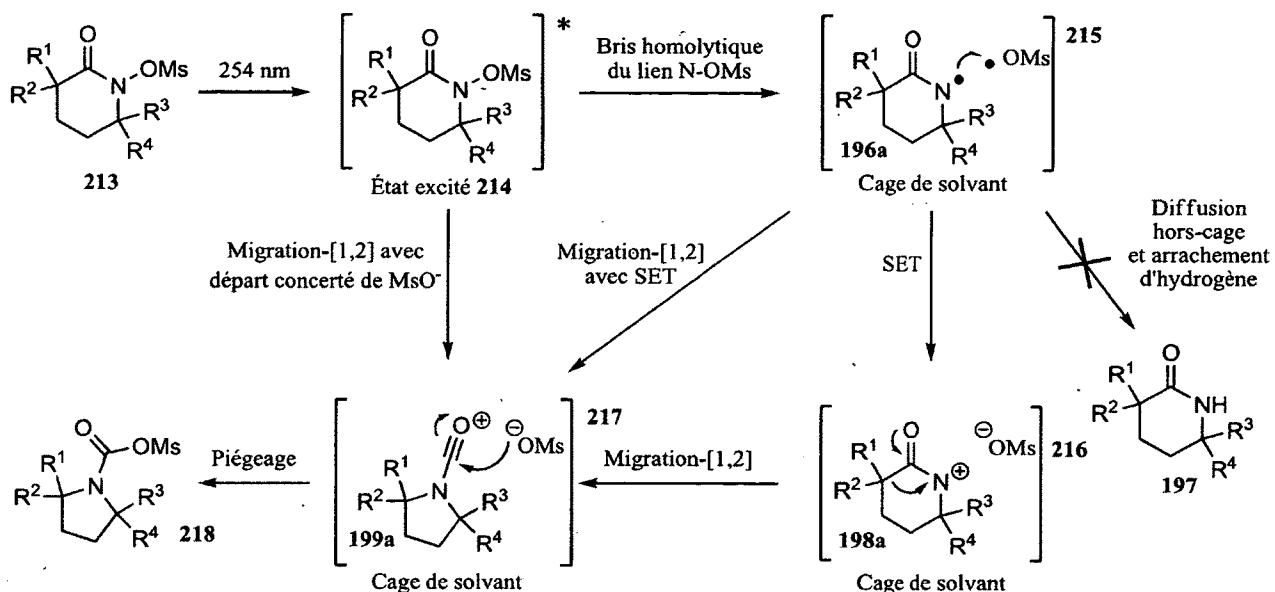
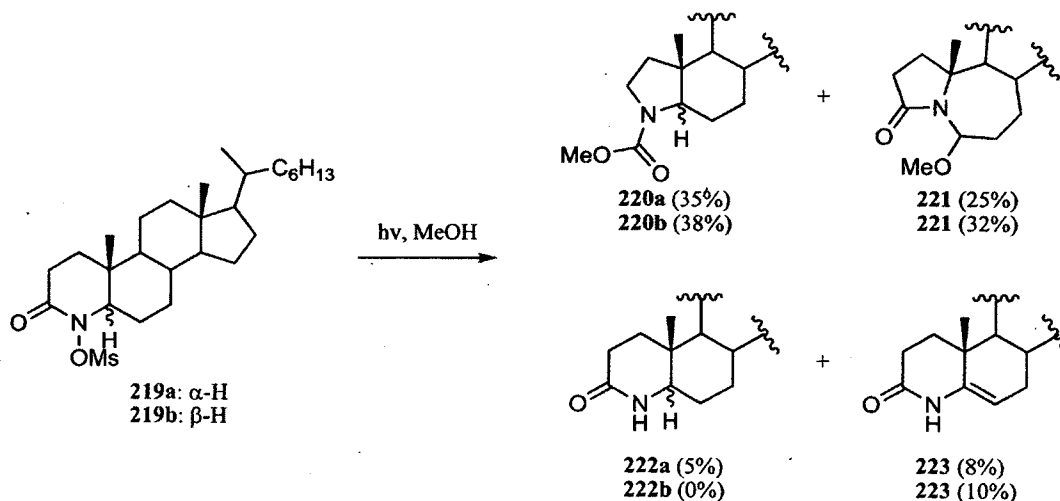


Schéma 30.

Le mécanisme du réarrangement des *N*-métyloxylactames n'est pas davantage connu que celui du réarrangement des dérivés *N*-chlorés. Les différentes voies réactionnelles présentées au schéma 31 pour les *N*-métyloxylactames sont tout à fait analogues à celles présentées au schéma 29 pour les *N*-chlorolactames et ne seront pas rediscutées ici. Il faut cependant souligner que, comme le lactame parent **197** n'a jamais été isolé dans le cas des *N*-métyloxylactames, il n'y aurait pas de diffusion des radicaux amidyle **196a** et métyloxy hors de la cage de solvant dans le cas où la réaction procéderait via le bris homolytique de la liaison N-OMs. L'évolution de cette paire de radicaux **215** conduirait à des produits de décomposition de la partie lactame qui n'ont pu être isolés et identifiés. Un indice pour la formation de tels produits est que les bilans de masse en produits bruts correspondent aux quantités attendues, mais les rendements en produits désirés sont plus faibles (tableau 1).



Comme mentionné précédemment, un exemple de contraction de cycle de *N*-mésyloxylactames avait déjà été publié.<sup>3c</sup> En effet, le groupe d'Edwards a observé la formation des produits de contraction de cycle **220a** et **220b** lorsque les dérivés mésylés **219a** et **219b** ont été irradiés avec de la lumière ultraviolette à 254 nm (schéma 32).



En plus d'avoir isolé de très petites quantités du lactame parent **222a** et du produit d'élimination **223**, il est important de noter la présence d'un nouveau produit de contraction de cycle : **221**. À la différence des composés généralement observés, où il y a eu migration du carbone 3 du lactame *N*-substitué, celui-ci provient de la migration du carbone 5. Cette migration est possible puisque le lien C5-C6 est bien aligné avec l'orbitale anti-liante du lien azote-oxygène, tout comme l'est le lien C2-C3 (figure 3).

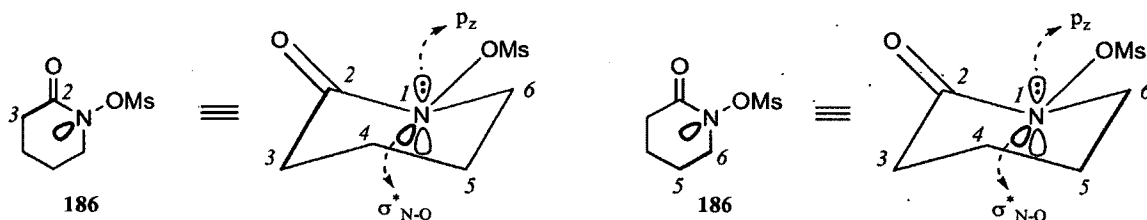
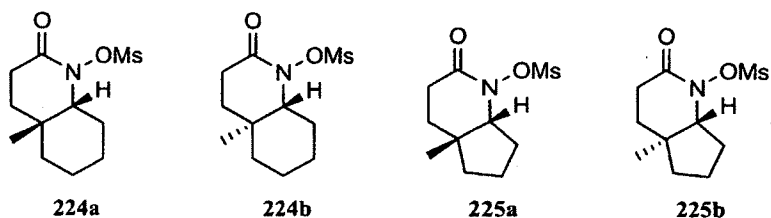


Figure 3. Alignements orbitales pour la migration des carbones 3 et 5.

Toutefois, aucun produit provenant de la migration du carbone 5 n'avait été observé lors de l'étude du réarrangement des *N*-mésoxylactames vus jusqu'ici, à l'exception de ceux étudiés par Edwards et ses collaborateurs, et du réarrangement des *N*-chlorolactames. À la lumière de ces différences de régiosélectivité, une étude des facteurs régissant la régiosélectivité du réarrangement photochimique de lactames *N*-mésylés a été entreprise.

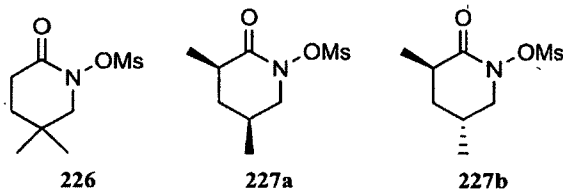
## 1.2. Étude de la régiosélectivité<sup>6b</sup>

Les résultats obtenus par Edwards et ses collaborateurs ont été analysés dans le but de déterminer quels facteurs pouvaient influencer la régiosélectivité du réarrangement. Tout d'abord, on remarque que les composés **219a** et **219b** sont des molécules bicycliques fusionnées par le lien C5-C6 (schéma 32). Il est possible que cette structure bicyclique induise une certaine rigidité et permette un meilleur alignement du lien C5-C6 avec l'orbitale antiliante du lien N-O (figure 3). Afin d'étudier cet effet, les composés **224a**, **224b**, **225a** et **225b** ont été synthétisés (figure 4).



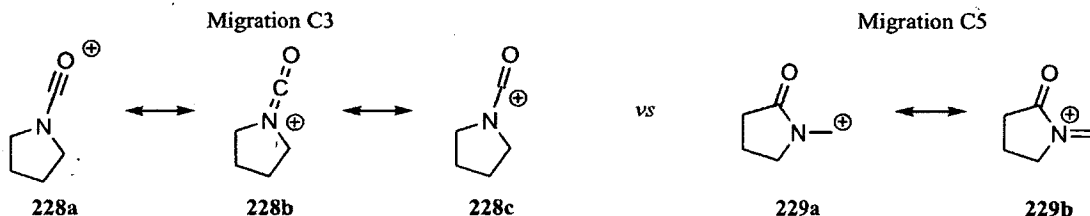
**Figure 4.** *N*-Mésyloxylactames **224a**, **224b**, **225a** et **225b**.

Également, on constate que les composés **219a** et **219b** possèdent un centre quaternaire à la position C5 (schéma 32). Si l'effet est le même que pour la migration du carbone 3, l'aptitude à migrer devrait augmenter en fonction de la substitution. Les molécules **226**, **227a** et **227b** ont été fabriquées afin d'obtenir des informations relativement à l'effet de la substitution sur l'aptitude à migrer du carbone 5 (figure 5).



**Figure 5.** *N*-Mésyloxylactames **226**, **227a** et **227b**.

Un autre facteur pouvant influencer la régiosélectivité peut être identifié si l'on regarde de plus près les différentes formes limites de résonance des intermédiaires formés suite à la migration du carbone 3 ou du carbone 5 (figure 6). Dans le cas du réarrangement par le carbone 3, on remarque une forme limite de résonance stabilisante qui implique un doublet libre de l'atome d'oxygène du carbonyle. Une telle stabilisation est inexistante dans le cas de la migration du carbone 5.



**Figure 6.** Formes limites de résonance des intermédiaires de réaction.

On peut donc envisager qu'une plus grande substitution au carbone 6 permettrait une plus grande stabilisation de la charge positive formée suite à la migration du carbone 5. Les composés **219a** et **219b** possédant un centre secondaire à cet endroit peuvent bénéficier d'une plus grande stabilisation que tous les substrats ayant été synthétisés à ce jour pour l'étude du réarrangement photochimique, puisqu'aucun ne possède de substitution à cet endroit. L'étude de la stabilisation d'une charge positive au carbone 6 a été entreprise avec la synthèse des composés **230**, **231**, **232** et **233** (figure 7). Avant de discuter des résultats obtenus suite aux réarrangements photochimiques, les synthèses de ces substrats seront présentées.

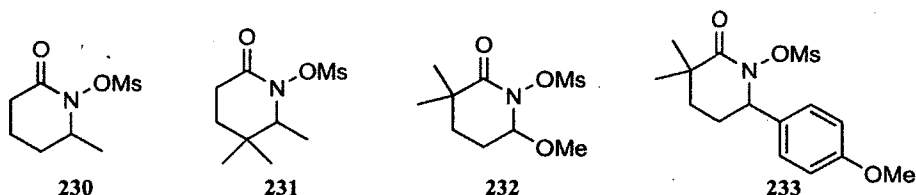


Figure 7. *N*-Mésyloxylactames **230**, **231**, **232** et **233**.

### 1.2.1. Synthèse des substrats

La synthèse des composés **224a** et **224b** débute avec la formation de l'imine benzylique de la 2-méthylcyclohexanone (schéma 33). À la suite d'une simple évaporation, l'imine non-purifiée **235a** est agitée avec de l'acrylate de méthyle pendant plusieurs jours pour mener au céto-ester **236**.<sup>25</sup> Cette addition de Michael pour mener au céto-ester **236** procède via une tautomérisation de l'imine benzylique **235a** en l'énamine la plus substituée **235b**.<sup>26</sup>

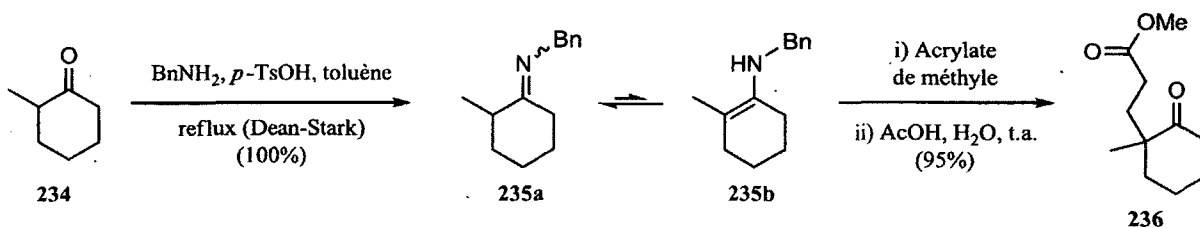


Schéma 33.

L'oxime **237** a par la suite été formée dans des conditions standard et cette dernière a été réduite à l'aide de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  en présence d'acide. Les hydroxylamines résultantes n'ont pas été isolées, ayant effectué

une cyclisation *in situ* sur l'ester méthylique pour mener aux composés bicycliques **238a** et **238b** (schéma 34). Deux conditions de réduction ont été testées, une première utilisant du HCl sec dans le méthanol comme acide, et une seconde où la réaction a été réalisée dans l'acide acétique glacial. Dans le premier cas, même si l'ajout d'un indicateur dans le milieu réactionnel aidait à l'ajustement du pH, les rendements en produits désirés étaient très variables compte tenu du fait que le  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  se dégrade lorsque la solution est trop acide.<sup>27</sup> Lorsque la réaction a été effectuée dans l'acide acétique glacial, très peu d'impuretés ont été produites, la réaction est devenue plus rapide et les rendements en produits désirés ont augmenté.

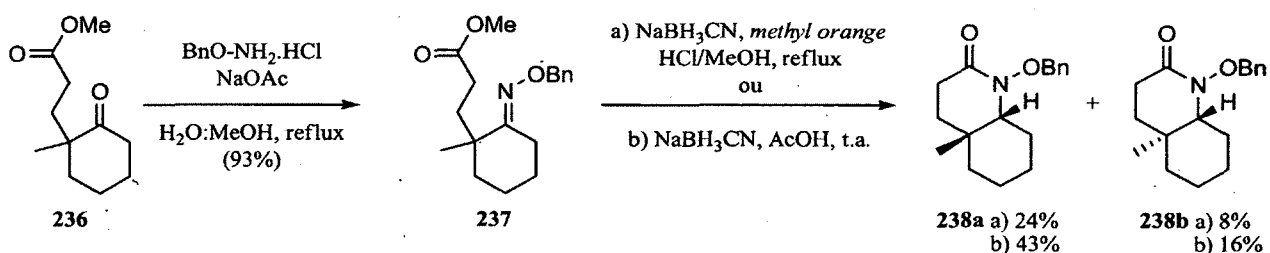


Schéma 34.

La réduction de l'oxime **237** est légèrement diastéréosélective en faveur du produit **238a**. Cette sélectivité peut s'expliquer par le fait que la réduction a procédé sur la face la moins encombrée du carbonyle (schéma 35). En effet, la chaîne latérale portant le groupement ester bloque la face du dessous, la réduction a donc eu lieu via une attaque équatoriale. Les produits **238a** et **238b** ont pu être séparés à la suite d'une série de chromatographies éclair sur colonne de gel de silice.

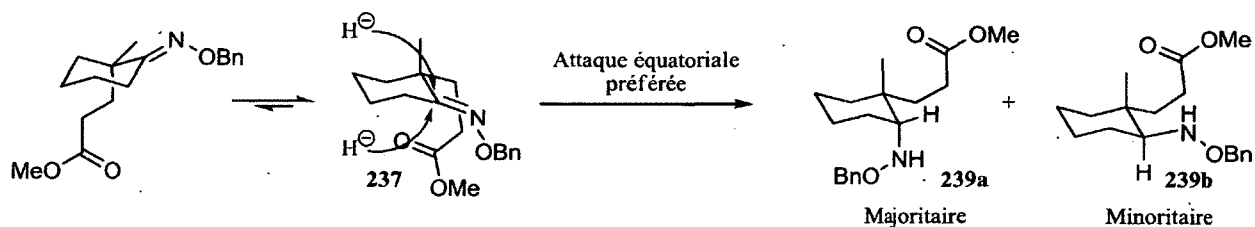


Schéma 35.

Ensuite, l'hydrogénolyse des groupements benzyle a été effectuée avec de bons rendements pour chacun des diastéréoisomères (schéma 36). Les acides hydroxamiques cycliques **240a** et **240b** ainsi formés ont ensuite été métylés dans des conditions standard pour mener aux composés **224a** et **224b** (schéma 36).

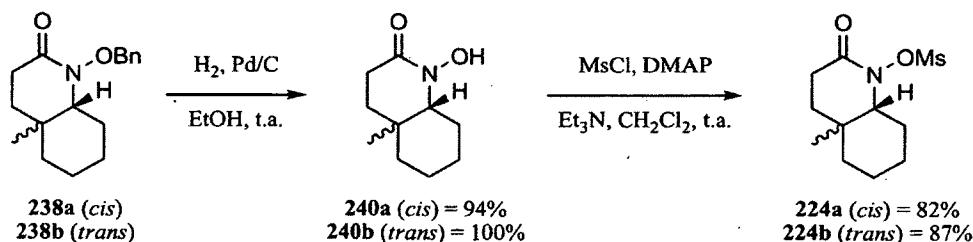


Schéma 36.

Les composés **225a** et **225b** ont été synthétisés par Samuel Aubert-Nicol, alors stagiaire d'été sous ma supervision dans le laboratoire, en utilisant la stratégie présentée ci-dessus pour la synthèse des mésylates **224a** et **224b**. Bien que la 2-méthylcyclopentanone **242** soit disponible commercialement, elle a été préparée en deux étapes à partir du β-céto-ester **241** (schéma 37). L'imine benzylique **243** fabriquée à partir de la 2-méthylcyclopentanone **242** a ensuite réagi avec de l'acrylate de méthyle pour mener au produit d'addition de Michael **244**.<sup>25</sup>

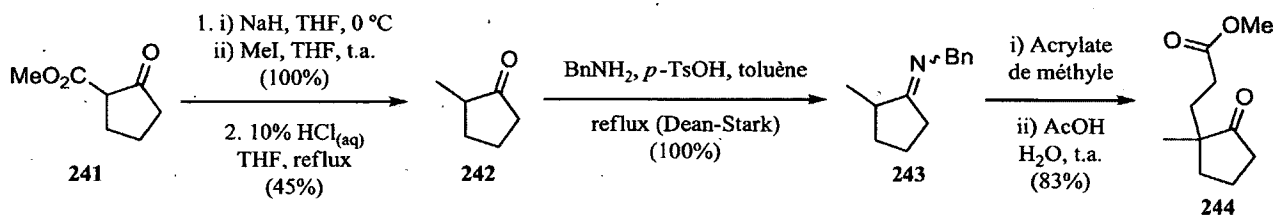


Schéma 37.

L'oxime **245** a ensuite été formée dans des conditions standard avant d'être réduite à l'aide du NaBH<sub>3</sub>CN dans l'acide acétique à 80 °C pour mener aux *N*-benzyloxylactames **246a** et **246b** (schéma 38). Le chauffage à l'étape de la réduction est nécessaire pour assurer la cyclisation complète de l'hydroxylamine intermédiaire menant au bicyclic *trans* **246b**. Les composés **225a** et **225b** ont ensuite été formés suite à l'hydrogénéolyse des groupements benzyles et à la mésylation des acides hydroxamiques cycliques **247a** et **247b** (schéma 38).



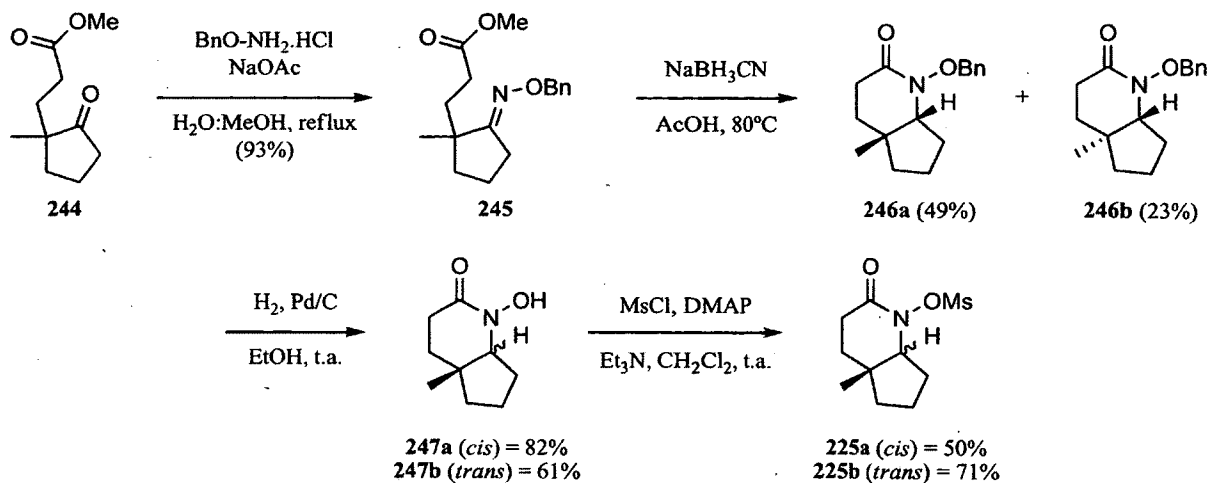


Schéma 38.

Cette stratégie de synthèse a également été appliquée à la formation des produits **226**, **230** et **231**. Pour ce qui est de **226**, on remarque que la séquence formation de l'imine/addition de Michael n'a pas très bien fonctionné (schéma 39). Une raison pour le bas rendement est la possibilité que l'aldimine **249** s'hydrolyse plus rapidement qu'une cétime. Le rendement de la réaction d'addition serait donc dépendant de la vitesse d'hydrolyse.

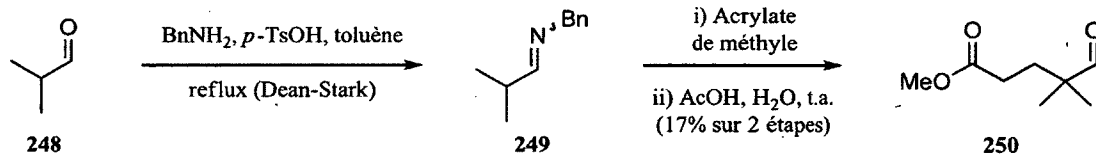


Schéma 39.

L'oxime **251** a ensuite été formée, et la réduction de cette dernière dans les conditions, utilisant du  $\text{HCl}$  sec dans le méthanol a mené à un bon rendement en *N*-benzyloxylactame **252**. Le mésylate **226** a été obtenu suite à l'hydrogénolyse du groupement benzyle suivie de la méthylation de l'acide hydroxamique cyclique **253** résultant (schéma 40).

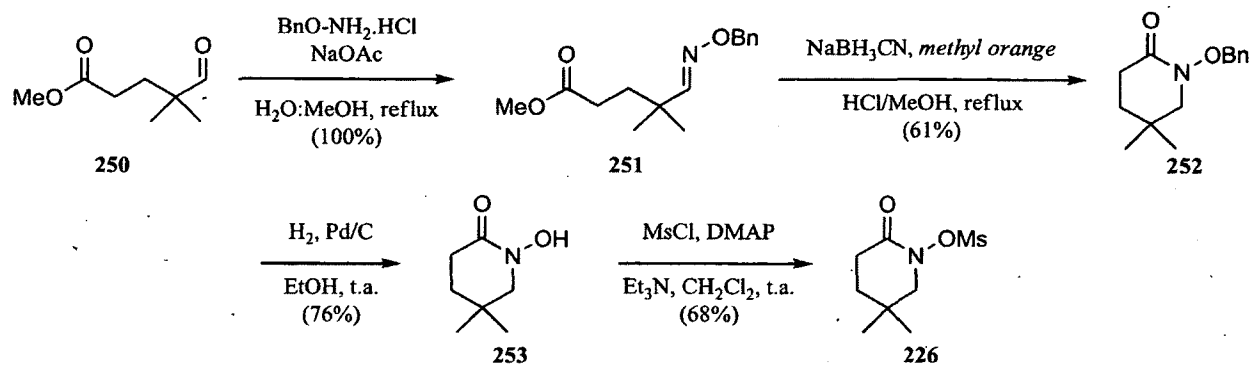


Schéma 40.

La synthèse du mésylate **231** est très semblable à celle du substrat précédent. Cette fois, la réduction de l'oxime a été effectuée dans l'acide acétique. Un excellent rendement en *N*-benzyloxylactame **258** a été obtenu par cette méthode (schéma 41). Par ailleurs, une moyenne de 95% de rendement par étape a été maintenue pour les quatre dernières réactions de la synthèse.

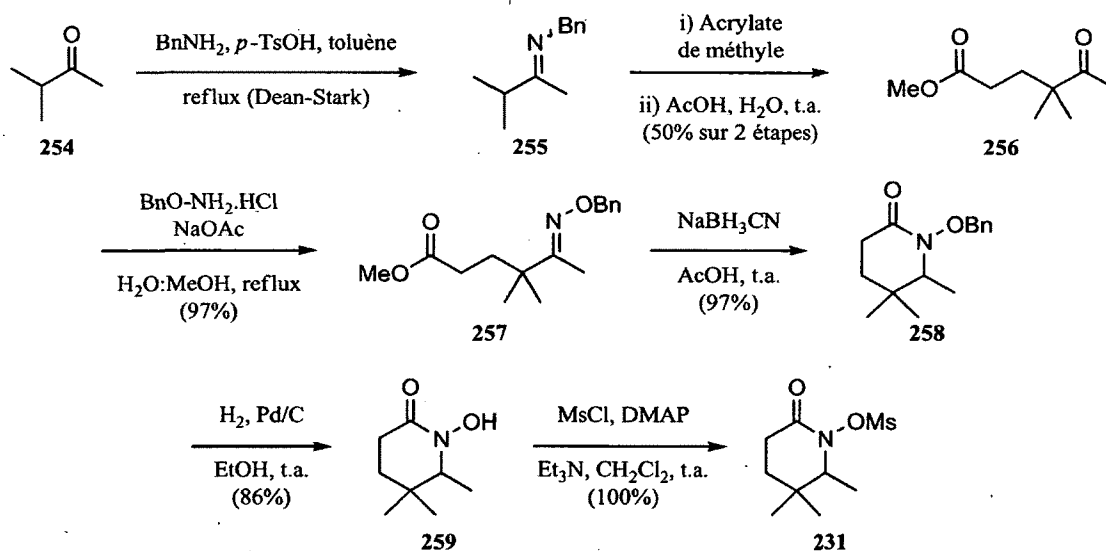
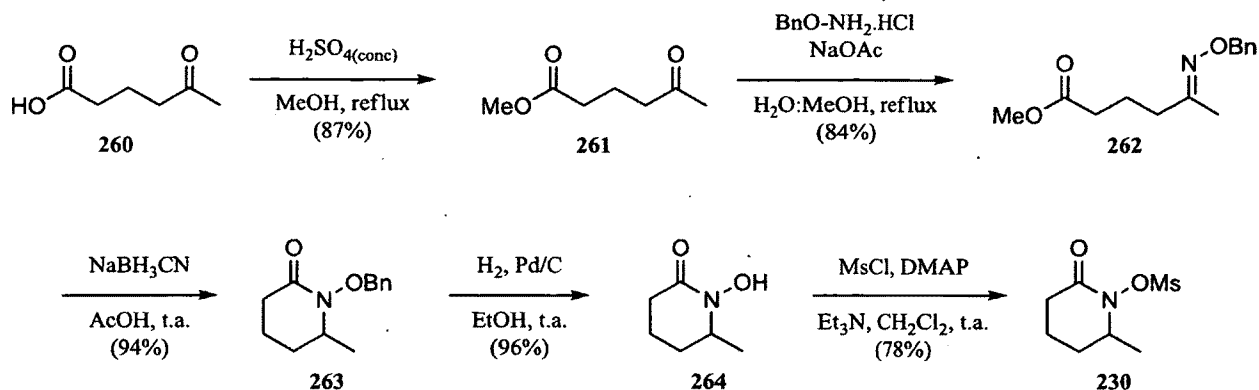
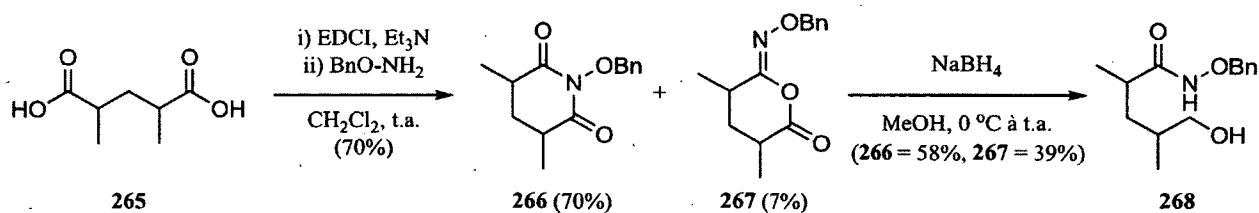


Schéma 41.

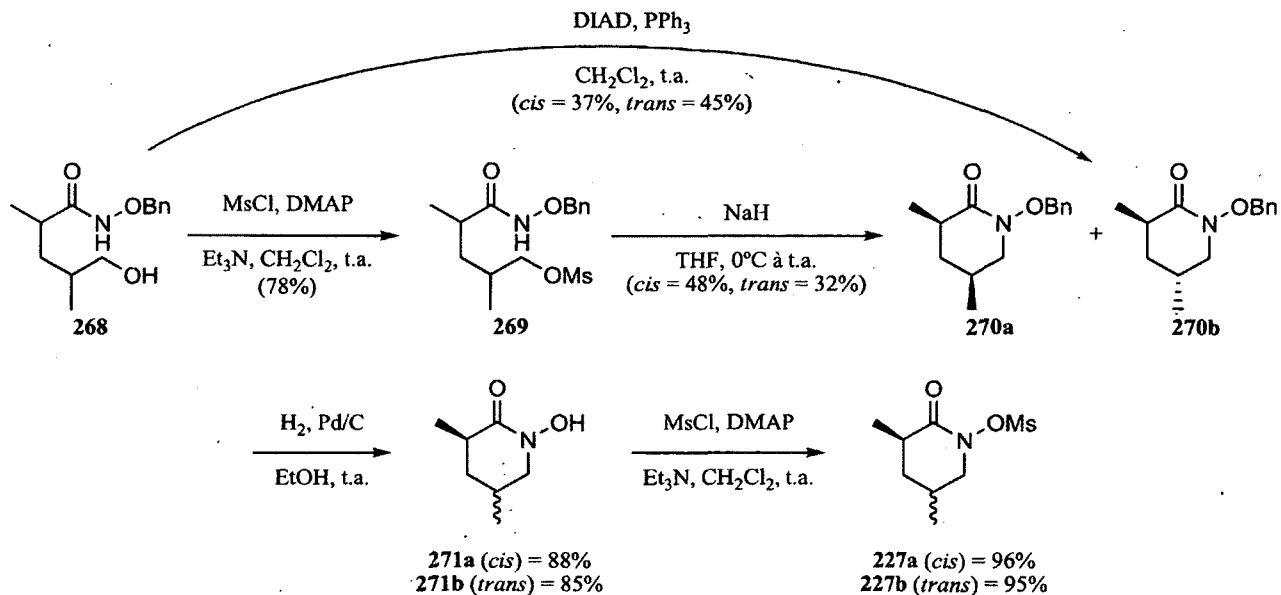
Le dernier substrat à avoir été formé à l'aide de cette méthode est le mésylate **230** (schéma 42). Cette synthèse débute différemment avec la formation du céto-ester **261** à partir de l'acide 5-oxohexanoïque **260** à l'aide d'une estérification de Fisher. Ici, une très bonne moyenne de 88% de rendement par étape a été maintenue pour la séquence de cinq transformations.



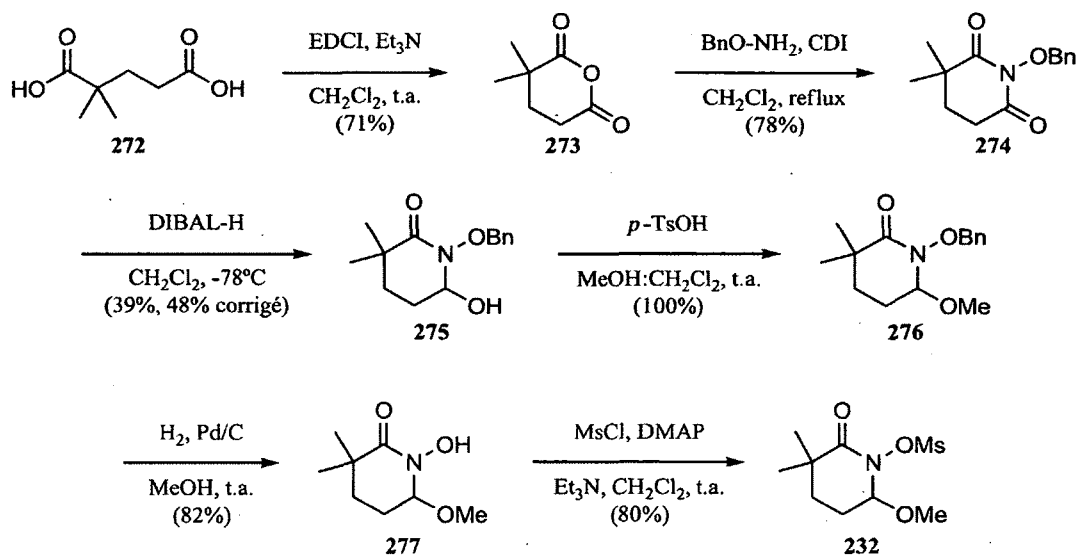
La synthèse des produits **227a** et **227b** débute avec la formation du *N*-benzyloxyimide **266** à partir de l'acide 2,4-diméthylpentanedioïque **265** (schéma 43). Dans ces conditions, le produit **267**, issu d'une cyclisation par l'atome d'oxygène plutôt que par l'atome d'azote, est également observé. Toutefois, les deux composés peuvent être réduits à l'aide de  $\text{NaBH}_4$  pour mener à l'alcool **268** (schéma 43).



L'alcool **268** peut être transformé en *N*-benzyloxylactames **270a** et **270b** en utilisant un protocole en deux étapes, soit une méthylation de l'alcool suivie d'une cyclisation en milieu basique, ou encore un protocole en une étape consistant en une fermeture de cycle par réaction de Mitsunobu (schéma 44).<sup>28</sup> Dans le premier cas, les produits **270a** et **270b** sont obtenus avec des rendements globaux de 37% et 25% respectivement, alors que le processus en une étape mène à des rendements légèrement supérieurs de 37% et 45%. Après l'hydrogénéolyse des groupements benzyle, les acides hydroxamiques cycliques **271a** et **271b** ont été méthylés dans les conditions standards pour mener aux substrats **227a** et **227b** (schéma 44).



La synthèse du produit **232** s'amorce avec la formation de l'anhydride cyclique **273** à partir de l'acide 2,2-diméthylpentanedioïque **272** (schéma 45). L'anhydride **273** est ensuite transformé en *N*-benzyloxyimide **274** et ce dernier subit une réduction simple à l'aide de DIBAL-H à basse température pour mener au composé **275**.



Par la suite, l'alcool est échangé par un groupement méthoxy en condition acide. L'hydrogénolyse du groupement benzyle est effectué l'aide d'hydrogène et d'un catalyseur de palladium et l'acide hydroxamique **277** est méthyli dans les conditions usuelles pour mener au composé **232** (schéma 45).

Pour terminer, le substrat **233** a été synthétisé en quatre étapes à partir de l'anhydride cyclique **273** (schémas 46 et 47). L'ouverture de ce dernier est réalisée par l'addition du bromure de 4-(méthoxy)phénylmagnésium sur le carbonyle le moins encombré pour mener à l'acide carboxylique **278**. Lorsque ce produit a été traité dans des conditions de couplage, le *N*-benzyloxylactame **279** a été formé directement. Dans ces conditions, la *O*-benzyloxyhydroxamine peut se condenser sur la cétone pour former l'oxime **280a** correspondante.

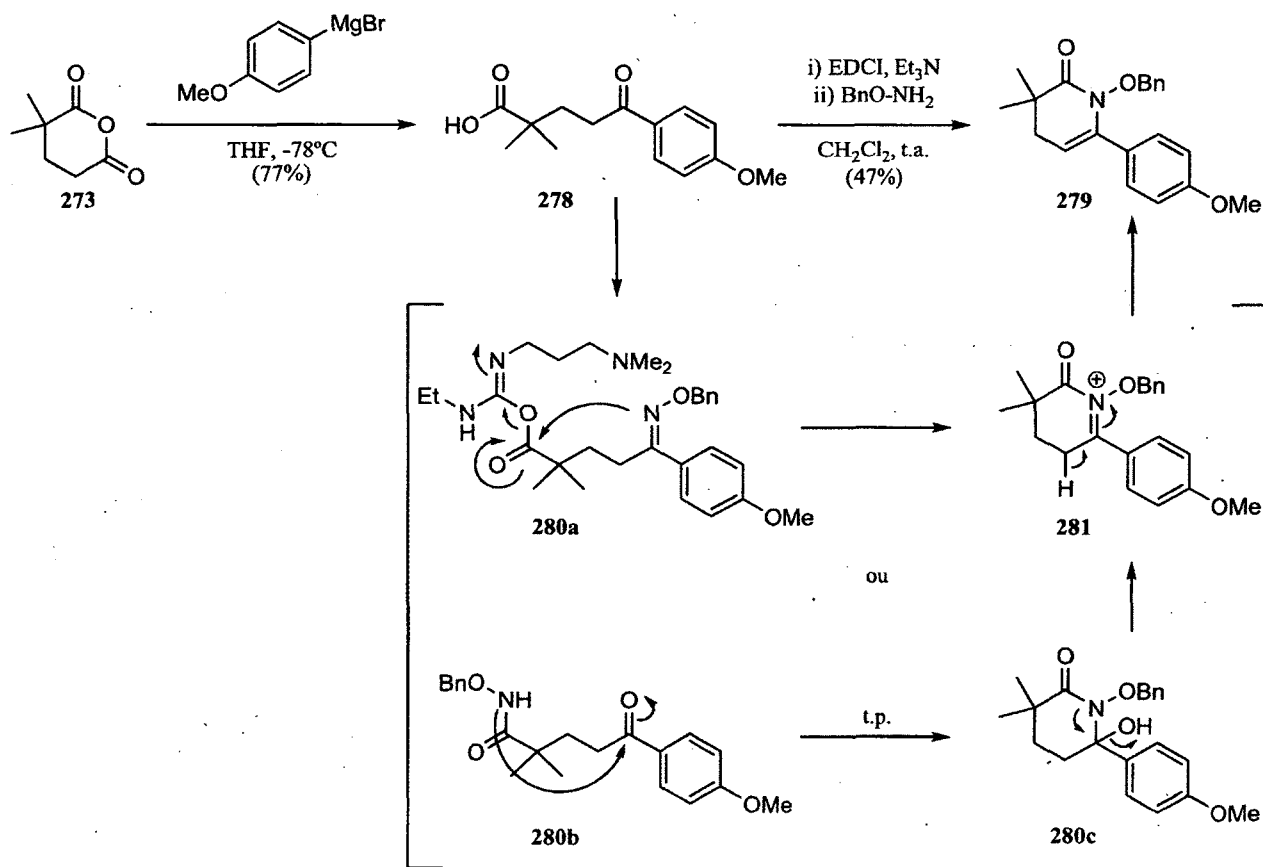


Schéma 46.

Ensuite, cette dernière peut s'additionner sur le carbonyle de l'acide carboxylique activé. L'élimination d'un proton vient ensuite générer la molécule **279** (schéma 46). Un autre mécanisme pouvant mener au

composé **279** débiterait avec l'addition de la *O*-benzylhydroxylamine sur l'acide activé. L'acide hydroxamique **280b** ainsi formé peut ensuite condenser sur la cétone pour mener à l'ion acyliminium **281**. Ce dernier peut mener à la molécule **279** suite à l'élimination d'un proton.

La liaison double et le groupement benzyle ont été réduits à l'aide d'hydrogène et d'hydroxyde de palladium (schéma 47). L'acide hydroxamique cyclique **282** a ensuite été métylé pour mener au produit **233**.

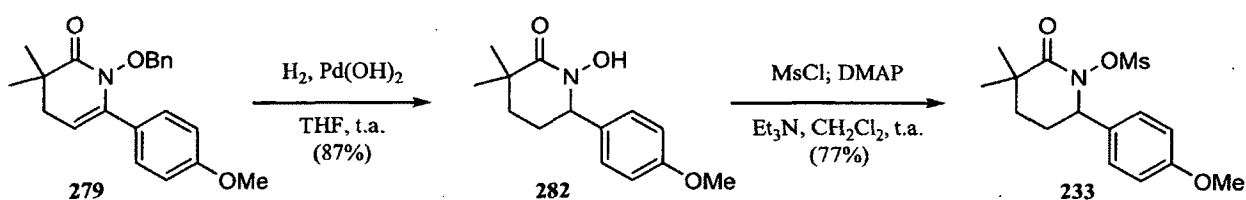


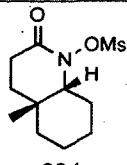
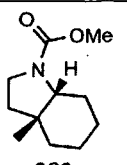
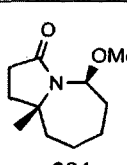
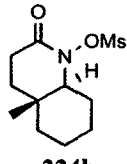
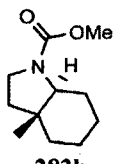
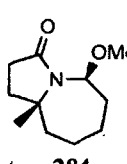
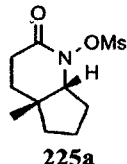
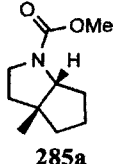
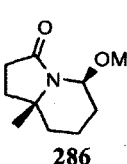
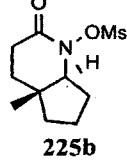
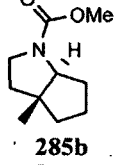
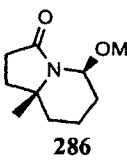
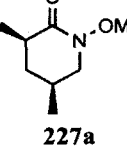
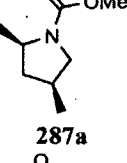
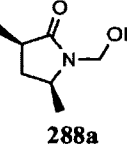
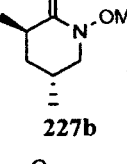
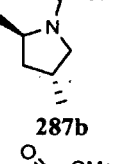
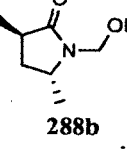
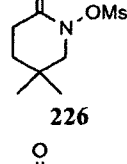
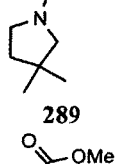
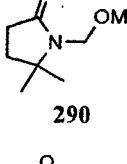
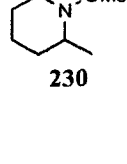
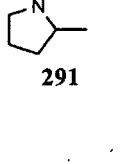
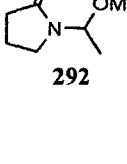
Schéma 47.

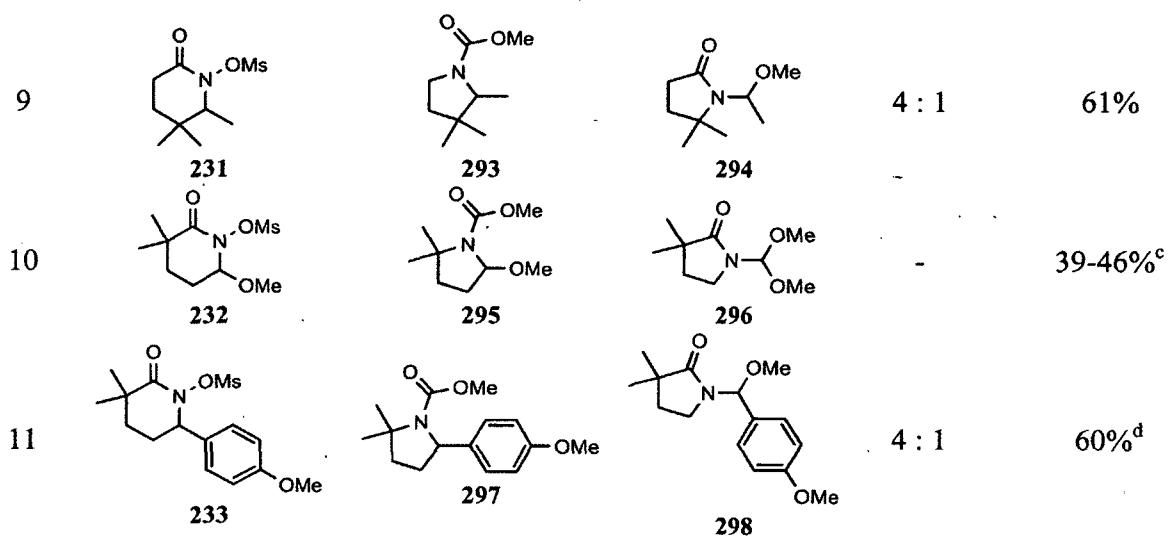
Les synthèses des différents substrats nécessaires à l'étude de la régiosélectivité du réarrangement photochimique de *N*-métyloxylactames ayant été présentées, les résultats obtenus suite à l'irradiation avec de la lumière ultraviolette à 254 nm de ces différentes molécules sont présentés et discutés à la prochaine section.

### 1.2.2. Résultats des réarrangements photochimiques et discussion

Dans le tableau 1 sont représentés les résultats obtenus suite au réarrangement photochimique des substrats **224a** à **227b** et **230** à **233**, dont la synthèse a été décrite précédemment. D'abord, l'irradiation des composés bicycliques **224a** et **224b** a menée à des résultats très intéressants.

**Tableau 1.** Réarrangement photochimique de *N*-mésoxylactames.

Entrée	<i>N</i> -Mésoxylactame	Produit C3	Produit C5	Ratio C3/C5 <sup>a</sup>	Rendement <sup>b</sup>
1	 <b>224a</b>	 <b>283a</b>	 <b>284</b>	3 : 1	73%
2	 <b>224b</b>	 <b>283b</b>	 <b>284</b>	1 : 1	69%
3	 <b>225a</b>	 <b>285a</b>	 <b>286</b>	3 : 1	67%
4	 <b>225b</b>	 <b>285b</b>	 <b>286</b>	1 : 3	73%
5	 <b>227a</b>	 <b>287a</b>	 <b>288a</b>	100 : 0	52%
6	 <b>227b</b>	 <b>287b</b>	 <b>288b</b>	100 : 0	67%
7	 <b>226</b>	 <b>289</b>	 <b>290</b>	100 : 0	50%
8	 <b>230</b>	 <b>291</b>	 <b>292</b>	100 : 0	34%



a) Ratio C3/C5 = rendement en produit de migration C3/rendement en produit de migration C5. b) Rendements isolés et combinés des produits de réarrangement C3 et C5. c) Plage de rendements obtenus de trois essais. Rendements combinés des produits 295, 299 et 300 tous trois provenant de la migration du carbone 3. d) Rendement combiné des produits 297 et 298. Le produit 298 a été isolé dans un mélange inséparable avec le produit 301, et par analyse RMN <sup>1</sup>H il a été déterminé que le rendement de 298 est de 13% et celui de 301 est de 30%.

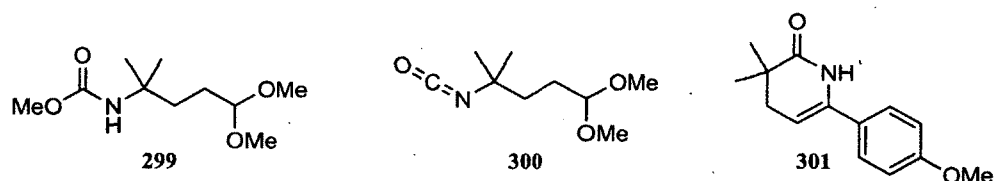


Figure 8. Composés 299, 300 et 301.

En effet, pour la première fois depuis le début de l'étude des réarrangements photochimiques de *N*-chloro et de *N*-méthyloxylactames, la migration du carbone 5 a pu être observée en plus de celle du carbone 3 (entrées 1 et 2), à l'instar des observations d'Edwards et de ses collaborateurs.<sup>3c</sup> Également, des produits provenant de la migration du carbone 5 ont été isolés suite à l'irradiation des composés 225a et 225b (entrées 3 et 4). Si l'on compare les résultats obtenus pour ces quatre substrats, on remarque une diminution du ratio C3/C5 lorsque la jonction de cycle est *trans* par rapport à lorsqu'elle est *cis* (entrée 1 vs 2 et entrée 3 vs 4). Cette diminution peut s'expliquer par la tension dans les produits finaux. Les composés bicycliques-5,6 et 5,5 de jonctions *trans* 283b et 285b sont plus tendus que leurs analogues de jonctions *cis* 283a et 285a respectivement. L'effet de la tension dans les produits finaux n'est toutefois pas assez puissant pour empêcher la formation du produit de migration C3, comme le



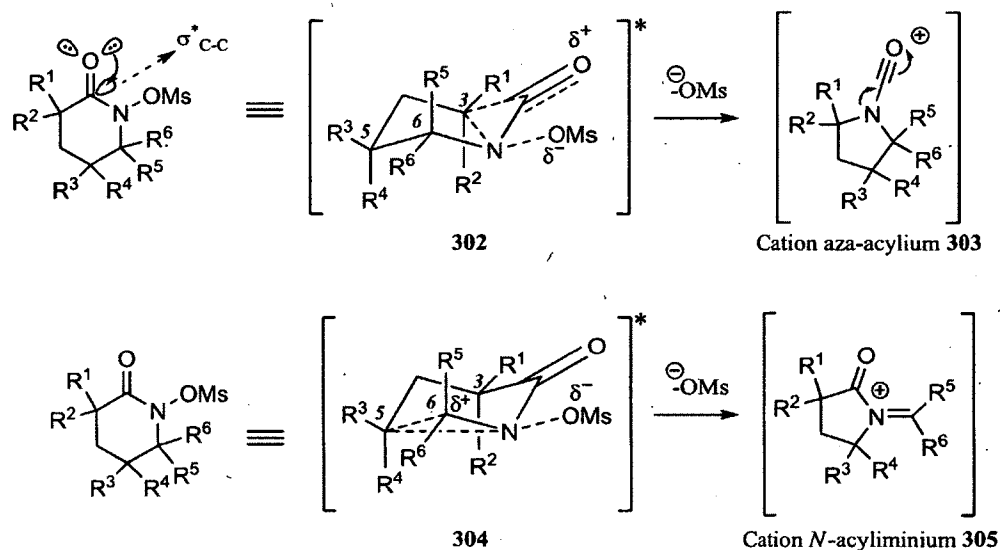
démontrent les résultats obtenus suite à l'irradiation du composé **225b**. Dans ce cas, bien que le ratio C3/C5 ait été inversé en faveur du produit de migration C5 **286**, le produit de migration C3, le bicyclic-5,5 de jonction *trans* **285b** hautement tendu, a été formé avec près de 20% de rendement.<sup>29</sup>

En plus d'être bicycliques, les substrats **224a**, **224b**, **225a** et **225b** possèdent un centre quaternaire à la position 5 et un centre tertiaire à la position 6. Les ratios C3/C5 discutés précédemment peuvent donc avoir été influencés par deux autres facteurs, soit une plus grande aptitude de migration du carbone quaternaire 5 ou encore à une meilleure stabilisation de la charge positive en développement sur le carbone 6 lors de la migration. Afin de vérifier l'influence de la substitution en C5 et en C6, les substrats monocycliques **226** à **227b** et **230** à **233** ont été soumis aux conditions réactionnelles du réarrangement photochimique (entrées 5 à 11).

Lorsque le degré de substitution est le même aux carbones 3 et 5 (carbones tertiaires), seulement le produit de migration C3 est obtenu (entrées 5 et 6). Les mésylates **227a** et **227b** ont également permis de déterminer hors de tout doute que la migration est bel et bien stéréospécifique, la stéréochimie relative aux deux centres chiraux ayant été conservée dans les carbamates **287a** et **287b**. Le fait que seule la migration du carbone 3 ait été observée dans ces deux cas n'est pas surprenant. En effet, même lorsque le carbone 3 est secondaire et que le carbone 5 est quaternaire (cf. **226** entrée 7), uniquement le carbamate **289** provenant de la migration du carbone 3 non-substitué est observé. Il est clair qu'un facteur plus important que le degré de substitution du carbone 3 détermine sa plus grande préférence à migrer.

Ce facteur est la participation des paires d'électrons du carbonyle (qui sont dans le plan de la liaison qui migre, donc bien alignées pour participer) abaissant l'énergie de l'état de transition de la migration-[1,2] et conduisant à un cation aza-acylium **303** stabilisé par résonance (schéma 48).<sup>30</sup> Cét état de transition est plus délocalisé et plus stable que le cation *N*-acyliminium **305** résultant de la migration du carbone 5 (schéma 48).<sup>31</sup> Les états de transition représentés au schéma 48 montrent que la charge positive ne se développe pas sur le carbone qui migre, mais sur l'oxygène du carbonyle pour la migration du carbone 3 et sur C6 pour la migration du carbone 5. Donc, même si C5 est quaternaire ( $R^3 = R^4 = \text{CH}_3$ ), mais que C6 est secondaire ( $R^5 = R^6 = \text{H}$ ) alors que C3 est également secondaire ( $R^1 = R^2 = \text{H}$ ), comme dans le cas du substrat **226** (entrée 7), l'état de transition de la migration du carbone 5 est moins stabilisé que celui de la migration de C3. Le seul produit isolé est alors celui provenant de la

migration de C3. Également, si C3 et C5 sont secondaires ( $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ) et que C6 est tertiaire ( $R^5 = H$  et  $R^6 = CH_3$ ), comme dans le cas du substrat **230**, le seul produit obtenu est celui provenant de la migration de C3 (entrée 8). Il aura fallu une combinaison d'un centre quaternaire en C5 ( $R^3 = R^4 = CH_3$ ) et d'un centre tertiaire en C6 ( $R^5 = H$  et  $R^6 = CH_3$ ), pour observer la formation d'un produit de migration de C5 sur un composé monocyclique dans lequel C3 est secondaire (mésylate **231**, entrée 9). Toutefois, le produit de migration C3 prédomine toujours, le ratio C3/C5 étant de 4:1.



Dans les substrats **232** et **233**, il est clair que les groupements méthoxy et *p*-méthoxyphényle offrent une bien meilleure stabilisation de la charge positive qui se développe sur C6 dans l'état de transition et de la charge positive du cation *N*-acyliminium formé (schéma 48,  $R^6 = OMe$  ou (*p*-OMe)Ph) qu'un groupement méthyle. Bien que le carbamate **295** a été difficile à isoler puisqu'il se convertissait rapidement en composés **299** et **300** suite à une réaction d'ouverture de cycle avec départ ou non du groupement méthoxy du carbamate, 39-46% de produits de migration C3 ont pu être isolés, le produit de migration C5 n'ayant jamais été observé dans le mélange brut de réaction (entrée 10)<sup>32</sup>. Toutefois, une incertitude existe à savoir si le composé **296** n'a pas été formé lors de la réaction ou bien s'il s'est dégradé rapidement. C'est dans l'espoir que les produits de migration soient plus stables que ceux obtenus à partir de **232** que le mésylate **233** a été synthétisé (entrée 11). Les composés obtenus suite au réarrangement de **233** se sont bel et bien avérés plus stables et un ratio de 4:1 des produits de migration

C3/C5 a été déterminé. Encore une fois, ce résultat montre que la préférence pour la migration du carbone 3 n'a pu être éclipsée.

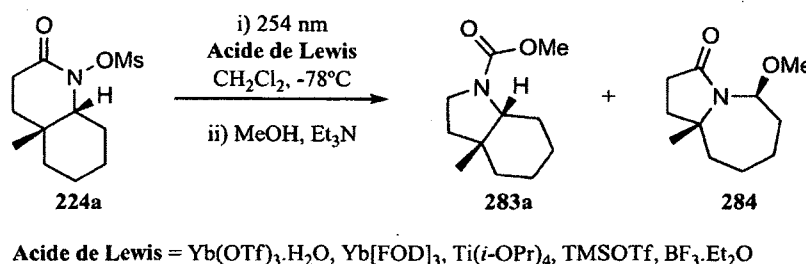
Même si le groupement *p*-méthoxyphényle aide à la migration du carbone 5 en stabilisant la charge se développant sur C6, le produit provenant de la migration du carbone 3 a été majoritairement observé. Dans ce cas, les doublets libres de l'atome d'oxygène du groupement *p*-méthoxyphényle ne sont pas figés dans l'espace. Une rotation du lien entre le carbone 6 et le cycle aromatique est possible, ce qui entraîne une perte d'entropie qui n'existe pas pour le carbonyle (schéma 48, R<sup>6</sup> = (*p*-OMe)Ph). De plus, l'orientation préférée du noyau aromatique pourrait être perpendiculaire au cycle à six membres dans l'état de transition afin de minimiser les interactions stériques entre ce dernier et le groupement méthyloxy, ce qui nuirait à la participation des paires d'électrons du groupement *p*-méthoxyphényle à la stabilisation de la charge positive se développant sur le carbone 6. On doit conclure que la charge positive n'est pas très développée à l'état de transition, donc que ce dernier est tôt et que la préférence pour la migration du carbone 3 est bel et bien associée à l'effet de donation du carbonyle.

### 1.3. Contrôler la régiosélectivité?

Ayant ciblé le facteur qui semble dominant dans la détermination de la régiosélectivité du réarrangement photochimique de *N*-méthyloxylactames, la prochaine étape était de tenter de contrôler cette régiosélectivité. Deux méthodes permettant de diminuer l'effet donneur du carbonyle ont été investiguées. La première consistait à effectuer le réarrangement en présence d'un acide de Lewis, ce dernier pouvant se coordonner à l'oxygène du carbonyle, rendant ainsi la donation d'électrons moins importante. La deuxième méthode consistait à remplacer l'atome d'oxygène du carbonyle par un atome moins apte à effectuer une donation électronique, par exemple un atome de soufre.<sup>33</sup> Le substrat bicyclique **224a** a été choisi pour ces études puisqu'il était facilement accessible et qu'un mélange des deux produits de migration était observé suite au réarrangement.

L'acide de Lewis a été ajouté en quantité stœchiométrique afin de s'assurer d'une complexation totale avec le carbonyle (schéma 49). Au total, cinq acides différents ont été utilisés : Yb(OTf)<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, Yb[FOD]<sub>3</sub>, Ti(*i*-PrO)<sub>4</sub>, TMSOTf et BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (tableau 2). Dans tous les cas, nous avons observé un temps de réaction plus élevé par rapport au réarrangement sans l'addition d'un acide de Lewis. En fait, aucune des réactions impliquant un acide de Lewis n'a été jusqu'à complétion, le produit de départ

**224a** pouvant être récupéré dans la majorité des cas alors que le réarrangement sans additif nécessite près de deux heures d'irradiation. Toutefois, aucun changement significatif dans le ratio C3/C5 n'a été observé, la préférence pour le produit de migration C3 étant conservée.



**Schéma 49.**

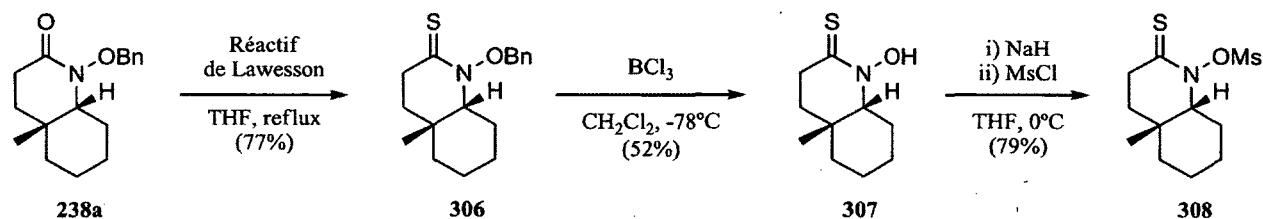
**Tableau 2.** Réarrangement photochimique de **224a** en présence d'un acide de Lewis.

Entrée	Acide de Lewis	Irradiation (h)	Ratio C3/C5 (brut)	Rdt (C3) <sup>a</sup>	Rdt (C5) <sup>a</sup>	Ratio C3/C5 (pur)	Commentaires
1	-	2.0	2.0 : 1	51%	27%	1.9 : 1	-
2	Yb(OTf) <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	3.0	2.3 : 1	33%	18%	1.8 : 1	-
3 <sup>b</sup>	Yb[FOD] <sub>3</sub>	6.0	-	-	-	-	<b>224a</b> (78%)
4	Ti( <i>i</i> -PrO) <sub>4</sub>	7.5	3.6 : 1	7%	2%	3.5 : 1	<b>224a</b> (46%)
5 <sup>c</sup>	TMSOTf	6.0	-	-	-	-	<b>224a</b> (96%)
6	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	6.5	1.8 : 1	18%	13%	1.8 : 1	<b>224a</b> (45%)

a) Rendements isolés. b) Les produits C3 **283a** et C5 **284** n'ont pu être isolés avec précision en raison de difficultés survenues lors de l'extraction liquide-liquide. c) Les produits C3 **283a** et C5 **284** n'ont pas été observés dans le spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange brut.

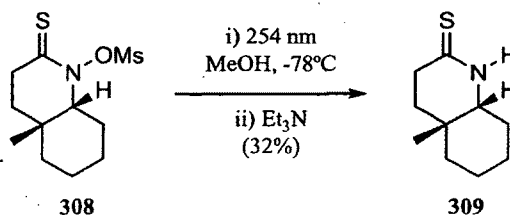
La complexation du carbonyle avec l'acide de Lewis a été confirmée par analyse RMN <sup>1</sup>H d'un mélange équimolaire des deux réactifs. Cette information, conjointement avec le fait que la réaction est plus lente en présence d'un acide de Lewis, nous laisse croire que le réarrangement ne se produit que sur le mésylate non-complexé. Également, il est possible qu'un déplacement de la bande d'absorption du *N*-mésyloxylactame vers les longueurs d'ondes plus courtes ait eu lieu lorsque complexé avec l'acide de Lewis.<sup>34</sup> Ce déplacement hypsochrome, ou déplacement vers le bleu, aurait pour effet de ralentir la réaction, puisque le coefficient d'extinction molaire à 254 nm serait alors plus faible.

Ensuite, l'atome d'oxygène du carbonyle de la molécule **224a** a été remplacé par un atome de soufre. La synthèse du *N*-méthyloxythiolactame **308** est présentée au schéma 50. Tout d'abord, le composé **238a** a été transformé en *N*-benzyloxythiolactame **306** à l'aide du réactif de Lawesson.<sup>35</sup> Le groupement benzyle a ensuite été enlevé en utilisant  $\text{BCl}_3$ . Ces conditions étaient nécessaires étant donné que toutes les conditions d'hydrogénolyse utilisées se sont avérées infructueuses, le produit de départ étant récupéré en entier. L'hypothèse émise pour cette absence de réaction est qu'il est possible que le substrat soufré **306** empoisonne le catalyseur de palladium. Pour terminer, le méthyloxy **308** a été formé suite à la déprotonation complète du composé **307** avec du  $\text{NaH}$ , suivie de l'addition de chlorure de méthyle (schéma 50). Ici, les conditions généralement utilisées lors de la synthèse des *N*-méthyloxythiolactames ont mené à un mélange complexe de produits. Il est important de noter que la formation du thiocarbonyle sur l'acide hydroxamique cyclique **240a** ou encore directement sur le méthyloxy **224a**, dans les mêmes conditions que celles rapportées au schéma 50, n'a mené qu'à des produits de dégradation.



**Schéma 50.**

Le réarrangement du composé **308** a mené à des résultats intéressants. En effet, aucun des deux produits de contraction de cycle attendus n'a été isolé. Le thiolactame parent **309**, le seul produit identifiable, a plutôt été obtenu avec 32% de rendement (schéma 51).



**Schéma 51.**

La formation de ce thiolactame peut donner des indices quant au mécanisme de la réaction. Un mécanisme probable est celui de l'arrachement d'un hydrogène via un intermédiaire radicalaire **312a** tout comme dans le cas du réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames, ce qui implique qu'il y aurait bris homolytique de la liaison N-O et que le processus migration-[1,2]/SET concerté à l'intérieur de la cage de solvant serait plus lent que la diffusion des radicaux hors de la cage (schéma 52). De toute évidence, la migration ne se produit pas non plus directement à partir d'un état excité électronique ou vibrationnel **311**. Dans le cas présent, la moins grande stabilité de l'ion aza-thioacylium **315a** par rapport à un ion aza-acylium pourrait expliquer que le processus migration-[1,2]/SET concerté et le processus migration-[1,2] à partir d'un état excité serait moins favorisé dans le cas d'un *N*-méthyloxythiolactame comme **310** que dans celui d'un *N*-méthyloxylactame.

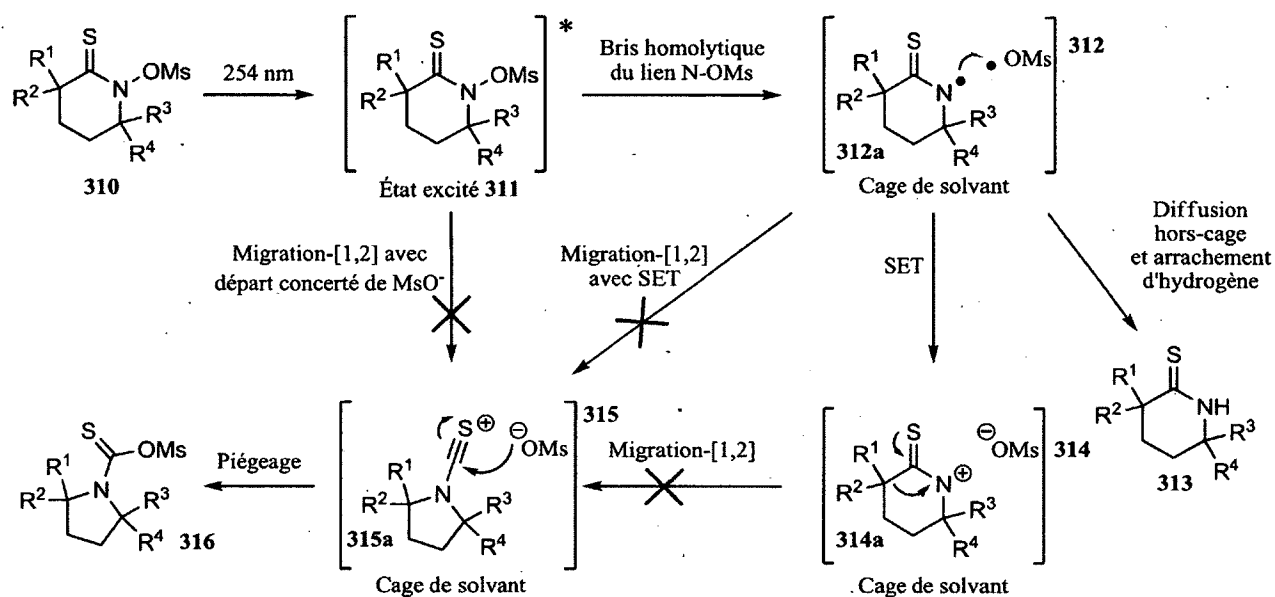


Schéma 52.

#### 1.4. Conclusion

L'étude de différents facteurs pouvant influencer la régiosélectivité du réarrangement photochimique de *N*-méthyloxylactames a été présentée. D'après les résultats obtenus suite aux réarrangements de plusieurs substrats, il a été conclu que la substitution au carbone migrant, que l'effet de tension dans les

produits finaux et que la stabilisation de la charge positive formée dans l'état de transition de la migration-[1,2] influencent la régiosélectivité, mais ne sont pas des facteurs déterminants.

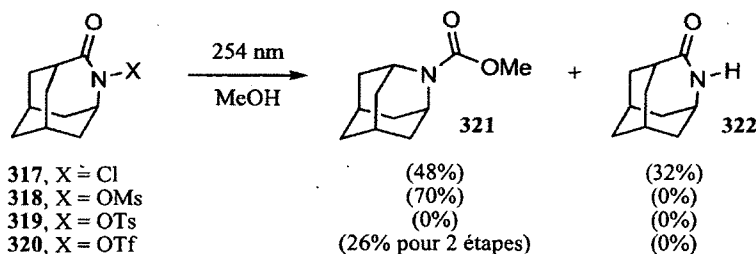
C'est plutôt le bon alignement des doublets électroniques de l'atome d'oxygène du carbonyle avec la liaison C2-C3 qui semble expliquer la très grande préférence pour la migration du carbone 3. Dans l'optique de contrôler la régiosélectivité en enrayant l'effet du carbonyle, il a été trouvé que l'ajout d'un acide de Lewis n'est pas efficace, tout comme le remplacement de l'oxygène du carbonyle par un atome de soufre. Par contre, le réarrangement photochimique de *N*-méthyloxythiolactames a permis de proposer des hypothèses concernant le mécanisme réactionnel.

## CHAPITRE 2 : ÉTUDE DES POSSIBILITÉS ET DES LIMITATIONS DU RÉARRANGEMENT THERMIQUE DE *N*-TRIFLOXYLACTAMES

### 2.1. Introduction

Comme mentionné à la section 1.1, parmi toutes les expériences réalisées afin d'optimiser les rendements en produit de réarrangement, l'amélioration majeure a été le remplacement de l'atome de chlore par un meilleur nucléofuge.<sup>4b,5a</sup> En effet, l'utilisation d'acides hydroxamiques *O*-méthylés a permis une augmentation nette des rendements en produits de contraction de cycle, en plus de conserver tous les avantages du réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames.<sup>5,6</sup> D'après cette observation, il serait permis de croire que le remplacement du mésylate par un nucléofuge encore meilleur permettrait d'augmenter davantage les rendements en produits de contraction de cycle.

En plus du groupement mésylate, deux autres nucléofuges ont été brièvement étudiés, soit le tosylate et le triflate.<sup>5a</sup> Dans le premier cas, Alexandre Drouin a rapporté une absence complète de réaction, le *N*-tosyloxylactame **319** ayant été récupéré entièrement. L'explication de ce résultat est que le cycle aromatique du groupement tosyloxy peut absorber des radiations UV sans toutefois être en mesure de retransmettre cette énergie afin d'effectuer le bris de la liaison N-O. L'irradiation du triflate **320**, pour sa part, a permis d'obtenir le carbamate **321** avec 26% de rendement. Ce rendement est en effet beaucoup plus faible que celui obtenu suite à l'irradiation du mésylate **318** correspondant. L'explication fournie est que le triflate **320**, puisqu'il était instable, ne pouvait pas être purifié. Le rendement en produit de réarrangement dépendait donc de la pureté du *N*-trifloxylactame de départ.



**Schéma 53.**



Le triflate étant un bien meilleur nucléofuge que le mésylate, il est envisageable que le réarrangement devrait procéder plus facilement dans ce cas si la pureté du triflate de départ pouvait être assurée.<sup>36</sup> Dans l'optique de vérifier cette hypothèse, le triflate **323** a été synthétisé à l'aide d'anhydride triflique distillé et de triéthylamine. Du méthanol a été ajouté à la fin de la réaction afin de piéger le ou les produits de réarrangements s'ils avaient été formés dans ces conditions. Après une évaporation presque totale du milieu réactionnel, le spectre RMN <sup>1</sup>H a révélé uniquement la présence de ce qui semblait correspondre au triflate **323**. Curieusement, deux produits ont été isolés à la suite de la purification du mélange brut par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (schéma 54). L'analyse des spectres RMN <sup>1</sup>H des deux composés a permis de déterminer que ces produits étaient le carbamate **285a** et le lactame **286**, obtenus avec 25% et 45% de rendement respectivement.

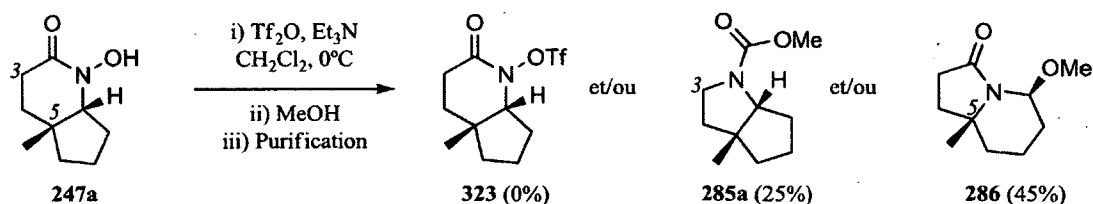


Schéma 54.

Ce résultat est très intéressant puisque, pour la première fois, la réaction de contraction de cycle s'est produite sans irradiation ultraviolette et sur une colonne de gel de silice. Également, le ratio des produits de migration C3/C5 (1:1.8) a été inversé par comparaison au réarrangement photochimique du mésylate **225a** correspondant (C3/C5 = 3:1)!

Plusieurs facteurs peuvent être responsables de ces changements majeurs. La création d'un exotherme lorsque le mélange brut de la réaction a été déposé sur la colonne de gel de silice est-il à l'origine du réarrangement? Ou est-ce plutôt la présence d'un excès de triéthylamine ou encore de silice qui a permis à la réaction d'avoir lieu? L'étude des conditions réactionnelles a été entreprise afin de répondre à ces questions et également de tenter d'expliquer ce renversement de régiosélectivité inattendu.

## 2.2. Le réarrangement thermique de *N*-trifloxylactames<sup>7</sup>

### 2.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Afin de déterminer la généralité de la réaction, le substrat **259** a été soumis aux mêmes conditions de triflation que celles utilisées avec l'acide hydroxamique cyclique **247a** (schéma 55). La réaction terminée, du méthanol et de la silice ont été ajoutés au mélange qui a été agité à la température ambiante durant quinze minutes. Suite à l'évaporation du solvant et à la purification du mélange brut par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, 71% du triflate **324** et seulement 12% du produit de migration C5 **294** ont pu être isolés (schéma 55).

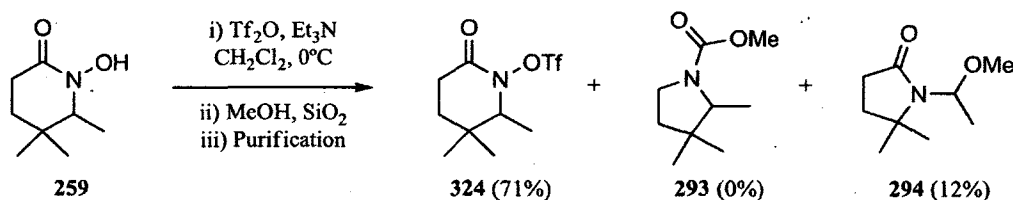


Schéma 55.

Bien que le rendement en produit de réarrangement ait été plutôt faible, ce résultat démontrait que le réarrangement pouvait se produire sur des substrats monocycliques simples. Afin de bien isoler les différents facteurs pouvant permettre à la réaction de se produire, le triflate **324** purifié a été utilisé lors des réactions subséquentes. Dans un premier temps, le traitement de ce dernier dans un mélange 1:1 de dichlorométhane et de méthanol en présence de silice à la température ambiante n'a pas permis d'observer la formation de l'un ou l'autre des produits de réarrangement, le triflate **324** de départ restant inchangé (schéma 56). Ce résultat montre que la présence de silice n'est pas le facteur qui permet à la réaction de se produire.

Le triflate **324** a ensuite été chauffé au reflux du méthanol (schéma 56). Après 30 minutes, le produit de départ était complètement consommé et 33% du produit de migration C3 **293** a pu être isolé. Il était maintenant clair que le réarrangement avait besoin de chaleur pour se produire.

Cependant, le triflate **324** n'a mené qu'à la formation du produit de migration C3, alors que les deux produits de réarrangement **285a** et **286** avaient été formés à partir du substrat **247a**, le produit de migration C5 étant majoritaire (schéma 54). Les conditions réactionnelles ont été analysées et nous avons remarqué que lors du réarrangement du substrat **247a**, de la triéthylamine était présente dans le milieu. À la lumière de cette observation, de la triéthylamine a été ajoutée à la solution du triflate **324** dans le méthanol, et le mélange a été chauffé à reflux (schéma 56). Après 30 minutes de réaction, les produits de migration C3 **293** et C5 **294** ont été obtenus avec des rendements de 23% et 65% respectivement. Ces différents résultats montrent que la réaction a besoin de chaleur pour avoir lieu et que l'ajout d'une base permet d'isoler le produit de migration C5.

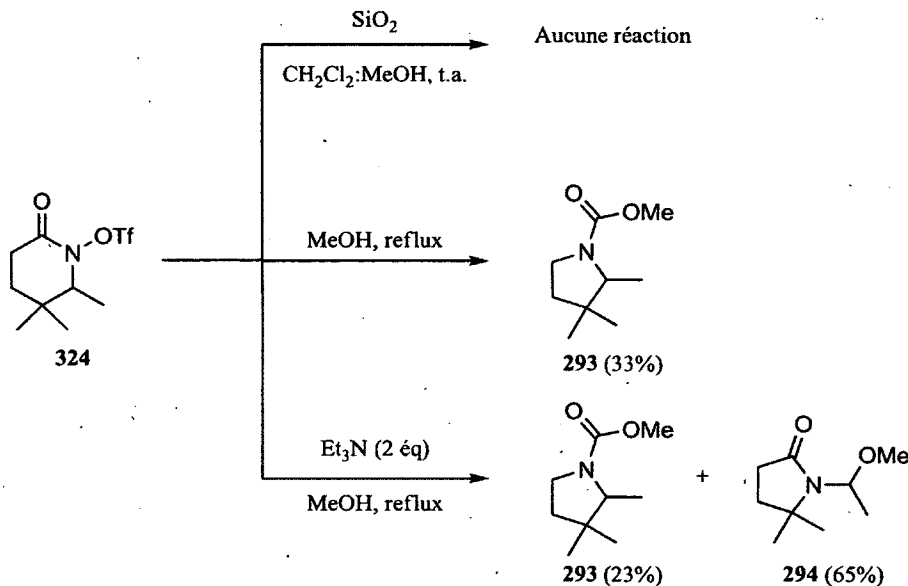
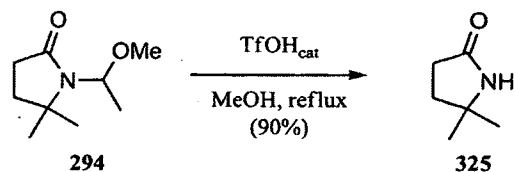


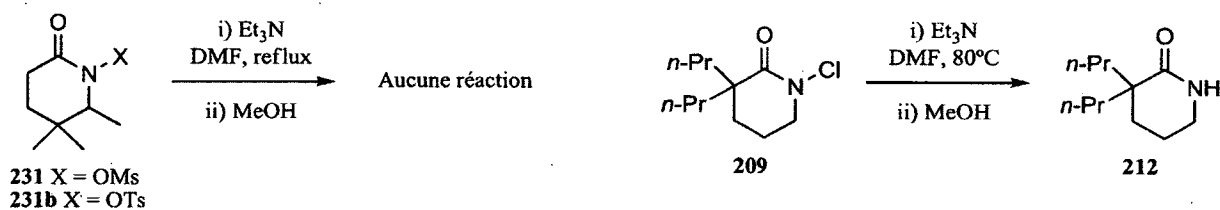
Schéma 56.

Une expérience de contrôle a été réalisée dans laquelle le lactame **294** purifié, provenant de la migration du carbone 5 du triflate **324**, a été mis en présence d'acide triflique dans le méthanol à reflux (schéma 57). Après 30 minutes, 90% du lactame **325**, issu d'une hydrolyse de la fonction hémiaminal, a pu être isolé. Ce résultat montre qu'un des rôles de la base est d'empêcher la dégradation du produit de migration C5 en neutralisant l'acide produit lors de la réaction.



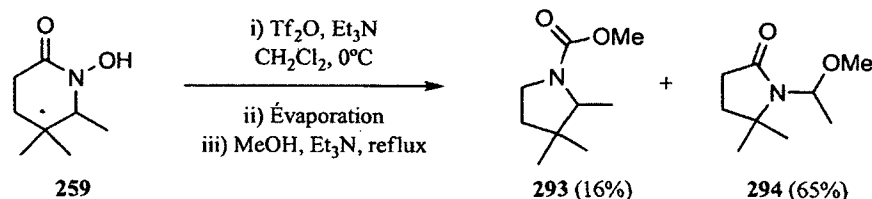
**Schéma 57.**

Afin de vérifier si le réarrangement thermique était possible sur d'autres lactames *N*-substitués, les composés **231**, **231b** et **209** ont été chauffés dans le méthanol en présence de triéthylamine (schéma 58). Dans le cas des molécules **231** et **231b**, les analyses RMN  $^1\text{H}$  n'ont montré que le produit de départ. L'expérience sur le *N*-chlorolactame **209** a été réalisée par Samuel Aubert-Nicol, étudiant à la maîtrise sous la direction des professeurs Claude Spino et Jean Lessard. Dans ce cas, le lactame parent **212** a été formé conjointement avec des produits de dégradation. D'après ces observations, le réarrangement thermique de lactames *N*-substitués n'est possible à basse température qu'avec les *N*-trifloxylactames. Toutefois, selon les résultats rapportés par Edwards et son groupe de recherche, le réarrangement thermique de *N*-métyloxylactames est possible lorsque ces derniers sont chauffés dans le méthanol à 180°C dans un tube scellé, mais le rendement en produits de réarrangement est très faible.<sup>3c</sup>



**Schéma 58.**

La triflation et le réarrangement thermique ont ensuite été effectués dans un même pot réactionnel. Lorsque du méthanol est ajouté entre la réaction de triflation et le chauffage, nous avons observé une baisse de rendement due à la formation de produits de dégradation. Une simple évaporation du dichlorométhane avant l'ajout du méthanol permet de régler ce problème. En effet, dans ces conditions, un rendement combiné des produits de réarrangement C3 **293** et C5 **294** de 81% a été obtenu (schéma 59). Les facteurs influençant le réarrangement de *N*-trifloxylactames ayant été identifiés, soit la température et l'emploi d'une base, une étude des possibilités et des limitations a été entreprise.



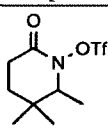
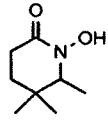
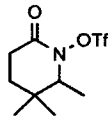
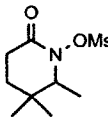
**Schéma 59.**

### 2.2.2. Étude de la généralité de la réaction

Afin de compléter l'étude des conditions réactionnelles, le réarrangement thermique du substrat **259** a été effectué en présence de différentes bases (tableau 3). Des sept premières à avoir été testées, quatre n'ont pas eu un effet marqué sur le rendement (21%-31%, entrées 2, 3, 6 et 8) en comparaison avec le réarrangement effectué sans base (entrée 1). Aucune triflation n'a eu lieu avec les bases  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et DABCO (entrées 4 et 7). On note une légère hausse de rendement lorsque le  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a été utilisé (entrée 5). Lorsque la réaction a été effectuée en présence de DBU, un rendement de 70% en produit de migration C3 **293** a été obtenu (entrée 9). Aucun des réarrangements photochimiques étudiés n'avaient mené à l'obtention d'un si haut rendement en produit de migration pour un substrat ne possédant aucune substitution en C3.<sup>4,5,6</sup>

On remarque également que l'utilisation de bases plus faibles telles que DMAP, pyridine, DiPEA et  $\text{Et}_3\text{N}$  a conduit à la formation du produit de migration C5 en plus de celui de la migration C3 (entrées 10 à 13). Cet effet sur la régiosélectivité est d'autant plus intéressant puisque le produit C5 est formé majoritairement dans tous ces cas! Afin de vérifier si l'effet de la base sur le ratio des produits finaux est général, des expériences contrôles ont été réalisées. Dans un premier temps, le réarrangement du triflate **324** sous irradiation ultraviolette a permis d'obtenir un mélange 1:1 des produits **293** et **294** (entrée 14). Lorsque de la triéthylamine a été ajoutée lors de l'irradiation, le ratio des produits C3/C5 est passé à 1:2 (entrée 15), alors que l'ajout de DBU a conduit à la formation du carbamate **293** uniquement avec un rendement de 63% (entrée 16). Ces résultats montrent que l'effet de la base est également présent lorsque des conditions photochimiques sont utilisées. Toutefois, lorsque le mésylate **231** a été irradié sans base (entrée 17), avec de la triéthylamine (entrée 18) et avec du DBU (entrée 19), le produit de migration C3 **293** est demeuré majoritaire dans tous les cas, ce qui semble indiquer que l'effet de la base sur la régiosélectivité est unique aux dérivés *N*-trifloxylactames.

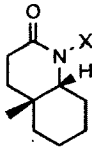
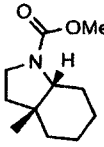
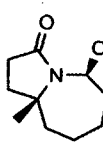
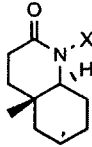
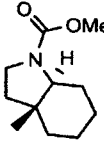
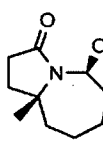
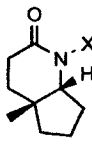
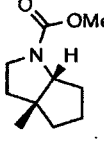
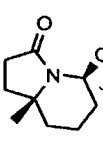
**Tableau 3.** Effet de la base sur le réarrangement thermique des composés **259** et **324**.

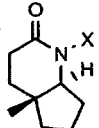
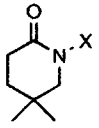
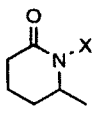
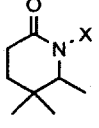
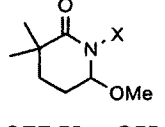
Entrée	Produit de départ	Conditions <sup>a</sup>	Base	% C3 <sup>b</sup>	% C5 <sup>b</sup>	% Total
1	 <b>324</b>	A	-	33	-	33
2		A	NaOMe	31	-	31
3		B	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	21	-	21
4		B	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	-	- <sup>c</sup>
5		B	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	46	-	46
6		B	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	25	-	25
7	 <b>259</b>	B	DABCO	-	-	- <sup>c</sup>
8		B	DBN	26	-	26 <sup>d</sup>
9		B	DBU	70	-	70
10		B	DMAP	17	41	58
11		B	Pyridine	11	50	61
12		B	DiPEA	23	55	78
13		B	Et <sub>3</sub> N	16	65	81
14	 <b>324</b>	C	-	22	24	46
15		C	Et <sub>3</sub> N	14	33	47
16		C	DBU	63	-	63
17	 <b>231</b>	C	-	49	12	61
18		C	Et <sub>3</sub> N	43	7 <sup>e</sup>	50
19		C	DBU	33	0	33

a) Conditions A : MeOH, base, reflux. Conditions B : (i) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Tf<sub>2</sub>O, Base, 0 °C (ii) évaporation (iii) MeOH, base, reflux. Conditions C : MeOH, base, 254 nm, -78°C. b) Rendements isolés. c) Aucune triflation dans ces conditions. d) La triflation a été effectuée en utilisant du NaH comme base. e) Non-isolé, le ratio a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut.

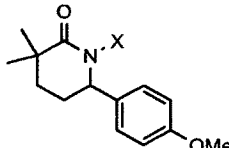
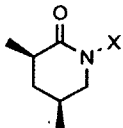
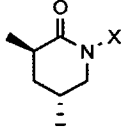
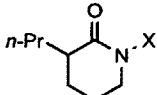
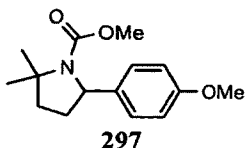
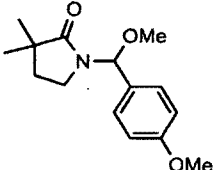
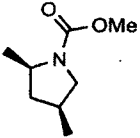
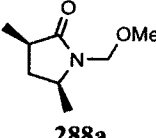
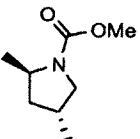
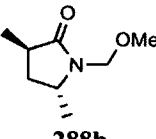
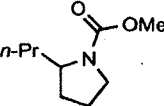
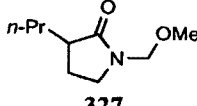
Afin de valider cette observation, et dans l'optique d'étudier la généralité du réarrangement thermique, plusieurs substrats ont été soumis aux conditions réactionnelles (tableau 4). Les résultats obtenus suite au réarrangement photochimique des dérivés *N*-métyloxy lactames correspondants ont été inclus dans le tableau 4 en guise de comparaison.

**Tableau 4.** Réarrangement thermique de *N*-trifloxy lactames.

Entrée	Produit de départ	Conditions <sup>a</sup>	Base	% C3 <sup>b</sup>	% C5 <sup>b,c</sup>	% Total		
1	 <b>240a</b> X = OH	A	DBU	 <b>283a</b>	 <b>284</b>	64%	0%	64%
			Et <sub>3</sub> N	0%	95%	95%		
		B	-	54%	19%	73%		
2	 <b>240b</b> X = OH	A	DBU	 <b>283b</b>	 <b>284</b>	48%	49%	97%
			Et <sub>3</sub> N	0%	86%	86%		
		B	-	38%	31%	69%		
3	 <b>247a</b> X = OH	A	DBU	 <b>285a</b>	 <b>286</b>	54%	0%	54%
			Et <sub>3</sub> N	4%	58%	62%		
		B	-	51%	16%	67%		

4		A	DBU	0%	63%	63%				
	247b X = OH						Et <sub>3</sub> N	0%	81%	81%
	225b X = OMs						-	16%	57%	73%
5		A	DBU	63%	0%	63%				
	253 X = OH						Et <sub>3</sub> N	19%	0%	19%
	226 X = OMs						-	50%	0%	50%
6		A	DBU	68% <sup>d</sup>	0%	68%				
	264 X = OH						Et <sub>3</sub> N	0%	0%	0%
	230 X = OMs						-	34%	0%	34%
7		A	DBU	70%	0%	70%				
	259 X = OH						Et <sub>3</sub> N	16%	65%	81%
	231 X = OMs						-	48%	13%	61%
8		A	DBU	0%	0%	0%				
	277 X = OH						Et <sub>3</sub> N	63% <sup>c</sup>	0%	63%
	232 X = OMs						-	39% <sup>c</sup>	0%	39%



9		A	DBU	19% <sup>f</sup>	0%	19%	
	282 X = OH			52% <sup>f</sup>			52%
	233 X = OMs			47%			60%
10		A	DBU	43%	0%	43%	
	271a X = OH			47%			47%
	227a X = OMs			52%			52%
11		A	DBU	45%	0%	45%	
	271b X = OH			47%			47%
	227b X = OMs			67%			67%
12 <sup>g</sup>		A	DBU	51%	0%	51%	
	326, X = OH			39%			39%
	206 X = OMs			77%			77%
				19% <sup>f</sup>		19%	
				0%		0%	
				43%		43%	
				0%		0%	
				45%		45%	
				0%		0%	
				51%		51%	
				0%		0%	

13 <sup>g</sup>							
	328, X = OH	A	DBU	14%		0%	14%
			Et <sub>3</sub> N	82%		0%	82%
	210 X = OMs	B	-	86%		0%	86%

a) Conditions A : (i) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Tf<sub>2</sub>O, Base, 0°C (ii) évaporation (iii) MeOH, base, reflux. Conditions B : MeOH, 254 nm, -78°C. b) Rendements isolés. c) Des mélanges des produit C5 usuels **284** et **286** avec les énamides **330** (dérivé de **224** et **240**) et **331** (dérivé de **225** et **247**) ont respectivement été isolés. d) Représente le rendement le plus haut obtenu avec **264** (15-68%). L'instabilité du triflate correspondant semble être la source de ce manque de reproductibilité. e) Rendement combiné des produits **295**, **299** et **300** tous trois provenant de la migration du carbone 3. f) Le produit **332** a également été isolé (21% avec DBU et 15% avec Et<sub>3</sub>N). g) Les expériences réalisées sur les substrats **206**, **210**, **326** et **328** ont été effectuées par Samuel Aubert-Nicol.

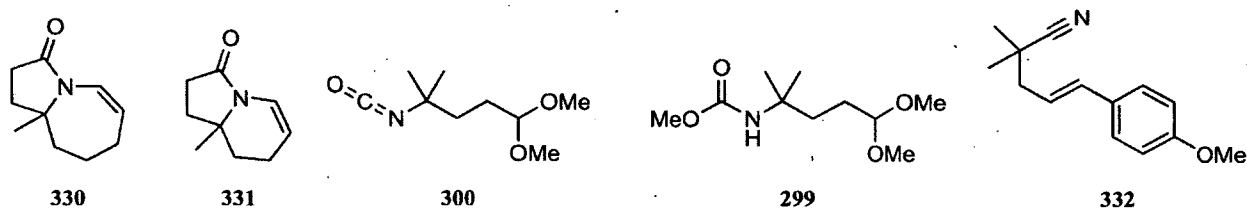


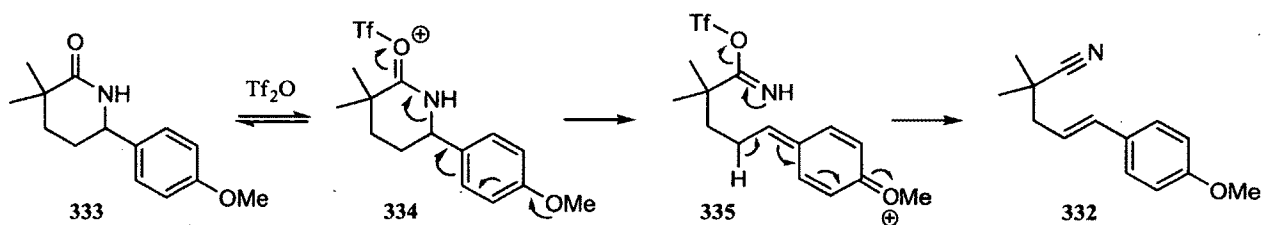
Figure 9. Produits **299**, **300**, **330**, **331** et **332**.

Lorsque la position 3 n'est pas substituée, on remarque que l'utilisation de DBU permet la formation des produits de migration C3 avec de bons rendements, et nettement plus élevés que ceux obtenus lorsque Et<sub>3</sub>N est utilisée (entrées 1-3, 5-7). Par contre, pour des substrats possédant au moins une substitution à la position 3, des rendements similaires ou plus élevés en produit de migration C3 sont obtenus avec Et<sub>3</sub>N par rapport à ceux obtenus avec DBU (entrées 8-13). De plus, alors que DBU permet la formation exclusive du produit de migration C3 dans la plupart des substrats (toutes les entrées à l'exception de 2 et 4), l'utilisation de Et<sub>3</sub>N conduit à la formation régiosélective du produit de migration C5 seulement dans certains cas (entrées 1-4, 7).

Comme dans le cas du réarrangement photochimique des *N*-métyloxy lactames, l'obtention des produits de migration C5 **284** et **286** peut être expliquée par les effets discutés à la section 1.2.2. (entrées 1-4). Les seuls exemples où la formation de produits de migration C5 a été observée avec l'utilisation de

DBU comme base ont été obtenus suite au réarrangement thermique des substrats **240b** et **247b** (entrées 2 et 4). Dans ces cas, les produits de migration C3 **283b** et **285b** possèdent une tension de cycle élevée.

De plus, le produit de migration C5 n'a été observé que pour des molécules possédant deux substituants à la position C5 et un centre tertiaire à la position 6 (entrées 1-4, 7). La migration du carbone 5 n'a pas été observée pour les substrats possédant un ou deux substituants en C5 seulement (entrées 5, 10 et 11) ou encore un seul substituant en C6 (entrée 6). Dans le cas du substrat **277**, la seule présence d'un groupement stabilisateur de charge positive à la position 6 n'a pas été suffisante pour permettre la formation du produit de migration C5 **296** (entrée 8) comme dans le cas du réarrangement photochimique du mésylate **232** correspondant. En plus du carbamate **297**, le réarrangement du composé **282** a mené à la formation du produit **332**. La présence de ce dernier peut être expliquée considérant que le lactame **333** était présent dans le milieu réactionnel (schéma 60). En effet, une quantité de cette dernière a été formée lors de l'hydrogénolyse du groupement benzyle par bris du lien N-O comme l'a démontré l'analyse RMN  $^1\text{H}$  de l'acide hydroxamique **282**.<sup>37</sup> Le lactame **333** a pu réagir avec de l'anhydride triflique lors du réarrangement thermique pour mener au composé **332** (schéma 60).



**Schéma 60.**

Le fait que la nature de la base utilisée ait un effet marqué sur la régiosélectivité du réarrangement mène à croire qu'un mécanisme réactionnel différent de ceux décrits à la section 1.1. est impliqué. Bien qu'une étude mécanistique n'ait pas été réalisée, des hypothèses ont tout de même été émises afin d'expliquer cette sélectivité. On peut penser que le DBU puisse favoriser l'addition de méthanol sur le carbonyle du lactame et de ce fait promouvoir la migration du carbone 3 par un mécanisme de type quasi-Favorskii (schéma 61).<sup>38</sup>

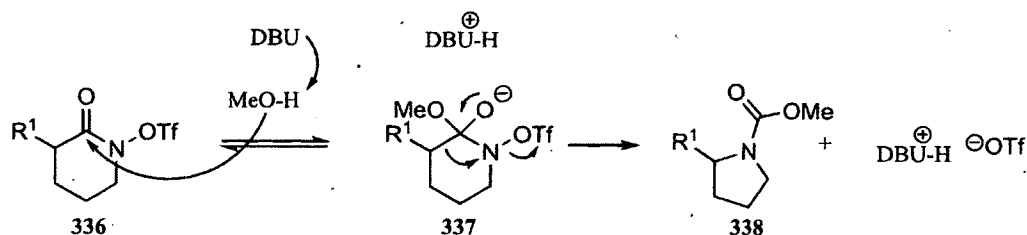


Schéma 61.

Dans le cas de bases plus faibles, comme la triéthylamine ou la pyridine, il serait possible que cette voie mécanistique ne soit pas empruntée, la régiosélectivité étant alors déterminée par l'aptitude à la migration entre C3 et C5. Toutefois, la raison pour laquelle l'utilisation d'une telle base dans le réarrangement thermique de *N*-trifloxy lactame mène à la formation majoritaire d'un régioisomère différent que dans le cas du réarrangement photochimique de lactames *N*-méthylés demeure inexpliquée.

### 2.2.3. Effet de la grandeur du cycle

Un autre volet de l'étude du réarrangement thermique de *N*-trifloxy lactames était de vérifier si la contraction de cycles plus grands était également possible. Pour ce faire, les molécules 339, 340, 341 et 342 ont été préparées (figure 10). Comme ces substrats n'avaient pas été synthétisés auparavant, les différentes synthèses sont présentées ci-dessous.

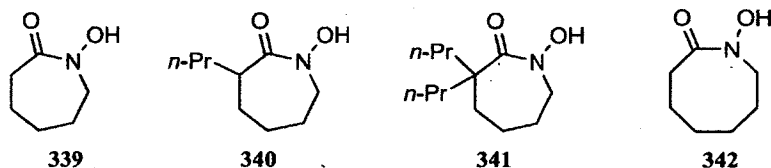
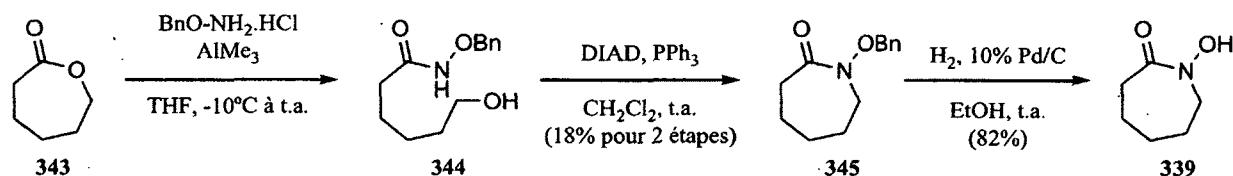


Figure 10. Substrats 339, 340, 341 et 342.

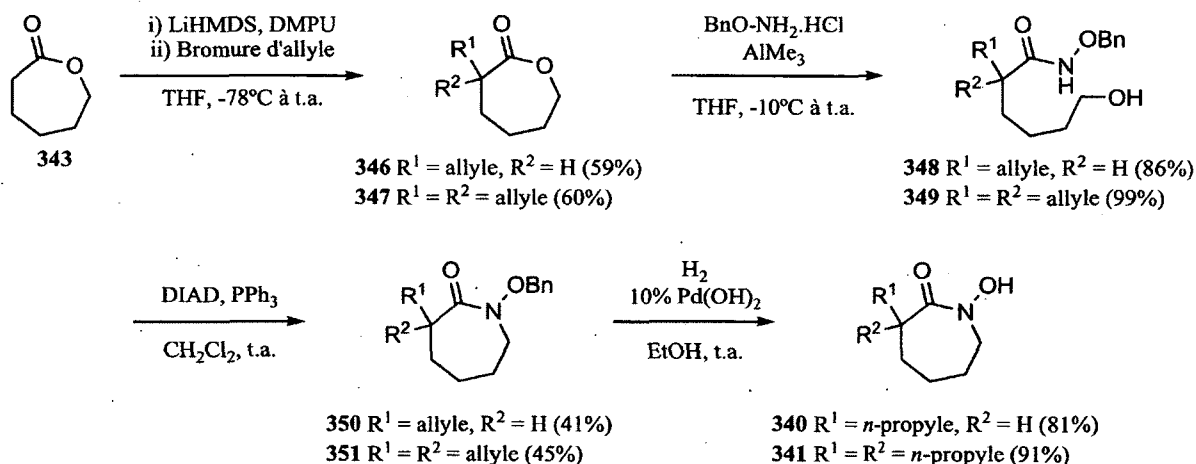
Le cycle à sept membres non-substitué 339 avait été préalablement synthétisé par Alexandre Drouin.<sup>5a,6a</sup> Toutefois, dans le cas présent, un protocole en deux étapes pour la formation du *N*-benzyloxylactame 345 a été utilisé plutôt que la voie en trois étapes utilisée par Alexandre. En effet, la  $\epsilon$ -caprolactone 343 a tout d'abord été ouverte à l'aide de triméthylaluminium et de *O*-benzylhydroxylamine pour mener à l'alcool 344 (schéma 62). Le produit non-purifié a ensuite été mis en présence de DIAD et de triphénylphosphine afin d'effectuer la réaction de fermeture de cycle.

L'acide hydroxamique cyclique **339** a été obtenu suite à l'hydrogénolyse du groupement benzyle (schéma 62).



**Schéma 62.**

Les substrats **340** et **341** ont été synthétisés en utilisant la méthode décrite ci-dessus (schéma 63). Une étape d'alkylation a été ajoutée précédant l'ouverture de la lactone afin d'installer les groupements mono et bis-allyle. Les faibles rendements obtenus suite à la fermeture de cycle par réaction de Mitsunobu peuvent s'expliquer par le fait qu'il est plus difficile de former un cycle à 7 membres qu'un cycle à 6 membres.<sup>39</sup>



**Schéma 63.**

La synthèse du cycle à 8 membres **342** a été effectuée en cinq étapes. Premièrement, la lactone **353** a été formée suite à une oxydation de Baeyer-Villiger de la cétone **352**. L'ouverture à l'aide de triméthylaluminium et de *O*-benzylhydroxylamine a ensuite permis d'obtenir l'alcool **354** avec 53% de rendement. À cette étape, une réaction de fermeture de cycle dans les conditions de Mitsunobu s'est avérée infructueuse, l'alcool de départ étant entièrement récupéré. Toutefois, lorsque l'alcool **354** a été transformé en iodure **355** et que celui-ci a été dilué à 0.01M dans du DMF à 120°C et traité avec du

NaH, le produit de cyclisation **356** a été obtenu à 59% de rendement en seulement 30 minutes.<sup>40</sup> Finalement, l'hydrogénolyse du groupement benzyle dans les conditions usuelles a permis d'obtenir le composé **342**.

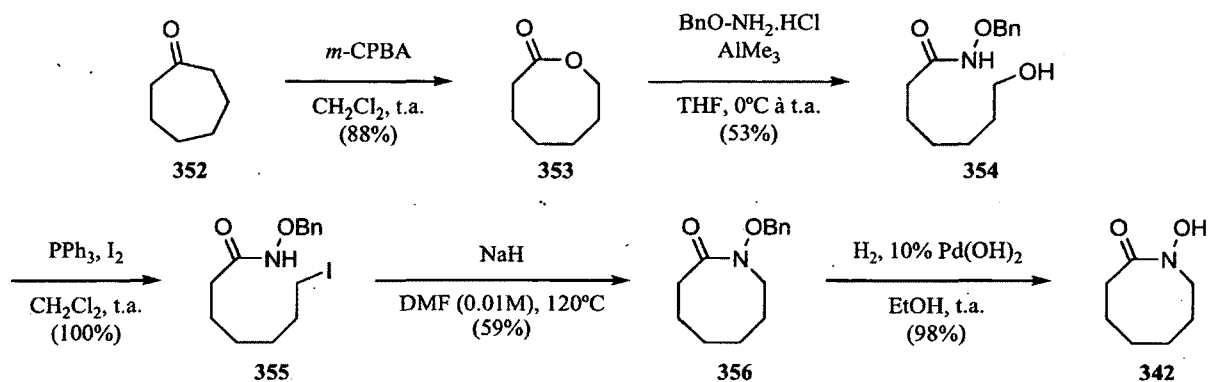


Schéma 64.

Les résultats des réarrangements thermiques des acides hydroxamiques cycliques **339**, **340**, **341** et **342** sont présentés dans le tableau 5. Également, les réarrangements photochimiques des mésylates correspondants **357**, **358**, **359** et **360** et du triflate **361** ont été inclus. Ces cinq dérivés ont été synthétisés en utilisant les conditions réactionnelles usuelles (schéma 65).

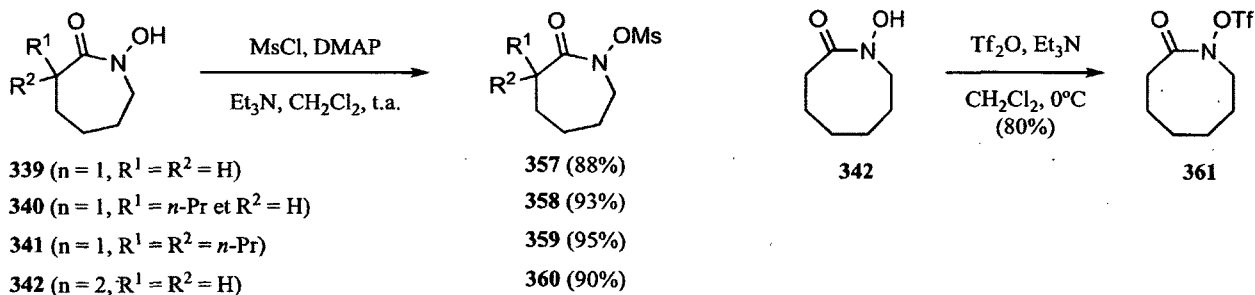
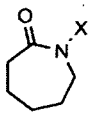
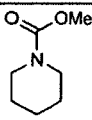
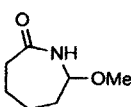
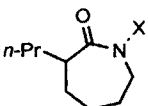
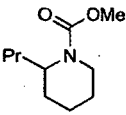
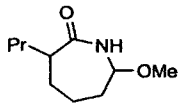
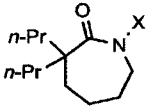
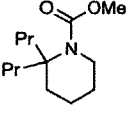
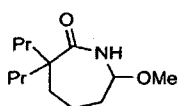
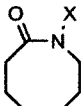
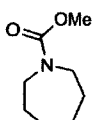
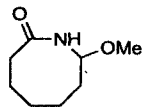


Schéma 65.

**Tableau 5.** Réarrangement thermique de *N*-trifloxy lactames : influence de la grandeur de cycle.

Entrée	Produit de départ	Conditions <sup>a</sup>	Base	Résultats <sup>b</sup>				
1	 <b>339</b> X = OH	A	DBU	 <b>362</b>	 <b>366</b>			
					B	-	0%	16%
							0%	55%
<b>357</b> X = OMs	B	-	16%	43%				
2	 <b>340</b> X = OH	A	DBU	 <b>363</b>	 <b>367</b>			
					B	-	0%	95%
							0%	60%
<b>358</b> X = OMs	B	-	36%	27%				
3	 <b>341</b> X = OH	A	DBU	 <b>364</b>	 <b>368</b>			
					B	-	36%	0%
							80%	0%
<b>359</b> X = OMs	B	-	48%	0%				
4	 <b>342</b> X = OH	A	DBU	 <b>365</b>	 <b>369</b>			
					B	-	0%	38%
							0%	63%
							36%	0%
<b>361</b> X = OTf	B	DBU	0%	43%	0%			

a) Conditions A : (i) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Tf<sub>2</sub>O, Base, 0°C (ii) évaporation (iii) MeOH, base, reflux. Conditions B : MeOH, base, 254 nm, -78°C. b) Rendements isolés.

En ce qui a trait au réarrangement thermique, il n'y a que le substrat **341** qui ait mené au produit de migration C3 (entrée 3). À ce sujet, l'effet de la base est le même que celui observé dans les exemples précédents, c'est-à-dire que la triéthylamine permet d'obtenir un meilleur rendement que le DBU lorsque le carbone 3 est quaternaire. On remarque également la formation des lactames **366**, **367** et **369** et de l'énamide **370**, ces produits pouvant provenir soit de la migration d'un atome d'hydrogène ou encore de l'élimination du triflate. Étant donné que le mécanisme réactionnel n'est pas connu, il est difficile de spéculer sur les raisons exactes menant à la formation de ces produits.

Cependant, si l'on considère un mécanisme où le départ du triflate est concerté avec la migration ou l'élimination de l'atome d'hydrogène, un alignement favorable entre ce dernier et l'orbitale anti-liante du lien N-O doit être présent (schéma 66). Dans le cas du cycle à six membres, l'angle entre les protons en position  $\alpha$  de l'atome d'azote et l'orbitale antiliante N-O est près de  $90^\circ$ , lorsque la molécule est en conformation chaise. Dans ce cas, l'alignement n'est pas idéal afin que la réaction se produise.<sup>41</sup>

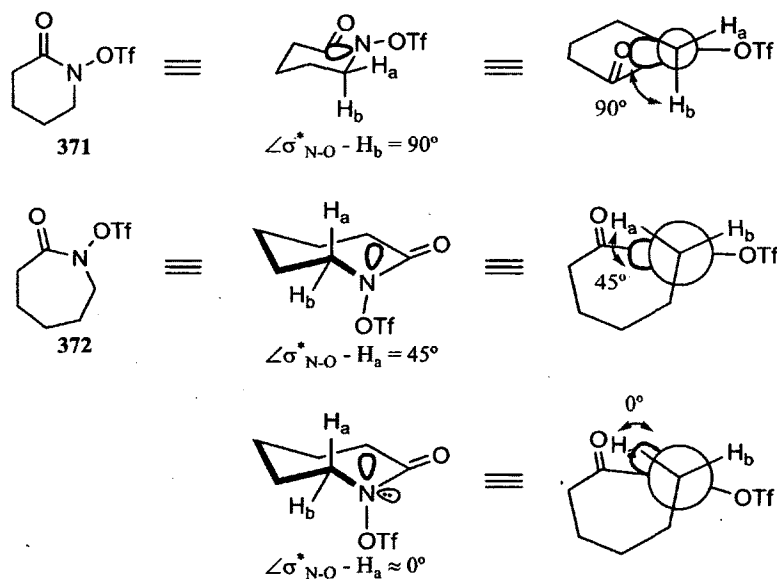


Schéma 66.

Dans le cas du cycle à sept membres, un angle de  $45^\circ$  entre l'hydrogène et l'orbitale anti-liante peut être obtenu plus facilement en plaçant la molécule dans une conformation pseudo-chaise.<sup>42</sup> Il serait donc plus facile d'effectuer la migration ou l'élimination concertée d'un de ces hydrogènes dans un cycle à sept membres que dans un cycle à six membres. Une autre conséquence de la plus grande flexibilité des



cycles à 7 et 8 membres par rapport au cycle à 6 membres est qu'il serait plus facile d'obtenir une conformation où le doublet libre de l'atome d'azote n'est plus conjugué dans le carbonyle. De cette façon, le groupement triflate serait en position pseudo-axiale et donc l'élimination de ce dernier serait plus facile.

Comme on s'y attendait, les réarrangements photochimiques des *N*-métyloxylactames **357**, **358**, **359** et **360** ont tous mené à la formation des produits de migration C3 (tableau 5, entrées 1-4). L'effet de la substitution au carbone migrant est encore une fois observé comme le montre l'augmentation des rendements en produits de contraction de cycle en fonction du nombre de substituants en C3 (entrées 1-3). Toutefois, les rendements sont plus faibles que ce qui avait été anticipé. En effet, Alexandre Drouin avait obtenu un rendement de 37% en produit de réarrangement **362** lorsqu'il avait effectué l'irradiation du métylate **357**, alors que dans le cas présent le rendement n'a été que de 16%.<sup>5a,6a</sup> Comme lors du réarrangement des *N*-trifloxylactames correspondants, les produits de migration et/ou élimination **366**, **367** et **369** ont également été obtenus (entrées 1, 2 et 4). Ces résultats montrent que le réarrangement thermique de *N*-trifloxylactames n'est pas très indiqué pour la contraction de cycles à sept et huit membres.

### 2.3. Travaux futurs

Afin de bien comprendre l'effet de la base sur la régiosélectivité, une étude mécanistique devrait être effectuée. Si l'on considère le réarrangement thermique sans base, la migration du carbone 3 pourrait se produire de façon concertée avec le départ du triflate (schéma 67). Dans ce cas, l'étape déterminante serait sans contredit le réarrangement menant à l'intermédiaire cationique **373**. Ce dernier serait ensuite rapidement piégé par le méthanol. Le faible rendement peut provenir du fait que des chemins menant à des produits de dégradation entrent en compétition avec la réaction désirée.

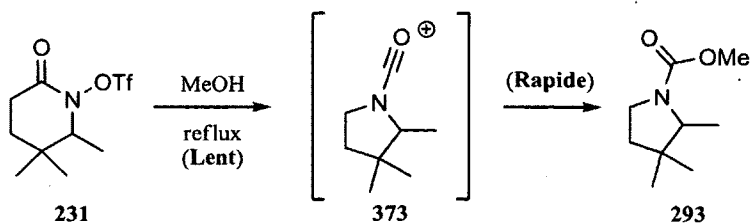


Schéma 67.

Lorsqu'on regarde le même réarrangement, mais en présence de DBU cette fois, le rendement en produit désiré augmente à 70% (tableau 4, entrée 7). Cette augmentation peut être expliquée si l'on considère que le DBU affecte l'étape déterminante de la réaction (schéma 68). Un mécanisme de type quasi-Favorskii, qui a été présenté à la section 2.2.2. (schéma 68), serait en accord avec cette observation. Il est également en accord avec le fait que la migration du carbone 5 n'est pas observée lorsque DBU est utilisé, à moins de former un produit hautement tendu, et que le rendement diminue en fonction de l'augmentation de la substitution en C3. En effet, plus le carbone en  $\alpha$  du carbonyle est encombré, plus difficile sera l'addition du méthanol, d'autant plus s'il s'additionne via un processus concerté impliquant la base. Afin d'expliquer l'augmentation de rendement, l'état de transition menant à l'intermédiaire tétraédrique 374 devrait être plus bas en énergie que celui menant à l'intermédiaire cationique 373.

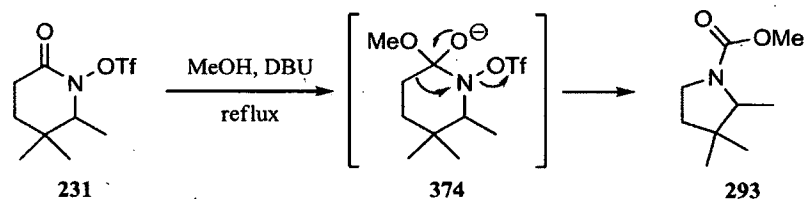


Schéma 68.

Une étude cinétique permettrait d'obtenir des indices sur l'étape déterminante de la réaction. En effet, il serait possible d'étudier la vitesse de la réaction en fonction de la grosseur de l'alcool utilisé ou encore en fonction de la variation de la quantité des différents réactifs. De cette façon, si une corrélation est trouvée avec le DBU ou encore le méthanol, on pourrait penser à un processus bimoléculaire (ou trimoléculaire dans le cas où une corrélation serait trouvée à la fois avec le DBU et le méthanol), ce qui serait toujours en accord avec un mécanisme de type quasi-Favorskii. Dans le cas du réarrangement sans base, si le solvant n'entre pas dans l'équation de vitesse, une réaction de premier ordre serait en opération, et donc un mécanisme où la migration du carbone serait l'étape déterminante.

Lorsque la triéthylamine est utilisée, les expériences semblent montrer que la formation des produits de contraction de cycles ne dépend que de la substitution à la position 3 et non de celle aux positions 5 ou 6. Une hypothèse permettant d'expliquer la formation majoritaire du produit de migration du carbone 5 est que la triéthylamine pourrait stabiliser l'état de transition menant à ce dernier par une interaction

électrostatique entre son doublet libre et la charge partielle positive en développement sur le carbone 6 (schéma 69).

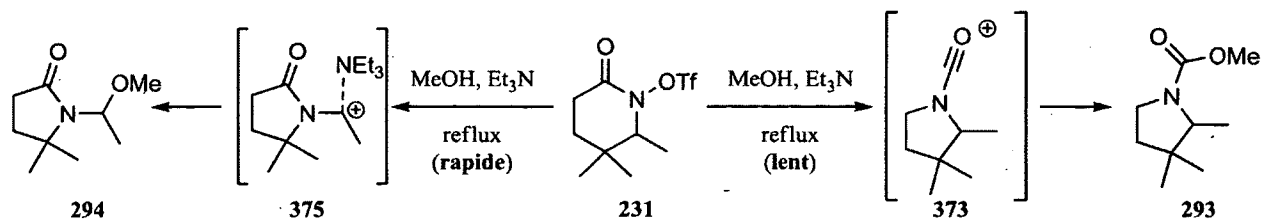


Schéma 69.

Suite à de telles études cinétiques, il serait possible de valider ou non les hypothèses émises quant à l'influence des bases sur la régiosélectivité de la réaction et à l'augmentation des rendements en produits de réarrangement.

#### 2.4. Conclusion

Le remplacement du groupement mésylate sur l'atome d'azote par un meilleur nucléofuge a permis au réarrangement de se produire sans irradiation ultraviolette. Le réarrangement thermique de *N*-trifloxylactames est tout indiqué pour les molécules ne possédant aucun ou deux substituants à la position 3, en utilisant DBU dans le premier cas et Et<sub>3</sub>N dans le second. Pour les substrats ayant un centre quaternaire en C5 et un groupement stabilisateur de charge positive en C6, il est possible d'obtenir majoritairement l'un ou l'autre des deux régioisomères en changeant seulement la nature de la base. L'effet de la base sur la régiosélectivité du réarrangement est très intrigant et laisse croire à des mécanismes réactionnels différents. Une étude mécanistique devra être réalisée afin d'expliquer cet effet. Finalement, les *N*-trifloxylactames de plus de six membres, contrairement au dérivés mésylés, semble être plus prompts à former des produits provenant de la migration d'un atome d'hydrogène ou de l'élimination du groupement partant plutôt que d'effectuer la réaction de contraction de cycle.

## CHAPITRE 3 : DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODE DE SYNTHÈSE EFFICACE D'ACIDES HYDROXAMIQUES CYCLIQUES

### 3.1. Introduction

Les études du réarrangement photochimique de *N*-chloro et *N*-métyloxylactames et du réarrangement thermique de *N*-trifloxylactames ont nécessité la synthèse de plusieurs substrats.<sup>4,5,6,7</sup> Alors que la formation de lactames chlorés peut s'effectuer en une seule étape à partir des lactames correspondants<sup>4,5,43</sup>, il en est autrement pour la synthèses des *N*-hydroxylactames, aussi appelés acides hydroxamiques cycliques.



Schéma 70.

En effet, bien qu'il existe plusieurs méthodes pour préparer de tels substrats, une stratégie de synthèse directe et efficace à partir de lactames n'a pas encore été rapportée dans la littérature. Des synthèses plutôt longues ont donc été utilisées pour préparer les substrats nécessaires aux études des réarrangements photochimiques et thermiques. Afin de faciliter la synthèse des précurseurs aux produits de réarrangement et, par le fait même, de combler un manque à ce sujet dans la littérature, des méthodes de formations directes d'acides hydroxamiques cycliques à partir des lactames correspondants ont été investiguées. Avant de détailler les efforts que nous avons investis dans ce projet, une revue des différentes méthodes de formation d'acides hydroxamiques cycliques rapportées dans la littérature est fournie dans la section qui suit.

### 3.2. Revue des méthodes de fabrication d'acides hydroxamiques cycliques

Alors que les acides hydroxamiques aliphatiques peuvent être rapidement synthétisés par couplage entre un dérivé d'acide carboxylique et une hydroxylamine<sup>44</sup>, la formation de *N*-hydroxylactames n'est pas aussi triviale. En effet, l'application d'une telle méthode afin de synthétiser des dérivés cycliques est possible, mais nécessite l'élaboration de composés comprenant à la fois les fonctions acide carboxylique et hydroxylamine. La synthèse de tels substrats peut parfois s'avérer longue et fastidieuse. C'est pourquoi, au fil du temps, certains groupes de recherche ont tenté, par différents moyens, de développer des méthodes alternatives de formation d'acides hydroxamiques cycliques. En plus de la formation d'acides hydroxamiques cycliques par couplage<sup>6,7,45</sup> ou par substitution nucléophile<sup>5,6,7,46</sup>, six autres méthodes seront abordées dans cette section, soit la cyclisation via des ions nitréniums<sup>47</sup>, l'oxydation d'iminoéthers<sup>48</sup>, la photolyse de nitrites et le réarrangement photochimique d'ions nitronates<sup>49</sup>, l'oxydation d'amines<sup>50</sup>, l'oxydation de lactames<sup>51</sup> et, finalement, des expansions de cycles procédant par un mécanisme de type Beckmann<sup>52</sup>.

#### 3.2.1. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par couplage ou substitution nucléophile

Comme mentionné ci-dessus, la cyclisation d'une hydroxylamine sur un dérivé d'acide carboxylique pour mener à un acide hydroxamique cyclique est possible. Nous avons d'ailleurs utilisé cette méthode à plusieurs occasions lors de la préparation des différents substrats nécessaires à l'étude des réarrangements photochimique et thermique.<sup>6,7</sup> Dans l'exemple suivant, le professeur Ottenheijm et ses collaborateurs ont effectué la cyclisation d'une hydroxylamine sur un ester pour former le composé cyclique **380** (schéma 71).<sup>45b</sup>

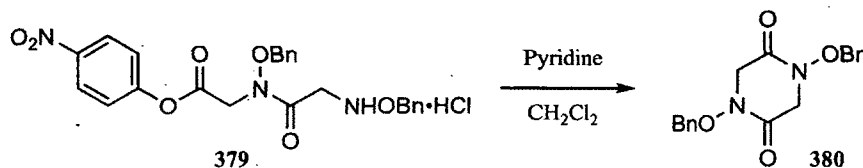


Schéma 71.

La réduction d'une oxime n'est pas la seule façon de parvenir à l'intermédiaire hydroxylamine. En effet, la réduction d'un groupement nitro permet également d'obtenir cette fonction. C'est d'ailleurs

cette stratégie que les professeurs McCord<sup>45ac</sup> et Mann<sup>45d</sup> ont appliquée dans les années 1980 afin de synthétiser des acides hydroxamiques polycycliques (schéma 72). Récemment, cette méthode a été modifiée par un groupe de chercheurs de chez Pfizer en utilisant un ester activé comme dans **385** (schéma 72).<sup>45f</sup>

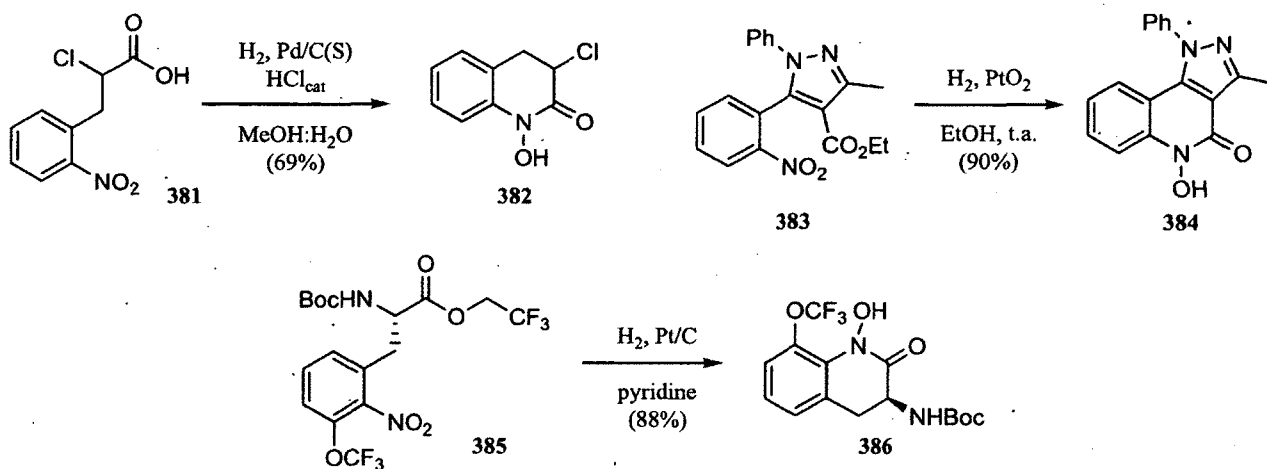


Schéma 72.

Les deux méthodes présentées ci-dessus conduisent à l'acide hydroxamique cyclique suite à la formation du lien entre l'atome d'azote et le carbone du carbonyle. Comme l'a démontré le groupe du professeur Gopalan, il est possible d'arriver au produit désiré, mais cette fois en formant un lien C-C entre le carbonyle et une chaîne comprenant un groupement électroattracteur (GEA) tel qu'une sulfone, un nitrile ou un ester (schéma 73).<sup>45g</sup>

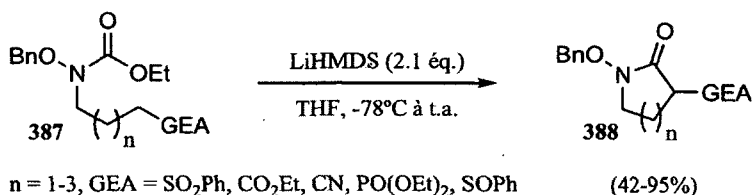
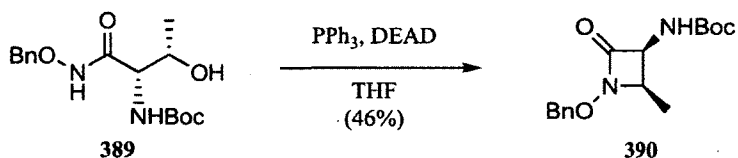


Schéma 73.

Cette méthode est générale et permet la formation d'acides hydroxamiques **388** de différentes grandeurs de cycles avec de bons rendements. Cependant, le groupement électroattracteur étant nécessaire afin de

pouvoir générer un carbanion nucléophile, ce groupement est donc inévitablement présent dans le produit final. Cela peut être une limitation si ce dernier doit être retiré par la suite.

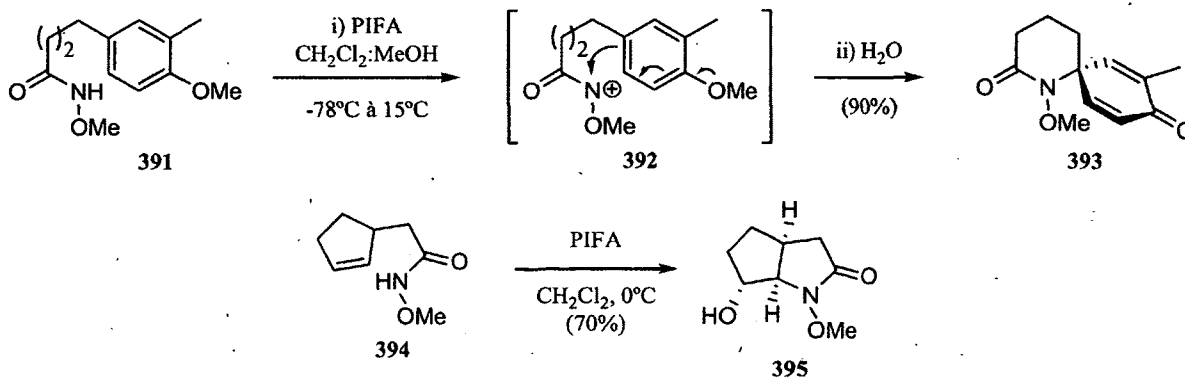
Certaines méthodes ont également été développées afin d'obtenir des acides hydroxamiques cycliques par une alkylation intramoléculaire sur l'atome d'azote.<sup>46</sup> Ces méthodes nécessitent la présence d'un groupement partant sur la chaîne carbonée. Encore une fois, nous avons appliqué cette stratégie dans le cadre de l'étude des réarrangements photochimique et thermique.<sup>5,6,7</sup> L'exemple représenté au schéma 74 montre que cette méthode est applicable à la synthèse de  $\beta$ -lactames *N*-substitués.<sup>46a</sup>



**Schéma 74.**

### 3.2.2. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par cyclisation d'ions nitréniuns

La cyclisation d'ions acylnitrénium générés à l'aide d'un réactif d'iode hypervalent à partir d'un amide de Weinreb, ions stabilisés par les paires d'électrons de l'atome d'oxygène du groupement méthoxy, a été développée par le groupe du professeur Wardrop.<sup>47</sup> Étant donné que le groupement oxygéné doit être présent afin de stabiliser l'ion acylnitrénium, cette méthode génère uniquement des *N*-alkoxy lactames. L'ion nitréniun peut être piégé par un cycle aromatique riche en électrons ou encore par un alcène (schéma 75).



**Schéma 75.**

Dans le cas d'un piégeage avec un cycle aromatique riche en électrons, la formation d'un composé bicyclique est inévitable, et dans le cas d'un piégeage à l'aide d'un alcène, on remarque qu'un groupement hydroxyle (ou un alcène) sera présent dans la structure finale. Cela peut être un avantage d'un point de vue synthétique si ce levier est utilisé par la suite. Par contre, la présence de ce groupement fonctionnel peut ne pas être voulue et des étapes supplémentaires seraient alors requises afin de l'éliminer. Finalement, bien que les rendements en produit désiré soient acceptables, la synthèse du précurseur de cyclisation peut prendre plusieurs étapes.

### 3.2.3. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par oxydation d'iminoéthers cycliques

Black et ses collaborateurs ont déterminé qu'il était possible d'oxyder des iminoéthers cycliques tels que les composés **396** et **397** afin d'obtenir l'acide hydroxamique cyclique **339** correspondants.<sup>48a,b</sup> Cependant, des voies de dégradation compétitives ne permettent pas d'obtenir les composés désirés avec des rendements de plus de 13%, ce qui rend cette méthode difficilement applicable en synthèse organique (schéma 76).

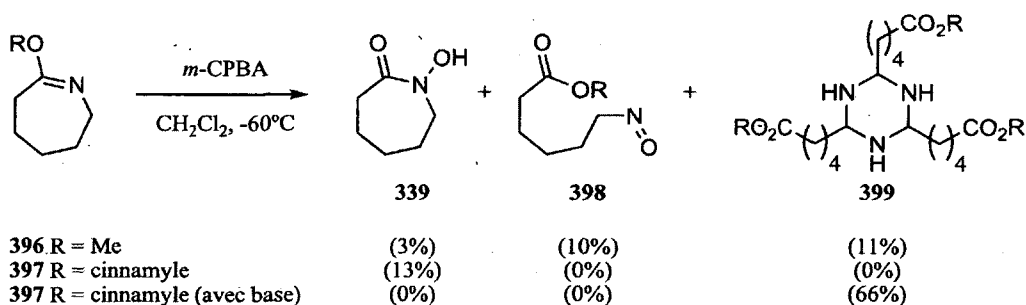


Schéma 76.

Au schéma 77 sont représentées les différentes voies mécanistiques menant à la formation des produits **339**, **398** et **399**. D'abord, l'iminoéther **396** ou **397** est oxydé à l'aide du *m*-CPBA pour former l'oxaziridine **400**. Cet intermédiaire peut se transformer selon trois voies réactionnelles différentes. Dans un premier temps, une ouverture de l'oxaziridine peut être effectuée avec l'aide des doublets d'électrons de l'atome d'oxygène de la fonction cétal pour mener à l'intermédiaire **401** (schéma 77, voie A). Ce dernier subit alors une simple hydrolyse pour mener à l'acide hydroxamique désiré **339**. En deuxième lieu, il est possible d'effectuer l'ouverture de l'oxaziridine **400** par l'élimination d'un



proton pour mener à l'intermédiaire **402** (schéma 77, voie B). Il peut y avoir ensuite une ouverture du cycle pour mener à un composé comprenant à la fois une fonction imine et une fonction ester. La trimérisation de cet iminoester donne le produit **399**. Finalement, l'intermédiaire oxaziridine peut subir une deuxième oxydation et ainsi mener à l'intermédiaire zwitterionique **404** (schéma 77, voie C). La charge négative présente sur l'atome d'oxygène de l'oxyde d'amine peut ensuite effectuer l'ouverture de l'oxaziridine. Le groupement carbonyle est formé de façon concertée avec le bris d'un lien carbone-carbone pour mener à un composé neutre comprenant une fonction ester et une fonction nitroso **398**.

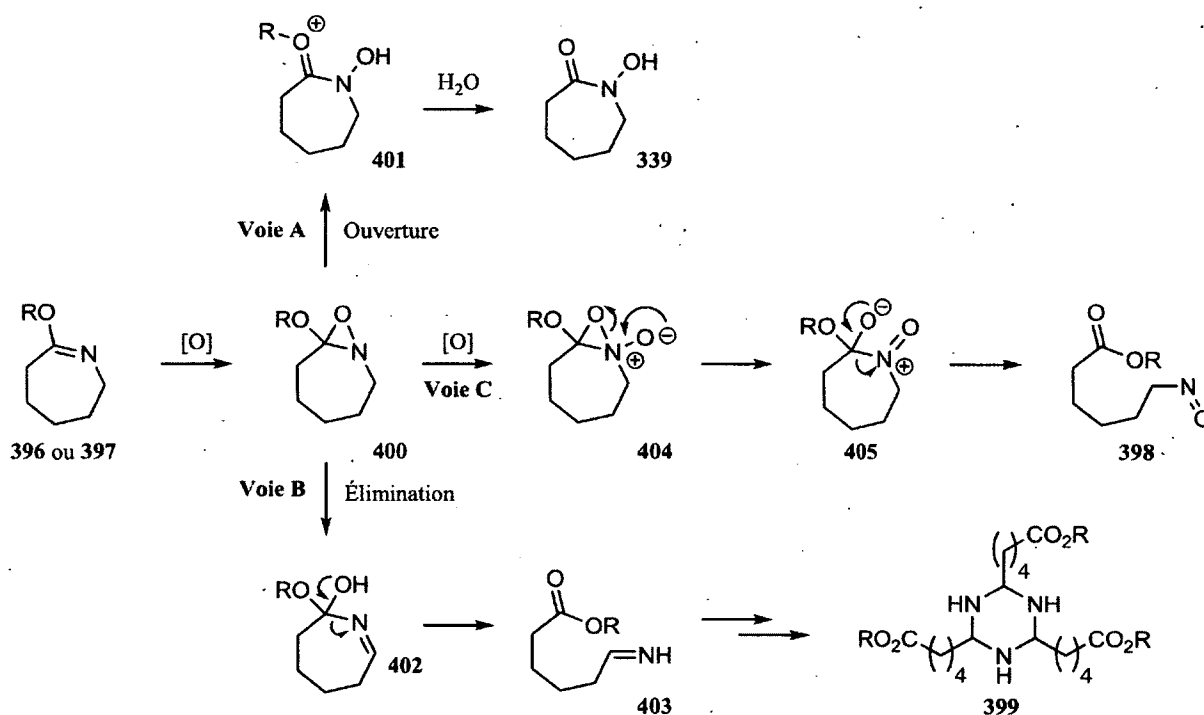
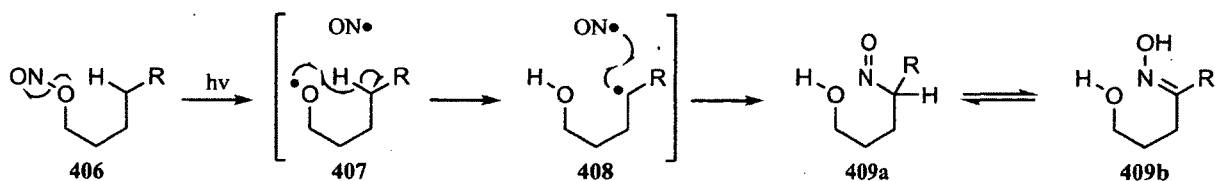


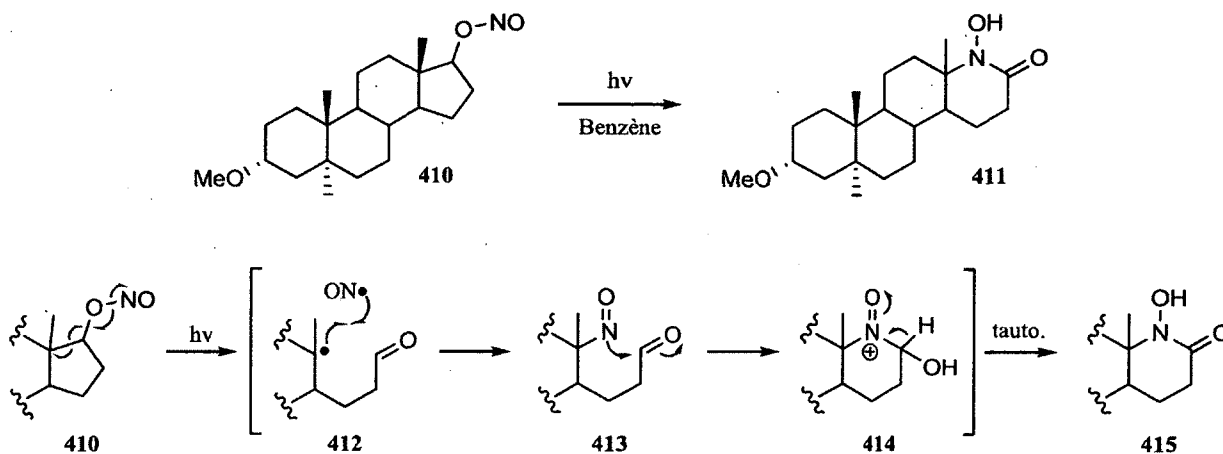
Schéma 77.

#### 3.2.4. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par irradiation de nitrites et de nitronates

La réaction de Barton est une transformation bien connue.<sup>53</sup> Cette dernière, découverte en 1961, permet de former des oximes **409b** suite à l'irradiation de nitrites d'alkyle **406**. Le mécanisme est décrit au schéma 78.



La même année, le groupe de recherche du professeur Barton rapportait la formation d'un produit inusité suite à l'irradiation du nitrite d'alkyle **410**.<sup>49a</sup> Il a été proposé que l'acide hydroxamique **411** ait été formé en suivant le mécanisme réactionnel présenté au schéma 79, ce dernier ressemblant au mécanisme de la réaction de Barton proprement dite. Toutefois, le rendement de la transformation n'a pas été communiqué.



Une seconde méthode de formation d'acides hydroxamiques cycliques impliquant une irradiation ultraviolette a été développée par le professeur Yamada dans les années 1980.<sup>49b,c,d</sup> En effet, lorsque des composés nitrés sont irradiés à 254 nm en milieu basique, une réaction d'expansion de cycle est observée. La migration du carbone le plus substitué est généralement observée et des composés cycliques simples mènent à la formation des acides hydroxamiques correspondants avec des rendements modestes (schéma 80).

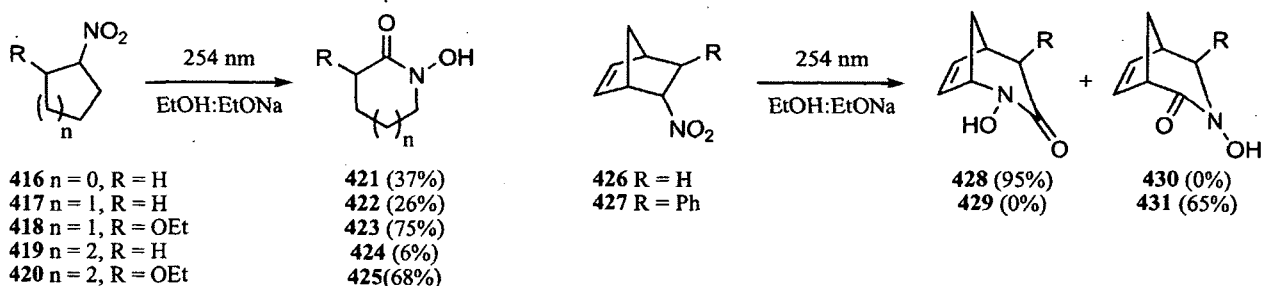


Schéma 80.

D'un point de vue mécanistique, la base vient d'abord effectuer la déprotonation en  $\alpha$  du groupement nitro (schéma 81). Sous l'effet de la lumière ultraviolette, l'ion nitronate **432** forme l'oxaziridine **433**. Le cycle à trois membres peut ensuite être ouvert pour donner le nitroso **434**, ce dernier menant à l'acide hydroxamique cyclique **428** suite à la migration [1,2] de l'atome de carbone le plus substitué.

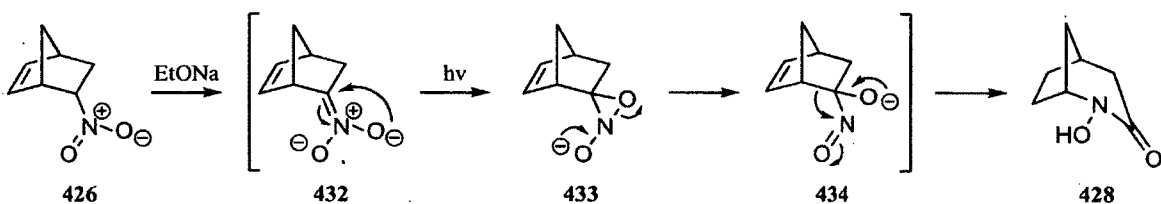


Schéma 81.

### 3.2.5. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par oxydation d'amines

L'oxydation d'amines secondaires en acides hydroxamiques cycliques a d'abord été rapportée par le groupe du professeur Murahashi à la fin des années 1980.<sup>50a,b</sup> L'oxydant utilisé est le tungstate de sodium et une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 30% est ajoutée comme co-oxydant. Les rendements en produits désirés sont relativement bons, variant de 52 à 84% après 18 h d'agitation (schéma 82). La limitation majeure est sans contredit le fait que la réaction ne procède que sur des amines secondaires possédant un groupement aromatique. En effet, aucun exemple d'oxydation d'amines secondaires non-conjuguées n'a été rapporté.

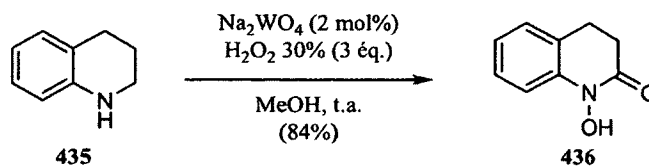


Schéma 82.

Bien que la méthode précédente soit avantageuse car elle utilise un oxydant simple et facilement disponible, la procédure suivante, publiée par le professeur Undheim et son groupe de recherche en 1993, est la plus intéressante.<sup>50c</sup> En effet, les auteurs de cette étude ont démontré qu'il est possible d'oxyder des amines cycliques, conjuguées ou non, à l'aide de diméthylldioxirane (DMDO) (schéma 83).

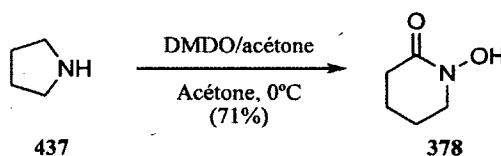


Schéma 83.

Cette méthode s'applique très bien sur des molécules simples ne possédant aucune substitution, mais un problème de régiosélectivité survient lors de l'oxydation d'amines non symétriques. En effet, dans de tels cas, deux régioisomères peuvent être formés, ce qui se traduit en une perte de rendement en produit désiré.

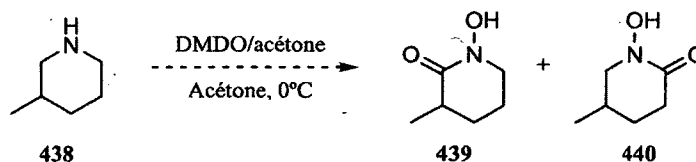
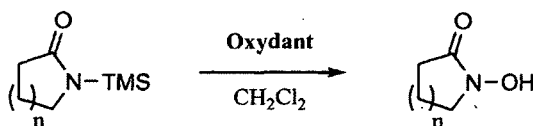


Schéma 84.

La deuxième limitation de la méthode est la fabrication inefficace du DMDO. Bien que les produits de départ nécessaires à sa synthèse soient commercialement disponibles et peu coûteux, le DMDO est obtenu en de très faibles rendements et en solution dans l'acétone dont la faible concentration oscille entre 0.07 et 0.09M.<sup>54</sup>

### 3.2.6. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par oxydation de lactames

L'oxydation de lactames directement en acides hydroxamiques cycliques n'est pas un processus connu. Cependant, il est possible d'effectuer cette transformation à partir de lactames *N*-silylés<sup>55</sup> en utilisant un réactif de molybdène comme oxydant. Une seule méthode a été publiée dans la littérature par le groupe du professeur Sammes.<sup>51a,b</sup> L'étude complète rapporte l'oxydation de plusieurs amides, mais également de quelques lactames, celles-ci ayant eu lieu à l'aide de [MoO<sub>5</sub>DMF] ou de [MoO<sub>5</sub>HMPA] (schéma 85).



441 n = 1, oxydant = [MoO <sub>5</sub> HMPA]	444 (traces)
442 n = 2, oxydant = [MoO <sub>5</sub> HMPA]	378 (14%)
443 n = 3, oxydant = [MoO <sub>5</sub> DMF]	339 (43%)

Schéma 85.

Dans la plupart des cas, les réactions peuvent prendre plusieurs jours et les rendements en acides hydroxamiques cycliques sont plutôt faibles. Cette dernière observation peut s'expliquer par le fait que les produits obtenus forment des complexes stables avec le molybdène. Afin de les libérer, le mélange réactionnel doit d'abord être extrait à chaud avec une solution aqueuse d'EDTA à pH 9. Le pH de la solution doit ensuite être ajusté à 7.5 avant que cette dernière ne soit extraite en continu avec du dichlorométhane ou du chloroforme à reflux.

### 3.2.7. Formation d'acides hydroxamiques cycliques par expansion de cycle

Le premier exemple de la formation d'un *N*-alkoxylactame suite à une expansion de cycle de type Beckmann a été publié par Rudchenko en 1981.<sup>52a</sup> Dans cet article, le groupe de recherche a rapporté l'étude de réactions impliquant des *N*-chloro-*N*-alkoxyamines. Lors de leurs recherches, ils ont remarqué la formation du produit **446** à 29% de rendement lorsque la cyclohexanone **445** a été mise en présence de *O*-méthylhydroxylamine, de *t*-BuOCl et de triéthylamine (schéma 86). Le mécanisme suggéré procède d'abord via la formation d'un intermédiaire hémiaminal. Ce dernier subit alors une

chloration sur l'atome d'azote à l'aide de *t*-BuOCl. En présence de triéthylamine, il a été proposé que le composé **446** provienne de la migration [1,2] d'un atome de carbone sur un ion nitrenium.

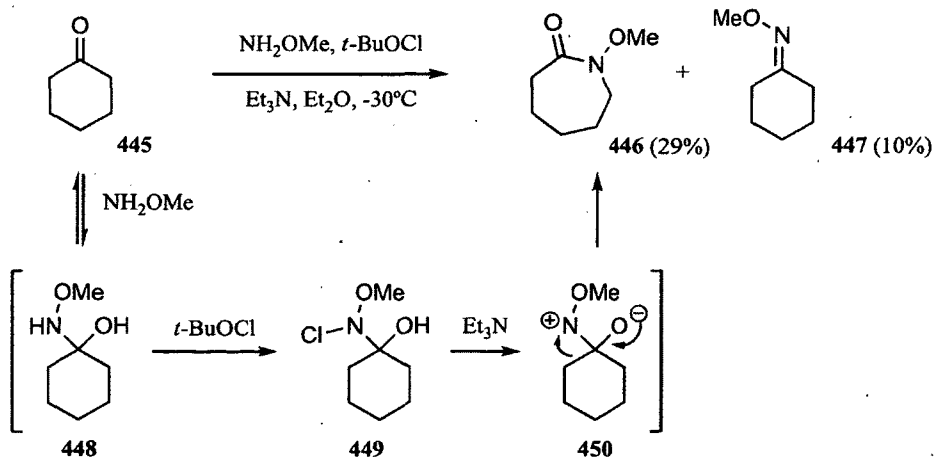


Schéma 86.

Quoique modeste, le rendement obtenu en *N*-méthoxylactame **446** démontrait la faisabilité de l'expansion de cycle pour la formation d'acides hydroxamiques cycliques. Puisque les axes de recherche du groupe se situaient autre part, cette réaction n'a pas été étudiée davantage. Il aura fallu un peu plus de dix ans pour qu'un deuxième exemple soit publié, cette fois-ci par le groupe du professeur Vedejs.<sup>52b</sup>

Alors que ce groupe de recherche travaillait à l'élaboration de méthodes d'aziridination d'alcènes, ils ont tenté de modifier les conditions développées par le groupe de Rudchenko où une bis-alkoxyamine était utilisée pour effectuer une telle transformation.<sup>56</sup> Lors de leur étude, ils ont tenté de faire l'aziridination d'un éther d'énol silylé dérivé de la cyclohexanone **445** à l'aide d'une bis-alkoxyamine en présence d'acide. Au lieu de l'aziridine désirée, ils ont plutôt observé la formation du composé **446**. Étant conscients que ce produit avait été formé à l'aide d'un réactif semblable par le groupe de Rudchenko, ils ont appliqués leurs conditions réactionnelles sur la cyclohexanone **445** directement (schéma 87). De cette façon, ils ont obtenus un excellent rendement de 84% du composé **446**. Le rendement a même été augmenté à 92% lorsque le TMSOTf a été remplacé par de l'acide méthanesulfonique.

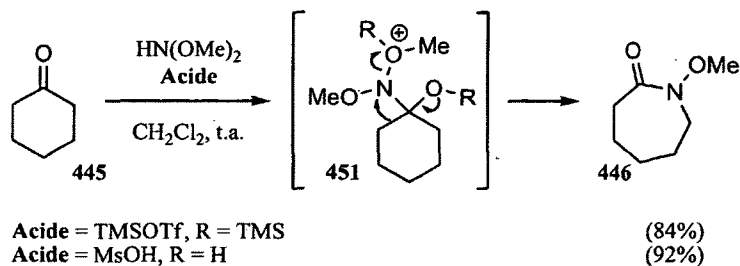


Schéma 87.

Bien que n'ayant pas d'évidence mécanistique, les auteurs rapportent que la formation du produit **446** impliquerait une migration [1,2] d'un atome de carbone concertée avec le départ du nucléofuge. Cette réaction n'a pas été étudiée par la suite et demeure l'exemple le plus prometteur pour la formation d'acides hydroxamiques cycliques à partir de cétones cycliques.

Le dernier exemple de formation d'acides hydroxamiques cycliques par expansion de cycle a été publié récemment par le groupe du professeur King.<sup>52c</sup> Dans cet article, le groupe rapporte l'expansion de cétones cycliques à l'aide de l'acide de Piloty **453** en conditions basiques pour former des *N*-hydroxylactames (schéma 88). Selon cette étude, le rendement en produit d'expansion de cycle augmente en fonction du nombre d'équivalents de l'acide de Piloty **453** et la réaction ne fonctionne que sur des cyclobutanones et cyclopentanones. Moins de 5% de rendement est obtenu pour l'expansion d'un cycle à six membres vers un cycle à sept membres.

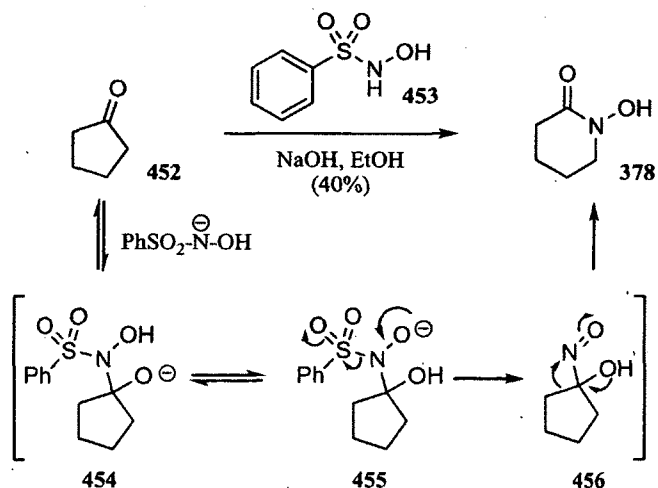


Schéma 88.

Dans ces conditions, il y d'abord déprotonation de l'acide de Piloty **453**. Cet anion s'additionne ensuite sur la cétone pour former l'intermédiaire **454**. Après une étape de transfert de proton, la fonction sulfonamide agit comme nucléofuge en étant réduite en sulfinatate pour ainsi former un intermédiaire nitroso **456**. À partir de ce dernier, l'acide hydroxamique **378** est formé suite à une migration [1,2] d'un atome de carbone. Toutefois, comme il sera discuté à la section 3.4., la difficulté de reproduction de ces résultats fait en sorte de limiter l'application de cette méthode.

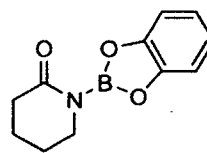
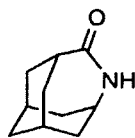
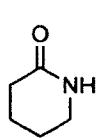
### **3.3. Approches précédentes de notre groupe de recherche**

Comme mentionné ci-dessus, afin de simplifier la synthèse des substrats nécessaires à l'étude des réarrangements photochimiques et thermiques, le développement d'une méthode de formation efficace d'acides hydroxamiques cycliques a été entrepris. Les premières études ont été réalisées par Alexandre Drouin, alors étudiant au doctorat sous la direction des professeurs Claude Spino et Jean Lessard, et un stagiaire d'été, Jonathan Boudreault.<sup>5a</sup> Les méthodes étudiées avaient comme objectif de former des acides hydroxamiques cycliques en une ou deux étapes à partir de lactames ou d'autres composés cycliques simples. Trois différentes stratégies ont été étudiées, soit l'oxydation de lactames, d'iminoéthers et d'oximes.

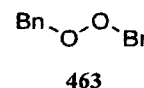
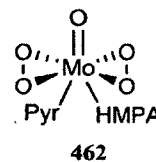
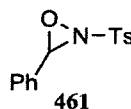
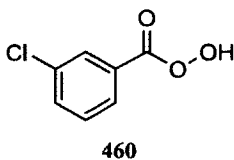
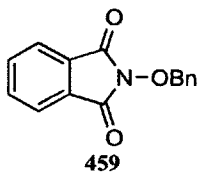
La façon la plus directe de former des acides hydroxamiques cycliques serait sans contredit l'oxydation de lactames. Dans cette optique, Alexandre a tenté de faire réagir les lactames **376**, **457** et **458** avec différents oxydants (figure 11).<sup>5a</sup> Globalement, près de vingt essais d'oxydation ont été tentés sur les trois différents lactames. Malheureusement, dans la très grande majorité des cas, les lactames se sont avérés non-réactifs et ont été récupérés. Des produits de dégradation ont pu être observés lors de quelques essais seulement.



**Substrats**

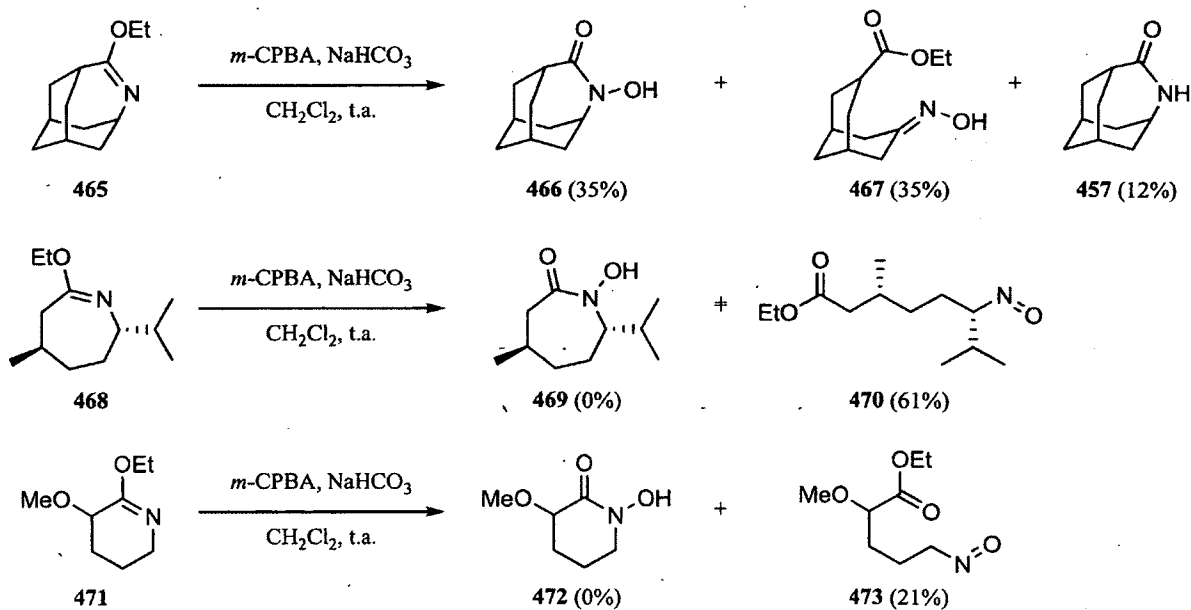


**Oxydants utilisés**



**Figure 11.** Les lactames 376, 457, 458 et les réactifs utilisés pour leur oxydation.

L'oxydation d'iminoéthers en acides hydroxamiques cycliques a été discutée à la section 3.2.3. Bien que des rendements relativement faibles aient été obtenus, Alexandre Drouin et Dana K. Winter ont tout de même effectué des essais sur trois lactames différents. Les résultats de ces oxydations sont présentés au schéma 89.



**Schéma 89.**

L'oxydation des iminoéthers **465** et **468** a été réalisée par Alexandre Drouin, alors que l'oxydation du composé **471** a été effectuée par Dana K. Winter. De ces trois essais, on remarque que seul le composé tendu **465** a mené à la formation de l'acide hydroxamique cyclique **466**, et ce avec 35% de rendement. Dans tous les cas, on remarque la formation des produits de dégradation comprenant une fonction ester et un groupement nitroso. Ces produits proviennent de la voie de dégradation C (page 72) présentée au schéma 77 où l'intermédiaire oxaziridine a subi une suroxydation.

La troisième méthode de formation d'acides hydroxamiques cycliques ayant été étudiée par Alexandre Drouin est l'oxydation d'oximes. L'hypothèse était que la réaction des oximes **474** et **475** avec du *m*-CPBA aurait pu procéder à la formation du produit désiré selon l'un ou l'autre des mécanismes réactionnels présentés au schéma 90.

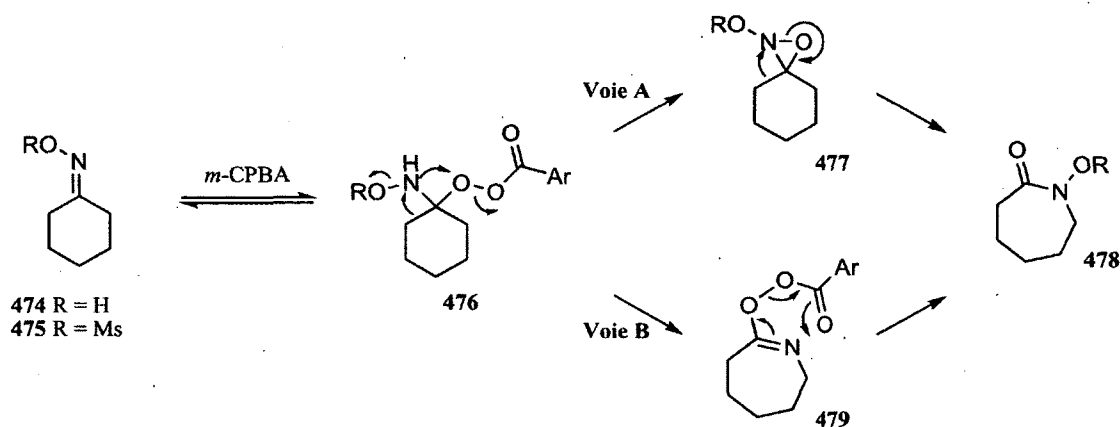
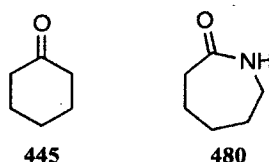


Schéma 90.

D'abord, le *m*-CPBA pourrait s'additionner sur l'oxime de départ. Ensuite, selon la voie A, l'atome d'azote pourrait attaquer un des atomes d'oxygène du peracide pour former l'oxaziridine **477**. Cette dernière peut mener au produit désiré **478** suite à la migration [1,2] d'un atome de carbone. Ce mécanisme réactionnel est similaire à celui discuté dans la section 3.2.7. Selon la voie B, la migration [1,2] de l'atome de carbone pourrait avoir lieu en premier pour mener à l'intermédiaire **479**. Un réarrangement sigmatropique [3,3] mènerait au produit désiré. L'oxydation concertée des oximes **474** et **475** en oxaziridine **477** est également possible.

Trois essais d'oxydation ont été réalisés à partir de l'oxime **474** et un seul utilisant l'oxime **475**. Pour ce qui est du composé **474**, la cyclohexanone **445** ou l'oxime de départ ont été récupérées, alors que l'oxime **475** a quant à elle mené au lactame **480** suite à un réarrangement de Beckmann (figure 12).



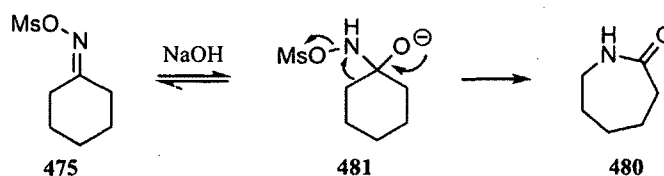
**Figure 12.** Produits obtenus suite à l'oxydation des oximes **474** et **475**.

Les méthodes étudiées par notre groupe de recherche n'ayant pas mené aux résultats escomptés, des efforts supplémentaires ont été investis dans ce projet. Certaines des stratégies présentées ci-dessus ont été revisitées et de nouvelles ont été étudiées.

### 3.4. Nouvelles approches

Avant de discuter des nouvelles approches, l'oxydation de l'oxime mésylée **475** et de l'iminoéther méthylique **482** ont été revisitées. D'abord, pour les essais d'oxydation de l'oxime mésylée **475**, l'utilisation de peroxyde d'hydrogène aqueux (30%) à différentes quantités (de 1 à 10 équivalents), en absence ou en présence de base (0.25 à 3 équivalents de NaOH) dans un mélange de THF et d'eau ont tous fourni le lactame **480** correspondant via un réarrangement de Beckmann.

La base utilisée a été ajoutée afin de déprotoner le peracide complètement, l'anion ainsi formé aurait pu favoriser la formation du produit désiré, via la voie mécanistique A ou l'oxydation concertée présentées au schéma 90 (page 81). Toutefois, la base utilisée étant l'ion hydroxyde, un réarrangement de Beckmann en conditions basiques a eu lieu (schéma 91).



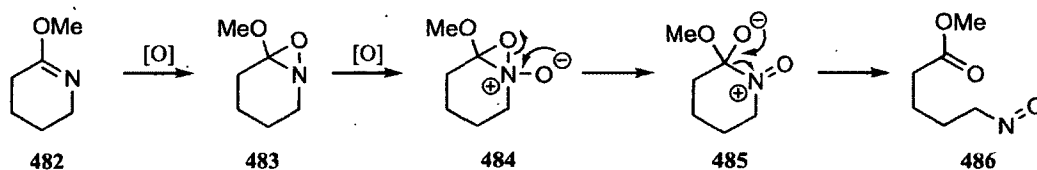
**Schéma 91.**

Afin de contourner ce problème, des conditions anhydres ont été utilisées ainsi que des bases non-nucléophiles. Lorsque l'oxydant a été changé pour un complexe  $\text{H}_2\text{O}_2$ -urée (1.2 à 8 équivalents), en absence ou en présence de 1.1 équivalent de base (DBU ou NaH) dans différents solvants (THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , éther, DMF), soit l'oxime de départ **475** était récupérée, soit nous obtenions de la dégradation. Suite aux résultats négatifs obtenus pour l'oxydation de l'oxime **475**, des oxydants supplémentaires ont été testés pour la transformation de l'iminoéther **482** en acide hydroxamique cyclique correspondant (tableau 6).

**Tableau 6.** Oxydation de l'iminoéther méthylique **482**.

Entrée	Conditions	Résultat
1	$\text{H}_2\text{O}_2$ -urée, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.	Lactame <b>476</b>
2	<i>m</i> -CPBA, $\text{NaHCO}_3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.	Nitroso <b>486</b>
3	Oxone, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.	Nitroso <b>486</b> + décomposition
4	<i>t</i> -BuOOH, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.	Iminoéther <b>482</b> + décomposition
5	DMDO, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.	Iminoéther <b>482</b> + décomposition

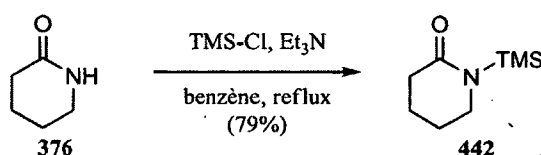
Des cinq oxydants utilisés, aucun n'a mené à la formation du produit désiré. L'utilisation du peroxyde d'hydrogène complexé à l'urée a produit le lactame parent **476** suite à l'hydrolyse de l'iminoéther **482** (entrée 1). Le *m*-CPBA, comme prévu, a mené à la formation du nitroso **486** (schéma 92) tout comme l'oxone (entrées 2 et 3). Finalement l'utilisation du *t*-BuOOH et du DMDO ont mené à la récupération de l'iminoéther de départ et de produits de dégradation (entrées 4 et 5).



**Schéma 92.**

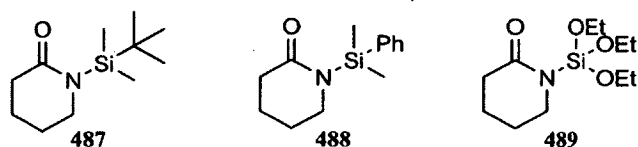
À la lumière de ces résultats, trois nouvelles approches ont été tentées, soit l'oxydation de lactames *N*-silylés, l'expansion d'une cétone cyclique à l'aide de l'acide de Piloty **453** et l'oxydation de lactames à l'aide d'un réactif d'iode hypervalent. La première méthode fait écho aux travaux réalisés par le groupe

de recherche du professeur Sammes discutés à la section 3.2.6. où des lactames silylés ont été oxydés à l'aide d'un réactif de molybdène. Les rendements en acides hydroxamiques cycliques plutôt faibles étant hypothétiquement dus à la complexation du produit désiré avec le molybdène, il a été pensé que remplacer l'oxydant permettrait de contourner ce problème. Le lactame silylé **442** a donc été synthétisé en une seule étape à partir du  $\delta$ -valérolactame **376** afin de tester différentes conditions d'oxydation (schéma 93). Les essais d'oxydation réalisés sur cette molécule, à l'aide de différents oxydants (*m*-CPBA, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>•urée, DMDO, Oxone et *t*-BuOOH), ont tous mené à la formation du lactame **376**.



**Schéma 93.**

Ces résultats ne sont guère surprenants compte tenu que tous les oxydants, à l'exception du DMDO, possèdent un hydrogène relativement acide permettant la protolyse du lien N-Si. Cette protolyse est également facilitée par la nature nucléophile des différents oxydants, ces derniers pouvant s'additionner sur l'atome de silicium. Dans le cas du DMDO, cette réaction peut s'expliquer par la méthode de formation de ce dernier. En effet, la solution de DMDO dans l'acétone obtenue peut contenir une certaine quantité d'eau qui a pu hydrolyser le lien N-Si. La synthèse des lactames *N*-silylés **487**, **488** et **489** a également été entreprise afin d'étudier leur oxydation, mais bizarrement ces produits se sont avérés très instables et n'ont pu être isolés.



**Figure 13.** Lactames *N*-silylés **487**, **488** et **489**.

Étant donné que seul le lactame *N*-silylé **442** a pu être synthétisé et que les résultats d'oxydation de ce dernier n'ont pas été concluants, les efforts ont ensuite été dirigés vers l'expansion de cycle de la cétone **452** à l'aide de l'acide de Piloty **453**. Le premier essai a permis l'isolation de l'acide hydroxamique **378** avec un rendement de 15% seulement après une purification du produit brut par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (schéma 94). Les acides hydroxamiques étant des composés très polaires

qui ont tendance à être retenus sur une colonne de gel de silice, deux autres essais d'expansion de cycle ont été réalisés en ne purifiant pas le produit brut. Puisque la réaction de méthylation sur ce composé était connue pour bien fonctionner, le produit brut a été méthylyé afin d'obtenir un rendement sur deux étapes. Dans le premier cas, un rendement de 20% en méthylate **186** a été obtenu alors que dans le deuxième cas, aucun produit identifiable n'a pu être isolé.

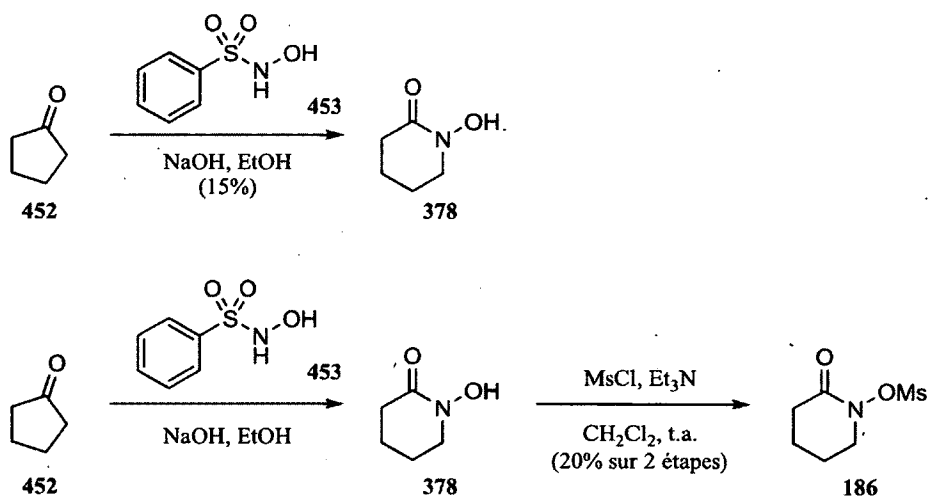


Schéma 94.

Ces résultats diffèrent grandement de ceux publiés par le professeur King pour le même substrat. Après communication avec l'auteur, des précisions sur les manipulations en laboratoire ont été obtenues. Malgré ces précisions supplémentaires, les résultats publiés par les auteurs n'ont pu être reproduits.

La dernière méthode de formation d'acides hydroxamiques cycliques à avoir été explorée est l'oxydation d'un lactame, ou d'un lactame *N*-silylé, à l'aide d'un réactif d'iode hypervalent. Puisque la fonctionnalisation de la position  $\alpha$  de cétones à l'aide de tels réactifs est connue<sup>57</sup>, il a été pensé que cette transformation pourrait être possible sur des lactames à l'aide du mécanisme réactionnel présenté au schéma 95.

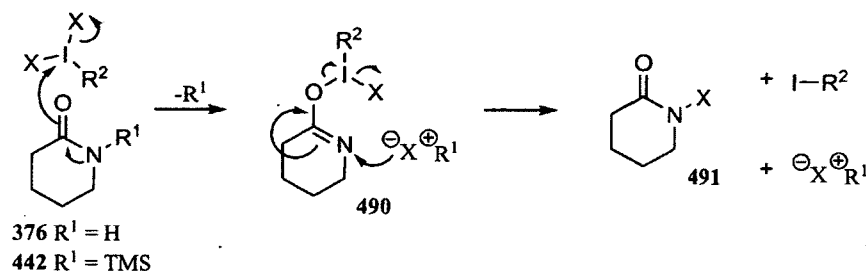


Schéma 95.

Quelques essais d'oxydation ont été réalisés sur le lactame **376** et le lactame *N*-silylé **442**. Les réactifs ayant été utilisés sont représentés à la figure 14.

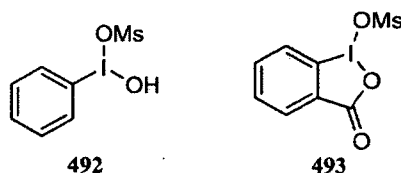


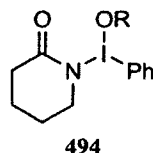
Figure 14. Réactifs d'iode hypervalent **492** et **493**.

Tout d'abord, les essais d'oxydations de **376** et **442** à l'aide du réactif **493** n'ont pas été concluants, le lactame **376** étant récupéré dans les deux cas (tableau 7, entrées 2 et 4). Cependant, l'oxydation de ces mêmes substrats à l'aide du réactif **492** ont permis l'observation d'une molécule inconnue par RMN <sup>1</sup>H du mélange réactionnel (entrées 1 et 3). Cette dernière possède un spectre semblable à celui du lactame **376** de départ, mais avec des signaux (les hydrogènes en position α de l'atome d'azote) plus déblindés. Ces données spectrales concorderaient avec la molécule **494** représentée à la figure 15.

Tableau 7. Oxydation à l'aide d'un réactif d'iode hypervalent.

Entrée	R	Réactif	Solvant	Résultat <sup>a</sup>
1	H	<b>492</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Lactame <b>376</b> + inconnu
2	H	<b>493</b>	MeCN	Lactame <b>376</b>
3	TMS	<b>492</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Lactame <b>376</b> + inconnu
4	TMS	<b>493</b>	MeCN	Lactame <b>376</b>

a) Produits observés à l'aide de suivis de réaction par RMN <sup>1</sup>H.

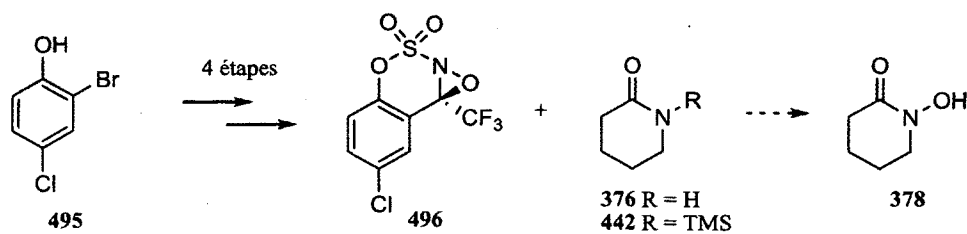


**Figure 15.** Structure proposée pour la molécule inconnue 494.

Des tentatives d'isolation de cette molécule inconnue avant et à la suite de son oxydation à l'aide de *m*-CPBA, n'ont permis de n'obtenir que le lactame 376 de départ. En résumé, aucune des méthodes étudiées préalablement par le groupe de recherche et aucune des nouvelles approches n'a permis la formation d'acides hydroxamiques cycliques avec des rendements synthétiquement-utiles. Toutefois, ce projet demeure très important pour l'étude des réarrangements photochimique et thermique. D'autres approches pour la formation d'acides hydroxamiques cycliques sont suggérées à la section ci-dessous.

### 3.5. Travaux futurs

Il a été mentionné au début de la section 3.3. qu'Alexandre Drouin avait tenté d'effectuer l'oxydation de lactames à l'aide d'un réactif agissant comme source d'oxygène électrophile tel que l'oxaziridine de Davis 461. Certaines oxaziridines possèdent toutefois un plus grand caractère électrophile à l'atome d'oxygène. C'est le cas, entre autres, des sulfonyloxaziridines polyfluorées.<sup>58</sup> Un tel réactif a d'ailleurs été développé et utilisé par le groupe de recherche du professeur Du Bois pour l'oxydation de liens C-H non-activés, mais également pour l'oxydation de doubles liaisons en époxydes et d'alcools en lactones.<sup>59</sup> Il serait donc intéressant de tenter l'oxydation de lactames ou de lactames *N*-silylés en acides hydroxamiques cycliques avec l'oxaziridine polyfluorée 496 développée par le groupe de recherche du professeur Du Bois (schéma 96).



**Schéma 96.**



De plus, comme il a été mentionné à la section 3.2.7., la méthode ayant permis la formation d'un acide hydroxamique avec le plus haut rendement est l'expansion de cycle d'une cycloalkanone à l'aide d'une bis-alkoxyamine (schéma 87). Malgré son indéniable potentiel, cette méthode n'a toujours pas été étudiée par notre groupe de recherche. Une étude plus approfondie de cette réaction serait très intéressante (schéma 97).

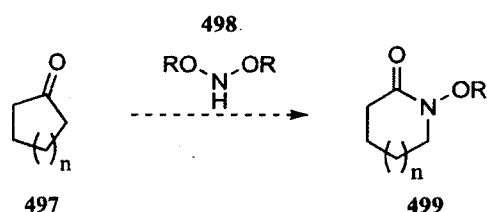


Schéma 97.

Jusqu'à maintenant, le but était de former des acides hydroxamiques cycliques en peu d'étapes et avec de bons rendements, afin de faciliter l'étude des réarrangements photochimiques et thermiques de *N*-mésoxy et *N*-trifloxy lactames. L'idéal aurait été de le faire en une seule étape à partir de lactames. Ce serait encore mieux s'il était possible d'effectuer le réarrangement désiré directement à partir de lactames, rendant de ce fait la synthèse d'acides hydroxamiques cycliques superflue. C'est cette hypothèse que Samuel Aubert-Nicol tentera de vérifier au cours de ses études de maîtrise dans le groupe de recherche des professeurs Claude Spino et Jean Lessard.

Toutes les méthodes envisagées ne seront pas détaillées ici. Toutefois, Samuel a obtenu des résultats très prometteurs en faisant réagir des lactames avec différents réactifs d'iode hypervalent formés *in situ* (comme le montre le schéma 98). Ces conditions réactionnelles sont inspirées des travaux réalisés par différents groupes de recherche sur le réarrangement de Hofmann à l'aide de réactifs d'iode hypervalent.<sup>14</sup>

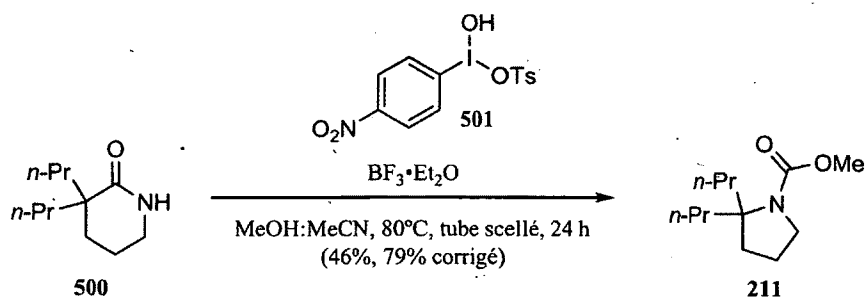


Schéma 98.

### 3.6. Conclusion

Au fil du temps, plusieurs méthodes de formation d'acides hydroxamiques cycliques ont été publiées dans la littérature. Toutefois, les rendements obtenus sont généralement faibles et les synthèses des précurseurs sont longues. Afin de faciliter la synthèse des substrats nécessaires à l'étude des réarrangements photochimique et thermique, différentes méthodes de formations de tels composés ont été investiguées. Malheureusement, les efforts investis dans le but développer une méthode de synthèse efficace se sont avérés infructueux. Cependant, d'autres méthodes méritent d'être étudiées et les résultats obtenus par Samuel Aubert-Nicol quant au développement d'un réarrangement directement à partir de lactames sont très encourageants.

## CHAPITRE 4 : PIÉGEAGE INTRAMOLÉCULAIRE PAR UN NUCLÉOPHILE CARBONÉ DE L'INTERMÉDIAIRE FORMÉ LORS DU RÉARRANGEMENT PHOTOCHIMIQUE DE *N*-MÉSYLOXYLACTAMES

### 4.1. Introduction

La formation d'un lien C-C entre un nucléophile carboné et un intermédiaire cationique, comme un ion acylium ou un ion iminium, est un processus bien connu en chimie organique. Entre autres, les réactions de Bischler-Napieralski, Pictet-Spengler, Vilsmeier-Haack, Prins, Fries, Houben-Hoesch, Gattermann-Koch et Friedel-Crafts procèdent toutes via le piégeage d'un tel intermédiaire.<sup>60</sup>

La structure de l'intermédiaire réactionnel formé lors du réarrangement photochimique de *N*-métyloxy lactames n'a pas été déterminée hors de tout doute, mais il est raisonnable de penser que cette réaction procède via un cation *N*-acylium **502**. Jusqu'à maintenant, seuls des carbamates ont été formés suite au piégeage de l'intermédiaire réactionnel par un alcool. Toutefois, est-ce que le piégeage de l'intermédiaire pourrait être effectué par un nucléophile carboné? Une telle réaction procédant de façon intermoléculaire produirait des amides simples, alors que de façon intramoléculaire des lactames bicycliques seraient obtenus (schéma 99).

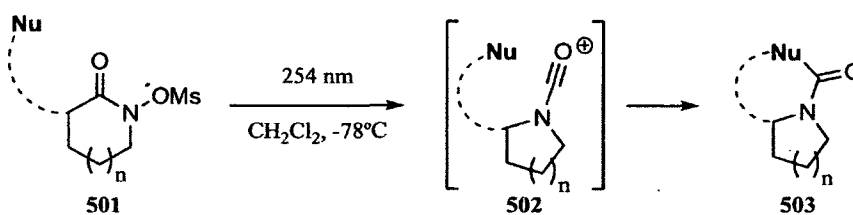


Schéma 99.

Avant de discuter plus en détails des avancements effectués dans l'étude du piégeage intramoléculaire de l'intermédiaire réactionnel formé lors du réarrangement photochimique de *N*-métyloxy lactames, des précédents de la littérature seront présentés. Ensuite, les travaux précédemment effectués par notre groupe de recherche seront détaillés.

## 4.2. Précédents de la littérature

Depuis le début des années 2000, plusieurs exemples de processus en tandem avec la réaction de Schmidt intramoléculaire sont parus dans la littérature. En effet, il est possible d'effectuer des réactions de Diels-Alder<sup>61</sup>, Prins<sup>62</sup>, aldol ou Sakurai<sup>63</sup> et des réarrangements semi-pinacoliques<sup>64</sup> suivies d'une réaction de Schmidt intramoléculaire. Toutefois, très peu d'exemples où la deuxième réaction se produit sur l'intermédiaire obtenu par la réaction de Schmidt ont été publiés.

En 2012, le groupe de recherche du professeur Gu a publié les premiers exemples où l'intermédiaire produit par la réaction de Schmidt intramoléculaire est utilisé dans une réaction subséquente. En effet, les auteurs ont rapporté la première étude de formation de liens carbone-carbone par piégeage intramoléculaire d'ions *N*-acylium par des cycles aromatiques.<sup>65</sup> Lorsque des molécules ayant une structure semblable à celle de **504** sont d'abord traitées avec du chlorure d'oxalyle et ensuite avec du SnCl<sub>4</sub>, des produits de cyclisation ayant la structure de **505** sont obtenus avec de bons rendements (schéma 100).

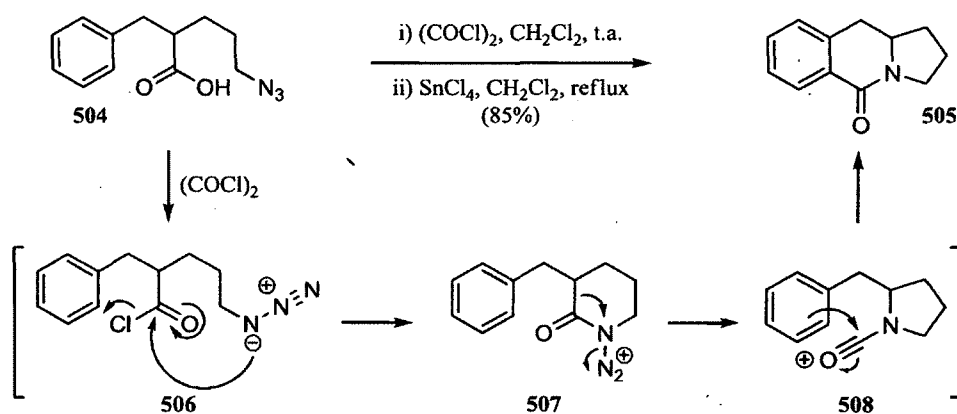


Schéma 100.

Le mécanisme réactionnel proposé par les auteurs débute avec la formation du chlorure d'acyle **506** (schéma 100). Le groupement azoture s'additionne alors sur ce dernier pour former l'intermédiaire diazonium **507**. Un réarrangement de Schmidt a ensuite lieu pour mener à l'ion *N*-acylium **508** qui se fait piéger par le cycle aromatique pour ainsi former le produit final **505**. Ce mécanisme ne fait toutefois pas intervenir l'acide de Lewis, et l'utilisation de ce dernier n'est pas discutée dans l'article.

Il peut être envisagé que l'addition de l'ion chlorure, expulsé suite à l'attaque de l'azoture sur le chlorure d'acyle, soit plus rapide que l'attaque par le cycle aromatique. De ce fait, un intermédiaire chlorure de carbamoyle **509** est formé (schéma 101). Comme il sera discuté à la section 5.3., ces chlorures sont peu réactifs vis-à-vis une substitution nucléophile. L'activation d'un tel intermédiaire par un acide de Lewis, dans ce cas-ci le  $\text{SnCl}_4$ , serait donc nécessaire pour effectuer la cyclisation (schéma 101).

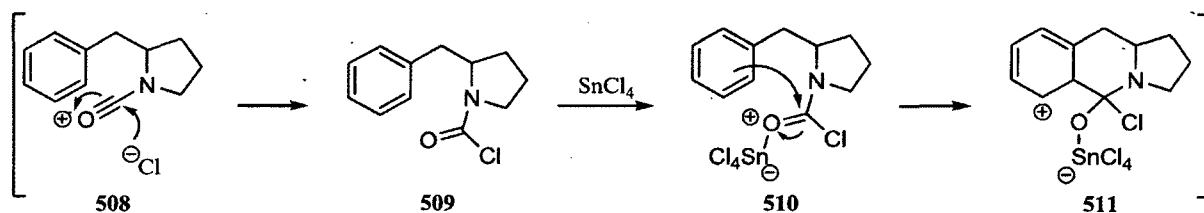


Schéma 101.

Le produit désiré **505** pourrait également être formé suite à l'ordre inverse des réactions. En effet, une acylation de Friedel-Crafts suivie d'une réaction de Schmidt intramoléculaire peut mener au même composé tricyclique (schéma 102).

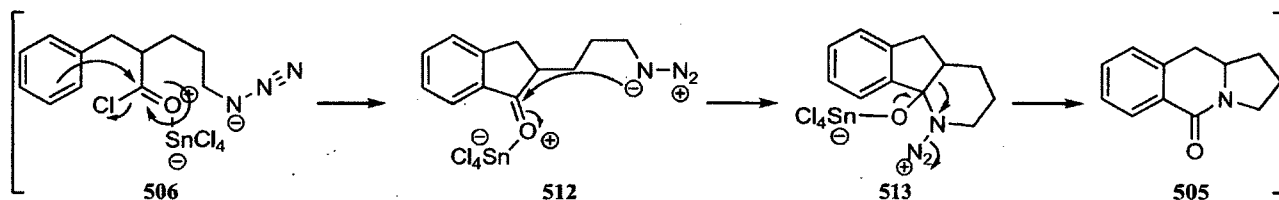


Schéma 102.

Cette voie réactionnelle a été rejetée suite à la réalisation de différentes expériences de contrôle. En effet, lorsque le composé **514** a été soumis aux conditions réactionnelles, le produit tricyclique **505** n'a été observé que sous forme de traces (schéma 103).

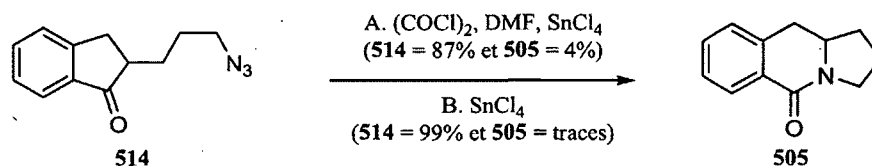


Schéma 103.

En résumé, cette publication fait état des premiers exemples de piégeage intramoléculaire d'un ion *N*-acylium formé par un réarrangement de Schmidt. Une étude exhaustive des différents nucléophiles carbonés n'a pas été effectuée, de même que des essais de cyclisation en utilisant différents acides de Lewis.

Un deuxième exemple de processus en tandem où l'intermédiaire produit par la réaction de Schmidt intramoléculaire est utilisé a été publié en 2013 par le groupe du professeur Wang.<sup>66</sup> Dans cet article, les auteurs rapportent la synthèse de la (*S*)-tylophorine **516** en utilisant une séquence de Schmidt intramoléculaire/Bischler-Napieralski/réduction d'imine en un seul pot comme étape-clé (schéma 104).

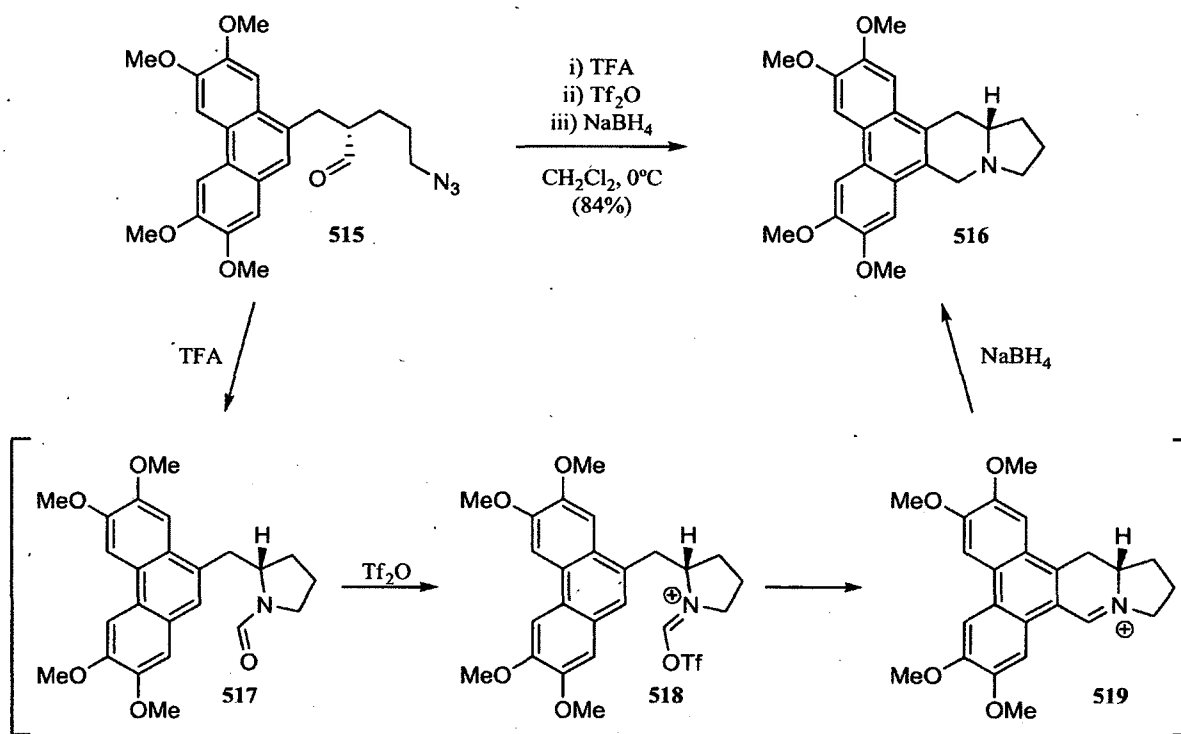
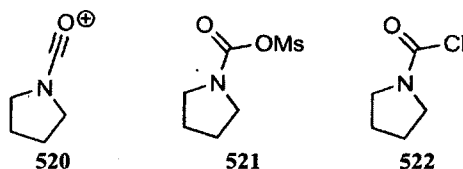


Schéma 104.

D'abord, en présence d'acide trifluoroacétique, une réaction de Schmidt intramoléculaire se produit entre l'azoture et l'aldéhyde pour former le formamide **517** (schéma 104). Ensuite, l'amide activé **518** est formé à l'aide d'anhydride triflique avant d'être piégé par le cycle aromatique. L'élimination du triflate par l'atome d'azote génère un second ion iminium **519** qui est réduit à l'aide de  $\text{ NaBH}_4$  pour mener au produit désiré **516**.

Dans les deux cas présentés ci-dessus, le lien C-C se forme suite à l'activation d'un intermédiaire réactionnel par un acide de Lewis ou par l'anhydride triflique. Pour ce qui est du réarrangement photochimique de *N*-métyloxylactames, l'intermédiaire formé serait soit un ion *N*-acylium **520** ou encore un carbamate de métyl **521** (figure 16).

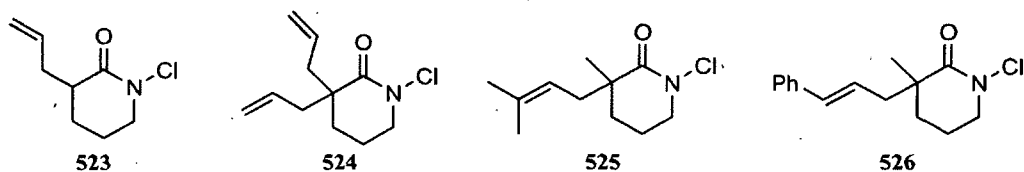


**Figure 16.** Intermédiaires réactionnels **520**, **521** et **522**.

Il est envisageable de penser que l'un ou l'autre des intermédiaires **520** et **521** serait plus électrophile que le chlorure de carbamoyl **522** (figure 16) et donc qu'une activation par un réactif externe ne serait pas nécessaire afin d'effectuer la formation d'un lien carbone-carbone. Toutefois, avant de discuter des développements effectués dans ce domaine, les résultats préliminaires obtenus par notre groupe de recherche sur le piégeage intramoléculaire de l'intermédiaire formé lors du réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames seront présentés.

#### 4.3. Précédents de notre groupe de recherche

Afin de déterminer la nature cationique ou radicalaire de l'intermédiaire du réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames, Dana K. Winter a préparé différents substrats où une fonction pouvant piéger cet intermédiaire était présente.<sup>4b,5b</sup> Les photolyses des substrats **523**, **524**, **525** et **526** ont mené à la formation du produit normal de contraction de cycle sans toutefois former de produit de cyclisation.



**Figure 17.** *N*-Chlorolactames **523**, **524**, **525** et **526**.

Un résultat très intéressant d'un point de vue mécanistique a toutefois été obtenu suite à l'irradiation des *N*-chlorolactames **527** et **528** (schéma 105). Les carbamates **533** et **534** isolés avec des rendements de 24% et 26% respectivement ne peuvent provenir que du piégeage d'un cation carbamoyle **535** tel qu'illustré au schéma 105 et/ou du piégeage du chlorure de carbamoyle (non illustré). Vient ensuite la déalkylation de l'intermédiaire cationique **536** par l'attaque de l'ion chlorure.

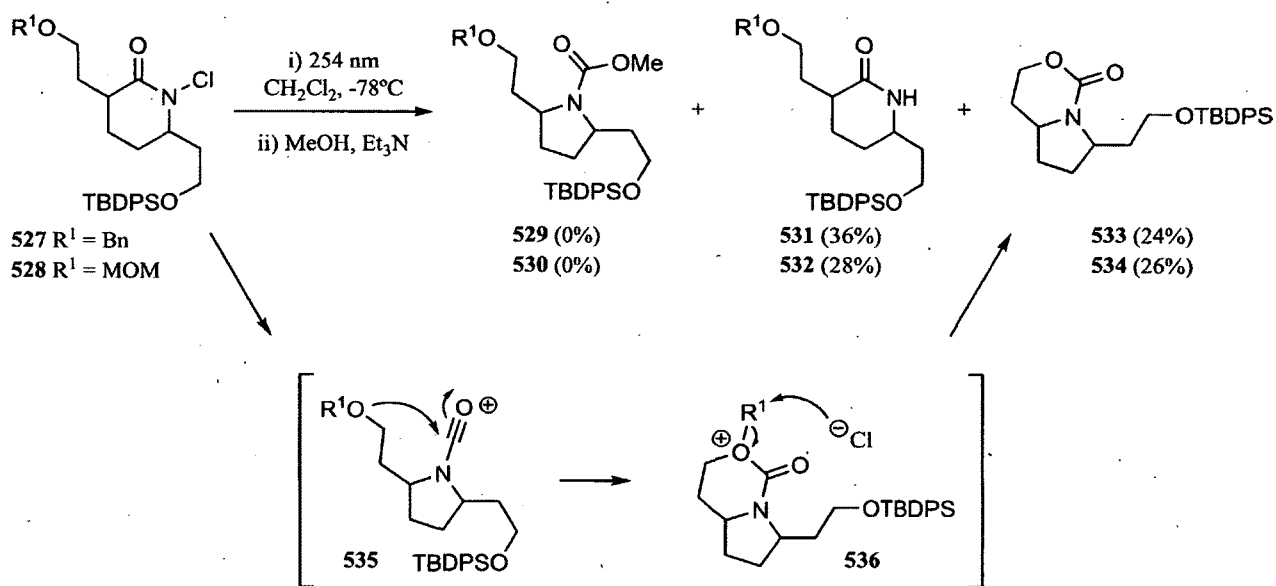


Schéma 105.

Si un mécanisme radicalaire de contraction de cycle conduisant à la formation d'un radical carbamoyle avait été impliqué, ce sont des produits provenant d'un transfert 1,5 d'hydrogène, **539** et **542**, qui auraient été formés (schéma 106). La formation des lactames parents **531** et **532** (rendements en lactame isolé de 36% et 28%) montre que le radical amidyle et l'atome de chlore sont formés. Le radical amidyle **537a**, dans sa configuration électronique  $\Pi_N$ , aurait aussi pu conduire au lactame **539** par transfert 1,5 d'hydrogène donnant un radical stabilisé par l'une des paires d'électrons de l'oxygène de OR<sup>1</sup> (liaison C-O à trois électrons) tel qu'illustré au schéma 106 dans le cas du stéréoisomère *cis*. Avec le stéréoisomère *trans*, un tel transfert 1,5 serait moins favorisé dû à une conformation encore moins favorable, soit une orientation axiale des deux chaînes aux positions 3 et 6 (**537b**) ou une forme bateau croisé la chaîne sur C3 en position axiale et la chaîne sur C6 en position pseudo-équatoriale (**537c**). De toute évidence, les réactions d'arrachement intermoléculaire d'hydrogène conduisant au lactame parent sont plus rapides puisque les produits finaux **539** et **542** présentés au schéma 106 n'ont



pas été observés. La formation du produit **542** n'aurait pu être possible que si le radical amidyle **537a** avait réagi dans sa configuration électronique  $\Sigma_N$ .

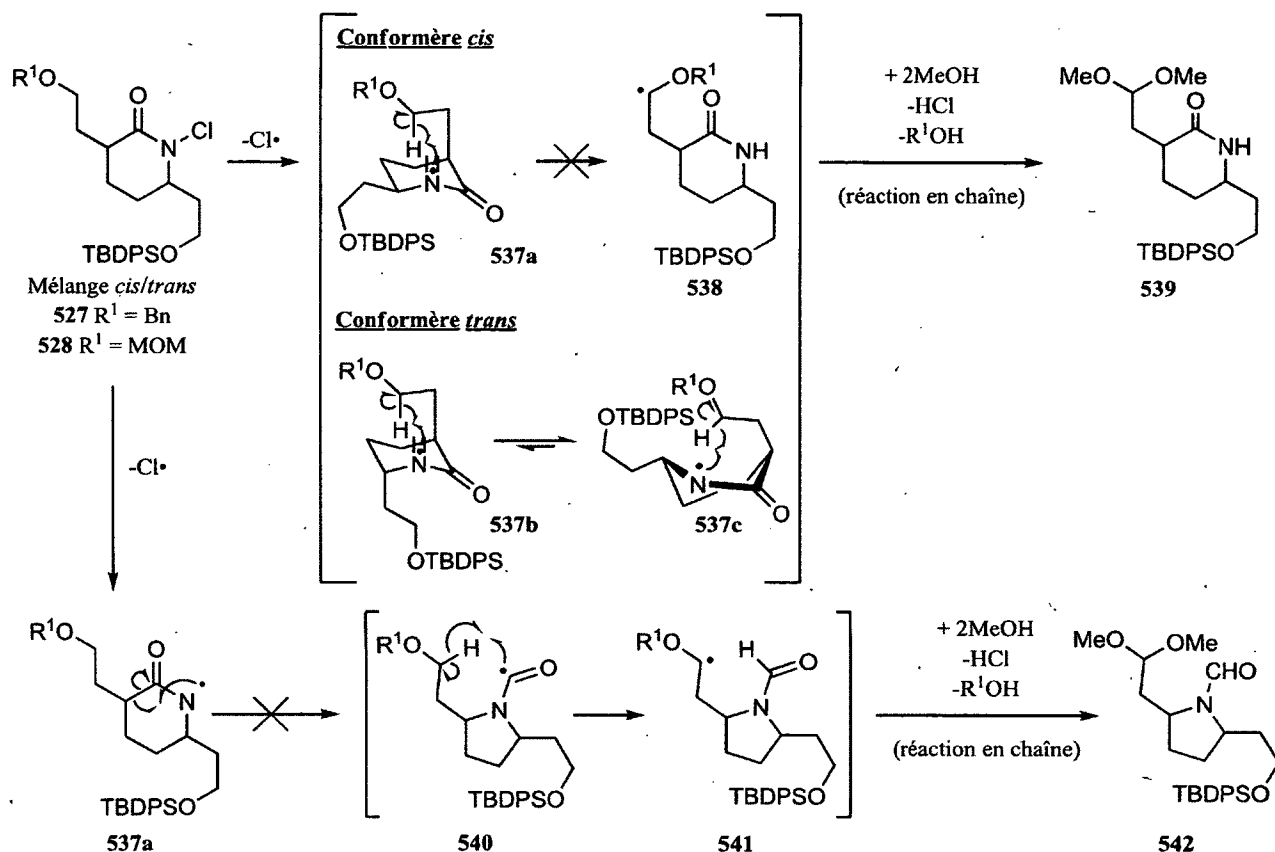


Schéma 106.

Les résultats du réarrangement du 3,3-diprényl-*N*-chlorolactame **543**, à la suite duquel les produits de cyclisation **547** et **548** ont été isolés avec un rendement combiné de 8% (schéma 107), sont en accord avec le piégeage d'un cation carbamoylé intermédiaire et/ou du chlorure de carbamoylé par la liaison double trisubstituée. Mais, si un mécanisme radicalaire de contraction de cycle conduisant à la formation d'un radical carbamoylé avait été impliqué, il aurait pu être piégé par la double liaison trisubstituée et ceci aurait conduit aux mêmes produits après l'élimination de HCl du chlorure d'alkyle tertiaire formé par une réaction en chaîne. Le piégeage du radical lactamyle par la double liaison aurait conduit aux produits bicycliques pontés **552** et/ou **553**

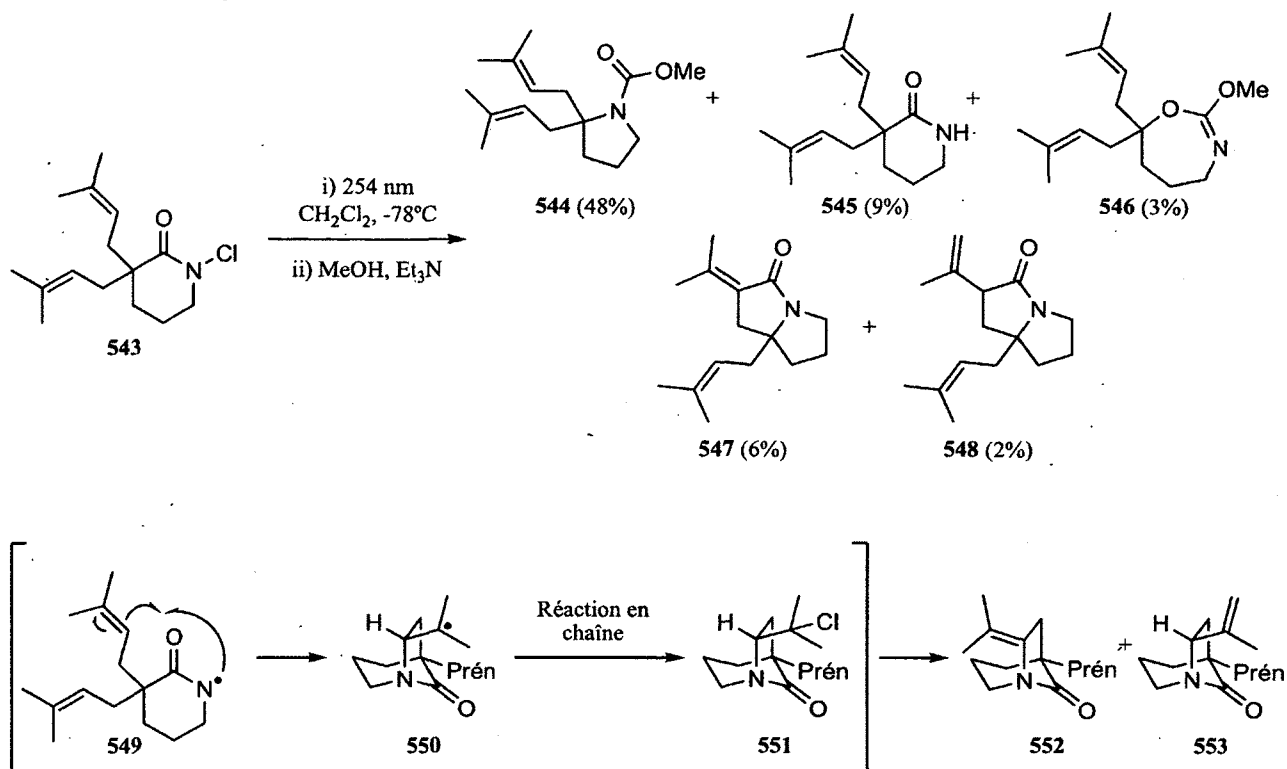


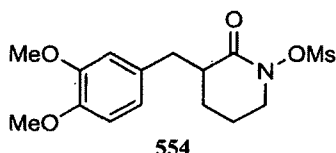
Schéma 107.

Bien que les rendements en produits de cyclisation ont été plutôt modestes, ces expériences démontraient que le cation carbamoylé et/ou le chlorure de carbamoylé était bien formé comme intermédiaire réactionnel et qu'il pouvait être piégé de façon intramoléculaire par un nucléophile oxygéné ou carboné. Puisque des rendements plus élevés en produits de migration ont été obtenus par réarrangement photochimique de *N*-mésyloxylactames, l'étude du piégeage intramoléculaire par des nucléophiles carbonés a été entreprise en utilisant des lactames *N*-mésylés comme précurseurs.

#### 4.4. Étude préliminaire du piégeage intramoléculaire

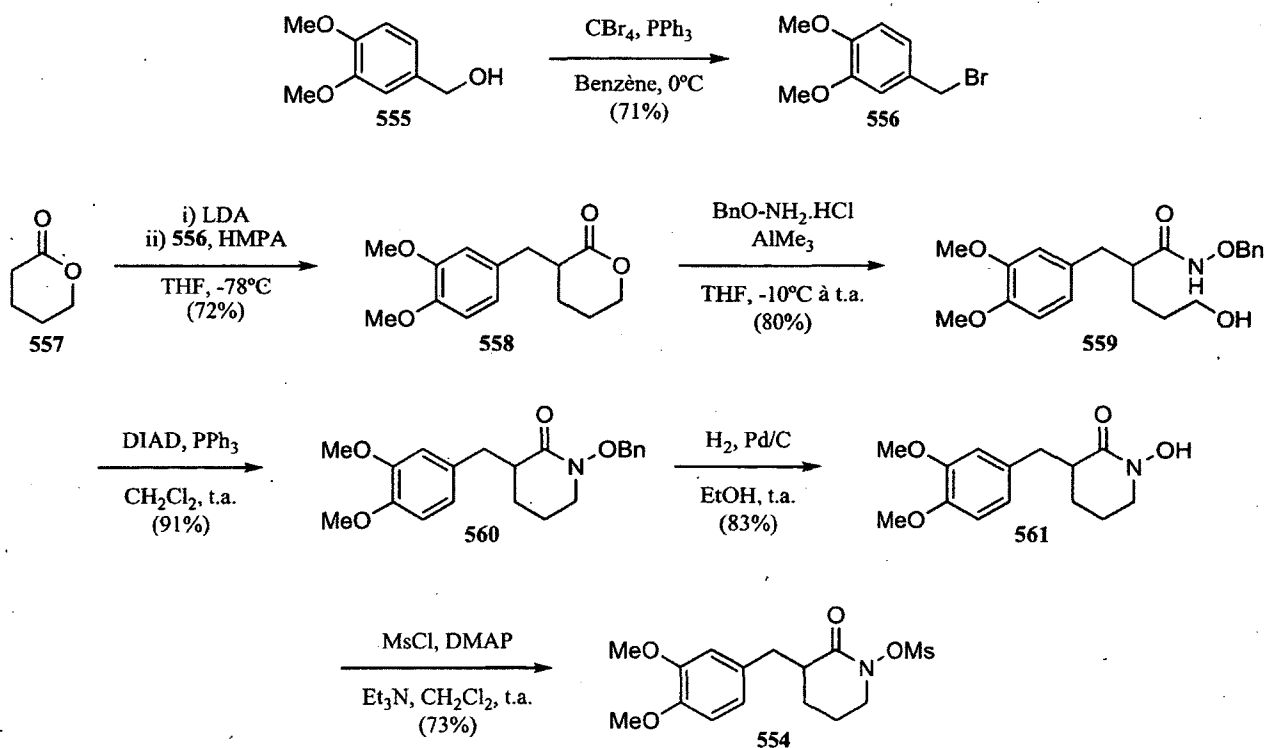
Le premier substrat à avoir été synthétisé afin d'étudier le piégeage intramoléculaire est le composé 554, comportant un cycle aromatique riche en électrons (figure 18). Ce choix reposait sur la certitude d'impliquer un bon nucléophile tout en visant une structure finale d'une complexité intéressante. Cette molécule a été synthétisée de façon relativement simple. Toutefois, la présence d'un cycle aromatique

lors de l'irradiation pourrait, en absorbant la radiation et en ne la transmettant pas efficacement au chromophore *N*-métyloxylactame, faire en sorte de diminuer le rendement en produit de réarrangement.



**Figure 18.** *N*-Mésyloxylactame 554.

Sa synthèse débute avec la formation du bromure **556** à partir de l'alcool commercial **555** avec 71% de rendement (schéma 108).<sup>67</sup> Ensuite, ce bromure sert d'électrophile dans une réaction d'alkylation avec la lactone **557** pour mener au composé **558**. Le *N*-benzyloxylactame **560** est obtenu à la suite de l'ouverture de la lactone **558** à l'aide de  $\text{AlMe}_3$  et d'hydroxylamine *O*-benzylée suivie d'une fermeture de cycle dans les conditions de Mitsunobu. Finalement, l'hydrogénolyse du groupement benzyle est effectuée et l'acide hydroxamique cyclique **561** est métylé dans les conditions usuelles pour mener au métylate **554**.



Le substrat **554** a ensuite été irradié avec de la lumière ultraviolette à 254 nm afin d'effectuer la réaction de contraction de cycle et, si possible, le piégeage intramoléculaire du cation carbamoyle intermédiaire. Cette réaction a été effectuée trois fois, menant uniquement à la formation du produit de réarrangement **562** à chaque occasion (schéma 109).

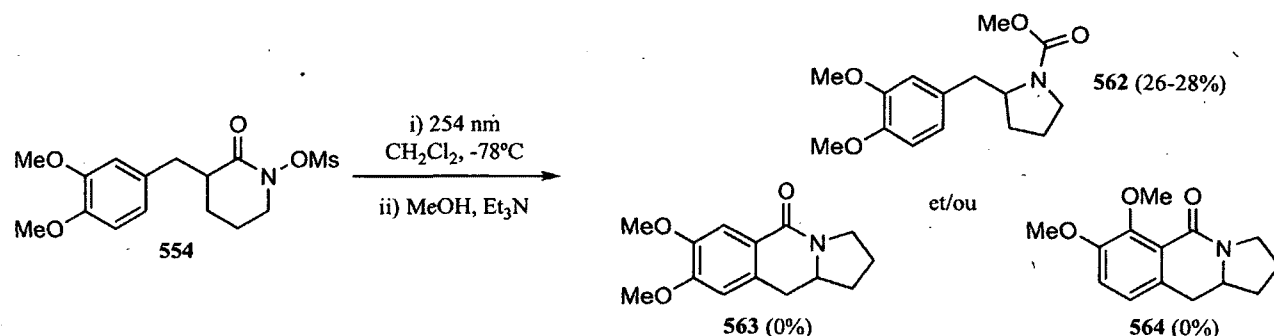


Schéma 109.

D'abord, les faibles rendements en carbamate **562** obtenus suite à la photolyse du mésylate **554** montrent que le cycle aromatique ne semble pas être compatible avec les conditions réactionnelles. De plus, le fait que les produits de cyclisation **563** et **564** n'aient pas été observés suite à l'irradiation mène à la conclusion que soit l'intermédiaire électrophile (le cation carbamoyle ou le carbamate de mésyl) n'est pas suffisamment réactif ou encore que le nucléophile est trop peu réactif. Afin de vérifier la première hypothèse, de l'anhydride triflique a été ajouté au mélange suite à la photolyse. Dans ces conditions, 11% du produit de cyclisation **563** a été obtenu (schéma 110).

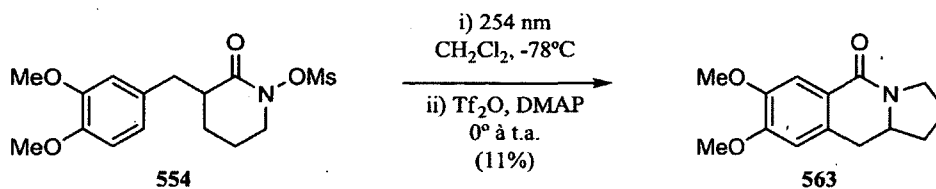


Schéma 110.

Puisqu'une quantité suffisante du carbamate **562** avait été isolée suite aux différents essais du réarrangement, ce dernier a été soumis dans les conditions d'activation par l'anhydride triflique. Le produit de cyclisation **563** a alors été obtenu avec 56% de rendement (schéma 111).

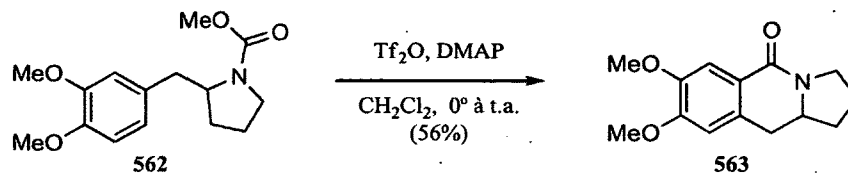


Schéma 111.

Si l'on se fie à l'étude de la nucléophilie de différentes fonctionnalités dans la formation de liens carbone-carbone avec des composés cationique réalisée par le professeur Mayr et ses collaborateurs, plusieurs fonctionnalités démontrent une plus grande nucléophilie que l'aromatique employé dans l'étude précédente.<sup>68</sup> C'est le cas, entre autres, des éthers d'énols silylés et des énamines. D'un point de vue synthétique, il a été envisagé que ces fonctionnalités pourraient être installées à partir d'un même précurseur **565**, le groupement carbonyle pouvant être facilement transformé en éther d'énol silylé ou en énamine (schéma 112).

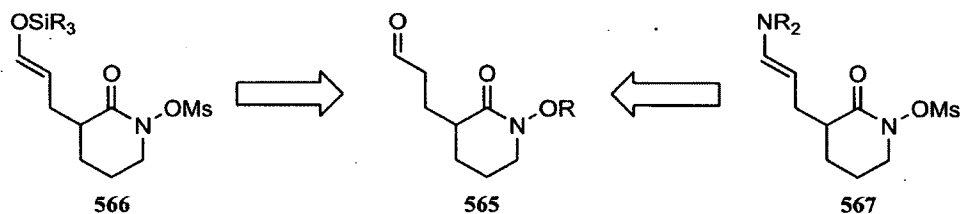


Schéma 112.

La stratégie employée pour la formation de ces nouveaux substrats est la même que celle ayant été développée pour le composé **554**. D'abord, la lactone **557** a été alkylée à l'aide du triflate **570**, ce dernier ayant été préparé en deux étapes à partir du diol **568** (schéma 113).<sup>69</sup> La lactone **571** a ensuite été ouverte à l'aide de triméthylaluminium et d'hydroxylamine *O*-benzylée puis une cyclisation dans les conditions de Mistunobu a mené au *N*-benzyloxylactame **573**. L'hydrogénolyse sélective d'un seul des deux groupements benzyle n'a pu être effectuée, les deux groupements ayant été enlevés avec un rendement de 83%.

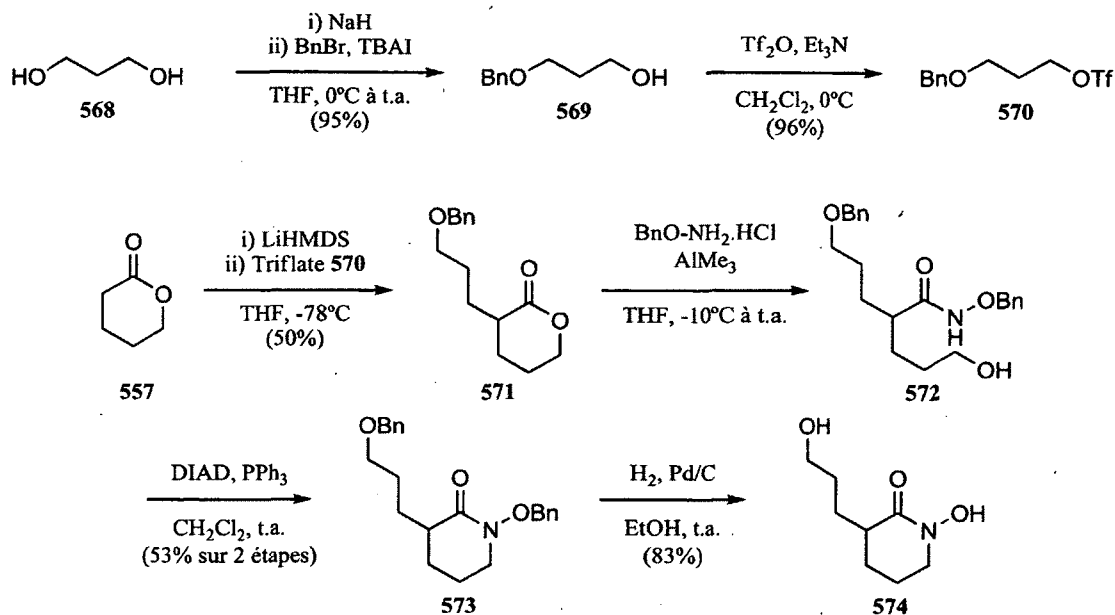


Schéma 113.

À cette étape, la métylation d'un seul des deux alcools a été tentée. Les conditions usuelles ont mené à la formation du produit bis-métylé 575 avec un rendement de 50%, alors qu'un processus impliquant une déprotonation complète à l'aide de NaH n'a mené qu'à des produits de dégradation (schéma 114).

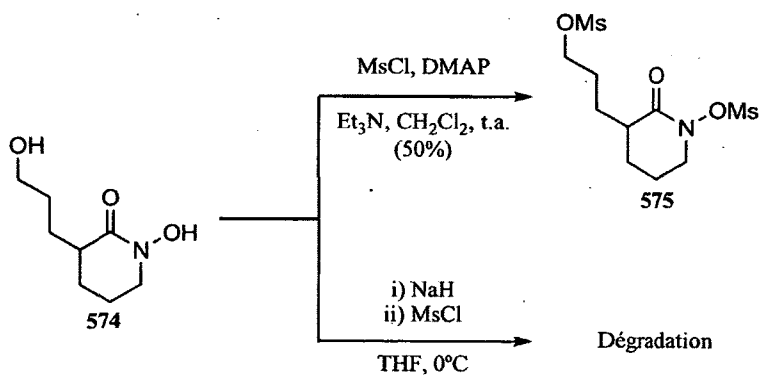


Schéma 114.

À la lumière de ces résultats, il a été pensé que la différenciation de ces deux alcools devrait avoir lieu plus tôt dans la synthèse. Le moyen le plus simple d'y parvenir était d'effectuer l'alkylation de la lactone à l'aide d'une chaîne où le groupement benzyle avait été remplacé par un autre groupement protecteur. À cet effet, les molécules 577 et 579 ont été préparées (schéma 115).<sup>70</sup>

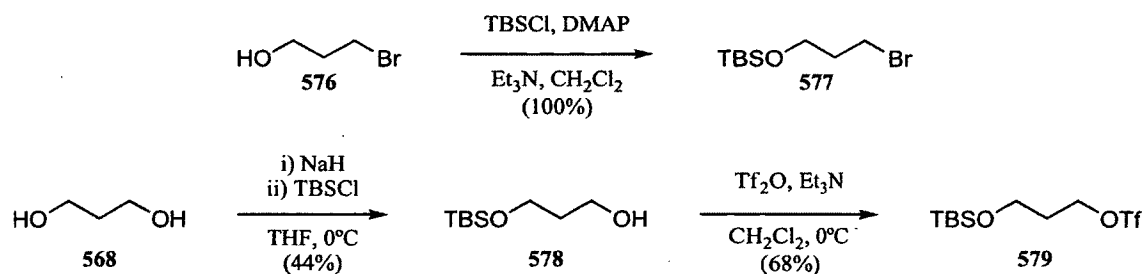


Schéma 115.

Toutefois, les essais d'alkylation réalisés avec ces deux électrophiles se sont avérés infructueux, menant à la récupération du produit de départ ou encore à la formation de produits de dégradation. Parallèlement, la synthèse du composé 580 comprenant un groupement indole a été entreprise (figure 19). Le choix de ce groupement a été motivé par sa très grande nucléophilie<sup>68</sup> en dépit de sa possible incompatibilité avec les conditions réactionnelles. En effet, le rendement en produit de réarrangement pourrait diminuer si le cycle aromatique absorbe la radiation et ne la retransmet pas efficacement au chromophore. Avec un nucléophile plus puissant, le but était de pouvoir piéger le cation carbamoyle (ou le carbamate de méthyloxy) sans avoir à utiliser un agent activant tel que l'anhydride triflique.

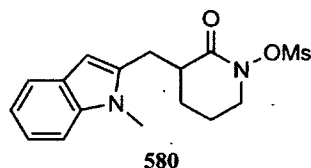


Figure 19. N-Méthyloxylactame 580.

D'un point de vue synthétique, la séquence permettant d'obtenir le dérivé indolique à être utilisé dans la réaction d'alkylation de la lactone devait être effectuée en trois étapes. D'abord, l'ester 582 a été obtenu suite à la diméthylation du composé 581 (schéma 116). Ensuite, la réduction à l'aide de LiAlH<sub>4</sub> a permis d'obtenir l'alcool 583.

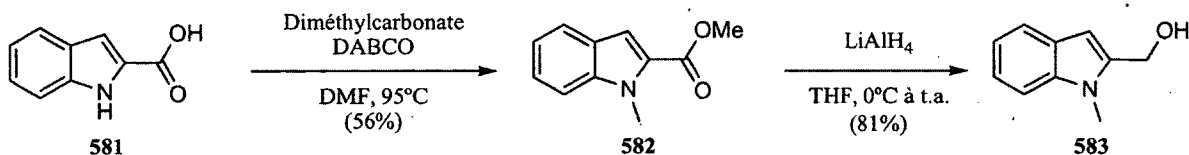


Schéma 116.

Toutefois, puisque l'effet donneur de l'atome d'azote dans le groupement indolique est fort, des difficultés sont survenues pour la conversion de l'alcool **583** en groupements partants (schéma 117). En effet, lors des deux essais effectués, la formation d'un très grand nombre de produits de dégradation a pu être observée lors des suivis réactionnels à l'aide de chromatographies sur couche mince. De plus, l'alcool **583** se dégrade en seulement quelques heures, et cela même s'il est entreposé à  $-20^{\circ}\text{C}$  sous atmosphère inerte.

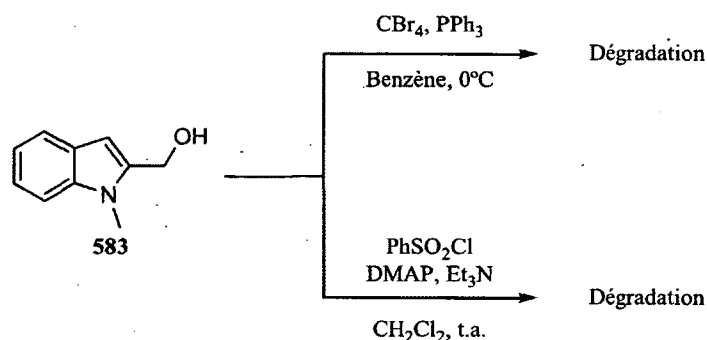


Schéma 117.

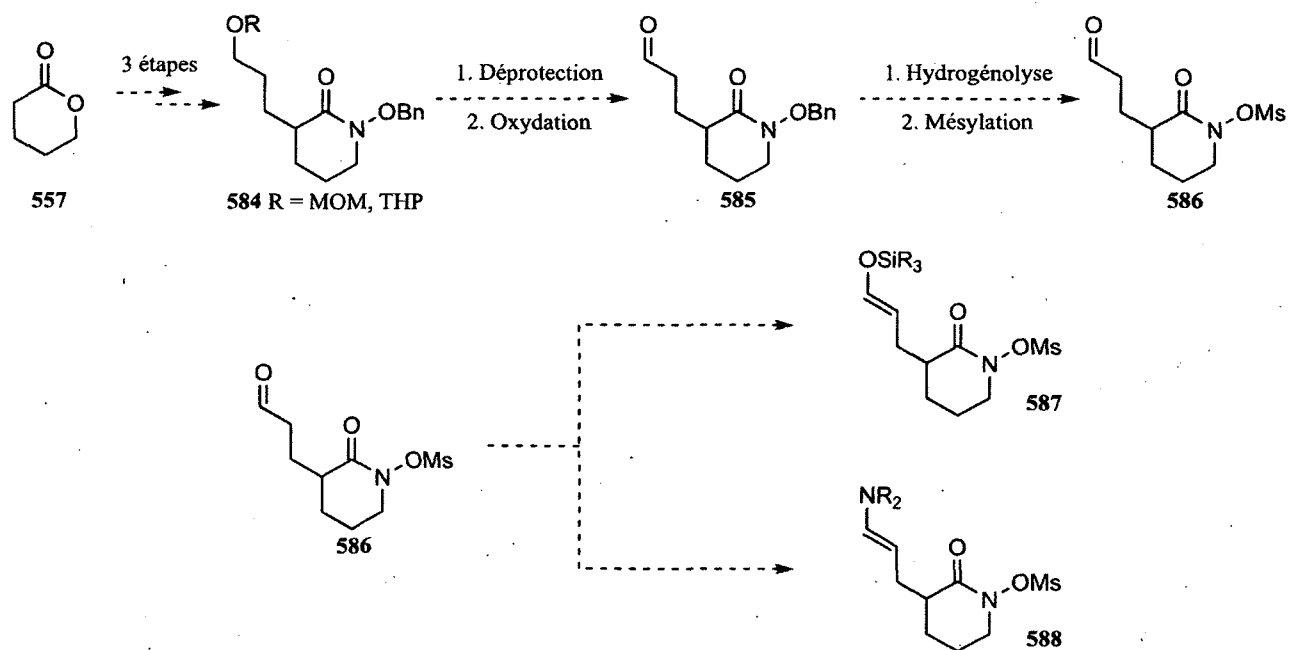
À ce moment, étant donné les efforts investis à la réalisation d'autres projets (voir chapitre 5), la synthèse des différents substrats nécessaires à l'étude du piégeage intramoléculaire, à l'aide d'un nucléophile carboné, de l'intermédiaire formé lors du réarrangement photochimique de *N*-mésoxy lactames a été suspendue. Toutefois, des modifications pourraient être apportées aux synthèses afin d'obtenir de tels substrats.

#### 4.5. Travaux futurs

Avant de pouvoir étudier le piégeage intramoléculaire proprement dit, la synthèse des substrats présentés ci-dessus doit être complétée. Dans un premier temps, la différenciation de l'alcool de la chaîne carbonée et celui de l'acide hydroxamique doit être réalisée afin d'obtenir les composés **587** et **588** (schéma 118). Étant donné que la réaction d'alkylation ne semble pas avoir lieu lorsqu'un groupement silylé est utilisé pour protéger l'un des deux hydroxyles du propanediol, un groupement protecteur différent ne s'enlevant pas en présence d'hydrogène devrait être utilisé, comme par exemple un groupement MOM ou THP. L'utilisation d'une chaîne carbonée comportant la fonction aldéhyde masquée sous forme d'acétal pourrait également être envisagée. Suite à l'alkylation de lactone,

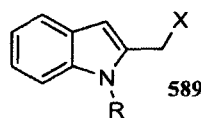


l'ouverture et la fermeture de cycle, la molécule **584** serait obtenue. À partir de cette dernière, cinq étapes supplémentaires seraient requises afin d'obtenir les mésylates **587** et **588** (quatre étapes si une chaîne comportant un aldéhyde masqué est utilisée).



**Schéma 118.**

Finalement, pour l'étude de l'utilisation du noyau indole comme nucléophile, le problème de l'effet donneur de l'atome d'azote lors de la préparation de l'électrophile nécessaire à la synthèse du mésylate **580** devra être contourné. Une façon d'y parvenir serait de protéger l'indole à l'aide d'un groupement électroattracteur (figure 20). De cette façon, l'effet donneur serait amoindri, et la déprotection de l'indole avant d'effectuer le réarrangement photochimique rétablira son caractère nucléophile.



X = Br, OTf... R = Ac, Boc...

**Figure 20.** Électrophiles indoliques désactivés.

#### 4.6. Conclusion

En résumé, le substrat **554** comprenant un cycle aromatique riche en électrons et pouvant agir comme nucléophile carboné interne a été synthétisé. Le réarrangement photochimique de ce dernier n'a pas mené au produit de cyclisation désiré, suggérant ainsi qu'une activation de l'intermédiaire réactionnel pourrait être nécessaire. D'ailleurs, une activation à l'aide d'anhydride triflique a permis d'établir la validité de ce concept en menant à la formation du produit de cyclisation **563**, mais avec un rendement modeste. Cependant, des difficultés synthétiques et des contraintes de temps n'ont pas permis d'obtenir des substrats possédant des fonctions plus nucléophiles que l'aromatique riche en électrons présent dans le composé **554**. Il serait intéressant de voir si une activation serait nécessaire afin d'observer la formation des produits de cyclisation si des nucléophiles plus puissants étaient utilisés. De plus, une étude plus exhaustive des conditions d'activation de l'intermédiaire réactionnel devra être effectuée afin d'optimiser le rendement en produit désiré.

5.1. Les géphyrotoxines et autres alcaloïdes isolés des dendrobatidae (*poison frogs*)

Depuis 40 ans, plus de 850 alcaloïdes ont été isolés des sécrétions cutanées de plusieurs espèces de dendrobatidae, communément appelés « *poison frogs* », une famille de petits amphibiens dont le moyen de défense principal consiste à sécréter une ou des toxines puissantes sur leur peau.<sup>71</sup> Ces différents composés ont été classés dans plusieurs catégories en se basant sur la structure de leurs squelettes carbonés.<sup>72</sup> Dans la figure 21 sont représentés des alcaloïdes appartenant aux cinq plus grandes classes de cette famille: les indolizidines 5,8-disubstituées, les indolizidines 5,6,8-trisubstituées, les tricycliques, les pumiliotoxines et les décahydroquinolines.

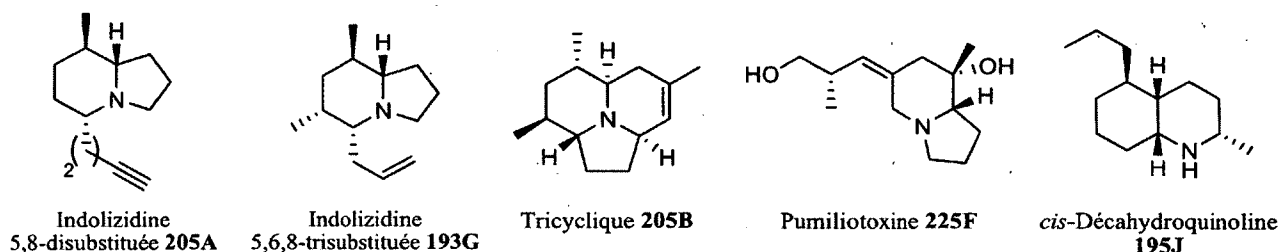
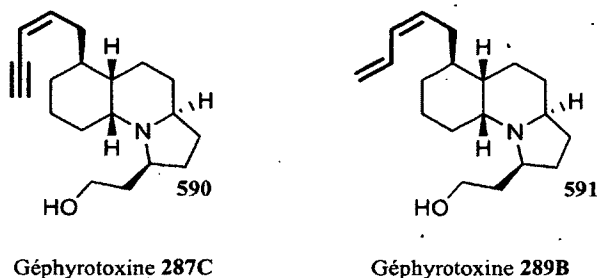


Figure 21. Exemples d'alcaloïdes isolés de dendrobatidae.

En plus de ces cinq grandes catégories, on en compte plusieurs ne possédant que quelques alcaloïdes chacune. C'est le cas, entre autre, de la classe des géphyrotoxines, qui ne comporte que deux molécules (figure 22). D'un point de vue structural, ces dernières possèdent toutes deux le même squelette tricyclique, la même chaîne latérale située sur le cycle pyrrolidine et la même stéréochimie aux cinq centres chiraux. Elles diffèrent uniquement par la nature de la chaîne carbonée située sur la portion *cis*-décaline de la molécule. Malgré le fait que les géphyrotoxines ne sont pas très nombreuses, elles représentent tout de même un défi synthétique intéressant. Il n'est donc pas surprenant que plusieurs groupes de recherches se soient intéressés à développer des voies de synthèse de ces molécules au cours des années.



**Figure 22.** Les géphyrotoxines.

## 5.2. Synthèses de la géphyrotoxine 287C

Dans la littérature, la géphyrotoxine 287C est très souvent nommée (+)-géphyrotoxine. La nomenclature généralement acceptée pour nommer les alcaloïdes isolés de la peau d'amphibiens utilise le nom de la classe, suivie de la masse molaire de la molécule en gras.<sup>72</sup> La lettre à la fin du nom est généralement utilisée pour différencier les isomères ayant la même masse moléculaire, puisqu'il est possible que ces composés se retrouvent dans des classes structurales différentes. C'est d'ailleurs le cas pour la famille des géphyrotoxines où seulement deux composés existent, mais où les lettres **C** et **B** sont utilisées. Il existe donc au moins deux autres composés ayant une masse moléculaire de 287 g/mol et un ayant une masse de 289 g/mol dans des classes différentes.

En 1977, le groupe de Daly a rapporté l'isolation et la détermination de la structure de la géphyrotoxine 287C grâce à une analyse de diffraction des rayons-X.<sup>73,74</sup> C'est seulement trois ans plus tard, soit en 1980, que Kishi a rapporté la première synthèse totale racémique de ce composé.<sup>75</sup> Il a publié, l'année suivante, la seule synthèse totale énantiosélective connue à ce jour dans le but de vérifier la stéréochimie absolue de la molécule rapportée par le groupe de Daly.<sup>76</sup> Suite à cette synthèse, il a déterminé que la stéréochimie absolue du produit isolé par Daly était en fait l'inverse de ce qu'il avait originalement rapporté. Malgré ces évidences, la littérature abonde de manuscrits où la stéréochimie absolue de la géphyrotoxine 287C est rapportée comme étant celle déterminée par le groupe de Daly et qui est représentée dans la figure 22.

En plus de celle effectuée par Kishi, seulement deux autres synthèses totales racémiques de cette molécule ont été réalisées par les groupes de Hart et d'Overman en 1983.<sup>77</sup> Également, trois synthèses formelles racémiques et trois synthèses formelles énantiosélectives ont été rapportées dans la

littérature.<sup>78,79</sup> Afin de situer les travaux qui seront présentés dans ce chapitre, les quatre approches énantiosélectives seront présentées en insistant, dans chaque cas, sur la formation d'un intermédiaire pyrrolidine *cis*-2,5-disubstituée.

### 5.2.1. Approches énantiosélectives

Tout d'abord, l'approche énantiosélective publiée par le groupe de Kishi a permis d'obtenir la géphyrotoxine **287C** en 31 étapes.<sup>76</sup> Dans ce cas, l'intermédiaire **598** est formé en 19 étapes de synthèse à partir de l'acide L-pyrroglutamique **592** et comporte une hydrogénation très peu sélective qui mène à la perte de près du tiers du produit. En effet, l'hydrogénation du composé **594** mène à la formation des diastéréoisomères **595** et **596** dans un ratio de 1:2 (schéma 119). Puisque le cycle à 5 membres est déjà présent dans le produit de départ **592**, la très grande majorité des étapes ont servi à l'élaboration des chaînes présentes aux positions 2 et 5 de la pyrrolidine. Ensuite, quatre étapes supplémentaires sont requises pour effectuer la formation de l'intermédiaire **598**, qui sera par la suite nommé dans la littérature comme étant « l'intermédiaire de Kishi ». À partir de ce composé, la même séquence de réactions que le groupe de recherche avait utilisée lors de la version racémique a été appliquée pour mener à la géphyrotoxine **287C** non-racémique.<sup>75</sup>

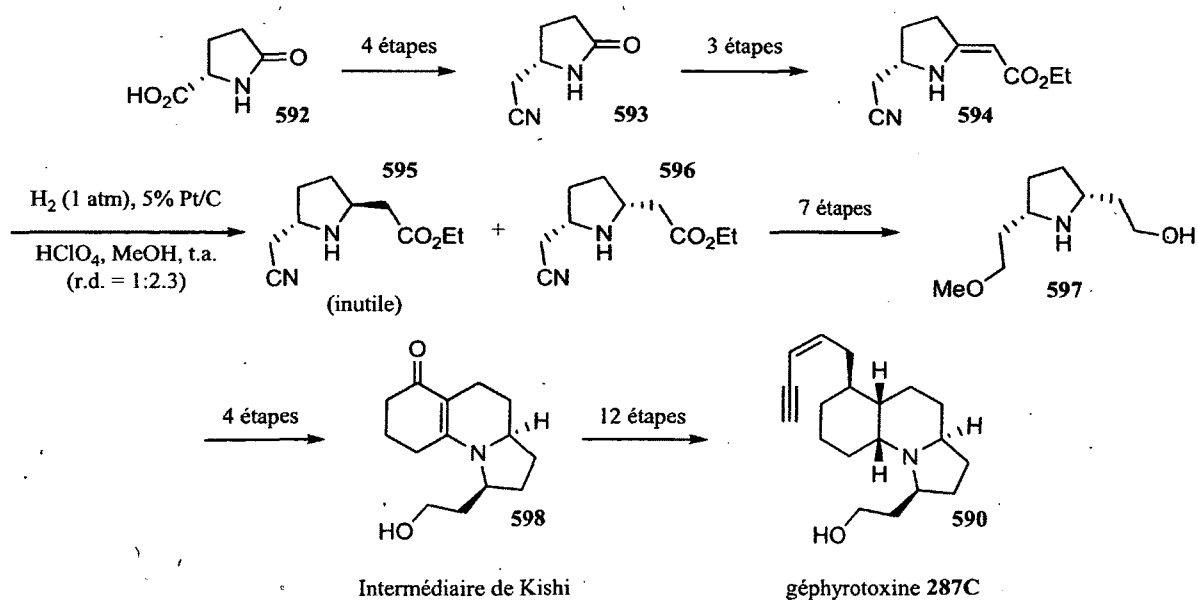


Schéma 119.

La première synthèse formelle énantiosélective a été publiée en 2001 par le groupe de Hsung.<sup>79a</sup> La stratégie implique la formation du cycle pyrrolidine et d'un cycle à 6 membres en une seule étape via une cycloaddition [3+3] formelle.<sup>80</sup> En réalité, il s'agit plutôt d'un processus séquentiel impliquant quatre étapes distinctes (schéma 120).

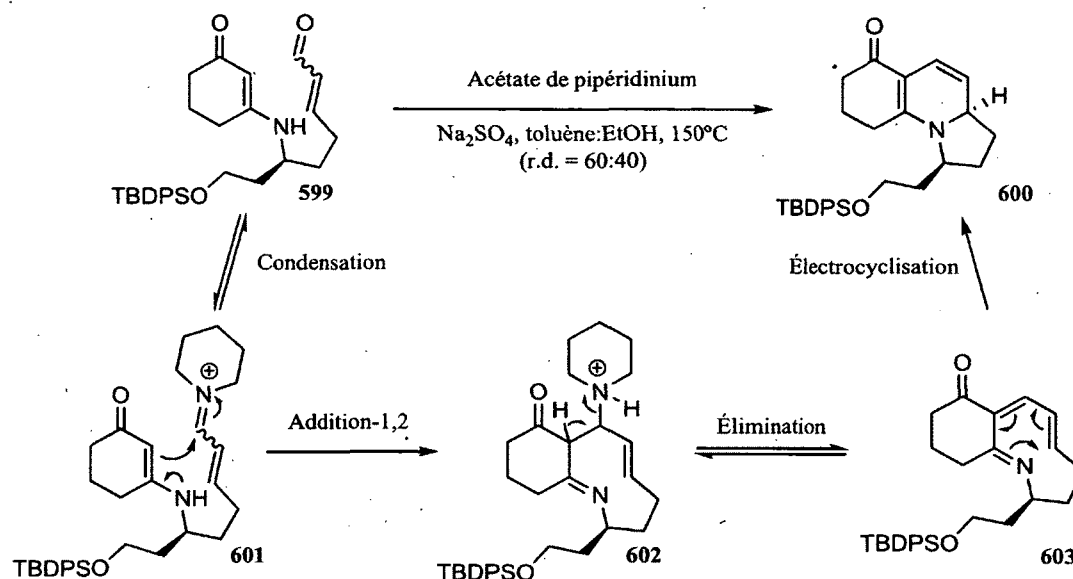


Schéma 120.

À l'aide de cette approche, les auteurs ont effectué la synthèse de l'intermédiaire de Kishi **598** en seulement 11 étapes à partir de l'alcool **604** (schéma 121). Bien que la séquence soit relativement courte, la réaction-clé utilisée est peu diastéréosélective. La stéréochimie du nouveau centre chiral, formé dans le composé **600** lors de la cycloaddition [3+3] formelle, est dictée par le centre chiral en position  $\alpha$  de l'amine du composé de départ **599**, le groupement protecteur de l'alcool influençant grandement la sélectivité. En effet, lorsque l'alcool sur la chaîne est déprotégé, la réaction de cycloaddition [3+3] formelle procède avec une sélectivité inverse dans un ratio de 7 : 93 comparativement à 60 : 40 lorsqu'il est protégé sous forme d'éther silylé.

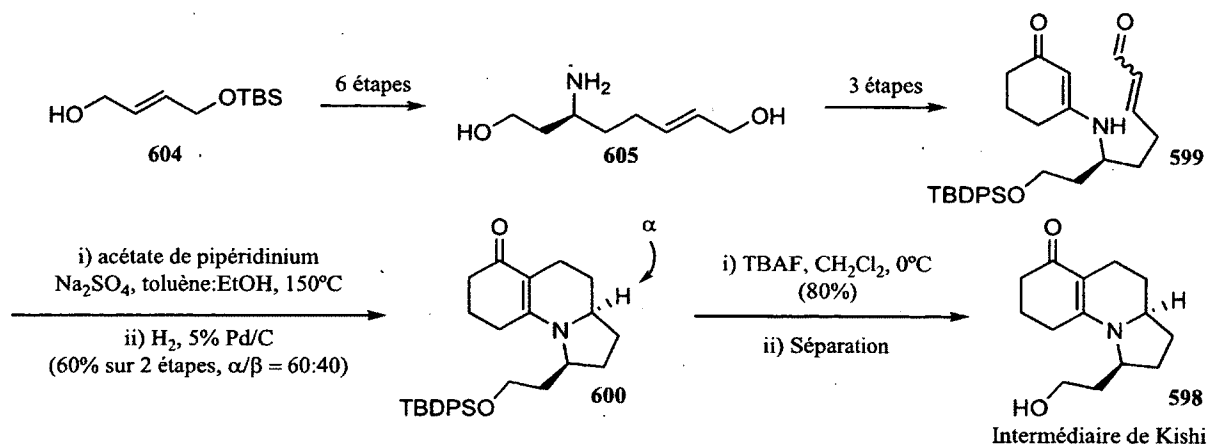


Schéma 121.

Dans la deuxième synthèse formelle énantiosélective, publiée en 2008 par Vanucci-Bacqué et Lhommet, l'intermédiaire de Kishi **598** est obtenu en 14 étapes.<sup>79b</sup> La stratégie est basée sur la formation de la pyrrolidine *cis*-2,5-disubstituée **615** par réduction diastéréosélective de l'intermédiaire **614**, méthodologie que Lhommet et son groupe de recherche avait préalablement développée et qui est exposée au schéma 122.<sup>81</sup>

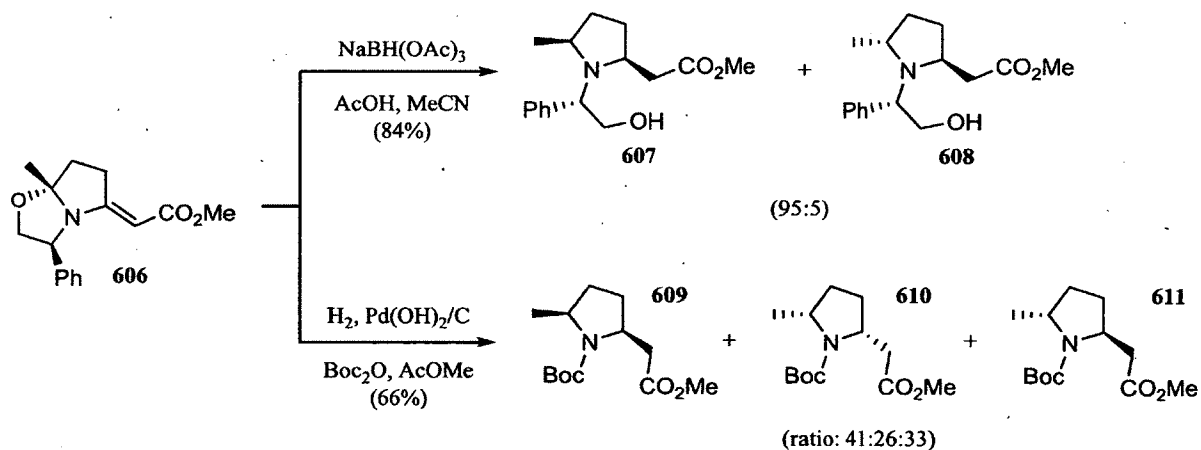


Schéma 122.

La pyrrolidine **615** a été formée en huit étapes à partir du 1-iodoprop-2-ène et en utilisant la réduction mentionnée ci-dessus avec un excellent contrôle diastéréoisomérique (schéma 123). Cette molécule a été dérivée en l'intermédiaire de Kishi **598** à la suite d'une séquence de six étapes.

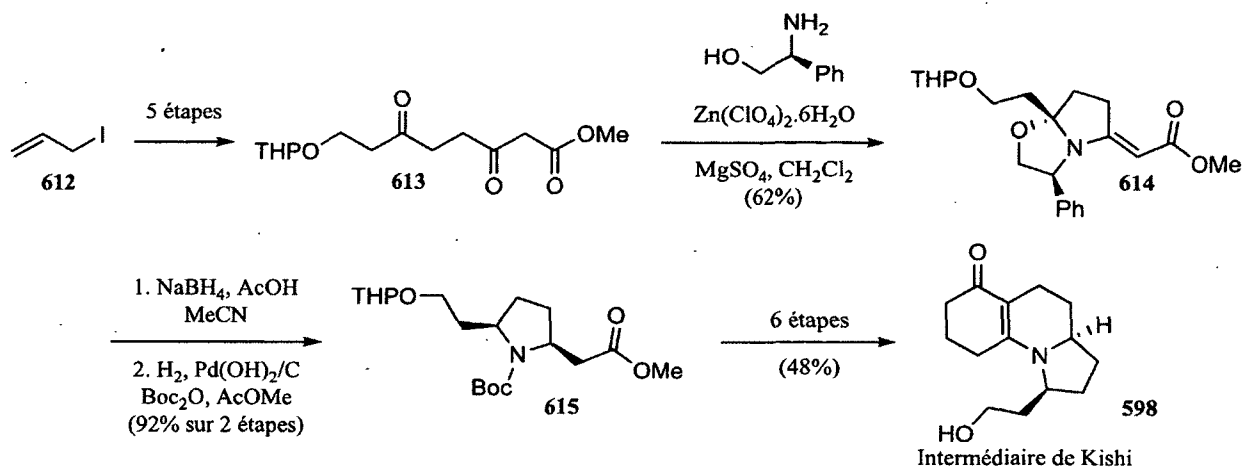


Schéma 123.

Finalement, avec la stratégie publiée en 2010 par le groupe de Trudell, l'intermédiaire de Kishi **598** peut être obtenu en 13 étapes.<sup>79c</sup> Dans cette approche, le cycle pyrrolidinique est présent dans le produit de départ, soit le sel d'hydrochlorure de la (-)-cocaïne **616** (schéma 124). En quelques étapes, il est possible de dégrader cette molécule en un composé 8-azabicyclo[3.2.1]octane **617** plus simple.<sup>82</sup>

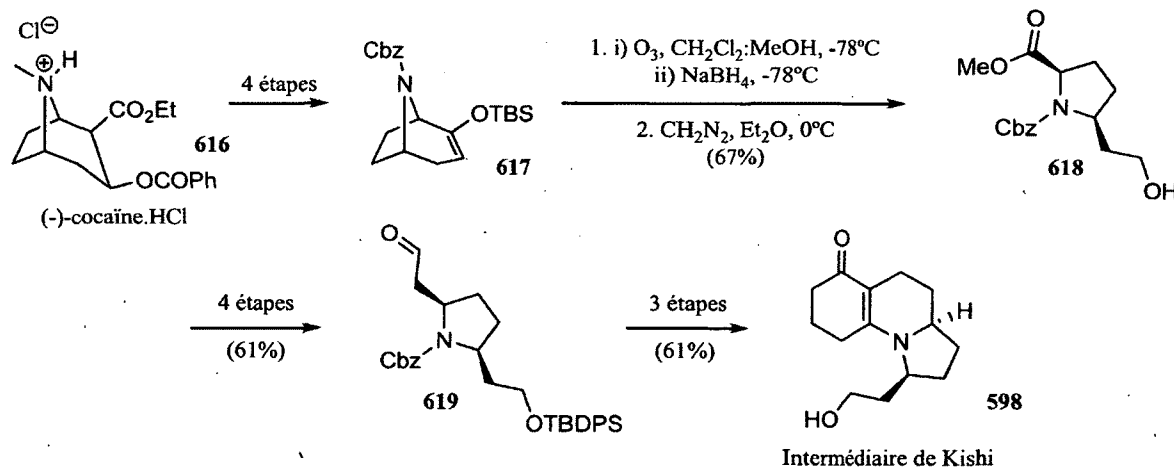


Schéma 124.

Ensuite, l'ozonolyse de l'alcène dans le composé **617** a permis l'obtention des deux chaînes en relation *cis* sur les positions 2 et 5 de la pyrrolidine **618**. Un atome de carbone supplémentaire étant nécessaire, les auteurs ont dû inclure des étapes additionnelles afin d'homologuer d'un carbone l'une des deux chaînes latérales.



Chacun de ces groupes de recherche a utilisé une stratégie différente quant à la formation du cycle pyrrolidine *cis*-2,5-disubstitué. Nous avons envisagé que ce cycle pourrait être formé à l'aide du réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames ou *N*-métyloxylactames décrits dans les chapitres précédents. Cette stratégie offre l'avantage qu'il est facile d'installer des chaînes latérales de façon asymétrique à partir d'une cétone cyclique. Puisque le réarrangement est stéréospécifique, la chiralité au carbone qui migre serait conservée.

### 5.2.2. Approches précédentes de notre groupe de recherche<sup>5b</sup>

Une stratégie employant la fonctionnalisation d'une cétone cyclique suivie d'une séquence d'expansion/contraction de cycle a été développée par Dana K. Winter, alors étudiante au doctorat en co-supervision avec les professeurs Claude Spino et Jean Lessard. La première approche utilisait le réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames comme étape-clé. Cette réaction permettait le remplacement d'un atome de carbone par un atome d'azote en quelques étapes à partir d'une cétone cyclique fonctionnalisée, et l'intermédiaire de Kishi aurait pu être obtenu en un peu plus de 15 étapes.

Tout d'abord, la cyclopentanone **452** a été fonctionnalisée à l'aide de réactions d'alkylation d'hydrazones (schéma 125). De cette façon, la séquence aurait pu facilement être convertie en une version énantiosélective en utilisant plutôt des alkylations d'hydrazones chirales de type SAMP/RAMP.<sup>83</sup> Ensuite, le *N*-chlorolactame a pu être formé en cinq étapes pour finalement être soumis dans les conditions réactionnelles permettant la contraction de cycle.

Il est important de noter que le fait d'obtenir deux régioisomères à la suite du réarrangement de Beckmann ne pose aucun problème, puisque la réaction de contraction de cycle mène au même produit dans les deux cas. Le réarrangement photochimique a formé deux produits, soit le lactame parent **532** et le produit **534** où il y a eu piégeage de l'intermédiaire réactionnel par un atome d'oxygène de l'acétal suivi d'une déalkylation. Bien que ces deux composés aient été obtenus avec de très faibles rendements, la réaction n'a pas été optimisée davantage. Les efforts ont plutôt été dirigés vers une autre version racémique de la synthèse impliquant cette fois un *N*-métyloxylactame plutôt qu'un *N*-chlorolactame. Ce changement a été fait dans l'optique d'obtenir de meilleurs rendements en produit de contraction de cycle.

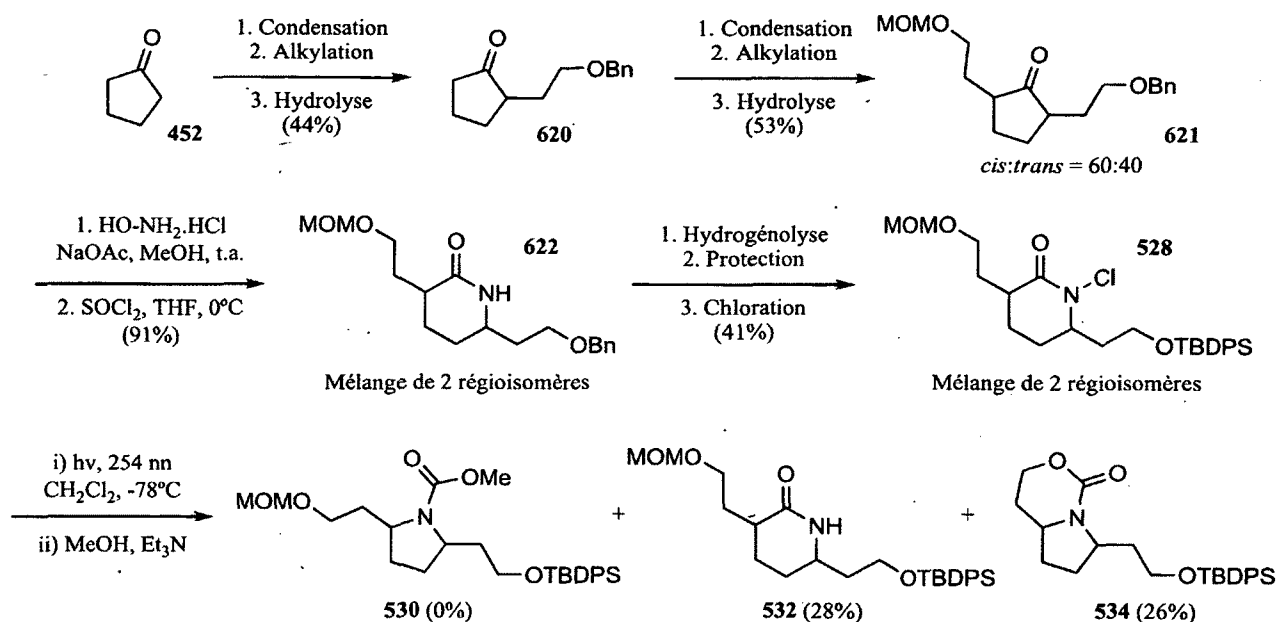


Schéma 125.

La nouvelle séquence est semblable à la précédente en ce qui a trait à la fonctionnalisation de la cétone. Par la suite, le composé 626 a été obtenu à partir de la cétone 624 à l'aide d'une séquence d'oxydation de Baeyer-Villiger, d'ouverture de lactone et de fermeture de cycle par réaction de Mitsunobu (schéma 126). Cette dernière réaction a mené à la formation du produit 627 en plus du *N*-benzyloxylactame 626, les deux composés étant chacun un mélange de deux régioisomères. Seul le produit 626 est utile pour la synthèse et il a été dérivé en mésylate 628 en deux étapes.

Le mésylate 628 a ensuite été irradié avec de la lumière UV à 254 nm pour mener à un mélange des produits 530 et 534 avec de faibles rendements. Ce résultat est surprenant compte tenu du fait que les substrats possédant un centre tertiaire en position  $\alpha$  du carbonyle mènent normalement à des rendements en produits de contraction de cycle de près de 75%.<sup>5,6</sup> Le réarrangement a également été effectué dans le dichlorométhane au lieu du méthanol, ce changement menant à un rendement total en produit de contraction de cycle de 54%, soit 10% du composé 530 et 44% du produit 534.

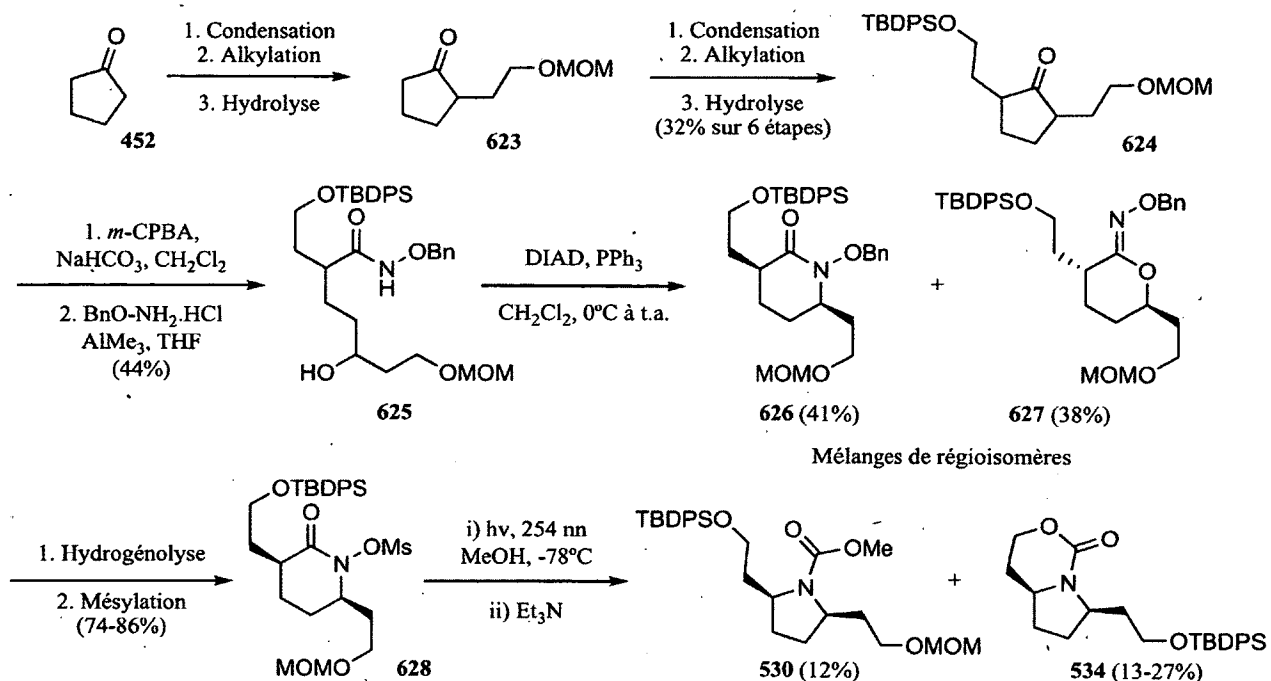


Schéma 126.

Bien que ce rendement ait été plus faible que ce qui était permis d'envisager, il était tout de même synthétiquement utile. La suite de la synthèse formelle comprenait une étape pour l'ouverture<sup>76</sup> du composé bicyclique 534 en pyrrolidine 629, et deux étapes pour la fonctionnalisation de cette dernière en intermédiaire de Kishi 598 (schéma 127).

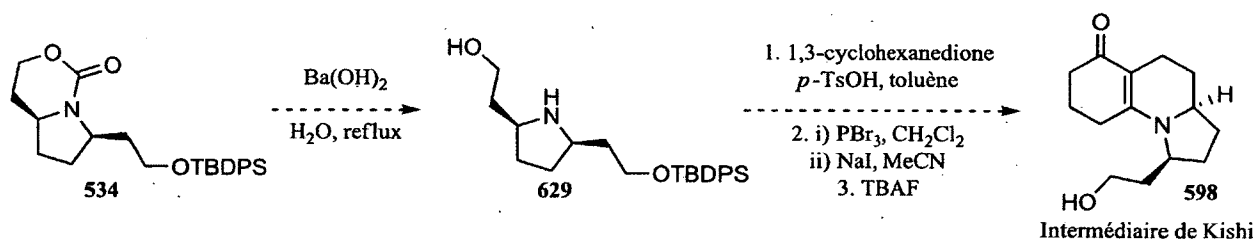


Schéma 127.

La séquence aurait donc permis d'effectuer la synthèse formelle racémique de la géphyrotoxine 287C en 16 étapes. La plupart des étapes de cette synthèse étaient utilisées pour la formation des chaînes en relation *cis* aux positions 2 et 5 de la cyclopentanone et également pour la formation du *N*-métyloxylactame. Dans l'optique de diminuer le nombre d'étapes nécessaires à la synthèse formelle de la géphyrotoxine 287C, la stratégie de synthèse a été révisée.

### 5.3. Synthèse formelle de la géphyrotoxine 287C : nouvelle approche

Dans le schéma 128 est représentée l'analyse rétrosynthétique de la nouvelle stratégie de synthèse menant à l'intermédiaire de Kishi 598. Dans l'approche envisagée, ce composé pourrait être fabriqué à partir de la pyrrolidine protégée 630 en quelques étapes. Une des deux étapes-clés prévues pour cette synthèse est la désymétrisation enzymatique du diol *méso* 631 pour mener à la pyrrolidine 630.

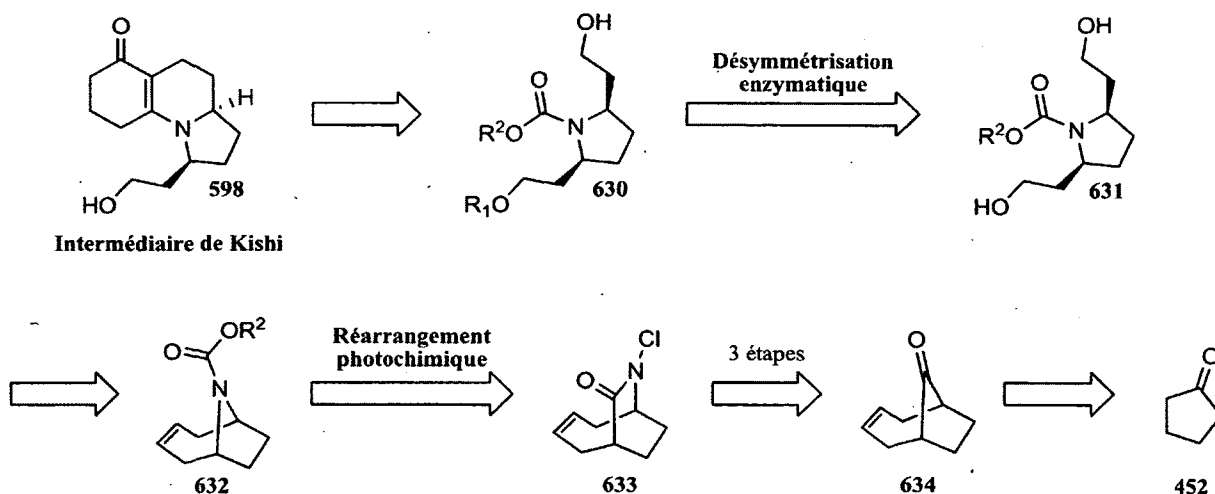


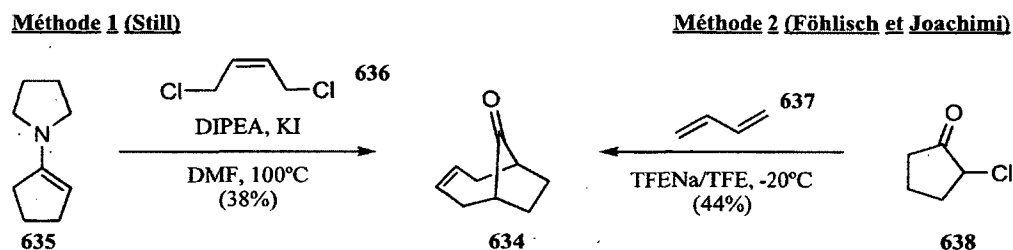
Schéma 128.

Ensuite, le diol *méso* 631 peut être dérivé à partir du carbamate bicyclique 632 suite à une réaction d'ozonolyse suivie d'un parachèvement en condition réductrice. Le carbamate bicyclique 632 peut, quant à lui, être obtenu suite à la deuxième réaction-clé : le réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames, réaction qui a été étudiée par notre groupe de recherche au cours des dernières années.<sup>4,5</sup> Ce carbamate serait formé à la suite d'une séquence de trois étapes seulement, soit un réarrangement de Beckmann en condition acide à partir de la cétone bicyclique 634 pour mener au lactame correspondant, la chloration de ce dernier suivi du réarrangement photochimique. La cétone bicyclique 634 peut quant à elle être obtenue à partir de la cyclopentanone 452 en deux étapes de synthèse.

Cette séquence démontre le potentiel du réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames en synthèse. En effet, un atome de carbone du cycle à cinq membres est remplacé par un atome d'azote protégé sous forme de carbamate en seulement quelques étapes de synthèse. De plus, la pyrrolidine *cis*-

2,5-disubstituée est élégamment formée en utilisant la structure bicyclique du composé **632** qui force les chaînes latérales à être positionnées en relation *cis* suite à l'ozonolyse.

Tout d'abord, une méthode de synthèse devait être développée pour obtenir la cétone bicyclique **634**. En faisant une recherche dans la littérature, deux procédures intéressantes ont été trouvées. La première dérive la cyclopentanone **452** en énamine de pyrrolidine **635** et fait réagir cette dernière avec le *cis*-1,4-dichloro-2-butène **636** (schéma 129, à gauche).<sup>84</sup> Malheureusement, lorsque cette méthode a été utilisée, la cétone bicyclique **634** n'a été observée que sous forme de traces par RMN <sup>1</sup>H.



**Schéma 129.**

La deuxième méthode consistait à effectuer une cycloaddition-[3+2] entre l'intermédiaire de Favorskii formé à partir de la 2-chlorocyclopentanone **638** et le 1,3-butadiène **637** (schéma 129, à droite).<sup>85</sup> Dans la publication, il est rapporté que l'utilisation de méthanol comme solvant mène à la substitution du chlore par le solvant à 68% et que le produit de cycloaddition n'est pas observé. Par contre, lorsque le méthanol est remplacé par le 2,2,2-trifluoroéthanol, la cétone bicyclique **634** est formée à 44%.

Bien que la 2-chlorocyclopentanone soit commercialement disponible, elle peut être fabriquée avec de bons rendements à partir de la cyclopentanone **452**, qui était disponible en grande quantité dans le laboratoire, et de *N*-chlorosuccinimide (schéma 130).<sup>86</sup> Une fois le précurseur de Favorskii **638** en main, il a été traité dans les conditions rapportées dans la publication de Föhlisch et Joachimi<sup>85</sup> pour donner la cétone bicyclique **634** à seulement 27% de rendement (schéma 130). Puisque ce rendement était insuffisant pour une application en synthèse, une optimisation des conditions réactionnelles a été entreprise. Les résultats de l'optimisation sont rapportés au tableau 8.

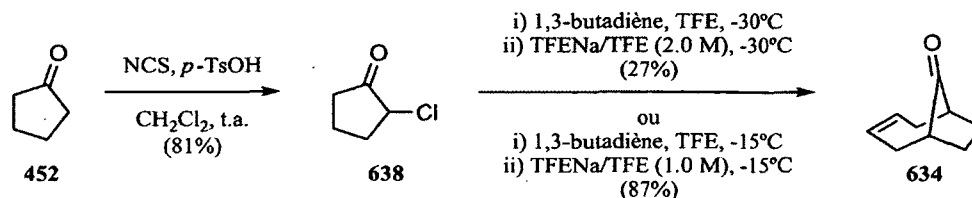


Schéma 130.

Tableau 8. Optimisation de la cycloaddition [3+2].

Entrée	Conc. (M) TFENA/TFE <sup>a</sup>	TFENA/TFE (éq.)	1,3-butadiène (éq.)	T (°C)	Commentaires	Rdt <sup>b</sup>
1	2.0	10	20	-30 <sup>c</sup>	TFENA ajouté rapidement	27%
2	2.0	10	20	-10	638 ajouté à TFENA/TFE	36%
3	2.0	5	20	-15	TFENA ajouté goutte à goutte	56%
4	1.0	2	20	-15	TFENA ajouté goutte à goutte (0.5 mL/min) <sup>d</sup>	66%
5	1.0	2	20	-15	TFENA ajouté goutte à goutte (0.2 mL/min) <sup>d</sup>	73%
6	1.0	2	10	-15	TFENA ajouté goutte à goutte (0.2 mL/min) <sup>d</sup>	87%

a) La solution de TFENA/TFE a été préparée en laboratoire par addition de sodium à du 2,2,2,-trifluoroéthanol. b) Rendements isolés. c) La température oscillait entre -40°C et -20°C. d) Addition à l'aide d'un pousse-seringue.

Lors du premier essai, le mélange réactionnel semblait difficile à agiter. Pour contrer ce problème, la température a été augmentée à -10°C, ce qui s'est traduit par une légère hausse de rendement (entrée 2). De plus, puisque la réaction prenait une teinte jaune foncé lors de l'ajout rapide de la solution de trifluoroéthanoate de sodium, une addition plus lente de cette dernière a été testée dans le but de limiter la formation de sous-produits.<sup>87</sup> À ce moment, une augmentation substantielle du rendement a été observée, ce qui semblait indiquer que la formation de produits secondaires était reliée à la vitesse d'addition de la base (entrée 3). Toujours dans l'optique de diminuer la vitesse d'addition de la base, le nombre d'équivalent de même que la molarité de la solution de cette dernière ont été diminués. Les

conditions optimales ont permis d'obtenir la cétone bicyclique **634** avec 87% de rendement (entrée 6, schéma 130), ce qui représente une augmentation de près de 100% par rapport au résultat publié par Föhlich et Joachimi.

Après avoir synthétisé la cétone bicyclique **634**, un choix s'offrait à nous : former le lactame **640** directement à partir de la cétone par un réarrangement de Beckmann en milieu acide, ou bien former préalablement l'oxime et ensuite la traiter en conditions basique pour effectuer le réarrangement de Beckmann en deux étapes (schéma 131). La transformation directe de la cétone **634** en lactame **640** a d'abord été étudiée.

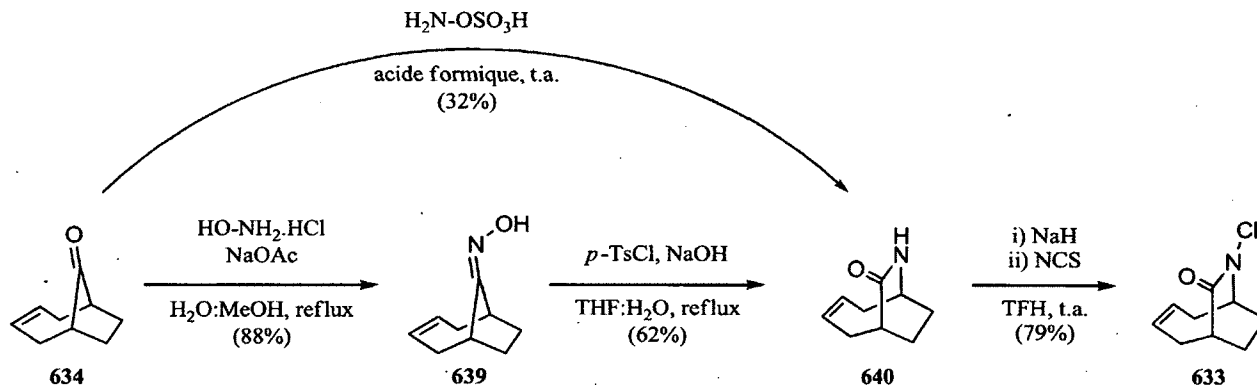


Schéma 131.

On remarque que l'utilisation de conditions standards de réaction de Schmidt n'a mené qu'à la dégradation de la cétone de départ (tableau 9, entrées 1 et 2). Également, aucune réaction n'a été observée entre la *O*-tosylhydroxylamine<sup>88</sup> et la cétone **634** (entrées 3 et 4). Cette absence de réaction est probablement due au fait que l'hydroxylamine n'est pas assez nucléophile pour effectuer la condensation sur la cétone. Aussi, il est possible que le réactif ait réagi avec le solvant dans une réaction d'amination, bien qu'en général une base soit requise pour effectuer une telle transformation.<sup>89</sup> Toutefois, lorsque la cétone a été mise en présence d'hydroxylamine et d'acide sulfurique, le lactame désiré a été formé avec de faibles rendements (entrées 5 et 6). Ces faibles rendements peuvent être expliqués du fait que les conversions n'étaient pas totales et aussi que plusieurs produits de dégradation ont été formés en plus de l'oxime correspondante.

**Tableau 9.** Formation du lactame **640** à partir de la cétone **634**.

Entrée	Conditions	Résultats <sup>a</sup>
1	NaN <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : H <sub>2</sub> O, t.a.	Dégradation. <sup>b</sup>
2	NaN <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , CHCl <sub>3</sub> , 0°C à reflux	Dégradation. <sup>b</sup>
3	H <sub>2</sub> N-OTs, NaOAc, H <sub>2</sub> O : MeOH, reflux	Aucune réaction. <sup>b</sup>
4	H <sub>2</sub> N-OTs, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF : H <sub>2</sub> O, reflux	Aucune réaction. <sup>b</sup>
5	HO-NH <sub>2</sub> .HCl, H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , MeCN, reflux	38% oxime <b>639</b> , 16% lactame <b>640</b> .
6	HO-NH <sub>2</sub> .HCl, H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (cat), MeCN, reflux	29% lactame <b>640</b> .
7	H <sub>2</sub> N-SO <sub>3</sub> H, acide formique, t.a.	32% lactame <b>640</b> .
8	H <sub>2</sub> N-OSO <sub>3</sub> H, NaOH, H <sub>2</sub> O : EtOH, reflux	6% lactame <b>640</b> .

a) Rendements isolés. b) Observation par CCM et/ou RMN <sup>1</sup>H du mélange réactionnel.

Puisque la *O*-tosylhydroxylamine ne réagissait pas avec la cétone de départ et qu'un problème de conversion avait été observé avec l'hydroxylamine, nous avons pensé qu'un nucléofuge intermédiaire à l'eau et au tosylate pourrait aider à la formation du lactame. C'est dans cet optique que la *O*-(acide sulfonique)hydroxylamine a été utilisée (entrées 7 et 8). En présence de base, la conversion n'était pas très bonne et seulement 6% du lactame a été récupéré. Toutefois, en présence d'acide formique, ce réactif a permis la formation du produit désiré avec 32% de rendement. Bien que ce résultat soit intéressant pour un réarrangement de Beckmann en milieu acide d'une cétone bicyclique tendue, ce rendement n'était pas synthétiquement utile. Les efforts ont donc été concentrés à effectuer le réarrangement de Beckmann en deux étapes, soit à partir de l'oxime au lieu de la cétone directement.

Lorsque traitée en condition standards de condensation d'hydroxylamine, la cétone bicyclique **634** a pu être transformée en oxime **639** avec des rendements allant jusqu'à 88% (schéma 131). Une fois l'oxime en main, différentes conditions réactionnelles ont été testées dans le but d'obtenir le lactame désiré avec de bons rendements.

Comme point de départ, des conditions réactionnelles développées par un collègue, Alexandre Drouin, ont été testées.<sup>5a</sup> Toutefois, avec ces dernières, un faible rendement de 12% de lactame a été obtenu (tableau 10, entrée 1). Dans le but de favoriser la tosylation, des conditions sans NaOH ont été utilisées. Cet essai a mené à la formation du lactame **640** avec un rendement de 30% ce qui représentait



une amélioration majeure par rapport à l'essai précédent (entrée 2). Selon le mécanisme du réarrangement de Beckmann en milieu basique, le NaOH devrait toutefois favoriser le réarrangement. Après avoir effectué la tosylation dans des conditions semblables à celles utilisées à l'entrée 2, une solution aqueuse 1 M de NaOH a été ajoutée au mélange réactionnel (entrée 3). Dans ces conditions, le rendement en lactame **640** a été augmenté à 46%.

**Tableau 10.** Formation du lactame **640** à partir de l'oxime **639**.

Entrée	Conditions	Rdt lactame <b>640</b> <sup>a,b</sup>
1	<i>p</i> -TsCl, NaOH, dioxane, H <sub>2</sub> O, t.a., 18 h.	12%
2	<i>p</i> -TsCl, DMAP, Et <sub>3</sub> N, MeCN, reflux, 3 h.	30%
3	i) <i>p</i> -TsCl, DMAP, pyridine, THF, 2 h. ii) NaOH 1M, reflux, 2 h.	46%
4	<i>p</i> -TsCl, NaOH, THF, H <sub>2</sub> O, t.a., 4 h.	58%
5	<i>p</i> -TsCl, NaOH, THF, H <sub>2</sub> O, reflux., 4 h.	62%

a) Rendements isolés. b) Le produit de fragmentation a été observé dans tous les cas.

En parallèle, les conditions de départ ont été modifiées. En effet, le nombre d'équivalents de NaOH a été diminué de 20 à 10 et le dioxane a été remplacé par le THF. Ces changements ont été faits dans le but de favoriser la tosylation et de limiter la perte de produit lors de l'extraction. Avec ces changements, le lactame **640** désiré a été obtenu avec un rendement acceptable de 58% (entrée 4). La température de la réaction a également été augmentée pour mener à une modeste augmentation de rendement (entrée 5).

Le lactame **640** pouvant être formé avec plus de 55% de rendement pour deux étapes, comparativement à 32% pour une seule étape, des conditions de chloration ont pu être testées. Différentes méthodes de formation de *N*-chlorolactames ont été utilisées par Dana K. Winter et Alexandre Drouin lorsqu'ils avaient travaillé à l'étude du réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames.<sup>4,5</sup> D'après les chlurations qu'ils avaient effectuées sur différents lactames, il a été convenu que les meilleures conditions pour effectuer la chloration désirée seraient celles employant le *t*-BuOK et le NCS dans le THF. Bien qu'un bon rendement de 81% en produit chloré **633** ait été obtenu par cette méthode, les résultats étaient difficilement reproductibles, un rendement aussi bas que 4% pouvant être obtenu. Une

bonne partie de ce problème de non-reproductibilité est attribuée au parachèvement de la réaction, puisque de très fortes émulsions se produisaient à chaque fois.

Dans le but de minimiser la formation de ces émulsions et également de favoriser une déprotonation complète, le *t*-BuOK a été remplacé par du NaH. Ce changement a permis d'isoler le produit désiré **633** avec des rendements allant jusqu'à 100% et ce, sans problèmes notables liés au parachèvement. Toutefois, même après une purification par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, il était difficile d'éliminer complètement le succinimide qui contaminait le produit désiré **633** jusqu'à près de 8% du mélange tel que mesuré par RMN <sup>1</sup>H. Un lavage du produit brut avec une solution aqueuse 1M de NaOH a permis l'élimination complète du succinimide, mais le rendement en produit désiré **633** a diminué à 79%, soit environ plus de 10% de moins qu'anticipé.<sup>90</sup> C'est tout de même cette méthode qui a été privilégiée puisqu'elle a l'avantage de fournir le *N*-chlorolactame **633** dans un état pur, ce qui est essentiel pour obtenir de bons rendements en produit de contraction de cycle lors du réarrangement photochimique.

D'après les études qui ont été faites du réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames, les composés bicycliques donnent de meilleurs rendements en produits de contraction de cycle que leurs homologues mono-cycliques.<sup>4,5</sup> En se basant sur cette information, un rendement de près de 50% en produit désiré **642** était envisageable. À notre surprise, un rendement inespéré de 54% a été obtenu lorsque la réaction a été réalisée sur plus de 200 mg (schéma 132).

Plusieurs points intéressants méritent d'être commentés en ce qui concerne cette réaction. Tout d'abord, il a été remarqué que le chlorure de carbamoyle **641** peut être isolé si aucun traitement avec du méthanol et une base n'est effectué (schéma 132). Ce produit est plus stable que prévu à la température ambiante et peut même être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice sans qu'aucune dégradation ne soit observée. De plus, ce composé semble plutôt peu réactif. En effet, pour effectuer la conversion complète de ce dernier en carbamate de méthyle, il doit être agité dans le méthanol en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pendant plus de 8h. Une évaporation est nécessaire entre le réarrangement photochimique et le piégeage par le méthanol, car si le chlorure de carbamoyle **641** est dilué dans le dichlorométhane le piégeage devient plus lent, soit plus de 24 h.

Il a été remarqué lors des études du réarrangement photochimique que le lactame parent était souvent le seul produit formé en plus du produit de contraction de cycle et que les bilans de masse étaient élevés, 100% généralement.<sup>4,5</sup> Il était donc surprenant que seulement 15% du lactame **640** ait été récupéré. Il est important de noter que plusieurs produits de dégradation ont également été formés lors du réarrangement photochimique, aucun n'étant identifiable.

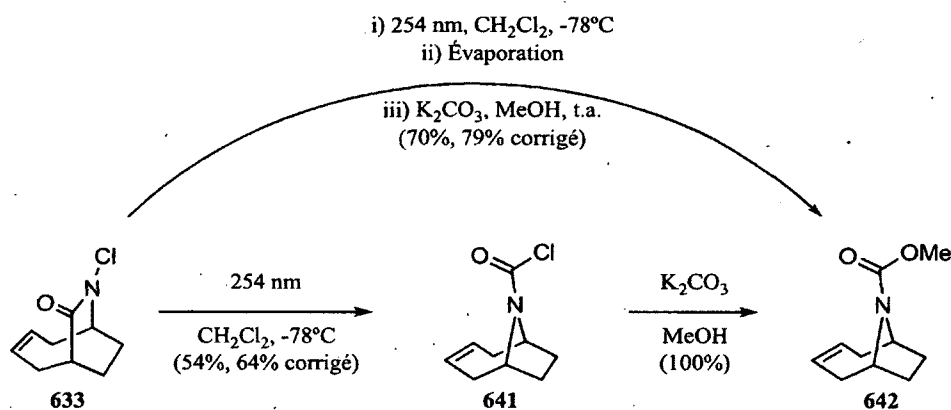


Schéma 132.

Finalement, nous avons remarqué que le rendement en produit isolé **642** augmentait considérablement lorsque les manipulations étaient effectuées sur une plus grande quantité de produit de départ **633**. La capacité volumique des cellules utilisées pour le réarrangement photochimique impose une limitation : étant donné que la solution doit être très diluée, la quantité de produit de départ ne peut pas dépasser 300 mg. La deuxième limitation vient du fait qu'il est impossible de faire plus de deux réarrangements à la fois dans l'appareil Rayonet. Même avec ces limitations, il a été possible d'effectuer les manipulations sur plus de 1 g en séparant le produit de départ **633** en quatre portions de près de 300 mg, en effectuant le réarrangement sur les quatre portions séparément et en les recombinaut pour le piégeage avec le méthanol, le parachèvement et la purification. De cette façon, la perte de produit désiré due aux manipulations a été limitée et 70% de produit de contraction de cycle **642** a pu être isolé en plus 14% du lactame parent **640**. Ce rendement en fait le réarrangement d'un *N*-chlorolactame le plus efficace jamais obtenu.<sup>4,5</sup>

Le carbamate bicyclique **642** possédant une structure plutôt simple, il était envisageable que la réaction suivante, l'ozonolyse de l'alcène, procéderait bien. En effet, la réaction d'ozonolyse était complète et très propre à en juger par CCM, mais il était très difficile de suivre l'avancement de la réduction de

l'ozonide en diol désiré. Après un parachèvement et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice, de 29% à 40% de rendement en diol **643** a pu être obtenu (schéma 133). Ces faibles rendements ont été attribués au fait que le produit final **643** est partiellement soluble dans l'eau et que la réduction n'était peut-être pas complète.

Dans l'optique de régler ces problèmes, le NaBH<sub>4</sub> a été ajouté en deux portions au lieu d'une seule, et le parachèvement a été supprimé, procédant donc à une simple évaporation avant la purification par chromatographie éclair. À l'aide de cette méthode, un rendement de 74% a pu être obtenu (schéma 133), mais un problème survient lorsque la réaction est réalisée sur grande échelle. En effet, le rendement a chuté à 52% lorsque la réaction a été réalisée sur 800 mg au lieu de 400 mg comme dans le cas précédent. Une explication pour cette baisse de rendement pourrait être que le diol obtenu reste complexé partiellement au bore. Sans parachèvement, une plus grande quantité de bore pourrait ainsi mener à une plus grande perte de rendement. Une étude plus exhaustive du parachèvement de cette réaction pourrait permettre l'isolation d'une plus grande quantité de diol **643**.

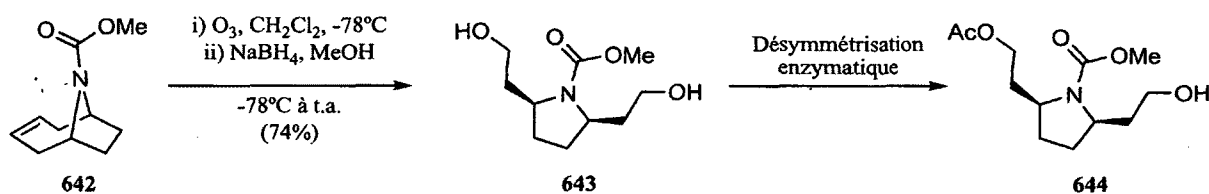
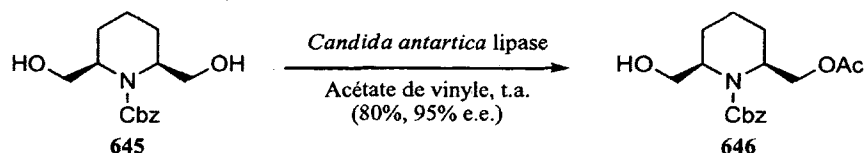


Schéma 133.

Une fois l'ozonolyse de l'alcène effectuée, il était maintenant possible d'étudier la deuxième réaction-clé de la synthèse : la désymétrisation enzymatique du diol **643** (schéma 133). La réaction de mono-acétylation d'un diol *méso* à l'aide d'une enzyme est bien connue.<sup>91</sup> Toutefois, puisqu'au meilleur de nos connaissances aucun exemple de désymétrisation enzymatique sur un substrat semblable au diol **643** n'a été publié, il était difficile de prévoir si la réaction allait bien procéder, tant au niveau du rendement que de l'excès énantiomérique du produit désiré.

Tout d'abord, bien qu'il existe plusieurs enzymes capables d'effectuer la réaction de mono-acétylation, trois de celles les plus utilisées dans la littérature ont été sélectionnées comme point de départ. Les premiers essais ont été réalisés en se basant sur une méthode publiée par Chênevert et *al.* en 1999, où la désymétrisation enzymatique du diol *méso* **645** ressemblant à la pyrrolidine **643** était effectuée (schéma

134).<sup>92</sup> Dans ces conditions, où l'acétate de vinyle était utilisé comme solvant, un rendement d'environ 80% en produit de mono-acétylation **646** avaient été obtenu. De plus, ces produits possédaient de très bons excès énantiomériques de 95%. Une autre publication faisait état d'une accélération notable de la désymétrisation lorsqu'elle était réalisée dans l'acétate de vinyle plutôt que dans des solvants usuels tels que le benzène, l'acétonitrile ou le *t*-butoxyméthyle.<sup>93</sup>



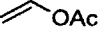
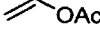
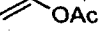
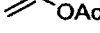


**Schéma 134.**

En utilisant la méthode décrite par Chênevert et ses collaborateurs, un excès énantiomérique nul a été mesuré pour le produit final des réactions avec l'une ou l'autre des trois enzymes (tableau 11, entrées 1, 6 et 11). Toutefois, ces essais ont démontrés que la pureté de l'acétate de vinyle est très importante pour le rendement de la réaction. En effet, lorsque de l'acétate de vinyle non-purifié a été utilisé, aucun produit de mono-acétylation n'a été observé (entrées 5 et 10). À la lumière de ces résultats, il a été décidé que différents solvants devraient être testés. L'acétonitrile, le tétrahydrofurane et le benzène semblaient de bons candidats pour effectuer la transformation désirée selon la littérature.

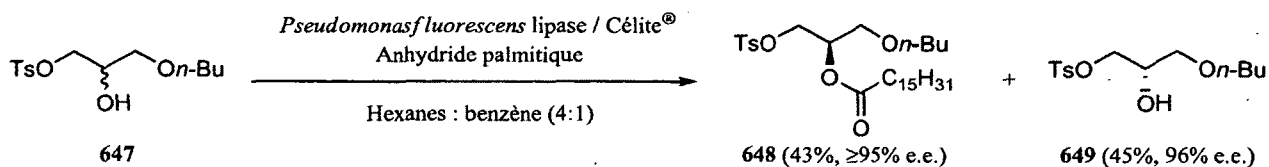
D'après le tableau 11, on remarque que l'utilisation du benzène comme solvant n'a pas donné de très bons résultats (entrées 4, 9 et 14). Le THF, conjointement avec l'utilisation de l'enzyme PFL a permis d'obtenir un produit avec un modeste excès énantiomérique (entrée 13), alors qu'avec les enzymes PS et PPL, les produits de mono-acétylation formés étaient racémiques (entrées 3 et 8). Par contre, l'utilisation de l'acétonitrile comme solvant a permis l'obtention d'un excès énantiomérique de 28% dans le cas de l'enzyme PS et de 84% pour l'enzyme PFL (entrées 2 et 12). Bien que ce dernier résultat soit très encourageant, il restait à régler le problème de la très faible conversion. En effet, le rendement isolé dans le cas de l'entrée 12 après 48 h de réaction était de seulement 7%.

Tableau 11. Désymétrisation enzymatique du diol **643**.

Entrée	Enzyme <sup>a</sup>	# Éq.  OAc	Additif	Solvant	T° (°C)	Résultats <sup>b,c,d</sup>
1	PS	-	-	 OAc	t.a.	<b>644</b> (11%, 0% e.e.)
2	PS	12	-	MeCN	30	<b>644</b> (3%, 28% e.e.)
3	PS	12	-	THF	30	<b>644</b> (7%, 0% e.e.)
4	PS	12	-	PhH	30	<b>644</b> (4%, 0% e.e.)
5	PPL	-	-	 OAc <sup>e</sup>	t.a.	Pas de produit désiré.
6	PPL	-	-	 OAc	t.a.	<b>644</b> (28%, 0% e.e.)
7	PPL	12	-	MeCN	30	Pas de produit désiré.
8	PPL	12	-	THF	30	<b>644</b> (6%, 0% e.e.)
9	PPL	12	-	PhH	30	Pas de produit désiré.
10	PFL	-	-	 OAc <sup>e</sup>	t.a.	Pas de produit désiré.
11	PFL	-	-	 OAc	t.a.	<b>644</b> (16%, 0% e.e.)
12	PFL	12	-	MeCN	30	<b>644</b> (7%, 84% e.e.)
13	PFL	12	-	THF	30	<b>644</b> (39%, 35% e.e.)
14	PFL	12	-	PhH	30	Pas de produit désiré.
15	PFL	5	Célite <sup>®f</sup>	Hexanes : PhH	37	<b>644</b> (21%, 82% e.e.)

a) La quantité d'enzyme était de 100% p/p dans tous les cas. b) Toutes les réactions ont été arrêtées avant la conversion complète. c) Les excès énantiomériques ont été déterminés par analyse HPLC muni d'une colonne chirale. d) Lorsqu'un excès énantiomérique est obtenu, il s'agit toujours du même énantiomère qui est majoritaire. La stéréochimie absolue ne sera déterminée que lors de l'isolation de l'intermédiaire de Kishi. e) L'acétate de vinyle a été utilisé sans purification. f) La Célite<sup>®</sup> a été séchée à l'étuve pendant plus de 6 h.

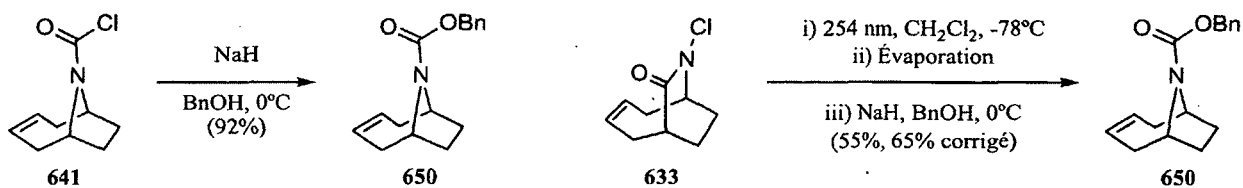
L'emploi d'agents desséchants tels que la Célite<sup>®</sup> ou encore des tamis moléculaire est connu pour aider à la conversion du produit de départ. De plus, dans le cas de la Célite<sup>®</sup>, la stabilité de l'enzyme semble augmentée.<sup>94</sup> De cette façon, la formation de sous-produits peut être diminuée. Cette méthode a été publiée en 1993 par le groupe de Chênevert et, dans leurs réactions d'acétylation, il a été déterminé que le solvant idéal était un mélange 4 : 1 d'hexanes et de benzène (schéma 135).<sup>95</sup>



**Schéma 135.**

L'entrée 15 (tableau 11) montre que l'excès énantiomérique du produit **644** obtenu à l'aide de cette méthode est comparable avec celui obtenu lorsque l'acétonitrile a été utilisé comme solvant. De plus, la réaction était beaucoup plus propre que dans tous les cas précédents. Finalement, 21% de produit désiré a pu être isolé en seulement 18 h de réaction. Un inconvénient de la réaction de désymétrisation est que sa progression est difficile à suivre. En effet, puisque le diol **643** ne révèle que très peu par CCM et que son spectre RMN  $^1\text{H}$  est difficilement discernable de celui du produit **644**, il était ardu de vérifier l'avancement de la réaction. Dans l'optique d'améliorer cet aspect pour effectuer un meilleur développement de la réaction de désymétrisation, il a été pensé que le remplacement du groupement méthyle du carbamate par un groupement benzyle pourrait être bénéfique.

La formation du carbamate **650** a été effectuée suite au piégeage du chlorure de carbamoyle purifié **641** obtenu suite au réarrangement photochimique du *N*-chlorolactame **633**. Les conditions utilisées pour la formation du carbamate de méthyle **642** s'étant avérées inefficaces, l'utilisation de NaH comme base a été nécessaire afin d'obtenir le carbamate **650**, et ce dans un rendement de 92% (schéma 136). Le protocole en un seul pot, soit directement à partir du *N*-chlorolactame **633** a également été réalisé. Dans ce cas, un rendement isolé de 55% (65% corrigé) en produit désiré a été obtenu. Cette baisse de rendement en comparaison à la formation en un seul pot du carbamate de méthyle **642** peut être attribuable au fait que la réaction de piégeage du chlorure de carbamoyle **641** par l'alcool benzylique en présence de NaH n'est pas quantitative contrairement à ce qui a été observé pour le piégeage de ce même intermédiaire à l'aide de méthanol et de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .



**Schéma 136.**

La réaction d'ozonolyse du carbamate de benzyle **650** en diol **651** a fonctionné avec un rendement de 81%, mais un chauffage du milieu réactionnel a été requis lors de l'étape de réduction à l'aide de  $\text{NaBH}_4$  (schéma 137). En effet, il a été remarqué que sans ce chauffage, un mélange du diol **651** et d'un intermédiaire lactol, dont la présence a été observée par RMN  $^{13}\text{C}$ , était obtenu.

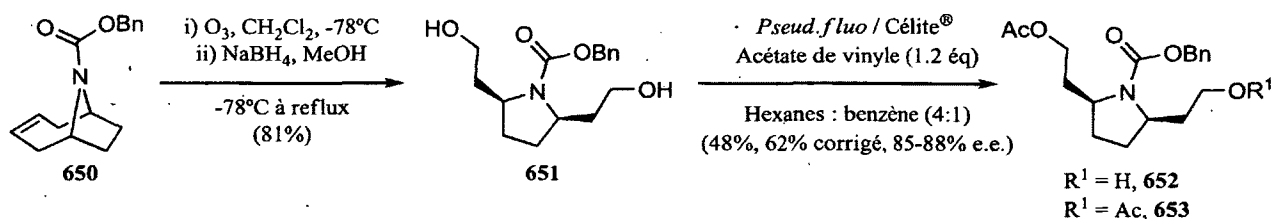


Schéma 137.

Ensuite, des efforts ont été investis afin de déterminer des conditions optimales de désymétrisation enzymatique. Comme il avait été envisagé, le diol **651** révèle très bien par CCM ce qui rend le suivi de la réaction plus efficace. Le point de départ pour le développement de conditions réactionnelles a été celles employées à l'entrée 15 du tableau 11. Sous ces conditions, la réaction s'est avéré être très propre et nous avons pu observer deux choses : d'abord, le produit de départ ne réagit pas complètement et ensuite, le composé **653**, sur lequel les deux groupements alcools ont subi une acétylation, est formé à la même vitesse que le monoacétate **652**. À la lumière de ces observations, une plus grande quantité de l'enzyme a été ajoutée afin de régler le problème de conversion et la quantité d'acétate de vinyle a été diminué à 1.2 équivalent afin de limiter la transformation du monoacétate **652** en diacétate **653**. Dans ces conditions optimales, le monoacétate **652** a été obtenu avec un rendement de 48% (62% corrigé) et un excès énantiomérique de 85% (schéma 137). Lorsque le produit de départ isolé à la fin de la réaction est recyclé dans une deuxième réaction de désymétrisation, le rendement total en monoacétate **652** isolé augmente à 58%. De plus, dans certains cas, l'excès énantiomérique peut être augmenté à 88%. Ce fut le cas lorsque la réaction de désymétrisation a été réalisée sur des quantités entre 350 mg et 1.20 g.

Afin d'obtenir l'intermédiaire de Kishi **598**, le protocole en trois étapes développé par Trudell a été envisagé (schéma 138).<sup>79c</sup> Cette séquence débute par une condensation de Knoevenagel en milieu réducteur de la cyclohexane-1,3-dione sur l'aldéhyde **619**. Ensuite, l'hydrogénolyse du groupement benzyle libère une amine secondaire qui se condense *in situ* sur un groupement carbonyle du cycle à six membres pour mener au composé tricyclique **655**. Finalement, une déprotection de l'alcool leur a permis d'obtenir l'intermédiaire de Kishi **598**.



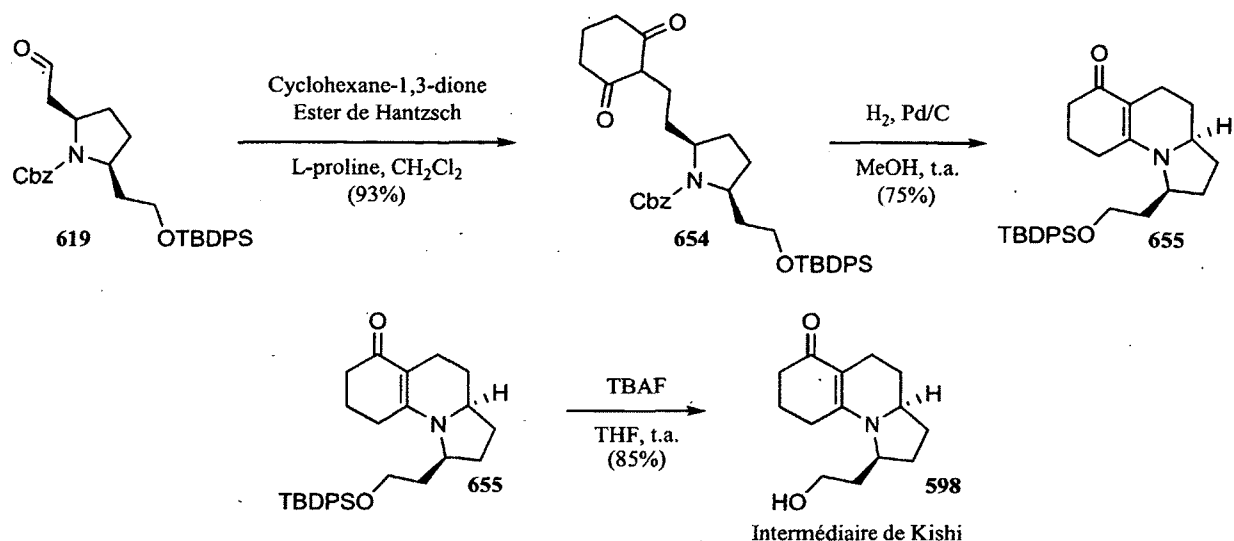
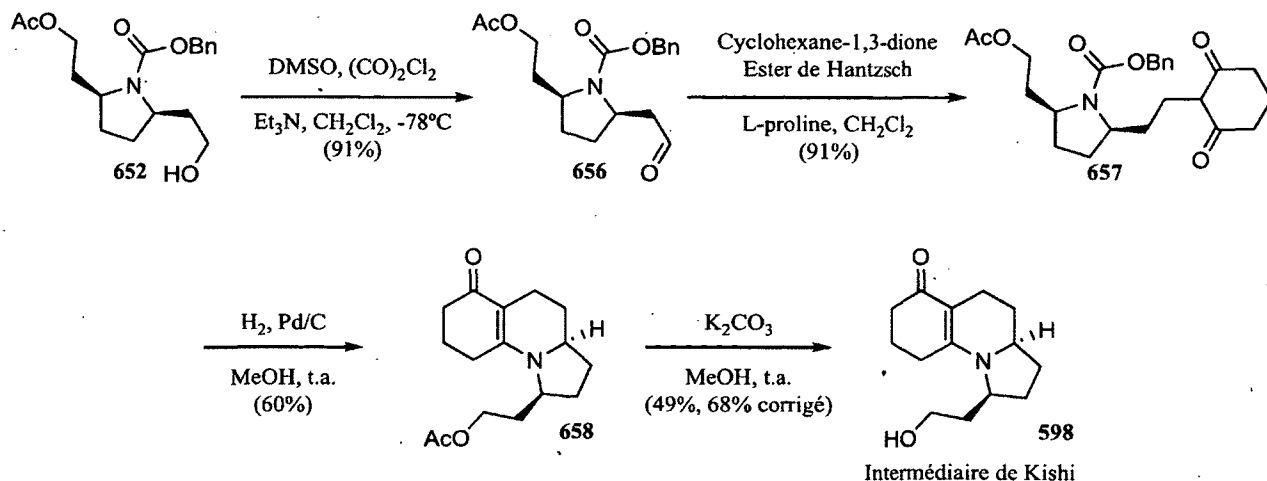


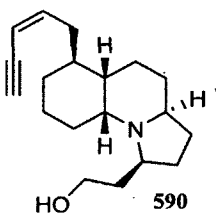
Schéma 138.

Dans l'optique d'appliquer ce chemin réactionnel à notre stratégie, l'alcool **652** a été oxydé, dans les conditions de Swern, à l'aldéhyde **656** avec un rendement de 91% (schéma 139). Ensuite, la condensation de Knoevenagel de la cyclohexane-1,3-dione en milieu réducteur a également bien fonctionné avec un rendement de 91% en composé **657**. Le groupement protecteur de l'amine a ensuite été clivé à l'aide d'hydrogène et d'un catalyseur de palladium pour mener au composé tricyclique **658**, suite à la condensation de l'amine secondaire sur un groupement carbonyle, avec un rendement de 60%. Finalement, le groupement acétyle a été enlevé à l'aide de méthanol en milieu basique et l'intermédiaire de Kishi **598** a été obtenu à 49% (68% corrigé). L'intermédiaire de Kishi **598** a été obtenu en 11 étapes dans un rendement total de 2% (72% par étapes, 88% e.e.) ce qui en fait la plus courte synthèse formelle de la géphyrotoxine **287C** sur un pied d'égalité avec celle du groupe de Hsung.<sup>79a</sup> Le signe du pouvoir rotatoire de la molécule obtenue est négatif, soit l'inverse de celui publié par les autres groupes de recherche pour le même composé; nous avons donc obtenu l'énantiomère du composé **598** dessiné.

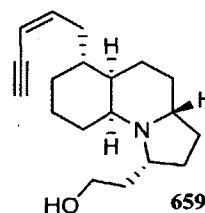


Toutefois, il semble que nous ayons synthétisé un intermédiaire menant à l'énantiomère naturel de la géphyrotoxine **287C**. Les travaux réalisés par le groupe de Daly ont permis aux auteurs de déterminer que la stéréochimie absolue de la géphyrotoxine **287C** est bien celle représentée par la structure **590** suite à une analyse de diffraction des rayons-X (figure 23).<sup>73</sup>

Séréochimie déterminée par Daly



Séréochimie déterminée par Kishi



**Figure 23.** Les deux énantiomères de la géphyrotoxine **287C**.

Cependant, la synthèse énantiosélective effectuée par Kishi a permis de déterminer que la stéréochimie absolue de l'énantiomère de la géphyrotoxine qu'ils ont synthétisé mène à un signe positif du pouvoir rotatoire.<sup>76</sup> Puisque cette mesure n'avait pas été effectuée lors de l'isolation originale de la molécule, sur laquelle les travaux de Daly sont basés, le groupe de Kishi a pu obtenir un échantillon de géphyrotoxine **287C** que le groupe de Daly avait isolé par la suite. Dans ce cas, le signe du pouvoir rotatoire de la molécule naturelle s'est avéré être négatif. Cette mesure fait en sorte que la molécule naturelle devrait plutôt avoir la stéréochimie absolue représentée dans la structure **659** et qui est donc

celle que nous obtiendrions avec notre intermédiaire de synthèse *ent*-598 (figure 23). Aucune piste de solution n'est fournie par les auteurs au fil des années afin de résoudre ce problème.

## 5.5. Conclusion

Une synthèse formelle énantiosélective de 11 étapes de la géphyrotoxine **287C** a été présentée. La stratégie utilisée montre le potentiel du réarrangement photochimique de *N*-chlorolactames en synthèse de produits naturels. En effet, en quelques étapes, un atome de carbone est remplacé par un atome d'azote dans un cycle. De plus, la structure bicyclique [4.2.1] du composé **634** fait en sorte de forcer les branches qui se retrouveront en position 2 et 5 du cycle pyrrolidinique en relation *cis*. Également, la désymétrisation enzymatique du diol **651**, réaction ne possédant aucun équivalent dans la littérature où le centre chiral est à deux carbones de distance du groupement à désymétriser, permet d'obtenir des excès énantiomériques de 85% à 88%. Finalement, nous sommes les premiers à avoir obtenu l'intermédiaire de Kishi menant à la (-)-géphyrotoxine. Puisqu'il n'est pas clair dans la littérature laquelle de la (+) de la (-)-géphyrotoxine **287C** est naturelle, ou encore si les deux énantiomères se retrouvent à l'état naturel, il n'est pas possible pour nous de dire à ce stade si nous avons effectué la première synthèse formelle énantiosélective de l'énantiomère naturel de la géphyrotoxine **287C**.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

D'abord, l'étude de la régiosélectivité du réarrangement photochimique de *N*-métyloxylactames a été présentée. Les résultats obtenus ont montré une préférence sans équivoque pour la migration du carbone 3. Afin d'expliquer cette préférence, nous croyons que l'alignement forcé des doublets électroniques de l'atome d'oxygène du carbonyle, aidant ainsi à la migration du carbone 3 et stabilisant l'intermédiaire obtenu suite à la migration de ce même carbone, est le facteur déterminant la régiosélectivité. Cette étude permet une plus grande compréhension du réarrangement photochimique de *N*-métyloxylactames en général, mais plus particulièrement des facteurs pouvant influencer la migration préférentielle d'un atome de carbone par rapport à un autre.

Lorsque le groupement métylate a été remplacé par un meilleur nucléofuge, en occurrence un groupement triflate, le réarrangement s'est produit sans irradiation ultraviolette. Ceci est une amélioration majeure par rapport au réarrangement photochimique pour deux raisons. La première est que la réalisation de la réaction ne nécessite plus d'appareillage particulier, ce qui facilite son application. La deuxième est que la régiosélectivité peut être contrôlée seulement en changeant la nature de la base qui est ajoutée lors du réarrangement pour certains substrats. Cependant, la plus grande limitation de ces nouvelles conditions réactionnelles est que des cycles de tailles supérieures mènent majoritairement à des produits provenant de la migration d'un atome d'hydrogène ou de l'élimination du groupement partant.

Ensuite, des efforts ont été investis dans le développement d'une méthode de formation efficace d'acides hydroxamiques cycliques. Bien que les résultats obtenus n'aient pas été fructueux, des méthodes supplémentaires prometteuses méritent d'être étudiées. De plus, le développement d'un protocole permettant le réarrangement de Hofmann à partir de lactames par Samuel Aubert-Nicol semble être sur la bonne voie. Un tel protocole rendrait le développement d'une méthode de formation d'acides hydroxamiques cycliques superflu.

Une étude préliminaire du piégeage intramoléculaire par un nucléophile carboné de l'intermédiaire formé suite au réarrangement photochimique de *N*-métyloxylactames a également été présentée. Des difficultés synthétiques ont fait en sorte de limiter le nombre de substrats à un seul. Toutefois, même

avec cette limitation, un produit de cyclisation a pu être obtenu lorsque de l'anhydride triflique a été ajoutée après la photolyse. À mon avis, des efforts supplémentaires doivent être investis dans ce projet étant donné son énorme potentiel en synthèse organique. En effet, différents squelettes carbonés polycycliques pourraient être obtenus suite au piégeage intramoléculaire de l'intermédiaire formé suite au réarrangement.

Finalement, une stratégie impliquant le réarrangement photochimique d'un *N*-chlorolactame et une désymétrisation enzymatique afin de synthétiser la géphyrotoxine **287C** de façon énantiosélective a été présentée. Le rendement en produit de contraction de cycle obtenu suite au réarrangement photochimique, la première étape-clé de la synthèse formelle, est parmi les plus élevés obtenus pour la contraction de cycle d'un *N*-chlorolactame. Quant à la deuxième étape-clé, soit la désymétrisation enzymatique, elle a permis d'obtenir le composé mono-acétylé **652** avec des excès énantiomériques allant de 85% à 88%. L'intermédiaire de Kishi a été obtenu en 11 étapes de synthèse, ce qui en fait une des plus courtes synthèses formelles de la géphyrotoxine **287C**.

Grâce aux résultats présentés dans cette thèse, on peut tirer la conclusion que notre compréhension fondamentale du réarrangement photochimique de *N*-métyloxylactame s'est grandement améliorée. De plus, une grande quantité d'applications de ce réarrangement, ou encore de la version thermique, peuvent être envisagées à moyen et à long terme.

## RÉFÉRENCES ET NOTES

- <sup>1</sup> Pour une description générale de chacun de ces réarrangements, voir : Kürti, L.; Czako, B. dans *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, MA, USA, **2005**, pp. 116-117 (Curtius), pp. 210-211 (Hofmann), pp. 266-267 (Lossen), pp. 396-397 (Schmidt).
- <sup>2</sup> Pour des revues sur les énolates chiraux, voir : (a) Arya, P.; Qin, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917-947 et les références citées dans cet article. (b) Davies, S. G.; Garner, A. C.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2753-2768. (c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65-75. (d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5128-5175. (e) Pour une revue sur des équivalents d'énolates chiraux, voir : Spino, C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, *35*, 1-140.
- <sup>3</sup> (a) Sheradsky, T.; Avramovici-Grisaru, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *26*, 2325-2326. (b) Shi, G.-q. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, *41*, 2295-2298. (c) Edwards, O. E.; Grue-Sørensen, G.; Blackwell, B. A. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 857-872.
- <sup>4</sup> (a) Drouin, A.; Lessard, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4285-4288. (b) Winter, D. K.; Drouin, A.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2610-2618.
- <sup>5</sup> (a) Drouin, A. *Thèse de doctorat*, 2009, 288 pages. (b) Winter, D. K. *Thèse de doctorat*, 2011, 656 pages.
- <sup>6</sup> (a) Drouin, A.; Winter, D. K.; Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 164-169. (b) Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1328-1335.
- <sup>7</sup> Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11216-11226.
- <sup>8</sup> (a) Sahoo, H. R.; Kralj, J. G.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5704-5708. (b) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N.; Smith, C. D.; Tierney, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1577-1586. (c) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N.; Smith, C. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1587-1593. (d) Sprecher, H.; Payán, M. N. P.; Weber, M.; Yilmaz, G.; Wille, G. *J. Flow. Chem.* **2012**, *1*, 20-23.
- <sup>9</sup> (a) Lebel, H.; Leogane, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4107-4110. (b) Lebel, H.; Leogane, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5717-5720. (c) Leogane, O.; Lebel, H. *Synthesis* **2009**, *11*, 1935-1940.
- <sup>10</sup> (a) MacKay, J. A.; Bishop, R. L.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421-3424. (b) Yamatsugu, K.; Kamijo, S.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1403-1406. (c) Ugele,

- M.; Maier, M. E. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2633-2641. (d) Hayashi, K.; Choshi, T.; Chikaraishi, K.; Yoshinaga, R.; Hatae, N.; Ishikura, M.; Hibino, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4274-4279.
- <sup>11</sup> Miranda, L. S. M.; da Silva, T. R.; Crespo, L. T.; Esteves, P. M.; de Matos, L. F.; Diederichs, C. C.; de Souza, R. O. M. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1639-1640.
- <sup>12</sup> Borah, A. J.; Phukan, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3035-3037.
- <sup>13</sup> (a) Ochiai, M.; Okada, T.; Tada, N.; Yoshimura, A.; Miyamoto, K.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8392-8393. (b) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Hayashi, S.; Nakanishi, W. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 511-521.
- <sup>14</sup> (a) Zagulyaeva, A.; Banek, C. T.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4644-4647. (b) Miyamoto, K.; Sakai, Y.; Goda, S.; Ochiai, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 982-984. (c) Yoshimura, A.; Luedtke, M. W.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2087-2091. (d) Liu, P.; Wang, Z.; Hu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1994-2000. (e) Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Luedtke, M. W.; Zhu, C.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11399-11404.
- <sup>15</sup> (a) Yagupolskii, L. M.; Shelyazhenko, S. V.; Maletina, I. I.; Sokolenko, L. V.; Chernega, A. N.; Rusanov, E. B.; Tsymbal, I. F. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 515-523. (b) Narendra, N.; Chennakrishnareddy, G.; Sureshbabu, V. V. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3520-3526. (c) Dubé, P.; Nathel, N. F. F.; Vetelino, M.; Couturier, M.; Aboussafy, C. L.; Pichette, S.; Jorgensen, M. L.; Hardink, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5622-5625. (d) Hamon, F.; Prié, G.; Lecornué, F.; Papot, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6800-6802. (e) Ducháčková, L.; Roithová, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13399-13405. (f) Sheikh, Md. C.; Takagi, S.; Ogasawara, A.; Ohira, M.; Miyatake, R.; Abe, H.; Yoshimura, T.; Morita, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2132-2140. (g) Gosh, H.; Baneerjee, A.; Rout, S. K.; Patel, B. K. *ARKIVOC* **2011**, *ii*, 209-216. (h) Yadav, D. K.; Yadav, A. K.; Srivastava, V. P.; Watal, G.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 2890-2893. (i) Kreye, O.; Wald, S.; Meier, M. A. R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 81-86. (j) Jašíková, L.; Hanikýřová, E.; Škríba, A.; Jašík, J.; Roithová, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2829-2836. (k) Yoganathan, S.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 602-605.
- <sup>16</sup> (a) Aubé, J.; Milligan, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965-8966. (b) Milligan, G. L.; Mossman, C. J.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10449-10459.
- <sup>17</sup> (a) Yao, L.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2766-2767. (b) Szostak, M.; Yao, L.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1869-1875. (c) Szostak, M.; Yao, L.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4386-4389. (d) Szostak, M.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2530-2531. (e) Szostak, M.; Yao,

- L.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1235-1243. (f) Szostak, M.; Aubé, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 27-35. (g) Gutierrez, O.; Aubé, J.; Tantillo, D. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 640-647.
- <sup>18</sup> Pour des revues sur ce type d'amides, voir : (a) Greenberg, A. *Mol. Struct. Energ.* **1988**, *7*, 139-178. (b) Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. dans *Amide Linkage: Selected Structural Aspects in Chemistry, Biochemistry, and Material Science*; Wiley, New York, 2000, 652 pages. Pour des articles concernant leur réactivité, voir : (c) Kirby, A. J.; Komarov, I. V.; Wothers, P. D.; Feeder, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 785-786. (d) Kirby, A. J.; Komarov, I. V.; Feeder, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 522-529. (e) Bashore, C. G.; Samardjiev, I. J.; Bordner, J.; Coe, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3268-3272. (f) Yao, L.; Wroblewski, A. D.; Golden, J. E.; Powell, D. R.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4552-4553.
- <sup>19</sup> L'arrachement d'hydrogène par le radical amidyle correspond au mécanisme en chaîne de type Bloomfield et l'arrachement par l'atome de chlore au mécanisme de type Goldfinger: (a) Adam, J.; Fössel, P. A.; Goldfinger, P. *Nature* **1953**, *171*, 704-706. (b) Bloomfield, G. F. *J. Chem. Soc.* **1944**, 114-120.
- <sup>20</sup> Edwards, O. E.; Grue-Sørensen, G.; Blackwell, B. A. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 857-872.
- <sup>21</sup> Le réarrangement d'imides cycliques en conditions basiques est possible. Toutefois, la réaction semble procéder via un intermédiaire acyclique : Jianga, X.; Wanga, J.; Hua, J.; Gea, Z.; Hua, Y.; Hua, H.; Covey, D. F. *Steroids* **2001**, 655-662.
- <sup>22</sup> Jablonski, A. *Z. Physik* **1935**, *94*, 38-46.
- <sup>23</sup> Les réactions radicalaires sont communes lorsque des *N*-chlorolactames sont irradiés : (a) Sutcliffe, R.; Griller, D.; Lessard, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 624-628. (b) Lessard, J.; Couture, Y.; Mondon, M.; Touchard, D. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 101-104. (c) Daoust, B.; Lessard, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3495-3514.
- <sup>24</sup> Les ions acylnitréniums peuvent être formés si un groupement donneur d'électrons, tel qu'un alkoxy, est présent sur l'atome d'azote. Pour des exemples de stabilités de ces cations, voir : (a) Kawase, M.; Kitamura, T.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3394-3403. (b) Kikugawa, Y.; Kawase, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5728-5729. (c) Glover, S. A.; Scott, A. P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1763-1776.
- <sup>25</sup> Cette méthode a été inspirée de celle publiée par le groupe du professeur Jung : Jung, M. E.; Nishimura, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2113-2115.
- <sup>26</sup> Pour une discussion sur la régiosélectivité de l'alkylation d'imines en position  $\alpha$  via la formation d'énamines, voir : (a) Pfau, M.; Ughetto-Monfrin, J. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1899-1904. (b)



- Hickmott, P. W. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3363-3446. (c) Hickmott, P. W.; Rae, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2577-2580. (d) Pfau, M.; Revial, G.; Guingant, A.; d'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273-274. (e) Hickmott, P. W.; Jutle, K. K.; Pienar, D. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2399-2402. (f) Revial, G.; Pfau, M. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 35-46. (g) d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Duma, F.; Guingant, A. *Tetrahedron Asymm.* **1992**, *3*, 459-505.
- <sup>27</sup> Le NaBH<sub>3</sub>CN s'hydrolyse rapidement en dessous de pH = 3 : Borch, R. F.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3996-3997.
- <sup>28</sup> Pour des exemples de cyclisations dans les conditions de Mitsunobu impliquant un acide hydroxamique, voir : (a) Olsen, R. K.; Ramasamy, K.; Emery, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3527-3534. (b) Panday, S. K.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8205-8208. (c) Langlois, N.; Calvez, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8285-8288.
- <sup>29</sup> Pour des exemples de formation de bicycles-5,5 de jonction *trans*, voir : (a) Van Hijfte, L.; Little, R. D.; Petersen, J. L.; Moeller, K. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4647-4661. (b) Rousset, C. J.; Swanson, D. R.; Lamaty, F.; Negishi, E.-i. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5105-5108. (c) Bailey, W. F.; Khanolkar, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5993-5996. (d) Bailey, W. F.; Khanolkar, A. D.; Gavaskar, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8053-8060. (e) Davis, J. M.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5655-5658. (f) Negishi, E.-i.; Choueiry, D.; Nguyen, T. B.; Swanson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9751-9752. (g) Saitoh, F.; Mori, M.; Okamura, K.; Date, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4439-4446. (h) Doi, T.; Yanagisawa, A.; Takahashi, T.; Yamamoto, K. *Synlett* **1996**, 145-146. (i) Piers, E.; Kaller, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5857-5860.
- <sup>30</sup> Les ions aza-acylium n'ont été observés qu'en phase gazeuse : (a) Reid, G. E.; Tichy, S. E.; Perez, J.; O'Hair, R. A. J.; Simpson, R. J.; Kentaemaa, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1184-1192. (b) Moraes, R. A. B.; Eberlin, M. N. *J. Mass Spectrom.* **2002**, 162-168. (c) Meurer, E. C.; Sabino, A. A.; Eberlin, M. N. *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 4701-4709. (d) Lemos, A. B.; Sparrapan, R.; Eberlin, M. N. *J. Mass. Spectrom.* **2003**, 305-314. (e) Bentley, T. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6251-6257.
- <sup>31</sup> Pour des revues sur la chimie des *N*-acyliminiums, voir : (a) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856. (b) Padwa, A. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 47-62. (c) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, 1431-1628.

- <sup>32</sup> Le réarrangement à partir d'un intermédiaire acyclique formé suite à l'ouverture du lactame est très peu probable considérant les résultats de l'étude préliminaire ayant été réalisée sur le réarrangement de composés acycliques, voir références 5b et 6a pour plus de détails.
- <sup>33</sup> Pour une discussion sur la stabilisation de carbocations par des hétéroatomes, voir : Rodriquez, C. F.; Hopkinson, A. C. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1987**, *152* (1-2), 55-68.
- <sup>34</sup> Des déplacements hypsochromes ont été observés pour des transitions  $n-\pi^*$  dans des solvants protiques : (a) Klán, P.; Wirz, J. dans *Photochemistry of organic compounds*, John Wiley and Sons Ltd, Chippingham, Wiltshire, UK, **2009**, p. 294. (b) Turro, N. J. dans *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Reading, MA, USA, 1991, pp. 107-108.
- <sup>35</sup> Pour des exemples de formations de *N*-alkoxythiolactames à partir de *N*-alkoxy lactames, voir : (a) Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Santos, M. A. *Synthesis* **1984**, *10*, 829-831. (b) Black, D. St.C.; Ooi, K. L. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 37-47. (c) Przychodzeń, W.; Chimiak, A. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1998**, *143*, 77-83. (d) Wang, L.; Phanstiel IV, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1442-1447. (e) Przychodzeń, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2002-2014. (f) Przychodzeń, W. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 676-684.
- <sup>36</sup> (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. dans *Advanced Organic Chemistry Part A : Structure and Mechanisms 5<sup>th</sup> Edition*, Springer Science+Business Media, New York, NY, USA, **2007**, pp. 413-414. (b) Noyce, D. S.; Virgilio, J. A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2643-2647.
- <sup>37</sup> Pour des exemples d'hydrogénolyses du lien N-O dans des acides hydroxamiques cycliques, voir : (a) Suenaga, K.; Kokubo, S.; Shinohara, C.; Tsuji, T.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1945-1948. (b) Kukobo, S.; Suenaga, K.; Shinohara, C.; Tsuji, K.; Uemura, D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6435-6440.
- <sup>38</sup> Pour des détails sur la réaction de quasi-Favorskii, voir le livre suivant et les références citées dans ce dernier : Kürti, L.; Czakó, B. dans *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, MA, USA, 2005, pp. 370-371.
- <sup>39</sup> Pour des études sur la vitesse de lactonisation de cycles de 3 à 23 membres, voir : (a) Galli, C.; Illuminati, G.; Mandolini, L.; Tamborra, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2951-2957. (b) Galli, C.; Illuminati, G.; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8374-8379.
- <sup>40</sup> Pour des méthodes supplémentaires de formation de cycles à huit membres, voir : (a) Michaut, A.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 5740-5750. (b) López, F.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2172-2178. (c) Shiina, I. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 239-273.

- <sup>41</sup> Pour une discussion sur les différentes conformations possibles dans un cycle à six membres, voir le livre suivant ainsi que les références citées dans ce dernier : Carey, F. A.; Sundberg, R. J. dans *Advanced Organic Chemistry Part A : Structure and Mechanisms 5<sup>th</sup> Edition*, Springer Science+Business Media, New York, NY, USA, 2007, pp. 152-161.
- <sup>42</sup> Pour une discussion sur les différentes conformations possibles dans un cycle à sept membres, voir le livre suivant ainsi que les références citées dans ce dernier : Carey, F. A.; Sundberg, R. J. dans *Advanced Organic Chemistry Part A : Structure and Mechanisms 5<sup>th</sup> Edition*, Springer Science+Business Media, New York, NY, USA, 2007, pp. 163-164.
- <sup>43</sup> La chloration de lactames est un processus bien connu. Pour des exemples supplémentaires, voir : (a) Mintz, M.; Walling, C. *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 189. (b) Back, T. G.; Brunner, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1904-1910. (c) Daoust, B.; Lessard, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3495-3514. (d) Larionov, O. V.; Kozhushkov, S. I.; de Meijere, A. *Synthesis* **2003**, *12*, 1916-1919. (e) Zhong, Y.-L.; Zhou, H.; Gauthier Jr., D. R.; Lee, J.; Askin, D.; Dolling, U. H.; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1099-1101. (f) Kim, J.-J.; Kweon, D.-H.; Cho, S.-D.; Kim, H.-K.; Lee, S.-G.; Yoon, Y.-J. *Synlett* **2006**, *2*, 194-200.
- <sup>44</sup> (a) Tanaka, K.; Matsuo, K.; Nakanishi, A.; Hatano, T.; Izeki, H.; Ishida, Y.; Mori, W. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2810-2819. (b) Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Salaris, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2715-2717. (c) Kim, J.-J.; Park, Y.-D.; Kim, H.-K.; Cho, S.-D.; Kim, J.-K. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 731-738. (d) Gissot, A.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6925-6928. (e) Massaro, A.; Mordini, A.; Reginato, G.; Russo, F.; Taddei, M. *Synthesis* **2007**, *20*, 3201-3204.
- <sup>45</sup> (a) Davis, A. L.; Tabb, D. L.; Swan, J. K.; McCord, T. J. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1405-1408. (b) Herscheid, J. D. M.; Colstee, J. H.; Ottenheijm, H. C. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3346-3348. (c) McCord, T. J.; DuBose, C. E.; Shafer, P. L.; Davis, A. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 643-646. (d) Sicker, D.; Reifegerste, D.; Hauptmann, S.; Wilde, H.; Mann, G. *Synthesis* **1985**, 331-333. (e) Thomas, A.; Rajappa, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10571-10580. (f) McAllister, L. A.; Bechle, B. M.; Dounay, A. B.; Evrard, E.; Gan, X.; Ghosh, S.; Kim, J.-Y.; Parikh, V. D.; Tuttle, J. B.; Verhoest, P. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3484-3497. (g) Liu, Y.; Jacobs, H. K.; Gopalan, A. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2206-2214.
- <sup>46</sup> (a) Miller, M. J.; Mattingly, P. G.; Morrison, M. A.; Kerwin Jr., J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7026-7032. (b) Biswas, A.; Miller, M. J. *Heterocycles* **1987**, *26*, 2849-2851. (c) Takahashi,

- H.; Shida, T.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Miyama, N.; Nishiyama, K.; Sawada, D.; Ikegami, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5868-5877.
- <sup>47</sup> (a) Wardrop, D. J.; Landrie, C. L.; Ortíz, J. A. *Synlett* **2003**, *9*, 1352-1354. (b) Wardrop, D. J.; Burge, M. S. *Chem. Commun.* **2004**, 1230-1231. (c) Wardrop, D. J.; Zhang, W.; Landrie, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4229-4231. (d) Bowen, E. G.; Wardrop, D. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5330-5333. (e) Wardrop, D. J.; Bowen, E. G.; Forslund, R. E.; Sussman, A. D.; Weerasekera, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1188-1189. (f) Wardrop, D. J.; Bowen, E. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2376-2379. (g) Wardrop, D. J.; Yermolina, M. V.; Bowen, E. G. *Synthesis* **2012**, *44*, 1199-1207.
- <sup>48</sup> (a) Black, D. St. C.; Brown, R. F. C.; Wade, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *47*, 4519-4520. (b) Black, D. St. C.; Brown, R. F. C.; Wade, A. M. *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 2429-2444. (c) Aue, D. H.; Thomas, D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3855-3862. (d) Clark, M. A.; Wang, Q.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 347-349.
- <sup>49</sup> (a) Robinson, C. H.; Gnoj, O.; Mitchell, A.; Wayne, R.; Towley, E.; Kabasakalian, P.; Oliveto, E. P.; Barton, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1771-1772. (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. (e) Lipczynska-Kochany, E. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 477-491.
- <sup>50</sup> (a) Murahashi, S.-I.; Oda, T.; Sugahara, T.; Masui, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1471-1472. (b) Murahashi, S.-I.; Oda, T.; Sugahara, T.; Masui, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1744-1749. (c) Neset, S. M.; Benneche, T.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 1141-1143.
- <sup>51</sup> (a) Matlin, S. A.; Sammes, P. G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 1222-1223. (b) Matlin, S. A.; Sammes, P. G.; Upton, R. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 2481-2487. (c) Weidner-Wells, M. A.; DeCamp, A.; Mazzocchi, P. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5746-5758.
- <sup>52</sup> (a) Rudchenko, V. F.; Shtamburg, V. G.; Pleshkova, A. P.; Kostyanovskii, R. G. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1981**, *30*, 825-829. (b) Vedejs, E.; Sano, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3261-3264. (c) Banerjee, R.; King, S. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4580-4583.
- <sup>53</sup> Pour des détails sur la réaction de Barton, voir le livre suivant et les références citées dans ce dernier : Kürti, L.; Czakó, B. dans *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, MA, USA, 2005, pp. 42-43.
- <sup>54</sup> Murray, R. W.; Singh, M. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 91.

- <sup>55</sup> Pour une étude sur la structure de lactames silylés (O vs N), voir: Matlin, S. A.; Sammes, P. G.; Upton, R. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 2478-2480.
- <sup>56</sup> (a) Rudchenko, V. F.; Ignatov, S. M.; Chervin, I. I.; Nosova, V. S.; Kostyanovskii, R. G. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1986**, 35, 1153. (b) Rudchenko, V. F.; Ignatov, S. M.; Chervin, I. I.; Aliev, A. E.; Kostyanovskii, R. G. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Kim.* **1990**, 39, 1249. (c) Rudchenko, V. F.; Ignatov, S. M.; Kostyanovskii, R. G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 261.
- <sup>57</sup> (a) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Synthesis* **2011**, 4, 517-538. (b) González, D. F.; Benfatti, F.; Waser, J. *ChemCatChem* **2012**, 4, 955-958.
- <sup>58</sup> Pour une revue sur les oxaziridines polyfluorées, voir: Petrov, V. A.; Resnati, G. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1809-1823.
- <sup>59</sup> (a) Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15391-15393. (b) Litvinas, N. D.; Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4513-4516.
- <sup>60</sup> Pour une description générale de ces réactions, voir: Kürti, L.; Czakó, B. dans *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, MA, USA, 2005, pp. 62-63 (Bischler-Napieralski), pp. 176-177 (acylation de Friedel-Crafts), pp. 180-181 (Fries), pp. 184-185 (Gattermann-Koch), pp. 216-217 (Houben-Hoesch), pp. 348-349 (Pictet-Spengler), pp. 364-365 (Prins), pp. 468-469 (Vilsmeier-Haack).
- <sup>61</sup> (a) Golden, J. E.; Aubé, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4316-4318. (b) Zeng, Y.; Reddy, D. S.; Hirt, E.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4993-4995. (c) Zeng, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15712-15713. (d) Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6018-6024.
- <sup>62</sup> (a) Meyer, A. M.; Katz, C. E.; Li, S.-W.; Velde, D. V.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1244-1247. (b) Chen, Z.-H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Zhang, F.-M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 724-727.
- <sup>63</sup> Huh, C. W.; Somal, G. K.; Katz, C. E.; Pei, H.; Zeng, Y.; Douglas, J. T.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7618-7626.
- <sup>64</sup> (a) Gu, P.; Zhao, Y.-M.; Tu, Y. Q.; Ma, Y.; Zhang, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5271-5273. (b) Zhao, Y.-M.; Gu, P.; Tu, Y.-Q.; Fan, C.-A.; Zhang, Q. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1763-1766.
- <sup>65</sup> Gu, P.; Kang, X.-Y.; Sun, J.; Wang, B.-J.; Yi, M.; Li, X.-Q. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5796-5799.
- <sup>66</sup> Su, B.; Chen, F.; Wang, Q. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2775-2779.
- <sup>67</sup> Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; del Moral, J. F. Q.; Arteaga, P.; Akssira, M.; Hanbali, F. E.; Arteaga, J. F.; Diéguez, H. R.; Sánchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2251-2254.

- 68 Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66-77.
- 69 (a) Reddy, D. K.; Shekhar, V.; Reddy, T. S.; Reddy, S. P.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2315-2319. (b) Bélanger, G.; Boudreault, J.; Lévesque, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6204-6207.
- 70 (a) Dufour, M.; Gramain, J.-C.; Husson, H.-P.; Sinibaldi, M.-E.; Troin, Y. *Synt. Commun.* **1992**, *22*, 189-200. (b) Wang, J.; Hsung, R. P.; Gosh, S. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1939-1942.
- 71 Pour une revue sur l'écologie chimique des dendrobatidae voir : Saporito, R. A.; Donnelly, M. A.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. *Chemoecology* **2012**, *22*, 159-168.
- 72 Pour une revue sur les alcaloïdes isolés des dendrobatidae, voir : Daly, J. W.; Spand, T. F.; Garraffo, H. M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556-1575.
- 73 Daly, J. W.; Witkop, B.; Tokuyama, T.; Nishikawa, T.; Karle, I. L. *Helv. Chem. Acta* **1977**, *60*, 1128-1140.
- 74 Pour des études sur les propriétés biologiques de la géphyrotoxine **287C**, voir: a) Mensah-Dwumah, M.; Daly, J. W. *Toxicon* **1978**, *16*, 189-194. b) Daly, J. W.; Spande, T. F. dans *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1986; Vol. 4, pp 95-122.
- 75 Fujimoto, R.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7154-7156.
- 76 Fujimoto, R.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4197-4198.
- 77 a) Hart, D. J.; Kanai, K.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1255-1263. b) Overman, L. E.; Lesuisse, D.; Hashimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5373-5379.
- 78 Pour les synthèses formelles racémiques, voir : (a) Hart, D.J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3576-3578. (b) Ito, Y.; Nakajo, E.; Nakatsuka, M.; Saegusa, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2881-2884. (c) Pearson, W. H.; Fang, W.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7158-7174.
- 79 Pour les synthèses formelles énantiosélectives, voir : (a) Wei, L.-L.; Hsung, R. P.; Sklenicka, H. M.; Gerasyuto, A. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1516-1518. (b) Santarem, M.; Vanucci-Bacqué, C.; Lhomme, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6466-6469. (c) Miao, L.; Shu, H.; Noble, A. R.; Fournet, S. P.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. *ARKIVOC* **2010**, *iv*, 6-14.
- 80 Pour des travaux sur ce sujet et une discussion sur le mécanisme de la réaction, voir : a) Sklenicka, H. M.; Hsung, R. P.; Wei, L.-L.; McLaughlin, M. J.; Gerasyuto, A. I.; Degen, S. J.; Mulder, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1161-1164. b) Hsung, R. P.; Wei, L.-L.; Sklenicka, H. M.; Douglas, C. J.; McLaughlin, M. J.; Mulder, J. A.; Yao, L. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 509-512.

- 81 Calvet-Vitale, S.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellasoued, M.-C.; Lhommet, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7774-7782.
- 82 Zhang, C.; Lomenzo, S. A.; Balay II, C. J.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7888-7889.
- 83 (a) Enders, D.; Eichenauer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 549-551. (b) Enders, D.; Eichenauer, H.; Baus, U.; Schubert, H.; Kremer, K. A. M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1345-1359. (c) Enders, D.; Gatzweiler, W.; Jegelka, U. *Synthesis* **1991**, *12*, 1137-1141. (d) Enders, D.; Zamponi, A.; Schäfer, T.; Nübling, C.; Eichenauer, H.; Demir, A. S.; Raabe, G. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1707-1721. (e) Enders, D.; Knopp, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5805-5818. (f) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.
- 84 Still, W. C. *Synthesis* **1976**, 453-454.
- 85 Föhlisch, B.; Joachimi, R. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1951-1960.
- 86 La 2-chlorocyclopentanone a été synthétisée à l'aide de la méthode suivante modifiée : Pravst, I. ; Zupan, M. ; Stavber, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4707-4710.
- 87 Cette modification au protocole a été inspirée des travaux du Pr Harmata où la base est ajoutée lentement au milieu réactionnel: Harmata, M. ; Shao, L. *Synthesis* **1999**, *special issue*, 1534-1540.
- 88 La *O*-tosylhydroxylamine a été préparée selon la procédure suivante : Qin, L. ; Zhou, Z. ; Wei, J. ; Yan, T. ; Wen, H. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 642-646.
- 89 Pour certaines publications sur les réactions d'amination des hydroxylamines *O*-sulfonylées : a) Friestad, G. K.; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8329-8330. b) Wentland, M. P.; Bailey, D. M.; Cornett, J. B.; Dobson, R. A.; Powles, R. G.; Wagner, R. B. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1103-1108. c) Messmer, A.; Hajós, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 843-846. d) Edmont, D.; Buisson, Y.; Treillard, P.; Plisson, C.; Chenault, J. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 217-225. e) Bátor, S.; Timári, G.; Messmer, A.; Podányi, B.; Vasvári-Debrezzy, L.; Hermeecz, I. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 1097-1110. f) Bottaro, J. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 560-561. g) Erdik, E.; Ay, M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1947-1980.
- 90 Aubert-Nicol, S. Communication personnelle : Lorsque le *N*-chlorolactame dérivé du  $\delta$ -valérolactame a été traité avec du KOH dans l'eau, un mélange de produit de départ et de lactame a été observé par RMN  $^1\text{H}$  du produit brut.
- 91 Pour une revue des différentes réactions de désymétrisation enzymatique, dont la mono-acétylation de diols *méso*, voir la publication suivante est les références citées dans cette dernière : García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313-354.

- <sup>92</sup> Chênevert, R.; Ziarani, G. M.; Morin, M. P.; Dasser, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 3117-3122.
- <sup>93</sup> Oishi, T. ; Maruyama, M. ; Shoji, M. ; Maeda, K.; Kumahara, N.; Tanaka, S.-I.; Hiramata, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7471-7498.
- <sup>94</sup> Gagnon, R. Communication personnelle.
- <sup>95</sup> Chênevert, R.; Gagnon, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1057-1057.



## ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

## General remarks

All reactions were performed under an inert atmosphere of argon in glassware that had been flame dried. Solvents were distilled from potassium/benzophenone ketyl (Et<sub>2</sub>O, tetrahydrofuran), from calcium hydride (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, toluene, benzene, triethylamine) or from 4 Å molecular sieves (MeOH, DMF) prior to use. Proton nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>H NMR) spectra were recorded on a 300 MHz or 400 MHz spectrometer. NMR samples were dissolved in chloroform-*d* (unless specified otherwise) and chemical shifts are reported in ppm from ppm relative to the residual undeuterated solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, dddd = doublet of doublets of doublets of doublets, br. = broad signal, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, sext = sextet, m = multiplet, or otherwise noted), integration, coupling constant. Carbon nuclear magnetic resonance (<sup>13</sup>C NMR) spectra were recorded on a 75.5 MHz or 100.7 MHz spectrometer. NMR samples were dissolved in chloroform-*d* (unless specified otherwise) and chemical shifts are reported in ppm relative to the solvent. LRMS analyses were performed on a GC system spectrometer (30 m length, 25 μ OD, DB-5ms column) coupled with a mass spectrometer or on a ZAB-1F micromass spectrometer. High-resolution spectrometry was performed on a ZAB-1F micromass spectrometer or by electrospray time-of-flight. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) on 0.25 mm silica gel coated glass plate UV 254. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance, aqueous cerium molybdate, ethanolic phosphomoybdic acid, iodine, aqueous potassium permanganate or a vanillin solution. Silica gel (particule size: 230-400 mesh) was used for flash chromatography. Melting points are uncorrected.

## General procedures

### Imine formation (A)

A solution of ketone (or aldehyde) (1.00 eq), benzylamine (1.10 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (2 mol %) in toluene (0.9 M) was heated at reflux with a Dean-Stark apparatus. The solvent was then removed under reduced pressure.

#### Michael addition (B)

A solution of the benzylimine (1.00 eq) and methyl acrylate (1.10 eq) was stirred at room temperature. A 10% acetic acid aqueous solution (2.00 eq) was then added and the solution was stirred at room temperature. The reaction mixture was extracted with ethyl ether (3 times). The organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

#### Oxime formation (C)

The keto-ester (or aldo-ester) (1.20 eq) was dissolved at room temperature in a 2 : 1 mixture of H<sub>2</sub>O (0.7 M) and methanol (1.4 M). Sodium acetate (5.50 eq) and *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride (1.00 eq) were successively added. The reaction was stirred at reflux and methanol was removed under reduced pressure. The residue was diluted with water and was extracted with dichloromethane (3 times). The organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

#### Hydrogenolysis (D)

The benzylated hydroxamic acid was dissolved in anhydrous ethanol (0.1 M) at room temperature. 5% Pd/C (25 % w/w with the benzylated hydroxamic acid) was added and the solution was degassed with argon for 10 min. Argon was replaced by hydrogen and the latter was bubbled in the solution for several seconds. The solution was stirred under hydrogen until completion of the reaction and argon was bubbled in the solution for another 10 min. The reaction mixture was filtered over Celite® and the filter cake was washed with anhydrous ethanol. The solvent was removed under reduced pressure.

#### Mesylate formation (E)

Triethylamine (1.20 eq) and 4-dimethylaminopyridine (0.30 eq) were added to a solution of the hydroxamic acid (1.00 eq) in dichloromethane (0.13 M). Mesyl chloride (1.20 eq) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature. A 0.5 N aqueous HCl solution was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 times). The organic extracts were combined,

dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

#### Photochemical rearrangement (F)

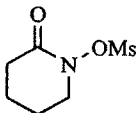
The mesylated hydroxamic acid (1.00 eq) was dissolved in methanol (35 mL). The solution was transferred to a quartz cell, cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$  and irradiated with 254 nm light. After irradiation at  $-78^{\circ}\text{C}$  the reaction mixture was transferred to a round bottom flask and triethylamine (1.10 eq) was added. After being stirred 15 min at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and water, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 times). The organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

#### Thermal rearrangement (G)

Cyclic hydroxamic acid (1 eq) was dissolved in dichloromethane (0.15 M) at  $0^{\circ}\text{C}$ . Base (1.5 eq) was added followed by the addition of freshly distilled triflic anhydride (1.2 eq). After 5 min (monitored by TLC) the solvent was removed under reduced pressure. Methanol (0.15 M) and base (2.0 eq) were successively added and the solution was stirred at reflux for 30 min. The reaction mixture was then allowed to cool to room temperature before the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

### **Experimental section**

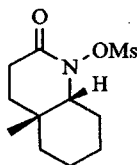
#### ***N*-Mesyloxylactam (186)**



*N*-Mesyloxylactam **186** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 1.04 mmol scale, the reaction time was 1 h, the product was not purified and it was obtained in 97 % yield as an orange colored solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.77 (t, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.15 (s

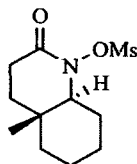
3H), 2.50 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169.1 (s), 54.7 (t), 38.4 (q), 34.0 (t), 24.1 (t), 21.0 (t). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3024, 2941, 2885, 1700, 1371, 1181. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 193 ( $\text{M}^+$ , 25), 114 ( $[\text{M}-\text{SO}_2\text{Me}]^+$ , 100). HRMS calculated for  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$ : 193.0409, found: 193.0415. m.p. 81-83°C.

#### *N*-Mesyloxylactam (224a)



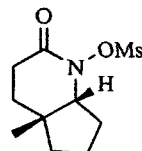
*N*-Mesyloxylactam **224a** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 2.63 mmol scale, the reaction time was 1 h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25 : 75) and the product was obtained in 82% yield as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.59 (dd, 1H,  $J = 10.7, 4.1$  Hz), 3.17 (s, 3H), 2.71-2.47 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.53-1.13 (m, 6H), 1.21 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.0 (s), 70.9 (d), 38.7 (q), 38.3 (t), 35.4 (s), 29.9 (t), 27.2 (t), 26.1 (t), 26.1 (q), 24.1 (t), 20.8 (t). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3024, 2936, 2861, 1695, 1372, 1218, 1178. LRMS ( $m/z$ , intensité relative) 261 ( $\text{M}^+$ , 10), 182 ( $[\text{M}-\text{SO}_2\text{Me}]^+$ , 100), 138 (45), 95 (40). HRMS calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ : 261.1035, found: 261.1040. m.p.: 115-117°C.

#### *N*-Mesyloxylactam (224b)



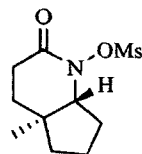
*N*-Mesyloxylactam **224b** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 2.6 mmol scale, the reaction time was 2 h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25 : 75) and the product was obtained in 87% yield as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.40 (d (br), 1H,  $J = 9.3$  Hz), 3.28 (s, 3H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.53 (dt, 1H,  $J = 17.6, 4.0$  Hz), 2.00 (dd, 1H,  $J = 12.6, 3.3$  Hz), 1.85 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 6H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.04 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169.9 (s), 70.3 (d), 40.1 (q), 38.0 (t), 36.4 (s), 36.1 (t), 30.7 (t), 24.6 (t), 24.1 (t), 20.3 (t), 15.2 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3026, 2936, 2871, 1682, 1373, 1178. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 261 ( $\text{M}^+$ , 10), 182 ( $[\text{M}-\text{SO}_2\text{Me}]^+$ , 100). HRMS calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ : 261.1035, found: 261.1042. m.p. : 104-106°C.

### ***N*-Mesyloxylactam (225a)**



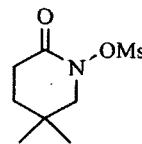
*N*-mesyloxylactam **225a** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 1.06 mmol scale, the reaction time was 3 h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (40 : 60) and the product was obtained in 50% yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.90 (t, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 3.27 (s, 3H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.88-1.51 (m, 7H), 1.23 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.4 (s), 73.8 (d), 43.0 (s), 39.2 (q), 37.9 (t), 31.5 (t), 30.2 (t), 30.2 (t), 26.9 (q), 21.6 (t). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2957, 2874, 1705, 1687, 1368, 1322, 1182 LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 247 ( $\text{M}^+$ , 10), 168 (100), 124 (25), 109 (40), 81 (60). HRMS calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ : 247.0878, found: 247.0872.

### ***N*-Mesyloxylactam (225b)**



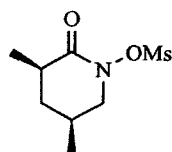
*N*-mesyloxylactam **225b** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 2.51 mmol scale, the reaction time was 18 h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25 : 75) and the product was obtained in 71% yield as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.57 (t, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 3.24 (s, 3H), 2.78 (ddd, 1H,  $J = 17.3, 12.6, 6.4$  Hz), 2.65 (dd, 1H,  $J = 17.3, 6.4$  Hz), 2.06-1.45 (m, 8H), 1.08 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172.6 (s), 71.2 (d), 44.1 (s), 39.2 (q), 36.4 (t), 33.3 (t), 32.2 (t), 26.1 (t), 19.4 (t), 16.8 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2988, 2946, 2875, 1710, 1692, 1375, 1178, 960. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 247 ( $\text{M}^+$ , 5), 168 (100), 109 (80), 81 (70). HRMS calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ : 247.0878, found: 247.0870. m.p. 110-112°C.

### ***N*-Mesyloxylactam (226)**



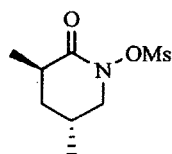
*N*-Mesyloxylactam **226** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 0.61 mmol scale, the reaction time was 15 min, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (35 : 65) and the product was obtained in 68 % yield as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.58 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.59 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 1.66 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 1.15 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.1 (s), 65.2 (t), 38.7 (q), 33.8 (t), 32.6 (s), 30.4 (t), 25.6 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2967, 2939, 1685, 1586, 1379, 1181. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 221 ( $\text{M}^+$ , 25), 142 (100), 97 (70), 84 (80). HRMS calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$  : 221.0722, found: 221.0719. m.p. 80-82 °C.

*N*-Mesyloxylactam (**227a**)



*N*-Mesyloxylactam **227a** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 0.94 mmol scale, the reaction time was 30 min, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25 : 75) and the product was obtained in 96% yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.86 (ddd, 1H,  $J = 10.6, 5.0, 2.3$  Hz), 3.36 (dd, 1H,  $J = 10.6, 10.6$  Hz), 3.16 (s, 3H), 2.56 (sept, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 2.39-2.16 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.29 (q, 1H,  $J = 13.2$  Hz), 1.20 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 1.03 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172.5 (s), 61.4 (t), 38.3 (q), 38.2 (t), 37.6 (d), 29.9 (d), 18.3 (q), 16.0 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3042, 3023, 2971, 2941, 2881, 1705, 1372, 1181, 892, 814. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 221 ( $\text{M}^+$ , 10), 142 ( $[\text{M}-\text{CH}_3\text{SO}_2]^+$ , 100), 114 (20), 98 (65), 84 (65). HRMS calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ : 221.0722, found: 221.0719.

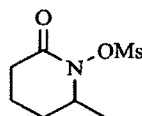
*N*-Mesyloxylactam (**227b**)



*N*-Mesyloxylactam **227b** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 0.85 mmol scale, the reaction time was 30 min, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25 : 75) and the product was obtained in 95% yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.88 (ddd, 1H,  $J = 10.0, 4.6$  Hz, 1.0 Hz), 3.48 (dd, 1H,  $J = 10.0$  Hz,

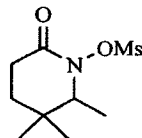
8.8 Hz), 3.20 (s, 3H), 2.77 (sext, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 2.51-2.34 (m, 1H), 1.81-1.61 (m, 2H), 1.32 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172.5 (s), 60.8 (t), 38.4 (q), 36.4 (d), 35.8 (t), 26.5 (d), 18.3 (q), 17.9 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2967, 2937, 2877, 2814, 1701, 1372, 1188. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 221 ( $\text{M}^+$ , 3), 142 ( $[\text{M}-\text{CH}_3\text{SO}_2]^+$ , 100). HRMS calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ : 221.0722, found: 221.0721.

#### *N*-Mesyloxylactam (230)



*N*-Mesyloxylactam **230** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 2.32 mmol scale, the reaction time was 15 min and the product was obtained in 78% yield as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.17-4.04 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.56 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.38 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169.0 (s), 60.2 (d), 39.1 (q), 33.7 (t), 31.2 (t), 18.4 (q), 18.0 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2984, 2959, 2884, 1688, 1450, 1366, 1325, 1291, 1172, 968. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 230 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 208 ( $\text{MH}^+$ , 1). HRMS calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 230.0458, found: 230.0474. m.p. 52-54°C.

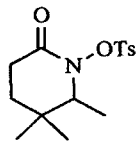
#### *N*-Mesyloxylactam (231)



*N*-Mesyloxylactam **231** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 3.1 mmol scale, the reaction time was 30 min, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25 : 75) and the product was obtained in quantitative yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.76 (q, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 3.24 (s, 3H), 2.65-2.47 (m, 2H), 1.82 (ddd, 1H,  $J = 13.9, 9.8, 7.1$  Hz), 1.50 (ddd, 1H,  $J = 13.9, 5.6, 5.6$  Hz), 1.29 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 1.22 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.0 (s), 69.3 (d), 39.1 (q), 35.2 (s), 30.2 (t), 30.2 (t), 25.9 (q), 25.1 (q), 13.9 (q). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2981, 2953, 2879, 1689, 1467, 1368, 1326, 1291, 1174, 963, 889, 843. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 235 ( $\text{M}^+$ , 15), 138 (35), 97 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ : 235.0878, found: 235.0884.

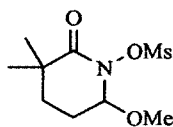


### *N*-Tosyloxylactam (231b)



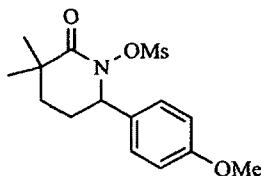
To a solution of hydroxamic acid **259** (0.151 g, 0.960 mmol) in dichloromethane (7 mL) was added triethylamine (0.16 mL, 1.2 mmol), DMAP (35 mg, 0.29 mmol) and tosyl chloride (0.202 g, 1.06 mmol). After being stirred 15 min at room temperature, water (25 mL) and a 1M aqueous HCl solution (25 mL) were added. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 50 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (25:75) as eluent to give a colorless oil (0.156 g, 52%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.88 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.32 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 3.79 (q, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 2.44 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 2H), 1.77 (ddd, 1H,  $J = 13.8, 9.1, 9.1$  Hz), 1.38 (dt, 1H,  $J = 13.8, 4.8$  Hz), 1.25 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz), 1.25 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.4 (s), 145.9 (s), 131.4 (s), 129.5 (d), 129.3 (d), 69.3 (d), 35.2 (s), 30.2 (t), 29.7 (t), 26.1 (q), 25.9 (q), 21.8 (q), 13.9 (q). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3047, 2978, 2943, 2874, 1710, 1600, 1463, 1372, 1175, 1090. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 334 ( $\text{MNa}^+$ , 100). HRMS calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 334.1084, found: 334.1088.

### *N*-Mesyloxylactam (232)



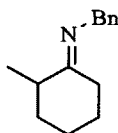
*N*-Mesyloxylactam **232** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 1.15 mmol scale, the reaction time was 15 min, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was directly purified by flash chromatography. The eluent was a mixture of ethyl acetate and hexanes (30 : 70) and the product was obtained in 80 % yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.04 (dd, 1H,  $J = 2.8, 2.8$  Hz), 3.57 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.27 (dddd, 1H,  $J = 13.1, 13.1, 2.8, 2.8$  Hz), 2.12 (ddd, 1H,  $J = 13.2, 13.2, 3.0$  Hz), 2.01 (dddd, 1H,  $J = 13.2, 2.8, 2.8, 2.8$  Hz), 1.50 (ddt, 1H,  $J = 13.2, 4.1, 0.8$  Hz), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.2 (s), 93.8 (d), 59.0 (q), 41.7 (s), 38.0 (q), 30.6 (t), 27.0 (q), 26.3 (t), 26.1 (q). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3031, 2971, 2946, 1706, 1379, 1181, 1076, 970. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 251 ( $\text{M}^+$ , 2), 220 ( $[\text{M-OMe}]^+$ , 40), 156 (100), 142 (20), 114 (35), 96 (65), 86 (60). SMHR calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ : 251.0827, found: 251.0834.

### ***N*-Mesyloxylactam (233)**



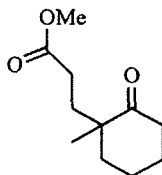
*N*-Mesyloxylactam **233** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 2.01 mmol scale, the reaction time was 20 min, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25 : 75) and the product was obtained in 77% yield as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.08 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.90 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 5.18 (t, 1H,  $J = 3.8$  Hz), 3.80 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.71 (ddd, 1H,  $J = 14.2, 11.3, 3.8$  Hz), 1.54 (dddd, 1H,  $J = 14.2, 3.8, 3.8, 3.8$ ), 1.38 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175.7 (s), 159.3 (s), 130.6 (s), 127.5 (d), 114.1 (d), 68.1 (d), 55.3 (q), 41.4 (s), 39.0 (q), 31.3 (t), 29.1 (t), 27.5 (q), 26.7 (q). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3041, 3006, 2967, 2939, 2872, 2840, 1689, 1615, 1513, 1382, 1326, 1305, 1248, 1171, 970. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 327 ( $\text{M}^+$ , 20), 218 (25), 175 (30), 134 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ : 327.1140, found: 327.1136. m.p. 117-119°C.

### **Imine (235)**



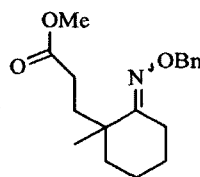
Imine **235** was synthesized according to general procedure A. The reaction was made on a 206 mmol scale, the reaction time was 3 h and the product was obtained in quantitative yield as an orange oil. This product was used without further purification.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.35-7.16 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.70-1.33 (m, 3H), 1.15 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz). *This compound was previously known in the literature: Diaba, F.; Ricou, E.; Josep, B. Org. Lett. 2007, 9, 2633-2636.*

### **Ketone (236)**



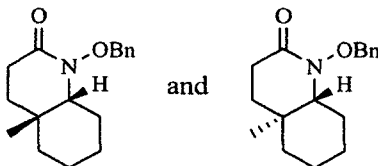
Ketone **236** was synthesized according to general procedure B. The reaction was made on a 206 mmol scale, the reaction time was 4 days, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90 and 25 : 75) and the product was obtained in 95% yield as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.66 (s, 3H), 2.40-2.26 (m, 3H), 2.20-1.99 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 6H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.06 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 214.9 (s), 173.9 (s), 51.6 (q), 47.9 (s), 39.3 (t), 38.7 (t), 32.5 (t), 29.0 (t), 27.5 (t), 22.4 (q), 21.0 (t). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2939, 2864, 1740, 1723, 1705, 1461, 1436, 1376, 1308, 1193, 1172. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 198 ( $\text{M}^+$ , 30), 166 (100), 138 (50), 111 (40), 82 (30). HRMS calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$  : 198.1256, found: 198.1260.

#### Oxime (237)



Oxime **237** was synthesized according to general procedure C. The reaction was made on a 166 mmol scale, the reaction time was 3.5 h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90) and the product was obtained in 93% yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.34-7.25 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.80 (dt, 1H,  $J = 14.8, 5.1$  Hz), 2.33-2.00 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 5H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.06 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.6 (s), 163.3 (s), 138.5 (s), 128.1 (d), 128.1 (d), 127.5 (d), 75.3 (t), 51.5 (q), 39.7 (t), 32.9 (t), 29.1 (t), 25.8 (t), 24.0 (q), 21.6 (t), 21.1 (t) (Note : one carbon is missing. It is probably overlapping with another peak in the aliphatic region). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3015, 2936, 2681, 1734, 1642. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 303 ( $\text{M}^+$ , 5), 217 (25), 91 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  : 303.1834, found: 303.1838.

#### *N*-Benzyloxylactams (238a and 238b)

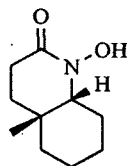


Oxime **237** (135 mmol, 1.00 eq) was dissolved in methanol (0.3 M) at room temperature. Sodium cyanoborohydride (162 mmol, 1.20 eq) and methyl orange pH indicator (200 mg) were successively

added. A solution of HCl in MeOH (previously prepared by the addition of acetyl chloride in methanol) was added dropwise to the reaction mixture until the solution stays red and the reaction was stirred at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and basified by the addition of a 1N sodium hydroxide aqueous solution. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 times), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (10:90 and 25:75) as eluent. **238b (trans)** was obtained in 8% yield as a white solid and the **238a (cis)** was obtained in 24% yield as a yellow oil. *The relative stereochemistry of the two isomers was determined by NOESY.* **238b (trans):**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.43-7.37 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 5.03 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz), 4.67 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz), 3.17 (dd, 1H,  $J = 11.8, 3.6$  Hz), 2.66-2.38 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 5H), 1.38-1.04 (m, 3H), 0.95 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169.0 (s), 135.2 (s), 129.4 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 76.8 (t), 67.7 (d), 37.9 (t), 36.2 (t), 35.1 (s), 30.4 (t), 24.3 (t), 23.8 (t), 20.4 (t), 15.3 (q). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3010, 2939, 2864, 1656, 1454, 1386, 1366, 1295. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 274 ( $\text{MH}^+$ , 3), 167 ( $\text{MH}^+\text{-OBn}$ , 45), 91 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$  [ $\text{MH}^+$ ]: 274.1807, found: 274.1813. **mp:** 87-89 °C.

**238a (cis):**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.43-7.39 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 3H), 4.98 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.87 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 3.01 (dd, 1H,  $J = 11.0, 4.4$  Hz), 2.56-2.36 (m, 2H), 2.22-2.01 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.54-1.07 (m, 7H), 0.90 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166.5 (s), 135.6 (s), 129.3 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 75.6 (t), 67.4 (d), 38.1 (t), 34.0 (s), 29.3 (t), 28.2 (t), 26.4 (t), 26.3 (q), 24.2 (t), 21.0 (t). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3059, 3033, 2936, 2865, 1664, 1456, 1403, 1284, 1213, 1001. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 274 ( $\text{MH}^+$ , 3), 167 ( $\text{MH}^+\text{-OBn}$ , 95), 152 (80), 91 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$  [ $\text{MH}^+$ ]: 274.1807, found: 274.1813.

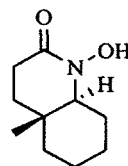
#### Hydroxamic acid (240a)



Hydroxamic acid **240a** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 2.93 mmol scale, the reaction time was 1 h and the product was obtained in 94% yield as a slightly orange solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.46 (br s, 1H), 3.37 (dd, 1H,  $J = 9.1, 4.1$  Hz), 2.51

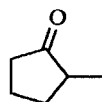
(dd, 2H,  $J = 8.2, 6.0$  Hz), 2.22-1.84 (m, 2H), 1.65-1.20 (m, 8H), 1.10 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 163.7 (s), 65.6 (d), 37.0 (t), 37.0 (t), 33.7 (s), 27.6 (t), 27.3 (t), 26.1 (q), 23.4 (t), 21.1 (t). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3587-3076 (br), 3019, 2941, 2872, 1606. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 183 ( $\text{M}^+$ , 75), 166 ( $\text{M}^+$ -OH, 100), 138 (60), 95 (75). HRMS calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : 183.1259, found: 183.1256. m.p.: 118-120°C.

#### Hydroxamic acid (240b)



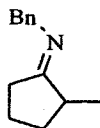
Hydroxamic acid **240b** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 2.93 mmol scale, the reaction time was 1 h and the product was obtained in quantitative yield as a slightly orange solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.47 (s (br), 1H), 3.33 (dd, 1H,  $J = 12.1, 3.3$  Hz), 2.68-2.41 (m, 2H), 2.29-2.17 (dddd, 1H,  $J = 12.6, 3.3, 3.3, 3.3$  Hz), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.78-1.10 (m, 8H), 1.00 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166.2 (s), 66.6 (d), 37.7 (t), 35.7 (t), 34.8 (s), 28.2 (t), 24.1 (t), 23.2 (t), 20.3 (t), 15.1 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3280, 3006, 2934, 2871, 1619, 1457, 1386, 1307. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 183 ( $\text{M}^+$ , 50), 138 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : 183.1259, found: 183.1263. m.p. : 167-170°C.

#### 2-Methylcyclopentanone (242)



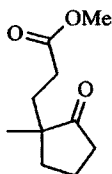
A solution of 1-methyl-2-oxocyclopentanecarboxylate (27.5 g, 176 mmol) in THF (275 mL) and a 10% HCl aqueous solution (550 mL) was heated at reflux for 2 days. Water (300 mL) was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 150 mL). The organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (8:92) as eluent to give a colorless oil (7.70 g, 45 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2.35-1.94 (m, 5H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.58-1.41 (m, 1H), 1.09 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz). *This compound is commercially available.*

### Imine (243)



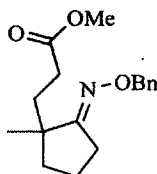
Imine **243** was synthesized according to general procedure A. The reaction was made on a 78.5 mmol scale, the reaction time was 3.5 h and the product was obtained in quantitative yield as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.35-7.17 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.10-1.84 (m, 2H), 1.81-1.56 (m, 1H), 1.41-1.25 (m, 1H), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz). *This compound was previously known in the literature: Lopez, R. M.; Fu, G. C. Tetrahedron 1997, 53, 16349-16354.*

### Ketone (244)



Ketone **244** was synthesized according to general procedure B. The reaction was made on a 115 mmol scale, the reaction time was 4 days, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90 and 20 : 80) and the product was obtained in 83% yield as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.52 (s, 3H), 2.28-2.05 (m, 4H), 1.85-1.54 (m, 6H), 0.88 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 222.5 (s), 173.9 (s), 51.7 (q), 47.6 (s), 37.5 (t), 36.1 (t), 31.4 (t), 29.3 (t), 21.4 (q), 18.7 (t). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2964, 2878, 1744, 1726, 1458, 1436, 1200, 1161. LRMS ( $m/z$ , intensity relative) 184 ( $\text{M}^+$ , 40), 153 (75), 96 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$  : 184.1099, found: 184.1100.

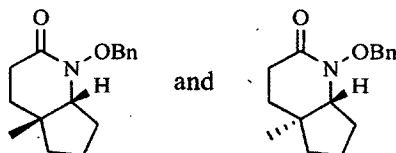
### Oxime (245)



Oxime **245** was synthesized according to general procedure C. The reaction was made on a 95.3 mmol scale, the reaction time was 3.5 h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90) and the product was obtained in 93% yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.37-7.28 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.61-2.21 (m, 4H), 1.91-1.49

(m, 6H), 1.10 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.4 (s), 169.5 (s), 138.4 (s), 128.2 (d), 128.0 (d), 127.5 (d), 75.6 (t), 51.5 (q), 44.6 (s), 38.8 (t), 33.4 (t), 29.5 (t), 27.7 (t), 24.1 (q), 20.7 (t). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3089, 3064, 3032, 2957, 2871, 1740, 1726, 1451, 1365, 1293, 1247, 1204, 1168, 1025. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 289 ( $\text{M}^+$ , 25), 258 (20), 203 (85), 91 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ : 289.1678, found: 289.1686.

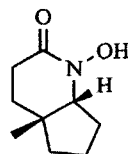
#### *N*-Benzyloxylactams (**246a** and **246b**)



To a solution of oxime **245** (3.72 g, 12.8 mmol) in acetic acid (43 mL) was added sodium cyanoborohydride (1.66 g, 25.7 mmol) portionwise. The reaction mixture was stirred at 80°C for 45 min before it was added dropwise to a 1M aqueous NaOH solution (500 mL) at 0°C. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 100 mL) and the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (25:75 and 50:50) as eluent to give **246a** (*cis*) (1.62 g, 49%) and **246b** (*trans*) (0.777 g, 23%) as colorless oils. The relative stereochemistry of **246a** (*cis*) and **246b** (*trans*) were determined by NOESY. **246a** (*cis*):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.46-7.33 (m, 5H), 5.02-4.92 (AB quartet, 2H), 3.30 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz) 2.53-2.37 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.87-1.39 (m, 7H), 0.99 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167.1 (s), 135.4 (s), 129.5 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 75.6 (t), 70.5 (d), 41.6 (s), 37.9 (t), 31.8 (t), 30.4 (t), 29.8 (t), 26.8 (q), 21.9 (t). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3089, 3062, 3031, 2954, 2872, 1662, 1452, 1200, 998, 746, 696. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 260 ( $\text{MH}^+$ , 5), 259 ( $\text{M}^+$ , 2), 153 (100), 138 (40), 91 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : 259.1572, found: 259.1567.

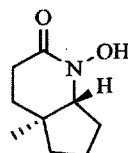
**246b** (*trans*):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.43-7.39 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 5.05 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz), 4.81 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz), 3.35 (dd, 1H,  $J = 12.1, 7.2$  Hz), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 1.96-1.63 (m, 4H), 1.60-1.24 (m, 4H), 0.93 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171.3 (s), 135.6 (s), 129.5 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 77.1 (t), 68.5 (d), 43.0 (s), 36.0 (t), 33.4 (t), 31.6 (t), 25.5 (t), 19.7 (t), 16.8 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3087, 3070, 3041, 2946, 2876, 1657, 1460, 1355, 1305, 1291, 995. SMBR ( $m/z$ , relative intensity) 260 ( $\text{MH}^+$ , 70), 153 (30), 91 (100). SMHR calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  ( $\text{MH}^+$ ): 260.1650, found: 260.1657. m.p. 70-74°C.

### Hydroxamic acid (247a)



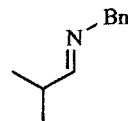
Hydroxamic acid **247a** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 2.29 mmol scale, the reaction time was 2 h and the product was obtained in 82% yield as a slightly orange solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.62 (t, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 2.46 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 2.15-1.91 (m, 2H), 1.83-1.46 (m, 6H), 1.16 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 164.4 (s), 69.6 (d), 41.7 (s), 37.3 (t), 30.8 (t), 30.0 (t), 27.7 (t), 27.0 (q), 22.1 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3421-3183 (br), 2963, 1610, 1209. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 169 ( $\text{M}^+$ , 40), 124 (60), 84 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : 169.1103, found: 169.1100. m.p.: 104-106 °C.

### Hydroxamic acid (247b)



Hydroxamic acid **247b** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 4.10 mmol scale, the reaction time was 3 h and the product was obtained in 61% yield as a slightly orange solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.44 (dd, 1H,  $J = 11.3, 7.4$  Hz), 2.65 (ddd, 1H,  $J = 18.4, 12.1, 7.4$  Hz), 2.52 (dd, 1H,  $J = 18.4, 7.4$  Hz), 2.10-1.53 (m, 7H), 1.44-1.32 (m, 1H), 0.95 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.6 (s), 67.3 (d), 42.9 (s), 35.8 (t), 33.1 (t), 29.6 (t), 24.9 (t), 19.8 (t), 16.7 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3499-3119 (br), 3017, 2975, 2936, 2876, 1629, 1382, 1368. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 169 ( $\text{M}^+$ , 70), 152 (40), 124 (100), 96 (40), 81 (50). HRMS calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : 169.1103, found: 169.1100. m.p. 128-130°C.

### Imine (249)

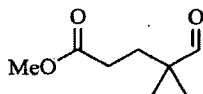


Imine **249** was synthesized according to general procedure A using benzene instead of toluene. The reaction was made on a 11 mmol scale, the reaction time was 2 h and the product was obtained as a white oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.66 (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz), 7.40-7.19 (m, 5H), 4.56 (s,



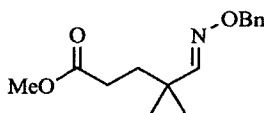
2H), 2.51 (oct, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 1.12 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz). This compound was previously known in the literature: Marshall, R. L.; Muderawan, I. W.; Young, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2000, 5, 957-962.

#### Aldehyde (250)



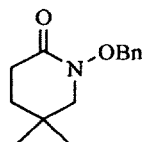
Aldehyde **250** was synthesized according to general procedure B. The reaction was made on a 11 mmol scale, the reaction time was 60 h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90) and the product was obtained in 17 % yield over 2 steps as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.34 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.17 (dd, 2H,  $J = 8.2, 8.2$  Hz), 1.74 (dd, 2H,  $J = 8.2, 8.2$  Hz), 0.97 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 205.1 (d), 173.5 (s), 51.5 (q), 45.1 (s), 31.4 (t), 29.0 (t), 21.0 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2979, 2960, 2934, 2877, 1735, 1701, 1477, 1439, 1372, 1304, 1203, 1166, 1128. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 159 ( $\text{MH}^+$ , 40), 127 (100), 97 (60). HRMS calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3$  ( $\text{MH}^+$ ): 159.1021, found: 159.1025.

#### Oxime (251)



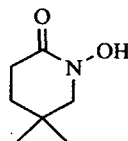
Oxime **251** was synthesized according to general procedure C. The reaction was made on a 1.36 mmol scale, the reaction time was 3.5 h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90) and the product was obtained in quantitative yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.39-7.24 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.26 (dd, 2H,  $J = 8.2, 8.2$  Hz), 1.74 (dd, 2H,  $J = 8.2, 8.2$  Hz), 1.07 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.0 (s), 156.8 (d), 137.6 (s), 128.4 (d), 128.3 (d), 127.8 (d), 75.6 (t), 51.5 (q), 36.2 (s), 35.2 (t), 29.4 (t), 25.2 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3091, 3065, 3035, 2964, 2930, 2870, 1739, 1454, 1368, 1293, 1207, 1170, 1046, 1016, 919. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 263 ( $\text{M}^+$ , 2), 246 (10), 232 (20), 190 (20), 130 (20), 91 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : 263.1521, found: 263.1526.

### ***N*-Benzyloxylactam (252)**



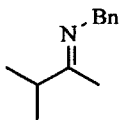
Oxime **251** (0.358 g, 1.36 mmol) was dissolved in methanol (4.5 mL) at room temperature. Sodium cyanoborohydride (0.102 g, 1.63 mmol) and methyl orange pH indicator (50 mg) were successively added. A solution of dry HCl in MeOH (previously prepared by the addition of acetyl chloride in methanol) was added dropwise to the reaction mixture until the solution stays red. The reaction was stirred at reflux for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and basified by the addition of a 1N sodium hydroxide aqueous solution. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 times), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (25:75) as eluent to give colorless oil (0.194 g, 61%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.48-7.40 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.45 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.51 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 0.94 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166.7 (s), 135.3 (s), 129.6 (d), 128.6 (d), 128.3 (d), 75.5 (t), 62.1 (t), 33.7 (t), 31.4 (s), 29.8 (t), 25.8 (q). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3068, 3038, 2960, 2930, 2874, 1668, 1458, 1391, 1304, 1215, 1061, 997, 750. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 234 (MH<sup>+</sup>, 100), 91 (40). **HRMS** calculated for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): 234.1494, found: 234.1503.

### **Hydroxamic acid (253)**



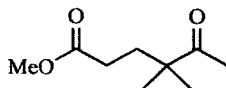
Hydroxamic acid **253** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 0.81 mmol scale, the reaction time was 30 min and the product was obtained in 76 % yield as a slightly orange solid. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.35 (s, 2H), 2.48 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 1.62 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 1.10 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 164.4 (s), 61.2 (t), 33.4 (t), 31.1 (s), 28.0 (t), 25.9 (q). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3503-3101 (br), 3010, 2967, 2936, 2879, 1622, 1393. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 143 (M<sup>+</sup>, 100), 98 (95), 83 (7). **HRMS** calculated for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: 143.0946, found: 143.0943. **m.p.** 71-73°C.

### Imine (255)



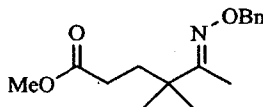
Imine **255** was synthesized according to general procedure A. The reaction was made on a 47 mmol scale, the reaction time was 2.5 h and the product was obtained as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.34-7.29 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.58 (sept, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 1.86 (s, 3H), 1.13 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz). *This compound was previously known in the literature: Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 8952-8965.*

### Ketone (256)



Ketone **256** was synthesized according to general procedure B. The reaction was made on a 47 mmol scale, the reaction time was 5 days, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (20 : 80) and the product was obtained in 50% yield over 2 steps as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.65 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.12 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 212.8 (s), 173.6 (s), 51.4 (q), 46.9 (s), 34.0 (t), 29.5 (t), 24.8 (q), 24.0 (q). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2981, 2956, 2875, 1756, 1710, 1463, 1354, 1298, 1167, 1125, 981, 896. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 172 ( $\text{M}^+$ , 5), 141 (30), 129 (80), 97 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 172.1099, found: 172.1106.

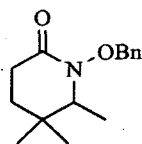
### Oxime (257)



Oxime **257** was synthesized according to general procedure C. The reaction was made on a 22 mmol scale, the reaction time was 3.5 h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (5 : 95) and the product was obtained in 97% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.37-7.21 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.3 (s), 161.5 (s), 138.4 (s), 128.2 (d), 128.1 (d), 127.5 (d), 75.4 (t), 51.5 (q), 39.6 (s), 34.8 (t), 29.6 (t), 25.4 (q), 10.6 (q). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3090, 3066, 3037, 2956, 2935, 2875, 1724, 1449, 1368, 1298, 1174, 1129, 1016,

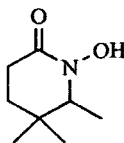
907. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 277 ( $M^+$ , 5), 260 (5), 246 (20), 191 (80), 91 (100). HRMS calculated for  $C_{16}H_{23}NO_3$ : 277.1678, found: 277.1684.

#### *N*-Benzyloxylactam (258)



Oxime **257** (4.458 g, 16.07 mmol) was dissolved in methanol (220 mL) at room temperature. Sodium cyanoborohydride (3.189 g, 48.21 mmol) was added to the reaction mixture then a 5N HCl aqueous solution was added dropwise to the reaction mixture until pH 3 was reached (monitored with pH indicator papers). The reaction was stirred 3.5 h at room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and basified by the addition of a 1N sodium hydroxide aqueous solution. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 times), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (25:75) as eluent to give a colorless oil (2.123 g, 53%).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.48-7.41 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 4.94 (AB quartet, 2H), 3.24 (q, 1H,  $J = 6.5$  Hz), 2.47-2.39 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.36 (ddd, 1H,  $J = 14.1, 5.7, 5.7$  Hz), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 166.8 (s), 135.5 (s), 129.4 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 75.6 (t), 65.8 (d), 33.8 (s), 30.4 (t), 29.6 (t), 26.2 (q), 24.7 (q), 14.5 (q). IR ( $CHCl_3$ )  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3094, 3073, 3037, 2992, 2956, 2875, 1660, 1467, 1382, 1294, 1097, 1005, 910. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 248 ( $MH^+$ , 2), 141 (40), 91 (100). HRMS calculated for  $C_{15}H_{22}NO_2$  ( $MH^+$ ): 248.1650, found: 248.1658.

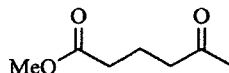
#### Hydroxamic acid (259)



Hydroxamic acid **259** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 4.0 mmol scale, the reaction time was 1 h and the product was obtained in 86% yield as a beige solid.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.49 (q, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 2.45 (dd, 2H,  $J = 7.3, 6.2$  Hz), 1.73 (ddd, 1H,  $J = 13.7, 7.1, 7.1$  Hz), 1.47 (ddd, 1H,  $J = 13.7, 6.6, 6.6$  Hz), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 1.08 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 163.8 (s), 64.4 (d), 33.6 (s), 30.6 (t), 27.5 (t),

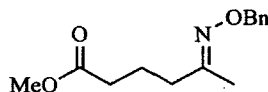
26.3 (q), 24.0 (q), 14.2 (q). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3365-3023 (br), 2988, 2967, 2946, 2879, 1611, 1470, 1389, 1305, 1171, 1005. LRMS (*m/z*, relative intensity) 157 (M<sup>+</sup>, 80), 140 ([M-OH<sup>+</sup>], 100), 84 (80). HRMS calculated for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 157.1103, found: 157.1105. m.p. 125-127°C.

#### Ketone (261)



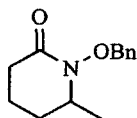
To a solution of 4-acetylbutyric acid (4.59 mL, 38.4 mmol) in methanol (300 mL) was added concentrated sulfuric acid (2.5 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 1 h and the solution was allowed to cool to room temperature before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in water and a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (200 mL) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 50 mL) and the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (25:75) as eluent to give a colorless oil (4.84 g, 87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.66 (s, 3H), 2.50 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.33 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.13 (s, 3H), 1.88 (quint, 2H, *J* = 7.2 Hz). *This compound was previously known in the literature: Babcock, B. W.; Dimmel, D. R.; Graves, D. P.; McKelvey, R. D. J. Org. Chem. 1981, 46, 736-742.*

#### Oxime (262)



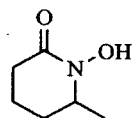
Oxime **262** was synthesized according to general procedure C. The reaction was made on a 36 mmol scale, the reaction time was 3.5 h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90) and the product was obtained in 84% yield as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.37-7.27 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.21 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.87 (s, 3H), 1.84 (quint, 2H, *J* = 7.3 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 173.6 (s), 157.0 (s), 138.3 (s), 128.2 (d), 127.9 (d), 127.5 (d), 75.3 (t), 51.4 (q), 35.1 (t), 33.1 (t), 21.5 (t), 14.2 (q). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3065, 3037, 2953, 2874, 1725, 1453, 1367, 1262, 1159, 1043. LRMS (*m/z*, relative intensity) 272 (MNa<sup>+</sup>, 100), 250 (MH<sup>+</sup>, 12). HRMS calculated for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na : 272.1257, found: 272.1260.

### ***N*-Benzyloxylactam (263)**



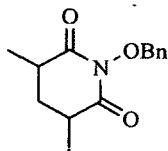
To a solution of oxime **262** (7.00 g, 28.1 mmol) in acetic acid (95 mL) was added sodium cyanoborohydride (3.64 g, 56.2 mmol) portionwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.25 h and at 80°C for 30 min before it was added dropwise to a 5M aqueous NaOH solution (400 mL) at 0°C. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 100 mL) and the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. A colorless oil (5.79 g, 94%) was obtained.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.49-7.42 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 5.04 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz), 4.90 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz), 3.61 (sext, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 2.46 (t, 2H,  $J = 6.1$  Hz), 2.00-1.74 (m, 2H), 1.72-1.54 (m, 2H), 1.29 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167.7 (s), 135.5 (s), 129.3 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 76.1 (t), 56.5 (d), 33.5 (t), 31.4 (t), 19.3 (q), 18.5 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3065, 3037, 2978, 2950, 2884, 1657, 1450, 1406, 1381, 1325, 1294, 1159, 1078. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 242 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 220 ( $\text{MH}^+$ , 7). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$  : 242.1152, found: 242.1154.

### **Hydroxamic acid (264)**



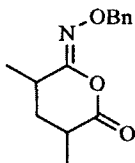
Hydroxamic acid **264** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 26 mmol scale, the reaction time was 1 h and the product was obtained in 96% yield as an orange oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.91-3.79 (m, 1H), 2.45 (t, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.36 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 165.4 (s), 55.6 (d), 31.4 (t), 30.7 (t), 19.1 (q), 18.0 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3519-3025 (br), 2959, 2871, 1604, 1450, 1391, 1331, 1300, 1162, 1093. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 152 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 130 ( $\text{MH}^+$ , 11). **HRMS** calculated for  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$ : 152.0682, found: 152.0679.

### ***N*-Benzyloxyimide (266)**



EDCI (9.78 g, 51.0 mmol) was added to a solution of 2,4-dimethylglutaric acid **265** (mix of dl/meso) (3.71 g, 23.2 mmol) in dichloromethane (450 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min and triethylamine (9.70 mL, 69.5 mmol) was added. The solution was stirred 30 min and *O*-benzylhydroxylamine (2.90 g, 23.2 mmol) was added. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 3 days before a 1N HCl aqueous solution (150 mL) was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 150 mL), the organic extracts were combined, dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (15 : 85) as eluent to give a mix of two inseparable isomers in a 1.6:1 ratio as a white solid (4.01 mg, 70 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) **Mix of 2 isomers** : 7.53-7.48 (m, 4H), 7.38-7.33 (m, 6H), 5.00 (d, 4H, *J* = 2.0 Hz), 2.83 (sext, 2H, *J* = 6.8 Hz), 2.69-2.56 (m, 2H), 1.96 (dt, 1H, *J* = 13.5, 4.7 Hz), 1.77 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.29 (d, 12H, *J* = 6.8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) **Isomer 1 (maj)**: 171.4 (s), 133.8 (s), 130.0 (d), 129.0 (d), 128.3 (d), 77.7 (t), 34.9 (d), 31.6 (t), 16.2 (q). **Isomer 2 (min)**: 171.4 (s), 133.8 (s), 130.0 (d), 129.0 (d), 128.3 (d), 77.7 (t), 37.9 (d), 33.9 (t), 15.8 (q). IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3065, 3038, 2975, 2937, 2881, 1743, 1705, 1458, 1376, 1181, 990, 900. LRMS (*m/z*, relative intensity) 247 (M<sup>+</sup>, 20), 204 (50), 161 (40), 141 (90), 107 (90), 91 (100). HRMS calculated for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: 247.1208, found: 247.1207. m.p.: 68-70°C.

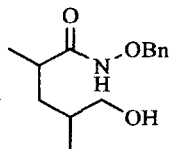
#### Iminoether (267)



EDCI (1.32 g, 6.86 mmol) was added to a solution of 2,4-dimethylglutaric acid **265** (mix dl/meso) (500 mg, 3.12 mmol) in dichloromethane (62 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min and triethylamine (1.30 mL, 9.36 mmol) was added. The solution was stirred 15 min at room temperature and *O*-benzylhydroxylamine (384 mg, 3.12 mmol) was added. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 18 h before a 1N HCl aqueous solution (25 mL) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), the organic extracts were combined, dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (15: 85) as eluent to give a white solid (163 mg, 21 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) **Mix of 2 isomers** : 7.40-7.23 (m, 10H), 5.04 (s, 4H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 2 H), 2.00 (dt, 1H, *J* = 13.0, 5.4 Hz), 1.83-1.78 (m, 2H),

1.47 (q, 1H,  $J = 13.0$  Hz), 1.33 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.31 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.24 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Isomer 1** : 168.9 (s), 151.5 (s), 137.4 (s), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.2 (d), 127.8 (d), 76.5 (t), 36.7 (d), 34.6 (t), 32.9 (d), 17.4 (q), 17.0 (q). **Isomer 2** : 168.9 (s), 151.5 (s), 137.4 (s), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.2 (d), 127.8 (d), 76.5 (t), 32.8 (t), 31.6 (d), 28.4 (d), 16.8 (q), 16.3 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3068, 3035, 2979, 2937, 2874, 1773, 1645, 1454, 1136, 1102, 1046. **SMBR** ( $m/z$ , relative intensity) 247 ( $\text{M}^+$ , 20), 142 (30), 107 (70), 91 (100). **SMHR** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : 247.1208, found: 247.1207. **m.p.** 57-59°C.

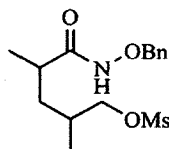
#### Alcohol (268)



Sodium borohydride (1.90 g, 50.2 mmol) was added to a solution of *N*-benzyloxycarbonyl-2-hydroxy-2-methyl-3-methylbutanamide **266** (1.55 g, 6.27 mmol) in methanol (115 mL) at 0°C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min and at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure and water (25 mL) and a saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (25 mL) were then successively added. The mixture was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (12:88, 50:50 and 100:0) as eluent to give a mix of two inseparable isomers in a 1.5:1 ratio as a colorless oil (911 mg, 58 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Mix of 2 isomers** : 9.36 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 10H), 4.86 (m, 4H), 3.44-3.26 (m, 4H), 2.71 (br.s, 2H), 2.50-2.10 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 3H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.09 (d, 3H,  $J = 7.5$  Hz), 1.06 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 0.85 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 0.80 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Isomer 1 (maj)**: 175.0 (s), 135.5 (s), 129.3 (d), 129.2 (d), 128.5 (d), 77.9 (t), 68.4 (t), 39.1 (t), 35.4 (d), 33.1 (d), 18.2 (q), 17.5 (q). **Isomer 2 (min)**: 174.6 (s), 135.3 (s), 129.3 (d), 129.2 (d), 128.5 (d), 77.9 (t), 67.2 (t), 37.1 (t), 35.8 (d), 33.6 (d), 18.5 (q), 17.1 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3645-3083 (br), 3031, 2964, 2930, 2874, 1656, 1510, 1458, 1379, 1038. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 251 ( $\text{M}^+$ , 20), 220 (100), 192 (35), 179 (30), 129 (40), 91 (70). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : 251.1521, found: 251.1522.

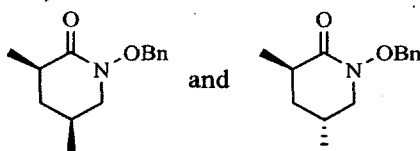


## Mesylate (269)



Mesylate **269** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 9.00 mmol scale, the reaction time was 18 h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (50 : 50) and the product was obtained in 78% yield as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Mix of 2 isomers** : 8.32-7.88 (m, 2H), 7.39 (s, 10H), 4.92 (s, 4H), 4.13-3.92 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.27-2.07 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 3H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 1H), 1.13 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.11 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 0.95 (d, 6H,  $J = 6.7$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Isomer 1** : 205.3 (s), 135.2 (s), 129.2 (d), 128.7 (d), 128.6 (d), 78.0 (t), 74.2 (t), 37.2 (q), 36.8 (t), 35.5 (d), 31.0 (d), 18.3 (q), 17.1 (q). **Isomer 2** : 205.3 (s), 135.2 (s), 129.2 (d), 128.7 (d), 128.6 (d), 78.0 (t), 74.1 (t), 37.2 (q), 36.8 (t), 35.2 (d), 30.9 (d), 18.3 (q), 16.5 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3372-3080 (br), 3027, 2971, 2929, 2889, 1728, 1660, 1342, 1170, 956. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 234 ( $[\text{M}-\text{OMs}]^+$ , 100), 207 (10), 127 (15), 91 (90), 83 (50). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$   $[\text{M}-\text{OMs}]^+$ : 234.1494, found: 234.1497.

## *N*-Benzyloxylactams (270a and 270b)



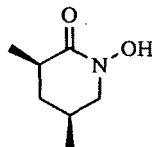
Sodium hydride (60% suspension in mineral oil) (308 mg, 7.71 mmol) was added to a solution of mesylate **269** (2.31 g, 7.01 mmol) in THF (65 mL) at 0°C. The reaction was stirred at 0°C for 30 min and at room temperature for another 30 min. A 0.5 N aqueous HCl solution (25 mL) was added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 50 mL). The organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (25: 75) as eluent to give **270b** (*trans*) (523 mg, 32%) and **270a** (*cis*) (790 mg, 48%) as colorless oils. *The relative stereochemistries of the products were determined by NOESY and COSY analysis of the corresponding mesylates 227b (trans) and 227a (cis).*

**270b (trans):**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 3.34 (ddd, 1H,  $J = 11.0$  Hz, 5.0, 0.8 Hz), 3.02 (dd, 1H,  $J = 11.0, 8.5$  Hz), 2.61 (sext, 1H,  $J = 7.0$

Hz), 2.19-2.01 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 2H), 1.27 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.5 (s), 135.3 (s), 129.6 (d), 128.6 (d), 128.3 (d), 75.4 (t), 57.3 (t), 35.9 (t), 35.6 (d), 25.7 (d), 18.5 (q), 18.1 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3061, 3031, 2964, 2926, 2877, 1664, 1454, 1256, 990. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 142 ( $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$ , 2), 127 ( $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{O}]^+$ , 95), 91 (100), 77 (45). HRMS calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$   $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{O}]^+$ : 127.0997, found: 127.0997.

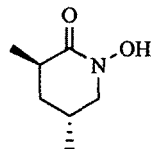
**270a (cis):**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.48-7.41 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 3H), 4.99 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.90 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 3.35 (ddd, 1H,  $J = 11.0, 5.3, 2.2$  Hz), 3.02 (t, 1H,  $J = 11.0$  Hz), 2.45 (sept, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 2.08-1.89 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.23 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.15 (q, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 0.93 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.3 (s), 135.4 (s), 129.5 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 75.4 (t), 57.6 (t), 38.3 (t), 36.9 (d), 29.3 (d), 18.6 (q), 16.8 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3068, 3031, 2964, 2930, 2877, 1668, 1462, 1259, 990. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 142 ( $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$ , 1), 127 ( $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{O}]^+$ , 30), 91 (100), 77 (35). HRMS calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$   $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{O}]^+$ : 127.0997, found: 127.0998.

#### Hydroxamic acid (271a)



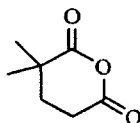
Hydroxamic acid **271a** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 1.07 mmol scale, the reaction time was 1 h and the product was obtained in 88% yield as a slightly orange solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.64 (ddd, 1H,  $J = 11.0, 5.5, 1.9$  Hz), 3.23 (ddd, 1H,  $J = 11.0, 11.0, 0.7$  Hz), 2.50 (sext, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 2.25-2.05 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.27 (q, 1H,  $J = 12.8$  Hz), 1.24 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 1.05 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167.7 (s), 56.2 (t), 38.2 (t), 35.3 (d), 28.7 (d), 18.6 (q), 16.8 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3424, 3312-3035 (br), 2986, 2949, 2926, 2866, 1630, 1203. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 143 ( $\text{M}^+$ , 80), 98 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : 143.0946, found: 143.0947. m.p.: 70-72°C.

#### Hydroxamic acid (271b)



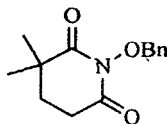
Hydroxamic acid **271b** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 0.75 mmol scale, the reaction time was 30 min and the product was obtained in 85% yield as a slightly orange solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.66 (ddd, 1H,  $J = 11.4, 5.4, 0.9$  Hz), 3.25 (dd, 1H,  $J = 11.4, 8.6$  Hz), 2.74-2.59 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 1H), 1.78-1.56 (m, 3H), 1.28 (d, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 1.08 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.2 (s), 56.3 (t), 35.7 (t), 34.1 (d), 25.1 (d), 18.4 (q), 18.2 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3420, 3342-3027 (br), 2967, 2930, 2870, 1630, 1196. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 143 ( $\text{M}^+$ , 85), 98 (100), 83 (20). **HRMS** calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : 143.0946, found: 143.0946. **m.p.**: 48-50°C.

### Anhydride (273)



2,2-Dimethylglutaric acid **272** (3.00 g, 18.7 mmol) was added to a solution of EDCI (3.95 g, 20.6 mmol) and triethylamine (2.87 mL, 20.6 mmol) in dichloromethane (360 mL) and the reaction mixture was stirred 18 h at room temperature. The solution was washed with a saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (2 X 100 mL) and water (1 X 100 mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (30 : 70) as eluent to give a white solid (1.88 g, 71 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2.83 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 1.86 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 1.37 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172.6 (s), 167.3 (s), 38.1 (s), 30.3 (t), 27.7 (t), 25.2 (q). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2986, 2939, 2878, 1812, 1755, 1583, 1293, 1247, 1150. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 143 ( $\text{MH}^+$ , 20), 115 ( $[\text{MH}^+ - \text{CO}]$ , 45), 98 (45), 84 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$ : 143.0708, found: 143.0715. **m.p.** 36-38°C.

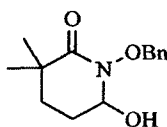
### *N*-Benzyloxyimide (274)



To a solution of anhydride **273** (1.97 g, 13.9 mmol) in dichloromethane (65 mL) was added a solution of *O*-benzylhydroxylamine (1.88 g, 15.3 mmol) in dichloromethane (15 mL). The reaction mixture was stirred 10 min at room temperature before adding CDI (2.48 g, 15.3 mmol). The reaction was stirred at reflux for 5 h. After cooling to room temperature, a 1N hydrochloric acid aqueous solution (50 mL)

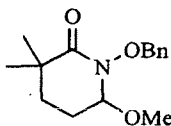
was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 50 mL). The organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (25 : 75) as eluent to give a colorless oil (2.67 g, 78 %).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.53-7.47 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 2.73 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 1.74 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 1.24 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.0 (s), 168.0 (s), 133.8 (s), 130.0 (d), 129.0 (d), 128.3 (d), 77.7 (t), 39.8 (s), 30.5 (t), 29.8 (t), 25.1 (q). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3031, 2978, 2946, 2872, 1741, 1699, 1456, 1287, 1164, 977. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 248 ( $\text{MH}^+$ , 2), 181 (3), 142 (10), 107 (45), 91 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ : 248.1287, found: 248.1294.

#### *N*-Benzyloxylactam (275)



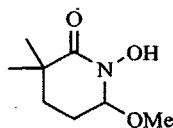
DIBAL-H (1 M solution in dichloromethane, 5.86 mL, 5.86 mmol) was added to a solution of *N*-benzyloxylimide **274** (967 mg, 3.91 mmol) in dichloromethane (12 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The solution was stirred at that temperature for 30 min and water (0.83 mL), a 1M NaOH aqueous solution (0.83 mL) and water (2.49 mL) were successively added. The solution was allowed to warm up to room temperature. Anhydrous magnesium sulfate was added and the mixture was vigorously stirred for 5 min. The mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (25: 75) as eluent to give a colorless oil (380 mg, 39% (48% b.r.s.m.)).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 4.94 (AB quartet, 2H), 4.90 (dd, 1H,  $J = 6.2, 3.0$  Hz), 3.05 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175.2 (s), 135.4 (s), 129.7 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 82.6 (d), 76.6 (t), 39.9 (s), 30.5 (t), 26.7 (t), 26.5 (q). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3513-3231 (br), 3034, 2974, 2872, 1671, 1456, 1393, 1308, 1266, 1065, 1013. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 250 ( $\text{MH}^+$ , 5), 232 ( $[\text{M}-\text{OH}]^+$ , 5), 143 (3), 91 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3$  : 250.1443, found: 250.1435.

#### *N*-Benzyloxylactam (276)



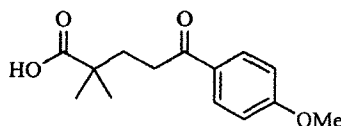
*p*-Toluenesulfonic acid (88 mg, 0.46 mmol) was added to a solution of *N*-benzyloxylactam **275** (380 mg, 1.52 mmol) in a mixture of methanol (7 mL) and dichloromethane (7 mL). The solution was stirred at room temperature for 15 min and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (25: 75) as eluent to give a colorless oil (400 mg, 100%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.48-7.41 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.44 (dd, 1H,  $J = 3.2, 3.2$  Hz), 3.47 (s, 3H), 2.06-1.87 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.40 (dt, 1H,  $J = 13.3, 4.0$  Hz), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.1 (s), 135.6 (s), 129.6 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 90.9 (d), 76.6 (t), 57.7 (q), 40.0 (s), 30.7 (t), 26.7 (q), 26.6 (q), 25.6 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3066, 2974, 2942, 2872, 1660, 1453, 1358, 1305, 1083, 1016, 882. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 263 ( $\text{M}^+$ , 1), 232 ( $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ , 15), 162 (20), 129 (70), 91 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : 263.1521, found: 263.1528.

#### Hydroxamic acid (**277**)



Hydroxamic acid **277** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 0.46 mmol scale, the reaction time was 30 min and the product was obtained in 82% yield as a slightly orange oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.23 (s (br), 1H), 4.84 (dd, 1H,  $J = 3.1, 3.1$  Hz), 3.57 (s, 3H), 2.10-1.89 (m, 3H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172.3 (s), 88.7 (d), 58.2 (q), 38.5 (s), 30.8 (t), 26.8 (q), 26.0 (q), 25.5 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3442-3143 (br), 2974, 2939, 2879, 1625, 1456, 1403, 1315, 1083. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 173 ( $\text{M}^+$ , 20), 142 ( $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ , 30), 114 (30), 98 (20), 81 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : 173.1052, found: 173.1056.

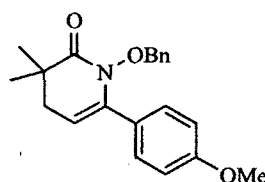
#### Ketone (**278**)



*p*-Methoxyphenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 1.54 mL, 0.77 mmol) was added to a solution of anhydride **273** (100 mg, 0.703 mmol) in THF (4 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred 30 min at that temperature before being allowed to warm to room temperature. Water (10 mL) and a 1 N aqueous HCl solution (10 mL) were added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted

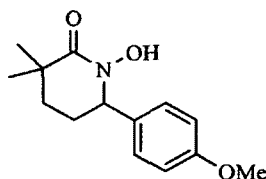
with dichloromethane (3 X 25 mL). The organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (25:75) as eluent to give a white solid (136 mg, 77%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.95 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 6.93 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 3.87 (s, 3H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.28 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 198.6 (s), 184.5 (s), 163.7 (s), 130.6 (d), 130.0 (s), 113.9 (d), 55.7 (q), 41.9 (s), 34.8 (t), 34.3 (t), 25.4 (q). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3382-2756 (br), 3037, 2978, 2935; 2837, 1706, 1601, 1509, 1460, 1312, 1263, 1171. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 250 ( $\text{M}^+$ , 15), 135 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$  : 250.1205, found: 250.1207. **m.p.** 92-94°C.

#### ***N*-Benzyloxylactam (279)**



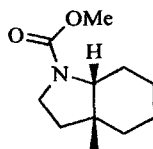
Ketone **278** (2.13 g, 8.51 mmol) was added to a solution of EDCI (1.79 g, 9.36 mmol) and triethylamine (1.30 mL, 9.36 mmol) in THF (45 mL). *O*-Benzyloxyhydroxylamine hydrochloride (1.49 g, 9.36 mmol) was added to the reaction mixture before being stirred at reflux for 3 h and the reaction mixture was stirred 18 h at room temperature. A 1 N aqueous HCl solution (50 mL) was added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 50 mL). The organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (15:85) as eluent to give a white solid (1.35 mg, 47%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.34-7.15 (m, 5H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 5.15 (t, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 4.67 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.19 (d, 2H,  $J = 4.8$  Hz), 1.24 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171.9 (s), 159.7 (s), 140.6 (s), 134.1 (s), 129.8 (d), 129.3 (d), 128.6 (d), 128.1 (d), 126.0 (s), 113.3 (d), 105.0 (d), 76.7 (t), 55.3 (q), 38.8 (s), 34.8 (t), 24.4 (q). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3013, 2971, 2939, 2872, 2837, 1682, 1611, 1509, 1354, 1252, 1181, 1033, 832. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 337 ( $\text{M}^+$ , 40), 246 (10), 216 (10), 160 (10), 134 (10), 91 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ : 337.1678, found: 337.1672. **m.p.** 89-91°C.

### Hydroxamic acid (282)



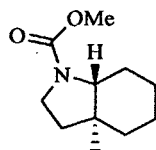
*N*-Benzyloxylactam **279** (0.090 g, 0.27 mmol) was dissolved in THF (2 mL) at room temperature. Palladium hydroxide (25 mg) was added and the solution was degassed with argon for 10 min. Argon was replaced by hydrogen and the latter was bubbled in the solution for several seconds. The solution was stirred 45 min under hydrogen before argon was bubbled in the solution for another 10 min. The reaction mixture was filtered over Celite® and the filter cake was washed with anhydrous ethanol. The solvent was removed under reduced pressure to give a slightly orange solid (58 mg, 87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.76 (s (br), 1H), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 4.85 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.79 (s, 3H), 2.39-2.20 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 171.6 (s), 159.1 (s), 131.9 (s), 127.1 (d), 114.0 (d), 62.7 (d), 55.3 (q), 38.0 (s), 32.2 (t), 28.7 (t), 27.1 (q), 26.7 (q). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3369-3175 (br), 3017, 2971, 2943, 2869, 2841, 1611, 1509, 1245, 1174, 1033, 921, 829. LRMS (*m/z*, relative intensity) 249 (M<sup>+</sup>, 45), 147 (100), 134 (35), 108 (20), 91 (20). HRMS calculated for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: 249.1365, found: 249.1373. m.p. : 135-137°C.

### Carbamate (283a)



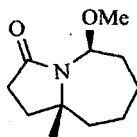
Carbamate **283a** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.72 mmol scale, the reaction time was 2 h, the solution was stirred for 18 h at room temperature, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25 : 75 and 50 : 50) and the product was obtained in 46% yield as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.67 (s, 3H), 3.60-3.23 (m, 3H), 2.27-1.84 (m, 2H), 1.65-1.03 (m, 8H), 0.98 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) Rotamer A : 155.9 (s), 62.6 (d), 52.0 (q), 43.7 (t), 40.3 (s), 34.7 (t), 33.1 (t), 28.9 (t), 27.8 (q), 23.7 (t), 21.7 (t). Rotamer B : 155.5 (s), 62.6 (d), 52.0 (q), 43.5 (t), 39.5 (s), 34.5 (t), 31.6 (t), 28.1 (t), 27.6 (q), 23.3 (t), 21.7 (t). IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 2958, 2936, 2861, 1704, 1452, 1386, 1107. LRMS (*m/z*, relative intensity) 197 (M<sup>+</sup>, 30), 182 ([M-Me]<sup>+</sup>, 100), 140 (80), 122 (30). HRMS calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 197.1416, found: 196.1418.

### Carbamate (283b)



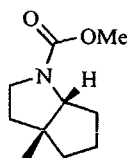
Carbamate **283b** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 1.15 mmol scale, the reaction time was 2 h, the solution was stirred for 18 h at room temperature, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (20 : 80 and 50 : 50) and the product was obtained in 39% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.61 (s, 3H), 3.36 (dd, 2H,  $J = 10.4, 3.8$  Hz), 2.83 (dd, 1H,  $J = 11.8, 3.0$  Hz), 2.55 (s (br), 1H), 1.77-1.12 (m, 9H), 0.82 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 156.8 (s), 66.1 (d), 51.7 (q), 45.3 (t), 40.9 (s), 37.7 (t), 36.2 (t), 25.0 (t), 24.7 (t), 20.6 (t), 16.8 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2940, 2927, 2856, 1708, 1456, 1125, 772. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 196 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ , 100), 182 ( $[\text{M}-\text{Me}]^+$ , 85). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2$   $[\text{M}-\text{H}]^+$ : 196.1337, found: 196.1342.

### Lactam (284)



Lactam **284** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 1.15 mmol scale, the reaction time was 2 h, the solution was stirred for 18 h at room temperature, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25 : 75 and 50 : 50) and the product was obtained in 16% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.37 (dd, 1H,  $J = 8.2, 6.0$  Hz), 3.21 (s, 3H), 2.40 (dd, 2H,  $J = 8.8$  Hz, 7.2 Hz), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.85-1.49 (m, 8H), 1.34 (s, 3H), 1.27-1.12 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.1 (s), 83.0 (d), 63.9 (s), 55.8 (q), 39.5 (t), 34.9 (t), 33.7 (t), 29.8 (t), 25.8 (q), 25.0 (t), 22.7 (t). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2936, 2861, 1695, 1461, 1403, 1337, 1081. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 197 ( $\text{M}^+$ , 1), 182 ( $[\text{M}-\text{Me}]^+$ , 50), 166 (40), 98 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : 197.1416, found: 197.1412. **m.p.** 40-44°C.

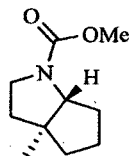
### Carbamate (285a)





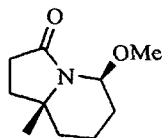
Carbamate **285a** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.86 mmol scale, the reaction time was 3.5 h, the solution was stirred for 18 h at room temperature, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25 : 75 and 75 : 25) and the product was obtained in 37% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.67 (s, 3H), 3.65-3.36 (m, 3H), 1.94-1.40 (m, 8H), 1.15 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Rotamer A** : 155.4 (s), 69.6 (d), 52.1 (q), 50.3 (s), 46.5 (t), 39.1 (t), 38.1 (t), 33.8 (t), 26.3 (q), 24.9 (t). **Rotamer B** : 155.4 (s), 69.0 (d), 52.1 (q), 49.4 (s), 46.1 (t), 39.1 (t), 37.5 (t), 32.9 (t), 26.3 (q), 24.9 (t). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2946, 2867, 1723, 1712, 1690, 1447, 1350, 1243, 1189, 1122, 1086. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 183 ( $\text{M}^+$ , 15), 168 (60), 140 (100), 81 (30). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : 183.1259, found: 183.1254.

#### Carbamate (285b)



Carbamate **285b** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.81 mmol scale, the reaction time was 3 h, the solution was stirred for 18 h at room temperature, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (20 : 80 and 75 : 25) and the product was obtained in 16% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.95-3.62 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.15-1.85 (m, 2H), 1.64-1.23 (m, 6H), 0.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Rotamer A**: 156.9 (s), 70.9 (d), 52.7 (t), 52.0 (q), 50.9 (s), 33.5 (t), 30.0 (t), 26.3 (t), 23.3 (t), 18.3 (q). **Rotamer B** : 156.9 (s), 70.9 (d), 52.7 (t), 52.0 (q), 50.2 (s), 33.5 (t), 30.0 (t), 26.3 (t), 22.7 (t), 18.3 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 2935, 2897, 2875, 1689, 1460, 1368, 1132. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 183 ( $\text{M}^+$ , 15), 182 (20), 168 ( $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 65), 140 (100), 81 (20). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : 183.1259, found : 183.1254.

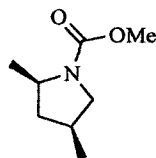
#### Lactam (286)



Lactam **286** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.86 mmol scale, the reaction time was 3.5 h, the solution was stirred for 18 h at room temperature, the eluent for

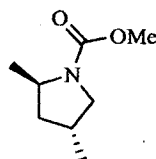
the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25 : 75 and 75 : 25) and the product was obtained in 16% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.28 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz), 3.27 (s, 3H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.32 (ddd., 1H,  $J = 17.2, 9.8, 2.1$  Hz), 2.05-1.33 (m, 8H), 1.37 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175.0 (s), 78.6 (d), 59.1 (s), 55.3 (q), 39.0 (t), 35.9 (t), 29.9 (t), 29.3 (t), 24.4 (q), 15.7 (t). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2942, 2874, 2849, 2842, 1701, 1690, 1672, 1393, 1079. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 183 ( $\text{M}^+$ , 5), 168 (100), 152 (100), 140 (30), 98 (50). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : 183.1259, found: 183.1254.

#### Carbamate (287a)



Carbamate **287a** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.42 mmol scale, the reaction time was 30 min, the solution was stirred for 15 min at room temperature, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (15 : 85 and 50 : 50) and the product was obtained in 52% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Mix of rotamers:** 3.90-3.76 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.85-2.68 (dd, 1H,  $J = 10.2, 10.2$  Hz), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 1H), 1.33-1.15 (m, 3H), 1.14-1.03 (m, 1H), 0.99 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Rotamer 1 :** 155.8 (s), 54.2 (q), 53.6 (t), 51.9 (d), 42.6 (t), 32.5 (d), 20.6 (q), 17.1 (q). **Rotamer 2 :** 155.3 (s), 54.2 (q), 53.8 (t), 51.9 (d), 43.3 (t), 32.3 (d), 21.6 (q), 17.1 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 2930, 2874, 1705, 1450, 1383, 1203, 1106, 769. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 157 ( $\text{M}^+$ , 10), 142 ( $[\text{M}-\text{Me}]^+$ , 100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : 157.1103, found: 157.1099.

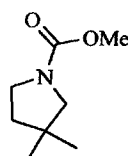
#### Carbamate (287b)



Carbamate **287b** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.50 mmol scale, the reaction time was 1 h, the solution was stirred for 15 min at room temperature, the eluent for the flash chromatography was a mixture of dichloromethane and hexanes (75 : 25) followed by a mixture of dichloromethane and methanol (10 : 90). The product was obtained in 67% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Mix of rotamers :** 4.07-3.80 (m, 2H), 3.65 (s, 6H),

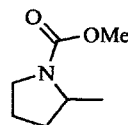
3.60-3.42 (m, 2H), 2.97-2.75 (m, 2H), 2.43-2.24 (m, 2H), 1.71-1.51 (m, 4H), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz), 1.00 (d, 6H,  $J = 6.4$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Rotamer 1** : 155.8 (s), 76.6 (q), 53.6 (t), 53.0 (d), 40.5 (t), 31.2 (d), 20.3 (q), 17.6 (q). **Rotamer 2** : 155.2 (s), 76.6 (q), 53.3 (t), 51.9 (d), 41.2 (t), 30.3 (d), 20.9 (q), 17.6 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2964, 2937, 2817, 1701, 1450, 1379, 1188. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 157 ( $\text{M}^+$ , 5), 142 ( $[\text{M-Me}]^+$ , 100). HRMS calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : 157.1103, found: 157.1107.

### Carbamate (289)



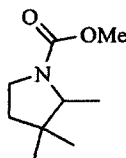
Carbamate **289** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.39 mmol scale, the reaction time was 45 min, the solution was stirred for 15 min at room temperature, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90 and 50 : 50) and the product was obtained in 37% yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Rotamer 1** : 3.67 (s, 3H), 3.45 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.12 (s, 2H), 1.62 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 1.05 (s, 6H). **Rotamer 2** : 3.66 (s, 3H), 3.38 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.05 (s, 2H), 1.62 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 1.05 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Rotamer 1** : 155.7 (s), 58.8 (t), 52.2 (q), 45.3 (t), 39.2 (t), 37.4 (s), 26.0 (q). **Rotamer 2** : 155.6 (s), 58.5 (t), 52.2 (q), 44.9 (t), 38.4 (t), 29.6 (s), 26.0 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3013, 2964, 2876, 1685, 1460, 1396, 1195, 1118. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 157 ( $\text{M}^+$ , 30), 142 ( $[\text{M-CH}_3]^+$ , 50), 101 (100). HRMS calculate for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : 157.1103, found: 157.1108.

### Carbamate (291)



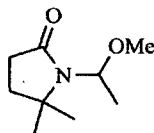
Carbamate **291** was synthesized according to general procedure G from. The reaction was made on a 0.774 mmol scale, the base used was DBU, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10:90) and the product was obtained in 68% yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.99-3.86 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.44-3.31 (m, 2H), 2.05-1.73 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz). *This compound was previously known in the literature: Dicks, P. F.; Glover, S. A.; Goosen, A.; McClelland, C. W. Tetrahedron 1987, 43, 923-934.*

### Carbamate (293)



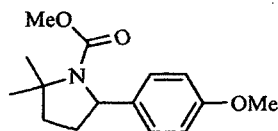
Carbamate **293** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 1.27 mmol scale, the reaction time was 4.25 h, the solution was stirred for 15 min at room temperature. The eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90 and 40 : 60) and the product was obtained in 56% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.64 (s, 3H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.42-3.24 (m, 2H), 1.70 (ddd, 1H,  $J = 10.9, 10.9, 10.9$  Hz), 1.50 (dt, 1H,  $J = 10.9, 5.5$  Hz), 1.09-0.88 (m, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Rotamer 1** : 156.1 (s), 62.7 (d), 52.3 (q), 44.6 (t), 40.9 (s), 36.9 (t), 27.7 (q), 23.2 (q), 16.8 (q). **Rotamer 2** : 155.8 (s), 62.3 (d), 52.2 (q), 44.3 (t), 40.1 (s), 35.9 (t), 27.5 (q), 23.0 (q), 16.0 (q). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 2875, 1689, 1456, 1382, 1340, 1294, 1122, 1051. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 171 ( $\text{M}^+$ , 15), 156 (100), 115 (80), 97 (15). **HRMS** calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : 171.1259, found: 171.1264.

### Lactam (294)



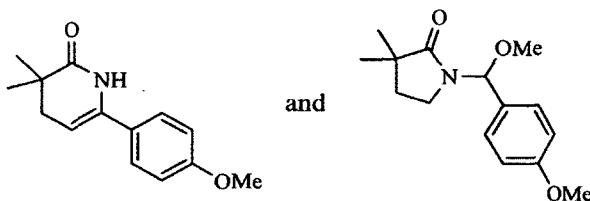
Lactam **294** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 1.27 mmol scale, the reaction time was 4.25 h, the solution was stirred for 15 min at room temperature, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90 and 40 : 60) and the product was obtained in 10% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.33 (q, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 3.25 (s, 3H), 2.42 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 2.41 (t, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 1.82 (t, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 1.50 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175.9 (s), 81.1 (d), 61.7 (s), 55.8 (q), 36.3 (t), 30.2 (t), 28.5 (q), 28.2 (q), 20.8 (q). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2992, 2942, 2826, 1664, 1449, 1403, 1354, 1245, 1189, 1139, 1093, 1051, 910, 847. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 171 ( $\text{M}^+$ , 10), 156 (100), 115 (60), 98 (35), 84 (20). **HRMS** calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : 171.1259, found: 171.1264.

### Carbamate (297)



Carbamate **297** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.92 mmol scale, the reaction time was 30 min, the solution was stirred for 15 min at room temperature, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90 and 20 : 80) and the product was obtained in 47% yield as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) **Rotamer A**: 7.20-7.03 (m, 2H), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.06-4.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.02-1.53 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). **Rotamer B**: 7.20-7.03 (m, 2H), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.06-4.91 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.02-1.53 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (100.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) **Rotamer A**: 158.3 (s), 155.1 (s), 136.8 (s), 126.6 (d), 113.7 (d), 63.5 (s), 62.5 (d), 55.5 (q), 51.9 (q), 38.9 (t), 32.3 (t), 27.3 (q), 25.2 (q). **Rotamer B**: 158.3 (s), 156.1 (s), 136.4 (s), 126.8 (d), 113.8 (d), 63.5 (s), 62.1 (d), 55.5 (q), 52.1 (q), 40.2 (t), 31.7 (t), 28.2 (q), 26.5 (q). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3051, 2995, 2935, 1689, 1615, 1587, 1446, 1372, 1298, 1174, 1086. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 263 (M<sup>+</sup>, 60), 248 ([M-Me]<sup>+</sup>, 90), 207 (100), 173 (75). **HRMS** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 263.1521, found: 263.1523.

### Lactams (298 and 301)



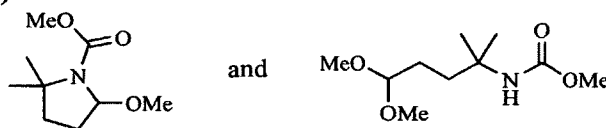
Lactams **301** and **298** were synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.92 mmol scale, the reaction time was 30 min, the solution was stirred for 15 min at room temperature, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90 and 20 : 80) and a mixtures of the products (2:1) was obtained in 43% yield as a beige solid.

**Lactam 301 (left)**: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.33 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.11 (s, 1H), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 5.27 (td, 1H, *J* = 4.7, 1.6 Hz), 3.81 (s, 3H), 2.30 (d, 2H, *J* = 4.7 Hz), 1.21 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (100.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 177.4 (s), 160.1 (s), 136.1 (s), 127.8 (s), 127.4 (d), 114.4 (d), 100.4 (d), 55.6 (q), 37.1 (s), 36.1 (t), 24.7 (q). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3544-3023 (br), 2995, 2967, 2939, 2872, 2844, 1689, 1657, 1611, 1460, 1446, 1287, 1178, 1079. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 231 (M<sup>+</sup>,

90), 216 (100), 203 (35), 188 (65), 162 (35), 146 (40), 134 (50). **HRMS** calculated for  $C_{14}H_{17}NO$ : 231.1259, found: 231.1263.

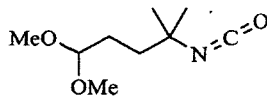
**Lactam 298 (right):**  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.26 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 6.86 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 6.19 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 1.91-1.66 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (100.7 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 181.1 (s), 159.5 (s), 129.9 (s), 126.2 (d), 113.9 (d), 82.6 (d), 55.9 (q), 55.5 (q), 41.7 (s), 38.0 (t), 34.2 (t), 24.9 (q), 24.5 (q). **IR** ( $CHCl_3$ )  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3544-3023 (br), 2995, 2967, 2939, 2872, 2844, 1689, 1657, 1611, 1460, 1446, 1287, 1178, 1079. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 263 ( $M^+$ , 5), 248 ( $[M-Me]^+$ , 50), 232 (20), 135 (100). **HRMS** calculated for  $C_{15}H_{21}NO_3$ : 263.1521, found: 263.1526.

### Carbamates (299 and 295)



Carbamate **299** and carbamate **295** were synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.31 mmol scale, the reaction time was 1 h, the solution was stirred for 15 min at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was directly purified by flash chromatography. The eluent was a mixture of ethyl acetate and hexanes (15 : 85) and the products were obtained in 17% yield for carbamate **295** (not characterized because of instability) and in 29% yield for carbamate **299** as colorless oils. **Carbamate 299:**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.65 (s (br), 1H), 4.34 (t, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 3.59 (s (br), 3H), 3.31 (s, 6H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.27 (s, 6H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 155.5 (s), 104.9 (d), 53.0 (q), 52.5 (s), 51.7 (q), 35.3 (t), 29.9 (t), 27.6 (t), 27.3 (q). **IR** ( $CHCl_3$ )  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3411-3137 (br), 3017, 2960, 2837, 1720, 1509, 1269, 1206, 1121, 1058. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 204 ( $M-CH_3^+$ , 2), 188 ( $[M-OMe]^+$ , 10), 172 (25), 156 (40), 116 (100), 97 (15). **HRMS** calculated for  $C_9H_{18}NO_4$  [ $M-CH_3^+$ ]: 204.1236, found: 204.1239.

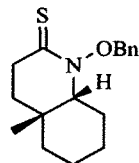
### Isocyanate (300)



Isocyanate **300** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.58 mmol scale, the reaction time was 30 min, the solution was stirred for 18 h at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was directly purified by flash

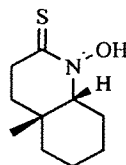
chromatography. The eluent was a mixture of ethyl acetate and hexanes (15 : 85) and the product was obtained in 17% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.36 (t, 2H,  $J = 5.4$  Hz), 3.32 (s, 6H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 122.6 (s), 104.5 (d), 58.1 (s), 53.1 (q), 38.6 (t), 30.4 (q), 28.0 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3013, 2982, 2939, 2837, 2259, 1463, 1445, 1386, 1364, 1125, 1072. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 186 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ , 3), 172 ( $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 3), 156 ( $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ , 20), 124 (15), 113 (60), 74 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$ : 186.1130, found: 186.1133.

### *N*-Benzyloxythiolactam (306)



To a solution of *N*-benzyloxythiolactam **224a** (1.00 g, 3.66 mmol) in THF (30 mL) was added Lawesson's reagent (1.78 g, 4.39 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 15 min and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (15 : 85) as eluent to give a brown solid (818 mg, 77%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.54 (m, 2H), 7.37 (dd, 3H,  $J = 5.0, 1.9$  Hz), 5.34 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz), 4.98 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz), 3.24 (dd, 1H,  $J = 11.0, 4.2$  Hz), 3.16 (ddd, 1H,  $J = 18.8, 7.3, 1.9$  Hz), 2.99 (ddd, 1H,  $J = 18.8, 11.1, 7.3$  Hz), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.61-1.05 (m, 7H), 0.96 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 191.8 (s), 134.6 (s), 129.8 (d), 129.1 (d), 128.7 (d), 73.9 (t), 70.2 (d), 38.9 (t), 38.6 (t), 34.5 (s), 28.6 (t), 26.6 (q), 26.1 (t), 24.7 (t), 21.0 (t). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3091, 3073, 3041, 2960, 2939, 2872, 1453, 1302, 1164, 992, 971. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 290 ( $\text{MH}^+$ , 2), 183 (30), 168 (50), 150 (100), 91 (30). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NOS}$  ( $\text{MH}^+$ ): 290.1578, found: 290.1579.

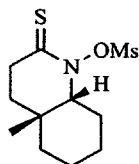
### Thiohydroxamic acid (307)



To a solution of *N*-benzyloxythiolactam **306** (260 mg, 0.898 mmol) in dichloromethane (11 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added a 1M solution of  $\text{BCl}_3$  in dichloromethane (1.80 mL, 1.80 mmol). The solution was

stirred 5 min at  $-78^{\circ}\text{C}$ , 30 min at  $0^{\circ}\text{C}$  and 3 h at room temperature. A saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (25 mL) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (10 : 90) as eluent to give a brown oil (94 mg, 52%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 10.79 (s, 1H), 3.53 (dd, 1H,  $J = 10.3, 4.5$  Hz), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (ddd, 1H,  $J = 13.8, 9.5, 7.5$  Hz), 1.75-1.19 (m, 8H), 1.06 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 177.2 (s), 67.1 (d), 37.5 (t), 34.2 (t), 34.0 (s), 27.9 (t), 26.6 (t), 26.1 (q), 23.7 (t), 20.8 (t). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2939, 2865, 1548, 1443, 1414, 1344, 1305, 1196, 1175, 1094. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 199 ( $\text{M}^+$ , 100), 182 ( $[\text{M}-\text{OH}^+]$ , 60), 166 (45), 95 (55). LRMS calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOS}$ : 199.1031, found: 199.1033.

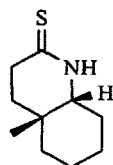
#### *N*-Mesyloxythiolactam (308)



Sodium hydride (60% suspension in mineral oil) (28 mg, 0.70 mmol) was added to a solution of thiohydroxamic acid **307** (139 mg, 0.70 mmol) in THF (4 mL) at  $0^{\circ}\text{C}$ . After being stirred at  $0^{\circ}\text{C}$  for 10 min, mesyl chloride (54  $\mu\text{L}$ , 0.70 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at  $0^{\circ}\text{C}$  for 45 min. A saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (5 mL) and water (5 mL) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (15:85) as eluent to give a yellow solid (153 mg, 79%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.81 (dd, 1H,  $J = 11.3, 4.3$  Hz), 3.37 (s, 3H), 3.29 (ddd, 1H,  $J = 18.6, 6.5, 1.6$  Hz), 3.04 (ddd, 1H,  $J = 18.6, 11.7, 7.1$  Hz), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.20 (ddd, 1H,  $J = 13.5, 13.5, 6.4$  Hz), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.67-1.11 (m, 7H), 1.23 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 198.7 (s), 74.5 (d), 40.7 (q), 40.3 (t), 38.5 (t), 35.7 (s), 27.5 (t), 26.3 (q), 26.0 (t), 24.4 (t), 20.6 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3037, 2939, 2872, 1453, 1407, 1378, 1295, 1178, 1167, 966. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 277 ( $\text{M}^+$ , 100), 198 (90), 182 (25), 150 (20), 107 (30), 95 (30), 79 (30). HRMS calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$ : 277.0806, found: 277.0815. m.p.  $83-85^{\circ}\text{C}$ .

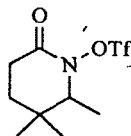


### Thiolactam (309)



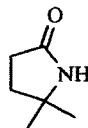
Thiolactam **309** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.49 mmol scale, the reaction time was 30 min, the solution was stirred for 15 min at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was directly purified by flash chromatography. The eluent was a mixture of ethyl acetate and hexanes (5 : 95) and the product was obtained in 30% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.64 (s (br), 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.93 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.72 (dt, 1H,  $J = 13.6, 6.6$  Hz), 1.62-1.32 (m, 6H), 1.31-1.14 (m, 2H), 1.03 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 202.3 (s), 60.7 (d), 36.4 (t), 33.1 (t), 31.4 (t), 30.7 (s), 29.3 (t), 25.7 (q), 21.8 (t), 21.0 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3354, 3280-3111 (br), 3059, 2942, 2865, 1565, 1530, 1449, 1301, 1093. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 199 ( $\text{M}^+$ , 1), 183 ( $[\text{M}-\text{Me}]^+$ , 100), 150 ( $[\text{M}-(\text{Me}+\text{SH})]^+$ , 50), 88 (50). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOS}$ : 199.1031, found: 199.1027.

### *N*-Trifloxylactam (324)



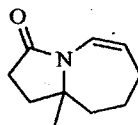
To a solution of hydroxamic acid **259** (0.200 g, 1.27 mmol) in dichloromethane (6 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was added triethylamine (0.26 mL, 1.9 mmol) and triflic anhydride (0.26 mL, 1.52 mmol). After being stirred 5 min at  $0^\circ\text{C}$  the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (15:85) as eluent to give a colorless oil (0.258 g, 70%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.72 (q, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 2.66 (ddd, 1H,  $J = 17.4, 11.0, 7.0$  Hz), 2.56 (ddd, 1H,  $J = 17.4, 6.7, 3.8$  Hz), 1.84 (ddd, 1H,  $J = 14.1, 11.0, 6.7$  Hz), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.30 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz), 1.27 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169.4 (s), 118.4 (q,  $J = 322$  Hz), 70.8 (d), 36.1 (s), 30.5 (t), 30.1 (t), 25.7 (q), 13.6 (q). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2978, 1641, 1463, 1291, 1168, 1029. **LRMS** and **HRMS** could not be obtained due to the thermal instability of the molecule.

### Lactam (325)



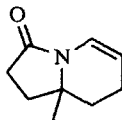
To a solution of lactam **294** (35 mg, 0.20 mmol) in methanol (3 mL) was added triflic acid (1 drop). The reaction mixture was stirred at 80°C for 30 min and the solution was allowed to cool to room temperature before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (25 mL) and washed with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (1 X 25 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (1 X 25 mL) and the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated to give a colorless oil (20.4 mg, 90%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.12 (s(br), 1H), 2.41 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 1.92 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 1.28 (s, 6H). *This compound was previously known in the literature: Kondo, K.; Seki, M.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. J. Org. Chem. 1997, 62, 2877-2884.*

### Lactam (330)



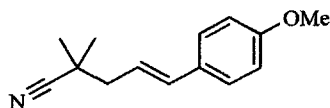
Lactam **330** was synthesized according to general procedure G from hydroxamic acid **247b**. The reaction was made on a 1.09 mmol scale, the base used was DBU, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (25:75) and the product was obtained in 28% yield as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.40 (dd, 1H, *J* = 9.0, 3.1 Hz), 5.18 (ddd, 1H, *J* = 11.3, 9.0, 3.2 Hz), 2.59-2.43 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 3H), 1.69-1.52 (m, 3H), 1.19 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 174.1 (s), 123.1 (d), 115.6 (d), 63.2 (s), 42.7 (t), 34.3 (t), 29.5 (t), 28.7 (t), 21.5 (q), 20.1 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3014, 2946, 2874, 1678, 1445, 1402, 1359, 957, 906. LRMS (*m/z*, relative intensity) 353 (2MNa<sup>+</sup>, 59), 188 (MNa<sup>+</sup>, 100). HRMS calculated for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NONa: 188.1046, found: 188.1049.

### Lactam (331)



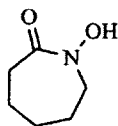
Lactam **331** was synthesized according to general procedure G. The reaction was made on a 0.59 mmol scale, the base used was DBU, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (50:50) and the product was obtained in 64% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.74 (dt, 1H,  $J = 8.2, 2.0$  Hz), 5.10-5.05 (m, 1H), 2.60 (ddd, 1H,  $J = 18.8, 12.0, 7.6$  Hz), 2.36 (dd, 1H,  $J = 18.8, 9.2$  Hz), 2.28-2.07 (m, 2H), 2.01 (dd, 1H,  $J = 11.8, 8.0$  Hz), 1.89 (dd, 1H,  $J = 11.8, 4.6$  Hz), 1.78 (ddd, 1H,  $J = 12.0, 9.2$  Hz), 1.53 (ddd, 1H,  $J = 12.0, 7.6$  Hz), 1.16 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.8 (s), 120.3 (d), 108.2 (d), 58.3 (s), 34.2 (t), 34.1 (t), 29.6 (t), 21.2 (q), 20.2 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2975, 2943, 1691, 1460, 1406, 1325, 1299, 1153, 1050. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 174 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 152 ( $\text{MH}^+$ , 20). **HRMS** calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NONa}$ : 174.0889, found: 174.0891.

#### Nitrile (**332**)



Nitrile **332** was synthesized according to general procedure G. The reaction was made on a 0.20 mmol scale, the base used was triethylamine, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10:90) and the product was obtained in 15% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.32 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.86 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.44 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz), 6.11 (dt, 1H,  $J = 15.4, 7.3$  Hz), 3.81 (s, 3H), 2.41 (dd, 2H,  $J = 7.3, 0.7$  Hz), 1.37 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.2 (s), 134.1 (d), 129.5 (s), 127.5 (d), 124.9 (s), 121.2 (d), 114.0 (d), 55.3 (q), 44.3 (t), 32.6 (s), 26.3 (q). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3024, 2982, 2932, 2200, 1609, 1510, 1468, 1305, 1252, 1178, 1036, 969. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 238 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 216 ( $\text{MH}^+$ , 15), 207 (100), 173 (75). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NONa}^+$ : 238.1202, found: 238.1203.

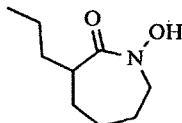
#### Hydroxamic acid (**339**)



Hydroxamic acid **339** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 5 mmol scale, the reaction time was 1 h and the product was obtained in 82% yield as an orange oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.37 (s(br), 1H), 3.74-3.71 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 1.81-1.59 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.8 (s), 52.4 (t), 34.7 (t), 29.6 (t), 26.5 (t), 22.8 (t).

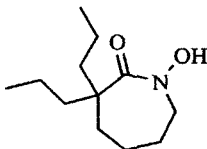
**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3485-3025 (br), 2984, 2940, 2859, 1607, 1441, 1403, 1353, 1040. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 152 (MNa<sup>+</sup>, 100). **HRMS** calculated for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>Na: 152.0682, found: 152.0680. **m.p.** 52-54°C.

#### Hydroxamic acid (340)



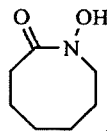
Hydroxamic acid **340** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 3.20 mmol scale, palladium hydroxide was used, the reaction time was 1 h and the product was obtained in 81% yield as an orange oil. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.82 (s(br), 1H), 3.86-3.58 (m, 2H), 2.47-2.27 (m, 1H), 1.98-1.76 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 4H), 1.37-1.15 (m, 4H), 0.85 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz). **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 173.0 (s), 51.0 (t), 42.3 (d), 33.7 (t), 29.6 (t), 28.8 (t), 25.9 (t), 20.7 (t), 14.0 (q). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3457-3018, 2937, 2874, 1632, 1403, 1316, 1269, 1178, 999. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 194 (MNa<sup>+</sup>, 100), 172 (MH<sup>+</sup>, 5). **HRMS** calculated for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>Na: 194.1152, found: 194.1151.

#### Hydroxamic acid (341)



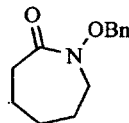
Hydroxamic acid **341** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 17.8 mmol scale, palladium hydroxide was used, the reaction time was 2 h and the product was obtained in 91% yield as an orange oil. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.80-3.72 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 4H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.35-1.17 (m, 4H), 0.90 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz). **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 172.9 (s), 50.5 (t), 46.0 (s), 38.7 (t), 32.0 (t), 26.8 (t), 22.6 (t), 16.9 (t), 14.5 (q). **IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3435-3022, 2950, 2874, 1588, 1444, 1378, 1334, 1272, 1162, 993. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 236 (MNa<sup>+</sup>, 100), 214 (MH<sup>+</sup>, 10). **HRMS** calculated for C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na: 236.1621, found: 236.1620.

### Hydroxamic acid (342)



Hydroxamic acid **342** was synthesized according to general procedure D. 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C was used. The reaction was made on a 15.5 mmol scale, the reaction time was 3.5 h and the product was obtained in 98% yield as an orange oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.31 (s(br), 1H), 3.81 (dd, 2H, *J* = 6.0, 6.0 Hz), 2.47 (dd, 2H, *J* = 6.0, 6.0 Hz), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170.8 (s), 48.9 (t), 32.7 (t), 28.9 (t), 28.0 (t), 25.6 (t), 23.7 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3554-3022 (br), 2925, 2859, 1597, 1447, 1397, 1363, 1253, 1172, 1050, 981. LRMS (*m/z*, relative intensity) 309 (2MNa<sup>+</sup>, 29), 166 (MNa<sup>+</sup>, 100). HRMS calculated for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>Na: 166.0839, found: 166.0840.

### *N*-Benzyloxylactam (345)

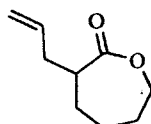


To a solution of *O*-benzyloxyamine hydrochloride (13.0 g, 81.2 mmol) in THF (175 mL) at -10°C was added AlMe<sub>3</sub> (2M in heptane, 40.6 mL, 81.2 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at -10°C for 30 min and at room temperature 30 min. The solution was cooled back to -10°C before cycloheptanone (3.00 mL, 27.1 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 15 min at -10°C and 1N aqueous HCl solution was added really slowly. When all of the AlMe<sub>3</sub> was quenched, the solution was allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 100 mL) and the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated.

DIAD (8.42 mL, 40.6 mmol) was added to a solution of triphenylphosphine (10.6 g, 40.6 mmol) in dichloromethane (250 mL). The solution was stirred at room temperature for 30 min before the addition of the crude product obtained in the first step. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (50:50) as eluent to give a colorless oil (1.09 g, 18% over 2 steps). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.40-7.36 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 4H), 1.51-1.40 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 172.5 (s), 135.7 (s), 129.6 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 76.4

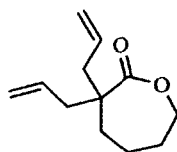
(t), 53.6 (t), 36.3 (t), 29.6 (t), 27.0 (t), 23.0 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3072, 3037, 3000, 2937, 2859, 1660, 1460, 1403, 1350, 1253, 1040. LRMS (*m/z*, relative intensity) 242 (MNa<sup>+</sup>, 100). HRMS calculated for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>Na : 242.1152, found: 242.1151.

#### Lactone (346)



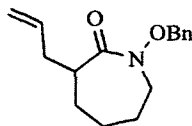
To a solution of  $\epsilon$ -caprolactone (0.10 mL, 0.90 mmol) in THF (10 mL) at -78°C were added dropwise LiHMDS (1.0 M in THF, 0.99 ml, 0.99 mmol) and DMPU (0.34 mL, 2.8 mmol). The solution was stirred 30 min at -78°C and allyl bromide (0.083 mL, 0.94 mmol) was added. The reaction mixture was then stirred 30 min at -78°C and 15 min at room temperature. A 1N aqueous HCl solution was added. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (25:75) as eluent to give a colorless oil (81.5 mg, 59%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 5.88-5.74 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 2H), 4.33-4.18 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 3H), 1.76-1.34 (m, 3H). *This compound was previously known in the literature: Molander, G. A.; McKie, J. A. J. Org. Chem. 1993, 58, 7216-7227.*

#### Lactone (347)



To a solution of LiHMDS (1.0 M in THF, 2.25 ml, 2.25 mmol) in THF (5 mL) at -78°C was added dropwise  $\epsilon$ -caprolactone (0.10 mL, 0.90 mmol). The solution was stirred 30 min at -78°C and allyl bromide (0.42 mL, 4.5 mmol) was added. The reaction mixture was then stirred 30 min at -78°C and 30 min at room temperature. A 1N aqueous HCl solution was added. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (10:90) as eluent to give a colorless oil (106 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 5.86-5.72 (m, 2H), 5.15-5.07 (m, 4H), 4.33 (dd, 2H, *J* = 10.0, 10.0 Hz), 2.49-2.37 (m, 4H), 1.88-1.72 (m, 6H). *This compound was previously known in the literature: Molander, G. A.; Harris, C. R. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 3705-3716.*

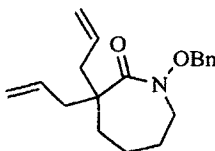
### *N*-Benzyloxylactam (350)



To a solution of  $\text{AlMe}_3$  (2M in hexanes, 13.6 mL, 27.3 mmol) in THF (50 mL) at  $-10^\circ\text{C}$  was added *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride (4.35 g, 27.3 mmol) portionwise. The reaction mixture was stirred at  $-10^\circ\text{C}$  for 30 min and at room temperature 30 min. The solution was cooled back to  $-10^\circ\text{C}$  before a solution of lactone **346** (1.40 g, 9.09 mmol) in THF (9 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 15 min at  $-10^\circ\text{C}$  and 30 min at room temperature before a 1N aqueous HCl solution was added really carefully. When all of the  $\text{AlMe}_3$  was quenched, the solution was allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 100 mL) and the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (75:25) as eluent to give a very sticky gum (2.18 g, 86%)

DIAD (2.44 mL, 11.8 mmol) was added to a solution of triphenylphosphine (3.09 g, 11.8 mmol) in dichloromethane (65 mL). The solution was stirred at room temperature for 30 min before the addition of the purified product obtained in the first step diluted in THF (8 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (10:90) as eluent to give a colorless oil (830 mg, 41%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 5.38 (dddd, 1H,  $J = 17.5, 10.2, 7.9, 5.7$  Hz), 5.11-5.01 (m, 2H), 4.98 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.88 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 3.66 (dd, 1H,  $J = 16.0, 9.3$  Hz), 3.48 (dd, 1H,  $J = 16.0, 6.0$  Hz), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.11 (dt, 1H,  $J = 15.1, 7.7$  Hz), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 2H), 1.54-1.24 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.0 (s), 136.7 (d), 135.6 (s), 129.5 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 116.4 (t), 76.4 (t), 52.6 (t), 43.1 (d), 36.0 (t), 29.0 (t), 28.9 (t), 26.6 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3003, 2981, 2940, 2862, 1660, 1453, 1403, 1356, 1322, 1259, 1003. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 282 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 260 ( $\text{MH}^+$ , 10). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$  : 282.1465, found: 282.1460.

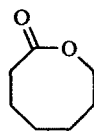
### *N*-Benzyloxylactam (351)



To a solution of  $\text{AlMe}_3$  (2M in hexanes, 59.4 mL, 119 mmol) in THF (235 mL) at  $-10^\circ\text{C}$  was added *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride (19.0 g, 119 mmol) portionwise. The reaction mixture was stirred at  $-10^\circ\text{C}$  for 30 min and at room temperature 30 min. The solution was cooled back to  $-10^\circ\text{C}$  before a solution of lactone **347** (7.69 g, 39.6 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 15 min at  $-10^\circ\text{C}$  and 2 h at room temperature before a 1N aqueous HCl solution was added really carefully. When all of the  $\text{AlMe}_3$  was quenched, the solution was allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 200 mL) and the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (60:40) as eluent to give a very sticky gum (12.5 g, 99%)

DIAD (12.2 mL, 58.9 mmol) was added to a solution of triphenylphosphine (15.5 g, 58.9 mmol) in dichloromethane (355 mL). The solution was stirred at room temperature for 30 min before the addition of the purified product obtained in the first step diluted in THF (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (10:90) as eluent to give a colorless oil (5.34 g, 45%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 5.80 (dddd, 2H,  $J = 20.7, 9.3, 7.1, 7.1$  Hz), 5.14-5.03 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.48 (dd, 2H,  $J = 13.8, 6.8$  Hz), 2.30 (dd, 2H,  $J = 13.8, 7.8$  Hz), 1.68-1.47 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.1 (s), 135.8 (s), 134.1 (d), 129.5 (d), 128.4 (d), 128.2 (d), 118.0 (t), 75.8 (t), 52.8 (t), 47.0 (s), 41.5 (t), 31.6 (t), 26.6 (t), 22.4 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3003, 2981, 2943, 2878, 1641, 1450, 1391, 1359, 1309, 1262, 996, 915. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 322 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 300 ( $\text{MH}^+$ , 15). HRMS calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$  : 322.1778, found: 322.1775.

### Lactone (353)

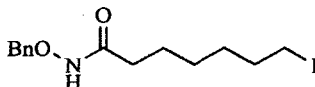


To a solution of *m*-CPBA ( $\leq 77\%$ , 14.2 g, 63.6 mmol) in dichloromethane (110 mL) was added cycloheptanone (5.00 mL, 42.4 mmol). The solution was shielded from light and stirred at room temperature for 5 days. The reaction mixture was filtered, washed with a saturated  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  aqueous solution (2 X 100 mL), a saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (1 X 100 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (7:93) as eluent to give a colorless oil (4.78 g, 88%).  $^1\text{H}$



NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.35 (dd, 2H,  $J = 5.6, 5.6$  Hz), 2.55 (dd, 2H,  $J = 6.6, 6.6$  Hz), 1.97-1.77 (m, 4H), 1.66-1.52 (m, 4H). This compound was previously known in the literature: Meyer, W. L.; Taylor, P. W.; Reed, S. A.; Leister, M. V.; Schneider, H.-J.; Schmidt, G.; Evans, F. E.; Levine, R. A. J. *Org. Chem.* 1992, 57, 291-298.

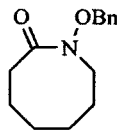
### Iodide (355)



To a solution of *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride (22.4 g, 140 mmol) in THF (240 mL) at -10°C was added AlMe<sub>3</sub> (2M in heptane, 70 mL, 140 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at -10°C for 30 min and at room temperature 30 min. The solution was cooled back to -10°C before lactone **353** (6.00 g, 46.8 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 10 min at -10°C and 1N aqueous HCl solution was added really slowly. When all of the AlMe<sub>3</sub> was quenched, the solution was allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 300 mL) and the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (80:20) as eluent to give a very sticky gum (6.21 g, 53%).

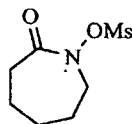
Triphenylphosphine (6.48 g, 24.7 mmol), imidazole (1.68 g, 24.7 mmol) and iodine (7.53 g, 29.6 mmol) were dissolved in dichloromethane (240 mL). The solution was stirred 15 min at room temperature and a solution of the purified product obtained in the first step (6.21 g, 24.7 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The organic phase was washed with a 10% aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution (1 X 250 mL) and water (1 X 250 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (50:50) as eluent to give a white solid (8.93 g, 100%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.93 (s(br), 1H), 7.39 (s, 5H), 4.92 (s(br), 2H), 3.17 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.80 (quint, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 1.63 (quint, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 1.44-1.23 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170.9 (s), 135.4 (s), 129.1 (d), 128.6 (d), 128.5 (d), 78.0 (t), 33.2 (t), 32.9 (t), 30.1 (t), 27.9 (t), 25.2 (t), 7.26 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3491-3022 (br), 3400, 2997, 2940, 2859, 1657, 1463, 1353, 1281, 1162, 1050. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 384 (MNa<sup>+</sup>, 100), 362 (MH<sup>+</sup>, 70). HRMS calculated for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>2</sub>Na (MNa<sup>+</sup>): 384.0431, found: 384.0438.

### *N*-Benzyloxylactam (356)



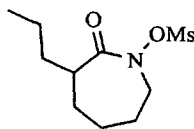
To a solution of iodide **355** (0.500 g, 1.38 mmol) in DMF (138 mL) was added sodium hydride (60% suspension in mineral oil, 61 mg, 1.5 mmol). The solution was stirred 30 min at 120°C before being allowed to cool to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (25:75) as eluent to give a colorless oil (191 mg, 59%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 3.56 (dd, 2H,  $J = 6.0, 6.0$  Hz), 2.40 (dd, 2H,  $J = 6.0, 6.0$  Hz), 1.86 (quint, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 1.71 (quint, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 1.58-1.44 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.4 (s), 135.7 (s), 129.2 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 76.0 (t), 48.6 (t), 34.4 (t), 29.1 (t), 28.2 (t), 25.8 (t), 23.6 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3062, 3043, 2990, 2940, 2862, 1660, 1450, 1400, 1356, 1250, 1128, 1043, 987. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 256 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 234 ( $\text{MH}^+$ , 60). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$  ( $\text{MNa}^+$ ): 256.1308, found: 256.1311.

### *N*-Mesyloxylactam (357)



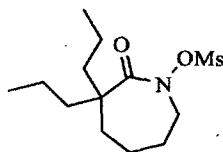
*N*-Mesyloxylactam **357** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 1.55 mmol scale, the reaction time was 15 min and the product was obtained in 88% yield as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.94-3.90 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.58-2.55 (m, 2H), 1.90-1.69 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.1 (s), 55.6 (t), 37.8 (q), 35.7 (t), 29.1 (t), 26.3 (t), 22.9 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2977, 2946, 2865, 1691, 1460, 1381, 1328, 1178, 1043, 968. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 230 ( $\text{MNa}^+$ , 100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 230.0458, found: 230.0464. **m.p.** 68-70°C.

### *N*-Mesyloxylactam (358)



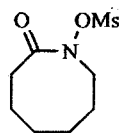
*N*-Mesyloxylactam **358** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 1.24 mmol scale, the reaction time was 10 min, no work-up was used, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (20 : 80) and the product was obtained in 93% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.04-3.85 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.03-1.61 (m, 5H), 1.54-1.22 (m, 5H), 0.92 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.7 (s), 54.6 (t), 43.5 (d), 37.4 (q), 34.2 (t), 30.2 (t), 28.3 (t), 25.4 (t), 20.5 (t), 14.0 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2937, 2871, 1710, 1456, 1369, 1322, 1178, 965. LRMS ( $m/z$ , intensity relative) 272 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 250 ( $\text{MH}^+$ , 15). HRMS calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ : 272.0927, found: 272.0936.

#### *N*-Mesyloxylactam (359)



*N*-Mesyloxylactam **359** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 1.41 mmol scale, the reaction time was 5 min, no work-up was used, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10 : 90) and the product was obtained in 95% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.95-3.91 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.78-1.45 (m, 8H), 1.27 (sext, 4H,  $J = 7.2$  Hz), 0.92 (t, 6H,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 177.1 (s), 56.0 (t), 47.7 (s), 39.3 (t), 37.7 (q), 32.1 (t), 26.6 (t), 22.3 (t), 17.0 (t), 14.6 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2965, 2934, 2878, 1691, 1466, 1366, 1322, 1175, 1046, 962, 880. LRMS ( $m/z$ , intensity relative) 314 ( $\text{MNa}^+$ , 100). HRMS calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ : 314.1397, found: 314.1400.

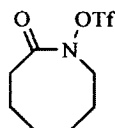
#### *N*-Mesyloxylactam (360)



*N*-Mesyloxylactam **360** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 2.10 mmol scale, the reaction time was 15 min and the product was obtained in 90% yield as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.02 (t, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 3.19 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.97-1.72 (m, 4H), 1.69-1.39 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175.3 (s), 50.8 (t), 37.6

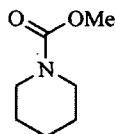
(q), 34.1 (t), 29.2 (t), 27.1 (t), 25.5 (t), 23.0 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2981, 2940, 2862, 1691, 1450, 1366, 1325, 1175, 1122, 968. LRMS (*m/z*, relative intensity) 244 (MNa<sup>+</sup>, 100). HRMS calculated for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>SNa: 244.0614, found: 244.0625. m.p. 104-106°C.

#### ***N*-Trifloxylactam (361)**



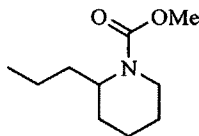
To a solution of hydroxamic acid **342** (0.500 g, 3.49 mmol) in DCM (14 mL) at 0°C was added triethylamine (0.73 mL, 5.2 mmol) and freshly distilled triflic anhydride (0.70 mL, 4.2 mmol). The solution was stirred 5 min at 0°C and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (15:85) as eluent to give a colorless oil (771 mg, 80%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.04 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz), 2.51 (dd, 2H, *J* = 6.4, 6.4 Hz), 1.97-1.83 (m, 4H), 1.65-1.47 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 175.8 (s), 118.3 (q, *J* = 322 Hz), 51.2 (t), 33.6 (t), 29.1 (t), 26.9 (t), 25.2 (t), 22.5 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2978, 2940, 2859, 1726, 1441, 1250, 1128, 906.

#### **Carbamate (362)**



Carbamate **362** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.48 mmol scale, the reaction time was 2h45, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10:90) and the product was obtained in 14% yield as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.68 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 4H), 1.64-1.45 (m, 6H). *This compound was previously known in the literature: Distaso, M.; Quaranta, E. Tetrahedron 2004, 60, 1531-1540.*

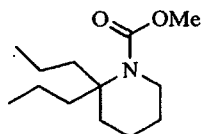
#### **Carbamate (363)**



Carbamate **363** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.40 mmol scale, the reaction time was 30 min, the eluent for the flash chromatography was a mixture of

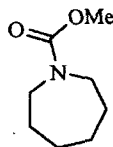
ethyl acetate and hexanes (7:93) and the product was obtained in 36% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.31-4.18 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.81 (t, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 1.73-1.51 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H), 0.91 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). *This compound was previously known in the literature: Plehiers, M.; Hootete, C. Can. J. Chem. 1996, 74, 2444-2453.*

#### Carbamate (364)



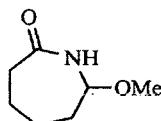
Carbamate **364** was synthesized according to general procedure G. The reaction was made on a 0.47 mmol scale, the base used was triethylamine, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (5:95) and the product was obtained in 74% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.63 (s, 3H), 3.47-3.43 (m, 2H), 1.96 (ddd, 2H,  $J = 16.8, 12.0, 4.9$  Hz), 1.63-1.53 (m, 8H), 1.35-1.11 (m, 4H), 0.89 (t, 6H,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 156.7 (s), 60.1 (s), 51.7 (q), 41.9 (t), 39.7 (t), 30.5 (t), 23.5 (t), 17.9 (t), 17.1 (t), 14.7 (q). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 2874, 1691, 1444, 1381, 1353, 1266, 1153, 1090. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 250 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 228 ( $\text{MH}^+$ , 3). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$ : 250.1778, found: 250.1782.

#### Carbamate (365)



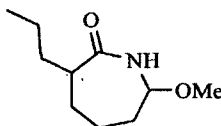
Carbamate **365** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 1.05 mmol scale, the reaction time was 1 h min, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (10:90) and the product was obtained in 36% yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.69 (s, 3H), 3.48-3.31 (m, 4H), 1.77-1.46 (m, 8H). *This compound was previously known in the literature: Tanny, S. R.; Fowler, F. W. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 7320-7324.*

#### Lactam (366)



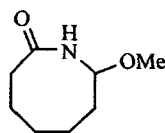
Lactam **366** was synthesized according to general procedure G. The reaction was made on a 0.774 mmol scale, the base used was triethylamine, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (50:50) and the product was obtained in 55% yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.34 (s(br), 1H), 4.30 (td, 1H,  $J = 5.6, 1.6$  Hz), 3.36 (s, 3H), 2.63 (ddd, 1H,  $J = 13.8, 12.1, 1.9$  Hz), 2.42 (dd, 1H,  $J = 13.8, 8.1$  Hz), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.87-1.47 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 179.1 (s), 83.3 (d), 55.2 (q), 37.3 (t), 34.0 (t), 23.6 (t), 23.2 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3507-3018 (br), 3416, 3000, 2940, 2868, 1660, 1466, 1359, 1309, 1244, 1134, 1084. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 166 ( $\text{MNa}^+$ , 100). HRMS calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$  : 166.0839, found: 166.0837.

#### Lactam (367)



Lactam **367** was synthesized according to general procedure G. The reaction was made on a 0.58 mmol scale, the base used was triethylamine, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (50:50) and the product was obtained in 60% yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.10 (s(br), 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.12-1.57 (m, 6H), 1.44-1.17 (m, 4H), 0.91 (t, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 180.3 (s), 83.2 (d), 54.9 (q), 43.5 (d), 33.5 (t), 33.4 (t), 29.9 (t), 23.1 (t), 20.6 (t), 14.1 (q). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3510-3022, 3413, 2943, 2874, 1660, 1463, 1350, 1278, 1075. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 208 ( $\text{MNa}^+$ , 100). HRMS calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$  : 208.1308, found: 208.1310.

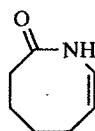
#### Lactam (369)



Lactam **369** was synthesized according to general procedure F. The reaction was made on a 0.31 mmol scale, DBU (5.0 eq) was added, the reaction time was 1h, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (75:25) and the product was obtained in 43% yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.55 (s(br), 1H), 4.68 (td, 1H,  $J = 9.9, 3.4$  Hz), 3.42 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.01-1.54 (m, 5H), 1.43-1.27 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175.9 (s), 86.5 (d), 56.4 (q), 37.7 (t), 34.4 (t), 28.3 (t), 25.9 (t), 23.1 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$

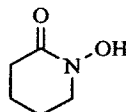
( $\text{cm}^{-1}$ ) 3554-3018, 3385, 2990, 2940, 2862, 1663, 1450, 1350, 1250, 1140, 1084. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 180 ( $\text{MNa}^+$ , 100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$  : 180.0995, found: 180.0998.

#### Enamide (370)



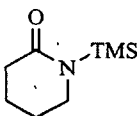
Enamide **370** was synthesized according to general procedure G. The reaction was made on a 0.698 mmol scale, the base used was triethylamine, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (50:50) and the product was obtained in 63% yield as a colorless oil.  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.61 (s(br), 1H), 5.98 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 5.45 (q, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.76 (quint, 2H,  $J = 5.9$  Hz), 1.61 (quint, 2H,  $J = 5.9$  Hz).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.4 (s), 125.0 (d), 124.0 (d), 32.8 (t), 26.0 (t), 24.2 (t), 24.0 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3463-3022 (br), 3391, 2990, 2937, 2862, 1647, 1450, 1372, 1309, 1159, 1062. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 148 ( $\text{MNa}^+$ , 100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NONa}$  : 148.0733, found: 148.0727.

#### Hydroxamic acid (378)



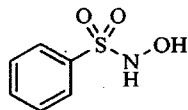
Hydroxamic acid **378** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 0.97 mmol scale, the reaction time was 30 min and the product was obtained in 100 % yield as an orange colored oil.  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.20 (br.s, 1H), 3.63 (t, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 2.44 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 165.4 (s), 50.0 (t), 31.3 (t), 23.1 (t), 20.5 (t). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3241-2485, 2943, 2869, 1637, 1328. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 115 ( $\text{M}^+$ , 100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$ : 115.0633, found: 115.0639.

#### Lactam (442)



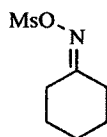
To a solution of  $\delta$ -valerolactam (2.00 g, 20.2 mmol) in benzene (100 mL) at room temperature was added triethylamine (6.75 mL, 48.4 mmol) and TMSCl (5.63 mL, 44.4 mmol). The solution was stirred at reflux for 18 h before being cooled to 0°C. The solution was filtered on Celite® at that temperature and the solvent was removed under reduced pressure to yield crude **442** as a colorless oil (2.74 g, 79%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.18 (t, 2H,  $J = 5.7$  Hz), 2.34 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 1.84-1.64 (m, 4H), 0.25 (s, 9H). *This compound was previously known in the literature: Chen, F.; Ding, Z.; Qin, J.; Wang, T.; He, Y.; Fan, Q.-H. Org. Lett. 2011, 13, 4348-4351.*

#### Piloty's acid (453)



MgO (6.32 g, 157 mmol) was added to a solution of hydroxylamine hydrochloride (12.5 g, 180 mmol) in a methanol (55 mL) and H<sub>2</sub>O (35 mL) mixture. A solution of benzenesulfonyl chloride (10.0 mL, 78.4 mmol) in THF (550 mL) and MgO (3.16 g, 78.4 mmol) were successively added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The suspension was filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. Water (100 mL) was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 100 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. A white solid (8.28 g, 61 %) was obtained. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.62 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz), 9.60 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz), 7.84 (d, 2H,  $J = 7.7$  Hz), 7.70 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.62 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 138.0 (s), 133.8 (d), 129.6 (d), 128.8 (d). IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3535, 3486, 3450, 3436, 3246, 2251, 1915, 1582, 1446, 1364, 1321, 1167. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 173 (M<sup>+</sup>, 5), 77 (100). HRMS calculated for C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>S: 173.0147, found: 173.0145.

#### Oxime (475)

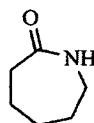


To a solution of commercially available oxime **474** (200 mg, 1.77 mmol) in dichloromethane (9 mL) at -10°C were successively added triethylamine (0.37 mL, 2.7 mmol) and MsCl (0.15 mL, 2.0 mmol). The reaction mixture was stirred 20 min at -10°C and was washed with a 1M HCl aqueous solution (2 X 25 mL), a saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (2 X 25 mL) and water (1 X 25 mL). The organic layer was



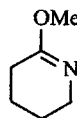
dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield **475** as a white solid (338 mg, 100%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.14 (s, 3H), 2.57 (t, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 2.34 (t, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 1.82-1.55 (m, 6H). *This compound was previously known in the literature: Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumura, Y.; Sakane, S.; Hattori, K.; Yamamoto, H. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 2831-2843.*

#### Lactam (480)



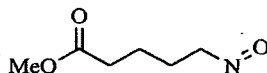
To a solution of hydrogen peroxide (30% in water, 0.11 mL, 1.0 mmol) and NaOH (62 mg, 1.6 mmol) in THF (5 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.62 mL) at room temperature was added oxime **475** (100 mg, 0.520 mmol). The reaction mixture was stirred 18 h at room temperature and was washed with a 1M HCl aqueous solution (2 X 25 mL) and water (1 X 25 mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield **480** as a solid (33 mg, 49%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.13 (s(br), 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.80-1.56 (m, 6H). *This compound is commercially available.*

#### Iminoether (482)



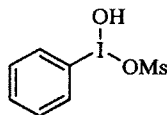
To a solution  $\delta$ -valerolactam (2.00 g, 20.2 mmol) in benzene (8 mL) at reflux was added  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (1.90 mL, 20.2 mmol). The reaction mixture was stirred 2 h at reflux and was cooled to  $0^\circ\text{C}$ . A 25% w/v  $\text{K}_2\text{CO}_3$  aqueous solution (25 mL) was added and the aqueous layer was extracted with benzene (2 X 25 mL). The organic extracts were combined and washed with water (1 X 25 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield **482** as a white solid (1.65 g, 72%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.61 (s, 3H), 3.48 (t, 2H,  $J = 5.7$  Hz), 2.15 (t, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H). *This compound was previously known in the literature: Calas, M.; Ouattara, M.; Piquet, G.; Ziora, Z.; Bordat, Y.; Ancelin, M. L.; Escala, R.; Vial, H. J. Med. Chem. 2007, 50, 6307-6315.*

### Nitroso (486)



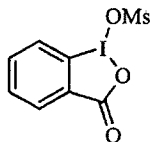
To a solution of iminoether **486** (200 mg, 1.77 mmol) in dichloromethane (8 mL) at room temperature were added  $\text{NaHCO}_3$  (446 mg, 5.31 mmol) and *m*-CPBA (77%, 596 mg, 2.66 mmol). The reaction mixture was stirred 30 min at room temperature and a saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution (25 mL) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using dichloromethane and after a mixture of dichloromethane and methanol (90 : 10) as eluent to give a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.23 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 3.62 (s, 3H), 2.33 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 1.88 (quint, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 1.67 (quint, 2H,  $J = 7.3$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.2 (s), 58.3 (t), 51.6 (q), 33.1 (t), 24.4 (t), 21.8 (t). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3452 (br), 2962, 2891, 1739, 1470, 1430, 1394, 1266, 1235, 1165, 913, 737, 542. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 146 ( $\text{MH}^+$ , 100), 96 (10). HRMS calculated for  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_3$ : 146.0817, found: 146.0821.

### Hypervalent iodine (492)



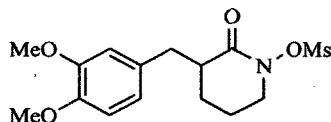
(Diacetoxyiodo)benzene (5.00 g, 15.5 mmol) and methanesulfonic acid (1.03 mL, 15.8 mmol) were mixed together with a pestle in a mortar. The mixture was allowed to stand at room temperature for 10 min before being mixed again with the pestle. A white solid (4.91 g, 100%) was obtained.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.73 (s (br), 1H), 8.22 (d, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 7.70 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.61 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 2.32 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 137.8 (s), 135.1 (d), 132.9 (d), 131.7 (d), 40.3 (q). IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3493-2734 (br), 1575, 1474, 1442, 1442, 1424, 1338, 1263, 1224, 1142.

### Hypervalent iodine (493)



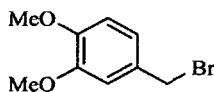
2-Iodobenzoic acid (1.00 g, 4.03 mmol), (diacetoxyiodo)benzene (1.30 g, 4.03 mmol) and methanesulfonic acid (0.27 mL, 4.11 mmol) were mixed together with a pestle in a mortar. The mixture was allowed to stand at room temperature for 10 min before being mixed again with the pestle. A white solid was obtained which was washed with Et<sub>2</sub>O (3 X 10 mL) and dried under reduced pressure (1.27 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.01-7.92 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.69 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz). *This compound was previously known in the literature: Yusubov, M. S.; Wirth, T. Org. Lett. 2005, 7, 519-521.*

#### ***N*-Mesyloxylactam (554)**



*N*-Mesyloxylactam **554** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 0.38 mmol scale, the reaction time was 15 min, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (40 : 60) and the product was obtained in 73 % yield as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.80 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 6.74-6.68 (m, 2H), 3.95-3.71 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H, *J* = 13.0, 3.1 Hz), 3.23 (s, 3H), 2.82-2.61 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 171.6 (s), 148.9 (s), 147.6 (s), 131.1 (s), 121.2 (d), 112.1 (d), 111.1 (d), 55.8 (q), 54.9 (t), 45.4 (d), 38.4 (q), 36.3 (t), 25.5 (t), 22.3 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3037, 3006, 2963, 2935, 2914, 2872, 2840, 150, 1379, 1263, 1182, 1157, 1139, 1027, 967, 903. LRMS (*m/z*, relative intensity) 343 (M<sup>+</sup>, 2), 249 (30), 151 (100). HRMS calculated for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S: 343.1089, found: 343.1096.

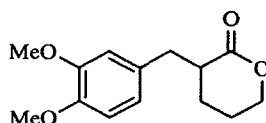
#### **Bromide (556)**



CBr<sub>4</sub> (7.89 g, 23.8 mmol) and triphenylphosphine (6.24 g, 23.8 mmol) were added to a solution of 3,4-dimethoxybenzyl alcohol (2.00 g, 11.9 mmol) in benzene (42 mL) at 0°C. The solution was stirred at that temperature for 2 h before being filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified par flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (10 : 90) as eluent to give **556** as a colorless oil (1.96 g, 71 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.97 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.93 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.0 Hz), 6.81 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 4.51 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

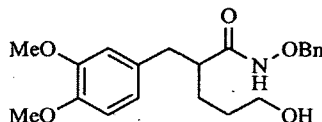
This compound was previously known in the literature: Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* 34, 6034-6042.

### Lactone (558)



LiHMDS (1.0 M in THF, 2.89 mL, 2.89 mmol) was added to a solution of  $\delta$ -valerolactone (0.24 mL, 2.6 mmol) in THF (29 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The solution was stirred at that temperature for 30 min and a solution of **556** in THF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 4 h before being allowed to warm up to room temperature. A 1N HCl aqueous solution (50 mL) was added, the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 50 mL), the organic extracts were combined, dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (40 : 60) as eluent to give **558** (472 mg, 72 %) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.83-6.69 (m, 3H), 4.37-4.19 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H,  $J = 18.0, 8.5$  Hz), 2.77-2.63 (m, 2H), 1.99-1.74 (m, 3H), 1.61-1.44 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.0 (s), 148.8 (s), 147.6 (s), 131.4 (s), 121.2 (d), 112.2 (d), 111.0 (d), 68.6 (t), 55.8 (q), 41.7 (d), 36.8 (t), 24.0 (t), 21.9 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3041, 2999, 2963, 2939, 2914, 2844, 1724, 1594, 1509, 1467, 1263, 1157. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 250 ( $\text{M}^+$ , 25), 151 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : 250.1205, found: 250.1209.

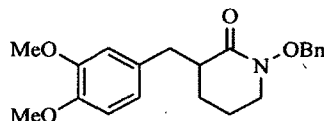
### Alcohol (559)



A solution of  $\text{AlMe}_3$  (2.0 M in toluene, 2.84 mL, 5.67 mmol) was added to a solution of O-benzylhydroxylamine hydrochloride (905 mg, 5.67 mmol) in THF (12 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . The solution was then stirred at that temperature for 30 min and at room temperature for 30 min. The solution was cooled to  $-10^\circ\text{C}$  and a solution of **558** (472 mg, 1.89 mmol) in THF (12 mL) was added. The reaction mixture was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 30 min and at room temperature for 30 min. The solution was cooled to  $-10^\circ\text{C}$  and water (20 mL) and a 1N HCl aqueous solution (20 mL) were slowly added. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 50 mL), the organic extracts were combined, dried over

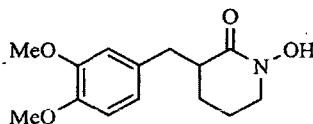
anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate as eluent to give **559** (564 mg, 80 %) as a really sticky oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.84 (s(br), 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.81-6.63 (m, 3H), 4.82 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz), 4.64 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz), 3.85 (s, 6H), 3.70-3.50 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H,  $J = 13.4, 10.3$  Hz); 2.66 (dd, 1H,  $J = 13.4, 5.0$  Hz), 2.25-2.06 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 1H), 1.67-1.36 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172.8 (s), 148.8 (s), 147.5 (s), 135.2 (s), 131.9 (s), 129.1 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 121.0 (d), 112.2 (d), 111.1 (d), 78.1 (t), 62.4 (t), 55.8 (q), 46.3 (d), 38.6 (t), 30.0 (t), 29.1 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3520-3171 (br), 3009, 2939, 2840, 1689, 1594, 1509, 1456, 1263, 1157, 1139, 1027. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 373 ( $\text{M}^+$ , 5), 267 (20), 151 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ : 373.1889, found: 373.1883.

#### *N*-Benzyloxylactam (**560**)



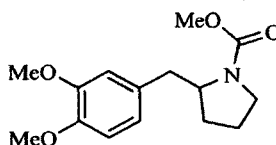
DIAD (0.33 mL, 1.6 mmol) was added to a solution of triphenylphosphine (417 mg, 1.59 mmol) in dichloromethane (15 mL). The solution was stirred at room temperature for 30 min and a solution of **559** (564 mg, 1.51 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a mixture of ethyl acetate and hexanes (50 : 50) as eluent to give **560** (489 mg, 91 %) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.44-7.37 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 6.81-6.66 (m, 3H), 4.95 (AB Quartet, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.37-3.21 (m, 3H), 2.71-2.51 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 2H), 1.44-1.28 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169.4 (s), 148.8 (s), 147.5 (s), 135.4 (s), 132.0 (s), 129.6 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 121.3 (d), 112.3 (d), 111.0 (d), 75.6 (t), 55.8 (q), 50.9 (t), 44.6 (d), 36.8 (t), 25.2 (t), 21.8 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3037, 3006, 2953, 2875, 2840, 1660, 1639, 1587, 1509, 1460, 1263, 1157, 1136, 1027. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 355 ( $\text{M}^+$ , 10), 249 (20), 151 (100), 91 (35). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : 355.1783, found: 355.1791.

#### Hydroxamic acid (**561**)



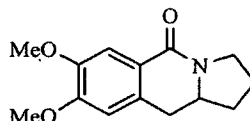
Hydroxamic acid **561** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 0.46 mmol scale, the reaction time was 30 min and the product was obtained in 83 % yield as a really sticky oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.85-6.67 (m, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.30 (q, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.90-1.68 (m, 2H), 1.58-1.37 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166.8 (s), 148.8 (s), 147.4 (s), 131.8 (s), 121.2 (d), 112.1 (d), 111.0 (d), 55.8 (q), 49.6 (t), 42.6 (d), 36.8 (t), 25.0 (t), 20.9 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3495-3020 (br), 3006, 2942, 2872, 2840, 1611, 1513, 1467, 1347, 1263, 1157, 1143, 1027. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 265 ( $\text{M}^+$ , 20), 248 (5), 151 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ : 265.1314, found: 265.1325.

### Carbamate (562)



Carbamate **562** was synthesized according to general procedure F using dichloromethane as solvent. The reaction was made on a 0.34 mmol scale, the reaction time was 45 min, the solution was stirred for 15 min at room temperature with MeOH (20 mL), the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (40 : 60) and the product was obtained in 28 % yield as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.82-6.60 (m, 3H), 4.11-3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.46-3.24 (m, 2H), 3.15-2.85 (m, 1H), 2.50 (dd, 1H,  $J = 13.2, 9.3$  Hz), 1.86-1.63 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Rotamer A** : 156.1 (s), 149.3 (s), 148.0 (s), 132.1 (s), 122.0 (d), 113.0 (d), 111.5 (d), 60.0 (d), 56.4 (q), 52.8 (q), 46.1 (t), 39.6 (t), 29.4 (t), 24.1 (t). **Rotamer B** : 156.1 (s), 149.3 (s), 148.0 (s), 132.1 (s), 122.0 (d), 113.0 (d), 111.5 (d), 59.2 (d), 56.4 (q), 52.9 (q), 47.1 (t), 40.6 (t), 30.4 (t), 23.2 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2999, 2960, 2879, 2840, 1689, 1590, 1456, 1389, 1344, 1270, 1153, 1143, 1125. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 279 ( $\text{M}^+$ , 20), 248 (5), 151 (20), 128 (100). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : 279.1470, found: 279.1465.

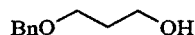
### Lactam (563)



*N*-Mesyloxylactam **554** (133 mg, 0.387 mmol) was dissolved in dichloromethane (35 mL). The solution was transferred to a quartz cell, cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and irradiated with 254 nm light. After irradiation at -

78°C for 45 min the reaction mixture was transferred to a round bottom flask with dichloromethane (20 mL). The solution was cooled to 0°C and DMAP (143 mg, 1.17 mmol) and Tf<sub>2</sub>O (0.33 mL, 2.0 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and a saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL). The organic extracts were combined, washed with a 1N aqueous HCl (1 X 25 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (40 : 60) as eluent to give a white solid (11 mg, 11 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.56 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.87-3.71 (m, 2H), 3.68-3.53 (m, 1H), 2.92 (dd, 1H, *J* = 14.6, 4.3 Hz), 2.77 (dd, 1H, *J* = 14.6, 14.6 Hz), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.95-1.63 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163.6 (s), 151.7 (s), 148.1 (s), 131.2 (s), 122.9 (s), 110.2 (d), 109.8 (d), 57.4 (d), 56.4 (q), 56.2 (q), 45.0 (t), 34.8 (t), 33.8 (t), 23.3 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3002, 2946, 2893, 2854, 1639, 1604, 1460, 1442, 1284, 1263, 1104. LRMS (*m/z*, relative intensity) 247 (M<sup>+</sup>, 75), 178 (100), 150 (50). HRMS calculated for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: 247.1208, found: 247.1212.

#### Alcohol (569)



To a solution of propane-1,3-diol (6.52 mL, 90.2 mmol) in THF (63 mL) at 0°C was added sodium hydride (60% suspension in mineral oil, 1.20 g, 30.1 mmol). The solution was stirred 30 min at 0°C and TBAI (1.11 g, 3.01 mmol) and benzyl bromide (3.57 mL, 30.1 mmol) were added. The reaction mixture was stirred 15 min at 0°C and 5.5 h at room temperature before a 1N aqueous HCl solution (100 mL) was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 100 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (40:60) as eluent to give a colorless oil (4.76 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.39-7.27 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.67 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 1.88 (quint, 2H, *J* = 5.7 Hz). *This compound was previously known in the literature: Reddy, D. K.; Shekhar, V.; Reddy, T. S.; Reddy, S. P.; Venkateswarlu, Y. Tetrahedron: Asymmetry 2009, 20, 2315-2319.*

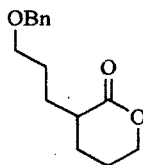
#### Triflate (570)



To a solution of alcohol **569** (1.45 g, 8.71 mmol) and triethylamine (1.21 mL, 8.71 mmol) in dichloromethane (116 mL) at 0°C was added triflic anhydride (2.20 mL, 13.1 mmol). The solution was

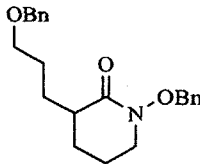
stirred 1 h at 0°C and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl ether and hexanes (10:90) as eluent to give a colorless oil (2.50 g, 96%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.40-7.28 (m, 5H), 4.69 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 4.52 (s, 2H), 3.60 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.11 (quint, 2H, *J* = 6.0 Hz). This compound was previously known in the literature: Bélanger, G.; Boudreault, J.; Lévesque, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6204-6207.

### Lactone (571)



To a solution of δ-valerolactone (85 μL, 0.92 mmol) in THF (2 mL) at -78°C was added LiHMDS (1.0 M in THF, 1.01 mL, 1.01 mmol). The reaction mixture was stirred 30 min at -78°C and a solution of triflate **570** (0.300 g, 1.01 mmol) in THF (2 mL) was added. The solution was allowed to stir at -78°C for 2.5 h before water (5 mL) was added. Upon warming to room temperature, brine (5 mL) was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (30:70) as eluent to give a colorless oil (114 mg, 50%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.38-7.22 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.28 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.50 (td, 2H, *J* = 6.1, 1.6 Hz), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 3H), 1.79-1.48 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 174.6 (s), 138.4 (s), 128.3 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 72.9 (t), 70.1 (t), 68.2 (t), 39.2 (d), 28.0 (t), 27.0 (t), 24.5 (t), 21.9 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3097, 2922, 2956, 1724, 1601, 1449, 1315, 1280, 1174, 1118. LRMS (*m/z*, relative intensity) 248 (M<sup>+</sup>, 5), 157 (60), 142 (60), 113 (90), 91 (100). HRMS calculated for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: 248.1412, found: 248.1418.

### *N*-Benzyloxylactam (573)



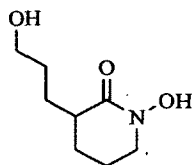
To a solution of *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride (1.10 g, 6.90 mmol) in THF (10 mL) at -10°C was added AlMe<sub>3</sub> (2M in heptane, 3.45 mL, 6.90 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at



-10°C for 30 min and at room temperature 30 min. The solution was cooled back to -10°C before a solution of lactone **571** (0.570 g, 2.30 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 45 min at -10°C and 1N aqueous HCl solution was added really slowly. When all of the AlMe<sub>3</sub> was quenched, the solution was allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 100 mL) and the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated.

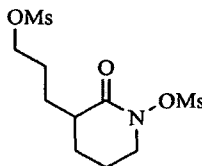
DIAD (0.85 mL, 2.3 mmol) was added to a solution of triphenylphosphine (0.664 g, 2.53 mmol) in dichloromethane (12 mL). The solution was stirred at room temperature for 30 min before the addition of the crude product obtained in the first step. The reaction mixture was stirred at room temperature for 45 min and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (25:75) as eluent to give a colorless oil (433 mg, 53% over 2 steps). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.48-7.41 (m, 4H), 7.39-7.27 (m, 6H), 4.94 (ABquartet, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.50 (td, 2H, *J* = 6.3, 2.1 Hz), 3.38-3.27 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.79-1.54 (m, 3H), 1.46 (q, 1H, *J* = 9.9 Hz), 1.28-1.20 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170.1 (s), 138.5 (s), 135.5 (s), 129.6 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 75.6 (t), 72.9 (t), 70.3 (t), 50.9 (t), 42.5 (d), 28.2 (t), 27.3 (t), 26.1 (t), 21.9 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3090, 3069, 3037, 3006, 2949, 2872, 1710, 1657, 1639, 1449, 1351, 1308, 1284, 1174, 1111. LRMS (*m/z*, relative intensity) 353 (M<sup>+</sup>, 5), 262 (30), 181 (80), 91 (100). HRMS calculated for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>: 353.1991, found: 353.1993.

#### Hydroxamic acid (**574**)



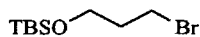
Hydroxamic acid **574** was synthesized according to general procedure D. The reaction was made on a 1.04 mmol scale, the reaction time was 1 h and the product was obtained in quantitative yield as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.32 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.31 (s(br), 1H), 2.58-2.41 (m, 1H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.73-1.50 (m, 3H), 1.30-1.19 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167.7 (s), 62.0 (t), 49.4 (t), 40.2 (d), 29.9 (t), 27.4 (t), 26.0 (t), 21.1 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3527-3094, 3006, 2949, 2872, 1608, 1453, 1400, 1315. LRMS (*m/z*, relative intensity) 173 (M<sup>+</sup>, 20), 156 (20), 128 (100). HRMS calculated for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: 173.1052, found: 173.1056.

### ***N*-Mesyloxylactam (575)**



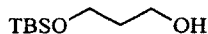
*N*-Mesyloxylactam **575** was synthesized according to general procedure E. The reaction was made on a 1.04 mmol scale, the reaction time was 30 min, the eluent for the flash chromatography was a mixture of ethyl acetate and hexanes (65 : 35) and the product was obtained in 100% yield as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.26 (t, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 3.91 (ddd, 1H,  $J = 10.1, 5.8, 5.8$  Hz), 3.78 (dt, 1H,  $J = 10.1, 4.8$  Hz), 3.20 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.54 (dddd, 1H,  $J = 12.1, 5.5, 5.5, 5.5$  Hz), 2.18-1.93 (m, 4H), 1.87 (ddd, 2H,  $J = 13.6, 6.1, 6.1$  Hz), 1.73-1.52 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171.9 (s), 69.9 (t), 54.9 (t), 42.9 (d), 38.2 (q), 37.2 (q), 26.9 (t), 26.7 (t), 26.5 (t), 22.5 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3022, 2974, 2928, 1734, 1692, 1643, 1555, 1460, 1178. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 329 ( $\text{M}^+$ , 10), 155 (80), 79 (100). HRMS calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{S}_2$ : 329.0603, found: 329.0609.

### **Bromide (577)**



To a solution of 3-bromopropan-1-ol (1.47 mL, 15.8 mmol), triethylamine (3.30 mL, 23.7 mmol) and DMAP (0.579 g, 4.74 mmol) in dichloromethane (155 mL) was added a solution of TBSCl (2.86 g, 19.0 mmol) in dichloromethane (10 mL). The solution was stirred 3 h at room temperature and a 1N aqueous HCl solution (100 mL) was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 X 50 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (5:95) as eluent to give a colorless oil (4.00 g, 100%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.73 (t, 2H,  $J = 6.1$  Hz), 3.52 (t, 2H,  $J = 6.1$  Hz), 2.03 (quint, 2H,  $J = 6.1$  Hz), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). *This compound was previously known in the literature: Dufour, M.; Gramain, J.-C.; Husson, H.-P.; Sinibaldi, M.-E.; Troin, Y. Synt. Commun. 1992, 22, 189-200.*

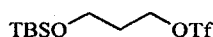
### **Alcohol (578)**



To a solution of propane-1,3-diol (5.70 mL, 78.8 mmol) in THF (45 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was added sodium hydride (60% suspension in mineral oil, 1.05 g, 26.3 mmol). The solution was stirred 30 min at  $0^\circ\text{C}$

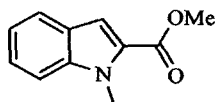
and a solution of TBSCl (3.96 g, 26.3 mmol) in THF (10 mL) was added. The reaction mixture was stirred 5 min at 0°C and 4 h at room temperature before a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (100 mL) was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl ether (3 X 100 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate and hexanes (15:85) as eluent to give a colorless oil (2.22 g, 44%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.84 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 3.81 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 1.78 (quint, 2H, *J* = 5.5 Hz), 0.90, (s, 9H), 0.08 (s, 6H). *This compound was previously known in the literature: Wang, J.; Hsung, R. P.; Gosh, S. K. Org. Lett. 2004, 6, 1939-1942.*

#### Triflate (579)



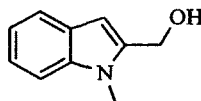
To a solution of alcohol **578** (0.500 g, 2.63 mmol) and triethylamine (0.44 mL, 3.2 mmol) in dichloromethane (35 mL) at 0°C was added triflic anhydride (0.47 mL, 2.9 mmol). The solution was stirred 30 min at 0°C and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl ether and hexanes (10:90) as eluent to give a colorless oil (0.574 g, 68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.68 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 3.73 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 2.01 (quint, 2H, *J* = 5.9 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). *This compound was previously known in the literature: Wang, J.; Hsung, R. P.; Gosh, S. K. Org. Lett. 2004, 6, 1939-1942.*

#### Indole (582)



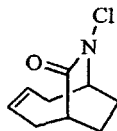
To a solution of indole-2-carboxylic acid (1.00 g, 6.21 mmol) and dimethylcarbonate (10 mL) in DMF (1 mL) at room temperature was added DABCO (0.766 g, 6.83 mmol). The solution was stirred 20 h at 95°C before being allowed to cool to room temperature. Ethyl acetate (50 mL) was added and the organic layer was washed with water (1 X 50 mL), a 10% citric acid aqueous solution (2 X 50 mL) and water (4 X 50 mL). The organic extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated to yield **582** as a brown solid (654 mg, 56%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.68 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.41-7.26 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). *This compound was previously known in the literature: Shieh, W.-C.; Dell, S.; Bach, A.; Repic, O.; Blacklock, T. J. J. Org. Chem. 2003, 68, 1954-1957.*

### Alcohol (583)



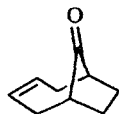
To a solution of  $\text{LiAlH}_4$  (275 mg, 6.88 mmol) in THF (20 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was added a solution of indole **582** (650 mg, 3.44 mmol). The solution was stirred 1 h at room temperature before water (0.28 mL), a 1N NaOH aqueous solution (0.28 mL) and water (0.84 mL) were successively added. The solution was stirred 15 min at room temperature and anhydrous magnesium sulfate was added. The mixture was stirred 15 min at room temperature and was filtered and concentrated under reduced pressure to yield **583** as a brown solid (451 mg, 81%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.60 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.34 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.24 (td, 1H,  $J = 7.7, 1.3$  Hz), 7.10 (td, 1H,  $J = 7.7, 1.3$  Hz), 6.47 (s, 1H), 4.82 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.82 (s, 3H). *This compound was previously known in the literature: Santoso, M.; Somphol, K.; Kumar, N.; Black, D. StC. Tetrahedron 2009, 65, 5977-5983.*

### N-Chlorolactam (633)



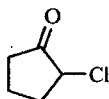
To a solution of lactam **640** (0.500 g, 3.31 mmol) in THF (35 mL) at room temperature was added sodium hydride (60% suspension in mineral oil, 0.172 g, 4.30 mmol). The reaction mixture was stirred 15 min at room temperature and *N*-chlorosuccinimide (0.664 g, 4.97 mmol) was added. The solution was shielded from light and stirred at room temperature for another 15 min upon which a 1N NaOH aqueous solution (100 mL) was added. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 75 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (25:75) as eluent to give a white solid (0.488 g, 79%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.47-5.38 (m, 1H), 5.33-5.25 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.51-2.27 (m, 3H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172.7 (s), 125.4 (d), 122.4 (d), 62.3 (d), 41.8 (d), 35.6 (t), 35.5 (t), 25.8 (t), 24.2 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3000, 2956, 2893, 2831, 1660, 1406, 1284, 1240, 1165, 1134, 1093, 1043. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 186 ( $\text{MH}^+$ , 15), 208 ( $\text{MNa}^+$ , 100). HRMS calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}$  : 208.0500, found: 208.0499. m.p. 55-57°C.

### Ketone (634)



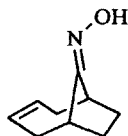
1,3-Butadiene (37 mL, 422 mmol) was condensed in a graduated cylinder at  $-78^{\circ}\text{C}$  before being added to a solution of 2-chlorocyclopentanone (4.22 mL, 42.2 mmol) in trifluoroethanol (42 mL) at  $-15^{\circ}\text{C}$ . A solution of sodium trifluoroethanoate in trifluoroethanol (85 mL, 1.0 M, 84 mmol), previously prepared by the addition of sodium in trifluoroethanol, was added dropwise (7 h @ 0.2 mL/min) and the reaction mixture was allowed to stir at  $-15^{\circ}\text{C}$  for 18 h. A 1N aqueous HCl solution was added until an acidic pH was obtained. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 150 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (2.5:97.5) as eluent to give a colorless oil (5.00 g, 87%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.70-5.56 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.31-2.13 (m, 4H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.66 (AB quartet, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 224.0 (s), 126.6 (d), 45.3 (d), 32.1 (t), 25.6 (t). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3040, 2953, 2837, 1726, 1654, 1447, 1356, 1162, 1046. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 159 ( $\text{MNa}^+$ , 100). HRMS calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ONa}$  : 159.0780, found: 159.0784.

### 2-Chlorocyclopentanone (638)



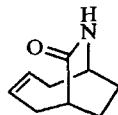
To a solution *N*-chlorosuccinimide (8.30 g, 62.3 mmol) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (1.07 g, 5.65 mmol) in dichloromethane (10 mL) at  $0^{\circ}\text{C}$  was added cyclopentanone (5.00 mL, 56.5 mmol) dropwise. The reaction mixture was shielded from light and was stirred while being allowed to warm to room temperature for 2h. Water (50 mL) was added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 50 mL). The organic extracts were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (10:90) as eluent to give a colorless oil (5.41 g, 81%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.15-4.04 (m, 1H), 2.52-2.28 (m, 3H), 2.26-2.01 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 1H). *This compound is commercially available.*

### Oxime (639)



To a solution of ketone **634** (0.100 g, 0.734 mmol) in a 2:1 mixture of H<sub>2</sub>O (1.5 mL) and MeOH (0.75 mL) at room temperature were added sodium acetate (0.300 g, 3.65 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (61.2 mg, 0.881 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 18 h before being allowed to cool to room temperature. Water (25 mL) was added, the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (10:90) as eluent to give a white solid (97.5 mg, 88%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.60-5.50 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.53-2.39 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 4H), 2.05-1.86 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 172.0 (s), 126.8 (d), 126.5 (d), 40.0 (d), 35.8 (t), 34.9 (d), 32.4 (t), 28.4 (t), 28.4 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3513-3018, 2950, 2903, 2837, 1595, 1444, 1347, 1303, 1178, 1043. LRMS (*m/z*, relative intensity) 174 (MNa<sup>+</sup>, 100). HRMS calculated for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NONa : 174.0889, found: 174.0894. m.p. 92-94°C.

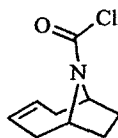
### Lactam (640)



To a solution of oxime **639** (0.100 g, 0.661 mmol) in a 1:1 mixture of H<sub>2</sub>O (1.5 mL) and THF (1.5 mL) at room temperature were added sodium hydroxide (0.264 g, 6.60 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (0.628 g, 3.30 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 18 h before being allowed to cool to room temperature. Water (25 mL) was added, the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using methanol and ethyl acetate (5:95) as eluent to give a white solid (62.1 mg, 62%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.36 (s(br), 1H), 5.44-5.24 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 1H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.64-2.33 (m, 3H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.93-1.74 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 177.6 (s), 124.5 (d), 123.8 (d), 47.7 (d), 39.5 (t), 38.4 (d), 36.6 (t), 24.6 (t), 23.7 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3497-3022, 3410, 3206, 2987, 2953, 2890, 2831, 1660, 1478, 1447, 1328, 1043. LRMS (*m/z*, relative

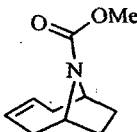
intensity) 174 ( $MNa^+$ , 100). **HRMS** calculated for  $C_9H_{13}NONa$  : 174.0889, found: 174.0881. **m.p.** 130-132°C.

#### Carbamoyl chloride (641)



*N*-Chlorolactam **633** (0.334 g, 1.80 mmol) was dissolved in dichloromethane (120 mL). The solution was transferred to a quartz cell, cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and irradiated with 254 nm light. After irradiation at  $-78^\circ\text{C}$  for 45 min, the reaction mixture was transferred to a round bottom flask and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (10:90) as eluent to give a colorless oil (0.182 g, 54%).  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.61-5.51 (m, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 2H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 144.8 (s), 126.1 (d), 125.9 (d), 59.6 (d), 57.6 (d), 36.6 (t), 35.3 (t), 29.0 (t), 28.9 (t). **IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3040, 2978, 2918, 2890, 2834, 1723, 1388, 1303, 1250, 1156, 1084, 1046, 880. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 208 ( $MNa^+$ , 72). **HRMS** calculated for  $C_9H_{12}ClNONa$  : 208.0500, found: 208.0498.

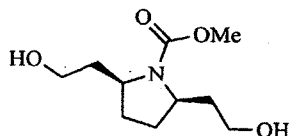
#### Carbamate (642)



*N*-Chlorolactam **633** (0.233 g, 1.26 mmol) was dissolved in dichloromethane (84 mL). The solution was transferred to a quartz cell, cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and irradiated with 254 nm light. After irradiation at  $-78^\circ\text{C}$  for 45 min, the reaction mixture was transferred to a round bottom flask and the solvent was removed under reduced pressure. MeOH (30 mL) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.435 g, 3.15 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. Water (100 mL) was added and the organic phase was extracted with dichloromethane (3 X 100 mL). The organic extracts were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (10:90) as eluent to give a colorless oil (0.129 g, 57%).  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) **Rotamer A**: 5.56-5.45 (m, 2H), 4.42 (s(br), 2H), 3.69 (s, 3H), 2.67 (d, 2H,  $J = 18.0$  Hz), 2.18-1.98 (m, 4H), 1.69-1.52 (m, 2H). **Rotamer B**: 5.56-5.45 (m, 2H), 4.30 (s(br), 2H), 3.69 (s, 3H), 2.53 (d, 2H, 17.7 Hz), 2.18-1.98 (m, 4H), 1.69-1.52 (m, 2H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5

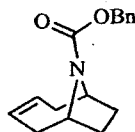
MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 154.0 (s), 126.7 (d), 126.1 (d), 54.9 (d), 54.6 (d), 51.9 (q), 37.0 (t), 36.3 (t), 29.7 (t), 28.9 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3000, 2956, 2912, 2834, 1691, 1456, 1400, 1372, 1334, 1247, 1187, 1118, 1009. LRMS (*m/z*, relative intensity) 204 (MNa<sup>+</sup>, 100). HRMS calculated for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>Na : 204.0995, found: 204.0996.

### *meso*-Diol (643)



Carbamate **642** (0.400 g, 2.21 mmol) was dissolved in dichloromethane (13 mL) and ozone was bubbled through the solution until it turned pale blue (20 min). Argon was then bubbled for 10 min and NaBH<sub>4</sub> (0.418 g, 11.0 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and when there was no more gas evolution (30 min) NaBH<sub>4</sub> (0.418 g, 11.0 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature and when there was no more gas evolution (1 h) the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using methanol and ethyl acetate (5:95) as eluent to give a colorless gum (0.357 g, 74%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.33-4.12 (m, 1H), 4.07-3.89 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.54 (m, 4H), 2.38-1.90 (m, 4H), 1.89-1.40 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 157.6 (s), 59.7 (t), 59.1 (t), 55.6 (d), 52.8 (q), 38.9 (t), 30.4 (t). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3532-3022 (br), 3000, 2962, 2884, 1663, 1450, 1388, 1303, 1118, 1046. LRMS (*m/z*, relative intensity) 240 (MNa<sup>+</sup>, 100). HRMS calculated for C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na : 240.1206, found: 240.1209.

### Carbamate (650)

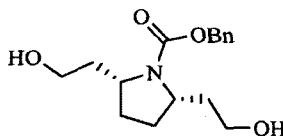


*N*-Chlorolactam **633** (1.22 g, 6.57 mmol) was separated in 4 portions of 305 mg each. Those portions were separately dissolved in dichloromethane (110 mL). The solutions were transferred to quartz cells, cooled to -78 °C and irradiated with 254 nm light. After irradiation at -78 °C for 45 min the reaction mixtures were transferred and combined in a round bottom flask and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in THF (40 mL), the solution was cooled to 0°C and benzyl alcohol (0.36 mL, 3.4 mmol) was added. NaH (60% suspension in mineral oil, 0.151 g, 3.78 mmol) was added portionwise and the reaction mixture was stirred at 0°C for 15 min. A 1N HCl



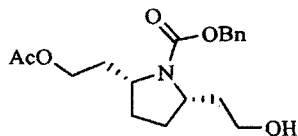
aqueous solution (100 mL) was added. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 75 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (5:95) as eluent to give a colorless oil (1.16 g, 55%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.37-7.29 (m, 5H), 5.58-5.45 (m, 2H), 5.14 (AB quartet, 2H), 4.42 (d, 2H, *J* = 19.5 Hz), 2.71 (d, 1H, *J* = 20.6 Hz), 2.57 (d, 1H, *J* = 18.7 Hz), 2.21-2.02 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) **Rotamer A:** 153.4 (s), 137.1 (s), 128.4 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 126.8 (d), 66.5 (t), 55.1 (d), 37.2 (t), 29.8 (t). **Rotamer B:** 153.4 (s), 137.1 (s), 128.4 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 126.2 (d), 66.5 (t), 54.8 (d), 36.4 (t), 29.0 (t). IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3063, 3010, 2957, 2895, 2834, 1694, 1420, 1328, 1208, 1102, 1001, 758. LRMS (*m/z*, relative intensity) 280 (MNa<sup>+</sup>, 100). HRMS calculated for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Na : 280.1308, found: 280.1318.

#### Meso-diol (651)



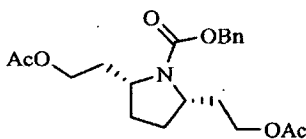
Carbamate **650** (89 mg, 0.35 mmol) was dissolved in dichloromethane (3 mL) and ozone was bubbled through the solution until it turned pale blue (5 min). Argon was then bubbled for 10 min and NaBH<sub>4</sub> (0.132 g, 3.50 mmol) was added. The solution was stirred at reflux for 1.5 h and a 1N HCl aqueous solution (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X 25 mL), the organic extracts were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluent to give a colorless oil (58 mg, 56%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) **Rotamer A:** 7.41-7.29 (m, 5H), 5.24-5.08 (m, 2H), 4.32-4.18 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.70-3.49 (m, 4H), 2.16-1.34 (m, 8H). **Rotamer B:** 7.41-7.29 (m, 5H), 5.24-5.08 (m, 2H), 4.32-4.18 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.70-3.49 (m, 4H), 2.16-1.34 (m, 8H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) **Rotamer A:** 156.8 (s), 136.3 (s), 128.5 (d), 128.1 (d), 127.8 (d), 67.3 (t), 59.6 (t), 56.0 (d), 39.0 (t), 30.5 (t). **Rotamer B:** 156.8 (s), 136.3 (s), 128.5 (d), 128.1 (d), 127.8 (d), 67.3 (t), 59.1 (t), 55.7 (d), 38.8 (t), 30.2 (t). IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3699-3094 (br), 2953, 2873, 1677, 1412, 1354, 1111, 1054, 736, 696. LRMS (*m/z*, relative intensity) 316 (MNa<sup>+</sup>, 100). HRMS calculated for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Na : 316.1519, found: 316.1527.

### Mono-acetate (652)



*Meso*-diol **651** (250 mg, 0.852 mmol) was separated in 5 portions of 50 mg each. Those portions were dissolved with benzene (1.7 mL) and hexanes (6.8 mL) before Celite® (500 mg), Amano lipase from *Pseudomonas fluorescens* (Sigma-Aldrich,  $\geq 20\,000$  U/g, 500 mg) and vinyl acetate (0.018 mL, 0.20 mmol) were added. After being stirred at room temperature for precisely 20 min, the reactions were filtered using ethyl acetate. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (75:25 and 100:0) as eluent to give a colorless oil (136 mg, 48%). The enantiomeric excess was calculated to be 85% by HPLC using a chiral column.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.40-7.29 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.34-4.20 (m, 1H), 4.17-3.88 (m, 3H), 3.69-3.55 (m, 2H), 2.29-1.88 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.85-1.39 (m, 5H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.9 (s), 156.9 (s), 136.3 (s), 128.5 (d), 128.1 (d), 127.9 (d), 67.4 (t), 61.8 (t), 59.0 (t), 56.0 (d), 55.6 (d), 38.8 (t), 35.4 (t), 30.5 (t), 30.2 (t), 20.8 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3637-3156 (br), 2957, 2878, 1734, 1685, 1412, 1354, 1239, 1107, 1041, 740, 696. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 358 ( $\text{MNa}^+$ , 100). HRMS calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ : 358.1625, found: 358.1635.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +8.125.

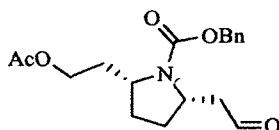
### Bis-acetate (653)



*Meso*-diol **651** (250 mg, 0.852 mmol) was separated in 5 portions of 50 mg each. Those portions were dissolved with benzene (1.7 mL) and hexanes (6.8 mL) before Celite® (500 mg), Amano lipase from *Pseudomonas fluorescens* (Sigma-Aldrich,  $\geq 20\,000$  U/g, 500 mg) and vinyl acetate (0.018 mL, 0.20 mmol) were added. After being stirred at room temperature for precisely 20 min, the reactions were filtered using ethyl acetate. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and hexanes (75:25 and 100:0) as eluent to give a colorless oil (47 mg, 25%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.38-7.28 (m, 5H), 5.19-5.01 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 4H), 4.03-3.93 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 1H), 2.16-1.84 (m, 9H), 1.80-1.59 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171.0 (s), 155.4 (s), 136.6 (s), 128.5 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 66.9 (t), 62.0 (t), 56.5 (d), 34.6 (t), 29.6 (t), 20.9 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3041, 2962,

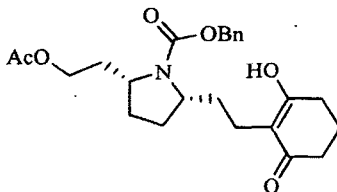
2891, 1738, 1699, 1407, 1359, 1239, 1102, 1036, 745, 696. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 400 ( $MNa^+$ , 100) 378 ( $MH^+$ , 7). HRMS calculated for  $C_{20}H_{27}NO_6Na$  : 400.1731, found: 400.1740.

#### Aldehyde (656)



Oxalyl chloride (0.11 mL, 1.2 mmol) was added to a solution of DMSO (0.22 mL, 3.1 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (15 mL) at  $-78^\circ C$ . The solution was stirred at that temperature for 15 min before a solution of monoacetate **652** (0.349 g, 1.04 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) was added. After being stirred at  $-78^\circ C$  for 45 min,  $Et_3N$  (1.0 mL, 7.3 mmol) was added to the reaction mixture which was then allowed to stir at room temperature for 30 min. Water (20 mL) was added and the aqueous phase was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 X 25 mL). The organic extracts were combined, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of ethyl acetate and hexanes (35:65) as eluent to give a colorless oil (314 mg, 91%).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.83-9.63 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 5.20-4.98 (m, 2H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.18-3.92 (m, 3H), 3.16-2.76 (m, 1H), 2.52 (ddd, 1H,  $J = 16.6, 7.7, 1.5$  Hz), 2.30-2.12 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 4H), 1.78-1.54 (m, 3H).  $^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) **Rotamer A** : 200.4 (s), 170.8 (s), 155.1 (s), 136.4 (s), 128.4 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 66.9 (t), 61.9 (t), 56.6 (d), 54.07 (d), 49.9 (t), 34.5 (t), 30.0 (t), 29.6 (t), 20.8 (q). **Rotamer B** : 200.4 (s), 170.8 (s), 155.1 (s), 136.4 (s), 128.4 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 66.9 (t), 61.9 (t), 55.7 (d), 53.3 (d), 49.9 (t), 34.5 (t), 30.0 (t), 29.6 (t), 20.8 (q). IR (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3038, 2964, 2885, 1739, 1694, 1409, 1353, 1244, 1106, 1031. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 388 ( $MNa^+ + MeOH$ , 100), 356 ( $MNa^+$ , 60). HRMS calculated for  $C_{18}H_{23}NO_5Na$  : 356.1468, found: 356.1479.  $[\alpha]_D^{20}$ : -18.

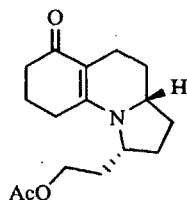
#### Diketone (657)



To a solution of aldehyde **656** (0.295 g, 0.885 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (3 mL) was successively added Hantzsch's ester (0.360 g, 1.42 mmol), 1,3-cyclohexanedione (0.159 g, 1.42 mmol) and L-proline (20.7 mg, 0.177 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 3 h before the

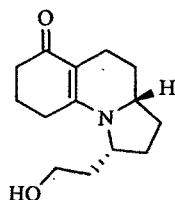
solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of ethyl acetate and hexanes (60:40) as eluent to give a colorless oil (342 mg, 91%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 10.25 (s(br), 1H), 7.39-7.28 (m, 5H), 5.16 (AB quartet, 2H), 4.16-4.02 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 1H), 2.61-2.34 (m, 5H), 2.31-2.11 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.84-1.50 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 199.5 (s), 173.9 (s), 171.0 (s), 156.4 (s), 136.2 (s), 128.4 (d), 128.4 (d), 127.8 (d), 114.8 (s), 67.4 (t), 66.5 (t), 61.9 (t), 58.7 (d), 56.1 (d), 35.8 (t), 34.9 (t), 30.4 (d), 29.9 (d), 29.6 (d), 20.8 (t), 20.7 (q), 18.8 (t). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3495-3083 (br), 3027, 2960, 2881, 1735, 1698, 1409, 1353, 1237, 1106, 1027. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 452 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 430 ( $\text{MH}^+$ , 10). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}$  : 452.2044, found: 452.2058.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +11.

#### Tricycle (658)



Diketone **657** (330 mg, 0.769 mmol) was dissolved in methanol (30 mL) at room temperature. 5% Pd/C (100 mg) was added and the solution was degassed with argon for 10 min. Argon was replaced by hydrogen and the latter was bubbled in the solution for several seconds. The solution was stirred under hydrogen for 1 h and argon was bubbled in the solution for another 10 min. The reaction mixture was filtered over Celite® and the filter cake was washed with methanol. The solvent was removed under reduced pressure to yield the crude which was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of methanol and ethyl acetate (10:90) as eluent to give a colorless oil (128 mg, 60%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.15-3.97 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.32-3.17 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.47-2.24 (m, 3H), 2.21-1.75 (m, 7H), 2.07 (s, 3H), 1.71-1.50 (m, 3H), 1.29-1.09 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 193.7 (s), 170.8 (s), 158.3 (s), 107.2 (s), 61.6 (t), 59.1 (d), 55.5 (d), 36.1 (t), 34.6 (t), 29.4 (t), 28.8 (t), 28.2 (t), 27.0 (t), 21.8 (t), 21.2 (t), 20.8 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2945, 2877, 1739, 1608, 1432, 1233, 1185, 1050. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 316 ( $\text{MK}^+$ , 10), 300 ( $\text{MNa}^+$ , 100), 278 ( $\text{MH}^+$ , 50). **HRMS** calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$  : 300.1570, found: 300.1579.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -343.

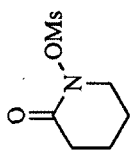
**(-)-Kishi's intermediate [(-)-598]**



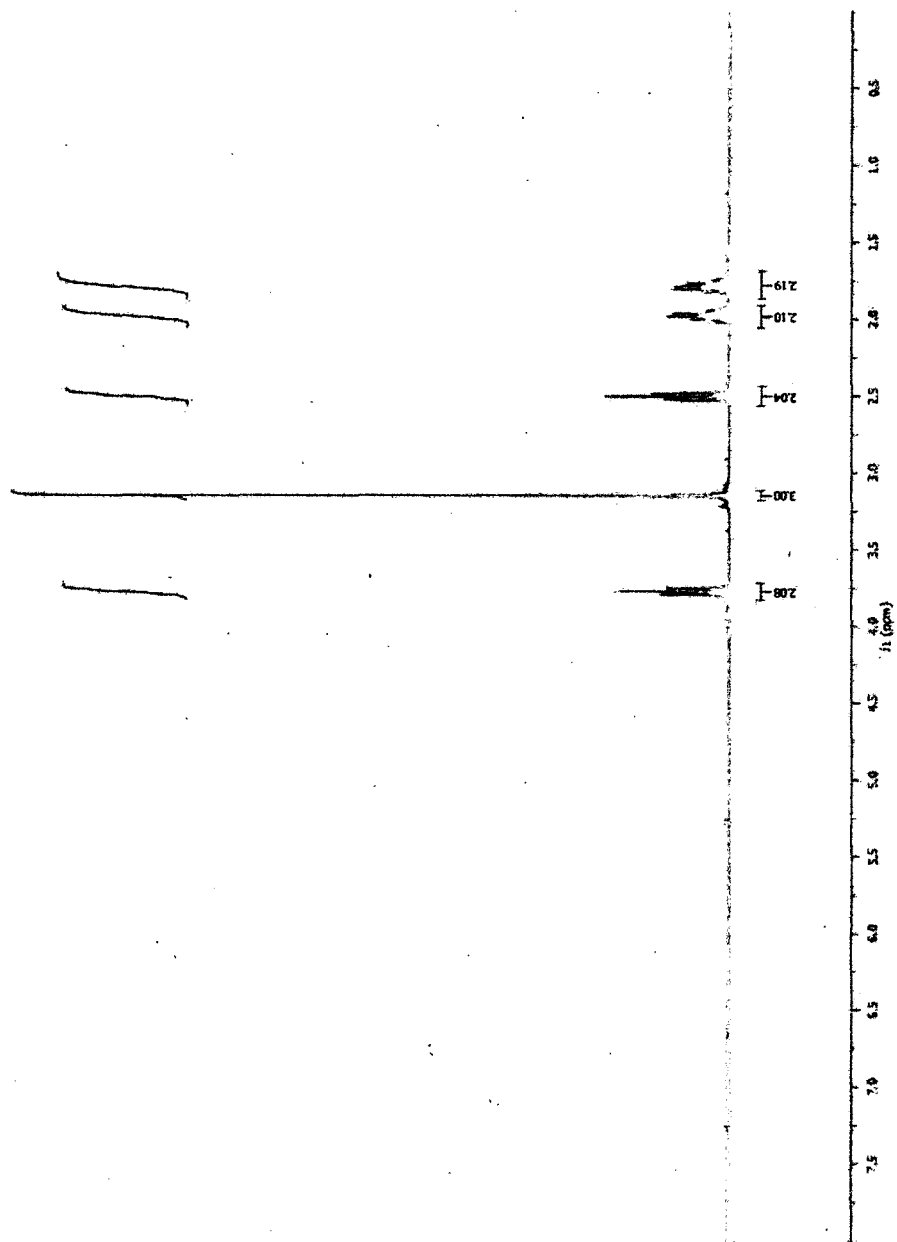
To a solution of tricycle **658** (0.104 g, 0.375 mmol) in methanol (3 mL) was added  $K_2CO_3$  (0.153 g, 1.12 mmol). The reaction mixture was stirred 10 min at room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of methanol and ethyl acetate (15:85) as eluent to give a white solid (43 mg, 49%, 68% brsm).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.13-4.07 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.66 (ddd, 1H,  $J = 11.0, 9.1, 4.6$  Hz), 3.36-3.23 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.55-2.31 (m, 4H), 2.26-2.04 (m, 5H), 2.00-1.75 (m, 5H), 1.72-1.48 (m, 2H), 1.33-1.11 (m, 1H). LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 258 ( $MNa^+$ , 50), 236 ( $MH^+$ , 100). HRMS calculated for  $C_{14}H_{22}NO_2$ : 236.1645, found: 236.1653.  $[\alpha]_D^{20}$ : -422.

**ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS**

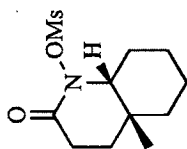
**N-Mesyloxylactam (186)**



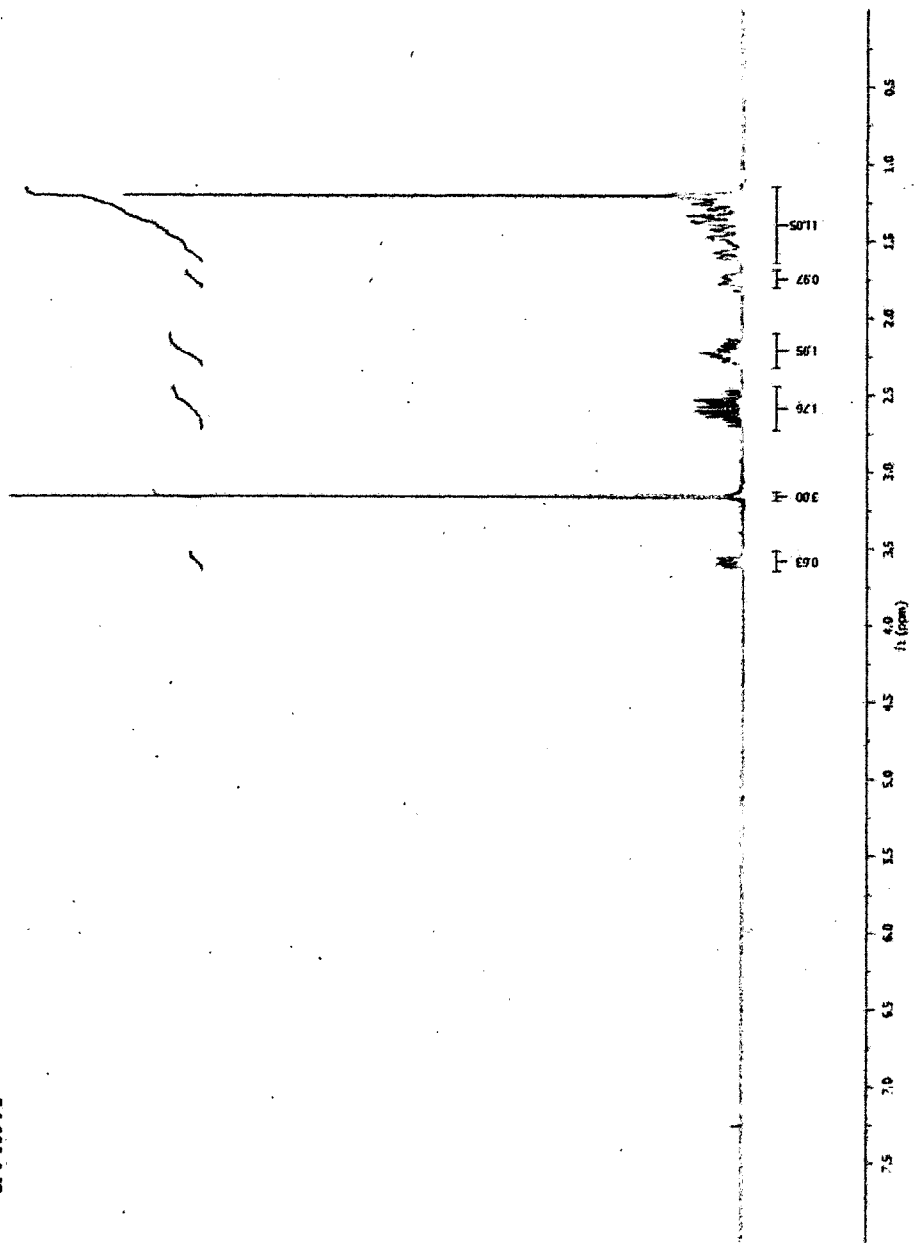
SP2-060-B2



***N*-Mesyloxylactam (224a)**

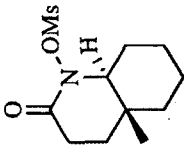


SP1-186-F2



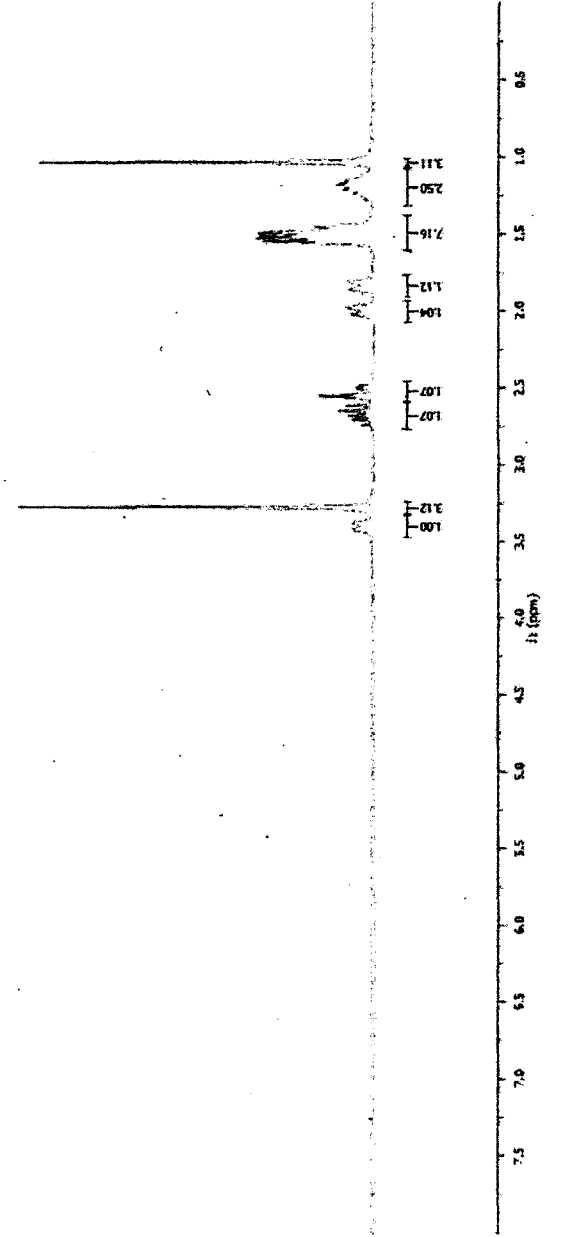


**N-Mesyloxylactam (224b)**

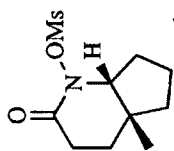


SPI-181-F2

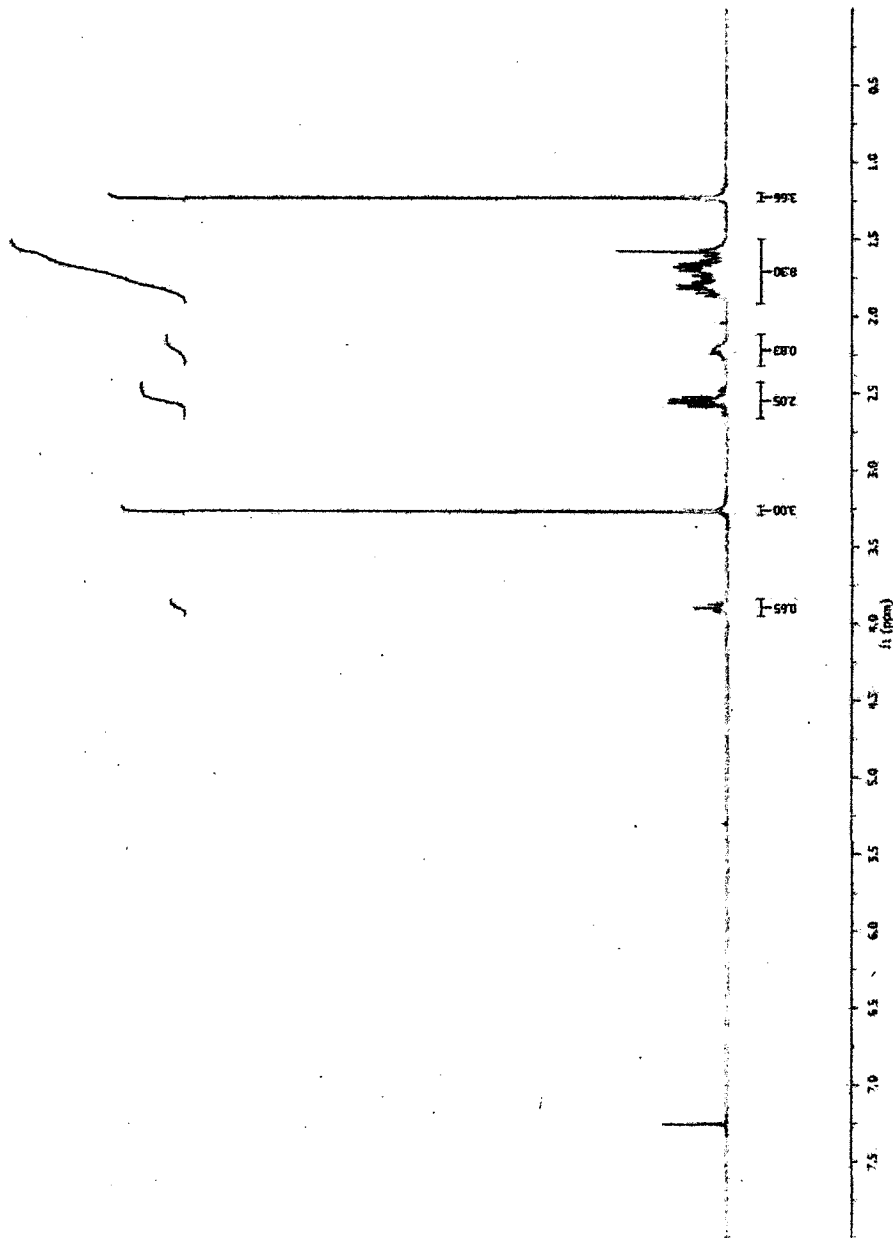
*Handwritten notes:*  
11  
11  
11  
11



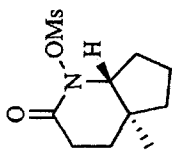
**N-Mesyloxylactam (225a)**



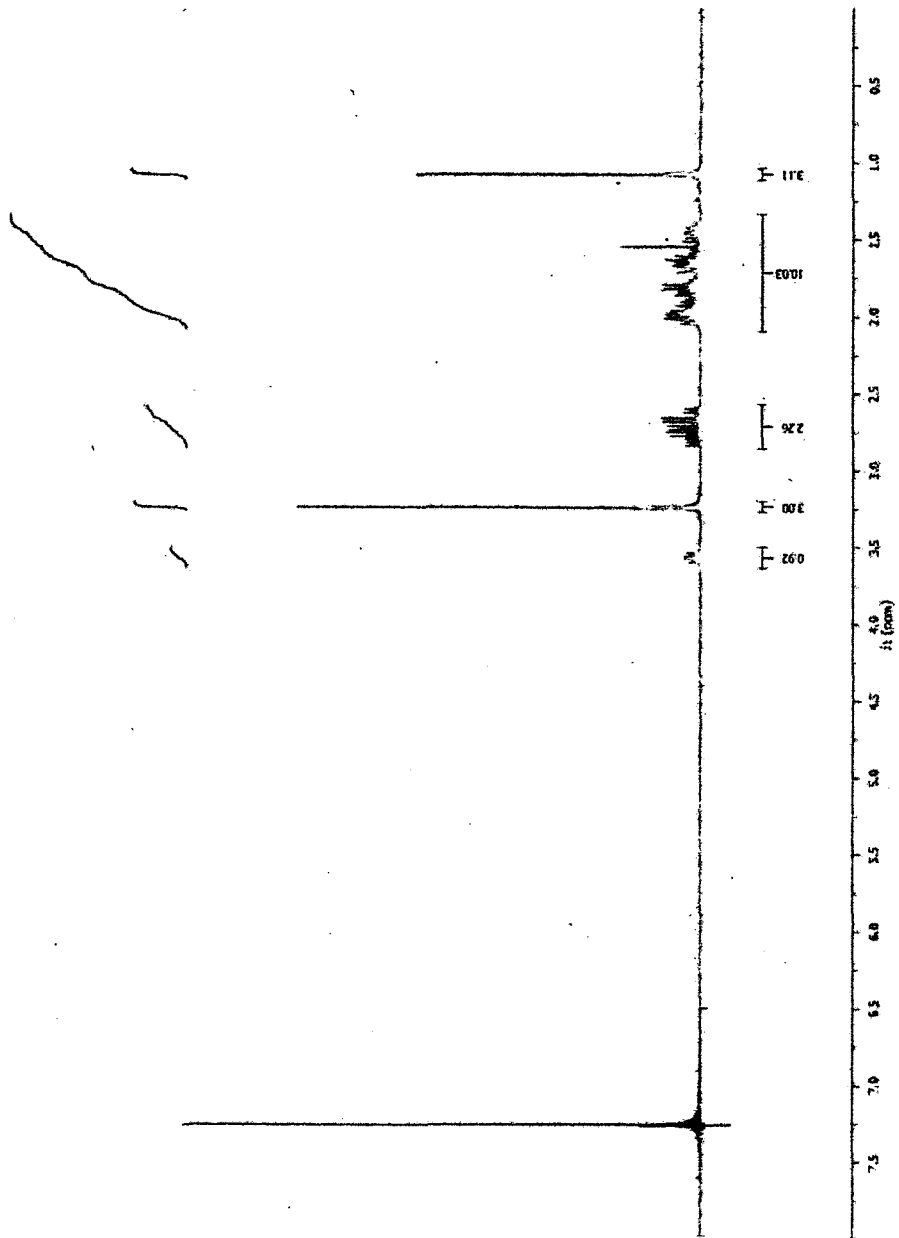
SXV-041-14



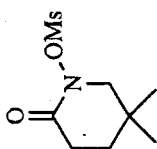
**N-Mesyloxylactam (225b)**



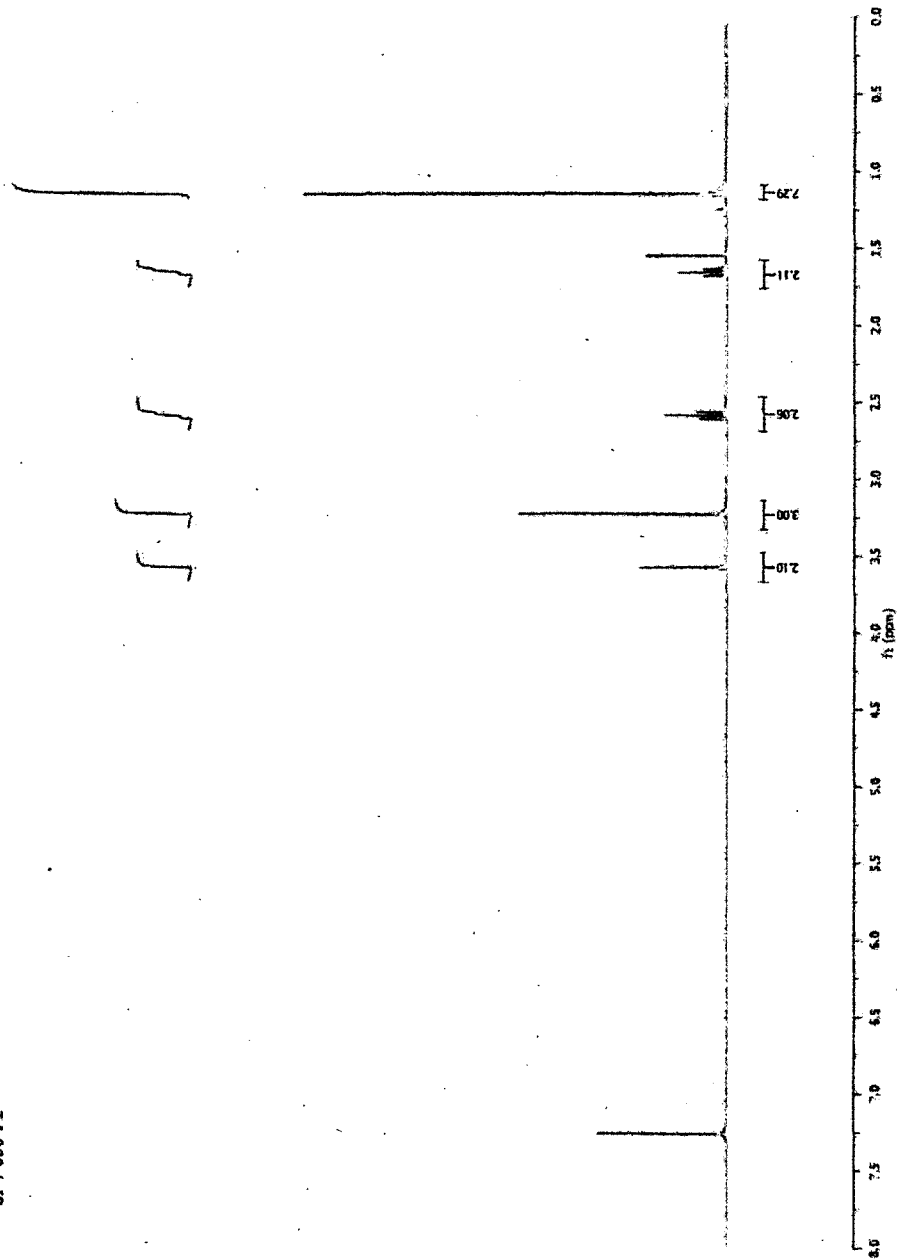
SN1-053-CC



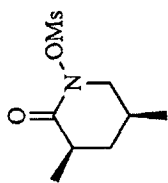
***N*-Mesyloxylactam (226)**



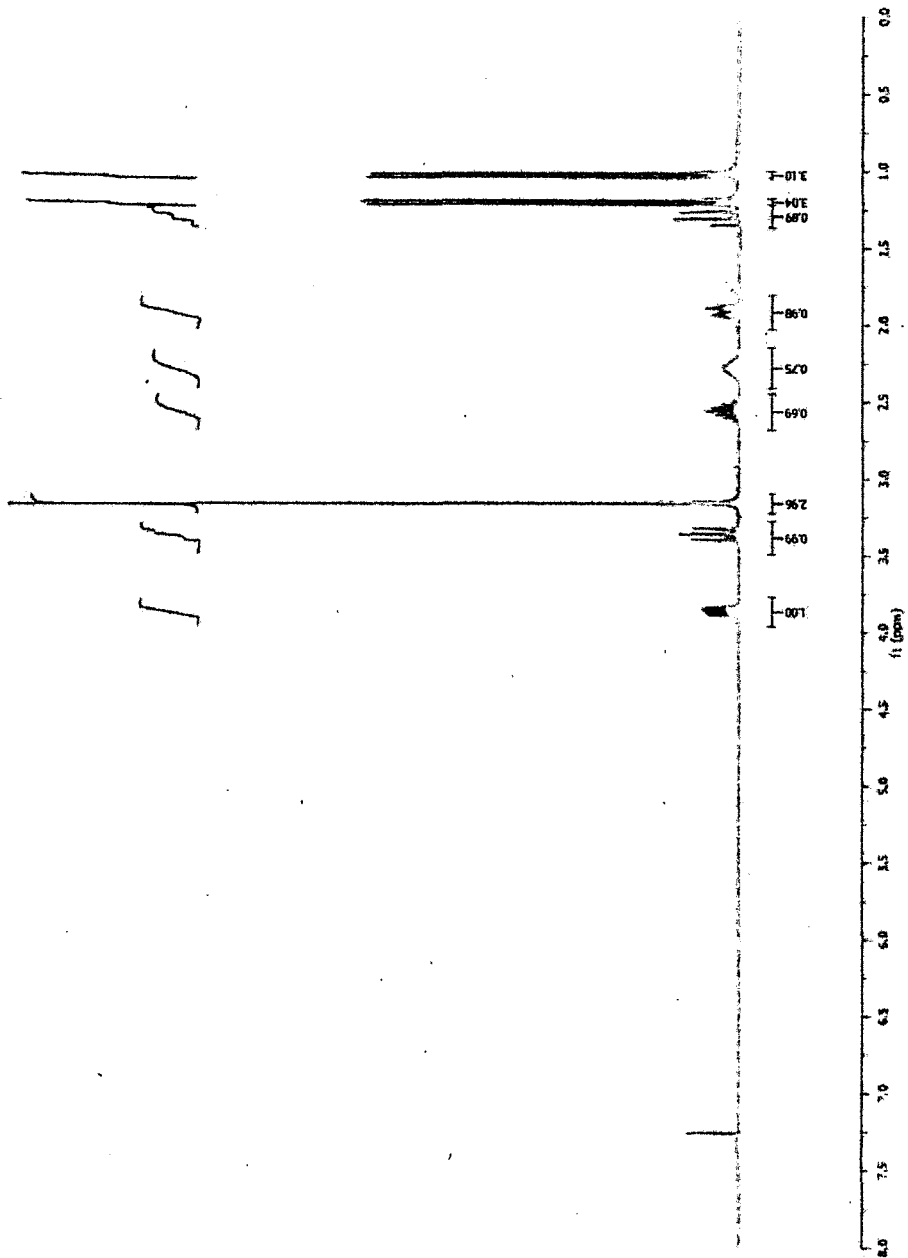
SP4-030-F2



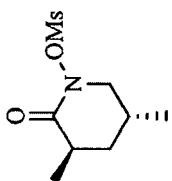
***N*-Mesyloxylactam (227a)**



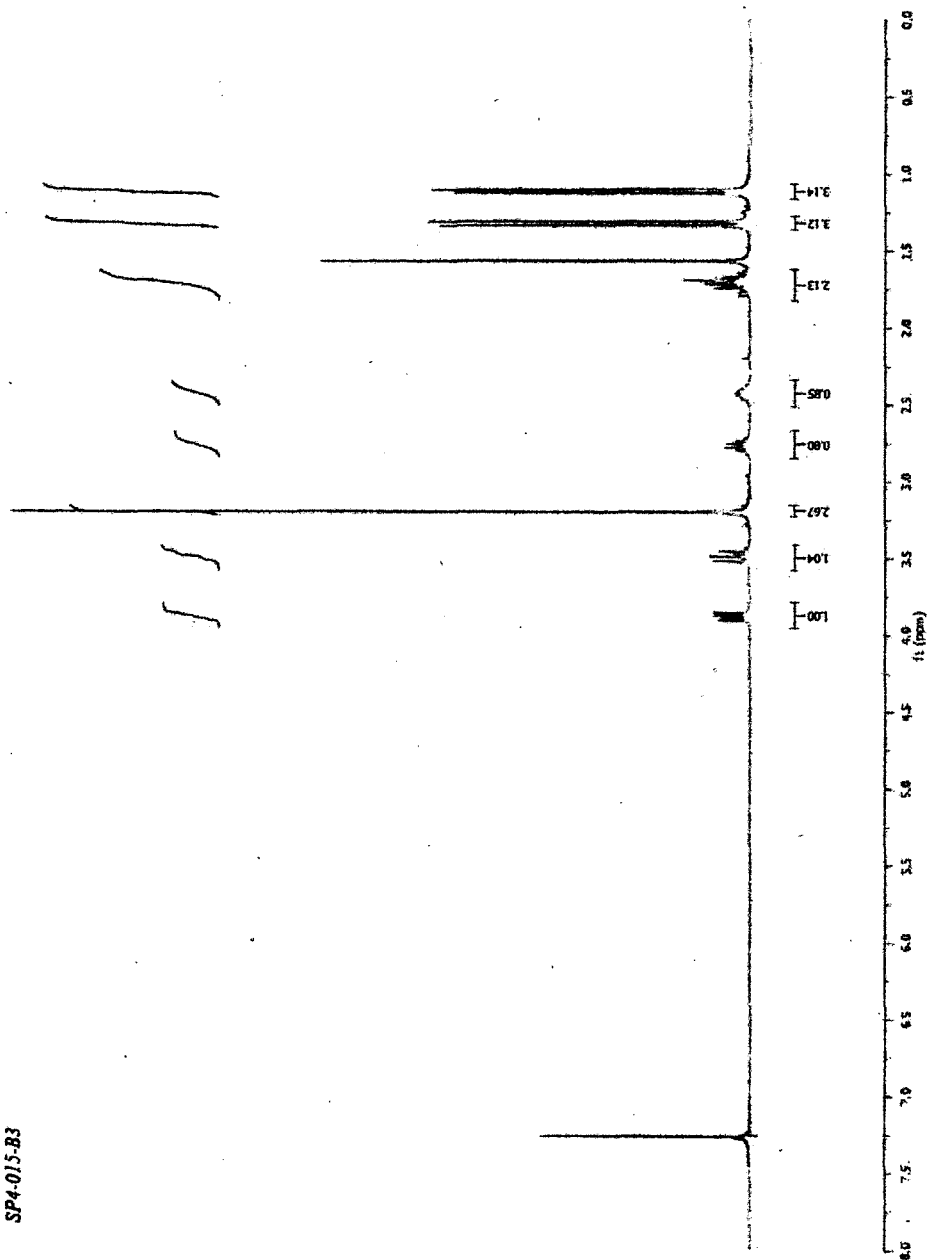
SP3-200-G1



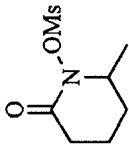
***N*-Mesyloxylactam (227b)**



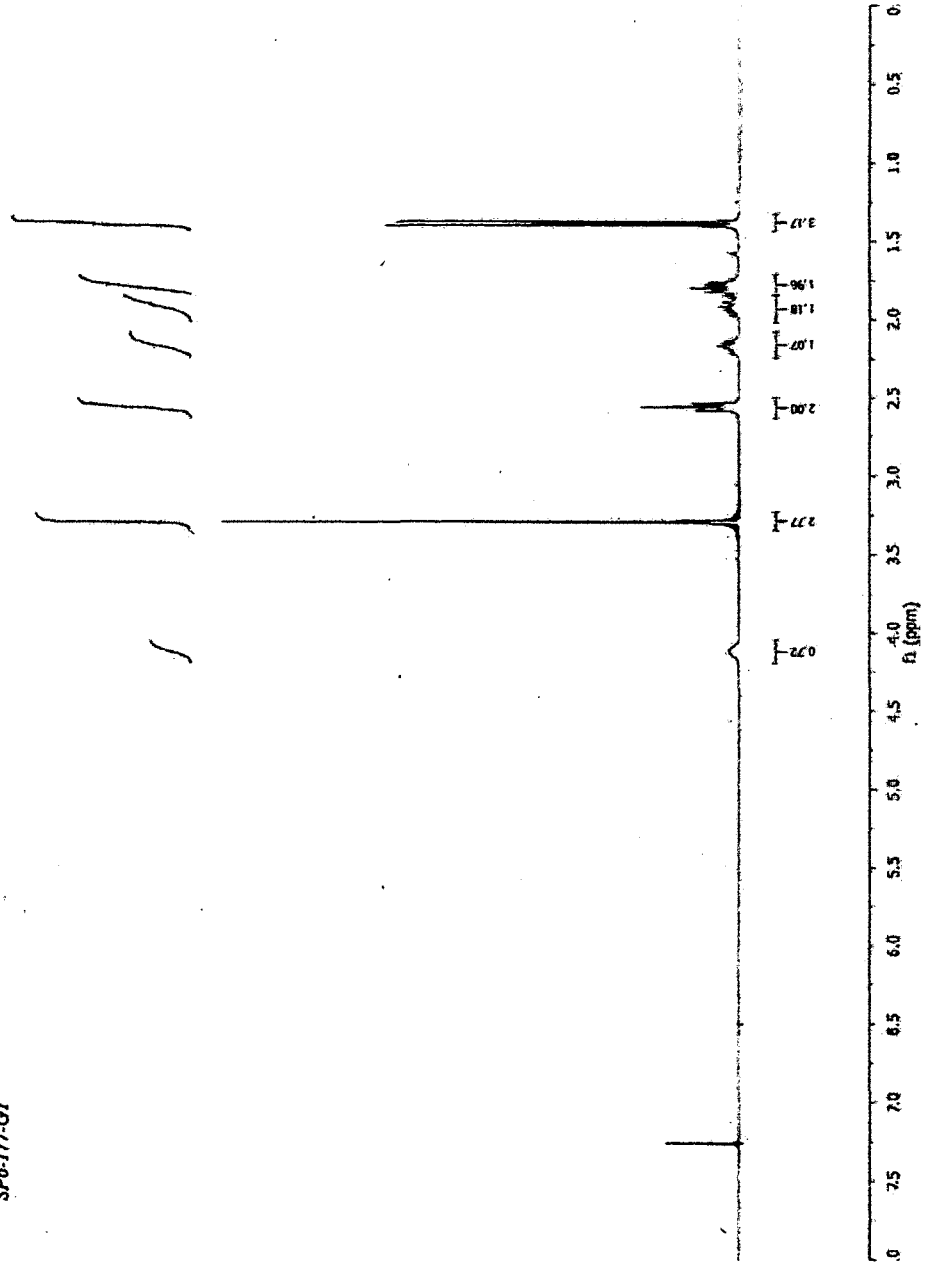
SP4-015-B3



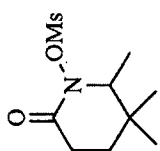
**N-Mesyloxylactam (230)**



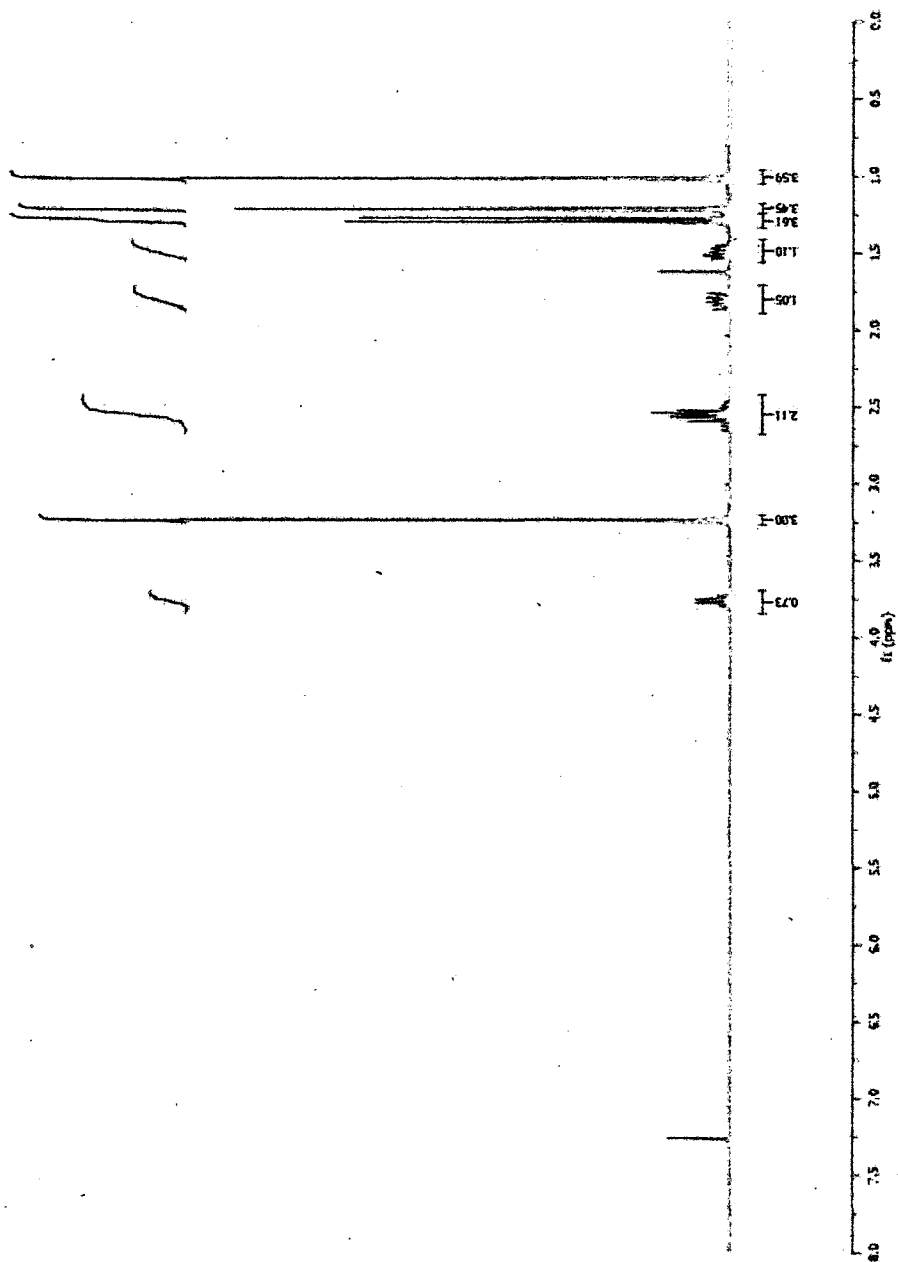
SP6-177-Q1



**N-Mesyloxylactam (231)**

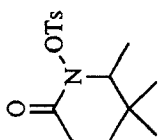


SP5-037-G1

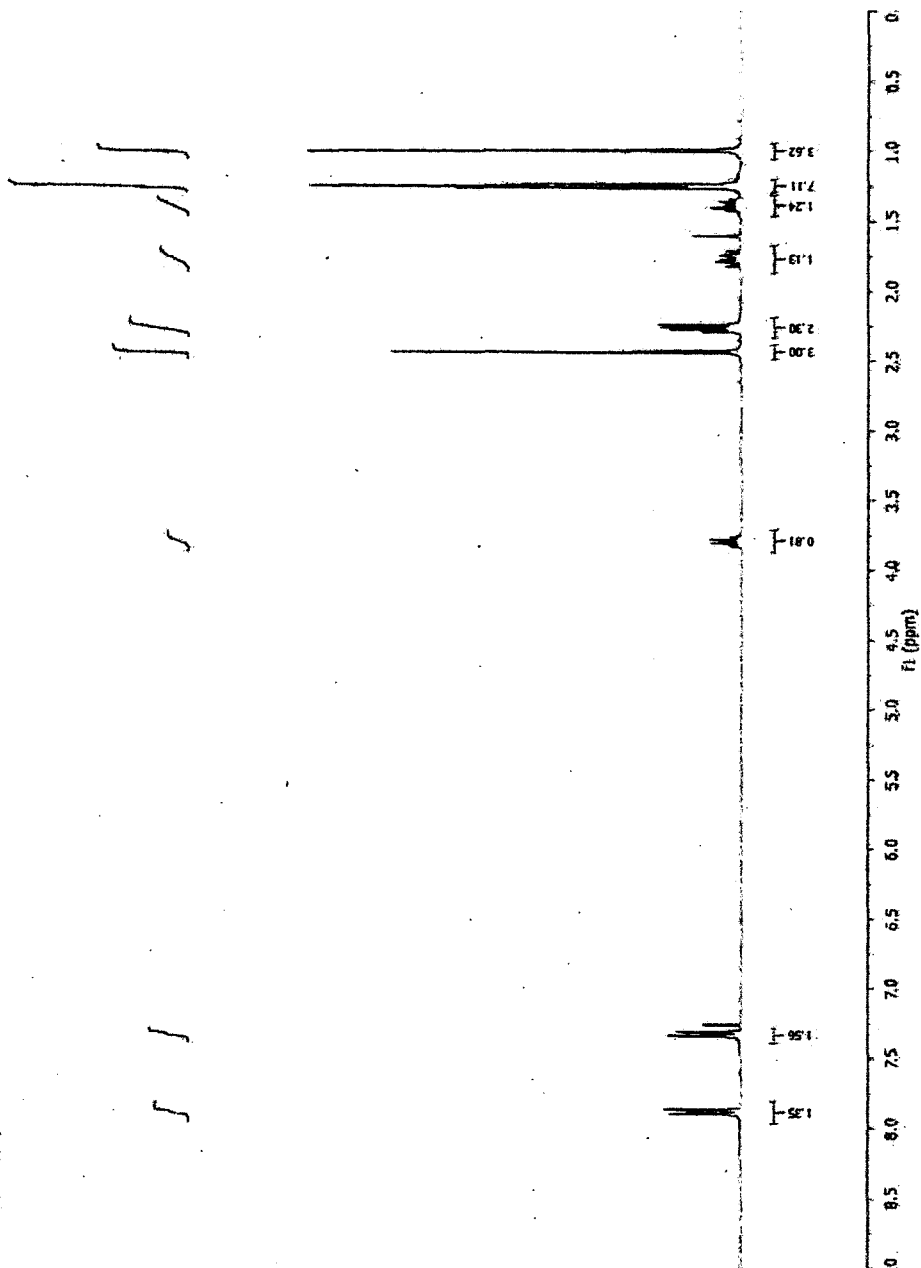




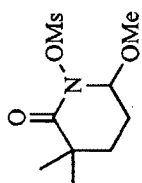
**N-Tosyloxylactam (213b)**



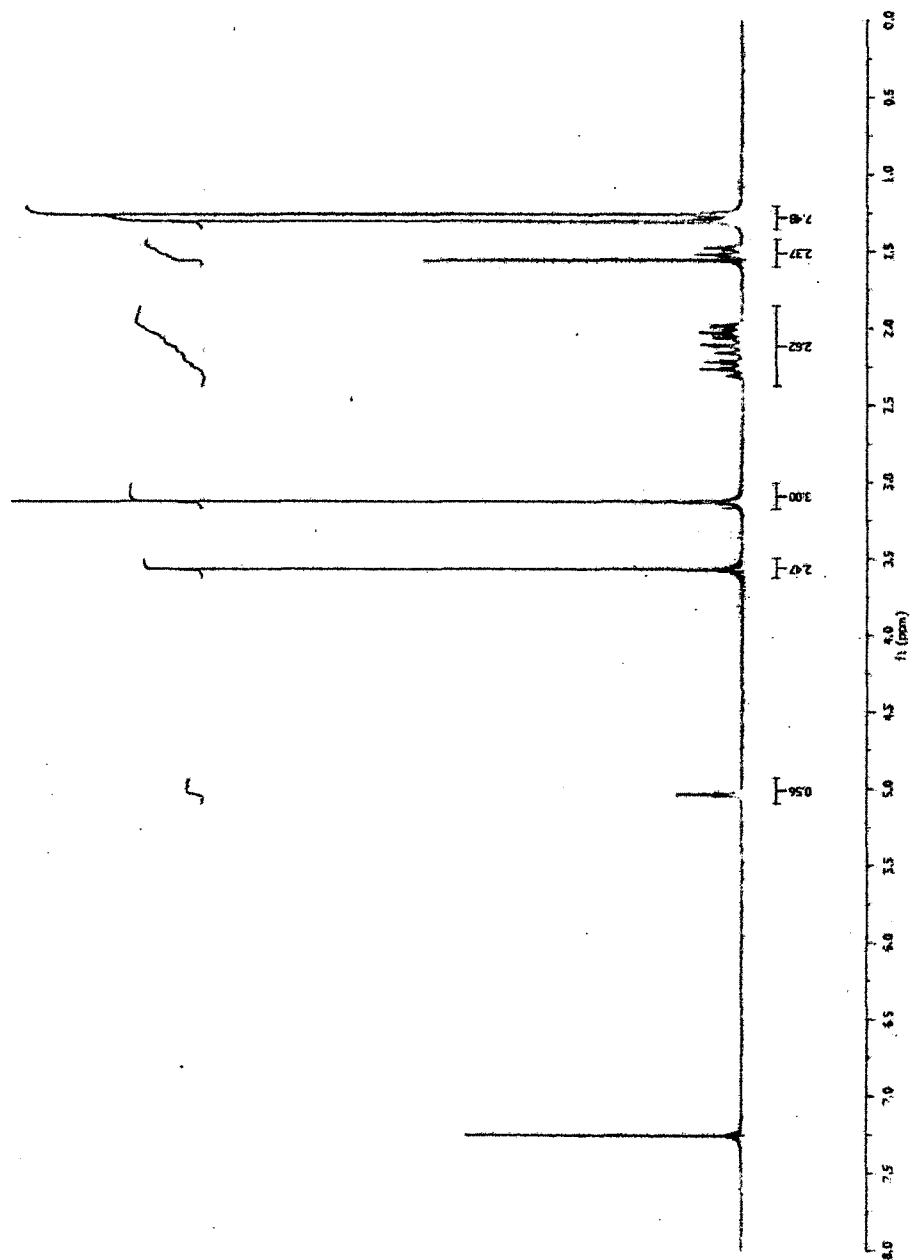
SP5-160-C2



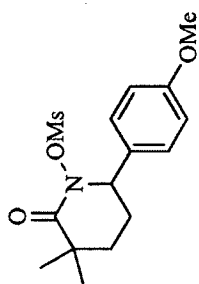
**N-Mesyloxylactam (232)**



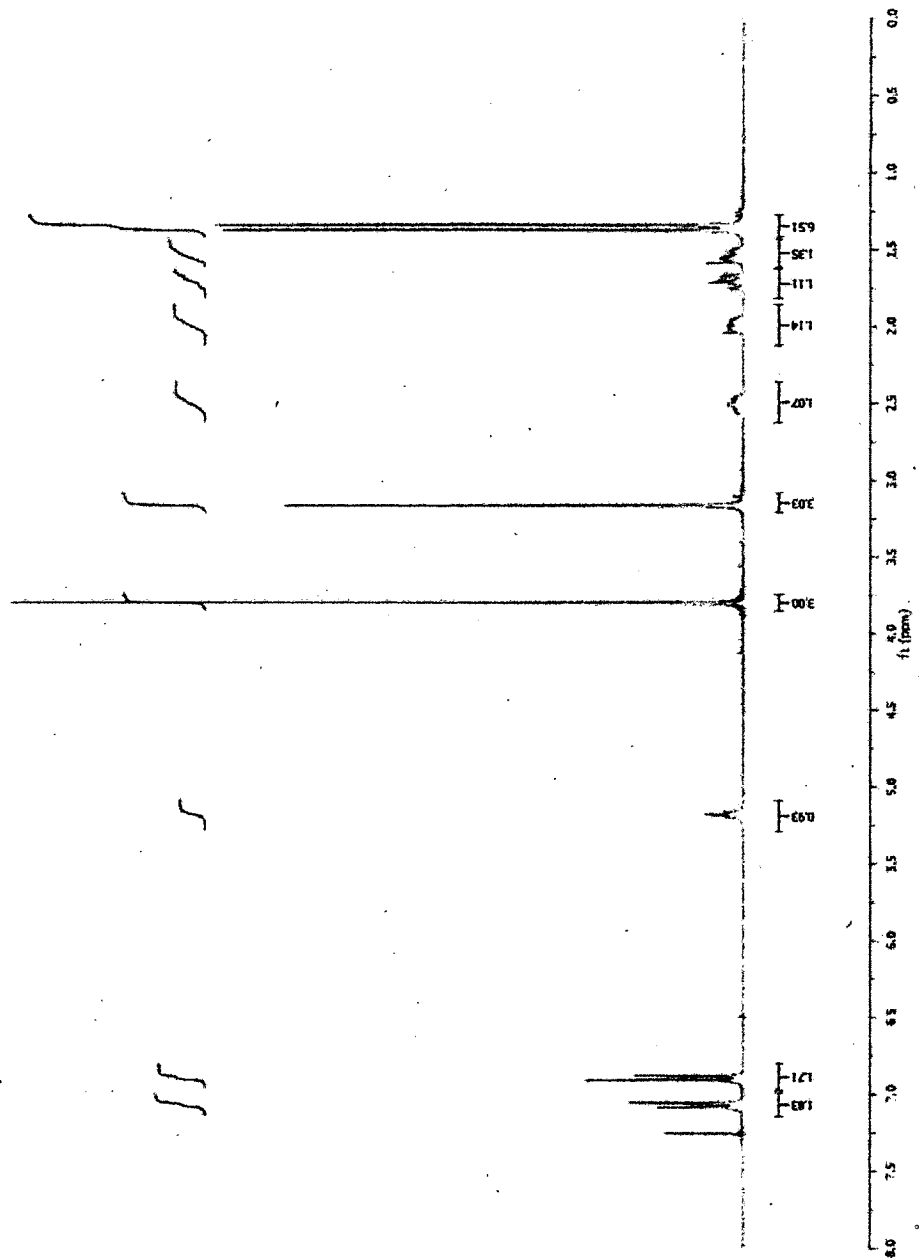
SP4-007-F1



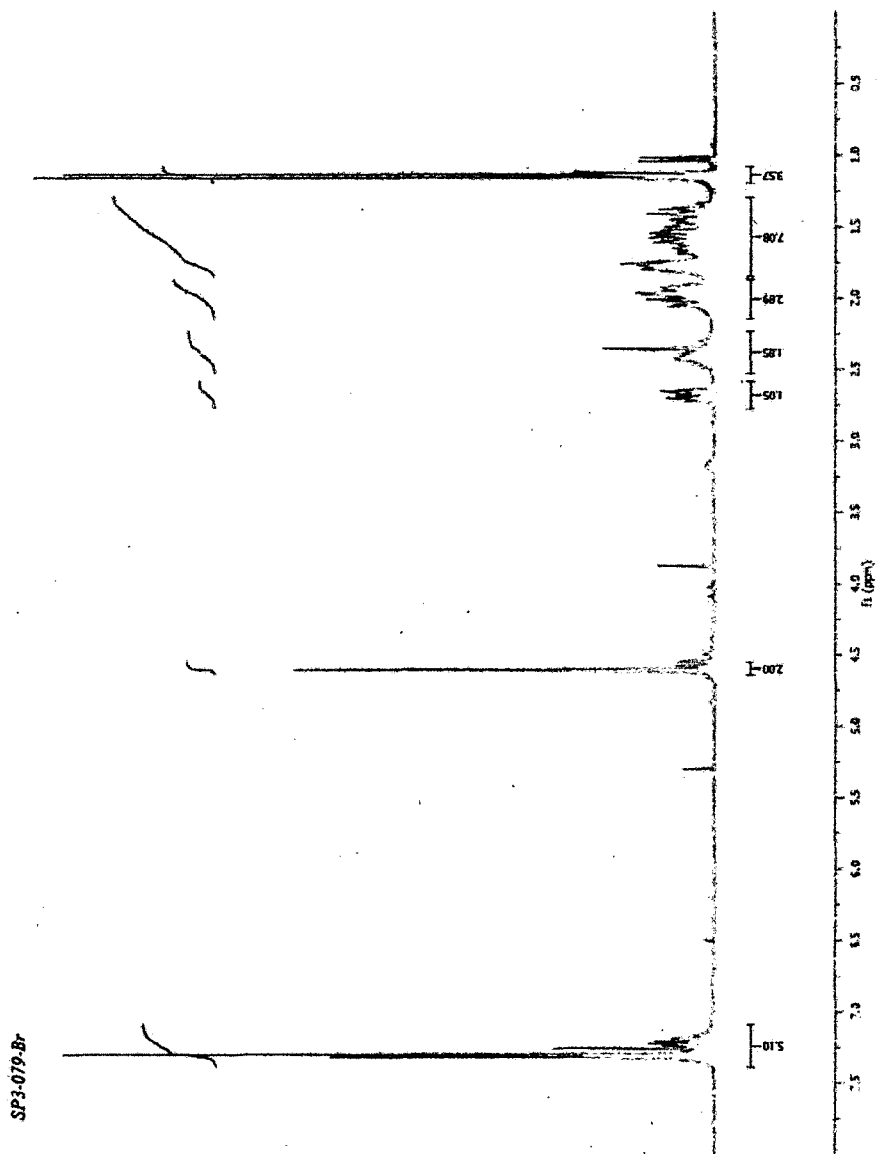
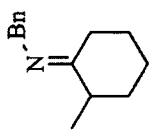
***N*-Mesyloxylactam (233)**



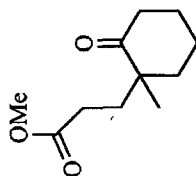
SP4-122-F1



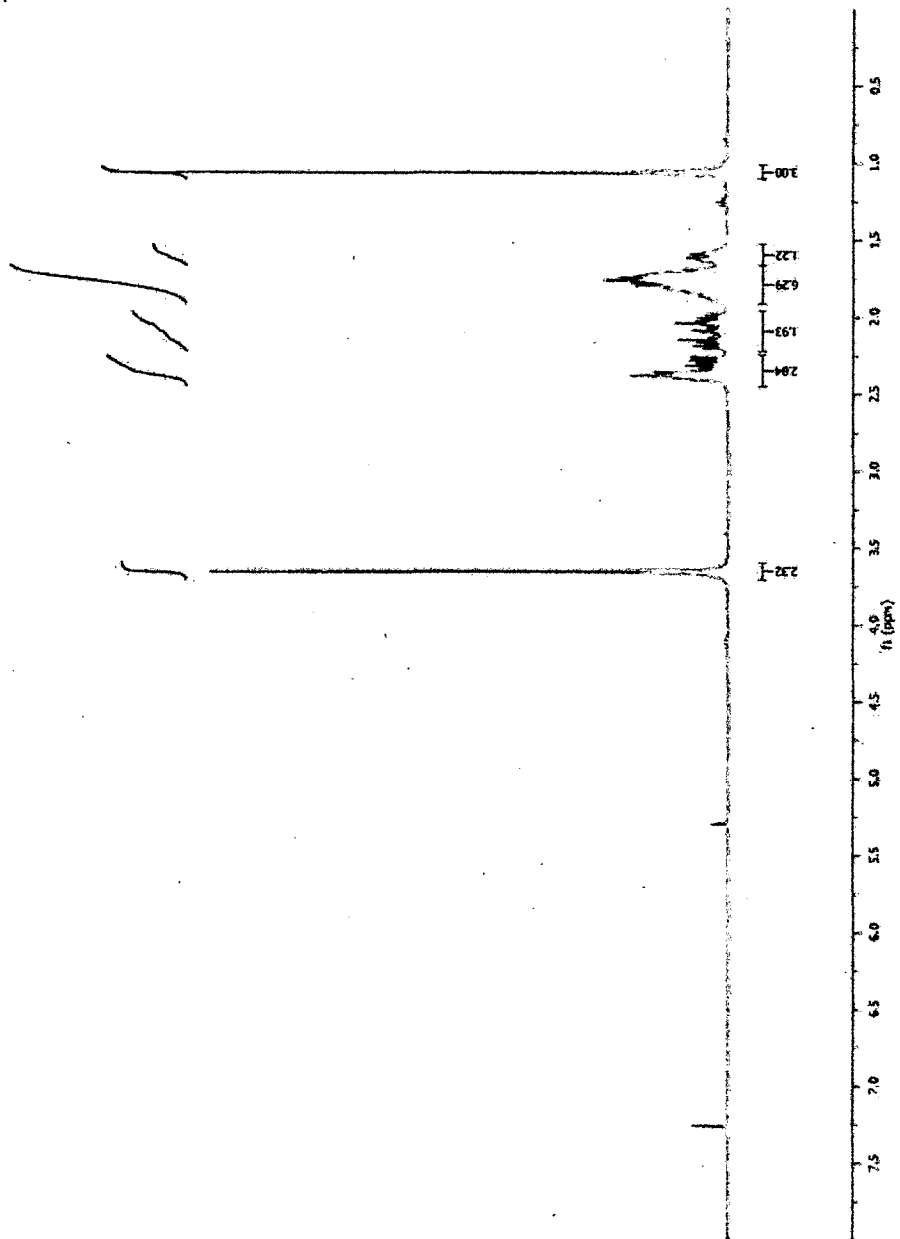
Imine (235)



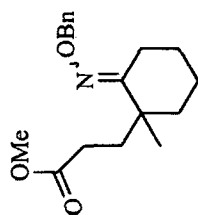
Ketone (236)



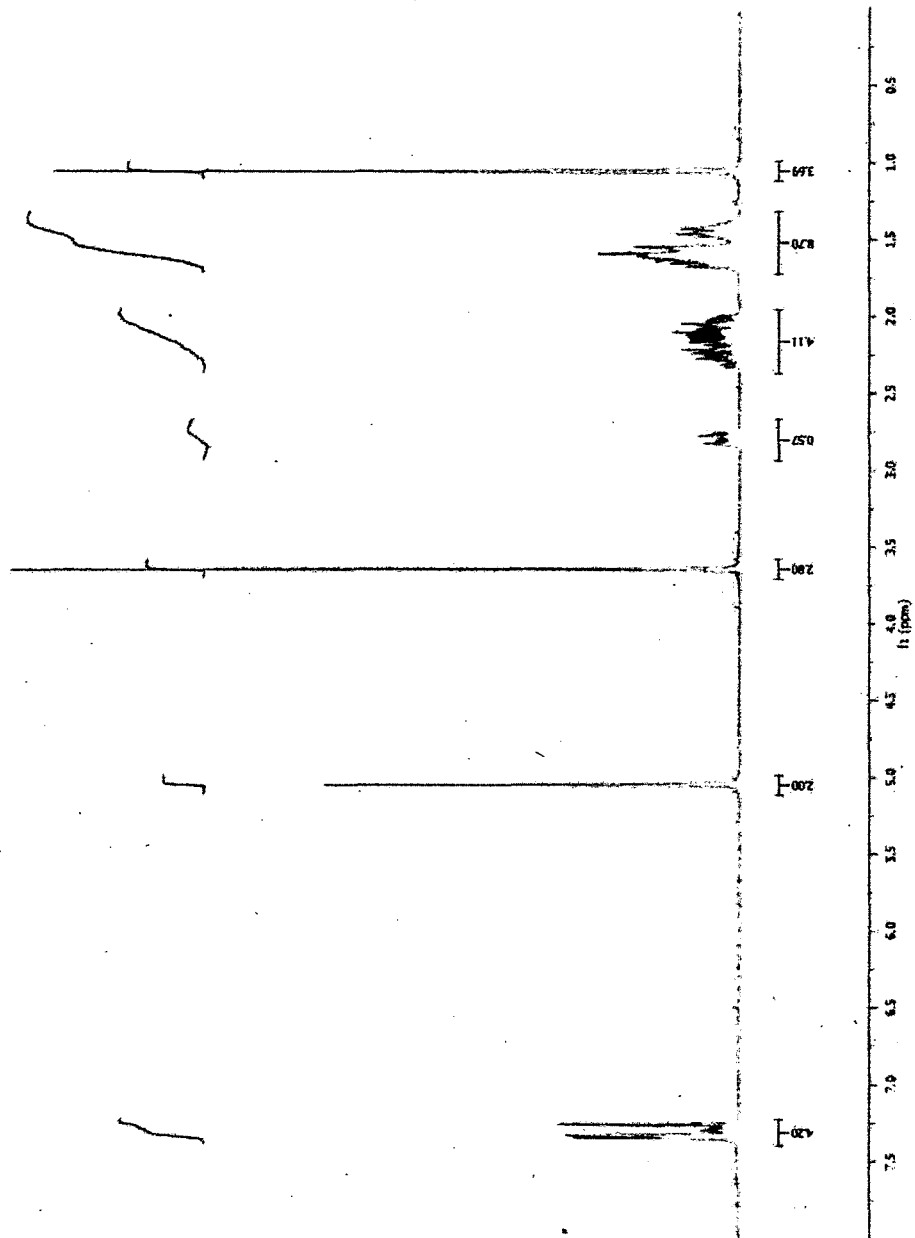
SP3-080.F4



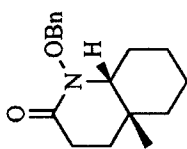
Oxime (237)



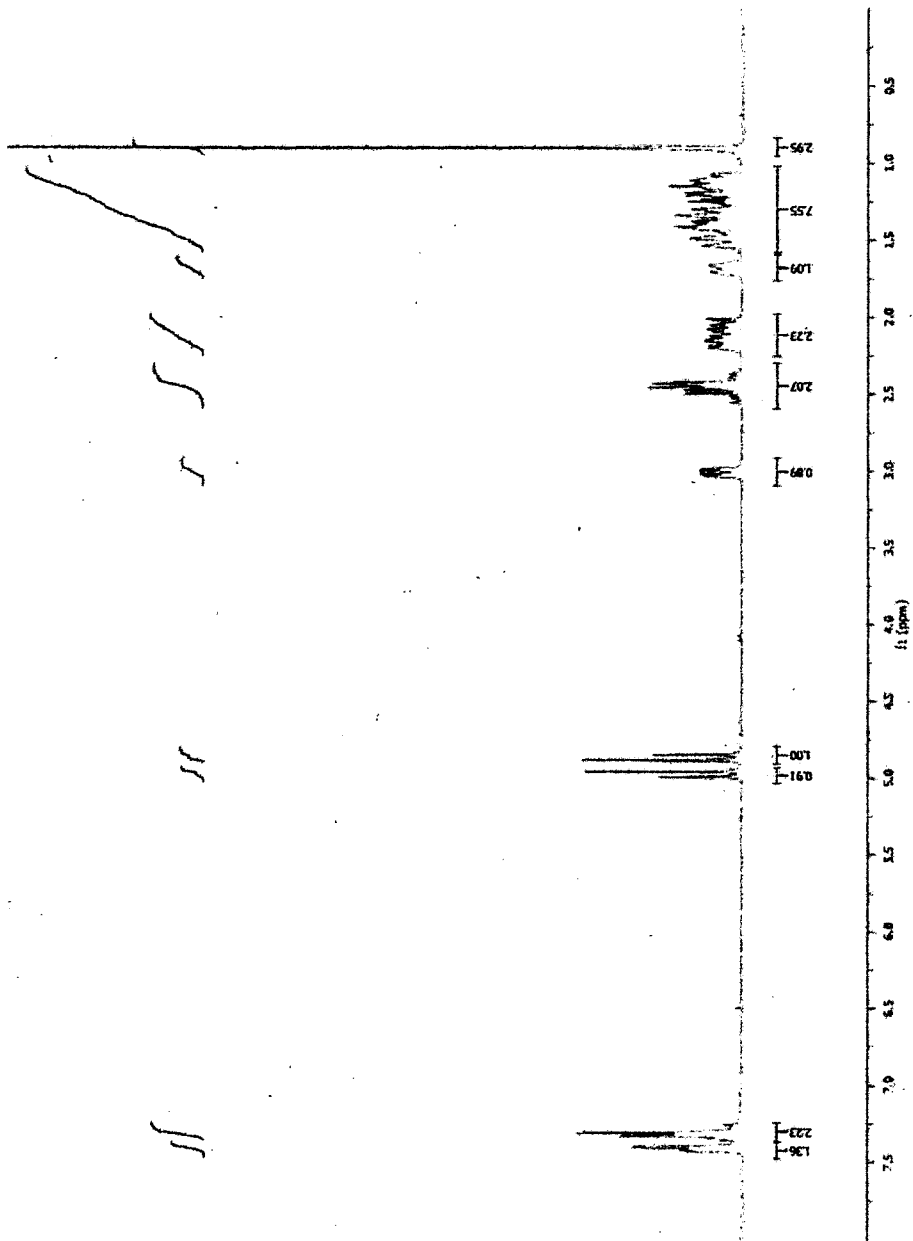
SP3-091-FC



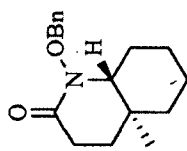
**N-Benzyloxylactam (238a)**



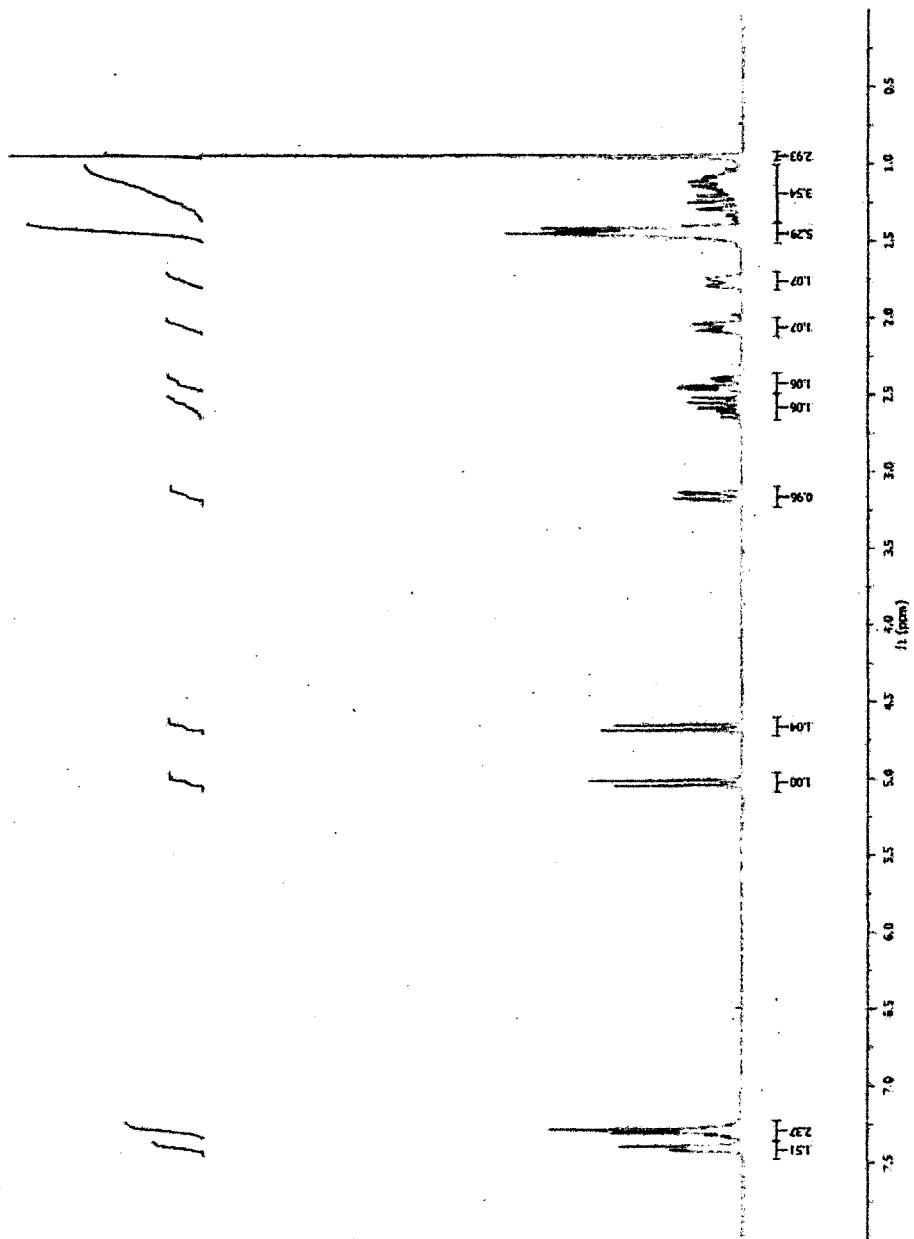
SPI-175-L3



**N-Benzyloxylactam (238b)**

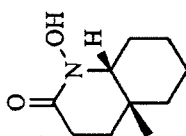


SPI-175-K2

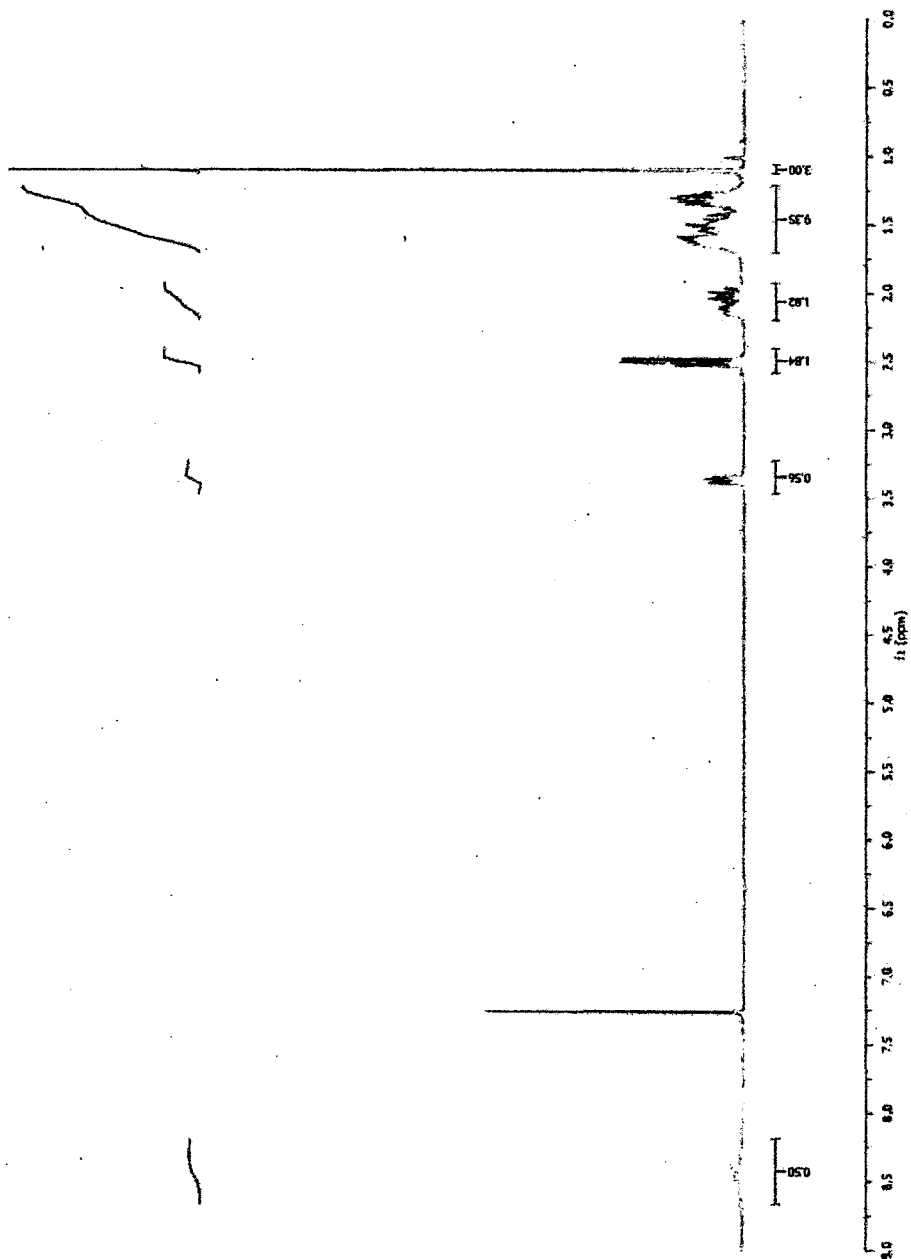




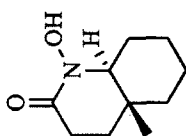
Hydroxamic acid (240a)



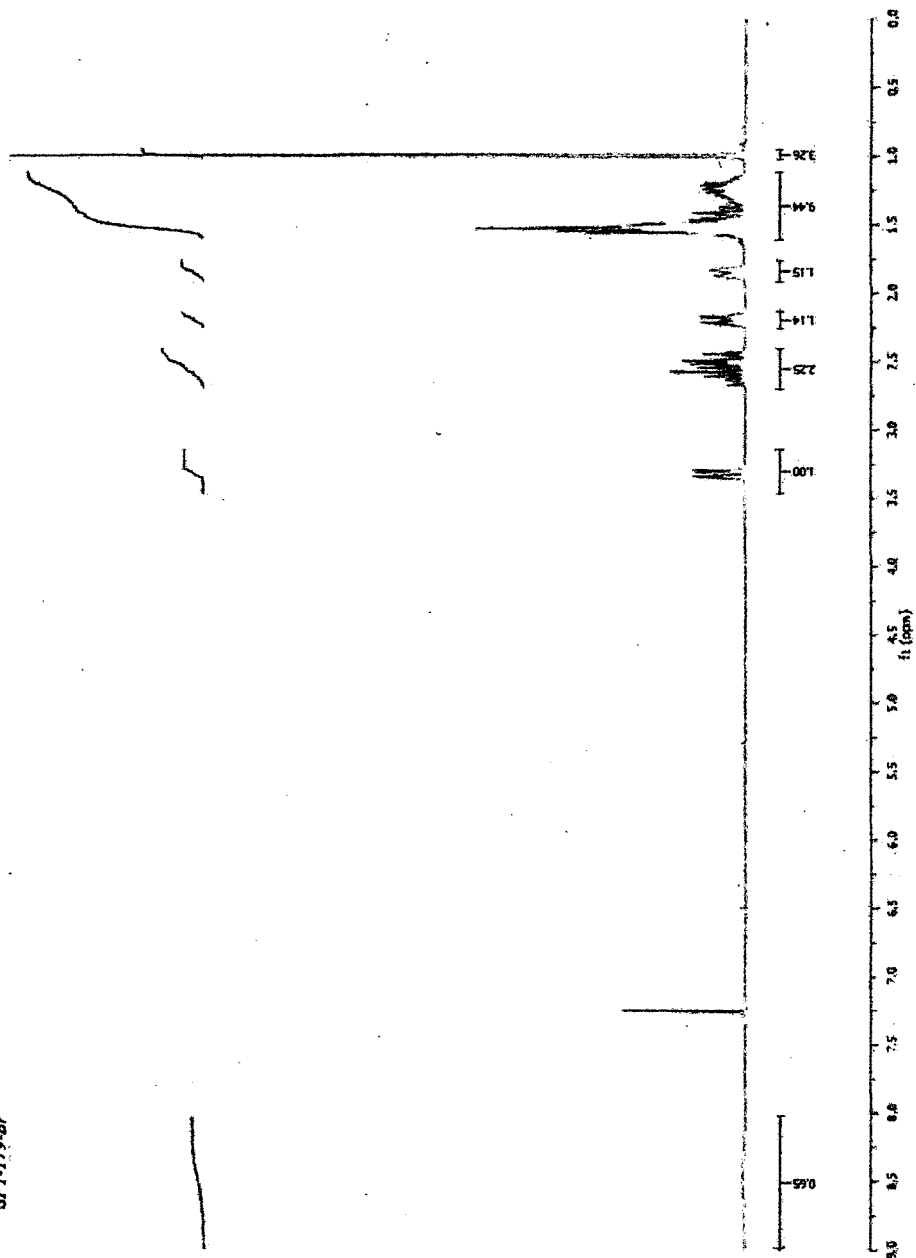
SPI-156-B\*



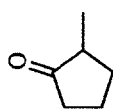
Hydroxamic acid (240b)



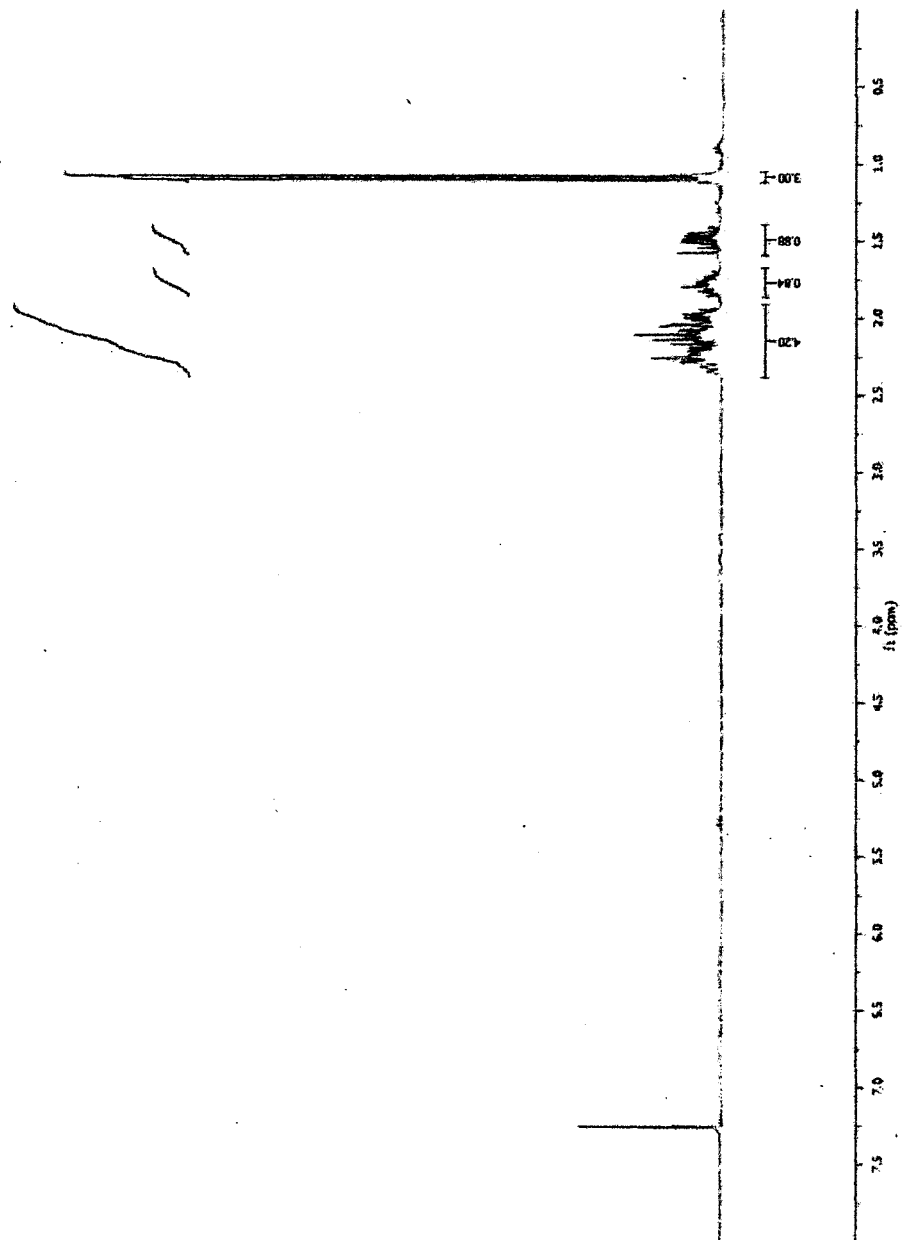
SPI-179-Br



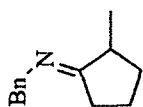
2-Methylcyclopentanone (242)



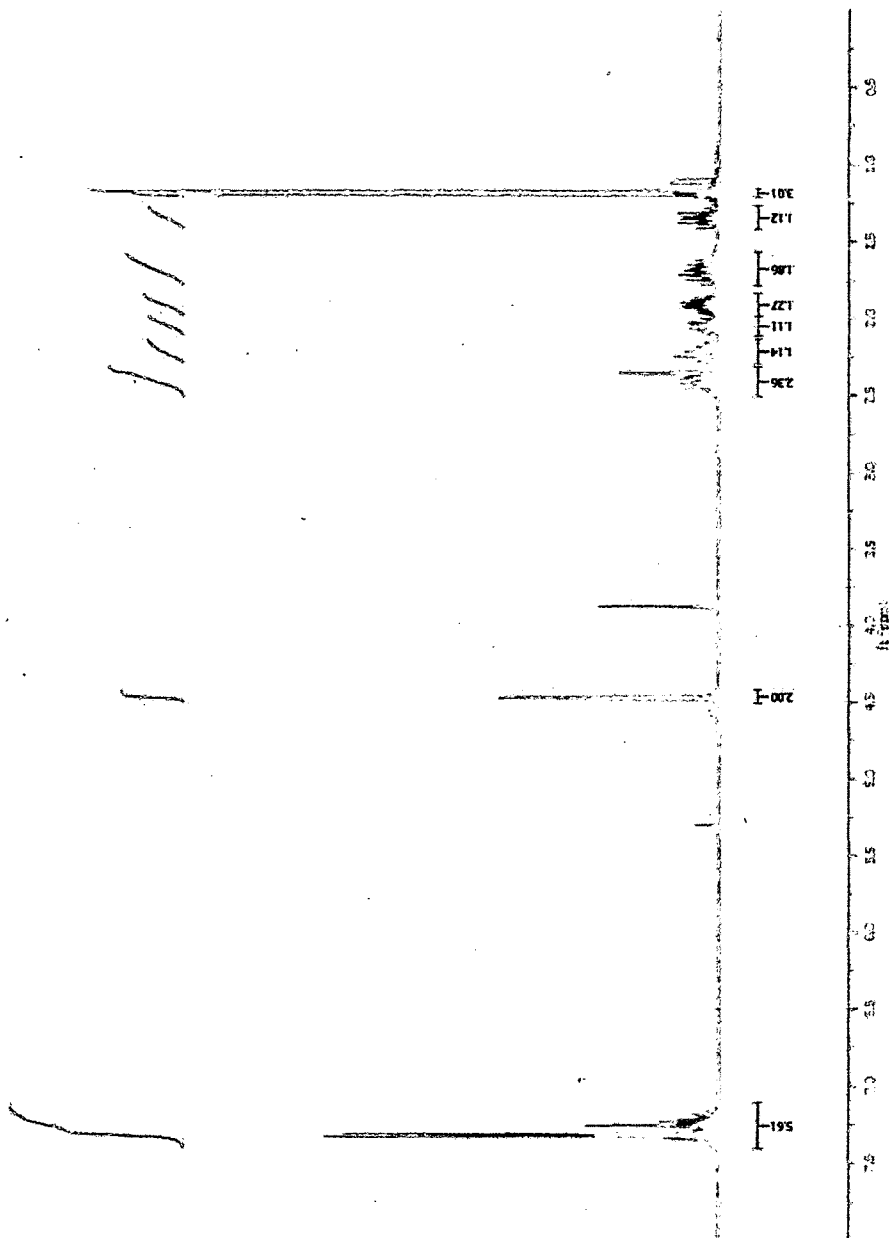
SP3-087-F3



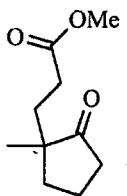
Imine (243)



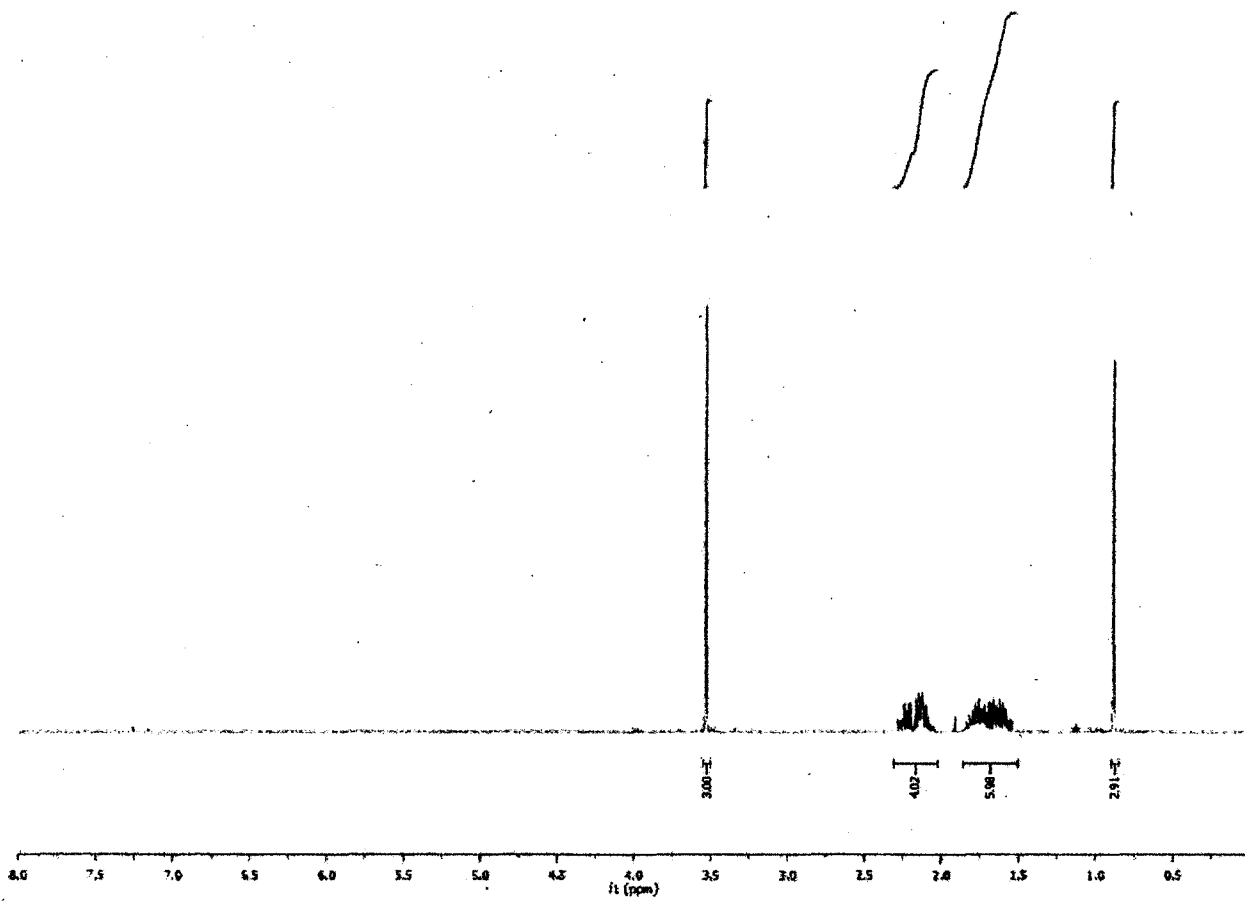
SF3-090-B2



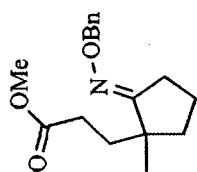
Ketone (244)



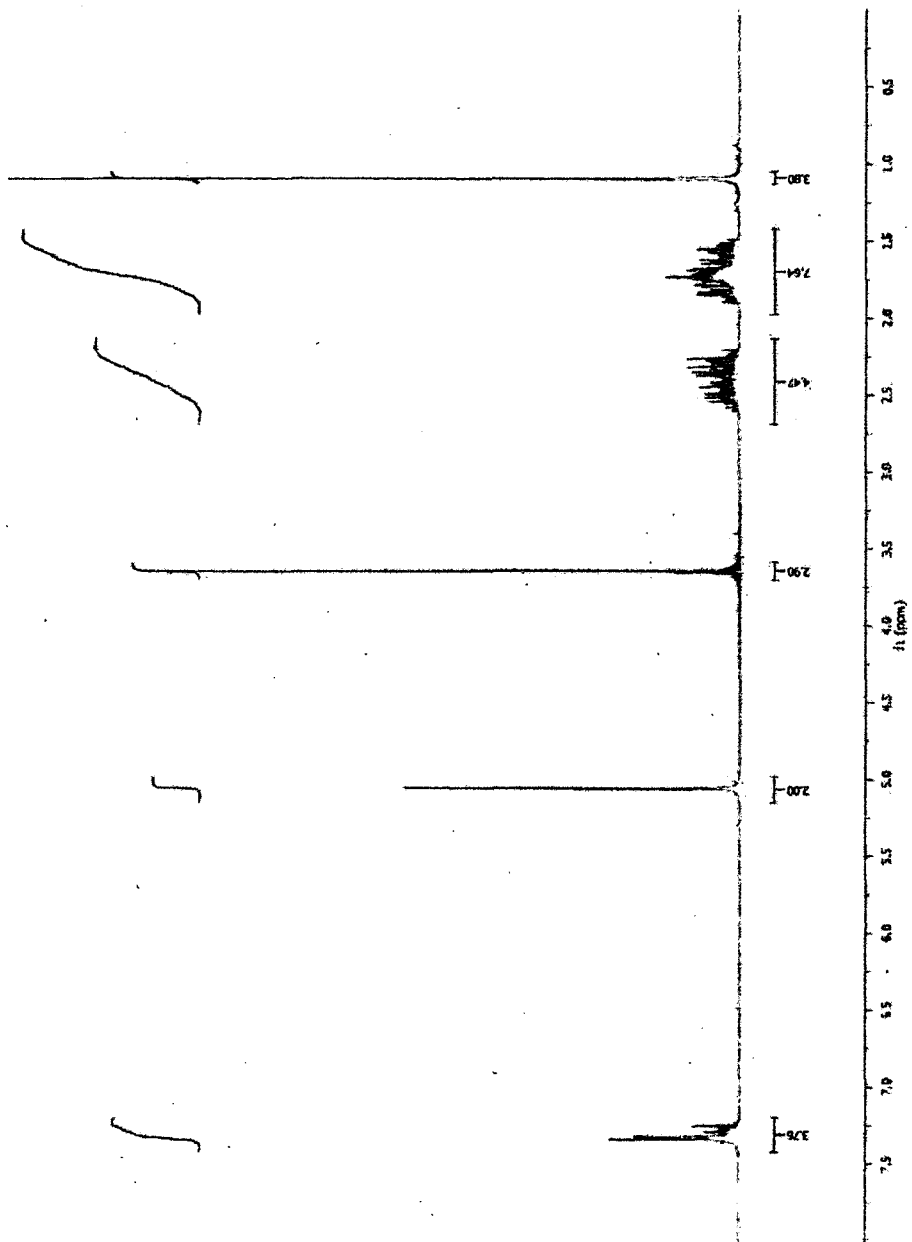
SP3-092-C1



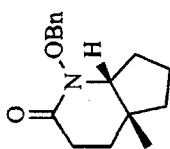
Oxime (245)



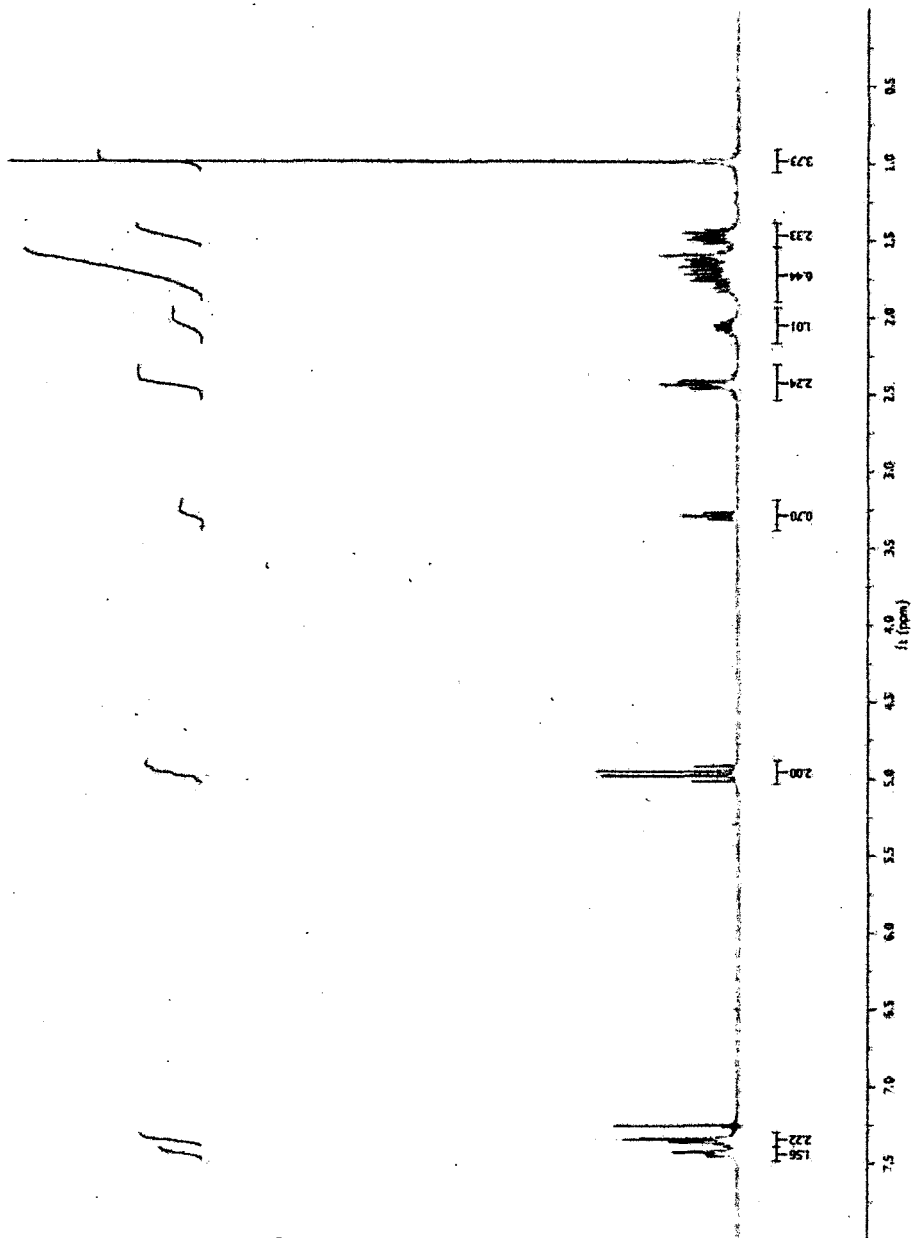
SNV-047-F1



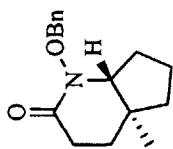
**N-Benzyloxylactam (246a)**



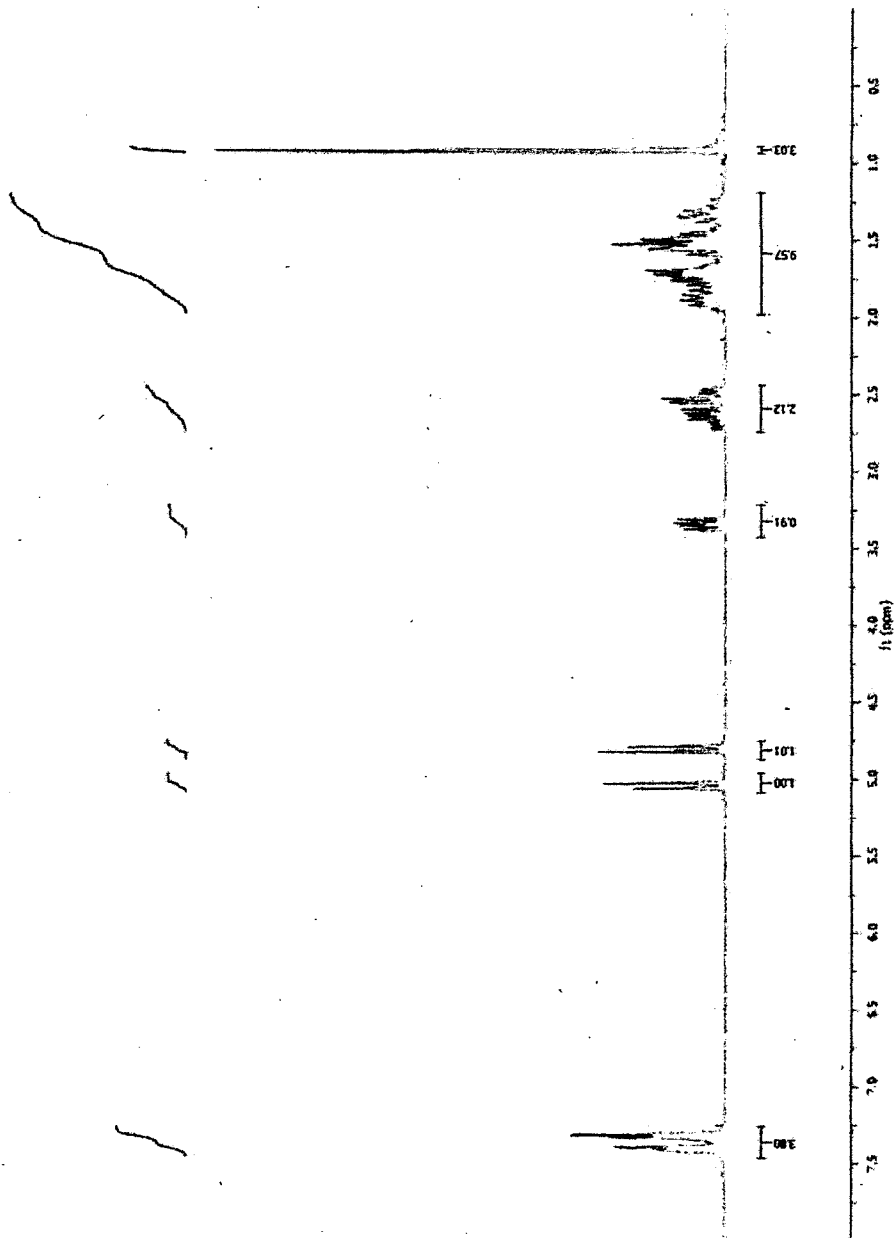
SN1-034-D2



**N-Benzyloxylactam (246b)**

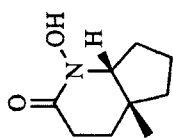


SNI-037-13

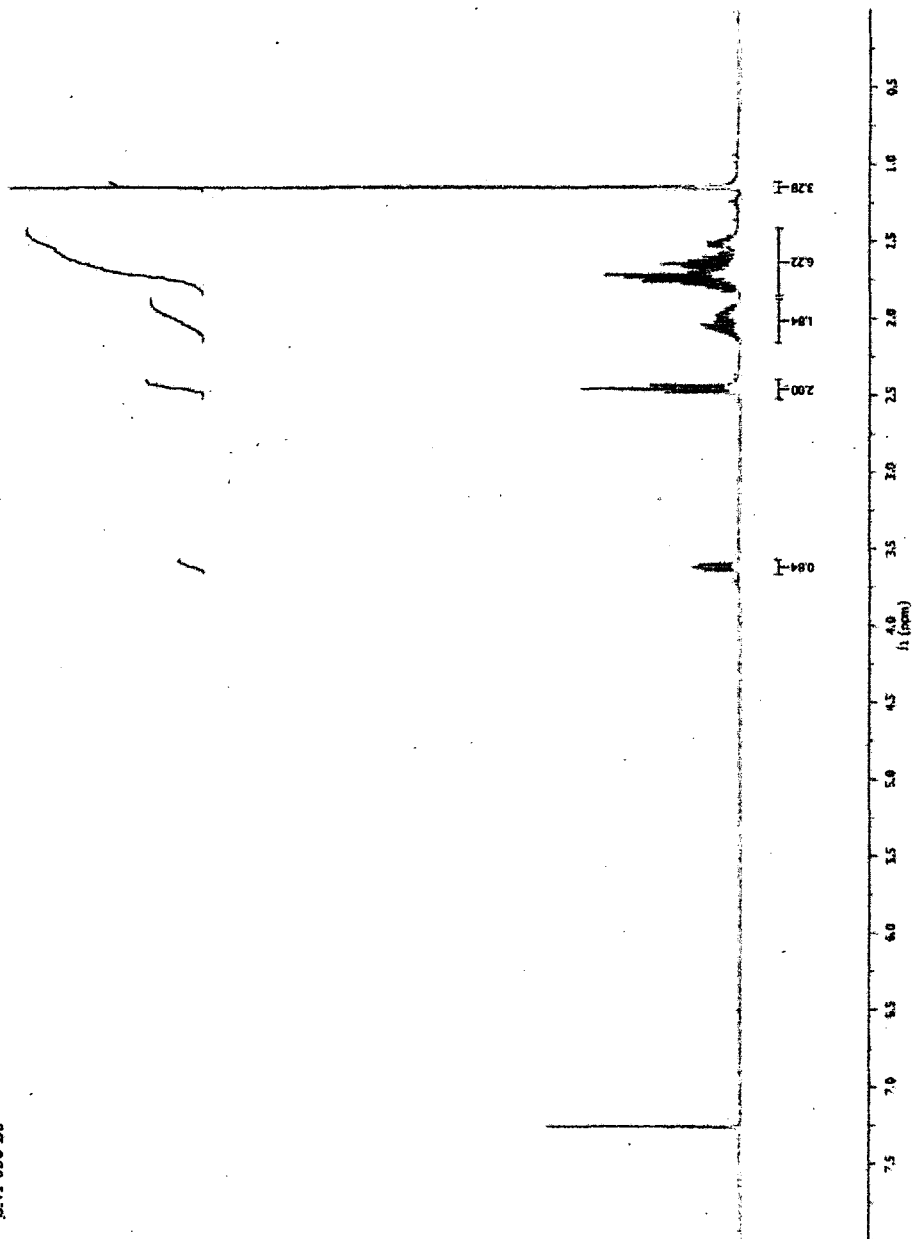




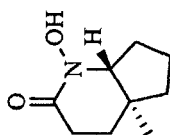
Hydroxamic acid (247a)



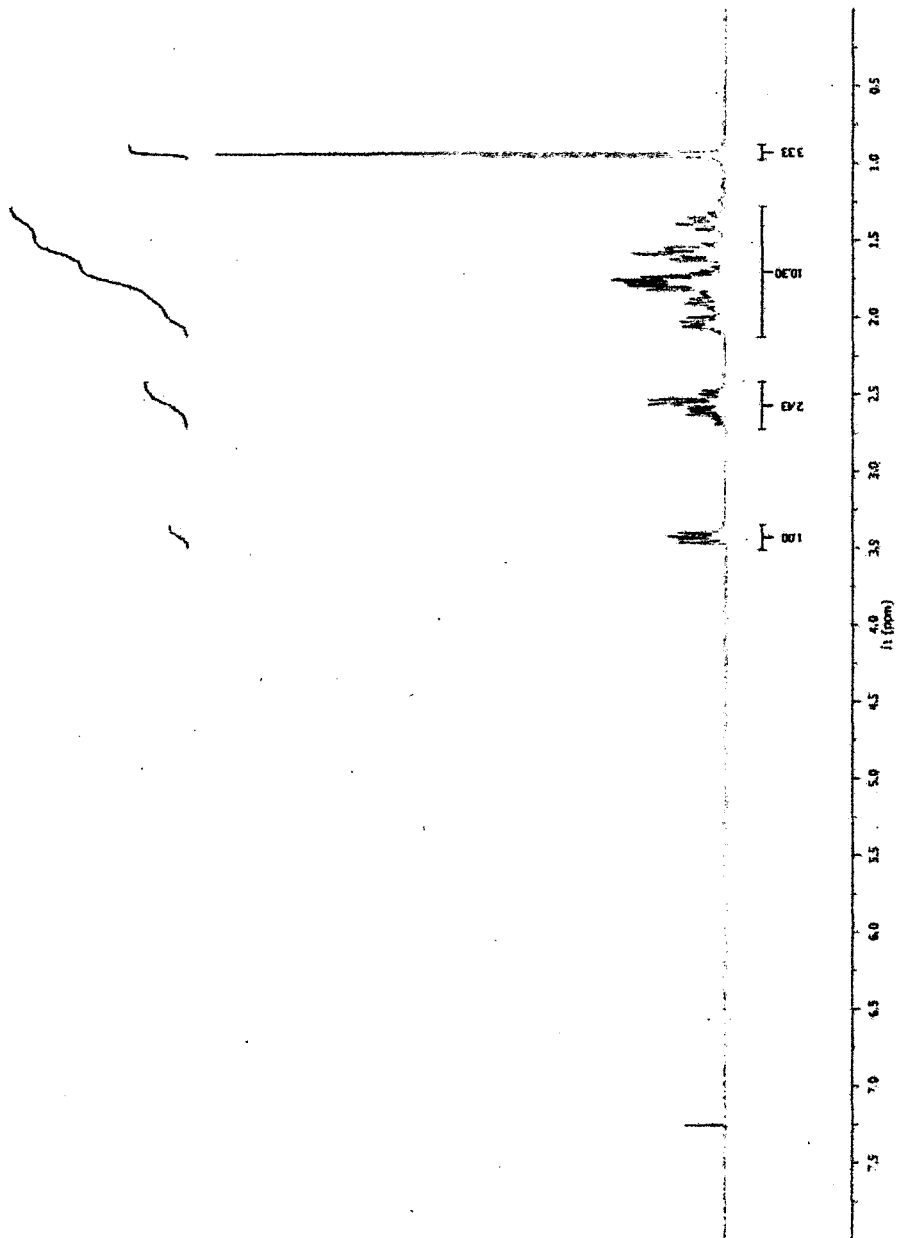
SN1-036-B3



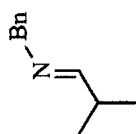
Hydroxamic acid (247b)



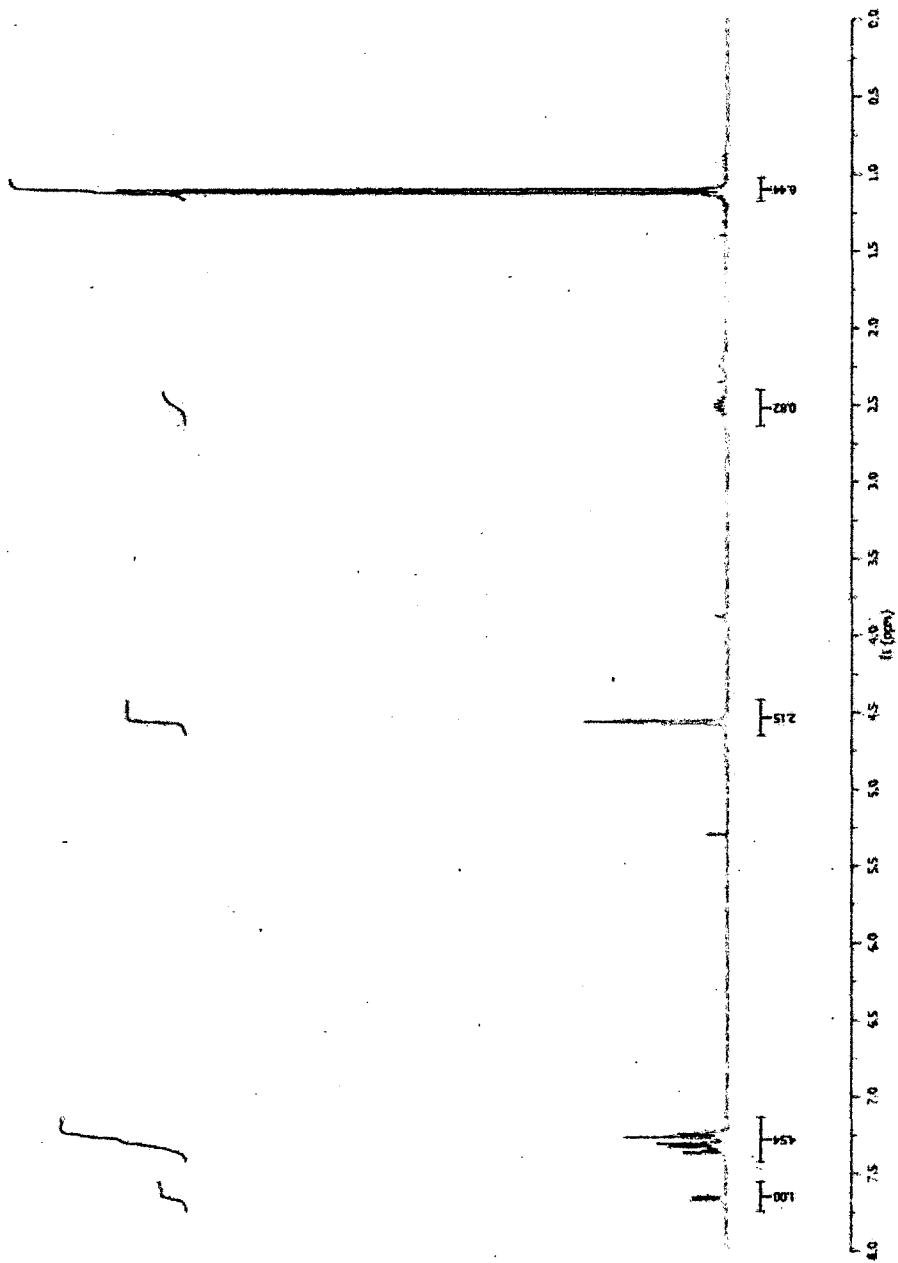
SNI-05J-CB



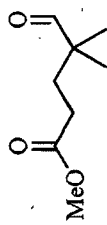
Imine (249)



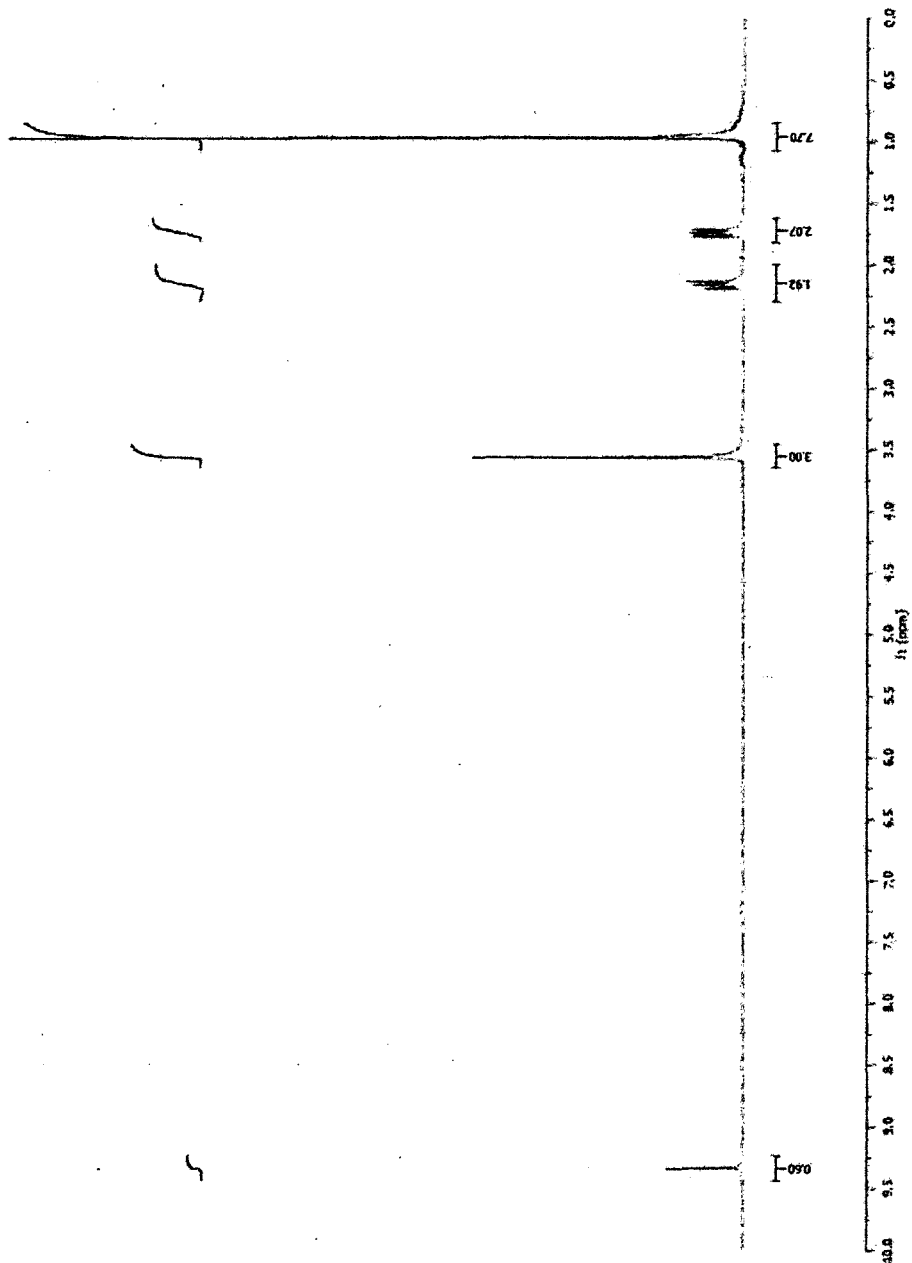
SP4-024-Br



Aldehyde (250)



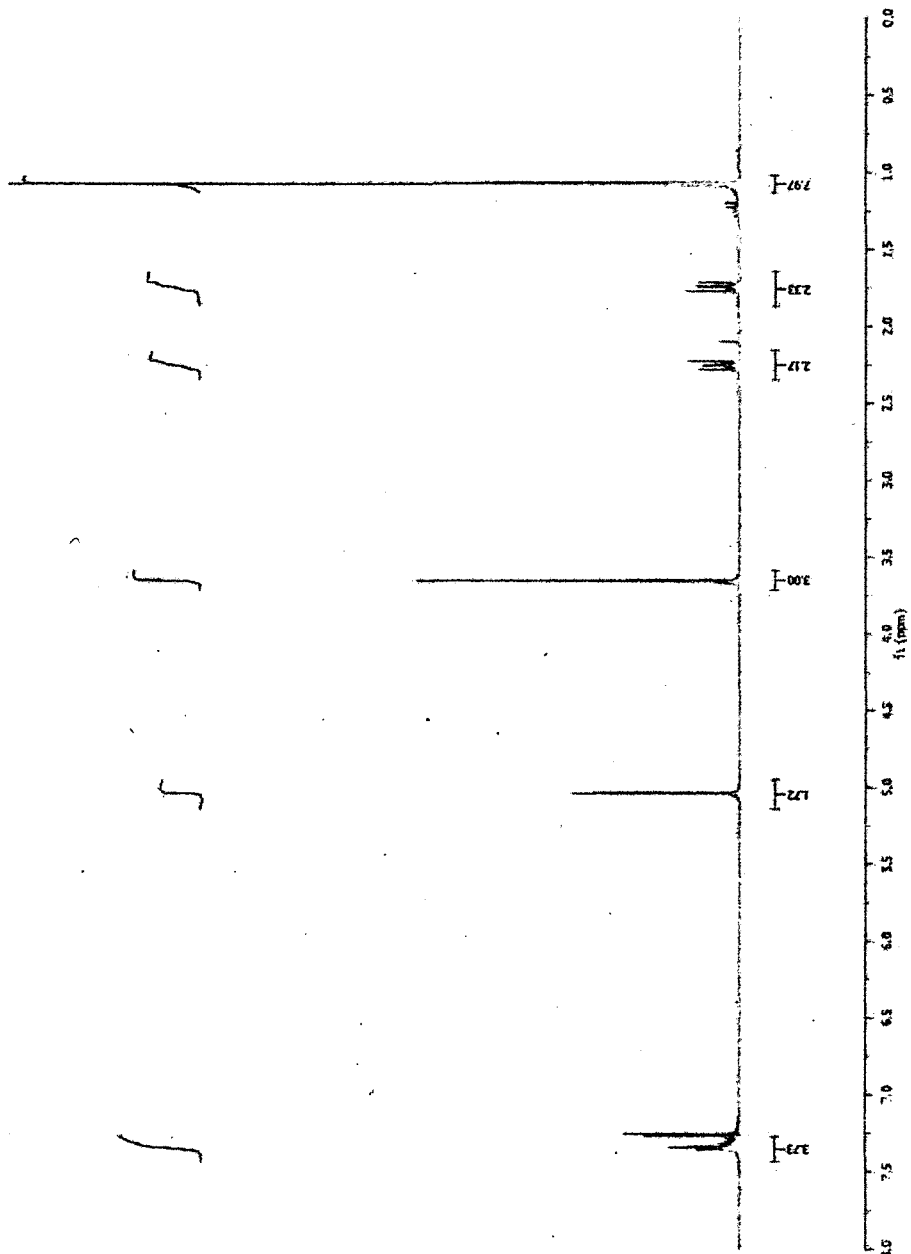
SP4-025-G1



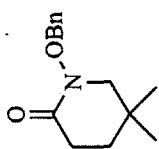
Oxime (251)



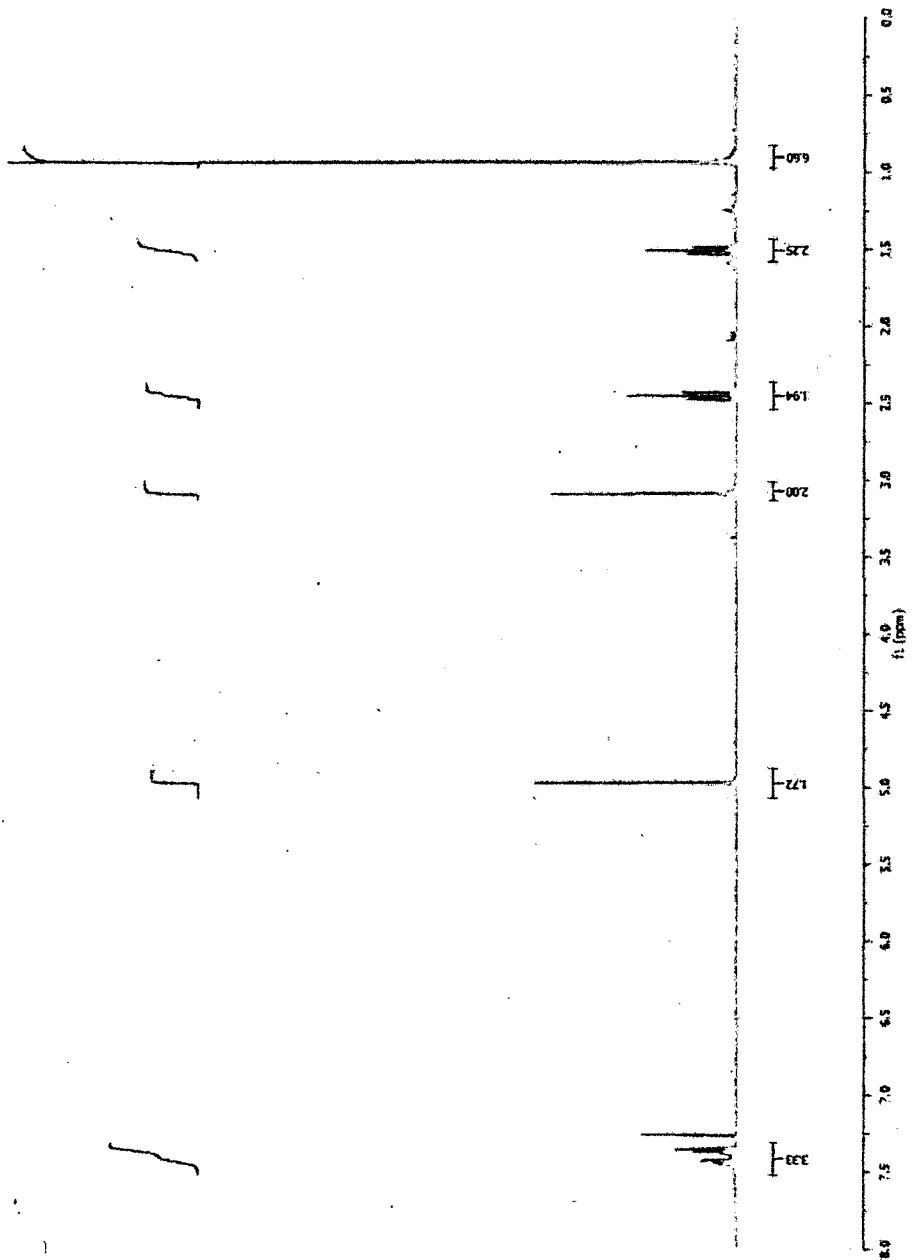
SP4-027-B7



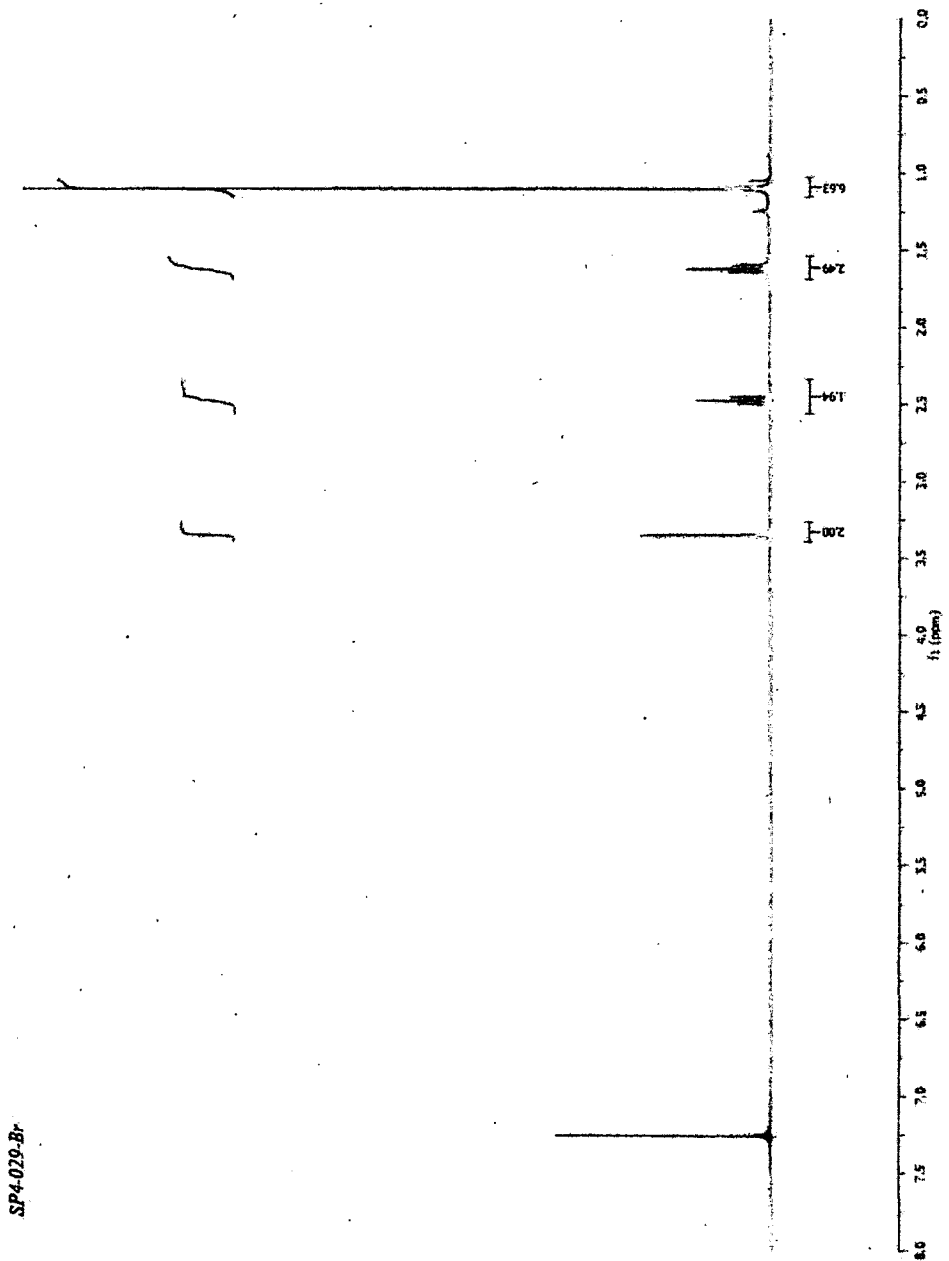
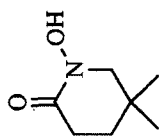
**N-Benzoyloxylactam (252)**



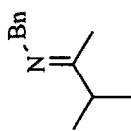
SP4-028-F2



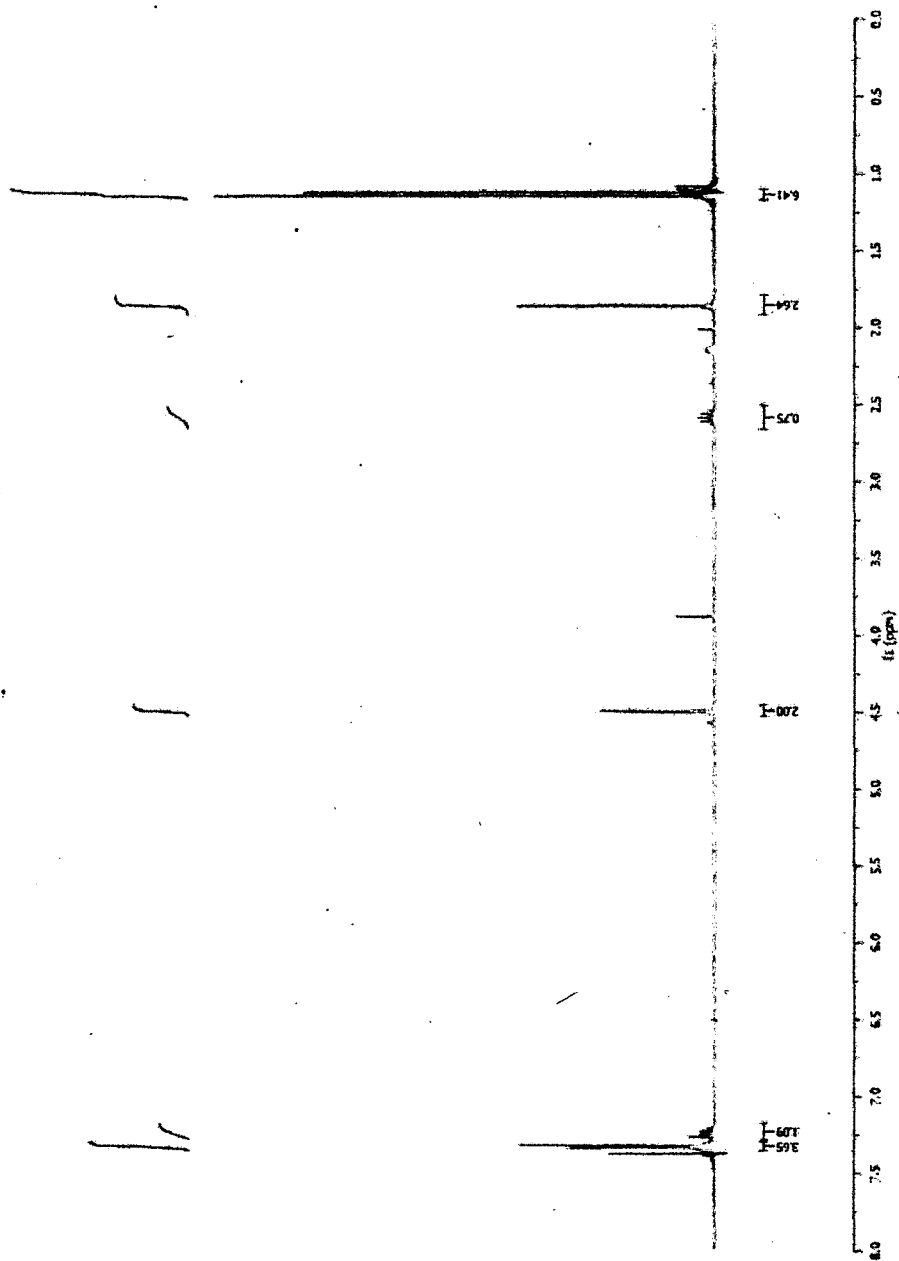
Hydroxamic acid (253)



Imine (255)

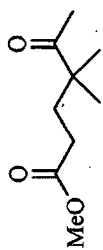


SP3-030-B7

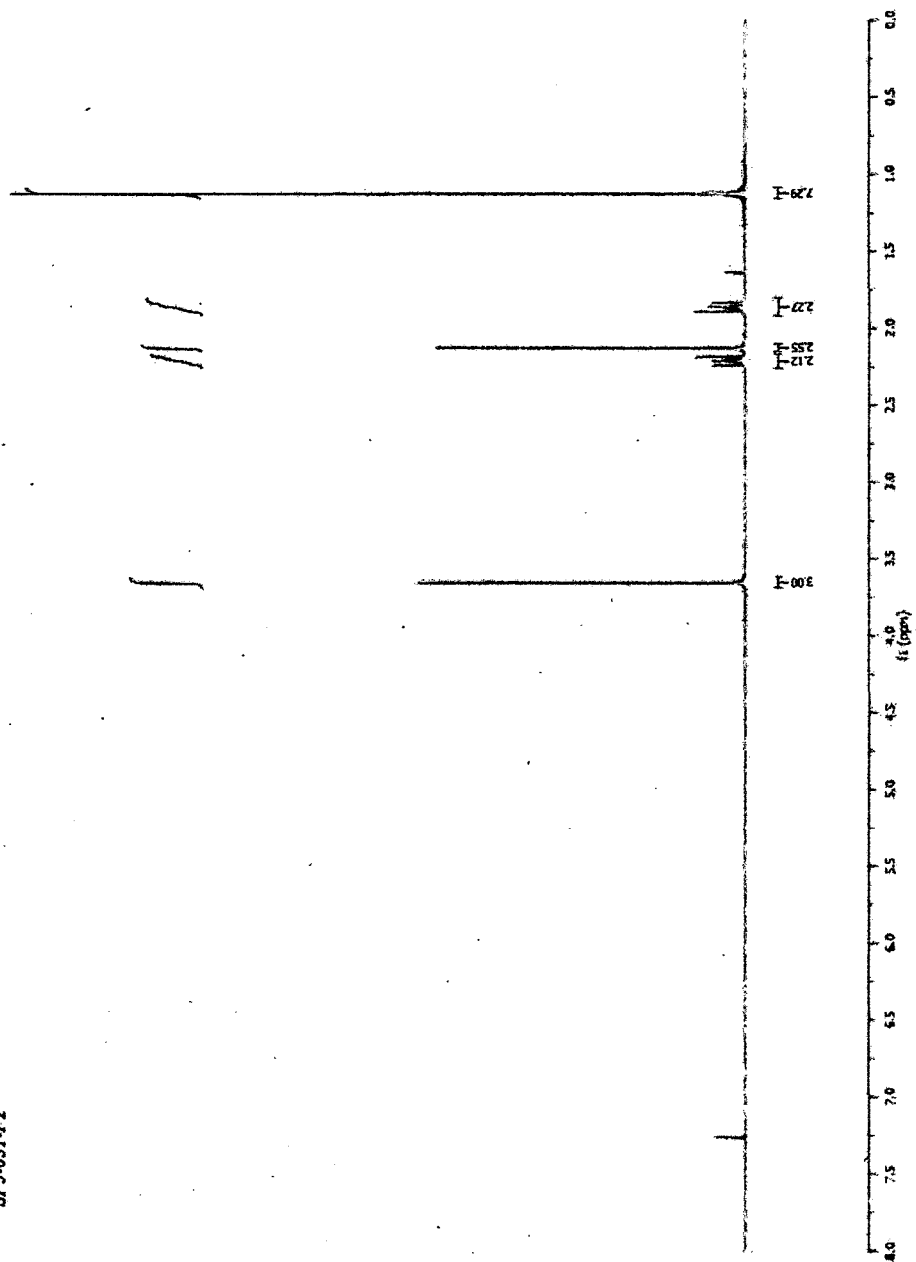




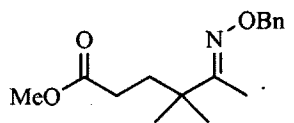
**Ketone (256)**



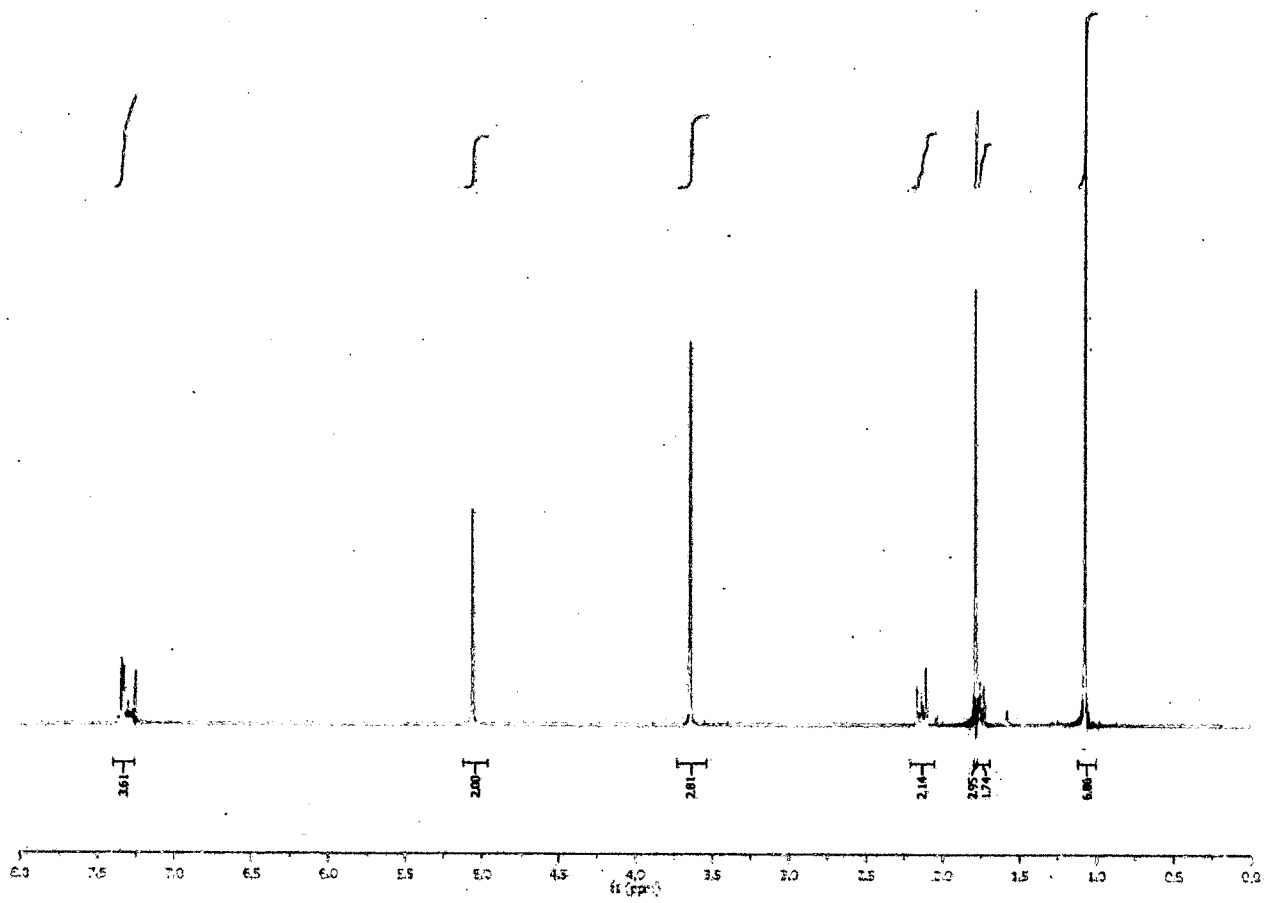
SP5-031-F2



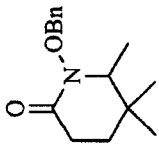
Oxime (257)



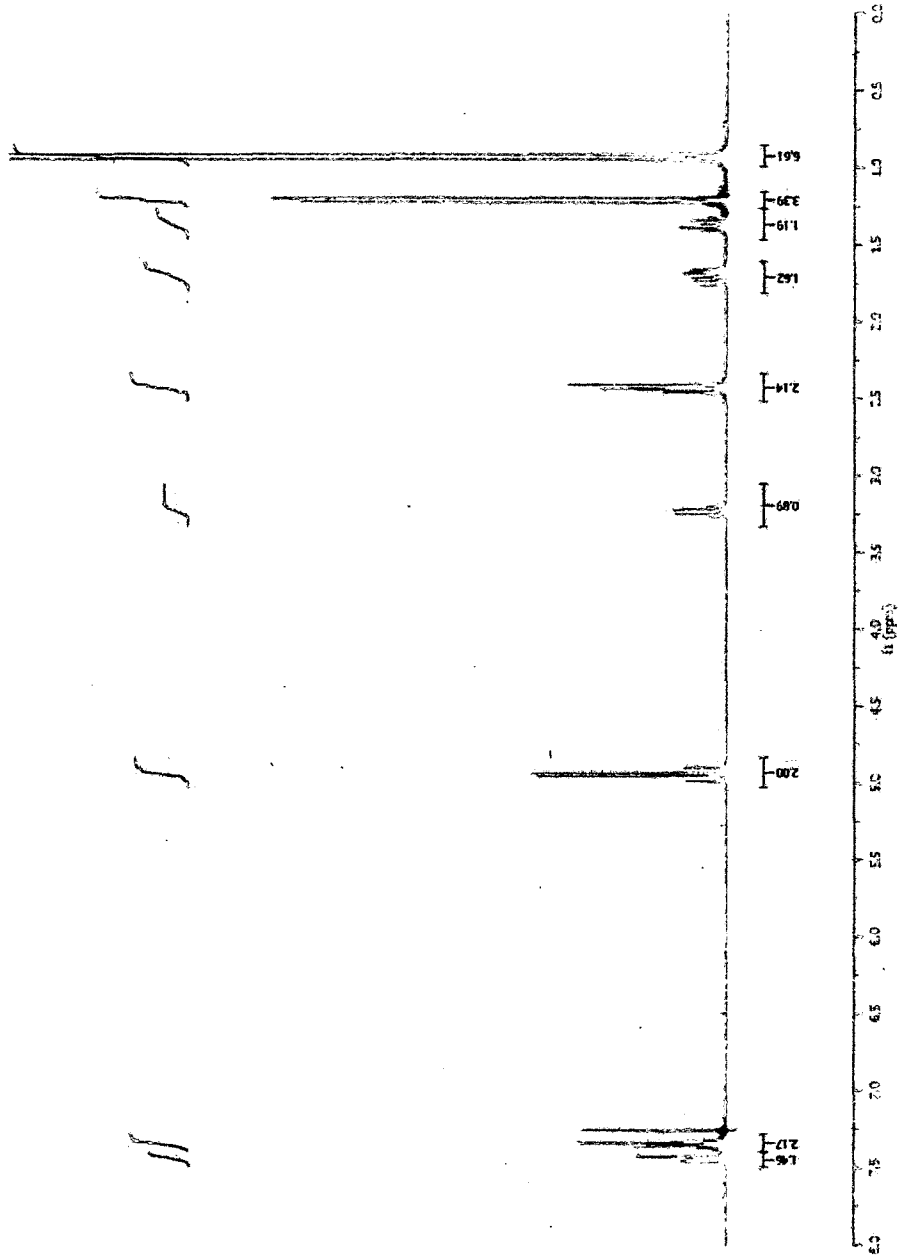
SP5-032-F2



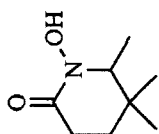
**N-Benxyloxylactam (258)**



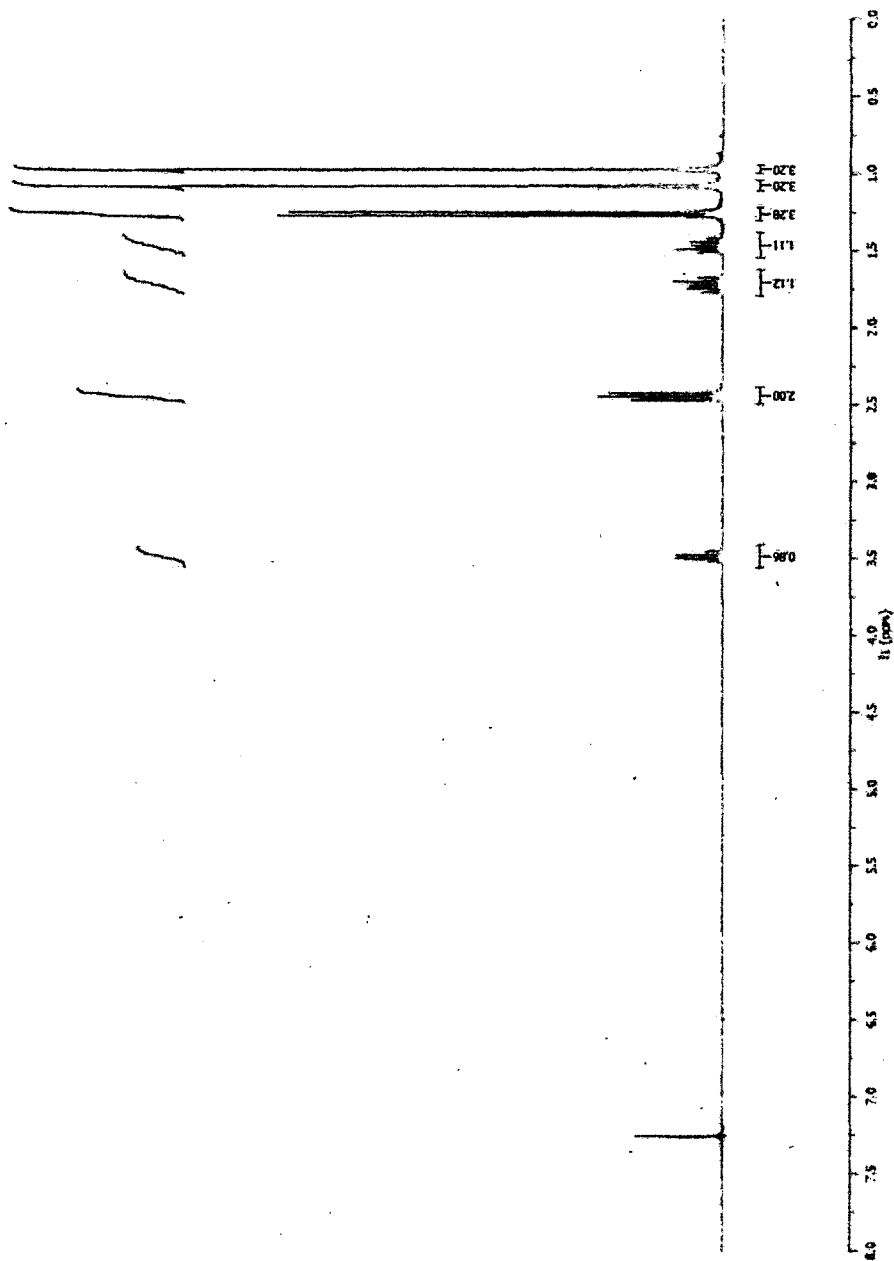
SP5-035-F2



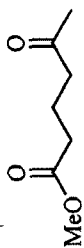
Hydroxamic acid (259)



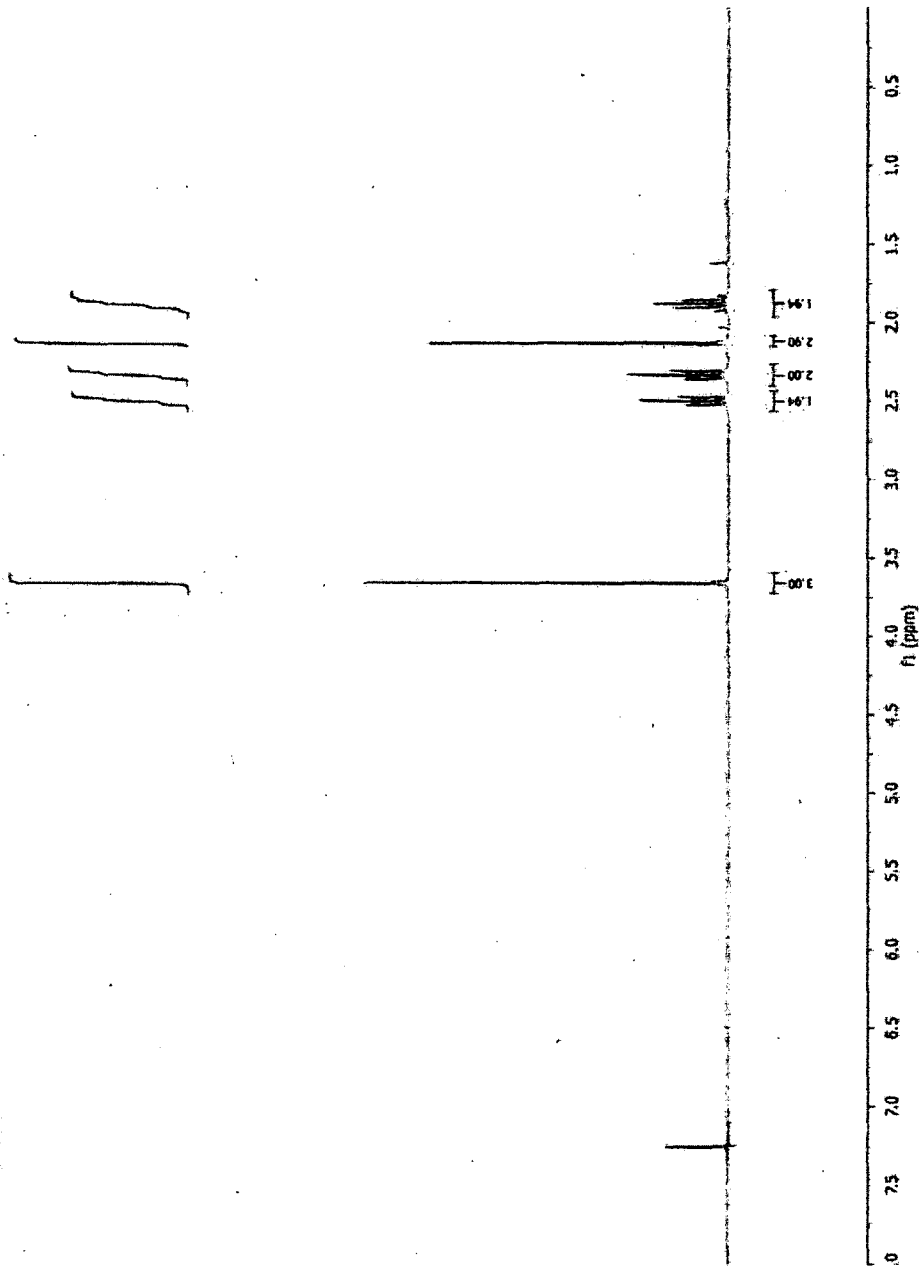
SP5-036.Br



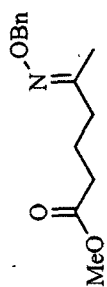
**Ketone (261)**



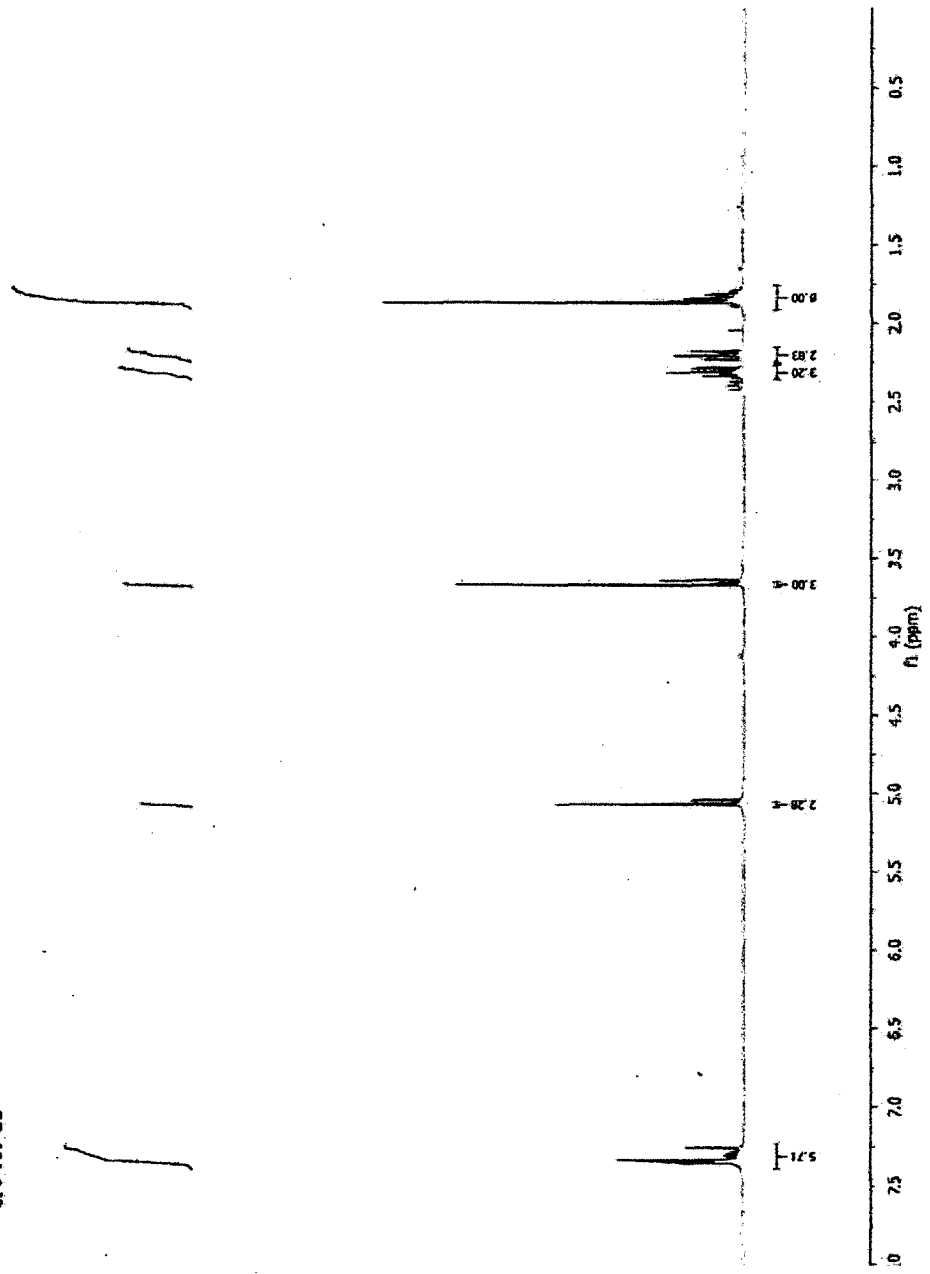
SP5-166-F1



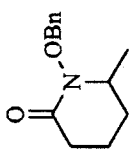
Oxime (262)



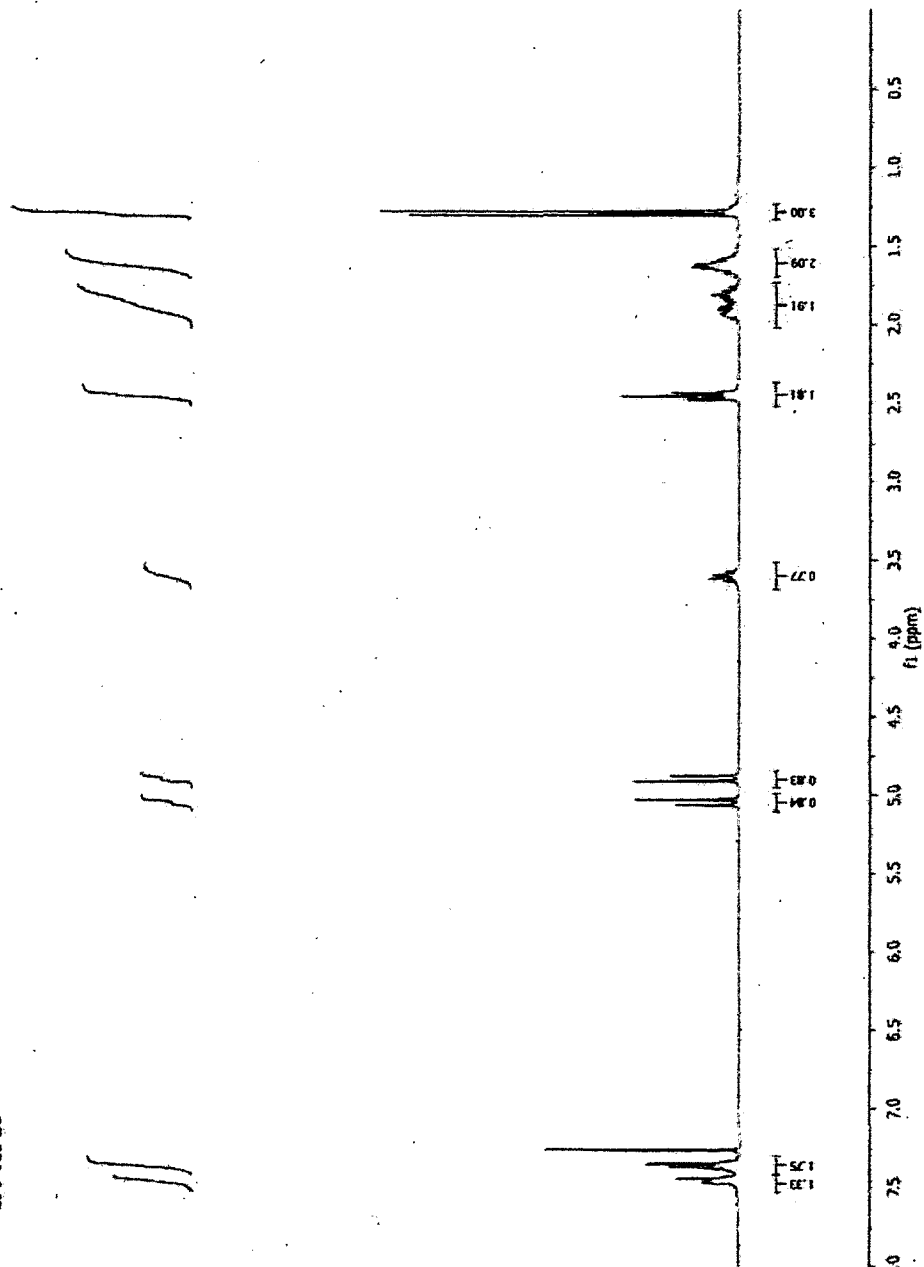
SP5-181-G2



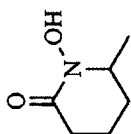
**N-Benzoyloxylactam (263)**



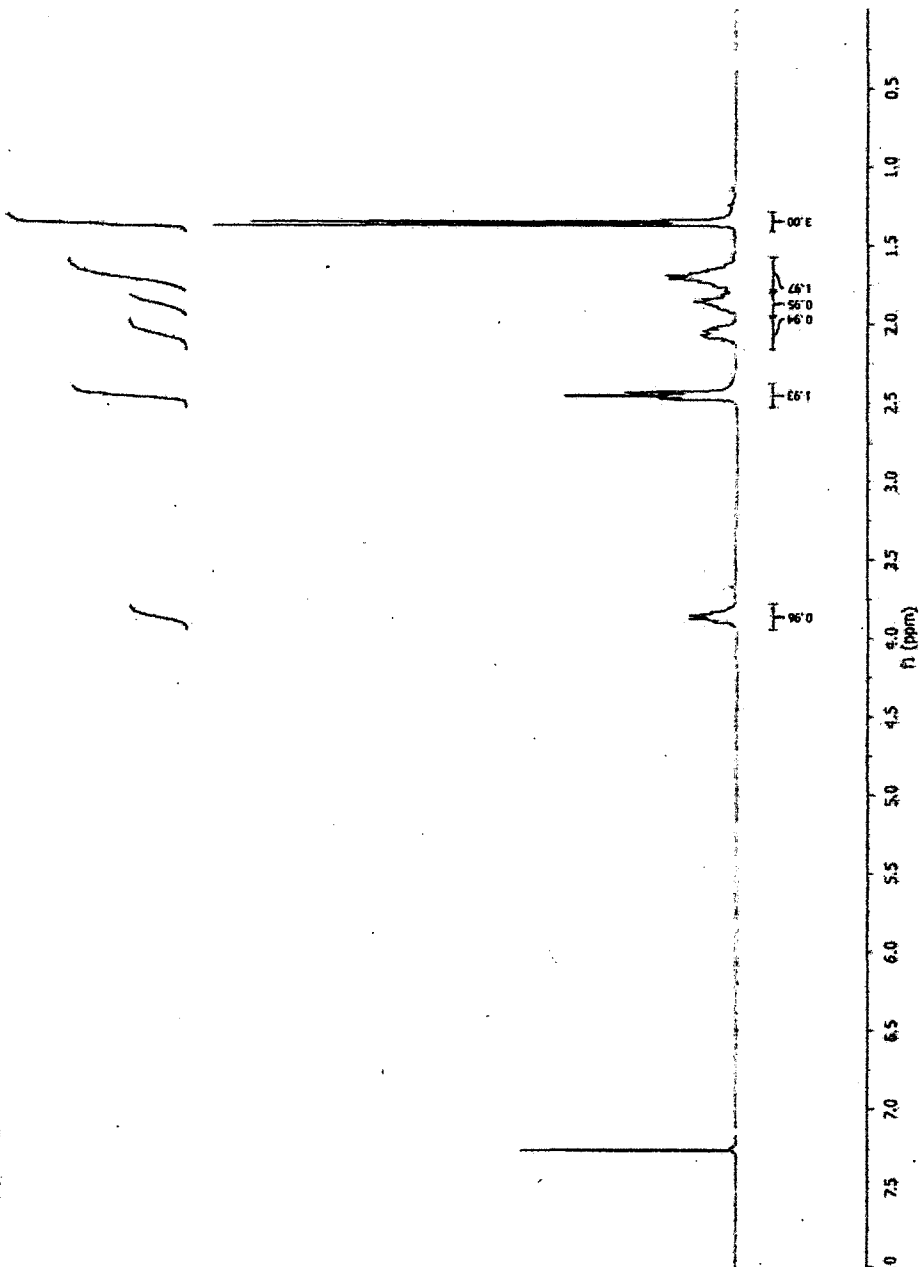
SP5-183-B2



Hydroxamic acid (264)

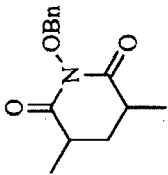


SP5-186-82

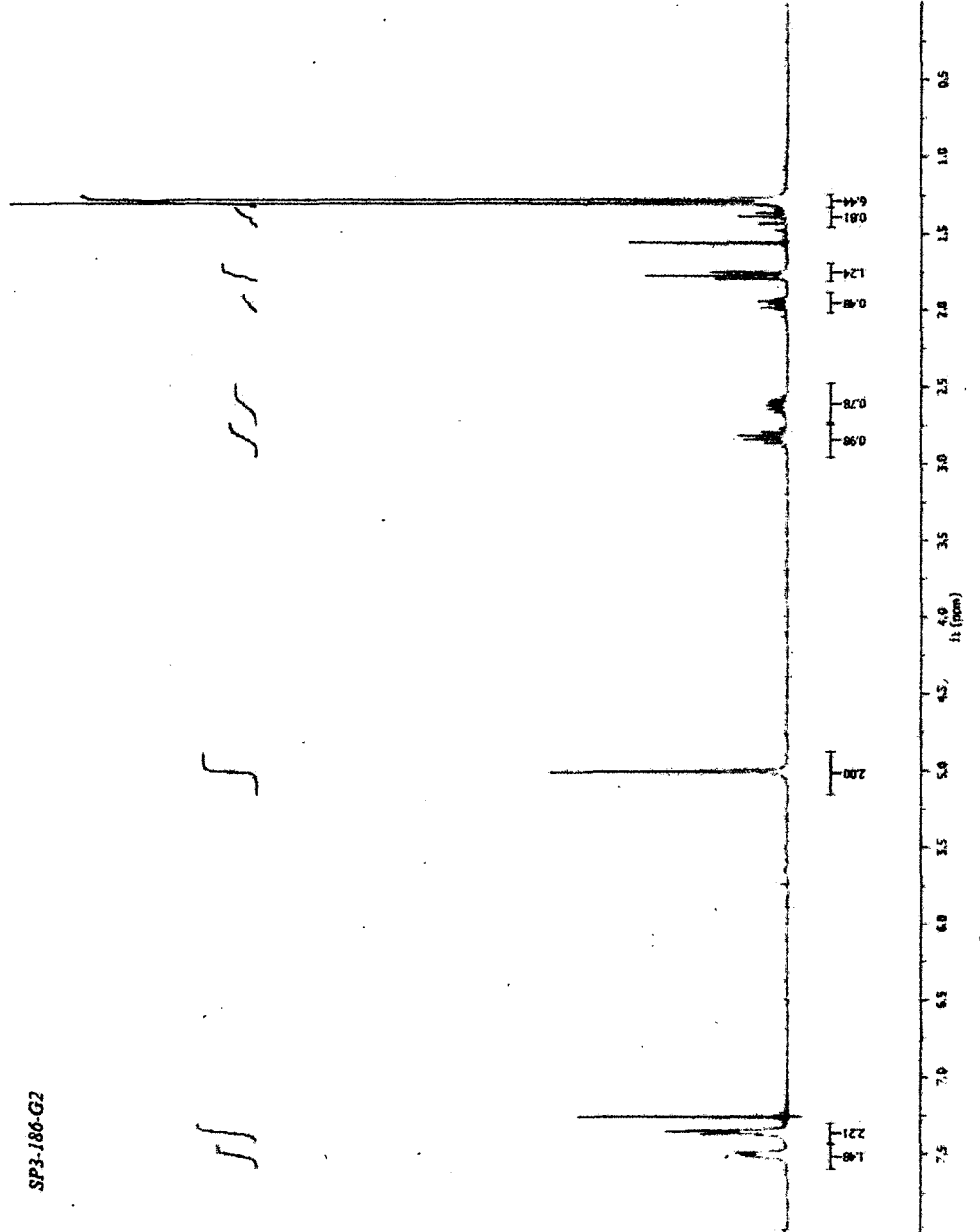




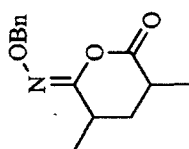
**N-Benzoyloxyimide (266)**



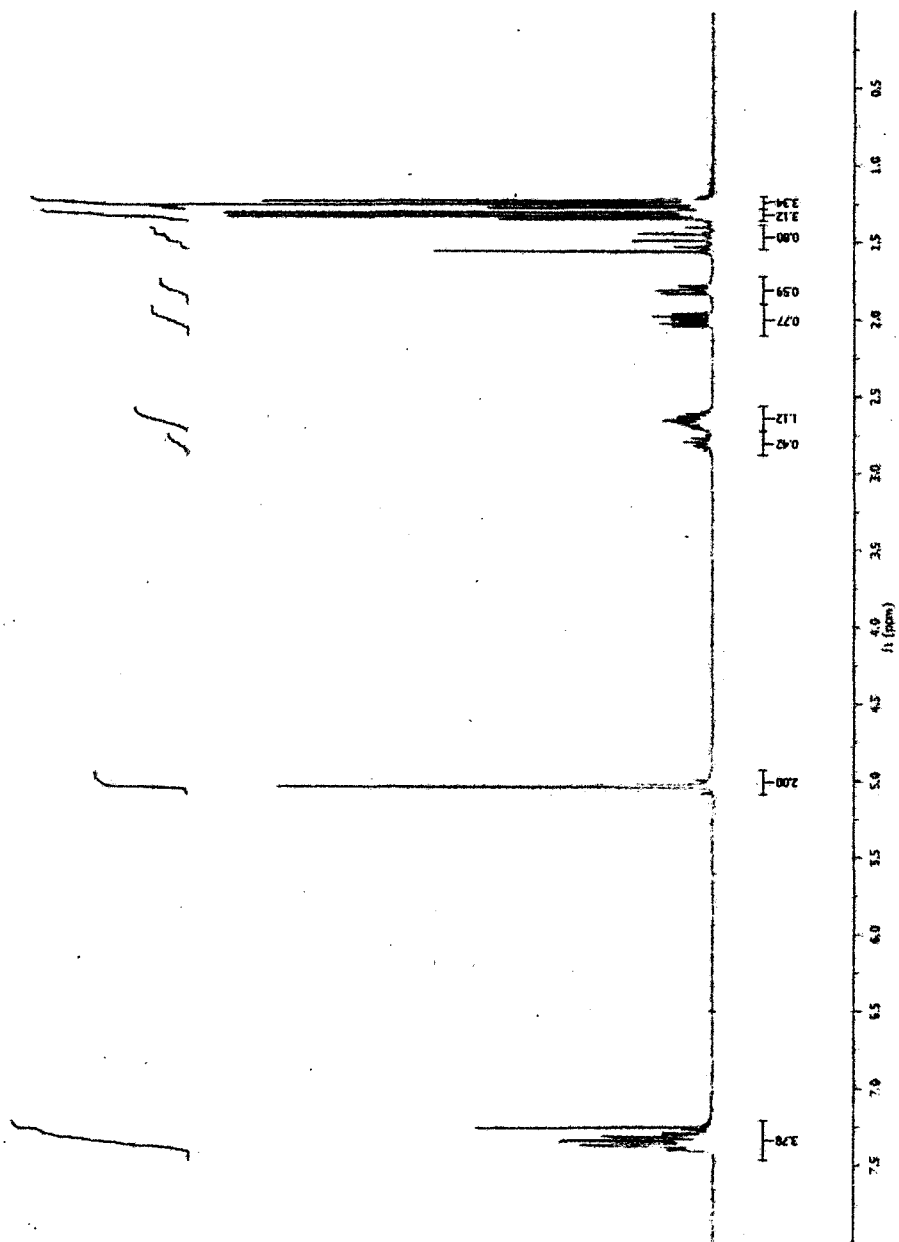
SP3-186-G2



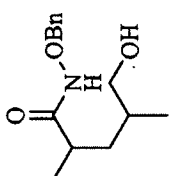
Iminoether (267)



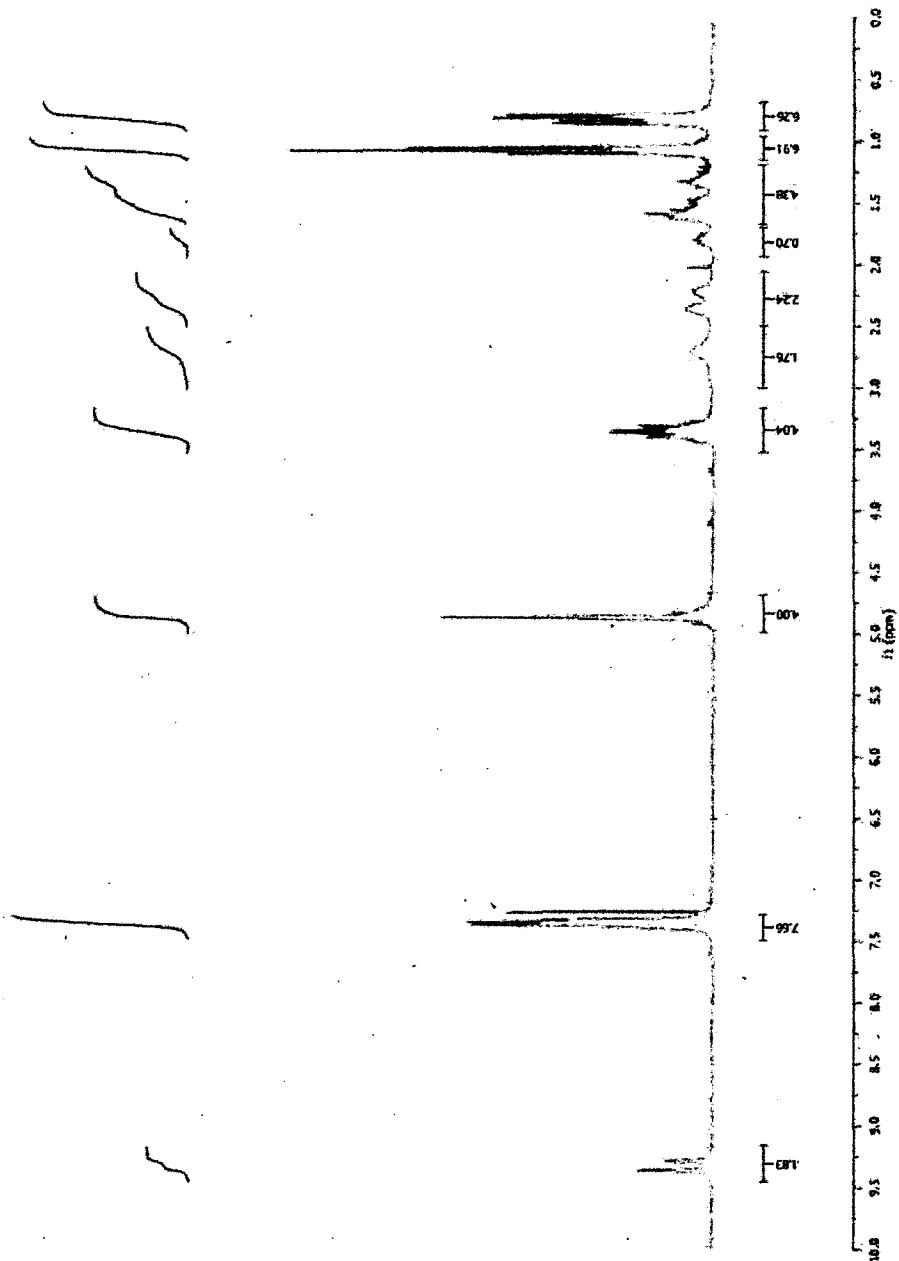
SP3-186-G1



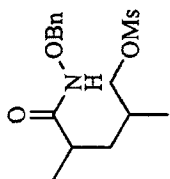
Alcohol (268)



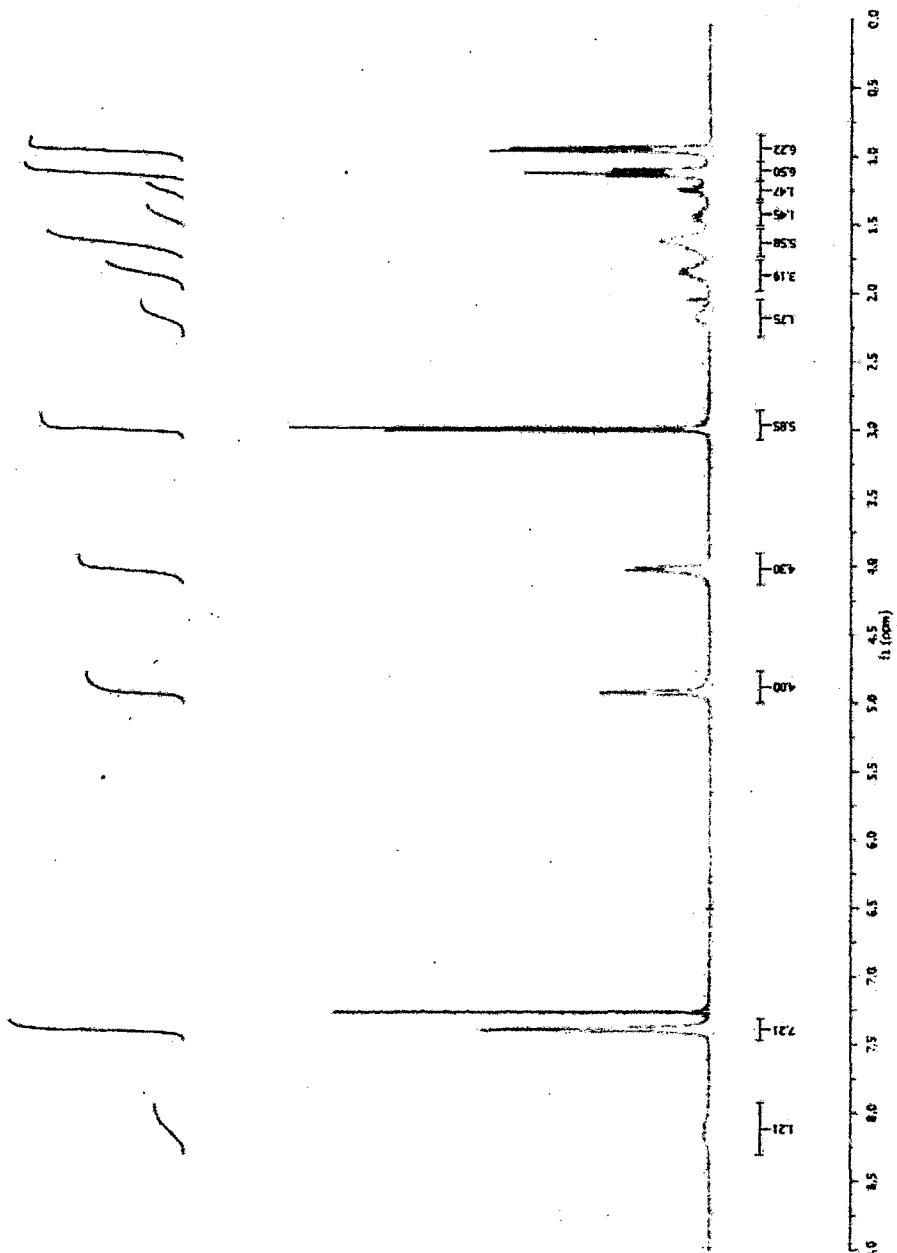
SP3-193-G2



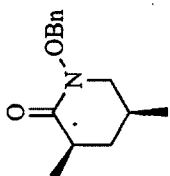
Mesylate (269)



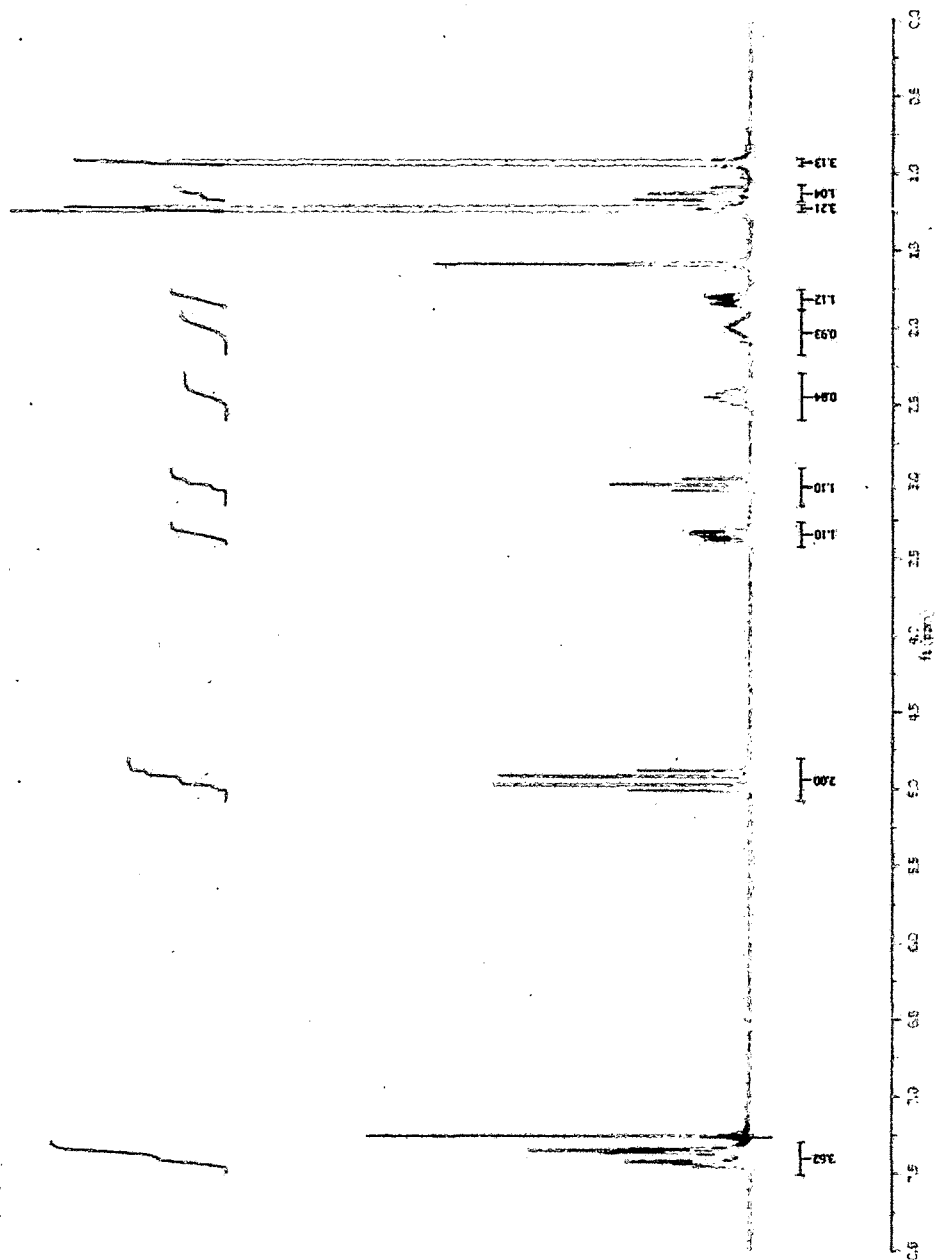
SP3-195-F2



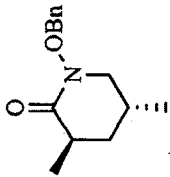
**N-Benzyloxylactam (270a)**



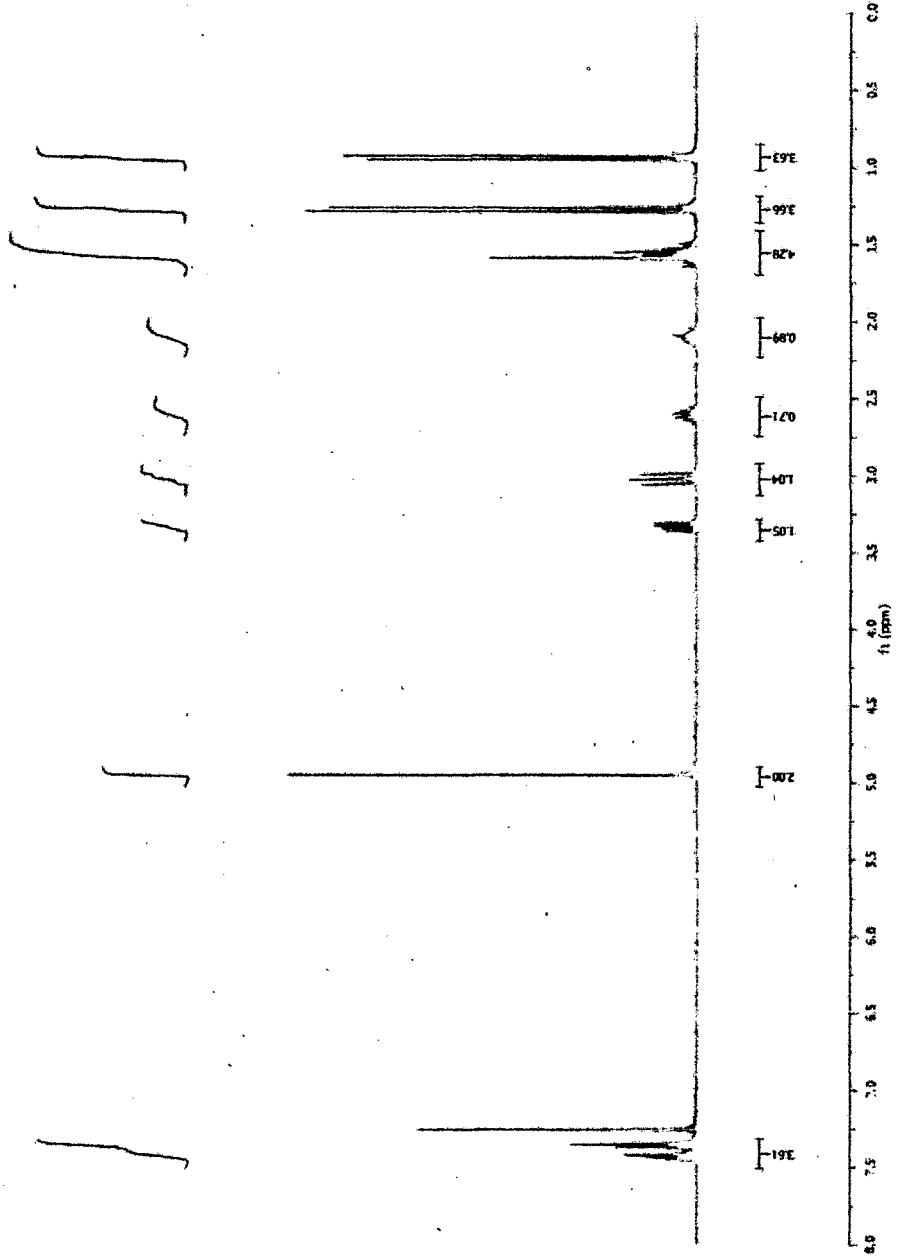
SP3-197-F1



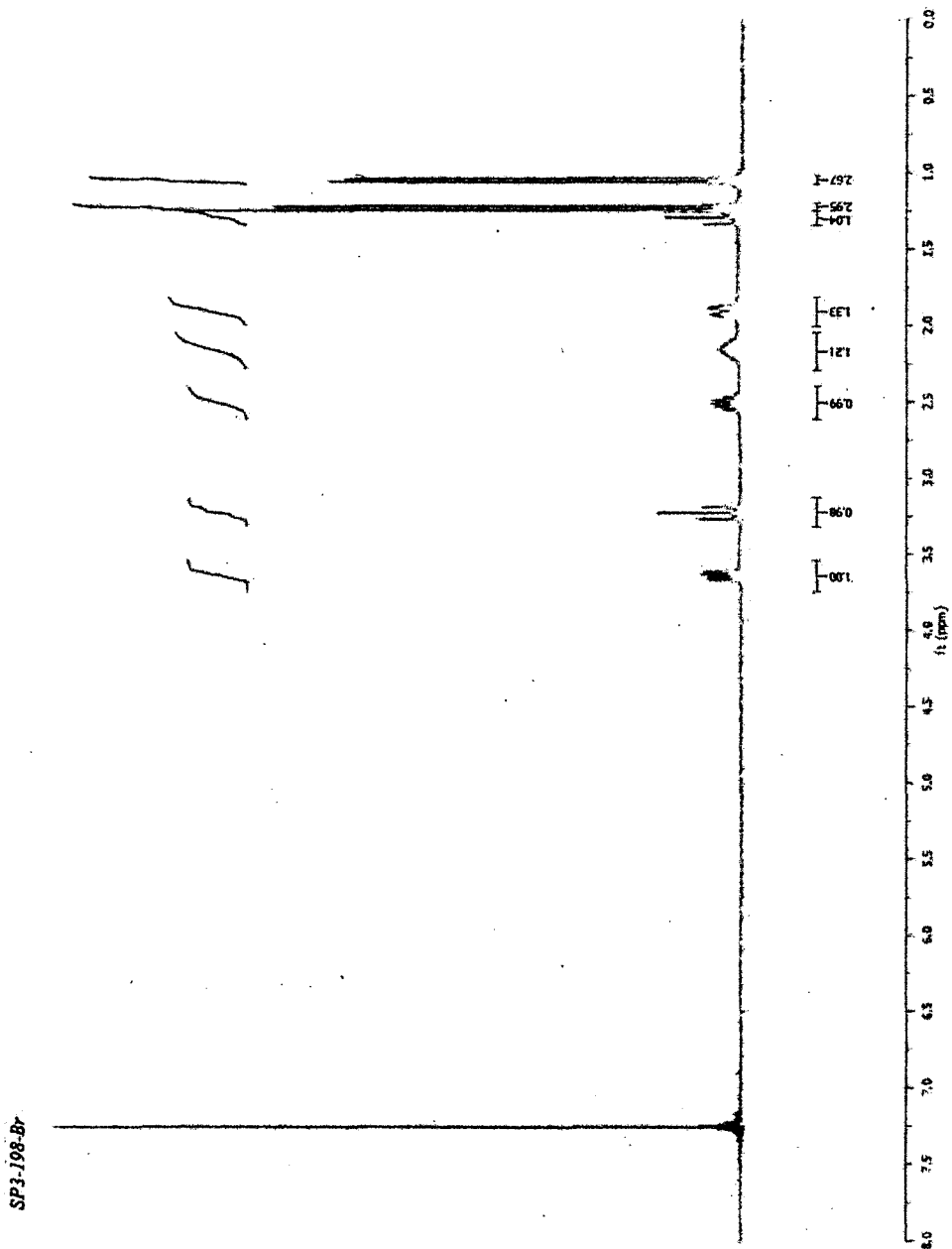
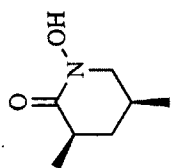
**N-Benzoyloxylactam (270b)**



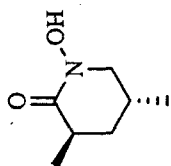
SP3-197-F2



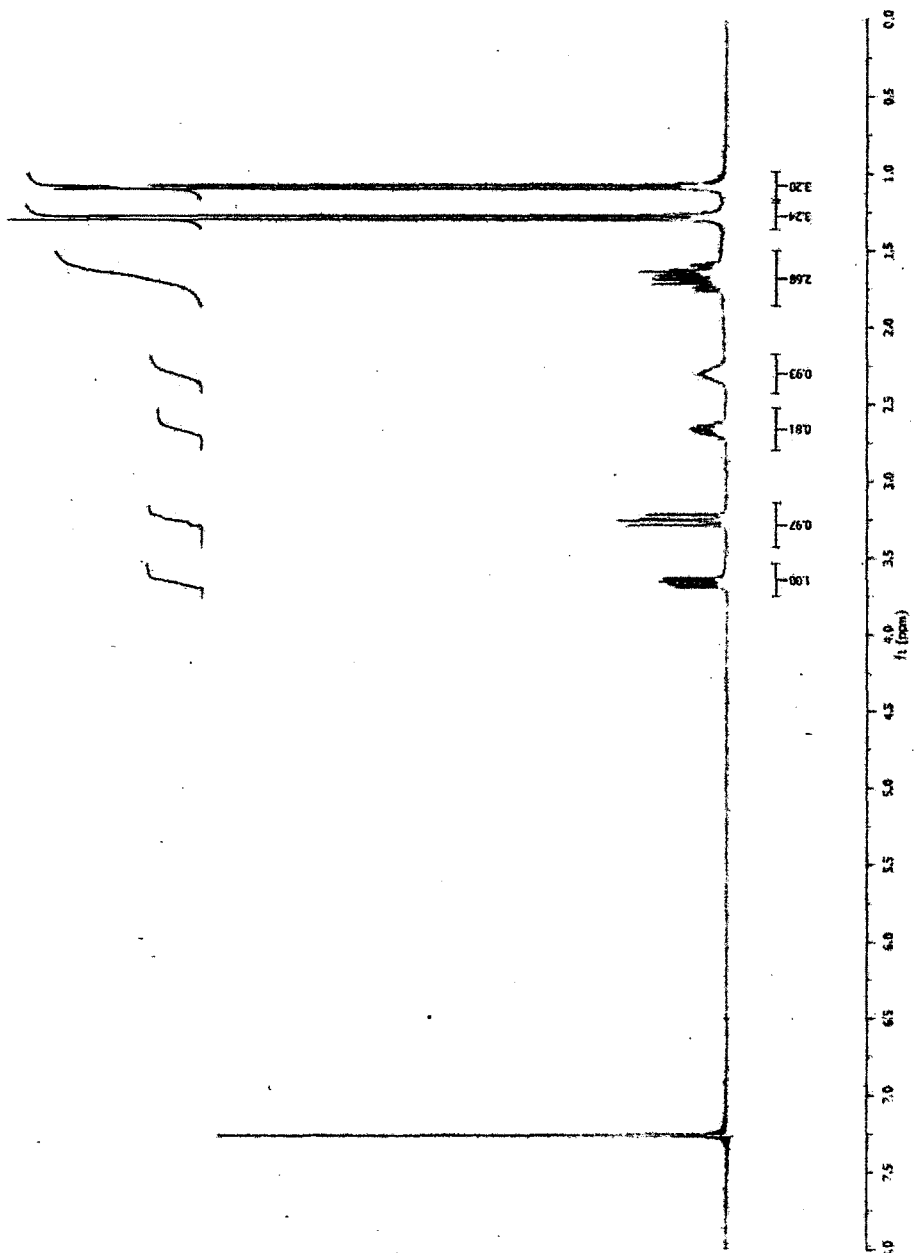
# Hydroxamic acid (271a)



Hydroxamic acid (271b)

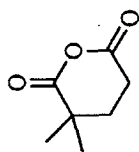


SP3-199.Br

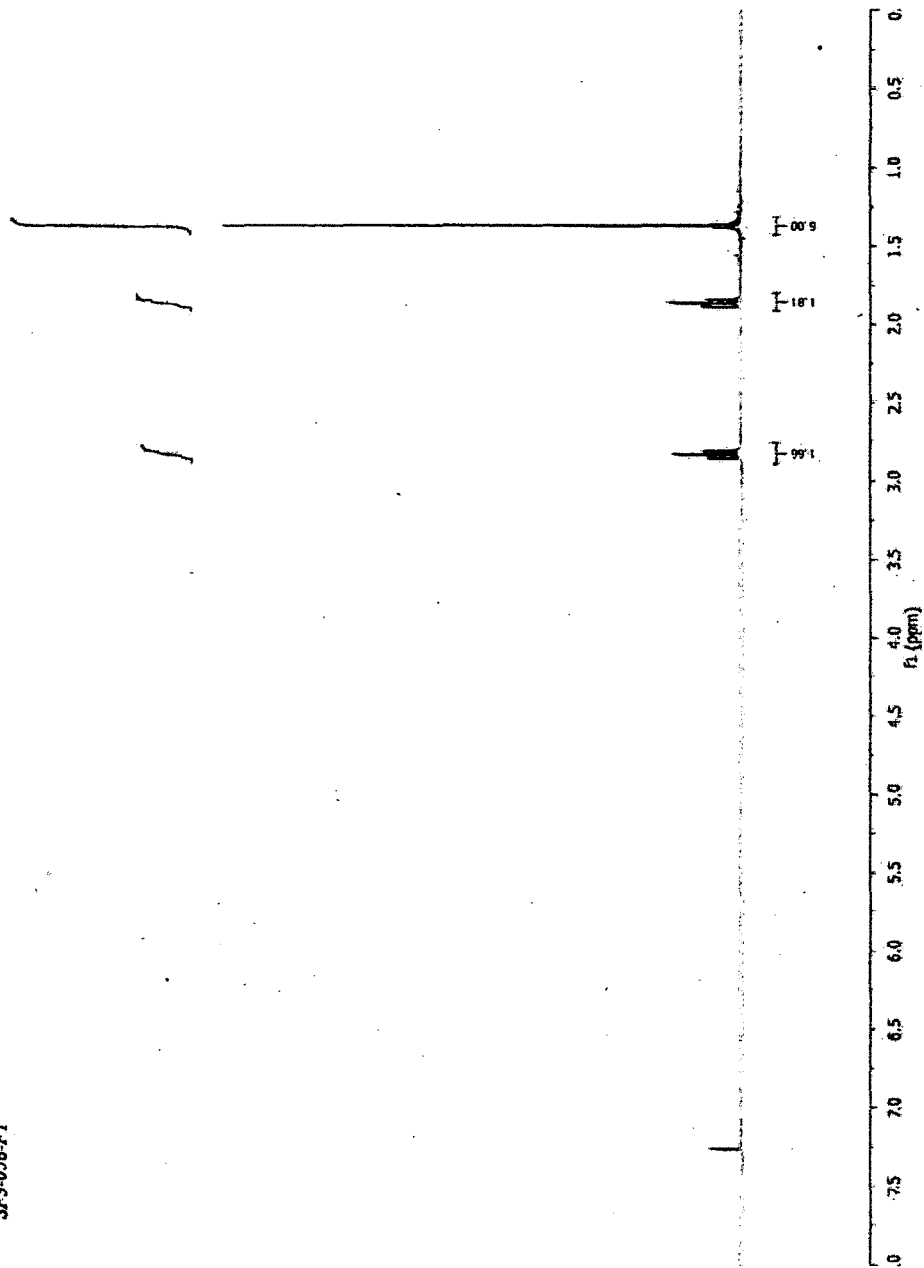




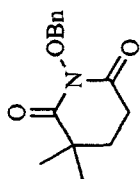
Anhydride (273)



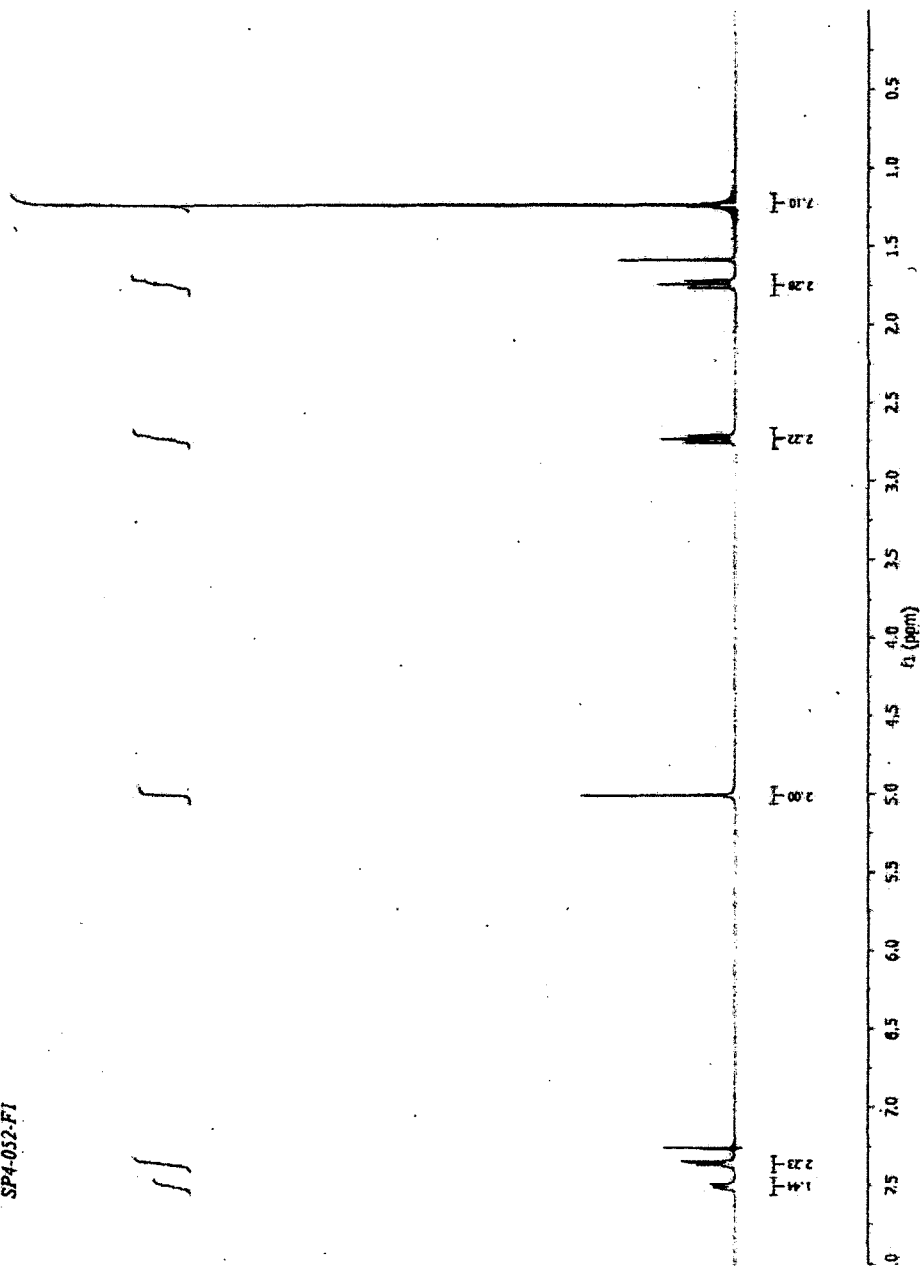
SP3-058-F1



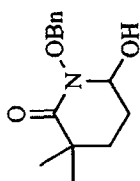
**N-Benzoyloxyimide (274)**



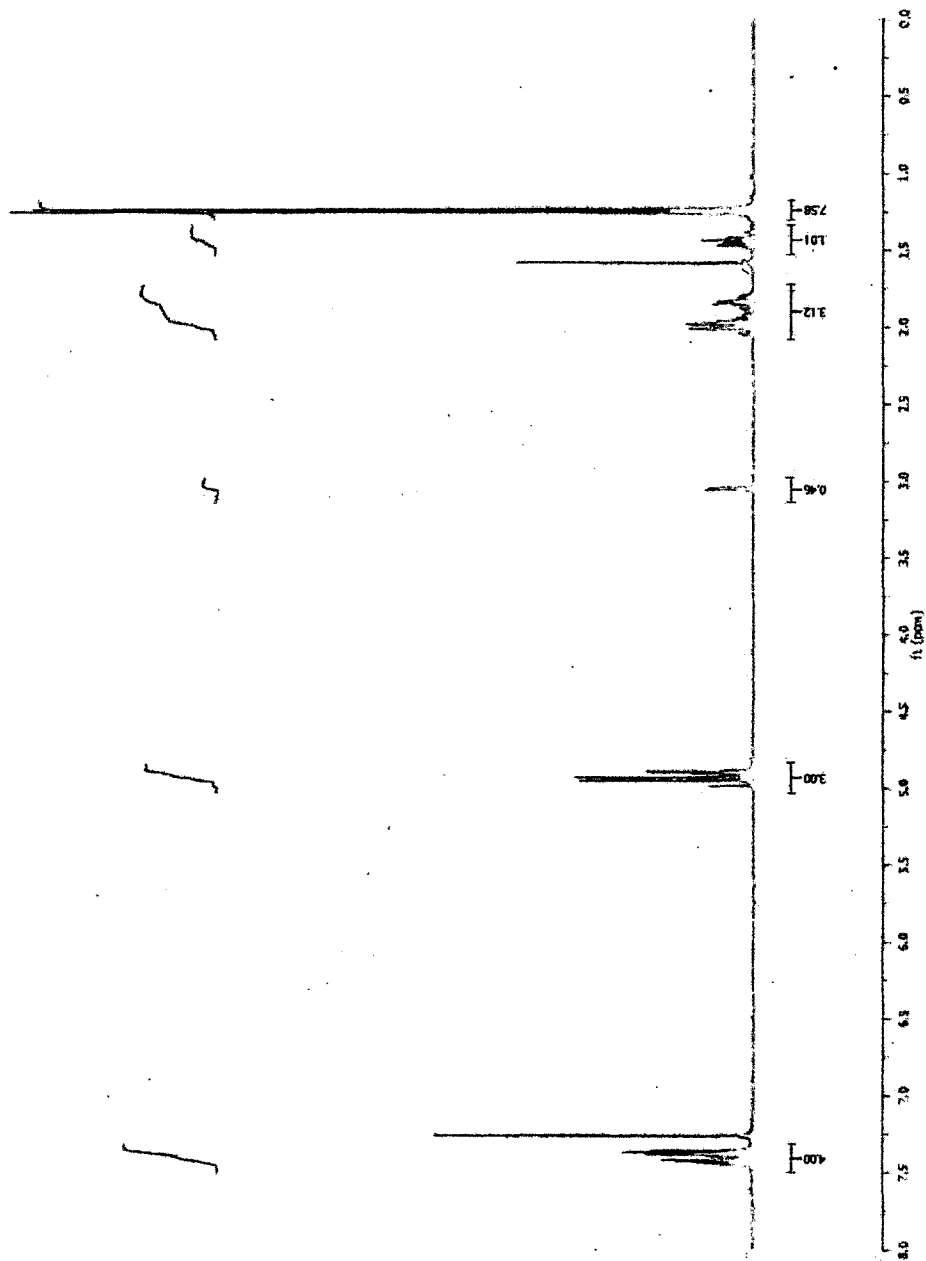
SP4-032-F1



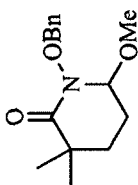
**N-Benzoyloxylactam (275)**



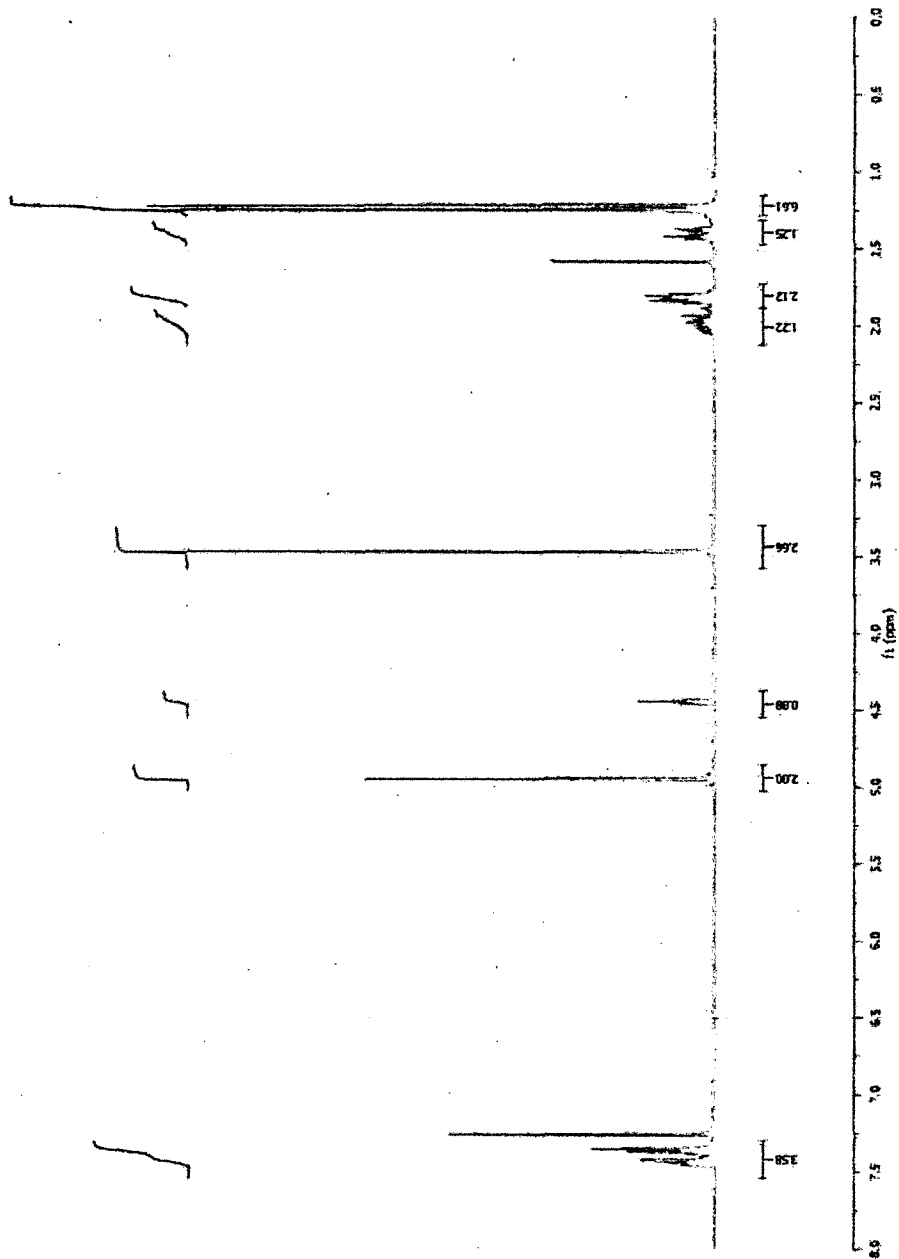
SP4-062-G3



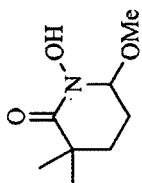
**N-Benzyloxylactam (276)**



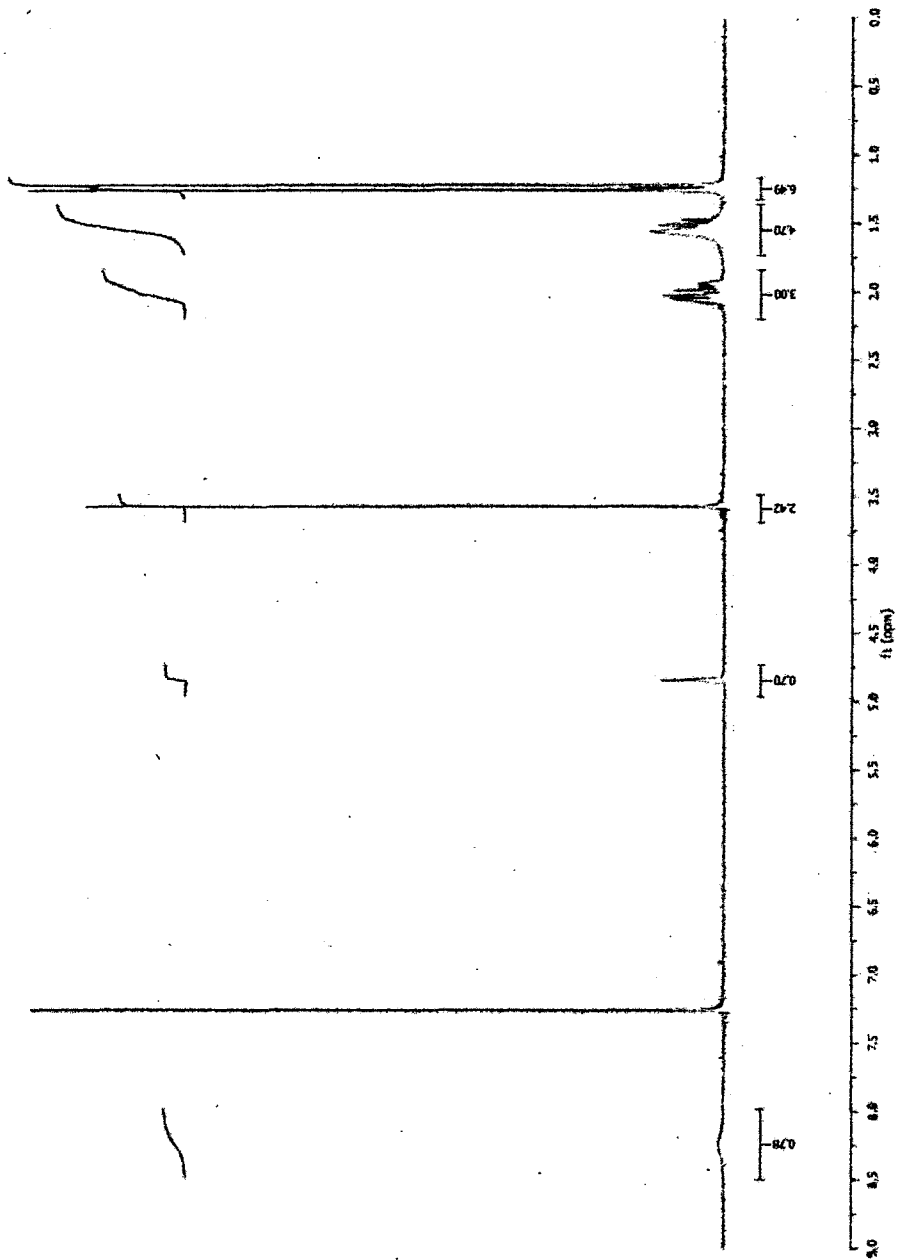
SP4-065-F2



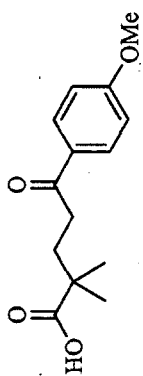
Hydroxamic acid (277)



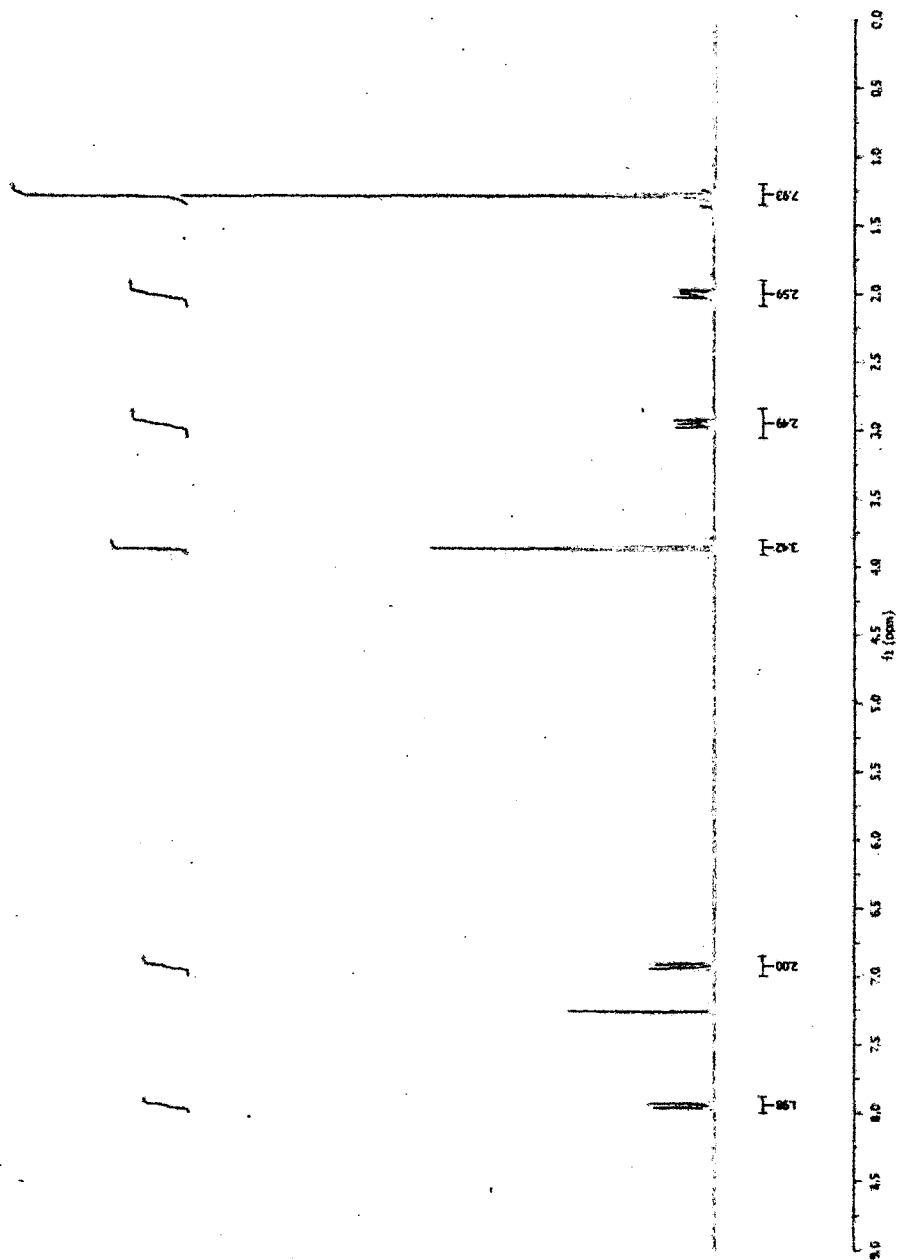
SP4-066-B1



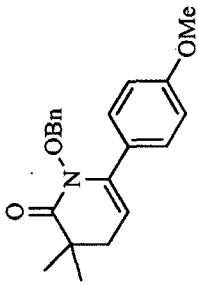
Ketone (278)



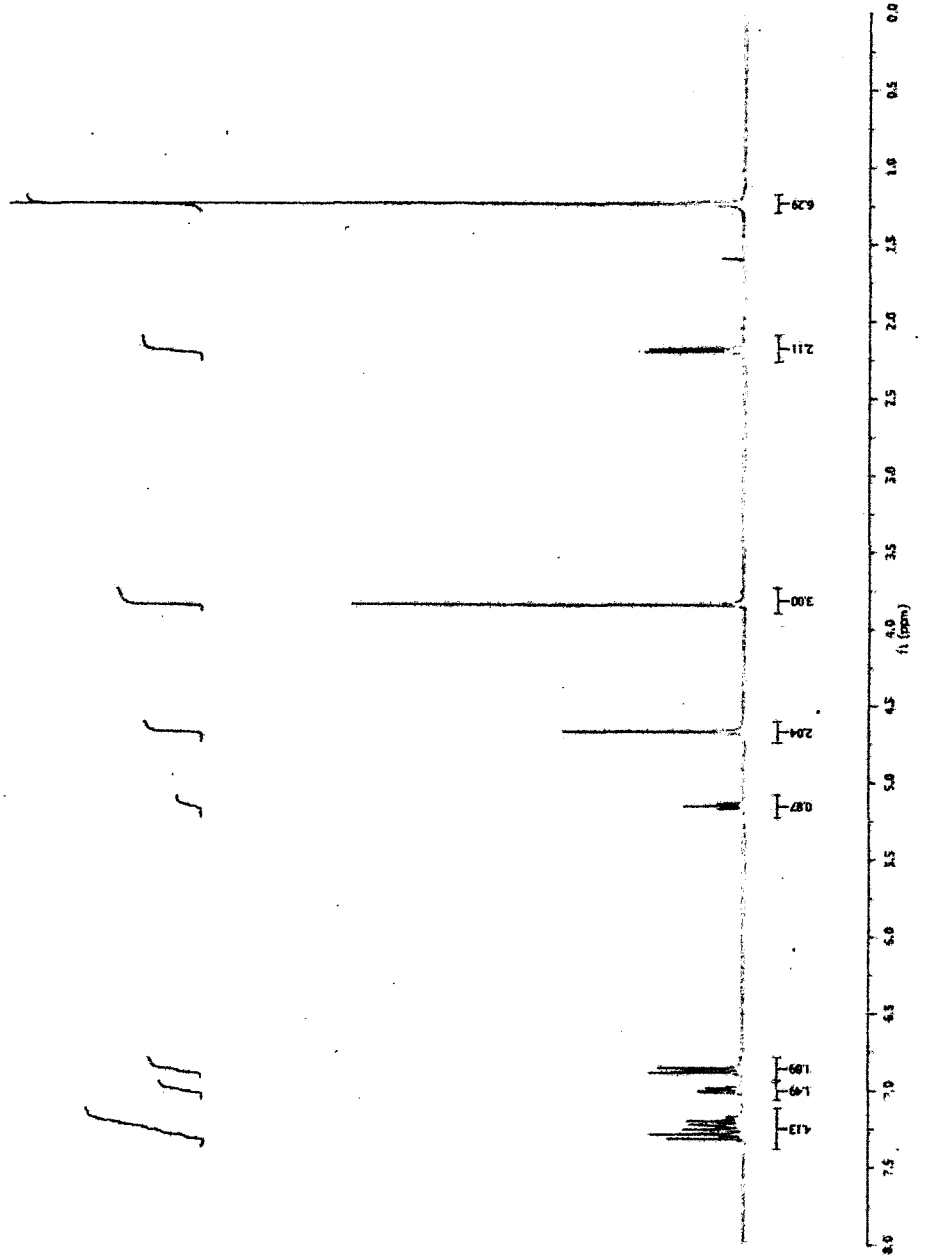
SP4-095-F3



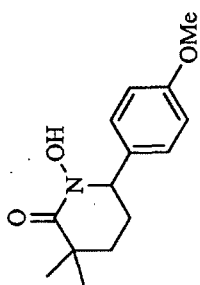
**N-Benzyloxylactam (279)**



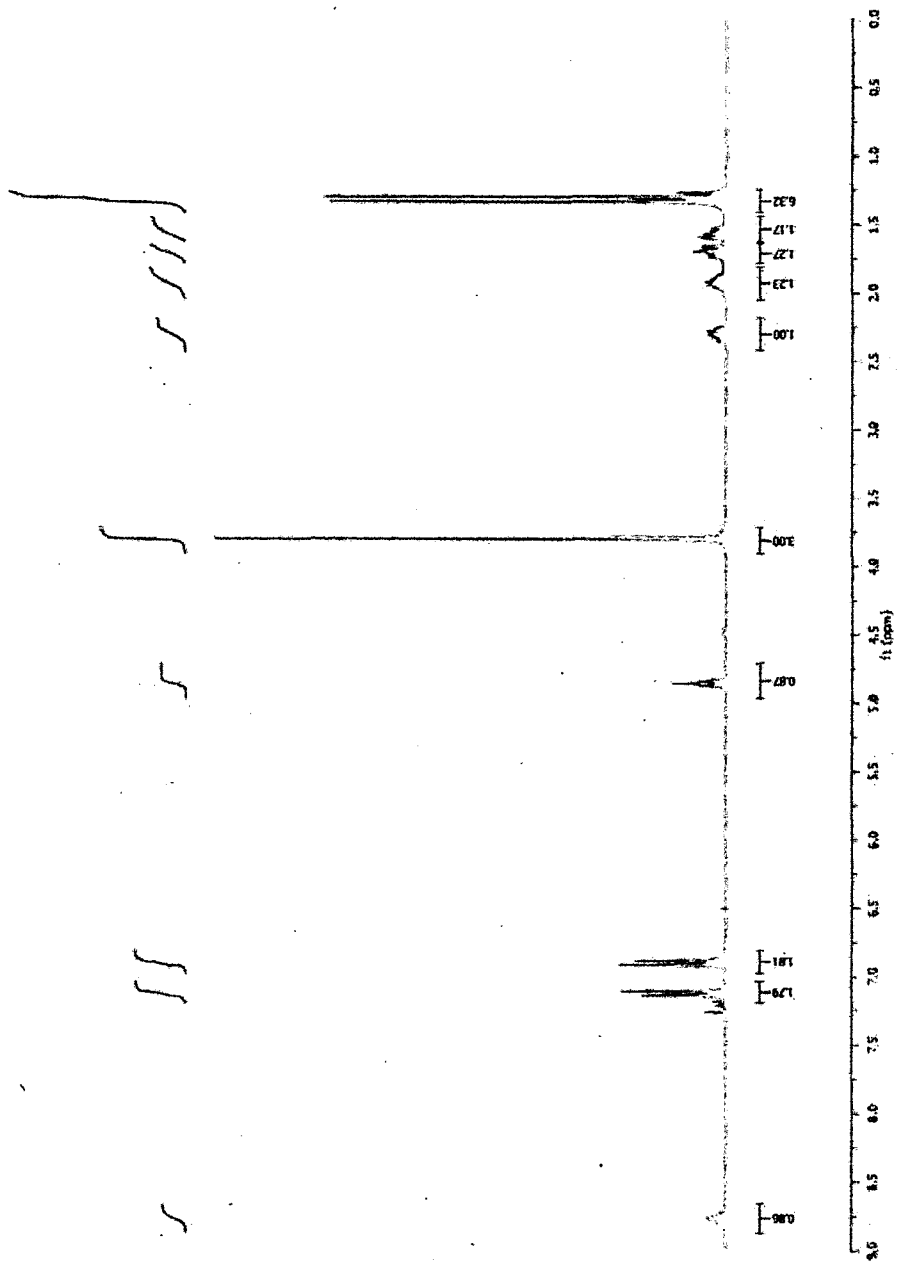
SP4-107-F1



# Hydroxamic acid (282)

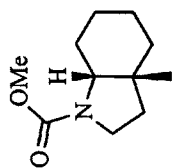


SP4-111-Br

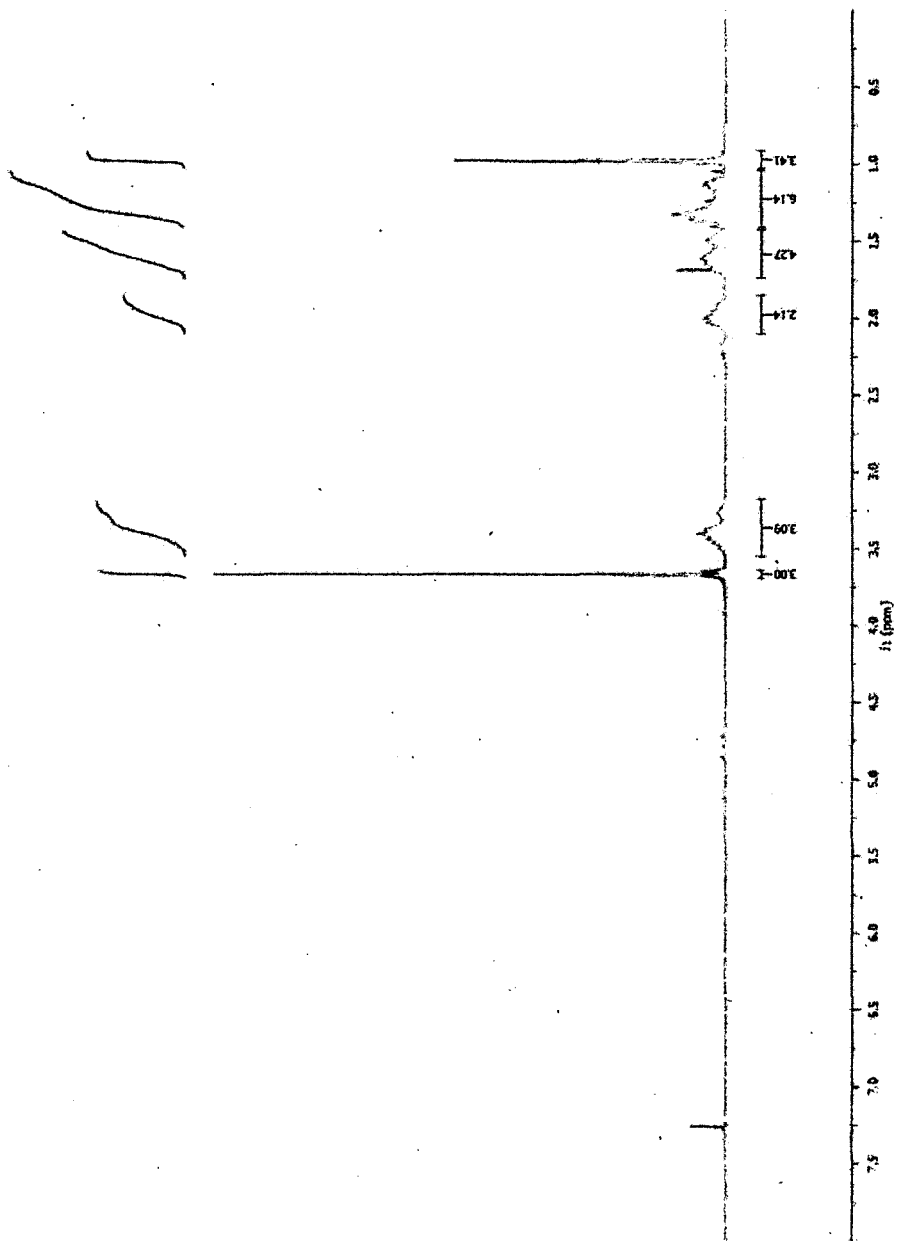




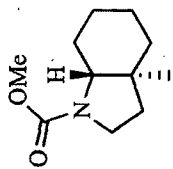
Carbamate (283a)



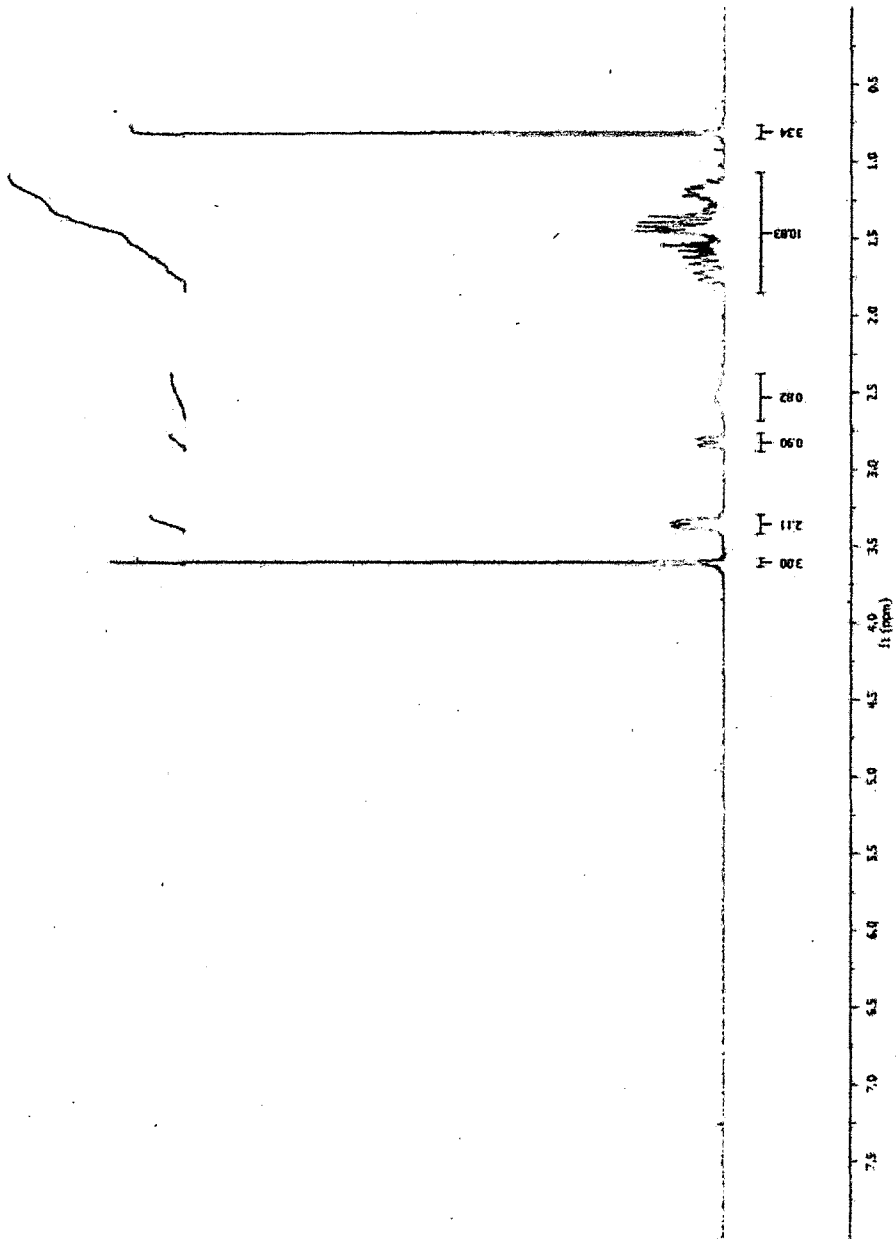
SP1-189-D2



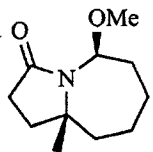
Carbamate (283b)



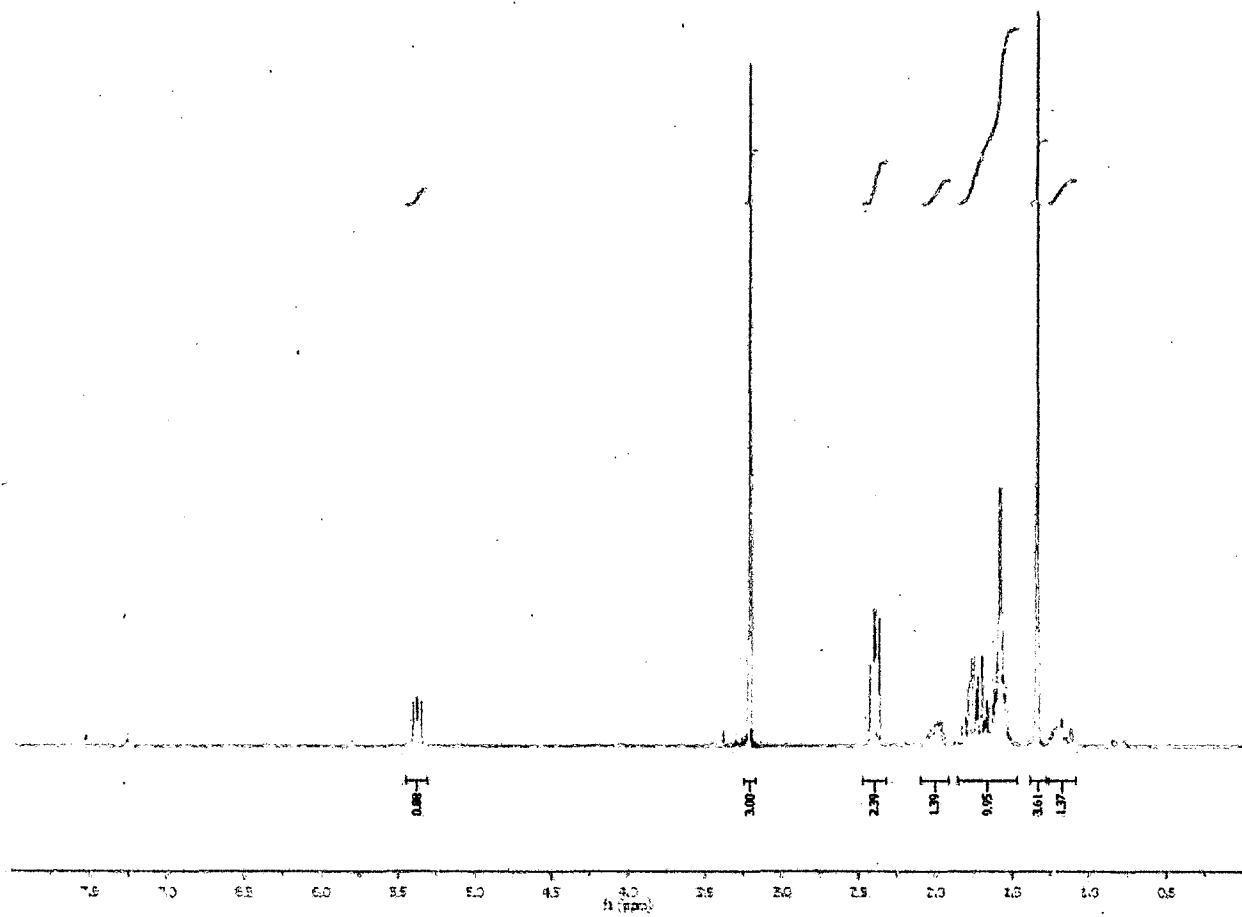
SPI-182-K1



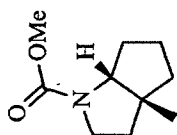
Lactam (284)



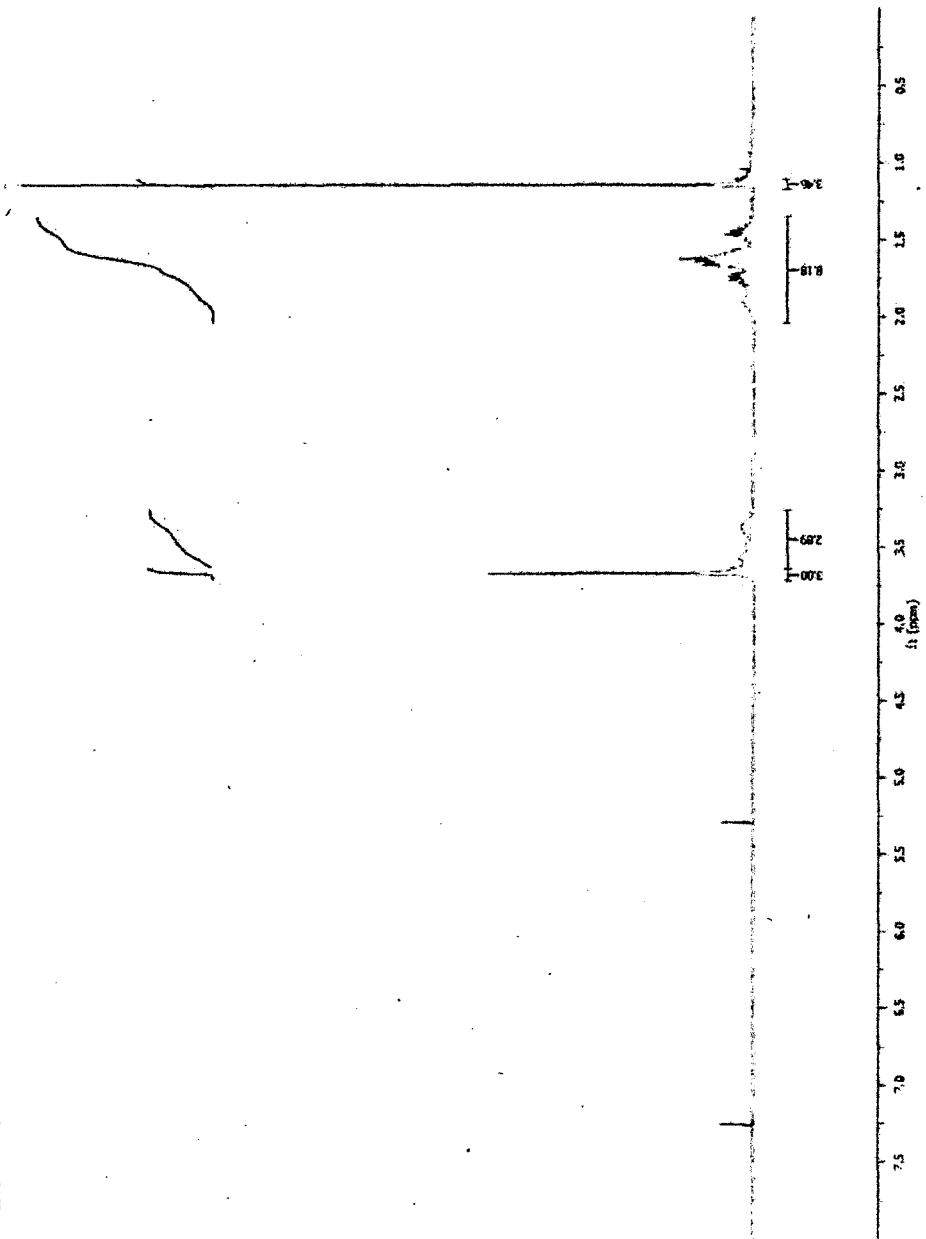
SP1-182-L1



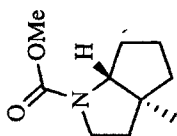
Carbamate (285a)



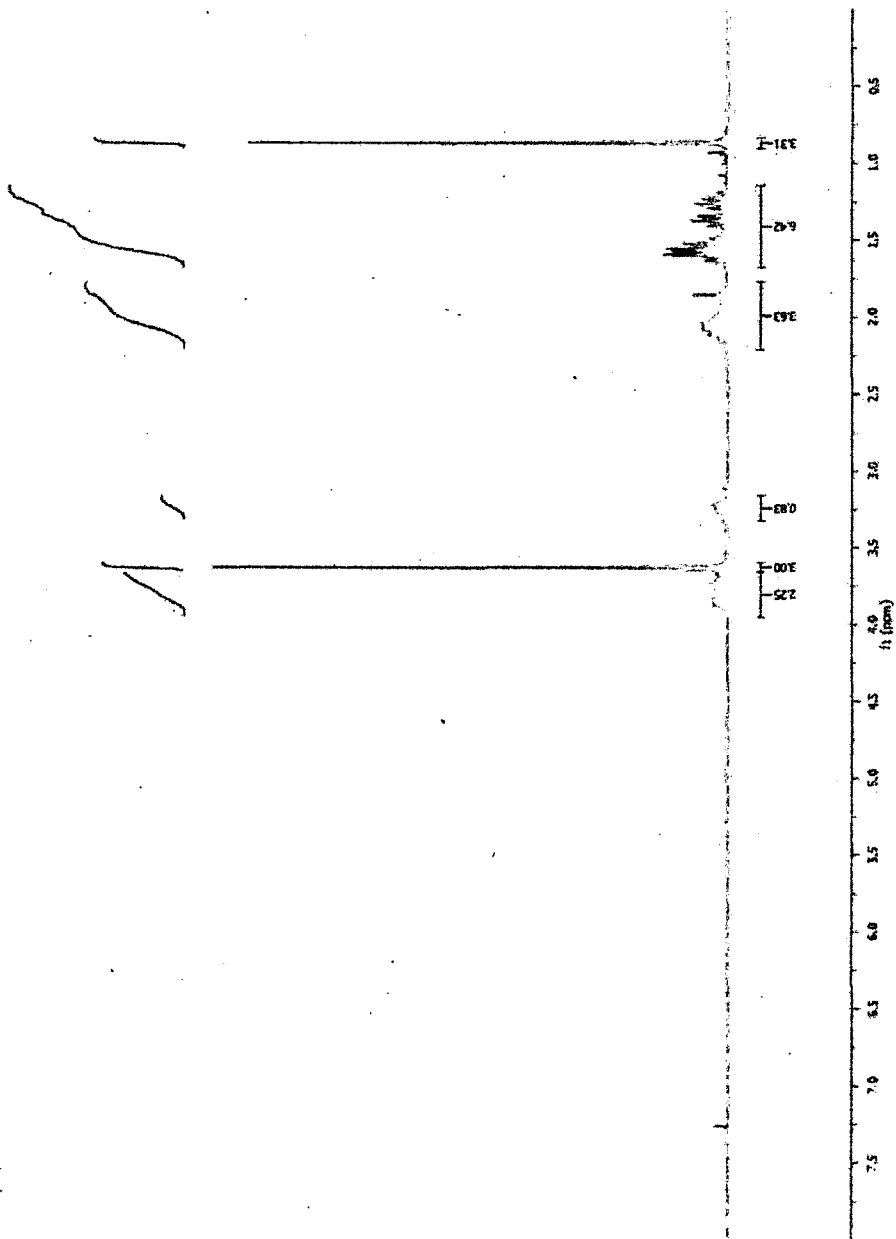
SVI-042-12



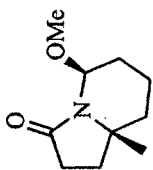
Carbamate (285b)



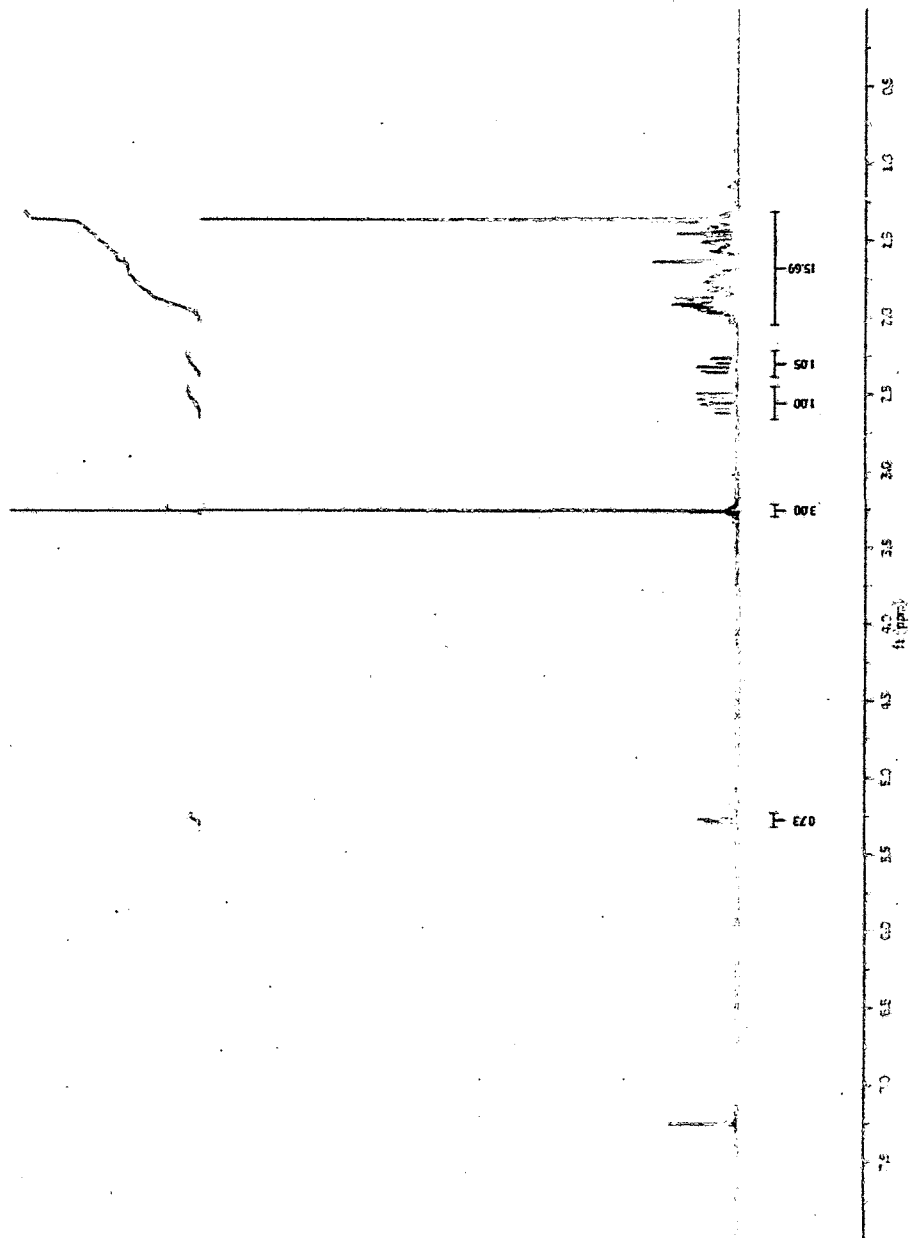
SNI-TR4-F4



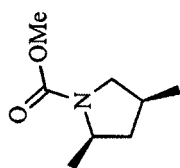
Lactam (286)



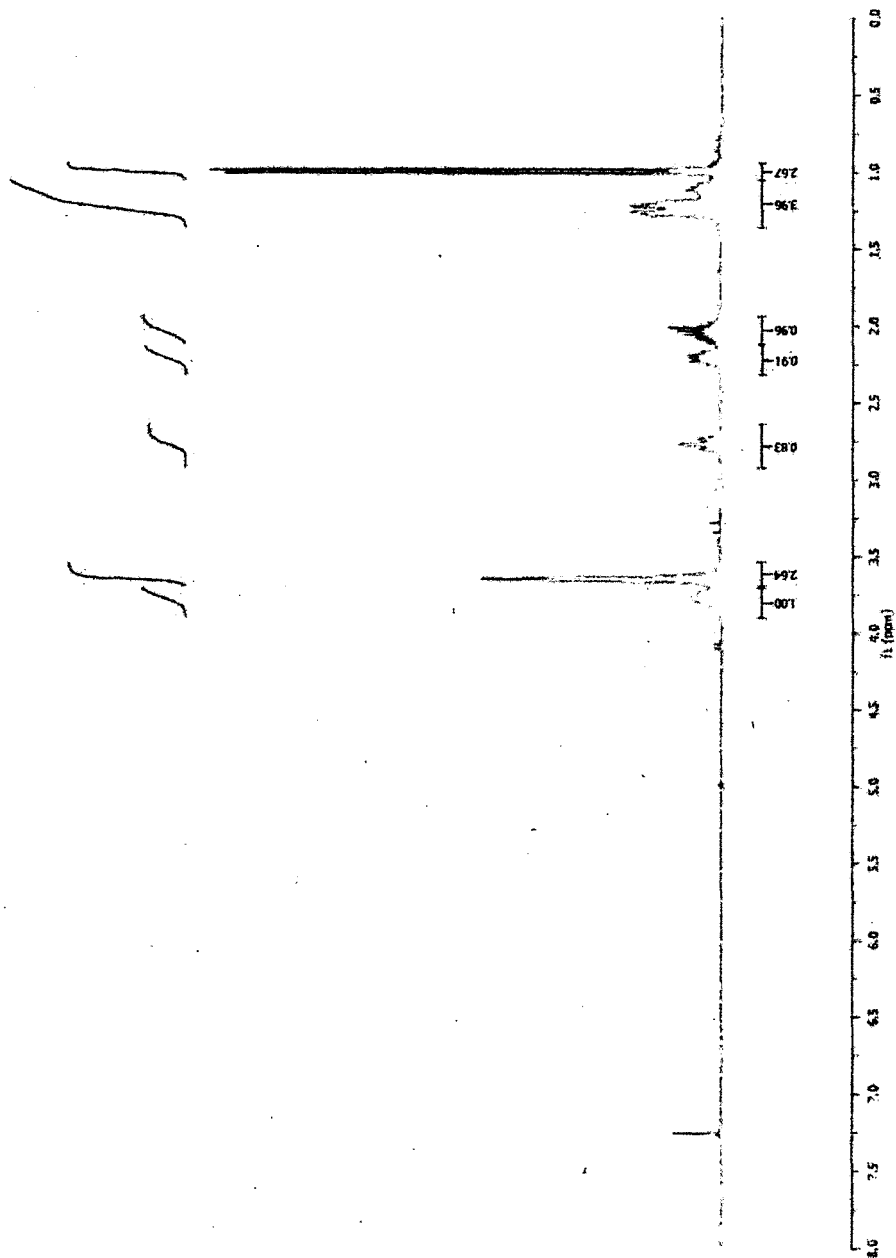
SNI-TR4-FA



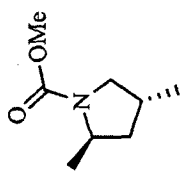
Carbamate (287a)



SP4-022.F1

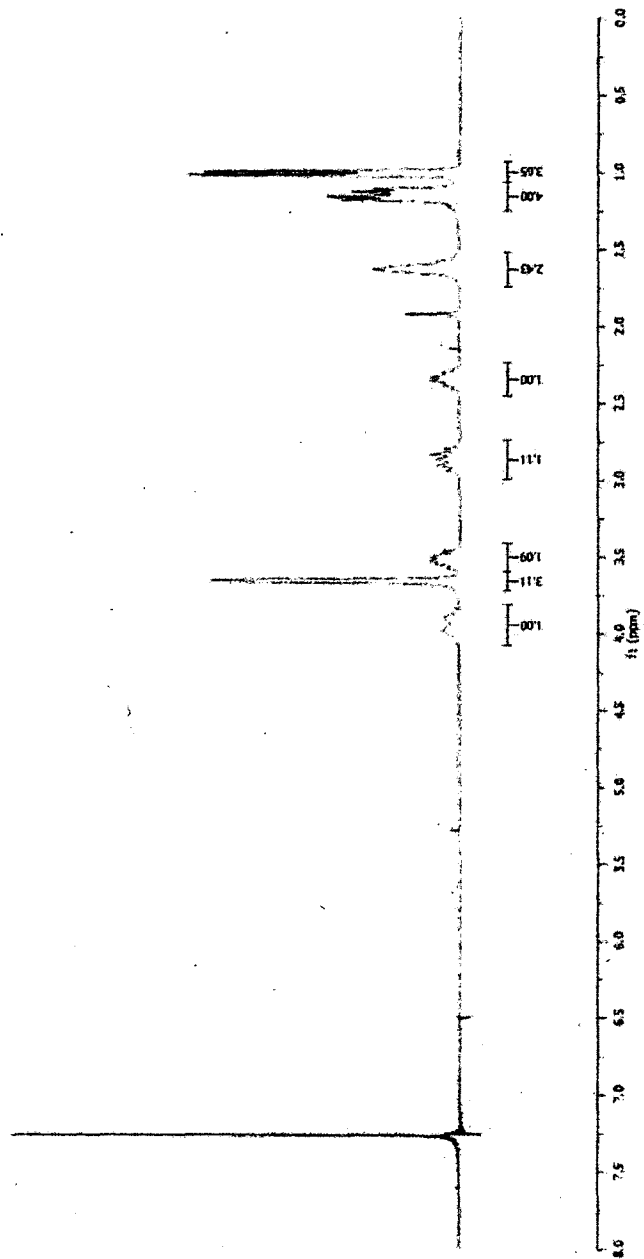


Carbamate (287b)



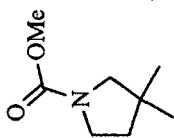
SP4-016-F2

Handwritten notes: *SP4-016-F2*

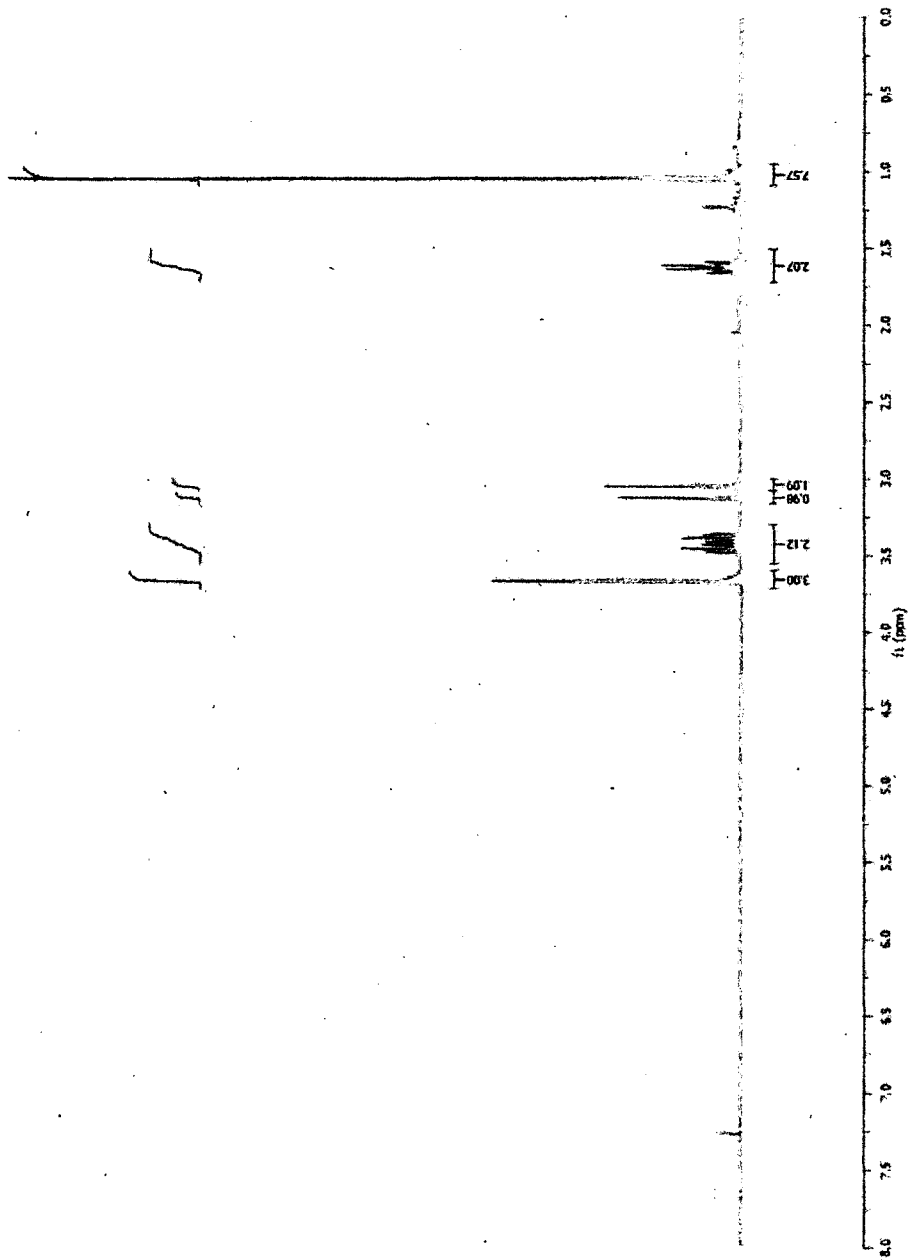




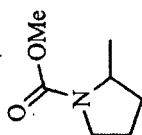
Carbamate (289)



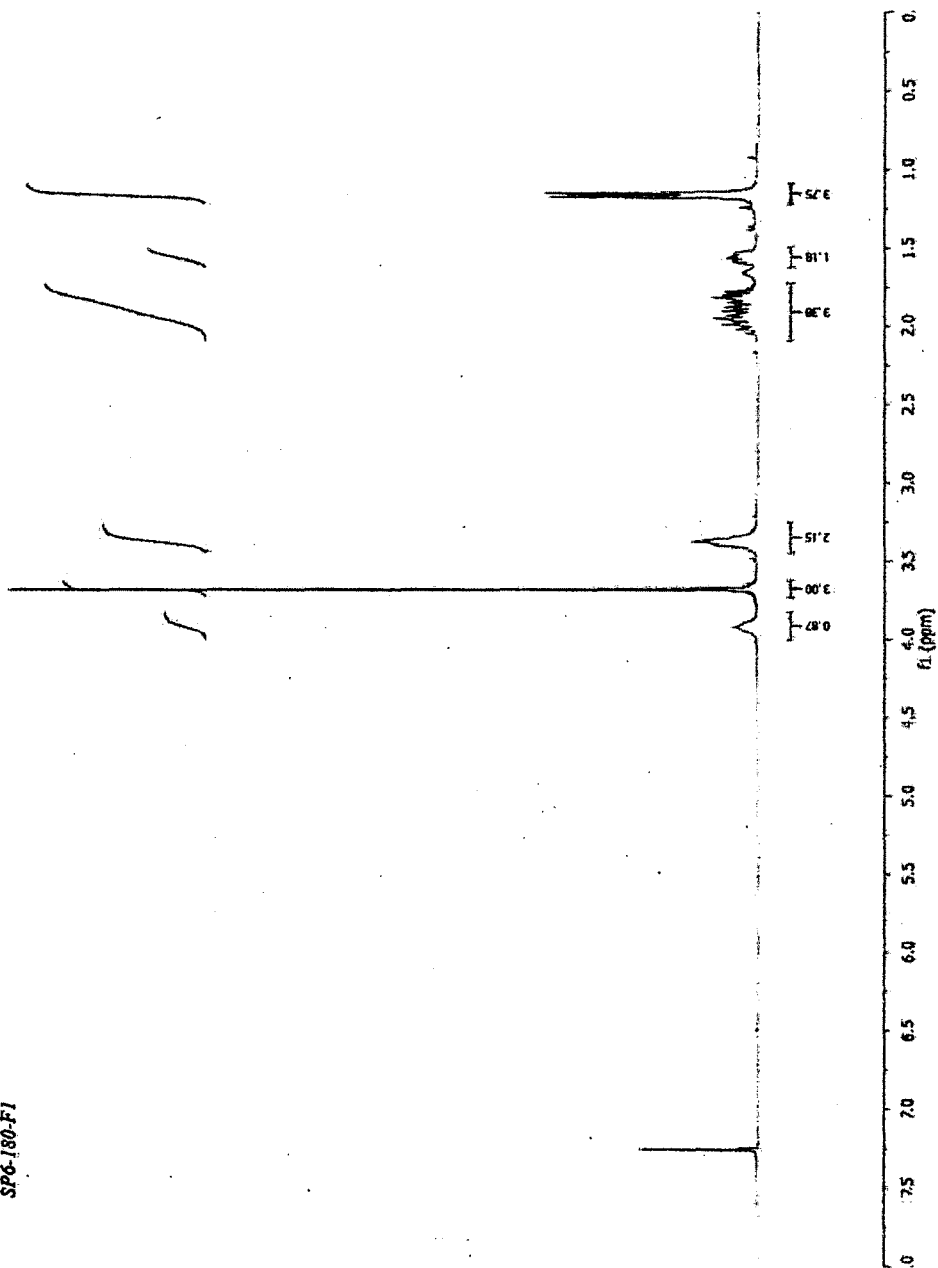
SP4-033-F1



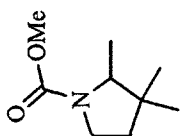
Carbamate (291)



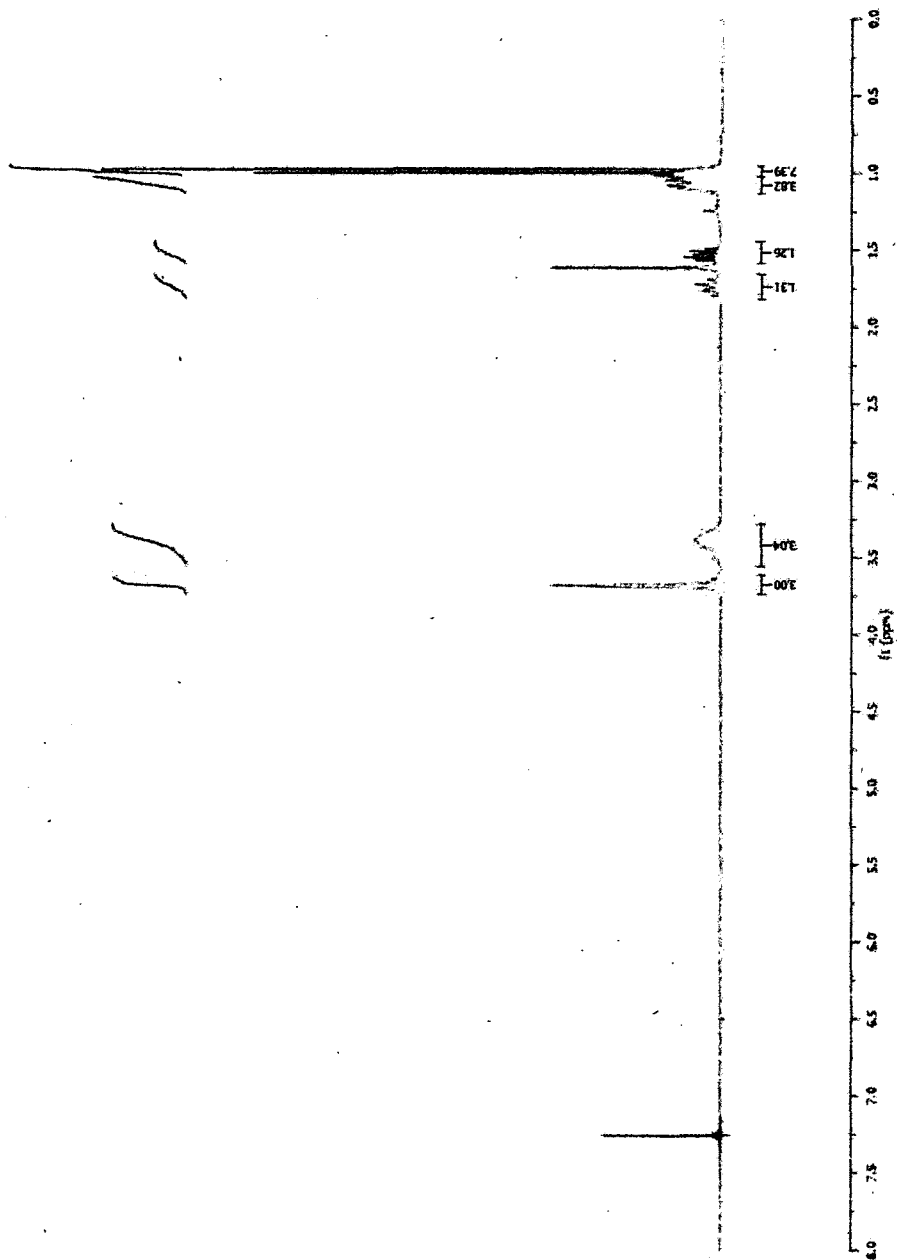
SP6-180-F1



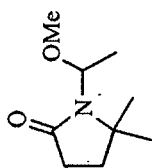
Carbamate (293)



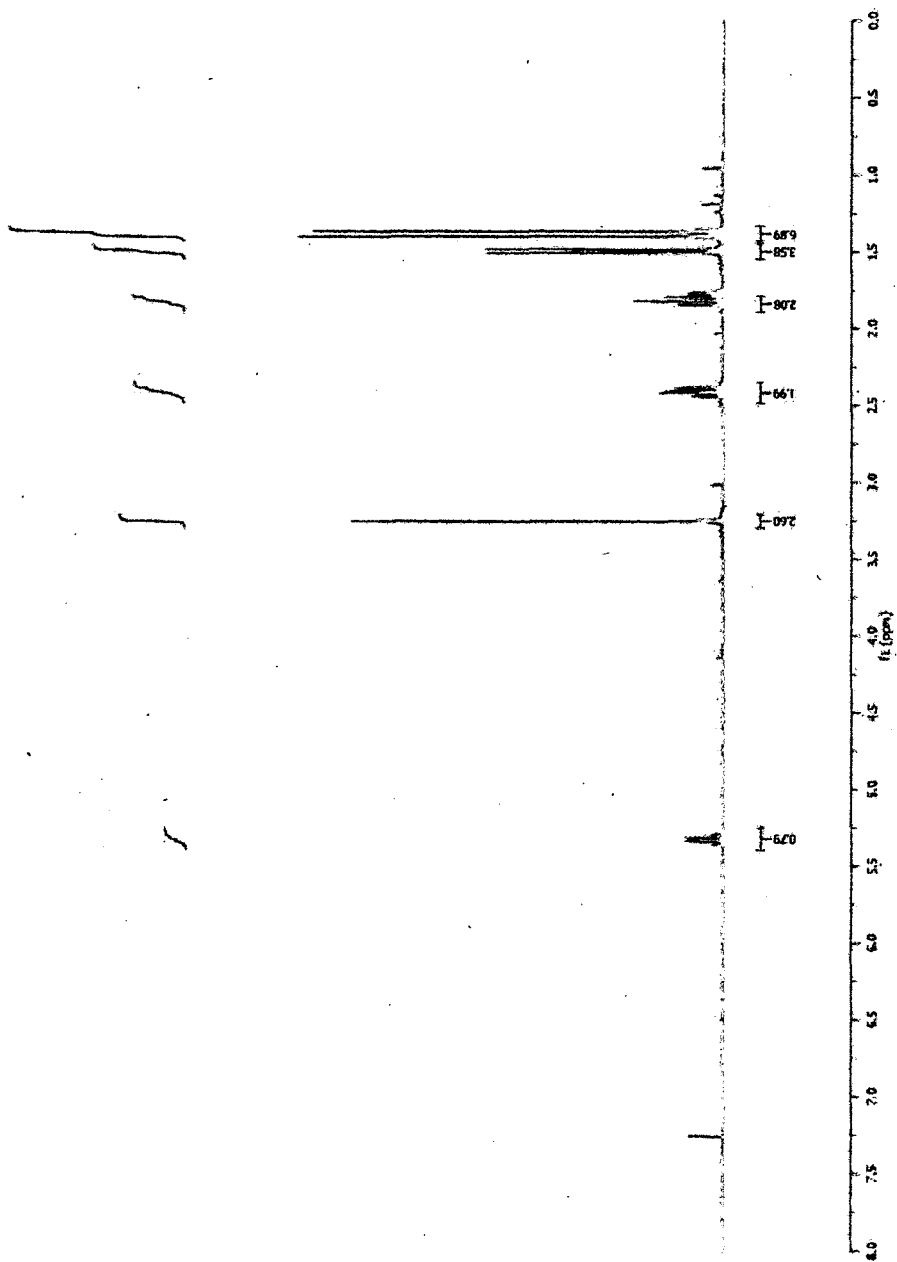
SP5-051-GJ



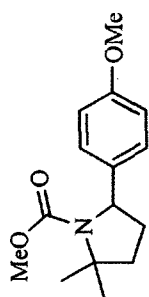
Lactam (294)



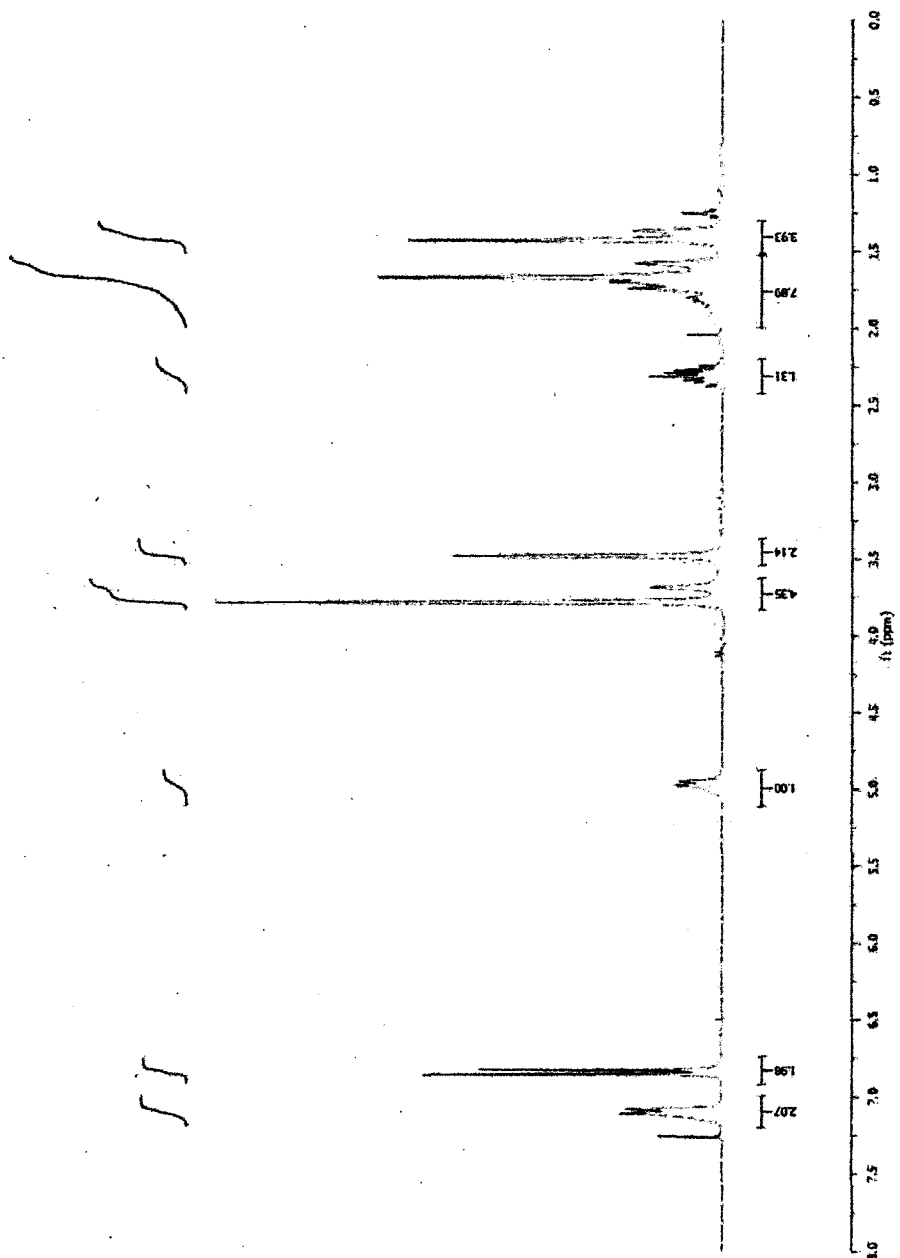
SP5-051-XI



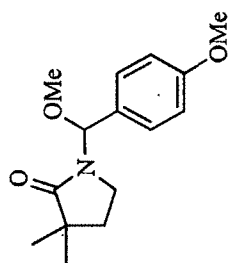
Carbamate (297)



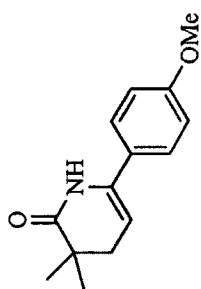
SP4-114-F1



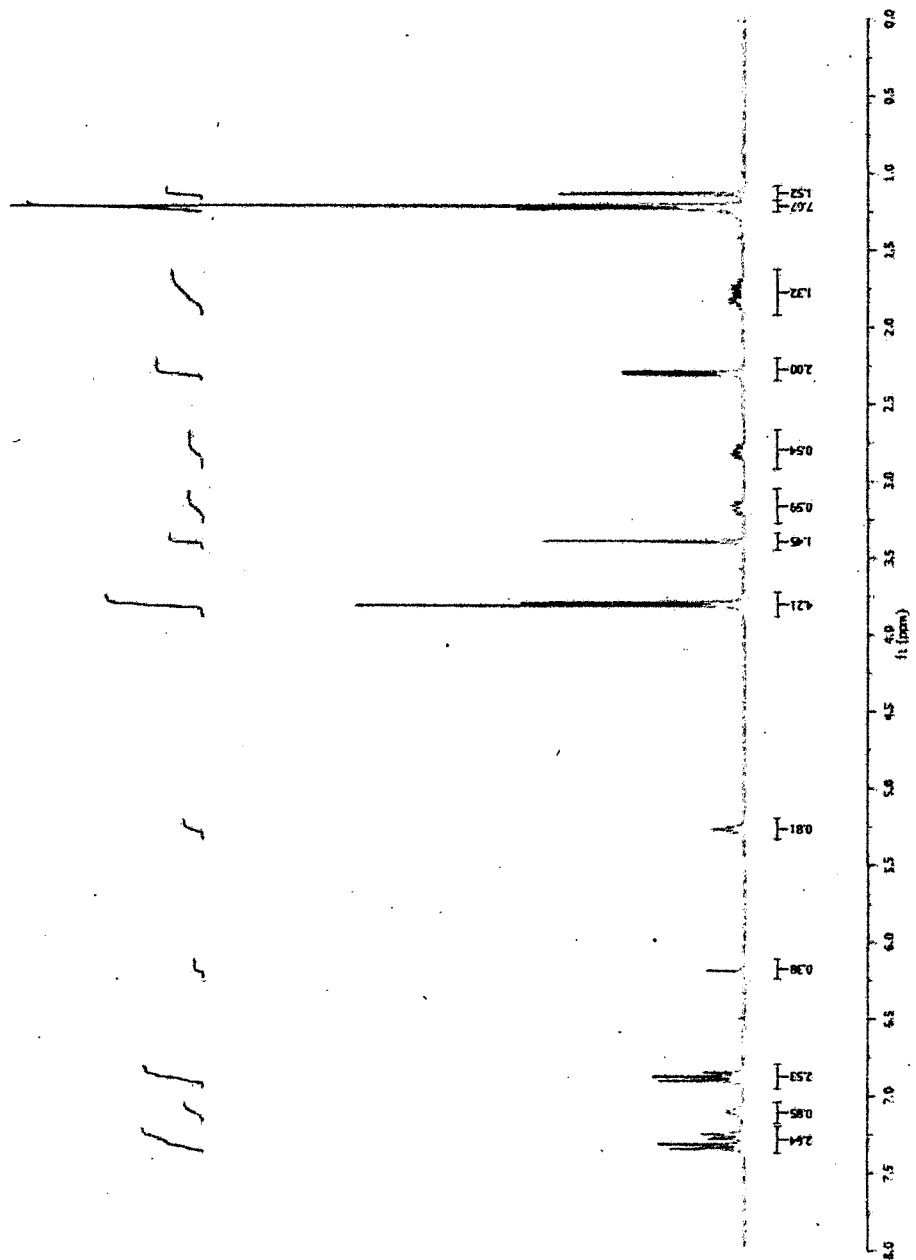
Lactams (298 and 301)



and



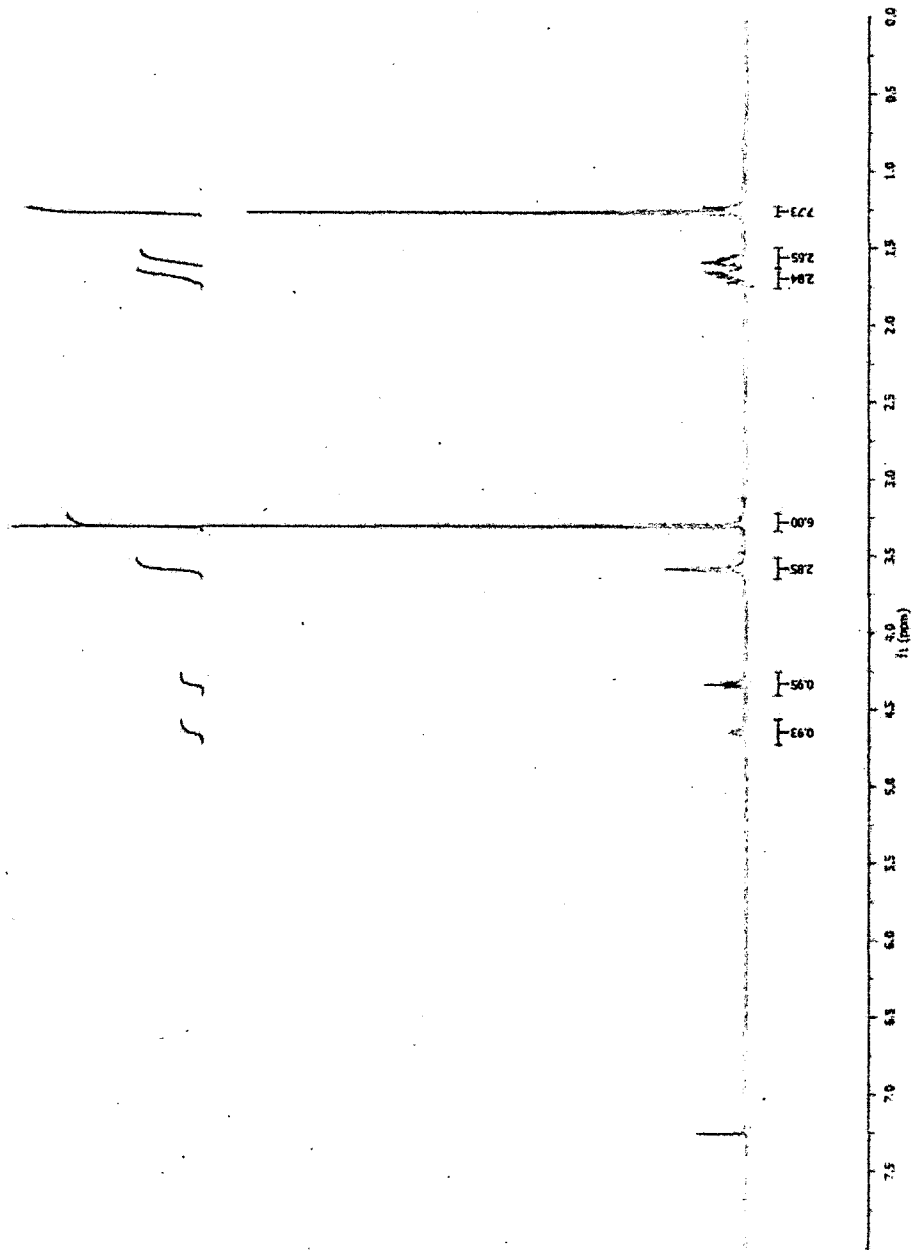
SP4-114-F2



Carbamate (299)



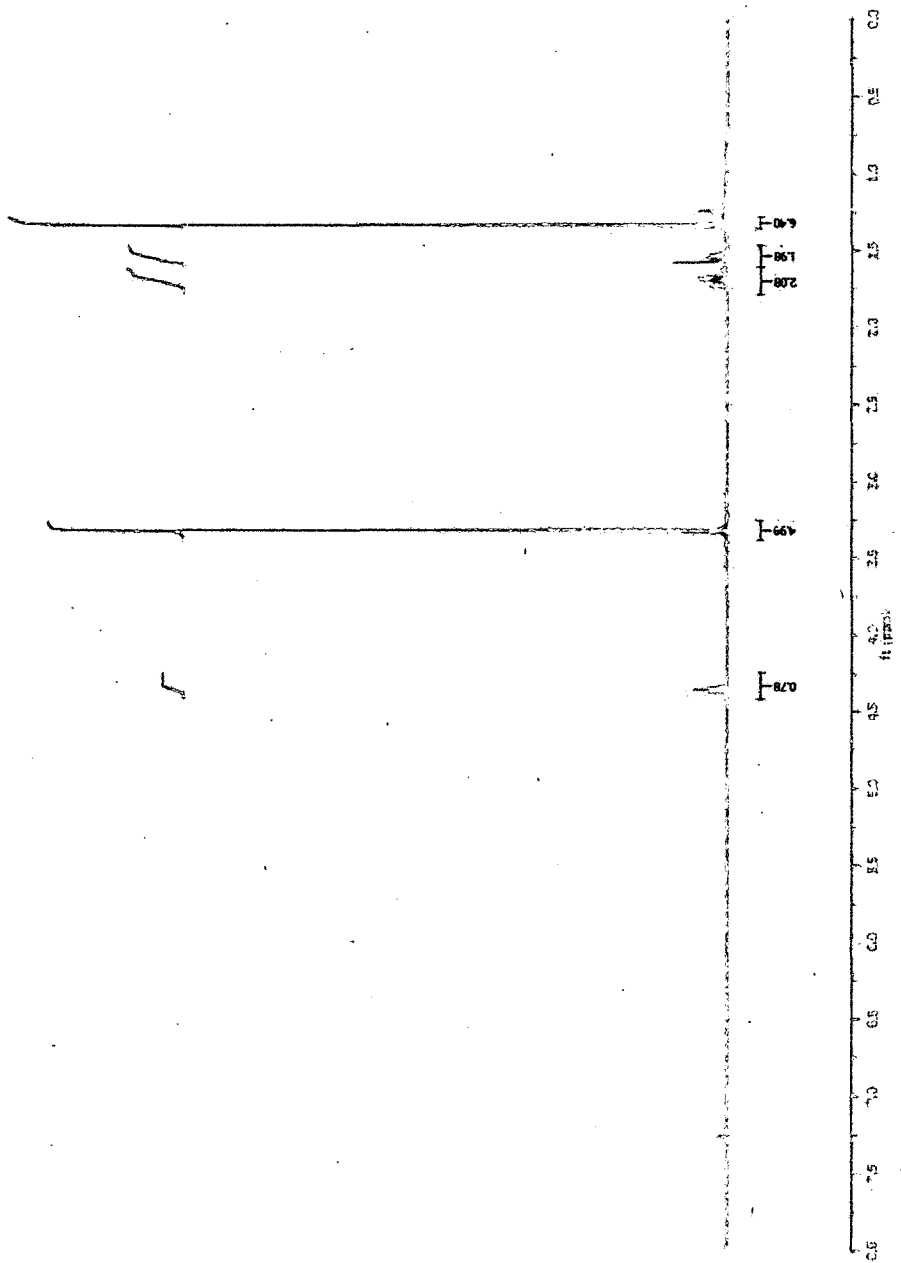
SP4-068-C1



Isocyanate (300)

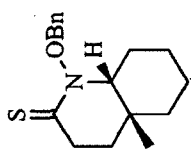


SP4-075-F1

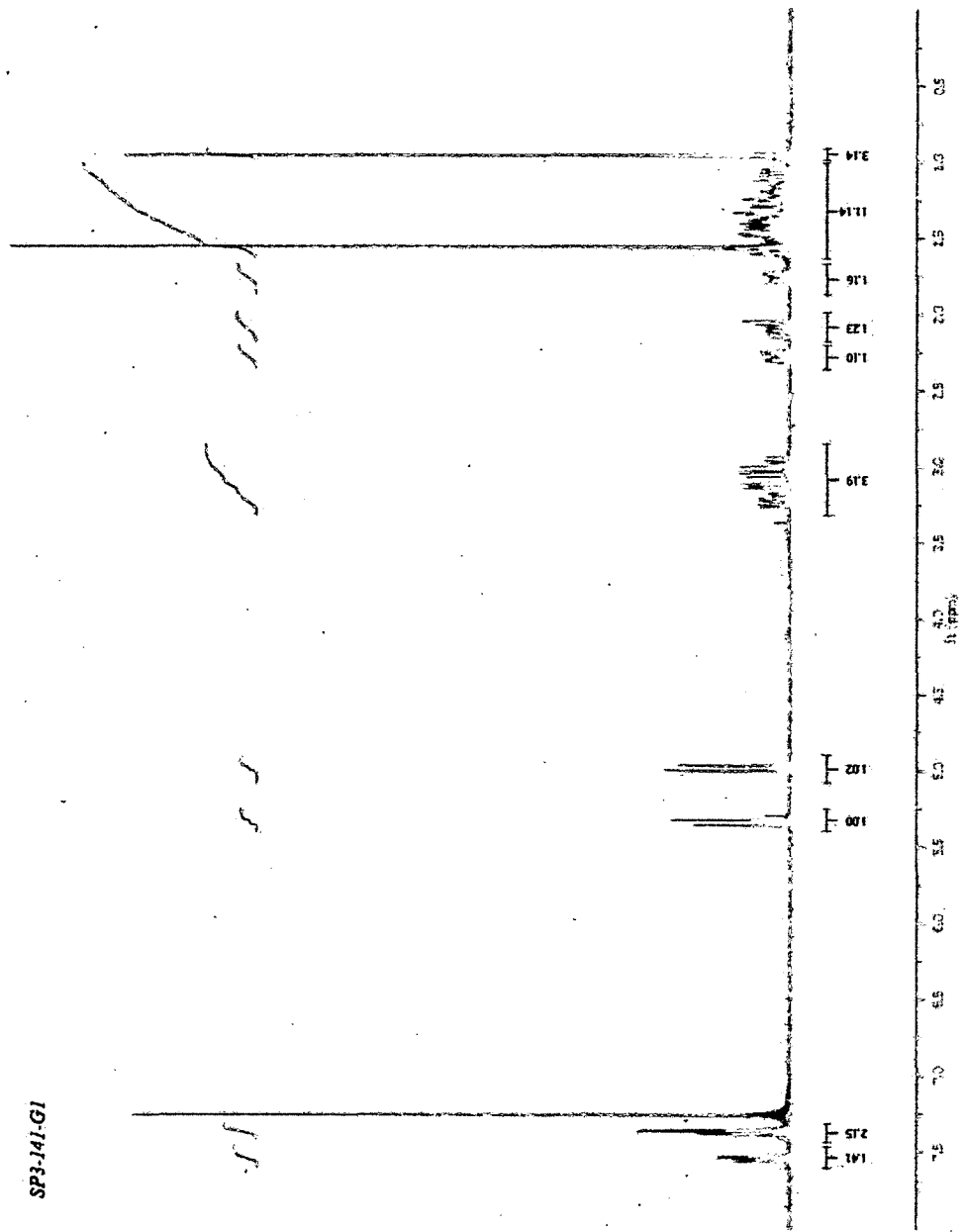




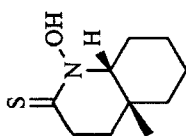
**N-Benzoyloxythiolactam (306)**



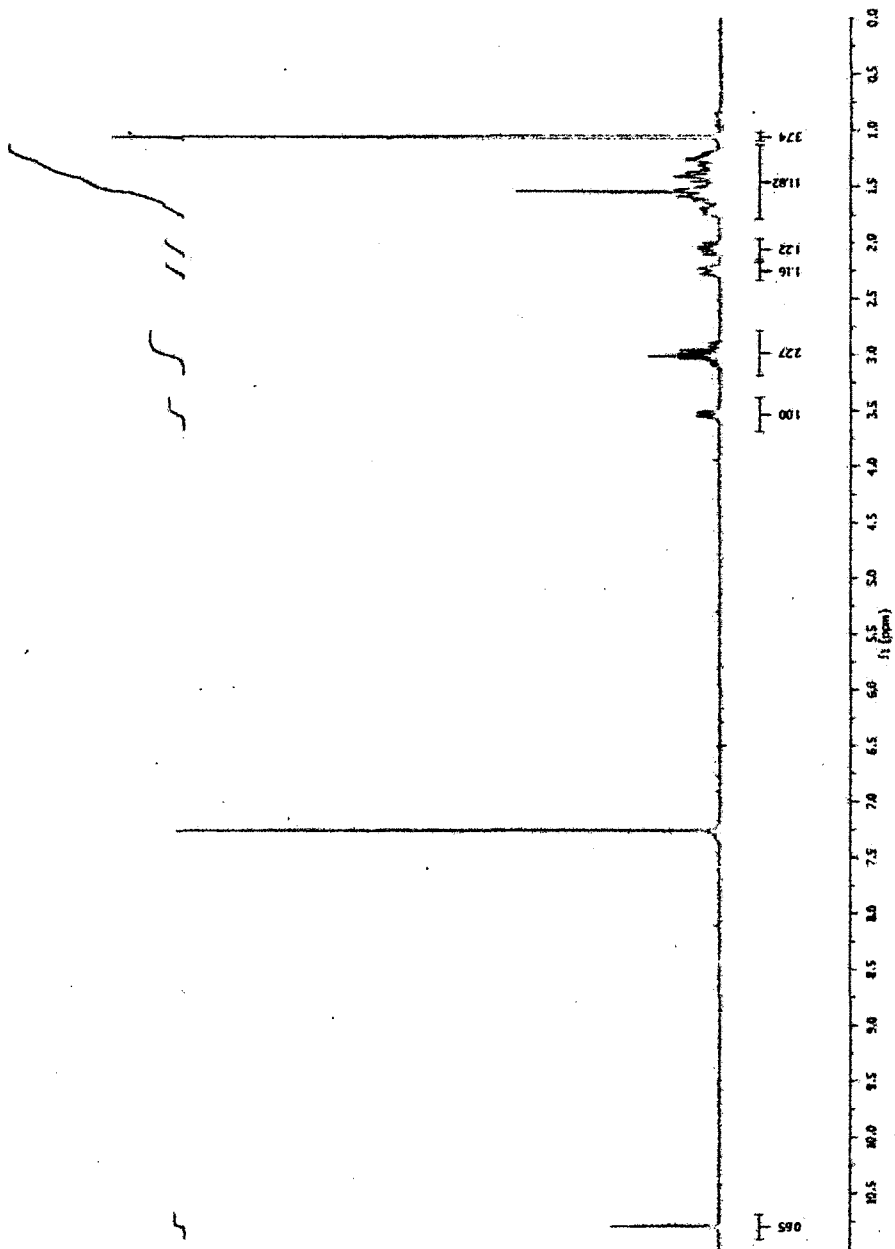
SP3-141.G1



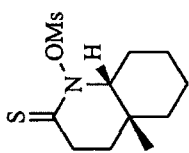
Thiohydroxamic acid (307)



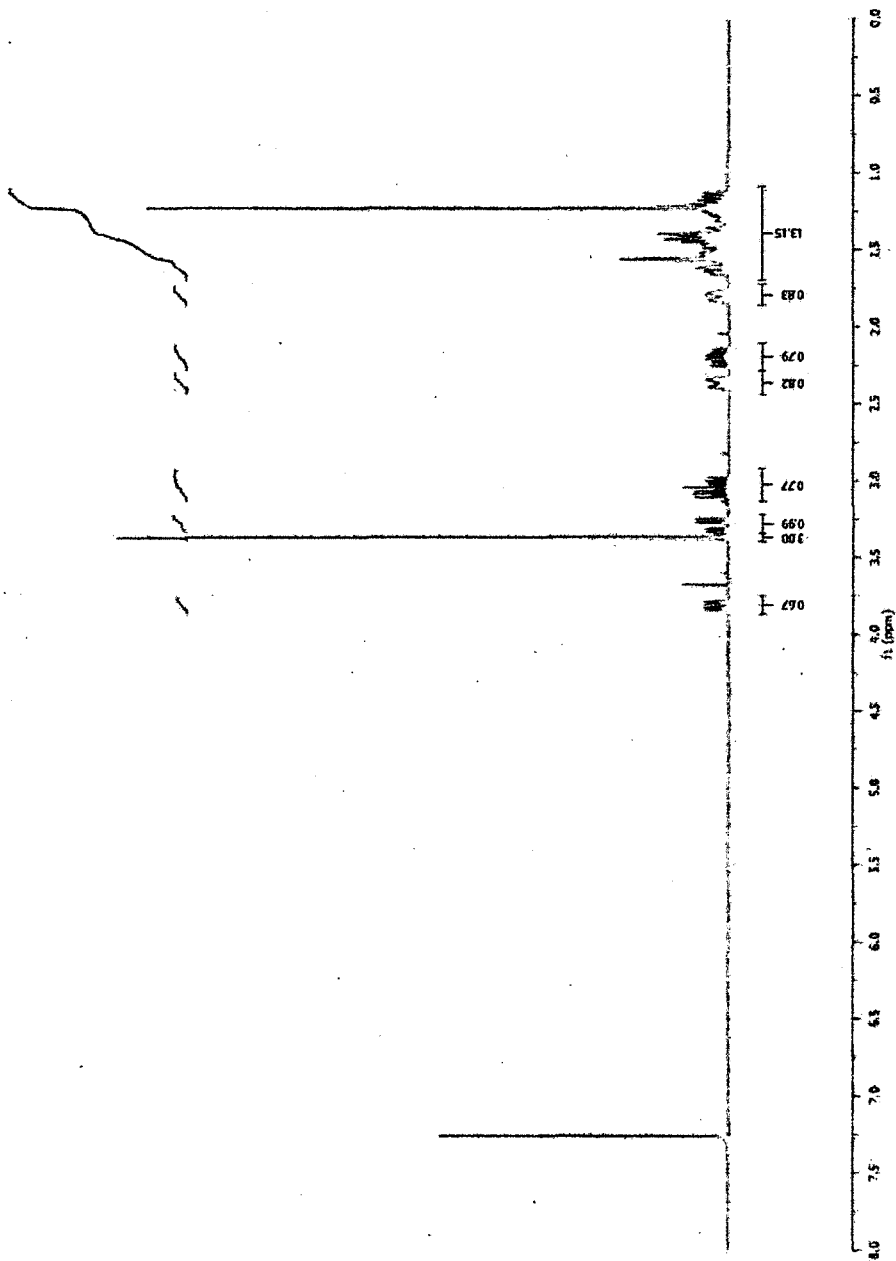
SP3-125-F2



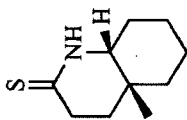
**N-Mesyloxythiolactam (308)**



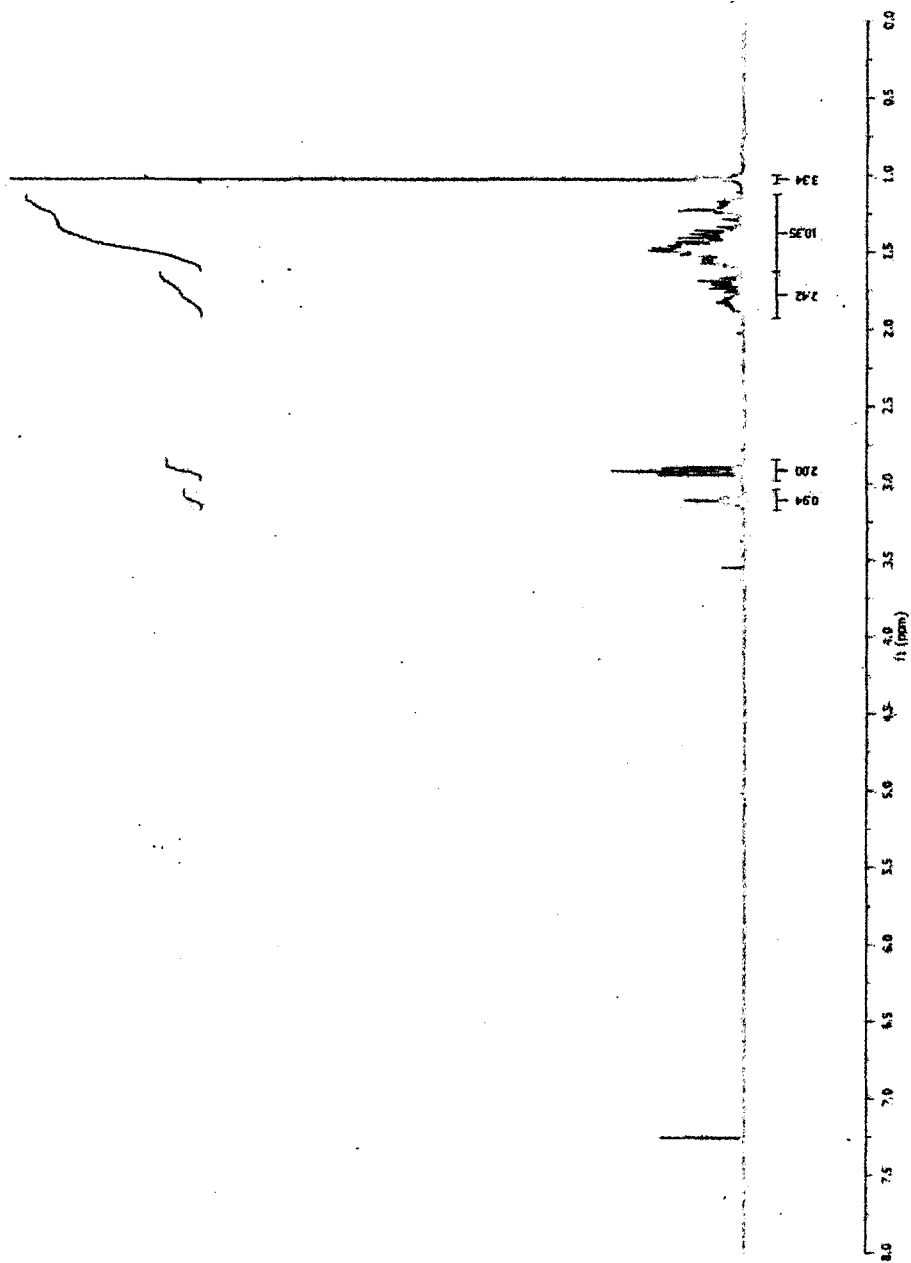
SP4-091-F1



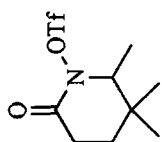
Thiolactam (309)



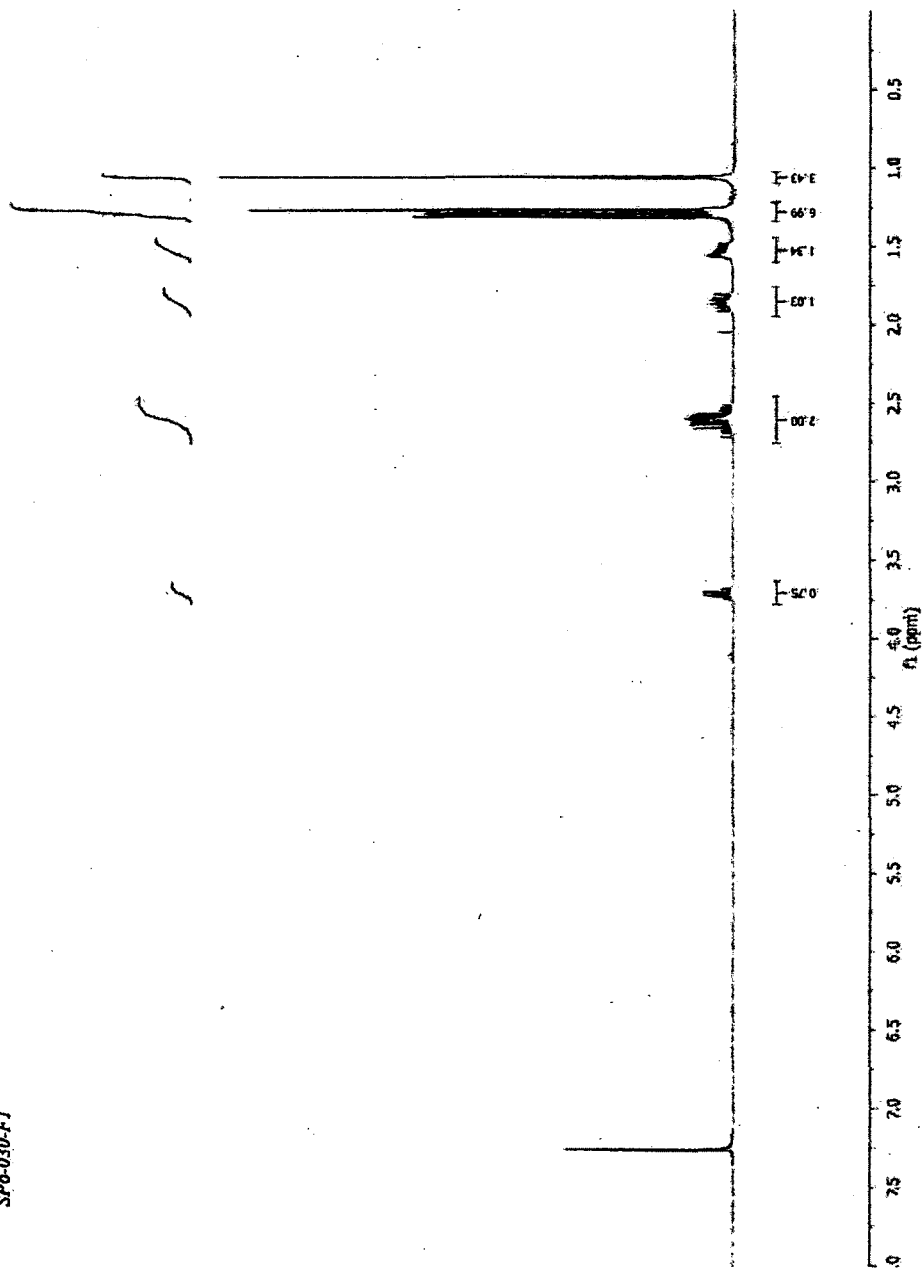
SP4-093-G2



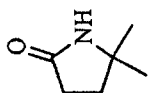
**N-Trifloxylactam (324)**



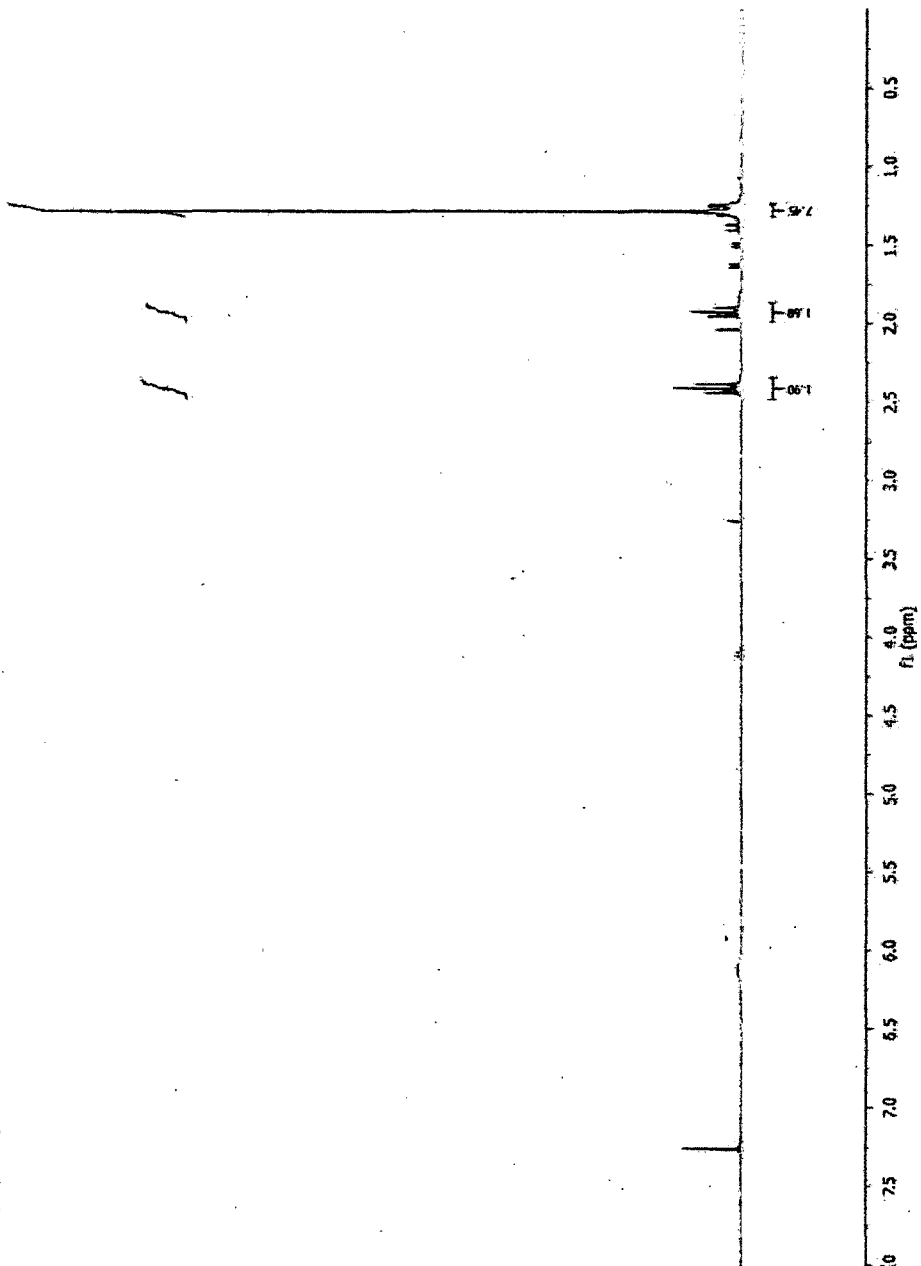
SP6-030-F1



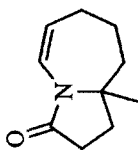
Lactam (325)



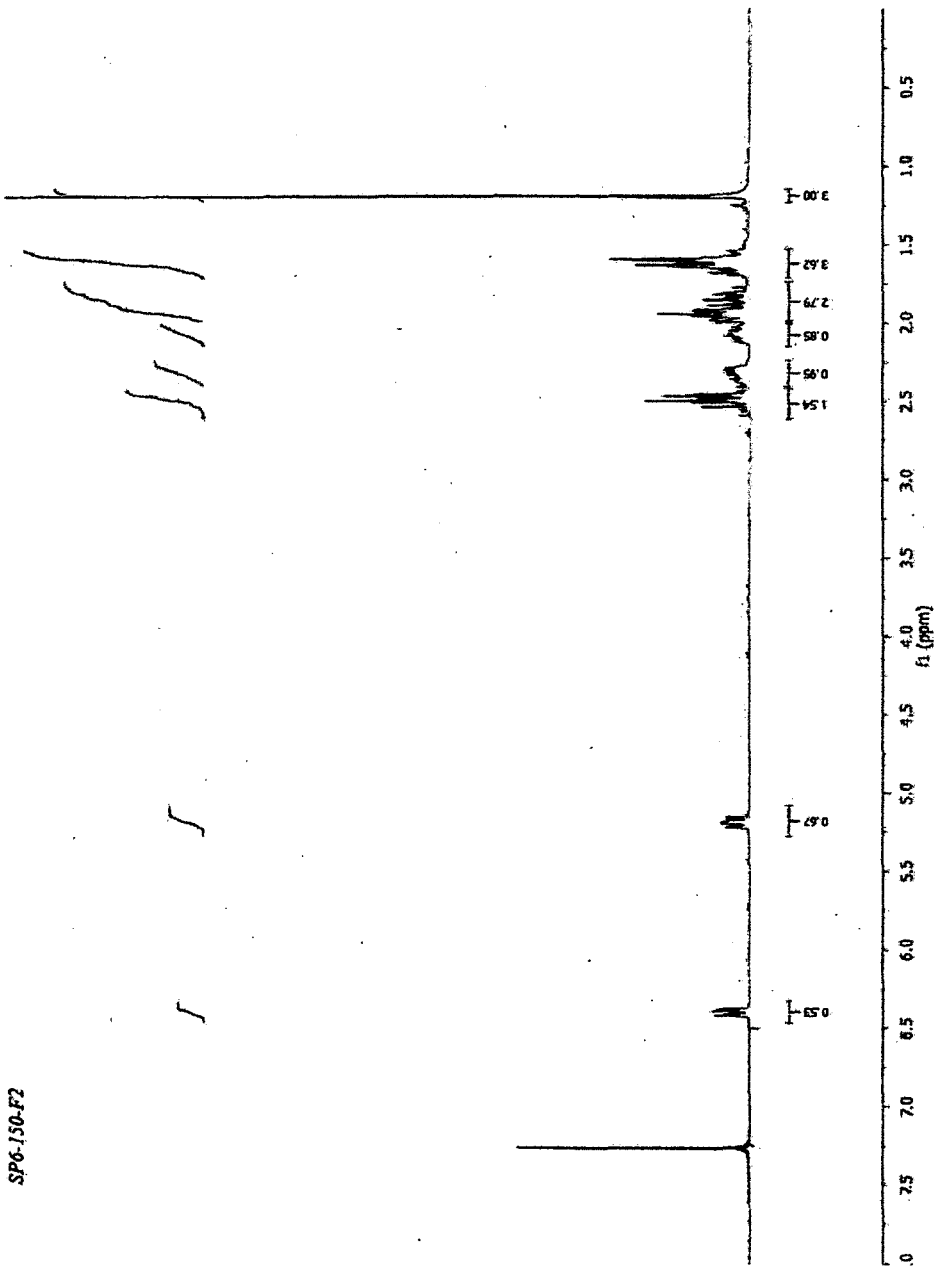
SP5-139-B2



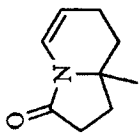
Lactam (330)



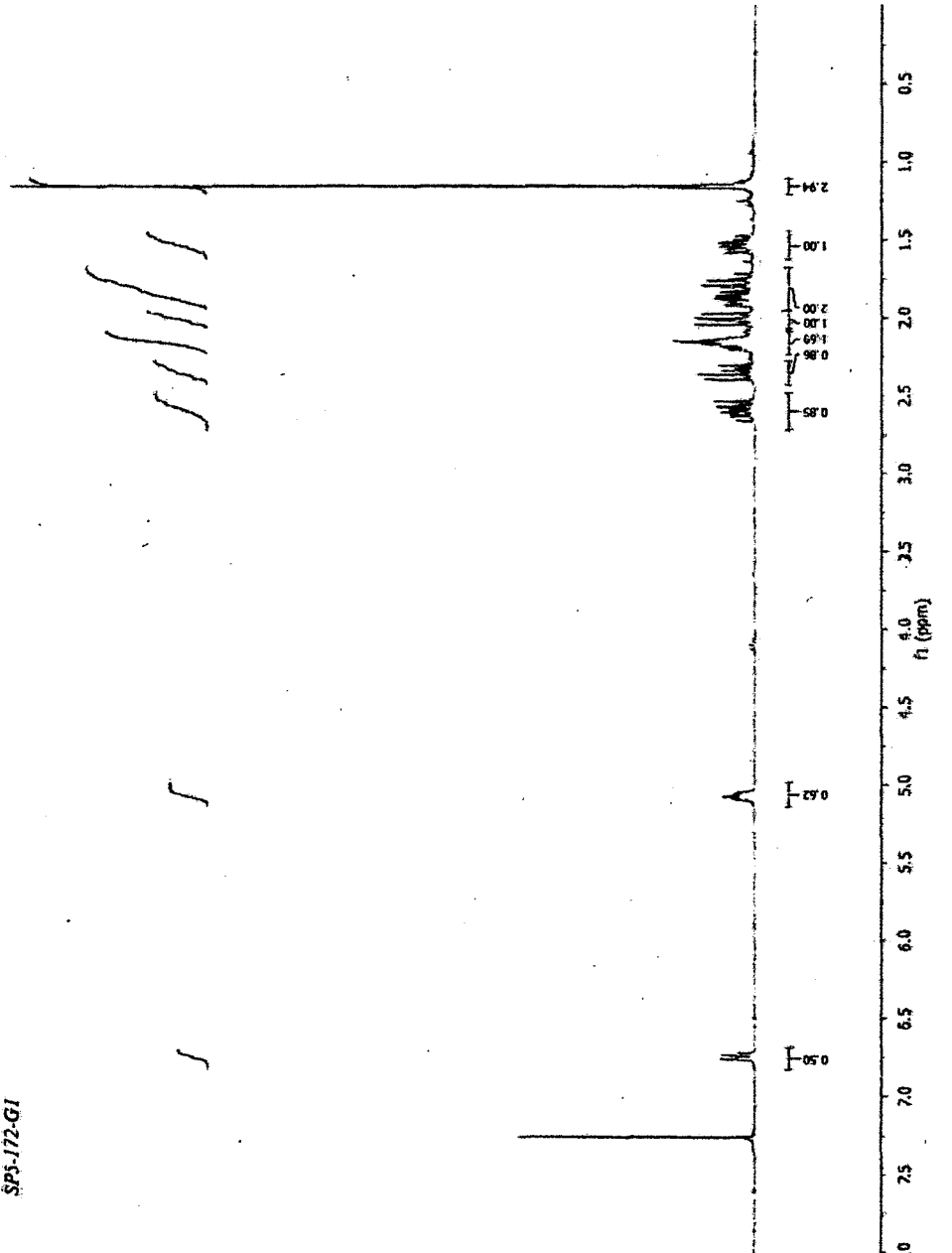
SP6-150-F2



Lactam (331)

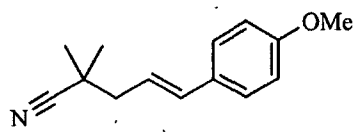


SPS-172-G1

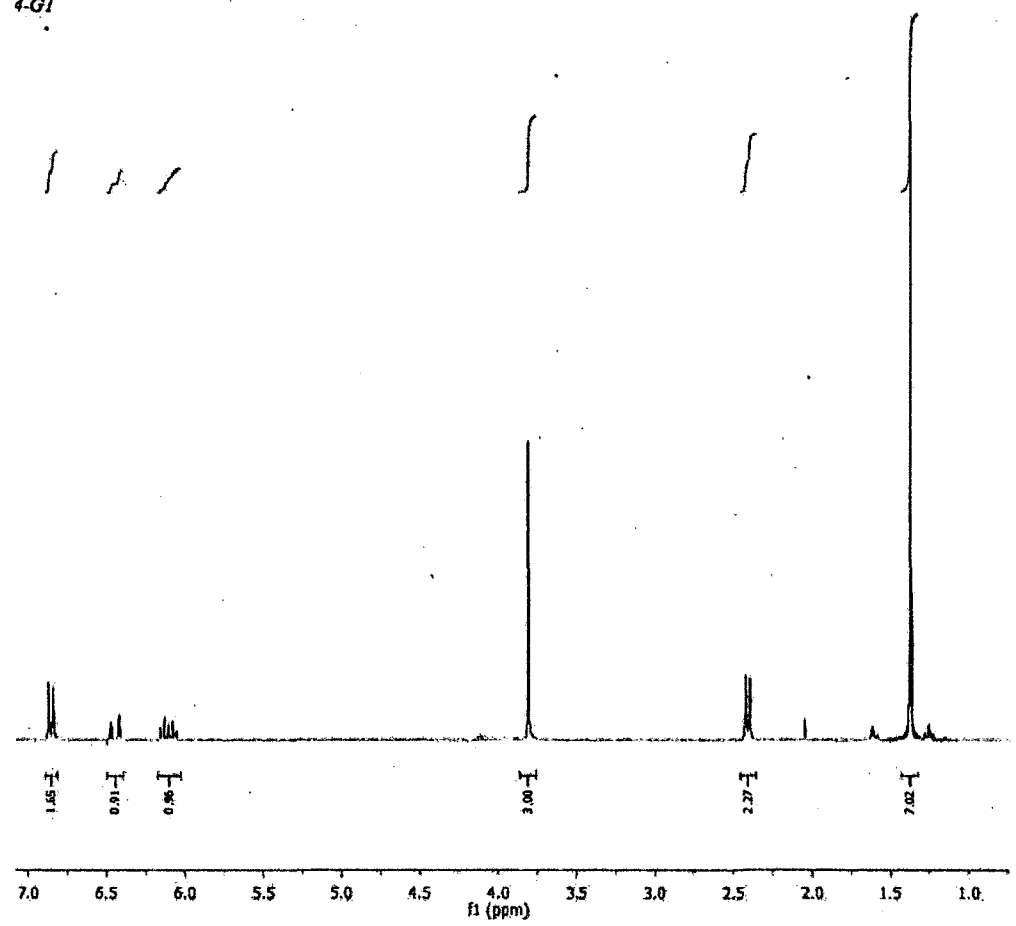




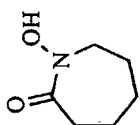
Nitrile (332)



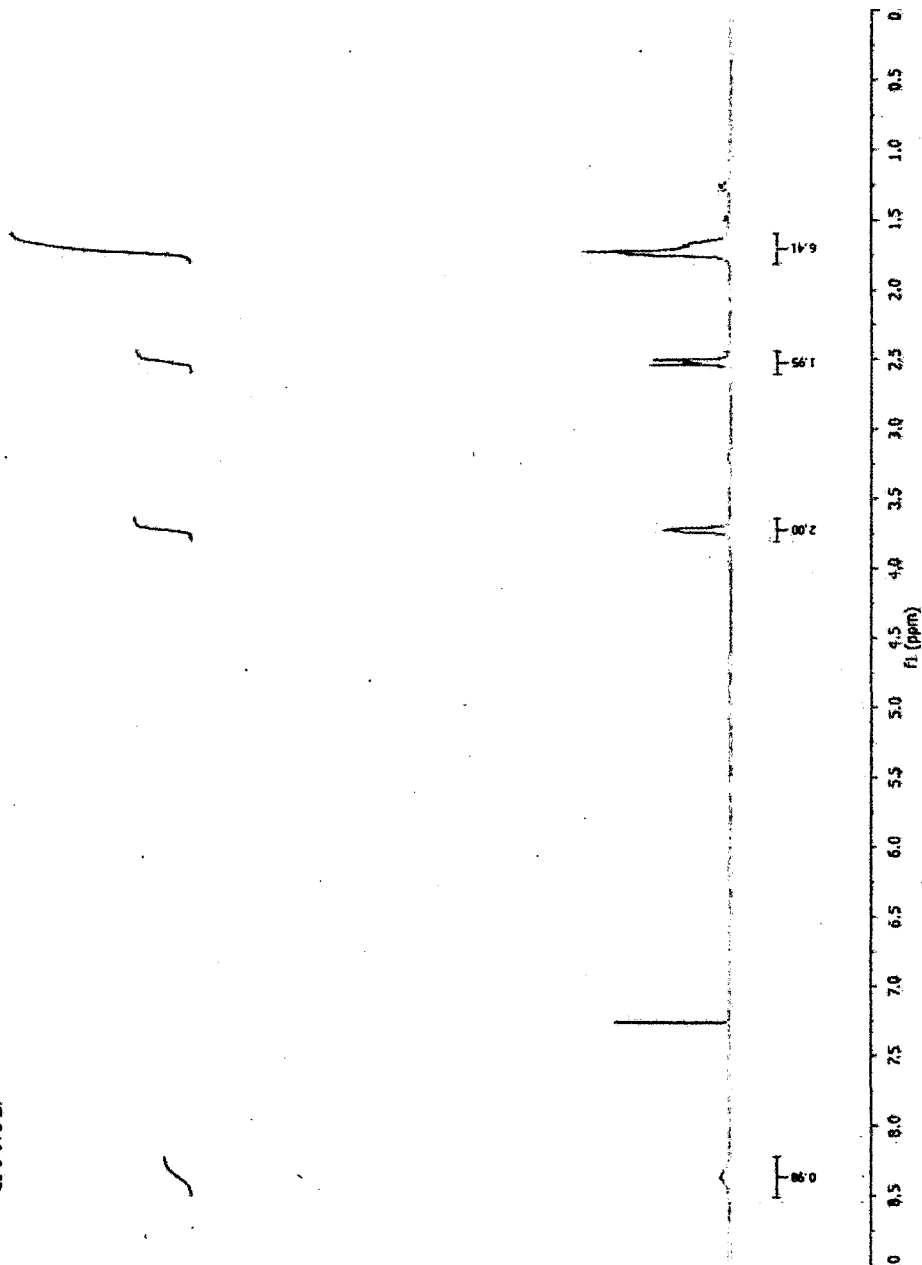
4-GI



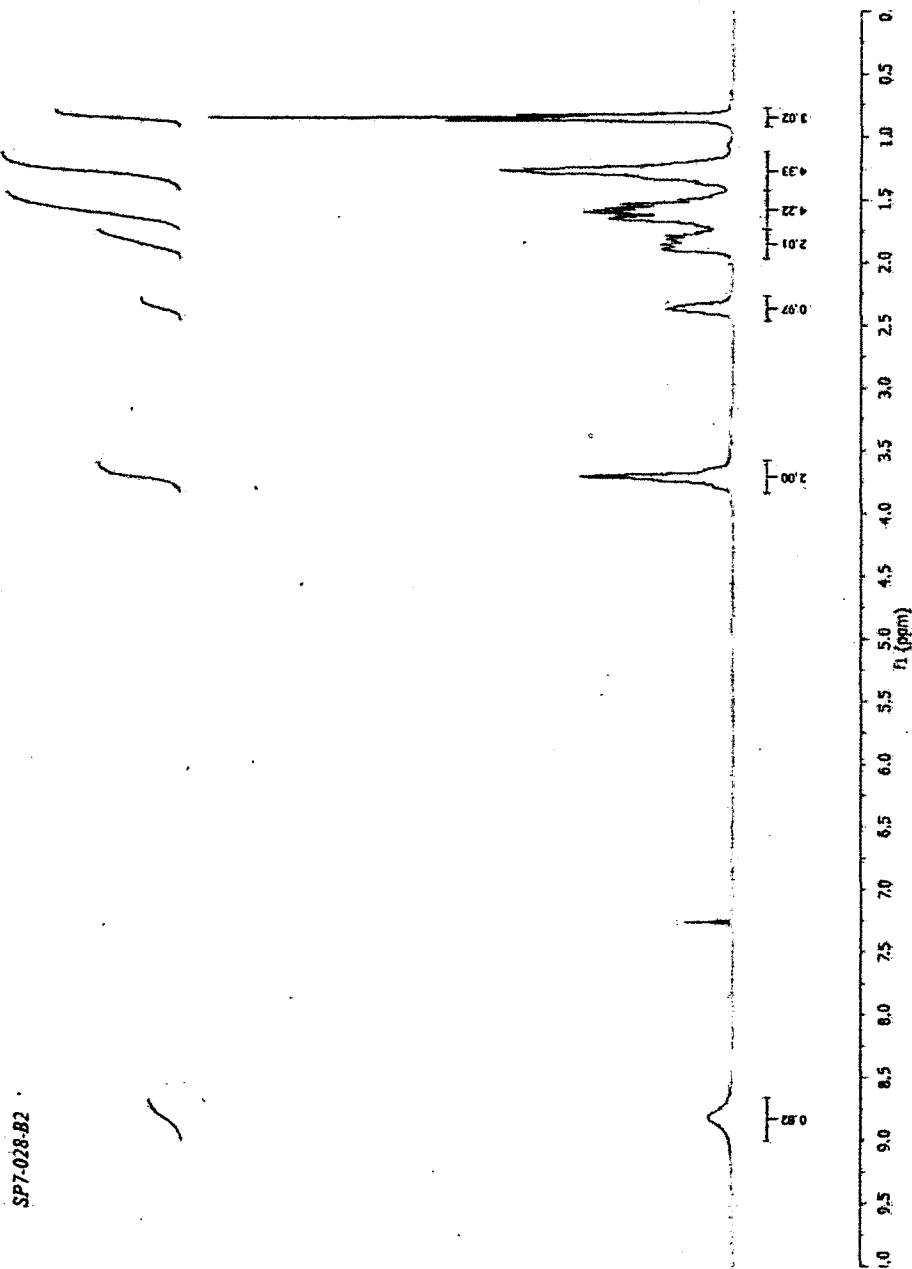
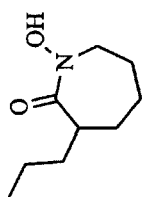
Hydroxamic acid (339)



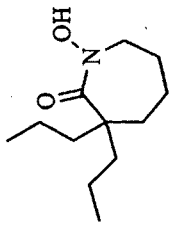
SP6-078-B\*



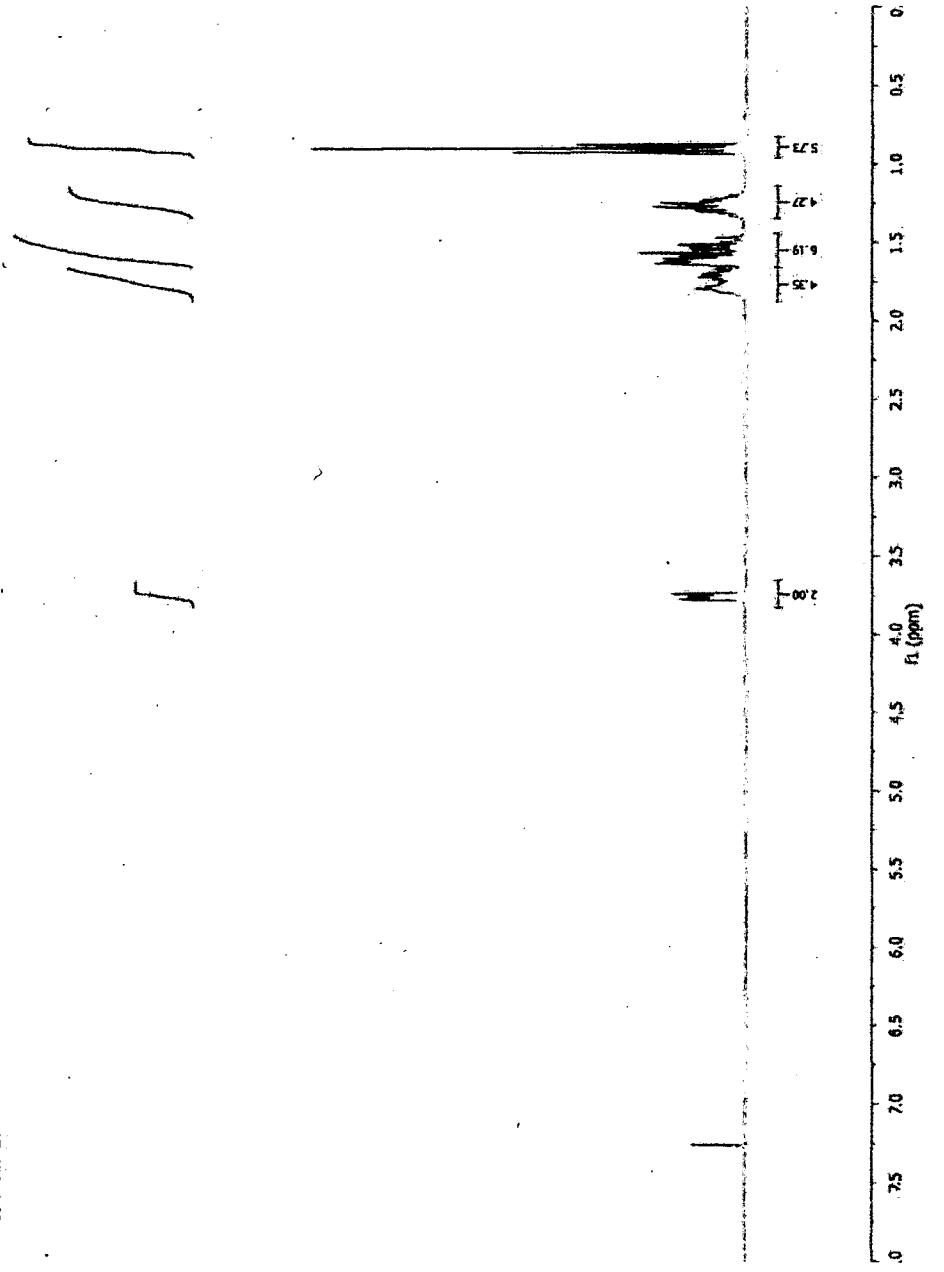
Hydroxamic acid (340)



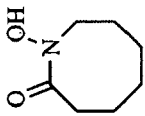
Hydroxamic acid (341)



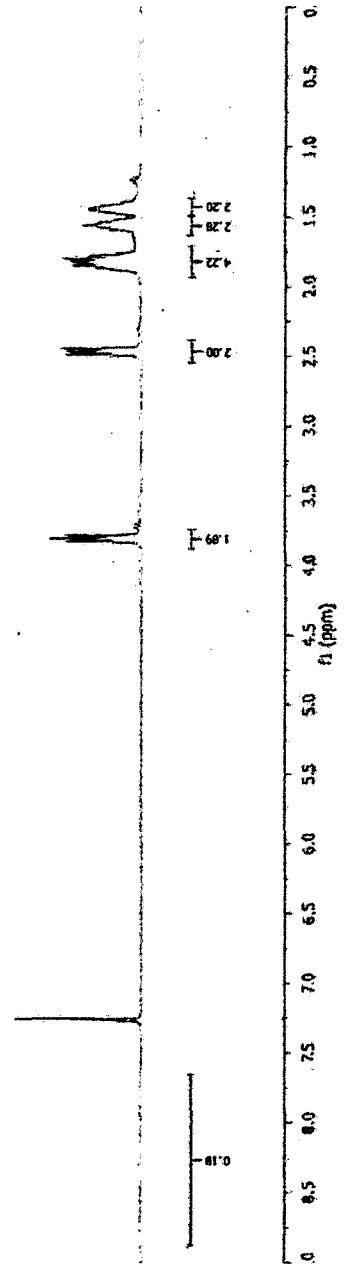
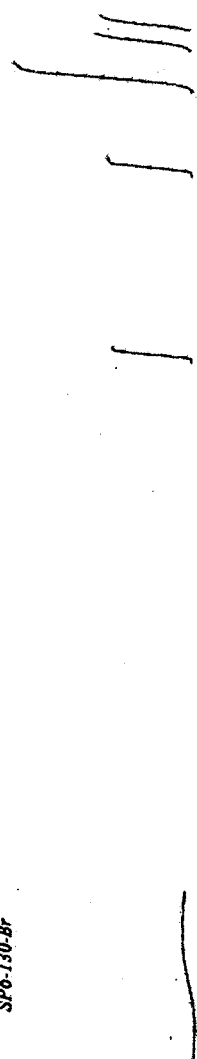
SP7-029.Br



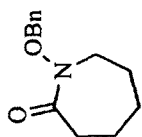
Hydroxamic acid (342)



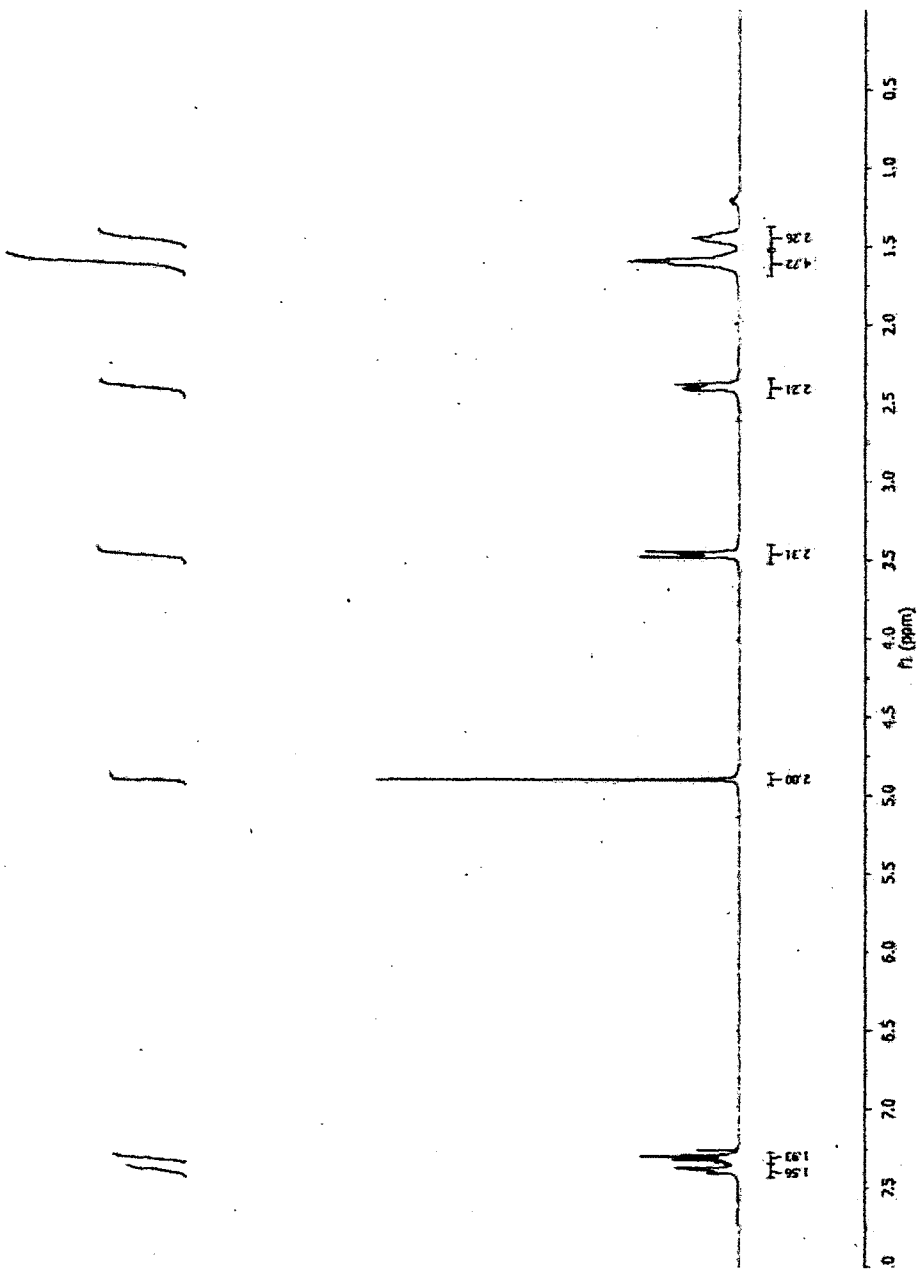
SP6-130-Br



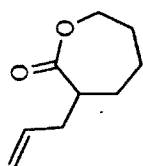
**N-Benzyloxylactam (345)**



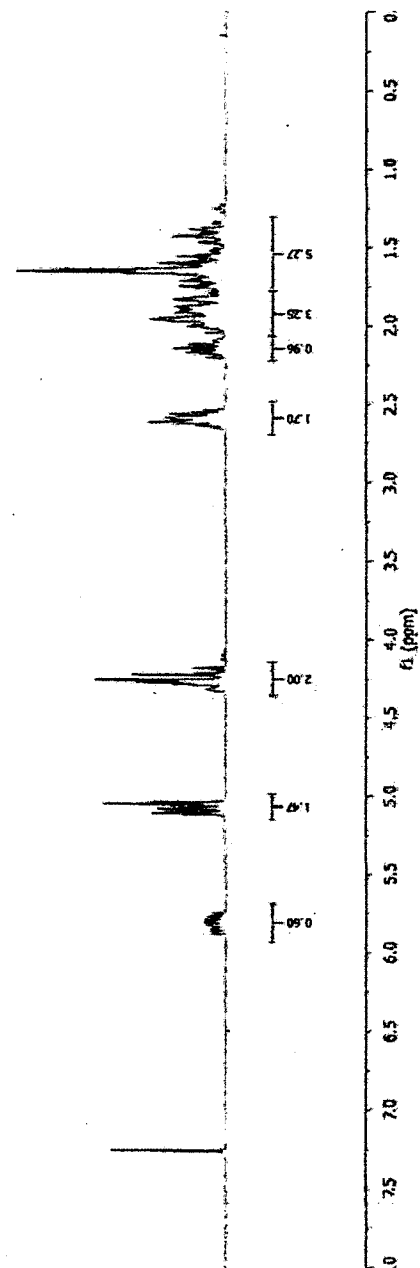
SP6-077-H3



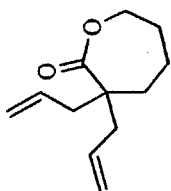
Lactone (346)



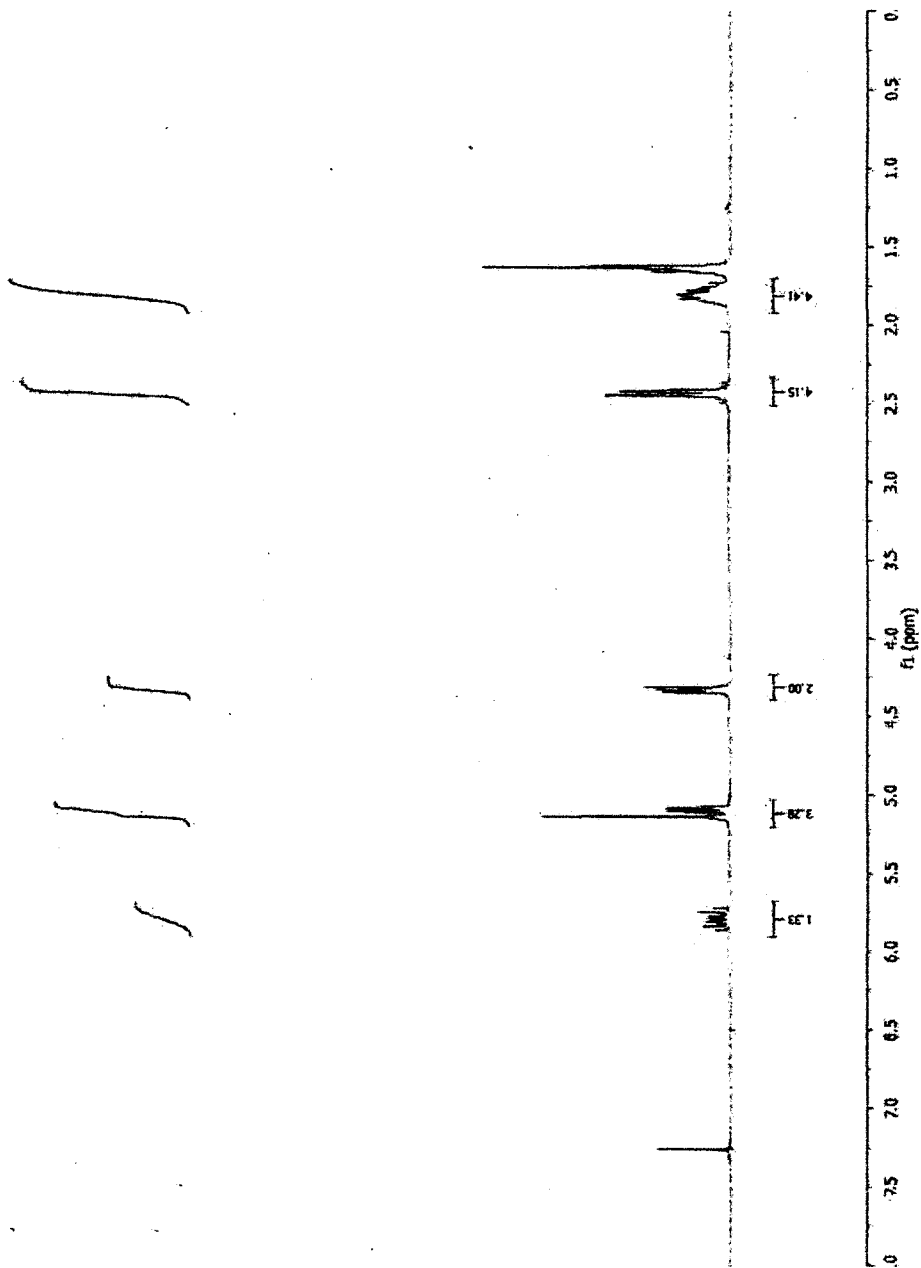
SP6-191-F1



Lactone (347)

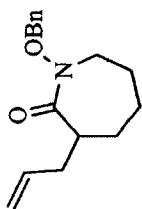


SP6-192-F1



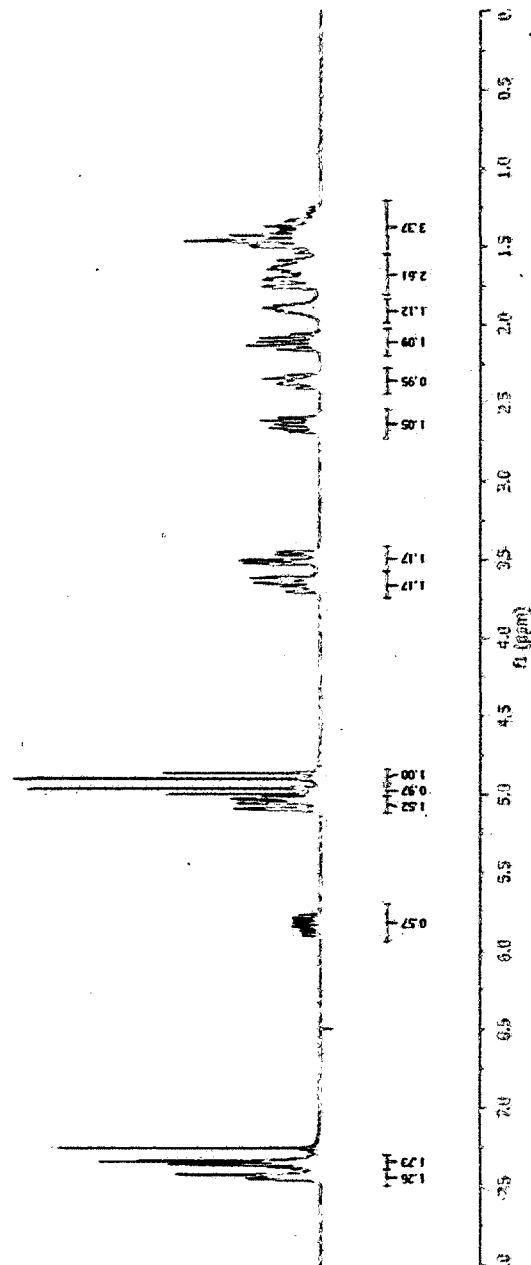


# N-Benzyloxylactam (350)

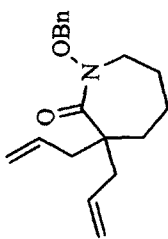


SP6-199-G4

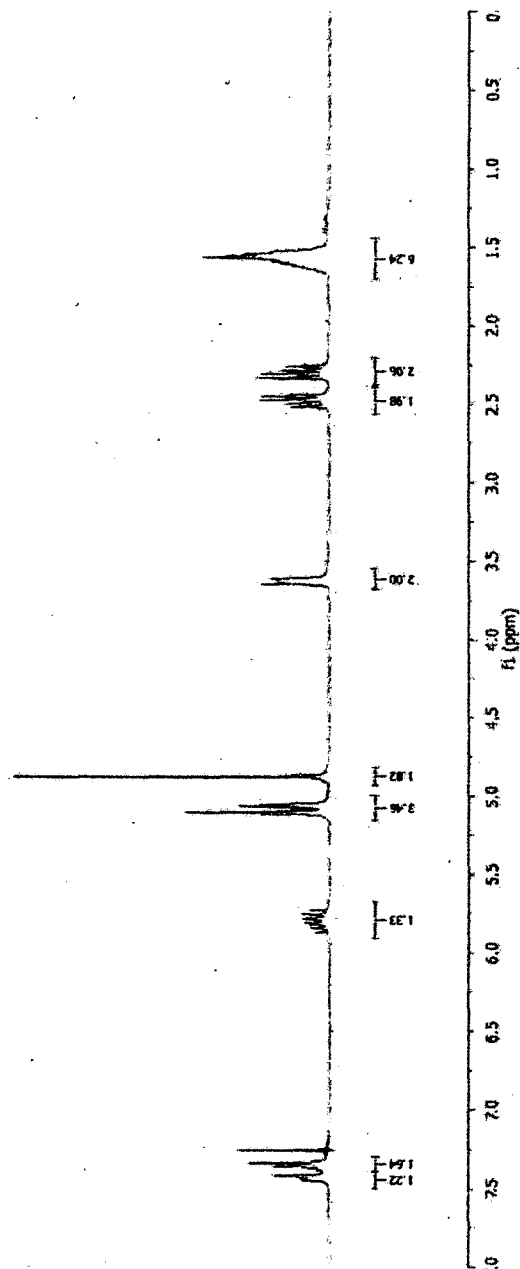
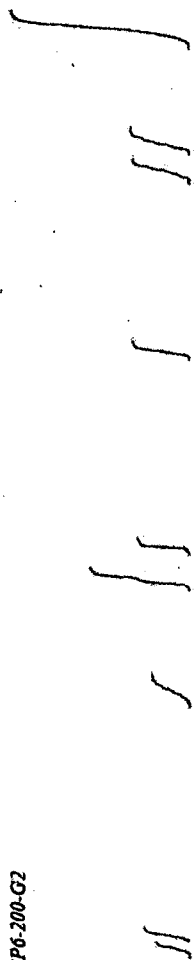
*Handwritten notes:* A series of vertical lines and scribbles, possibly indicating integration values or peak assignments.



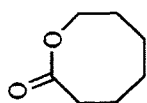
***N*-Benzyloxylactam (351)**



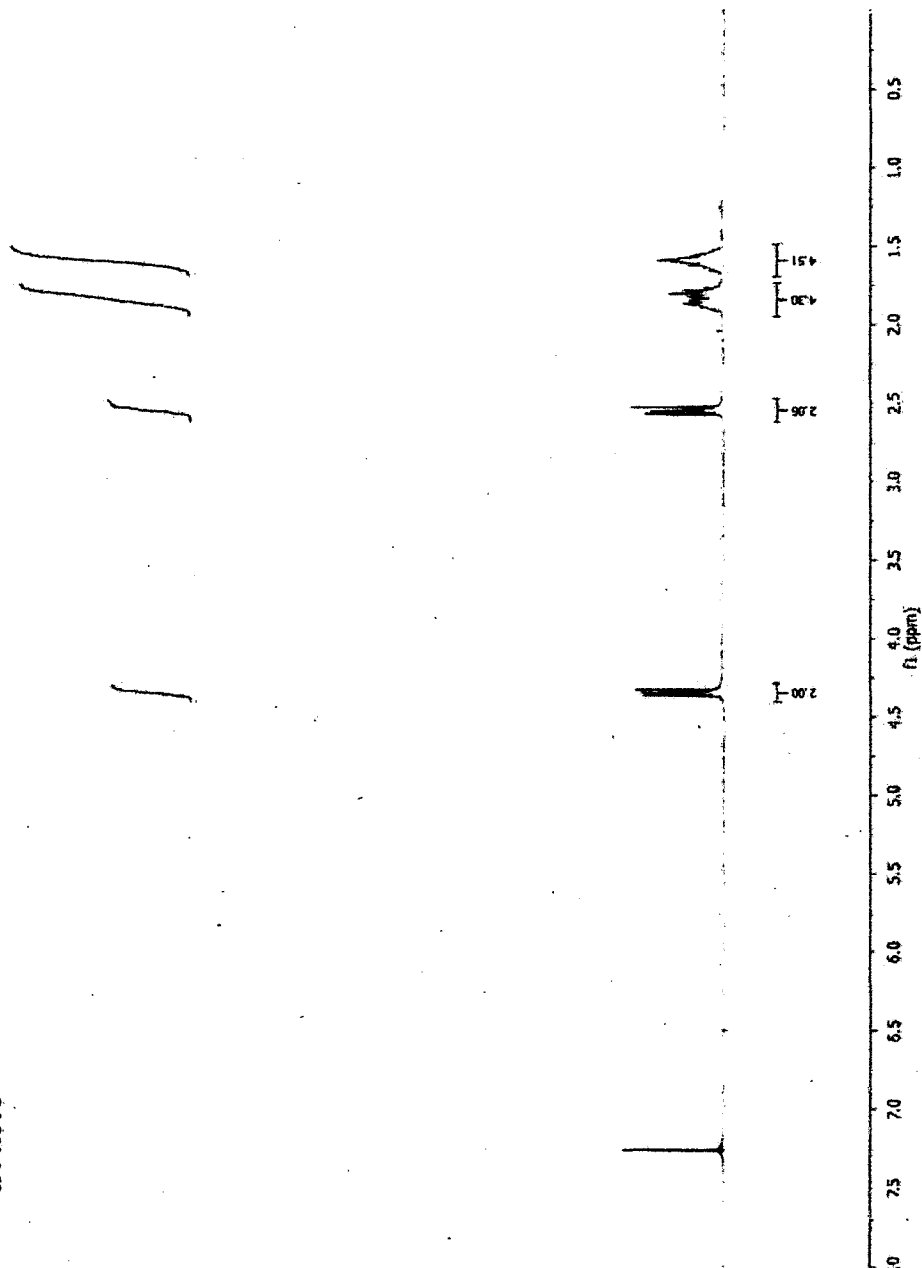
SP6-200-G2



Lactone (353)



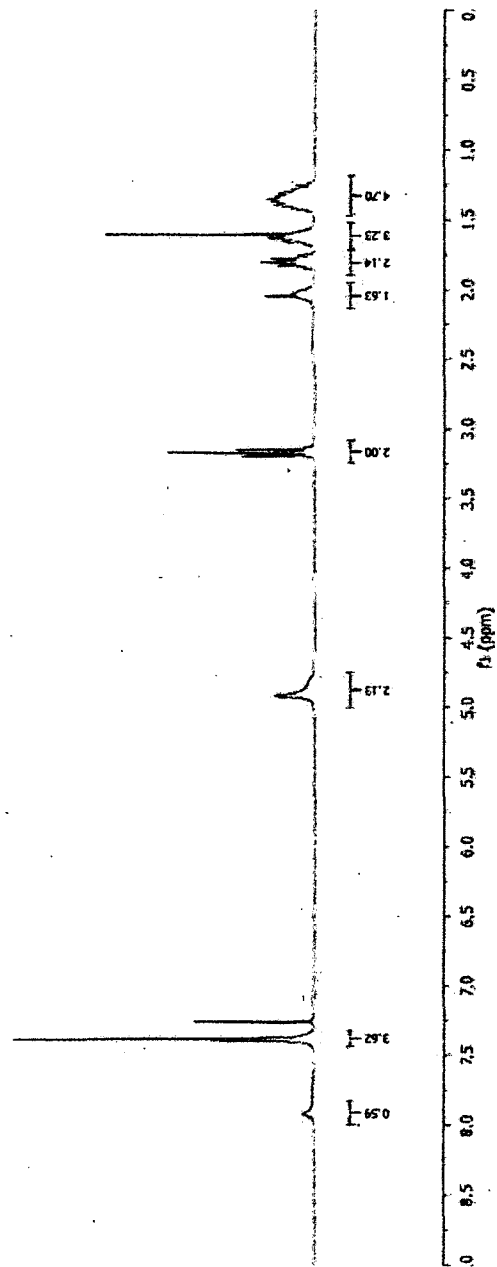
SP6-032-F2



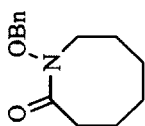
Iodide (355)



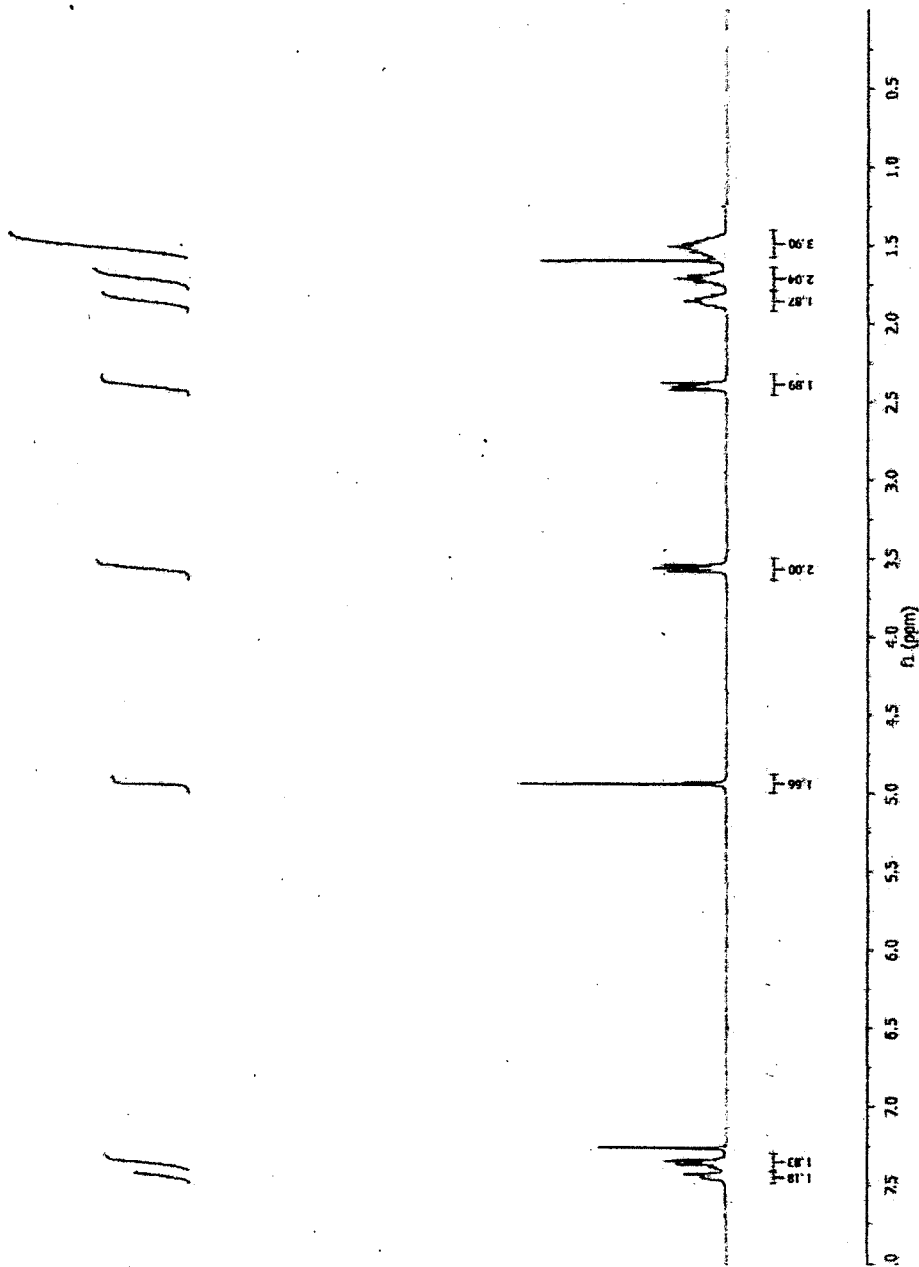
SP6-126-F1



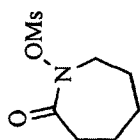
**N-Benzoyloxylactam (356)**



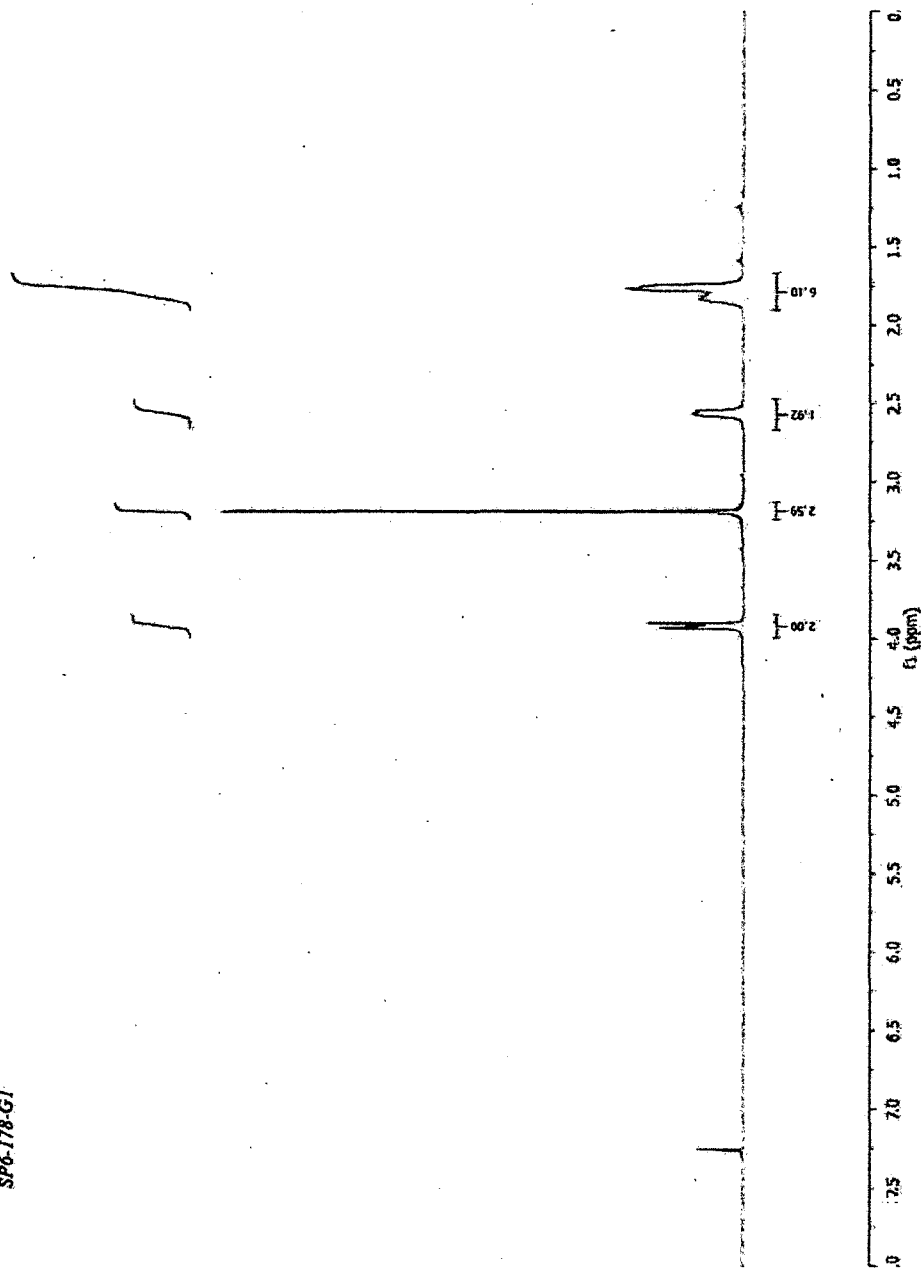
SP6-127-G2



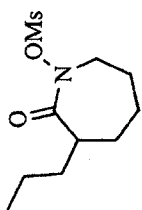
***N*-Mesyloxylactam (357)**



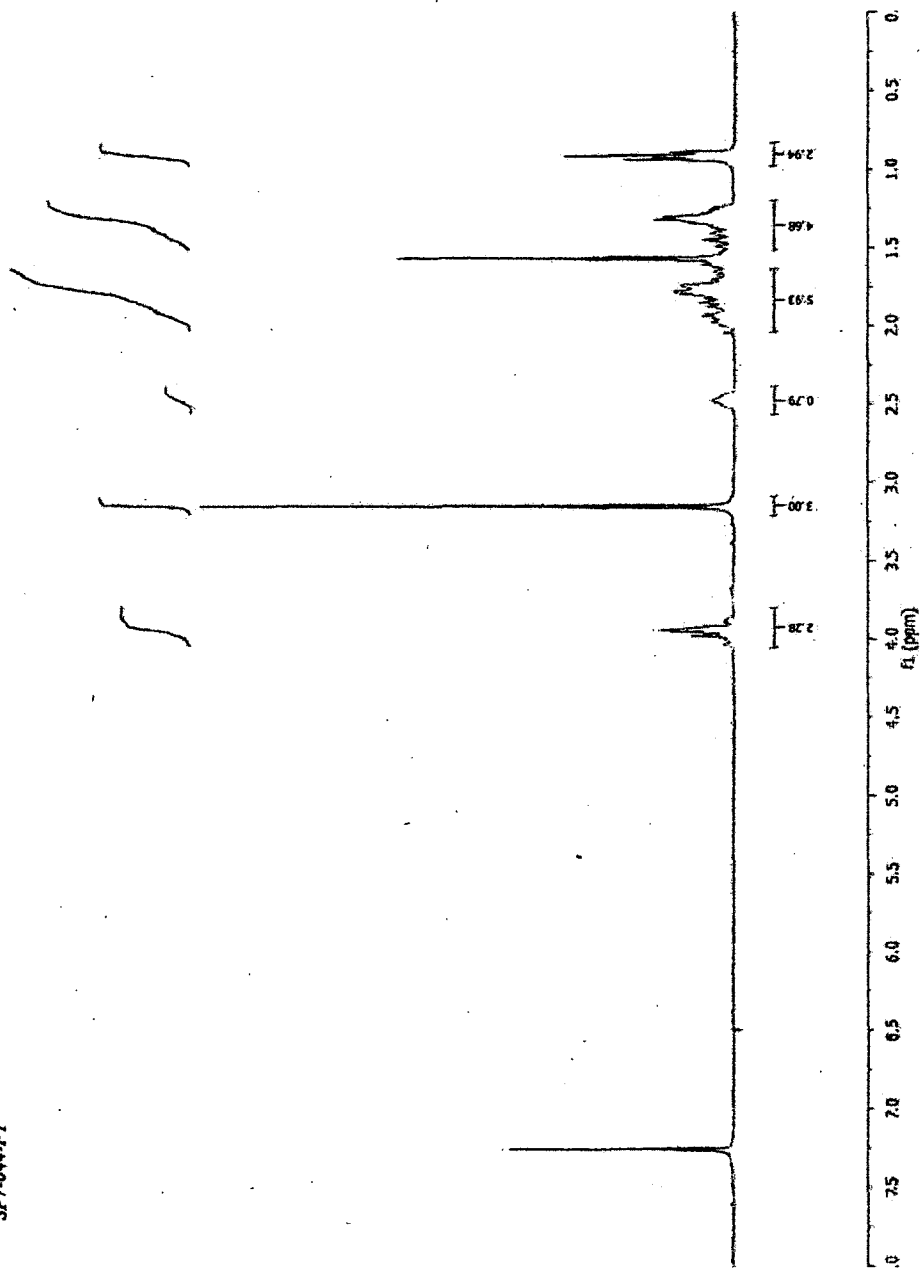
SP6-178-G1



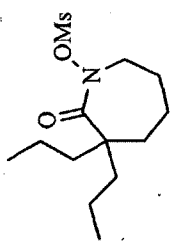
**N-Mesyloxylactam (358)**



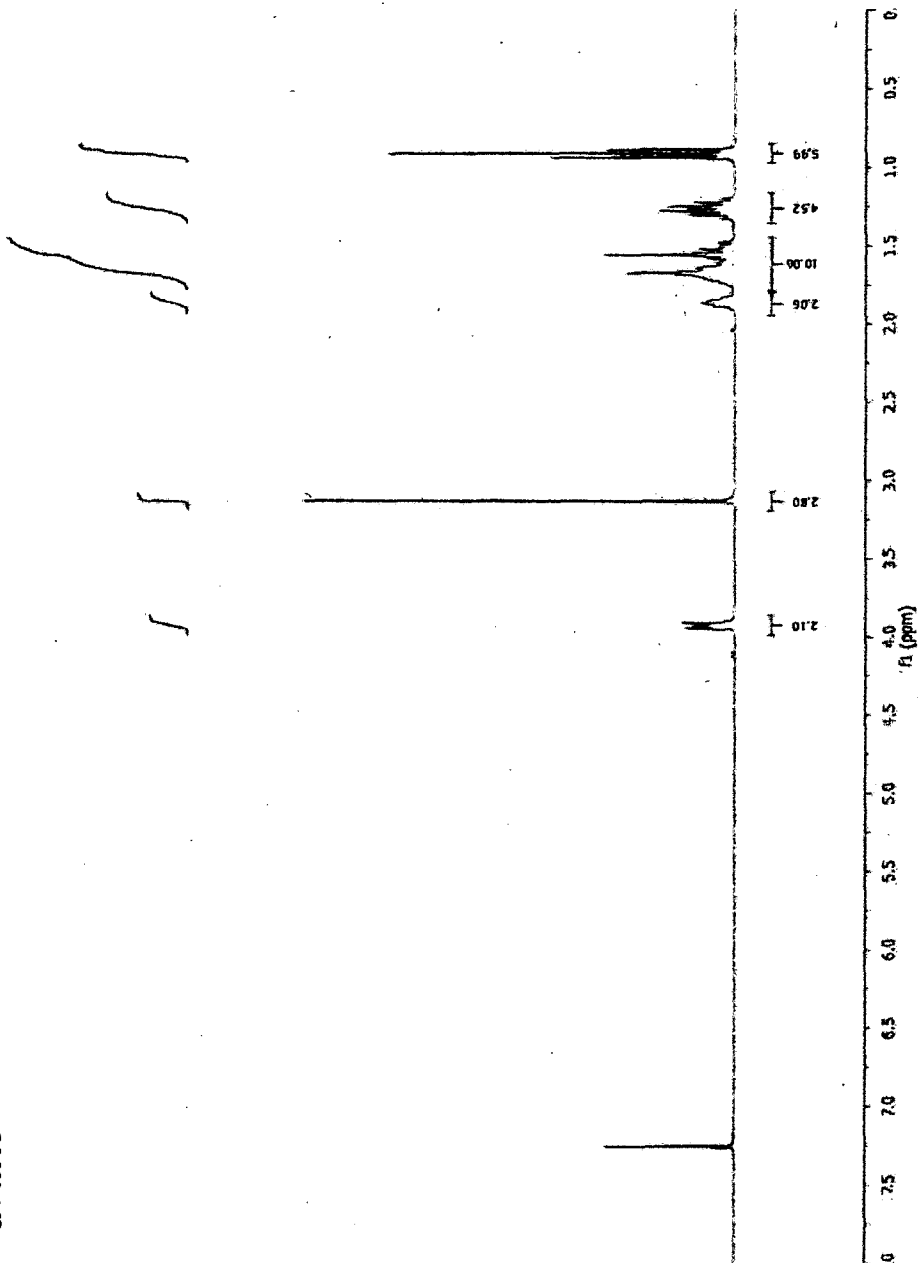
SP7-044-F1



***N*-Mesyloxylactam (359)**

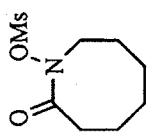


SP7-038-F2

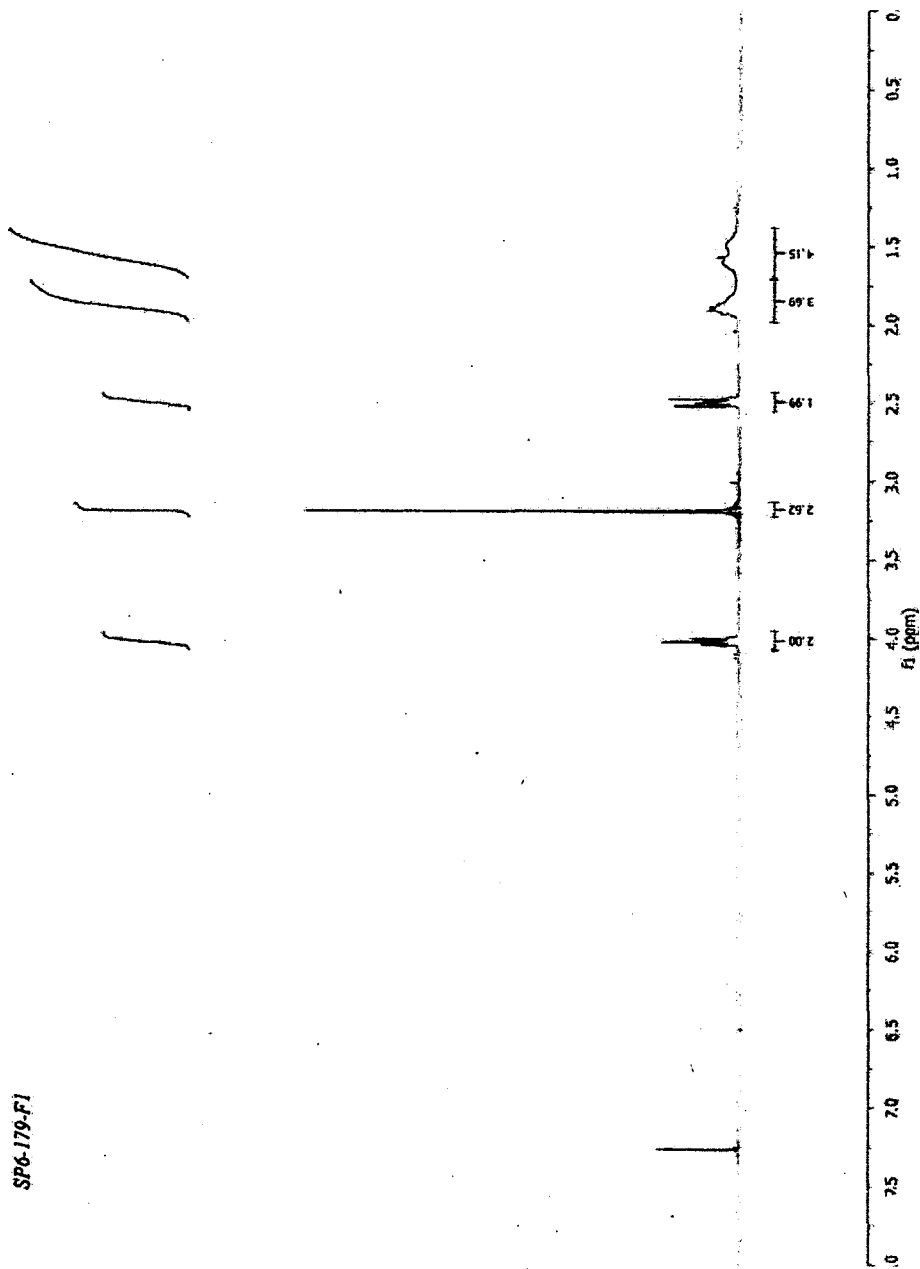




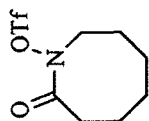
**N-Mesyloxylactam (360)**



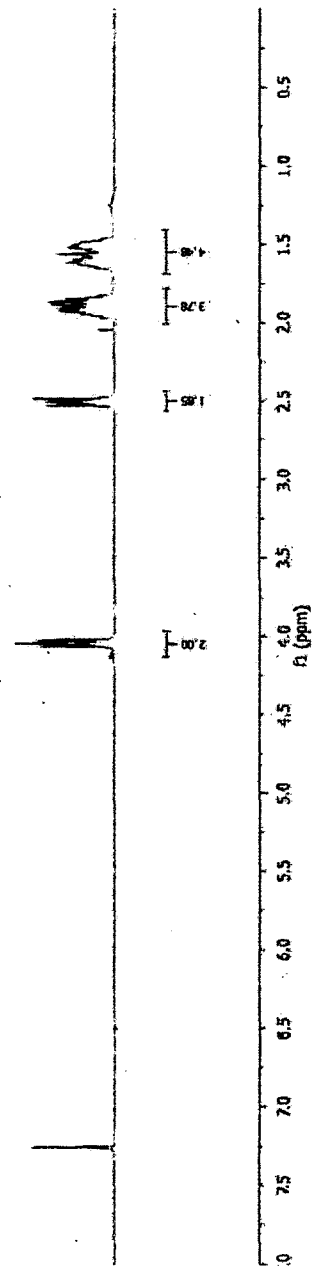
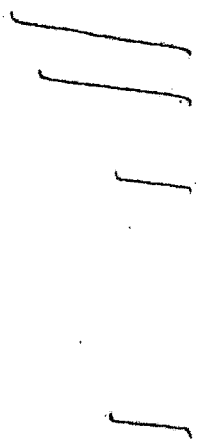
SP6-179-F1



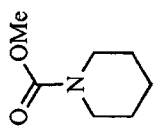
**N-Trifloxylactam (361)**



SP6-141-F2

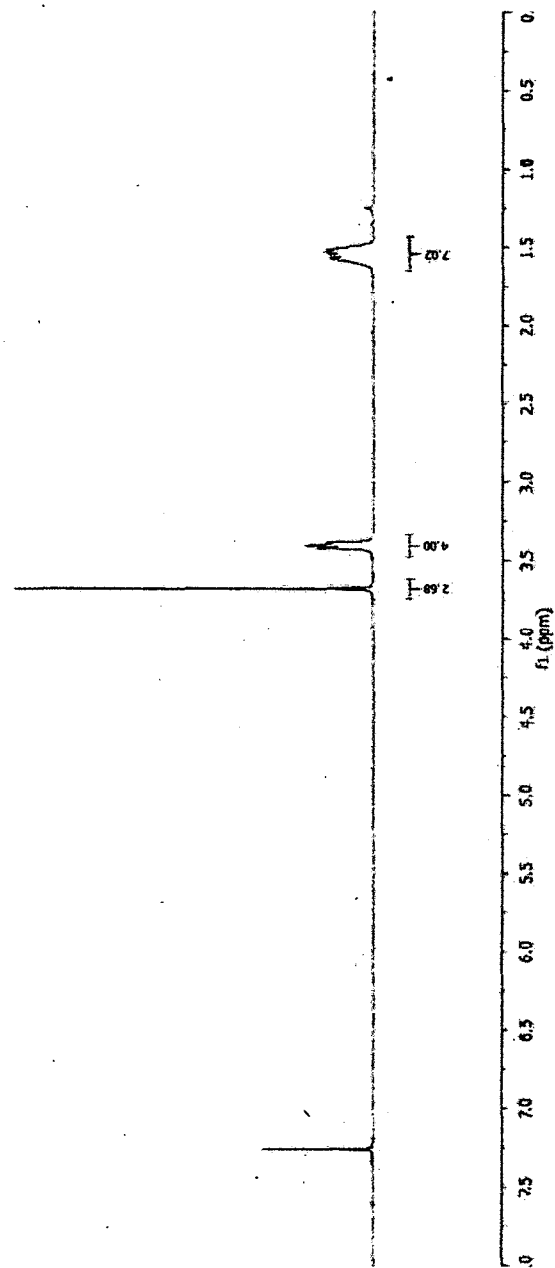


Carbamate (362)

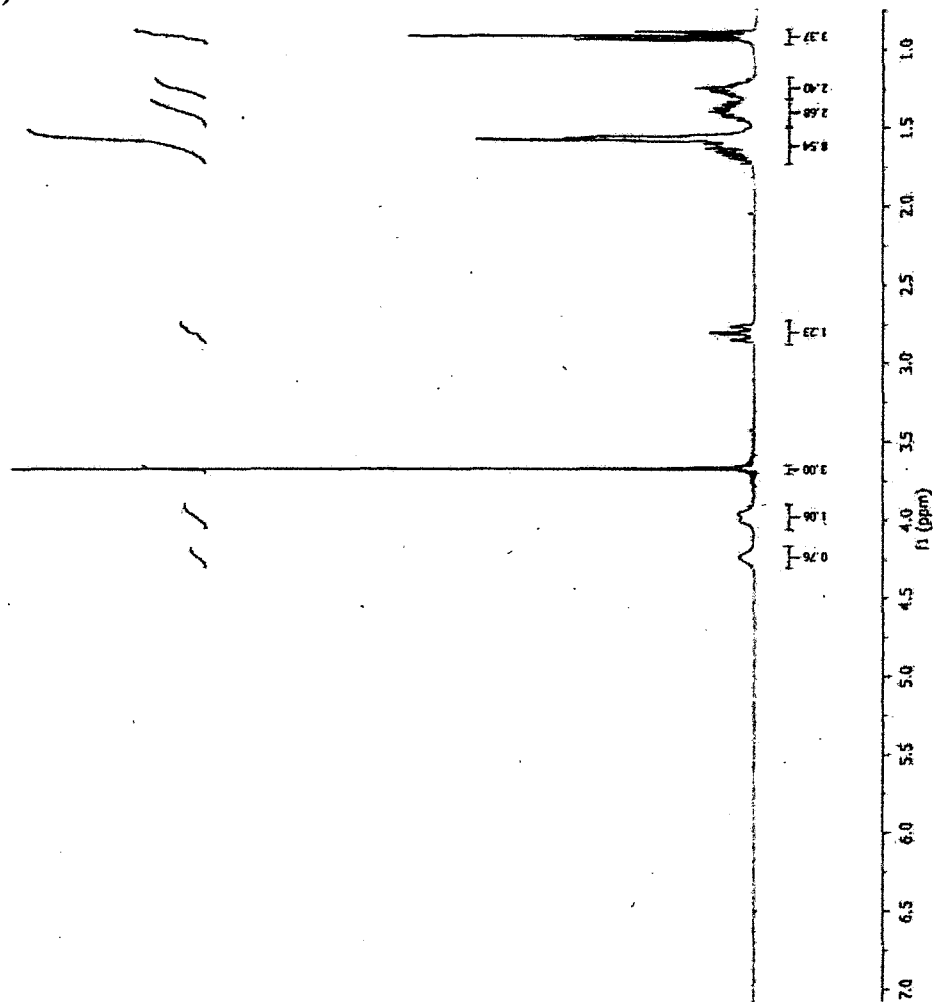
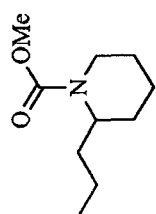


SP6-181-F1

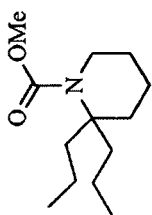
11



Carbamate (363)

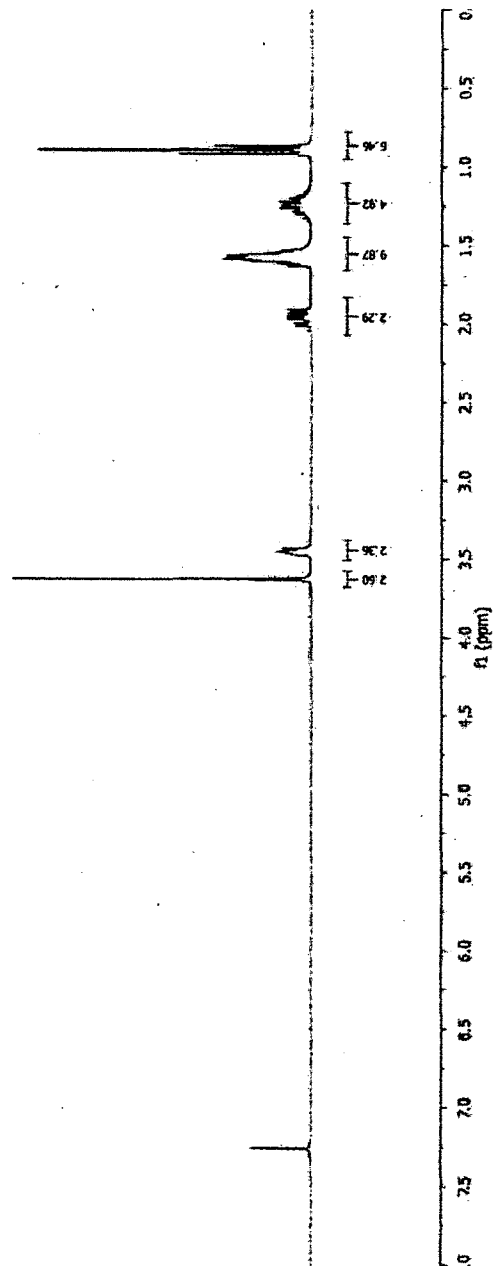


Carbamate (364)

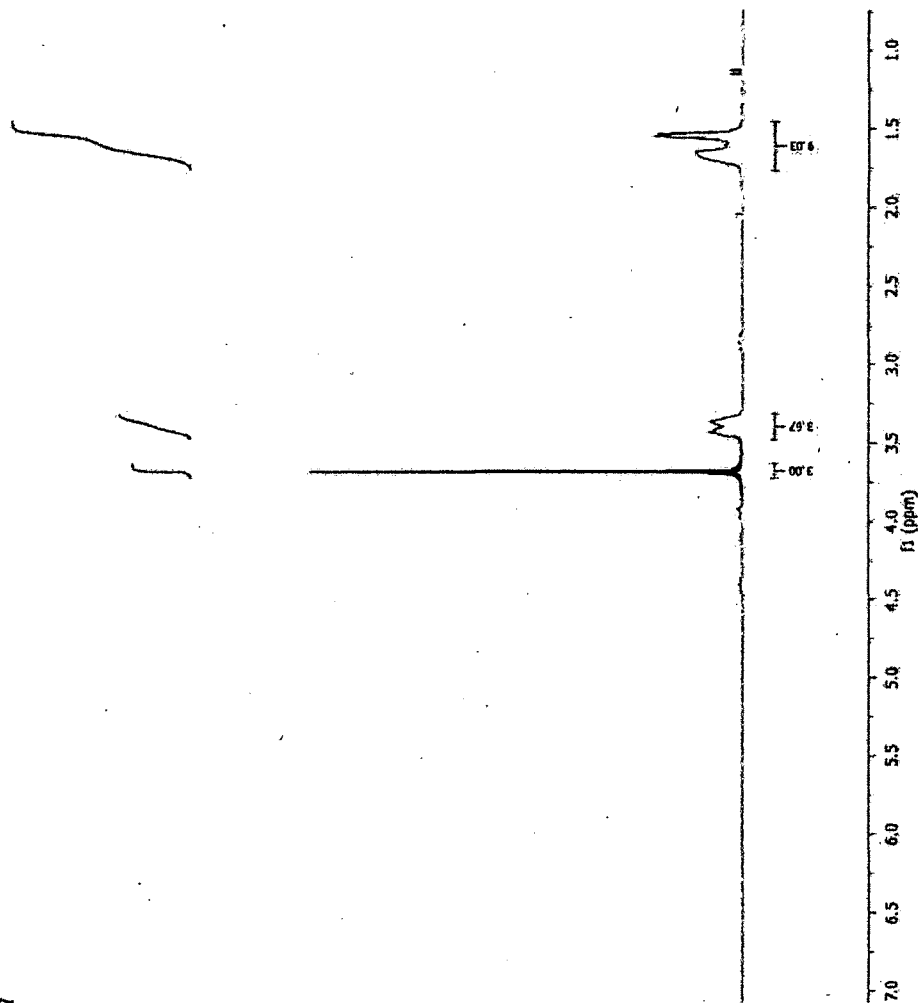
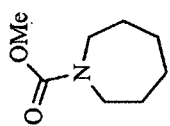


SP7-032-F1

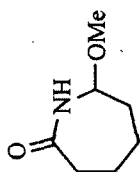
11 11



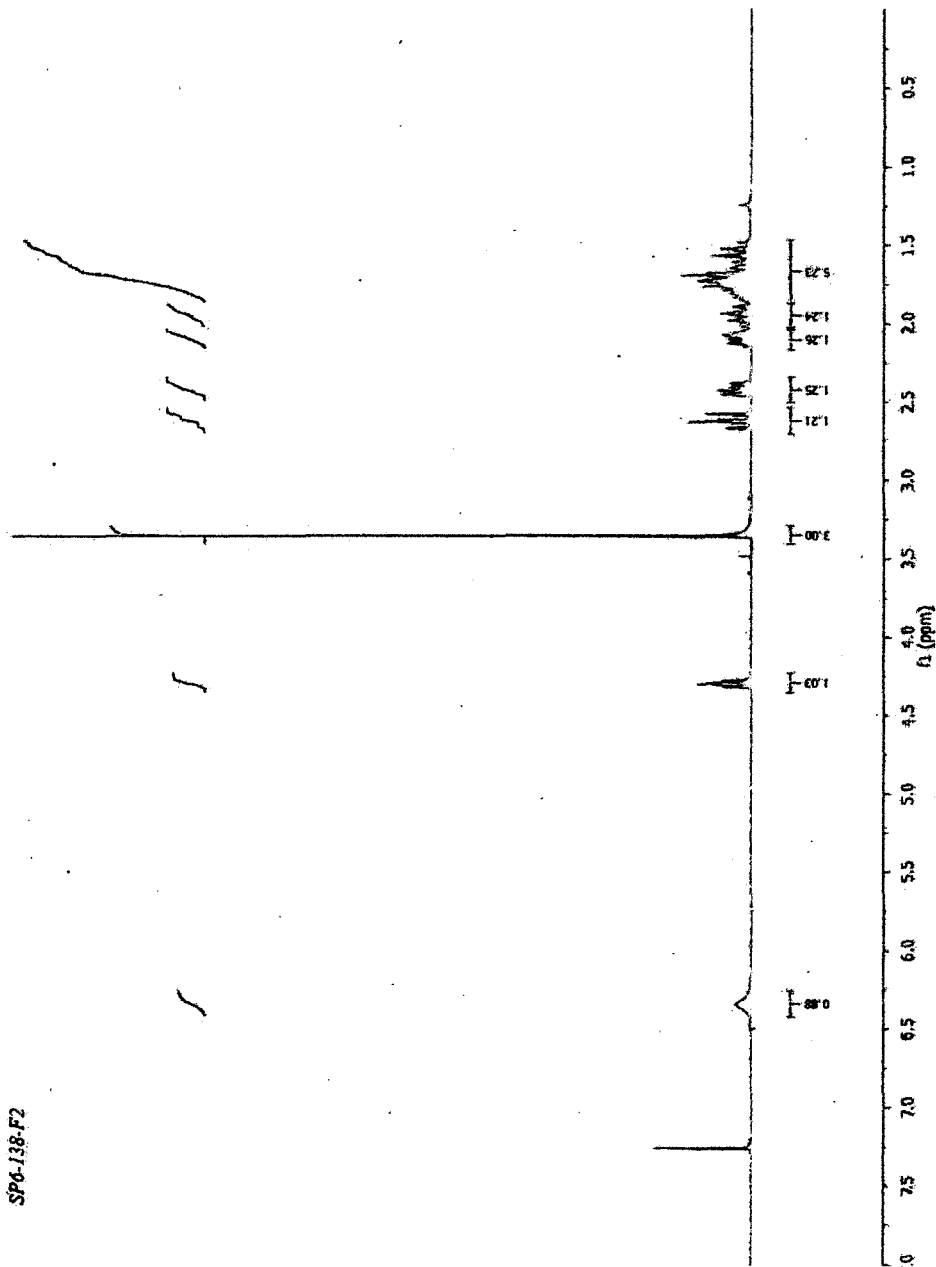
Carbamate (365)



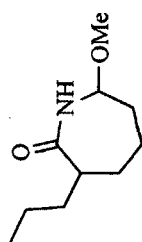
Lactam (366)



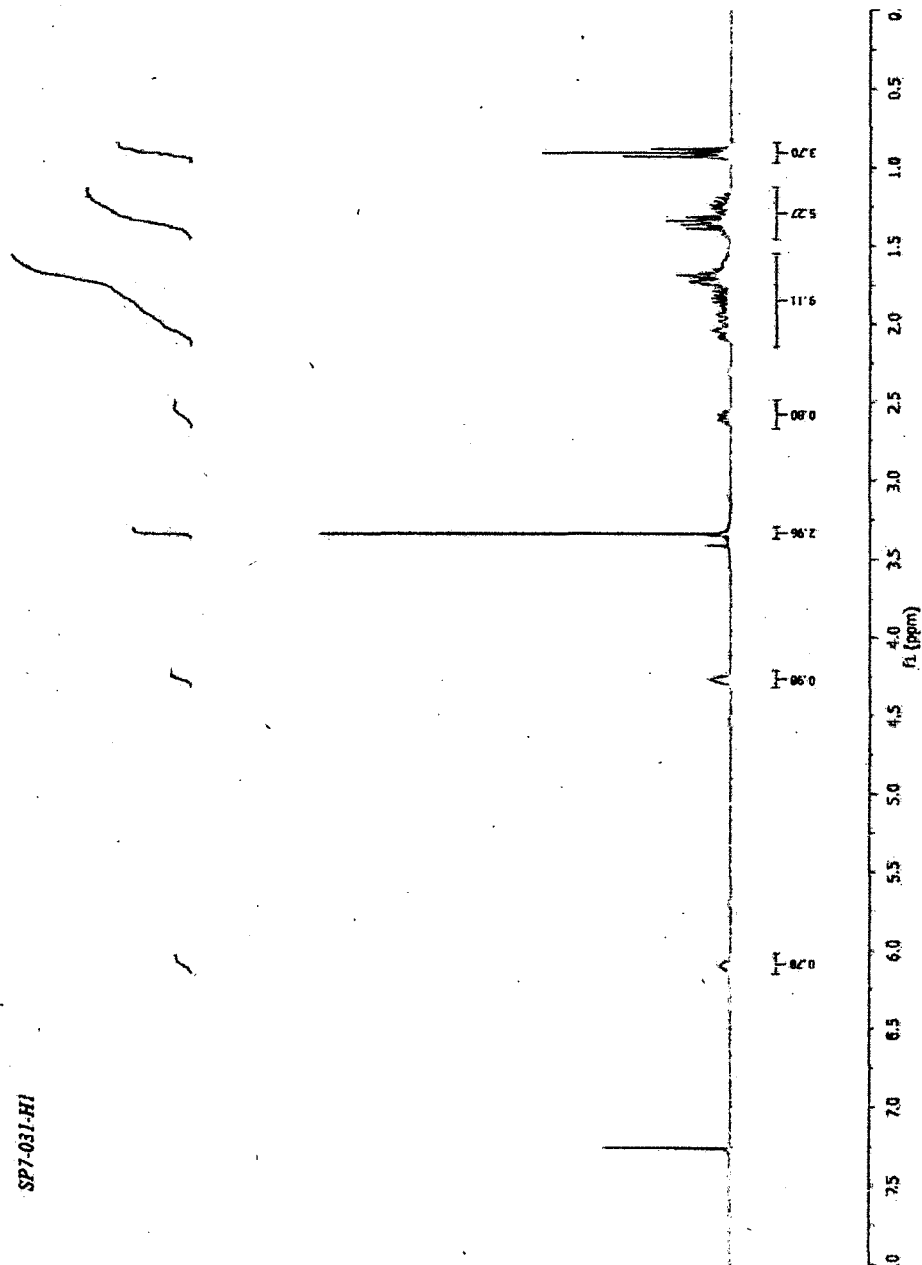
SP6-138-F2



Lactam (367)

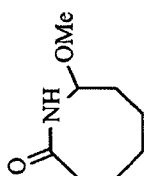


SP7-031-F1

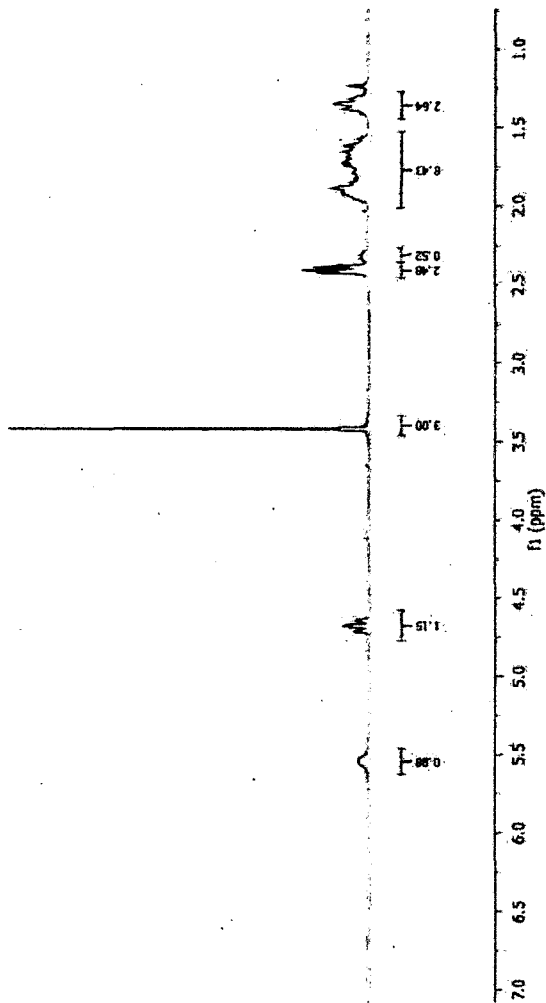




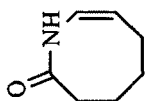
Lactam (369)



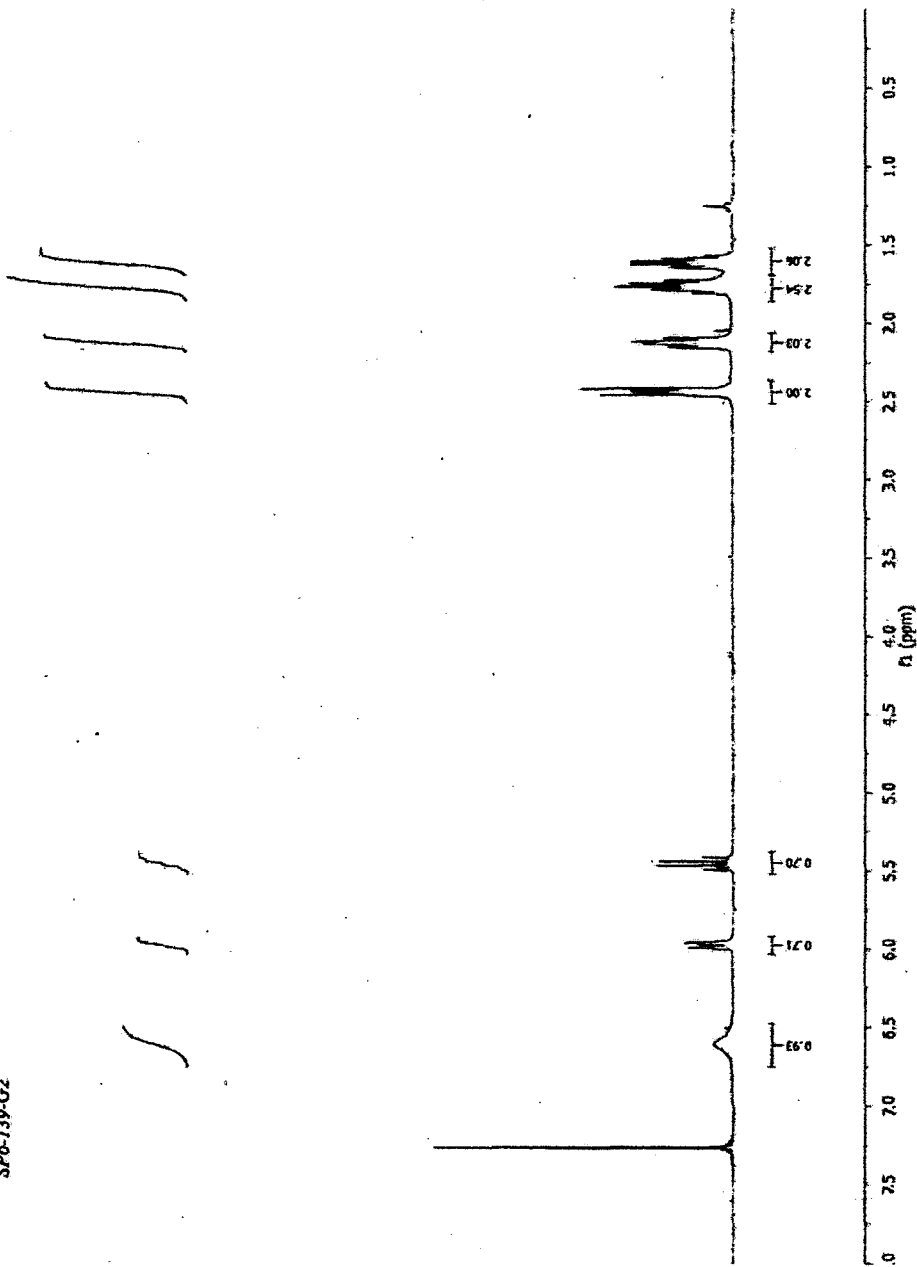
Handwritten annotations on the spectrum, including a large '1' and several 's' characters, likely indicating integration values or peak assignments.



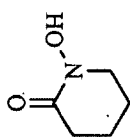
Enamide (370)



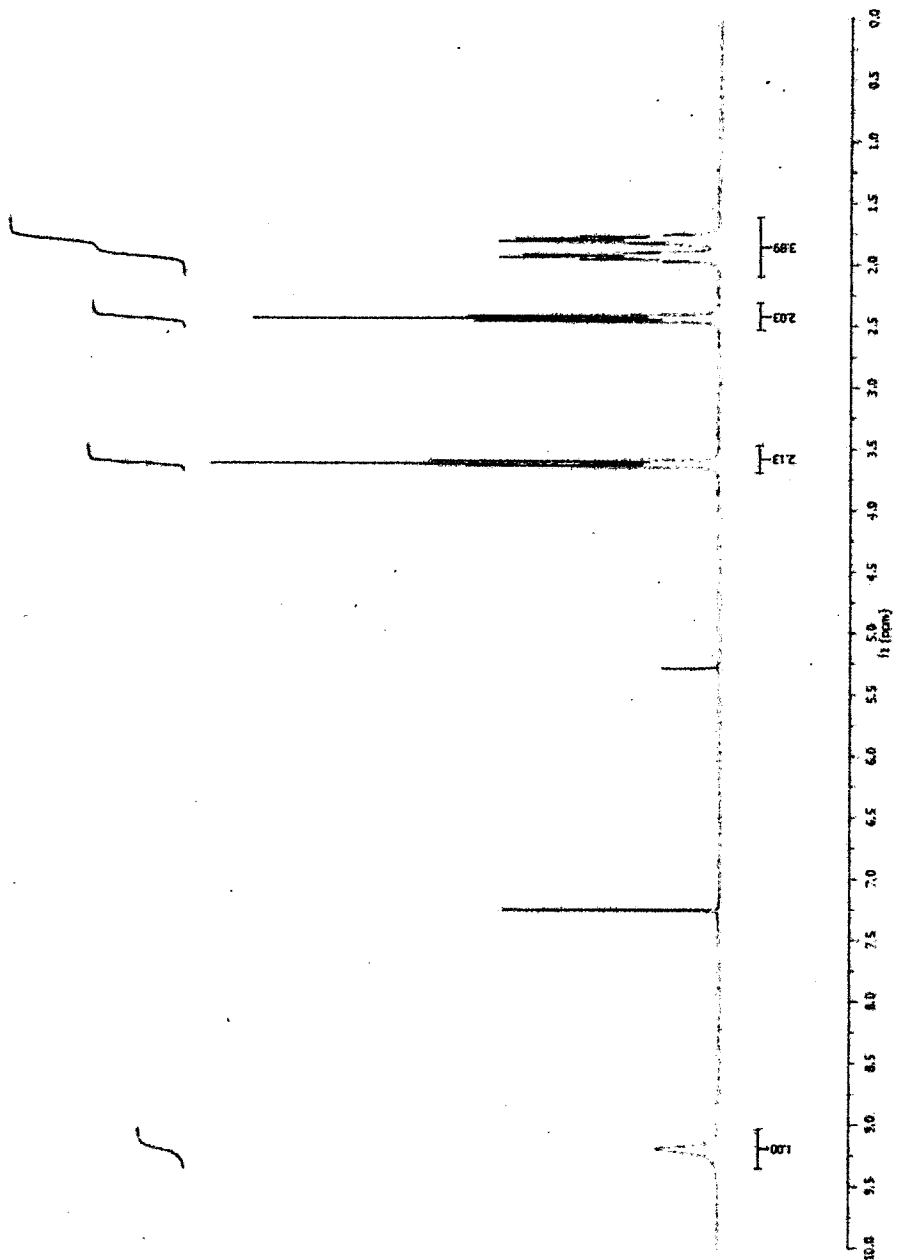
SP6-139-G2



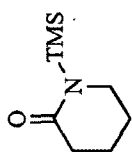
# Hydroxamic acid (378)



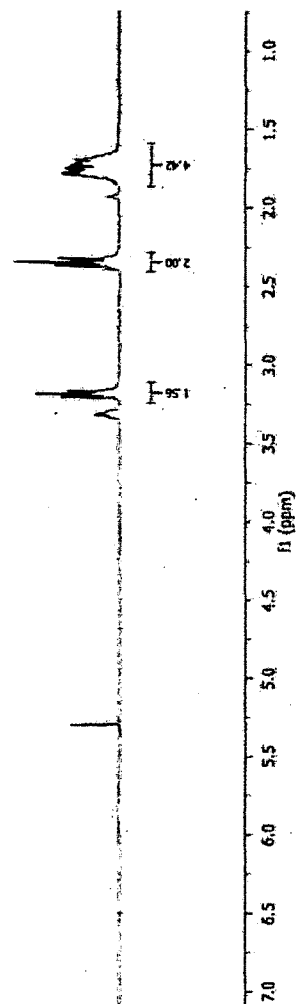
SP2-059-F1



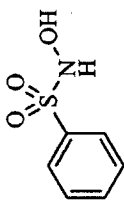
Lactam (442)



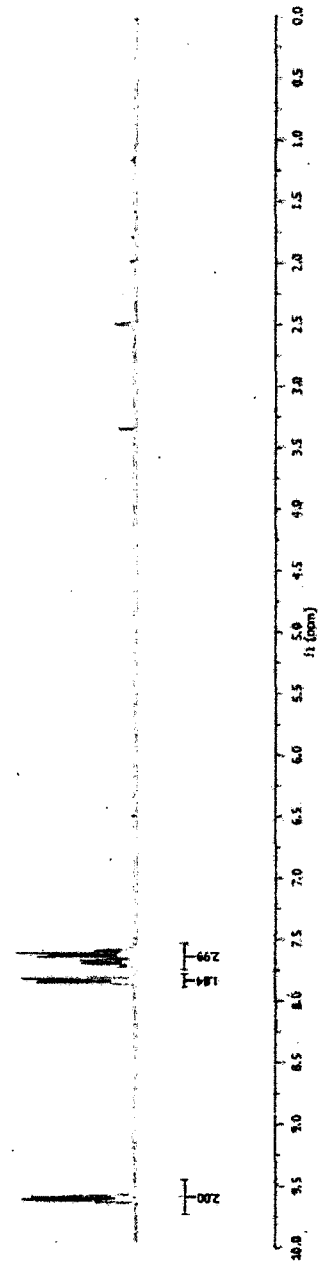
Handwritten notes, possibly indicating integration values or peak assignments.



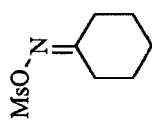
Piloty's acid (453)



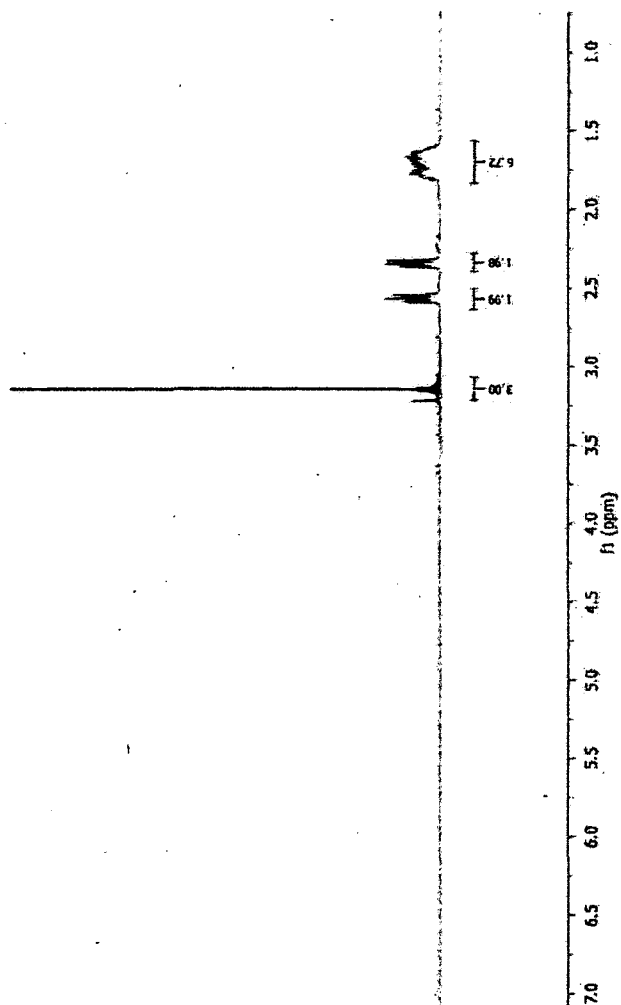
SP3-056-F2



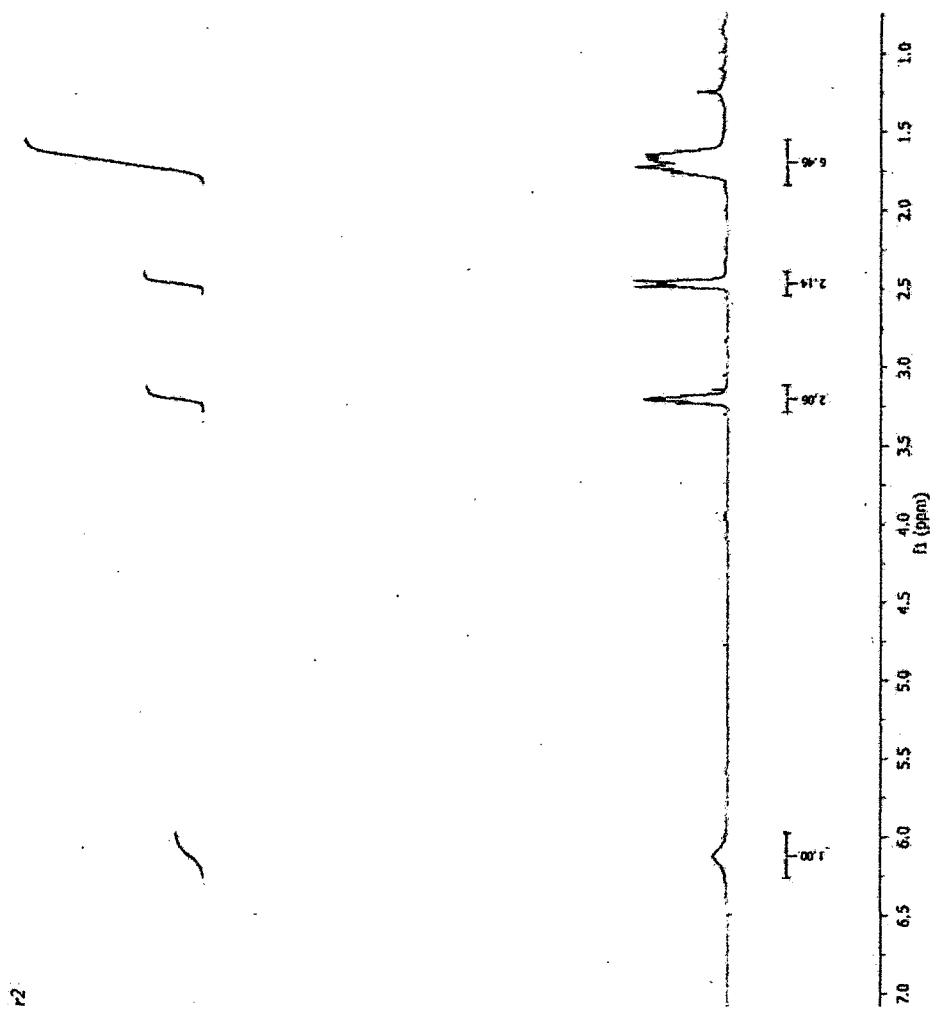
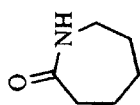
Oxime (475)



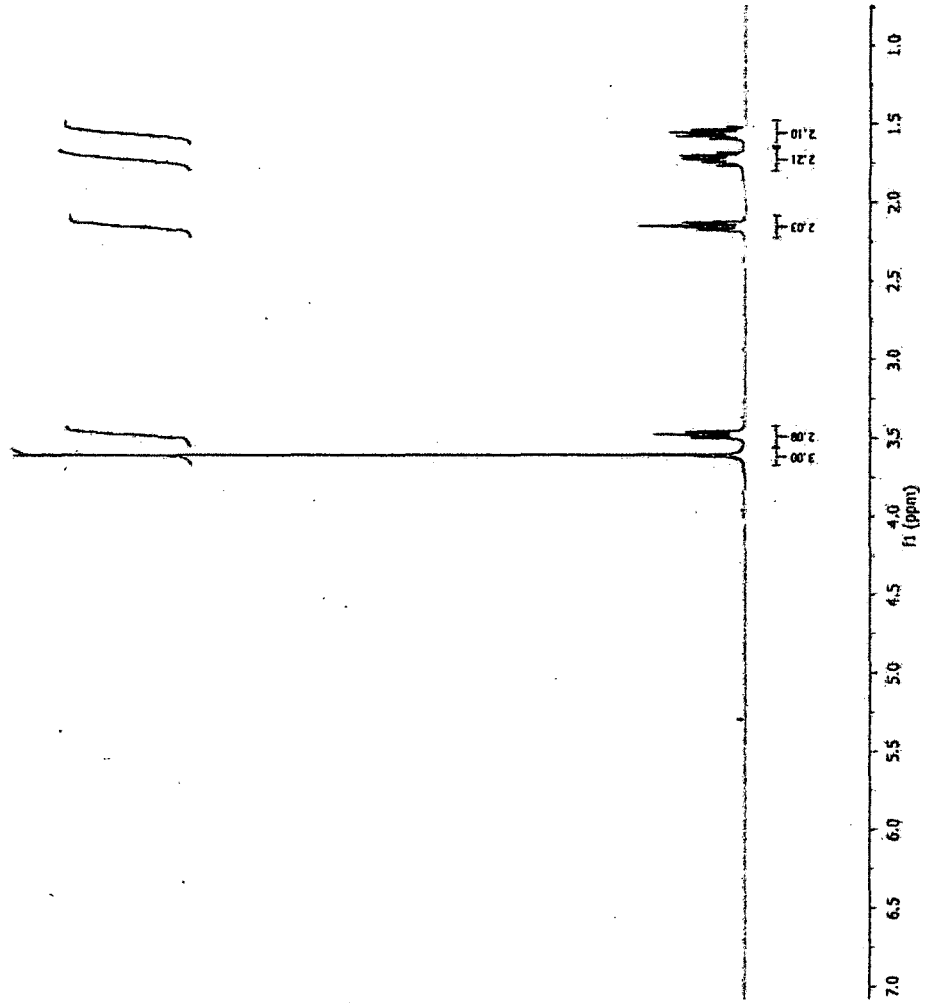
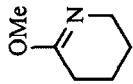
Handwritten annotations on the spectrum, including a large bracket and several vertical lines, likely indicating integration or peak assignments.



Lactam (480)



**Iminoether (482)**

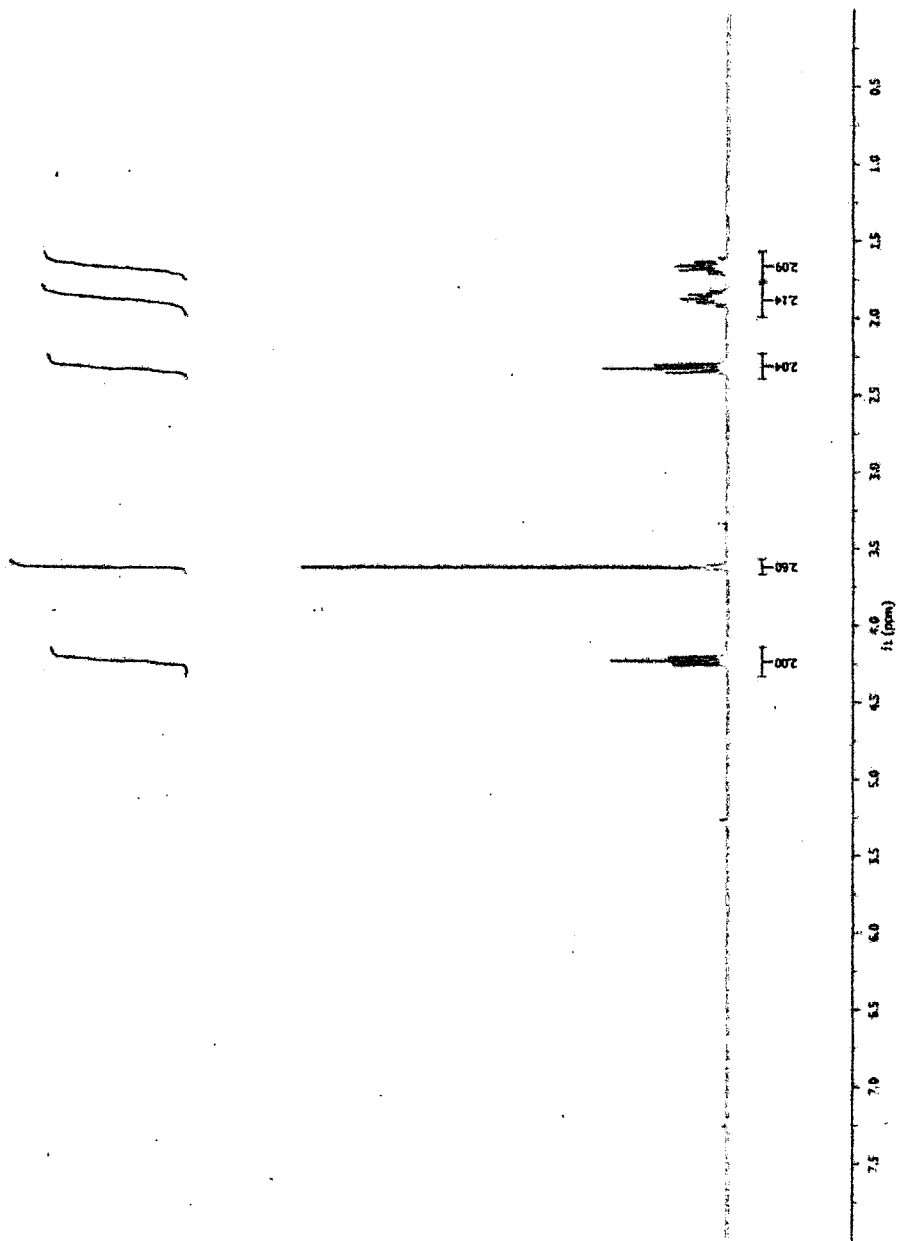




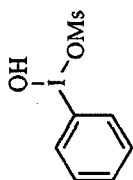
Nitroso (486)



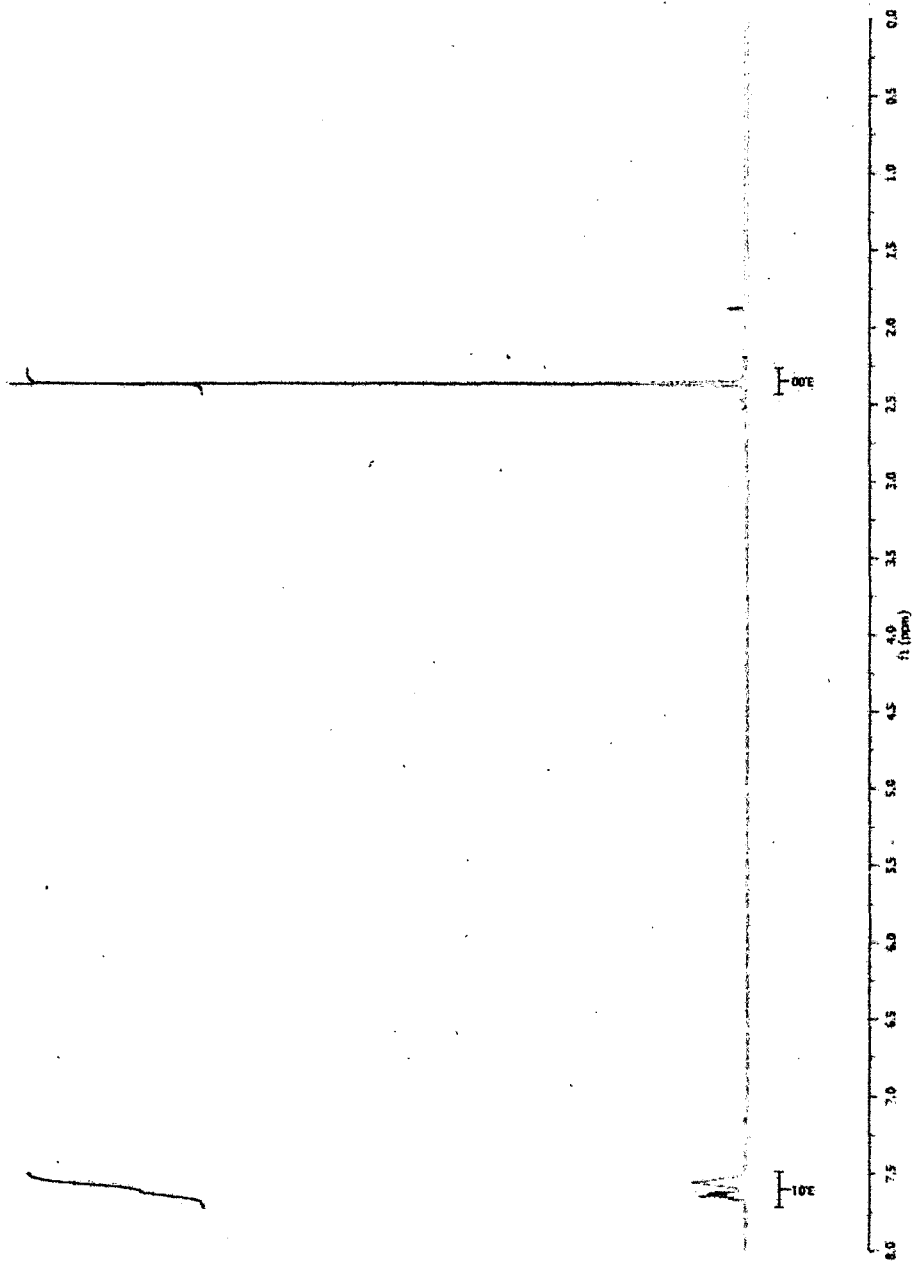
SPI-122-T2



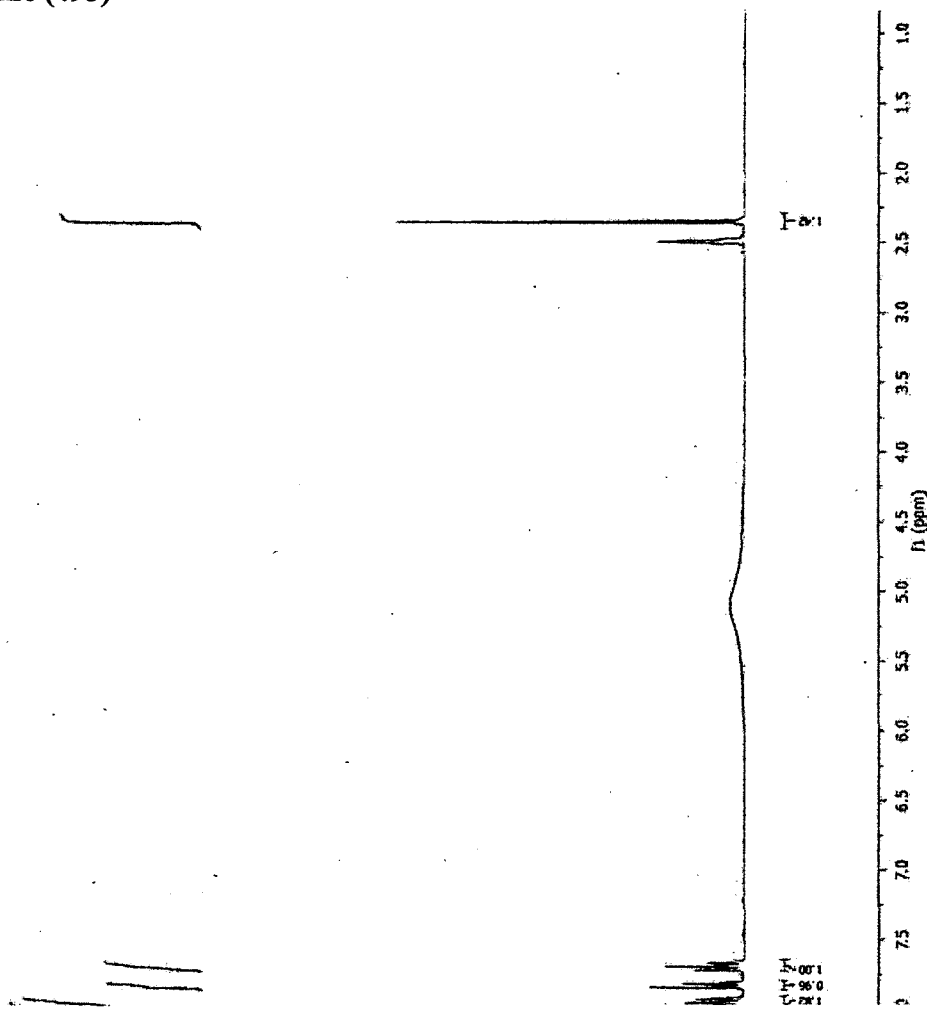
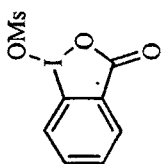
Hypervalent iodine (492)



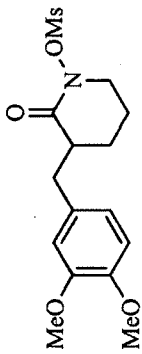
SP2-041-H1



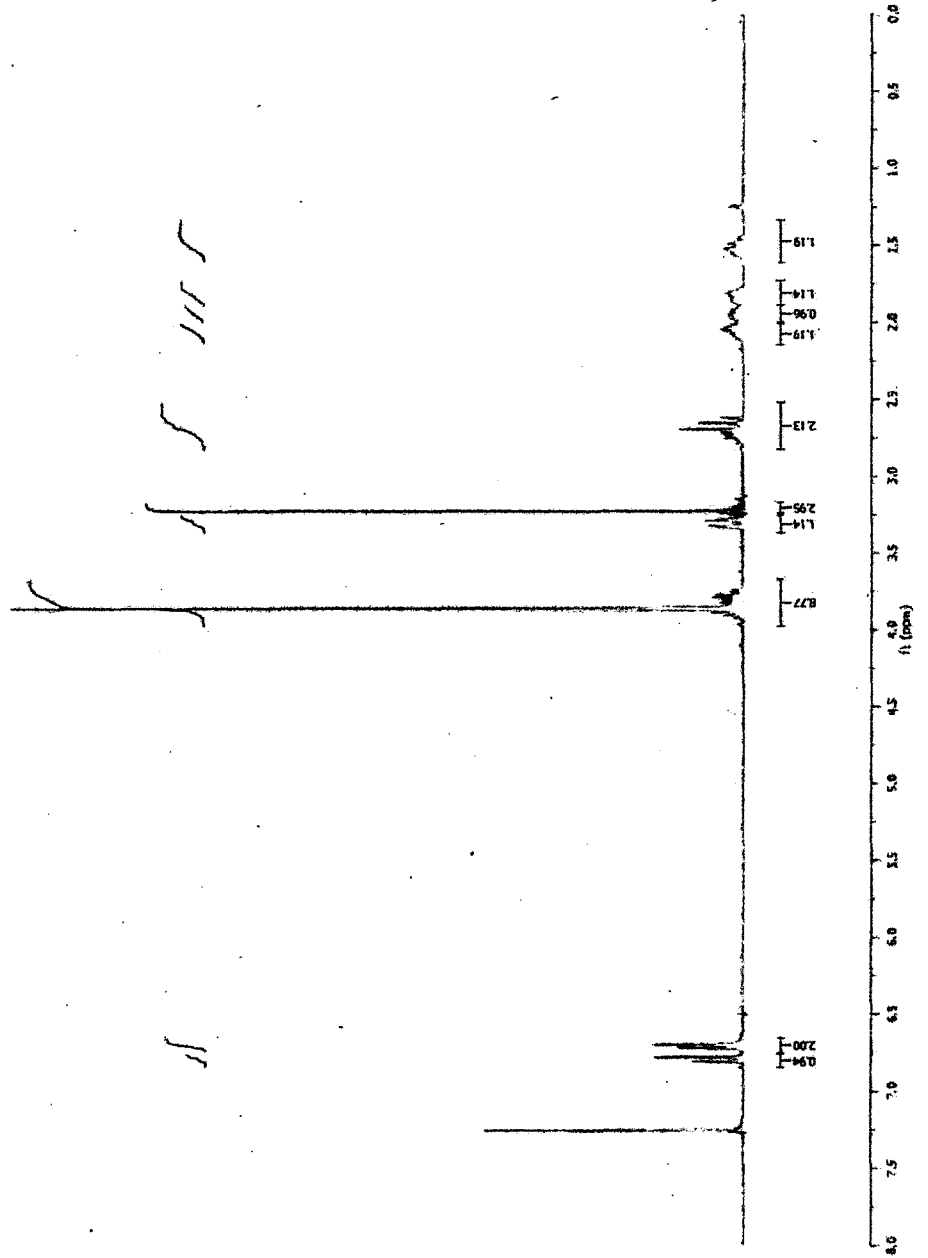
# Hypervalent iodine (493)



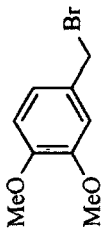
**N-Mesyloxylactam (554)**



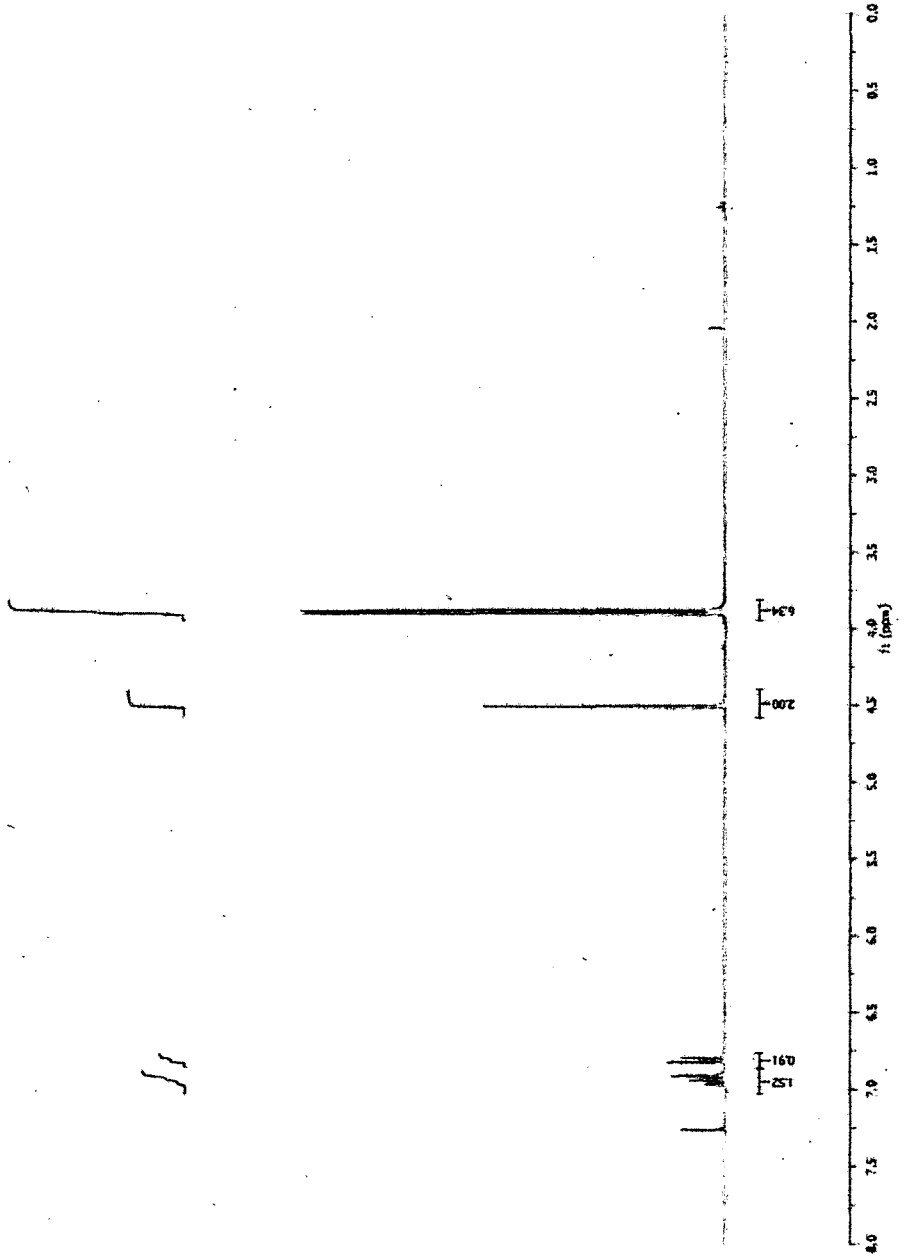
SP4-133-F1



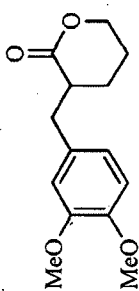
**Bromide (556)**



SP4-126-F1

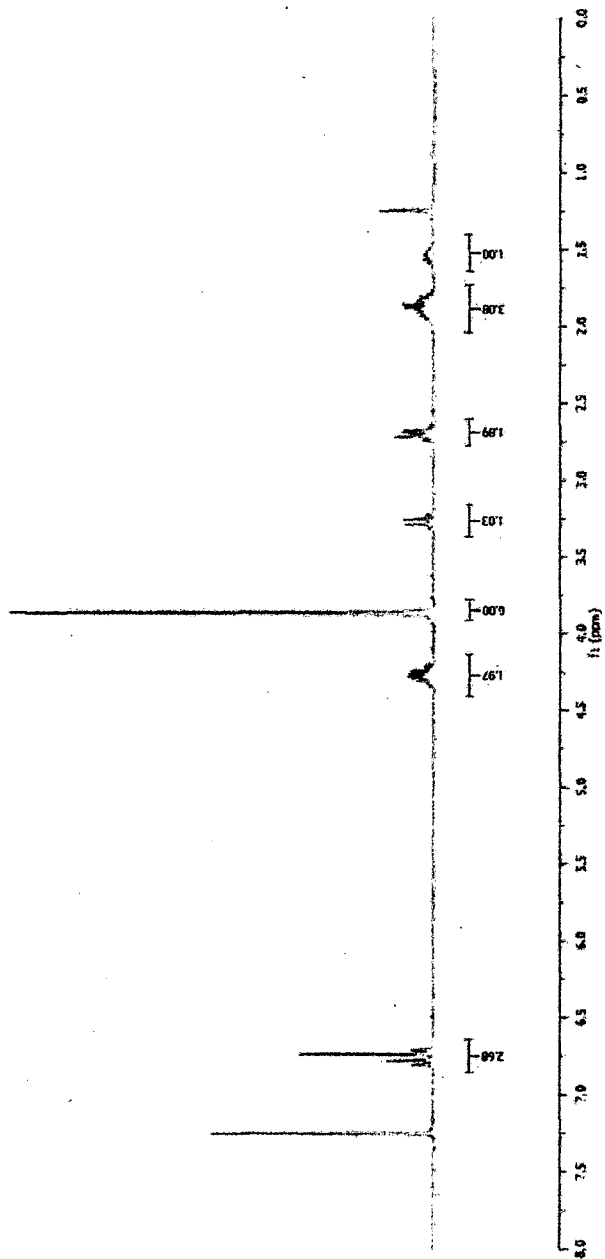


Lactone (558)

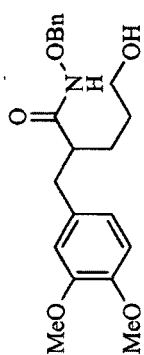


SP4-128-G1

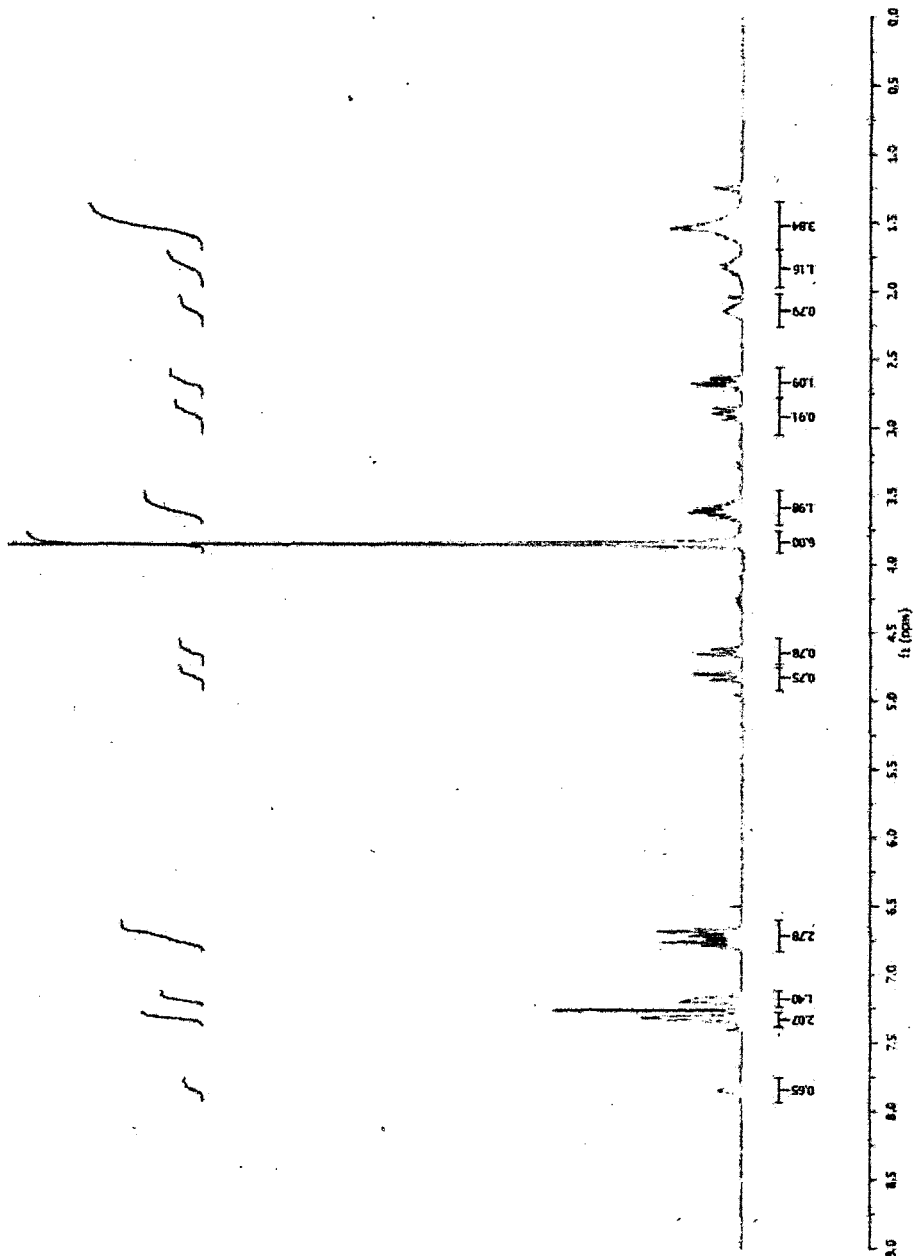
s s s s s s



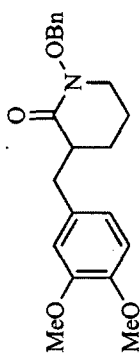
Alcohol (559)



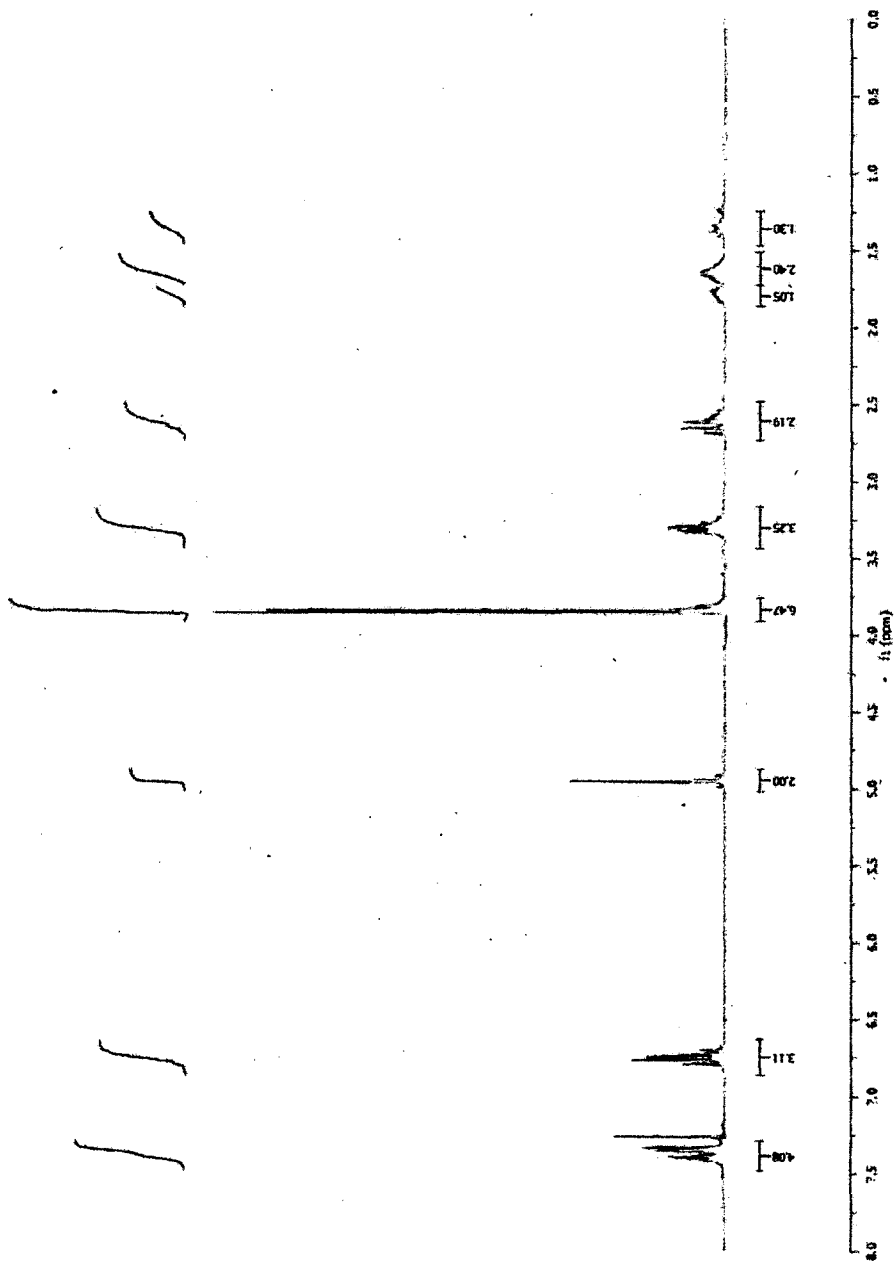
SP4-129-F2



**N-Benzoyloxylactam (560)**

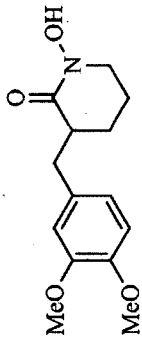


SP4-132-G2

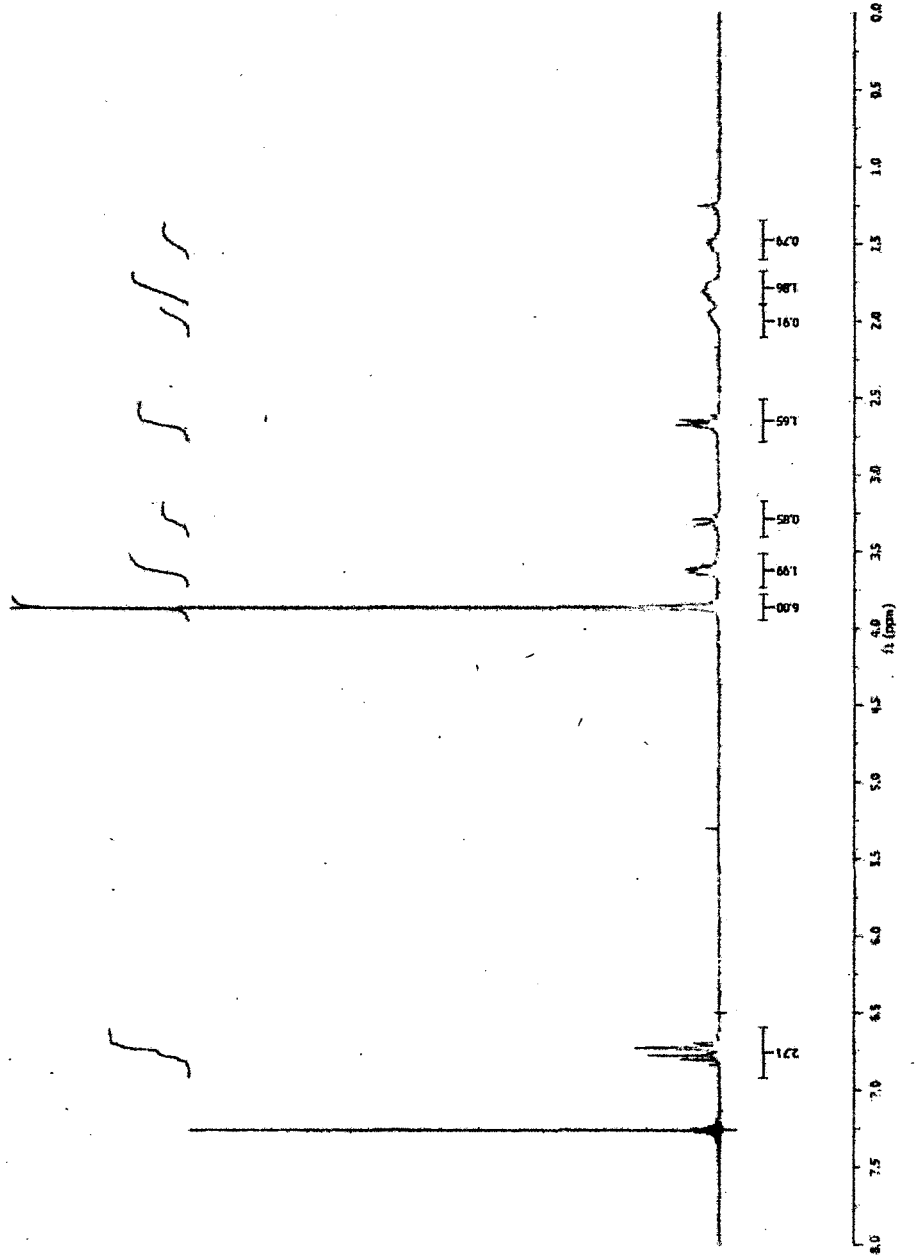




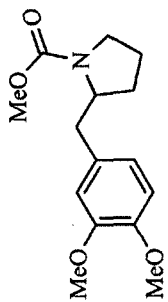
Hydroxamic acid (561)



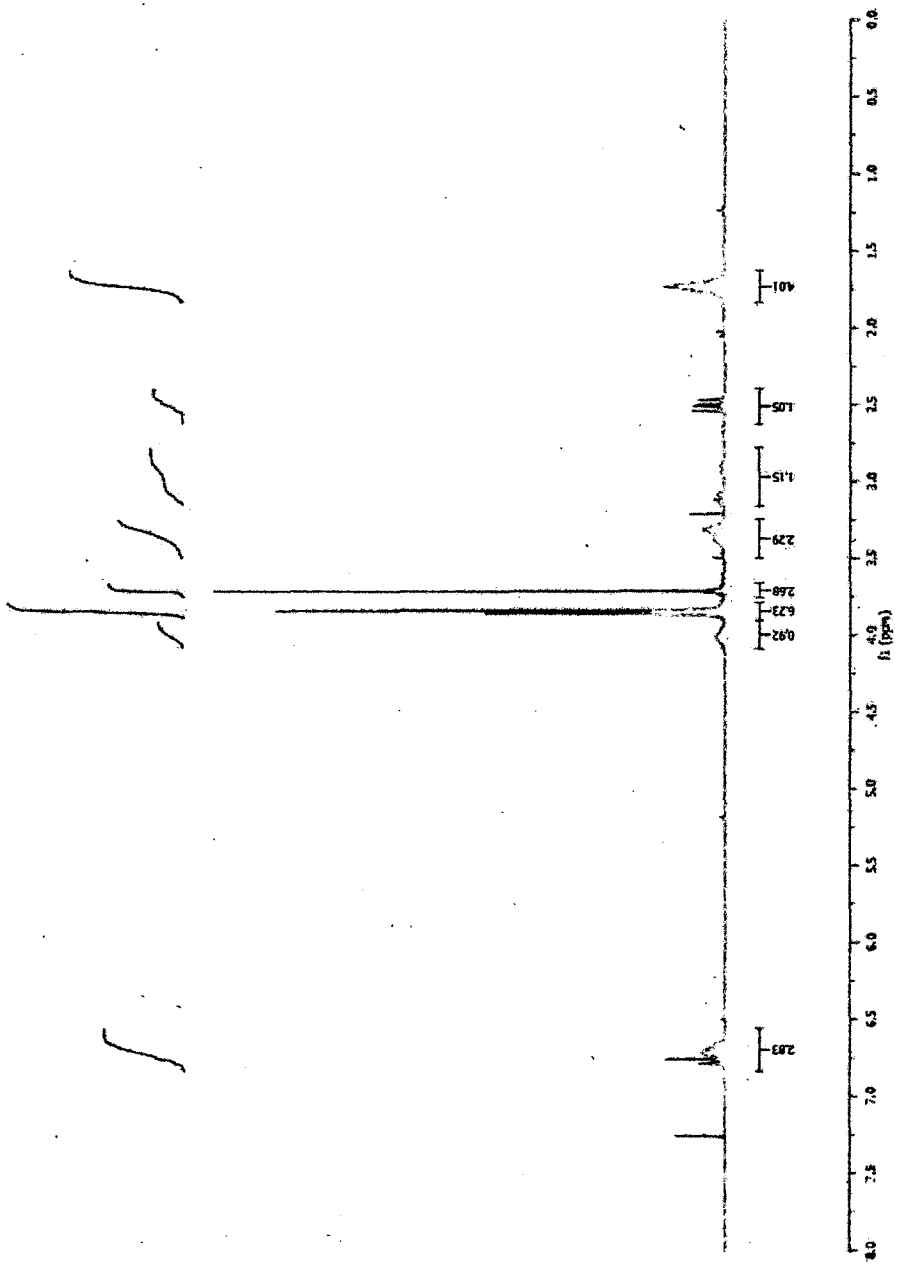
SP4-132.Br



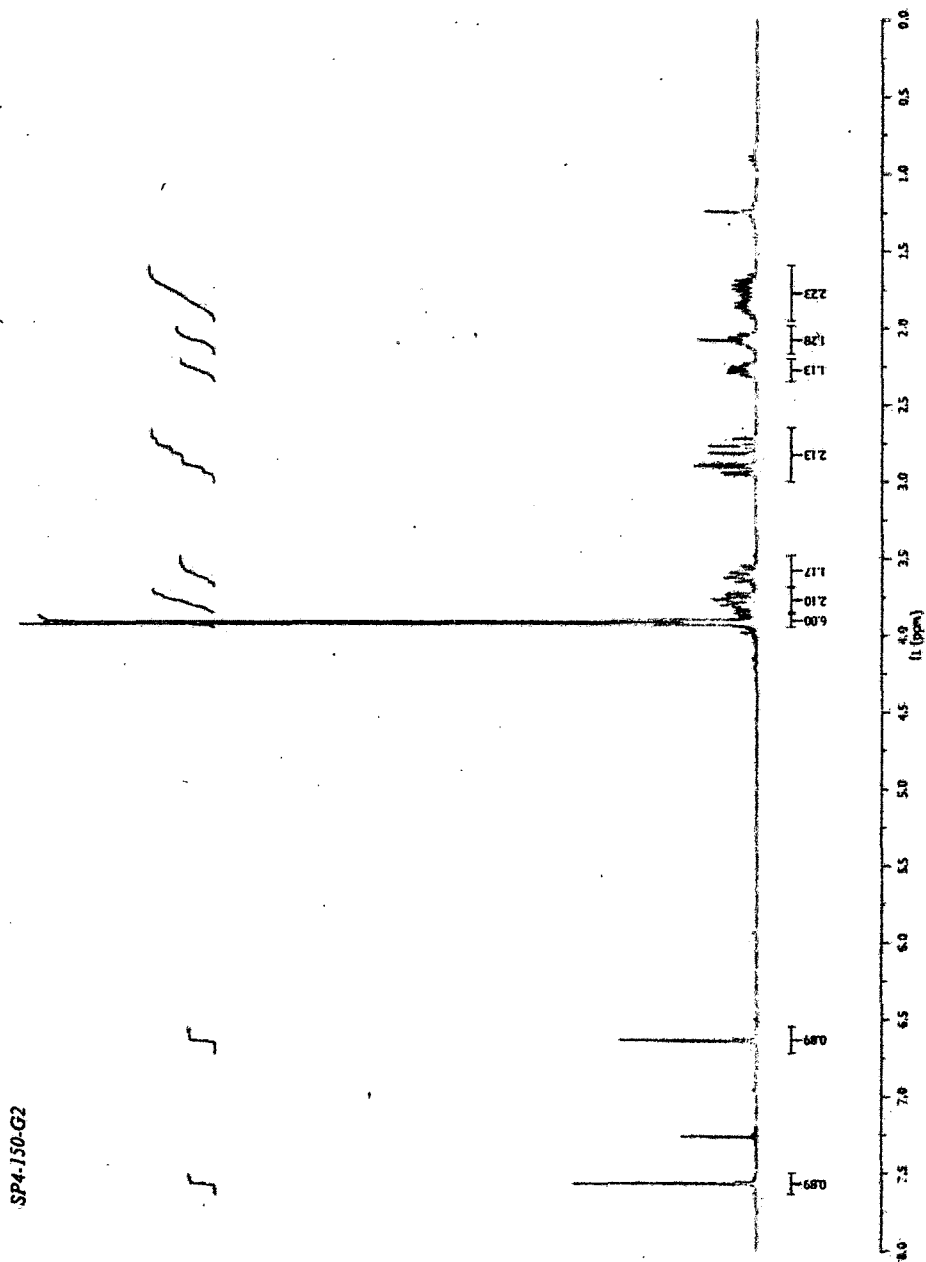
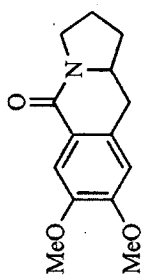
Carbamate (562)



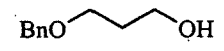
SP4-149-G2



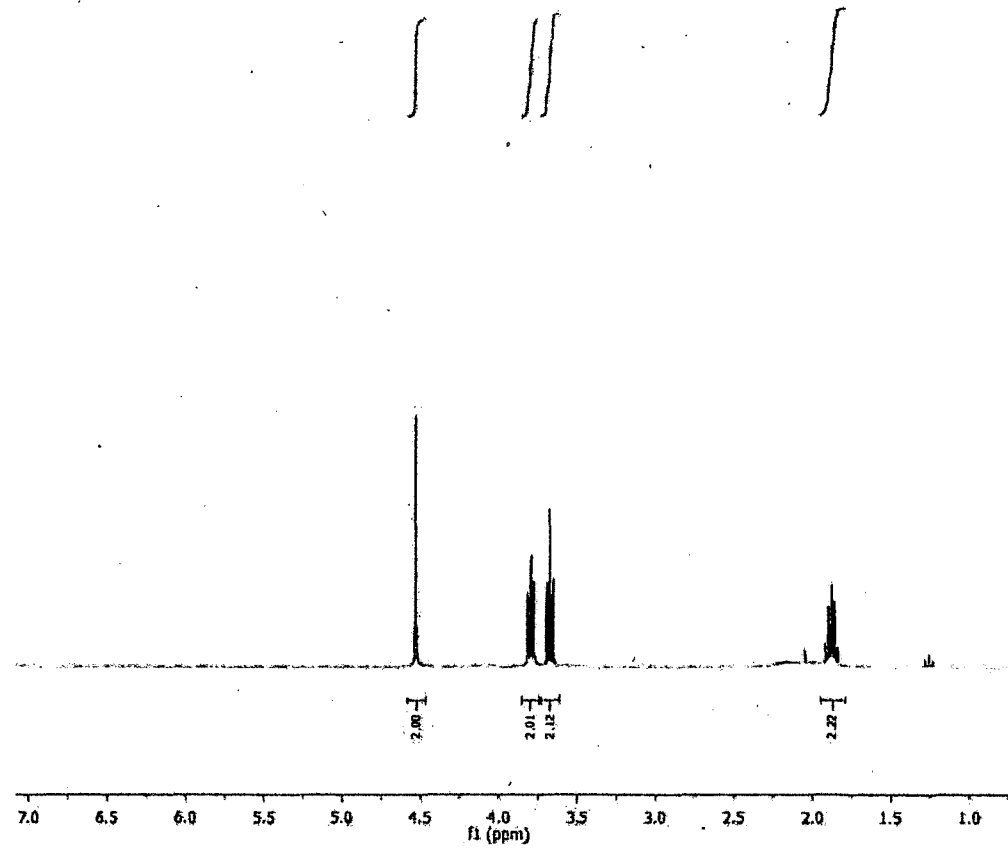
Lactam (563)



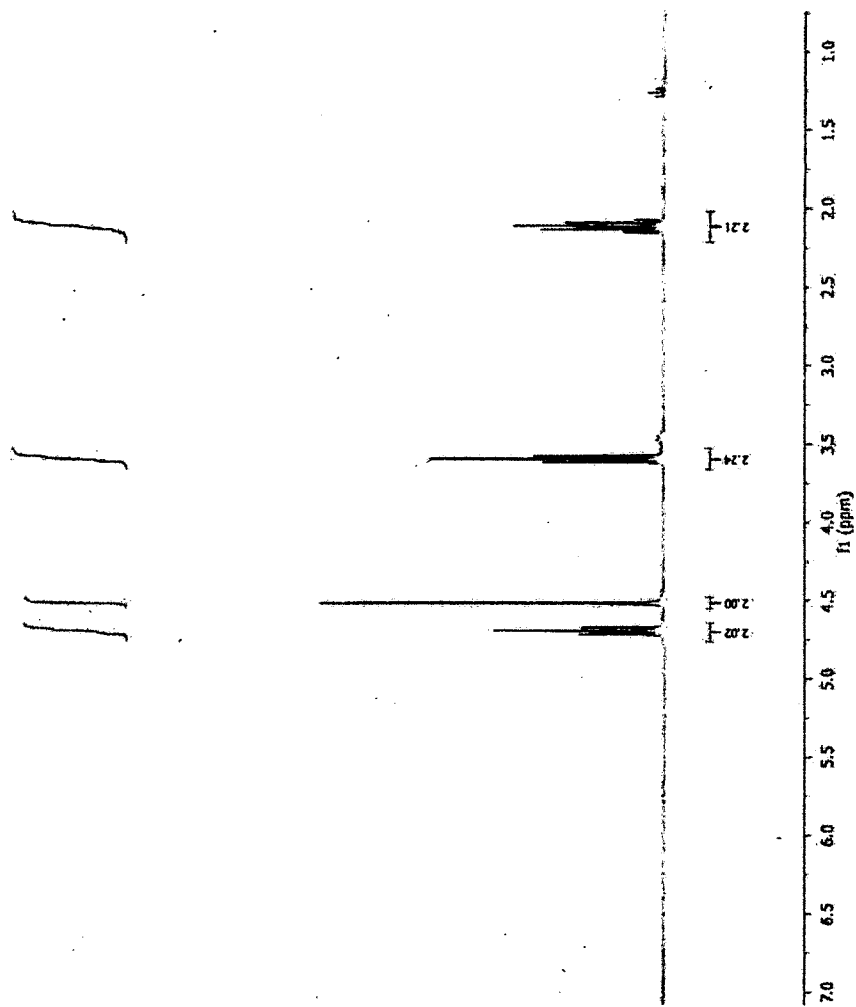
Alcohol (569)



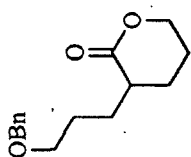
2



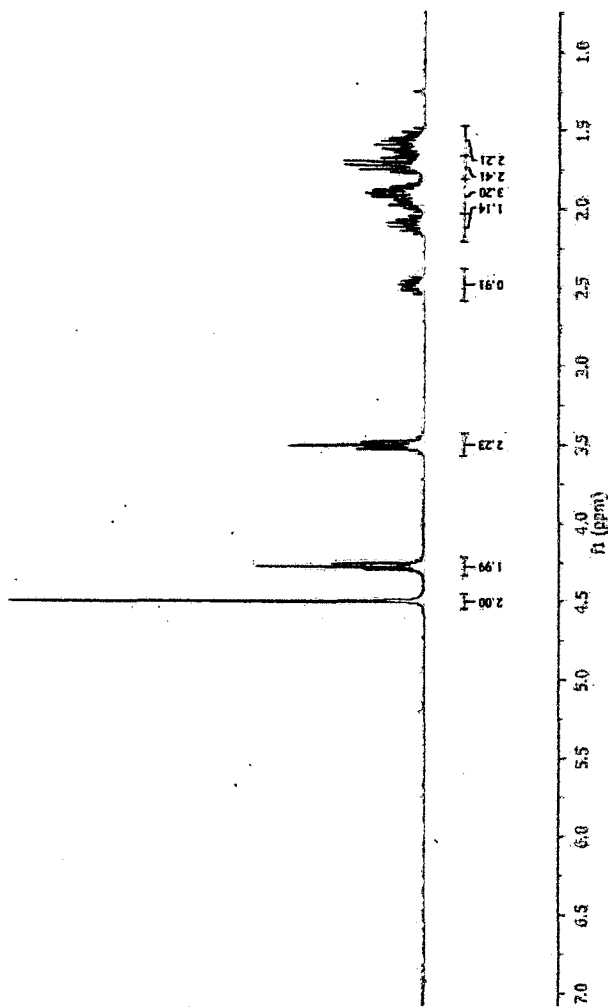
Triflate (570)



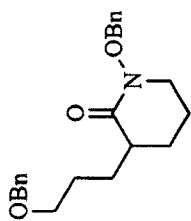
Lactone (571)



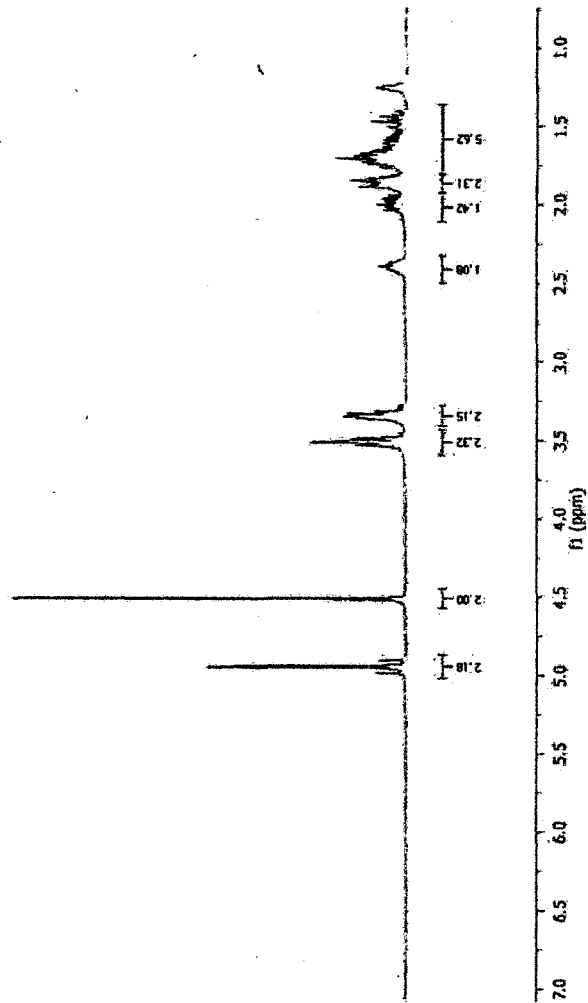
Handwritten notes: *11.11* and *11.11*



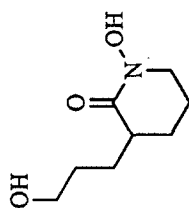
**N-Benzyloxylactam (573)**



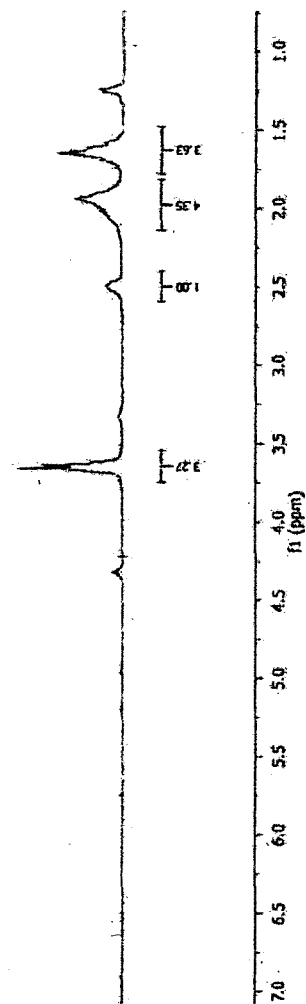
Handwritten notes: *SS SS SS*



Hydroxamic acid (574)

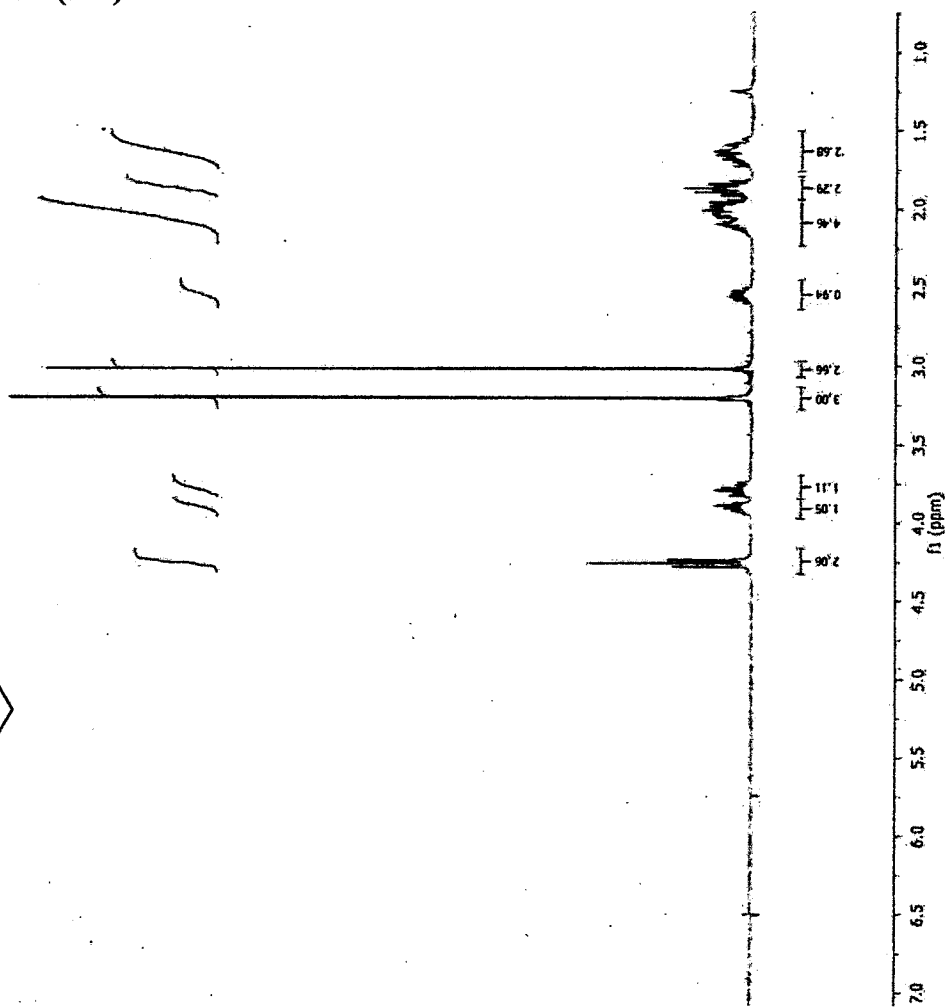
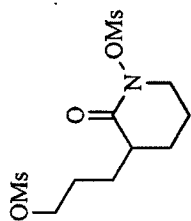


Handwritten annotations, possibly indicating integration values or peak assignments.





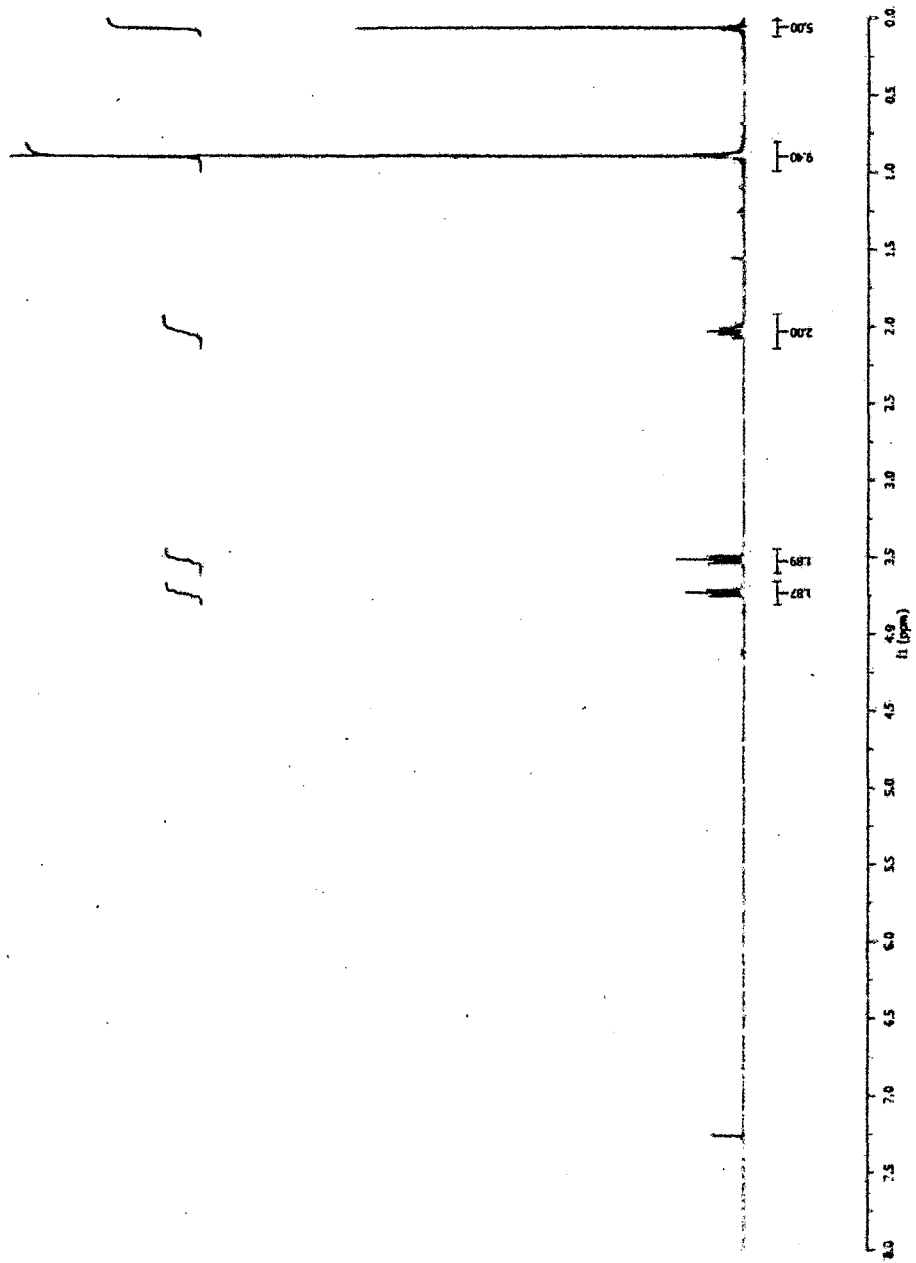
***N*-Mesyloxylactam (575)**



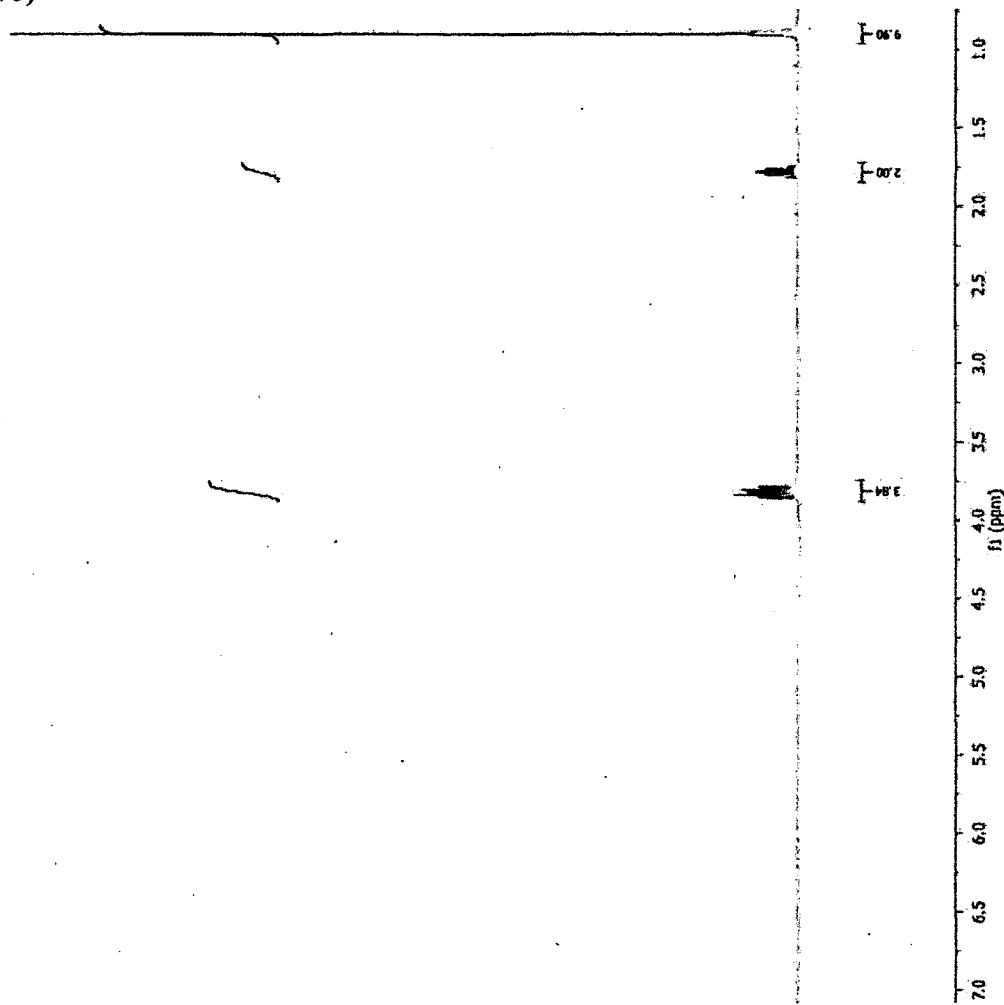
Bromide (577)



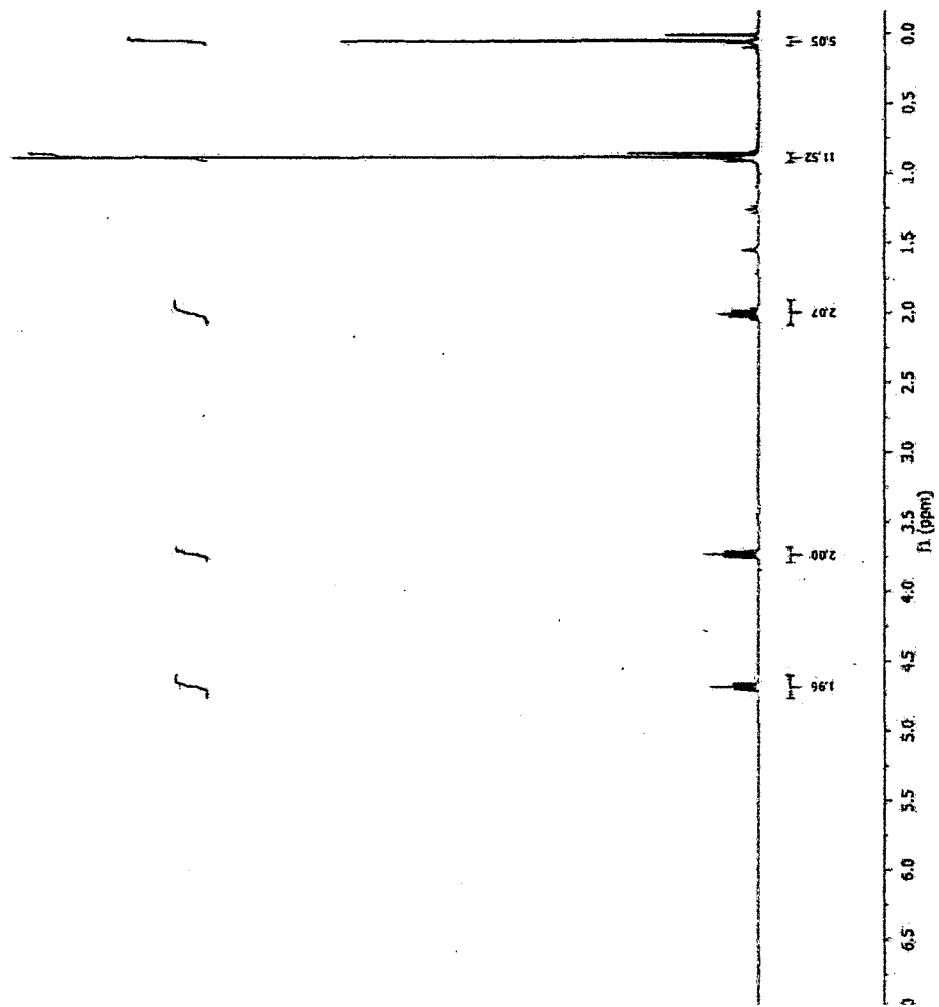
SP4-139-G1



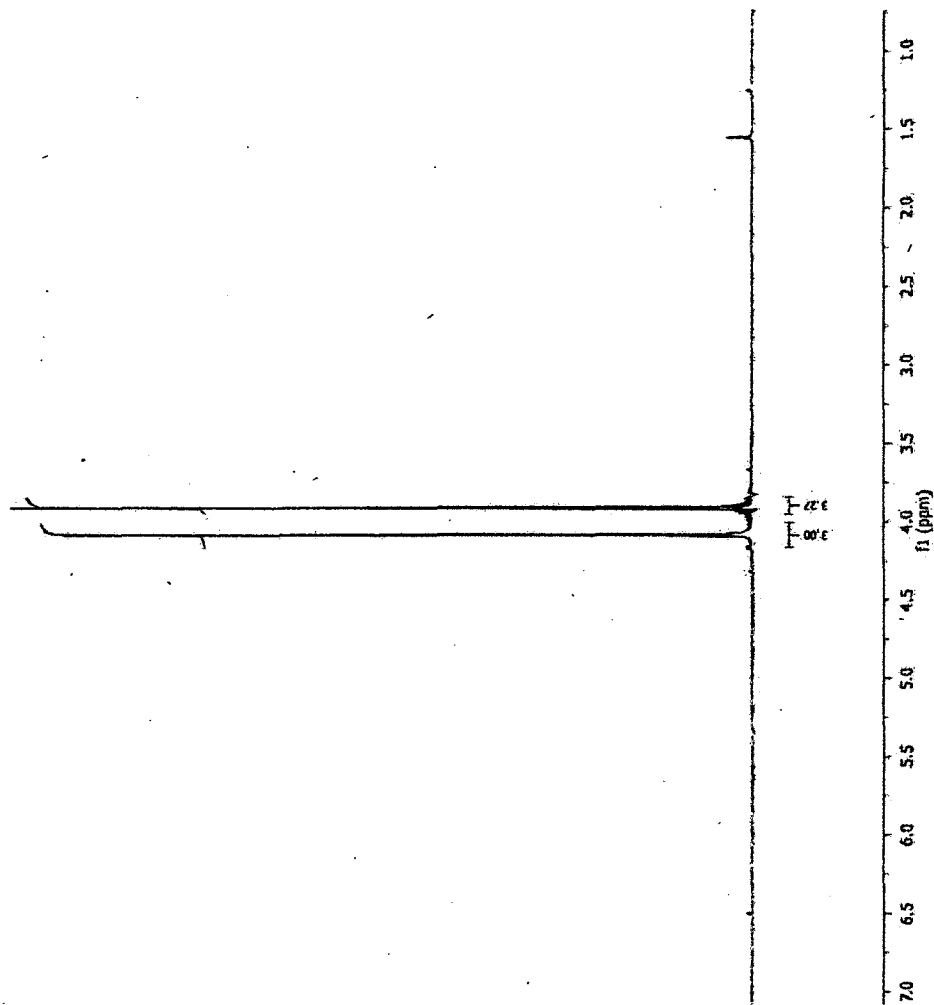
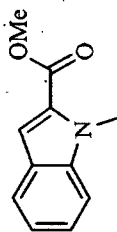
Alcohol (578)



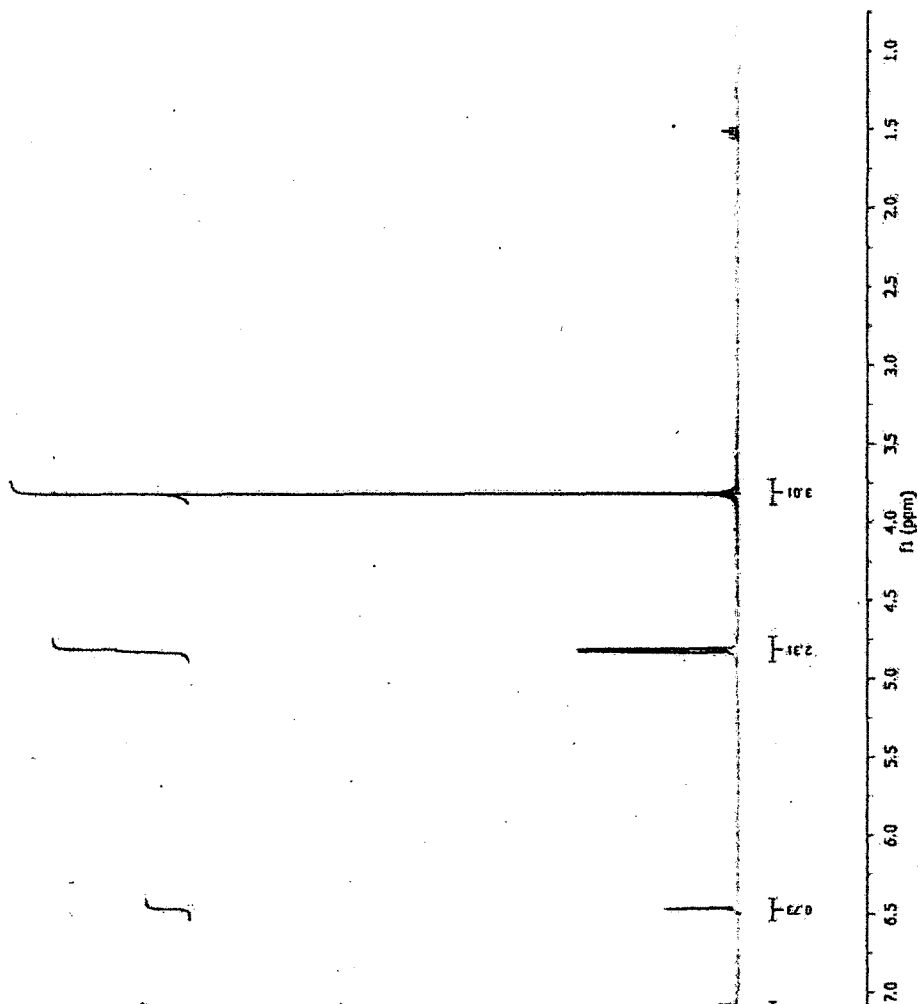
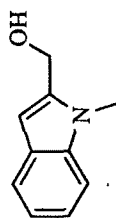
Triflate (579)



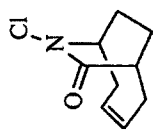
Indole (582)



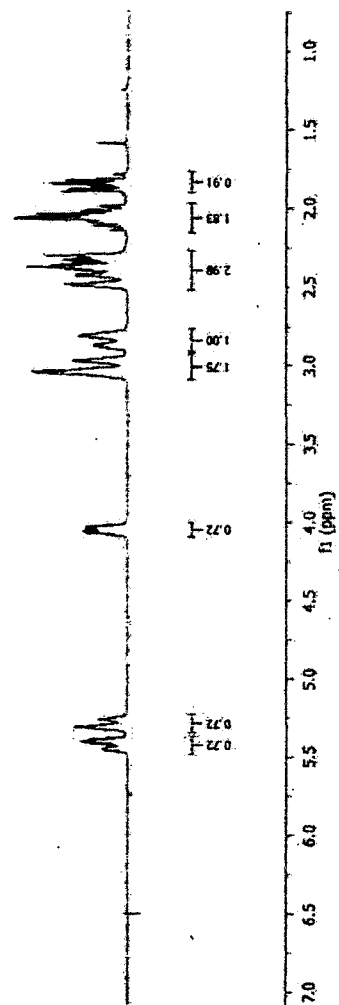
Alcohol (583)



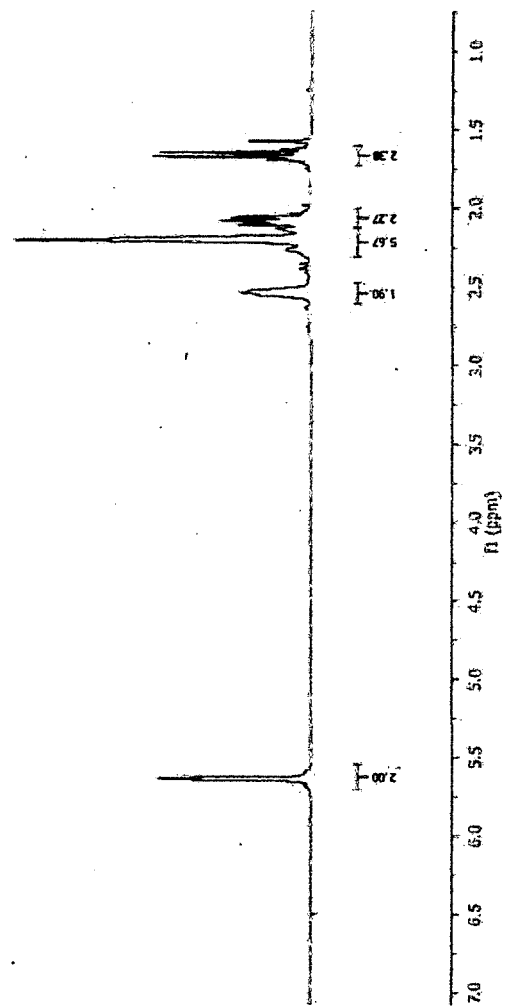
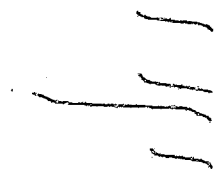
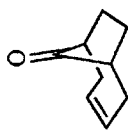
**N-Chlorolactam (633)**



Handwritten annotations: a vertical line with a horizontal tick at the top, and several slanted lines below it, possibly indicating integration or peak assignments.

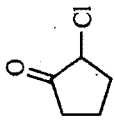


**Ketone (634)**

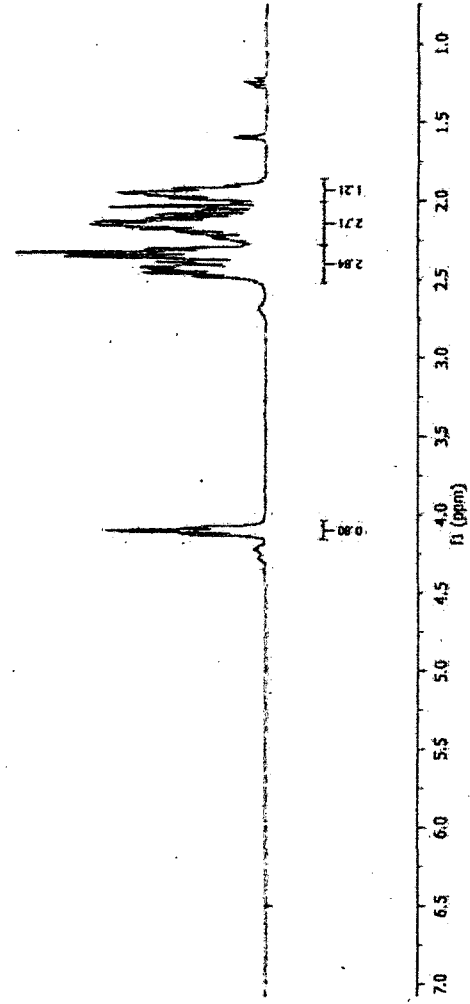




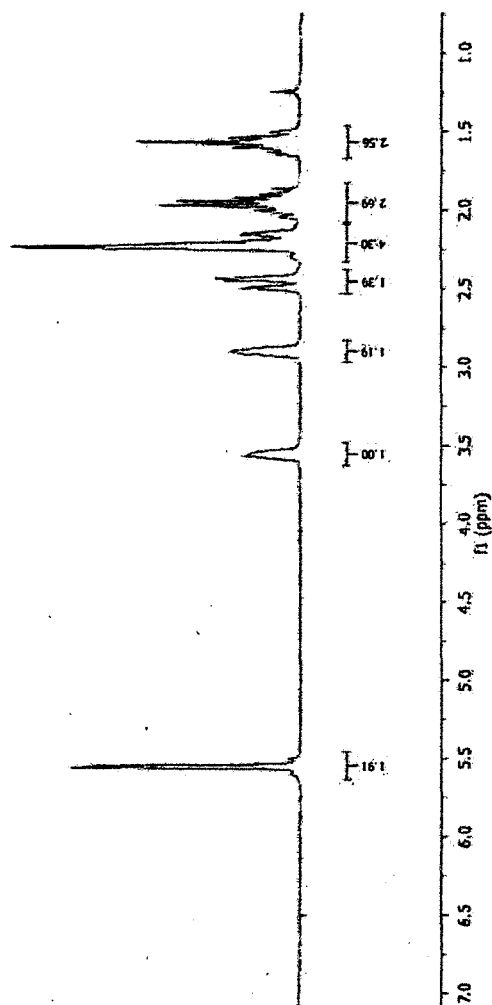
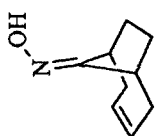
2-Chlorocyclopentanone (638)



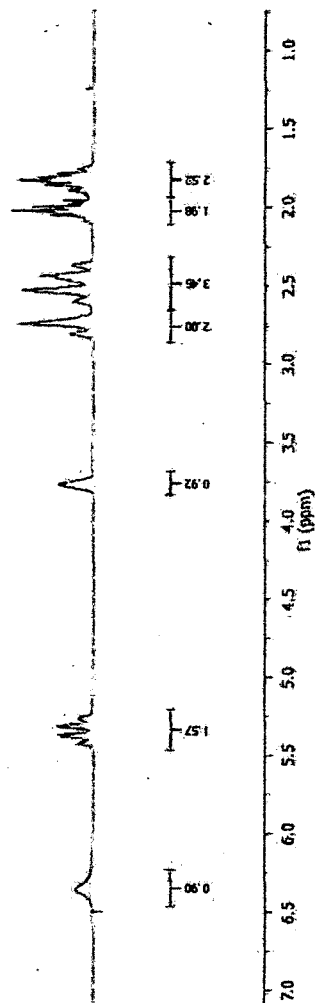
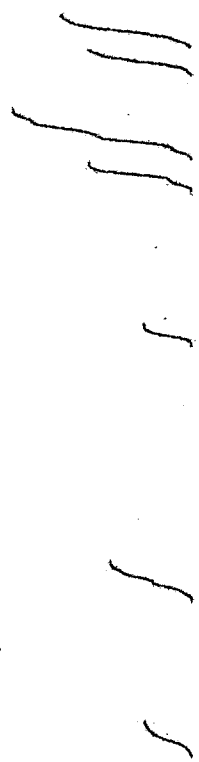
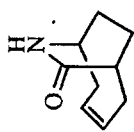
2



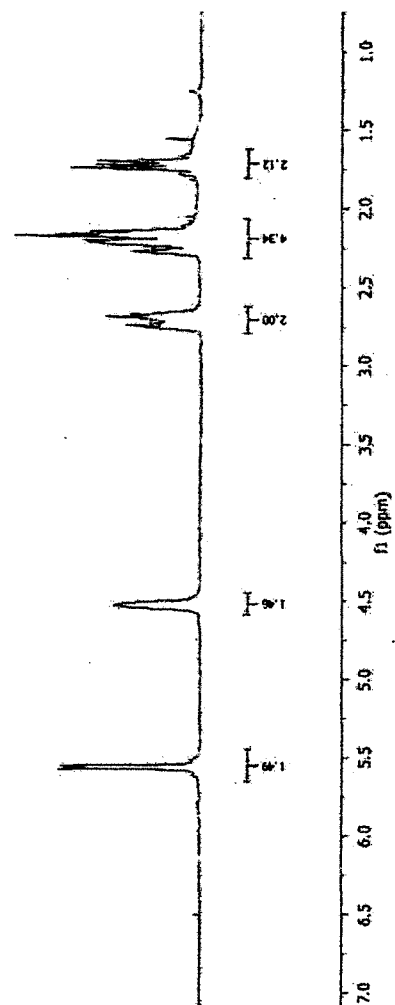
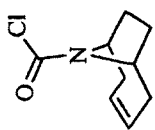
Oxime (639)



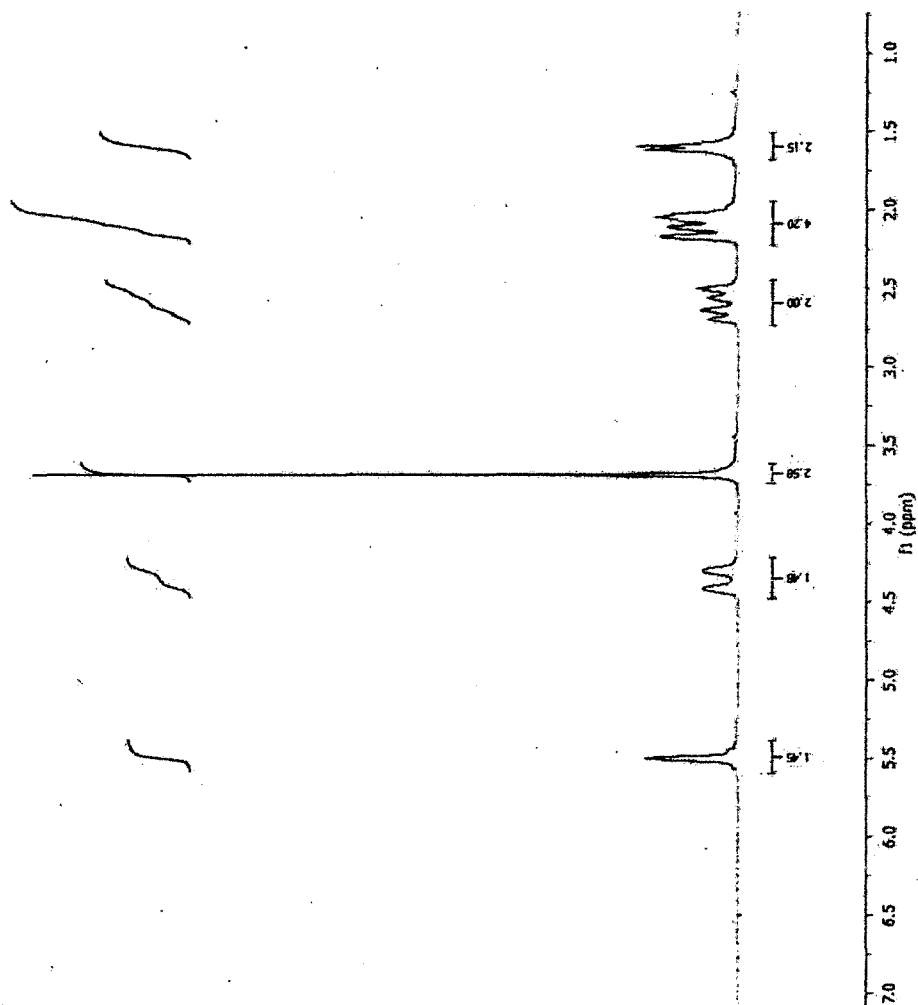
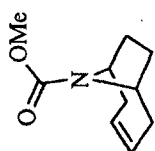
Lactam (640)



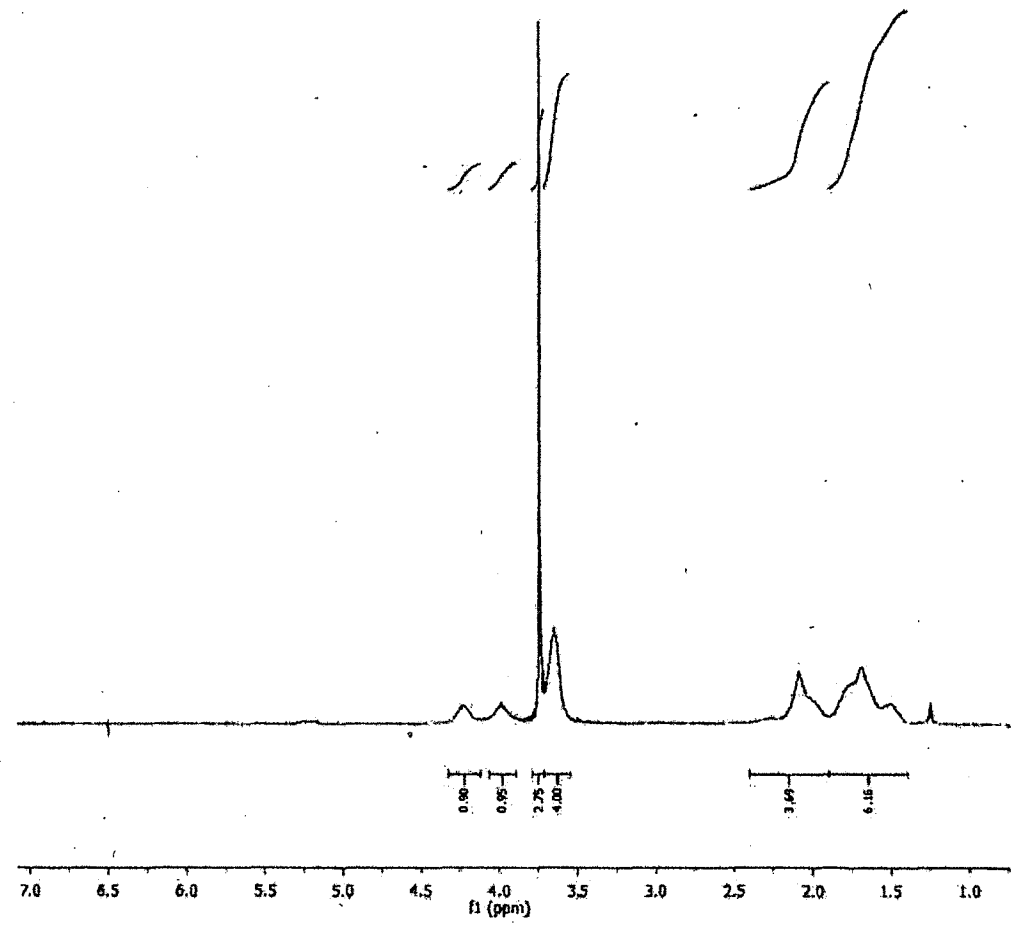
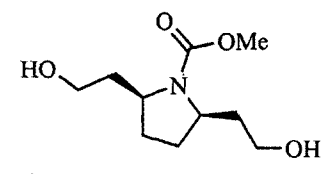
Carbamoyl chloride (641)



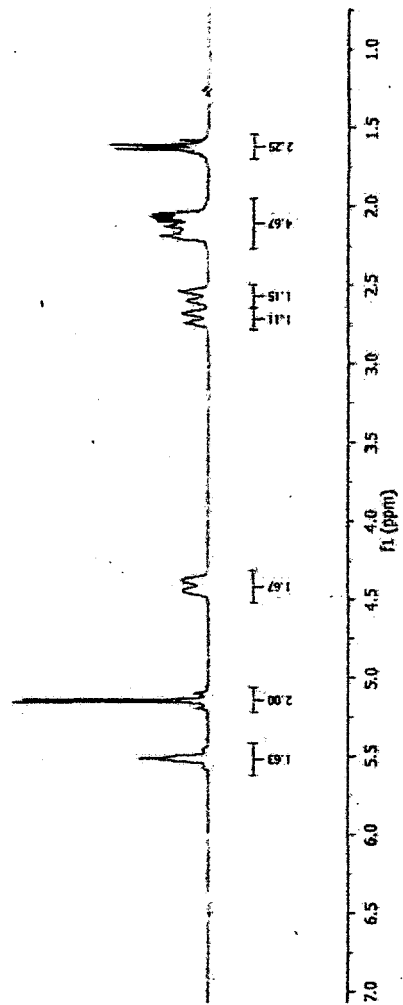
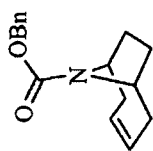
Carbamate (642)



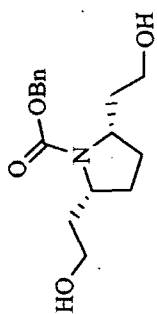
*meso*-Diol (643)



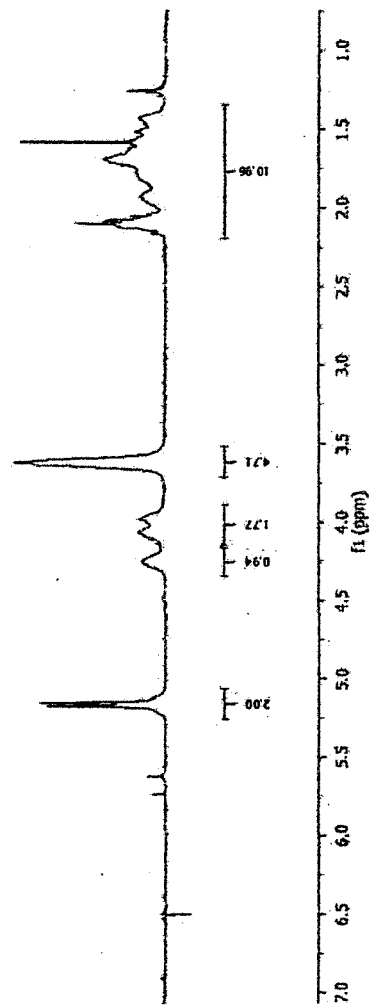
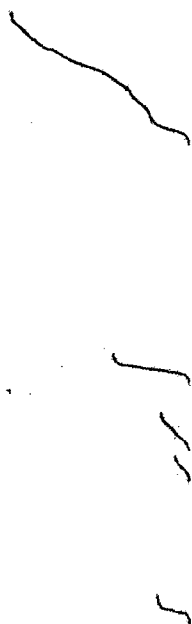
Carbamate (650)



*meso*-Diol (651)

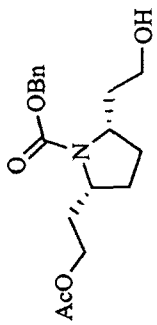


F2

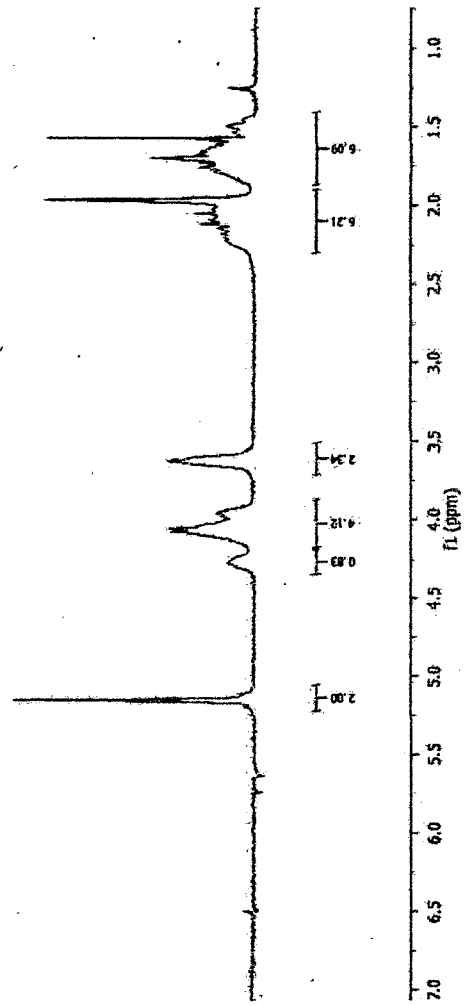




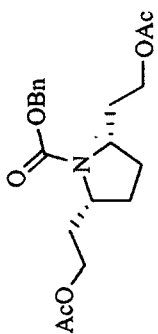
Mono-acetate (652)



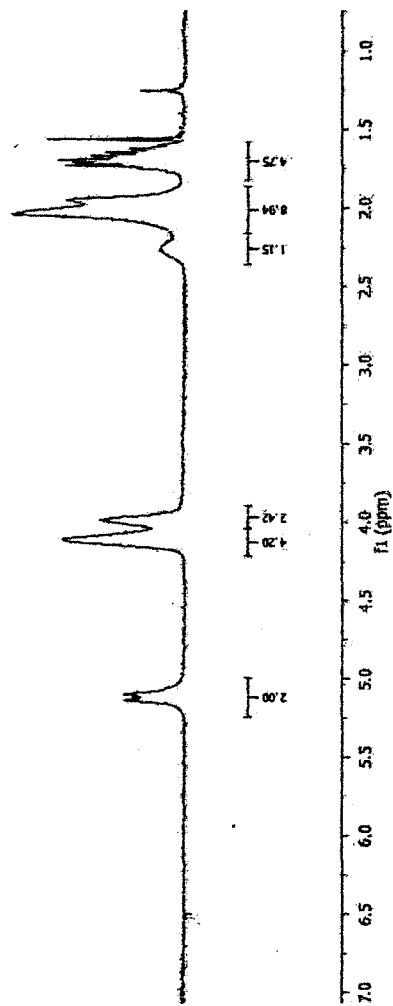
Handwritten annotations consisting of several vertical lines and slanted strokes, possibly indicating integration or peak assignments.



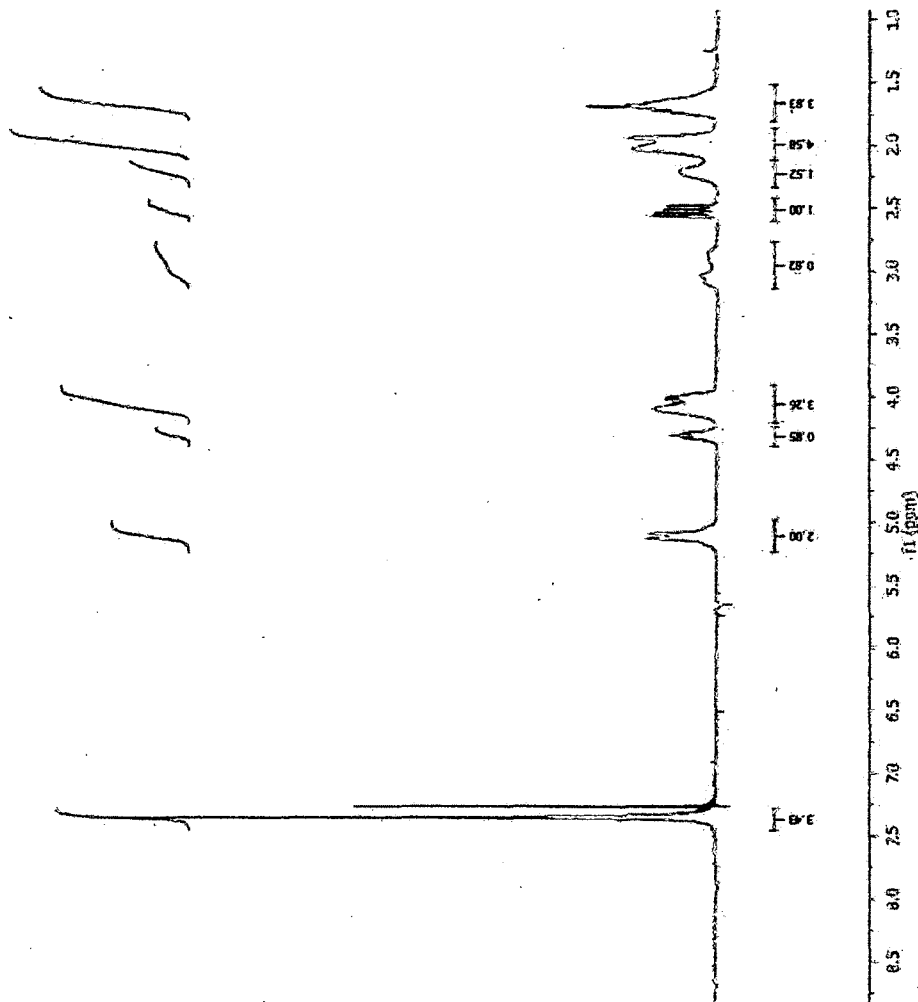
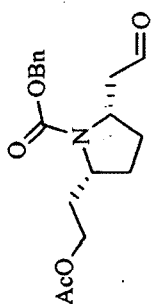
Bis-acetate (653)



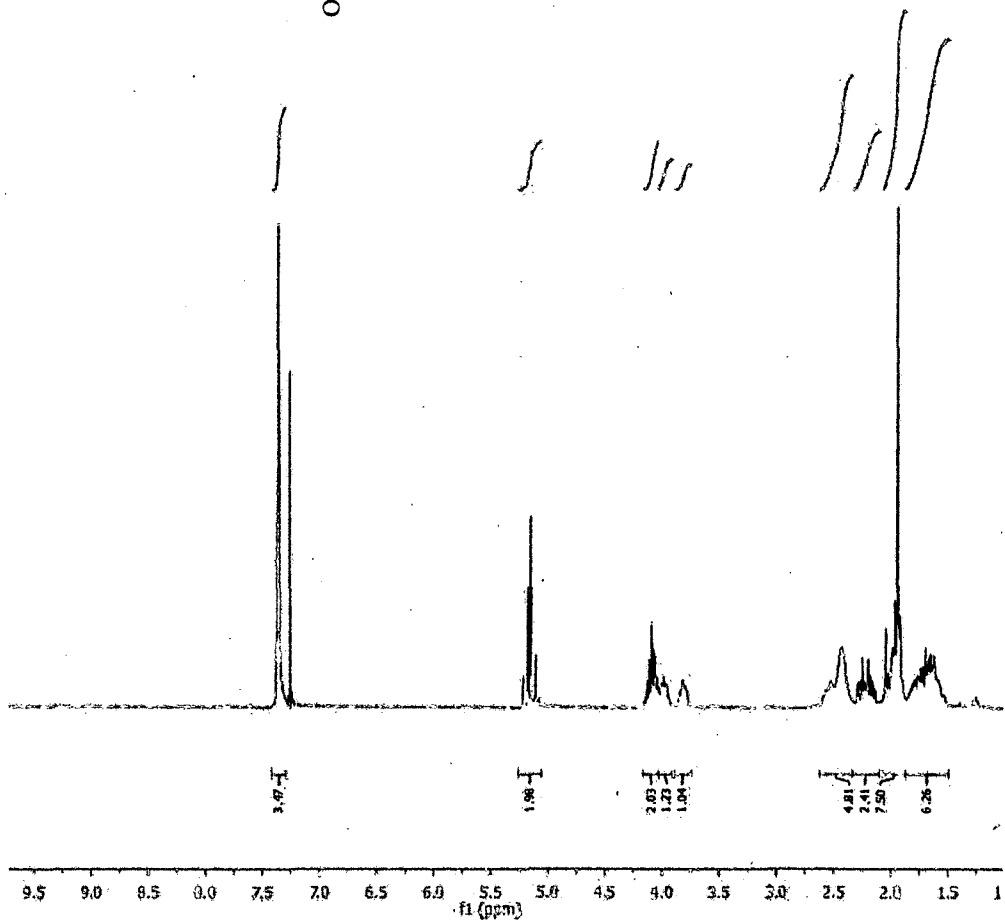
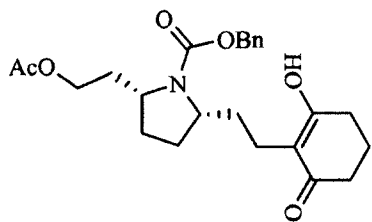
GI



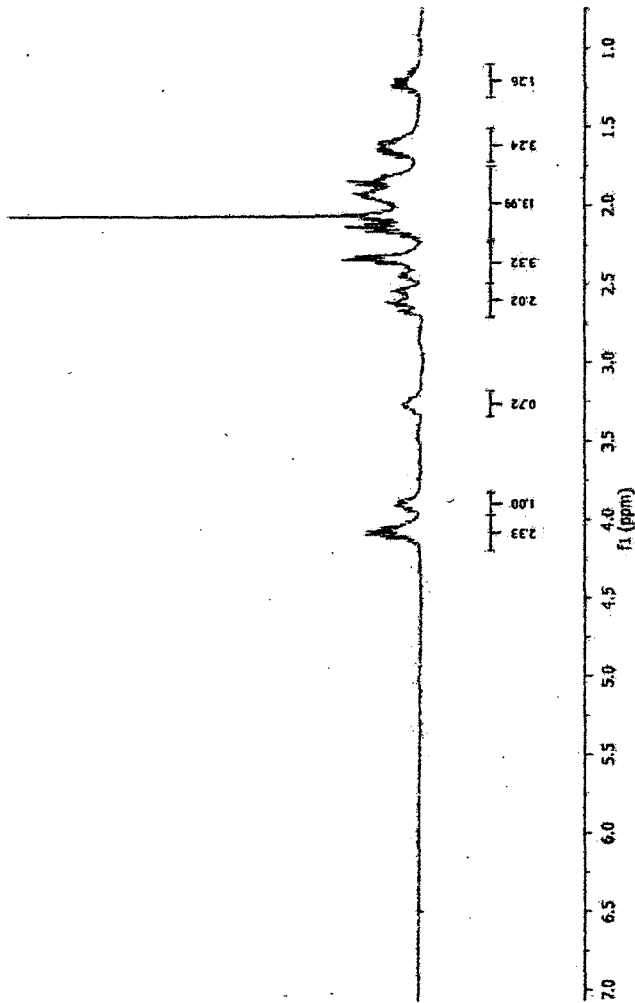
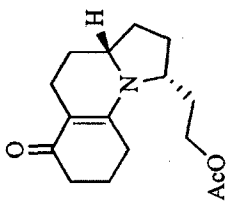
Aldehyde (656)



Diketone (657)



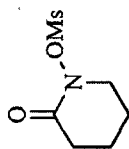
Tricycle (658)





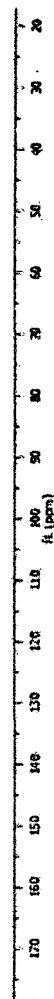
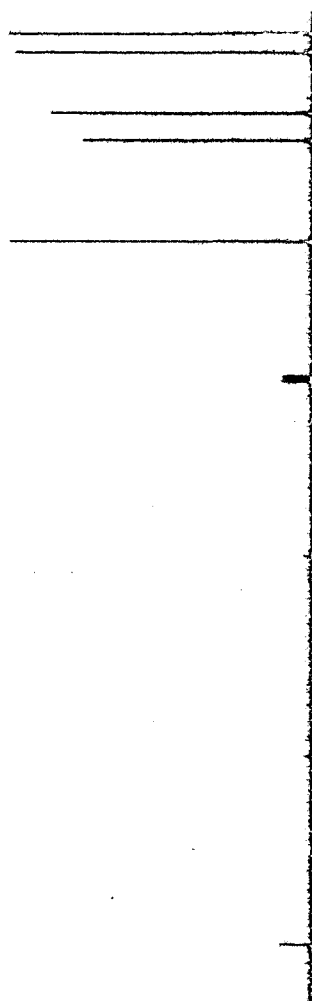
ANNEXE 3 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES

***N*-Mesyloxylactam (186)**



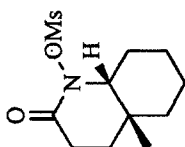
—21.01  
—24.09  
—33.94  
—38.36  
—54.65

—169.12





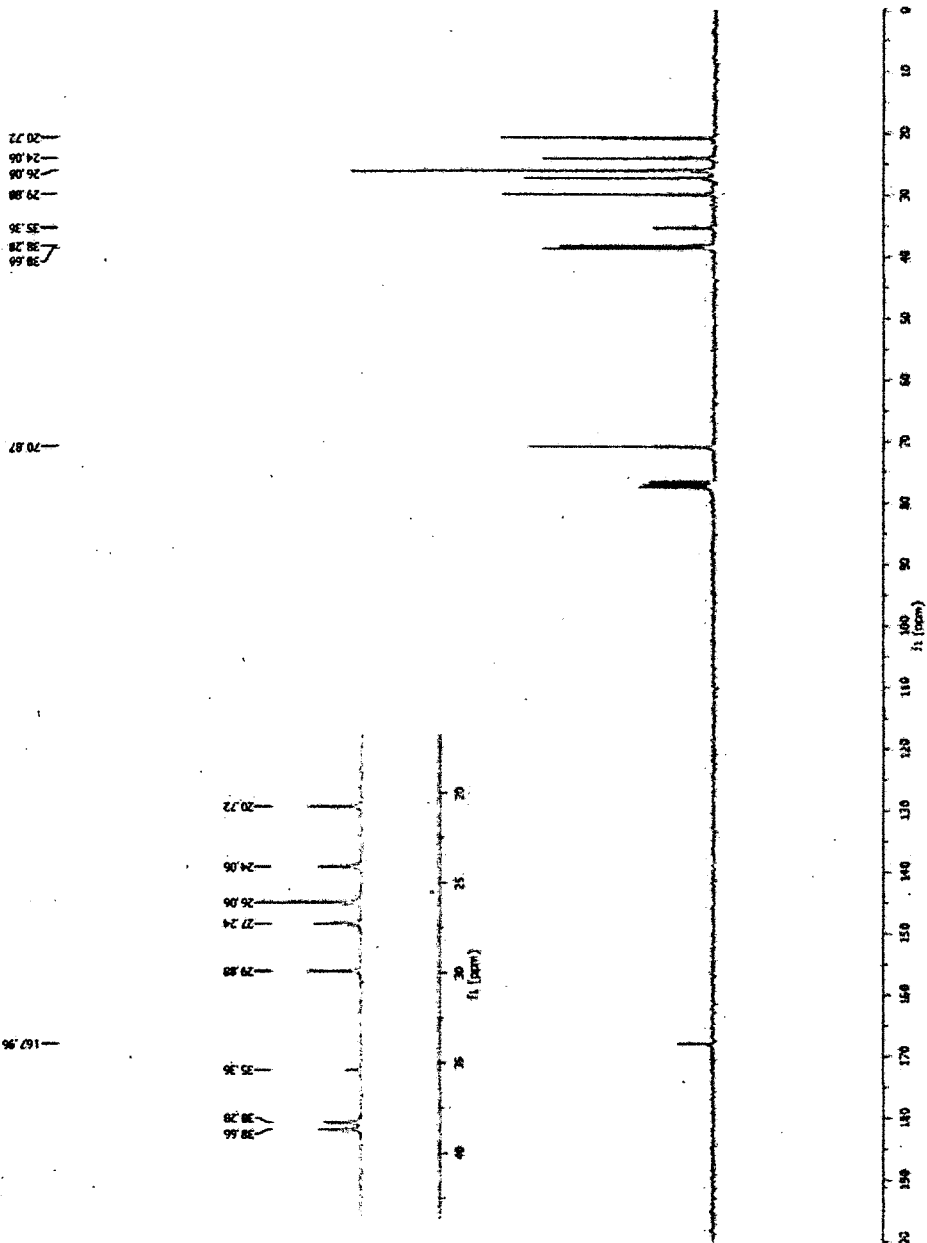
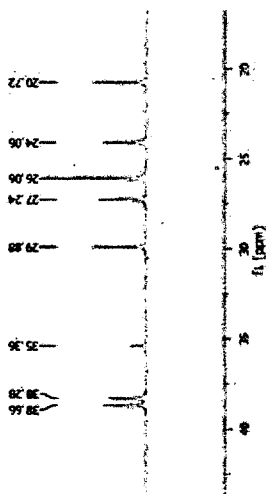
**N-Mesyloxylactam (224a)**



SPI-186-31

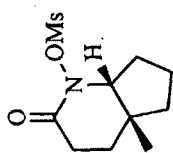
167.96

38.66  
38.28  
35.36  
29.88  
26.06  
24.06  
20.72



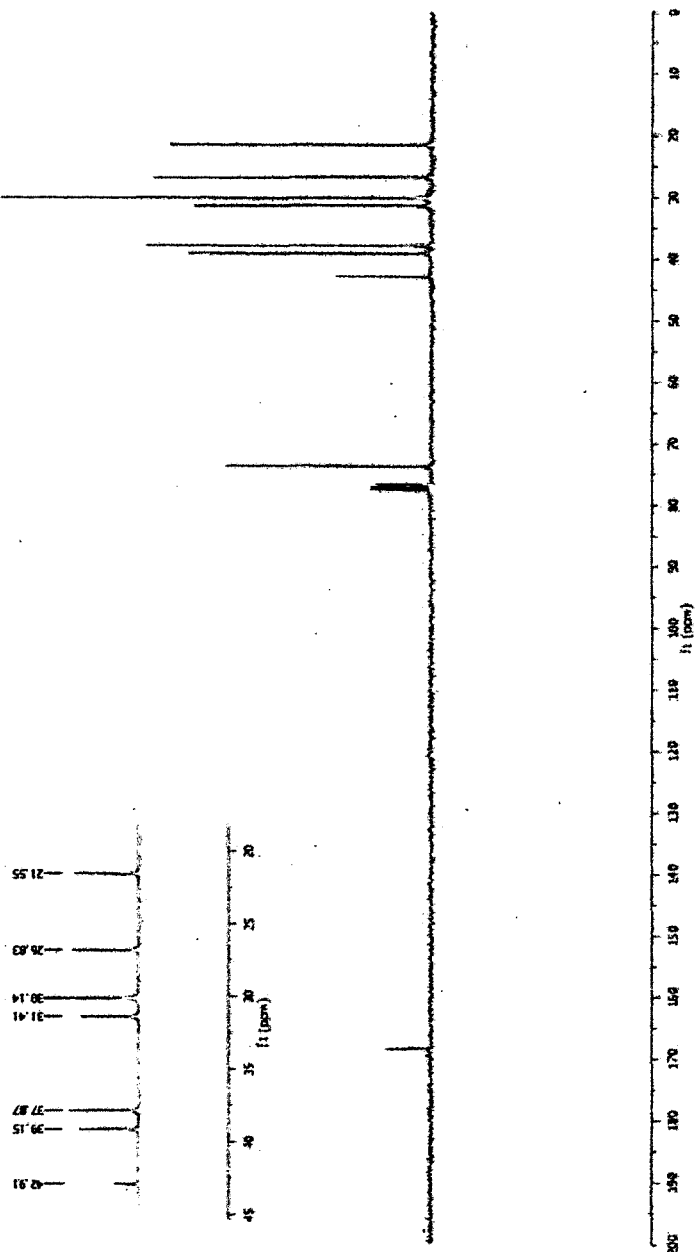


**N-Mesyloxylactam (225a)**

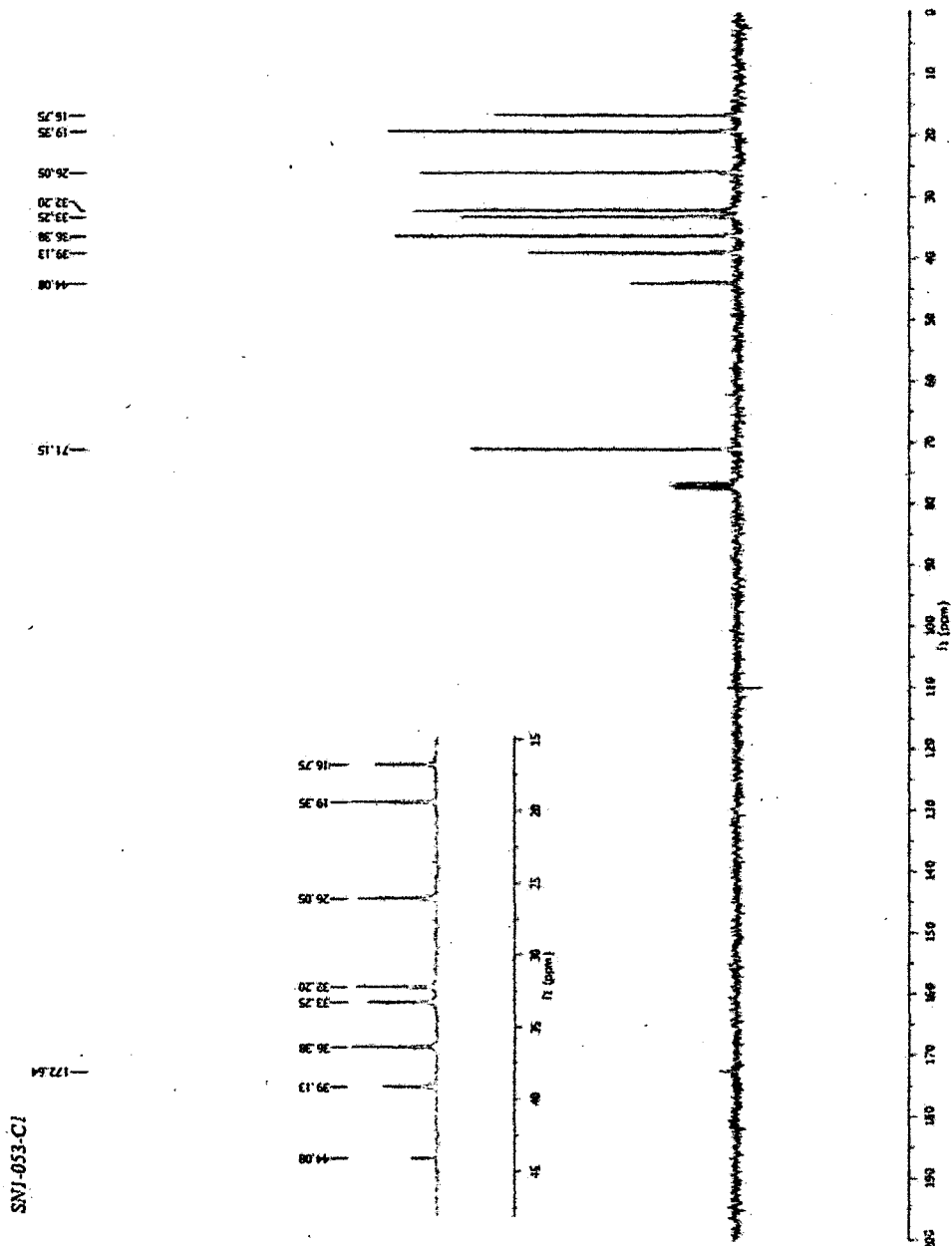
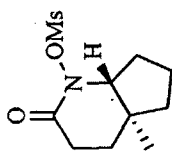


SNI-041-C1

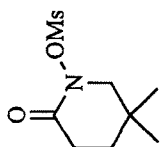
158.40  
73.73  
42.91  
39.15  
37.87  
31.41  
30.14  
26.83  
21.55



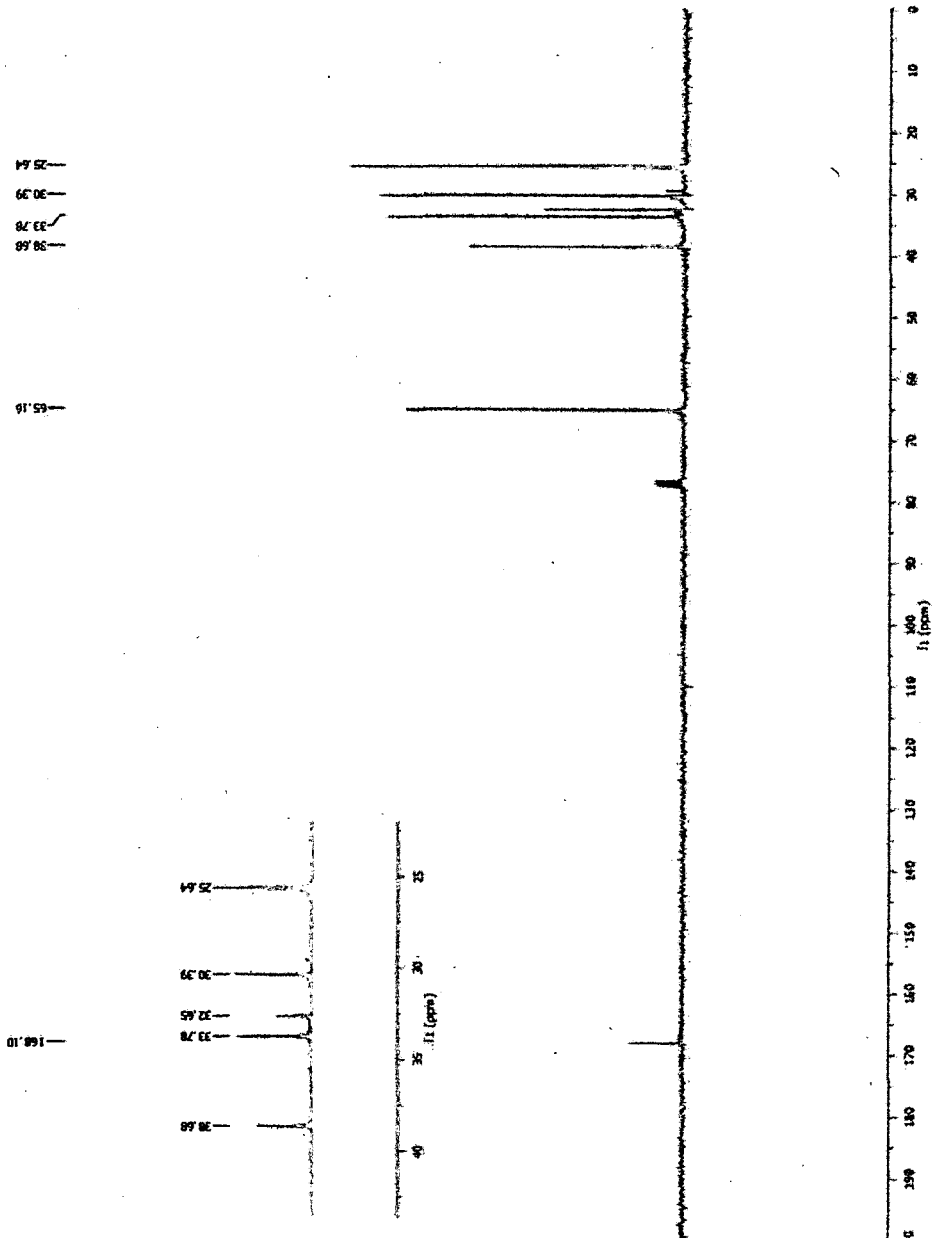
**N-Mesyloxylactam (225b)**



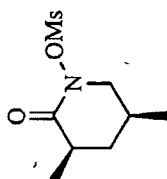
**N-Mesyloxylactam (226)**



SP4-030-C1



***N*-Mesyloxylactam (227a)**



SP4-015-C1

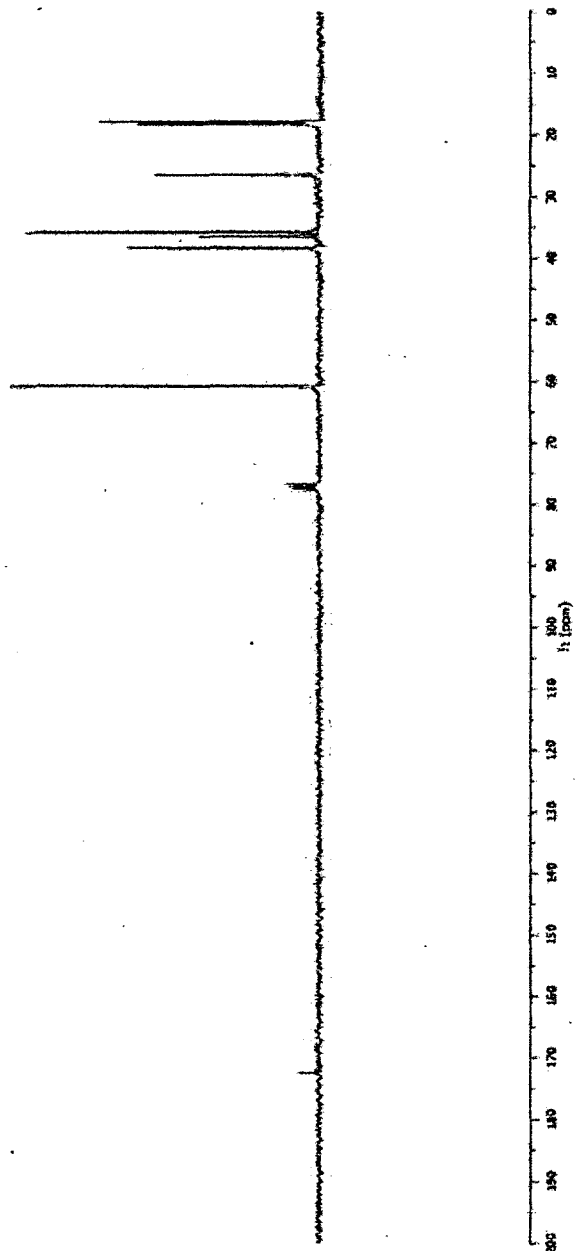
172.49

60.77

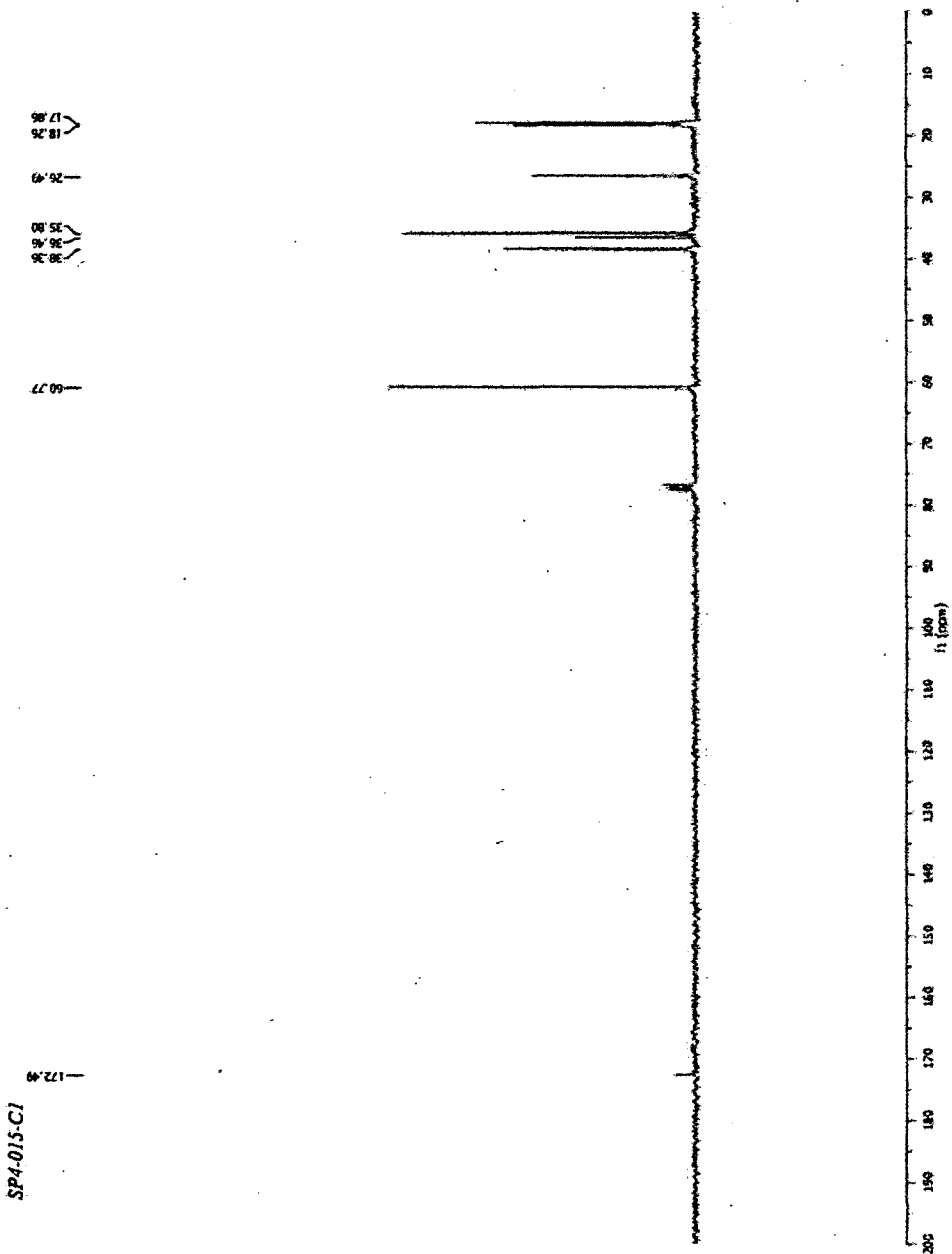
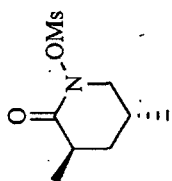
39.36  
36.46  
35.80

26.49

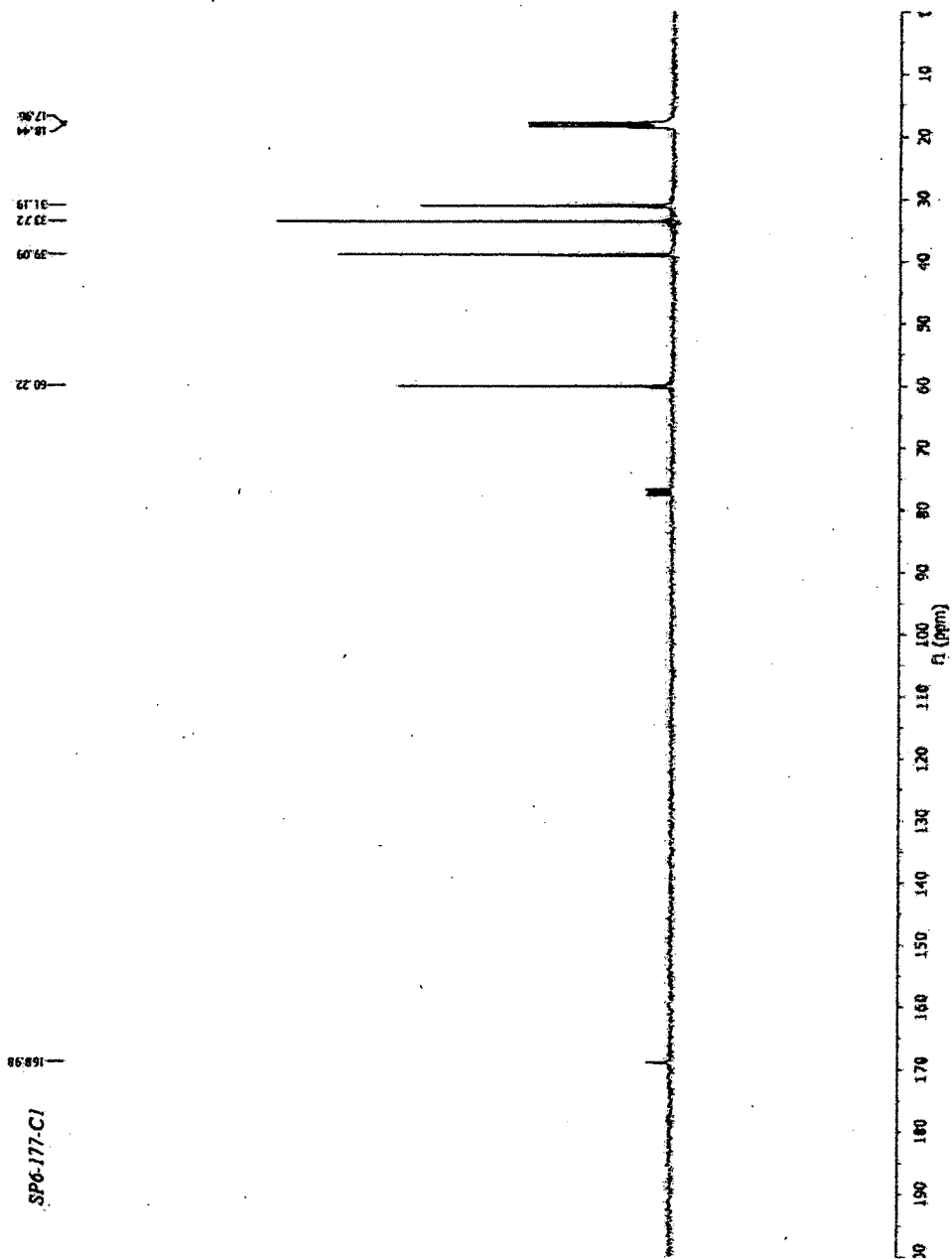
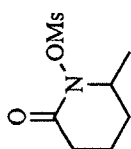
18.26  
17.86



***N*-Mesyloxylactam (227b)**

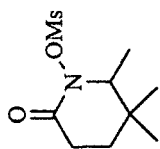


***N*-Mesyloxylactam (230)**

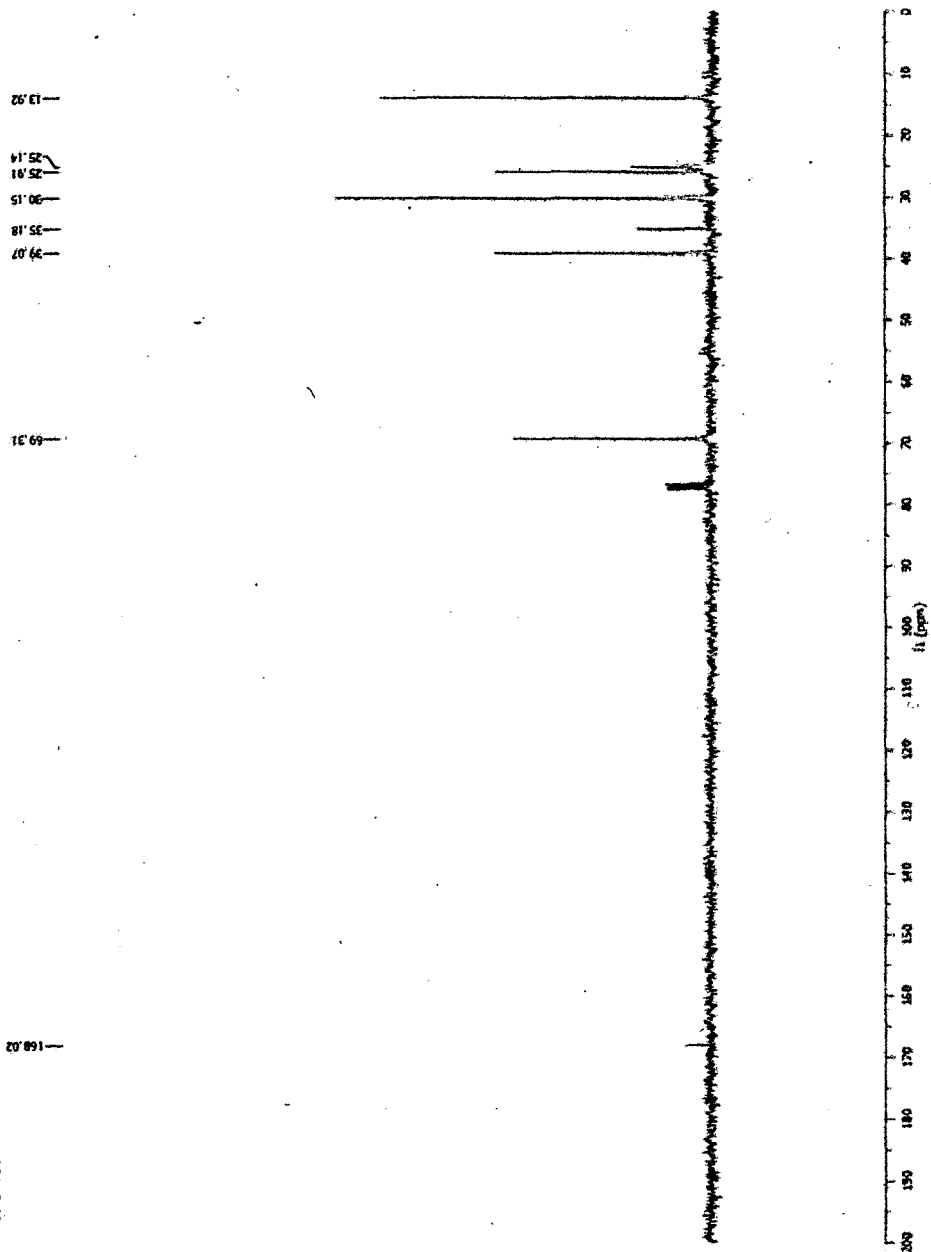




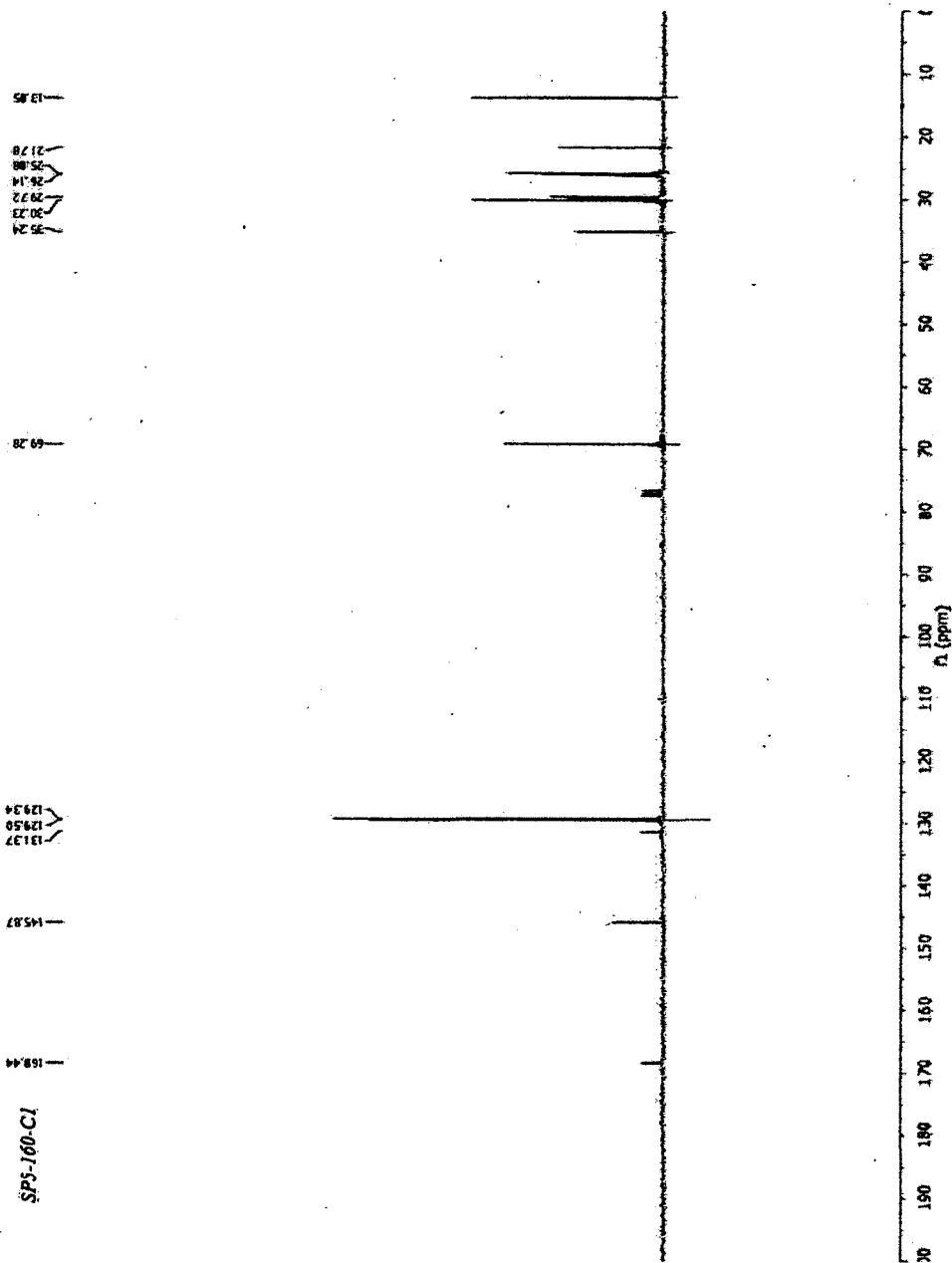
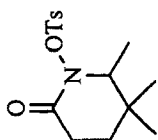
**N-Mesyloxylactam (231)**



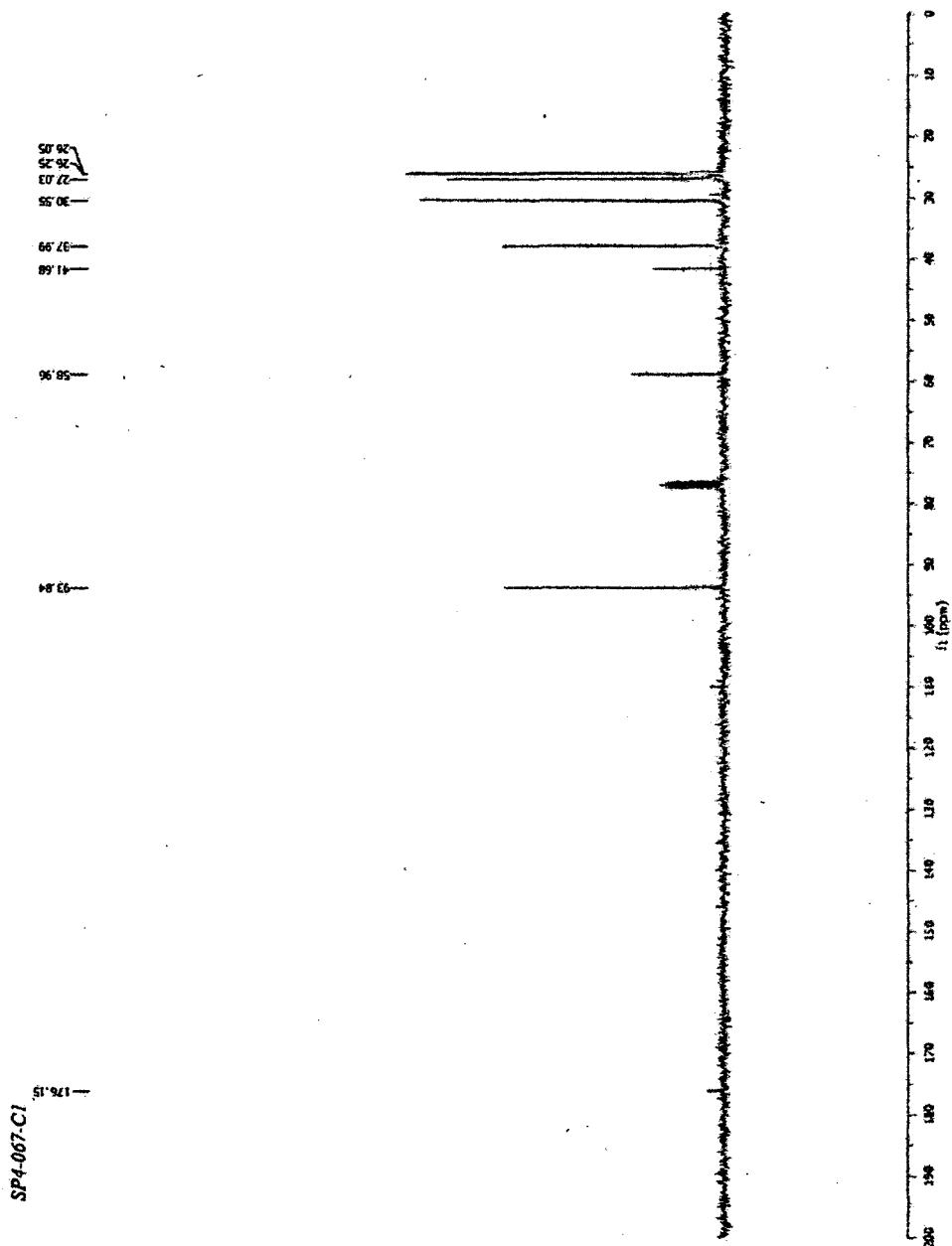
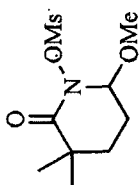
SP5-037-C1



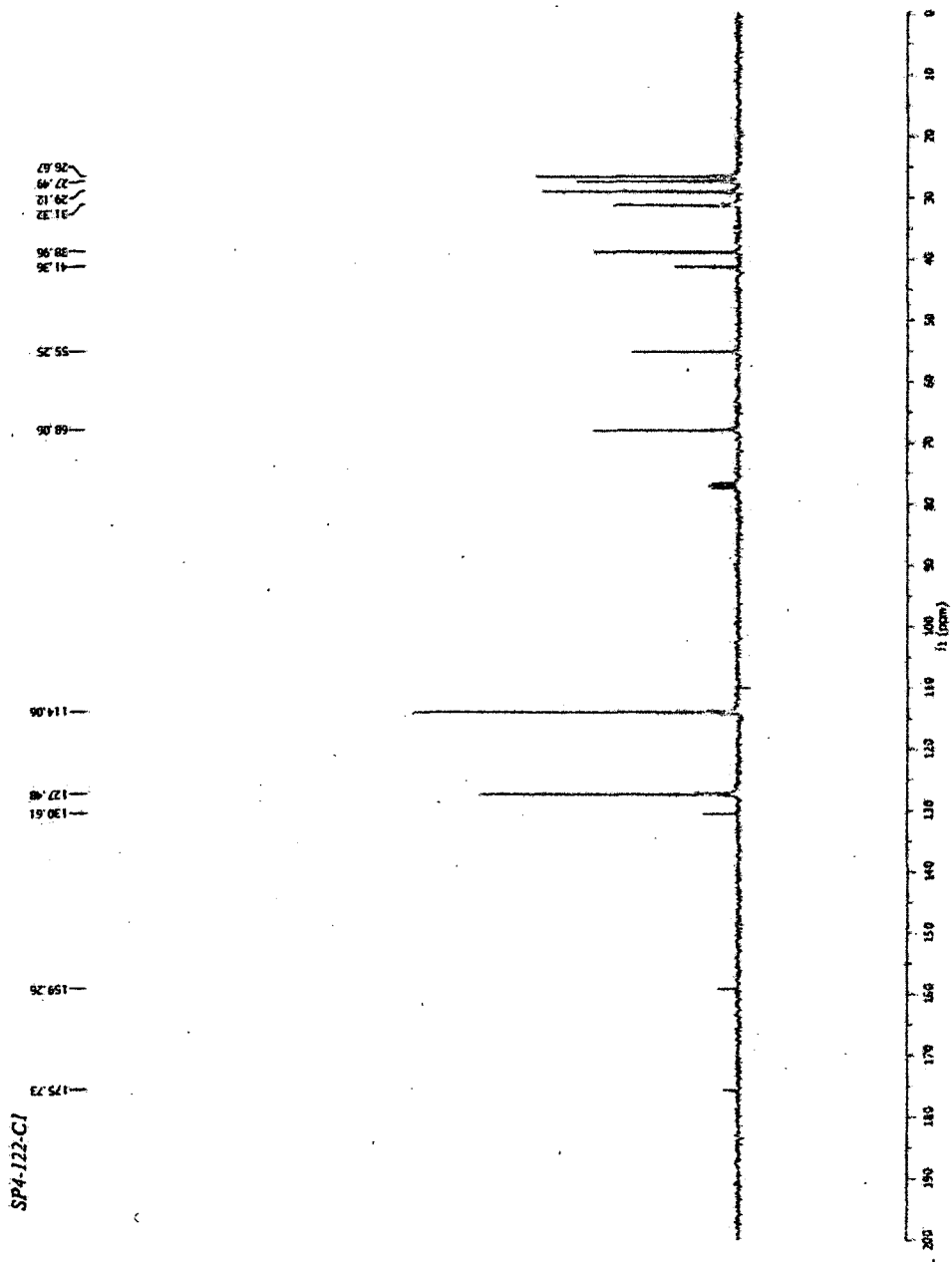
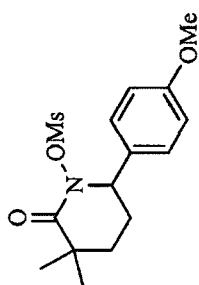
**N-Tosyloxylactam (213b)**



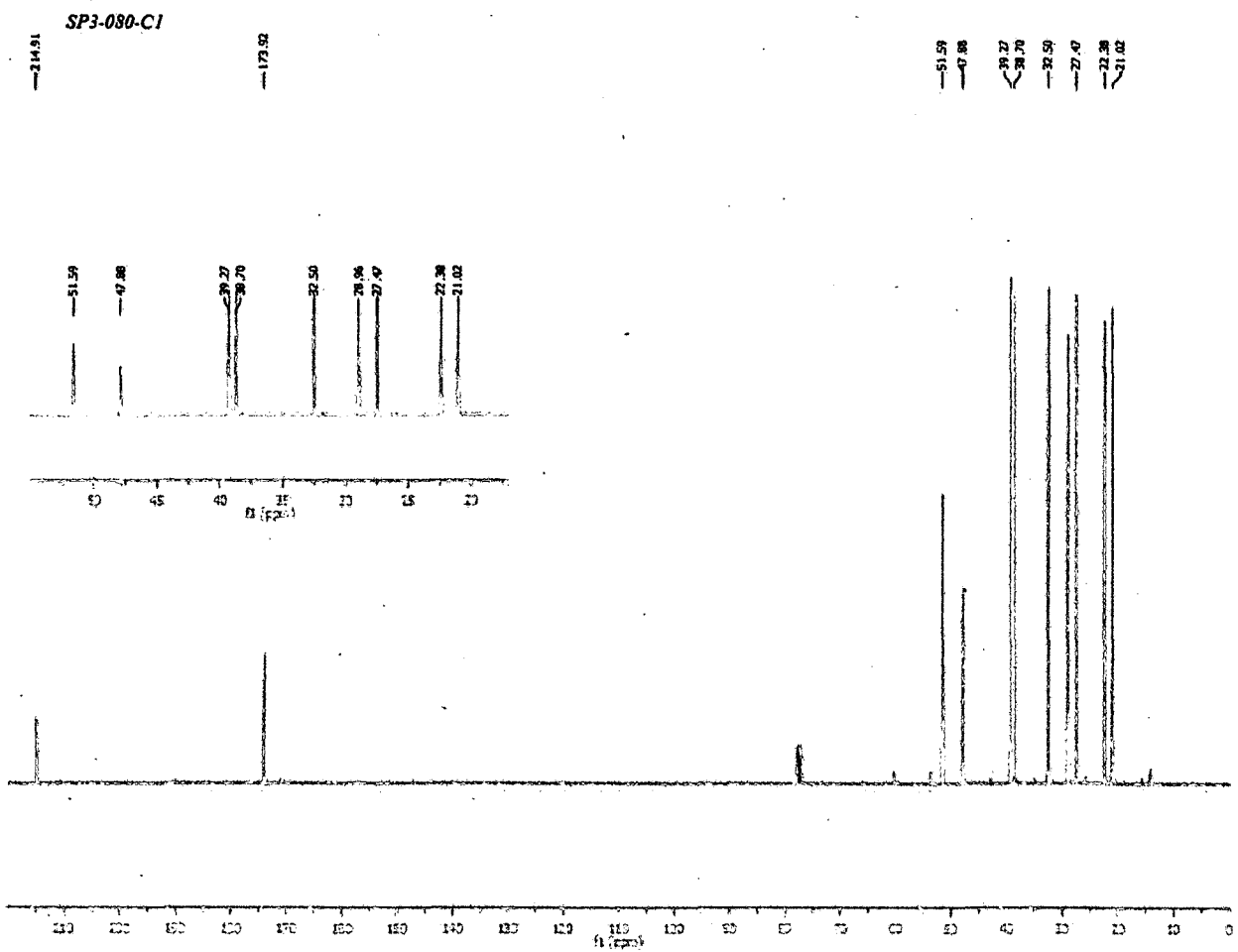
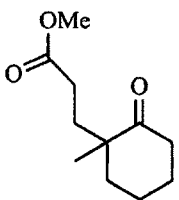
***N*-Mesyloxylactam (232)**



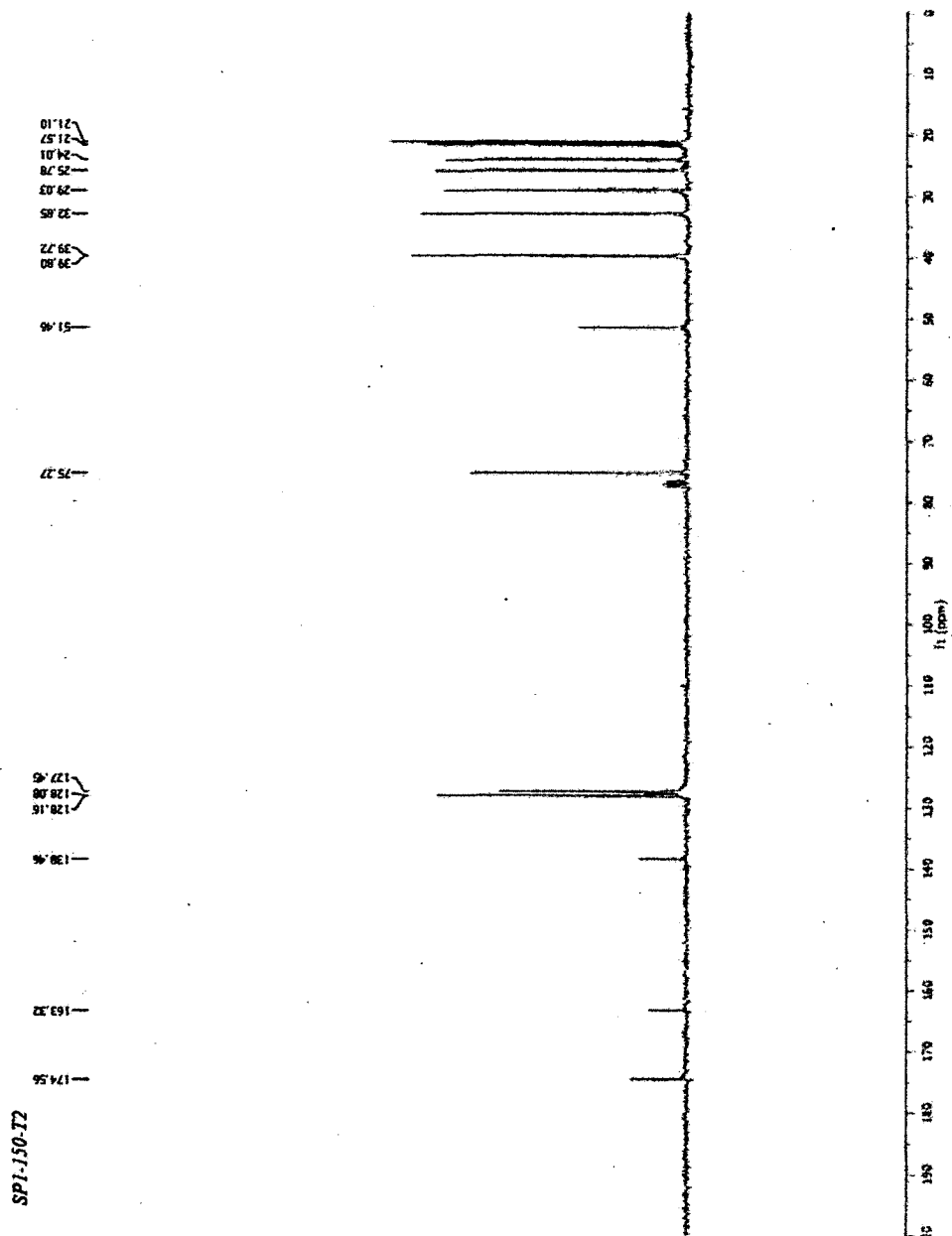
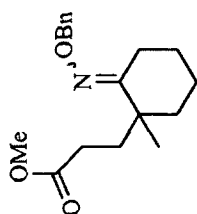
***N*-Mesyloxylactam (233)**



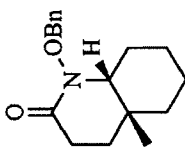
Ketone (236)



Oxime (237)



# N-Benzyloxylactam (238a)



SPI-175-L4

130.56  
129.38  
128.21  
128.22

166.21

38.09  
34.04  
29.26  
24.19  
20.52

75.55  
67.37

20.52  
24.19  
26.41  
28.21  
29.26

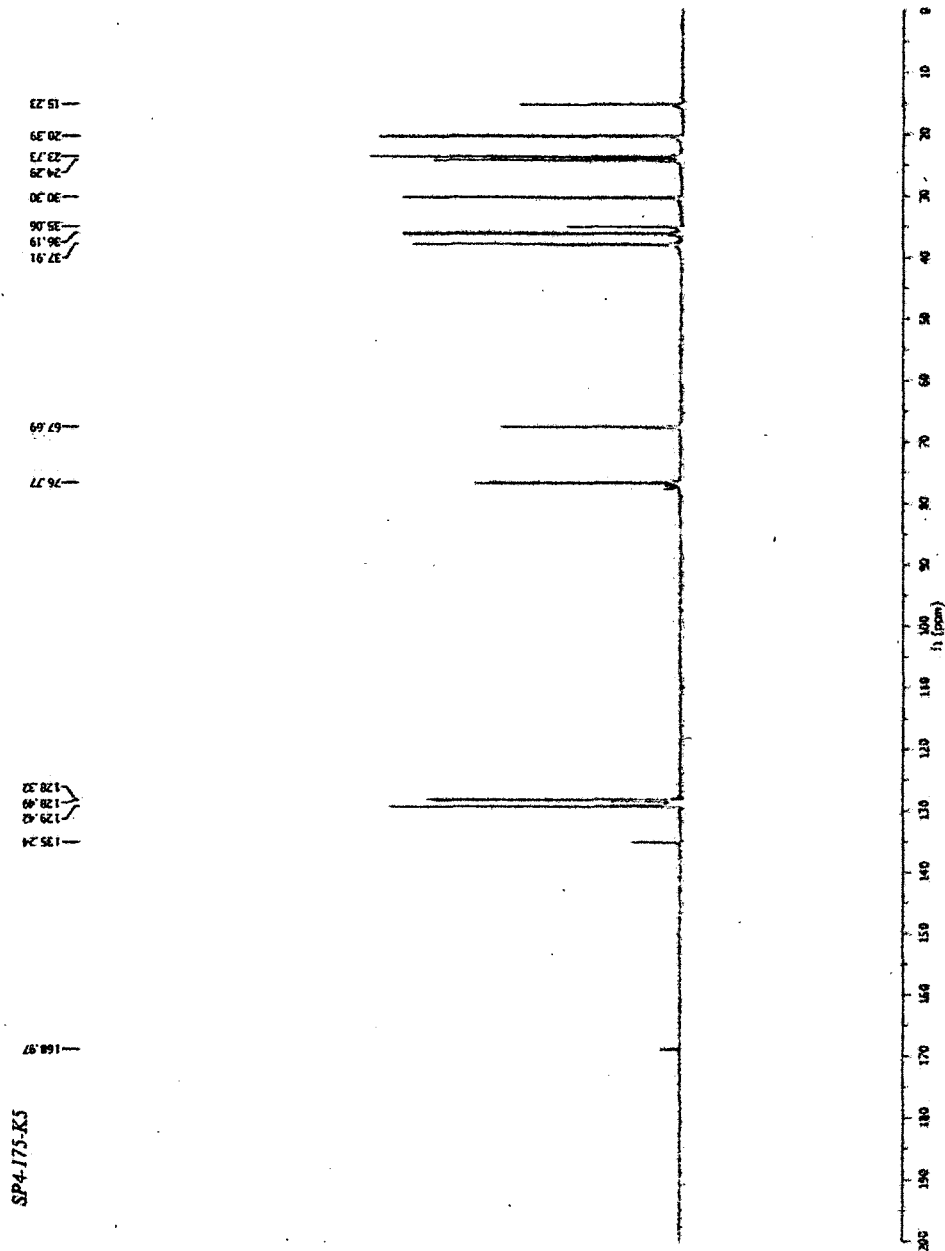
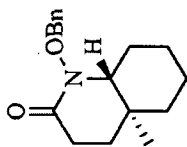
34.04

38.09

40 38 36 34 32 30 28 26 24 22 20 18  
f1 (ppm)

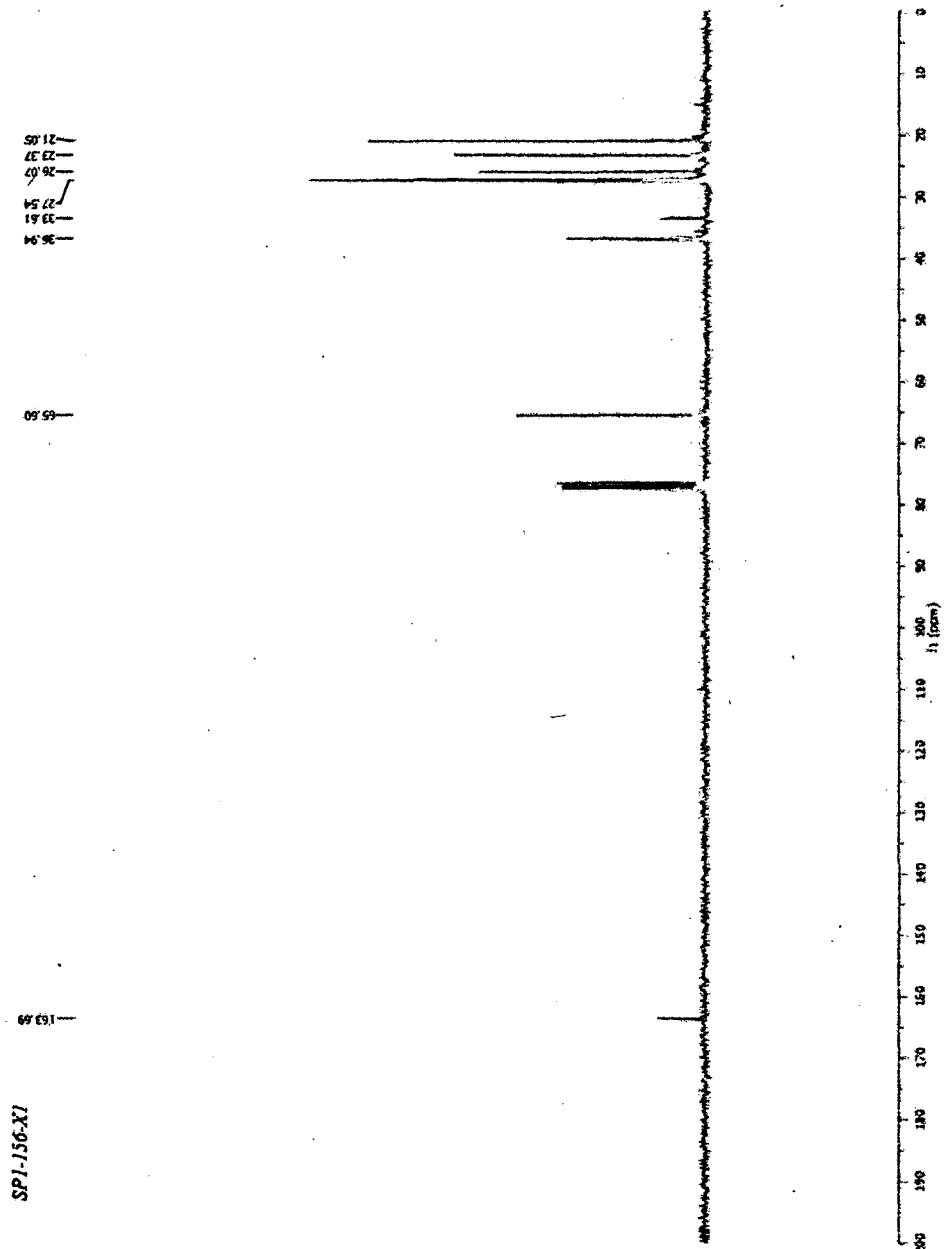
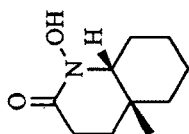
200 150 100 50 0  
f1 (ppm)

***N*-Benzyloxylactam (238b)**

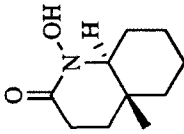




# Hydroxamic acid (240a)



# Hydroxamic acid (240b)



SPI-179-B2

15.12  
20.26  
23.19  
24.13  
28.12  
34.76  
35.63  
37.23  
66.50

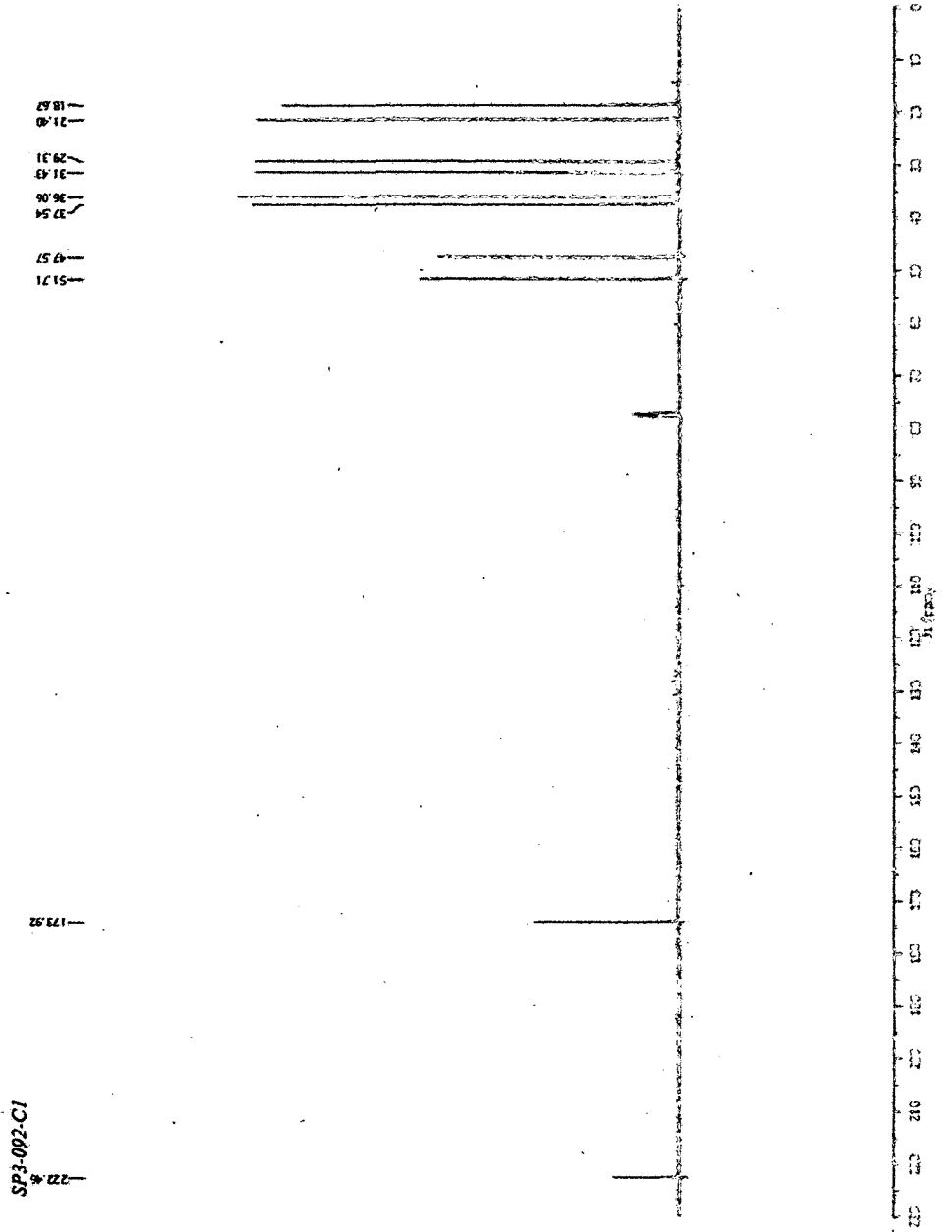
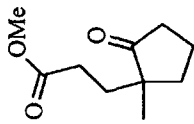
166.16

15.12  
20.26  
23.19  
24.13  
28.12  
34.76  
35.63  
37.23

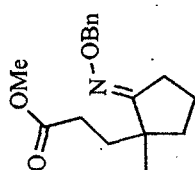
40 35 30 25 20 15  
f1 (ppm)

200 150 100 50 0  
f1 (ppm)

**Ketone (244)**

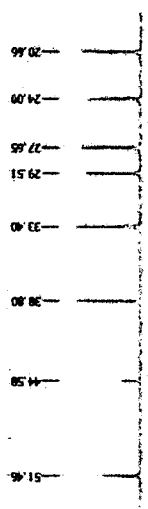


Oxime (245)

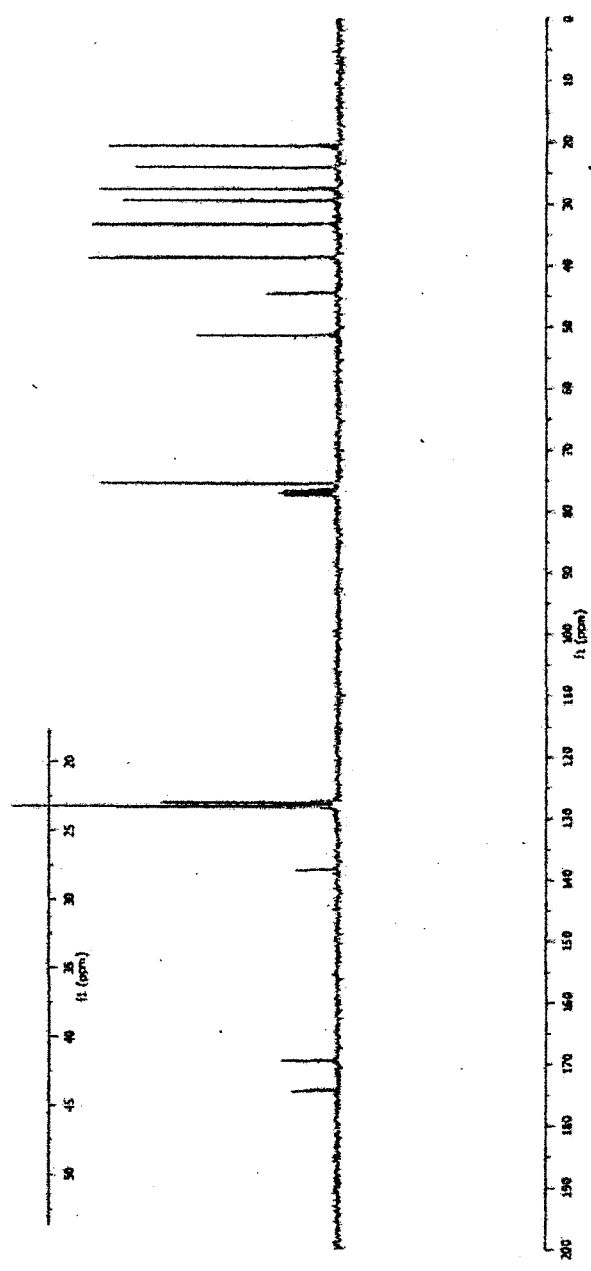


SN1-047-C1

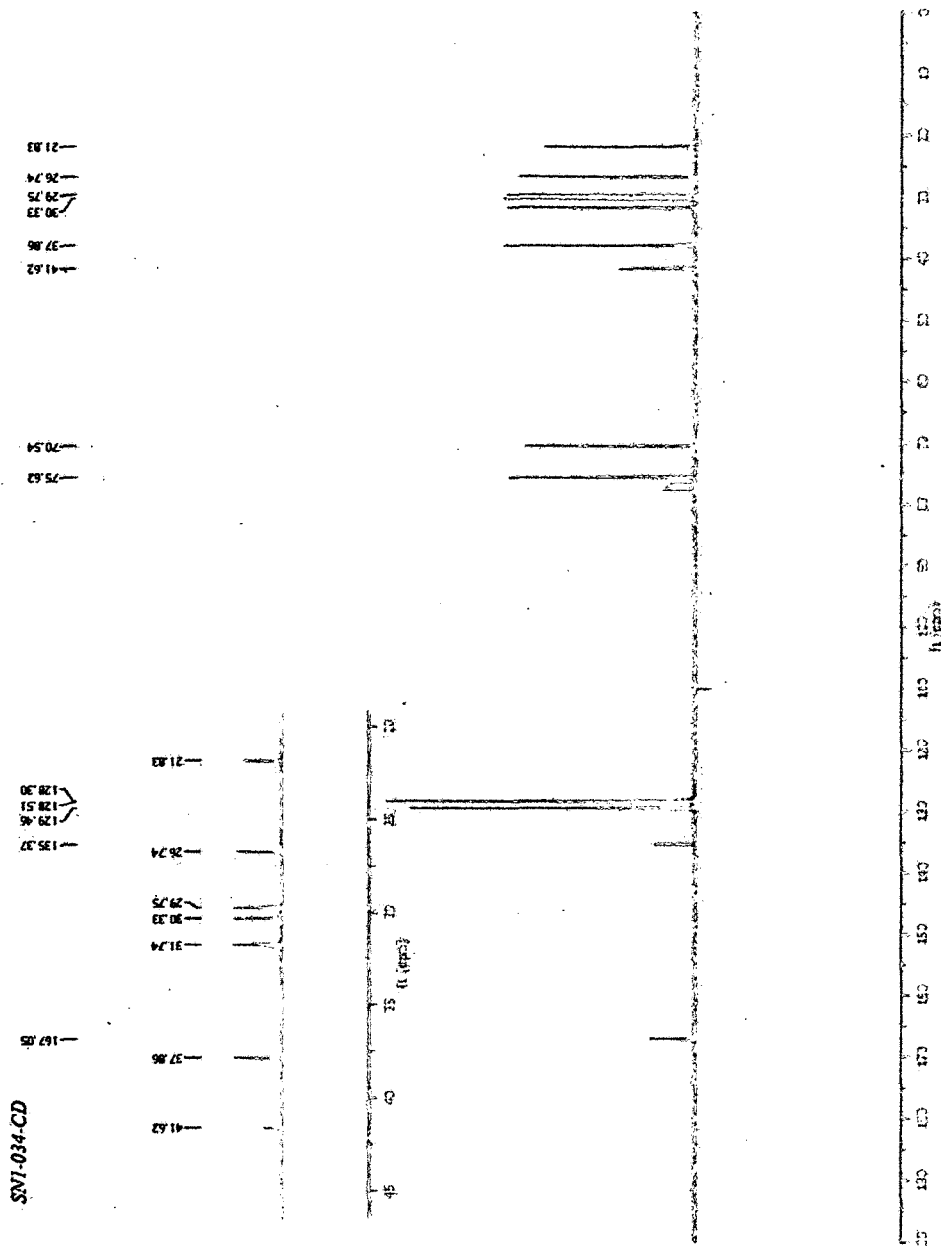
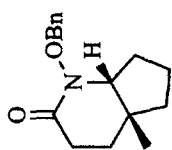
174.39  
169.50  
138.40  
128.12  
128.00  
127.42



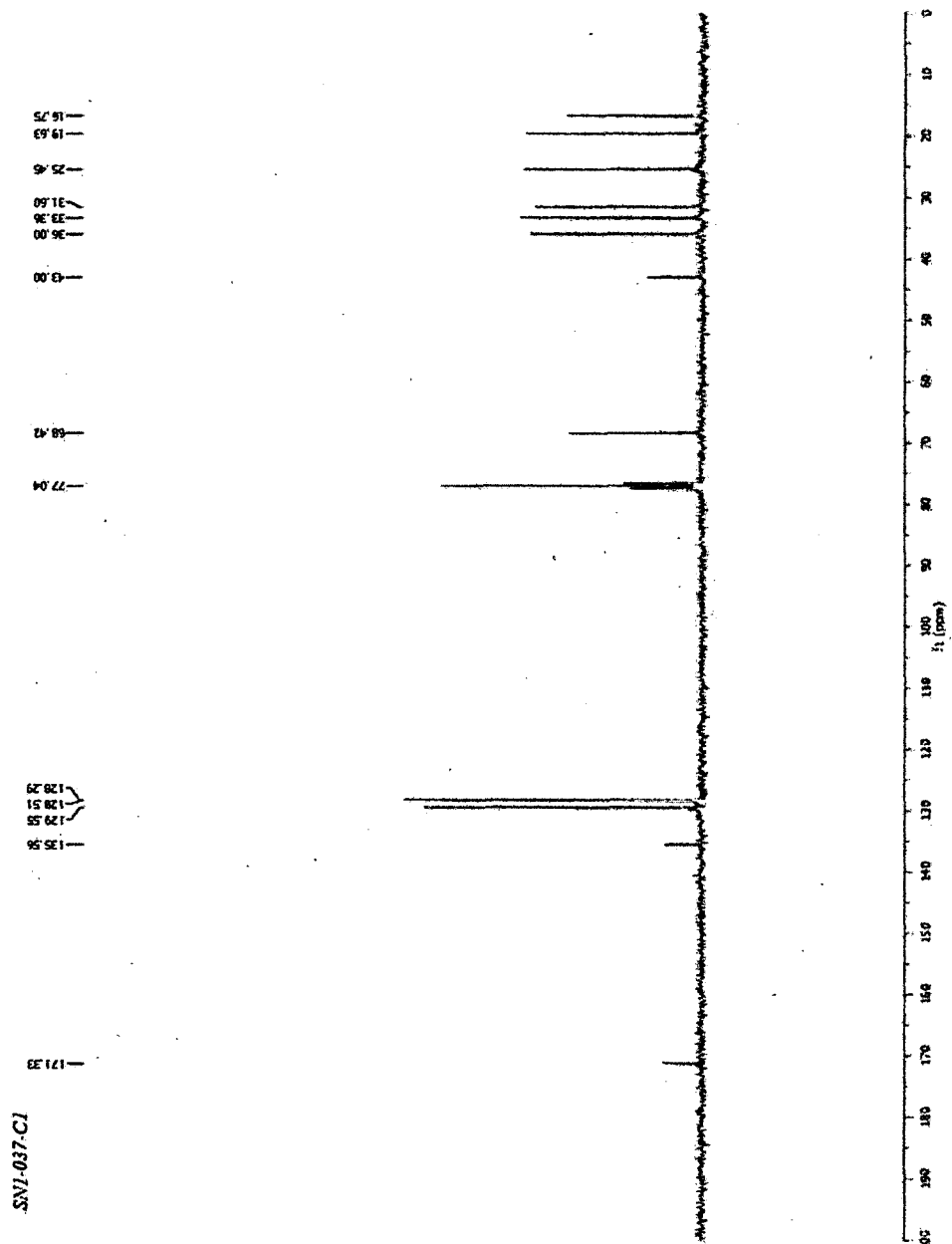
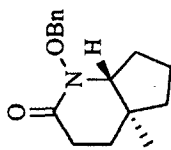
75.53  
51.46  
44.58  
38.80  
33.40  
27.65  
24.09  
20.66



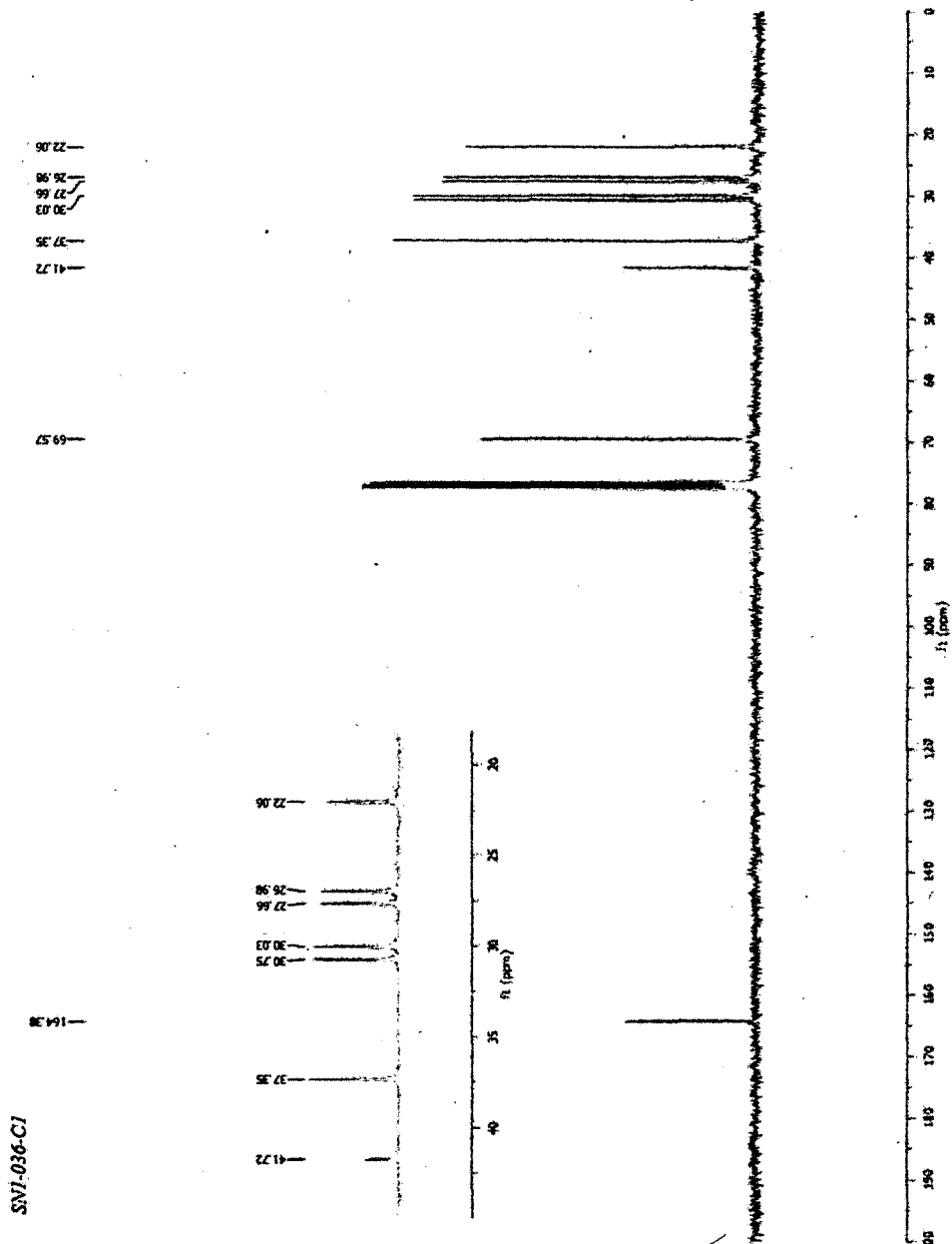
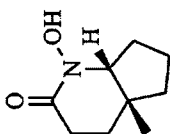
**N-Benzyloxylactam (246a)**



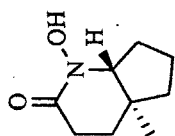
# *N*-Benzyloxylactam (246b)



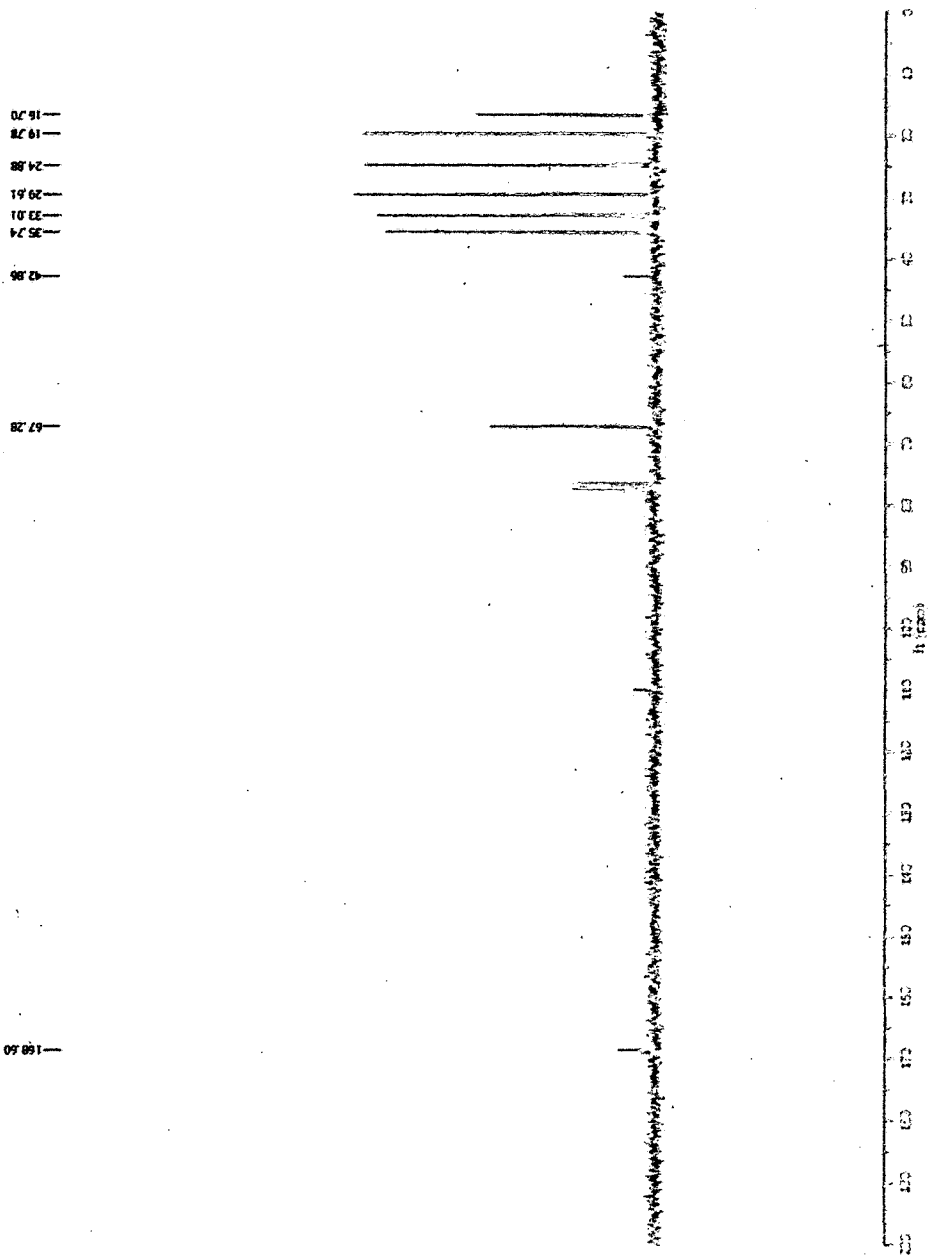
# Hydroxamic acid (247a)



# Hydroxamic acid (247b)

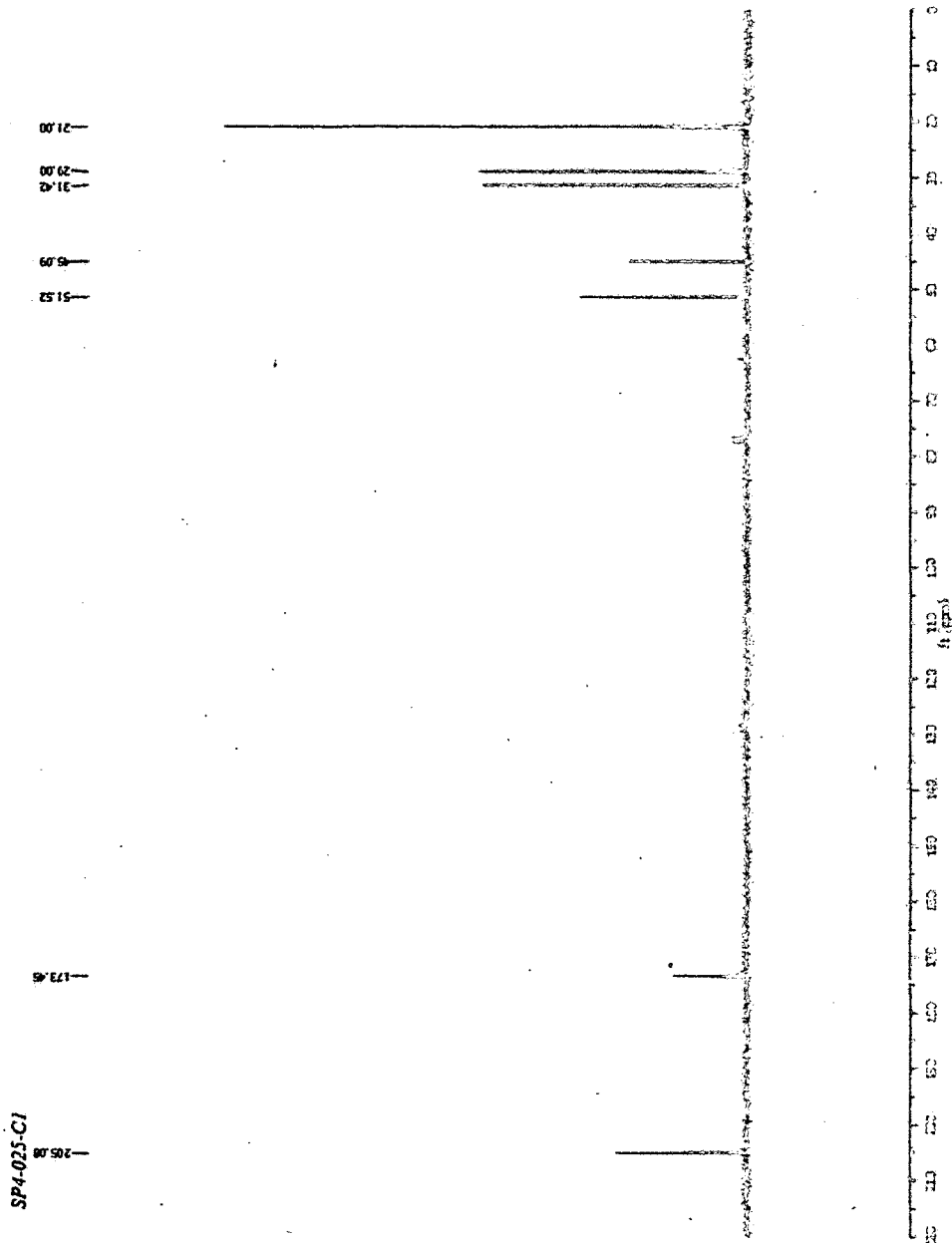
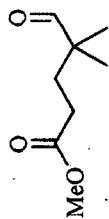


SN1-051-C8

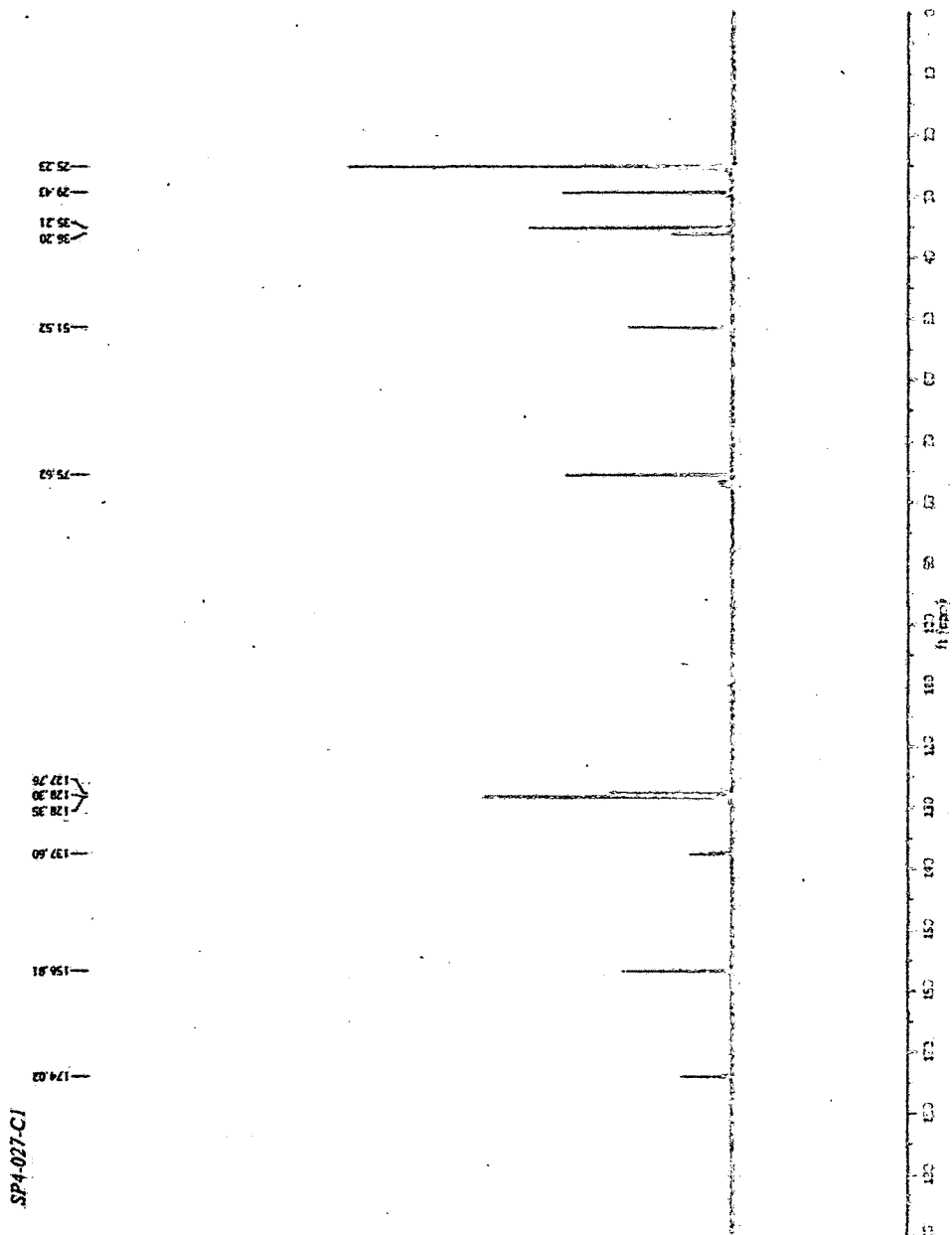




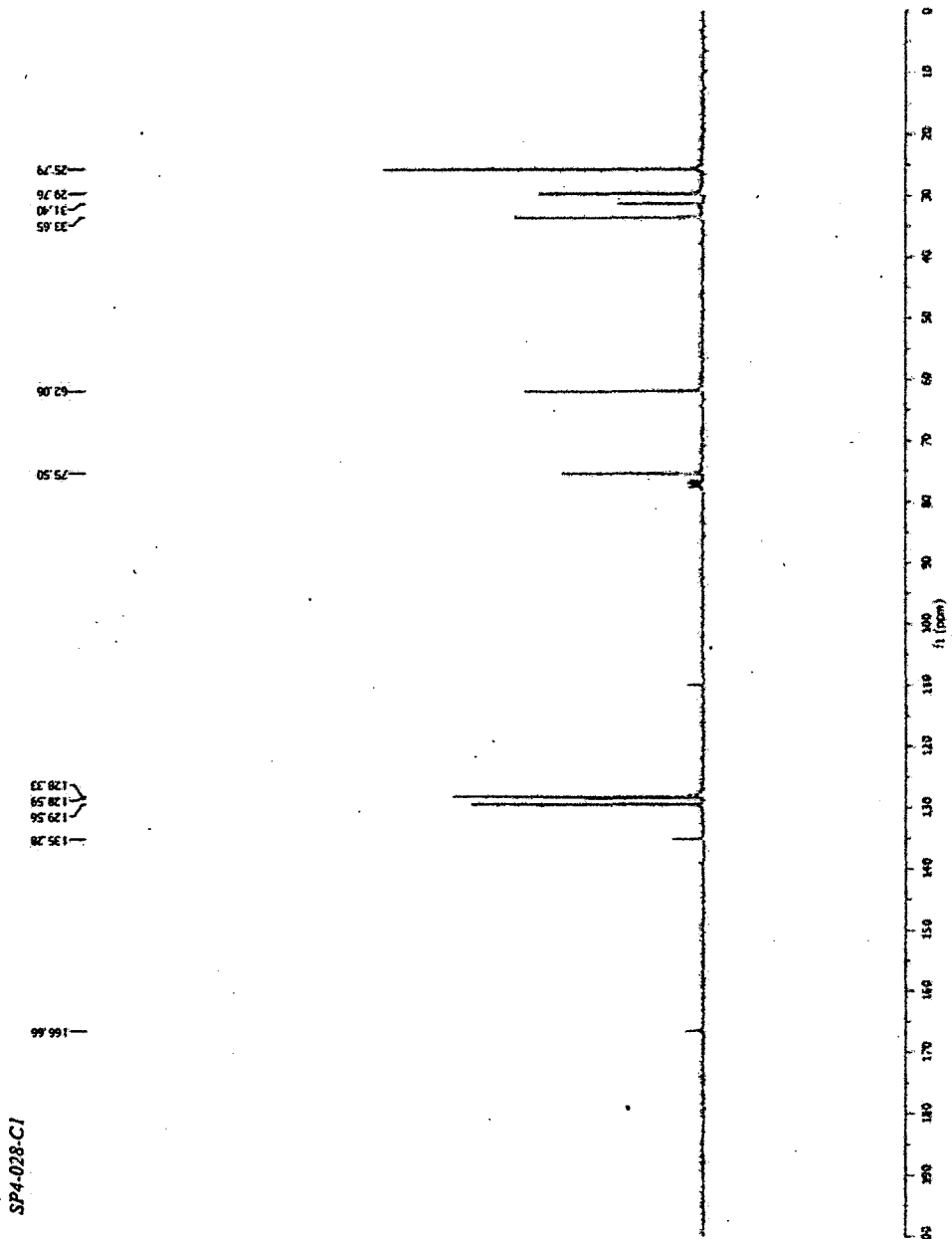
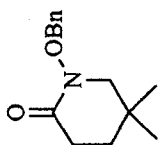
Aldehyde (250)



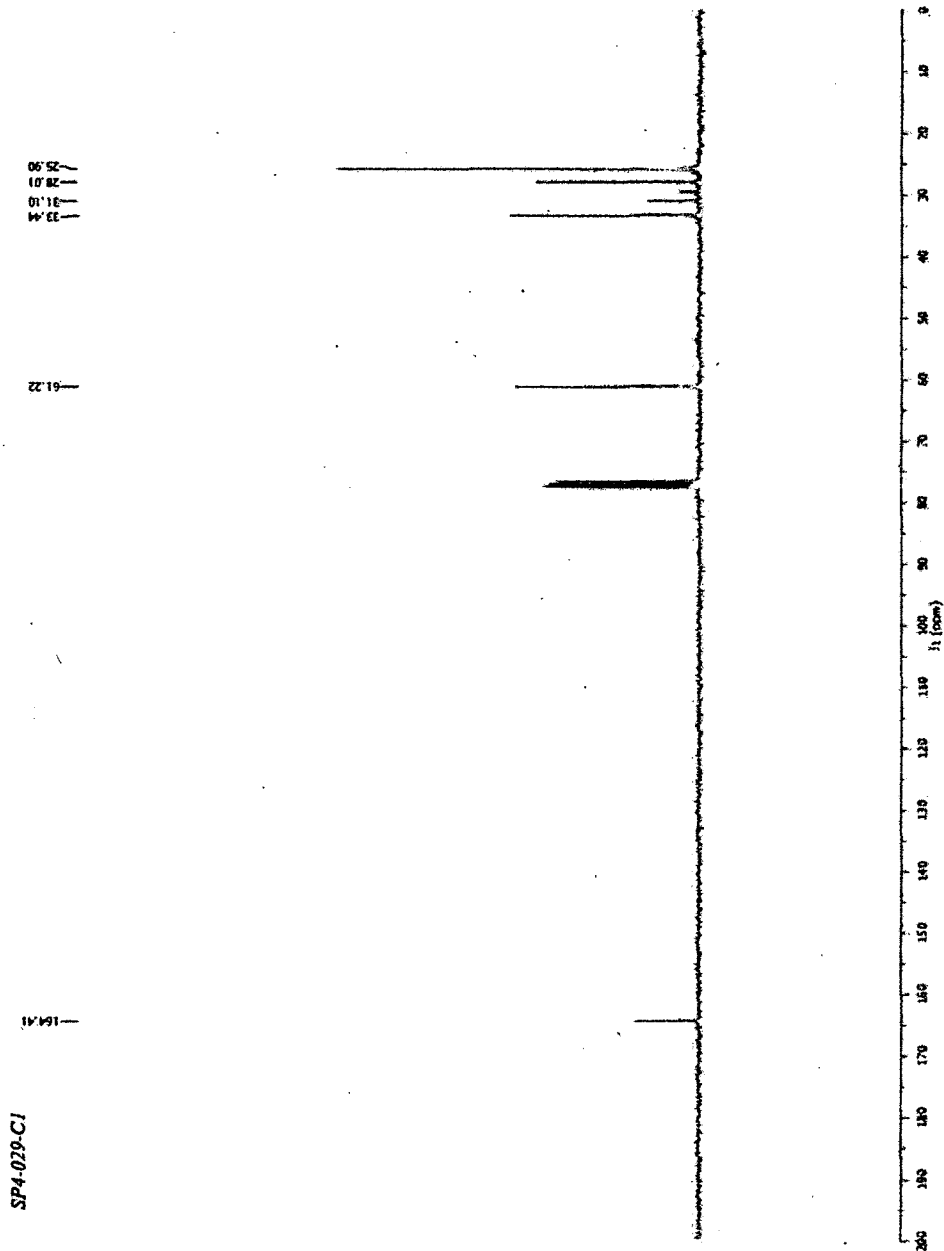
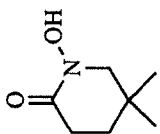
Oxime (251)



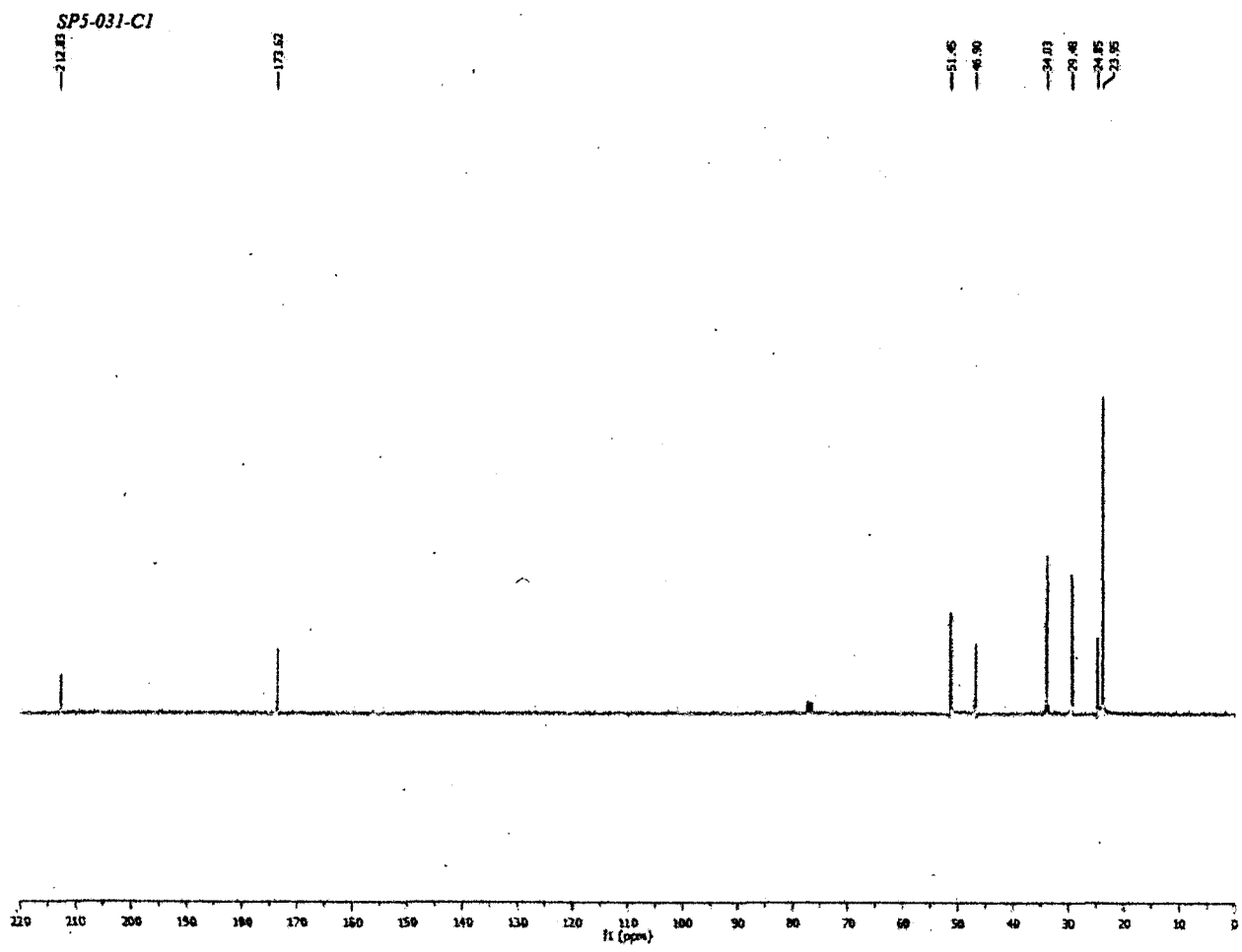
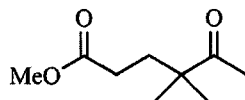
**N-Benzyloxylactam (252)**



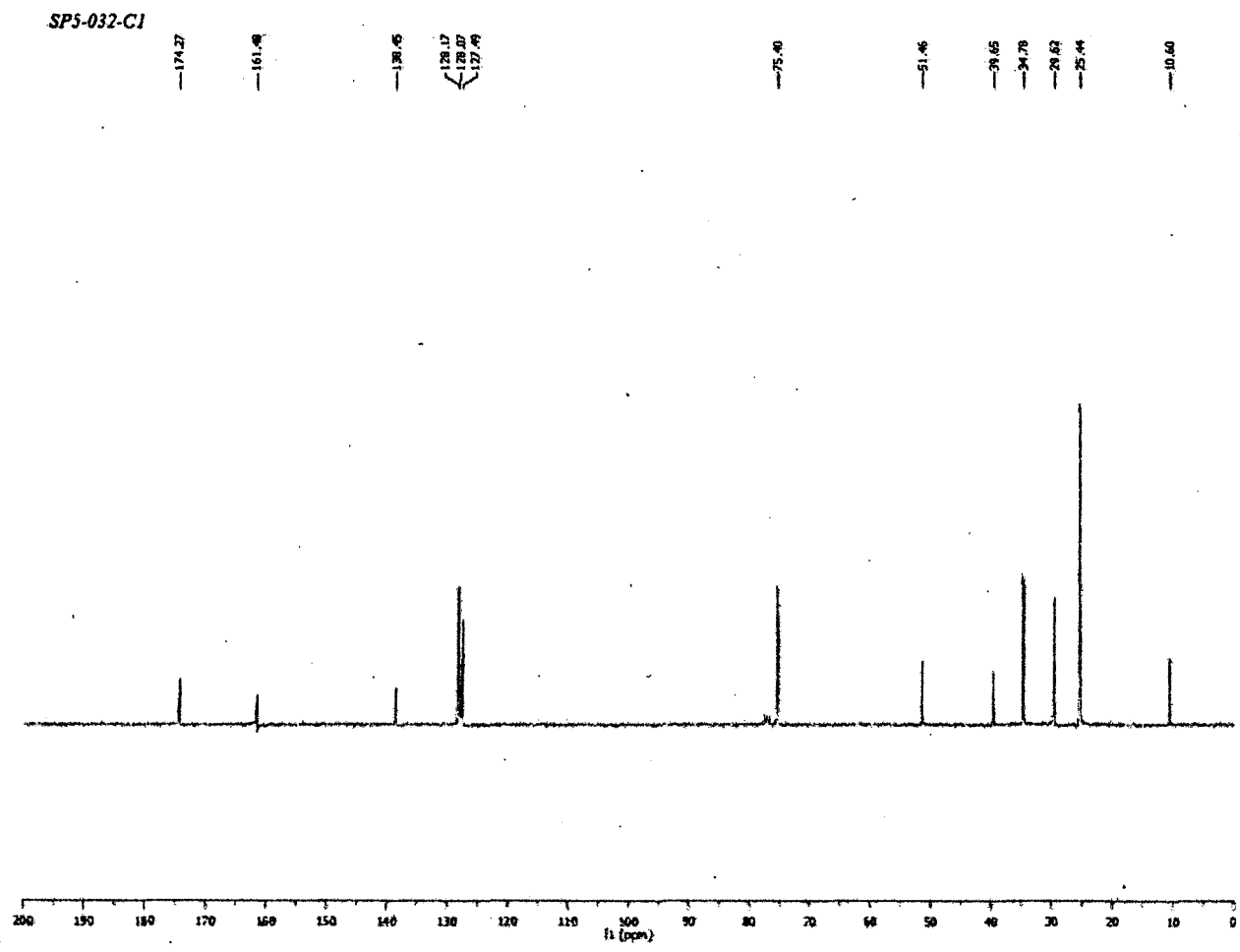
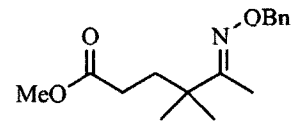
Hydroxamic acid (253)



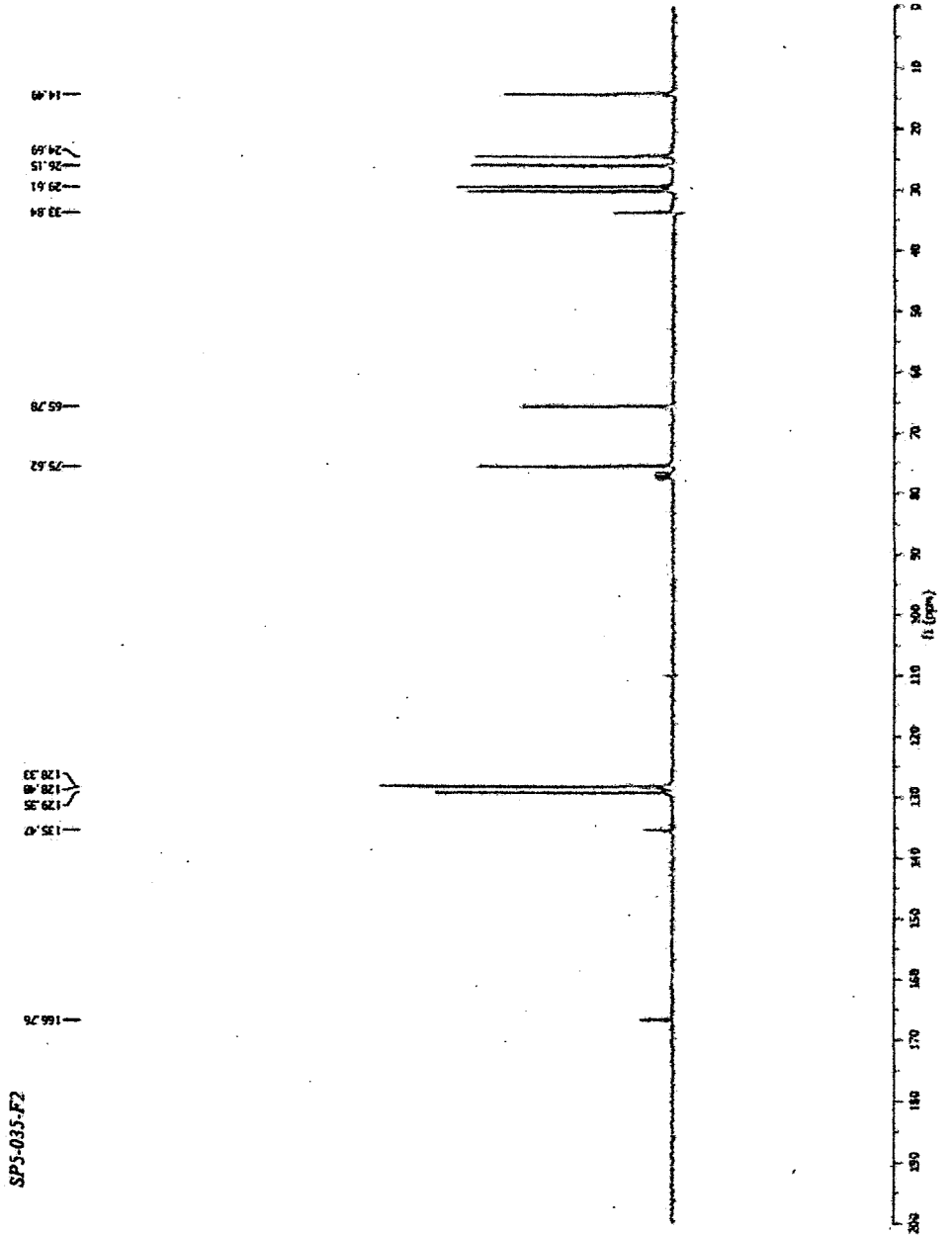
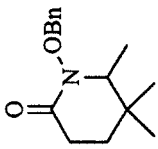
Ketone (256)



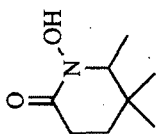
Oxime (257)



**N-Benzyloxylactam (258)**



# Hydroxamic acid (259)

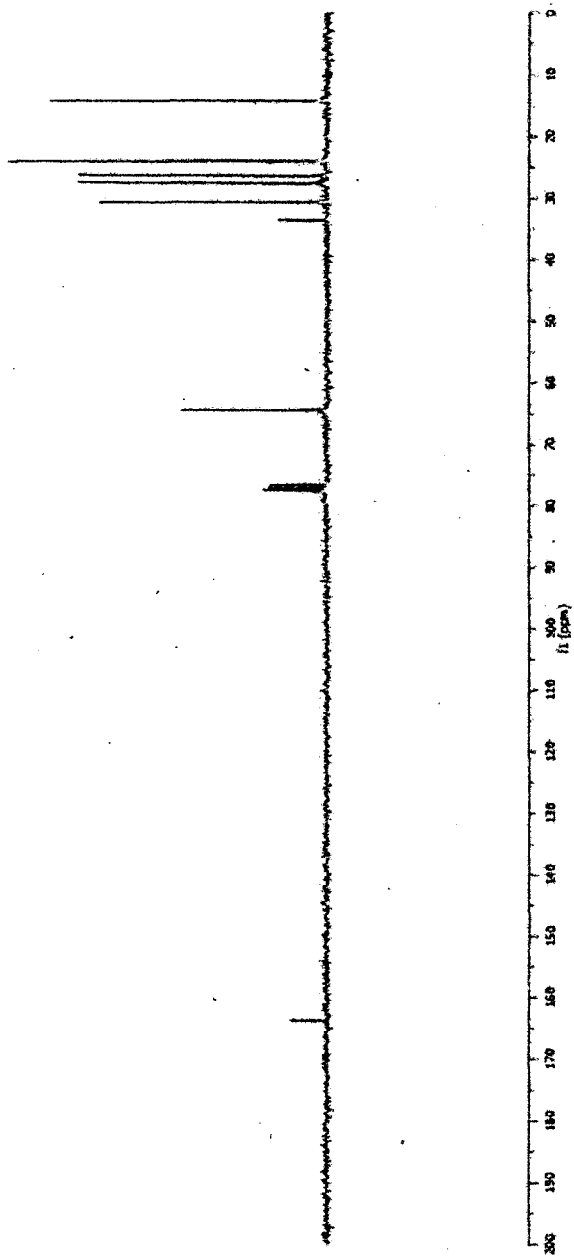


SP5-0336-C7

163.76

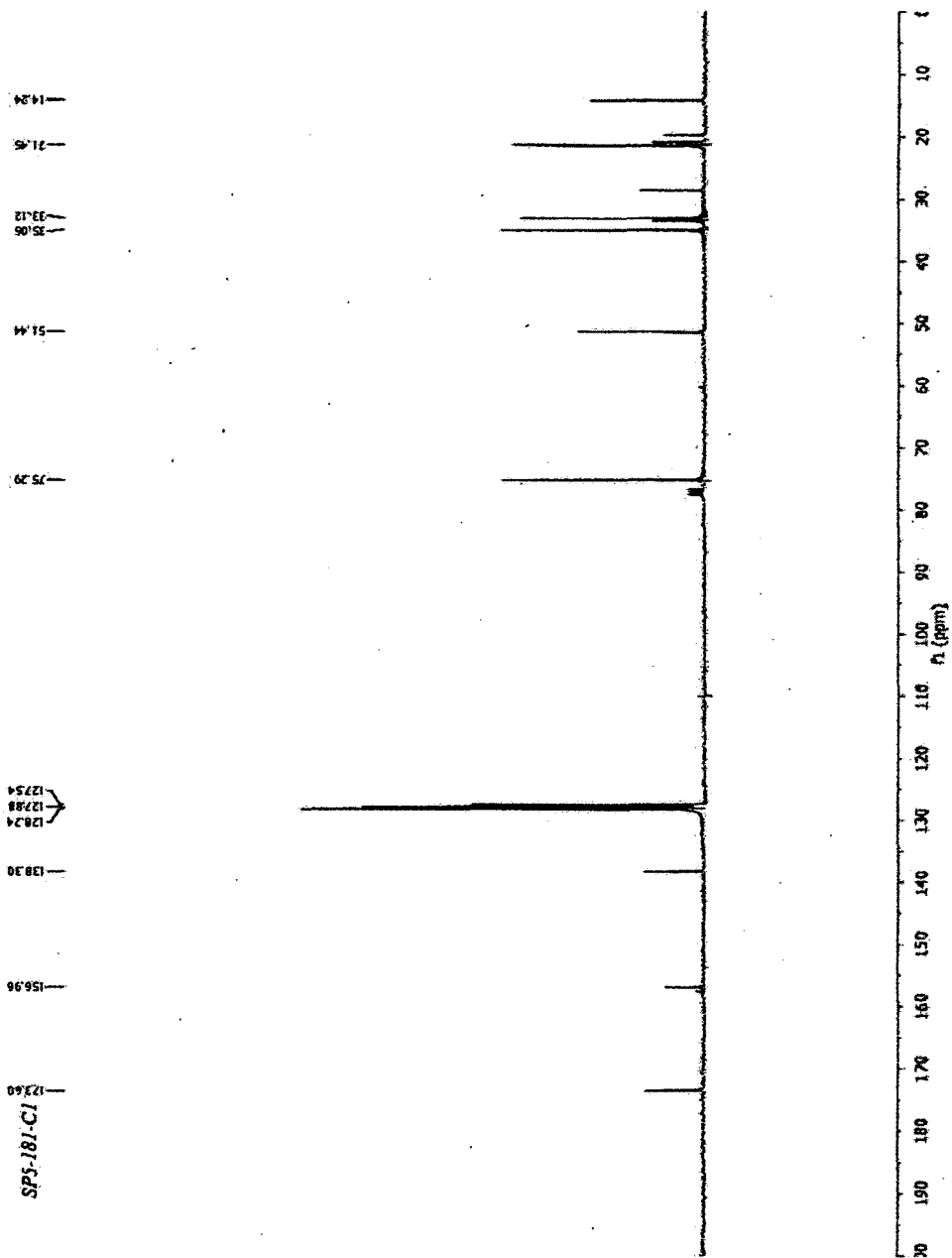
64.44

33.55  
30.53  
27.53  
26.34  
24.02

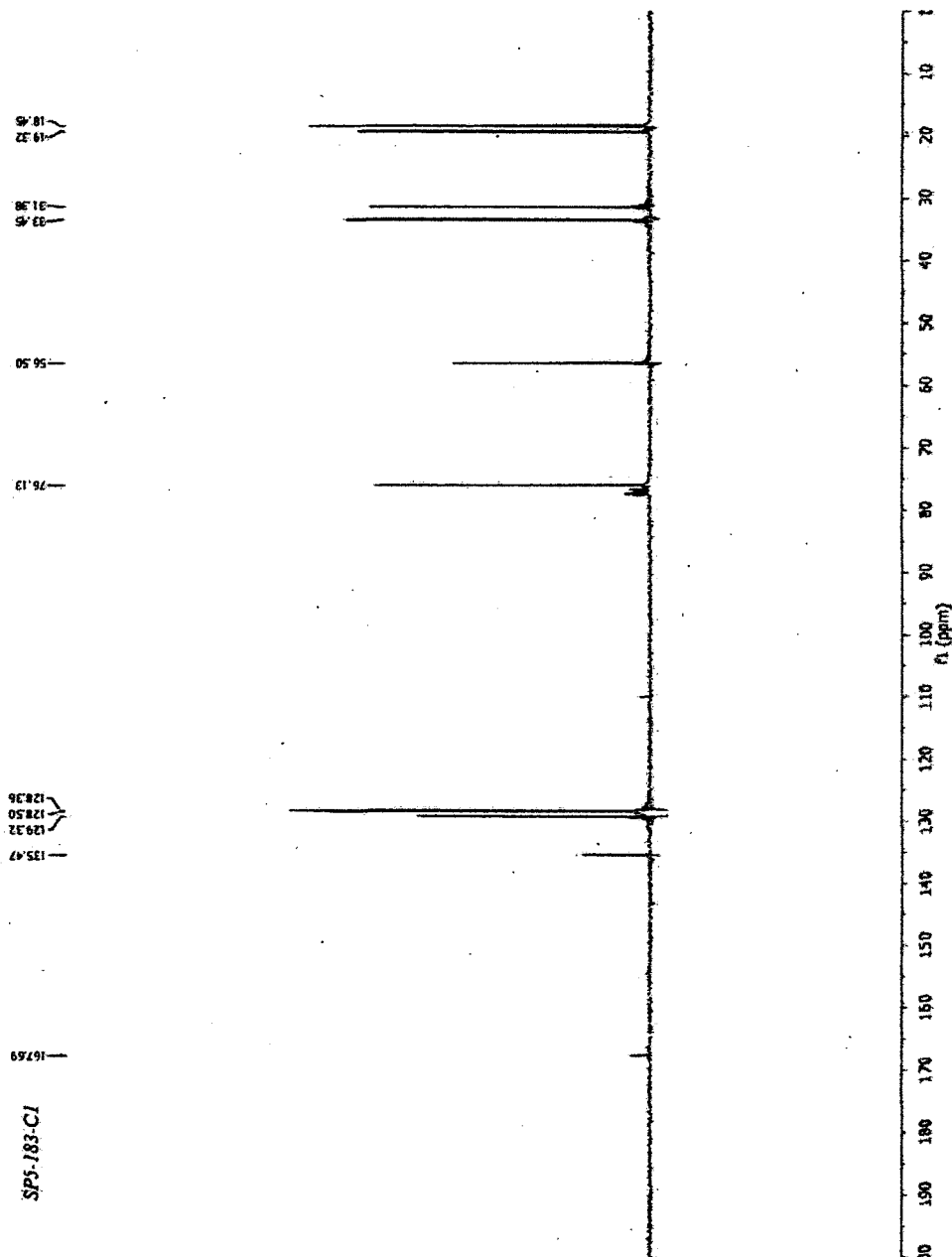
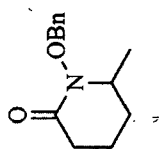




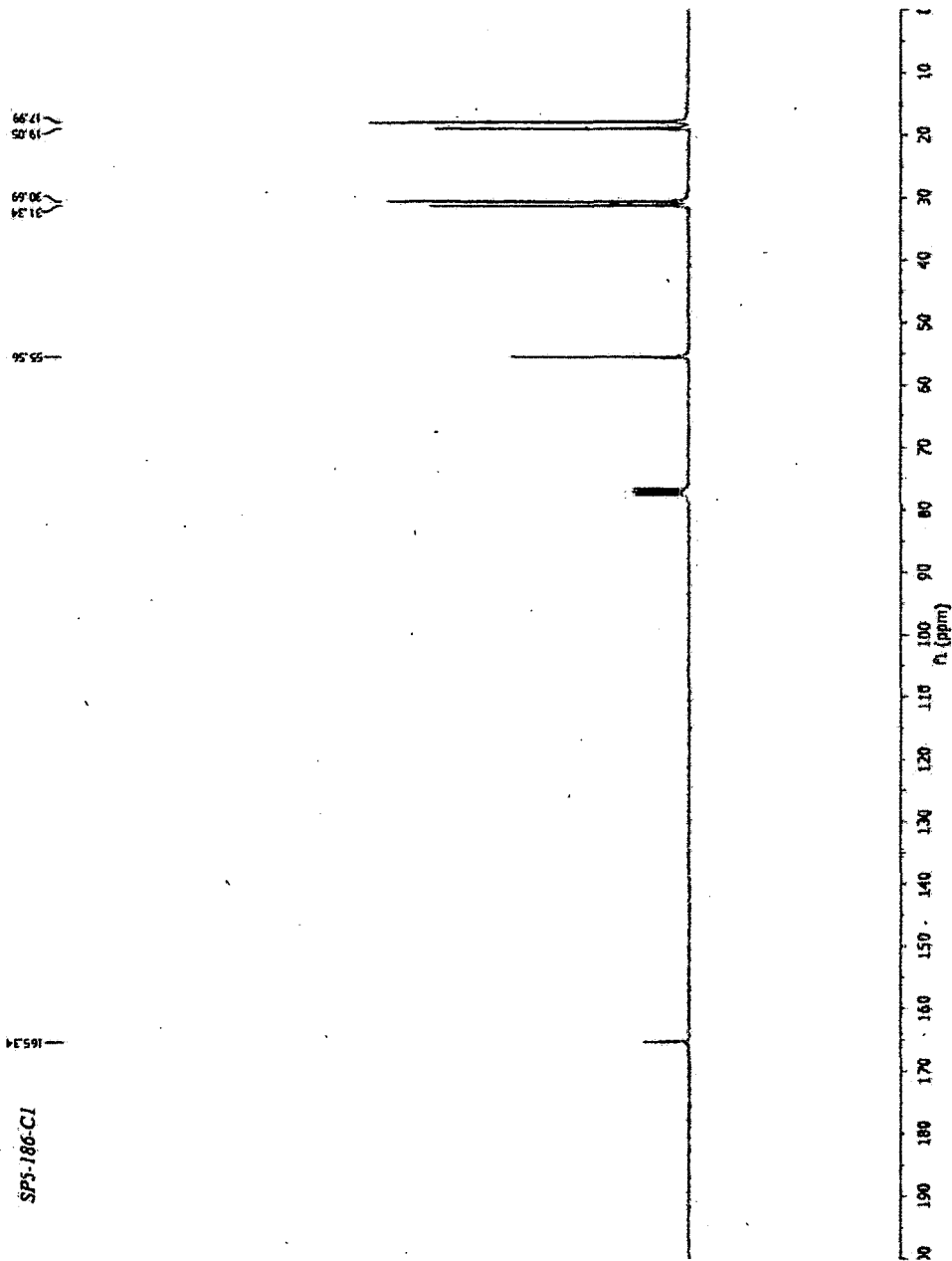
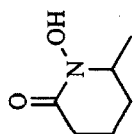
Oxime (262)



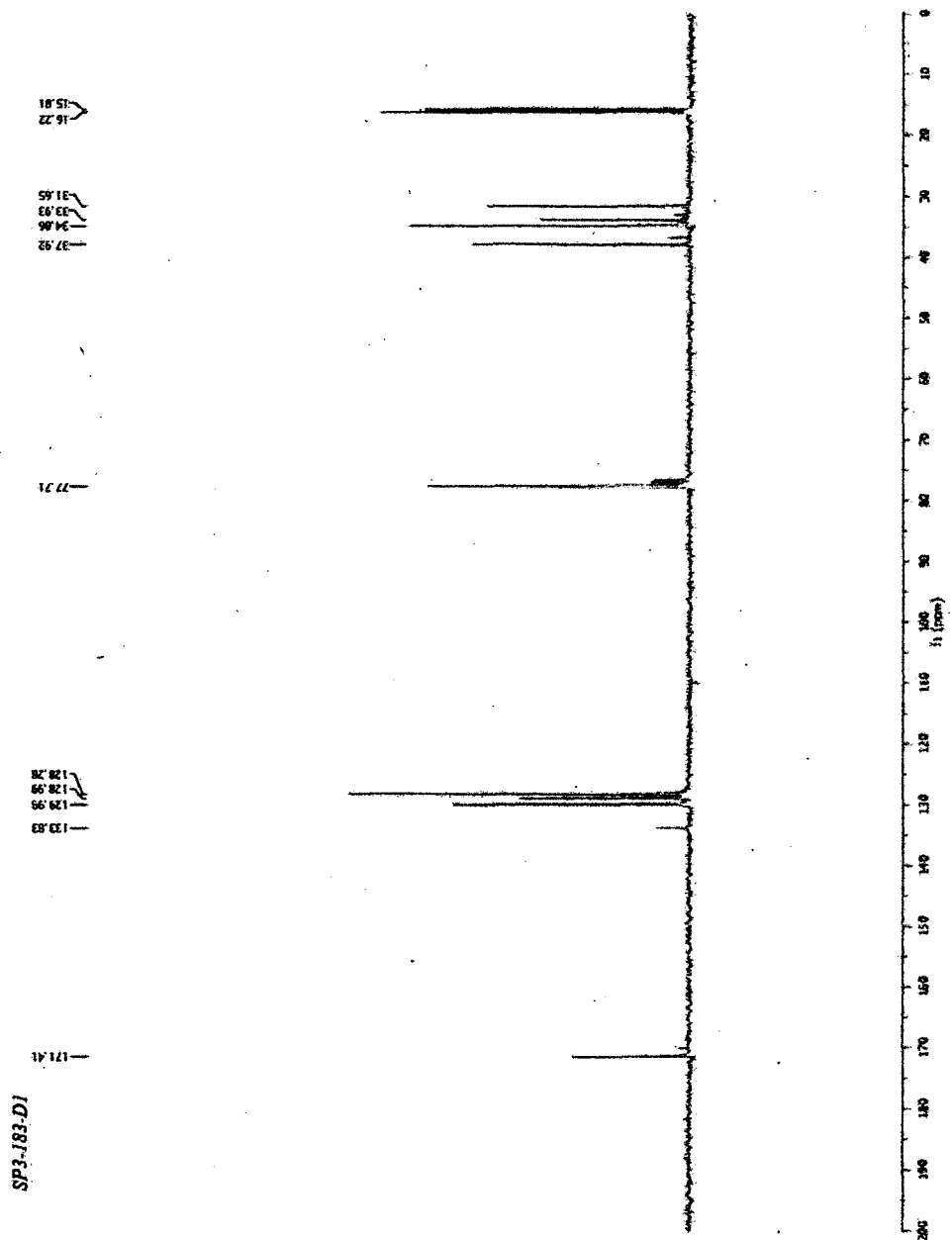
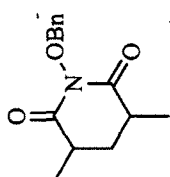
**N-Benzyloxylactam (263)**



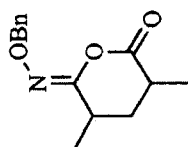
Hydroxamic acid (264)



**N-Benzyloxyimide (266)**



Iminoether (267)



SP3-183-C1

16.34  
16.80  
16.96  
17.38

28.37  
31.61  
32.79  
34.60  
36.72

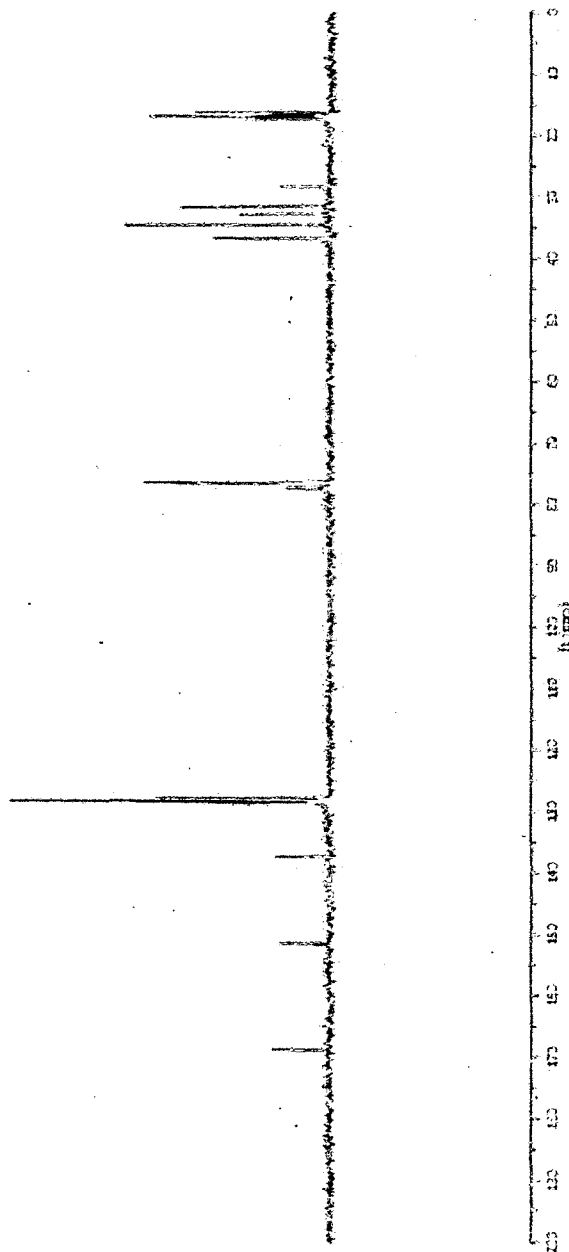
76.52

127.85  
128.24  
128.34  
128.53

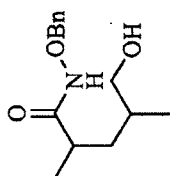
137.43

151.54

169.98



Alcohol (268)



SP3-193-D1

17.10  
17.55  
18.19  
18.55

33.13  
33.66  
35.44  
35.83  
37.09  
39.07

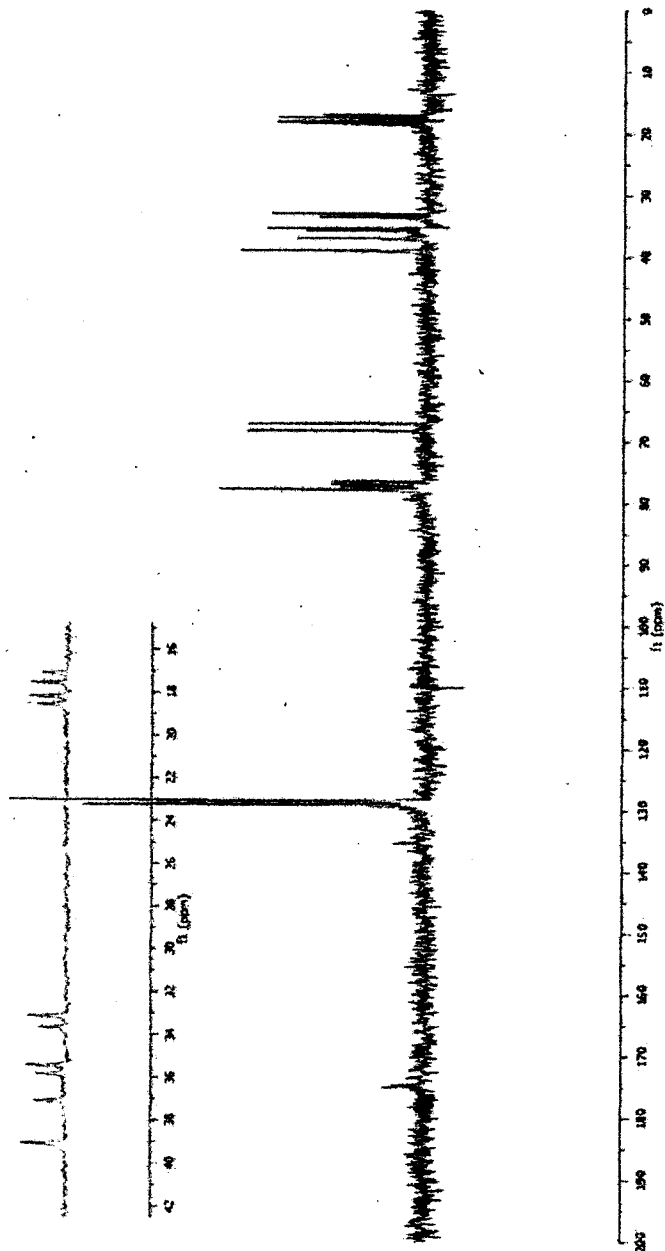
67.21  
68.37  
77.88

128.47  
129.17  
129.27  
135.32  
135.48

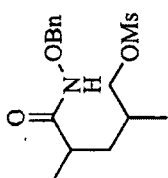
174.61  
175.02

17.10  
17.55  
18.19  
18.55

33.13  
33.66  
35.44  
35.83  
37.09  
39.07

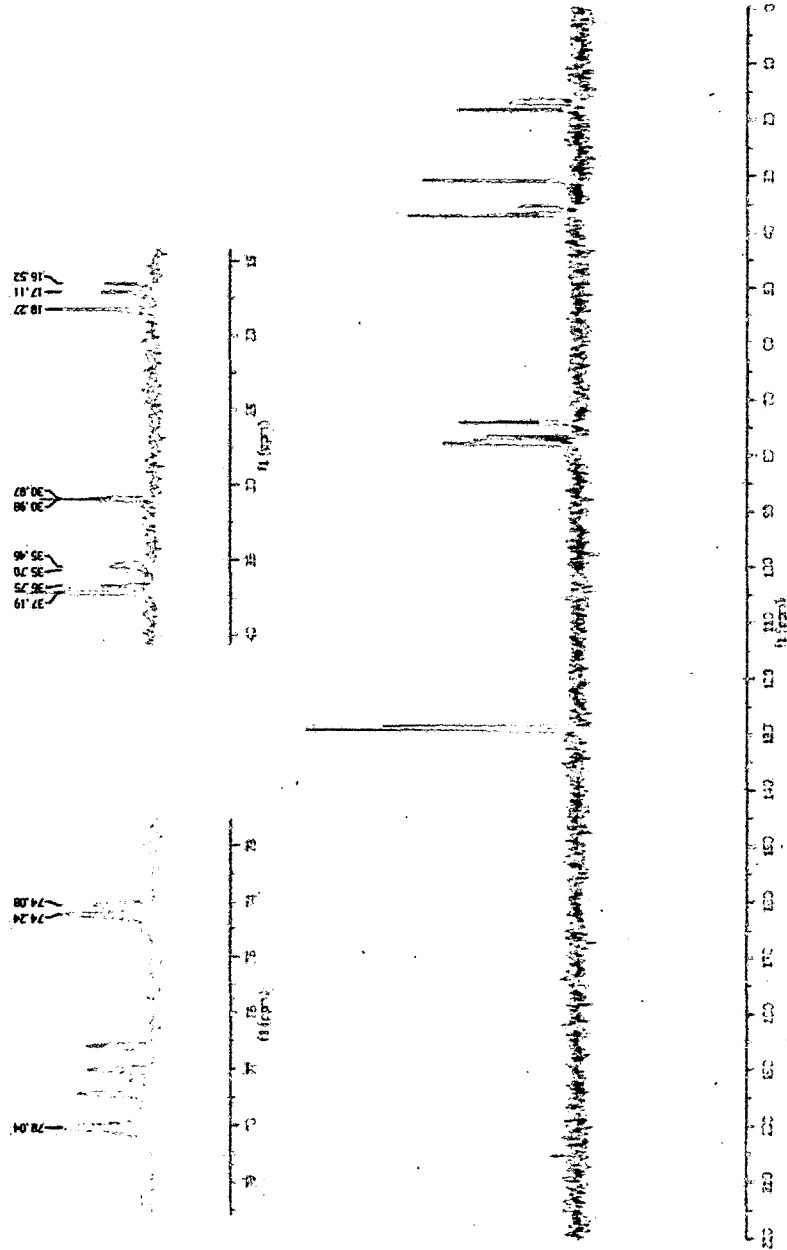


Mesylate (269)

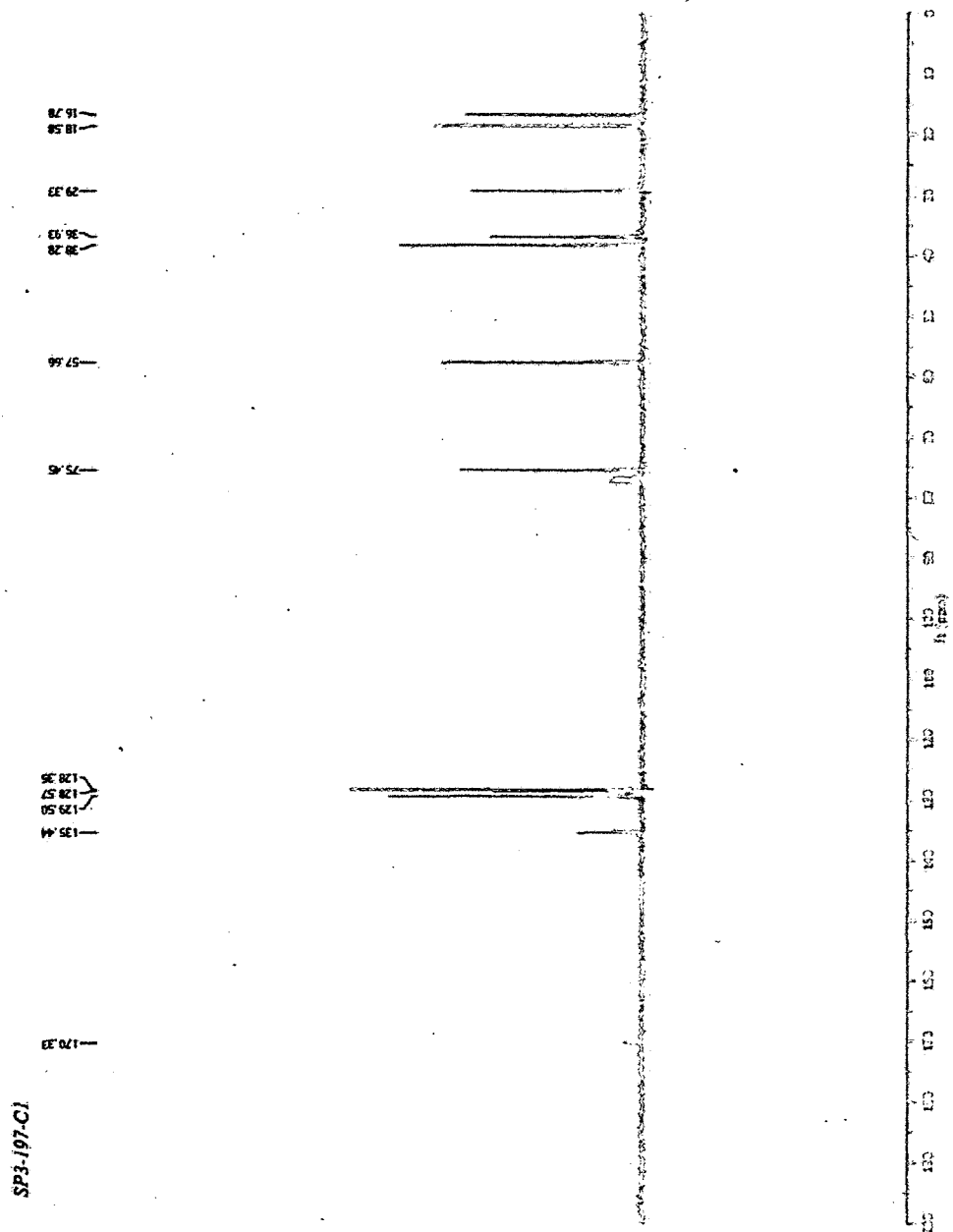
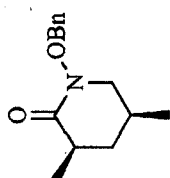


SP3-195-D1

129.23  
128.56  
78.04  
74.08  
37.19  
36.75  
35.70  
35.46  
30.98  
30.87  
18.27  
17.11  
16.52

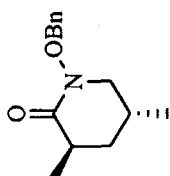


**N-Benzyloxylactam (270a)**

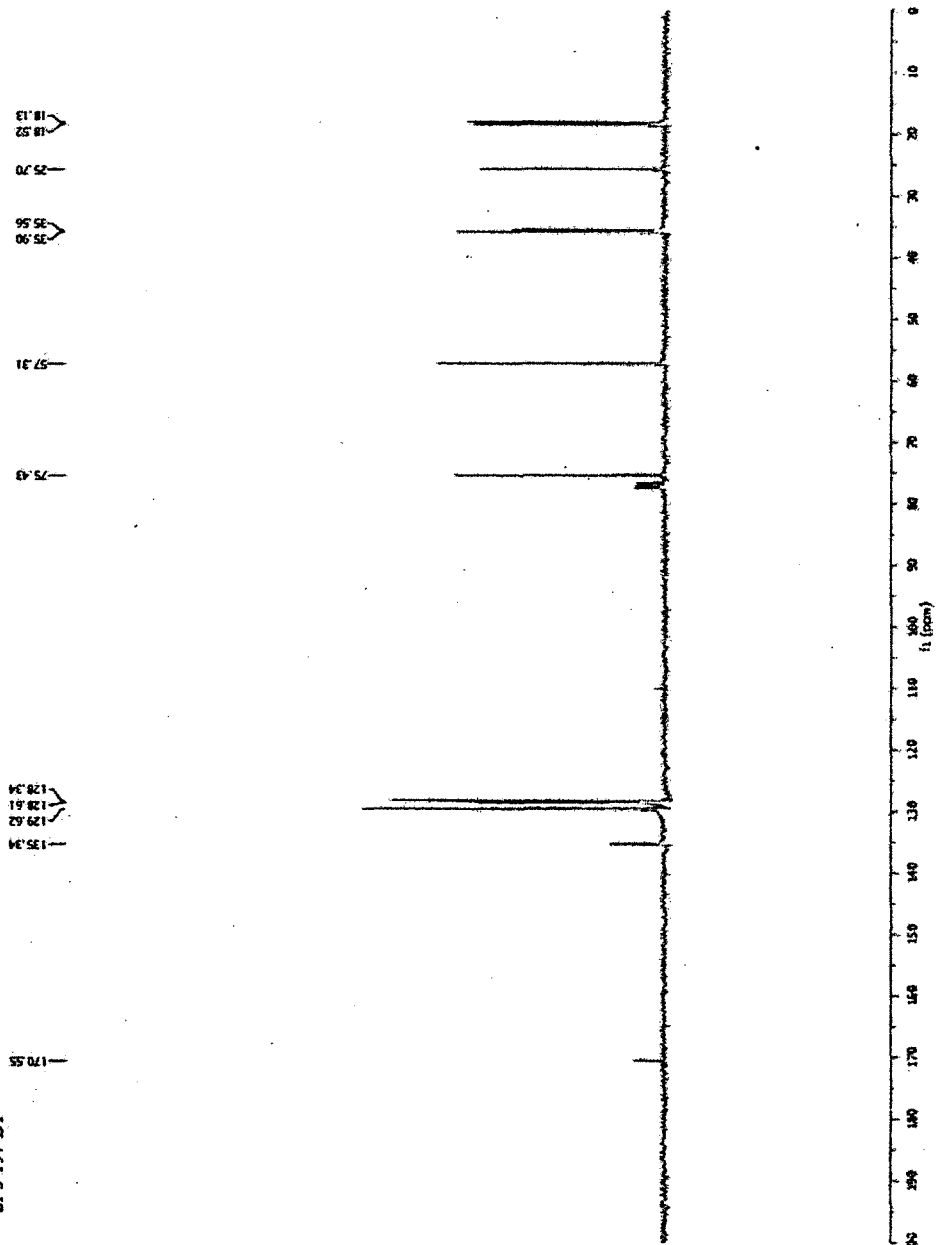




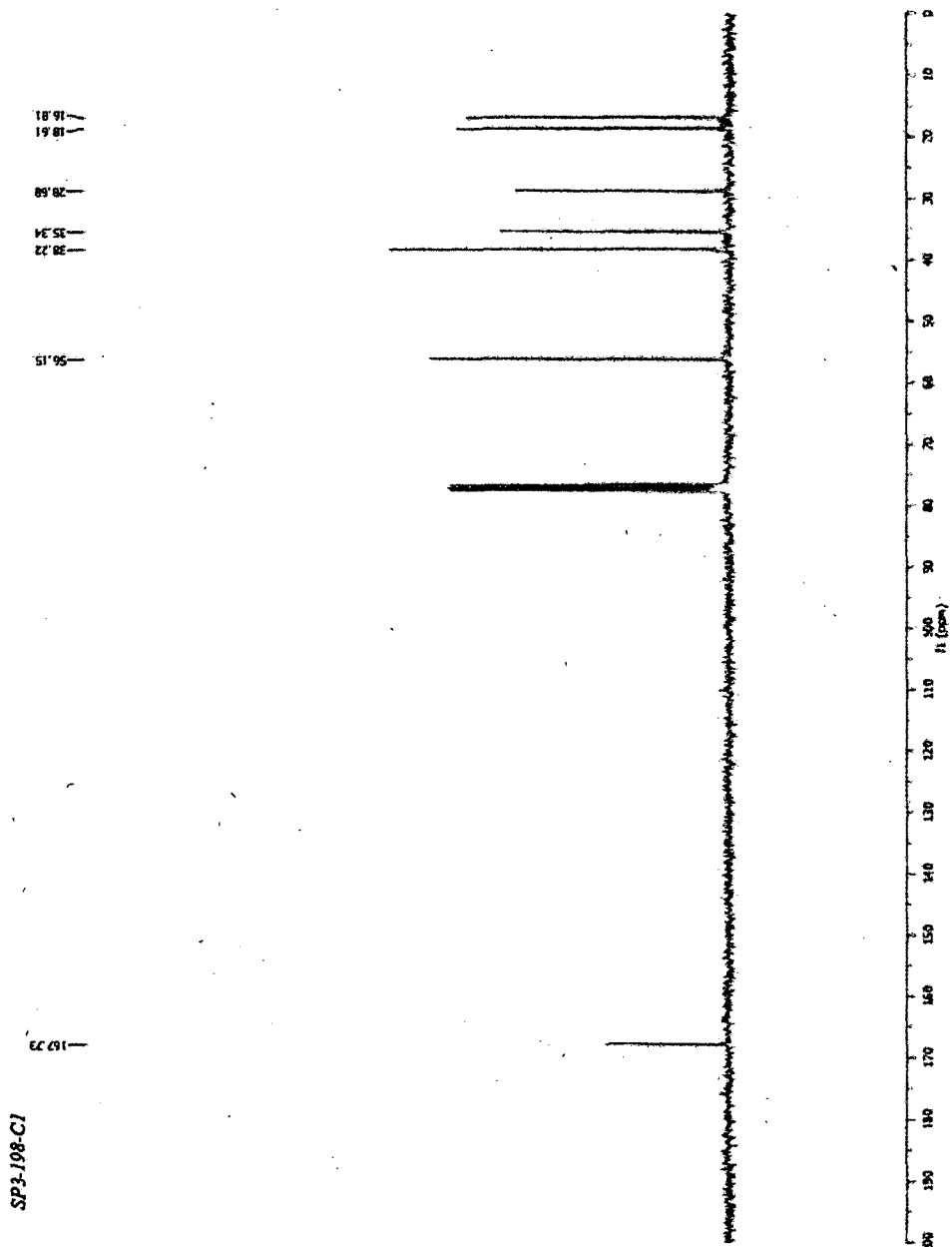
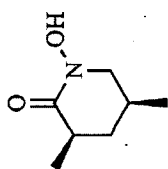
**N-Benzyloxylactam (270b)**



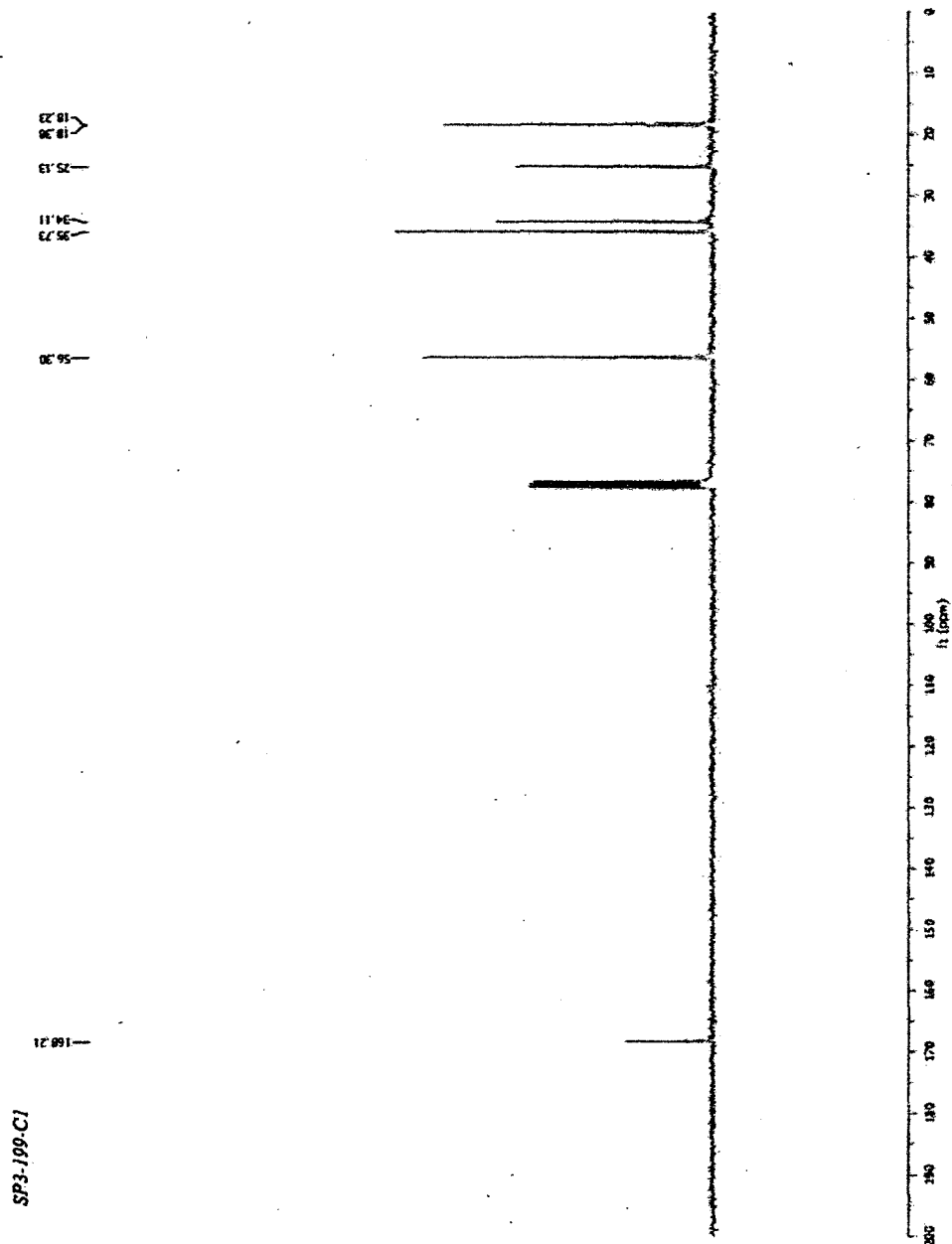
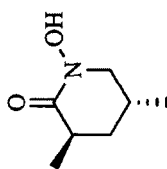
SP3-197-D1



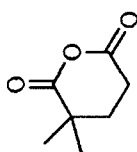
# Hydroxamic acid (271a)



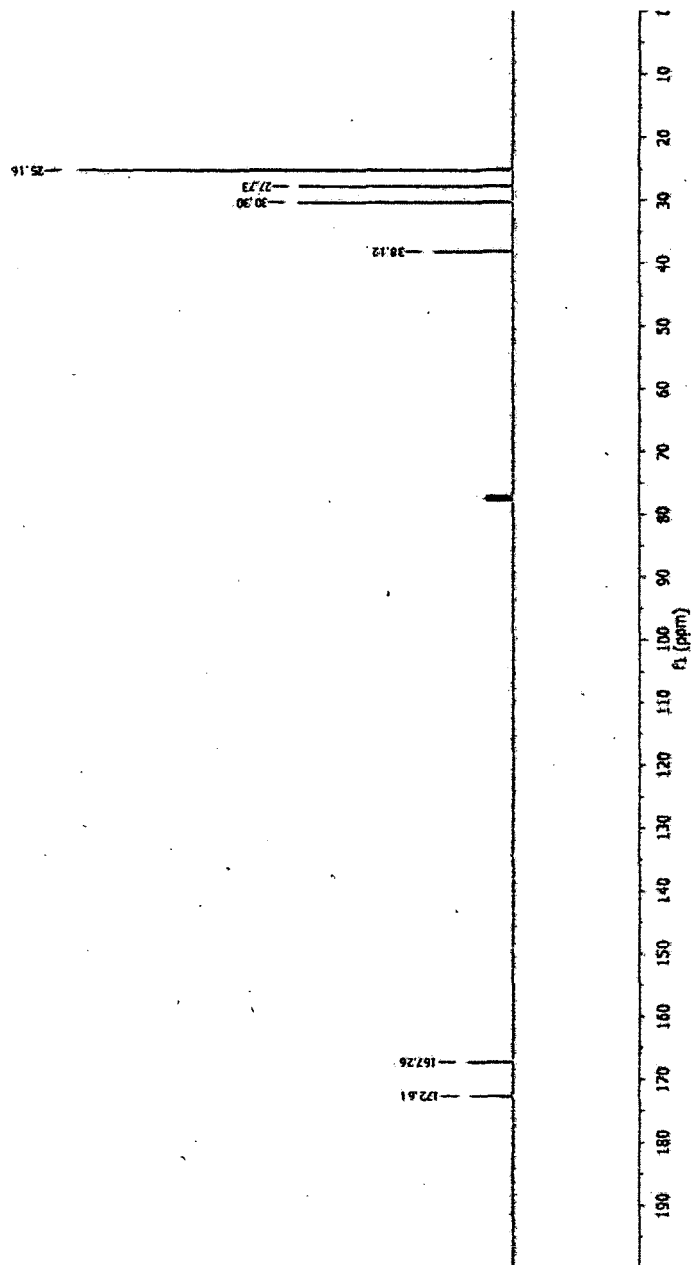
# Hydroxamic acid (271b)



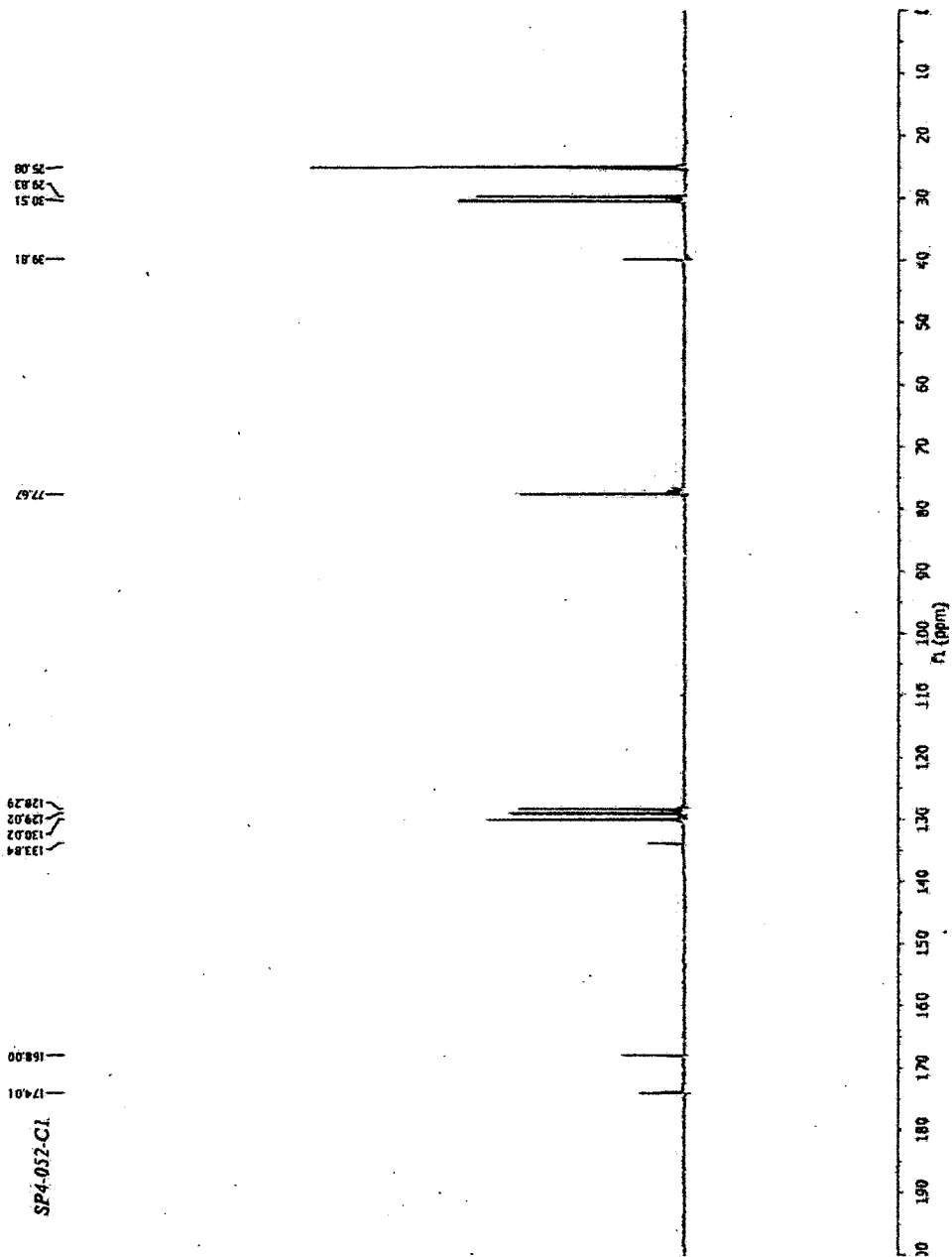
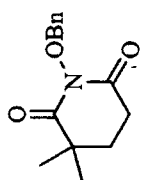
Anhydride (273)



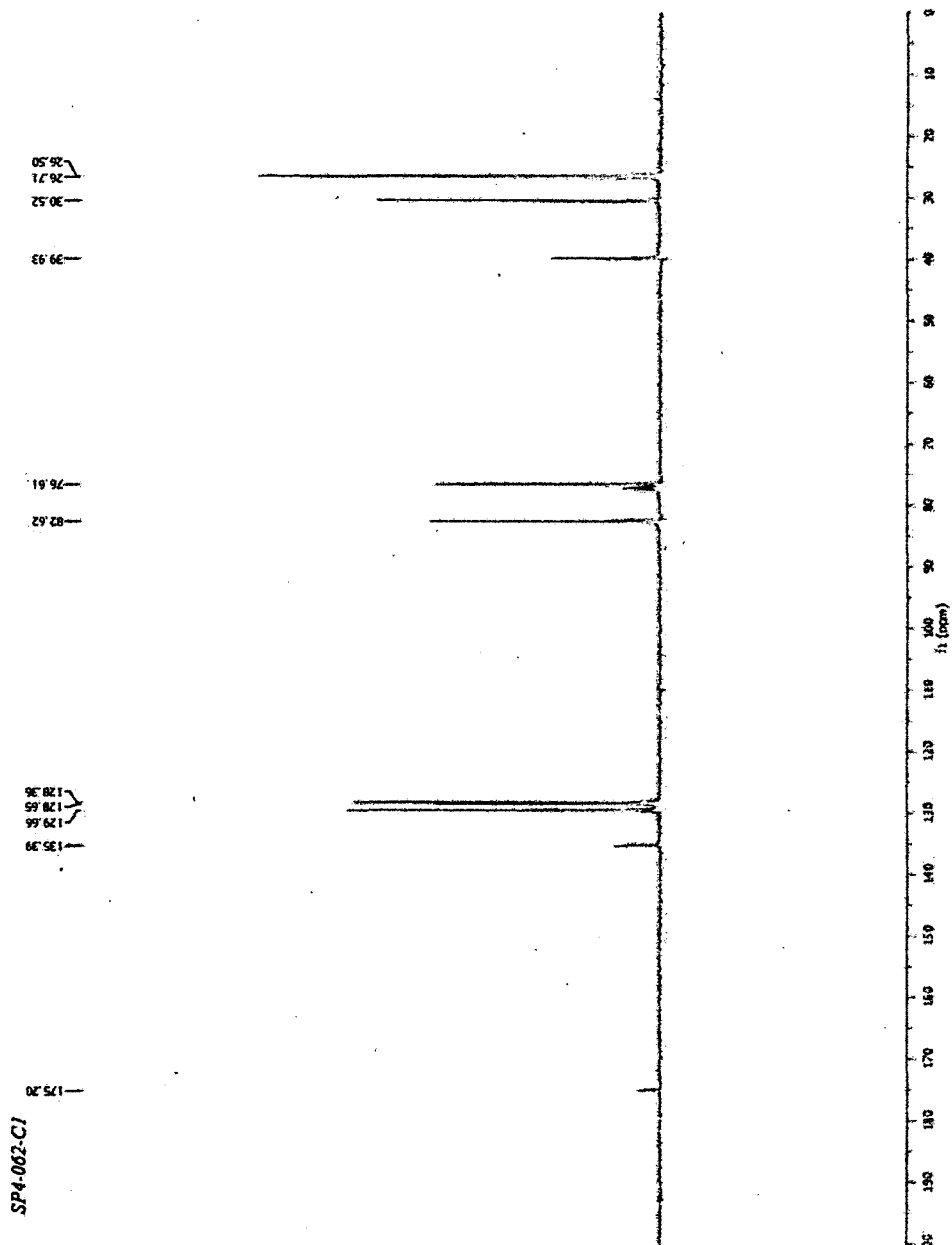
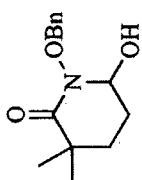
SP3-059-C1



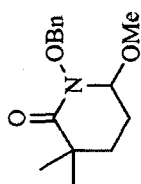
**N-Benzyloxyimide (274)**



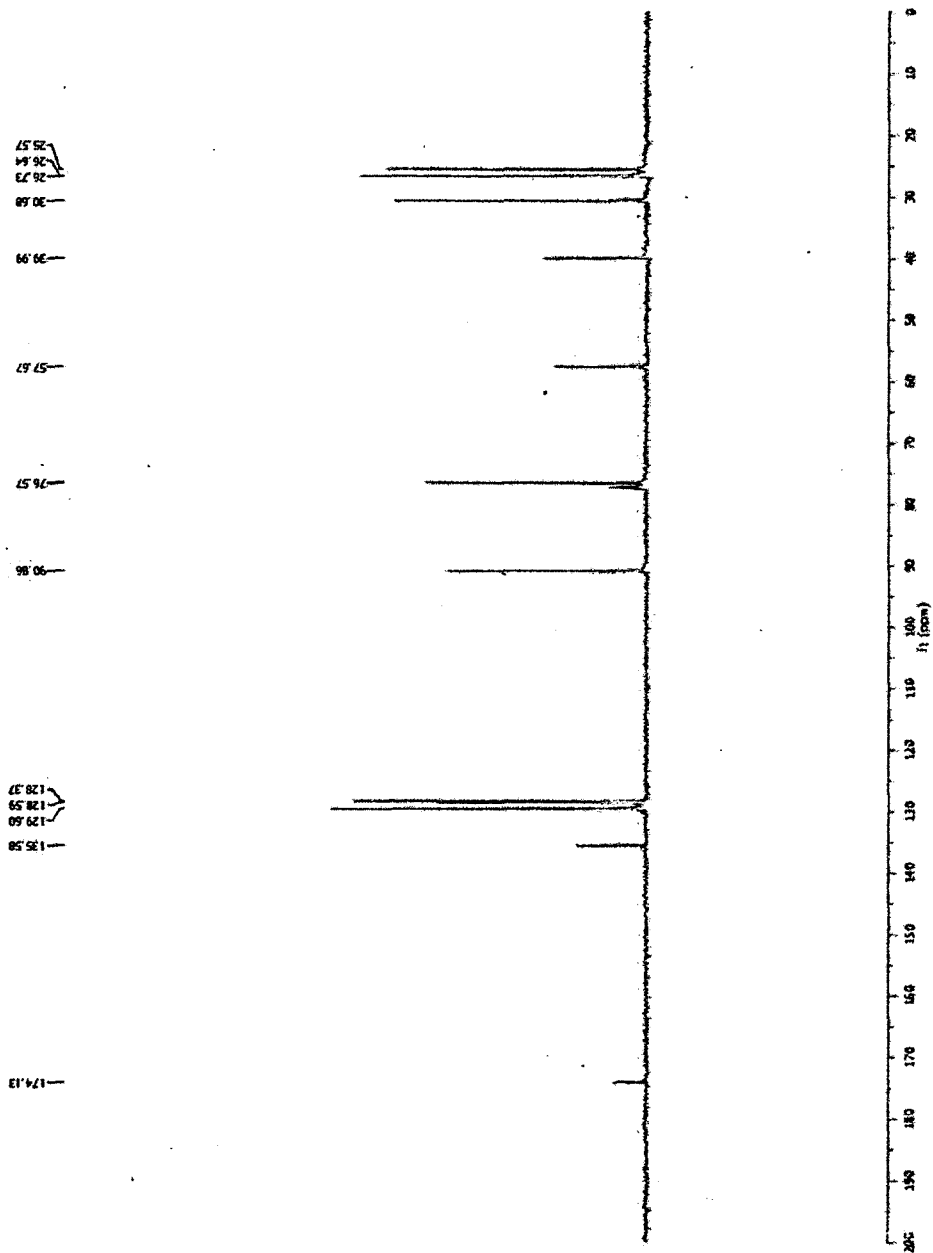
**N-Benzyloxylactam (275)**



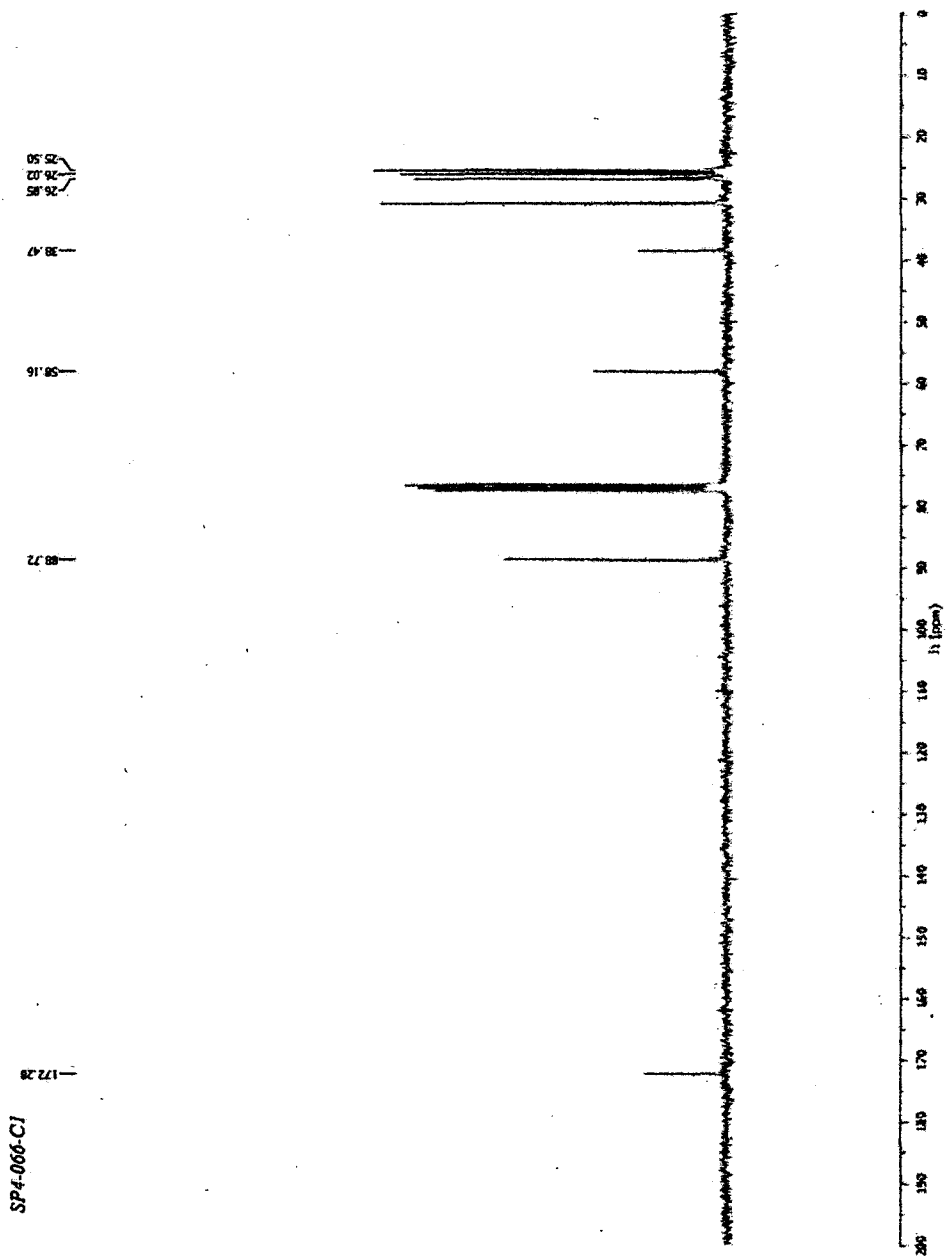
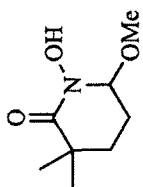
**N-Benzyloxylactam (276)**



SP4-065-C1

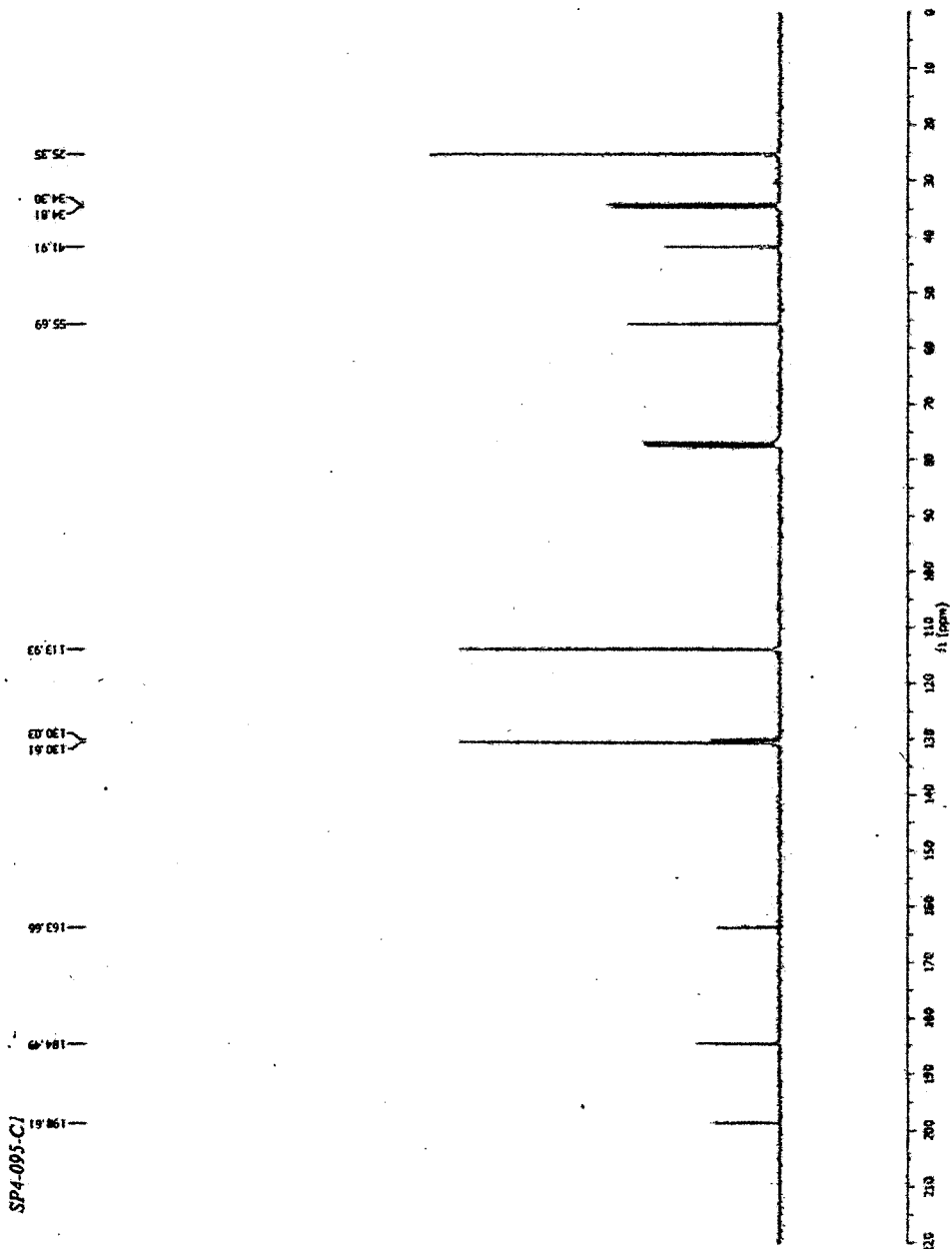
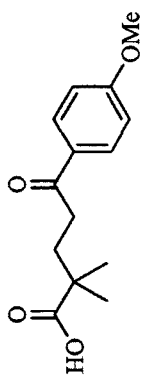


# Hydroxamic acid (277)

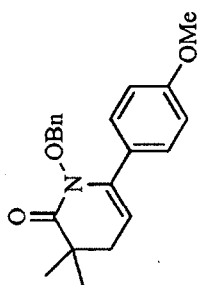




# Ketone (278)

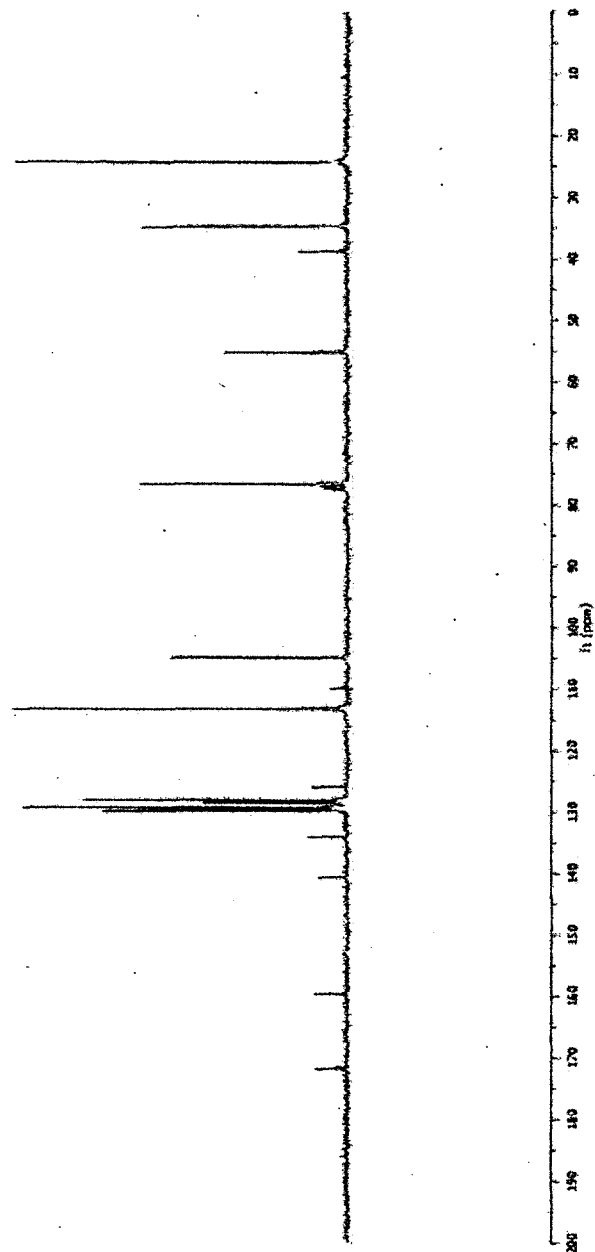


**N-Benzoyloxylactam (279)**

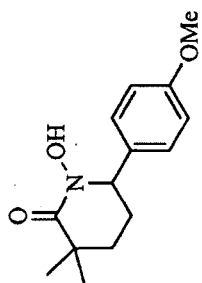


SP4-107-C1

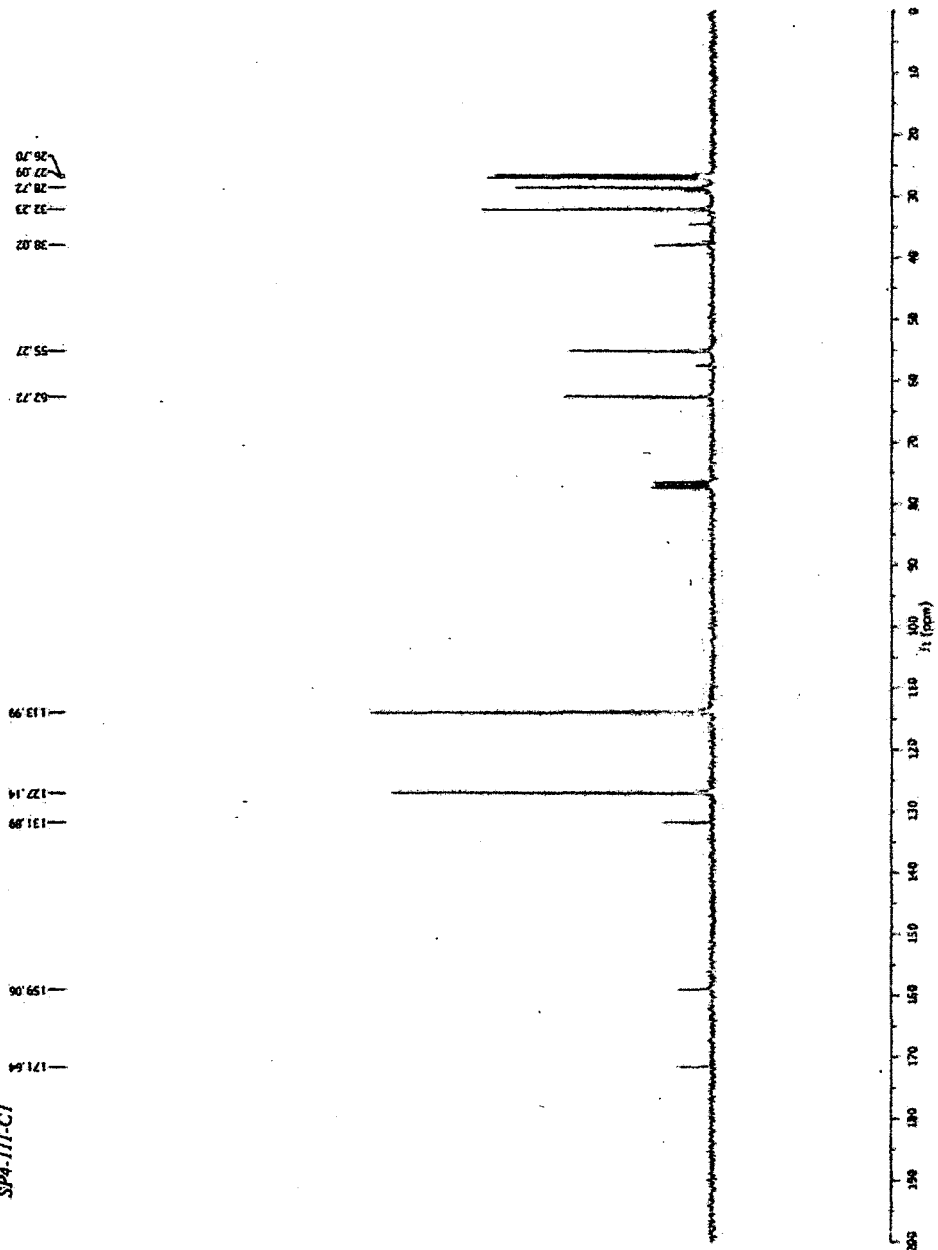
171.88  
159.71  
140.64  
134.08  
129.31  
128.27  
127.87  
126.80  
125.93  
92.81  
87.81  
80.11  
76.96  
55.55  
47.82  
47.82  
18.46



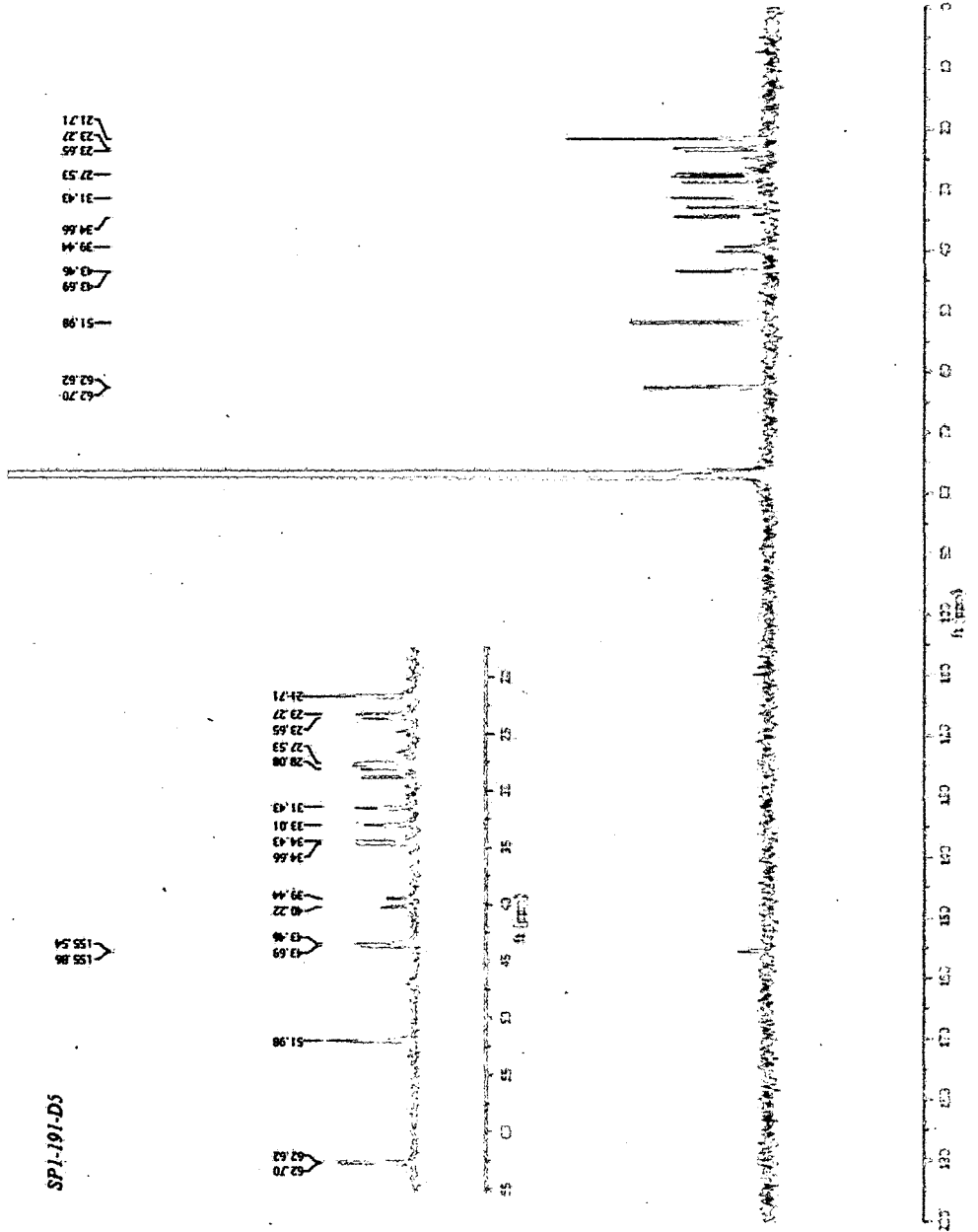
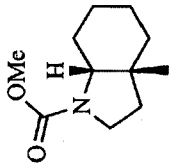
# Hydroxamic acid (282)



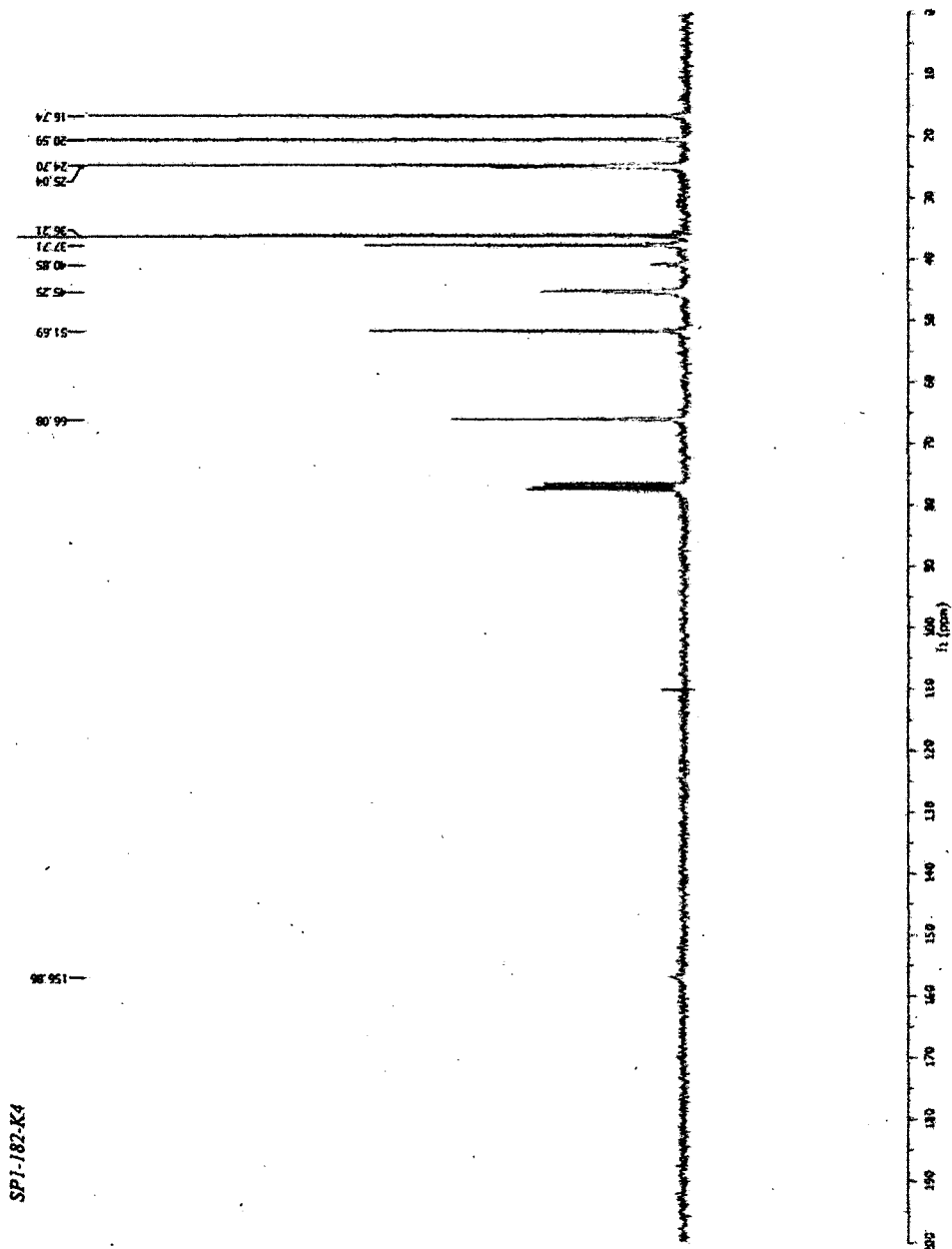
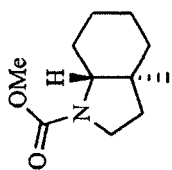
SP4-111-C1



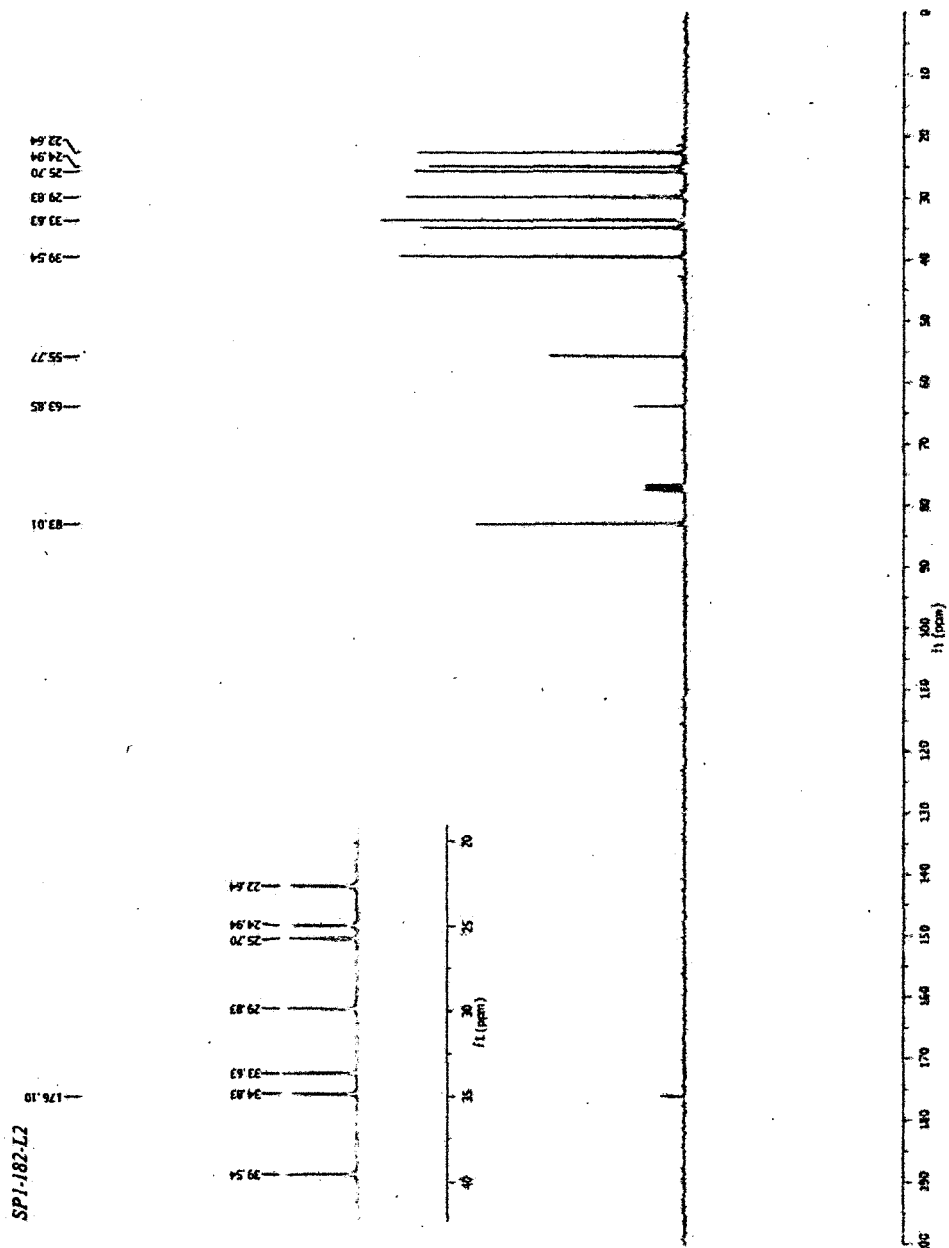
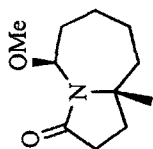
Carbamate (283a)



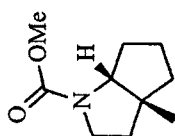
Carbamate (283b)



# Lactam (284)



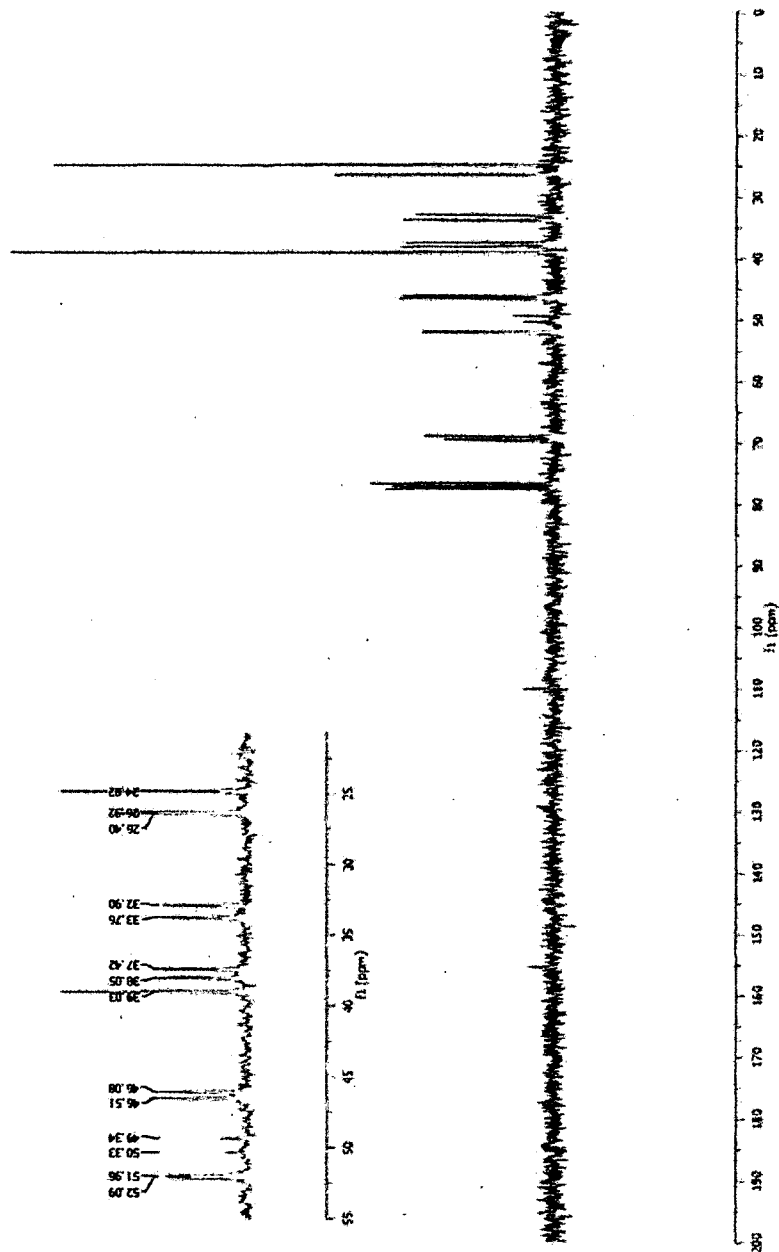
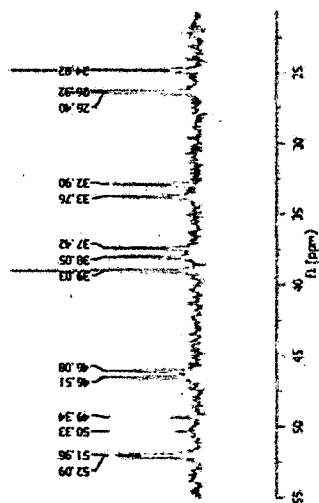
# Carbamate (285a)



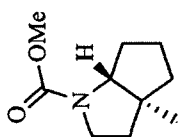
SN1-042-C1

159.36

69.53  
52.09  
51.96  
50.33  
49.34  
46.08  
39.03  
37.42  
38.05  
32.90  
26.40  
25.22  
24.82



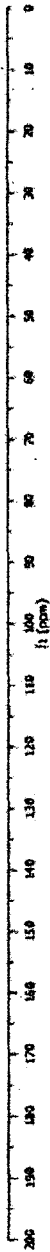
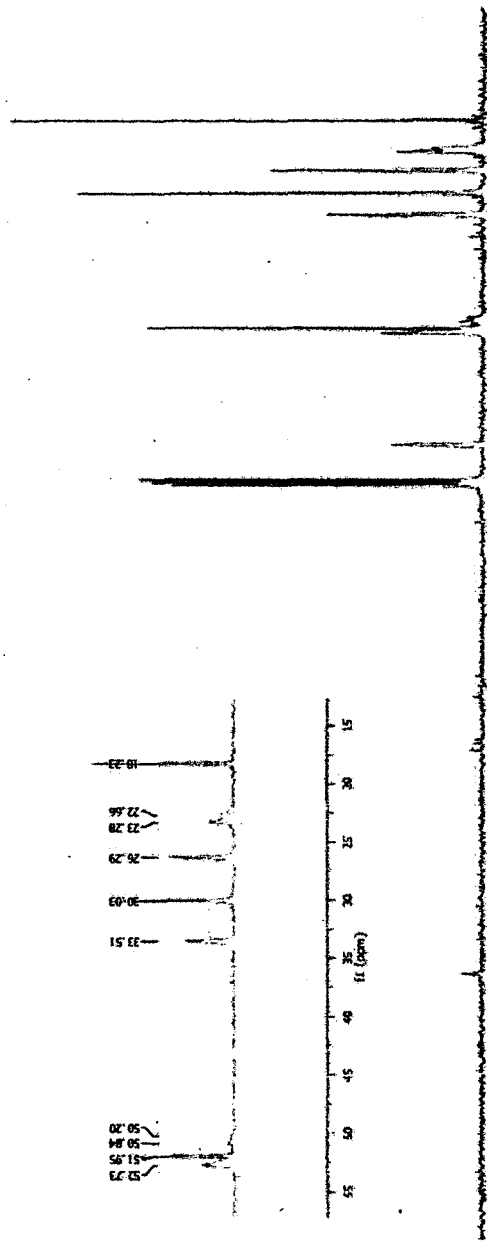
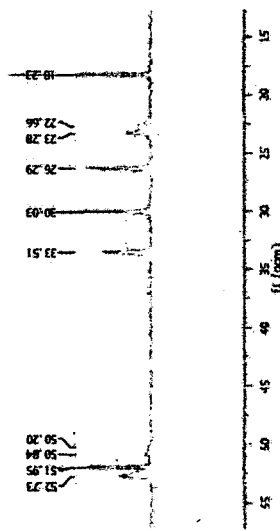
# Carbamate (285b)



SNT-TR4-G1

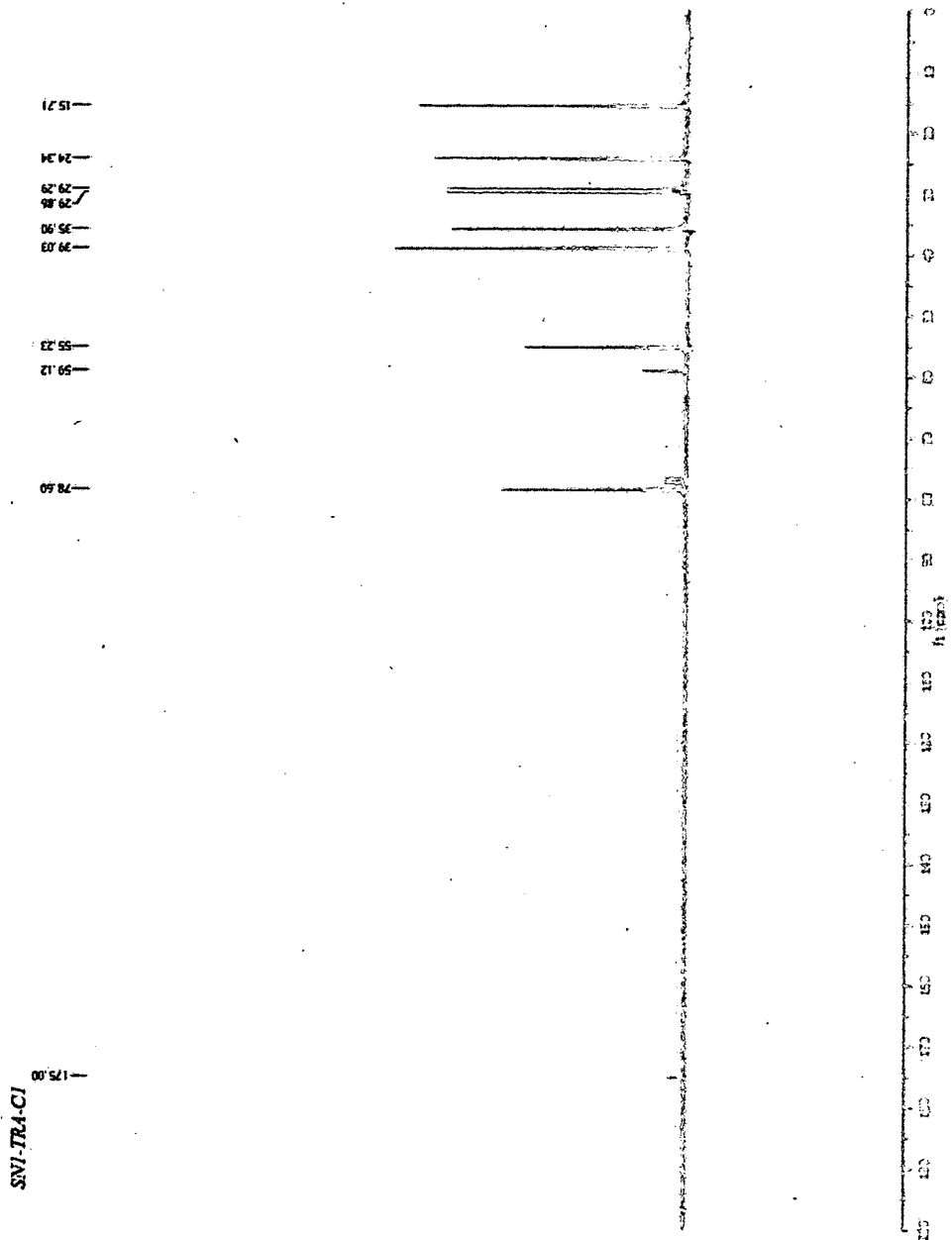
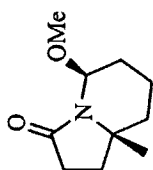
156.91

18.23  
22.66  
26.29  
30.03  
33.51  
50.20  
50.84  
51.95  
52.73  
70.88

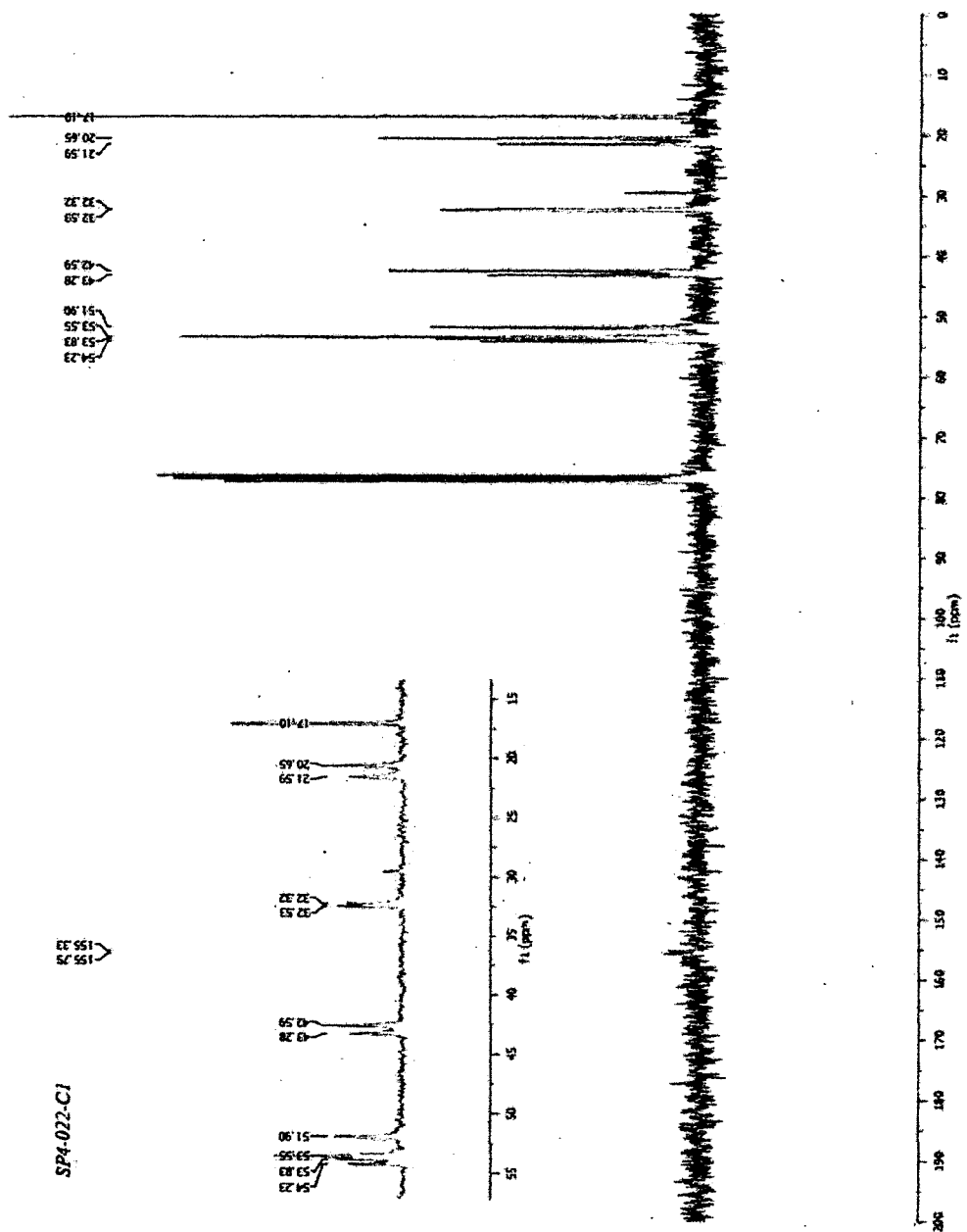
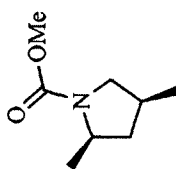




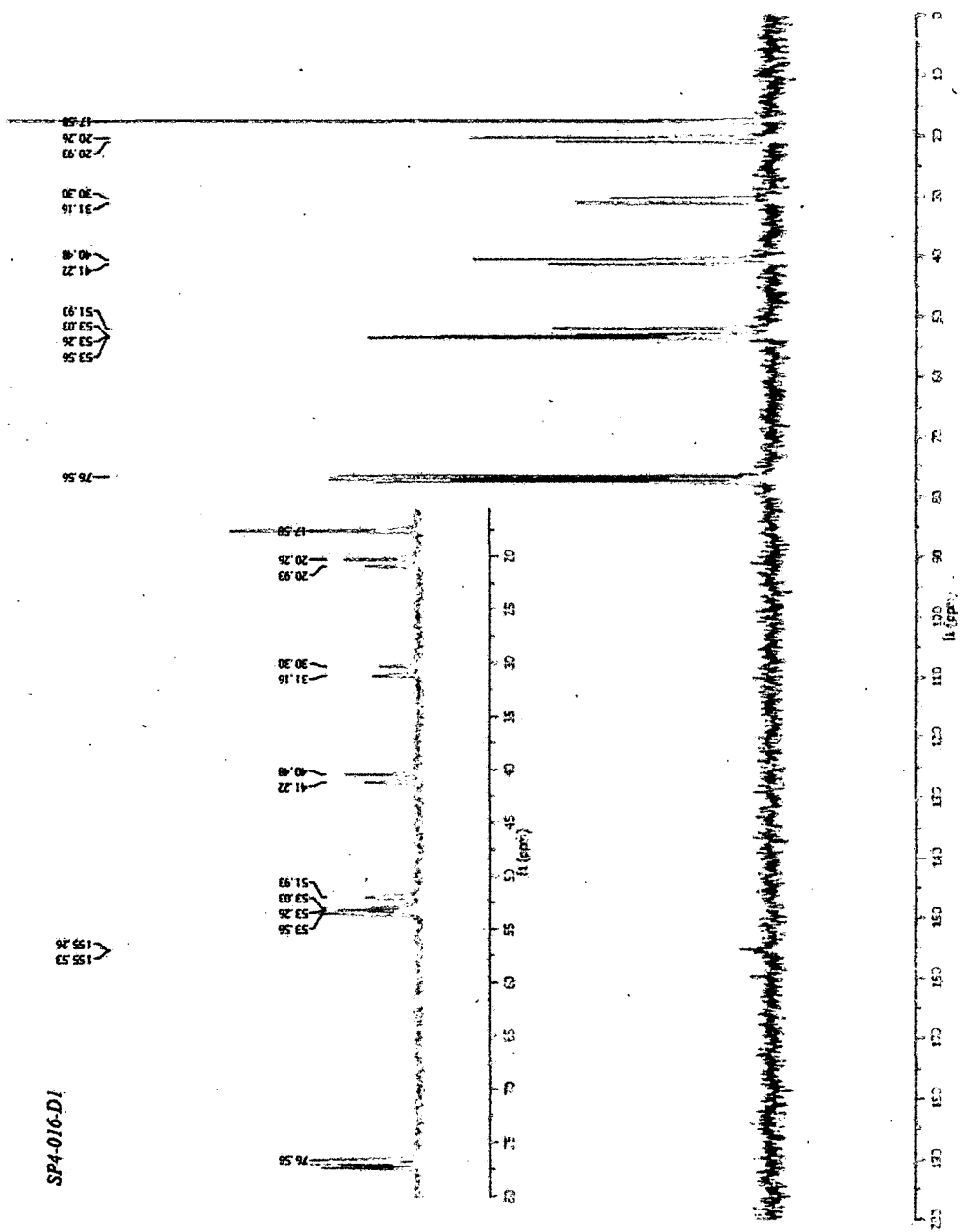
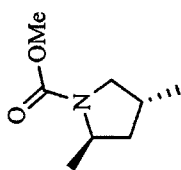
# Lactam (286)



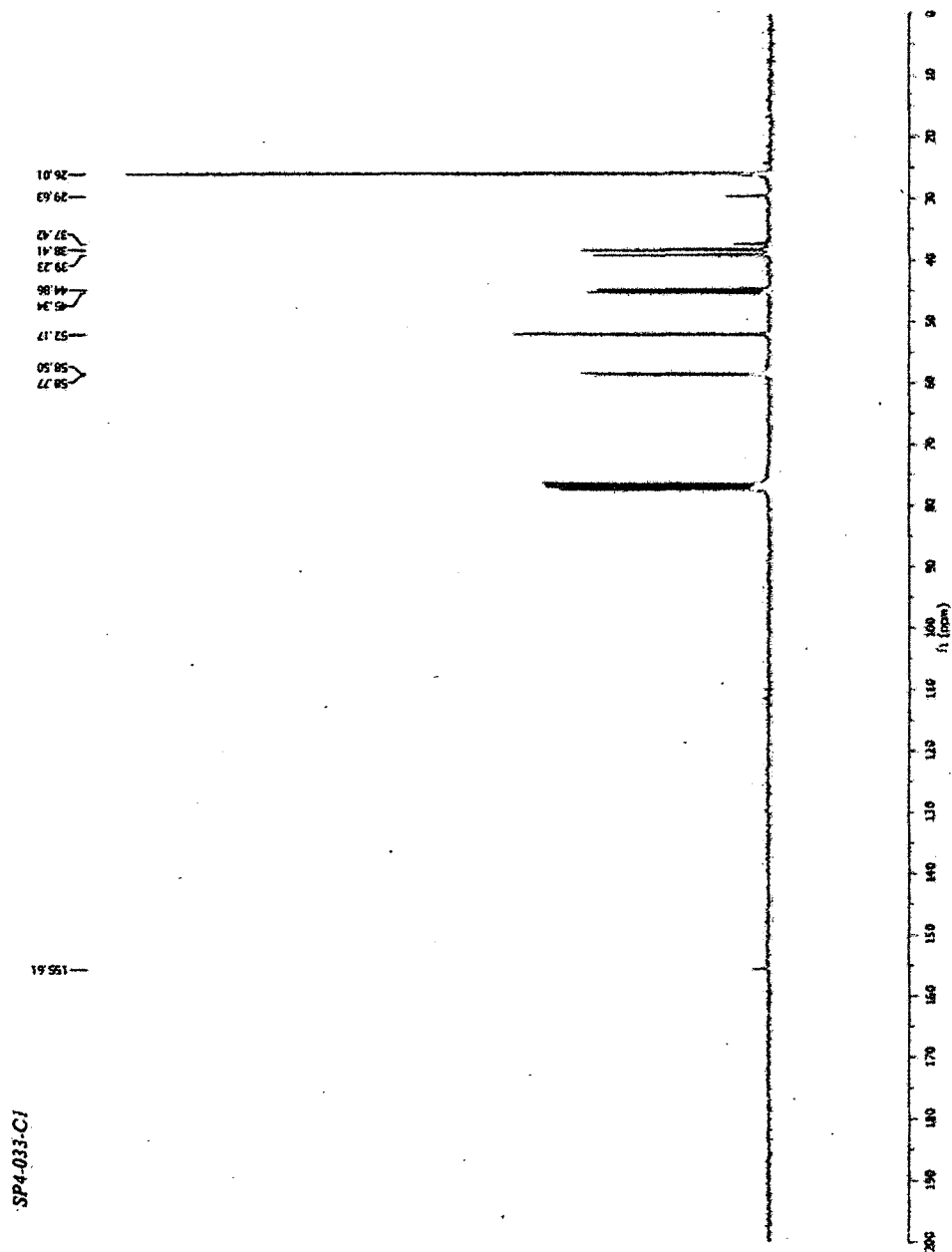
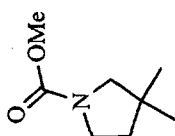
# Carbamate (287a)



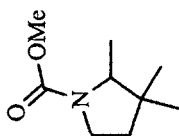
# Carbamate (287b)



Carbamate (289)



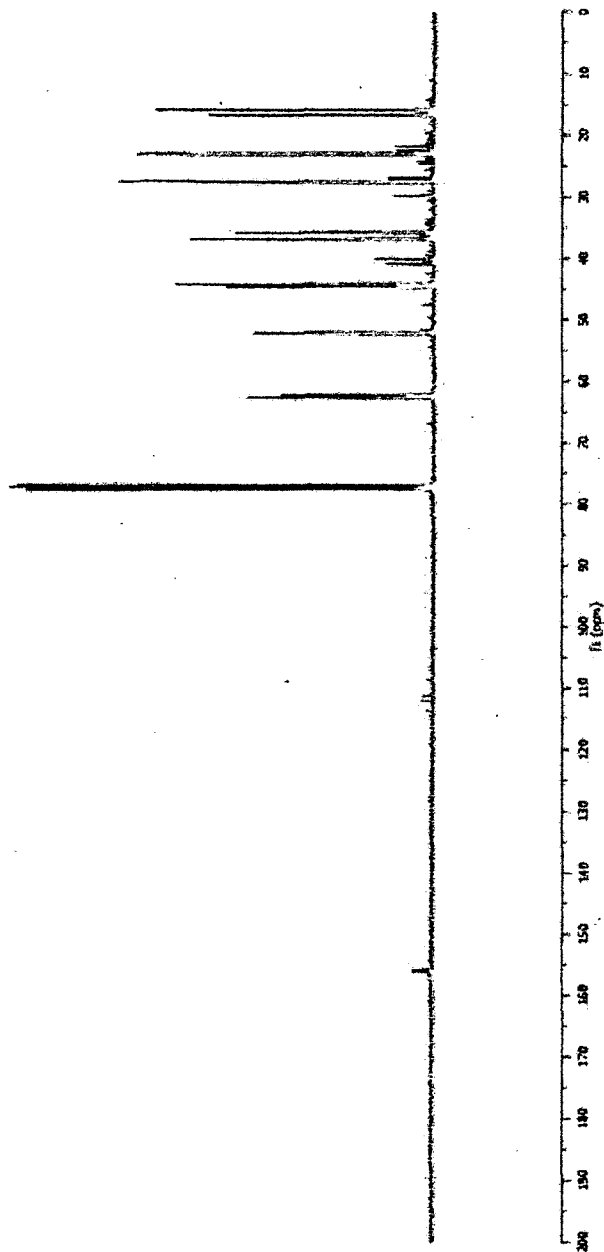
# Carbamate (293)



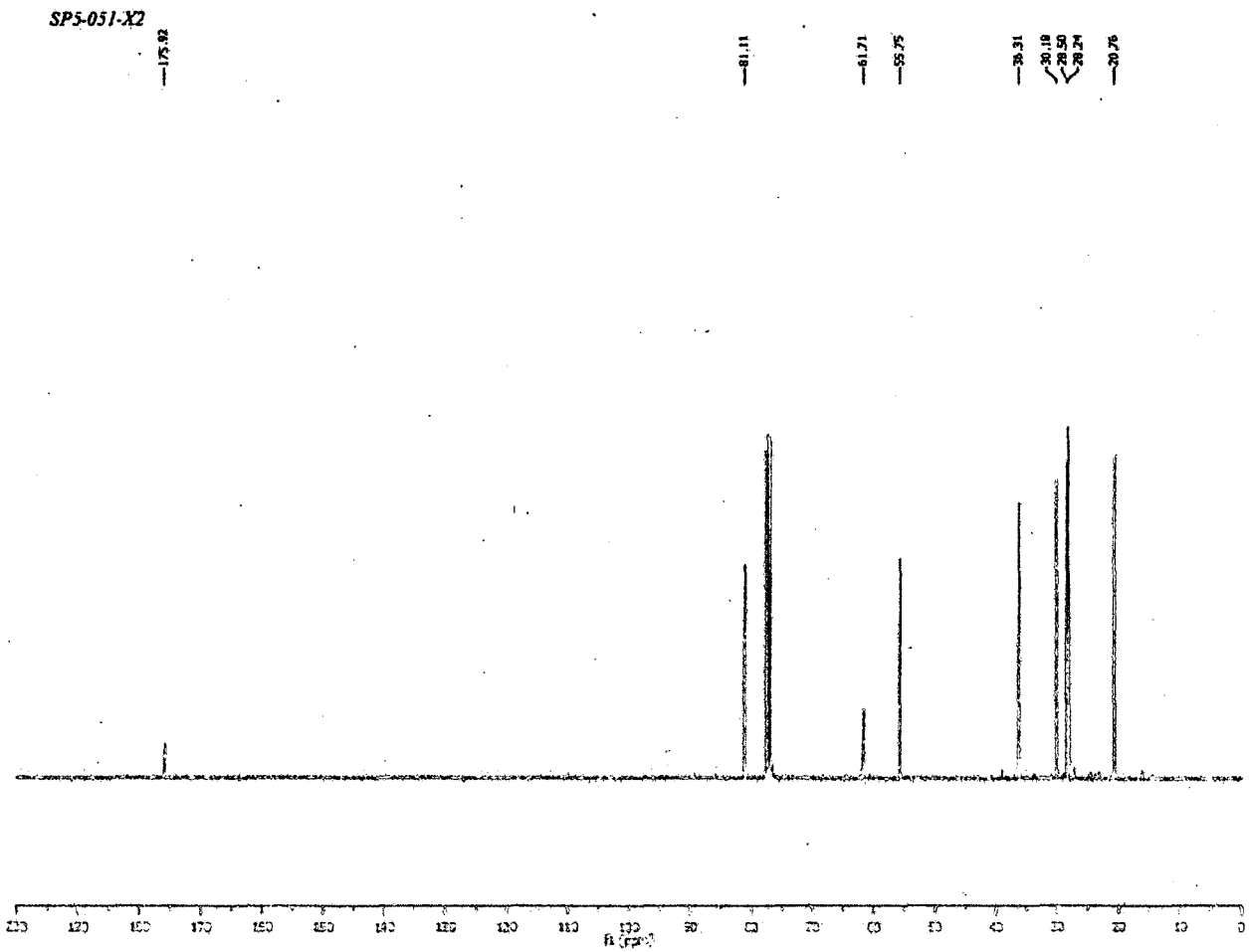
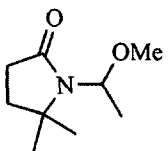
62.69  
62.53  
52.31  
52.18  
44.53  
44.28  
40.14  
36.91  
35.86  
27.58  
27.53  
23.20  
22.98  
16.78  
15.87

156.14  
155.27

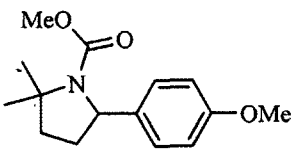
SP5-051-G2



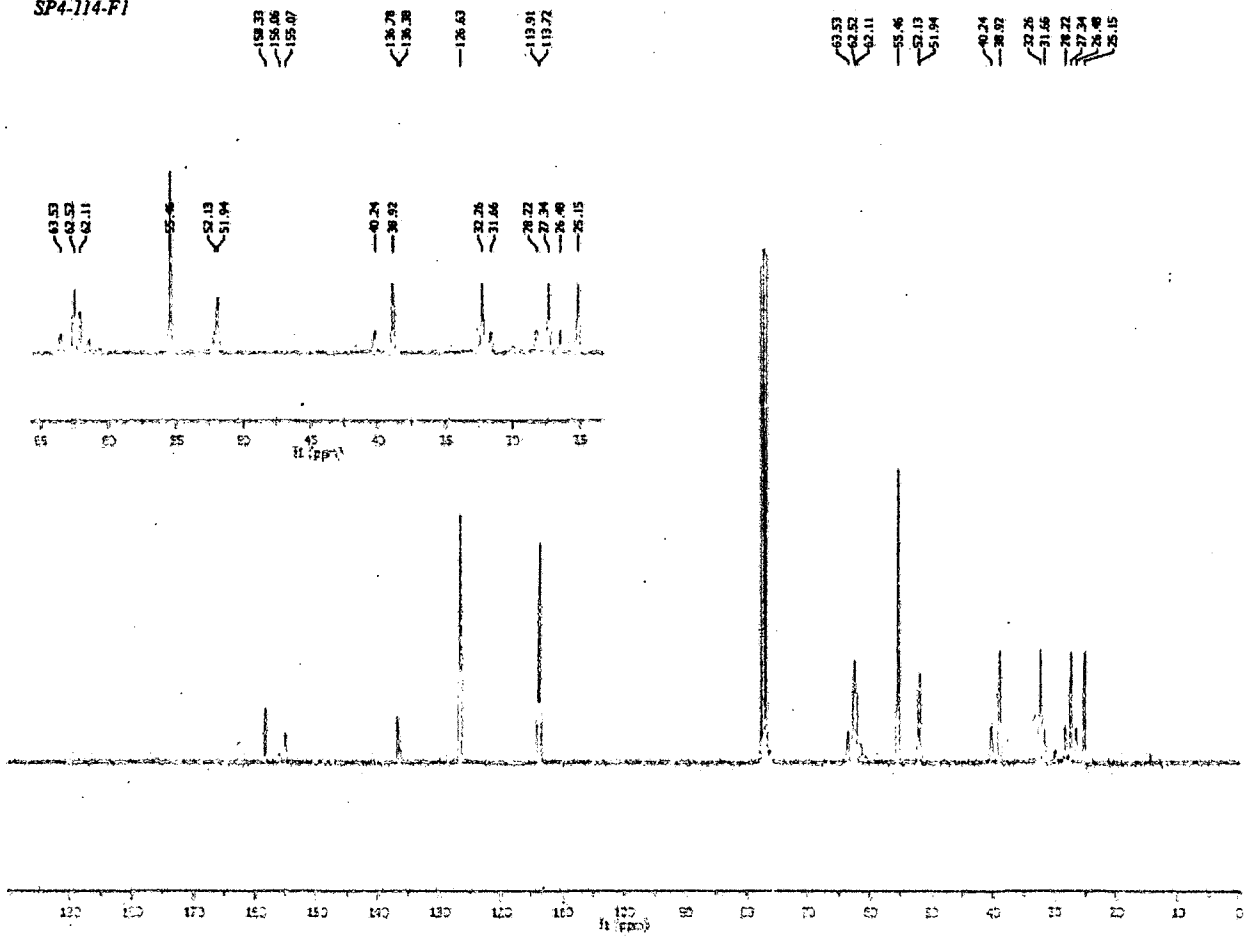
Lactam (294)



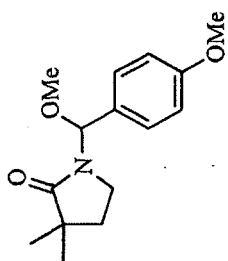
Carbamate (297)



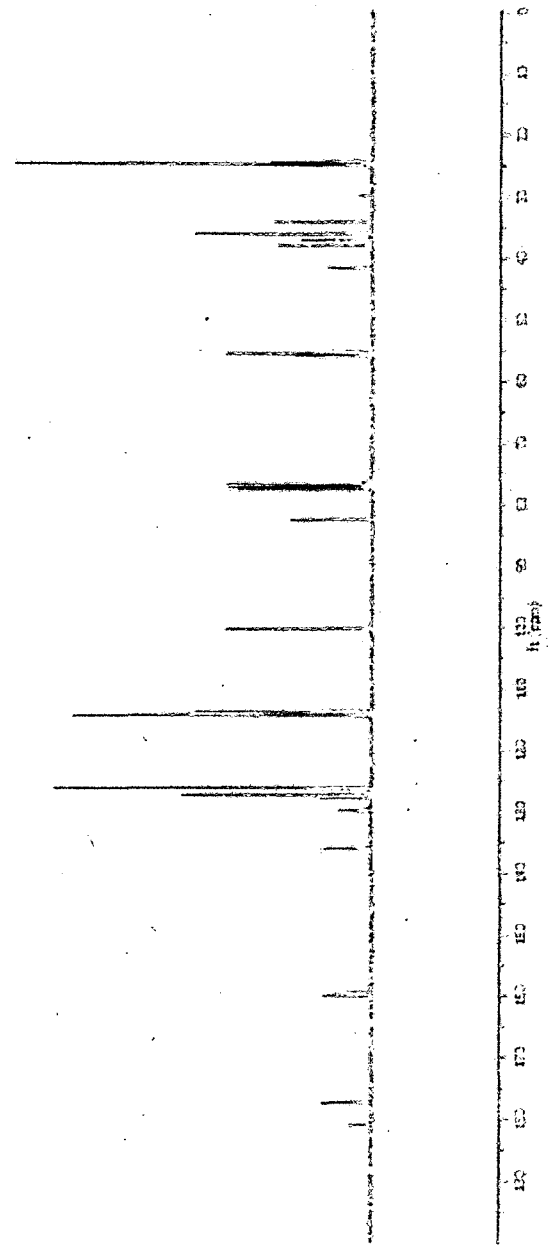
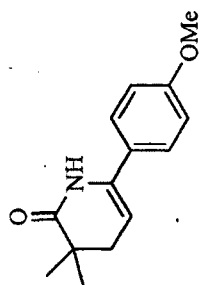
SP4-114-F1



Lactams (298 and 301)

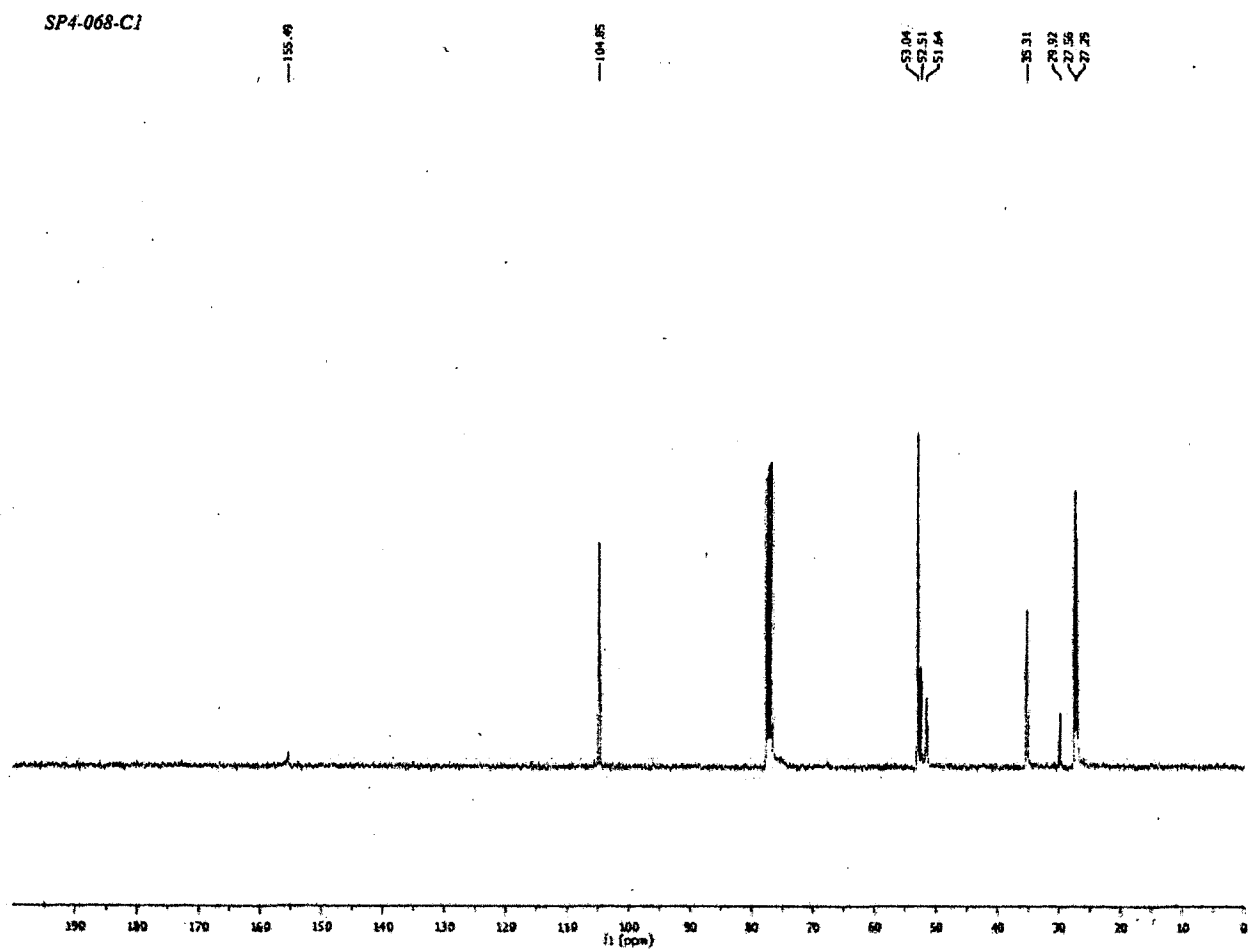
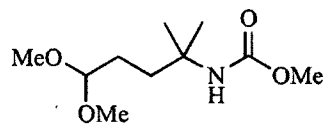


and

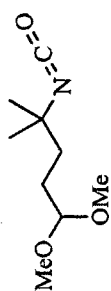




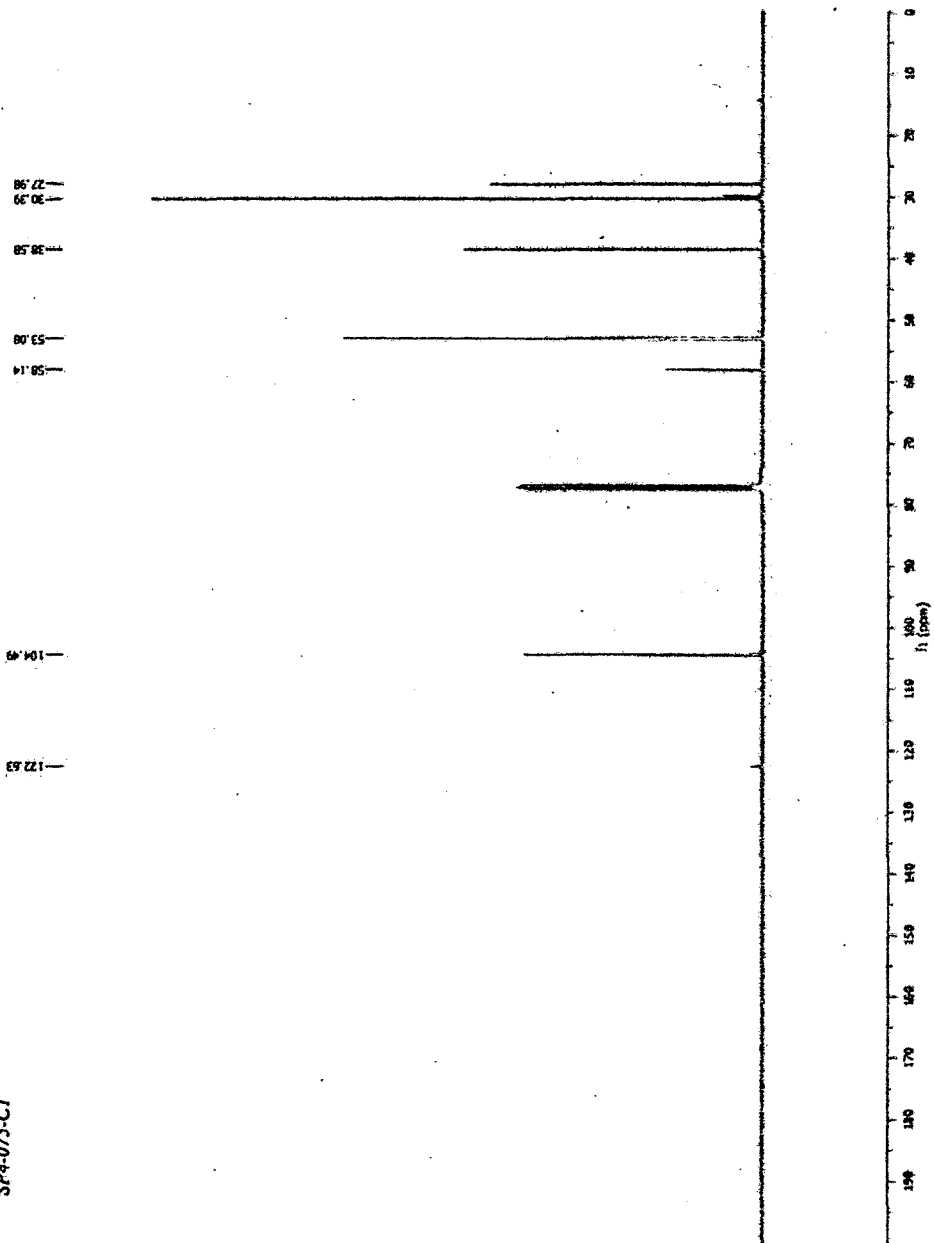
Carbamate (299)



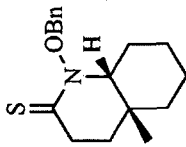
# Isocyanate (300)



SP4-073-C1



**N-Benzyloxythiolactam (306)**



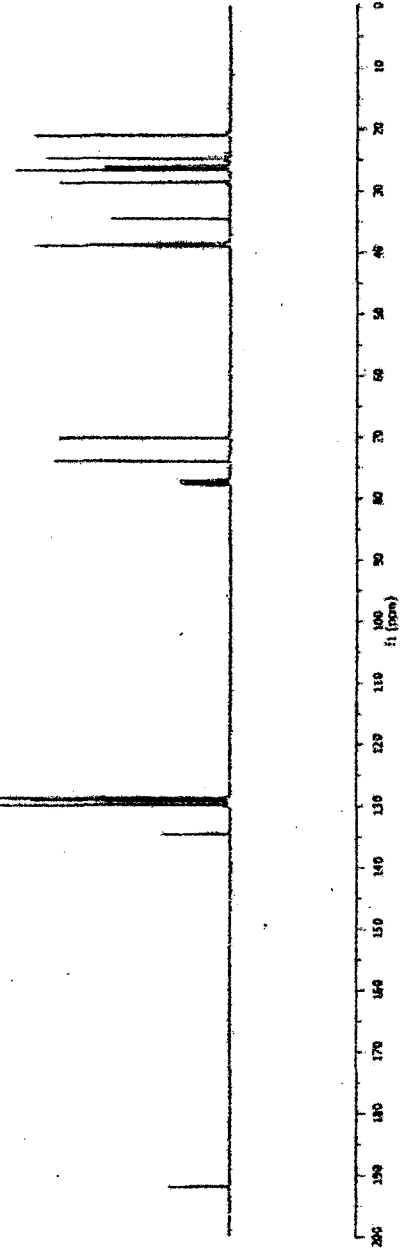
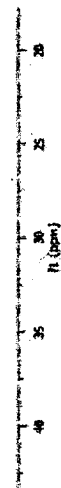
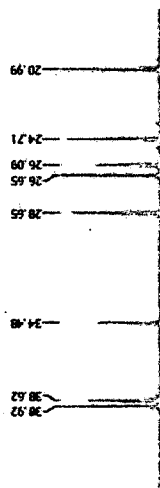
SP3-141-C1

191.80

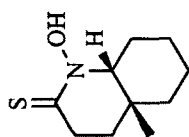
134.62  
129.83  
129.11  
128.72

73.94  
70.17

38.92  
38.62  
34.48  
26.65  
26.09  
24.71  
20.99



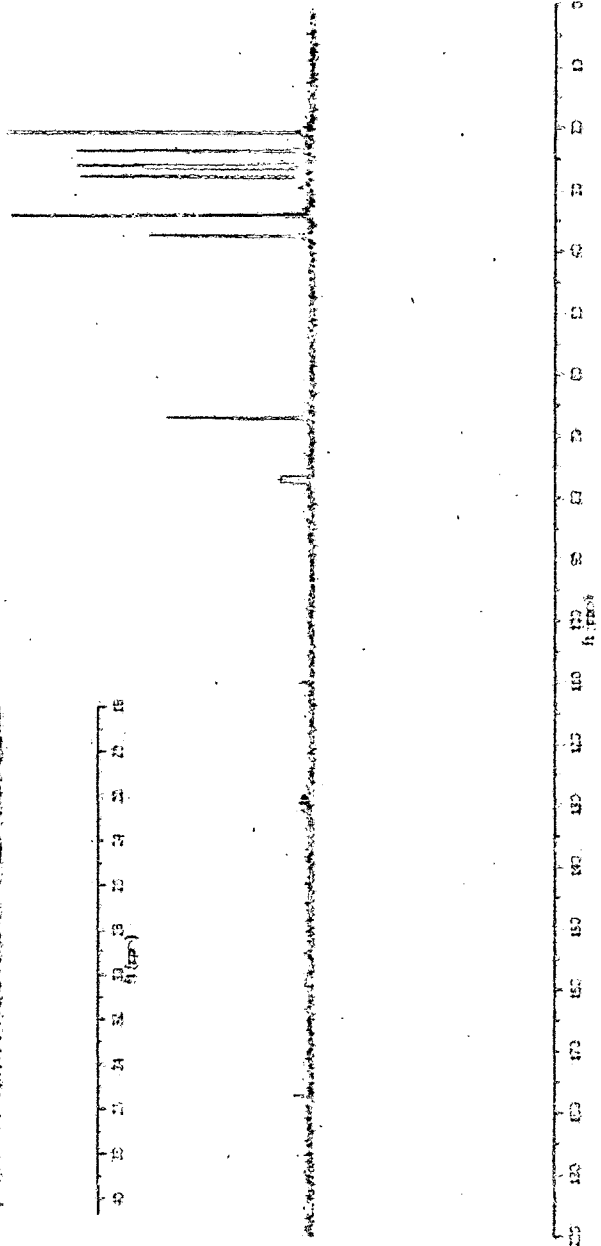
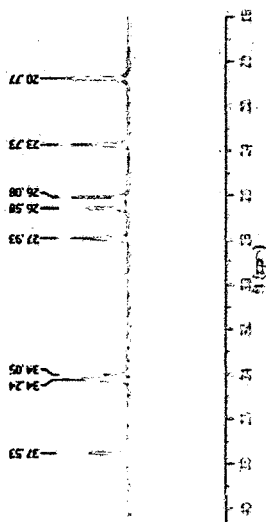
**Thiohydroxamic acid (307)**



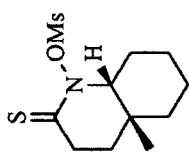
37.53  
34.05  
27.93  
26.08  
23.73  
20.77

67.18

177.26  
SP3-125-C1



**N-Mesyloxythiolactam (308)**

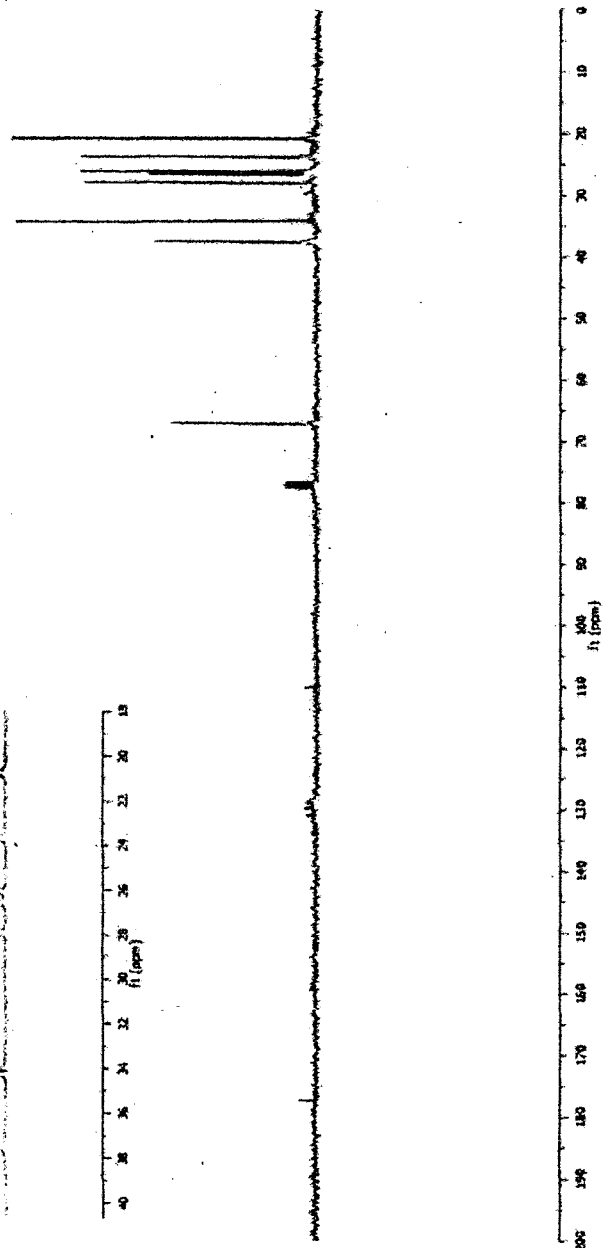
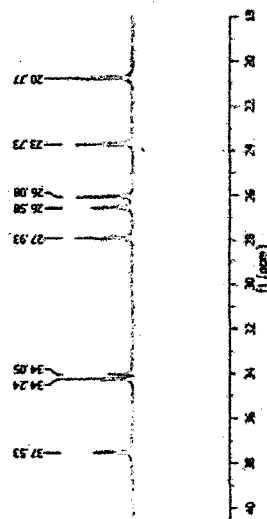


SP3-125-CJ

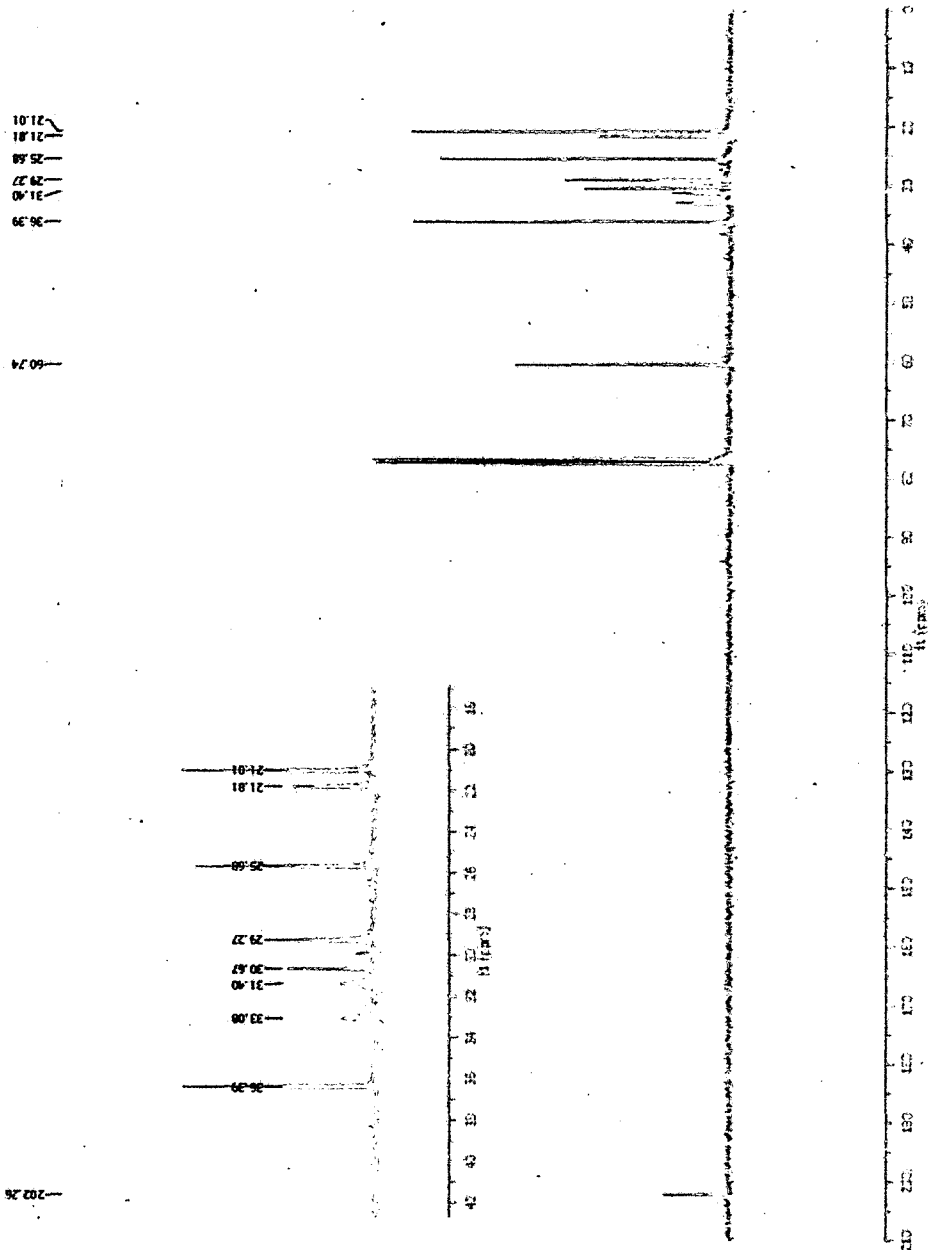
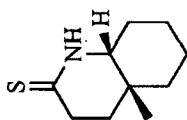
177.25

67.10

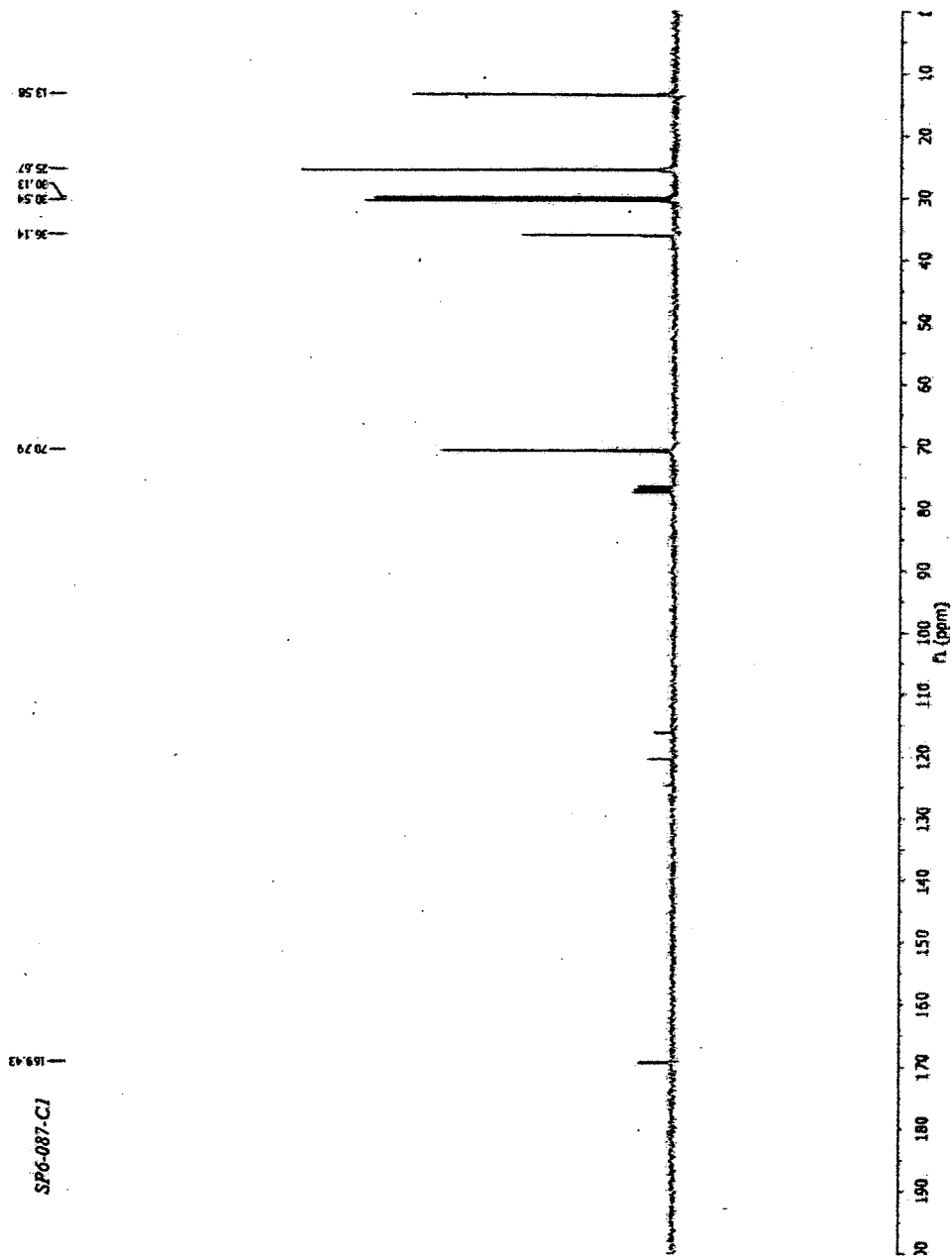
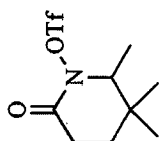
37.53  
34.05  
27.93  
26.08  
23.73  
20.27



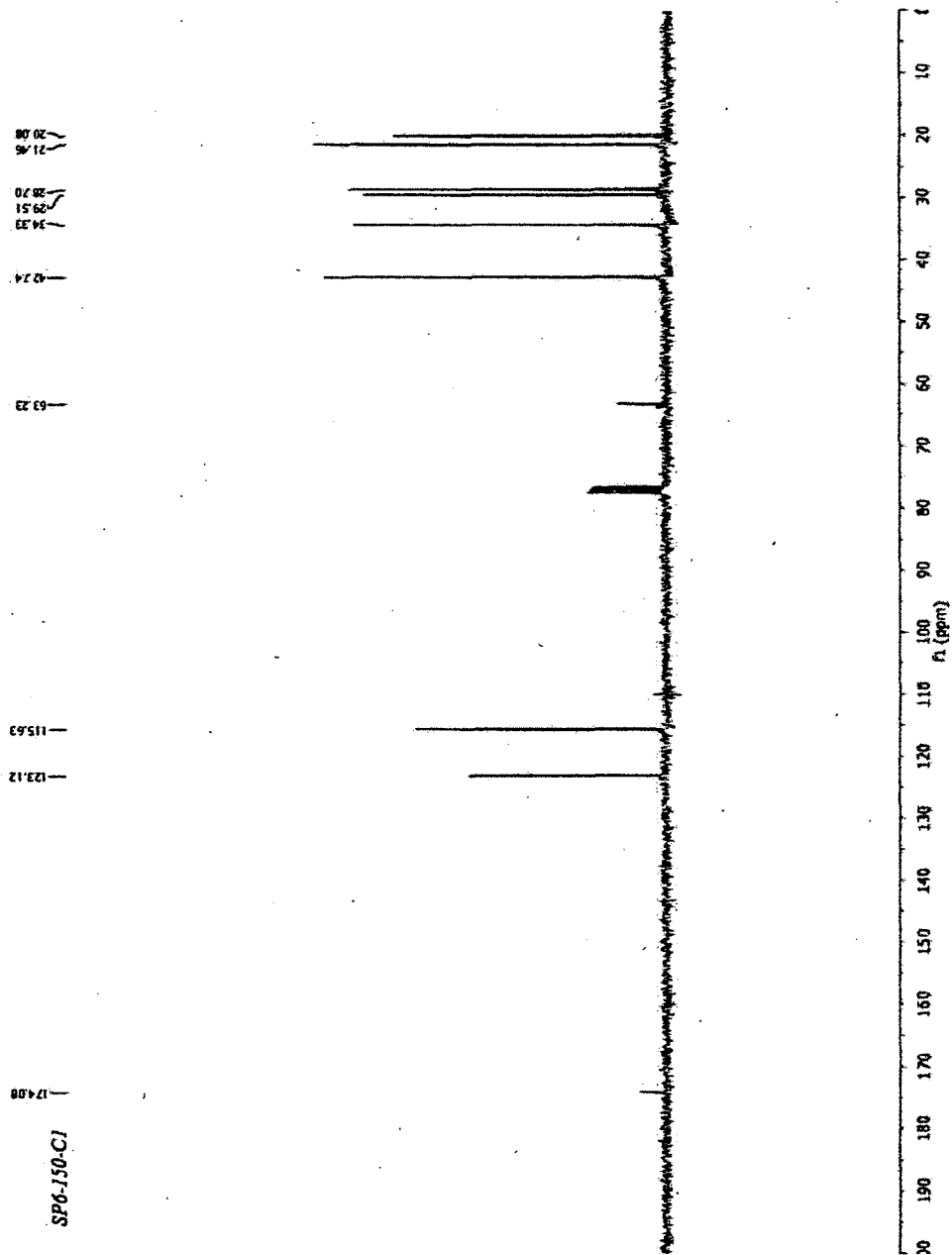
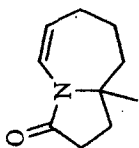
**Thiolactam (309)**



**N-Trifloxylactam (324)**

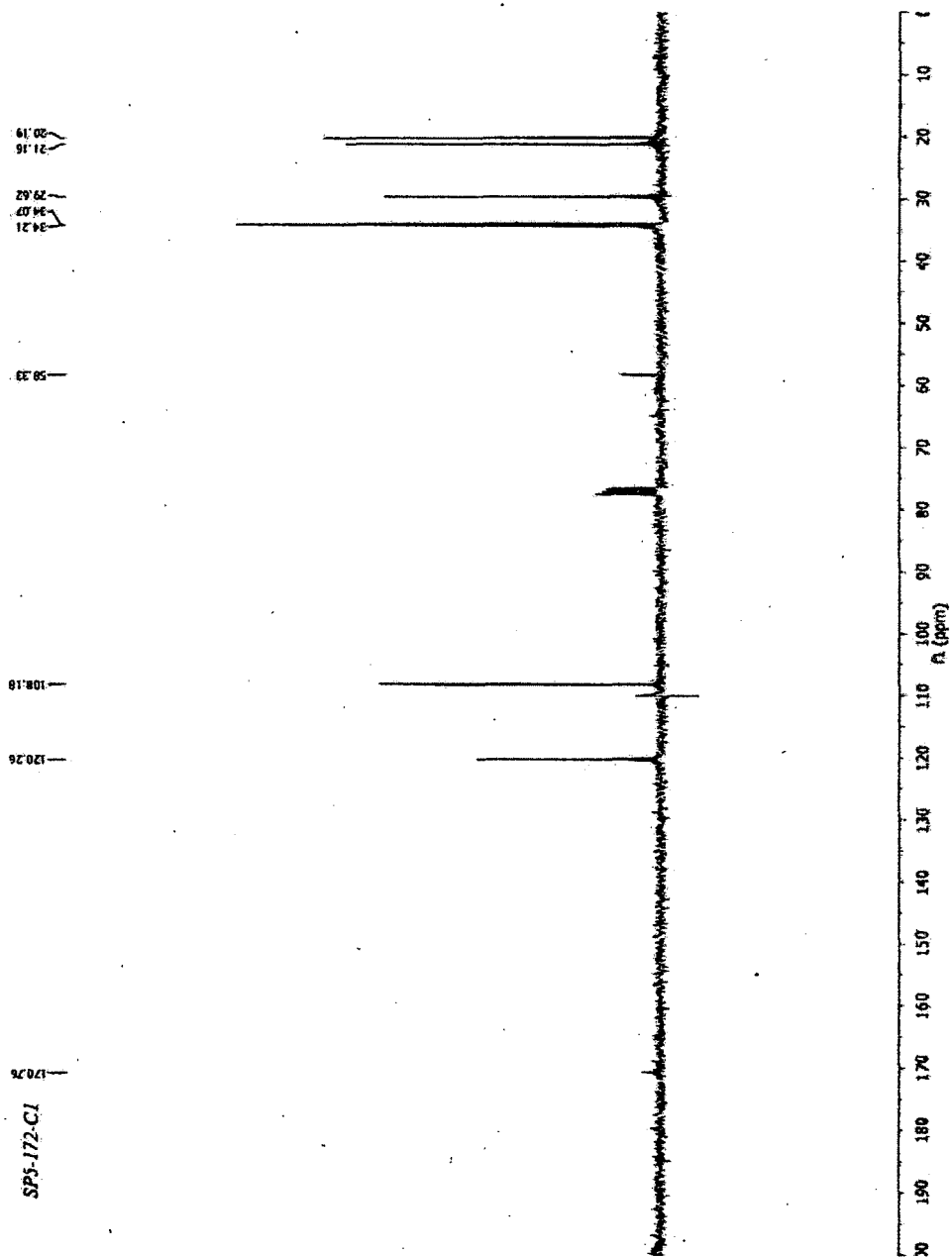
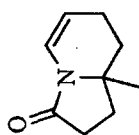


Lactam (330)

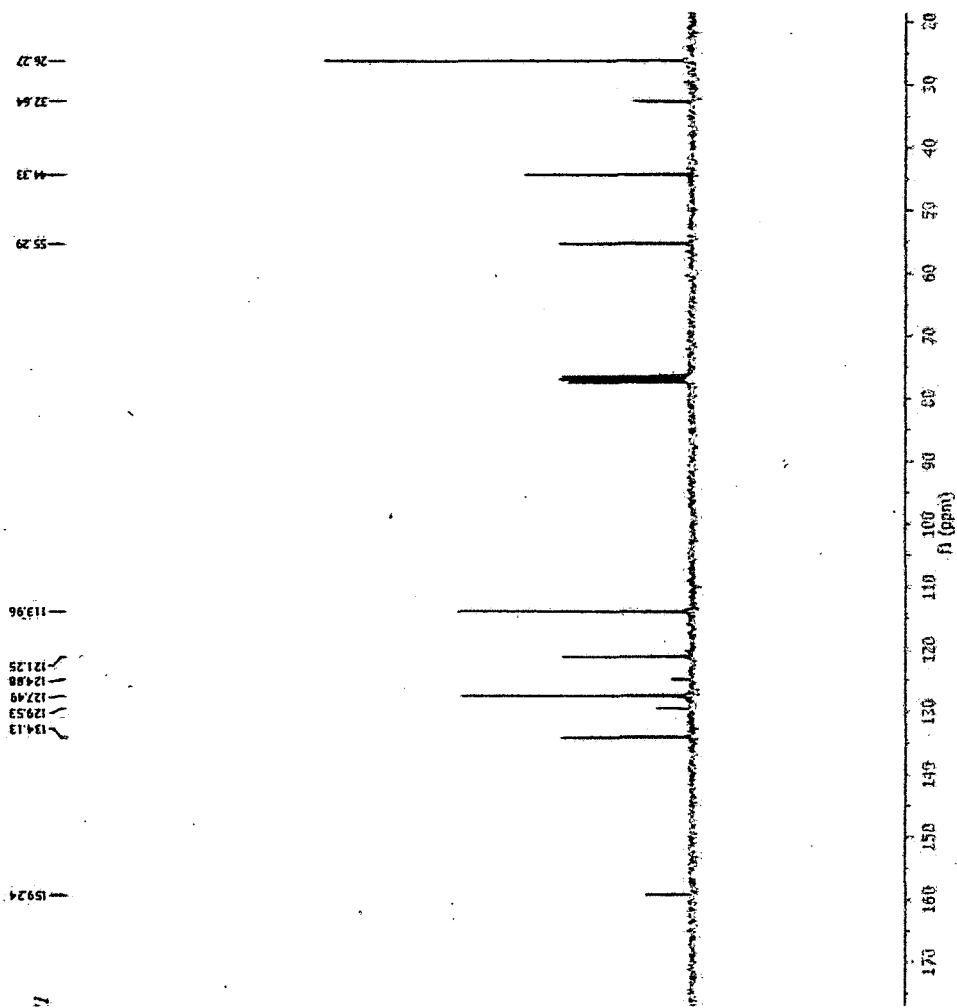
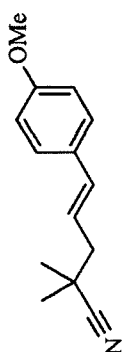




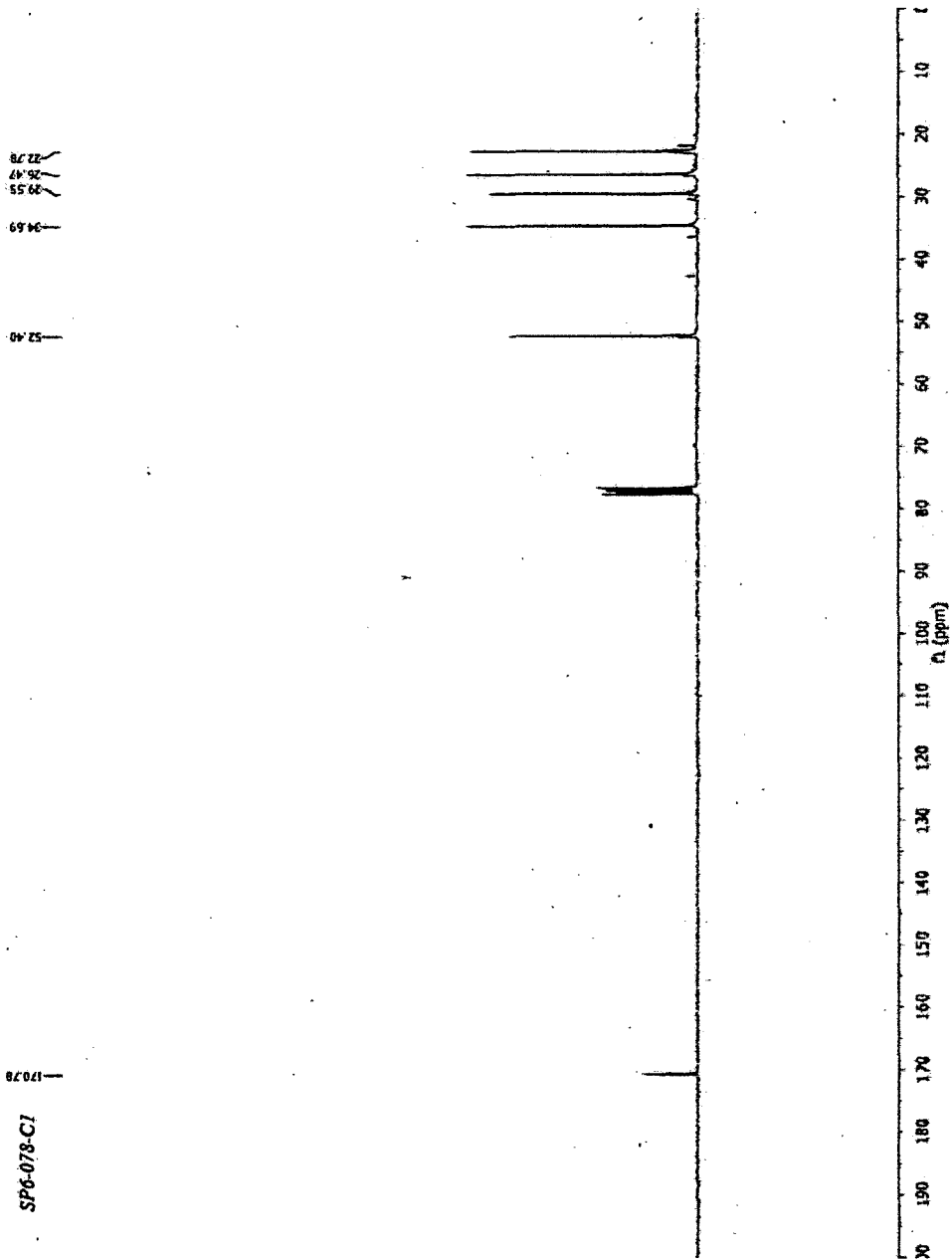
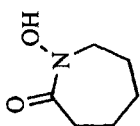
# Lactam (331)



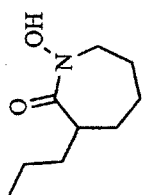
# Nitrile (332)



Hydroxamic acid (339)

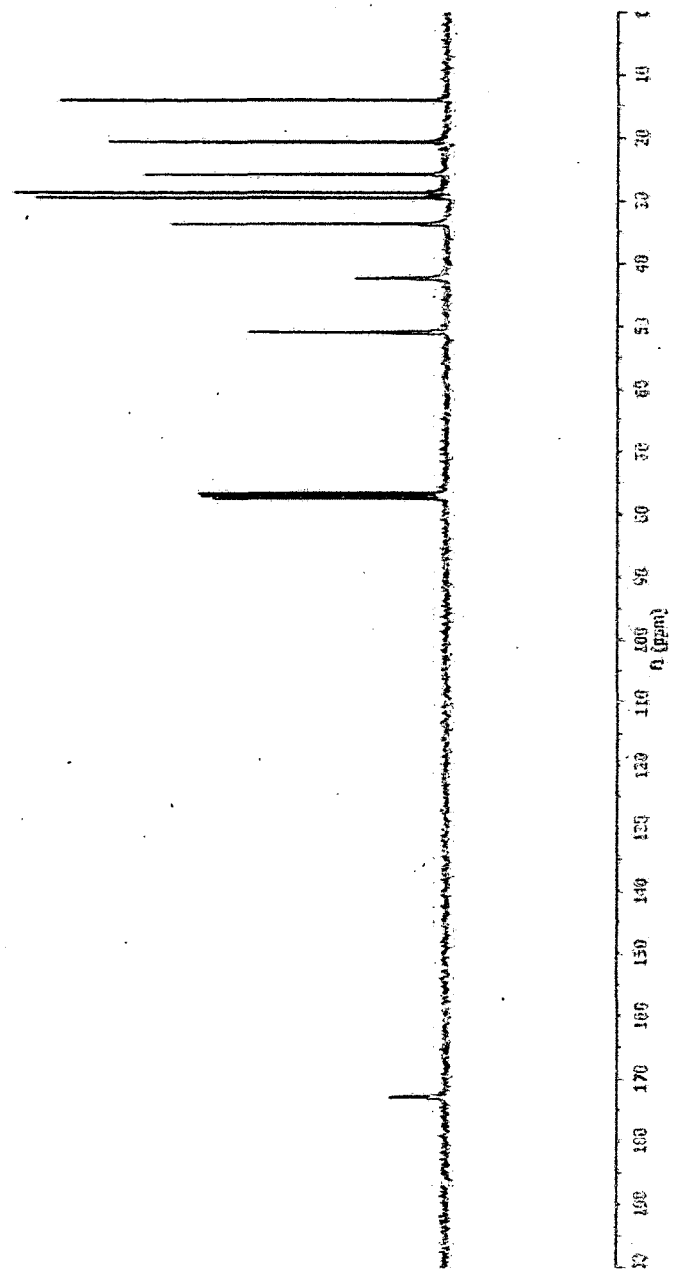


# Hydroxamic acid (340)

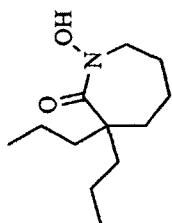


SP7-028-C1  
172.99

51.02  
42.36  
33.22  
29.55  
28.75  
25.87  
20.69  
14.05

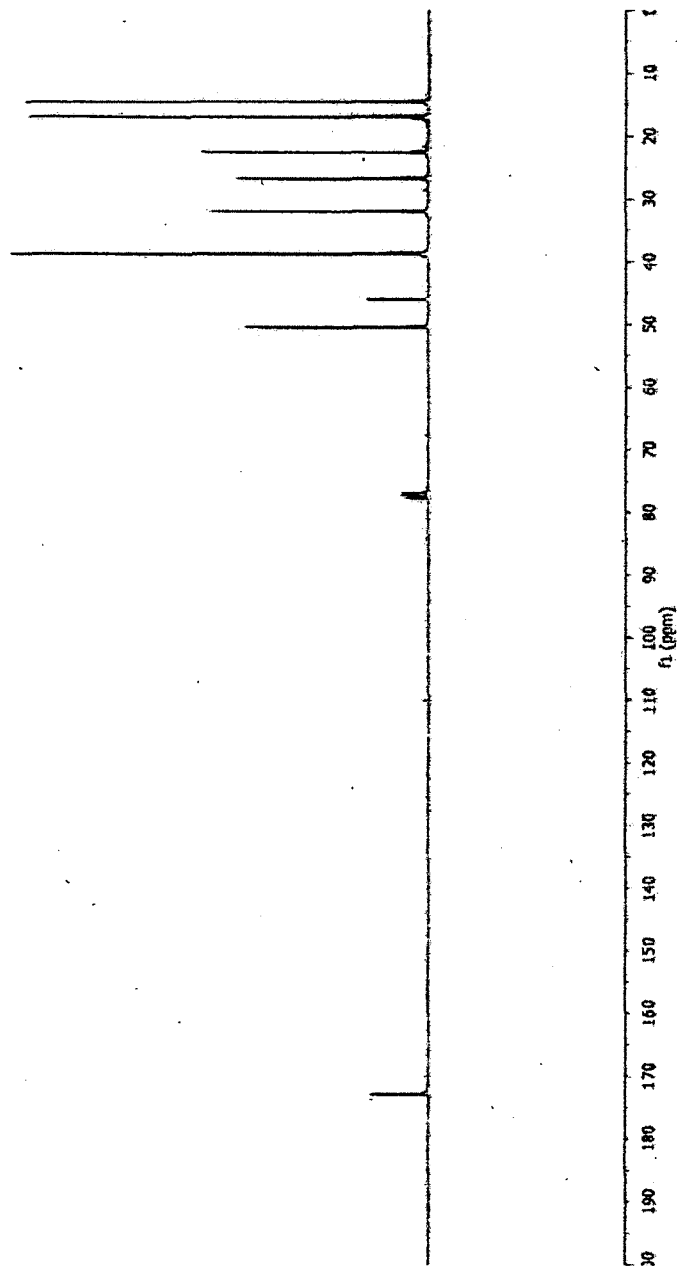


# Hydroxamic acid (341)

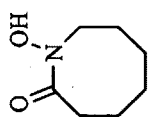


172.94  
161.94  
55.22  
26.75  
22.00  
36.73  
46.02  
50.50

SP7-029-C1  
172.94



# Hydroxamic acid (342)

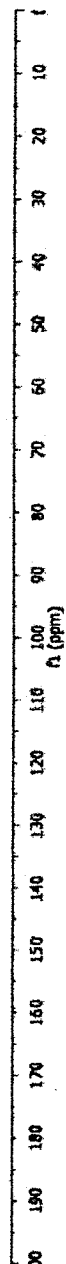
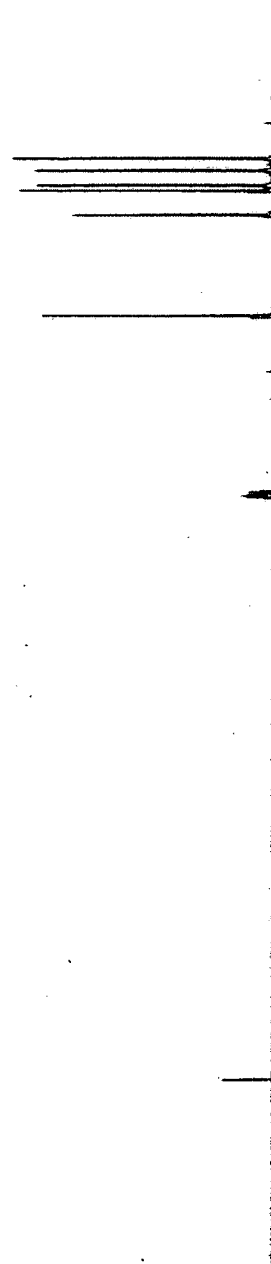


27.73  
28.00  
28.82  
29.52  
29.62

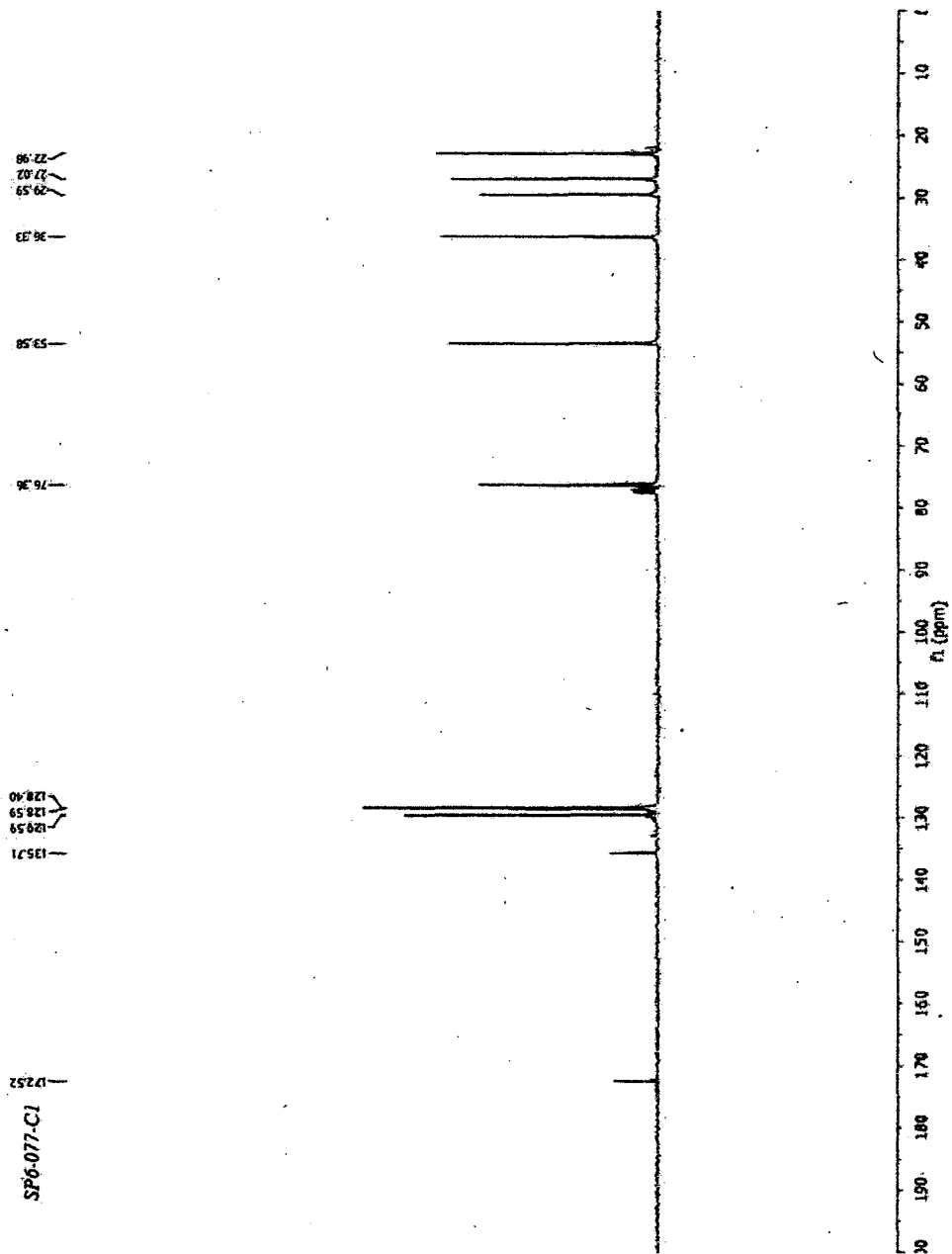
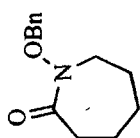
49.89

170.85

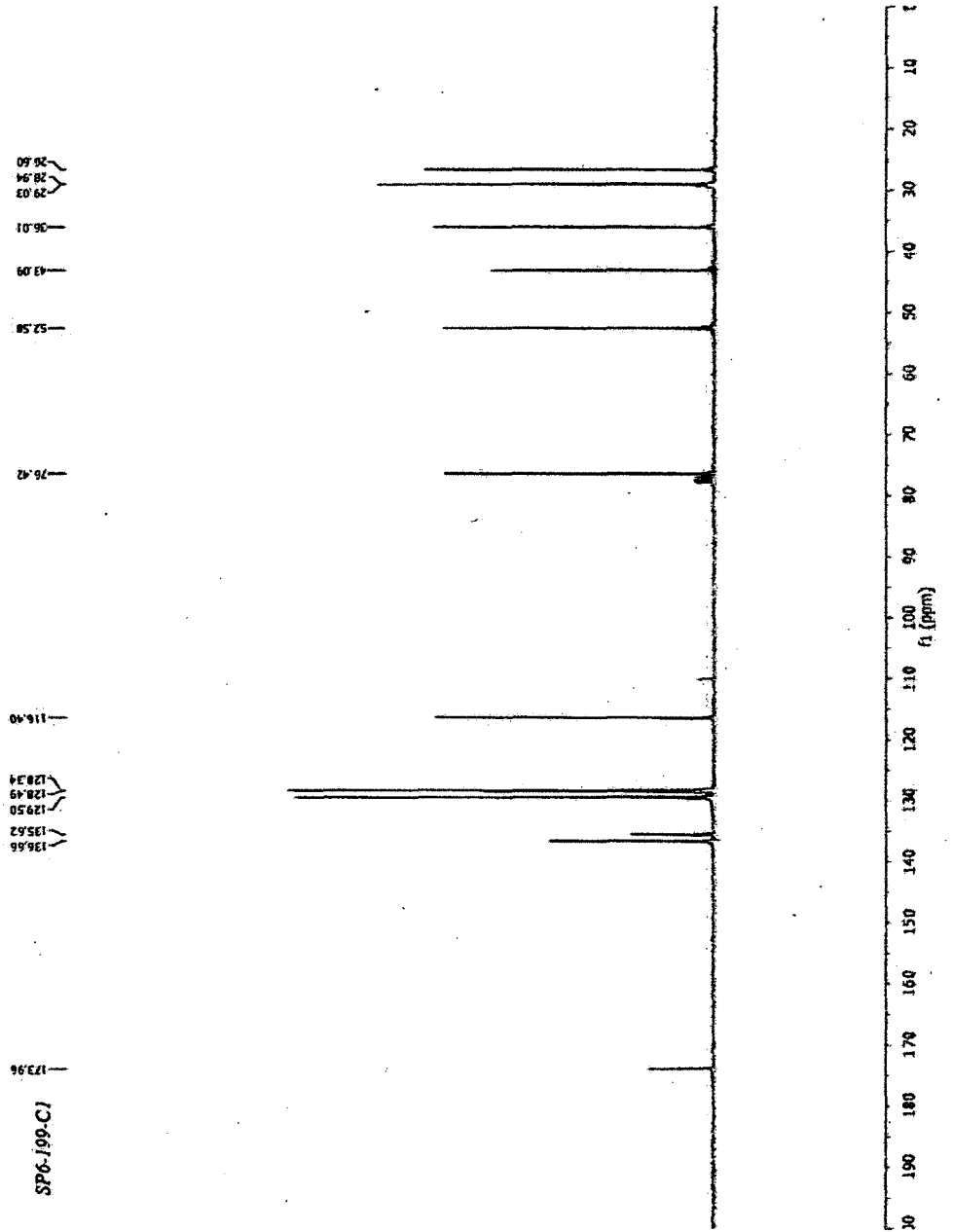
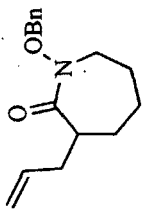
SP6-130-C1



**N-Benzoyloxylactam (345)**

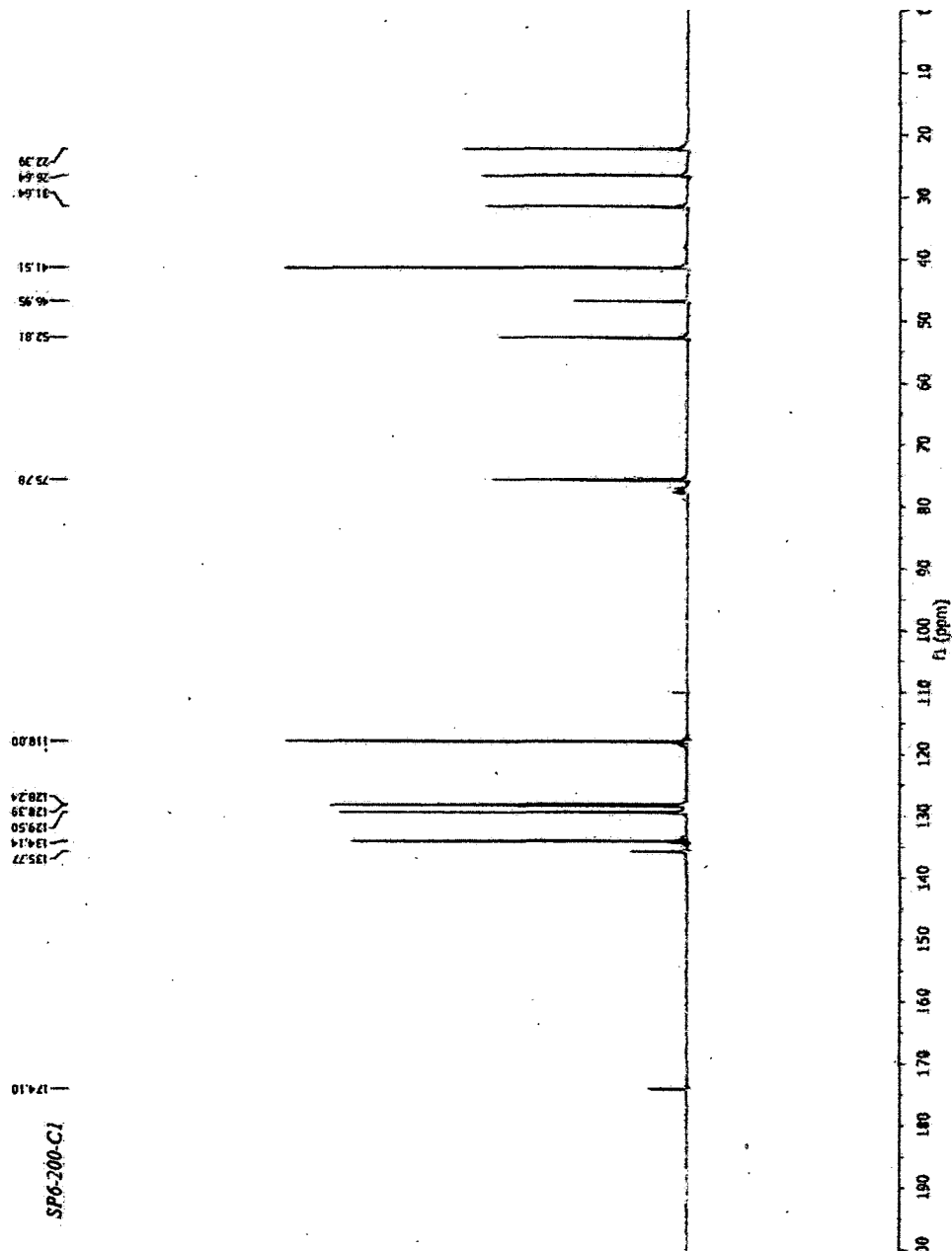
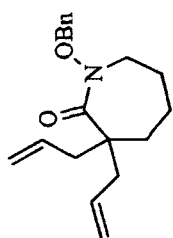


**N-Benzoyloxylactam (350)**

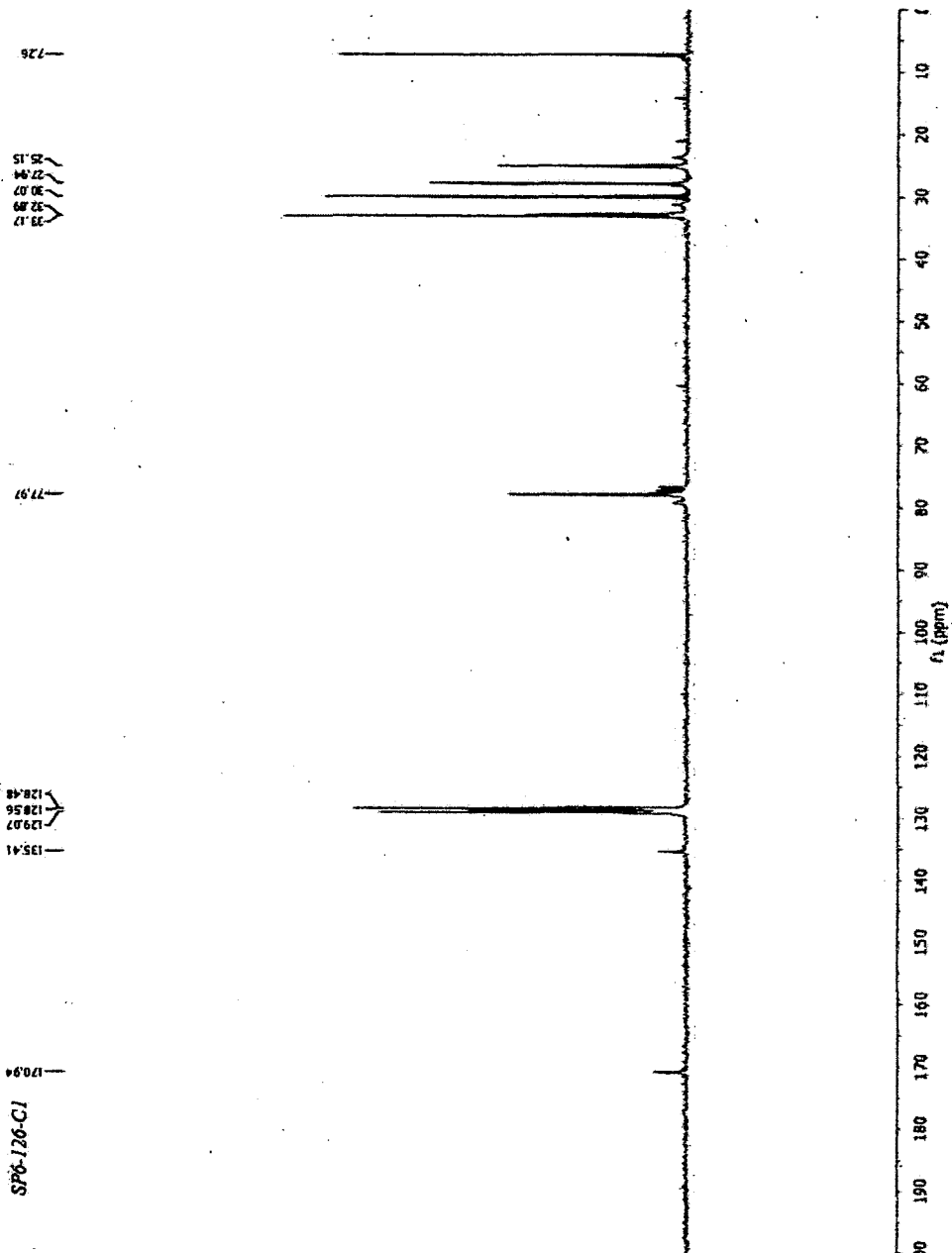




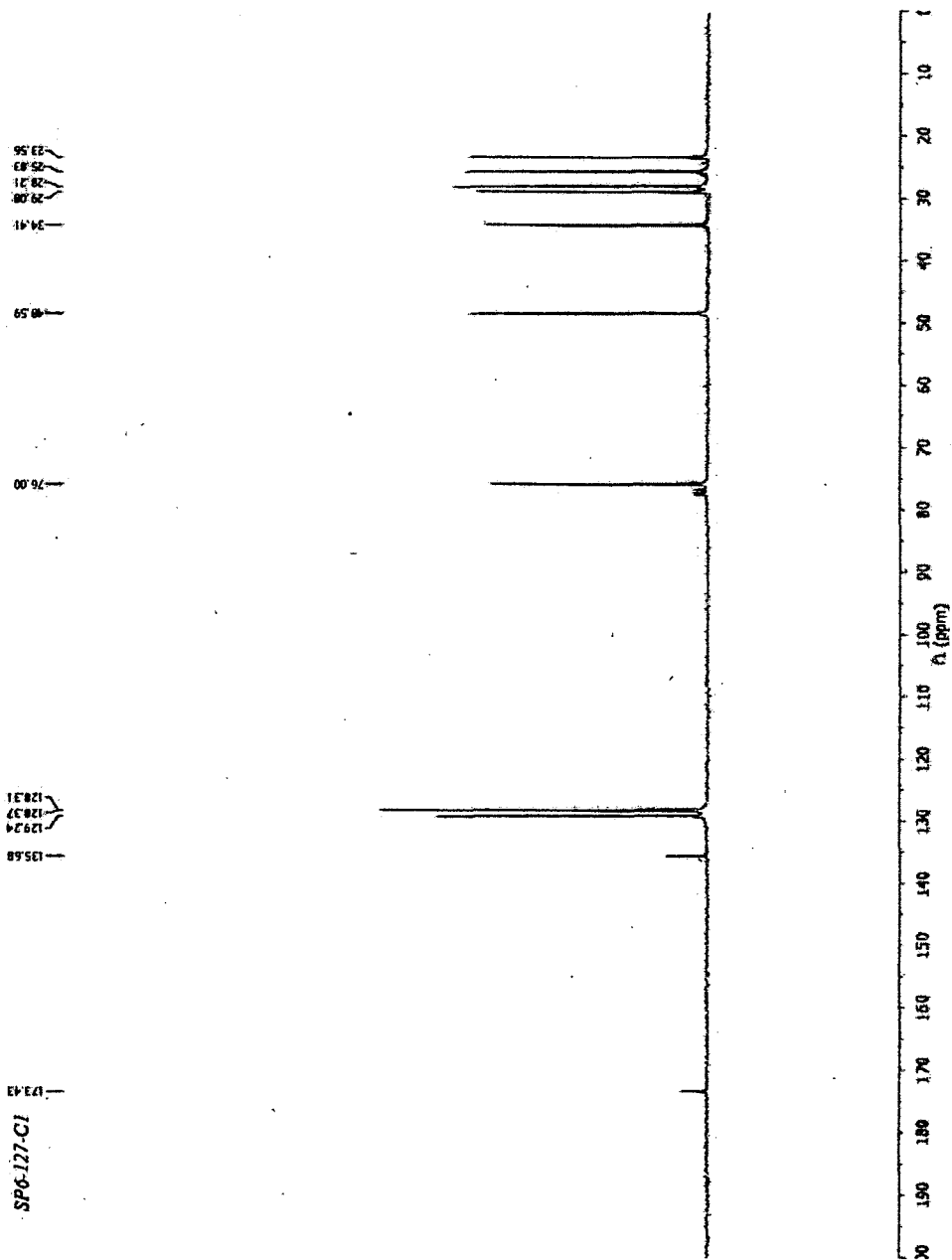
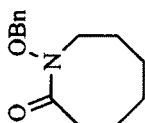
**N-Benzoyloxylactam (351)**



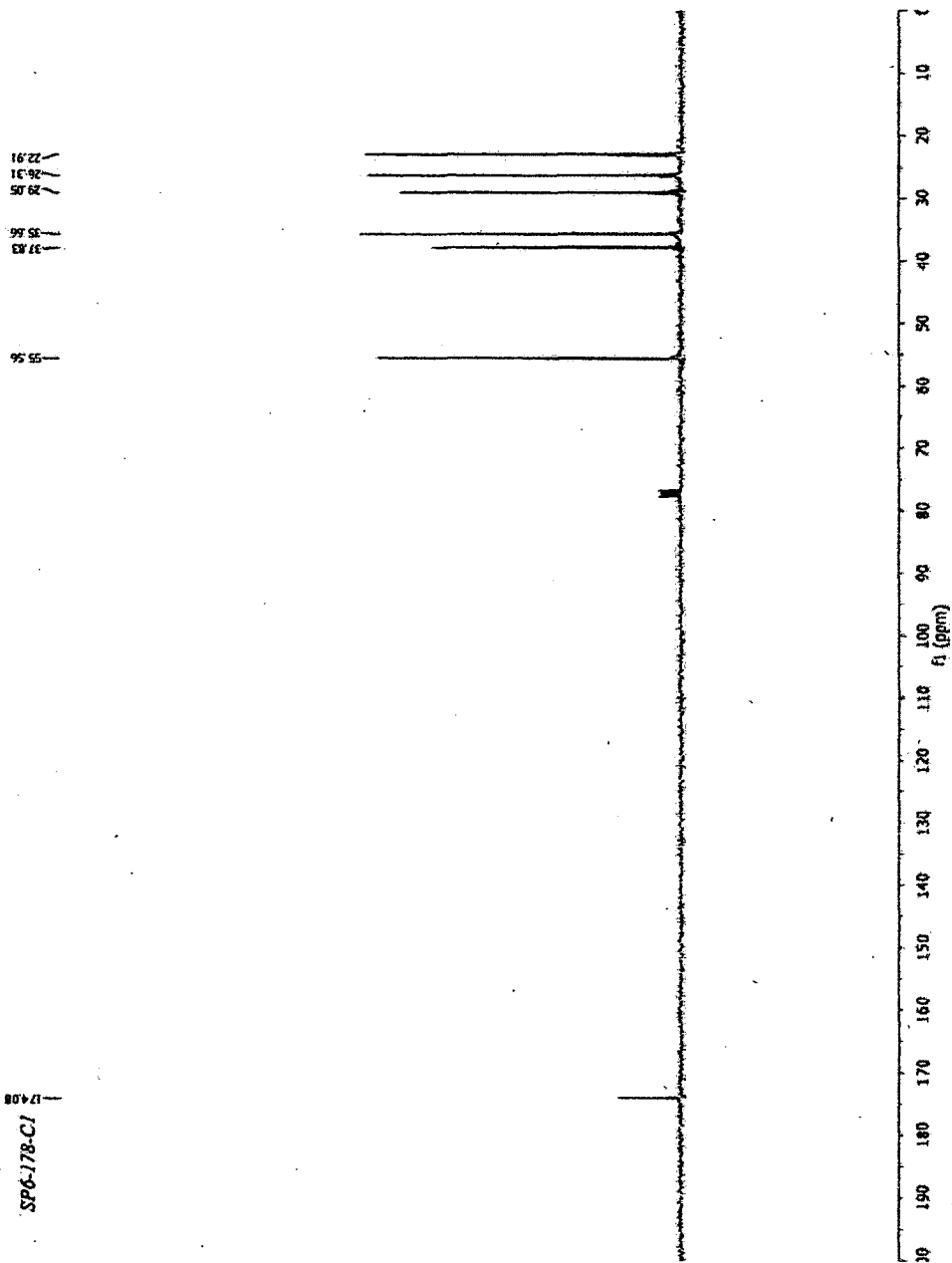
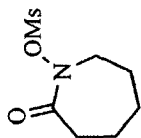
Iodide (355)



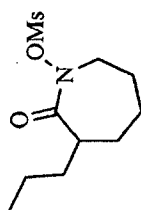
**N-Benzyloxylactam (356)**



**N-Mesyloxylactam (357)**

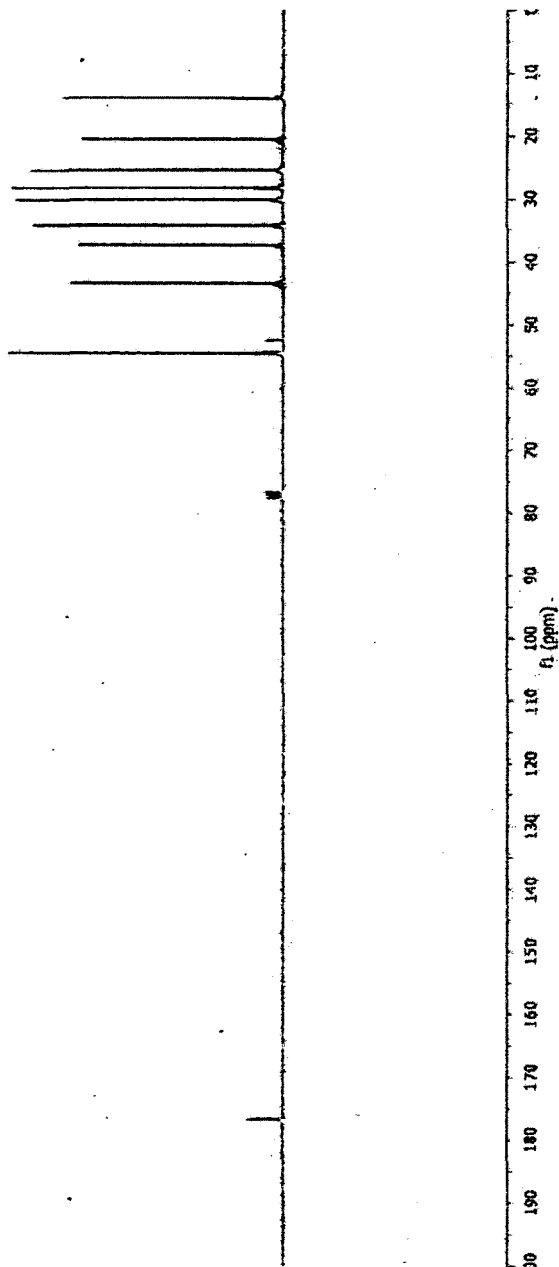


**N-Mesyloxylactam (358)**

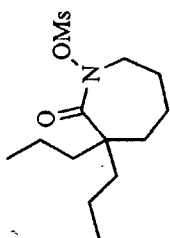


13.98  
30.53  
25.43  
28.26  
30.15  
34.23  
37.38  
43.46  
54.61

SP7-044-C1  
176.70

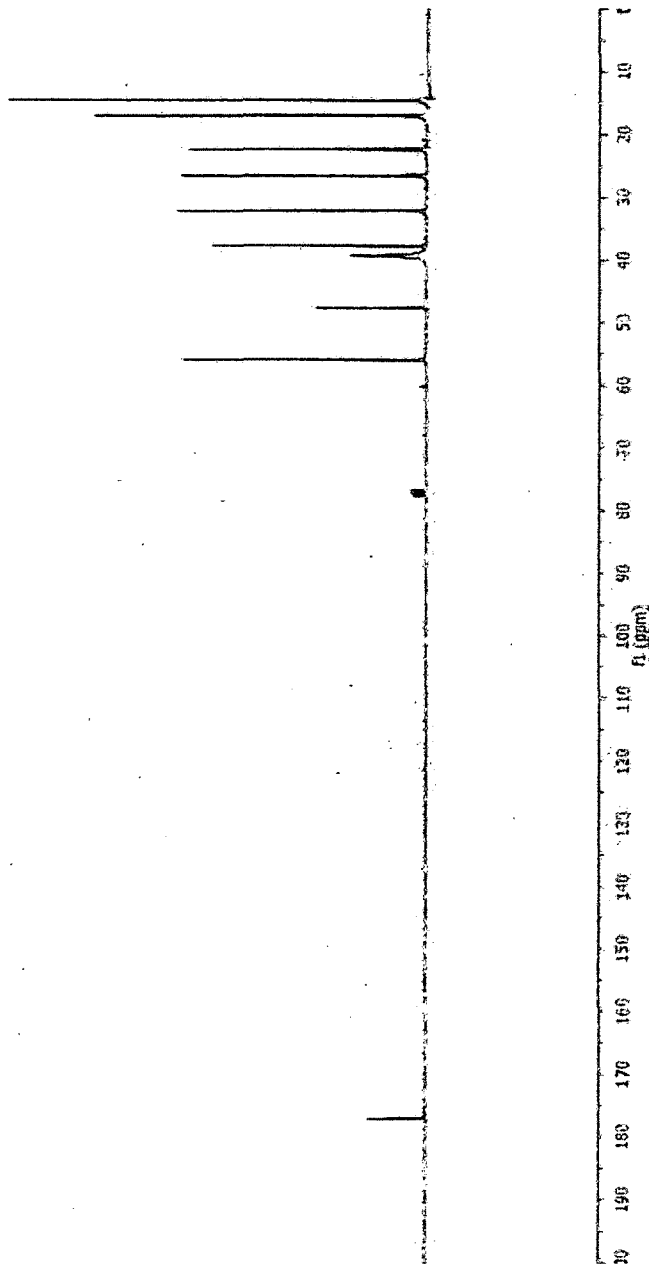


**N-Mesyloxylactam (359)**

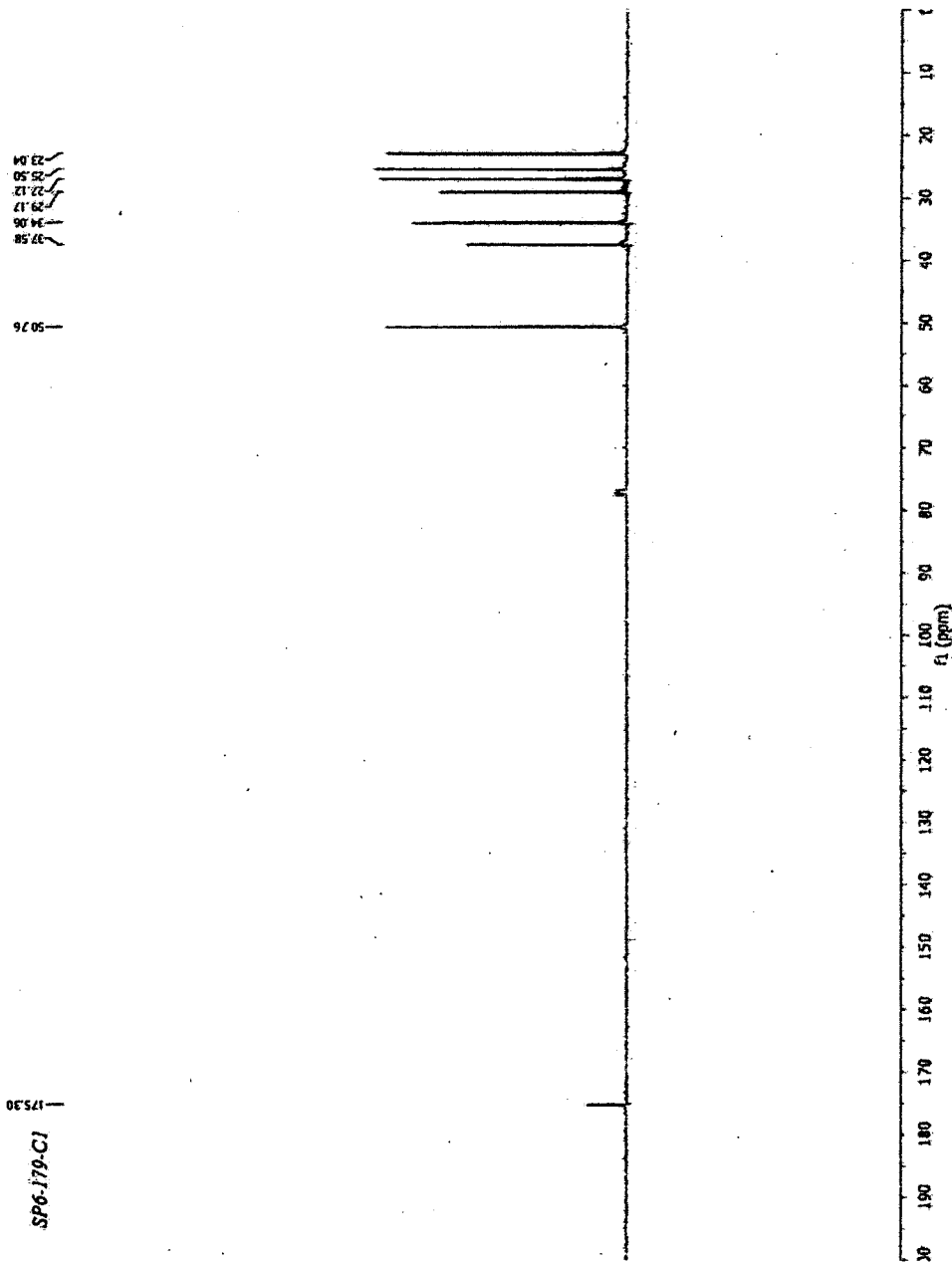
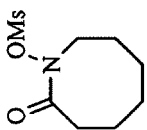


14.56  
16.99  
22.34  
28.56  
32.13  
37.73  
39.28  
47.69  
55.97

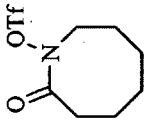
SP7-038-C1  
171.12



**N-Mesyloxylactam (360)**



**N-Trifloxylactam (361)**



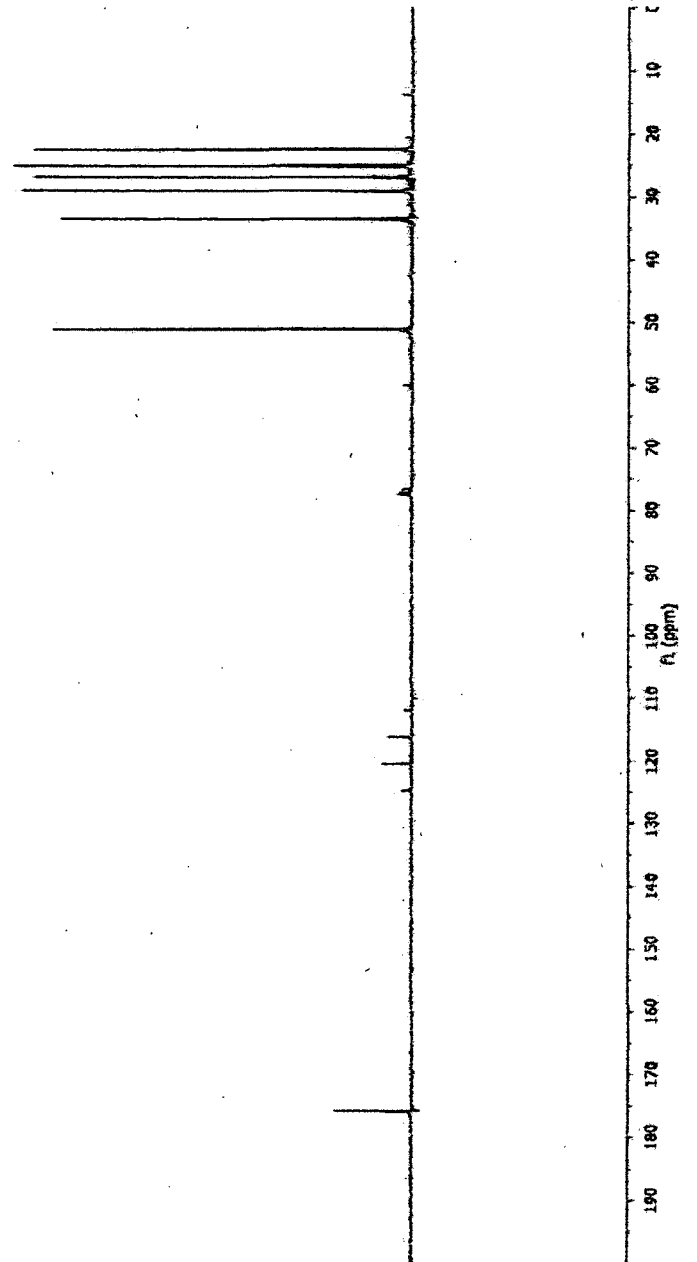
25.22  
25.15  
26.92  
29.00  
31.56

91.15

111.93  
111.91  
120.45  
124.21

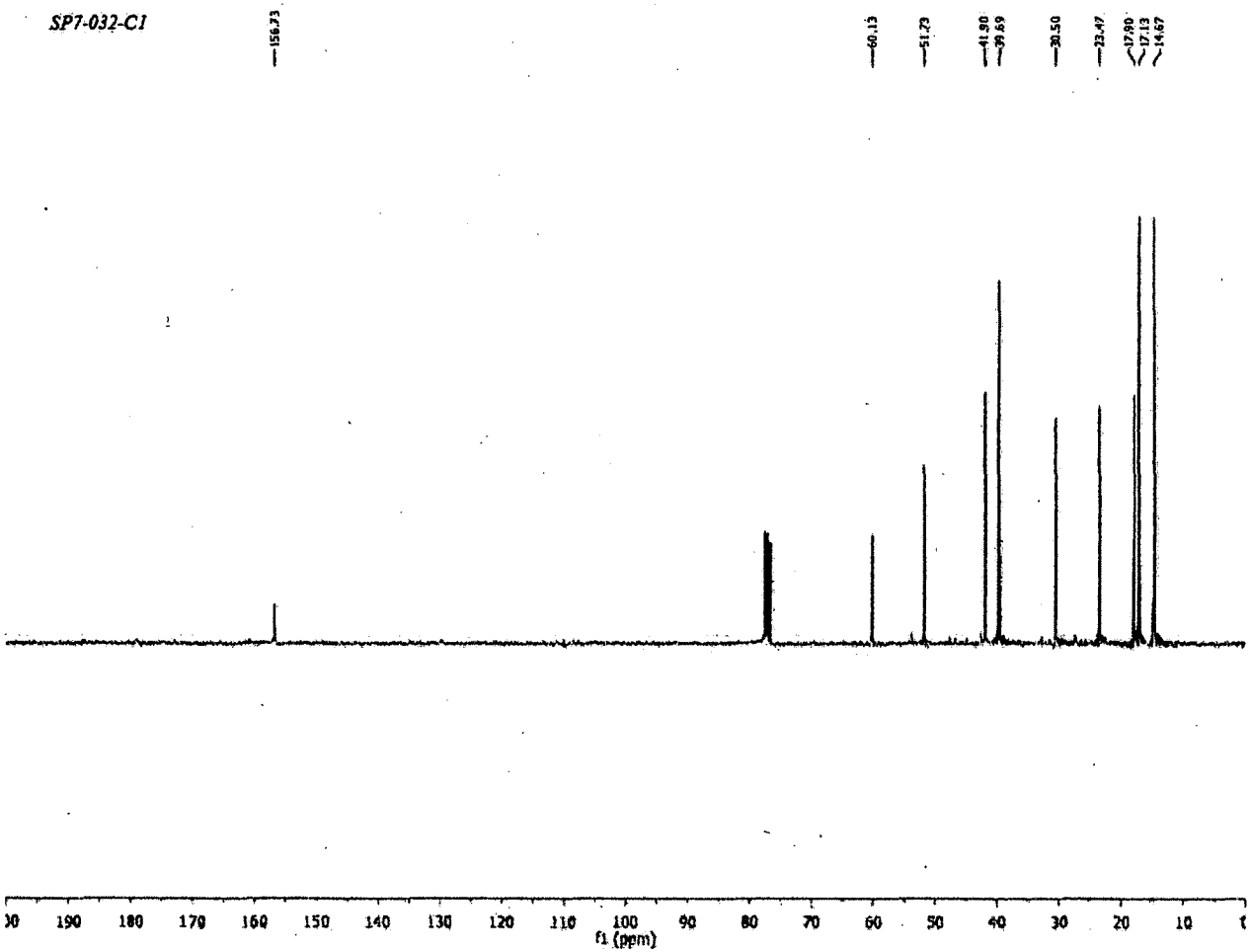
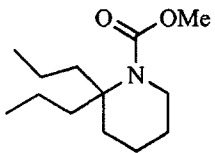
175.83

SP6-141-C1

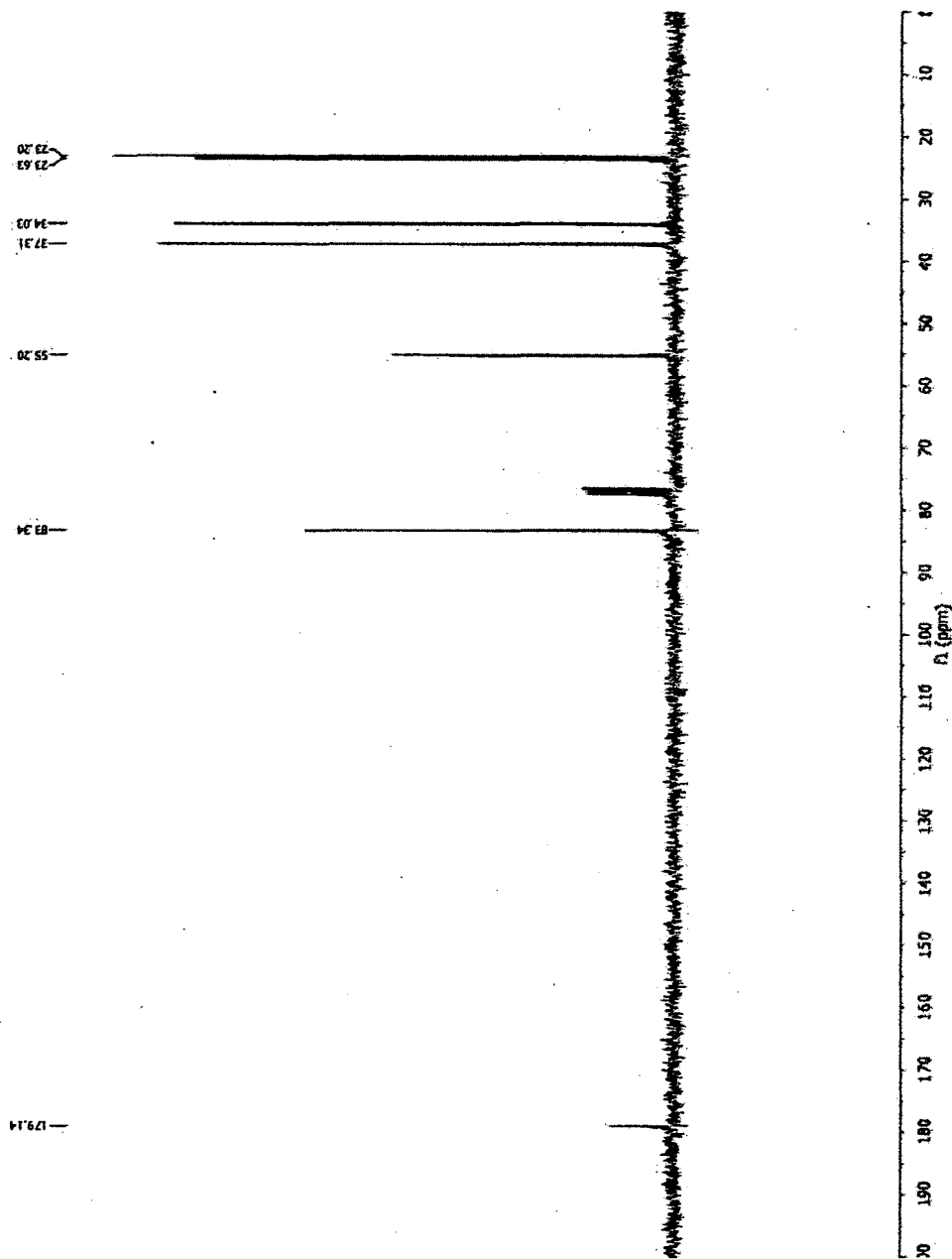
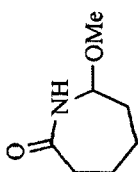




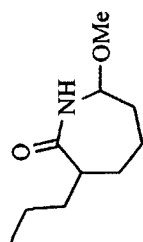
Carbamate (364)



Lactam (366)

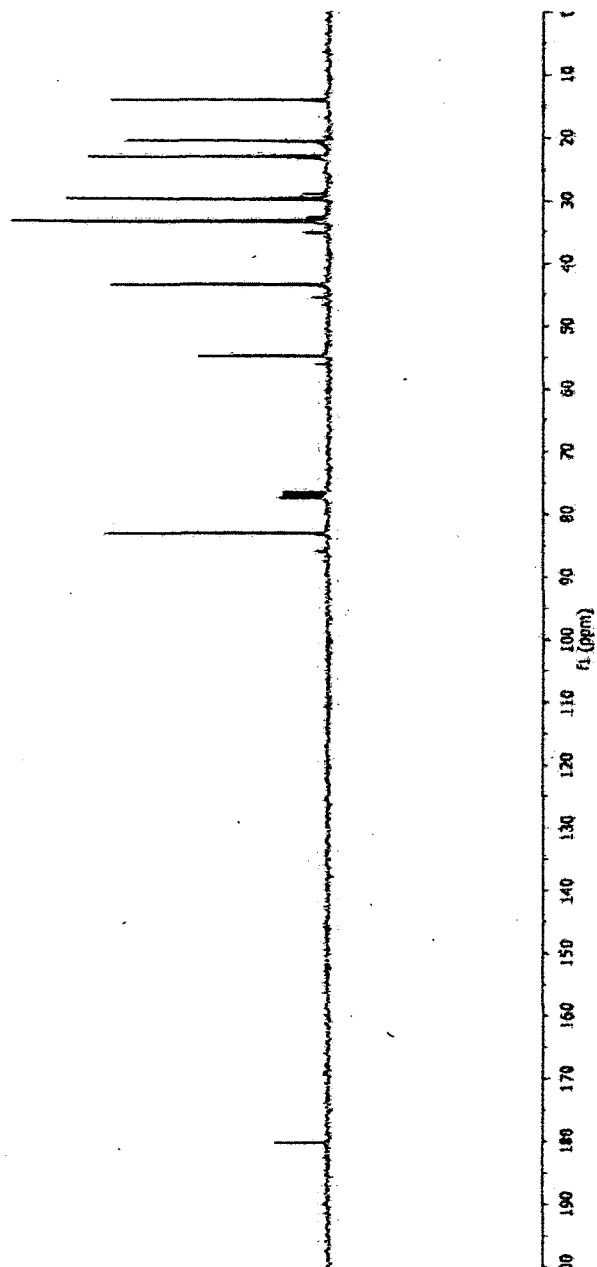


Lactam (367)

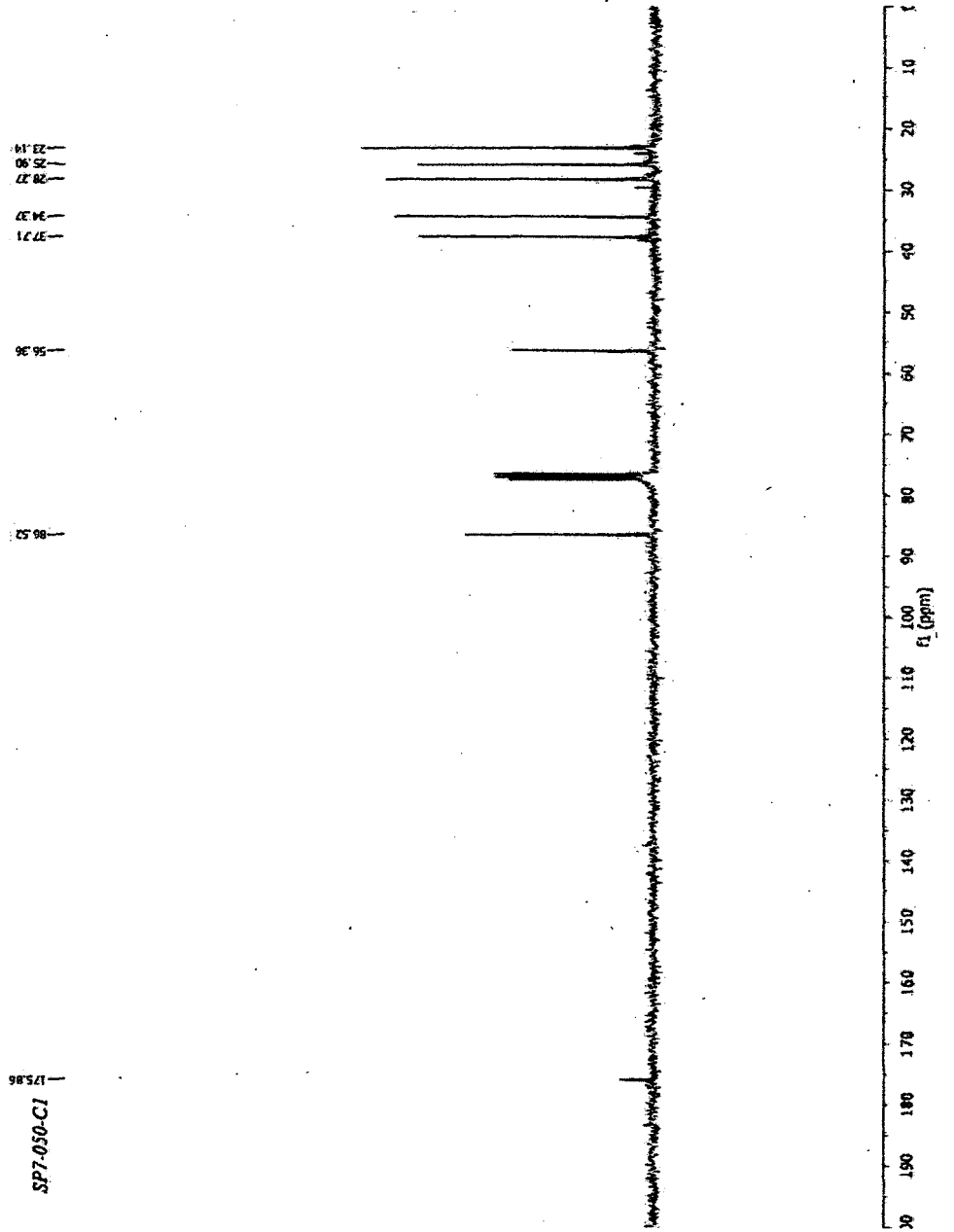
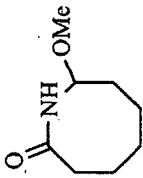


81.14  
54.89  
66.63  
69.66  
27.02  
11.62  
11.14

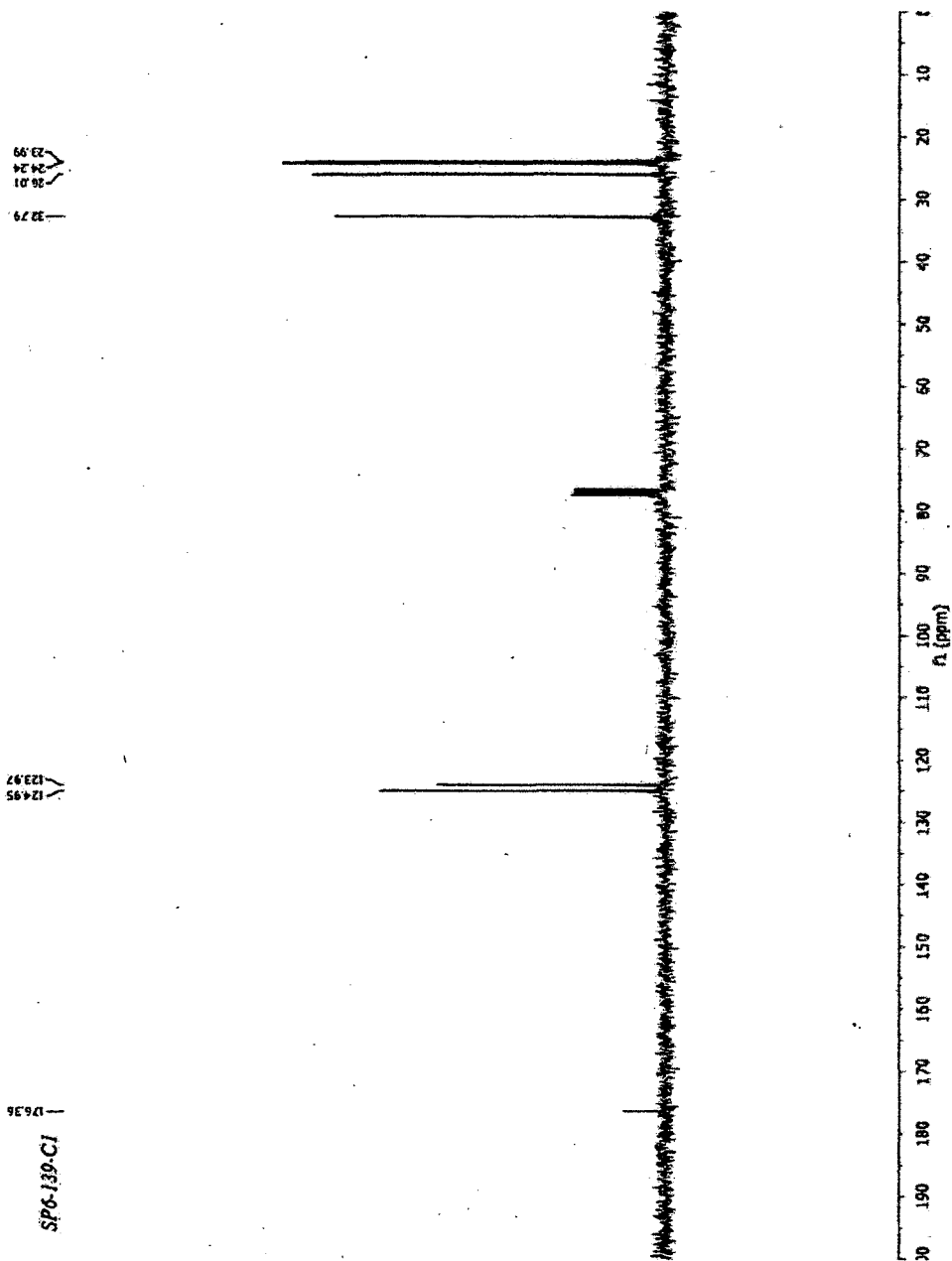
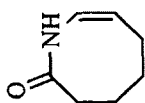
SP7-031-CJ  
18026



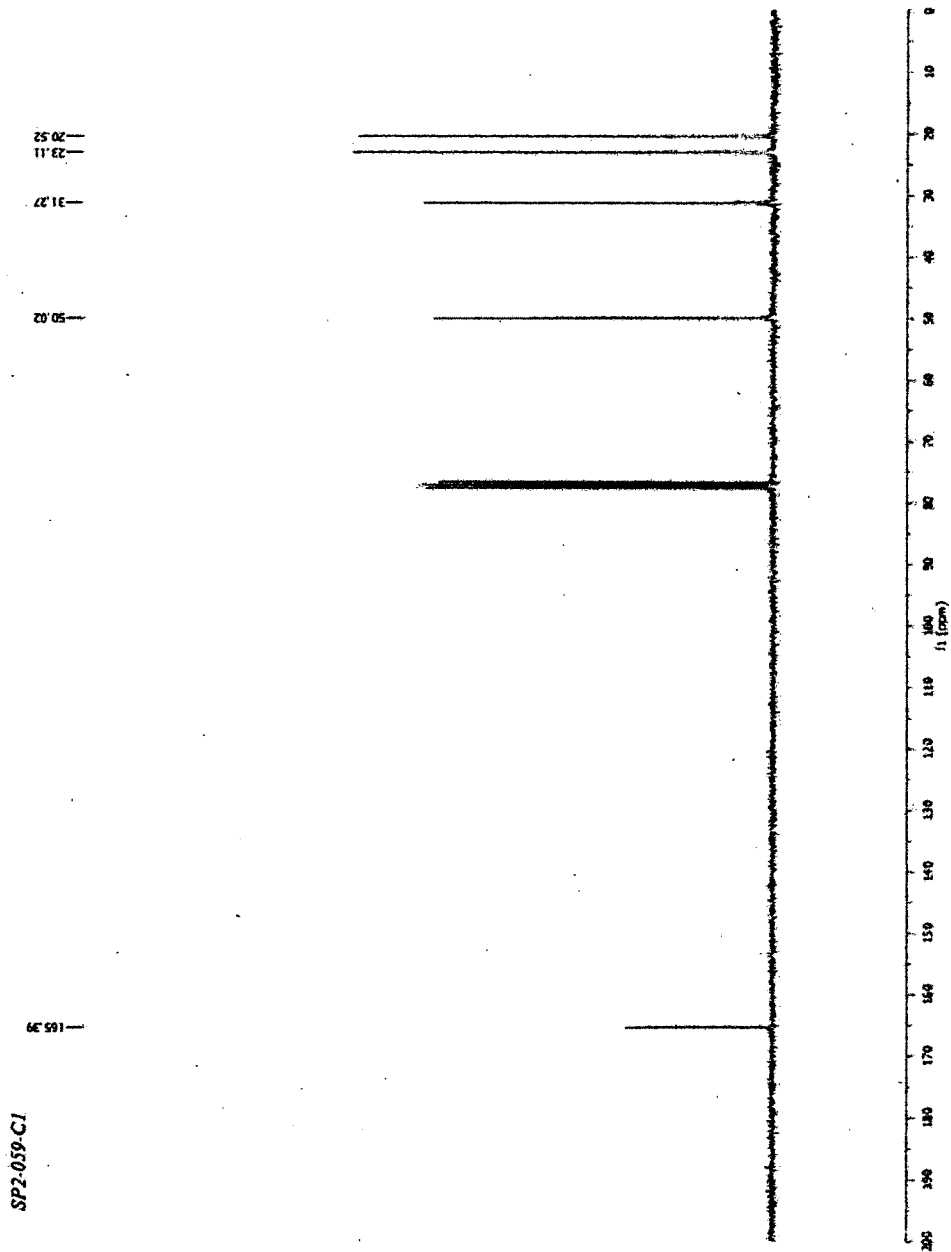
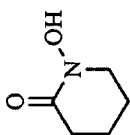
Lactam (369)



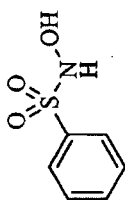
Enamide (370)



Hydroxamic acid (378)

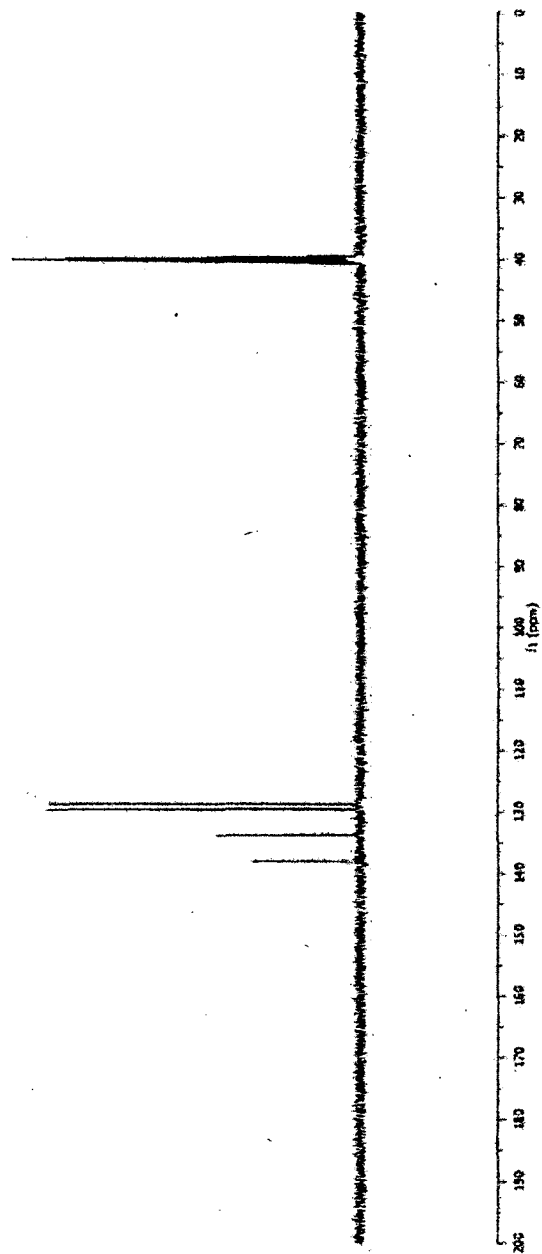


Piloty's acid (453)

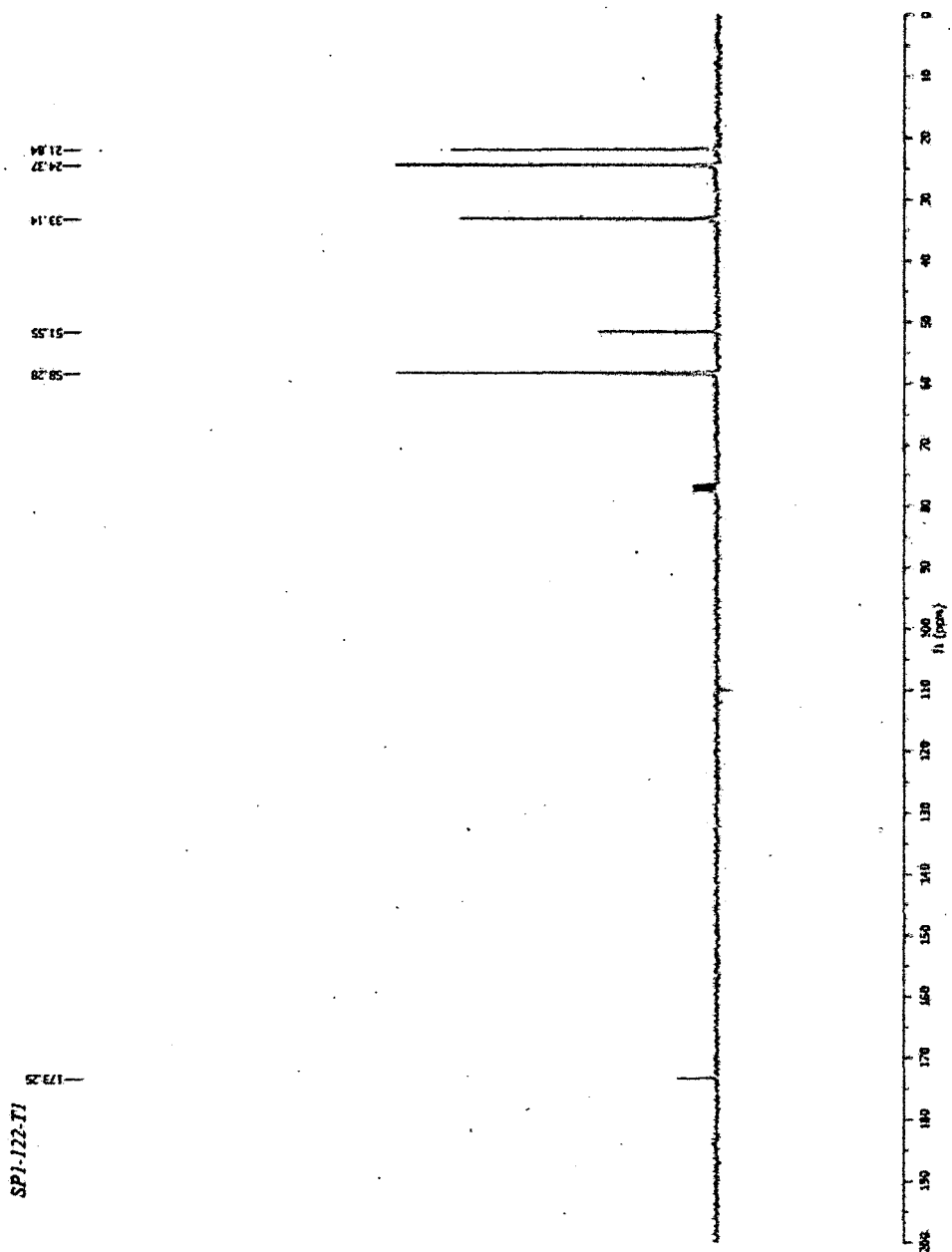


97.821  
69.621  
59.621  
16.821

SP3-036-C1

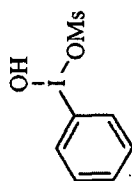


Nitroso (486)





# Hypervalent iodine (492)

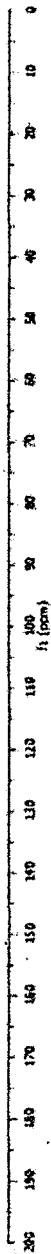
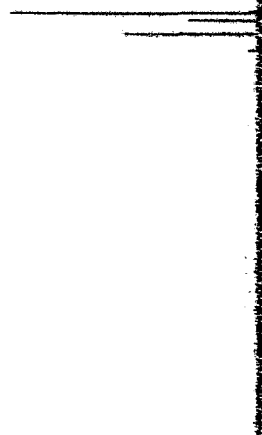
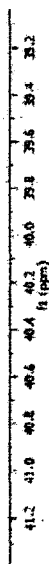
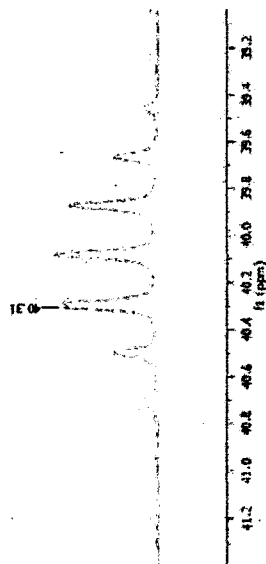


SP2-041-H1

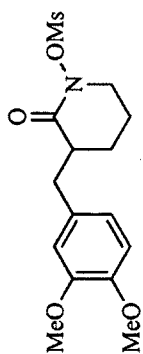
160  
157  
155  
153  
151  
149

160

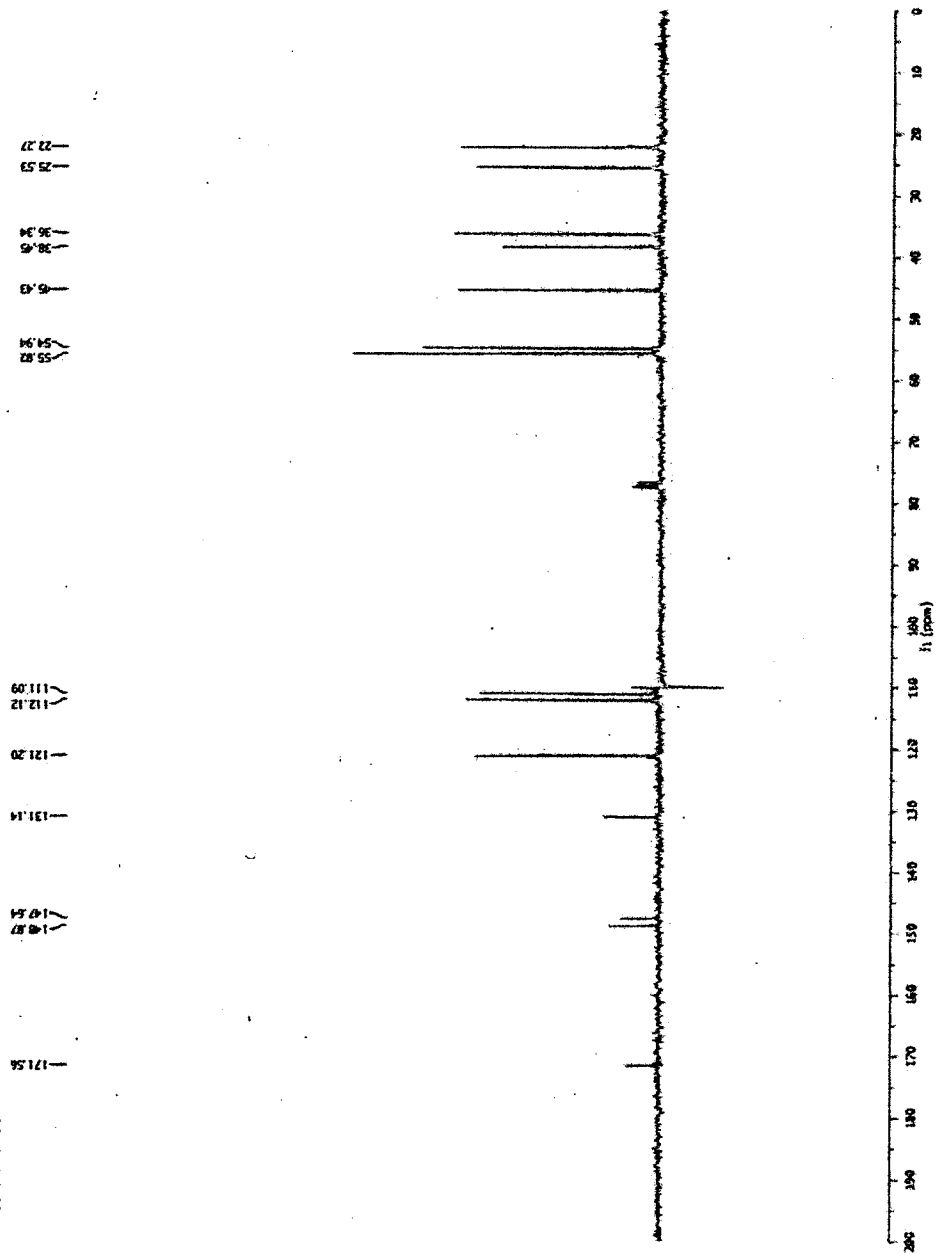
160



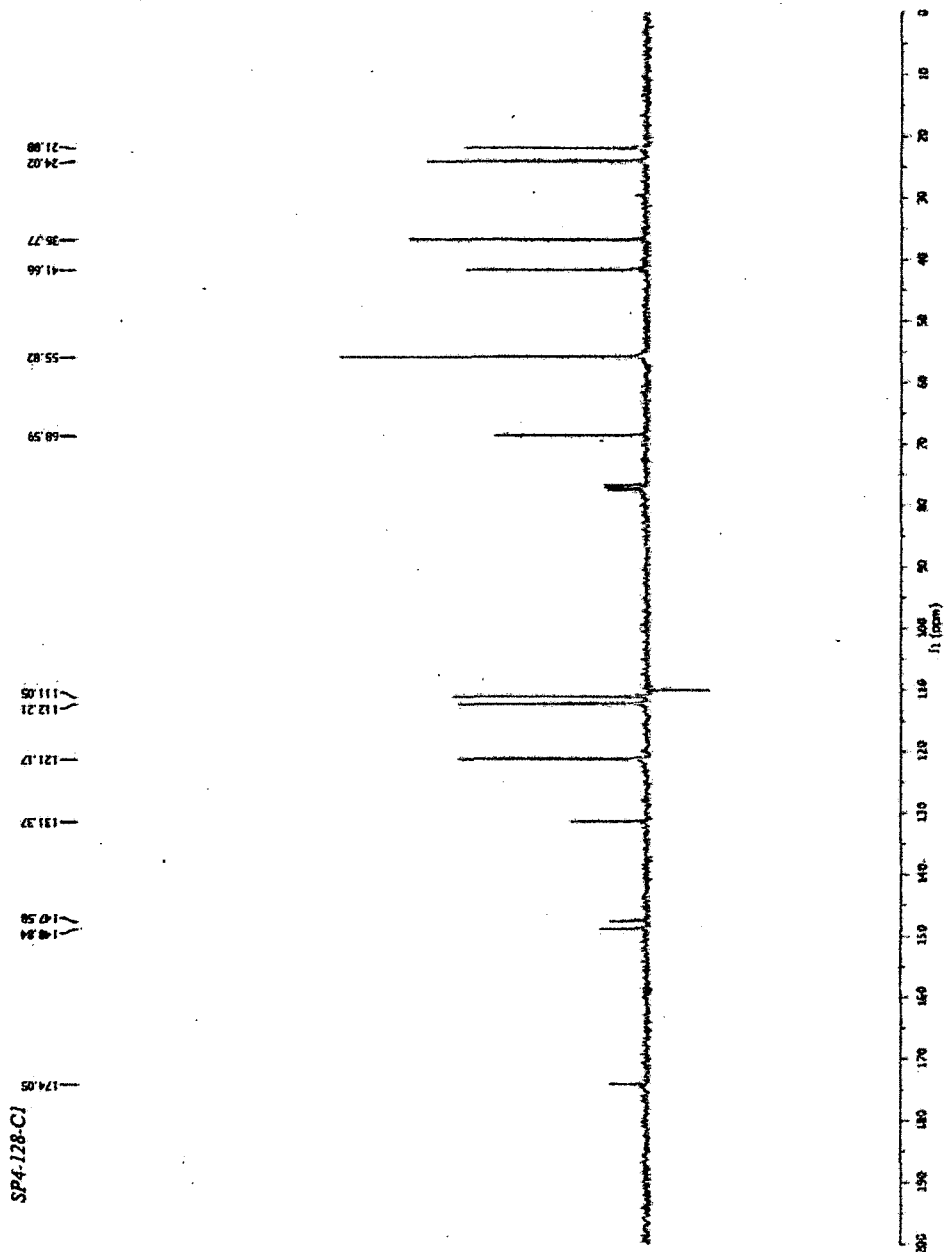
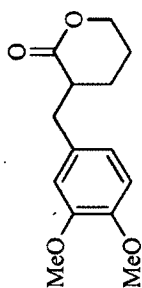
**N-Mesyloxylactam (554)**



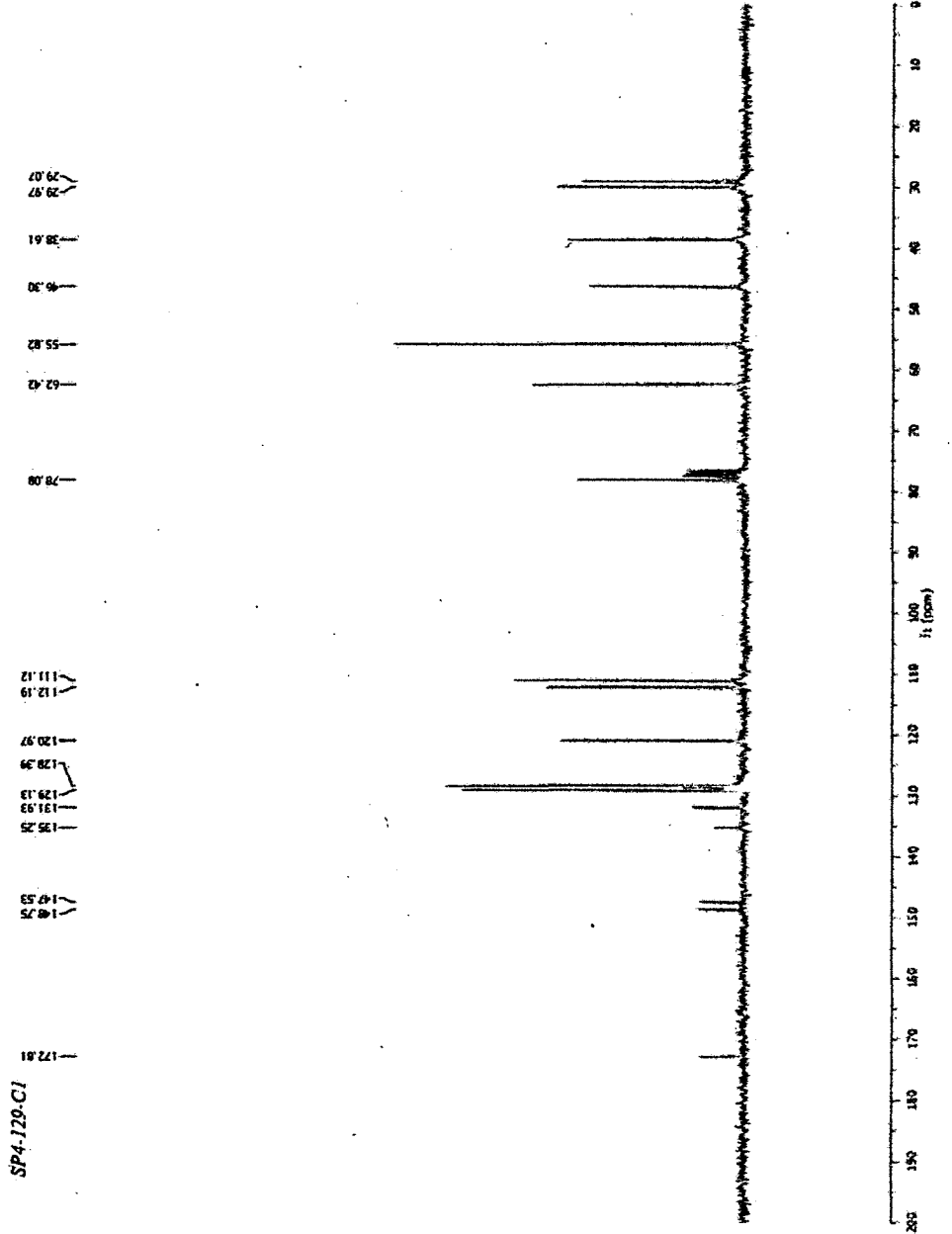
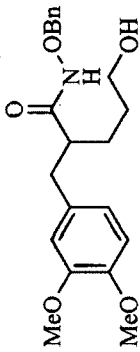
SP4-133-CJ



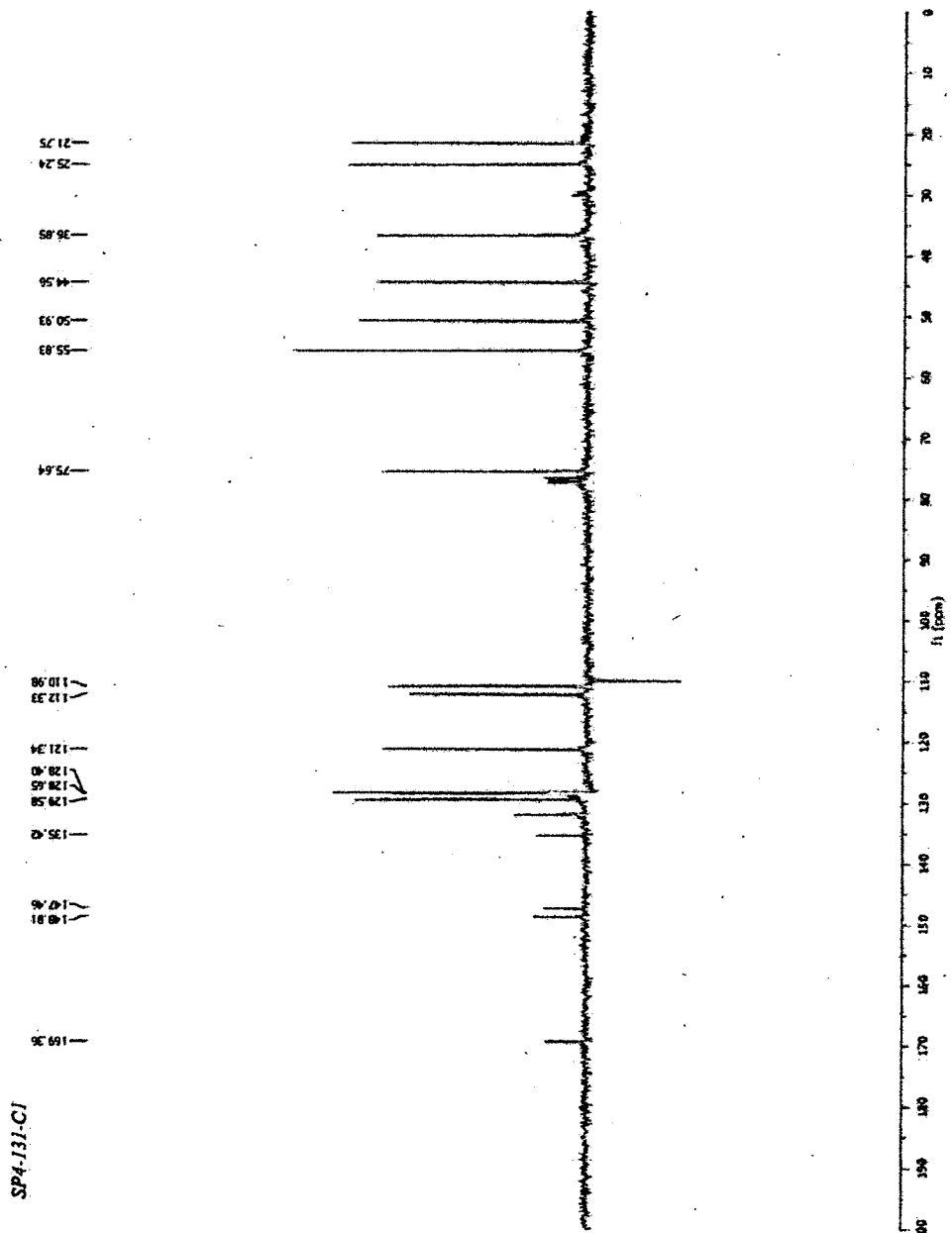
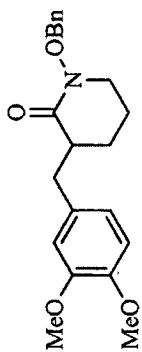
Lactone (558)



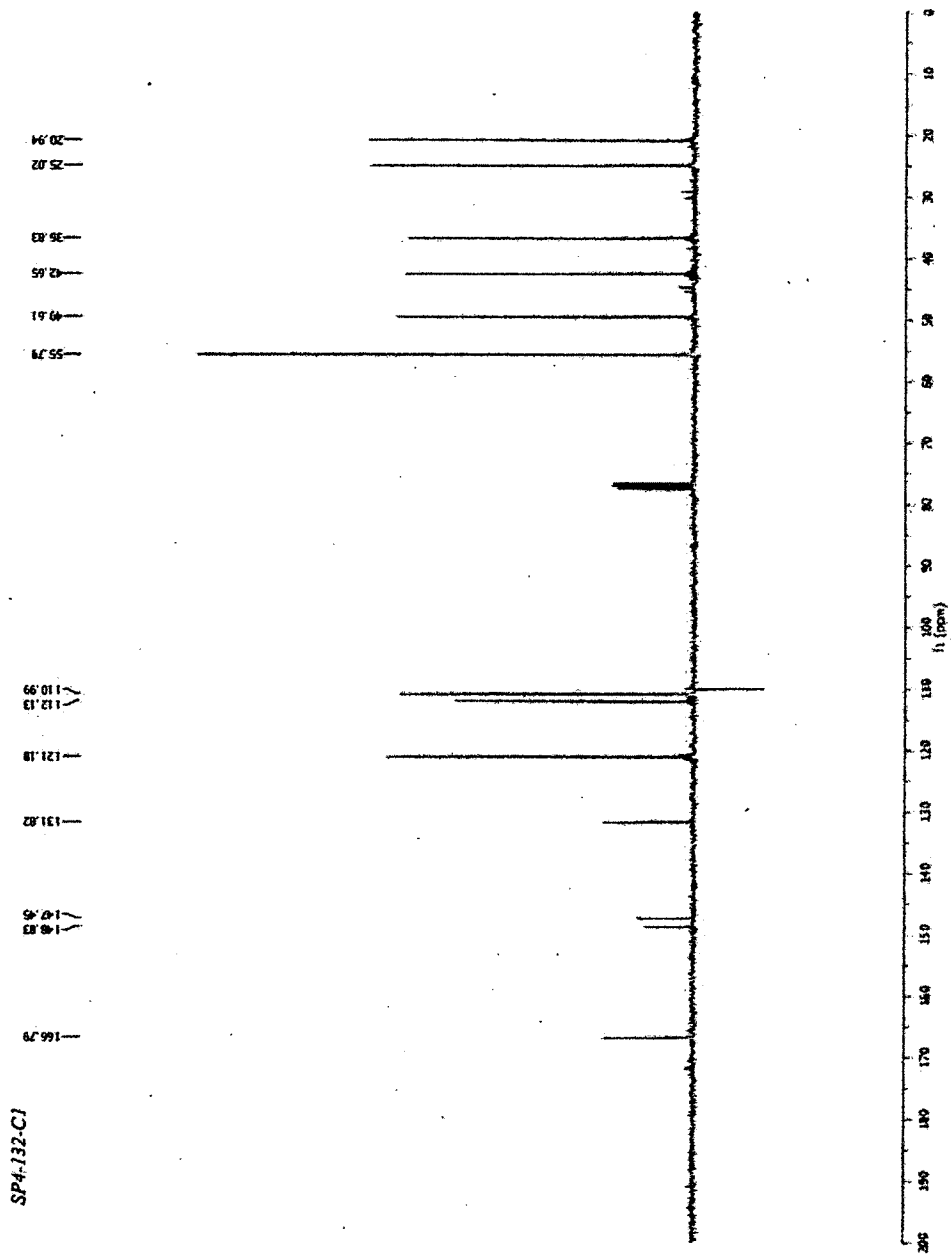
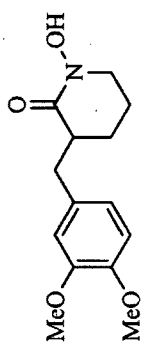
Alcohol (559)



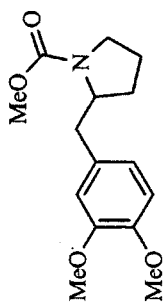
# N-Benzyloxylactam (560)



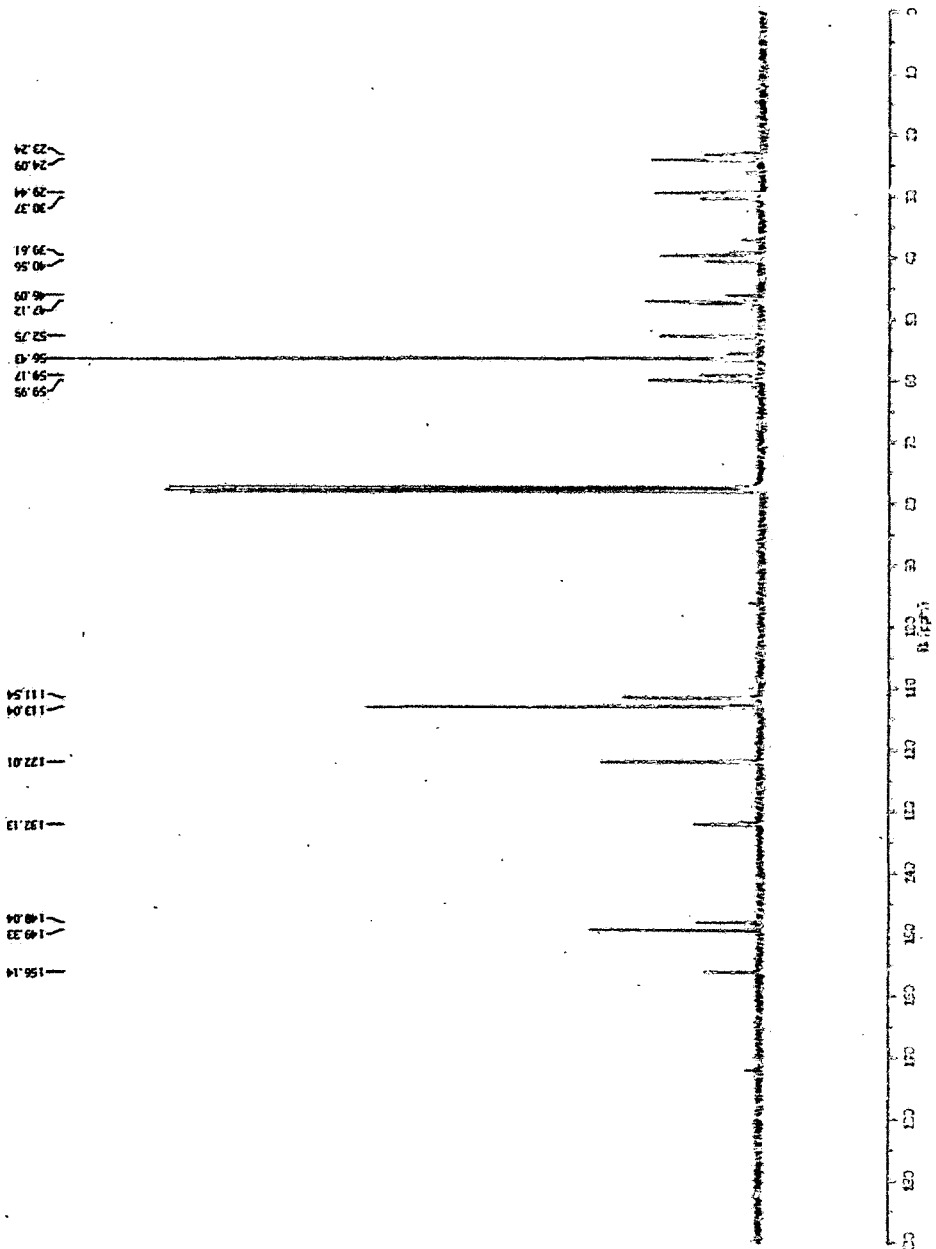
# Hydroxamic acid (561)



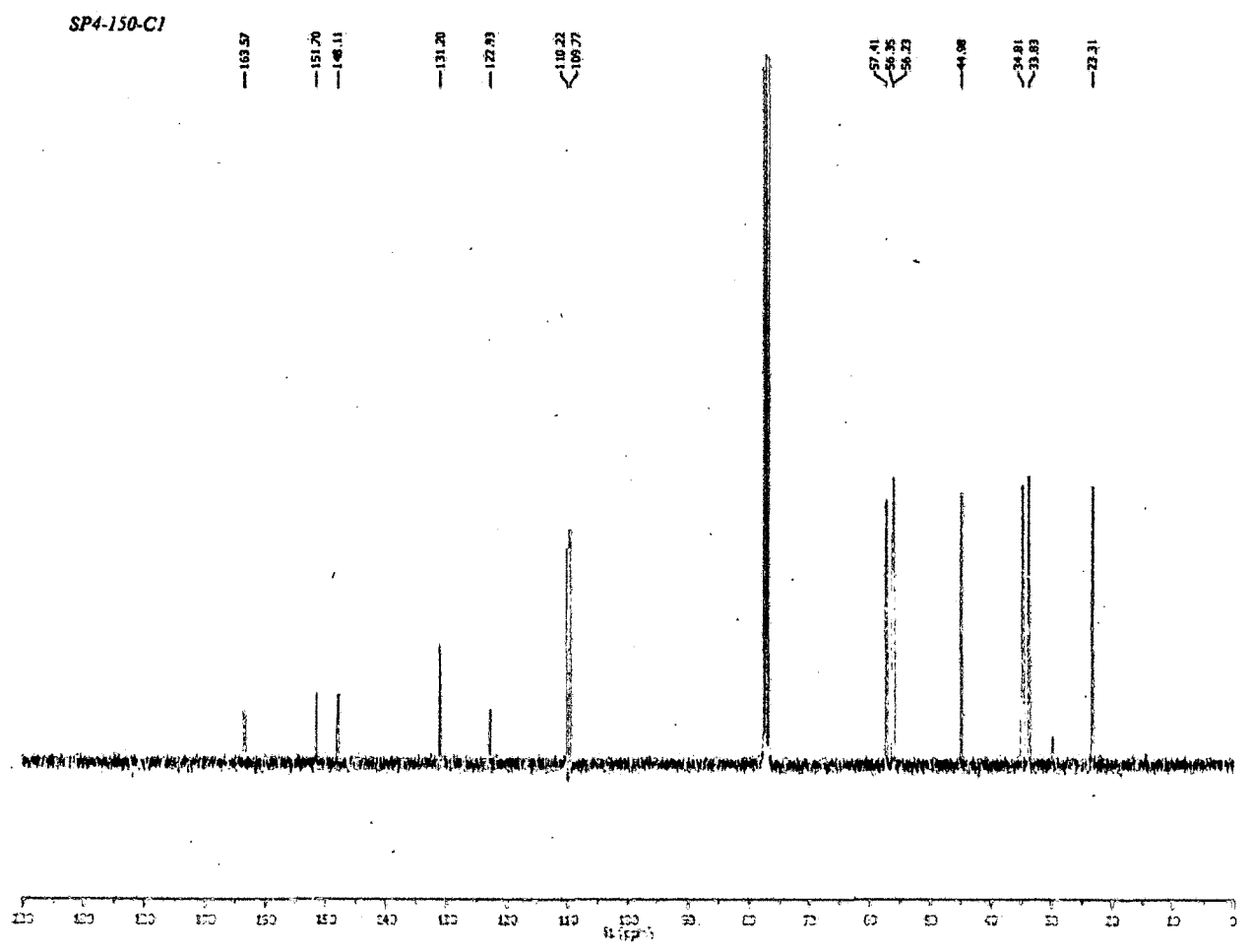
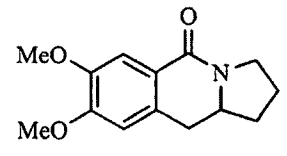
# Carbamate (562)



SP4-149-C1

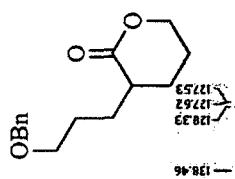


Lactam (563)





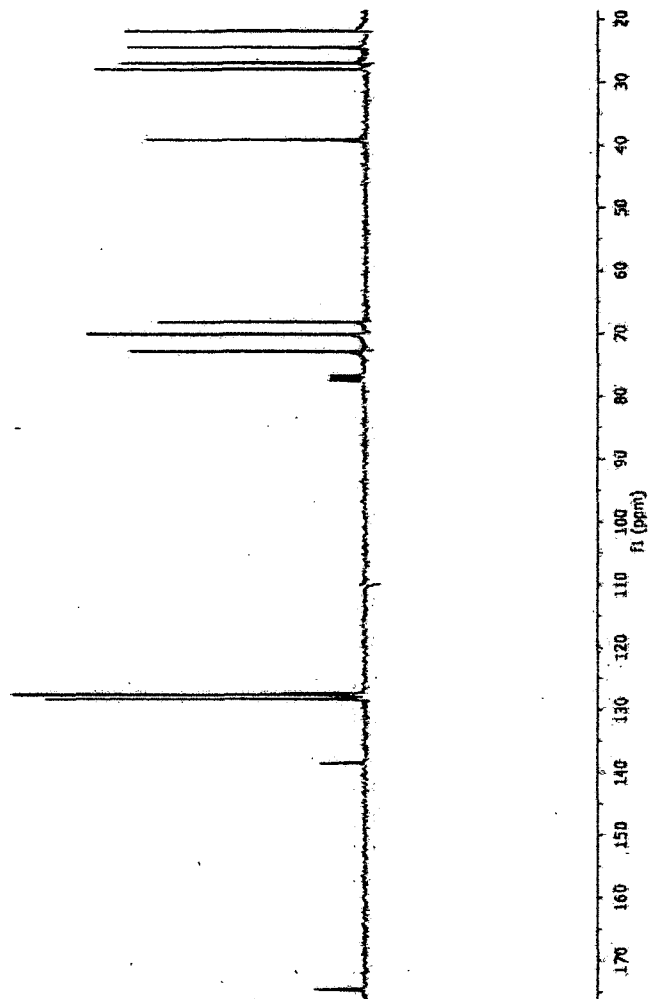
# Lactone (571)



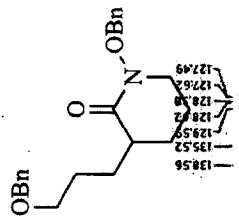
21.94  
24.55  
27.03  
28.02  
31.24

68.20  
70.14  
72.89

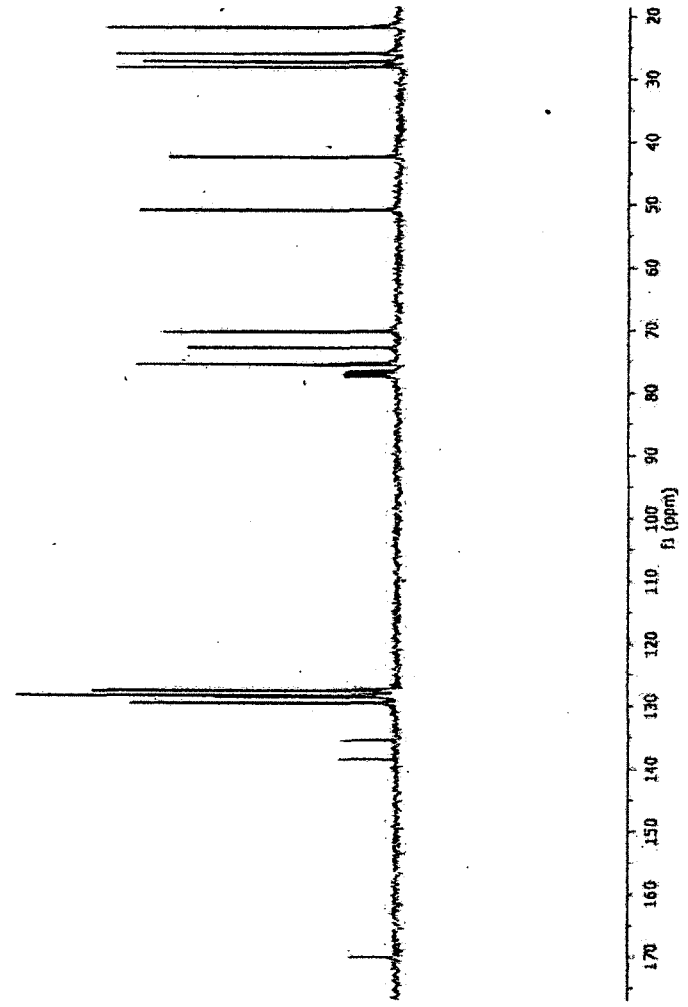
174.57



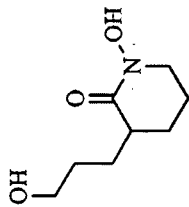
**N-Benzoyloxylactam (573)**



- 28.18
- 27.35
- 26.09
- 21.90
- 50.92
- 42.48
- 70.36
- 72.90
- 75.58



Hydroxamic acid (574)



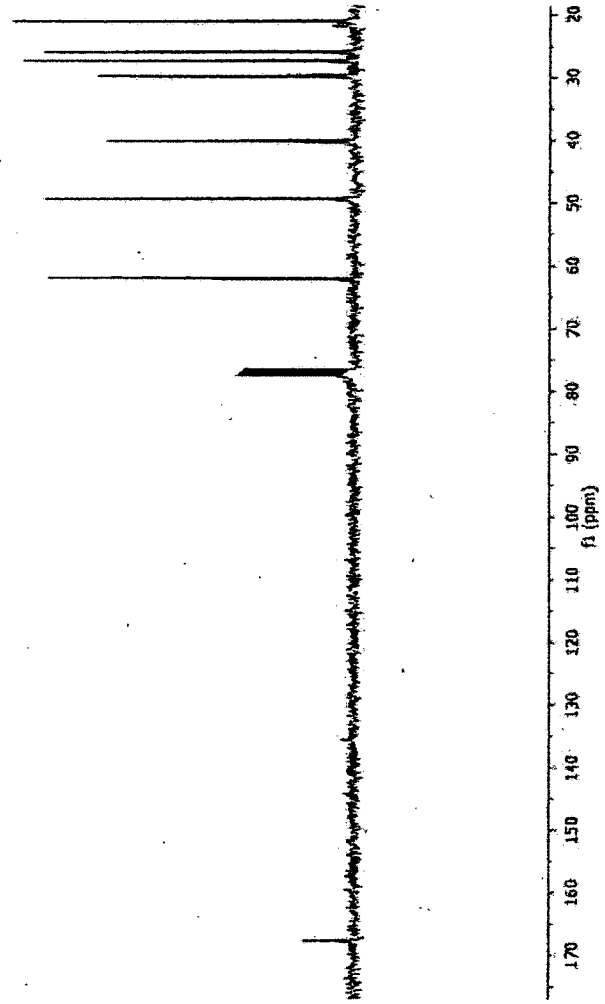
121.12  
76.04  
72.44  
69.88

61.08

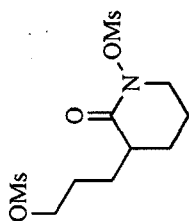
45.37

29.06

167.69

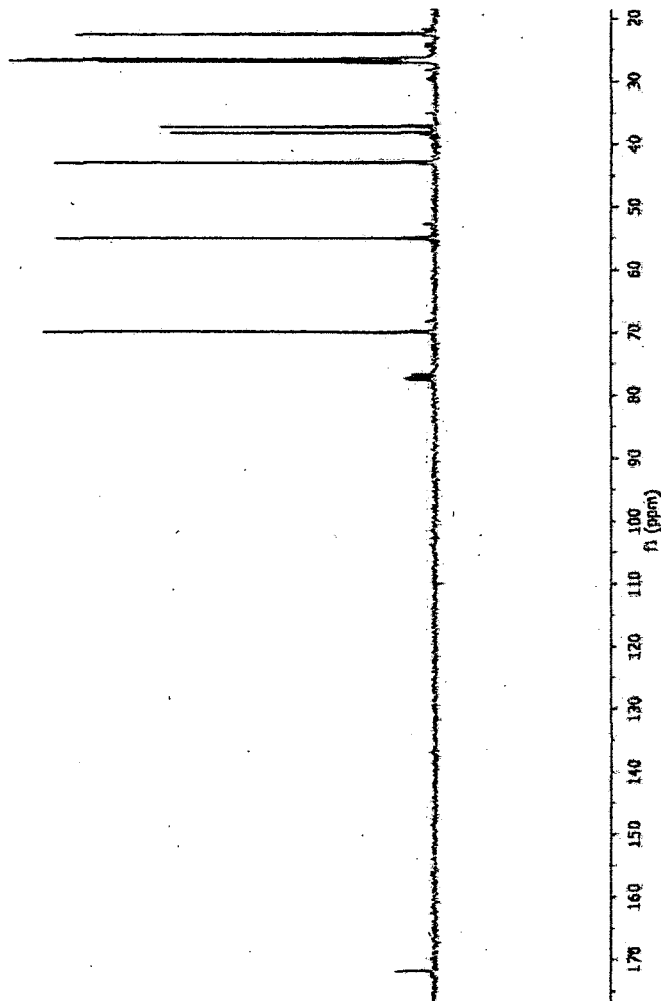


**N-Mesyloxylactam (575)**

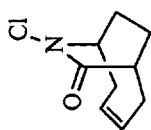


12.57  
26.50  
26.69  
26.92  
37.24  
42.97  
54.95  
68.88

171.87



# N-Chlorolactam (633)



24.25  
25.85

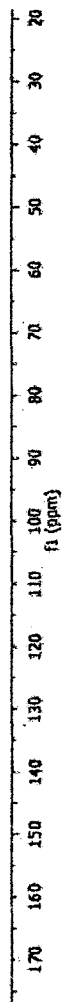
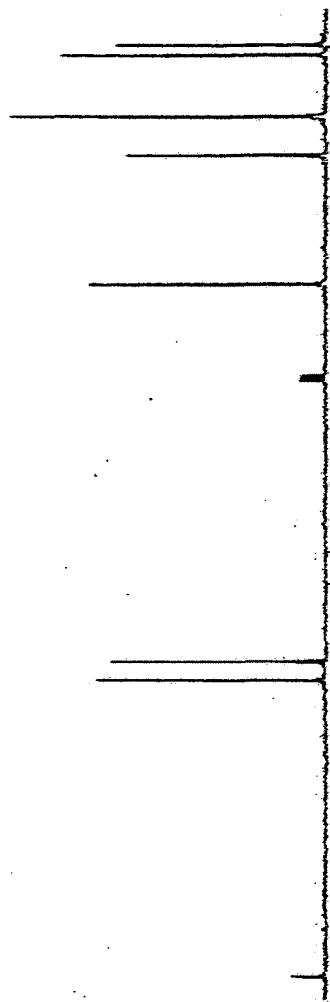
35.54  
35.59

41.75

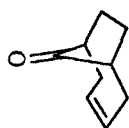
62.31

122.45  
125.40

172.71



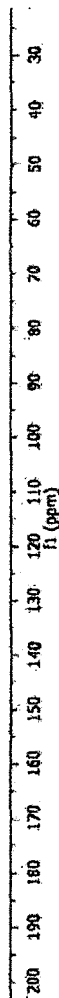
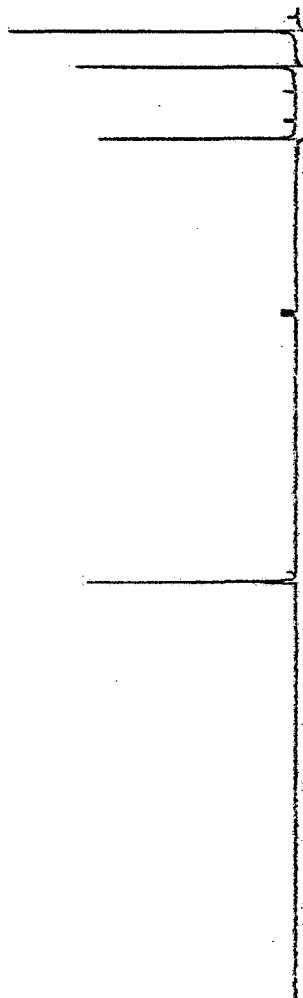
Ketone (634)



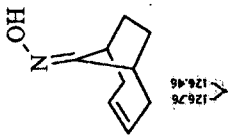
25.60  
31.11  
6.28

129.56

98-C1

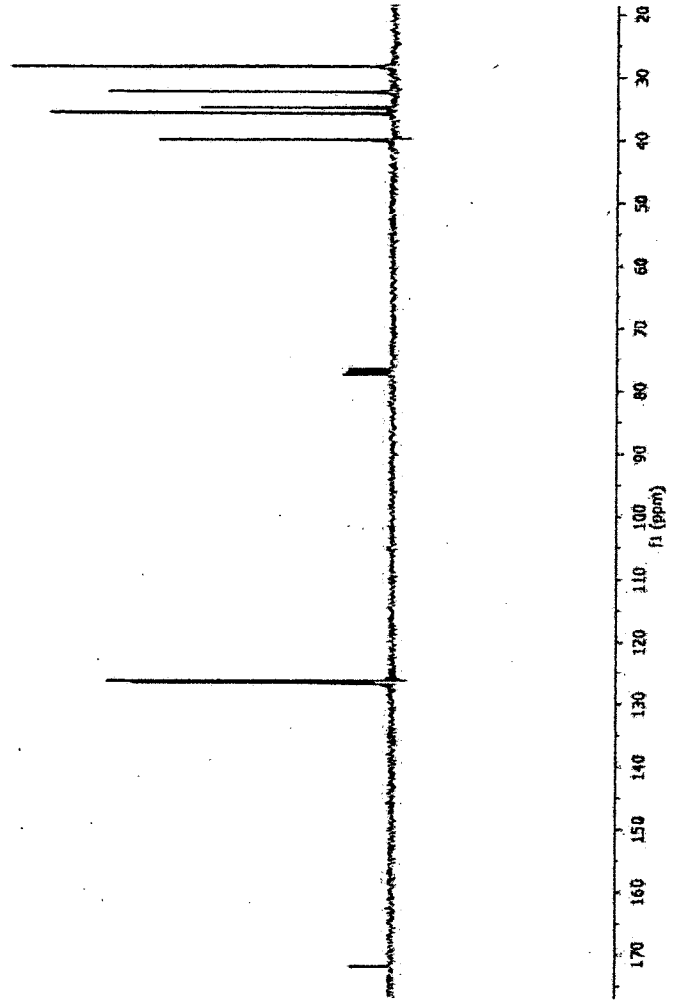


Oxime (639)

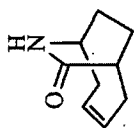


4E 8Z  
4W 8Z  
4E 7E  
4E 7E  
4Z 5E  
4E 6E

171.99



# Lactam (640)

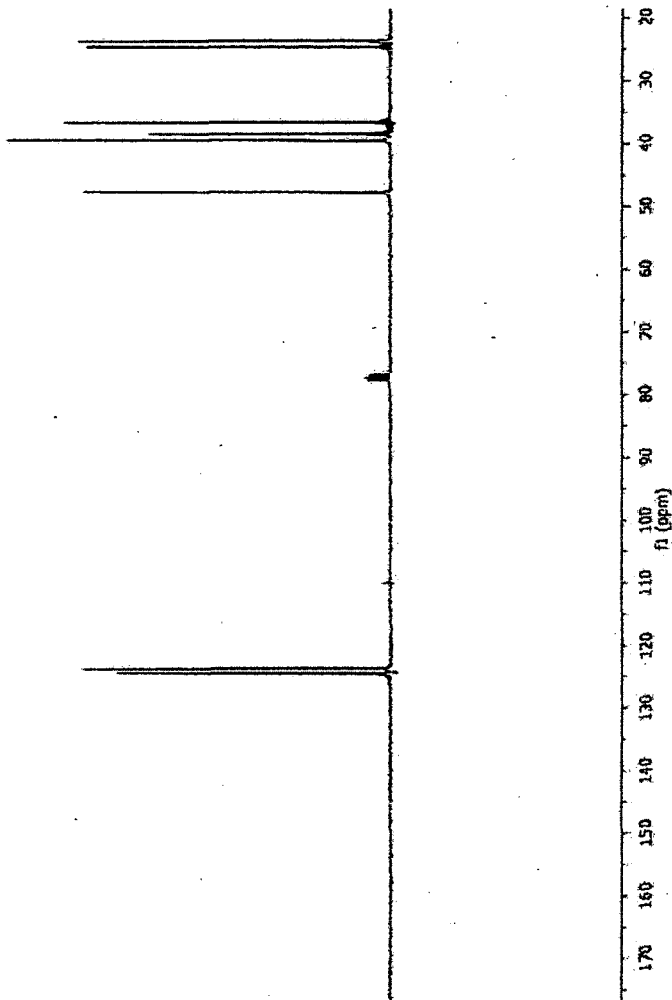


123.75

0.72

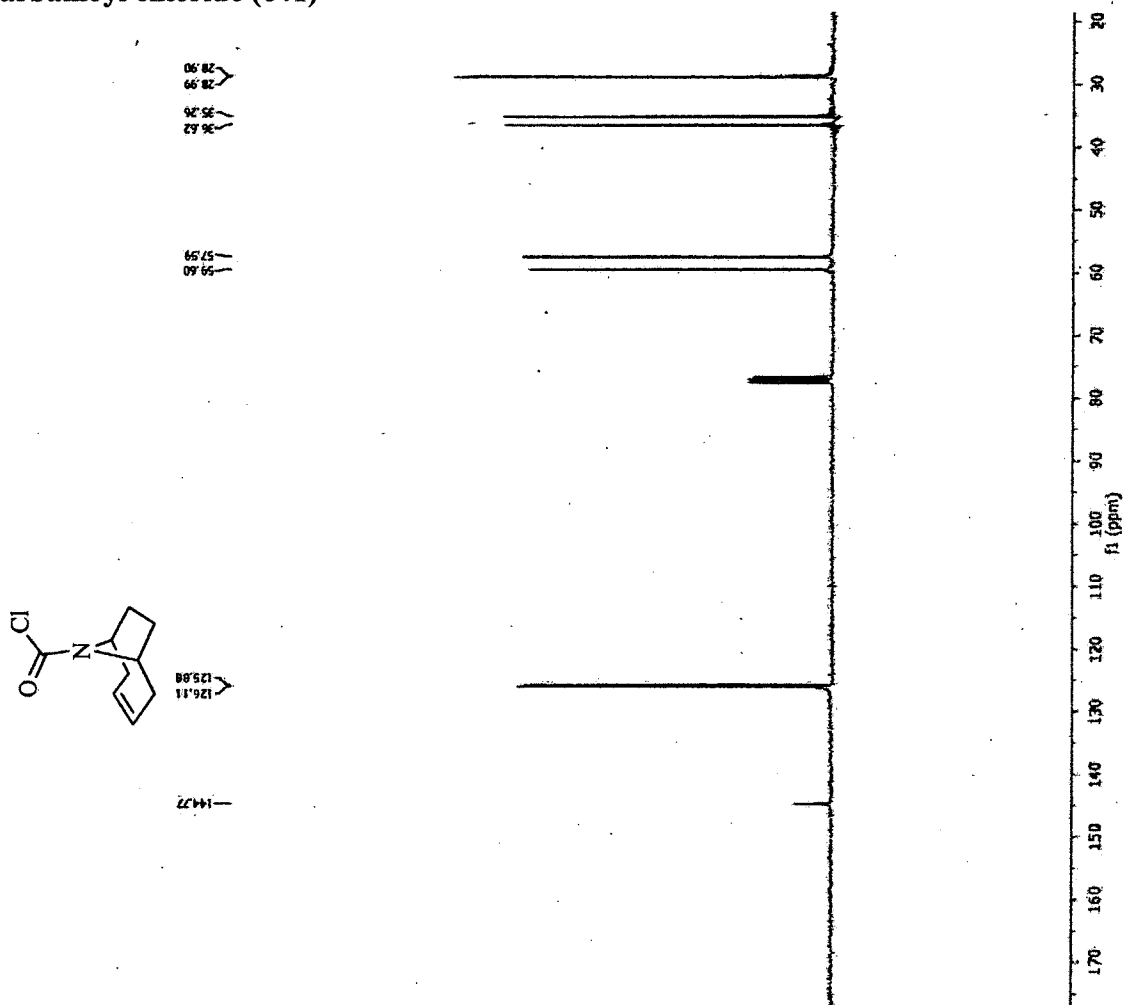
39.67  
38.95  
36.62

24.83  
23.89

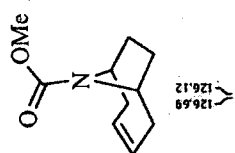




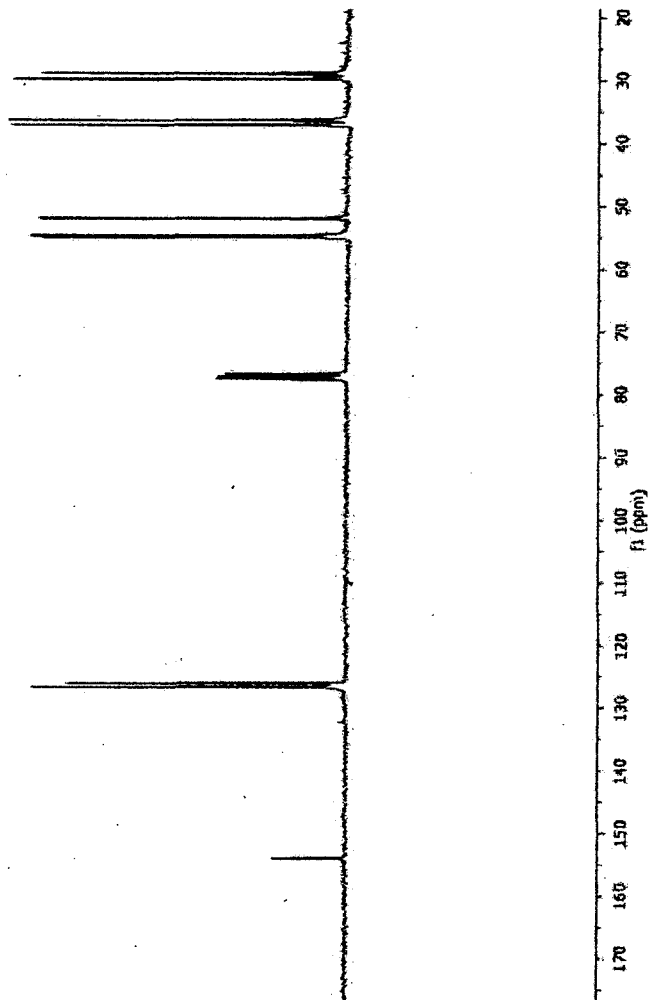
# Carbamoyl chloride (641)



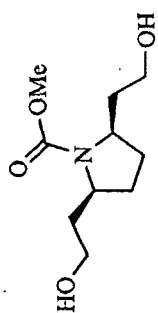
# Carbamate (642)



28.88  
27.73  
36.31  
37.05  
54.91  
54.95  
51.91

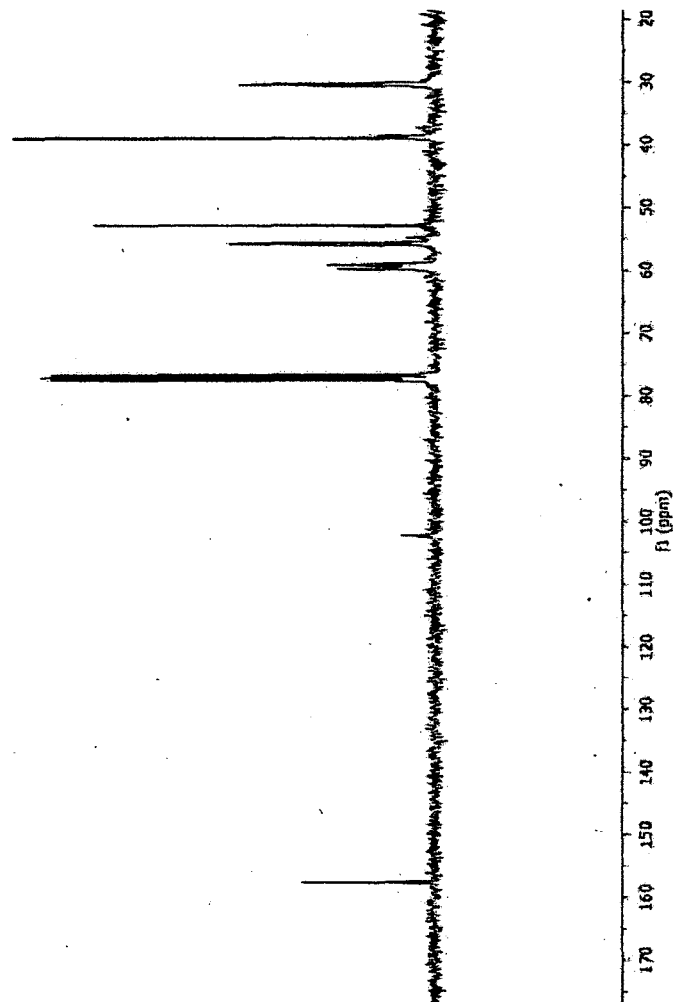


*meso*-Diol (643)

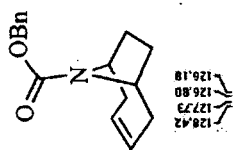


157.58  
69.75  
67.64  
65.84  
62.83

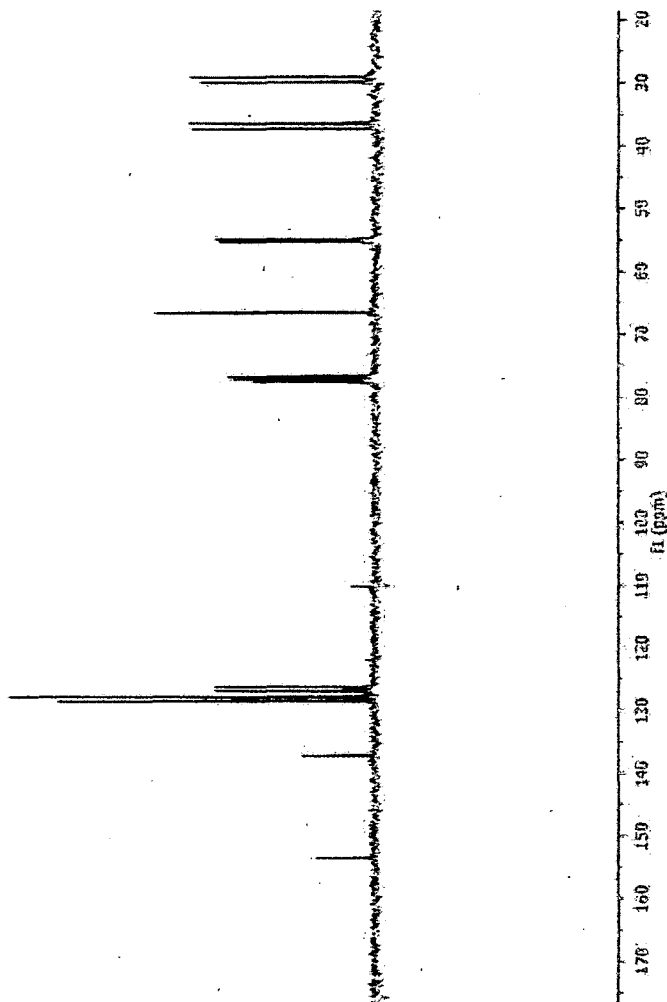
157.58



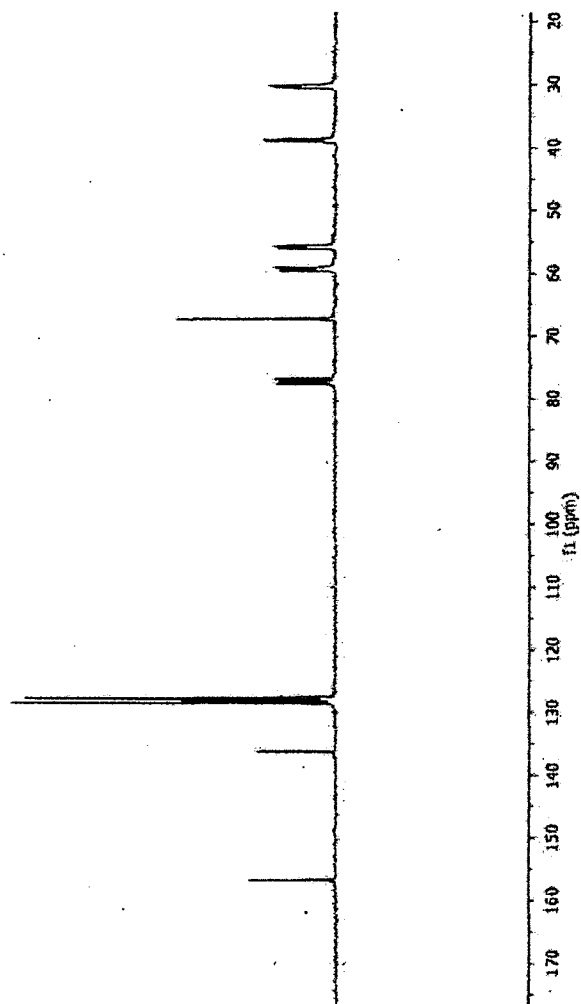
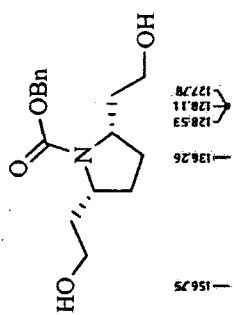
Carbamate (650)



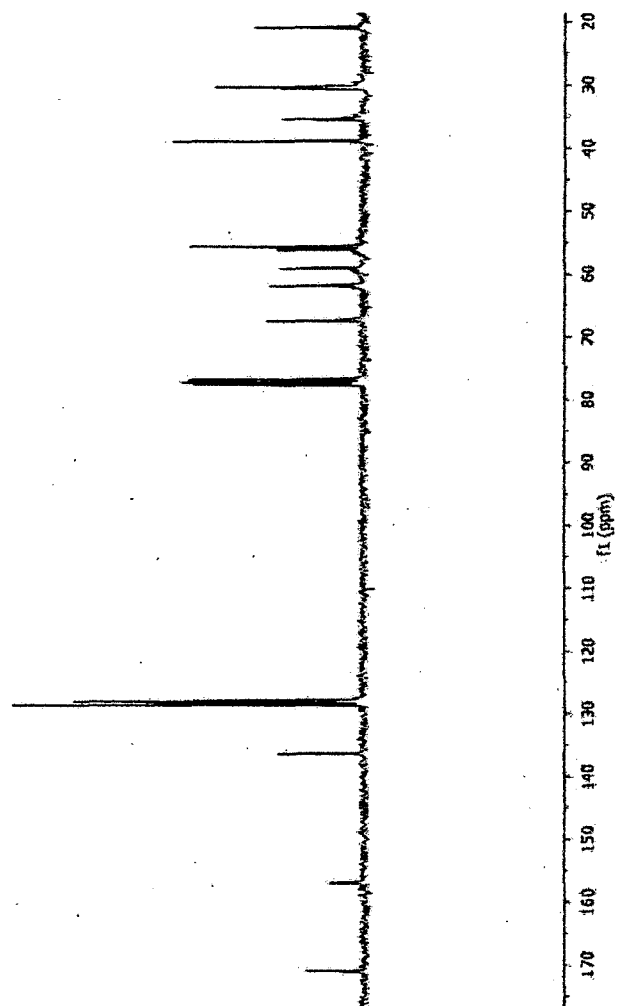
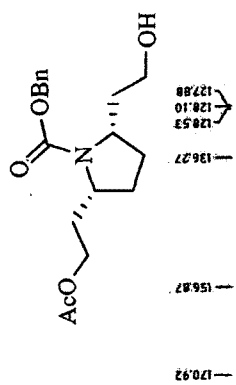
- 153.42
- 137.10
- 128.42
- 127.73
- 126.80
- 126.18
- 66.46
- 55.11
- 54.82
- 37.21
- 36.37
- 29.81
- 28.99



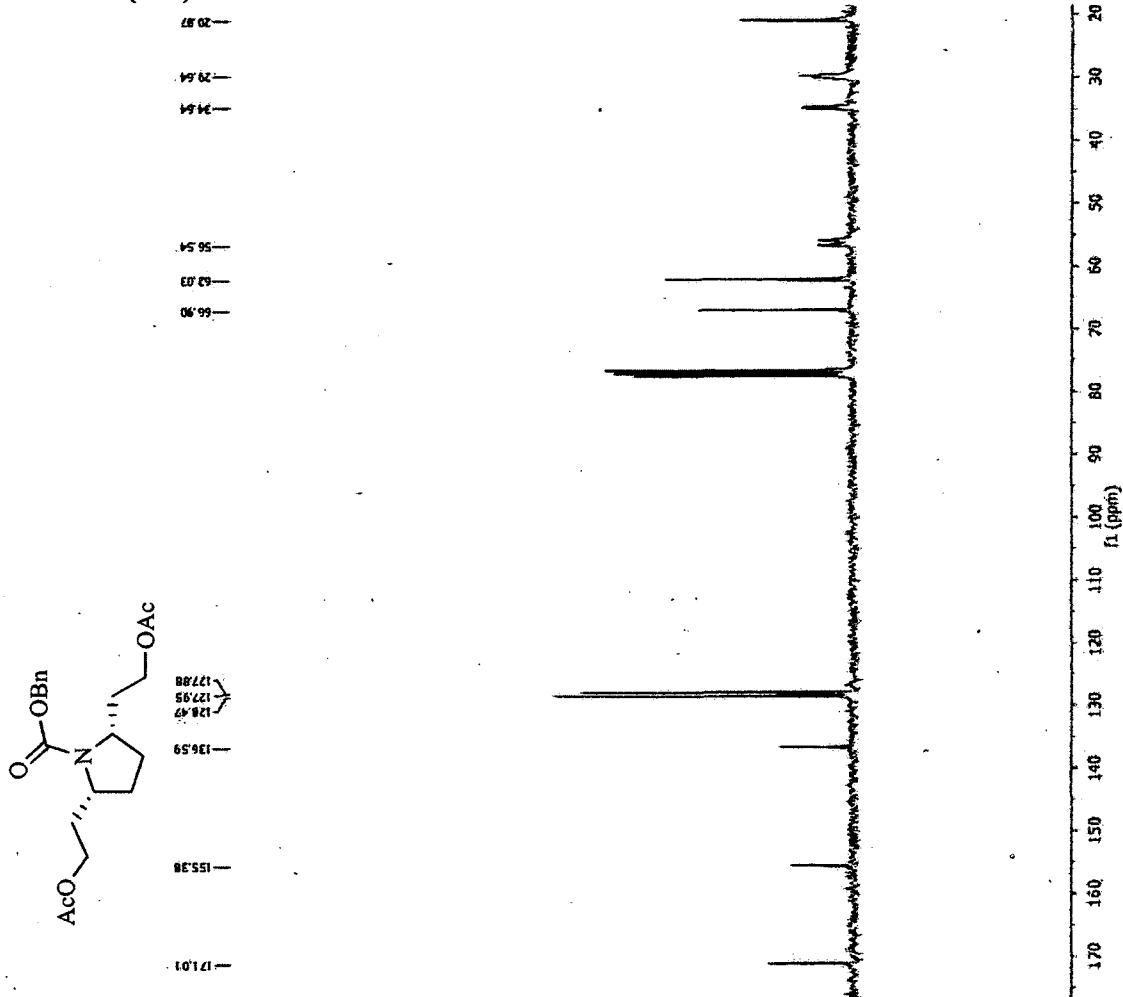
*meso*-Diol (651)



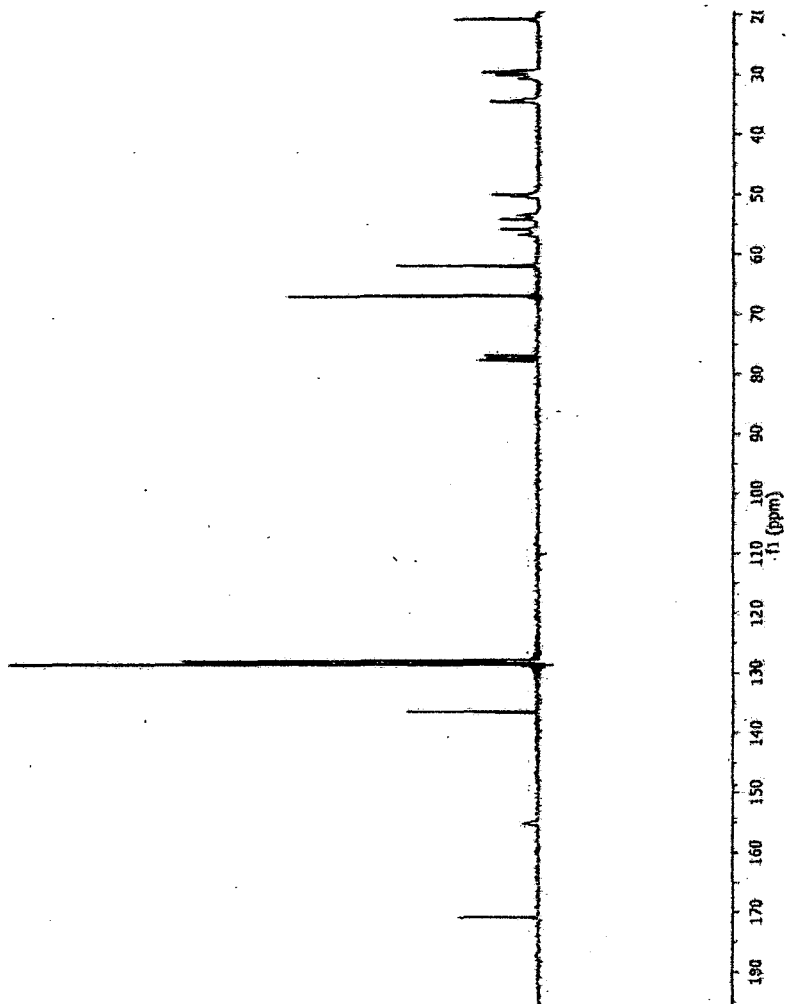
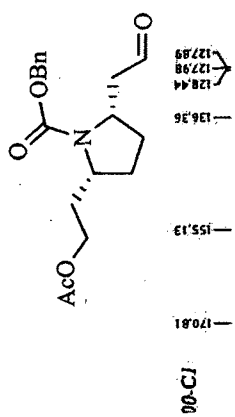
Mono-acetate (652)



Bis-acetate (653)

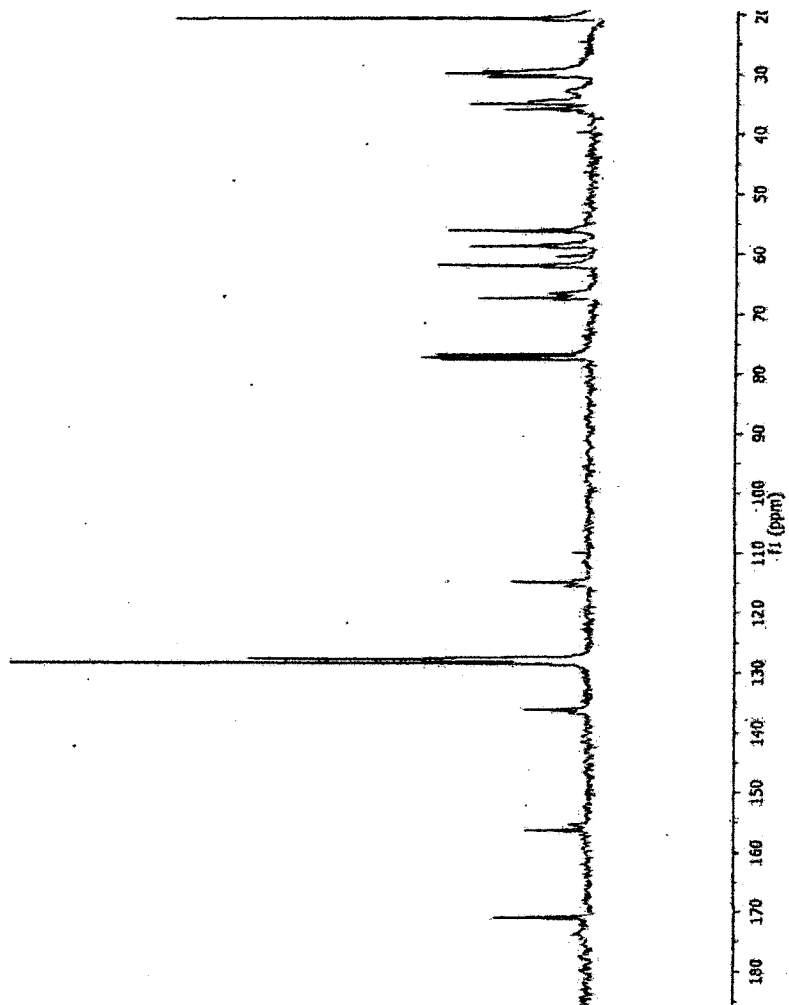
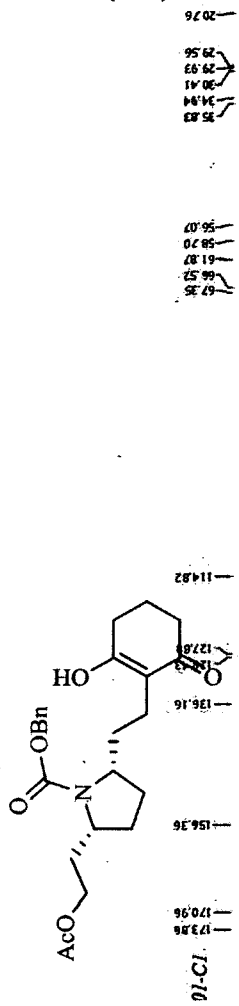


Aldehyde (656)

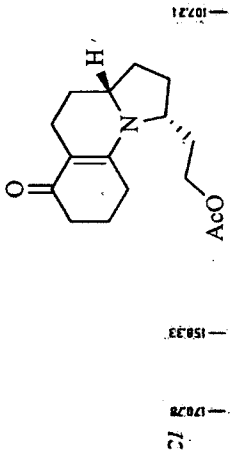




# Diketone (657)



Tricycle (658)



21.18  
20.82  
20.15  
20.02  
34.55  
36.14

55.51  
59.11  
61.54

102.21

158.33

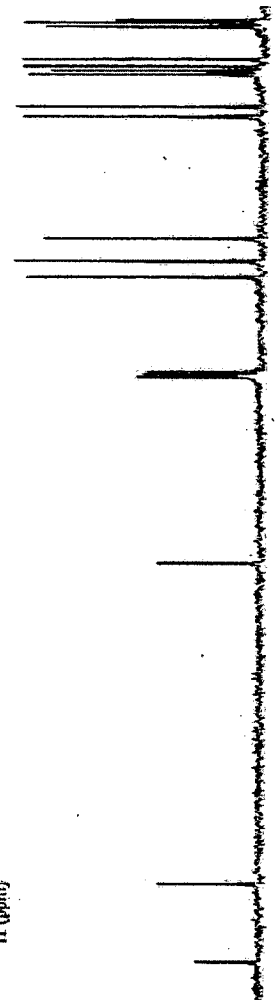
178.28

20.80  
21.19  
21.62

27.82  
28.15  
28.98  
29.2



30 25 20  
f1 (ppm)



170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20  
f1 (ppm)