



**HAL**  
open science

**Modulation des Processus Domino au départ des  
Accepteurs de Michael en série Chromone: Diversité  
par aza-Cyclisation, Arylation et Aryloxylation  
Métallo-catalysées: Diversité par aza-Cyclisation,  
Arylation et Aryloxylation Métallo-catalysées**

Thomas Lepitre

► **To cite this version:**

Thomas Lepitre. Modulation des Processus Domino au départ des Accepteurs de Michael en série Chromone: Diversité par aza-Cyclisation, Arylation et Aryloxylation Métallo-catalysées: Diversité par aza-Cyclisation, Arylation et Aryloxylation Métallo-catalysées. Chimie organique. Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMLH31 . tel-01954488

**HAL Id: tel-01954488**

**<https://theses.hal.science/tel-01954488>**

Submitted on 13 Dec 2018

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

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



Normandie Université

## THESE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité Chimie Organique**

**Préparée au sein de l'Université Le Havre Normandie**

### Titre de la thèse

*Modulation des Processus Domino au départ des Accepteurs de Michael en série Chromone : Diversité par aza-Cyclisation, Arylation et Aryloxylation Métallo-catalysées*

**Présentée et soutenue par  
Thomas LEPITRE**

Thèse soutenue publiquement le 11 Octobre 2017  
devant le jury composé de

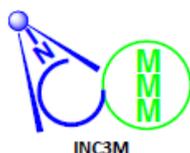
M. Gilles DUJARDIN	Directeur de Recherche CNRS, Laboratoire IMMM-UMR 6283 CNRS, Université du Maine	Rapporteur
M. Marc LECOUEY	Professeur de l'Université Paris-13, Laboratoire CSPBAT-UMR 7244 CNRS, Université Paris-13	Rapporteur
M. Gérald GUILLAUMET	Professeur Émérite de l'Université d'Orléans, Laboratoire ICOA-UMR 7311 CNRS, Université d'Orléans	Examineur
M. Abdallah HAMZE	Professeur de l'Université Paris-Sud, Laboratoire BioCIS-UMR 8076 CNRS, Université Paris-Sud	Examineur
M. Jean-Claude ORTUNO	Directeur Scientifique, Chimie Projets Exploratoires, Pôle d'Expertise Chimie, Institut de Recherche Servier	Examineur
M. Adam DAICH	Professeur de l'Université Le Havre Normandie, INC3M URCOM-FR 3038 CNRS, Université Le Havre Normandie	Directeur de thèse
M. Ata Martin LAWSON	Maître de Conférences de l'Université Le Havre Normandie, INC3M URCOM-FR 3038 CNRS, Université Le Havre Normandie	Examineur

**Thèse dirigée par Adam DAICH, Laboratoire URCOM –EA 3221, INC3M, CNRS FR-3038**

Unité de Recherche en Chimie Organique & Macromoléculaire, EA 3221, FR CNRS 3038

Normandie Univ., UNILEHAVRE, CNRS 3038, URCOM, 76600 Le Havre.

Université Le Havre Normandie, UFR des Sciences & Techniques, BP 1123, 25 rue Philippe Lebon, F-76063 Le Havre Cedex, France.





## TABLE DES MATIERES

<b>ABBREVIATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>TABLE DES SCHEMAS</b> .....	<b>7</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>11</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>17</b>
<b>Chapitre I : La DOS (Diversity-Oriented Synthesis) : une nouvelle approche pour le développement de médicaments</b> .....	<b>19</b>
I. Contexte scientifique et médical .....	19
1. Le rôle des petites molécules en chimie médicinale .....	19
2. Approches traditionnelles pour la synthèse de petites molécules .....	24
II. La DOS (Diversity-Oriented Synthesis) .....	30
1. Principes fondateurs de la DOS .....	30
2. Stratégies permettant de générer de la diversité structurale .....	31
3. Approches émergentes pour la DOS .....	37
<b>Chapitre II : La 3-formylchromone, un formidable précurseur de diversité moléculaire</b>	<b>49</b>
I. La 3-formylchromone .....	49
1. Le noyau chromone : un bicyclic privilégié en chimie médicinale .....	49
2. La 3-formylchromone : Synthèse et réactivité .....	51
II. La 3-formylchromone : une plateforme synthétique valorisable .....	55
1. Génération d'une grande diversité et complexité structurale .....	55
2. Les accepteurs de Michael-1,6 issus de la 3-formylchromone : une plateforme à exploiter .....	68
3. Les 2-pyridones .....	74
<b>PARTIE II : MODULATION DU PROCESSUS DOMINO PAR MODIFICATION DE LA STRUCTURE DES PARTENAIRES REACTIONNELS</b>	<b>81</b>
<b>Chapitre I : Accès aux énaminochromanones</b> .....	<b>83</b>
I. L'énaminone : un groupement fonctionnel à haute valeur ajoutée .....	83
1. Un groupement fonctionnel versatile .....	83

2.	Un groupement fonctionnel prometteur en chimie médicinale .....	88
3.	Objectifs de nos travaux .....	91
II.	Accès aux énaminochromanones par contrôle cinétique .....	92
1.	Discrimination des intermédiaires clefs .....	92
2.	Validation de nos hypothèses .....	94
3.	Synthèse d'une bibliothèque d'énaminochromanones, les produits cinétiques .....	96
4.	Corroboration de nos résultats par calculs théoriques .....	99
5.	Conclusion du chapitre .....	102
<b>Chapitre 2 : Accès au noyau indolizine .....</b>		<b>103</b>
I.	L'indolizine : une structure privilégiée en chimie médicinale .....	103
1.	Un champ d'application très étendu .....	103
2.	Méthodes d'accès au noyau indolizine .....	106
II.	Les chromones accepteurs de Michael-1,6, des précurseurs du noyau indolizine .	118
1.	Modification des partenaires réactionnels amines et accepteurs de Michael en série chromone .....	118
2.	Validation de nos hypothèses .....	120
3.	Conclusion du chapitre .....	127
 <b>PARTIE III : MODIFICATION DU PROCESSUS DOMINO PAR INCORPORATION D'AGENTS EXTERNES</b>		 <b>129</b>
 <b>Chapitre I : Poursuite du processus domino par activation de Mitsunobu .....</b>		 <b>131</b>
I.	La réaction de Mitsunobu : un réel outil pour la chimie organique .....	131
1.	Description de la réaction .....	131
2.	Place tenue par la réaction de Mitsunobu dans la chimie organique moderne .....	137
3.	Objectifs de notre travail .....	141
II.	Accès aux dihydrooxazolopyridines tétracycliques fusionnées par activation de Mitsunobu .....	142
1.	Etude préliminaire des 2-pyridones propargyliques .....	142
2.	Séquence réactionnelle déclenchée par activation de Mitsunobu .....	145
3.	Conclusion du chapitre .....	157
 <b>Chapitre II : Modulation du cours du processus domino induit par des iodes hypervalents .....</b>		 <b>159</b>
I.	Les iodes hypervalents en chimie organique .....	159
1.	Aspects généraux .....	159
2.	Inversion de réactivité induite par les $\lambda^3$ -iodanes .....	161

3. Objectifs de ce travail.....	167
II. Accès aux pyrrolooxazinones en deux étapes par modulation du cours du procédé domino induit par des $\lambda^3$ -iodanes.....	168
1. Hypothèses mécanistiques.....	168
2. Recherche des meilleures conditions expérimentales.....	169
3. Conclusion du chapitre.....	174

## **PARTIE IV : ARYLATION ET OXY-ARYLATION COMPÉTITIVES EN POSITION C<sub>6</sub> DE 2-PYRIDONES N,3,5-TRISUBSTITUEES** **175**

I. Les 2-pyridones C <sub>6</sub> -fusionnées.....	177
1. Une sous classe de 2-pyridones à fort potentiel en chimie médicinale.....	177
2. Fonctionnalisation de la 2-pyridone en sa position 6.....	179
3. Objectifs de notre travail.....	189
II. Contrôle de la compétition vers les 2-pyridones 1,6-C-fusionnées.....	190
1. Rôle essentiel des conditions opératoires dans le contrôle de la compétition.....	190
2. Elaboration d'une bibliothèque de 2-pyridones 1,6-C-fusionnées.....	192
III. Accès aux 2-pyridones 5,6-O-fusionnées.....	194
1. Etablissement des conditions expérimentales.....	194
2. Elaboration d'une petite bibliothèque de 2-pyridones 5,6-O-fusionnées.....	197
3. Mécanisme réactionnel général de la compétition.....	199
4. Conclusion partielle.....	200

## **CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES** **201**

I. General remarks.....	209
II. General procedures (GPs).....	210
III. Experimental section of Part II.....	214
IV. Experimental section of Part III.....	243
V. Experimental section of Part IV.....	268
VI. Representative NMR spectra for each families of compounds.....	288



## ABBREVIATIONS

### Solvants :

ACN	Acétonitrile	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Diméthylsulfoxyde deutéré
AcOEt	Acétate d'éthyle	Et <sub>2</sub> O	Ether diéthylique
AcOH	Acide acétique	EtOH	Ethanol
CDCl <sub>3</sub>	Chloroforme deutéré	HFIP	Hexafluoroisopropan-2-ol
DCE	Dichloroéthane	MeOH	Méthanol
DCM	Dichlorométhane	PEG	Polyéthylène glycol
DMA	<i>N,N</i> -Diméthylacétamide	PhMe	Toluène
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide	THF	Tétrahydrofurane

### Nomenclature :

Ar	Aryle	M	Métal
Bn	Benzyle	Me	Méthyle
Bu	Butyle	Ms	Mésyle
Bz	Benzoyle	Nu	Nucléophile
Cod	Cycloocta-1,5-diène	OAc	Acétate
Cy	Cyclohexyle	Oct	Octyle
Dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane	Pcy <sub>3</sub>	Tricyclohexylphosphine
DTBP	Peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle	Ph	Phényle
E	Groupement électrophile	PMB	<i>Para</i> -méthoxybenzyle
Et	Ethyle	R	Groupement alkyle
GD	Groupement ( <i>ortho</i> ) directeur	TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
GEA	Groupement électro-attracteur	<sup>t</sup> Bu	<i>Tert</i> -butyle
GP	Groupement partant	Tf	Triflate
Ipr	Isopropyle	TIPS	Triisopropylsilyle
IPr	1,3-bis-(2,6-Diisopropylphenyl)-imidazol-2-ylidene	TMS	Triméthylsilyle
L	Ligand		

### Réactifs chimiques:

ADDM	Azodicarbonyl dimorpholide	DMAP	4-Diméthylaminopyridine
ADDP	Azodicarbonyl dipiperidine	LDA	Diisopropylamidure de lithium
AIBN	Azobisisobutyronitrile	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique	PIDA	Diacétoxyiodobenzène
BQ	Benzoquinone	PIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo]-benzène
DABCO	Diazabicyclo[2.2.2]octane	PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate
DCAD	Di-(4-chlorobenzyl)-azodicarboxylate	TBAD	Tétrabutylammonium dodécanoate
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle	TFA	Acide trifluoroacétique

DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle	TMAD	Tétraméthylazodicarboxamide
DHTD	1,6-Diméthyl-1,5,7-hexahydro-1,4,6,7-Tétrazocin-2,5-dione	TMSCI	Chlorure de triméthylsilyle
DMAD	Diméthyl acétylènedicarboxylate	TMSOTf	Triflate de triméthylsilyle

**Unités :**

°C, K	Degré Celcius, Kelvin	min, h	Minute, Heure
g, mg, ng	Gramme, Milligramme, Nanogramme	mL, µL	Millilitre, Microlitre
Hz, MHz	Hertz, Mégahertz	mol, mmol	Mole, Millimole
kb	Kilobase	ppm	Parties par millions

**Biologie :**

Cmr1	Chromosomal maintenance 1	MK	Microtubule kinétochorien
CNS	Système nerveux central	NFκB	Nuclear factor-kappa B
FLAP	Protéine activant la 5-lipoxygénase	NPM1	Nucléophosmine 1
GABA	Acide γ-aminobutyrique	PKC	Protéine kinase C
HIV	Virus de l'immunodéficience humaine	TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand
IC <sub>50</sub>	Concentration d'un composé inhibant 50% de l'effet observé		

**Divers:**

3D	3 Dimensions	IR	Infra rouge
AL	Acide de Lewis	J	Constante de couplage
AO	Addition oxydante	m	Multiplet
BCP	Build couple pair	NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
bs	Broad singlet (singulet large)	PM	Petite molécule
CCM/TLC	Chromatographie sur couche mince	q	Quadruplet
CMD	Concerted metallation-deprotonation	Rf	Rapport frontal
d	Doublet	RMC	Réaction multicomposants
DOS	Diversity-oriented synthesis	RMN	Résonance magnétique nucléaire
d.r	Excès diastéréoisomérique	RX	Rayons X
éq.	Equivalents	s	Singulet
ER	Elimination réductrice	SN <sub>2</sub>	Substitution nucléophile d'ordre 2
ESI	Electron spray ionization	t	Triplet
HE	β-Elimination	t.a	Température ambiante
HRMS	Spectroscopie de masse à haute résolution	TOS	Target-oriented synthesis
IEFPCM	Integral equation formalism pulse code modulation	vs	Versus
IM	Insertion migratoire		

## TABLE DES SCHEMAS

Schéma 1: Approches directe et inverse de la génétique « classique ».....	21
Schéma 2: Approches directe et inverse de la génétique chimique .....	22
Schéma 3: Chemin rétro-synthétique suivi par Nicolaou pour la synthèse totale du Taxol.....	27
Schéma 4: Exemple notoire de chimie combinatoire. ....	28
Schéma 5: Synthèse d'une bibliothèque de PMs selon l'approche DOS à partir d'un substrat de départ hautement fonctionnalisé .....	31
Schéma 6: Processus BCP suivi pour l'approche DOS basée sur un substrat hautement fonctionnalisé .....	33
Schéma 7: Synthèse d'une bibliothèque de PMs selon l'approche DOS à partir d'un substrat structuralement simple mais possédant un groupement réactionnel versatile.....	33
Schéma 8: Mécanisme réactionnel de la réaction d'Achmatowicz .....	35
Schéma 9: Premier exemple de génération de diversité moléculaire à partir d'une même structure possédant divers éléments $\sigma$ et selon une même réaction.....	36
Schéma 10: Second exemple de génération de diversité moléculaire à partir d'une même structure possédant divers éléments $\sigma$ et selon une même réaction.....	36
Schéma 11: Premier exemple de RMC : Réaction de Strecker.....	38
Schéma 12: Exemple 1; RMC génératrice de complexité structurale (en terme de stéréochimie) .....	38
Schéma 13: Exemple 2; RMC génératrice de complexité structurale (en terme de nombre de cycles créés) .....	39
Schéma 14: Exemple 3; RMC génératrice de complexité structurale (en terme de taille de cycle obtenu) .....	39
Schéma 15: Exemple 1; Procédé domino générateur de complexité structurale (création de 3 cycles, formation de 4 liaisons, génération de 6 stéréocentres) .....	40
Schéma 16: Exemple 2; Processus domino générateur de complexité structurale (création de macrocycles, formation de 4 liaisons, génération de 2 stéréocentres) .....	41
Schéma 17: Exemple 3; Procédé domino générateur de complexité structurale (création 2 cycles fusionnés, formation de 2 liaisons, génération de 2 stéréocentres) .....	42
Schéma 18: Diversité moléculaire obtenue par modulation du cours d'un processus domino...	44
Schéma 19: Mécanisme réactionnel de la réaction de Ugi .....	45
Schéma 20: Diversité moléculaire obtenue à partir de la réaction d'Ugi .....	46
Schéma 21: Formation de la 3-formylchromone par réaction de Vilsmeier-Haack .....	51
Schéma 22: Mécanisme de formation de la 3-formylchromone par réaction de Vilsmeier-Haack .....	52
Schéma 23: Réactivité particulière de la 3-formylchromone : ouverture du cycle $\gamma$ -pyrone.....	53
Schéma 24: Réactivité des accepteurs de Michael-1,6 issus de la 3-formylchromone.....	54
Schéma 25: Elaboration d'une librairie de PMs complexes structuralement distinctes (type 1).57	
Schéma 26: Processus domino induit par les différents nucléophiles réagissant avec la 3-formylchromone et les acétylènes électro-déficients .....	58
Schéma 27: Processus domino induit par l'aniline et ses dérivés réagissant avec la 3-formylchromone et les acétylènes électro-déficients. ....	59

Schéma 28: Processus domino induit par activation du caractère électrophile de la 3-formylchromone en présence de TMSCl ou de TMSOTf.....	60
Schéma 29: Réaction de la 3-formylchromone avec des amines bis-nucléophiles .....	61
Schéma 30: Réaction de la 3-formylchromone avec des benzamides .....	61
Schéma 31: Réaction de la 3-formylchromone en RMC avec l'aniline p-substituée et la 5,5-diméthylcyclohexanedione .....	62
Schéma 32: Impact du méthylène actif sur le cours du processus domino .....	63
Schéma 33: Réaction de la 3-formylchromone avec les zwitterions de Huisgen.....	64
Schéma 34: Séquence réactionnelle pour la formation des Centrocourtines .....	66
Schéma 35: Elaboration d'une librairie de PMs complexes et structuralement distinctes (type 2) .....	69
Schéma 36: Impact du choix des bis-nucléophiles sur le cours du processus domino à partir des chromones accepteurs de Michael-1,6 .....	70
Schéma 37: Accès aux benzopyrones <b>26p</b> à partir de N-benzylhydroxylamines .....	71
Schéma 38: Réaction de Diels-Alder à partir des accepteurs de Michael mono-ester en serie chromone .....	72
Schéma 39: Accès aux benzophénones <b>34p</b> .....	73
Schéma 40: Accès au noyau pyrazole (cas <b>32p</b> ).....	74
Schéma 41: Mécanisme réactionnel pour la formation de la 2-pyridone et de l'énaminochromanone .....	77
Schéma 42: Méthodologie développée au laboratoire pour la synthèse des 2-pyridones .....	79
Schéma 43: Projet de thèse .....	79
Schéma 44: Modulation du processus domino selon <b>(I)</b> : accès aux énaminochromanones et aux indolizines.....	81
Schéma 45: Accès à des hétérocycles de grande importance en chimie médicinale à partir du motif énamine .....	83
Schéma 46: Formation du noyau indole .....	84
Schéma 47: Formation du noyau 2-pyridone .....	85
Schéma 48: Formation du noyau quinazolinone .....	86
Schéma 49: Formation du noyau isoxazole .....	87
Schéma 50: Formation des noyaux 1,4-oxazépine et pyridine .....	87
Schéma 51: Accès aux noyaux indole et quinolone.....	88
Schéma 52: Amélioration des propriétés biochimiques de la Curcumine par insertion d'un motif énamine.....	89
Schéma 53: PMs bioactives comportant le motif .....	90
Schéma 54: Motif énamine impliqué dans le processus de fluorescence de l'Épicocconone	91
Schéma 55: Etapes clefs impactant le cours de la réaction .....	92
Schéma 56: Impact de la substitution des amino-alcools sur le cours du processus domino ....	94
Schéma 57: Impact du retrait d'un groupement ester sur la stabilité du produit cinétique .....	96
Schéma 58: Synthèse de la chromone mono-accepteur de Michael-1,6 <b>1r</b> .....	96
Schéma 59: Bibliothèque d'énaminochromanones .....	97
Schéma 60: Profil énergétique du processus domino avec l'éthanolamine .....	99
Schéma 61: Profil énergétique du processus domino avec la 2,2-diméthyléthanolamine .....	100

Schéma 62: Modulation du processus domino selon <b>(I)</b> pour l'accès aux énaminochromanones .....	102
Schéma 63: Synthèse du noyau indolizine à partir de pyridine-2-propargyliques.....	107
Schéma 64: Synthèse du noyau indolizine à partir d'ylides de pyridinium et d'alcynes .....	109
Schéma 65: Synthèse du noyau indolizine à partir du noyau pyridine et d'alcynes .....	111
Schéma 66: Synthèse du noyau indolizine à partir du noyau pyridine et de carbonyles $\alpha,\beta$ -insaturés.....	112
Schéma 67: Accès au noyau indolizine à partir de la pyridine et de vinyl-diazoacétates.....	113
Schéma 68: Accès au noyau indolizine par RMC sous activation aux microondes .....	114
Schéma 69: Accès au noyau indolizine à partir des dérivés du pyrrole-2-carbaldéhyde .....	115
Schéma 70: Accès au noyau indolizine à partir des 2-acétylpyrroles.....	115
Schéma 71: Accès aux indolizines densément fonctionnalisées par couplage pyrrole/dibromo-1,3-diènes sous catalyse au palladium .....	116
Schéma 72: Alternative proposée pour la synthèse du noyau indolizine.....	117
Schéma 73: Hypothèses structurales .....	118
Schéma 74: Mécanisme supposé pour la formation du noyau indolizine .....	119
Schéma 75: Préparation des amines propargyliques fonctionnalisées en position terminale ..	123
Schéma 76: Préparation des amines propargyliques fonctionnalisées en $\alpha$ de l'azote .....	124
Schéma 77: Introduction du groupement phénanthrène par couplage de Suzuki .....	125
Schéma 78: Augmentation de l'échelle.....	126
Schéma 79: Accès à diverses indolizines polycycliques fusionnées.....	127
Schéma 80: Modulation du processus domino selon <b>(I)</b> pour l'accès aux indolizines.....	128
Schéma 81: Modulation du processus domino selon le point <b>(II)</b> : Accès aux dihydrooxazolopyridines et aux pyrrolooxazinones .....	129
Schéma 82: Mécanisme de la réaction de Mitsunobu.....	131
Schéma 83: Formation de liaisons C-N par activation de Mitsunobu, application à la préparation d'acides aminés optiquement purs.....	133
Schéma 84: Formation de liaisons C-S par activation de Mitsunobu, application à la préparation d'analogues de l'adénosine. ....	134
Schéma 85: Implication de la réaction de Mitsunobu dans l'étape de macrolactonisation conduisant à l'Amphidinolide K .....	136
Schéma 86: Implication de la réaction de Mitsunobu dans l'étape d'assemblage des motifs structuraux composant le (-)-Silvestro et le (-)-Episilvestro .....	136
Schéma 87: Séquence réactionnelle de cyclopropanation induite par activation de Mitsunobu.....	139
Schéma 88: Réarrangement intramoléculaire induit par activation de Mitsunobu .....	139
Schéma 89: Premier exemple de la réaction de Mitsunobu impliquée dans un processus domino .....	140
Schéma 90: Second exemple de la réaction de Mitsunobu impliquée dans un processus domino .....	140
Schéma 91: Unique exemple de la réaction de Mitsunobu impliqué dans une RMC.....	141
Schéma 92: Valorisation des 2-pyridones comme intermédiaires réactionnels pour la synthèse de polycycles fusionnés.....	141
Schéma 93: Valorisation de la 2-pyridone propargylique comme intermédiaire réactionnel pour la synthèse de polycycles fusionnés .....	142

Schéma 94: Prolongation du processus domino par activation de Mitsunou.....	148
Schéma 95: Justification de la régiosélectivité par analyse conformationnelle.....	154
Schéma 96: Deux chemins réactionnels possibles pour la séquence de double cyclisation ...	155
Schéma 97: Profils énergétiques des deux chemins réactionnels possibles pour la séquence de double cyclisation .....	156
Schéma 98: Mécanisme réactionnel du processus domino .....	157
Schéma 99: Modulation du processus domino selon <b>(III)</b> pour l'accès aux dihydrooxazopyridines .....	158
Schéma 100: Changement de réactivité des amines induit par les $\lambda^3$ -iodanes .....	161
Schéma 101: Exemple 1; Construction du noyau indole .....	162
Schéma 102: Exemple 2; Construction du noyau pyrrolidinone .....	162
Schéma 103: Exemple 3; Construction du noyau pyrazolinone <i>N</i> -oxide .....	163
Schéma 104: Exemple 4; Construction du noyau pyrrole .....	164
Schéma 105: Inversion de la réactivité du phénol en sa position <i>para</i> , induit par les $\lambda^3$ -iodanes .....	165
Schéma 106: Exemple 1; Formation de lactones spiraniques.....	165
Schéma 107: Exemple 2; Formation de diones spirocycliques .....	166
Schéma 108: Exemple 3; Application à la synthèse des Spirooliganones A et B.....	166
Schéma 109: Exemple 4; Application à la synthèse de la (+)-Puupehenone .....	167
Schéma 110: Accès à de nouvelles PMs par modulation du cours du procédé domino induit par des $\lambda^3$ -iodanes.....	167
Schéma 111: Mécanisme réactionnel supposé pour la formation du noyau pyrrole à partir de l'énaminochromanone sous l'action de PIFA .....	168
Schéma 112: Etape de trans-estérification .....	171
Schéma 113: Bibliothèque de pyrrolooxazinones .....	173
Schéma 114: Modulation du processus domino selon <b>(III)</b> pour l'accès aux pyrrolooxazinones .....	174
Schéma 115: Contrôle de deux réactions compétitives par analogie au point <b>(II)</b> : Accès aux 2-pyridones C <sub>6</sub> -fusionnées.....	175
Schéma 116: Cyclisation intramoléculaire par catalyse bi-métallique Ni(0)/AlMe <sub>3</sub> .....	180
Schéma 117: Cyclisation intramoléculaire par couplage de type Heck .....	181
Schéma 118: Cyclisation intramoléculaire par couplage radicalaire.....	182
Schéma 119: Formation de liaisons C-C ou C-Y par catalyse métallique classique vs par C-H activation .....	183
Schéma 120: Cycle catalytique classique pour une catalyse métallique ortho-dirigée .....	184
Schéma 121: Fonctionnalisation ortho-dirigée de la position C <sub>6</sub> de la 2-pyridone .....	186
Schéma 122: Retrait du groupement directeur après fonctionnalisation en position 6 .....	186
Schéma 123: Découverte initiale conduisant au couplage par Ni(cod) <sub>2</sub> .....	187
Schéma 124: Réaction de C <sub>6</sub> arylation via C <sub>6</sub> borylation.....	188
Schéma 125: Compétition entre les réactions d'arylation et d'oxy-arylation .....	190
Schéma 126: Petite bibliothèque de 2-pyridones 1,6-C-fusionnées .....	193
Schéma 127: Retour à la compétition par catalyse au Pd(II) .....	195
Schéma 128: Mise en évidence du rôle joué par la base.....	197
Schéma 129: Petite bibliothèque de 2-pyridones 5,6-O-fusionnées.....	198

Schéma 130: Mécanisme plausible rendant compte de la formation des liaisons C-C et C-O	199
Schéma 131: Accès sélectif aux 2-pyridone 1,6-C-fusionnées et aux 5,6-O-fusionnées respectivement par couplage de type Heck et par couple radicalaire oxydatif	200
Schéma 132: Modulation du cours du procédé domino selon le point (I)	201
Schéma 133: Modulation du cours du procédé domino selon le point (III)	202
Schéma 134: Contrôle de la compétition selon le point (II)	203
Schéma 135: Familles de PMs synthétisées durant la thèse selon les points (I), (II) et (III)	203
Schéma 136: Perspectives pour l'accès à d'autres polyhétérocycles	204

## TABLE DES FIGURES

Figure 1: Principes actifs contenus dans les 6 médicaments les plus vendus au monde en 2015	20
Figure 2: Utilisation des PMs pour explorer le monde biologique	24
Figure 3: Représentation graphique de l'espace chimique tridimensionnel	25
Figure 4: Approche TOS	26
Figure 5: Approche alliant chimie médicinale & combinatoire	27
Figure 6: Approche DOS	30
Figure 7: Noyau chromone extrait pour la première fois des graines de la plante <i>Ammi Visnaga</i>	49
Figure 8: Exemple de molécules bioactives contenant le noyau chromone	50
Figure 9: Réactivité de la 3-formylchromone	53
Figure 10: Rôle joué par le centrosome au sein des trois premières phases de la méiose	67
Figure 11: Médicaments sur le marché pharmaceutique contenant le noyau 2-pyridonique	75
Figure 12: PMs bioactives contenant le squelette 2-pyridone	76
Figure 13: a) Structure RX de l'énaminochromanone <b>1s</b> . b) Représentation d'une maille du cristal	98
Figure 14: Analyse des interactions non covalentes par le logiciel NCI-Plot	101
Figure 15: Exemples de PMs bioactives contenant le noyau indolizine	104
Figure 16: Autres domaines d'application du noyau indolizine	105
Figure 17: Les deux stratégies omniprésentes pour la synthèse du noyau indolizine	106
Figure 18: Modulation du noyau chromone	121
Figure 19: Modulation de la partie accepteur de Michael	122
Figure 20: Diversification des propargylamines	125
Figure 21: Agents de coupages développés pour l'activation de Mitsunobu	135
Figure 22: Réactions fondamentales au sein de processus domino	137
Figure 23: Mode d'activation par les différents types d'acides de Lewis (AL)	144
Figure 24: NOESY du produit <b>18z</b> et structure RX du produit <b>12z</b>	153
Figure 25: Les aryl- $\lambda^3$ -iodanes les plus employés en synthèse organique	160

Figure 26: Produits naturels portant le motif pyrrolooxazinone .....	171
Figure 27: 2-pyridones 1,6- ou 5,6-fusionnées bioactives.....	177
Figure 28: Fonctionnalisation du noyau 2-pyridonique en ses positions 3, 5 et 6.....	179

## TABLE DES TABLEAUX

Table 1: Screening des conditions expérimentales.....	120
Table 2: Comparaison des systèmes de Mitsunobu pour la formation de liaisons C-C .....	135
Table 3: Test des conditions réactionnelles .....	143
Table 4: Test de divers électrophiles ou groupements partants pour la réalisation de la séquence réactionnelle .....	145
Table 5: Screening des conditions pour l'activation de Mitsunobu .....	147
Table 6: Résultats de la diversification des accepteurs de Michael.....	151
Table 7: Résultats de la diversification des amino alcools .....	153
Table 8: Différents traitements testés avant l'étape de trans-estérification.....	172
Table 9: Screening des conditions catalytiques pour la formation du composé <b>1ag</b> .....	191
Table 10: Suite de l'étude du tableau 9; Etude en conditions Pd(II).....	194
Table 11: Screening des conditions oxydantes pour la formation du composé <b>1ah</b> .....	196

## INTRODUCTION

Les petites molécules (PMs) ont toujours suscité un grand intérêt auprès de la communauté des chimistes organiciens et des biologistes. Ceci provient notamment de leur habilité à pouvoir interférer spécifiquement avec une cible thérapeutique, et d'en moduler voir altérer les fonctions. Au fil des années, cette faculté a fait de ces entités des outils indispensables non seulement en tant qu'agents thérapeutiques, mais également en tant qu'instruments permettant l'élucidation et la compréhension de processus biologiques complexes.

Deux principales approches ont longtemps été suivies en chimie médicinale pour la découverte de telles entités : la TOS (*Target-Oriented Synthesis*) et la chimie combinatoire. Bien que celles-ci aient toutes deux démontré leur efficacité, notamment pour la découverte de principes actifs, elles ne permettent pas l'exploration de l'espace chimique de manière efficace. En conséquence, un constat alarmant a récemment été fait, indiquant que les petites molécules synthétisées jusqu'à lors ne cibleraient qu'une infime partie des protéines encodées par le génome humain (moins de 1%). Plus encore, ces dernières ne permettraient pas, pour la plupart, de cibler des interactions complexes comme des interactions protéine-protéine, pouvant être impliquées au sein de diverses maladies comme le cancer ou des maladies neuro-dégénératives.

Fort de ces considérations un consensus général a vu le jour, au sein duquel il a été admis que ce n'était plus la taille d'une bibliothèque de petites molécules qui comptait, mais plutôt la diversité structurale qui la constituait. Ce consensus a pour but de privilégier l'exploration de nouveaux domaines de l'espace chimique, pouvant recueillir de nouvelles activités/propriétés biologiques d'intérêt. Cette diversité structurale est apparue comme indispensable, entre autre pour le développement de la génétique chimique. Cette nouvelle approche permet l'exploration du monde biologique et est en mesure d'apporter de nombreuses données vis-à-vis de processus biologiques complexes.

Une nouvelle alternative pour la synthèse de petites molécules est née de ce consensus et a été introduite pour la première fois par Schreiber en 2000: la DOS (*Diversity-Oriented Synthesis*). Cette approche consiste à générer des collections de petites molécules avec des hauts degrés de diversité structurale et de complexité, de la manière la plus efficace possible, et ce, à partir de simples substrats de départ. L'accès à ces hauts degrés de diversité structurale n'est pas triviale, et plusieurs stratégies ont de ce fait été mises en place pour y parvenir.

Dans ce contexte, le processus domino, un outil largement utilisé en chimie organique, n'a pas encore trouvé sa place. Ce dernier est en effet aujourd'hui reconnu pour sa capacité à générer d'importants degrés de complexité structurale et ce, de manière très efficace. Cependant, sa faculté à générer de la diversité structurale reste encore très peu décrite de nos jours.

Nous verrons dans ce travail comment une telle approche à tout le potentiel à être exploitée en tant que formidable outil dans le cadre d'une approche DOS, générateur à la fois de complexité mais également de diversité structurale. La 3-formylchromone, un précurseur connu et largement étudié pour son caractère exceptionnellement versatile, sera valorisée dans le cadre de ce projet de thèse.

Au sein d'une première partie nous précisons le contexte scientifique dans lequel s'inscrit cette étude. Le rôle fondamental joué aujourd'hui par les petites molécules y sera détaillé, ainsi que les différentes méthodes dites « classiques » permettant d'y accéder. Nous verrons ensuite comment le principe de la DOS a vu le jour et quelles sont les stratégies envisagées permettant d'accéder à de bons niveaux de diversité structurale.

Au sein du deuxième chapitre constituant cette partie bibliographique, nous introduisons le noyau 3-formylchromone et nous présenterons l'incroyable diversité structurale que ce précurseur permet d'atteindre. Nous verrons notamment comment les cours des divers processus domino impliqués dans la transformation de ce précurseur ont pu être modulés pour accéder à une importante diversité moléculaire.

Enfin nous détaillerons en particulier le mécanisme du processus domino impliqué dans la formation du noyau 2-pyridonique à partir des accepteurs de Michael-1,6 en série chromone. Ce processus domino, issu d'une étude précédemment réalisée au sein de notre laboratoire, constituera le socle d'une grande partie du travail accompli durant cette thèse. Ce travail, comme nous le verrons, a consisté à en moduler le cours suivant diverses stratégies, pour accéder à une certaine diversité structurale, dans le cadre d'une approche DOS.

Les trois parties suivantes sont ainsi dédiées à la présentation des différents résultats que nous avons pu obtenir durant cette thèse.

La première d'entre elles sera consacrée à la modulation de ce processus domino pour l'accès à deux familles d'hétérocycles distincts : les énaminochromanones et les indolizines. Ici, nous montrerons comment le cours de ce processus domino peut être modifié par des changements de structure clefs effectués au sein des deux partenaires réactionnels impliqués

dans cette transformation, que ce soient les accepteurs de Michael-1,6 en série chromone et les amines primaires.

Au cours de la seconde partie de ce travail nous montrerons comment cette fois-ci des changements de réactivité clefs ont pu être introduits au sein de ce même processus domino pour en moduler le cours. Nous verrons ici notamment comment l'introduction des agents de Mitsunobu et de  $\lambda^3$ -iodanes au sein du milieu réactionnel permis l'accès aux dihydro-oxazolopyridines ainsi qu'aux pyrrolooxazinones, respectivement.

Enfin, dans une dernière partie nous verrons comment il a été possible de contrôler le cours d'une compétition entre deux réactions concurrentes en s'appuyant sur les paramètres expérimentaux, le solvant, la température, les catalyseurs ainsi que les additifs. Ceci a permis d'accéder de manière sélective à deux types de 2-pyridones fusionnées en position C<sub>6</sub> (1,6-C fusionnées et 5,6-O fusionnées), reconnues en chimie médicinale pour leurs propriétés pharmaceutiques notoires.



## **PARTIE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**



# Chapitre I : La DOS (Diversity-Oriented Synthesis) : une nouvelle approche pour le développement de médicaments

## I. Contexte scientifique et médical

### 1. *Le rôle des petites molécules en chimie médicinale*

#### a. Les petites molécules : des agents thérapeutiques

En chimie moléculaire ainsi qu'en pharmacologie les petites molécules (PMs) ont été définies de manière simple comme étant des composés organiques ayant un poids moléculaire inférieur à 900 Daltons.<sup>1</sup> Ces dernières ont toujours suscité un intérêt particulier au sein de la communauté des chimistes et des biologistes. En effet ce faible poids moléculaire qui les caractérise leur permet de franchir aisément la membrane cellulaire<sup>2</sup> et ainsi d'atteindre une cible intracellulaire donnée pour en moduler les fonctions biologiques. Cette habilité remarquable fait de ces entités des instruments indispensables pour la compréhension de processus biologiques mais également qu'en tant qu'agents thérapeutiques. Aussi, parmi les 10 médicaments les plus vendus dans le monde en 2015, plus de la moitié sont des PMs<sup>3</sup> alors appelés principes actifs (Figure 1). Par exemple, l'*Aripiprazole*<sup>4</sup> (principe actif de l'Abilify®) est un antipsychotique utilisé dans le traitement de la schizophrénie alors que la *Rosuvastatine* (Crestor®),<sup>5</sup> possède une toute autre fonction qui est de réguler le taux de cholestérol. Le *Sofosbuvir*<sup>6</sup> (Sovaldi®) est quant à lui un inhibiteur de la polymérase NS5B utilisé dans le traitement de l'hépatite C. Finalement, le *Salmétérol* (Advair Diskus®),<sup>7</sup> l'*Esoméprazole*<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Johnson Fraci, G. A. R. Small Molecules as Drugs *J. Chemistry Aust.* **1996**, 212–213.

<sup>2</sup>Yang, N. J.; Hinner, M. J. Getting Across the Cell Membrane: An Overview for Small Molecules, Peptides, and Proteins. In *Site-Specific Protein Labeling*; Gautier, A., Hinner, M. J., Eds.; Springer New York: New York, NY, 2015; Vol. 1266, pp 29–53.

<sup>3</sup>Gilchrist, A. 10 Best-Selling Brand-Name Drugs in 2015: <http://www.pharmacytimes.com/news/10-best-selling-brand-name-drugs-in-2015> (accessed Apr 26, 2017).

<sup>4</sup>De Bartolomeis, A.; Tomasetti, C.; Iasevoli, F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs* **2015**, *29*, 773–799.

<sup>5</sup>Ridker, P. M.; Danielson, E.; Fonseca, F. A.; Genest, J.; Gotto Jr, A. M.; Kastelein, J. J.; Koenig, W.; Libby, P.; Lorenzatti, A. J.; MacFadyen, J. G.; others. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 2195.

<sup>6</sup>Rodríguez-Torres, M. Sofosbuvir (GS-7977), a Pan-Genotype, Direct-Acting Antiviral for Hepatitis C Virus Infection. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2013**, *11*, 1269–1279.

<sup>7</sup>Roberts, J. A.; Bradding, P.; Britten, K. M.; Walls, A. F.; Wilson, S.; Gratziau, C.; Holgate, S. T.; Howarth, P. H. The Long-Acting Beta2-Agonist Salmeterol Xinafoate: Effects on Airway Inflammation in Asthma. *Eur. Respir. J.* **1999**, *14*, 275–282.

(Nexium®), et la *Prégabaline* (Lyrica®),<sup>9</sup> possèdent des activités biologiques toutes autres, respectivement antiasthmatiques, anti-sécrétoires gastrique et antiépileptiques.

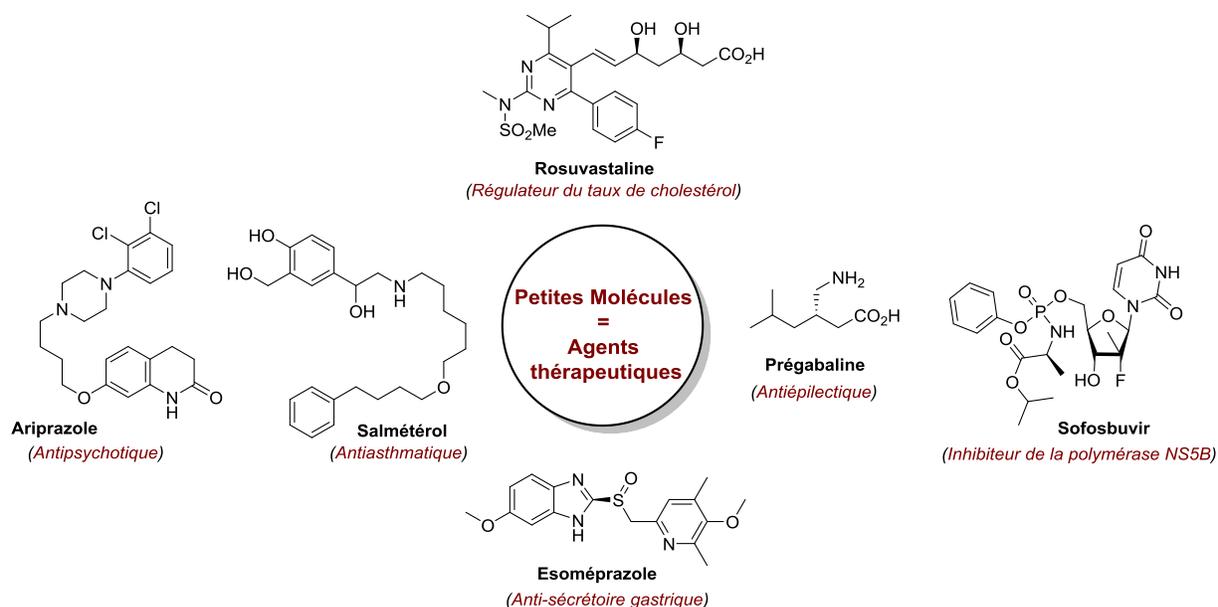


Figure 1: Principes actifs contenus dans les 6 médicaments les plus vendus au monde en 2015

*b. Les petites molécules : des outils pour explorer le monde biologique*

▪ La génétique classique

Les PMs ont aujourd’hui tendance à susciter un intérêt grandissant en tant qu’outils pour explorer le monde biologique.<sup>10</sup> En effet, l’élucidation de mécanismes biologiques, souvent complexes, s’appuie essentiellement sur un principe fondateur : pour comprendre un système, il faut le perturber.<sup>10</sup>

La génétique classique<sup>11</sup> repose sur ce principe clef (Schéma 1). En effet, cette approche vise à élucider un processus biologique donné en modifiant volontairement le système

<sup>8</sup>Lindberg, P.; Brändström, A.; Wallmark, B.; Mattsson, H.; Rikner, L.; Hoffmann, K.-J. Omeprazole: The First Proton Pump Inhibitor. *Med. Res. Rev.* **1990**, *10*, 1–54.

<sup>9</sup>Vartanian, M. G.; Radulovic, L. L.; Kinsora, J. J.; Serpa, K. A.; Vergnes, M.; Bertram, E.; Taylor, C. P. Activity Profile of Pregabalin in Rodent Models of Epilepsy and Ataxia. *Epilepsy Res.* **2006**, *68* (3), 189–205.

<sup>10</sup>a) Schreiber, S. L. The Small-Molecule Approach to Biology. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 51–61. b) Stockwell, B. R. Exploring Biology with Small Organic Molecules. *Nature* **2004**, *432*, 846–854.

<sup>11</sup>Fay, D. S. Classical Genetic Methods. *WormBook* **2013**, 1–58.

au niveau du gène, modification alors appelée mutagenèse. Ce gène étant responsable de multiples fonctions au sein d'une cellule vivante, sa mutation va induire un nouvel effet biologique appelé phénotype.

La génétique dite « classique » se divise en deux approches opposées mais ayant le même objectif : la génétique directe et la génétique inverse. La génétique directe vise à comprendre la fonction d'un gène en observant le phénotype induit par sa mutation. Pour ce faire, des mutations aléatoires sont réalisées permettant de choisir un phénotype induit et finalement d'identifier le gène responsable de ce phénotype (Schéma 1.a). De son côté la génétique inverse cherche à comprendre la fonction spécifique d'un gène en observant le phénotype induit par sa suppression (Schéma 1.b).

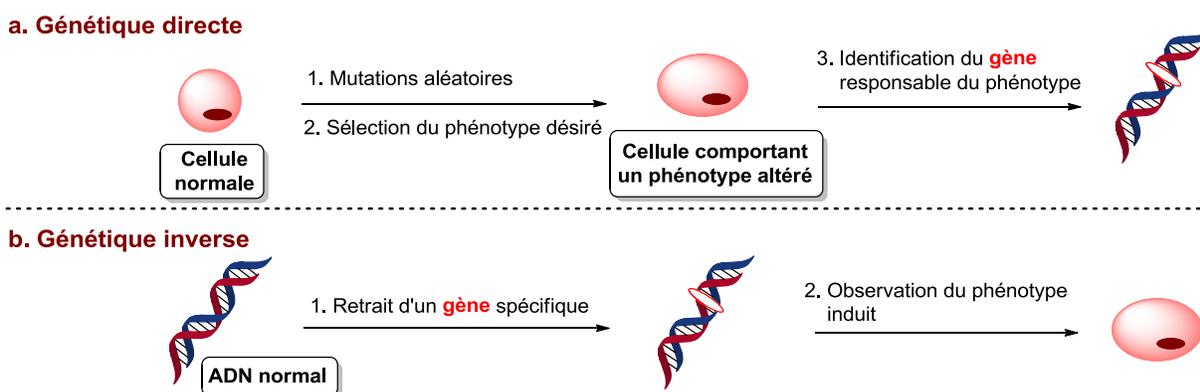


Schéma 1: Approches directe et inverse de la génétique « classique »

- La génétique chimique

Une nouvelle approche à très fort potentiel : la génétique chimique,<sup>12</sup> a été introduite par Schreiber en 1998<sup>13</sup> et s'inspire de la génétique « classique », tout en tirant profit de la capacité des PMs à moduler une fonction biologique. Ce nouveau concept suit les mêmes approches que la génétique classique : directe (Schéma 2.a) et inverse (Schéma 2.b), mais en altérant cette fois-ci la fonction d'une protéine donnée et non d'un gène, par le biais d'une PM. Cette

<sup>12</sup> a) Stockwell, B. R. Chemical Genetics: Ligand-Based Discovery of Gene Function. *Nat. Rev. Genet.* **2000**, *1*, 116–125. b) Spring, D. R. Chemical Genetics to Chemical Genomics: Small Molecules Offer Big Insights. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 472–482. c) Kawasumi, M.; Nghiem, P. Chemical Genetics: Elucidating Biological Systems with Small-Molecule Compounds. *J. Invest. Dermatol.* **2007**, *127*, 1577–1584. d) Basso, A. Diversity Oriented Synthesis: How and Why? *Divers. Oriented Synth.* **2012**, *1*, 1–5.

<sup>13</sup> Schreiber, S. L. Chemical Genetics Resulting from a Passion for Synthetic Organic Chemistry. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1127–1152.

approche, très prometteuse, permet d'élucider des mécanismes biologiques très complexes, comme les interactions protéine-protéine et ainsi d'en appréhender les différentes facettes.

Comparativement à la génétique classique, cette nouvelle alternative se révèle être bien plus fine et possède de nombreux avantages non négligeables :<sup>12b,d</sup>

- ✓ les PMs induisent des effets biologiques réversibles au sein d'une cellule, ceci dû au métabolisme,
- ✓ la génétique chimique permet un contrôle temporel avec l'introduction possible des PMs à tout instant  $t$  de l'évolution avec des délais d'observations du phénotype induit très courts,
- ✓ la génétique chimique permet l'étude des gènes cruciaux, gènes dont la mutation/suppression par génétique classique engendrerait la mort de la lignée cellulaire étudiée,
- ✓ les mutations induites par les PMs peuvent être aisément combinées, et
- ✓ enfin, les effets induits par les PMs sont souvent quantifiables et permettent donc de générer des données dose-effet.

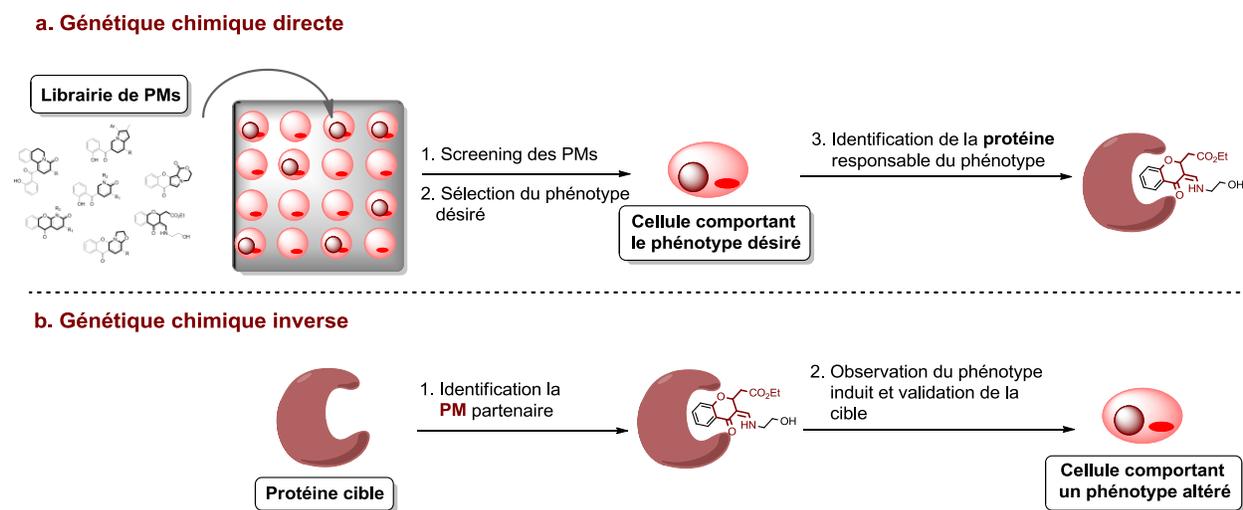


Schéma 2: Approches directe et inverse de la génétique chimique

▪ Cas d'études

Un nombre grandissant d'études ont été rapportées dans la littérature au cours du siècle dernier. Au sein de celles-ci, le recours aux PMs a permis l'élucidation de processus/fonctions biologiques.

Un domaine où l'utilisation des PMs a eu l'un des plus forts impacts en biologie a été celui de l'étude du cytosquelette (réseau constitué de polymères biologiques qualifiés de fibres).<sup>14</sup> En plus d'assurer le maintien mécanique d'une cellule, ce dernier est également responsable de la régulation des activités biochimiques s'y déroulant. En 1968, selon l'approche directe de la génétique chimique, la *Colchicine* (Figure 2) a permis l'identification des protéines  $\alpha$  et  $\beta$  de la tubuline, qui sont constituants majeurs du cytosquelette.<sup>15</sup> La *Colchicine* s'est en effet avérée être un bon ligand de l'interface protéine-protéine  $\alpha$ -tubuline/ $\beta$ -tubuline, induisant ainsi des perturbations au niveau des microtubules qui sont des fibres constitutives du cytosquelette.

Un autre domaine au sein duquel les PMs se sont avérées être indispensables est celui de la transmission. En effet les protéines assurant ce rôle sont constituées de multiples domaines destinés à l'évaluation, le codage et la transmission des signaux. De ce fait, la simple suppression du gène codant pour cette protéine ne permet pas de discerner les différentes fonctions de cette protéine et montre ainsi les limites de la génétique classique. En 1990, l'utilisation de la *Réserpine*<sup>16</sup> a conduit à la découverte du neurotransmetteur dopamine et a permis de mettre en lumière son rôle essentiel dans la médiation des signaux au sein du système nerveux. Arvid Carlsson, auteur de cette découverte, fut d'ailleurs récompensé en 2000 du prix Nobel de *la physiologie ou la médecine*. Un autre exemple significatif dans ce domaine d'expertise est celui du *Phorbol*.<sup>17</sup> Cette PM a également permis de discerner les principales fonctions clés d'une grande famille de protéines kinases (appelées les PKCs), au niveau de la transduction des signaux intracellulaires.

Enfin, plus généralement, les PMs permettent une meilleure appréhension des mécanismes biologiques. Un exemple pouvant être cité dans ce domaine est celui de l'utilisation de *MK-886*<sup>18</sup> dans le cadre d'une étude visant à comprendre les mécanismes liés à l'inflammation. Au cours de ce travail, *MK-886* a permis de découvrir la protéine activant la 5-lipoxygénase (FLAP) et d'en discerner les fonctions physiologiques. Cette étude a ouvert les

<sup>14</sup>Peterson, J. R.; Mitchison, T. J. Small Molecules, Big Impact: A History of Chemical Inhibitors and the Cytoskeleton. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 1275–1285.

<sup>15</sup>Weisenberg, R. C.; Broisy, G. G.; Taylor, E. W. Colchicine-Binding Protein of Mammalian Brain and Its Relation to Microtubules. *Biochemistry* **1968**, *7*, 4466–4479.

<sup>16</sup>Carlsson, A. Early Psychopharmacology and the Rise of Modern Brain Research. *J. Psychopharmacol.* **1990**, *4*, 120–126.

<sup>17</sup>Blumberg, P. M.; Boutwell, R. K. In Vitro Studies on the Mode of Action of the Phorbol Esters, Potent Tumor Promoters, Part 2. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* **1981**, *8*, 199–234.

<sup>18</sup>Miller, D. K.; Gillard, J. W.; Vickers, P. J.; Sadowski, S.; Léveillé, C.; Mancini, J. A.; Charleson, P.; Dixon, R. A. F.; Ford-Hutchinson, A. W.; Fortin, R.; Gauthier, J. Y.; Rodkey, J.; Rosen, R.; Rouzer, C.; Sigal, I. S.; Strader, C. D.; Evans, J. F. Identification and Isolation of a Membrane Protein Necessary for Leukotriene Production. *Nature* **1990**, *343*, 278–281.

portées à une nouvelle aire de recherche sur FLAP et sur le rôle qu'elle joue dans le processus d'inflammation.

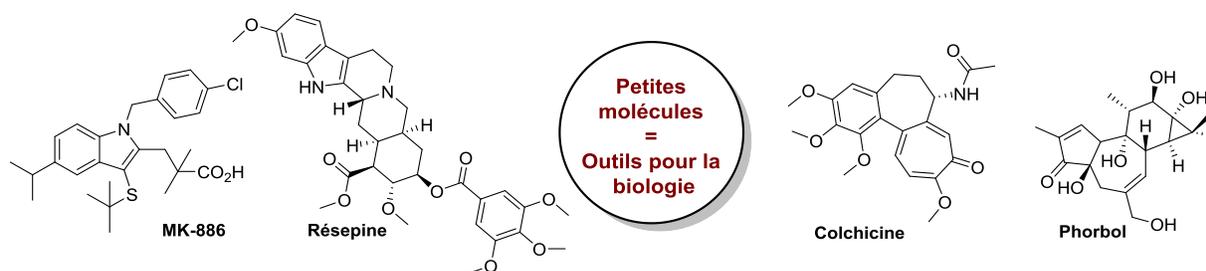


Figure 2: Utilisation des PMs pour explorer le monde biologique

- Limites de la génétique chimique

Pourtant, malgré les nombreux avantages qu'elle présente, la génétique chimique n'est pas utilisée de façon universelle aujourd'hui. Ceci est dû à un frein majeur qui n'est autre que le manque de diversité structurale au sein des PMs synthétisées jusqu'à présent.<sup>12b</sup> En effet, toute étude en génétique chimique met en relation une PM sélective et une protéine partenaire. Si l'on considère que le nombre de protéines codées par le génome humain est de 21700 environ<sup>19</sup> et sachant qu'une protéine peut posséder plus d'une fonction, le nombre de PMs structuralement distinctes qu'il faudrait synthétiser pour leur être sélectif une à une est astronomique. A l'heure actuelle, les approches traditionnelles suivies pour la synthèse de PMs n'ont pas permis de générer suffisamment de diversité moléculaire. En conséquence une infime partie (moins de 1%) des protéines connues aujourd'hui possède un ligand identifié.<sup>20</sup>

## 2. Approches traditionnelles pour la synthèse de petites molécules

### a. L'espace chimique

Avant de décrire les approches traditionnellement utilisées pour la synthèse de PMs, il est important de définir le concept d'espace chimique.<sup>21</sup> Ce dernier consiste en la représentation

<sup>19</sup>Hopkins, A. L.; Groom, C. R. The Druggable Genome. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 727–730.

<sup>20</sup>Overington, J. P.; Al-Lazikani, B.; Hopkins, A. L. How Many Drug Targets Are There? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 993–996.

<sup>21</sup>Reymond, J. -L.; Awale, M. Exploring Chemical Space for Drug Discovery Using the Chemical Universe Database. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 649–657.

sous forme cartographique (Figure 3) de la distribution des molécules dans un espace multidimensionnel, en fonction de descripteurs moléculaires choisis (paramètres chimiques pouvant être définis comme par exemple le nombre d'hétéroatomes contenus dans une molécule, le nombre de cycles la constituant, ou encore le nombre d'insaturations qu'elle possède). Chaque valeur de descripteurs moléculaires pour une molécule donnée est associée à une coordonnée au sein de l'espace multidimensionnel permettant leur distribution au sein de ce dernier. Un très grand nombre de représentations cartographiques peut ainsi être établi. En effet, en fonction des paramètres chimiques choisis, les molécules ne seront pas distribuées de la même façon.

La représentation des molécules au sein de l'espace chimique présente un grand intérêt notamment pour la chimie médicinale, puisqu'elle permet de cibler et de définir aisément les régions amenant à des propriétés thérapeutiques intéressantes. De la même manière, elle permet également de faire apparaître les nombreuses régions qui n'ont pas encore été explorées jusqu'alors, et qui pourraient s'avérer être intéressantes.

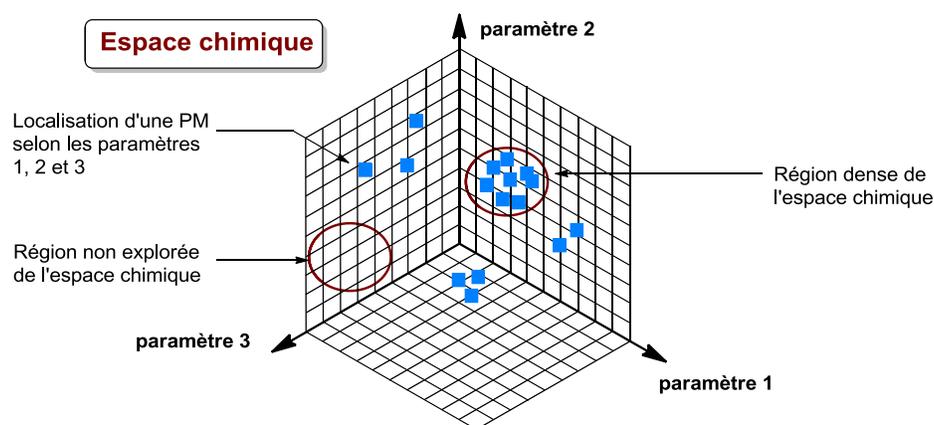


Figure 3: Représentation graphique de l'espace chimique tridimensionnel

#### b. La Target-Oriented Synthesis (TOS)

L'approche qui restera la plus anciennement utilisée pour accéder aux PMs est la TOS (Figure 4).<sup>22</sup> Cette approche met à profit les composés naturels comme sources abondantes de

<sup>22</sup>a) Spandl, R. J.; Bender, A.; Spring, D. R. Diversity-Oriented Synthesis; a Spectrum of Approaches and Results. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1149. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1149–1158. b) Schreiber, S. L. Target-Oriented and Diversity-Oriented Organic Synthesis in Drug Discovery. *Science* **2000**, 287, 1964–1969.

PMs possédant, pour un bon nombre, des propriétés thérapeutiques de grand intérêt. Ces produits naturels peuvent être identifiés à partir d'extraits de plantes, isolés, purifiés et caractérisés à l'aide des méthodes spectroscopiques connues. Une fois la structure identifiée, et dans le cas où cette PM possède des propriétés biologiques intéressantes, celle-ci peut faire l'objet d'une cible en synthèse organique. Ces synthèses s'élaborent alors par analyse rétrosynthétique dans le but de construire le squelette de la PM ciblée de manière convergente, à partir de simples substrats de départ.

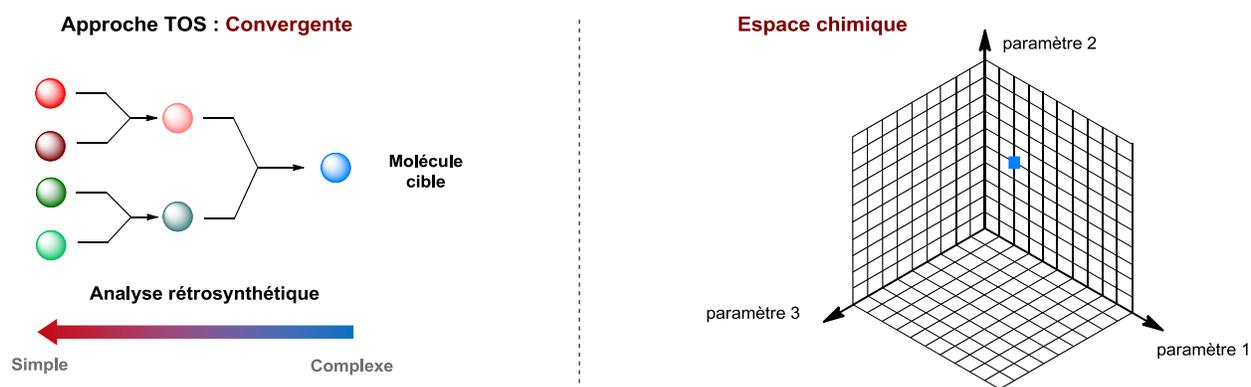


Figure 4: Approche TOS

Ainsi, le but de la TOS est de cibler une région précise de l'espace chimique définie par une PM complexe ayant des propriétés thérapeutiques d'intérêt. Dans cette perspective, la synthèse du *Taxol* constitue un exemple emblématique de la TOS. Le *Taxol* est un produit naturel approuvé pour le traitement du cancer du sein et des ovaires. Cette PM a été isolée (100 mg/kg) en 1971 de l'écorce de l'*If* (*Taxus baccata*) de la famille des *Taxacées*, par les chimistes Wani, Wall et Taylor.<sup>23</sup> Les propriétés anticancéreuses de cette PM ont fait d'elle une cible de choix pour la TOS. Les chimistes organiciens comme Mukaiyama,<sup>24</sup> Danishefsky,<sup>25</sup> Kuwajima<sup>26</sup> ou encore Nicolaou,<sup>27</sup> se sont lancés dans la synthèse du *Taxol*. Toutes ces synthèses reposent sur une analyse rétrosynthétique permettant sa construction de façon convergente à partir de

<sup>23</sup>Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. Plant Antitumor Agents. VI. Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus Brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2323–2325.

<sup>24</sup>Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitho, K. Asymmetric Total Synthesis of Taxo (R). *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121–126.

<sup>25</sup>Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. A Total Synthesis of Taxol. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723–1726.

<sup>26</sup>Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I. Enantioselective Total Synthesis of (-)-Taxol. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811–3820.

<sup>27</sup>Nicolaou, K. C.; Guy, R. K. The Total Synthesis of Paclitaxel by Assembly of the Ring System. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**; *583*, 302–312.

substrats simples. La première synthèse totale a été proposée par Nicolaou en 1994 (Schéma 3),<sup>27</sup> au sein de laquelle la molécule de *Taxol* a été obtenue en 30 étapes, à partir de 5 substrats de départ.

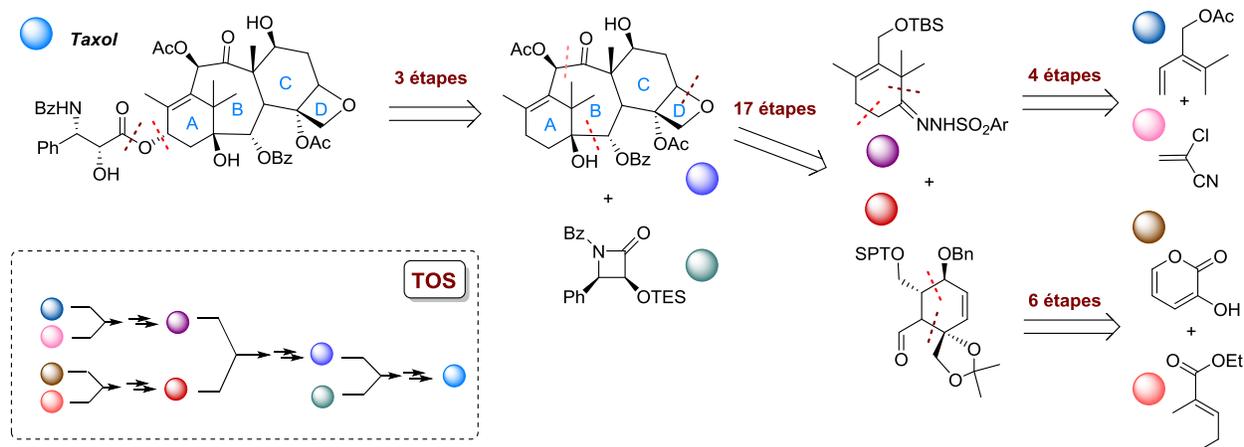


Schéma 3: Chemin rétro-synthétique suivi par Nicolaou pour la synthèse totale du *Taxol*

### c. La chimie médicinale et combinatoire

La seconde approche couramment utilisée pour l'accès aux PMs consiste à associer la chimie médicinale et la chimie combinatoire. Cette approche a pour but d'explorer de manière très dense un domaine précis de l'espace chimique connu pour apporter des propriétés médicinales intéressantes (Figure 5).<sup>28</sup>

#### Approche Chimie médicinale & combinatoire : Divergente

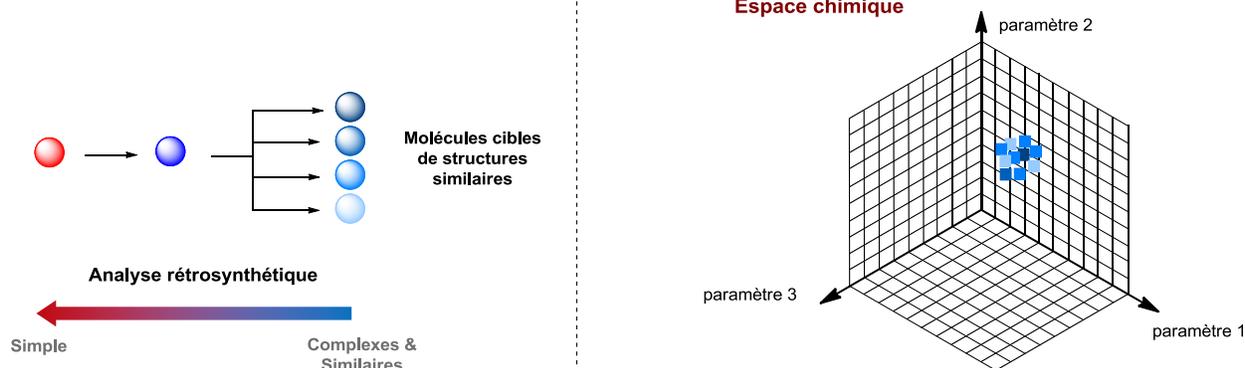


Figure 5: Approche alliant chimie médicinale & combinatoire

<sup>28</sup>Galloway, W. R. J. D.; Bender, A.; Welch, M.; Spring, D. R. The Discovery of Antibacterial Agents Using Diversity-Oriented Synthesis. *Chem. Commun.* **2009**, 18, 2446–2462.

L'accès à une région dense de l'espace est rendu possible grâce à la chimie combinatoire.<sup>29</sup> Cette méthode consiste à réaliser toutes les combinaisons possibles entre un substrat de départ donné et les entités chimiques de choix à greffer sur celui-ci. L'exécution, en peu de temps, du très grand nombre de réactions nécessaires à la conception d'une telle bibliothèque de PMs est rendu possible grâce à la robotique.

#### Synthèse combinatoire en trois étapes

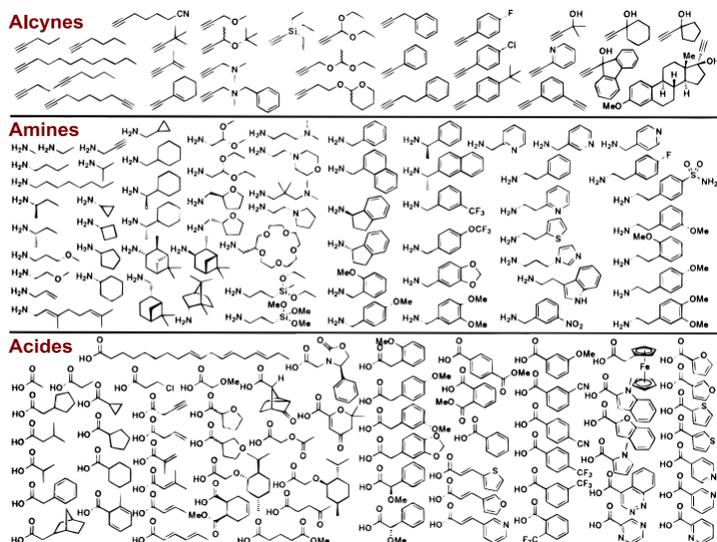
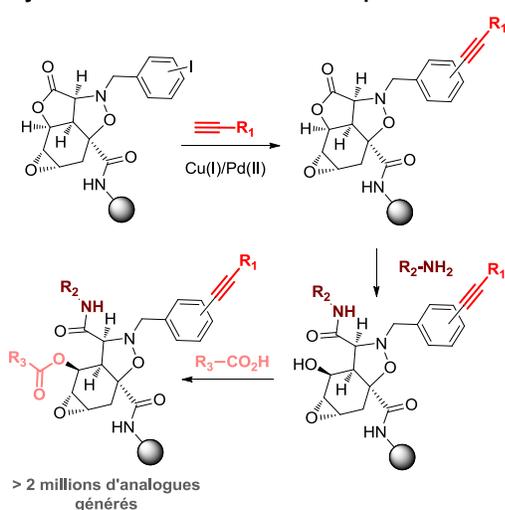


Schéma 4: Exemple notoire de chimie combinatoire.

En 1998, Schreiber et ses collaborateurs ont ainsi reporté l'accès à une bibliothèque de plus de deux millions de PMs, préparées à partir d'iodobenzyles tétracycliques, en combinant successivement 30 alcynes, 62 amines et 62 acides (Schéma 4).<sup>30</sup>

Malgré le grand nombre de composés que la chimie combinatoire peut produire, cette méthode ne permet cependant pas la génération de diversité structurale. En effet, le fait de moduler uniquement les partenaires chimiques à greffer sans modifier le noyau central, tend à rendre toute les structures obtenues relativement similaires et donc les PMs synthétisées confinées dans une zone restreinte de l'espace chimique.

<sup>29</sup>Spring, D. R. Diversity-Oriented Synthesis; a Challenge for Synthetic Chemists. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867–3870.

<sup>30</sup>Tan, D. S.; Foley, M. A.; Shair, M. D.; Schreiber, S. L. Stereoselective Synthesis of over Two Million Compounds Having Structural Features Both Reminiscent of Natural Products and Compatible with Miniaturized Cell-Based Assays. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565–8566.

d. Conséquences

Ces deux approches ont été utilisées de manière quasiment systématique pour le développement de médicaments et ont d'ailleurs prouvé leur grande utilité dans ce domaine. Pourtant, la faible diversité, en termes de structures, que ces deux approches apportent, pose un sérieux problème pour la découverte de futures nouvelles PMs à visée thérapeutique ou destinées à l'élucidation de processus biologiques. En effet, les librairies de composés ayant été synthétisés jusqu'ici selon ces deux approches, s'avèrent être peu efficaces envers une grande variété de cibles biologiques complexes impliquant notamment des interactions protéines-protéines.<sup>31</sup>

Au sein d'une étude reportée en 2006, Overigton a fait le constat que les principes actifs synthétisés jusqu'alors n'étaient destinés qu'à 207 protéines encodées par le génome humain soit moins de 1% de celui-ci.<sup>20</sup> Plus encore, 4 années plus tôt, Hopkins a estimé que seules 10 à 14% des protéines constituant le protéome pouvaient potentiellement être ciblées par les PMs synthétisées jusqu'alors.<sup>19</sup>

Fort de ces considérations, un consensus général est apparu au sein duquel il a été considéré que ce n'était plus la taille (en terme de nombre) d'une librairie de PMs qui comptait, mais plutôt la diversité structurale la constituant.<sup>32</sup> Ce consensus vise à favoriser l'exploration de nouveaux domaines de l'espace chimique inconnus jusqu'alors, pouvant recueillir de nouvelles activités/propriétés biologiques de grand intérêt.

Cette diversité structurale est réellement indispensable pour le développement de la génétique chimique qui est en mesure d'apporter de nombreuses réponses concernant divers processus biologiques. Une nouvelle approche pour la synthèse de PMs est née de ce consensus : la DOS (Diversity-Oriented Synthesis).

---

<sup>31</sup>Ryan, D.; Matthews, J. Protein-protein Interactions in Human Disease. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15*, 441–446.

<sup>32</sup>Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R. Diversity-Oriented Synthesis as a Tool for the Discovery of Novel Biologically Active Small Molecules. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 1–13.

## II. La DOS (Diversity-Oriented Synthesis)

### 1. Principes fondateurs de la DOS

La DOS<sup>12d,22a,29,32,33</sup> est une nouvelle approche pour la synthèse de PMs introduite par Schreiber en 2000 au sein d'un article fondateur.<sup>22b</sup>

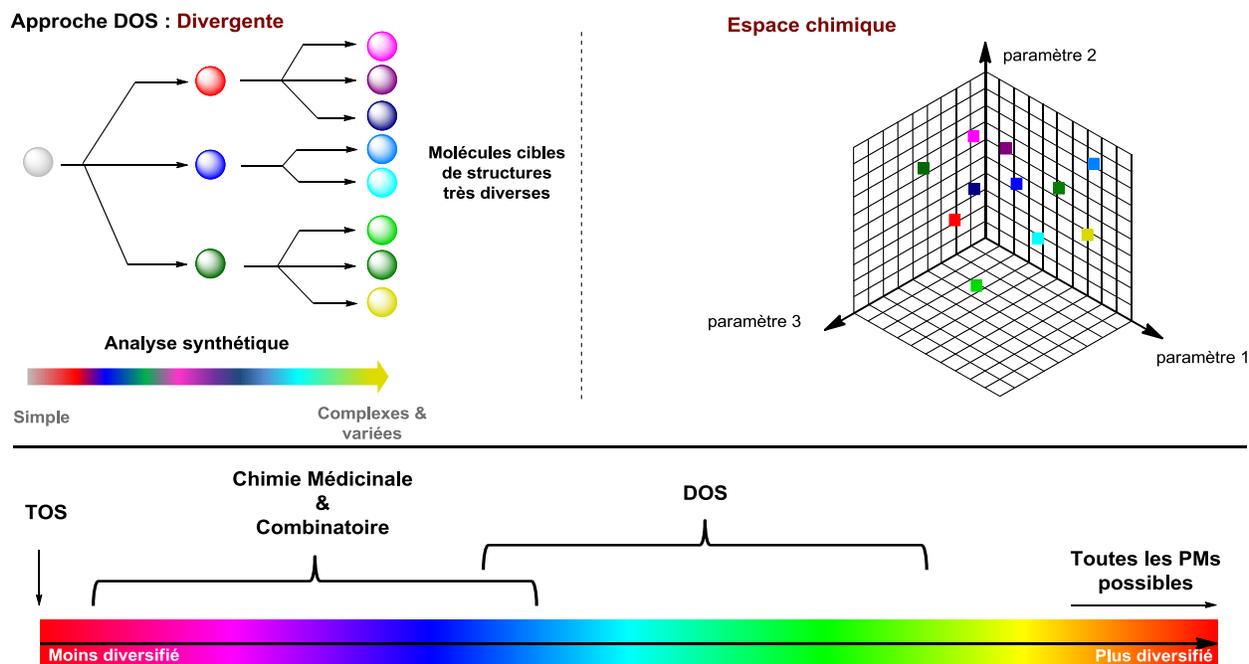


Figure 6: Approche DOS

Cette approche consiste à générer des collections de PMs avec des hauts degrés de diversité structurale et de complexité, et ce, de la manière la plus efficace possible à partir de simples substrats de départ (Figure 6). De telles bibliothèques de PMs permettraient de couvrir de plus large domaines de l'espace chimique et d'accéder ainsi à des domaines encore inconnus pouvant contenir des profils biologiques d'intérêt.

La question qui se pose alors est comment peut-on générer de la diversité structurale en minimisant le nombre d'étapes ? Deux angles d'attaque ont été établis pour répondre à cette question : l'un basé sur le substrat de départ et l'autre basé sur ses partenaires réactionnels.<sup>28,32</sup>

<sup>33</sup> a) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. A Planning Strategy for Diversity-Oriented Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58. b) Lenci, E.; Guarna, A.; Trabocchi, A. Diversity-Oriented Synthesis as a Tool for Chemical Genetics. *Molecules* **2014**, *19*, 16506–16528.

## 2. Stratégies permettant de générer de la diversité structurale

### a. Stratégie basée sur les partenaires réactionnels d'un substrat de départ

Cette approche met en jeu un substrat de départ de complexité plus ou moins importante qui, en fonction des conditions opératoires ou de ses partenaires réactionnels, va permettre de générer une grande diversité structurale. Cette approche peut être divisée en deux cas de figures.<sup>28</sup>

Dans le premier cas, le composé de départ possède de nombreux groupements fonctionnels. Ainsi il peut être transformé en de multiples structures différentes, soit par réaction de chacun de ses sites de manière indépendante avec différents partenaire réactionnels choisis, soit par des réactions intramoléculaires entre ses différents sites réactionnels en jouant sur les conditions expérimentales.<sup>28</sup> Un exemple décrit par Schreiber illustre parfaitement ce premier cas (Schéma 5).<sup>34</sup>

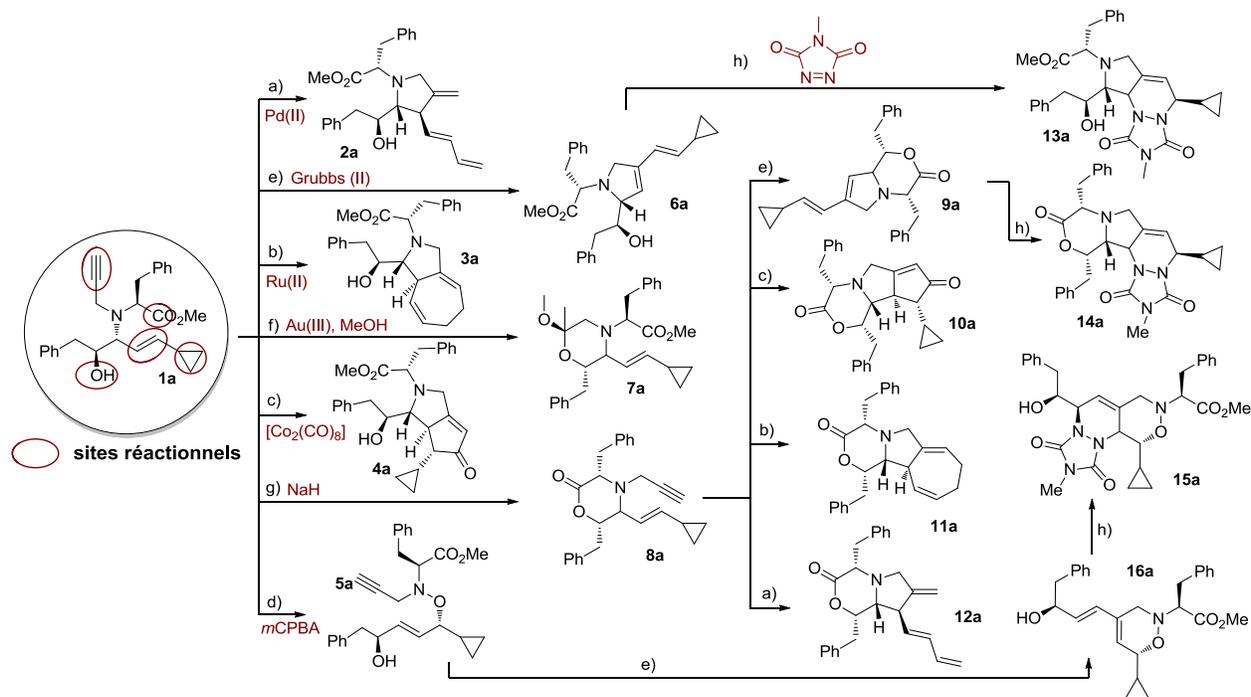


Schéma 5: Synthèse d'une bibliothèque de PMs selon l'approche DOS à partir d'un substrat de départ hautement fonctionnalisé

<sup>34</sup>Kumagai, N.; Muncipinto, G.; Schreiber, S. L. Short Synthesis of Skeletally and Stereochemically Diverse Small Molecules by Coupling Petasis Condensation Reactions to Cyclization Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3635–3638.

A partir du dérivé d'amino-alcool **1a** densément fonctionnalisé, une famille de 15 PMs de structures très diverses a pu être préparée en une à trois étapes.

Le substrat de départ **1a** possède cinq groupements fonctionnels pouvant être impliqués dans le processus de dérivatisation : une fonction alcool, un groupement alcène, un alcyne vrai, un groupement ester et un cycloalcane, le cyclopropane. Chacune de ces fonctionnalités a été mise à profit pour synthétiser une première génération de composés **2a** à **8a**.

Par exemple, **2a** a été obtenu par cycloisomérisation diastéréosélective sous catalyse au palladium (II), engendrant l'ouverture du cyclopropane suivit d'une séquence  $\beta$ -H élimination/élimination réductrice. De son côté, **3a** a été obtenu également par cycloisomérisation diastéréosélective sous catalyse au ruthénium (II) cette fois, engendrant une cyclisation [5+2] par séquence d'ouverture du cyclopropane suivie d'une élimination réductrice. L'Azabicyclic **4a** a quant à lui été obtenu par réaction de Pauson-Khand par catalyse au cobalt en présence de triméthylamine *N*-oxide.<sup>35</sup> La réactivité de la fonction alcyne a de nouveau été mise à profit pour générer le noyau morpholine **7a** par activation de son caractère électrophile sous l'action de l'acide de Lewis NaAuCl<sub>4</sub> permettant la cyclisation de manière 6-*exo dig*<sup>36</sup> suivie de l'incorporation du méthanol. Enfin, **8a** a été obtenu en milieu basique par simple trans-estérification intramoléculaire entre l'hydroxyle et la fonction ester.

Dans certains cas, une seconde génération de composés structurellement plus complexes, **9a-13a** et **16a**, a pu être obtenue selon les mêmes conditions expérimentales.

Finalement, les composés contenant l'enchaînement 1,3-diène au sein de leur structure (**6a**, **9a** et **16a**) ont pu être engagés au sein d'une ultime réaction de Diels-Alder<sup>37</sup> permettant la génération d'une troisième génération de molécules tri- voire tétracycliques **13a-15a**. Ainsi, une bibliothèque de PMs de grande diversité et de complexité variable a pu être élaborée à partir d'un unique composé de départ structurellement riche en groupements réactionnels.

Cette stratégie suit systématiquement un processus de trois phases appelé BCP (*build/couple/pair*).<sup>38</sup> La première phase *build* consiste en l'élaboration des diverses entités structurales qui constituent **1a** (Schéma 6). La seconde phase *couple* est la phase

<sup>35</sup>Fischer, S.; Groth, U.; Jung, M.; Schneider, A. Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> Catalyzed Pauson-Khand Reaction under Microwave Irradiation. *Synlett* **2002**, 2002, 2023–2026.

<sup>36</sup>Alabugin, I. V.; Gilmore, K.; Manoharan, M. Rules for Anionic and Radical Ring Closure of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12608–12623.

<sup>37</sup>Wessig, P.; Müller, G. The Dehydro-Diels–Alder Reaction. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2051–2063.

<sup>38</sup>Nielsen, T. E.; Schreiber, S. L. Towards the Optimal Screening Collection: A Synthesis Strategy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 48–56.

d'assemblage de ces entités structurales pour générer **1a**. Finalement, la dernière phase *pair* constitue la phase décrite au sein du Schéma 4, où les différentes fonctions réactionnelles sont appariées les unes avec les autres pour établir la bibliothèque de PMs.

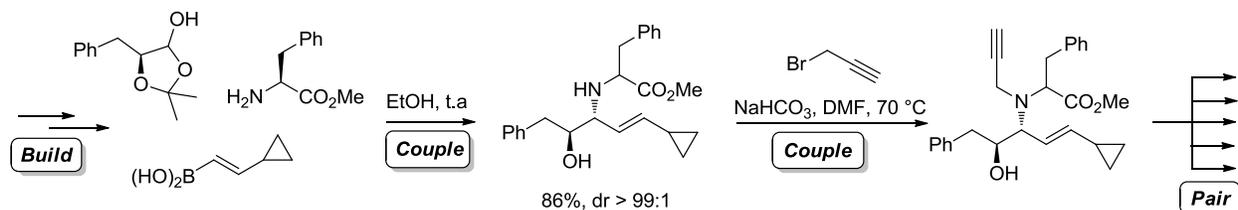


Schéma 6: Processus BCP suivi pour l'approche DOS basée sur un substrat hautement fonctionnalisé

Dans le second cas de figure, le substrat de départ peut posséder une architecture simple, mais comprenant un groupement réactionnel très versatile c'est-à-dire pouvant donner lieu à diverses structures en fonction des conditions opératoires et des partenaires réactionnels mis en jeu.<sup>33</sup> Dans ce contexte, Spring a illustré en 2006 l'utilisation du diazoacétate **1b** marqué au fluor (Schéma 7).<sup>39</sup>

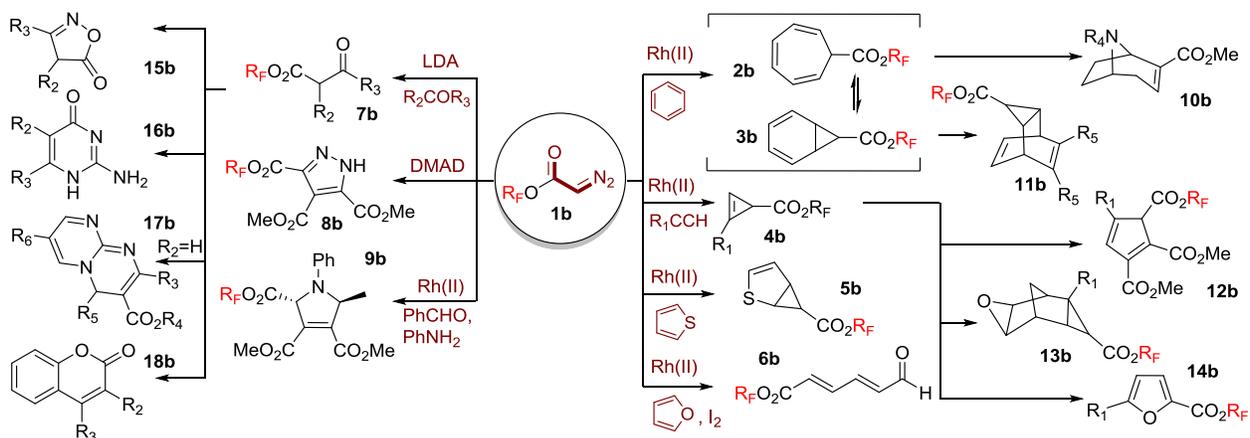


Schéma 7: Synthèse d'une bibliothèque de PMs selon l'approche DOS à partir d'un substrat structuralement simple mais possédant un groupement réactionnel versatile

Ce composé possède deux principaux avantages vis-à-vis de cette approche :

<sup>39</sup>Wyatt, E. E.; Fergus, S.; Galloway, W. R. J. D.; Bender, A.; Fox, D. J.; Plowright, A. T.; Jessiman, A. S.; Welch, M.; Spring, D. R. Skeletal Diversity Construction via a Branching Synthetic Strategy. *Chem. Commun.* **2006**, 31, 3296–3298.

- ✓ le groupement diazo peut être utilisé dans un grand nombre de réactions engendrant la formation de liaisons C-C, conduisant ainsi à une grande diversité,<sup>40</sup> et
- ✓ la fonctionnalité diazoacétate peut aussi bien être valorisée en tant que nucléophile qu'électrophile, donnant ainsi lieu à une grande flexibilité mécanistique, génératrice de diversité.<sup>40</sup>

Dans cet exemple, le diazoacétate **1b** permet de générer 9 composés différents en une seule étape simplement en faisant varier les conditions opératoires selon trois chemins réactionnels principaux : (i) formation de cycles à trois membres par catalyse au ruthénium (génération de **3b-5b**),<sup>41</sup> (ii) cycloadditions 1,3-dipolaires (**8b-9b**) et (iii) déprotonation puis réaction avec un électrophile (**7b**). Une deuxième vague de réactions visant à générer de la complexité a permis l'élaboration de 9 nouvelles structures, **10b-18b**, pouvant être à leur tour engagées au sein d'autres processus de génération de complexité/diversité.

Finalement, en seulement 2 à 4 étapes à partir du simple diazoacétate **1b**, une librairie DOS de 223 PMs a ainsi pu être façonnée.

#### *b. Stratégie basée sur le substrat de départ*

La seconde approche permettant la génération de diversité moléculaire est basée sur le substrat de départ. Ce dernier doit posséder un noyau commun auquel est greffé un « pré-dispositionnement fonctionnel » appelé élément  $\sigma$ , porteur de l'information moléculaire qui va permettre la génération de diversité.<sup>33,37</sup> Cette approche est l'analogue du procédé naturel pour la formation des protéines, au sein duquel des séquences d'acides aminés primaires sont transformées en macromolécules possédant des structures 3D bien distinctes, par le biais de réactions communes. De manière intéressante ici, l'insertion des éléments  $\sigma$  peut être réalisée efficacement par chimie combinatoire.<sup>42</sup>

<sup>40</sup>Zhang, Y.; Wang, J. Recent Development of Reactions with  $\alpha$ -Diazocarbonyl Compounds as Nucleophiles. *Chem. Commun.* **2009**, 36, 5350–5361.

<sup>41</sup>Maas, G. Ruthenium-Catalysed Carbenoid Cyclopropanation Reactions with Diazo Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 183–190.

<sup>42</sup>Burke, M. D.; Berger, E. M.; Schreiber, S. L. A Synthesis Strategy Yielding Skeletally Diverse Small Molecules Combinatorially. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14095–14104.

- Réaction d'Achmatowicz

Cette stratégie a été appliquée à la réaction d'Achmatowicz<sup>43</sup> à partir du noyau furane. Cette réaction, introduite en 1971 par Osman Achmatowicz, permet la transformation du noyau furane en dihydropyranone sous l'action d'une source de brome électrophile (NBS ou Br<sub>2</sub>), et du méthanol en milieu acide (Schéma 8). Le brome électrophile permet tout d'abord la formation du pont bromonium par réaction avec la fonction alcène la moins substituée du noyau furane. L'intermédiaire **C** est ensuite formé par ouverture intramoléculaire du pont bromonium puis addition d'une molécule de méthanol sur le carbone en α de l'oxonium généré. L'élimination-1,4 du brome suivie de l'addition d'un second équivalent de méthanol permet alors la formation de l'intermédiaire réactionnel **E** qui, par traitement en milieu acide, permet de générer la dihydropyranone via l'intermédiaire clef **F**.

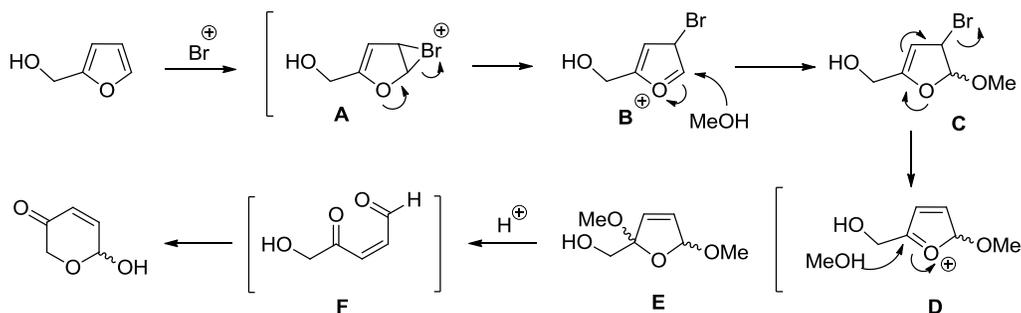


Schéma 8: Mécanisme réactionnel de la réaction d'Achmatowicz

- Cas d'étude

Schreiber a montré en 2004<sup>42</sup> que cette réaction appliquée au noyau furane possédant divers éléments  $\sigma$ , pouvait être génératrice de diversité moléculaire (Schéma 9). Dans cet exemple, en fonction de la présence ou non des fonctions alcools (ici éléments  $\sigma$ ), les mêmes conditions opératoires appliquées vont permettre la génération d'un bicyclic fusionné (**4c**), d'un seul cycle (**5c**) voire d'aucun cycle (**6c**).

<sup>43</sup>Achmatowicz, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierrzchowska, Z.; Zamojski, A. Synthesis of Methyl 2,3-Dideoxy-DL-Alk-2-Enopyranosides from Furan Compounds : A General Approach to the Total Synthesis of Monosaccharides. *Tetrahedron* **1971**, 27, 1973–1996.

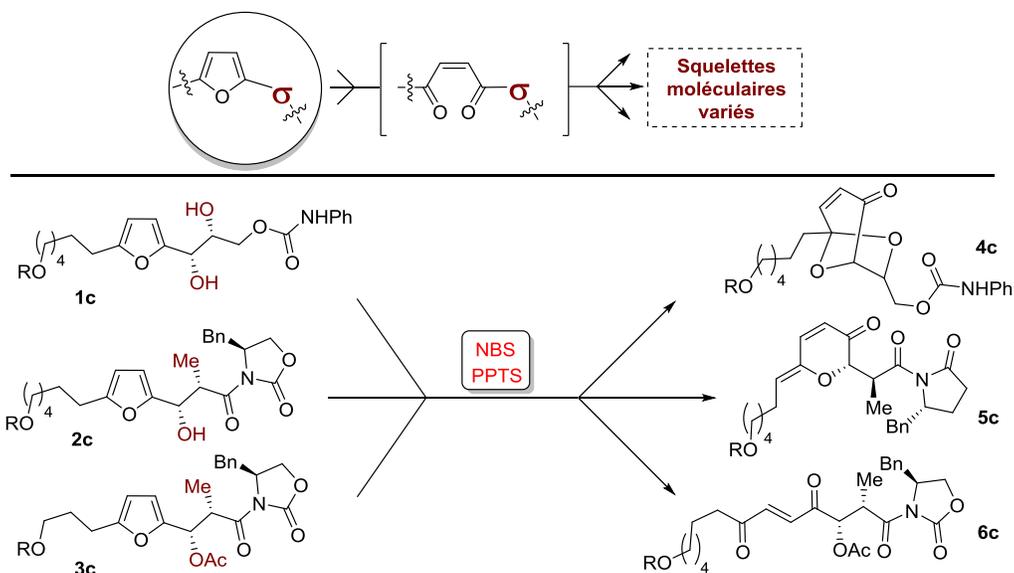


Schéma 9: Premier exemple de génération de diversité moléculaire à partir d'une même structure possédant divers éléments  $\sigma$  et selon une même réaction

Un autre exemple significatif de cette stratégie a une fois de plus été décrit par Schreiber en 2005 (Schéma 10).<sup>44</sup>

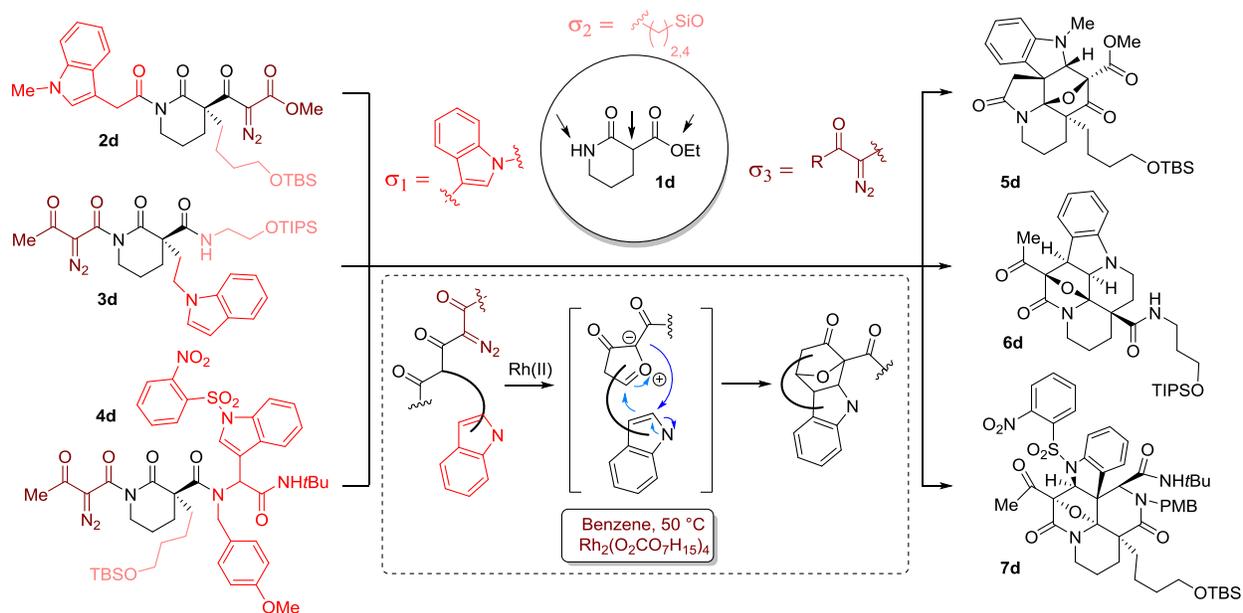


Schéma 10: Second exemple de génération de diversité moléculaire à partir d'une même structure possédant divers éléments  $\sigma$  et selon une même réaction

<sup>44</sup>Oguri, H.; Schreiber, S. L. Skeletal Diversity via a Folding Pathway: Synthesis of Indole Alkaloid-Like Skeletons. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 47–50.

Au sein de celui-ci, il a été montré que le substrat de départ **1d**, auquel pouvaient être greffé, de manière indépendante trois éléments codants  $\sigma_1$ ,  $\sigma_2$ , et  $\sigma_3$  (respectivement une fonctionnalité indole, une chaîne O-silylée et un groupement diazo céto-carbonyle), permettait l'accès à divers alcaloïdes dérivés d'indoles, sous catalyse au rhodium. Ici, c'est le positionnement de ces éléments codants  $\sigma_1$ ,  $\sigma_2$ , et  $\sigma_3$  au sein de **2d-4d**, qui permet de générer la diversité ainsi que la complexité architecturale au sein des PMs **5d-7d**.

### 3. *Approches émergentes pour la DOS*

#### a. Les réactions multicomposants (RMC) : un outil générateur de complexité

Les réactions multicomposants (RMC),<sup>45</sup> sont des réactions chimiques mettant en jeu au minimum trois partenaires réactionnels qui vont interagir entre eux pour former, selon un procédé à économie d'atomes et monotope (dit *one pot*), des molécules architecturalement complexes.

Ce concept est né d'un consensus général visant à rallier la synthèse chimique aux enjeux économiques et environnementaux, de manière à améliorer son image auprès du grand public.<sup>45</sup> La question n'était alors plus que peut-on synthétiser mais plutôt de quelle manière doit-on le faire. La RMC s'inscrit dans ce contexte puisqu'elle a l'avantage de :

- ✓ minimiser les temps de réactions,
- ✓ conduire généralement à de hauts rendements,
- ✓ supprimer les étapes de traitements intermédiaires souvent onéreuses et peu éco-compatibles, et
- ✓ être atome économique.

La première RMC peut être attribuée à Strecker en 1850.<sup>46</sup> Celle-ci met en jeu une réaction de condensation entre l'ammoniaque, un aldéhyde et le cyanure de potassium (Schéma 11). Après hydrolyse en milieu acide, divers acides  $\alpha$ -aminés peuvent ainsi être obtenus de manière efficace.

<sup>45</sup>Dömling, A.; Ugi, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210.

<sup>46</sup>Strecker, A. Ueber Die Künstliche Bildung Der Milchsäure Und Einen Neuen, Dem Glycocoll Homologen Körper. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27–45.

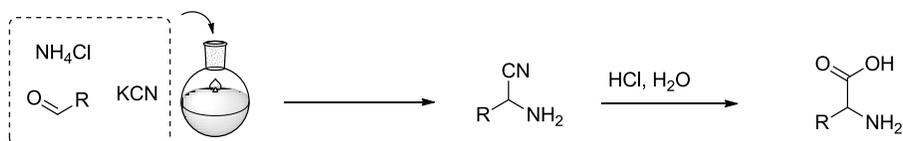


Schéma 11: Premier exemple de RMC : Réaction de Strecker

C'est véritablement la période fin du XX<sup>ème</sup>/début du XXI<sup>ème</sup> siècle qui a été témoin d'un engouement sans précédent pour les RMCs, avec la prolifération d'exemples de plus en plus efficaces et complexes. Le nombre de RMCs reportées à cette période étant tel, que seuls quelques exemples significatifs seront donnés par soucis de clarté. Ces exemples ont été sélectionnés pour l'important gain en termes de complexité architecturale qu'elles apportent.

En 2000 Williams<sup>47</sup> et ses collaborateurs ont reporté un exemple de RCM initiant la synthèse totale de la *Spirotryprostatine B* (Schéma 12).

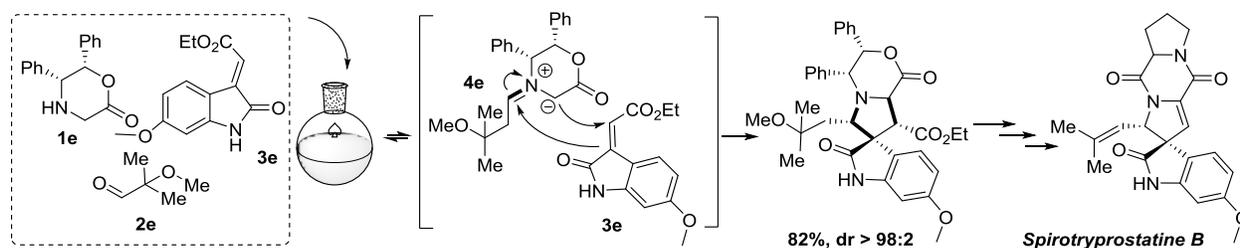


Schéma 12: Exemple 1; RMC génératrice de complexité structurale (en terme de stéréochimie)

Au sein de cette synthèse totale, la réaction entre l'oxazinone **1e**, l'aldéhyde **2e** et l'oxindole **3e** a permis l'échafaudage du squelette tétracyclique constituant la *Spirotryprostatine B* de manière parfaitement diastéréosélective (dr > 98:2). L'étape clef ici est une réaction de cycloaddition [1,3]-dipolaire entre l'oxindole **3e** et l'intermédiaire iminium **4e**.

Plus tard, en 2005,<sup>48</sup> Constantieux et Rodriguez ont proposé l'accès à des dérivés du 2,6-diazabicyclo[2.2.2]octane (2,6-DABCO) à partir de simples β-céto-amides **1f**, de l'acryladéhyde **2f** et d'amino-alcools ou de diamines **3f** (Schéma 13). Cette réaction tri-composants a généré, en une seule étape, un important gain de complexité en induisant successivement la formation intramoléculaire de trois cycles fusionnés. Le piégeage d'un ion

<sup>47</sup>Sebahar, P. R.; Williams, R. M. The Asymmetric Total Synthesis of (+)- and (-)-Spirotryprostatin B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666–5667.

<sup>48</sup>Liéby-Muller, F.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. Multicomponent Domino Reaction from β-Ketoamides: Highly Efficient Access to Original Polyfunctionalized 2,6-Diazabicyclo[2.2.2]Octane Cores. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17176–17177.

iminium par un hétéroélément selon une hétérocyclisation, est la réaction de choix explorée dans ce cas.

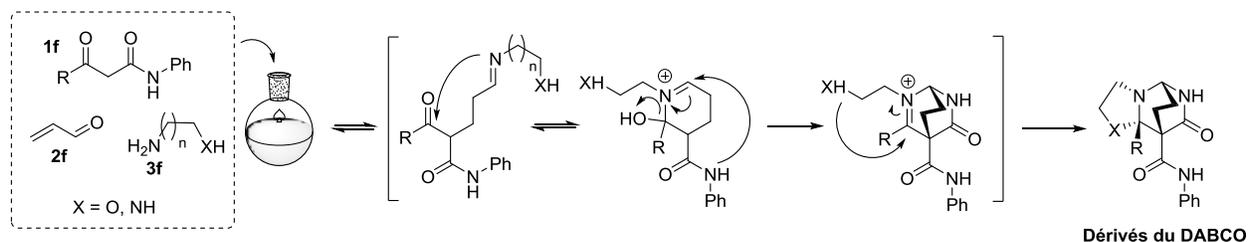


Schéma 13: Exemple 2; RMC génératrice de complexité structurale (en terme de nombre de cycles créés)

Enfin, un dernier exemple significatif a été reporté plus récemment par Yoo,<sup>49</sup> au sein duquel divers bicycles fusionnés de respectivement 6 et 7 chaînons ont pu être obtenus par réaction entre diverses pyridines **1g**, triazoles **2g** et le diméthyle acétylènedicarboxylate (DMAD) **3g** (Schéma 14). La catalyse au rhodium (II) permet dans un premier temps la génération de l'intermédiaire azométhine **4g**, qui est ensuite impliqué dans une réaction de cycloaddition [5+2] avec **3g**, conduisant à la formation de la 1,4-diazépine fusionnée.

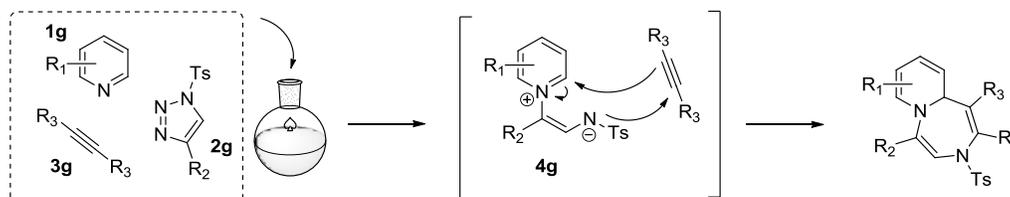


Schéma 14: Exemple 3; RMC génératrice de complexité structurale (en terme de taille de cycle obtenu)

### b. Processus domino (ou cascade) : outils générateurs de complexité

Un processus domino (appelé également cascade), selon Tietze,<sup>50</sup> est un procédé chimique impliquant au minimum la formation de deux liaisons, sans modification des conditions opératoires, et au sein duquel chaque nouvelle réaction est induite par la fonctionnalité générée au sein de la réaction qui la précède, d'où l'appellation « domino ». Cette définition s'est élargie

<sup>49</sup>Lee, D. J.; Han, H. S.; Shin, J.; Yoo, E. J. Multicomponent [5 + 2] Cycloaddition Reaction for the Synthesis of 1,4-Diazepines: Isolation and Reactivity of Azomethine Ylides. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11606–11609.

<sup>50</sup>Tietze, L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.

au fil du temps, incluant aujourd'hui l'utilisation de catalyseurs ou d'additifs au sein de ces processus.

Ce concept est né du même consensus que pour la RMC. En effet les procédés domino tendent à répondre aux mêmes contraintes, puisqu'ils permettent notamment l'accès à une complexité structurale notoire, sans la nécessité d'isoler les intermédiaires réactionnels mis en jeu. Ces derniers permettent ainsi un gain de temps considérable tout en limitant la production de déchets chimiques liés aux étapes de traitements. Enfin, tout comme les RMCs, les réactions domino sont souvent atomes économiques et donnent lieu à de bons rendements, généralement supérieurs aux procédés séquentiels.

Il est à noter qu'au sein de très nombreux exemples reportés, les processus domino sont couplés aux RMCs pouvant de ce fait donner lieu à des processus intramoléculaires ou intermoléculaires, comme illustré notamment au sien du Schéma 13 précédemment présenté.

Par soucis de simplicité ici encore, seuls quelques exemples significatifs de processus domino intramoléculaires seront évoqués dans cette partie, exemples au sein desquels un important gain en termes de complexité structurale est atteint.

Boger et ses collaborateurs ont proposé en 2006<sup>51</sup> l'accès rapide à divers précurseurs du produit naturel (-)-Vindorosine via une séquence domino intramoléculaire permettant la construction consécutive de trois cycles par formation de 4 liaisons C-C (Schéma 15).

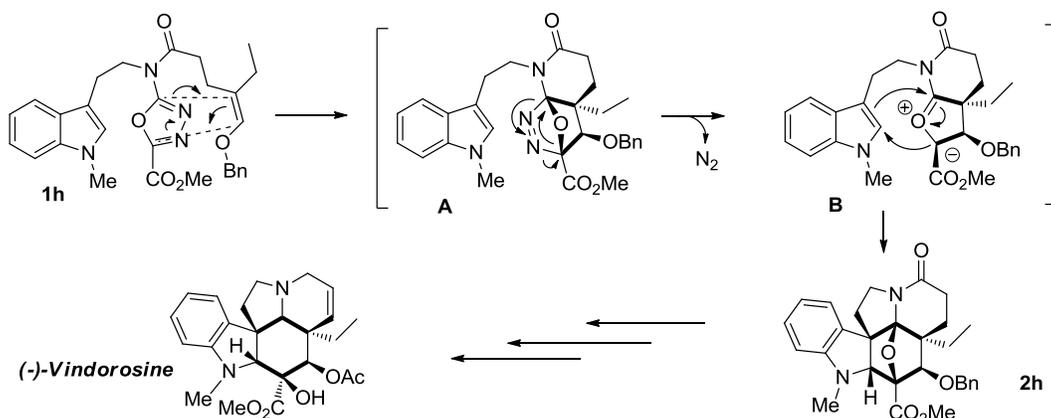


Schéma 15: Exemple 1; Procédé domino générateur de complexité structurale (création de 3 cycles, formation de 4 liaisons, génération de 6 stéréocentres)

<sup>51</sup>Elliott, G. I.; Fuchs, J. R.; Blagg, B. S. J.; Ishikawa, H.; Tao, H.; Yuan, Z.-Q.; Boger, D. L. Intramolecular Diels–Alder/1,3-Dipolar Cycloaddition Cascade of 1,3,4-Oxadiazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10589–10595.

Ce processus domino génère également 6 centres asymétriques tous stéréochimiquement contrôlés (Schéma 12). Le processus est initié par une réaction d'hétéro Diels-Alder intramoléculaire entre la fonction alcène de **1h** et le cycle 1,3,4-oxadiazole pour générer le premier intermédiaire réactionnel **A**. La génération du dipole-1,3 au sein de l'intermédiaire **B** est favorisé ensuite par le départ du diazote, engendrant finalement la cyclisation intramoléculaire [1,3]-dipolaire avec le noyau indole pour conduire à **2h**.

Giorgio *et al.* ont illustré en 2005<sup>52</sup> l'accès à diverses macro-lactones possédant des tailles de cycle variant de 10 à 15 chaînons, par réaction domino entre des nitrocycloalcanones **1i**, des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés **2i** substitués en position  $\beta$ , et l'eau utilisée comme solvant (Schéma 16).

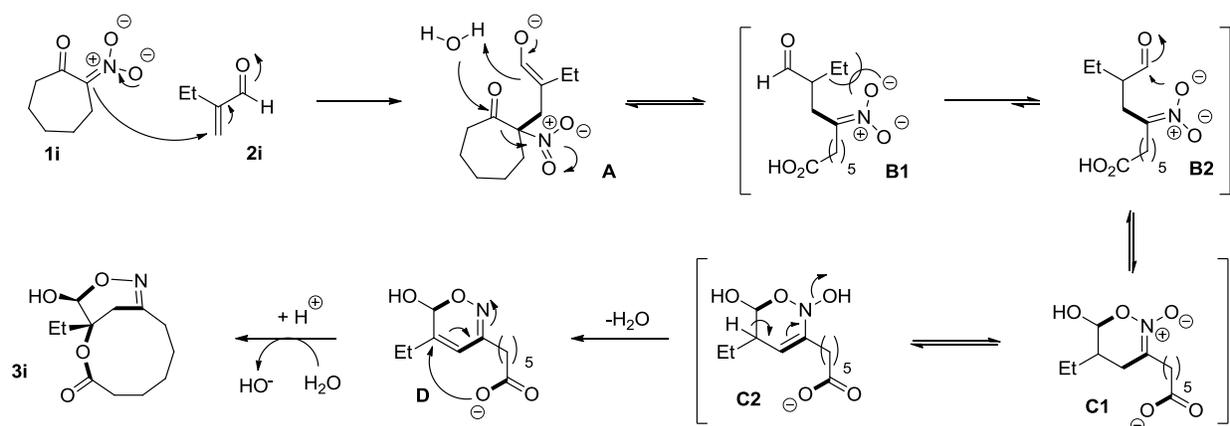


Schéma 16: Exemple 2; Processus domino générateur de complexité structurale (création de macrocycles, formation de 4 liaisons, génération de 2 stéréocentres)

Ce processus domino est initié par une addition de Michael de générant l'intermédiaire **A**. Celui-ci évolue, par réaction type rétro-Claisen,<sup>53</sup> vers l'intermédiaire **B1** en équilibre conformationnel avec **B2**. **B2** étant favorisé puisqu'il permet la minimisation des répulsions stériques, celui-ci subit une cyclisation intramoléculaire pour conduire à **C** (**C1** en équilibre avec **C2**), impliquant l'attaque de l'oxygène du groupement nitronate sur la fonction aldéhyde. L'intermédiaire **D** est alors généré par élimination d'une molécule d'eau et conduit finalement à

<sup>52</sup>Giorgi, G.; Miranda, S.; López-Alvarado, P.; Avendaño, C.; Rodriguez, J.; Menéndez, J. C. Unique Michael Addition-Initiated Domino Reaction for the Stereoselective Synthesis of Functionalized Macrolactones from  $\alpha$ -Nitroketones in Water. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2197–2200.

<sup>53</sup>Kawata, A.; Takata, K.; Kuninobu, Y.; Takai, K. Indium-Catalyzed Retro-Claisen Condensation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7793–7795.

la macrolactone **3i** par addition intramolécule du groupement carboxylate en position  $\beta$  de l'imine.

Un dernier exemple éloquent pouvant être proposé est celui d'une cascade radicalaire utilisée pour la synthèse totale de la (-)-Morphine (Schéma 17).<sup>54</sup>

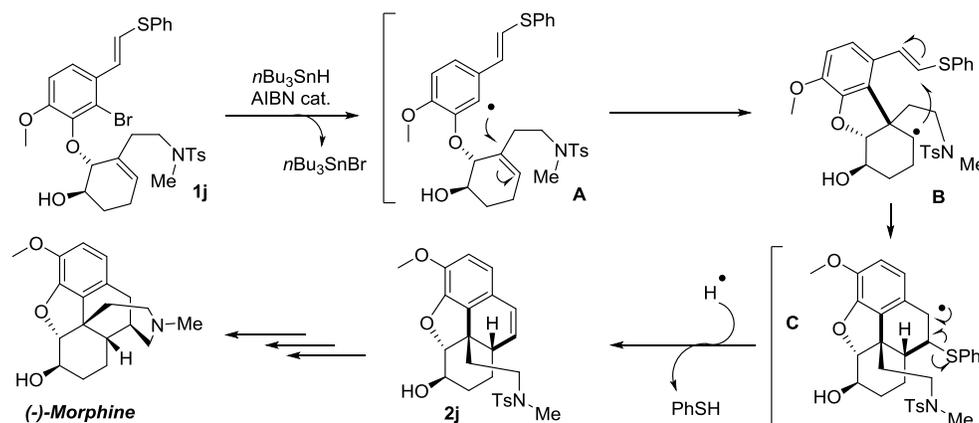


Schéma 17: Exemple 3; Procédé domino générateur de complexité structurale (création 2 cycles fusionnés, formation de 2 liaisons, génération de 2 stéréocentres)

Cette séquence domino est initiée à partir du bromure d'aryle **1j** en présence de d'hydruure de tributylétain et d'azobisisobutyronitrile (AIBN) permettant la génération de l'espèce radicalaire **A**. Celui-ci induit alors une double cyclisation intramolécule de manière 5-*exo-trig* puis 6-*endo-trig*,<sup>36</sup> pour conduire à **C** au sein duquel le processus radicalaire est stoppé par départ du radical thiophénol. Finalement, cette séquence permet la construction de deux cycles fusionnés par le biais de la formation de deux liaisons C-C et génère 2 centres asymétriques de manière stéréocontrôlée.

### c. La réaction domino et multicomposants : vers la génération de diversité structurale

Si ces deux approches modernes de la chimie organique se sont avérées, au fil des années, être de très bons outils pour la génération efficace de complexité structurale, un paramètre primordial d'une librairie issue d'une stratégie DOS reste sa diversité structurale. Comme évoqué précédemment, l'accès à cette diversité de la manière la plus directe possible

<sup>54</sup>Parker, K. A.; Fokas, D. Enantioselective Synthesis of (-)-Dihydrocodeinone: A Short Formal Synthesis of (-)-Morphine. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 449–455.

n'est pas innée. Pourtant certains exemples récents ont montré que les processus domino<sup>55</sup> et les RMCs<sup>56</sup> possèdent également cet atout clef faisant d'eux des instruments potentiellement redoutables pour la DOS.

Pour accéder à une certaine diversité structurale via un processus domino ou une RMC, il est nécessaire de pouvoir contrôler une ou plusieurs étapes clefs de la séquence réactionnelle impliquée. Ceci peut être réalisé selon :

- (I) la modulation pertinente d'une ou plusieurs unité(s) de structure au sein des substrats de départ,
- (II) la modulation des paramètres réactionnels (solvants, température, additifs), et
- (III) l'induction d'un changement de réactivité au sein d'un intermédiaire réactionnel par addition d'un agent externe.

Un exemple récent a été reporté au sein du laboratoire par Comesse et ses collaborateurs (Schéma 18).<sup>57</sup> A partir de simples accepteurs de Michael **1k** et d'hydroxyamides  $\alpha$ -bromés **2k**, ces derniers ont montré qu'il était possible d'obtenir trois types de PMs possédant des structures bien distinctes, respectivement des oxazolidin-4-ones **3k**, des oxazolo-pyrrolidinones **4k** et des 1,4 oxazépines **5k**. Dans cette étude l'accès à cette diversité de structure est rendu possible selon les trois points (I) et (II) et (III) précédemment décrits. La discrimination entre les chemins réactionnels menant à **4k** ou à **5k** se fait au sein de la dernière étape du procédé domino, avec soit la formation d'une liaison C-C (cycle à 5 chaînons) soit la formation d'une liaison C-O (cycle à 7 chaînons). Au sein de cette étape, la modulation du chemin réactionnel est régit par les points (I) et (II) avec d'une part un rôle très important du

<sup>55</sup> Pour quelques exemples intéressants non présentés ici voir: a) Garcia-Castro, M.; Kremer, L.; Reinkemeier, C. D.; Unkelbach, C.; Strohmam, C.; Ziegler, S.; Ostermann, C.; Kumar, K. De Novo Branching Cascades for Structural and Functional Diversity in Small Molecules. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6516–6528. b) Robbins, D.; Newton, A. F.; Gignoux, C.; Legeay, J.-C.; Sinclair, A.; Rejzek, M.; Laxon, C. A.; Yalamanchili, S. K.; Lewis, W.; O'Connell, M. A.; Stockman, R. A. Synthesis of Natural-Product-like Scaffolds in Unprecedented Efficiency via a 12-Fold Branching Pathway. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2232–2235. c) Sawant, R. T.; Stevens, M. Y.; Sköld, C.; Odell, L. R. Microwave-Assisted Branching Cascades: A Route to Diverse 3,4-Dihydroquinazolinone-Embedded Polyheterocyclic Scaffolds. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5392–5395. d) Bansode, A. H.; Chimala, P.; Patil, N. T. Catalytic Branching Cascades in Diversity Oriented Synthesis. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 30–40.

<sup>56</sup> Pour une revue intéressante voir: Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. Recent Advances in Multicomponent Reactions for Diversity-Oriented Synthesis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371–382.

<sup>57</sup> a) Le Goff, R.; Sanselme, M.; Lawson, A. M.; Daïch, A.; Comesse, S. Highly Stereoselective Domino Oxa-Michael/Aza-Michael/Cyclization: Synthesis of Bicyclic Lactams and Spiroox-indole Skeleton: Domino Oxa-Michael/Aza-Michael/Cyclization. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7244–7248. b) El Bouakher, A.; Le Goff, R.; Tasserie, J.; Lhoste, J.; Martel, A.; Comesse, S. Synthesis of Oxazolidin-4-Ones: Domino O-Alkylation/Aza-Michael/Intramolecular Retro-Claisen Condensation. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2383–2386. c) El Bouakher, A.; Tasserie, J.; Le Goff, R.; Lhoste, J.; Martel, A.; Comesse, S. Chemo-, Regio-, and Stereoselective Synthesis of Polysubstituted Oxazolo[3,2-d][1,4]Oxazepin-5(3H)Ones via a Domino Oxa-Michael/Aza-Michael/Williamson Cycloetherification Sequence. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5798–5809.

substituant  $R_4$  de l'accepteur de Michael **1k** générant une gêne stérique au sein de l'intermédiaire **B2**, et d'autre part, le rôle du solvant (polaire ou non) et du contre-ion.

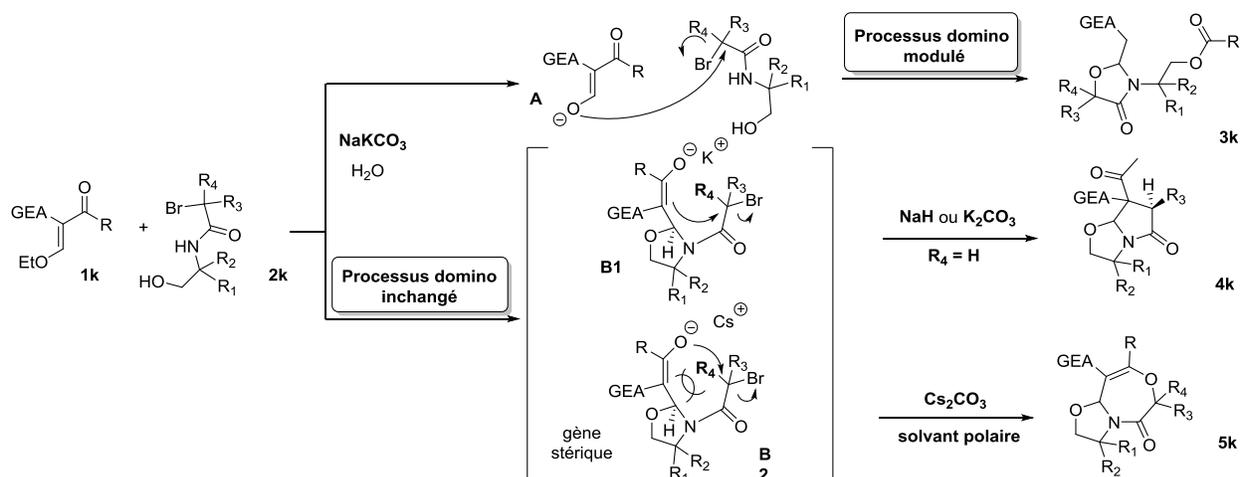


Schéma 18: Diversité moléculaire obtenue par modulation du cours d'un processus domino

Par ailleurs, l'accès aux oxazolidin-4-ones **3k** est quant à lui favorisé en milieu aqueux selon le point (III). En effet l'eau permet de totalement inverser la réactivité du substrat **1k**, en le rendant nucléophile par hydrolyse en milieu basique. L'énolate **A** ainsi formé va réaliser une substitution nucléophile sur **2k**, initiant donc un tout autre processus domino.

Un exemple phare de RMC permettant d'accéder à une grande diversité structurale en s'appuyant principalement sur des changements clefs au sein des structures des réactifs impliqués (point (I)), est la réaction d'Ugi (Schéma 19).<sup>45,58</sup> Cette réaction historique met en jeu 4 composés : une fonction aldéhyde **1m**, l'acide carboxylique **2m**, un isocyanide **3m** et une amine primaire **4m**. L'imine **A** est dans un premier temps formée par réaction entre l'aldéhyde **1m** et l'amine **4m**. L'azote de la fonction imine est alors protoné dans un premier temps par réaction acide-base avec l'acide carboxylique, pour subir ensuite l'addition de l'isocyanide **3m**. L'intermédiaire **C** ainsi formé subit à son tour l'addition du carboxylate en position carbonée de la fonction isocyanide conduisant à **D**, qui permet finalement une trans-amidification intramoléculaire donnant accès au produit final **5m**.

<sup>58</sup>Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. Applications of Multicomponent Reactions to the Synthesis of Diverse Heterocyclic Scaffolds. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300–1308.

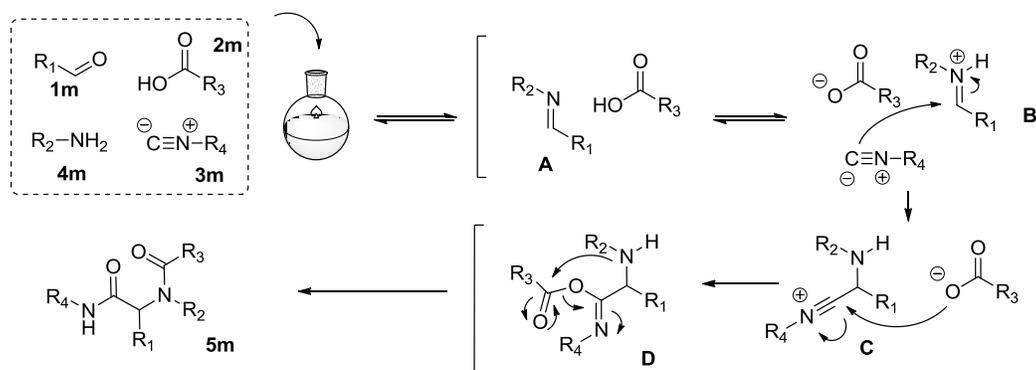


Schéma 19: Mécanisme réactionnel de la réaction de Ugi

Dans certains cas, le nombre de fonctionnalités chimiques que cette RMC apporte, permet la poursuite du processus domino de façon spontanée vers d'autres séquences réactionnelles qui conduisent à l'élaboration de substrats diversement complexes. Pour ce faire, le choix des substituants ( $R_1$ - $R_4$ ) de chacun des composants (**1m-4m**) est primordial.

Dans cet esprit, Santra et Andreana ont présenté en 2007<sup>59</sup> un exemple de réaction d'Ugi faisant intervenir des acides acryliques (**2n**) (Schéma 20.a,c). Dans cette étude l'activation par micro-ondes permet de poursuivre le processus par une réaction d'aza-Michael cyclisante pour finalement conduire à des 2,5-dicétopiperazines (**5n**) dans le cas où une benzylamine quelconque est utilisée (Schéma 20.a). Dans le cas particulier du 4-aminoéthylphénol (Schéma 20.c), la réaction d'Ugi est suivie d'une addition de Michael cyclisante donnant lieu à des dérivés **7n** structurellement bien distincts de ceux de **5n**. De même, le recours à des dérivés du furfural (Schéma 20.b) en présence d'acides acryliques a permis le déclenchement d'une réaction de Diels-Alder suivant la réaction d'Ugi, conduisant finalement aux lactames tricycliques **6n**.<sup>60</sup> Enfin le noyau 2-pyridonique **8n** (Schéma 20.d) peut être obtenu par une réaction d'Ugi suivie d'une condensation de Knoevenagel en présence de malonitriles (**2n**) et d'anilines particulières (**4n**).<sup>61</sup>

<sup>59</sup>Santra, S.; Andreana, P. R. A One-Pot, Microwave-Influenced Synthesis of Diverse Small Molecules by Multicomponent Reaction Cascades. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5035–5038.

<sup>60</sup>Paulvannan, K. Preparation of Tricyclic Nitrogen Heterocycles via Tandem Four-Component Condensation/Intramolecular Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851–1854.

<sup>61</sup>Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; García-Valverde, M.; Torroba, T. One-Pot Synthesis of Quinolin-2-(1*H*)-Ones via Tandem Ugi–Knoevenagel Condensations. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999–4001.

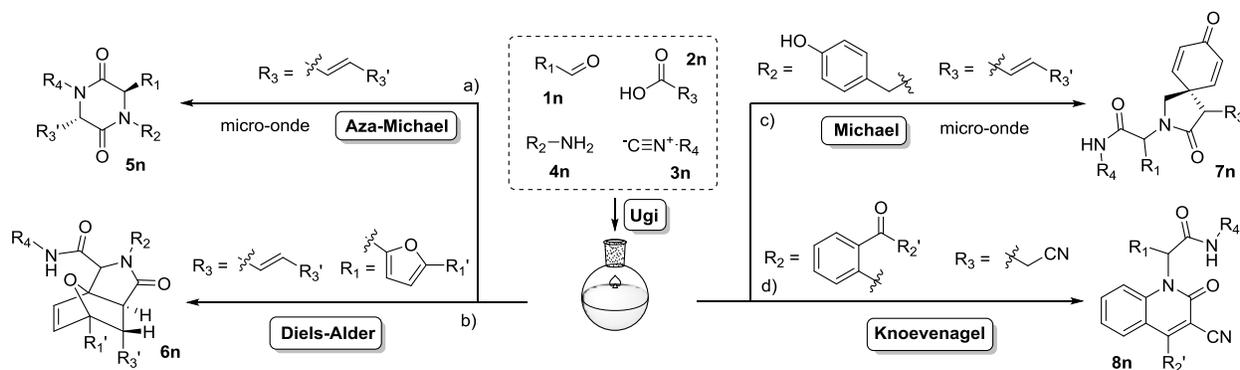


Schéma 20: Diversité moléculaire obtenue à partir de la réaction d'Ugi

#### d. Conclusion

En conclusion de ce chapitre, nous avons vu que l'exploration de nouveaux domaines de l'espace chimique s'avère être essentiel pour répondre aux besoins pressants en nouvelles PMS, notamment pour la génétique chimique. La DOS est apparue comme étant la ligne de conduite à suivre pour répondre à cette demande. La génération de diversité moléculaire tout en atteignant une complexité architecturale n'étant pas chose évidente, plusieurs approches, présentées au cours de ce premier chapitre, ont été établies pour y parvenir.

Pourtant de nouveaux outils bien différents, ayant été développés pour répondre à d'autres contraintes, s'avèrent avoir un très fort potentiel dans ce contexte. En effet les processus domino et les RMCs permettent d'accéder à une complexité architecturale de manière très efficace mais ont surtout dévoilé, au sein de quelques exemples récents, leur capacité à générer une diversité structurale intéressante en suivant les points (I), (II) et (III) énoncés précédemment. Cependant, pour conduire à une diversité structurale très importante, le choix du précurseur impliqué dans ces processus est primordial.

Au sein du prochain chapitre nous verrons comment ces outils peuvent être appliqués à la 3-formylchromone pour en faire un formidable précurseur de diversité.





## Chapitre II : La 3-formylchromone, un formidable précurseur de diversité moléculaire

### I. La 3-formylchromone

#### 1. *Le noyau chromone : un bicyclic privilégié en chimie médicinale*

##### a. Origine du noyau chromone

La chromone (4*H*-chromen-4-one) est un noyau hétérocyclique comportant le fragment benzo- $\gamma$ -pyrone. Les molécules contenant ce squelette particulier au sein de leurs structures, d'ailleurs communément appelées *chromones*, sont très fréquemment retrouvées dans la nature, particulièrement au niveau des végétaux.<sup>62</sup> La toute première chromone à avoir été utilisée en chimie médicinale porte le nom de *Khellin*. Cette dernière a été extraite en 1892 des graines de la plante *Ammi Visnaga*,<sup>63</sup> retrouvée dans les pays de l'est-méditerranéen, et connue pour conférer des actions relaxantes sur les muscles (Figure 7).

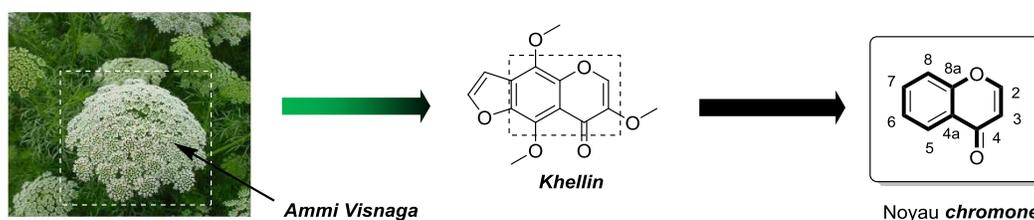


Figure 7: Noyau chromone extrait pour la première fois des graines de la plante *Ammi Visnaga*

##### b. Les chromones, des composés biologiquement actifs

Depuis sa découverte, le noyau chromone a largement étendu son champ d'application au sein de la chimie médicinale.<sup>60,64</sup> En effet de nombreux composés contenant ce bicyclic

<sup>62</sup> a) K Sharma, S.; Kumar, S.; Chand, K.; Kathuria, A.; Gupta, A.; Jain, R. An Update on Natural Occurrence and Biological Activity of Chromones. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 3825–3852. b) Khadem, S.; Marles, R. J. Chromone and Flavonoid Alkaloids: Occurrence and Bioactivity. *Molecules* **2011**, *17*, 191–206.

<sup>63</sup> Edwards, A. M.; Howell, J. B. The Chromones: History, Chemistry and Clinical Development. A Tribute to the Work of Dr REC Altounyan. *Clin. Exp. Allergy* **2000**, *30*, 756–774.

<sup>64</sup> a) Silva, C. F. M.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S. Chromones: A Promising Ring System for New Anti-Inflammatory Drugs. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 2252–2260. b) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960–4992.

présentent des activités biologiques très intéressantes dans de nombreux domaines, certains étant même présents sur le marché pharmaceutique comme le Nédocromil® (figure 8).<sup>65</sup>

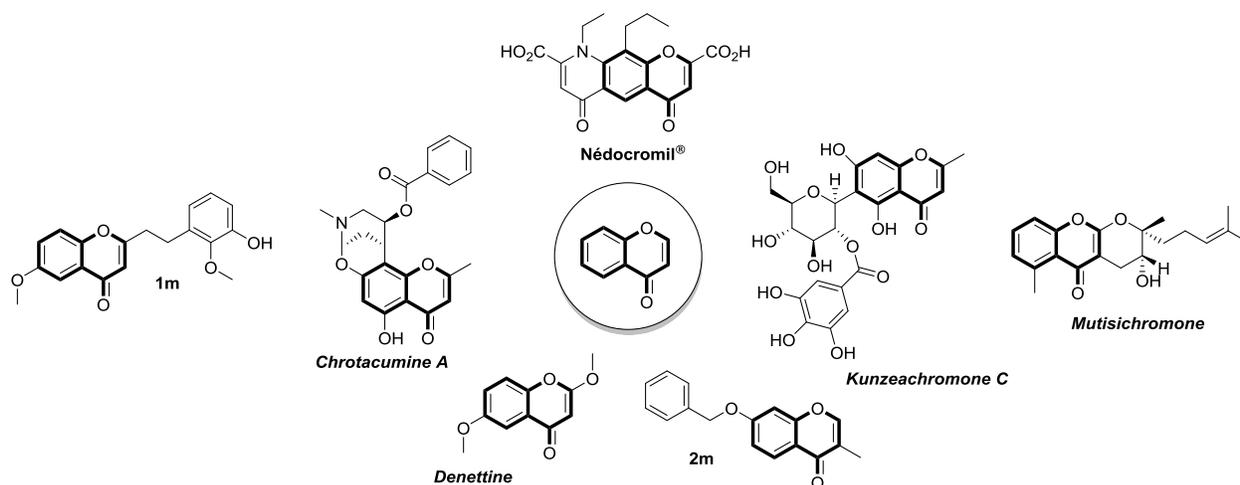


Figure 8: Exemple de molécules bioactives contenant le noyau chromone

Pour n'en citer que quelques-unes, les chromones possèdent notamment des propriétés anti-inflammatoires (Nédocromil®),<sup>63</sup> antifongiques (*Mutisichromone*),<sup>66</sup> antimicrobiennes (*Denettine*),<sup>67</sup> anti-oxydantes (**1m**),<sup>68</sup> anti-tumorales (*Chrotacumine A*),<sup>69</sup> anti-dégénératives (**2m**)<sup>70</sup> et antivirales (*Kunzeachromone C*).<sup>71</sup> Pour cette raison le noyau chromone est devenu au fil des années un noyau privilégié pour la chimie médicinale et donc largement exploité.

Au sein de ce chapitre nous nous intéresserons qu'à un seul dérivé de la chromone, connu pour sa réactivité particulière, le noyau 3-formylchromone.

<sup>65</sup> Rainey, D. K. Evidence for the Anti-Inflammatory Activity of Nedocromil Sodium. *Clin. Exp. Allergy* **1992**, *22*, 976–979.

<sup>66</sup> Viturro, C. I.; de la Fuente, J. R.; Maier, M. S. Antifungal Methylphenone Derivatives and 5-Methylcoumarins from *Mutisia Friesiana*. *Verl. Z. Für Naturforschung* **2003**, *58C*, 533–540.

<sup>67</sup> López-Martín, J.; Anam, E. M.; Boira, H.; Sanz, M. J.; Blázquez, M. A. Chromone and Phenanthrene Alkaloids from *Dennettia Tripetala*. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1613–1615.

<sup>68</sup> Konishi, T.; Konoshima, T.; Shimada, Y.; Kiyosawa, S. Six New 2-(2-Phenylethyl) Chromones from Agarwood. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 419–422.

<sup>69</sup> Ismail, I. S.; Nagakura, Y.; Hirasawa, Y.; Hosoya, T.; Lazim, M. I. M.; Lajis, N. H.; Shiro, M.; Morita, H. Chrotacumines A–D, Chromone Alkaloids from *Dysoxylum Acutangulum*. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1879–1883.

<sup>70</sup> Brühlmann, C.; Ooms, F.; Carrupt, P.-A.; Testa, B.; Catto, M.; Leonetti, F.; Altomare, C.; Carotti, A. Coumarins Derivatives as Dual Inhibitors of Acetylcholinesterase and Monoamine Oxidase. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3195–3198.

<sup>71</sup> Ito, H.; Kasajima, N.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Yoshida, T. Dimeric Flavonol Glycoside and Galloylated C-Glucosylchromones from *Kunzea a Mbigua*. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 411–415.

## 2. La 3-formylchromone : Synthèse et réactivité

### c. Préparation par réaction de Vilsmeier-Haack

D'un point de vue synthétique, la 3-formylchromone occupe une place importante dans la synthèse des hétérocycles, ce que nous détaillerons plus loin dans ce chapitre. Tout a commencé en 1973, lorsque Nohara *et al.* ont proposé une synthèse efficace de ce noyau particulier.<sup>72</sup> Au sein de cette synthèse, le cycle  $\beta$ -formyl- $\gamma$ -pyrone a pu être formé de façon intramoléculaire à partir du simple 2-acétylphénol (composé commercial) par réaction de Vilsmeier-Haack,<sup>73</sup> en présence de DMF et de POCl<sub>3</sub> en excès (Schéma 21). A l'heure actuelle, cette méthode reste la méthode utilisée de manière systématique pour sa préparation. En effet cette dernière fait appel à des réactifs peu onéreux, donne lieu à de très bons rendements (très souvent supérieur à 85% pour le noyau non substitué), et peut être réalisée à grande échelle sans perte d'efficacité<sup>74</sup> (réaction faite en laboratoire de 5 à 20 g avec des rendements stables).

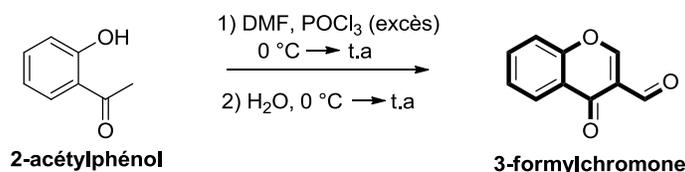


Schéma 21: Formation de la 3-formylchromone par réaction de Vilsmeier-Haack

Ce n'est que 23 ans plus tard que le mécanisme relativement complexe de sa formation a été proposé.<sup>75</sup> Ce mécanisme est conforté par des études cinétiques (Schéma 22).

De manière générale, le mécanisme de la réaction de Vilsmeier-Haack fait intervenir la formation d'un intermédiaire réactionnel **A** dit réactif de Vilsmeier-Haack. Dans le cas de la formation du noyau 3-formylchromonone, le mécanisme réactionnel passe tout d'abord par une étape cinétiquement déterminante qui est la déprotonation en  $\alpha$  du carbonyle permettant générer l'anion **B**, qui va alors réaliser une attaque nucléophile sur **A** pour conduire à l'intermédiaire réactionnel **C**. Celui-ci va ensuite subir une cyclisation intramoléculaire par

<sup>72</sup>Nohara, A.; Umetani, T.; Sanno, Y. A Facile Synthesis of Chromone-3-carboxaldehyde, Chromone-3-Carboxylic Acid and 3-Hydroxymethylchromone. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 22, 1995–1998.

<sup>73</sup>Vilsmeier, A.; Haack, A. Über Die Einwirkung von Halogenphosphor Auf Alkyl-Formanilide. Eine Neue Methode Zur Darstellung Sekundärer Und Tertiärer p-Alkylamino-Benzaldehyde. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B.* **1927**, 60, 119–122.

<sup>74</sup>Nikitina, P. A.; Kuz'mina, L. G.; Perevalov, V. P.; Tkach, I. I. Synthesis and Study of Prototropic Tautomerism of 2-(3-Chromenyl)-1-Hydroxyimidazoles. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3249–3256.

<sup>75</sup>Rajanna, K. C.; Solomon, F.; Ali, M. M.; Saiprakash, P. K. Kinetics and Mechanism of Vilsmeier-Haack Synthesis of 3-Formyl Chromones Derived from O-Hydroxy Aryl Alkyl Ketones : A Structure Reactivity Study. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3669–3682.

substitution nucléophile de l'atome de chlore par le phénol, générant ainsi l'intermédiaire **D**. Ce dernier va alors engendrer une réaction d'élimination intramoléculaire pour générer le noyau chromone **E**, qui va à son tour réagir avec un second équivalent de réactif de Vilsmeier-Haack **A** pour conduire à l'oxonium **G** après élimination intramoléculaire de HCl. L'étape d'hydrolyse va finalement produire la 3-formylchromone **2o**.

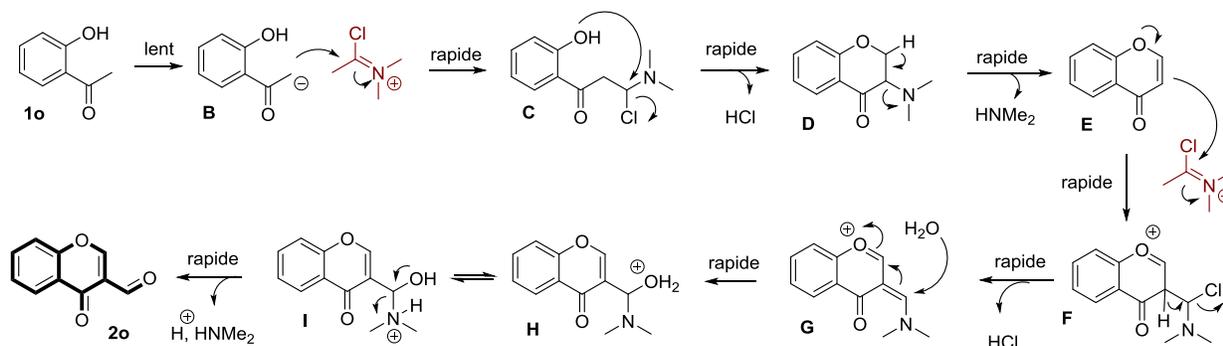
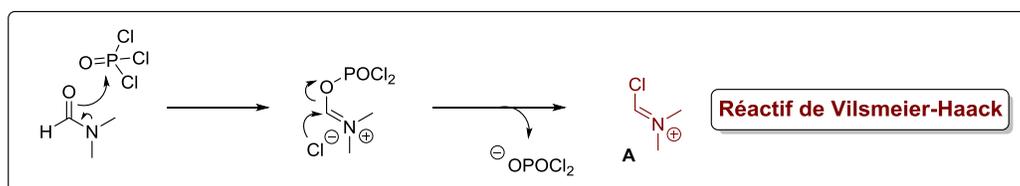


Schéma 22: Mécanisme de formation de la 3-formylchromone par réaction de Vilsmeier-Haack

#### d. Réactivité de la 3-formylchromone

Sur la base d'une approche DOS, la 3-formylchromone possède une architecture simple avec un groupement réactionnel très versatile (Figure 9).<sup>76</sup> Une approche basée sur ses partenaires réactionnels ou sur les conditions opératoires peut donc être envisagée. En effet, ce substrat possède trois sites électro-déficients : le carbone en position 2, le carbone porteur de la fonction aldéhyde et, à plus faible mesure, le carbone en position 4. La 3-formylchromone peut donc réagir avec divers nucléophiles/bis-nucléophiles, pouvant conduire à la génération d'une grande variété de PMs. De plus ce noyau peut également être engagé dans des réactions de Diels-Alder en tant qu'hétérodiène ou diénophile en fonction de ses partenaires réactionnels. Finalement, la présence des groupements aldéhyde/cétone  $\alpha,\beta$ -insaturé(e) lui permet aussi de

<sup>76</sup>Gasparova, R.; Lacova, M. Reactions of 3-Formylchromones with Active Methylene and Methyl Compounds and Some Subsequent Reactions of the Resulting Condensation Products. *Molecules* **2005**, *10*, 937–960.

jouer le rôle d'accepteur de Michael-1,4, augmentant ainsi son potentiel à conduire à une diversité structurale.

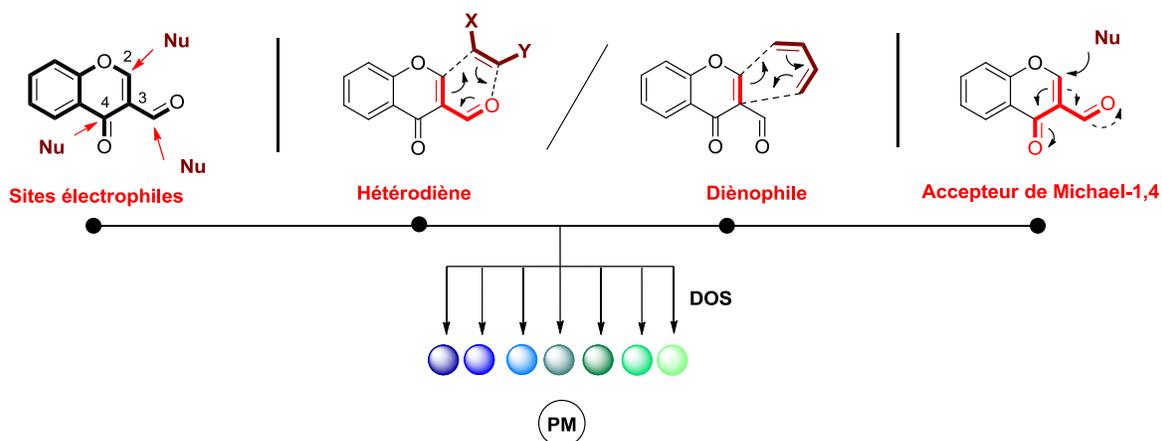


Figure 9: Réactivité de la 3-formylchromone

Ce caractère accepteur de Michael-1,4 constitue certainement l'atout principal du noyau 3-formylchromone pour l'accès à une variété importante d'hétérocycles. La réaction de rétro-Michael permet en effet l'ouverture du champ des possibles en termes de processus domino, en fonction du nucléophile additionné (Schéma 23). Par exemple, si ce dernier possède un groupement électrophile au sein de sa structure, la réaction de rétro-Michael-1,2 (ou 1,4) peut conduire à une étape de cyclisation intramoléculaire. De plus le cycle  $\gamma$ -pyrone a également la particularité de pouvoir s'ouvrir par rétro-oxa-Michael, ce qui permet de poursuivre la séquence réactionnelle par processus domino, variant également selon le nucléophile introduit.

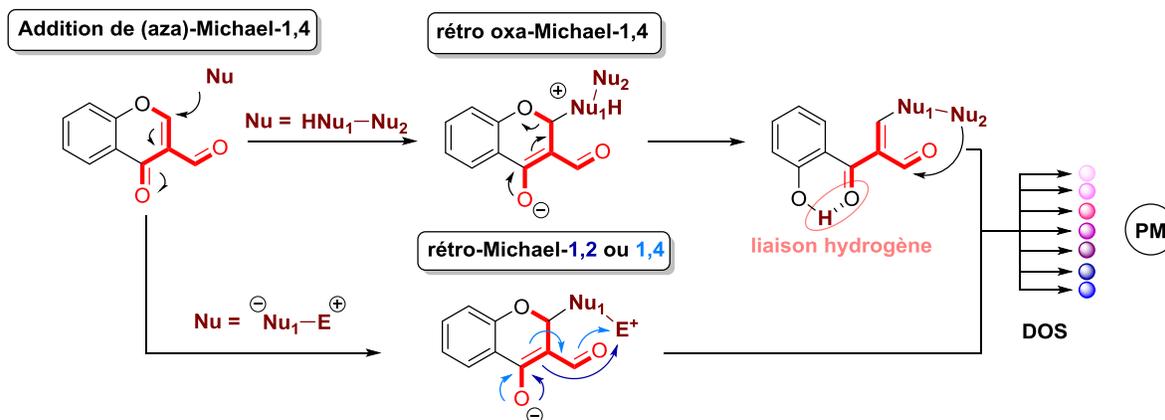


Schéma 23: Réactivité particulière de la 3-formylchromone : ouverture du cycle  $\gamma$ -pyrone

Cette capacité d'ouverture du noyau  $\gamma$ -pyrone tient tout d'abord du fait qu'une liaison C-O est plus facile à rompre qu'une liaison C-C (dans le cas de nucléophiles carbonés) ou qu'une liaison C-N (nucléophile azoté). De plus, la création d'une liaison hydrogène intramoléculaire stabilisant l'intermédiaire formé, est également une force motrice pour cette ouverture de cycle.

Ce caractère accepteur de Michael-1,4 peut cependant être exploité uniquement si l'addition nucléophile se produit sur le carbone en position 2 et non en position aldéhyde, ce qui n'est pas toujours le cas. Une manière simple de renforcer son caractère électrophile est de générer l'accepteur de Michael (potentiellement 1,6) par réaction de Knoevenagel<sup>77</sup> entre la fonction aldéhyde et divers méthylènes actifs (Schéma 24). Dans le cas des chromones accepteurs des Michael-1,6, un processus domino faisant intervenir un nucléophile pourra être initié par une séquence d'addition de Michael/rétro-oxa-Michael conduisant à l'intermédiaire clef  $\ominus$  (Schéma 24). A partir de celui-ci les processus domino mis en jeu pourront varier en fonction des points (I), (II) et (III) précédemment définis, et ainsi conduire à une diversité structurale très intéressante.

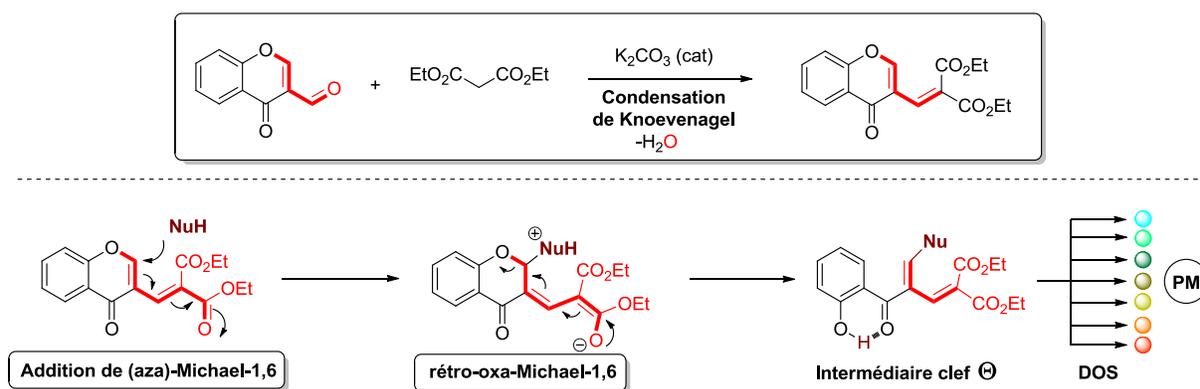


Schéma 24: Réactivité des accepteurs de Michael-1,6 issus de la 3-formylchromone

Finalement, bien que la 3-formylchromone soit un substrat relativement simple structuralement, ce noyau particulier a le potentiel de pouvoir générer très efficacement une multitude d'hétérocycles variés, notamment grâce au caractère très versatile de ses différents sites réactionnels.

<sup>77</sup>Knoevenagel, E. Condensation von Malonsäure Mit Aromatischen Aldehyden Durch Ammoniak Und Amine. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B.* **1898**, 31, 2596–2619.

## II. La 3-formylchromone : une plateforme synthétique valorisable

### 1. *Génération d'une grande diversité et complexité structurale*

Depuis quelques années maintenant ce noyau particulier a permis l'élaboration d'une vaste bibliothèque de PMs qui pourraient être issues d'une approche DOS dans le sens où ces dernières possèdent généralement des architectures complexes et bien diverses. L'approche DOS correspondante pour la construction d'une telle bibliothèque pourrait s'apparenter à celle basée sur un substrat simple possédant un groupement fonctionnel très versatile comme précédemment présenté au sein du Schéma 7.

Ici, la génération de la diversité structurale a été induite par le biais de processus domino et de RMCs dont les chemins réactionnels ont pu varier en fonction des partenaires réactionnels de la 3-formylchromone. Comme illustré au sein du Schéma 25, quatre grands groupes de partenaires réactionnels de la 3-formylchromone peuvent être établis. Dans cette partie nous ne décrivons pas les modulations basées uniquement sur la réactivité de la fonction aldéhyde puisque cette dernière est tout à fait indépendante du noyau chromone. Seuls les processus mettant en avant la réactivité inhérente à la 3-formylchromone par son caractère énone(s), sont détaillés ici.

Le premier groupe (teintes vertes) fait intervenir des intermédiaires zwitterioniques générés à partir d'acétylènes électro-déficients réagissant avec divers nucléophiles (dérivés d'anilines, phosphine, isocyanates et le 4,5-diméthylthiazole). Ce sont ces nucléophiles qui vont permettre la génération de la diversité structurale comme nous le verrons plus loin.

Le second groupe (teintes jaune à orange) fait intervenir une catalyse au chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) permettant d'exalter le caractère électrophile de la 3-formylchromone, notamment en sa position 2. L'addition de divers nucléophiles (amines et éthers d'énols silylés) est alors favorisée et permet d'enclencher de nouvelles séquences réactionnelles.

Un troisième groupe réactionnel (teintes bleu) fait quant à lui intervenir diverses amines. Dans certains cas des dernières possèdent un caractère bis nucléophile (dérivé d'acide barbiturique, amino-benzamides et pyrazolamines) et engendrent ainsi des séquences de doubles cyclisations intéressantes. Dans les autres cas de figure, elles réagissent en RMC avec

divers méthylènes actifs (jouant alors le rôle du second nucléophile externe), ou encore avec les partenaires réactionnels impliqués dans la réaction d'Ugi précédemment introduite.<sup>78</sup>

Enfin, le quatrième groupe (teintes marron à rouge) fait intervenir les zwitterions de Huisgen<sup>79</sup> issus de l'activation de Mitsunobu entre une phosphine et divers azidocarboxylates, permettant la génération de polycycles fusionnés peu communs.

D'autres méthodes de valorisation du noyau 3-formylchromone sont également retrouvées de manière indépendante, comme la réaction de Diels-Alder à demande inverse d'électrons avec divers 3-vinylindoles jouant le rôle de diénophiles.<sup>80</sup> Des réactions domino impliquant des énamionones,<sup>81</sup> des allènes<sup>82</sup> ou encore une RMC en présence d'isoquinoléines et de 2-bromophényléthanones sont également retrouvées.<sup>83</sup>

Au total, 23 types de structures complexes et diverses ont ainsi pu être obtenues à partir du noyau 3-formylchromone, en ne tenant compte uniquement que des processus réactionnels mettant à profil la réactivité particulière de ce précurseur. Ces PMs contribuent à l'exploration de l'espace chimique, objectif majeur d'une approche DOS.

Nous détaillerons ici l'accès à certains de ces hétérocycles, en mettant en lumière le rôle crucial joué à la fois par la 3-formylchromone ainsi que par chacun de ses partenaires réactionnels, au sein des processus domino mis en jeu.

---

<sup>78</sup>Marcaccini, S.; Neo, A. G.; Marcos, C. F. Sequential Five-Component Synthesis of Spiropyrrolidinochromanones. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6888–6890.

<sup>79</sup>Nair, V.; Mathew, S. C.; Biju, A. T.; Suresh, E. A Novel Reaction of the "Huisgen Zwitterion" with Chalcones and Dienones: An Efficient Strategy for the Synthesis of Pyrazoline and Pyrazolopyridazine Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2070–2073.

<sup>80</sup>Mao, Z.; Lin, A.; Shi, Y.; Mao, H.; Li, W.; Cheng, Y.; Zhu, C. Chiral Tertiary Amine Thiourea-Catalyzed Asymmetric Inverse-Electron-Demand Diels–Alder Reaction of Chromone Heterodienes Using 3-Vinylindoles as Dienophiles. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10233–10239.

<sup>81</sup>Yaqub, M.; Perveen, R.; Shafiq, Z.; Pervez, H.; Tahir, M. N. Regioselective, Catalyst-Free, One-Step Synthesis of ABCD-Fused Heterocyclic Ring System, Closely Related to Circumdatin Alkaloids. *Synlett* **2012**, *23*, 1755–1758.

<sup>82</sup>Baskar, B.; Dakas, P.-Y.; Kumar, K. Natural Product Biosynthesis Inspired Concise and Stereoselective Synthesis of Benzopyrones and Related Scaffolds. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1988–1991.

<sup>83</sup>Naskar, S.; Banerjee, M.; Hazra, A.; Mondal, S.; Maity, A.; Paira, R.; Sahu, K. B.; Saha, P.; Banerjee, S.; Mondal, N. B. Novel Route for the Synthesis of Structurally Diverse Pyrrolo[2,1-a]isoquinoline in Aqueous Micellar Medium. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1527–1531.

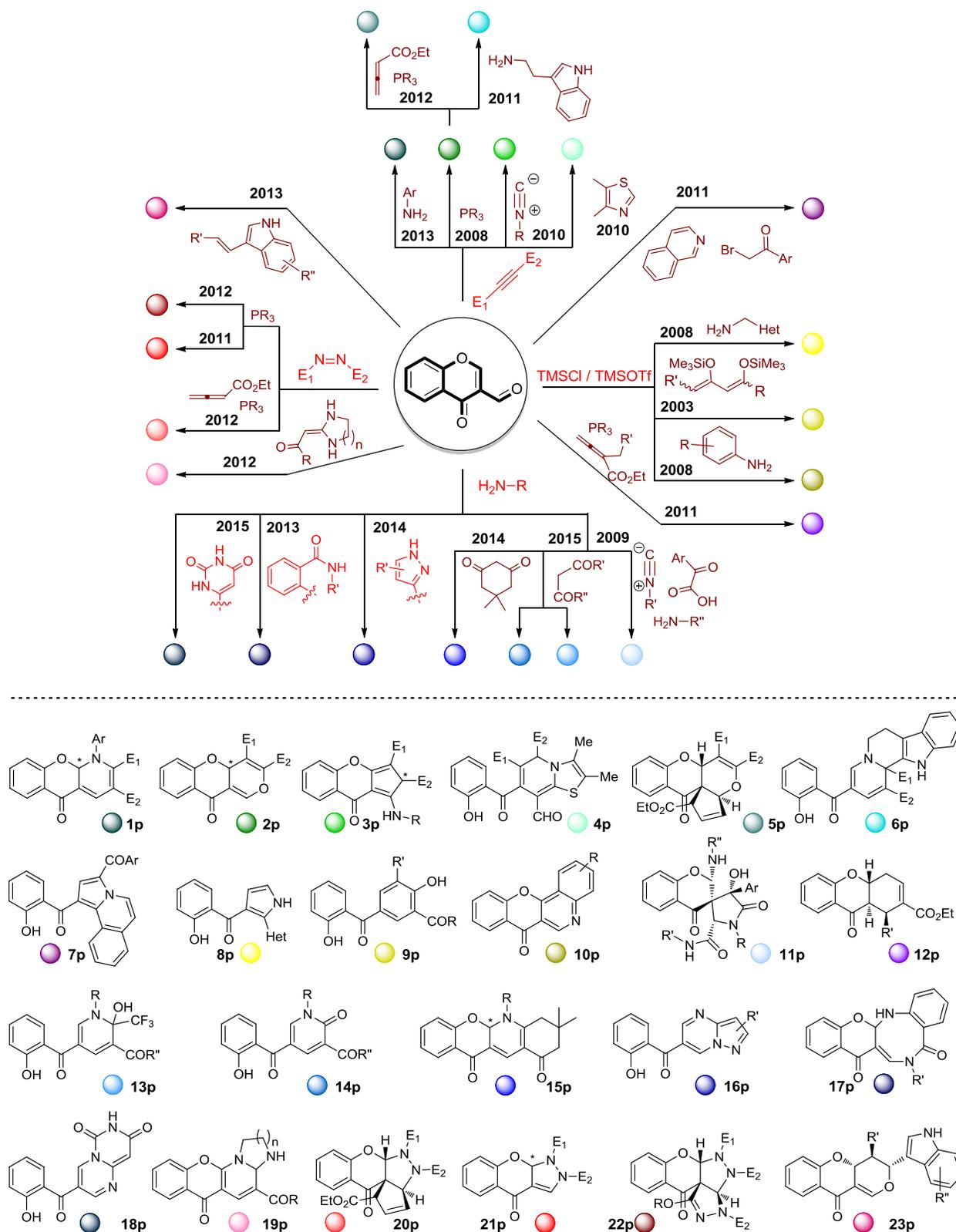


Schéma 25: Elaboration d'une librairie de PMs complexes structuralement distinctes (type 1)

a. Réaction avec les acétylènes électro-déficients

Diverses études ont pu montrer que la RMC impliquant un acétylène électro-déficient, un nucléophile et la 3-formylchromone, pouvait conduire à divers hétérocycles, principalement en fonction de la nature du nucléophile employé (Schéma 26).

En 2008, Kumar et ses collaborateurs ont reporté le premier exemple de ce type (Schéma 26.b).<sup>84</sup> De manière générale le processus est initié par l'addition du nucléophile (ici une phosphine tertiaire) sur l'acétylène électro-déficient pour générer l'allène zwitterionique correspondant. Celui-ci va alors induire une addition de Michael-1,4 sur la 3-formylchromone pour conduire à l'intermédiaire **A**. Cet intermédiaire réactionnel est commun aux deux autres exemples proposés en 2010 par Terzidis *et al.* (Schéma 26.a,c),<sup>85</sup> au sein desquels les nucléophiles impliqués sont respectivement des isocyanates et la 4,5-diméthylthiazole.

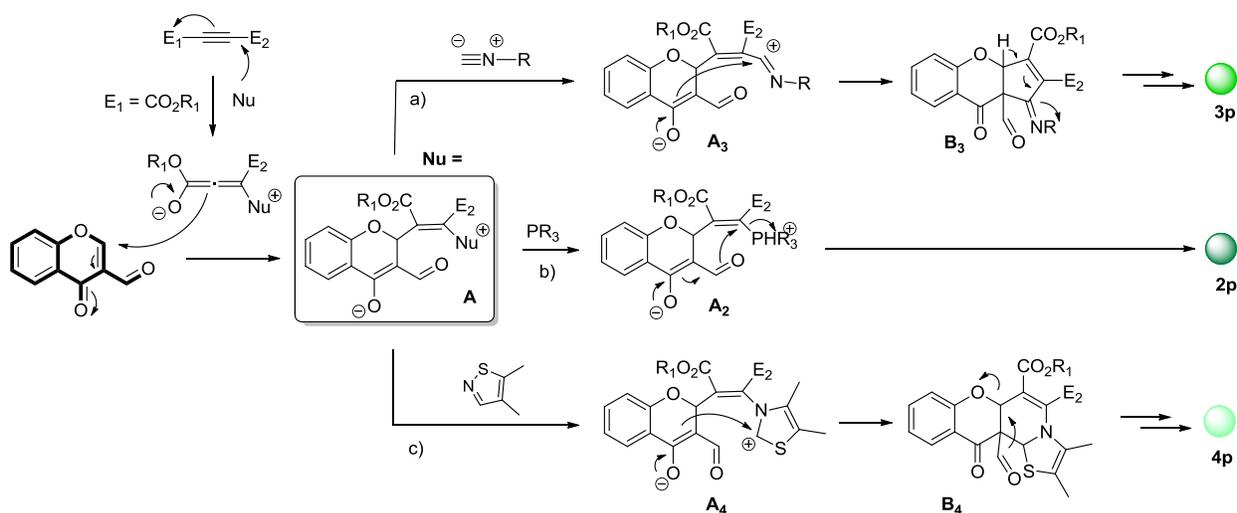


Schéma 26: Processus domino induit par les différents nucléophiles réagissant avec la 3-formylchromone et les acétylènes électro-déficients

Dans le cas de la phosphine tertiaire, l'intermédiaire **A** (ici **A**<sub>2</sub>) subit une réaction de rétro-Michael-1,4 intramolécule pour conduire aux benzopyrones **2p**. Dans les deux autres

<sup>84</sup> Waldmann, H.; Khedkar, V.; Dücker, H.; Schürmann, M.; Oppel, I. M.; Kumar, K. Asymmetric Synthesis of Natural Product Inspired Tricyclic Benzopyrones by an Organocatalyzed Annulation Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6869–6872.

<sup>85</sup> a) Terzidis, M. A.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Tsoleridis, C. A.; Terzis, A.; Raptopoulou, C. P.; Psycharis, V. Expedient One-Pot Synthesis of Highly Substituted Thiazolo[3,2-*a*]Pyridines Involving Chromones. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 947–954. b) Terzidis, M. A.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Tsoleridis, C. A. One-Pot Synthesis of Chromenylfuranedicarboxylates and Cyclopenta[*b*]Chromenedicarboxylates Involving Zwitterionic Intermediates. A DFT Investigation on the Regioselectivity of the Reaction. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1948–1955.

cas présentés, l'intermédiaire **A** (correspondant à **A<sub>3</sub>** ou **A<sub>4</sub>**) va cette fois-ci subir une réaction rétro-Michael-1,2 intramoléculaire, permettant la cyclisation et la génération des intermédiaires **B<sub>3</sub>** et **B<sub>4</sub>**. Le processus domino alors va diverger en ce point pour ces deux exemples, du fait de la nature des nucléophiles, donnant finalement accès aux PMs de type **3p** et **4p**.

Dans l'exemple présenté en 2013 par Dolatkahh *et al.*,<sup>86</sup> le nucléophile utilisé est l'aniline et ses dérivés (Schéma 27). Dans ce cas le processus domino diverge dès la première étape avec l'addition nucléophile de l'allène zwitterionique sur la fonction aldéhyde de la 3-formylchromone, conduisant à l'intermédiaire **A<sub>1</sub>**. Celui-ci subit ensuite une addition-1,4 aza-Michael, donnant lieu à **B<sub>1</sub>** qui conduit finalement à la chromenopyridine **1p** par perte d'une molécule d'eau.

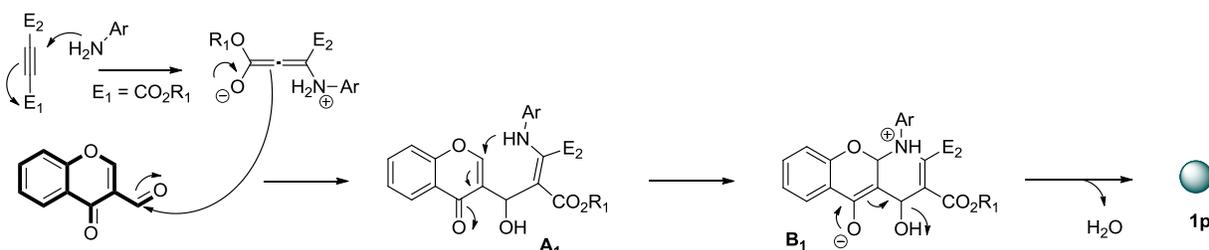


Schéma 27: Processus domino induit par l'aniline et ses dérivés réagissant avec la 3-formylchromone et les acétylènes électro-déficients.

Ces premiers exemples illustrent parfaitement la nature versatile de la 3-formylchromone et sa capacité à induire des divergences au sein d'un processus domino faisant intervenir un même groupe réactionnel constitué d'un nucléophile et d'un acétylène électro-déficient.

#### b. Activation du caractère électrophile de la 3-formylchromone par TMSCl ou TMSOTf

La présence du TMSCl ou du triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) au sein du milieu réactionnel permet de renforcer le caractère électrophile de la 3-formylchromone en formant l'oxonium **A** (Schéma 28). L'addition nucléophile sur la position 2 est alors favorisée et permet de former l'intermédiaire **B** qui subit à son tour une réaction de rétro oxa-Michael-1,4 générant **C** dont la fonction aldéhyde est finalement activée par le dérivé silylé conduisant à **D**. C'est à partir de cet intermédiaire réactionnel commun que le nucléophile va avoir son importance pour

<sup>86</sup>Dolatkahh, Z.; Nasiri-Aghdam, M.; Bazgir, A. A Three-Component Synthesis of Benzochromenodiazocines and Chromenopyridines. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1960–1962.

générer la diversité structurale. En effet, bien que le processus domino reste ici inchangé (séquence comprenant une étape de cyclisation, une étape d'hydrolyse et une dernière étape de ré-aromatisation), les différents nucléophiles engagés ont permis l'accès à trois types de noyaux distincts : le cycle benzénique **9p**, la quinoléine **10p** et le noyau pyrrole **8p**, reportés par Appel et al.<sup>87</sup> pour le premier et Plaskon *et al.*<sup>88</sup> pour les deux autres.

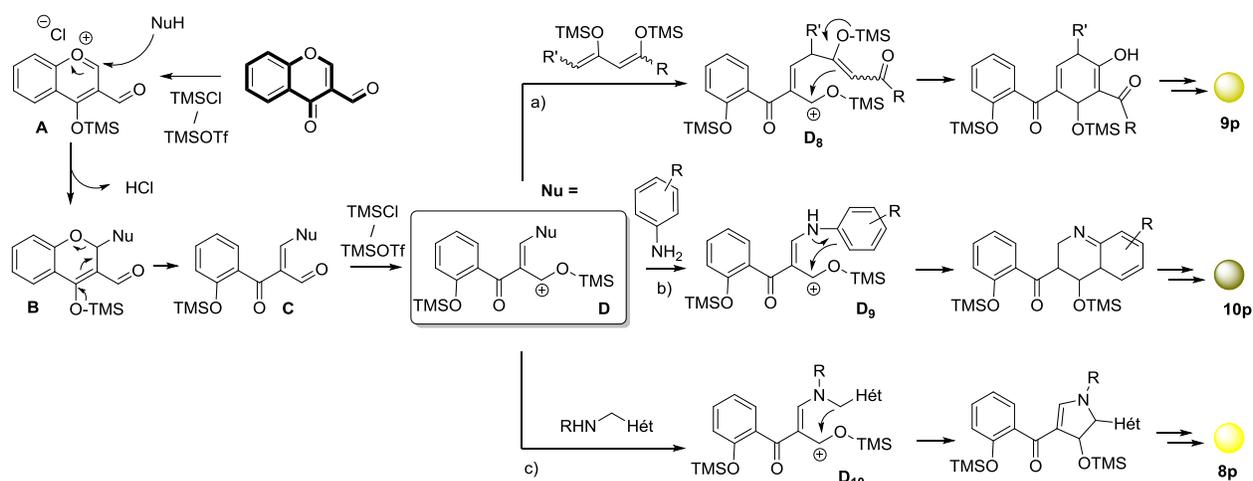


Schéma 28: Processus domino induit par activation du caractère électrophile de la 3-formylchromone en présence de TMSCl ou de TMSOTf

### c. Réaction avec les amines

#### ▪ Cas des amines bis-nucléophiles

Les amines primaires constituent la principale source de nucléophiles pouvant réagir avec la 3-formylchromone pour former des hétérocycles azotés d'intérêt en chimie médicinale. Une fois de plus, en fonction de celles utilisées et grâce au caractère versatile de la 3-formylchromone, les processus domino générés peuvent conduire à une grande diversité des structures. Comme précédemment introduit, la chromone possédant deux sites électrophiles

<sup>87</sup> a) Appel, B.; Rotzoll, S.; Kranich, R.; Reinke, H.; Langer, P. Domino Michael/Retro-Michael/Mukaiyama-Aldol Reactions of 1,3-Bis-Silyl Enol Ethers with 3-Acyl- and 3-Formylbenzopyrylium Triflates – Synthesis of Functionalised 2,4'-Dihydroxybenzophenones. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 3638–3644. b) Langer, P.; Appel, B. Domino 'Michael-Retro-Michael-Aldol' Reactions of 1,3-Bis-Silyl Enol Ethers with 3-Formylchromones. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7921–7923.

<sup>88</sup> a) Plaskon, A. S.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Shivanyuk, A. N.; Tolmachev, A. A. A Synthesis of 5-Hetaryl-3-(2-Hydroxybenzoyl)Pyrroles. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5933–5943. b) Plaskon, A. S.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Gavrilenko, K. S.; Shivanyuk, A. N.; Tolmachev, A. A. Synthesis of Quinolines from 3-Formylchromone. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6010–6013.

principaux, le recours à des amines bis-nucléophiles permettrait de générer divers modes de cyclisation.

Dans cet esprit, Zimmerman et ses collaborateurs ont illustré en 2014<sup>89</sup> l'accès aux pyrazolopyrimidines **16p** à partir de pyrazolamines comme bis-nucléophiles (Schéma 29.a). La double cyclisation est réalisée selon une séquence domino impliquant tout d'abord la formation de l'imine **A<sub>16</sub>** suivie l'addition-1,4 aza-Michael du pyrazole générant l'intermédiaire zwitterionique **B<sub>16</sub>**. Le produit **16p** est finalement obtenu par ouverture du cycle  $\gamma$ -pyrone suivie d'un transfert de proton. Selon la même séquence réactionnelle, Bari a rapporté en 2016<sup>90</sup> l'accès aux 1,6-pyrimidinones **18p** à partir de la 6-aminopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (Schéma 29.b).

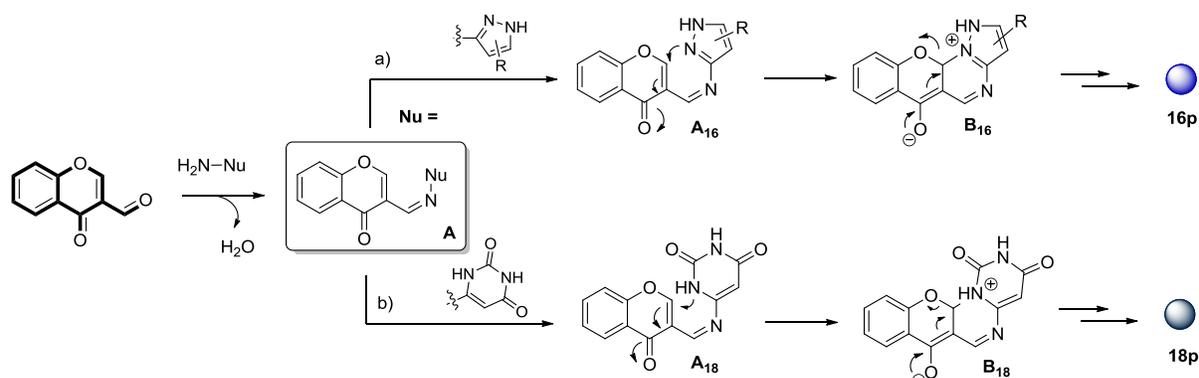


Schéma 29: Réaction de la 3-formylchromone avec des amines bis-nucléophiles

De même Dolatkah *et al.* ont reporté en 2013 l'accès aux benzochromenodiazocines **17p** à partir de benzamides comme bis-nucléophiles, générés *in situ* (Schéma 30).<sup>84</sup>

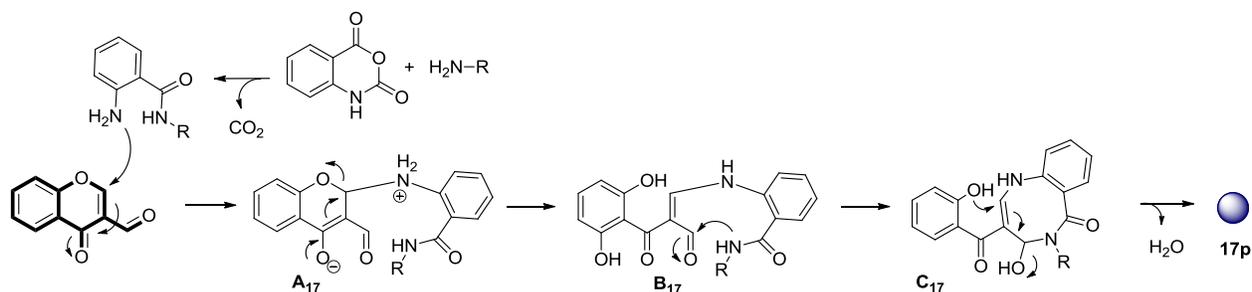


Schéma 30: Réaction de la 3-formylchromone avec des benzamides

<sup>89</sup>Zimmerman, J. R.; Myers, B. J.; Bouhall, S.; McCarthy, A.; Johtony, O.; Manpadi, M. A Two-Step, Single Pot Procedure for the Synthesis of Substituted Dihydropyrazolo-Pyrimidines. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 936–940.

<sup>90</sup>Bari, A. A Facile Route to Synthesize 1,2-Dihydropyridine and 1,6-Pyrimidinone Analogues from 4-Oxo-4*H*-Chromene-3-Carbaldehyde. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 461–466.

Cette fois, la première addition nucléophile se fait en position 2 pour générer l'intermédiaire **A**<sub>17</sub>. L'ouverture du cycle  $\gamma$ -pyrone suivie de la seconde attaque nucléophile de l'amide sur la fonction aldéhyde conduisent ensuite à **C**<sub>17</sub>. Ce dernier induit alors une addition 1,4-oxa-Michael intramoléculaire permettant l'élimination d'eau et la formation de la benzochromenodiazocine **17p**.

- Cas des amines nucléophiles en présence d'un nucléophile externe

Au sein d'autres exemples, le caractère bis-nucléophile de l'amine a été remplacé par l'ajout d'un nucléophile externe comme des méthylènes actifs, donnant donc lieu à des RMCs. Dans ce cas c'est la nature du méthylène actif qui va jouer un rôle important pour l'accès à une diversité structurale.

En 2014 Bandyopadhyay<sup>91</sup> et ses collaborateurs ont présenté l'accès aux tétracycles fusionnés, les chromenoquinoléinediones **15p**, obtenues par RMC à partir d'anilines *para*-substituées, de la 5,5-diméthylcyclohexanedione et de la 3-formylchromone (Schéma 31).

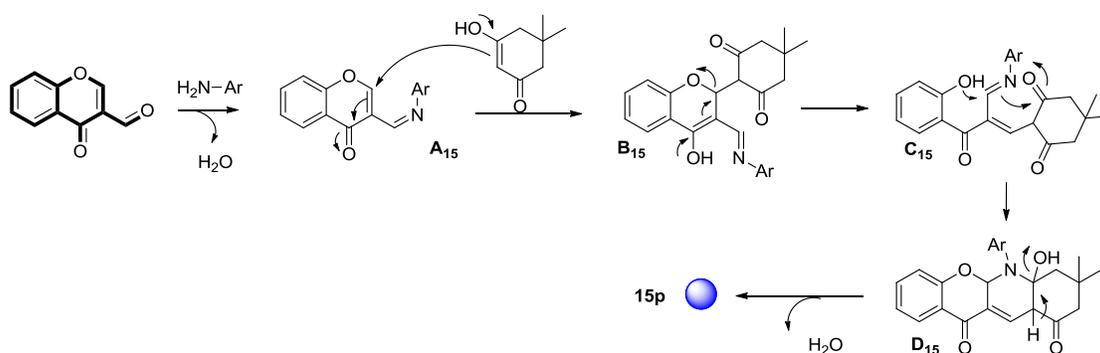


Schéma 31: Réaction de la 3-formylchromone en RMC avec l'aniline *p*-substituée et la 5,5-diméthylcyclohexanedione

Dans cet exemple, et comme précédemment illustré au sein du Schéma 29, l'aniline joue le rôle du premier nucléophile et permet la formation de l'imine **A**<sub>15</sub>. Ici, l'efficacité de cette première étape est gouvernée par le substituant en position *para* de l'aniline : un groupement électro-donneur comme le méthoxy ou le méthyle va favoriser cette étape en renforçant le

<sup>91</sup>Ghosh, J.; Biswas, P.; Sarkar, T.; Drew, M. G. B.; Bandyopadhyay, C. A One-Pot Three-Component Reaction in Aqueous Micellar Medium: An Easy Route to Chromeno[2,3-b]Quinolinedione. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2924–2928.

caractère nucléophile de l'azote alors qu'un groupement électroattracteur comme le groupe nitro va au contraire l'affaiblir. Comme précédemment, la seconde étape va consister en l'addition de Michael-1,4 du méthylène actif, suivie d'une rétro-1,4 oxa-Michael permettant l'ouverture du cycle  $\gamma$ -pyrone et conduire à l'intermédiaire **C**<sub>15</sub>. Le processus domino va alors diverger à ce stade, avec la génération d'une double fermeture de cycle suivie d'une étape de déshydratation pour conduire finalement à **15p**.

Plus récemment, Rajkumar *et al.* ont illustré l'accès à deux hétérocycles de grande importance en chimie médicinale : les dihydropyridines **13p** et les pyridones **14p** (Schéma 32).<sup>92</sup> La 3-formylchromone offre donc la possibilité d'accéder à des hétérocycles d'intérêt pourvu qu'elle soit mise à réagir avec des partenaires réactionnels adéquats. Le chemin réactionnel du processus domino est identique à celui du Schéma 31 jusqu'à l'intermédiaire **C**.

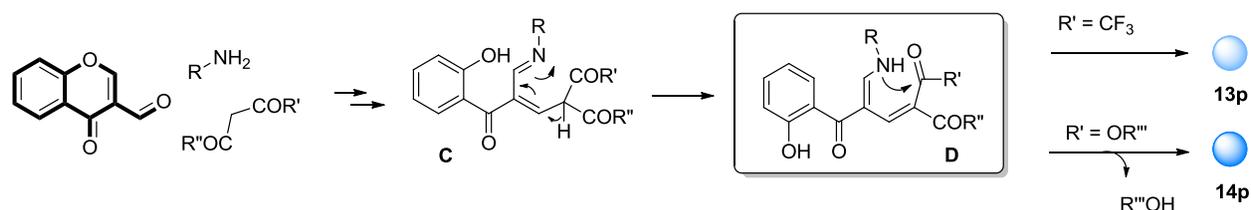


Schéma 32: Impact du méthylène actif sur le cours du processus domino

Un transfert de proton au sein de cet intermédiaire commun va permettre la génération de l'amine secondaire **D** qui va induire l'addition nucléophile de l'azote secondaire sur le carbonyle le plus électro-déficient. C'est en cette étape du processus domino que la diversité structurale est générée. En effet, si ce carbonyle est celui d'un groupement ester, la pyridone **14p** sera obtenue par addition puis élimination de l'alcool correspondant. Au contraire, si le carbonyle est celui d'une cétone (ici trifluorométhylcétone), ce sera la dihydropyridine **13p** qui sera formée.

Il est intéressant de noter que dans ce dernier cas une très bonne chimiosélectivité est obtenue dans le cas des dihydropyridines ce qui peut s'expliquer par le caractère très électroattracteur du groupement trifluorométhyle et par la stabilisation de l'alcool final formé par liaison hydrogène intramoléculaire avec un atome du fluor.

<sup>92</sup>Rajkumar, K.; Suman, P.; Raju, B. C. Facile Construction of Novel Heterocyclic Compounds: Three-Component, One-Pot Synthesis of 2-Hydroxybenzoyl-1,2-Dihydropyridine-3-Carboxylates, Ketones, Pyridone-3-Carboxylates and Benzopyrido-1,3-Oxazole-4-Carboxylates. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 73850–73858.

d. Réaction avec les zwitterions de Huisgen

Finalement, l'association de la 3-formylchromone avec les zwitterions de Huisgen<sup>77</sup> permet l'accès à une complexité architecturale très intéressante comme notamment les composés tétracycliques **20p** et **22p** dont la configuration des centres asymétriques est parfaitement contrôlée (Schéma 33).<sup>93</sup> Les premières étapes des processus domino impliqués se déroulent similairement au cas des espèces zwitterioniques générées par les acétylènes activés en présence d'un nucléophile (Schéma 26). A partir de cet intermédiaire **A**, comme pour le cas de **A<sub>3</sub>** et **A<sub>4</sub>**, la réaction de rétro-Michael-1,2 va permettre la génération du cycle à 7 chaînons, qui, par élimination de l'oxyde de triphénylphosphine, conduit à **21p**.<sup>94</sup>

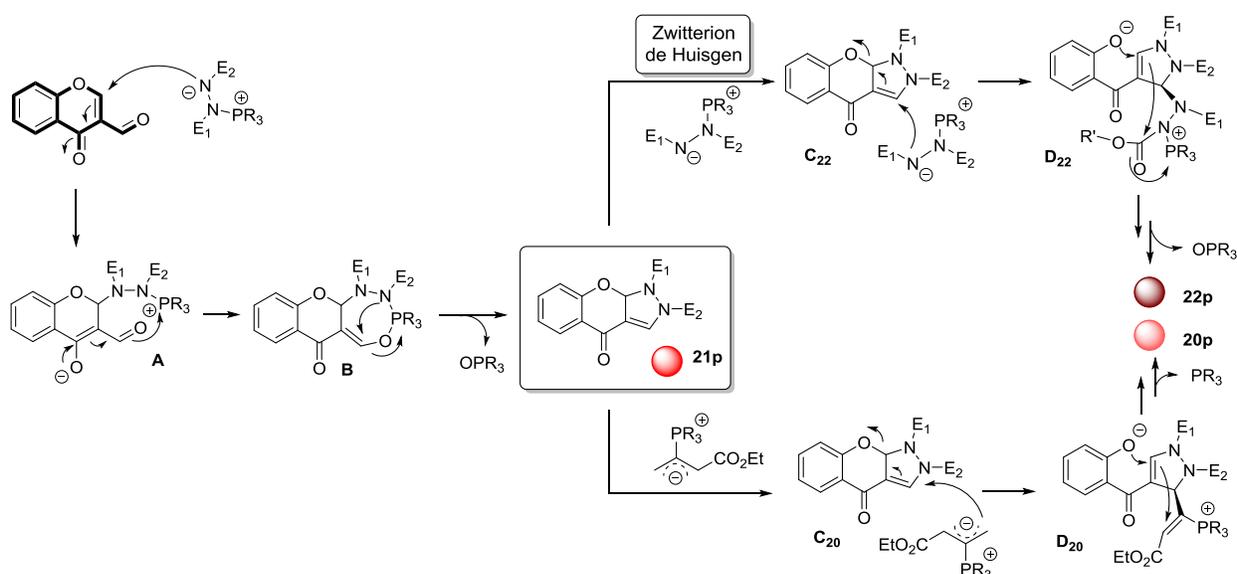


Schéma 33: Réaction de la 3-formylchromone avec les zwitterions de Huisgen

De manière intéressante, **21p** peut servir d'intermédiaire réactionnel dans le cas où un second équivalent d'espèce zwitterionique est mis en jeu dans le processus domino, comme l'ont montré Kumar et ses collaborateurs en 2012 (formation de **5p** également reportée dans cet exemple).<sup>87</sup> Cette seconde espèce zwitterionique va engendrer l'addition de Michael-1,4 rendue possible par la faculté du noyau  $\gamma$ -pyrone à pouvoir s'ouvrir. Ceci permet de générer les phénolates respectivement **C<sub>20</sub>** et **C<sub>22</sub>**, qui à leur tour vont effectuer une addition 1,4-oxa-Michael

<sup>93</sup>Baskar, B.; Wittstein, K.; Sankar, M. G.; Khedkar, V.; Schürmann, M.; Kumar, K. Stereoselective Cascade Double-Annulations Provide Diversely Ring-Fused Tetracyclic Benzopyrones. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5924–5927.

<sup>94</sup>Papafilippou, A.; Terzidis, M. A.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Tsoleridis, C. A. Reactivity of the Mitsunobu Reagent toward 3-Formylchromones: A Strategy for the One-Pot Synthesis of Chromeno[2,3-c]Pyrazolines and Chromeno[2,3-e]Tetraepines. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1306–1309.

permettant la fermeture de cycle et conduisant à **D**<sub>20</sub> et **D**<sub>22</sub>. Par départ respectivement de la triphénylphosphine et de son analogue oxydé, ces deux intermédiaires vont finalement conduire aux tétracycles fusionnés **20p** et **22p**. L'excellente diastéréosélectivité observée proviendrait ici de la *cis*-cyclisation du second zwitterion de manière à éviter toute contrainte stérique. La cyclisation de phénolate se fait alors en *anti*, sur la face la moins encombrée de manière à diminuer l'encombrement stérique.

e. Les indoloquinoléines **6p** ou *Centrocountines*

Un dernier exemple significatif a été rapporté fin 2011 dans le journal *Nature Chemical biology* par Kumar, Waldmann et leurs collaborateurs.<sup>95</sup> Dans cet exemple, des indoloquinoléines complexes **6p** appelées *Centrocountines* ont été synthétisées en un pot à partir de la 3-formylchromone, via deux processus domino consécutifs (Schéma 34).<sup>82</sup> Le premier processus a été précédemment décrit et permet l'accès en trois étapes au tricycle benzopyrone **2p**. Ce dernier joue dans cette étude le rôle d'intermédiaire réactionnel, puisque l'ajout de la tryptamine au sein du milieu réactionnel permet le déclenchement d'une longue séquence domino de 9 étapes conduisant à **6p**. Ces 12 étapes réactionnelles sont réalisées en 10 à 30 minutes seulement montrant toute l'efficacité d'un processus domino, avec des rendements compris entre 20 et 91% en fonction de la nature des substituants.

Ces indoloquinoléines se sont avérées être de très bon ligands des protéines NPM1 (ou B23) et Crm1, associées au centrosome. Les deux processus dominos nécessaires à la formation des *Centrocountines* reposent principalement sur la réactivité du noyau chromone. En effet, ce noyau est impliqué au total dans 8 des 12 étapes. Au sein du second processus domino l'étape clef pour la formation de **6p** réside en l'équilibre entre les deux conformères **E**<sub>6</sub> et **F**<sub>6</sub>, gouverné par les effets stériques. Cet équilibre en faveur de **F**<sub>6</sub> permet l'addition chimiosélective du phénolate en α de l'azote du noyau pyridine, au détriment de la C-cyclisation de la tryptamine défavorisée par la gêne stérique (Schéma 34).

<sup>95</sup>Dückert, H.; Pries, V.; Khedkar, V.; Menninger, S.; Bruss, H.; Bird, A. W.; Maliga, Z.; Brockmeyer, A.; Janning, P.; Hyman, A.; Grimme, S.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hübel, K.; Ziegler, S.; Kumar, K.; Waldmann, H. Natural Product-inspired Cascade Synthesis Yields Modulators of Centrosome Integrity. *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *8*, 179–184.

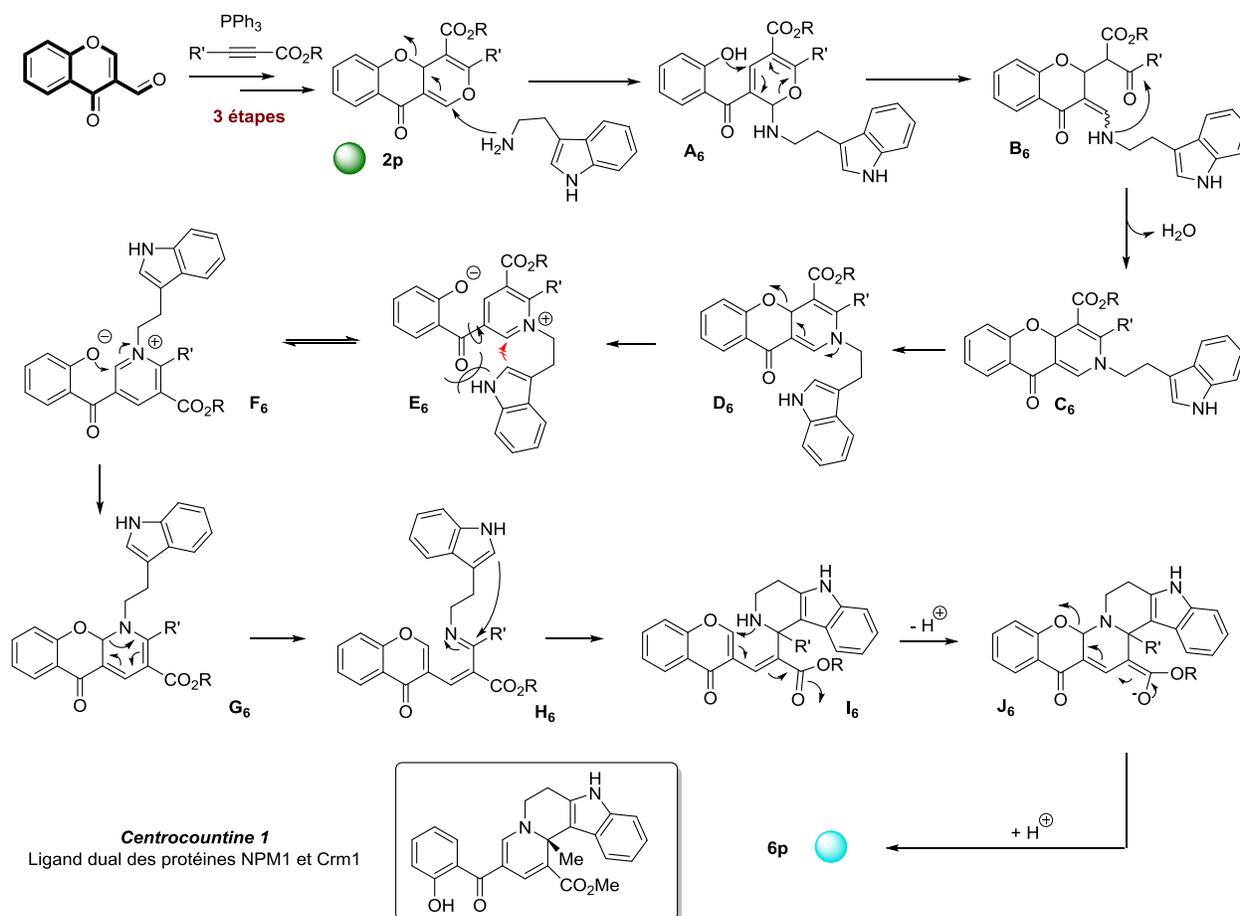


Schéma 34: Séquence réactionnelle pour la formation des Centrocountines

L'intermédiaire **G<sub>6</sub>** ainsi formé subit un réarrangement de type aza-Claisen pour conduire à **H<sub>6</sub>** qui cette fois permet la cyclisation de la tryptamine mais du côté opposé de l'azote par rapport au cas précédent. Le produit cible **6p** est finalement obtenu selon la séquence clef précédemment introduite au sein du Schéma 24 consistant en une addition-1,6-aza-Michael suivie de la rétro-1,6-oxa-Michael.

Le centrosome est un composant de la cellule animale (deux centrosomes par cellule) doté d'une paire de centrioles responsables de la formation des microtubules, constituants essentiels du cytosquelette. Le centrosome est notamment impliqué dans le processus de division cellulaire (Figure 10). En effet, après s'être dirigé vers les pôles de la cellule lors de la prophase, ceux-ci vont se lier aux centromères des chromosomes regroupés au niveau de la plaque métaphasique, par le biais des microtubules kinétochoriens (métaphase). Finalement lors de l'anaphase, ces microtubules kinétochoriens vont se raccourcir, ramenant ainsi les

chromosomes vers les pôles de la cellule permettant donc leur séparation et la poursuite de la méiose (double division cellulaire).

La fixation des *Centrocountines* aux protéines NPM1 et Crm1 a permis d'induire un phénotype de dérégulation du centrosome (d'où le nom leur ayant été attribué). Cette dérégulation a pour conséquence d'altérer le processus de division cellulaire (fragmentation des centrosomes, création de multiples pôles cellulaires, défaut d'assemblage des chromosomes au niveau de la plaque métaphasique, ...), conduisant ainsi à leur apoptose (mort cellulaire programmée).

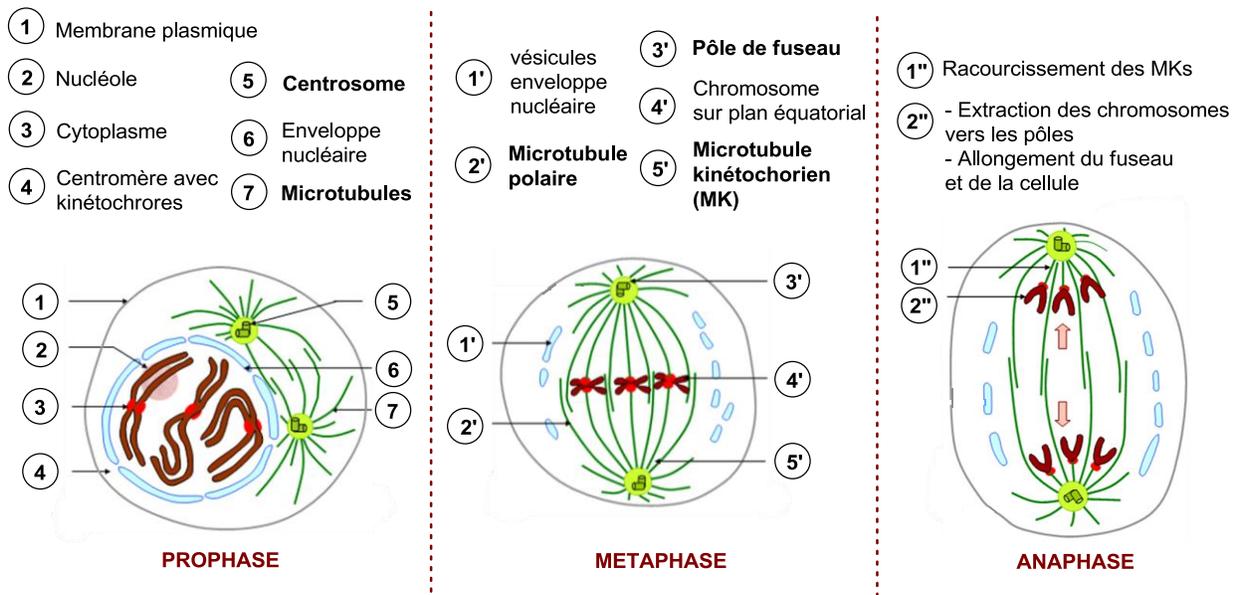


Figure 10: Rôle joué par le centrosome au sein des trois premières phases de la méiose

Les *Centrocountines* de type **6p** ont donc le potentiel pour être utilisées comme agents anticancéreux pour leurs propriétés antiprolifératives, mais l'une d'entre elles constitue surtout, à l'heure actuelle, le seul ligand connu des protéines NPM1 et Crm1 et peut donc également être utilisée en génétique chimique pour tenter de clarifier le rôle joué par ces deux protéines. Cet exemple illustre parfaitement le fort potentiel de la 3-formylchromone à pouvoir générer des PMs permettant l'exploration de nouveaux domaines de l'espace chimique contenant des profils biologiques très intéressants et de ce fait d'être une véritable ressource pour la génétique chimique.

## 2. Les accepteurs de Michael-1,6 issus de la 3-formylchromone : une plateforme à exploiter

La préparation, en une seule étape, de divers vinyles chromones, à partir de la 3-formylchromone permet d'élargir le domaine de l'espace chimique explorable via ce précurseur. En particulier, le cas des accepteurs de Michael permettant de réaliser des additions-1,6 comme précédemment évoqué (Schéma 24), sera présenté dans cette partie. En effet ces derniers permettent notamment de renforcer le caractère électrophile de la position 2 du noyau chromone, mais également l'introduction de nouvelles positions électrophiles au sein des dérivés chromones et donc d'engendrer de nouvelles réactivités valorisables. Cependant, malgré le fort intérêt que présentent ces accepteurs de Michael particuliers du point de vue de leur réactivité intrinsèque, cette plateforme reste aujourd'hui moins bien exploitée que celle de la 3-formylchromone. Nous verrons ici comment ces divers accepteurs de Michael portant notamment des groupements mono-esters, céto-esters et di-phosphonate esters, ont permis l'accès à 13 nouvelles structures (Schéma 35).

Parmi toutes les chromones accepteurs de Michael-1,6 synthétisées, deux ont principalement fait l'objet d'études plus approfondies. Ceci est notamment le cas des chromones possédant deux groupements électroattracteurs esters et céto-esters/aldéhydes, largement étudiées une fois de plus par Kumar et ses collaborateurs. En 2011 ces derniers ont reporté l'accès à une bibliothèque de 12 PMs structuralement distinctes, à partir de ces précurseurs communs, réagissant avec divers mono ou bis-nucléophiles.<sup>96</sup> De même, les chromones possédant un seul groupement électroattracteur ester ont fait l'objet de plusieurs études indépendantes, au sein desquelles plusieurs PMs d'intérêt ont pu être préparées comme notamment les pyridones **14p**, les benzophénones **34p** et les xanthonnes **36p**.

Diverses études indépendantes ont ici aussi été publiées, comme l'accès aux pyrazolo-bisphosphonates esters **31p** reporté par Xiang *et al.* en 2012,<sup>97</sup> ou encore l'accès aux pyridines **24p**, noyau fondamental en chimie médicinale,<sup>98</sup> proposé en 2008 par le groupe de Kumar.<sup>99</sup>

<sup>96</sup>Liu, W.; Khedkar, V.; Baskar, B.; Schürmann, M.; Kumar, K. Branching Cascades: A Concise Synthetic Strategy Targeting Diverse and Complex Molecular Frameworks. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (30), 6900–6905.

<sup>97</sup>Xiang, H.; Qi, X.; Xie, Y.; Xu, G.; Yang, C. One-Pot Syntheses of Novel Pyrazole-Containing Bisphosphonate Esters at Room Temperature. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7730–7738.

<sup>98</sup>Altaf, A. A.; Shahzad, A.; Gul, Z.; Rasool, N.; Badshah, A.; Lal, B.; Khan, E. A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives. *J. Drug Med. Chem.* **2015**, *1*, 1–11.

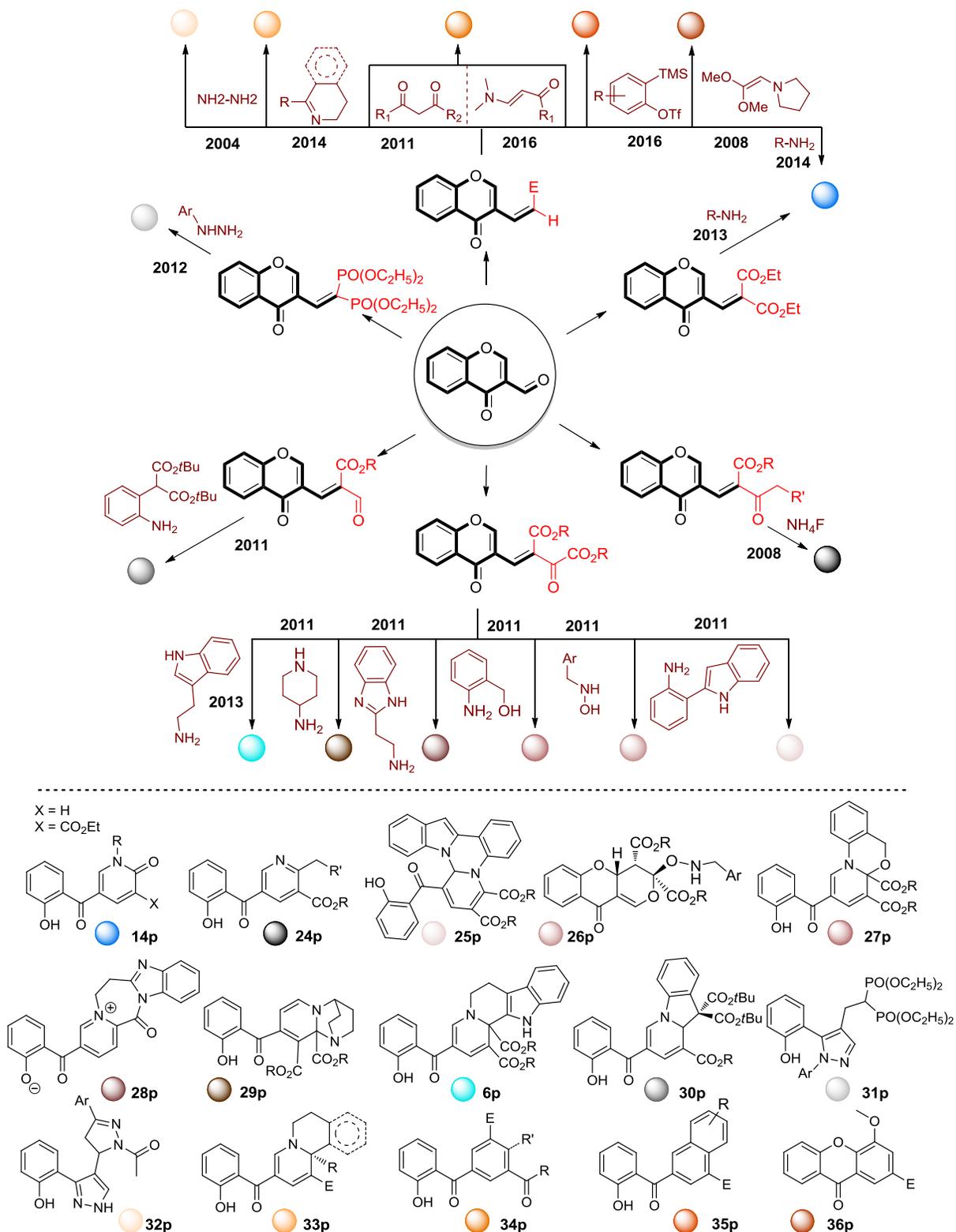


Schéma 35: Elaboration d'une librairie de PMs complexes et structuralement distinctes (type 2)

<sup>99</sup>Waldmann, H.; Kühn, M.; Liu, W.; Kumar, K. Reagent-Controlled Domino Synthesis of Skeletally-Diverse Compound Collections. *Chem. Commun.* **2008**, 10, 1211–1213.

a. Travaux de Kumar et ses collaborateurs

A sein de l'étude proposée par Kumar et ses collaborateurs,<sup>94</sup> plusieurs hétérocycles ont pu être obtenus à partir de diverses amines primaires bis-nucléophiles, en tirant profit du caractère pluri-électrophile de ces chromones particulières (Schéma 36). Six d'entre eux sont présentés ici. L'impact de la modulation structurale des divers nucléophiles utilisés, (tous de type amine) est ici très bien illustrée et permet de faire diverger le processus domino à différents niveaux, pour conduire aux structures désirées selon le point (I).

Le processus domino est initié par l'addition nucléophile des amines primaires en position cétone ou aldéhyde des chromones-1,6, conduisant à l'intermédiaire réactionnel commun **A**. Celui-ci subit alors une addition-1,6-aza-Michael intramoléculaire de l'amine secondaire générée, permettant l'accès à l'intermédiaire réactionnel commun **B** par élimination d'une molécule d'eau. Le processus domino va diverger une première fois à ce stade. En effet, dans le cas des PMs **6p**, **27p**, **29p** et **30p**, le second nucléophile présent au sein de l'amine va enclencher une seconde addition de Michael-1,6 sur le groupement énamine, permise une fois de plus par l'ouverture du noyau chromone.

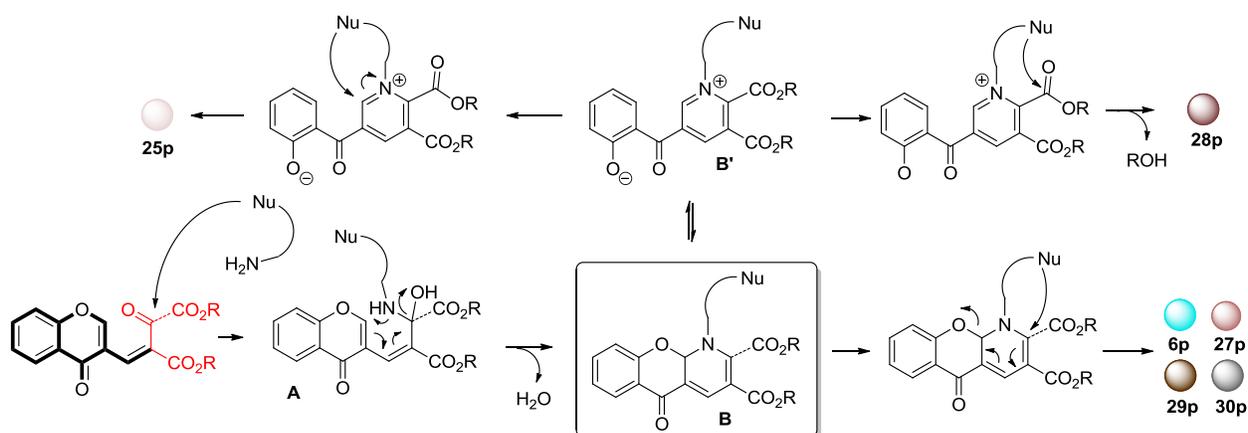


Schéma 36: Impact du choix des bis-nucléophiles sur le cours du processus domino à partir des chromones accepteurs de Michael-1,6

Dans les autres cas, cette seconde addition nucléophile va être réalisée sur l'intermédiaire zwitterionique **B'** en équilibre avec **B**, permettant l'accès à **25p** par addition sur la fonction ester en  $\alpha$  de l'azote, ou bien l'accès à **28p** par addition sur le cation iminium. Ici la divergence du processus domino à partir de **B** peut provenir de facteurs stériques mais également de la différence de réactivité des différents nucléophiles portés par l'amine.

Dans le cas de mono-nucléophiles oxygénés comme la *N*-benzylhydroxylamine ce processus domino diverge à partir de l'intermédiaire **A** (ici **A**<sub>26</sub>), l'addition en position 2 de la chromone étant ici défavorisée (Schéma 37). Dans ce cas, **A**<sub>26</sub> subit une réaction de rétro-Michael permettant la génération de l'oxonium **C**<sub>26</sub> qui subit à son tour une séquence de cyclisation, ouverture du cycle  $\gamma$ -pyrone par rétro Michael-1,6, puis fermeture de cycle par addition conjuguée du phénol généré, conduisant finalement aux benzopyrones anomériquement stables **26p**. Il est à noter, dans cet exemple, que cette dernière addition conjuguée du phénol se déroule de manière stéréosélective en *anti* du groupement hydroxylamine pour des raisons de gêne stérique.

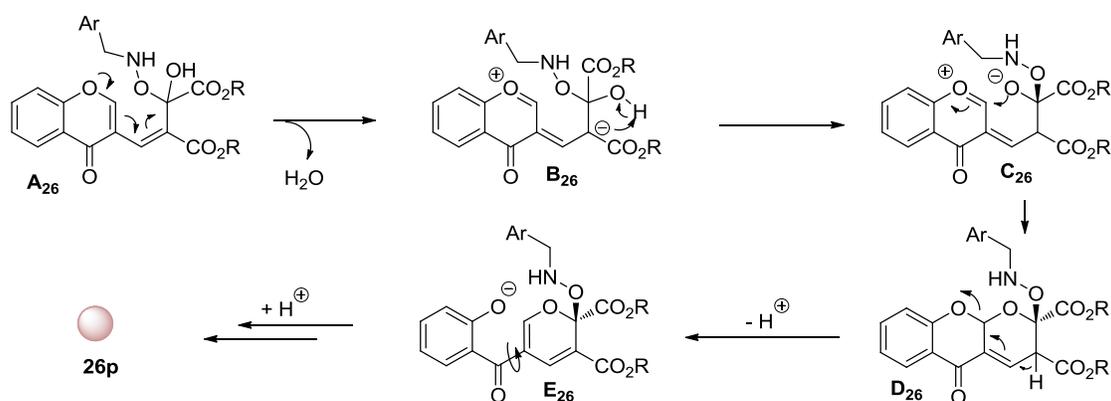


Schéma 37: Accès aux benzopyrones **26p** à partir de *N*-benzylhydroxylamines

#### b. Cas des chromones mono-accepteurs de Michael-1,6

- Réaction de Diels-Alder à demande inverse d'électrons

Cette autre famille d'accepteurs de Michael-1,6 en série chromone a également permis la préparation de divers hétérocycles. La réaction de (hétéro)-Diels-Alder à demande inverse d'électrons (diène appauvri en électrons et diéophile au contraire enrichi) suivie de l'ouverture du noyau chromone, a par exemple permis l'accès aux benzophénones **35p**<sup>100</sup> et aux dihydropyridines fusionnées **33p**<sup>101</sup> (Schéma 38). Dans le cas des benzophénones, le précurseur benzyne est généré à partir du 2-(triméthylsilyl)phényltriflate en présence d'un acide

<sup>100</sup>Huang, X.-J.; Tao, Y.; Li, Y.-K.; Wu, X.-Y.; Sha, F. Direct Construction of Xanthene and Benzophenone Derivatives via Brønsted Acid Controlled Diels-Alder Reaction of 3-Vinylchromones and Arynes. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8565–8577.

<sup>101</sup>Eschenbrenner-Lux, V.; Küchler, P.; Ziegler, S.; Kumar, K.; Waldmann, H. An Enantioselective Inverse-Electron-Demand Imino Diels-Alder Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2134–2137.

de Brönsted. De plus il est intéressant de noter que dans le cas de **33p**, la cycloaddition [4+2] est effectuée de manière énantiosélective à l'aide d'une catalyse au complexe zinc-(*R*)binol.

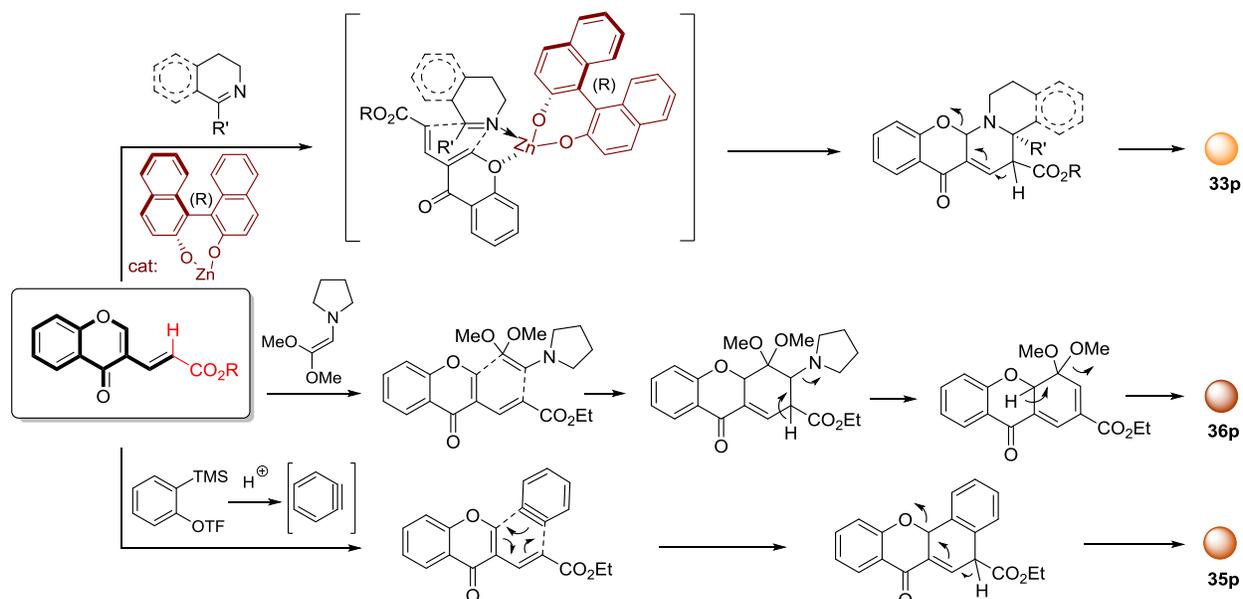


Schéma 38: Réaction de Diels-Alder à partir des accepteurs de Michael mono-ester en serie chromone

Graham J. Bodwell et ses collaborateurs ont également rapporté en 2008 un exemple de réaction de Diels-Alder à demande inverse d'électrons à partir d'énamines enrichies en électrons par deux groupements méthoxy.<sup>102</sup> Dans ce cas particulier, et de manière intéressante, la présence des deux groupes partants que sont la pyrrolidine ainsi qu'un des groupements méthoxy permet leur élimination plutôt que l'ouverture de cycle. Dans ces conditions, l'accès à diverses xanthones d'intérêt **36p** est favorisé (Schéma 38).

- Accès aux benzophénones **34p**

Les groupes de Hu et Lee ont rapporté, respectivement en 2011<sup>103</sup> et 2016,<sup>104</sup> l'accès aux benzophénones **34p** en s'appuyant principalement sur le caractère accepteur de Michael-1,6 de

<sup>102</sup>Dang, A.-T.; Miller, D. O.; Dawe, L. N.; Bodwell, G. J. Electron-Deficient Dienes. 5. An Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Approach to 2-Substituted 4-Methoxyxanthenes and 3,4-Dimethoxyxanthenes. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 233–236.

<sup>103</sup>Chen, H.; Xie, F.; Gong, J.; Hu, Y. Domino Reaction to Functionalized 2-Hydroxybenzophenones from Electron-Deficient Chromones and 1,3-Dicarbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8495–8500.

ces chromones particulières (Schéma 39). Dans l'étude publiée par Lee et ses collaborateurs, ce caractère est renforcé par une catalyse de type acide de Lewis, par le triflate d'indium. Le processus domino impliqué dans ces deux cas ne possède pas de points de divergence, la modulation structurale des nucléophiles n'étant pas pertinente dans ce cas, d'où l'accès *in fine* au même type de structures.

Le processus domino est initié par l'addition de Michael-1,6 du méthylène actif ou de l'énaminone en position 2 de la chromone (Schéma 39). L'intermédiaire **A** ainsi formé (respectivement **A**<sub>34</sub> et **A'**<sub>34</sub>) subit ensuite une cyclisation intramoléculaire initiée par une réaction de rétro-1,2-oxa-Michael, conduisant finalement aux benzophénones **34p** par élimination, respectivement d'une molécule de diméthylamine et d'une molécule d'eau. L'ouverture du cycle  $\gamma$ -pyrone, favorisée ici par le caractère aromatique du cycle benzénique ainsi formé, vient ensuite achever la séquence.

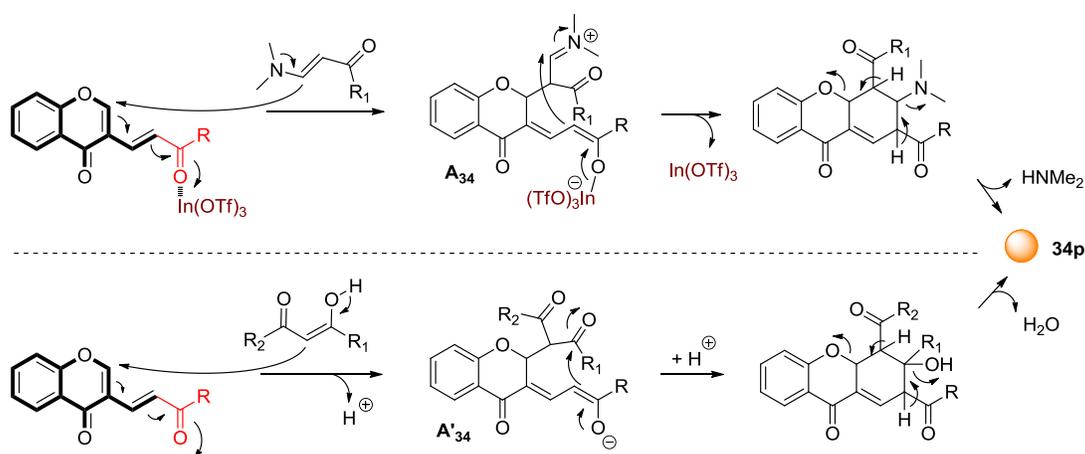


Schéma 39: Accès aux benzophénones **34p**

Si l'on compare ces deux méthodes on peut noter que celle proposée par Hu et ses collaborateurs s'avère être peut être plus intéressante à utiliser. En effet cette dernière reste plus simple dans sa mise en œuvre (absence de catalyseur), surtout en cas d'augmentation de l'échelle, et apporte un point de diversification supplémentaire. Pour finir, cette approche fait appel à des méthylènes actifs en tant que nucléophiles, moins onéreux que les énaminones plus élaborées utilisées dans l'autre méthode.

<sup>104</sup>Cai, H.; Xia, L.; Lee, Y. R. Regioselective Construction of Diverse and Multifunctionalized 2-Hydroxybenzophenones for Sun Protection by Indium(III)-Catalyzed Benzannulation. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7661–7664.

- Cas des pyrazoles **31p** et **32p**

Enfin, au sein d'un dernier exemple, il est intéressant d'évoquer l'accès au noyau pyrazole puisque celui-ci met en avant le caractère électrophile de la position 4 de la chromone (Schéma 40). Dans le cas de **31p**<sup>95</sup> et **32p**,<sup>105</sup> la formation est initiée une fois de plus par la séquence réactionnelle classique : addition de Michael 1,6 suivie d'une étape de rétro-1,6-oxa-Michael permettant l'ouverture de cycle. Ici l'utilisation des amines particulières que sont les dérivés d'hydrazine, permet la cyclisation en position 4 et la formation du cycle pyrazole par élimination d'une molécule d'eau.

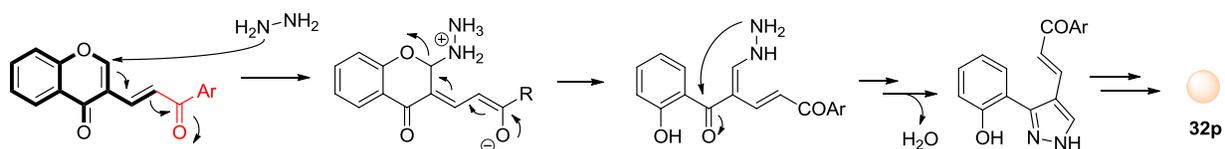


Schéma 40: Accès au noyau pyrazole (cas **32p**)

### 3. Les 2-pyridones

#### a. Une structure privilégiée en chimie médicinale

Le noyau 2-pyridone fait partie intégrante des motifs structuraux les plus fréquemment retrouvés au sein de produits biologiquement actifs (naturels ou non) et de médicaments. Il y a donc un fort intérêt à accéder à ce type de composés de manière efficace.<sup>106</sup> De plus ce système cyclique peut également être considéré comme un intermédiaire d'intérêt en chimie pharmaceutique. En effet de nombreux hétérocycles plus complexes possédant des propriétés médicinales remarquables peuvent être synthétisés à partir de ce motif.

Un bon nombre de composés contenant le squelette 2-pyridone sont présent à l'heure actuelle au sein du marché pharmaceutique (Figure 11) tels que la *Milrinone* (Primacor®)<sup>107</sup> et l'*Inamrinone* (Inocor®),<sup>117</sup> qui sont des agents cardiotoniques utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Le cycle 2-pyridonique est également retrouvé au sein de la *Pirfenidone*

<sup>105</sup>Lévai, A.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Jekö, J. Synthesis of Pyrazolyl-2-Pyrazolines by Treatment of 3-(3-Aryl-3-Oxopropenyl)Chromen-4-Ones with Hydrazine and Their Oxidation to Bis(Pyrazoles): Treatment of Chromones with Hydrazine. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 4672–4679.

<sup>106</sup>Torres, M.; Gil, S.; Parra, M. New Synthetic Methods to 2-Pyridone Rings. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1757–1779.

<sup>107</sup>Asif, M. Phosphodiesterase-III Inhibitors Amrinone and Milrinone on Epilepsy and Cardiovascular Activities. *North Am. J. Med. Sci.* **2012**, *4*, 499.

(Esbriet®),<sup>108</sup> utilisée pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique, ou encore le *Perampanel* (Fycompa®),<sup>109</sup> un antiépileptique. Enfin, le *Topotécan* (Hycamtin®)<sup>110</sup> est quant à lui prescrit pour ses activités antitumorales alors que le *Cyclopirox olamine* (Loprox®)<sup>111</sup> est prescrit de manière plus anodine dans le cas de mycoses cutanées.

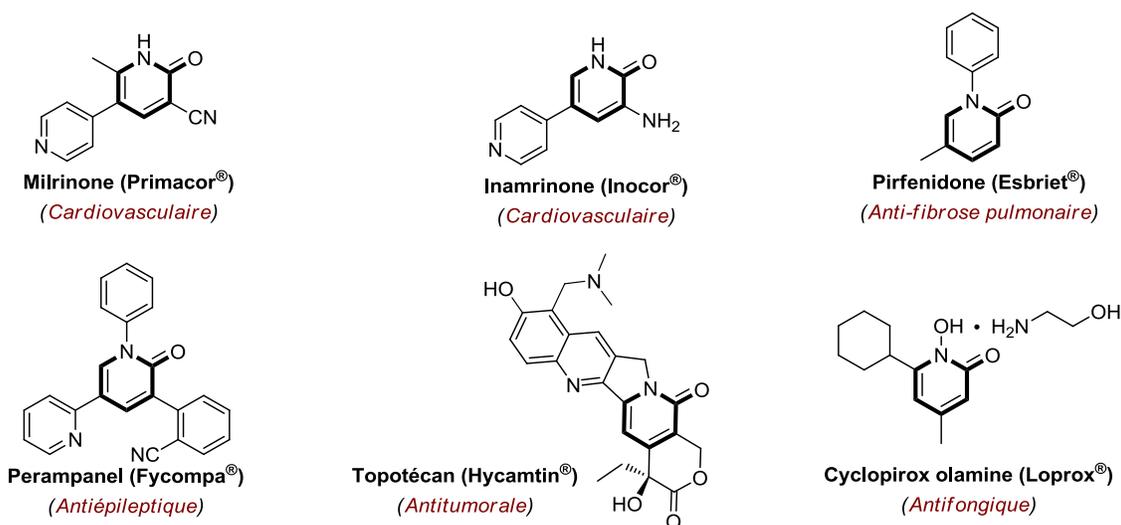


Figure 11: Médicaments sur le marché pharmaceutique contenant le noyau 2-pyridonique

Le noyau 2-pyridone recouvre un vaste domaine d'activités biologiques et est considéré à ce titre comme étant une structure privilégiée en chimie médicinale (Figure 12). Divers composés portant le noyau 2-pyridone au sein de leur structure ont montré posséder des propriétés antibactériennes (A-86719.1),<sup>112</sup> antituberculeuses (ABT-255),<sup>113</sup> antivirales (*Indopy-*

<sup>108</sup>Taniguchi, H.; Ebina, M.; Kondoh, Y.; Ogura, T.; Azuma, A.; Suga, M.; Taguchi, Y.; Takahashi, H.; Nakata, K.; Sato, A.; Takeuchi, M.; Raghu, G.; Kudoh, S.; Nukiwa, T.; the Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur. Respir. J.* **2010**, *35*, 821–829.

<sup>109</sup>Hanada, T.; Hashizume, Y.; Tokuhara, N.; Takenaka, O.; Kohmura, N.; Ogasawara, A.; Hatakeyama, S.; Ohgoh, M.; Ueno, M.; Nishizawa, Y. Perampanel: A Novel, Orally Active, Noncompetitive AMPA-Receptor Antagonist That Reduces Seizure Activity in Rodent Models of Epilepsy: Perampanel: A Novel AMPA-R Antagonist. *Epilepsia* **2011**, *52*, 1331–1340.

<sup>110</sup>Ciardiello, F.; Bianco, R.; Damiano, V.; De Lorenzo, S.; Pepe, S.; De Placido, S.; Fan, Z.; Mendelsohn, J.; Bianco, A. R.; Tortora, G. Antitumor Activity of Sequential Treatment with Topotecan and Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody C225. *Clin. Cancer Res.* **1999**, *5*, 909–916.

<sup>111</sup>Minden, M. D.; Hogge, D. E.; Weir, S. J.; Kasper, J.; Webster, D. A.; Patton, L.; Jitkova, Y.; Hurren, R.; Gronda, M.; Goard, C. A.; Rajewski, L. G.; Haslam, J. L.; Heppert, K. E.; Schorno, K.; Chang, H.; Brandwein, J. M.; Gupta, V.; Schuh, A. C.; Trudel, S.; Yee, K. W. L.; Reed, G. A.; Schimmer, A. D. Oral Cyclopirox Olamine Displays Biological Activity in a Phase I Study in Patients with Advanced Hematologic Malignancies: Phase I Study of Oral Cyclopirox Olamine. *Am. J. Hematol.* **2014**, *89*, 363–368.

<sup>112</sup>Eliopoulos, G. M.; Wennersten, C. B.; Cole, G.; Chu, D.; Pizzuti, D.; Moellering, R. C. In Vitro Activity of A-86719.1, a Novel 2-Pyridone Antimicrobial Agent. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 850–853.

<sup>113</sup>Chu, D.; Alder, J. D.; Mitten, M.; Paige, L.; Tovcimak, A.; Nukkula, M.; Oleksijew, A.; Meulbroek, J.; Ewing, P.; Jarvis, K. In Vivo Efficacy of ABT-255 Against. *Antimicrob Agents Chemother.* **1998**, *42*, 2674.

1),<sup>114</sup> anti-alzheimer (RO-65-8815/001<sup>115</sup> ou *Huperzine A*<sup>116</sup>) ou encore anticancéreuses (*Irinotécan*).<sup>117</sup>

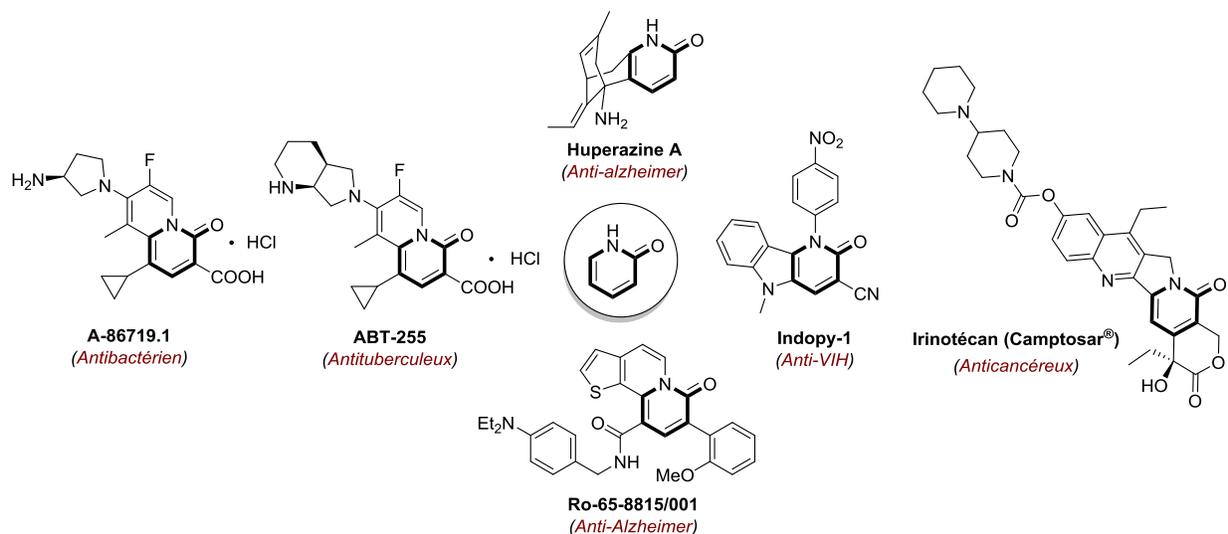


Figure 12: PMs bioactives contenant le squelette 2-pyridone

b. Accès aux 2-pyridones à partir de la chromone diester  $\alpha,\beta$ -éthylénique

Le fort potentiel de ces hétérocycles a conduit au développement de nombreuses méthodologies permettant d'accéder à divers analogues portant le noyau 2-pyridone pré-substitué en diverses positions.<sup>118</sup> Porté par l'intérêt de ce type de structures, un processus

<sup>114</sup> Ehteshami, M.; Scarth, B. J.; Tchesnokov, E. P.; Dash, C.; Le Grice, S. F. J.; Hallenberger, S.; Jochmans, D.; Gotte, M. Mutations M184V and Y115F in HIV-1 Reverse Transcriptase Discriminate against "Nucleotide-Competing Reverse Transcriptase Inhibitors." *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 29904–29911.

<sup>115</sup> Kuner, P.; Bohrmann, B.; Tjernberg, L. O.; Näslund, J.; Huber, G.; Celenk, S.; Grüninger-Leitch, F.; Richards, J. G.; Jakob-Røetne, R.; Kemp, J. A.; others. Controlling Polymerization of  $\beta$ -Amyloid and Prion-Derived Peptides with Synthetic Small Molecule Ligands. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 1673–1678.

<sup>116</sup> Yang, G.; Wang, Y.; Tian, J.; Liu, J.-P. Huperzine A for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e74916.

<sup>117</sup> Vanhoefer, U.; Harstrick, A.; Achterrath, W.; Cao, S.; Seeber, S.; Rustum, Y. M. Irinotecan in the Treatment of Colorectal Cancer: Clinical Overview. *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 1501–1518.

<sup>118</sup> a) Nagaraju, V.; Purnachander, D.; Mangina, N. S. V. M. R.; Suresh, S.; Sridhar, B.; Karunakar, G. V. Reaction of  $\beta$ -Enaminones and Acetylene Dicarboxylates: Synthesis of Substituted 1,2-Dihydropyridinones. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3011–3023. b) Sarkar, R.; Mukhopadhyay, C. L-Proline Catalyzed Expedient Multicomponent Protocol for the Synthesis of Fused N-Substituted-2-Pyridone Derivatives in Aqueous Medium. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2618–2624. c) Fujii, M.; Nishimura, T.; Koshihara, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. 2-Pyridone Synthesis Using 2-(Phenylsulfonyl)Acetamide. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 232–234. d) Yu, Y.; Huang, L.; Wu, W.; Jiang, H. Palladium-Catalyzed Oxidative Annulation of Acrylic Acid and Amide with Alkynes: A Practical Route to Synthesize  $\alpha$ -Pyrone and Pyridones. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2146–2149. e) Li, Z.; Huang, X.; Chen, F.; Zhang, C.; Wang, X.; Jiao, N. Cu-Catalyzed Concise Synthesis of Pyridines and 2-(1*H*)-Pyridones from Acetaldehydes and Simple Nitrogen Donors. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 584–587.

domino a notamment été développé au sein du laboratoire URCOM<sup>119</sup> permettant l'accès à diverses 2-pyridones *N*,3,5-trisubstituées à partir de chromones accepteur de Michael-1,6 et d'amine primaires (Schéma 41).<sup>120</sup> Lors de cette étude, notre équipe a pu montrer que les structures 2-pyridoniques obtenues correspondaient en réalité aux produits thermodynamiques du processus mis en jeu. Les structures des produits cinétiques (énaminochromanones) correspondants ont également pu être déterminées lors de cette étude et confirmées par rayons X. De manière intéressante celles-ci se sont avérées être très éloignées des structures 2-pyridoniques également confirmées par rayons X.

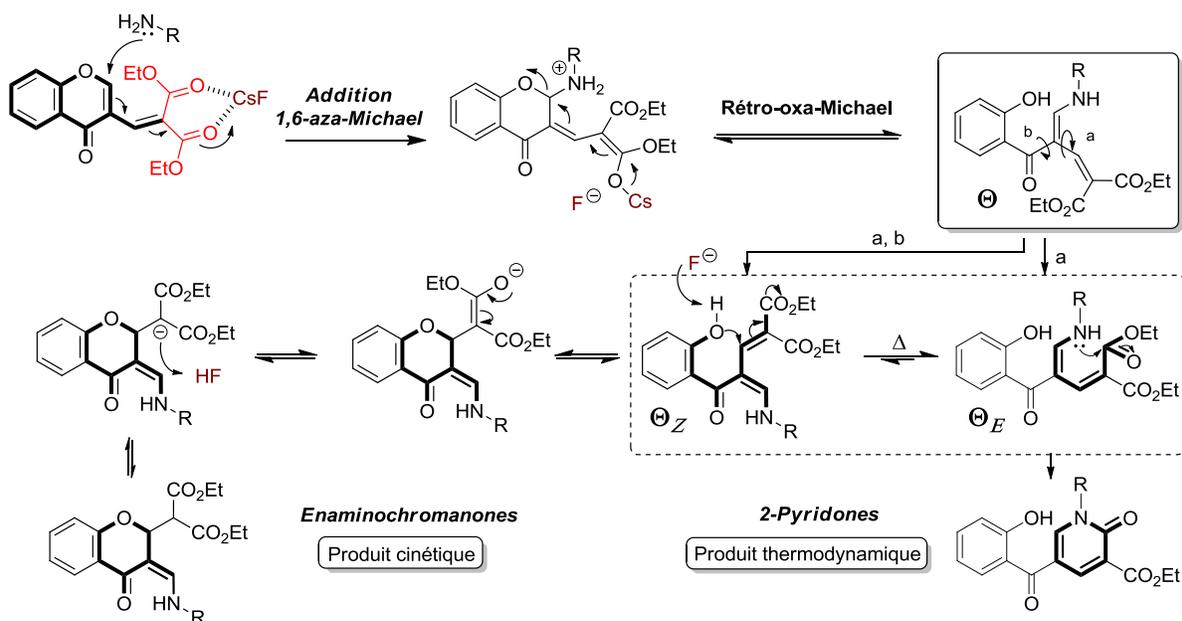


Schéma 41: Mécanisme réactionnel pour la formation de la 2-pyridone et de l'énaminochromanone

Cette étude a notamment permis de mettre en évidence que le processus domino impliqué faisait intervenir l'intermédiaire clef  $\ominus$  précédemment introduit, à partir duquel avait lieu une compétition entre la formation du produit thermodynamique (2-pyridone) et le produit cinétique (énaminochromanone). En effet, au sein du milieu réactionnel, cet intermédiaire clef  $\ominus$

<sup>119</sup>Pintiala, C.; Lawson, A. M.; Comesse, S.; Daïch, A. A Versatile Domino Process for the Synthesis of Substituted 3-Aminomethylene-Chromanones and 2-Pyridones Catalyzed by CsF. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2853–2857.

<sup>120</sup>a) Zhang, Y.; Lv, Z.; Zhang, M.; Li, K. Re-Cyclization of 3-(*E*)-Methyl 3-(4-Oxo-4*H*-Chromen-3-yl)Acrylate with Amines and Their Potential Mechanism. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8839–8846. b) Chand, K.; Prasad, S.; Tiwari, R. K.; Shirazi, A. N.; Kumar, S.; Parang, K.; Sharma, S. K. Synthesis and Evaluation of C-Src Kinase Inhibitory Activity of Pyridin-2(1*H*)-One Derivatives. *Bioorganic Chem.* **2014**, *53*, 75–82.

a été démontré être en équilibre entre deux configurations  $\Theta_E$  et  $\Theta_Z$ , mettant chacune en jeu un nucléophile (phénol ou amine) en vis-à-vis avec un électrophile (fonction ester ou alcène).

D'un côté la cyclisation de l'amine sur la fonction ester permet la formation du produit thermodynamique avec départ d'une molécule d'éthanol. Au contraire, la formation du produit cinétique provient de l'attaque du phénol sur l'alcène en vis-à-vis et est réversible du fait du caractère très labile du proton situé au pied des deux groupements esters (Schéma 41).

Au cours de cette étude, la modulation du processus domino vers le contrôle thermodynamique a été effectué selon le point (II) : par chauffage du milieu réactionnel et/ou en présence de CsF en quantité catalytique (10 mol%). Ce dernier s'est avéré jouer ici un rôle dual : à la fois en tant qu'acide de Lewis favorisant l'addition 1,6-aza-Michael, et en tant que base (Schéma 41).

De manière intéressante, le contrôle cinétique de ce processus vers la formation des énaminochromanones n'a pas été rendu possible en jouant sur les conditions classiques, que ce soient la température, le solvant, ou même le catalyseur. Par exemple, que la réaction ait été effectuée à température ambiante, à 0 °C voire à -78 °C de manière à favoriser le contrôle cinétique, le ratio 2-pyridone/énaminochromanone s'est avéré être inchangé. Cependant, de façon inattendue, l'amine utilisée s'est avérée jouer un rôle très important dans la sélectivité de la réaction. En effet le ratio de produit cinétique à un instant  $t$  s'est avéré dépendre fortement de l'encombrement ainsi que du caractère nucléophile de cette amine. Notamment, dans le cas de l'aniline, 100 % d'énaminochromanone a été obtenue à température ambiante. Le chauffage du produit correspondant à reflux dans le dichlorométhane a finalement permis de former le produit thermodynamique.

Finalement, dans les conditions optimisées permettant l'accès aux 2-pyridones de manière exclusive, la tolérance de cette méthodologie à une large diversité d'amines, et d'accepteurs de Michael, a permis la synthèse d'une vaste bibliothèque de pyridones *N*,3,5-trisubstituées (Schéma 42). Cette méthodologie possède notamment l'avantage de pouvoir être réalisée à l'échelle du multigramme avec de bons rendements (souvent supérieurs à 75%) et avec des temps réactionnels relativement courts (très souvent inférieurs à 5 h).

Cette méthode montre une dernière fois la formidable capacité des chromones accepteurs de Michael-1,6 à fournir des PMs d'intérêt (Schéma 42).

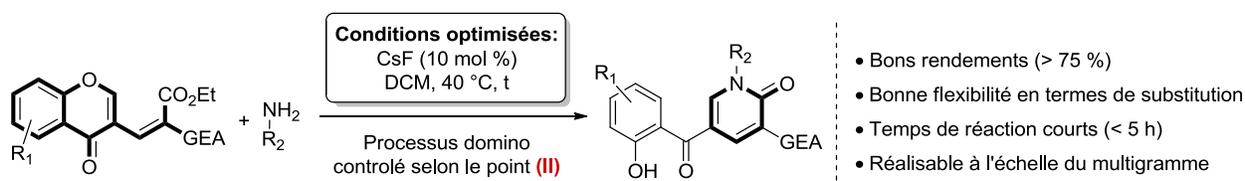


Schéma 42: Méthodologie développée au laboratoire pour la synthèse des 2-pyridones

Dans la continuité des travaux antérieurs, le processus domino décrit ci-dessus va constituer le socle d'étude de ce projet de thèse. Ce dernier consiste à moduler le cours de ce processus selon les points (I), (II) et (III) précédemment détaillés, pour l'accès à des (poly)hétérocycles complexes et structuralement diversifiés (Schéma 43).

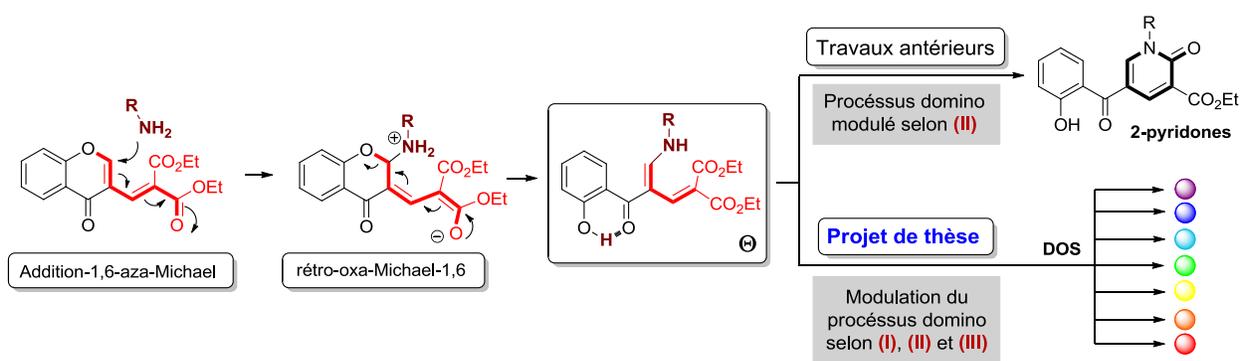
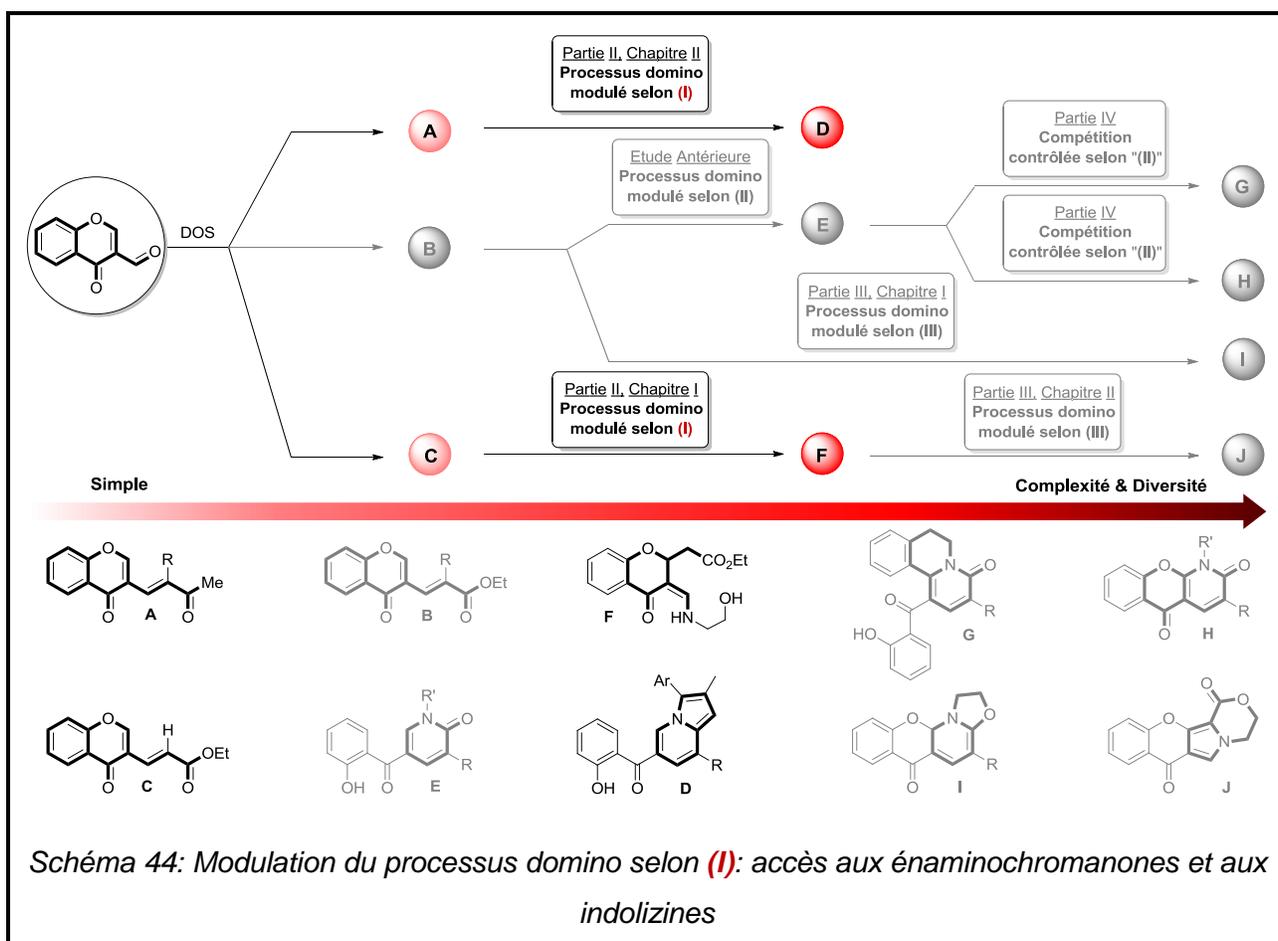


Schéma 43: Projet de thèse

Dans le cadre d'une approche DOS, ces (poly)hétérocycles complexes ont pour but de conduire à l'exploration de nouvelles régions de l'espace chimique, pouvant recueillir des profils biologiques de grand intérêt. Cela a notamment été le cas des 2-pyridones synthétisées lors des précédents travaux, qui ont fait cette année l'objet d'un dépôt de brevet international pour leurs très bonnes activités anti-tumorales.



## PARTIE II : MODULATION DU PROCESSUS DOMINO PAR MODIFICATION DE LA STRUCTURE DES PARTENAIRES REACTIONNELS





## Chapitre I : Accès aux énaminochromanones

### I. L'énamino : un groupement fonctionnel à haute valeur ajoutée

#### 1. Un groupement fonctionnel versatile

##### a. Un intermédiaire clef pour la synthèse d'hétérocycles d'intérêt

Le caractère multifonctionnel des énamino a permis à ce groupement réactionnel d'être utilisé au fil des années comme intermédiaire réactionnel clef pour la synthèse de nombreux hétérocycles de grande importance en chimie médicinale (Schéma 45). En effet, le caractère à la fois nucléophile et électrophile de l'énamine (nucléophilie du carbone en  $\beta$  et de l'azote, électrophilie du carbone en  $\alpha$ ), couplé au caractère également mixte de l'énone (électrophilie du carbone portant la fonction carbonyle et nucléophilie relative de l'oxygène), leur confère un profil très versatile.

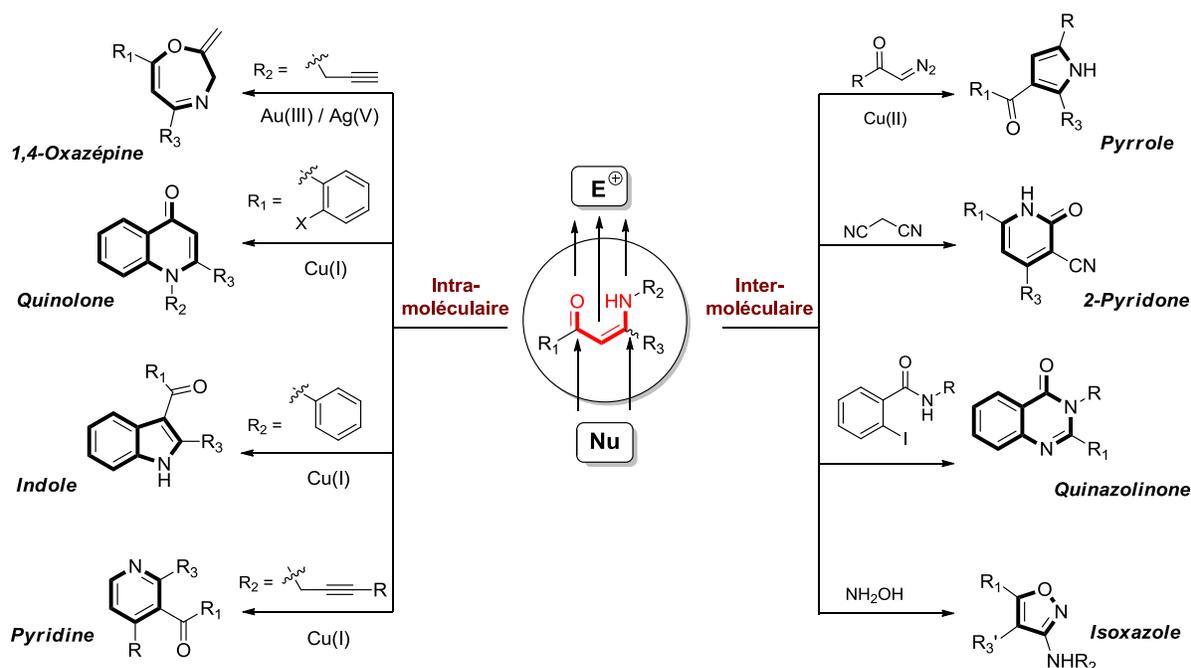


Schéma 45: Accès à des hétérocycles de grande importance en chimie médicinale à partir du motif énamino

Ainsi, les énamines peuvent être engagées au sein de processus inter- ou intramoléculaires, pour générer notamment des dérivés du pyrrole,<sup>121</sup> de la 2-pyridone,<sup>122</sup> de la quinazolinone,<sup>123</sup> d'isoxazoles,<sup>124</sup> de la 1,4-oxazépine,<sup>125</sup> de la quinolone,<sup>126</sup> de l'indole<sup>121,127</sup> ou encore de la pyridine.<sup>128</sup>

### b. Transformations intermoléculaires

- Accès au noyau pyrrole

Le noyau pyrrole est présent dans un grand nombre de composés, y compris des produits naturels possédant d'importantes propriétés pharmaceutiques.<sup>129</sup>

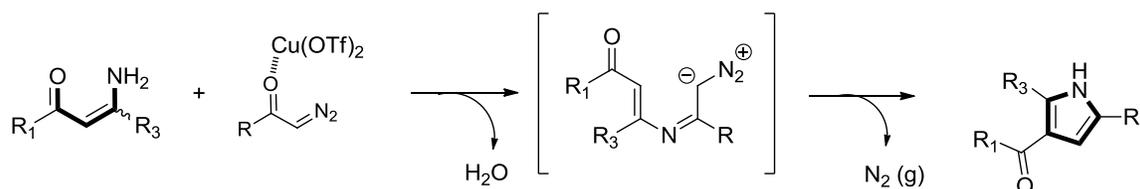


Schéma 46: Formation du noyau indole

Reddy *et al.* ont reporté en 2013 une méthodologie permettant la construction de ce noyau par réaction entre des β-énamines et diverses diazocétones par catalyse au triflate de

<sup>121</sup>Reddy, B. V. S.; Reddy, M. R.; Rao, Y. G.; Yadav, J. S.; Sridhar, B. Cu(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles and 2,4,5-Trisubstituted Pyrroles from α-Diazoketones. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 464–467.

<sup>122</sup>Alberola, A.; Calvo, L. A.; Ortega, A. G.; Sañudo Ruíz, M. C.; Yustos, P.; Granda, S. G.; García-Rodríguez, E. Regioselective Synthesis of 2(1*H*)-Pyridinones from β-Aminoenones and Malononitrile. Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9493–9498.

<sup>123</sup>Songsichan, T.; Promsuk, J.; Rukachaisirikul, V.; Kaeobamrung, J. Syntheses of Quinazolinones from 2-Iodobenzamides and Enaminones via Copper-Catalyzed Domino Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4571–4575.

<sup>124</sup>Xiang, D.; Xin, X.; Liu, X.; Zhang, R.; Yang, J.; Dong, D. Regioselective Synthesis of 3-Arylamino- and 5-Arylaminoisoxazoles from Enaminones. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 644–647.

<sup>125</sup>Goutham, K.; Ashok Kumar, D.; Suresh, S.; Sridhar, B.; Narender, R.; Karunakar, G. V. Gold-Catalyzed Intramolecular Cyclization of *N*-Propargylic β-Enaminones for the Synthesis of 1,4-Oxazepine Derivatives. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11162–11168.

<sup>126</sup>a) Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Sferrazza, A. 1,2-Disubstituted 4-Quinolones via Copper-Catalyzed Cyclization of 1-(2-Halophenyl)-2-En-3-Amin-1-Ones. *Synthesis* **2009**, 1209–1219. b) Shi, P.; Wang, L.; Chen, K.; Wang, J.; Zhu, J. Co(III)-Catalyzed Enaminone-Directed C–H Amidation for Quinolone Synthesis. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2418–2421.

<sup>127</sup>Bernini, R.; Fabrizi, G.; Sferrazza, A.; Cacchi, S. Copper-Catalyzed C–C Bond Formation through C–H Functionalization: Synthesis of Multisubstituted Indoles from *N*-Aryl Enaminones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8078–8081.

<sup>128</sup>Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. *N*-Propargylic β-Enaminones: Common Intermediates for the Synthesis of Polysubstituted Pyrroles and Pyridines. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2629–2632.

<sup>129</sup>Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. Pyrrole: A Resourceful Small Molecule in Key Medicinal Hetero-Aromatics. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233–15266.

cuivre (II) (Schéma 46).<sup>121</sup> Le cuivre (II) joue ici le rôle d'acide de Lewis permettant de renforcer le caractère électrophile du carbonyle des diazoacétones, favorisant donc l'attaque nucléophile de l'amine, suivie de la formation de l'imine correspondante par départ d'une molécule d'eau. Le caractère labile du groupement diazo permet ensuite la formation du cycle à cinq membres conduisant au noyau pyrrole par un shift-1,3 de proton.

- Accès aux 2-pyridones

Plus tôt, Garcià Granda *et al.* ont illustré à partir de ce même substrat,<sup>122</sup> l'accès aux 2-pyridones dont la prévalence en chimie médicinale a précédemment été exemplifiée. Ici c'est le caractère électrophile du carbone en  $\alpha$  de l'amine et le caractère labile de cette dernière qui sont mis à profil (Schéma 47). Le malonitrile, nucléophile carboné très réactif, permet ici la génération de l'intermédiaire anionique **A**, qui va subir une cyclisation intramoléculaire par addition de l'énolate sur le carbone de la fonction nitrile. Le noyau 2-pyridonique va finalement être généré par réarrangement de type Dimroth.<sup>130</sup> Cette méthode s'est avérée être fortement dépendante du groupement  $R_3$  rendant difficile l'attaque du malonitrile si ce dernier est trop encombré. En effet le rendement chute à 35% dans le cas du groupe *tert*-butyle.

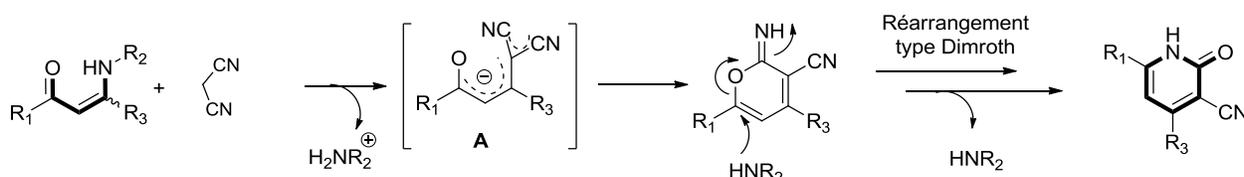


Schéma 47: Formation du noyau 2-pyridone

- Accès aux quinazolinones

Les quinalozinones font également partie des squelettes les plus retrouvés au sein d'alcaloïdes.<sup>131</sup> Les nombreuses propriétés biologiques liées à ce type de structure, a conduit au développement de nombreuses méthodes permettant d'y accéder. L'une d'entre elles fait notamment appel aux énamines.<sup>123</sup> Il s'agit d'une cascade réactionnelle de couplage

<sup>130</sup>Sako, M.; Kawada, H. A New and Efficient Synthetic Method for <sup>15</sup>N<sub>3</sub>-Labeled Cytosine Nucleosides: Dimroth Rearrangement of Cytidine N<sub>3</sub>-Oxides. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8148–8150.

<sup>131</sup>Michael, J. P. Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 650–668.

d'Ullmann<sup>132</sup>/ addition de Michael/ réaction de rétro-Mannich<sup>133</sup> sous catalyse au cuivre (I), recensé par Kaeobamrung et ses collaborateurs (Schéma 48). Cette méthode fait intervenir deux types de substrats, des énaminones *Z* ou *E* ainsi que des *o*-iodobenzamides.

De manière intéressante, la présence d'un ligand (ici, la proline) est apparue nécessaire dans les cas des énaminones *E*. Bien que dans ce cas la nucléophilie de l'amine est sensée être plus importante (absence de liaison hydrogène intramoléculaire), la géométrie *E* ne permet pas la formation du complexe **A** de cuivre (I) actif, impliqué dans l'étape d'addition oxydante du couplage d'Ullmann. Ici, la chélation du cuivre par l'oxygène du groupement carbonyle permet en effet, dans le cas des énaminones *Z*, de rapprocher le cuivre et l'azote et donc de générer le complexe actif. Dans le cas des énaminones *E*, le complexe de cuivre actif **A'** (Schéma 48) est généré par l'intermédiaire de la proline.

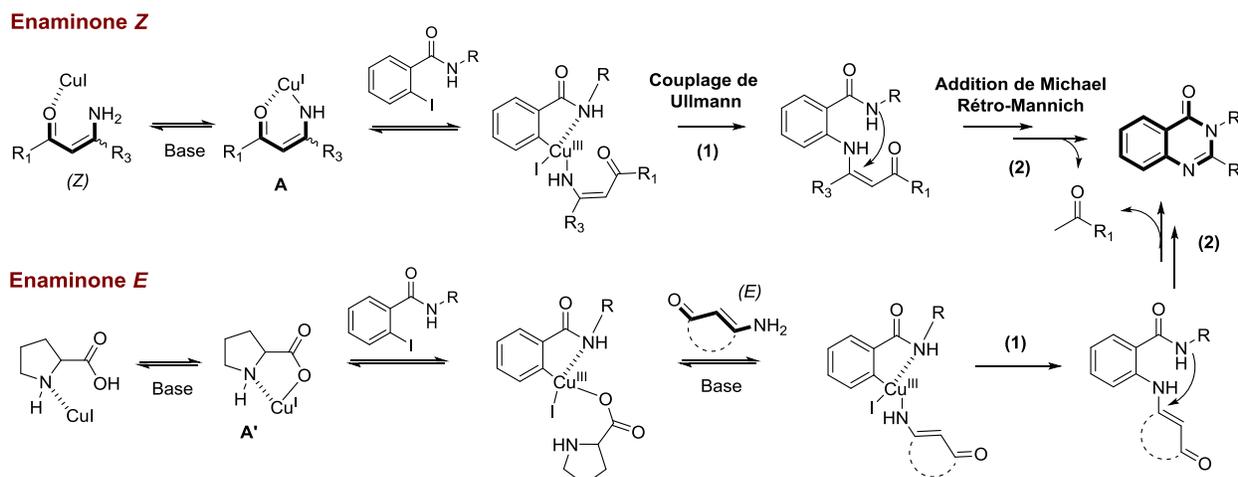


Schéma 48: Formation du noyau quinazolinone

- Accès aux isoxazoles

Un dernier exemple dans le cas des réactions intermoléculaires est celui de l'accès aux isoxazoles reporté par Xiang *et al.* en 2012 (Schéma 49).<sup>124</sup> Ces derniers ont montré que le traitement d'énaminones cycliques par une solution aqueuse d'hydroxylamine permettait de générer ce noyau d'intérêt. Cette séquence réactionnelle fait intervenir une fois de plus le

<sup>132</sup>Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971.

<sup>133</sup>Xu, L.-W.; Xia, C.-G.; Li, L. Transition Metal Salt-Catalyzed Direct Three-Component Mannich Reactions of Aldehydes, Ketones, and Carbamates: Efficient Synthesis of *N*-Protected  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -Amino Ketone Compounds. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8482–8484.

caractère électrophile du carbone en  $\alpha$  de l'amine. Les énaminones particulières utilisées ici permettent l'ouverture du noyau dihydropyrane (séquence réactionnelle similaire au cas de la 3-formylchromone) suivie d'une étape de *O*-cyclisation intramoléculaire, conduisant à la formation du noyau convoité après un shift-1,3 de proton et l'élimination d'une molécule d'eau.

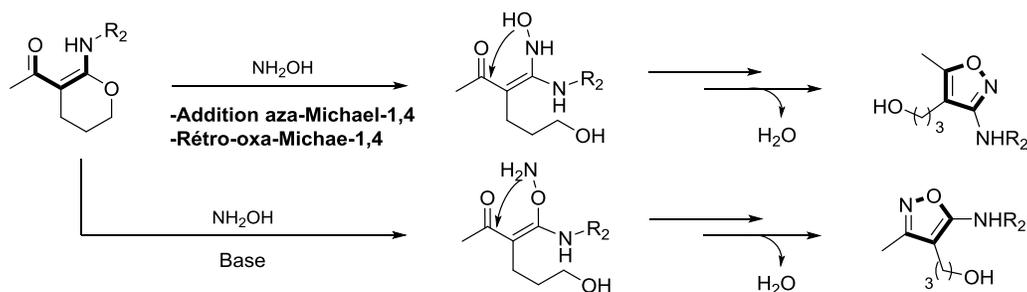


Schéma 49: Formation du noyau isoxazole

Dans ces conditions, il est intéressant de noter que l'hydroxylamine est un bis-nucléophile. Ainsi la chimiosélectivité de la première addition nucléophile (*N*-addition vs *O*-addition) peut être modulée par ajout d'une base au sein du milieu réactionnel. En effet, dans ce cas, c'est l'alcoolate de l'hydroxylamine qui s'additionne en premier lieu.

### c. Transformations intramoléculaires

- Cas des  $\beta$ -énaminones *N*-propargyliques

Cacci et Karunakar ont respectivement reporté en 2008 et 2015 l'accès aux pyridines par catalyse au cuivre, et aux 1,4-oxazépines<sup>125</sup> par bi-catalyse Au(III)/Ag(V) (Schéma 50).<sup>128</sup>

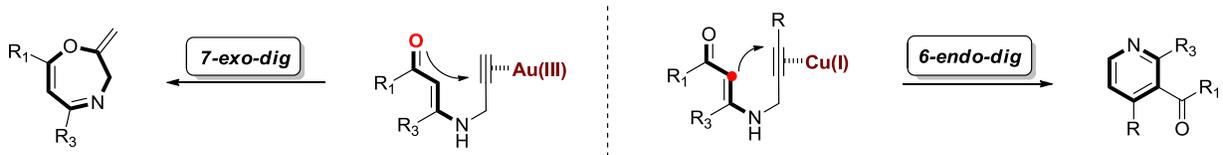


Schéma 50: Formation des noyaux 1,4-oxazépine et pyridine

Dans ces deux cas, le caractère électrophile de la fonction alcyne est renforcé par la présence du catalyseur (jouant ici le rôle d'acide de Lewis) permettant l'addition soit de l'oxygène du carbonyle (cyclisation 7-*exo-dig*), soit celle du carbone en  $\beta$  de la fonction énamine

(cyclisation *6-endo-dig*). Cette différence de sélectivité peut être expliquée par la grande affinité<sup>134</sup> de la fonction carbonyle vis-à-vis de l'or (caractère très oxophile).

- Accès aux noyaux indole et quinolone

Les noyaux indole<sup>135</sup> et quinolone<sup>131</sup> font également partie des structures privilégiées en chimie médicinale. Comme tout squelette appartenant à cette catégorie, le nombre de méthodologies visant à y accéder est considérable, avec l'apparition de méthodologies toujours plus efficaces et innovantes. Le motif énamine fait encore partie de l'arsenal permettant d'accéder à ces noyaux tant convoités, en jouant sur le positionnement du groupement aryle (Schéma 51). Cacchi et ses collaborateurs ont illustré en 2008 l'utilisation de ce précurseur versatile, arylé en  $\alpha$  du groupement carbonyle, pour l'accès à divers quinolones par catalyse au cuivre. Plus tard, il a également reporté l'accès au noyau indole par C-H activation,<sup>136</sup> sous catalyse au cuivre également, à partir cette fois-ci d'énamines *N*-arylées. Dans ce cas-ci et par comparaison avec les méthodes d'accès aux quinazolinones (Schéma 48) ou aux quinolones, la présence d'un groupement halogène en position *ortho* n'est pas requise pour le couplage, permettant une gamme de fonctionnalisation de l'aryle beaucoup plus étendue.

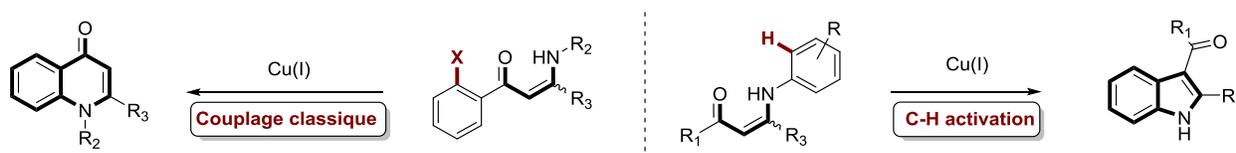


Schéma 51: Accès aux noyaux indole et quinolone

## 2. Un groupement fonctionnel prometteur en chimie médicinale

### a. Amélioration des propriétés biochimiques des Curcuminoïdes

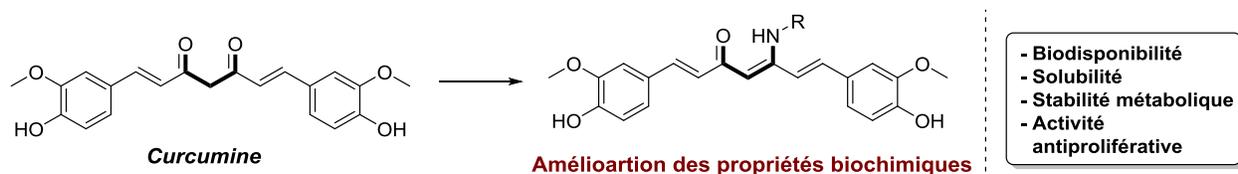
Le motif énamine est également retrouvé au sein de diverses PMs comportant des propriétés biochimiques relativement importantes.

<sup>134</sup>Hashmi, A. S. K. Homogeneous Gold Catalysis Beyond Assumptions and Proposals-Characterized Intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232–5241.

<sup>135</sup>de Sa, A.; Fernando, R.; Barreiro, E. J.; Fraga, M.; Alberto, C. From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a 'Privileged Structure'. *Mini Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 782–793.

<sup>136</sup>Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. Understanding and Exploiting C–H Bond Activation. *Nature* **2002**, *417*, 507–514.

Récemment, une étude a montré que l'incorporation de ce motif au sein de la structure de Curcuminoïdes pouvait avoir un apport bénéfique à leurs propriétés biochimiques (Schéma 52).<sup>137</sup> Cette famille de molécules est connue pour posséder des activités biologiques dans de nombreux domaines, mais surtout pour cibler les composants clefs de mécanismes de transmission de signaux vitaux.<sup>138</sup> Cependant, ces composés présentent certains désavantages qui sont des freins à leur utilisation, comme leur faible biodisponibilité, leur faible solubilité en milieu aqueux ainsi que leur instabilité métabolique.<sup>137</sup> Ceci est en parti lié au groupement dicétone très réactif, présent au cœur de leurs structures. Le remplacement de ce groupement réactif par l'énaminone s'est avéré être positif notamment vis-à-vis des propriétés antiprolifératives. De plus l'introduction du motif énamine a également conduit à une meilleure stabilité métabolique, une amélioration de la biodisponibilité et a permis d'augmenter la solubilité des Curcumines correspondantes (solubilité jusqu'à 100 fois supérieure en fonction de la substitution R de l'amine).



*Schéma 52: Amélioration des propriétés biochimiques de la Curcumine par insertion d'un motif énamine*

### b. Quelques énamines bioactives

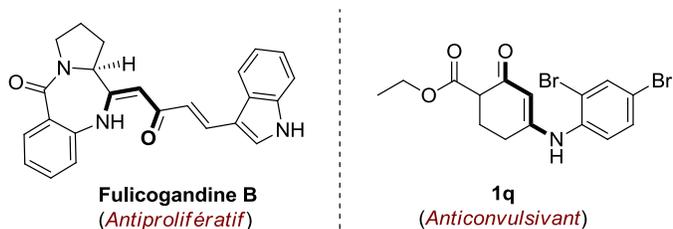
Le motif énamine est également retrouvé au sein de la *Fulicogandine B*, produit naturel connu pour ses activités antiprolifératives avérées (Schéma 53).<sup>139</sup> Cette PM naturelle permet de sensibiliser les cellules leucémiques au ligand TRAIL, ligand responsable de l'apoptose des cellules tumorales.

<sup>137</sup>De Vreese, R.; Grootaert, C.; D'hoore, S.; Theppawong, A.; Van Damme, S.; Van Bogaert, M.; Van Camp, J.; D'hooghe, M. Synthesis of Novel Curcuminoids Accommodating a Central  $\beta$ -Enaminone Motif and Their Impact on Cell Growth and Oxidative Stress. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 727–736.

<sup>138</sup>Bairwa, K.; Grover, J.; Kania, M.; Jachak, S. M. Recent Developments in Chemistry and Biology of Curcumin Analogues. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 13946–13978.

<sup>139</sup>a) Ishibashi, M.; Ohtsuki, T. Studies on Search for Bioactive Natural Products Targeting TRAIL Signaling Leading to Tumor Cell Apoptosis. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 688–714. b) Pettersson, B.; Hasimbegovic, V.; Bergman, J. One-Pot Eschenmoser Episulfide Contractions in DMSO: Applications to the Synthesis of Fulicogandins A and B and a Number of Vinylogous Amides. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1554–1561.

En l'absence de la *Fulicogandine B*, une étude a montré que ce ligand n'avait aucun impact sur la prolifération des cellules leucémiques avec un taux de prolifération de 100%. Au contraire, dans le cas où ces deux molécules ont été associées, ce taux a chuté drastiquement à 23%. Diverses



*Schéma 53: PMs bioactives comportant le motif énamine au sein de leur structure*

énaminones cycliques comme **1q** ont également été reconnues et largement étudiées pour leurs activités anti-convulsivantes.<sup>140</sup> Ces dernières ont démontré la faculté d'augmenter la concentration extracellulaire de GABA (acide  $\gamma$ -amino-butirique), principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (CNS), induisant ainsi la suppression des signaux de transmission synaptiques liés à l'excitation.

### c. Propriétés de fluorescence de l'Epiccoconone douée de la fonction énamine

Enfin, le motif énamine est également retrouvé dans le processus de fluorescence de l'*Epiccoconone* par association à une protéine (Schéma 54).<sup>141</sup> L'aldéhyde masqué contenu au sein de la structure de cette PM naturelle lui permet de réagir avec les résidus Lysine des protéines, générant ainsi le motif énamine et induisant la fluorescence du composé. L'*Epiccoconone* et la protéine peuvent ensuite être séparées par basification du milieu. Cette faculté de fluorescer de manière réversible rend l'utilisation de l'*Epiccoconone* et ses dérivés très intéressante pour la détection de protéines contenues au sein de divers milieux.

<sup>140</sup> a) Edafiogho, I. O.; Kombian, S. B.; Ananthalakshmi, K. V. V.; Salama, N. N.; Eddington, N. D.; Wilson, T. L.; Alexander, M. S.; Jackson, P. L.; Hanson, C. D.; Scott, K. R. Enaminones: Exploring Additional Therapeutic Activities. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 2509–2531. b) Edafiogho, I. O.; Qaddoumi, M. G.; Ananthalakshmi, K. V. V.; Phillips, O. A.; Kombian, S. B. Synthesis, Neuronal Activity and Mechanisms of Action of Halogenated Enaminones. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 20–30. c) Foster, J. E.; Nicholson, J. M.; Butcher, R.; Stables, J. P.; Edafiogho, I. O.; Goodwin, A. M.; Henson, M. C.; Smith, C. A.; Scott, K. R. Synthesis, Characterization and Anticonvulsant Activity of Enaminones. Part 6: Synthesis of Substituted Vinylic Benzamides as Potential Anticonvulsants. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2415–2425.

<sup>141</sup> a) Coghlan, D. R.; Mackintosh, J. A.; Karuso, P. Mechanism of Reversible Fluorescent Staining of Protein with Epicocconone. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2401–2404. b) Peixoto, P. A.; Boulangé, A.; Ball, M.; Naudin, B.; Alle, T.; Cosette, P.; Karuso, P.; Franck, X. Design and Synthesis of Epicocconone Analogues with Improved Fluorescence Properties. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15248–15256.

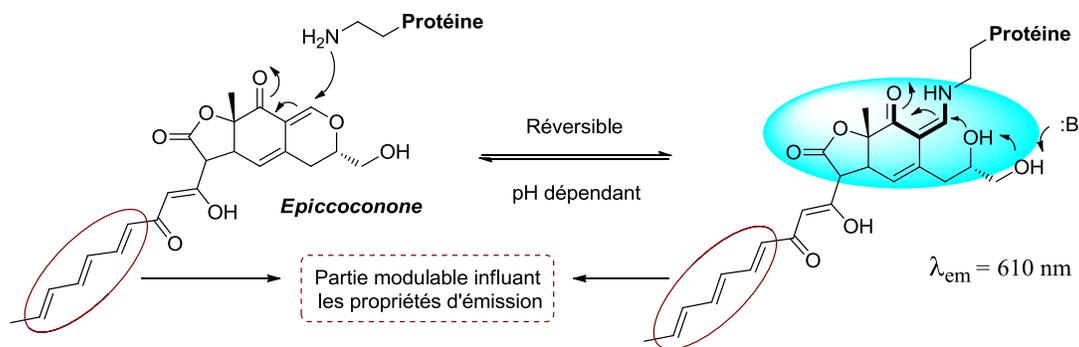


Schéma 54: Motif énamine impliqué dans le processus de fluorescence de l'Epiccoconone

### 3. Objectifs de nos travaux

Fort de ces considérations, l'accès à une structure hybride portant à la fois le motif énamine et le motif chromone (appelée alors *énaminochromanone*), pourrait s'avérer être très prometteuse tant d'un point de vue chimie médicinale que d'un point de vue synthétique. En effet la fonctionnalité énamine permettrait d'accéder à une certaine diversité structurale dans le cadre de la DOS du fait de son caractère versatile. De plus, ces structures pourraient également révéler des profils biologiques de grand intérêt.

Une telle structure peut être accessible par contrôle cinétique à partir des accepteurs de Michael-1,6 en série chromone comme nous l'avons vu précédemment (Schéma 41). Cependant, ce contrôle cinétique s'est avéré être difficile à établir, les conditions expérimentales ne permettant pas de moduler la sélectivité du processus domino.

L'objectif de ce travail a donc été d'accéder aux énaminochromanones de manière sélective, en s'appuyant sur les points (I) et/ou (II) et/ou (III), permettant de changer le cours, et donc la sélectivité, d'un processus domino.

## II. Accès aux énaminochromanones par contrôle cinétique

### 1. *Discrimination des intermédiaires clefs*

Le premier objectif de ce travail a été de discriminer les intermédiaires/équilibres clefs à partir desquels il serait possible d'induire un changement du cours du processus domino (processus domino du Schéma 41).

La première étape qui nous est apparue absolument nécessaire à contrôler est l'équilibre entre les deux formes  $\Theta_Z$  et  $\Theta_E$  de l'intermédiaire clef  $\Theta$  précédemment introduits (Schéma 41, Schéma 55.a). En effet ces deux formes constituent les points de départ pour former soit le noyau 2-pyridonique (forme  $\Theta_E$ ), soit l'énaminochromanone (forme  $\Theta_Z$ ).

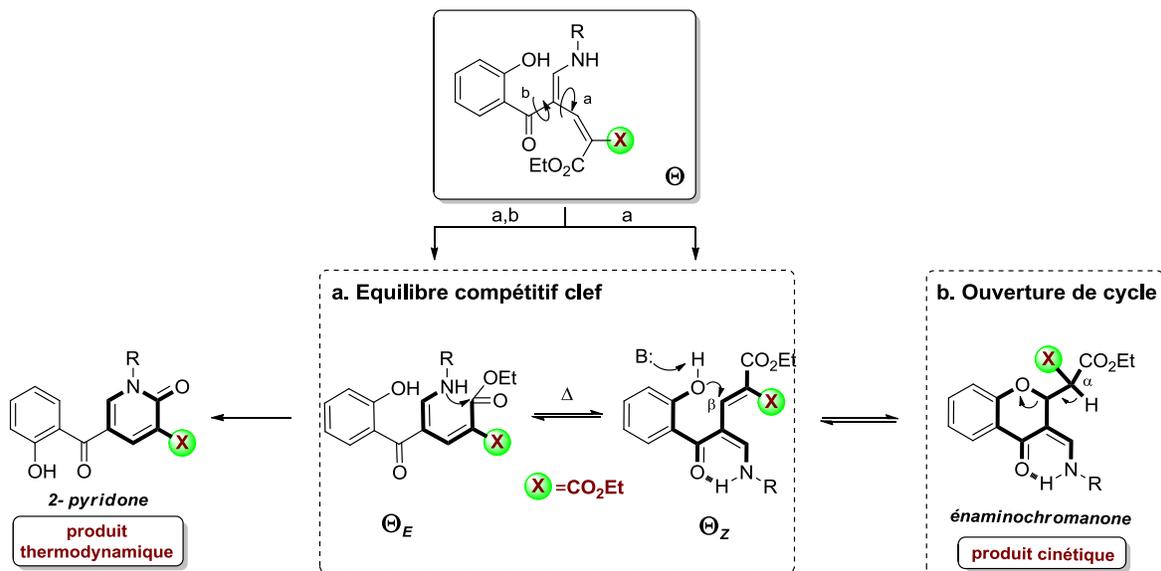


Schéma 55: Etapes clefs impactant le cours de la réaction

Ces intermédiaires mettent en jeu tous les deux un nucléophile (respectivement l'amine secondaire et le phénol) en vis-à-vis avec un site électrophile (carbonyle de la fonction ester et position  $\beta$  de l'alcène). Ainsi, de manière à favoriser la formation du produit cinétique il pourrait être envisagé de diminuer la nucléophilie de l'amine tout en augmentant celle du groupe phénol.

Pourtant cette solution n'a pas été prise en compte puisqu'elle aurait pour conséquence d'impacter négativement l'efficacité de l'ensemble du processus domino. En effet, si l'on considère la première étape de la séquence réactionnelle, cela reviendrait à diminuer la

nucléophilie de l'amine primaire et/ou à diminuer le caractère électrophile de la position 2 de l'accepteur de Michael. Ceci pourrait nuire à l'étape d'addition d'aza-Michael-1,6.

Par contre, comme mentionné précédemment, l'encombrement de l'amine utilisée s'est avérée avoir un fort impact sur la sélectivité de la réaction. En effet plus l'amine utilisée est encombrée, plus le ratio du produit cinétique à un instant  $t$  était élevé. Ainsi le facteur d'encombrement stérique est apparu être un paramètre structural important pour contrôler le cours du processus domino.

Une autre étape reste cependant à maîtriser pour obtenir un contrôle cinétique efficace (Schéma 55.b). En effet, une fois l'énaminochromanone formée, le caractère très labile du proton situé au pied des deux groupements esters, engendre l'ouverture du cycle  $\gamma$ -pyrone et permet donc de retourner au stade de l'équilibre décrit ci-dessus. Si l'agitation est maintenue longtemps (en chauffant le milieu réactionnel), tout le produit cinétique formé peut donc être transformé en produit thermodynamique dont la formation est par définition irréversible. Ainsi, si ce proton est rendu moins labile, par exemple en retirant un groupement ester de l'accepteur de Michael-1,6 (et donc avoir recours à des accepteurs de Michael mono-esters), l'énaminochromanone formée serait probablement plus stable et sa formation plus difficilement réversible.

Il est intéressant de noter que le retrait d'un groupement ester est une condition nécessaire pour un contrôle cinétique efficace, mais non suffisante puisque, comme présenté au sein de la revue bibliographique (Partie I, Chapitre II), le produit thermodynamique 2-pyridonique peut être obtenu à partir des accepteurs de Michael-1,6 monoesters en série chromone.<sup>142</sup>

En résumé les deux paramètres structuraux considérés ici pour moduler le cours du processus domino vers un contrôle cinétique sont :

- ① l'utilisation d'amines encombrées (ici choix porté sur des dérivés d'amino-alcools), et
- ② le retrait d'un groupement électroattracteur (ici un groupement ester) au sein des accepteurs de Michael-1,6 en série chromone utilisés comme réactifs.

---

<sup>142</sup> a) Chand, K.; Prasad, S.; Tiwari, R. K.; Shirazi, A. N.; Kumar, S.; Parang, K.; Sharma, S. K. Synthesis and Evaluation of C-Src Kinase Inhibitory Activity of Pyridin-2(1*H*)-One Derivatives. *Bioorganic Chem.* **2014**, *53*, 75–82.  
b) Zhang, Y.; Lv, Z.; Zhang, M.; Li, K. Re-Cyclization of 3-(*E*)-Methyl 3-(4-Oxo-4*H*-Chromen-3-*Yl*)Acrylate with Amines and Their Potential Mechanism. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8839–8846.

## 2. Validation de nos hypothèses

### a. Impact du choix des amines

De manière à valider le choix des paramètres structuraux permettant un contrôle cinétique, l'impact de divers amino-alcools différemment substitués ainsi que du retrait d'un groupement ester ont été étudiés.

Comme l'on peut observer au sein du Schéma 56, le recours à l'éthanol-amine comme partenaire réactionnel du mono-accepteur de Michael **1r** a conduit à un mauvais contrôle cinétique, avec moins de 10% d'énaminochromanone obtenue en fin de réaction (Schéma 56, Entrée 1, 7 h). Cela confirme bien que la suppression d'un groupement ester n'est pas une condition suffisante mais également que l'utilisation d'une amine peu encombrée ne permet pas de faire tendre l'équilibre clef vers la forme  $\Theta_Z$  (Schéma 55.a). Par contre, la substitution avec un groupement phényle en  $\alpha$  de l'amine permet bien de faire tendre cet équilibre vers la formation du produit cinétique **2s** avec cette fois-ci un ratio en fin de réaction de 58% en faveur de ce dernier (Entrée 2, 24 h). Le temps de réaction plus long (24 h contre 7 h) est dû à la baisse de nucléophilie de l'amine générée par l'encombrement stérique.

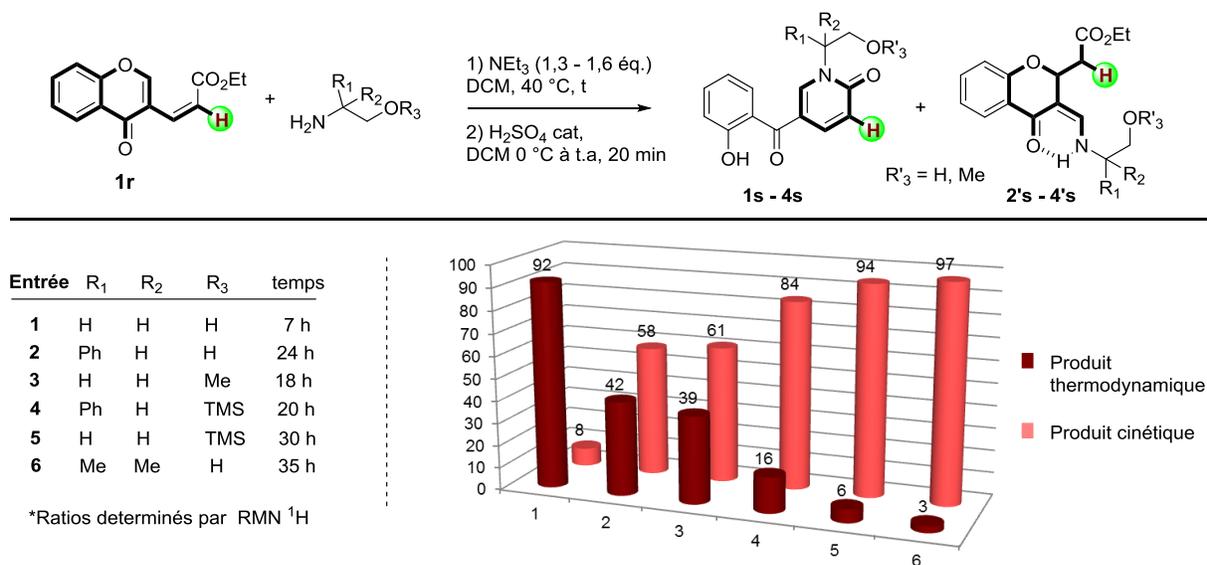


Schéma 56: Impact de la substitution des amino-alcools sur le cours du processus domino

Il a également pu être observé que la fonction alcool jouait ici un rôle particulier dans la formation du produit thermodynamique, probablement par l'intermédiaire de liaisons hydrogènes intramoléculaires. En effet, l'utilisation de l'éthanolamine O-méthylée (Entrée 3) permet

également d'obtenir plus de 60% d'énaminochromanone **3s** en fin de réaction, contre les 8% obtenus dans le cas du groupement alcool non protégé (Entrée 1). L'encombrement stérique étant le facteur supposé permettre un bon contrôle cinétique il a donc été envisagé de protéger le groupement alcool par le groupement TMS. De manière tout à fait satisfaisante, l'éthanolamine protégée avec ce groupement a permis un bon contrôle cinétique puisque la proportion de produit thermodynamique en fin de réaction n'a été que de 16% (Entrée 4). Il est intéressant de mentionner le fait que le TMS peut servir de protection temporaire puisque ce dernier peut être retiré en fin de réaction par simple traitement en milieu acide concentré (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 96% à 0 °C), sans impacter l'efficacité du procédé. Cette protection a donc été réalisée sur le 2-phénylglycinol ce qui a conduit, comme suggéré, à un excellent contrôle cinétique, avec 94% d'énaminochromanone **2s** obtenue en fin de réaction.

Finalement, dans le cas d'un encombrement stérique encore plus important en  $\alpha$  de l'azote (deux groupements méthyles), aucune protection de la fonction alcool n'a été requise (Schéma 56, Entrée 6, 35 h). Le contrôle cinétique s'est en effet avéré inné dans ce cas, avec un rapport de 97/3 en faveur de l'énaminochromanone **4s** isolée en fin de réaction.

#### *b. Impact du retrait d'un groupement ester*

De façon à mettre en avant l'importance du caractère plus ou moins labile du proton en  $\alpha$  des deux groupements esters sur le cours de la séquence réactionnelle, les énaminochromanones **4s** et **5s** portant respectivement un et deux groupements esters, ont été mis sous agitation à 70 °C dans le THF, en présence de la triéthylamine (NEt<sub>3</sub>) en tant que base.

Comme explicité au sein du Schéma 57, seuls 61% de l'énaminochromanone **5s** ont été récupérés après une heure d'agitation, alors que l'énaminochromanone **4s** n'a pas été impactée dans les mêmes conditions. Ceci confirme bien la plus grande stabilité de l'énaminochromanone mono-ester, conformément à nos prévisions, et montre ainsi l'importance de retirer un groupement ester au sein des chromones accepteurs de Michael-1,6.

Ainsi, le cours du processus domino a bien pu être modulé et placé sous contrôle cinétique par des changements clefs au sein des structures des deux partenaires réactionnels selon le point (I). Comme supposé, l'amine s'est avérée jouer un rôle important au sein de l'équilibre clef entre les deux formes  $\Theta_Z$  et  $\Theta_E$  de l'intermédiaire  $\Theta$  (Schéma 55). De même, le

caractère plus ou moins labile du proton en  $\alpha$  de l'ester influence également fortement la stabilité du produit cinétique formé. Finalement, le recours à des amino-alcools encombrés en  $\alpha$  de l'azote et/ou protégés en position alcool par un groupement TMS, ainsi que l'utilisation de chromone mono-accepteurs de Michael-1,6 sont les paramètres structuraux permettant de placer le processus domino sous contrôle cinétique.

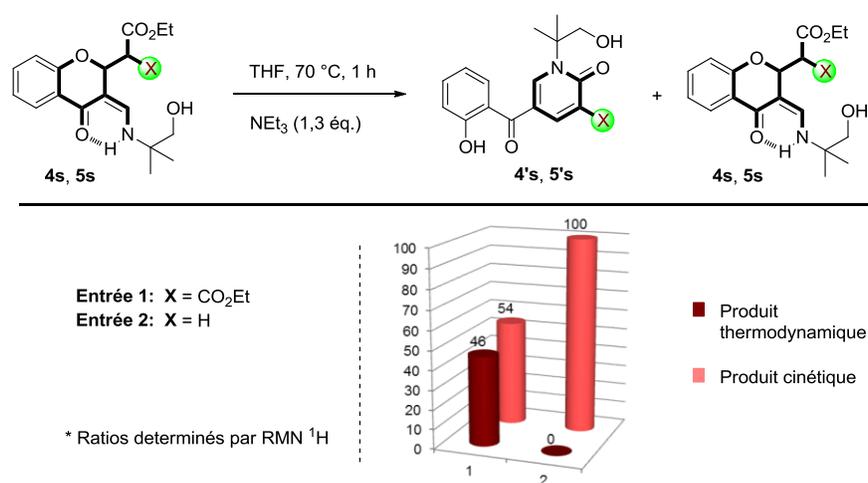


Schéma 57: Impact du retrait d'un groupement ester sur la stabilité du produit cinétique

Concernant la synthèse de ces accepteurs de Michael-1,6, ceux-ci ont pu être préparés à partir de la 3-formylchromone en deux étapes simples, suivant la méthode reportée par Chand *et al.* (Schéma 58).<sup>142a</sup> La chromone adéquatement fonctionnalisée **1r** a notamment pu être synthétisée, à partir de 5.00 g de 3-formylchromone avec un rendement global de 93%.

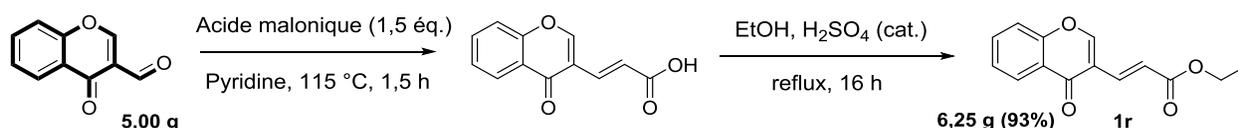


Schéma 58: Synthèse de la chromone mono-accepteur de Michael-1,6 **1r**

### 3. Synthèse d'une bibliothèque d'énaminochromanones, les produits cinétiques

Les conditions ainsi trouvées ci-dessus ont par la suite été appliquées à la synthèse d'une petite bibliothèque d'énaminochromanones, à partir de divers amino-alcools diversement substitués et de diverses chromones accepteurs de Michael mono-substituées (Schéma 59).

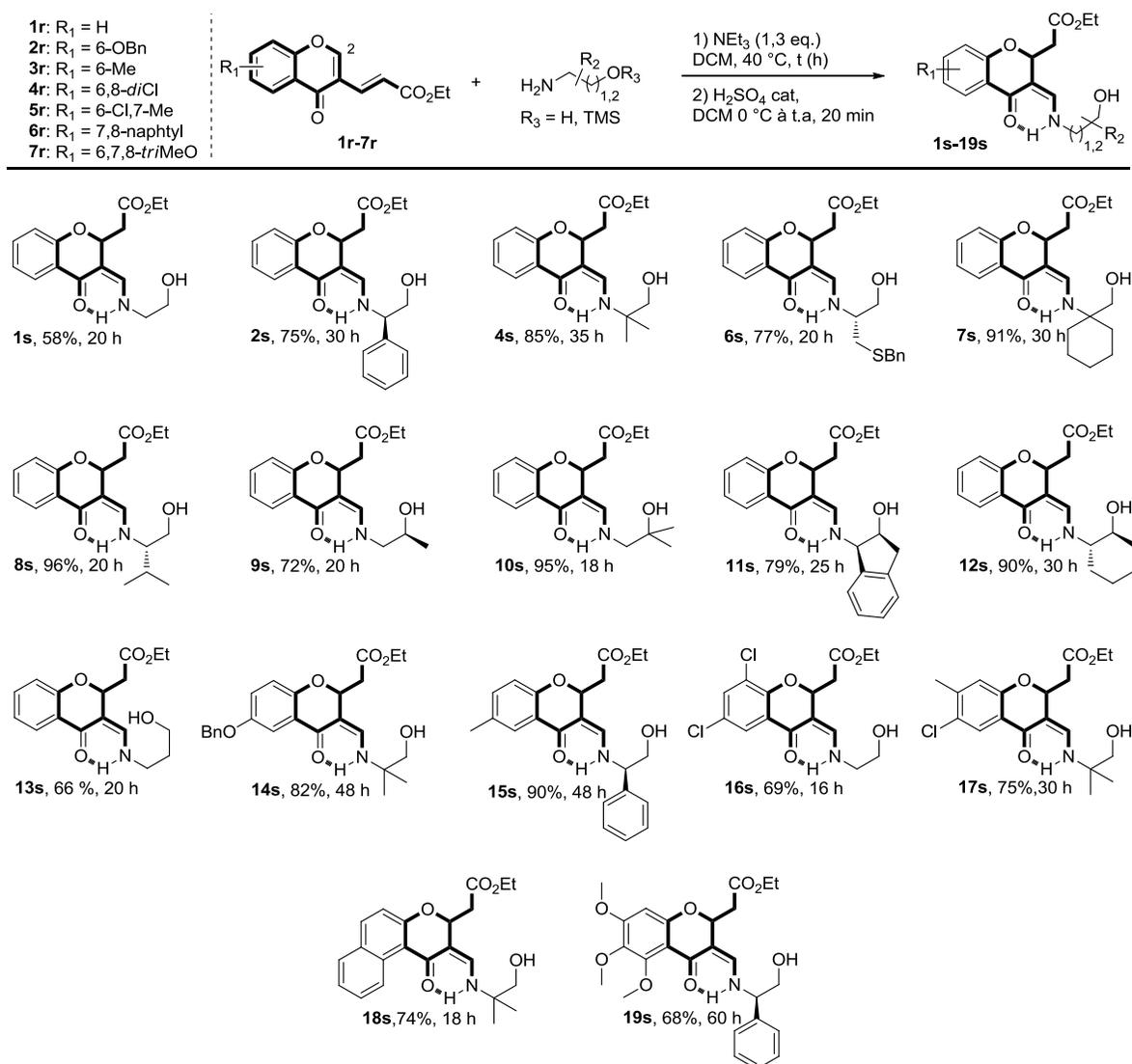


Schéma 59: Bibliothèque d'énaminochromanones

De façon intéressante, la substitution des amino-alcools n'a pas eu de fort impact sur l'efficacité du contrôle cinétique. Il peut cependant être noté que dans le cas d'amines plus encombrées, portant notamment deux substituants en  $\alpha$  de l'amine comme le groupement diméthyle **4s** ou le groupement cyclohexyle **7s**, un très bon contrôle cinétique est obtenu, sans la nécessité de protéger la fonction alcool. Divers amino-alcools  $\alpha,\beta$ -substitués **11s** et **12s** ont également pu être testés amenant également à de bons rendements isolés. Il peut être noté que ce sont les amino-alcools les moins encombrés comme l'éthanolamine **1s** ou la propanolamine **13s** qui ont conduit aux plus bas rendements, respectivement de 58% et 66%. La proportion de produit thermodynamique était plus importante dans ce cas.

Il aurait pu être intéressant dans ces deux cas d'utiliser un groupement protecteur silylé plus encombré, comme le *tert*-butyldiméthylsilane (TBDMS), ce qui aurait pu prouver en parallèle que c'est bien l'encombrement lié à ce groupement protecteur qui est le facteur responsable du contrôle cinétique dans ce cas. En contrepartie, l'utilisation d'un tel groupement s'avèrerait moins atome économique et donc moins désirable. Dans certains cas, la sélectivité envers le produit cinétique s'est avérée être excellente, avec de très hauts rendements obtenus (supérieurs à 90%), comme pour les énaminochromanones **7s**, **8s**, **10s**, **12s** et **15s**. Ces excellents rendements montrent bien la pertinence des paramètres structuraux choisis pour diriger le cours du processus domino vers un contrôle cinétique exclusif.

Enfin, c'est principalement la substitution du noyau chromone qui a eu le plus fort impact sur l'efficacité de la méthode, en particulier sur les temps de réaction. En effet, comme il aurait pu être anticipé, la présence de groupements électro-donneurs comme le 3,4,5-triméthoxy (**19s**), le 4-benzoyl (**14s**) ou le 4-méthyle (**15s**), a conduit à une forte hausse des temps de réaction allant jusqu'à 60 h. Comme mentionné précédemment, ceci peut être expliqué par la diminution du caractère électrophile de la position 2 du noyau chromone, position d'addition nucléophile de l'amino-alcool.

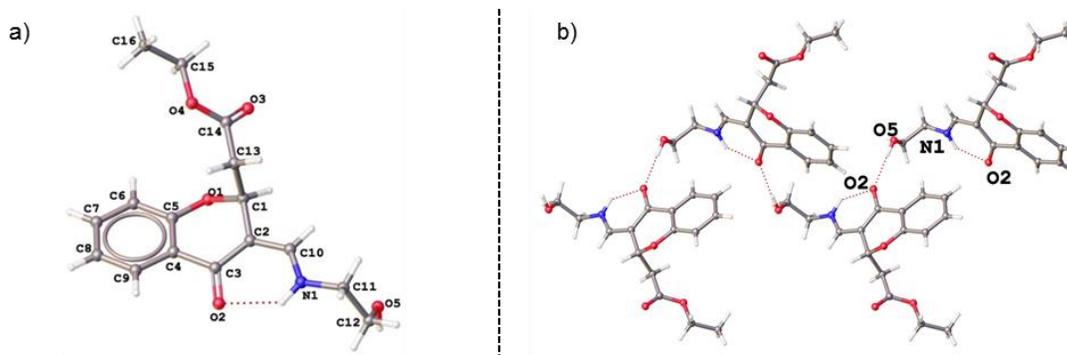


Figure 13: a) Structure RX de l'énaminochromanone **1s**. b) Représentation d'une maille du cristal

La recristallisation de l'énaminochromanone **1s** (par diffusion du pentane dans le dichlorométhane) a permis de mettre en évidence la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire au sein du motif énamino, comme montré au sein du cliché RX de ce produit (Figure 13 ci-dessus). Le cliché d'une maille permet de mettre en évidence la présence compacte de 4 unités de **1s**, stabilisées les unes par rapport aux autres par liaison hydrogène intermoléculaire cette fois-ci.

#### 4. Corroboration de nos résultats par calculs théoriques

Des calculs théoriques ont été effectués à l'Université de Reims par le Dr. Clément Denhez de manière à expliquer les résultats expérimentaux obtenus.

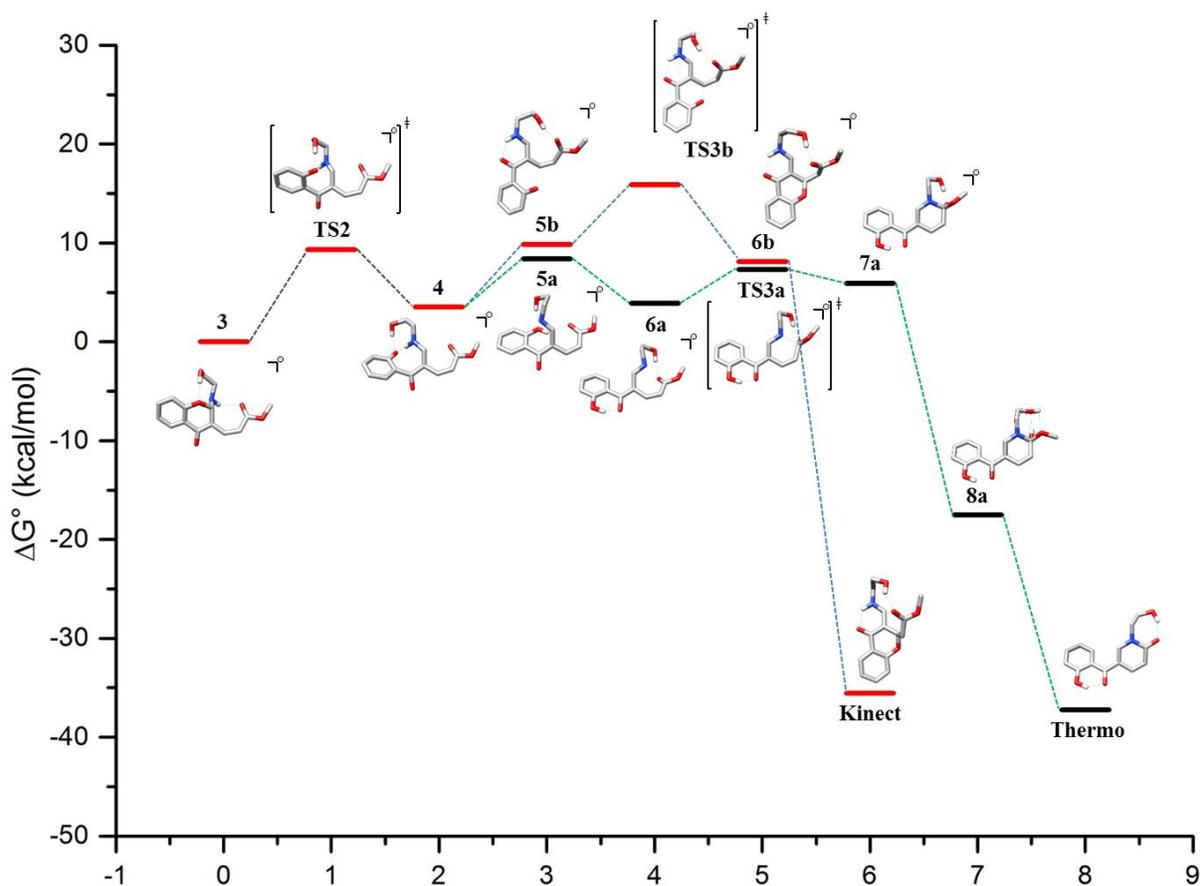


Schéma 60: Profil énergétique du processus domino avec l'éthanolamine

Deux amino-alcools ont été comparés dans un premier temps : l'éthanolamine et la 2,2-diméthyléthanolamine, de manière à observer l'influence de la substitution en  $\alpha$  de l'azote sur le profil énergétique du processus domino. L'étude a été effectuée en utilisant la fonctionnelle M06-2X avec la base de Pople 6-31G(d,p) et les effets de solvant ont été pris en compte en utilisant la méthodologie IEFPCM avec les paramètres du dichlorométhane.

Les profils énergétiques obtenus sont illustrés ci-dessous (Schéma 60 : cas de l'éthanolamine ; Schéma 61 : cas de la 2,2-diméthyléthanolamine).

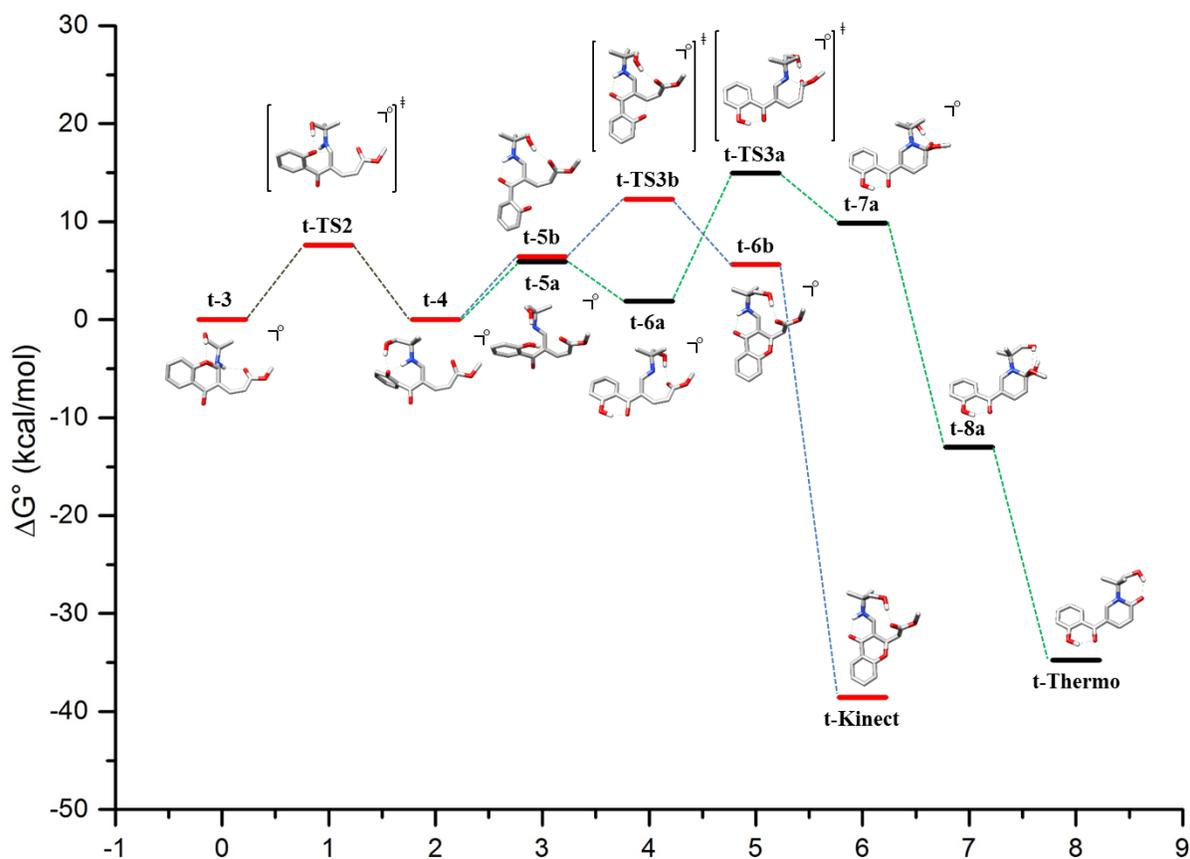


Schéma 61: Profil énergétique du processus domino avec la 2,2-diméthyléthanolamine

La différenciation entre les chemins cinétiques et thermodynamiques débute à partir de l'intermédiaire clef  $\Theta$  (**4** pour le schéma 60 et **t-4** pour le schéma 61). C'est donc à partir de cet intermédiaire qu'il est intéressant d'observer l'influence de la gêne stérique.

Dans le cas de l'éthanolamine (Schéma 60), les calculs théoriques montrent bien que la cascade réactionnelle suit le chemin thermodynamique. En effet si l'on compare les barrières énergétiques à franchir pour atteindre les états de transitions **TS3a** et **TS3b** (conduisant respectivement à la formation du produit thermodynamique et du produit cinétique), respectivement de 3,34 kcal/mol et 11,93 kcal/mol, on observe bien que la formation du produit cinétique requiert un apport énergétique bien plus important. La séquence réactionnelle étant en équilibre entre **4** et **TS3a/TS3b**, l'équilibre se déplace au fur et à mesure vers la formation de la 2-pyridone. Au contraire, dans le cas de la 2,2-diméthyléthanolamine (Schéma 61), il peut clairement être observé l'apparition d'une étape limitante (**t-6a** vers **t-TS3a**) au sein du chemin réactionnel conduisant au produit thermodynamique. Cette étape limitante possède une barrière énergétique élevée, de 13,06 kcal/mol, et rend donc la formation du produit thermodynamique

cette fois beaucoup moins favorable par rapport à celle du produit cinétique. Cette dernière est donc à l'origine de ce changement de sélectivité du processus domino.

De manière intéressante, la comparaison entre ces deux profils énergétiques (éthanolamine vs diméthyléthanolamine) permet d'observer que la substitution en  $\alpha$  de l'azote n'influe que le profil thermodynamique ( $\Delta(\Delta G^\circ(\mathbf{TS3a}/ \mathbf{t-TS3a}))$ ) de +11,80 kcal/mol) et non le profil cinétique ( $\Delta(\Delta G^\circ(\mathbf{TS3b}/ \mathbf{t-TS3b}))$ ) de +0,37 kcal/mol). Ainsi la diversification de la position en  $\alpha$  de l'azote est sensée pouvoir être réalisée pour autant impacter l'efficacité du processus domino sous contrôle cinétique. Ceci est en cohérence avec les résultats observés lors de la constitution d'une bibliothèque d'énaminochromanones (Schéma 59).

L'analyse des interactions non covalentes à l'aide du logiciel NCI-Plot, a permis de corréliser la présence de l'étape limitante à l'apparition d'une zone de répulsion stérique au sein de **t-TS3a**. Celle-ci se crée entre l'hydrogène de l'imine et un des groupements méthyles ce qui est principalement responsable de la forte hausse de barrière énergétique observée (Figure 14).

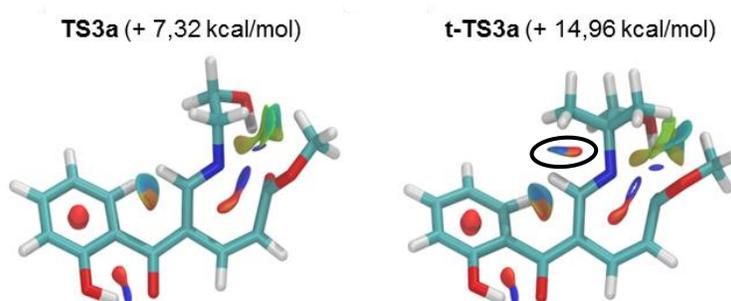


Figure 14: Analyse des interactions non covalentes par le logiciel NCI-Plot

Finalement, les calculs théoriques ont également pu mettre en évidence la stabilisation apportée par le retrait d'un groupement ester au sein de l'énaminochromanone. Comme on peut le voir au sein des deux graphes énergétiques ci-dessus, les barrières à franchir pour ré-ouvrir le cycle  $\gamma$ -pyrone à partir de l'énaminochromanone (**Kinet** vers **6b** ou **t-Kinet** vers **t-6b**) sont très importantes (plus de 40 kcal/mol). Il faudrait donc travailler à très haute température pour pouvoir reformer le produit thermodynamique dans ces cas. Pour l'énaminochromanone **Kinet** (ou **1s**) cette barrière énergétique a été calculée comme étant de 43,67 kcal/mol. Pour son analogue diester, cette valeur chute à 28,10 kcal/mol soit une baisse de 15,57 kcal/mol montrant sa bien moins grande stabilité.

Les calculs théoriques n'ont malheureusement pas été concluants quant au rôle joué par la protection de l'alcool avec un groupement TMS. L'encombrement stérique apporté par cette protection reste cependant l'hypothèse la plus plausible pour expliquer les résultats expérimentaux observés.

## 5. Conclusion du chapitre

Pour conclure ce chapitre, nous avons pu voir comment il était possible de changer le cours du processus domino selon le point (I) : par modulation pertinente d'une ou plusieurs unité(s) de structure au sein des substrats de départ. De façon plus générale, ce type de contrôle cinétique basé sur des modifications de structures est très peu décrit au sein de la littérature et de ce fait très compétitif. Il nous a permis d'accéder à une nouvelle famille de produits, les énaminochromanones, stabilisées par liaison hydrogène (Schéma 62). Ce travail a récemment été soumis pour publication.<sup>143</sup>

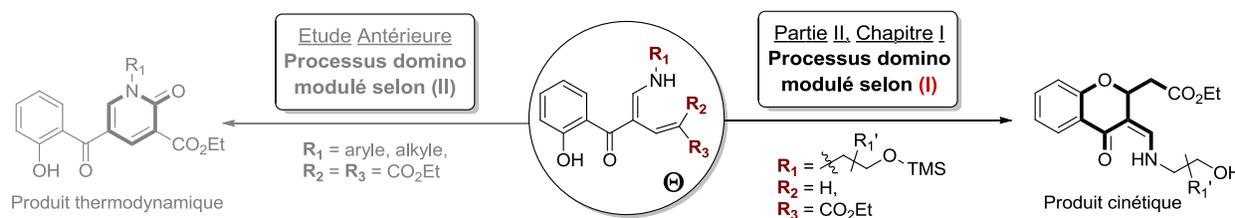


Schéma 62: Modulation du processus domino selon (I) pour l'accès aux énaminochromanones

Dans le prochain chapitre, nous verrons comment il est possible, selon la même stratégie (I) d'accéder à un autre type de structures de grande importance en chimie médicinale, les indolizines.

<sup>143</sup>Ce travail est soumis à *Journal of Organic Chemistry* pour publication.

## Chapitre 2 : Accès au noyau indolizine

### I. L'indolizine : une structure privilégiée en chimie médicinale

#### 1. Un champ d'application très étendu

##### a. Activités biologiques

Le noyau indolizine est un bicyclic aromatique possédant 10 électrons  $\pi$  et contenant une jonction azotée. Ce dernier, considéré comme un bioisostère de l'indole, est devenu au fil des années une structure privilégiée en chimie médicinale.<sup>144</sup> Celui-ci a notamment été étudié pour ses propriétés anticancéreuses. Par exemple, le composé naturel *Lamellarine D* (**1t**, Figure 15) est connu pour induire l'apoptose des cellules tumorales<sup>145</sup> en agissant sur les mitochondries, « usine énergétique » de la cellule responsable de la production d'ATP. Depuis, le noyau indolizine a largement étendu son champ d'application en chimie médicinale et a notamment été reconnu au fil des années pour ses activités antituberculeuses (**2t**),<sup>146</sup> anti-inflammatoires (**3t**),<sup>147</sup> antivirales (**4t**),<sup>148</sup> anti-HIV (**5t**),<sup>149</sup> antidiabétiques (**6t**),<sup>150</sup> et antihistaminiques (**7t**).<sup>151</sup>

Si les indolizines sont rarement rencontrées dans la nature, leurs analogues (partiellement) réduits sont très répandus et tout aussi importants d'un point de vue

<sup>144</sup> a) Singh, G. S.; Mmatli, E. E. Recent Progress in Synthesis and Bioactivity Studies of Indolizines. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5237–5257. b) Vemula, V. R.; Vurukonda, S.; Bairi, C. K. Indolizine Derivatives: Recent Advances and Potential Pharmacological Activities. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2011**, *11*, 159–163. c) Sharma, V.; Kumar, V. Indolizine: A Biologically Active Moiety. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 3593–3606. d) Wang, C.; Jia, H.; Li, Z.; Zhang, H.; Zhao, B. Palladium-catalyzed C-3 desulfinitative arylation of indolizines with sodium arylsulfonates and arylsulfonyl hydrazides. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 21814–21821.

<sup>145</sup> a) Bailly, C. Anticancer Properties of Lamellarins. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 1105–1123. b) Ballot, C.; Martoriati, A.; Jendoubi, M.; Buche, S.; Formstecher, P.; Mortier, L.; Kluza, J.; Marchetti, P. Another Facet to the Anticancer Response to Lamellarin D: Induction of Cellular Senescence through Inhibition of Topoisomerase I and Intracellular Ros Production. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 779–798.

<sup>146</sup> Gundersen, L. -L.; Charnock, C.; Negussie, A. H.; Rise, F.; Teklu, S. Synthesis of Indolizine Derivatives with Selective Antibacterial Activity against Mycobacterium Tuberculosis. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, *30*, 26–35.

<sup>147</sup> Hagishita, S.; Yamada, M.; Shirahase, K.; Okada, T.; Murakami, Y.; Ito, Y.; Matsuura, T.; Wada, M.; Kato, T.; Ueno, M.; others. Potent Inhibitors of Secretory Phospholipase A2: Synthesis and Inhibitory Activities of Indolizine and Indene Derivatives. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3636–3658.

<sup>148</sup> Foster, C.; Ritchie, M.; Selwood, D. L.; Snowden, W. Synthesis and Anti-Herpes Activity of a Series of Indolizines. *Antivir. Chem. Chemother.* **1995**, *6*, 289–297.

<sup>149</sup> Huang, W.; Zuo, T.; Luo, X.; Jin, H.; Liu, Z.; Yang, Z.; Yu, X.; Zhang, L.; Zhang, L. Indolizine Derivatives as HIV-1 VIF-ElonginC Interaction Inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 730–741.

<sup>150</sup> Zhou, H.; Danger, D. P.; Dock, S. T.; Hawley, L.; Roller, S. G.; Smith, C. D.; Handlon, A. L. Synthesis and SAR of Benzisothiazole- and Indolizine- $\beta$ -D-Glucopyranoside Inhibitors of SGLT2. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 19–23.

<sup>151</sup> Cingolani, G. M.; Claudi, F.; Venturi, F. Indolizine Derivatives with Biological Activity V. 1-(2-Aminoethyl)-2-Methylindolizine and Its N-Alkyl Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, *23*, 291–294.

biologique.<sup>152</sup> A titre d'exemple, la (-)-Swainsonine **8t**, la (+)-Castanospermine **9t** et le composé **10t** possèdent des activités biologiques notoires, respectivement antivirales<sup>32a,b</sup> (**8t** est un inhibiteur de la mannosidase et **9t** est un inhibiteur de la glucosidase) et antimutagènes (**8t**).<sup>32c</sup>

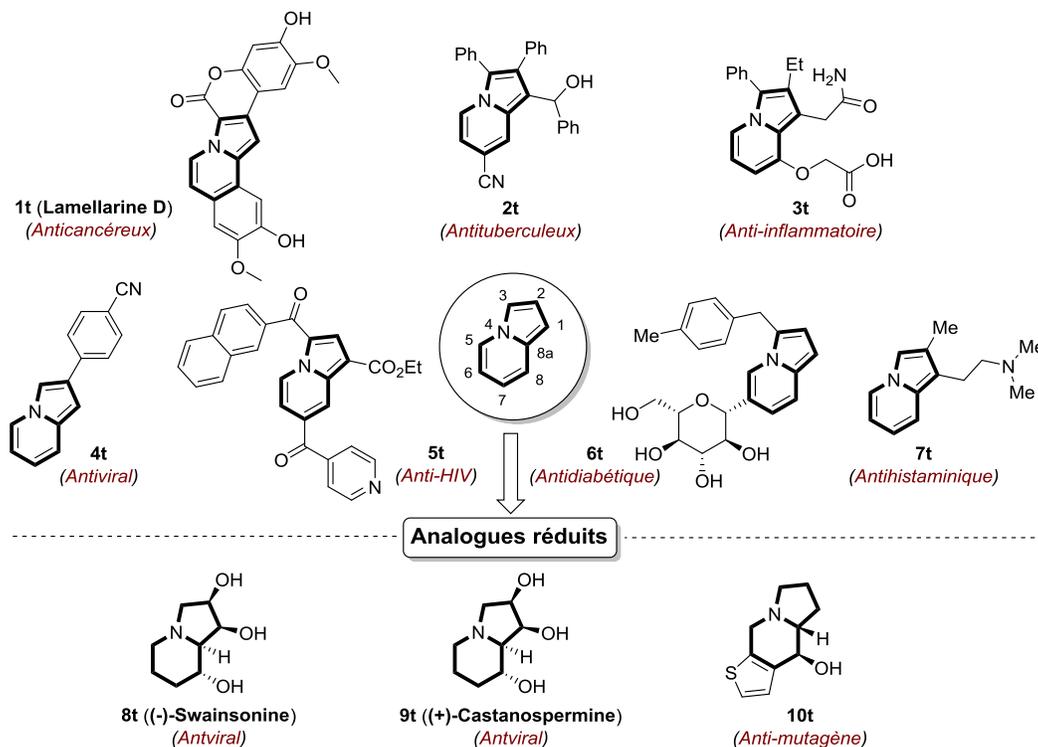


Figure 15: Exemples de PMs bioactives contenant le noyau indolizine

### b. Domaines d'application émergents

Aujourd'hui le noyau indolizine tend à être étudié en vue d'applications dans d'autres domaines que la chimie médicinale. Par exemple, Lan<sup>153</sup> et ses collaborateurs ont tiré avantage du caractère  $\pi$ -conjugué de ce noyau particulier pour synthétiser une collection d'indolizines fluorescentes (**11t**, Figure 16.a). En fonction de la nature de l'aryle en position 3 de l'indolizine,

<sup>152</sup> a) Šafář, P.; Žúžiová, J.; Marchalín, Š.; Prónayová, N.; Švorc, L.; Vrabel, V.; Šesták, S.; Rendić, D.; Tognetti, V.; Joubert, L.; Daich, A. Combined Chemical, Biological and Theoretical DFT-QTAIM Study of Potent Glycosidase Inhibitors Based on Quaternary Indolizinium Salts. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5498–5514. b) Ballot, C.; Martoriati, A.; Jendoubi, M.; Buche, S.; Formstecher, P.; Mortier, L.; Kluzza, J.; Marchetti, P. Another Facet to the Anticancer Response to Lamellarin D: Induction of Cellular Senescence through Inhibition of Topoisomerase I and Intracellular Ros Production. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 779–798. c) Olejníková, P.; Birošová, L.; Švorc, L.; Vihonská, Z.; Fiedlerová, M.; Marchalín, Š.; Šafář, P. Newly Synthesized Indolizine Derivatives – Antimicrobial and Antimutagenic Properties. *Chem. Pap.* **2015**, *69*, 983–992.

<sup>153</sup> Liu, B.; Wang, Z.; Wu, N.; Li, M.; You, J.; Lan, J. Discovery of a Full-Color-Tunable Fluorescent Core Framework through Direct C-H (Hetero)Arylation of *N*-Heterocycles. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1599–1603.

ces derniers ont montré qu'il était possible d'obtenir une gamme d'émission couvrant tout le domaine du visible (405-616 nm) et ce, de manière contrôlée. Les propriétés de fluorescence étant très demandées mais peu évidentes à maîtriser, c'est pourquoi cette étude offre de nouvelles perspectives aux indolizines en chimie médicinale mais également et surtout en chimie des matériaux.

Dans cet esprit, le remplacement des composants inorganiques par des molécules organiques possédant des propriétés optiques et électroniques est de plus en plus recherché en chimie des matériaux.<sup>154</sup> En 2013, Grätzel<sup>155</sup> et ses collaborateurs ont rapporté la préparation de divers dérivés de l'Ullazine (tétracycle fusionné contenant le noyau indolizine, Figure 16.b). Ces composés particuliers ont une structure de résonance unique leur permettant de générer un centre électro-accepteur en position azotée, entouré d'une périphérie aromatique électro-donneur. Ceci leur confèrent de bonnes propriétés photophysiques puisqu'ils absorbent de la lumière visible avec une efficacité de conversion d'un photon vers un électron allant jusqu'à 8.4% pour **12t** (Figure 16.b). Ces types de composés ont le potentiel à être utilisés en tant que composants de panneaux photovoltaïques.

Enfin, le noyau indolizine possède également des applications dans le domaine de l'agriculture, notamment en tant que fongicides (Figure 16.c)<sup>156</sup> ou herbicides (Figure 16.d).<sup>157</sup>

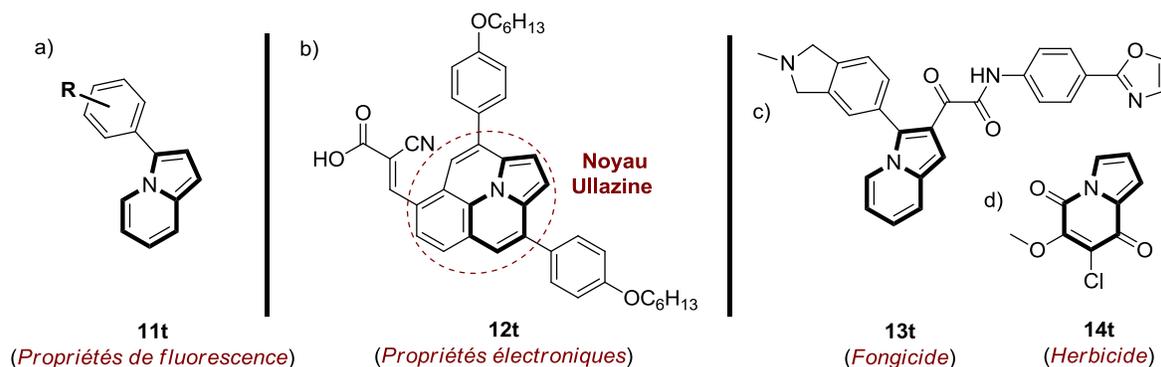


Figure 16: Autres domaines d'application du noyau indolizine

<sup>154</sup>Shirota, Y.; Kageyama, H. Charge Carrier Transporting Molecular Materials and Their Applications in Devices. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 953–1010.

<sup>155</sup>Delcamp, J. H.; Yella, A.; Holcombe, T. W.; Nazeeruddin, M. K.; Grätzel, M. The Molecular Engineering of Organic Sensitizers for Solar-Cell Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 376–380.

<sup>156</sup>Mederski, W.; Beier, N.; Burgdorf, L. T.; Gericke, R.; Klein, M.; Tsaklakis, C. US Patent 8106067B2, **2012**.

<sup>157</sup>Smith, S. C.; Clarke, E. D.; Ridley, S. M.; Bartlett, D.; Greenhow, D. T.; Glithro, H.; Klong, A. Y.; Mitchell, G.; Mullier, G. W. Herbicidal Indolizine-5,8-Diones: Photosystem I Redox Mediators. *Pest Manag. Sci.* **2005**, *61*, 16–24.

## 2. Méthodes d'accès au noyau indolizine

L'intérêt suscité pour cet hétérocycle particulier a conduit au développement d'un très grand nombre de méthodologies permettant d'y accéder. Les stratégies d'accès au noyau indolizine peuvent être dissociées en deux grandes catégories qui représentent à elles seules plus de 95% de méthodologies retrouvées dans la littérature (Figure 17).

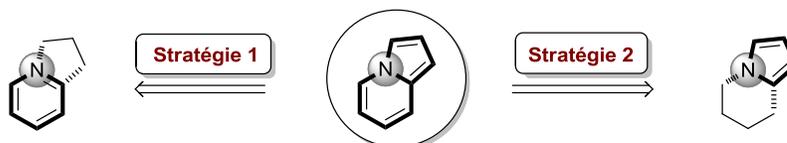


Figure 17: Les deux stratégies omniprésentes pour la synthèse du noyau indolizine

La première, et de loin la plus documentée, consiste en la formation du noyau pyrrole à partir de diverses pyridines. L'autre stratégie d'accès repose, au contraire, sur la formation du noyau pyridine à partir de dérivés du pyrrole. Du fait du nombre très important de méthodologies reportées, nous n'en illustrerons que quelques-unes parmi celles-ci pour plus de simplicité.

### a. Stratégies basées sur la construction du noyau pyrrole à partir de pyridines

Le noyau pyridine étant resté pendant longtemps plus facile d'accès que le noyau pyrrole, celui-ci a été utilisé en tant que substrat de départ dans la majorité des études publiées. Trois grands sous-groupes de méthodologies ont ainsi été établis :

- formation intramoléculaire du noyau pyrrole à partir de pyridines propargyliques (Schéma 63),
- formation intermoléculaire du noyau pyrrole à partir de pyridines et d'alcynes (Schémas 64-65), et
- formation intermoléculaire du noyau pyrrole à partir de pyridines et de carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés (Schéma 66).

D'autres méthodologies ont également été reportées de manière indépendante dont les plus remarquables seront représentées dans les Schémas 67 et 68.

- Accès aux indolizines à partir de pyridines propargyliques

Les pyridines 2-propargyliques étant relativement faciles à synthétiser à partir notamment du piconylaldéhyde,<sup>158</sup> un grand nombre de méthodologies ont recours à ce substrat de départ. La plupart de ces stratégies sont relativement similaires et ne diffèrent principalement qu'au niveau du catalyseur utilisé, permettant la cyclisation de manière 5-*endo-dig* par attaque nucléophile de l'azote de la pyridine sur l'alcyne.

Ainsi Gevorgyan<sup>159</sup> et ses collaborateurs ont développé une méthode efficace pour l'accès à ce noyau par catalyse au sel d'argent  $\text{AgBF}_4$  jouant ici le rôle d'acide de Lewis (Schéma 63.a).

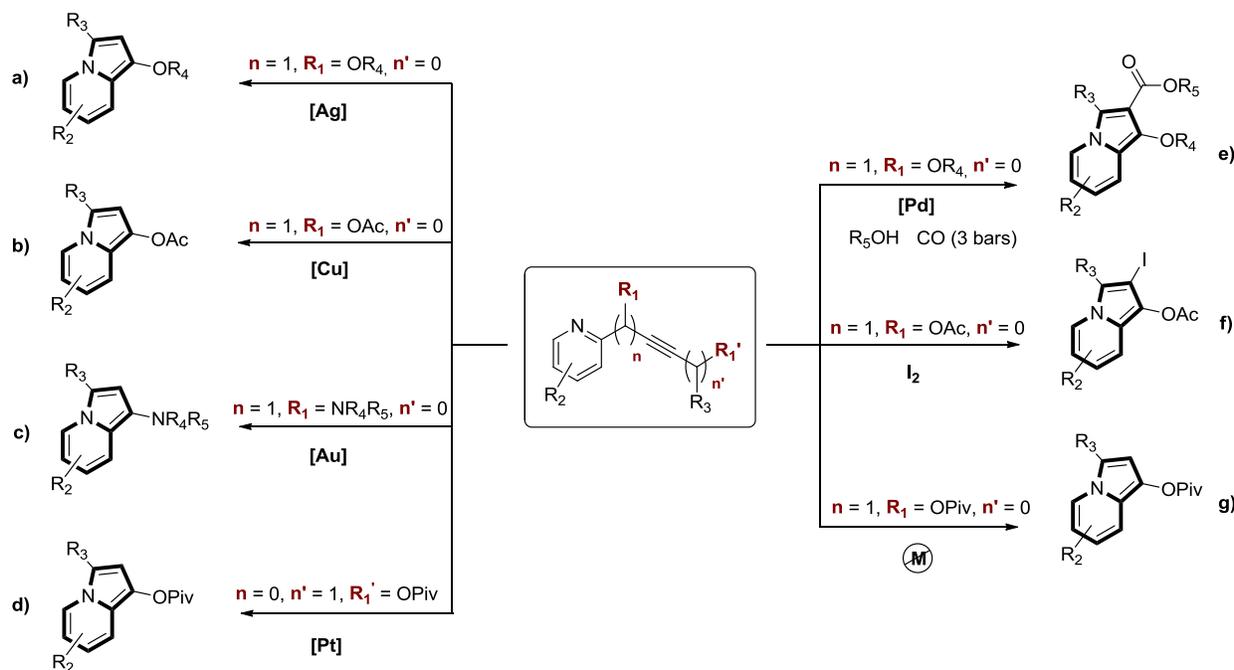


Schéma 63: Synthèse du noyau indolizine à partir de pyridine-2-propargyliques

Cette méthode possède divers avantages par rapport à celles proposées par exemple par Sarpong<sup>160</sup> (Schéma 63.d) et Liu<sup>161</sup> (Schéma 63.b). En effet, cette dernière se déroule en

<sup>158</sup>Kim, I.; Choi, J.; Won, H. K.; Lee, G. H. Expedient Synthesis of Indolizine Derivatives via Iodine Mediated 5-Endo-Dig Cyclization. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6863–6867.

<sup>159</sup>Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. Gold-Catalyzed 1,2-Migration of Silicon, Tin, and Germanium En Route to C-2 Substituted Fused Pyrrole-Containing Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050–12051.

<sup>160</sup>Hardin, A. R.; Sarpong, R. Electronic Effects in the Pt-Catalyzed Cycloisomerization of Propargylic Esters: Synthesis of 2,3-Disubstituted Indolizines as a Mechanistic Probe. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4547–4550.

l'absence d'additifs (ligands, base) et permet la diversification en trois positions possibles. De plus, tout comme celle de Liu, elle se produit à température ambiante avec des temps de réaction très courts, souvent de l'ordre de 30 minutes, et des rendements allant de 52% à 99%.

La même année, Yan et Liu ont illustré l'accès au noyau indolizine à partir d'une RMC mettant en jeu 3 partenaires réactionnels : le piconylaldéhyde, un alcyne substitué et une amine secondaire (Schéma 63.c).<sup>162</sup> Le couplage de type Mannich-Grignard<sup>163</sup> entre ces trois entités par catalyse à l'or permet la génération de l'espèce pyridine 2-propargylique à partir de laquelle le noyau pyrrole est formé. L'or joue donc ici un double rôle puisqu'il sert également d'acide de Lewis. Cette RMC offre 4 points de diversification et a l'avantage d'être réalisable en milieu aqueux voire en l'absence de solvant.

Alper<sup>164</sup> et ses collaborateurs ont quant à eux développé une méthodologie basée sur une catalyse au palladium permettant notamment la fonctionnalisation de la position 2 par rapport aux autres méthodes proposées. Celle-ci permet également un degré de diversification bien plus important en position 1 (Schéma 63.e). Cette méthodologie requiert néanmoins un travail sous pression (3 bars) en présence de monoxyde de carbone, gaz très toxique. Une méthode similaire permettant le même degré de fonctionnalisation avait été reportée antérieurement par Gevorgyan et ses collaborateurs, pour laquelle la présence de monoxyde de carbone et de l'alcool avait été remplacée par un groupement aryle.<sup>165</sup>

La constante utilisation de métaux de transition toxiques et onéreux pour la construction du noyau indolizine a conduit au développement de méthodologies plus éco-compatibles, et donc très compétitives. En 2007, Kim et ses collaborateurs<sup>158</sup> ont mis au point une approche au sein de laquelle la cyclisation 5-*endo-dig* est permise en présence de diode (Schéma 63.f). Cette méthode conduit à la formation, à température ambiante, de diverses iodo-indolizines, en 1 h 30 seulement, avec des rendements très souvent supérieurs à 90%. Il est intéressant de noter que la présence de l'atome d'iode offre la possibilité d'une post-fonctionnalisation en cette

---

<sup>161</sup>Yan, B.; Zhou, Y.; Zhang, H.; Chen, J.; Liu, Y. Highly Efficient Synthesis of Functionalized Indolizines and Indolizinones by Copper-Catalyzed Cycloisomerizations of Propargylic Pyridines. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7783–7786.

<sup>162</sup>Yan, B.; Liu, Y. Gold-Catalyzed Multicomponent Synthesis of Aminoindolizines from Aldehydes, Amines, and Alkynes under Solvent-Free Conditions or in Water. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4323–4326.

<sup>163</sup>Wei, C.; Li, C.-J. A Highly Efficient Three-Component Coupling of Aldehyde, Alkyne, and Amines via C–H Activation Catalyzed by Gold in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584–9585.

<sup>164</sup>Xu, T.; Alper, H. Synthesis of Indolizine Derivatives by Pd-Catalyzed Oxidative Carbonylation. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4526–4529.

<sup>165</sup>Chernyak, D.; Skontos, C.; Gevorgyan, V. Two-Component Approach Toward a Fully Substituted N-Fused Pyrrole Ring. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3242–3245.

position par couplage au palladium, de type Sonogashira,<sup>166</sup> Suzuki-Miyaura<sup>167</sup> ou encore Heck.<sup>168</sup>

Enfin la méthode certainement la plus éco-compatible a été proposée par Sarpong et ses collaborateurs<sup>169</sup> au sein de laquelle l'hétérocyclisation est réalisée dans un solvant protique comme l'eau. La réaction conduit aux produits souhaités avec de très bons rendements, compris entre 85 et 99%, et en l'absence complète de catalyseurs ou d'additifs. En contrepartie, cette méthodologie possède deux inconvénients majeurs qui sont le travail à haute température (100 °C) et des temps de réaction bien plus longs (Schéma 63.g).

- Préparation de l'indolizine par réaction intermoléculaire entre une pyridine et un alcyne

De manière générale, les méthodes permettant la formation du noyau indolizine par réaction intermoléculaire entre diverses pyridines et divers alcynes permettent une meilleure densité de fonctionnalisation et surtout ne nécessitent généralement pas la préparation au préalable des substrats de départ.

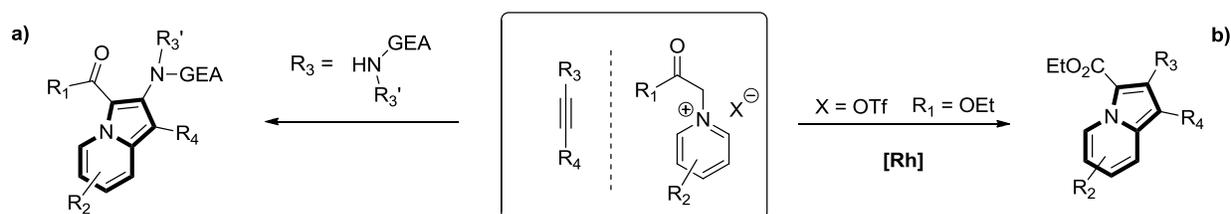


Schéma 64: Synthèse du noyau indolizine à partir d'ylides de pyridinium et d'alcynes

Cossy<sup>170</sup> et Wang<sup>171</sup> ont tous deux mis au point une méthode impliquant des ylides de pyridinium. Cossy *et coll.* ont fait réagir ces derniers avec divers alcynes électro-déficients,

<sup>166</sup>Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes, and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *16*, 4467–4470.

<sup>167</sup>Miyaura, N.; Akira, S. Stereoselective Synthesis of Arylated (*E*)-Alkenes by the Reaction of Alk-1-Enylboranes with Aryl Halides in the Presence of Palladium Catalyst. *Chem. Commun.* **1979**, 866–867.

<sup>168</sup>Dieck, H. A.; Heck, R.-F. Organophosphinepalladium Complexes as Catalysts for Vinylic Hydrogen Substitution Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133–1136.

<sup>169</sup>Narayan, A. R. H.; Sarpong, R. Remarkable Facilitation of Hetero-Cycloisomerizations with Water and Other Polar Protic Solvents: Metal-Free Synthesis of Indolizines. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1556.

<sup>170</sup>Brioche, J.; Meyer, C.; Cossy, J. Synthesis of 2-Aminoindolizines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Pyridinium Ylides with Electron-Deficient Ynamides. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2800–2803.

mettant en jeu un processus de cycloaddition 1,3-dipolaire (Schéma 64.a). Cette opération peut être effectuée à température ambiante avec des temps allant de 1,5 h à 4 h. De plus, cette dernière ne requiert que la présence de carbonate de potassium jouant le rôle de base.

Au contraire, la méthode proposée par Wang et ses collaborateurs (Schéma 64.b) fait intervenir une catalyse au rhodium (catalyseur à haut poids moléculaire), nécessitant entre autres la présence d'un oxydant (ici un second métal : le di-acétate de cuivre hydrate) et d'une base. Cette réaction permet la fonctionnalisation du noyau pyrole avec divers aryles mais elle nécessite un travail à haute température (100 °C) et des temps de réaction plus longs (18 h), pour de rendements parfois modestes (entre 24 et 94%).

D'autres méthodes ont également été publiées à partir de pyridines substituées en position 2. Ici, la présence d'un catalyseur ou d'un additif est requise, au moins pour l'étape de cyclisation. Dans cette lignée, Pan et Chen<sup>172</sup> ont reporté en 2014 l'utilisation des alcools propargyliques comme partenaires réactionnels des pyridines permettant l'accès aux indolizines tétra-substituées (Schéma 65.b). Dans ce cas, la catalyse au triflate de samarium (III) permet la génération d'allènes cationiques à partir des alcools propargyliques correspondants, favorisant ainsi l'attaque nucléophile de l'azote provenant du noyau pyridinique.

De leur côté, Reddy *et al.*<sup>173</sup> ont tiré avantage du caractère oxydant du diode pour préparer diverses indolizines arylées à partir des mêmes dérivés pyridiniques, réagissant cette fois avec des alcynes vrais (Schéma 65.c). Le mécanisme de cette réaction reste inconnu à ce jour mais est supposé se dérouler selon un processus radicalaire. Par comparaison, cette méthode offre une moins bonne flexibilité en termes de substitution en positions 1 et 2 de l'intermédiaire par rapport à la méthode reportée par Pan et Chen précédemment décrite.

Une dernière méthode développée dans cette catégorie peut être citée (Schéma 65.a).<sup>174</sup> Celle-ci fait intervenir des alcynes particuliers substitués avec un indium qui sont générés *in situ* à partir de bromures de propargyles et d'un organoindium.<sup>175</sup> Ces alcynes particuliers sont

---

<sup>171</sup>Shen, B.; Li, B.; Wang, B. Rh(III)-Catalyzed Oxidative Annulation Leading to Substituted Indolizines by Cleavage of C(Sp<sup>2</sup>)-H/C(Sp<sup>3</sup>)-H Bonds. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2816–2819.

<sup>172</sup>Wang, X.; Li, S.; Pan, Y.; Wang, H.; Liang, H.; Chen, Z.; Qin, X. Samarium(III)-Catalyzed C(Sp<sup>3</sup>)-H Bond Activation: Synthesis of Indolizines *via* C-C and C-N Coupling between 2-Alkylazaarenes and Propargylic Alcohols. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 580–583.

<sup>173</sup>Reddy, N. N. K.; Mohan, D. C.; Adimurthy, S. Metal-Free Synthesis of Indolizines through Oxidative CC and CN Bond Formations of C(Sp<sup>3</sup>) H Bonds. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1074–1078.

<sup>174</sup>Kim, H.; Lee, K.; Kim, S.; Lee, P. H. An Efficient Preparation of Indolizines through a Tandem Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction and Cycloisomerization. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6341.

<sup>175</sup>Lee, K.; Seomoon, D.; Lee, P. H. Highly Efficient Catalytic Synthesis of Substituted Allenes Using Indium. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3901–3903.

engagés dans une réaction de couplage avec le noyau 2-iodopyridine ou 2-triflatepyridine, par catalyse au palladium. Le palladium joue ici un double rôle. En effet, après avoir aidé à la formation de l'indium propargylique, ce dernier permet l'étape de cycloisomérisation pour générer le noyau indole.

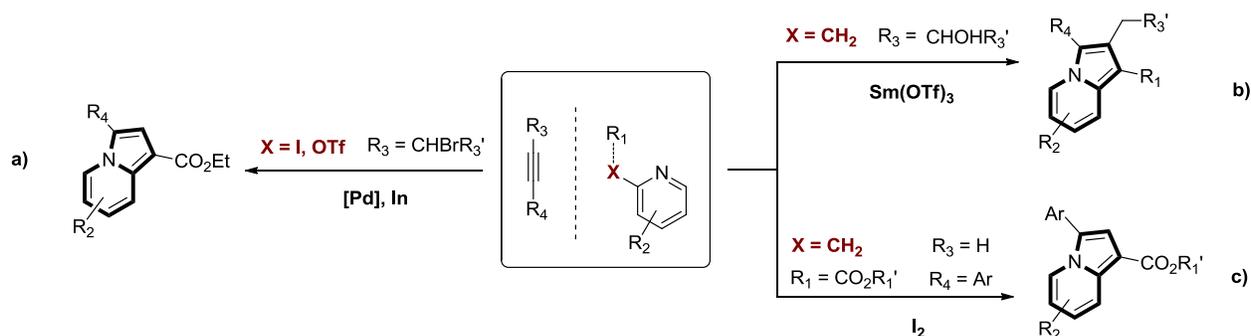


Schéma 65: Synthèse du noyau indolizine à partir du noyau pyridine et d'alcynes

- Accès au noyau indolizine par réaction intermoléculaire pyridine/carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé

Plusieurs groupes ont mis en place des méthodologies impliquant l'utilisation des carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés pour l'accès aux indolizines. Bien que ces substrats soient intéressants à utiliser de par leur caractère peu onéreux et largement disponible dans le commerce, cette stratégie s'est avérée être moins efficace. En effet, la plupart des méthodologies proposées dans ce contexte requièrent des conditions drastiques (hautes températures et utilisation de catalyseurs), nécessitent des temps de réaction plus longs, et donnent lieu à des rendements généralement médiocres.

Basavaiah<sup>176</sup> et son groupe sont les premiers à avoir suivi cette stratégie. En 2003 ces derniers ont eu recours à divers vinyl-cétones mises à réagir avec le piconylaldéhyde en présence de TMSOTf (Schéma 66.a). Ce dérivé silylé, comme nous l'avons vu précédemment, permet l'activation du groupement carbonyle et ainsi l'addition 1,4-aza-Michael de la pyridine en position vinylique. La cyclisation pour former le noyau pyrrole est permise ensuite par rétro-oxa-Michael. Cette méthodologie, bien qu'étant réalisée dans des conditions douces, requiert des temps de réaction relativement longs (12 h) et donne lieu à des rendements souvent inférieurs à 50%.

<sup>176</sup>Basavaiah, D.; Jaganmohan Rao, A. First Example of Electrophile Induced Baylis–Hillman Reaction: A Novel Facile One-Pot Synthesis of Indolizine. *Chem. Commun.* **2003**, 5, 604–605.

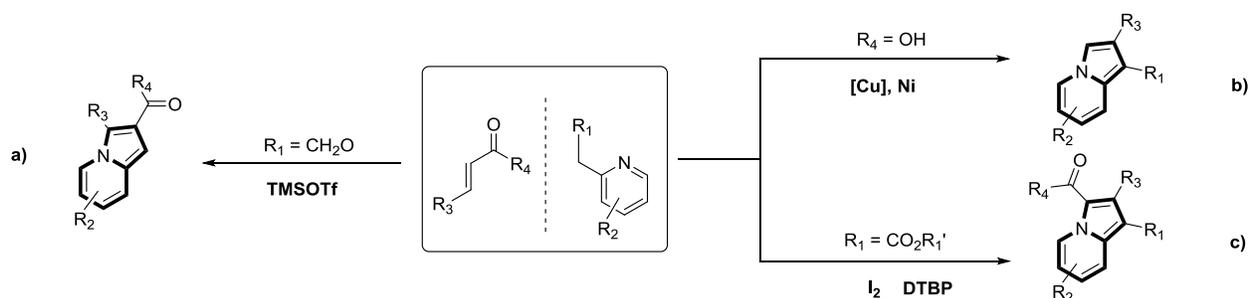


Schéma 66: Synthèse du noyau indolizine à partir du noyau pyridine et de carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés

Plus tard, en 2012, Zhang<sup>177</sup> et ses collaborateurs ont proposé une méthode impliquant cette fois des acides acryliques diversement substitués par catalyse au cuivre (Schéma 66.b). Bien que le mécanisme de cette réaction ne soit ici pas tout à fait clair, ce dernier met en jeu une étape de déshydrogénation et de décarboxylation. Ceci a pu être confirmé par chromatographie en phase gazeuse ayant permis de piéger le dihydrogène ainsi que le dioxyde de carbone dégagés. Cette méthodologie nécessite quant à elle des temps de réaction très longs (jusqu'à 36 h), des températures élevées (140 °C) et donne également lieu à des rendements moyens, inférieurs à 60% dans la plupart des cas.

Enfin, une dernière méthodologie basée sur cette approche a été développée par Adimurthy et son équipe (Schéma 66.c).<sup>178</sup> Ces derniers ont mis au point une méthode radicalaire en présence du di-*tert*-butylperoxyde (DTBP) et de diiode, permettant la cyclisation [3+2] entre les 2-pyridylesters et les chalcones ( $R_3 = (\text{hétéro})\text{Ar}$ ,  $R_4 = (\text{hétéro})\text{Ar}$ ). Cette méthodologie offre des rendements plus convenables mais requiert une fois de plus des temps de réaction longs (24 h) et de hautes températures (120 °C). Un avantage de cette méthode est néanmoins la possibilité de travailler à plus grande échelle (testée à l'échelle du gramme) sans perte d'efficacité.

- Méthodes indépendantes

Deux méthodologies innovantes méritent d'être illustrées.

<sup>177</sup>Yang, Y.; Xie, C.; Xie, Y.; Zhang, Y. Synthesis of Functionalized Indolizines via Copper-Catalyzed Annulation of 2-Alkylazaarenes with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 957–959.

<sup>178</sup>Reddy, N. N. K.; Donthiri, R. R.; Ravi, C.; Adimurthy, S. Iodine-Catalyzed [3+2] Cyclization of 2-Pyridylesters and Chalcones: Metal-Free Approach for the Synthesis of Substituted Indolizines. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3243–3246.

En 2010, Barluenga et Tomás<sup>179</sup> ont reporté l'accès aux indolizines à partir de pyridines diversement substituées et des vinyl-diazoacétates, des substrats très versatiles utilisés notamment dans le cadre de stratégies DOS comme vu dans l'introduction.

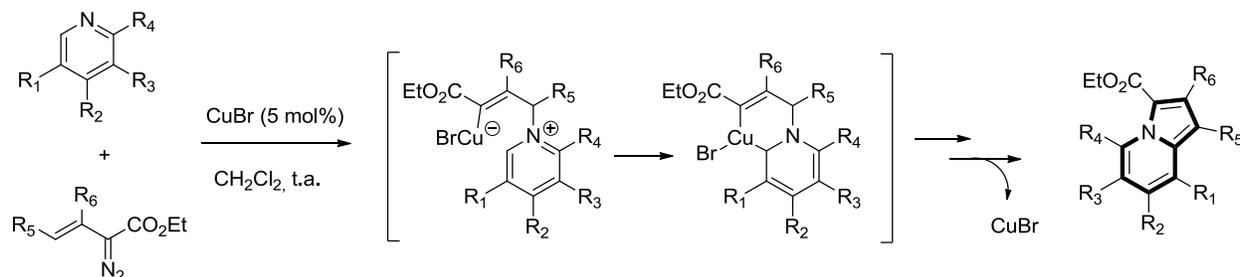


Schéma 67: Accès au noyau indolizine à partir de la pyridine et de vinyl-diazoacétates

Par rapport aux autres approches cette première méthode permet une grande flexibilité de fonctionnalisation, surtout au sein du noyau pyridinique (Schéma 67). La cyclisation [3+2] est initiée dans ce cas par l'addition 1,4-aza-Michael de la pyridine sur l'espèce alcényl-carbène cuivre (I), généré par couplage entre le bromure de cuivre et le vinyl-diazoacétate. Cette étape est ici dirigée par la chélation cuivre-pyridine. La fermeture de cycle est ensuite réalisée selon une étape de couplage, générant l'espèce cuivre (III). L'étape d'élimination réductrice permet finalement la génération du noyau escompté. Cette méthodologie a l'avantage de pouvoir être réalisée à température ambiante avec de temps de réaction raisonnables.

La seconde méthode peu commune a été développée par Boruah et ses collaborateurs en 2003.<sup>180</sup> Cette méthodologie fait appel à l'activation par microondes et conduit à la formation du noyau indolizine en moins de 10 minutes avec d'excellents rendements, presque toujours supérieurs à 90%. Celle-ci met en jeu trois composés, un bromure d'acyle, la pyridine et un acétylène (Schéma 68) et nécessite une simple catalyse à l'alumine basique. Le mécanisme fait intervenir un dipole-1,3 **A**, généré à partir de la pyridine et du bromure d'acyle, grâce à l'activation aux microondes et à la catalyse basique. Ce dernier est ensuite engagé dans la cycloaddition [3+2] avec l'acétylène.

<sup>179</sup>Barluenga, J.; Lonzi, G.; Riesgo, L.; López, L. A.; Tomás, M. Pyridine Activation via Copper(I)-Catalyzed Annulation toward Indolizines. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13200–13202.

<sup>180</sup>Bora, U.; Saikia, A.; Boruah, R. C. A Novel Microwave-Mediated One-Pot Synthesis of Indolizines via a Three-Component Reaction. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 435–438.

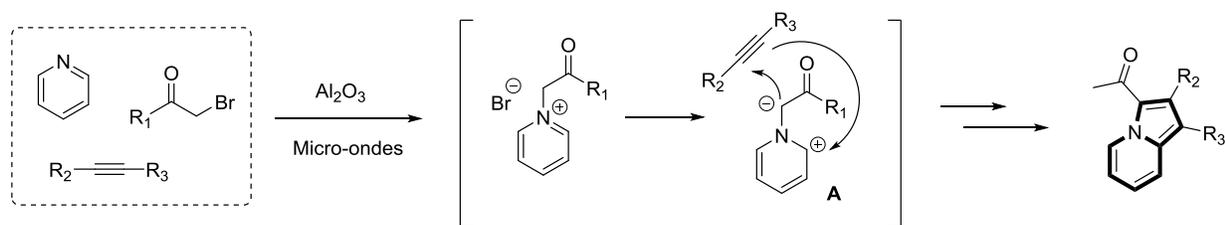


Schéma 68: Accès au noyau indolizine par RMC sous activation aux microondes

*b. Stratégies basées sur la construction du noyau pyridine à partir du noyau pyrrole*

Ces stratégies sont bien moins décrites dans la littérature, du fait de la plus grande difficulté à synthétiser le noyau pyrrole et à le fonctionnaliser, mais également dû à sa plus grande instabilité. Cependant, avec la naissance de nouveaux outils en chimie organique permettant leur préparation de manière plus efficace, certaines méthodes ont vu le jour.

Deux méthodes décrites font appel aux dérivés du pyrrole 2-carbaldéhyde, réagissant de manière intermoléculaire avec le fumaronitrile (Schéma 69.a) ou avec divers allyles halogénés (Schéma 69.b).

L'utilisation du fumaronitrile a été proposée par Townsend et son équipe en 2015.<sup>181</sup> Ce dernier a pu être greffé au noyau indole par son aldéhyde suivant une réaction de Wittig<sup>182</sup> à 65 °C, en présence de triéthylphosphine. La formation du noyau pyridine est ensuite réalisée à température ambiante en présence d'hydroxyde de potassium jouant le rôle de base. Il est intéressant de noter que pour cette méthode les rendements plafonnent à 75%. En effet, seuls les alcènes de configuration *E* issus de la réaction de Wittig peuvent être engagés dans le processus de cyclisation. Dans cet exemple, le ratio entre les deux configurations *E* et *Z* à l'issue de cette première étape ne dépasse pas le rapport 3 :1, d'où les rendements maximum obtenus.

Wang<sup>183</sup> a quant à lui décrit l'utilisation de dérivés d'allyles halogénés dans la même optique (Schéma 69b). Cette méthode a été reprise plus tard par Kim et ses collaborateurs permettant l'insertion d'autres substituants.<sup>184</sup> Dans ce cas, le mécanisme réactionnel est

<sup>181</sup>Outlaw, V. K.; d'Andrea, F. B.; Townsend, C. A. One-Pot Synthesis of Highly Substituted *N*-Fused Heteroaromatic Bicycles from Azole Aldehydes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1822–1825.

<sup>182</sup>Hoffmann, R. W. Wittig and His Accomplishments: Still Relevant beyond His 100th Birthday. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1411–1416.

<sup>183</sup>Wang, J.; Ge, Y.-Q.; Jia, J.; Yang, H.; Zhao, G.-L.; Zhan, F.-X. A Facile Approach to Indolizines via Tandem Reaction. *Heterocycles* **2009**, *78*, 725–736.

<sup>184</sup>Park, S.; Kim, I. Electron-Withdrawing Group Effect in Aryl Group of Allyl Bromides for the Successful Synthesis of Indolizines via a Novel [3+3] Annulation Approach. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1982–1991.

également réalisé en deux temps mais avec cette fois un ordre d'intervention contraire des groupements réactifs du pyrrole 2-carbaldéhyde.

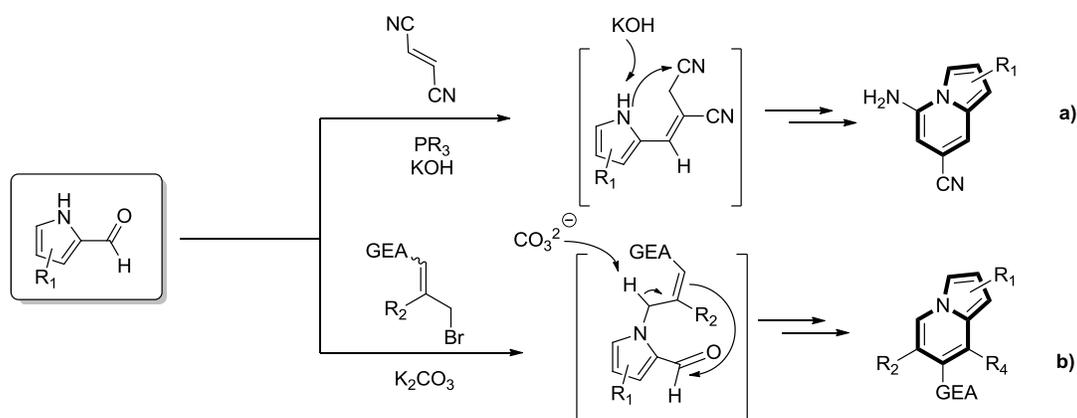


Schéma 69: Accès au noyau indolizine à partir des dérivés du pyrrole-2-carbaldéhyde

Dans cet exemple c'est en effet l'azote du noyau pyrrole qui intervient en premier lieu et qui permet la substitution nucléophile du brome sous l'action d'une base. L'action d'un second équivalent de cette même base permet ensuite la cyclisomérisation [3+3] impliquant cette fois la fonction aldéhyde. Cette méthode est relativement éco-compatible puisqu'elle ne nécessite pas l'intervention d'un quelconque métal, et est effectuée dans des conditions douces tout en offrant de bons rendements.

Kim<sup>185</sup> et ses collaborateurs ont plus récemment reporté l'accès au noyau indolizine de manière intramoléculaire à partir de dérivés du 2-acétylpyrrole (Schéma 70). Cette méthodologie nécessite également la présence d'une base, plus forte (ici NaH), permettant la cyclisation de type aldol, suivie de l'aromatisation du noyau pyridine par élimination d'eau.

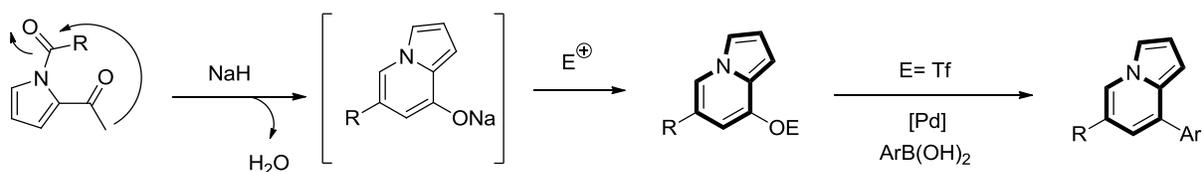


Schéma 70: Accès au noyau indolizine à partir des 2-acétylpyrroles

<sup>185</sup>Lee, J. H.; Kim, I. Cycloaromatization Approach to Polysubstituted Indolizines from 2-Acetylpyrroles: Decoration of the Pyridine Unit. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1283–1288.

En présence d'un électrophile externe ce dernier va être piégé par l'énolate généré. Dans le cas où cet électrophile piégé est un triflate, l'indolizine ainsi formée peut être engagée dans une réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura<sup>167</sup> avec divers aryles boroniques, permettant ainsi la décoration en cette position. Cette méthodologie nécessite donc deux étapes indépendantes et n'offre que deux points de dérivation.

Un dernier exemple notoire dans ce contexte est celui proposé par le groupe de Xi (Schéma 71).<sup>186</sup>

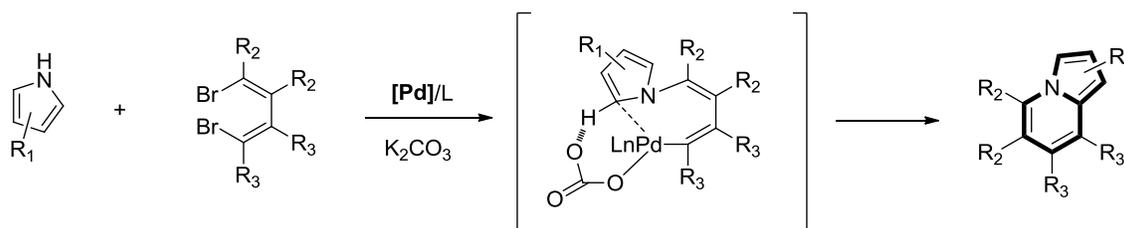


Schéma 71: Accès aux indolizines densément fonctionnalisées par couplage pyrrole/dibromo-1,3-diènes sous catalyse au palladium

Ce dernier a reporté l'accès aux indolizines par couplage du noyau pyrrole avec divers dibromo-1,3-diènes commercialement disponibles, suivi d'un processus de C-H activation en présence de palladium engendrant la cyclisation. Cette méthode conduit à des indolizines densément décorées au niveau du noyau pyridine, pouvant être diversifié en ses 4 positions. En contrepartie, cette approche fait une fois de plus appel à un processus métallo-catalysé et nécessite, comme très souvent, un chauffage important (130 °C) et des temps de réaction longs (12 h).

### c. Bilan bibliographique

Si l'on rassemble le très grand nombre de méthodologies permettant l'accès au noyau indolizine, plusieurs points peuvent être pris en considération. Tout d'abord, comme mentionné précédemment, dans plus de 95% des cas l'atome retrouvé au sein du noyau indolizine provient soit de la pyridine soit du noyau pyrrole. Dans ces deux cas, un très grand nombre de réactions ont recours à des conditions très dures (hautes températures, fortes pressions) et nécessite très

<sup>186</sup>Hao, W.; Wang, H.; Ye, Q.; Zhang, W.-X.; Xi, Z. Cyclopentadiene-Phosphine/Palladium-Catalyzed Synthesis of Indolizines from Pyrrole and 1,4-Dibromo-1,3-Butadienes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5674–5677.

souvent une assistance métallique. Cette dernière peut être problématique dans le cas d'applications potentielles dans l'industrie et/ou en chimie médicinale (domaine de prédilection du noyau indolizine comme nous l'avons vu) du fait du caractère très toxique de ces éléments. Des étapes de purification très minutieuses seraient donc à envisager dans ces cas pour éliminer toutes traces de résidus métalliques. De plus, les dérivés du pyrrole ne sont pas des substrats de départ idéaux du fait de leur préparation difficile nécessitant souvent plusieurs étapes et de leur relative instabilité. Enfin, Dans le cas des pyridines, ces dernières souffrent souvent d'une faible réactivité conduisant justement à l'utilisation de conditions opératoires relativement dures.

La mise au point d'une méthodologie efficace, permettant l'accès à ce noyau important à tous les égards sans utiliser le noyau pyridine ou le noyau pyrrole, serait donc hautement désirable. De plus, si cette dernière est réalisable dans des conditions relativement douces, ne requiert pas de catalyse métallique et conduit aux composés attendus avec des temps de réaction courts, celle-ci serait d'une grande utilité synthétique pour la communauté des chimistes organiciens et bio-organiciens.

Notre contribution repose ici sur l'utilisation de la chromone et d'une amine primaire en tant que partenaire réactionnelle et source de l'azote des cibles indolizines (Schéma 72).

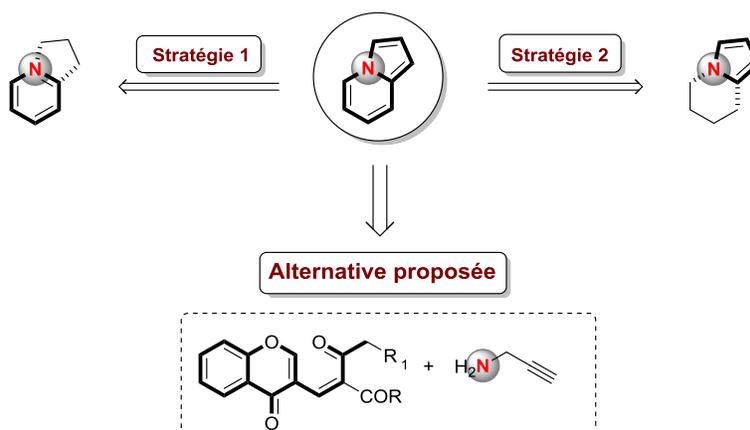


Schéma 72: Alternative proposée pour la synthèse du noyau indolizine

## II. Les chromones accepteurs de Michael-1,6, des précurseurs du noyau indolizine

### 1. *Modification des partenaires réactionnels amines et accepteurs de Michael en série chromone*

#### a. Choix des modifications de structures

La stratégie d'accès au noyau indolizine a été basée sur le point (I) (Partie I, chapitre II). Comme précédemment exemplifié dans le cas des énaminochromanones, le cours du processus domino peut être modulé en fonction des modifications apportées aux structures des deux partenaires réactionnels, que ce soit l'amine primaire ou l'accepteur de Michael. Comme illustré à travers le Schéma 73, à partir de l'intermédiaire clef  $\ominus$ , l'étape d'accès aux 2-pyridones est le couplage amino-ester selon le mécanisme d'addition puis élimination d'une molécule d'éthanol. Cette étape de couplage est donc reliée à la présence du groupement ester.

Ainsi, il a été anticipé que le remplacement du groupement ester par une fonction cétone permettrait d'induire l'étape d'addition de l'amine et d'accéder aux 2-hydroxy-dihydropyridines comme décrit par Rajkumar *et al.*<sup>187</sup> Dans cette étude, le processus domino est arrêté à ce stade du fait d'une part de la stabilisation du groupement hydroxyle par le groupement  $\text{CF}_3$  (liaison hydrogène intermoléculaire probable), et d'autre part, du recours à des amines primaires sans réactivités particulières.

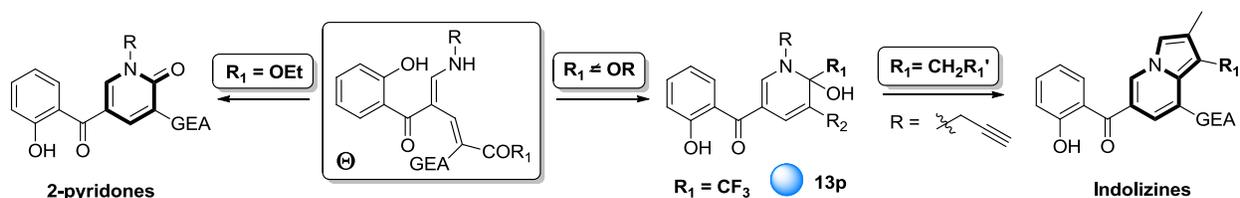


Schéma 73: Hypothèses structurales

Il a donc été supposé ici que l'utilisation d'une cétone énolisable (tel qu'une méthylcétone) pourrait induire une étape de déshydratation, et engendrer par la suite une cyclisation (assistée par catalyse métallique si nécessaire) dans le cas d'amines électrophiles. De plus, en lien avec une étude faite au laboratoire qui sera présentée au sein du chapitre suivant, il a été

<sup>187</sup>Rajkumar, K.; Suman, P.; Raju, B. C. Facile Construction of Novel Heterocyclic Compounds: Three-Component, One-Pot Synthesis of 2-Hydroxybenzoyl-1,2-Dihydropyridine-3-Carboxylates, Ketones, Pyridone-3-Carboxylates and Benzopyrido-1,3-Oxazole-4-Carboxylates. *RSC Adv.* **2015**, 5, 73850–73858.

envisagé que l'utilisation de dérivées de propargylamines, pourrait conduire cette cascade réactionnelle à la formation du noyau indolizine.

*b. Mécanisme réactionnel supposé*

Fort de ces considérations, le mécanisme supposé pour la formation du noyau indolizine à partir de l'intermédiaire  $\ominus$ , serait initié par une étape de cyclisation, par attaque nucléophile de l'amine sur la fonction carbonyle pour former l'intermédiaire clef *N,O*-hémiaminal **A**, dans le cas de la méthyl-cétone (Schéma 74). Suite à la perte d'une molécule d'eau, ce dernier conduirait alors à **B** qui à son tour subirait une cyclisation intramoléculaire de manière *5-exo-dig* (favorable selon l'étude de Alabugin et de ses collaborateurs)<sup>188</sup> pour conduire à l'intermédiaire zwitterionique **C**. Comme mentionné précédemment, cette étape pourrait nécessiter une assistance métallique. Le noyau indolizine serait finalement généré par transfert de proton-1,3 au sein de **C** suivi d'une étape de ré-aromatisation de l'intermédiaire **D**, une séquence retrouvée de manière classique au sein de diverses méthodologies précédemment présentées.

Il est intéressant de noter que dans le cas d'une cétone portant le groupement  $\text{CF}_3$  (accepteur de Michael **16u**), la dihydropyridine **26v** a bien été obtenue chimiosélectivement avec un rendement isolé de 75%.

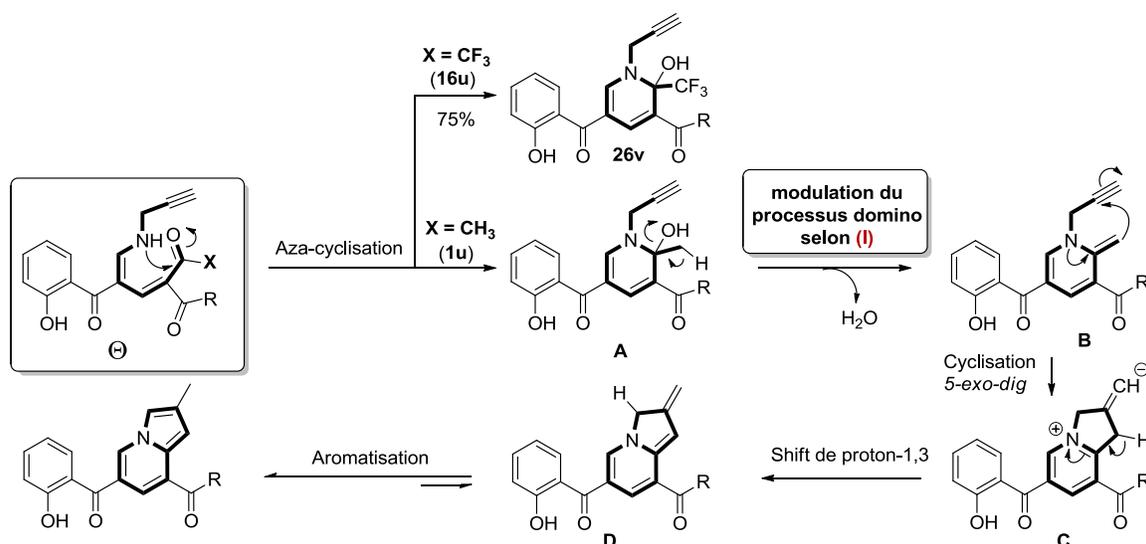


Schéma 74: Mécanisme supposé pour la formation du noyau indolizine

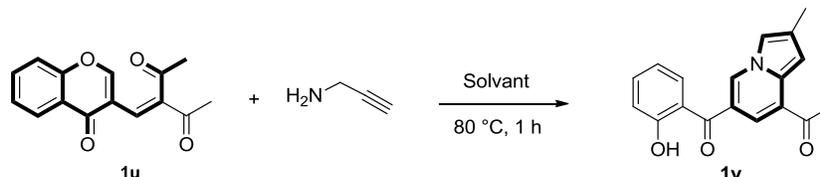
<sup>188</sup> Alabugin, I. V.; Gilmore, K.; Manoharan, M. Rules for Anionic and Radical Ring Closure of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608–12623.

## 2. Validation de nos hypothèses

### a. Etablissement des conditions expérimentales

De manière à valider les hypothèses établies, la propargylamine et la chromone **1u** ont été mises à réagir à 80 °C dans le toluène, en présence de PdCl<sub>2</sub> jouant le rôle d'acide de Lewis. De manière très satisfaisante, les changements structuraux établis se sont avérés être pertinents puisque l'indolizine **1v** a bien été obtenue en une heure seulement, avec un rendement isolé de 57% (Table 1, Entrée 1). Au cours du screening des conditions expérimentales, il a rapidement été observé que toute catalyse métallique s'avérait être inutile puisque dans les mêmes conditions et en l'absence de PdCl<sub>2</sub>, **1v** a été obtenu sans perte d'efficacité du procédé (Entrée 2, rendement de 56%).

Ces résultats étant très encourageants il a été envisagé de tester différents solvants pour en observer l'impact sur le cours de la réaction.



Entrée	Solvant	Amine (eq.)	Rendement (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	Toluène	1,05	57
2	Toluène	1,05	56
3	Toluène	1,20	60
4	Dioxane	1,20	63
5	ACN	1,20	25
6	DMF	1,20	31
<b>7</b>	<b>DCE</b>	<b>1,20</b>	<b>67</b>
8	PEG	1,20	26
9	EtOH	1,20	39

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles: **1u** (0,20 mmol) dans 3 mL de solvant à 80 °C pendant 1 h. <sup>b</sup>Rendement isolé. <sup>c</sup>10 mol% de PdCl<sub>2</sub> ont été utilisés dans ce cas.

Table 1: Screening des conditions expérimentales

Avant cela, le point d'ébullition de la propargylamine étant relativement proche de la température de travail (T<sub>eb</sub> = 83 °C), il a été envisagé d'utiliser un excès en cette dernière, ce qui

a conduit à une hausse de rendement de 4%. De manière intéressante, seuls les solvants apolaires ont conduit à l'indolizine souhaitée **1v** avec des rendements acceptables (Entrées 3,4 et 7 vs Entrées 5, 6, 8 et 9). Finalement, le dichloroéthane (DCE) s'est avéré être le meilleur solvant, donnant accès à **1v** avec un rendement isolé de 67% (Entrée 7).

### b. Elaboration d'une librairie d'indolizines

Les conditions ayant été établies au sein de l'entrée 7 (Table 1) permettant d'accéder au noyau indolizine **1v** avec un rendement tout à fait acceptable, il a ensuite été envisagé de tester ces conditions à partir de divers accepteurs de Michael en série chromone et de diverses amines propargyliques.

#### ▪ Diversification du noyau chromone

De manière intéressante, même s'il n'avait pas été envisagé que la substitution du noyau phénolique de la chromone puisse avoir une quelconque influence sur l'efficacité du processus domino conduisant au noyau indolizine, une différence notable a pu être observée entre les substituants électro-donneurs et électro-accepteurs (Figure 18).

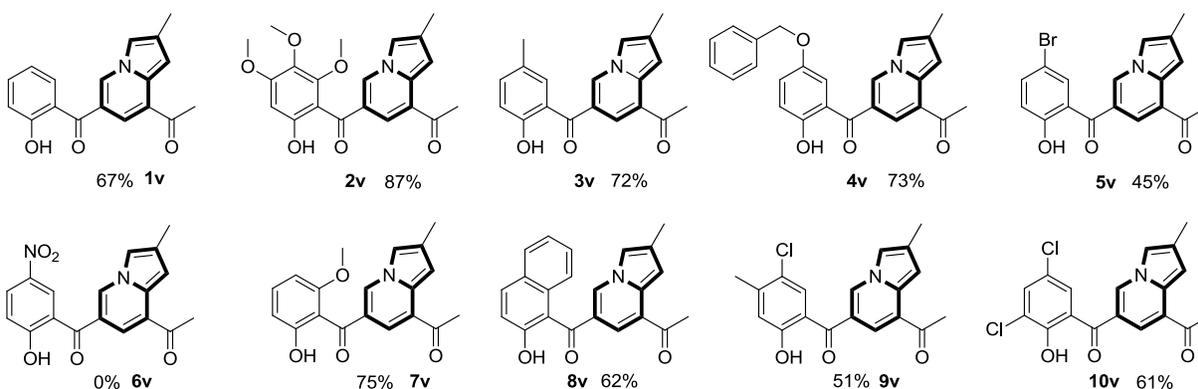


Figure 18: Modulation du noyau chromone

En effet les groupements électro-donneurs comme le 3,4,5-triméthoxy, le *para*-méthyle ou le *para*-benzyle ont conduit aux indolizines correspondantes **2v**, **3v** et **4v** avec de biens meilleurs rendements que dans le cas de groupements électro-attracteurs comme le brome en position *para*. Dans ce dernier cas, l'indolizine correspondante **5v** a été obtenue avec un

rendement de 45% seulement. Dans le cas du groupement nitro encore plus électro-attracteur, seules des traces du produit escompté **6v** ont été observées.

Ces observations mettent en avant le rôle indispensable, même si il n'est pas tout à fait clair, de l'effet électronique sur la stabilisation des pyridines intermédiaires. Ce dernier, si il est mésomère donneur, favorise leur cyclisation pour la formation des indolizines (Figure 18).

- Diversification via la partie accepteur de Michael

La diversification de la partie accepteur de Michael des chromones utilisées permettrait la diversification de deux positions supplémentaires, les positions 1 et 8 (Figure 19). De manière intéressante cette méthodologie n'est pas restreinte aux chromones céto-méthyléniques puisque la chromone céto-éthylénique **11u** a également permis d'accéder au noyau indolizine **11v**. Cependant, dans ce cas un temps de réaction bien plus long est requis (7 h), très certainement lié aux étapes de déshydratation et de cyclisation, nécessitant des énergies d'activation plus importantes.

Nous nous sommes également penchés sur le cas des accepteurs de Michael dissymétriques qui permettraient la modulation de ces deux positions 1 et 8 de manière indépendante, et qui renforcerait donc le potentiel de cette nouvelle méthodologie. Ici encore, cette méthode s'est avérée être très intéressante à utiliser du fait de son caractère parfaitement chimiosélectif. En effet dans le cas des accepteurs de Michael **12u-15u** (dicétone asymétrique ou céto-esters), seules des traces (<5%) de produits compétitifs (dihydropyridine ou pyridones) des indolizines **12v-15v** ont pu être observées par analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

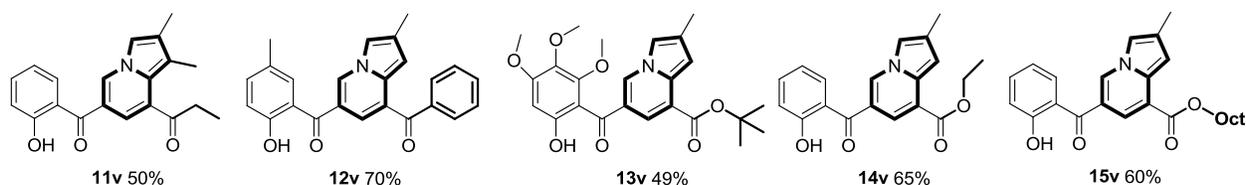


Figure 19: Modulation de la partie accepteur de Michael

Cette excellente chimiosélectivité offre de réelles perspectives à cette approche puisqu'un très grand nombre d'acétyl-acétones sont disponibles commercialement, et permettent donc la préparation de nombreux précurseurs chromones de cette classe, par condensation de Knoevenagel.

Tout comme précédemment, il faut noter que les rendements isolés dans ces conditions n'ont pas été à la hauteur de nos attentes, aux vues des spectres RMN  $^1\text{H}$  des milieux réactionnels en fin de réaction. En effet ces derniers, tout comme les suivis par chromatographie sur couche mince (CCM), ont toujours laissé présager de très hauts rendements. Très certainement, le processus domino entrainerait la formation d'une multitude de produit secondaires sous formes de traces et donc peu visibles, mais impactant significativement les rendements des réactions par leur nombre.

- Diversification par les amines propargyliques

En fonctions des amines propargyliques utilisées, deux nouveaux points de diversification peuvent être apportés aux autres précédemment illustrés. Les positions concernées sont les positions 2 dans le cas de propargylamines fonctionnalisées en position terminale, et en position 3 dans le cas des amines propargyliques diversifiées en  $\alpha$  de l'atome d'azote. Ces dérivés de propargylamine doivent cependant être synthétisés puisqu'ils ne sont pas commercialement disponibles.

La synthèse des amines fonctionnalisées en position terminale est très simple. En effet ces dernières peuvent être obtenues en une simple étape, par couplage de Sonogashira<sup>166</sup> (adaptation de la méthode de Hashmi<sup>189</sup>) en présence de divers iodures d'aryles, avec des rendements allant de 51% à 79% (Schéma 75). Cette méthodologie possède néanmoins un inconvénient majeur lié à l'utilisation de grandes quantités massiques de catalyseurs et d'additifs, le poids moléculaire de la propargylamine étant très faible (55,08 g/mol).

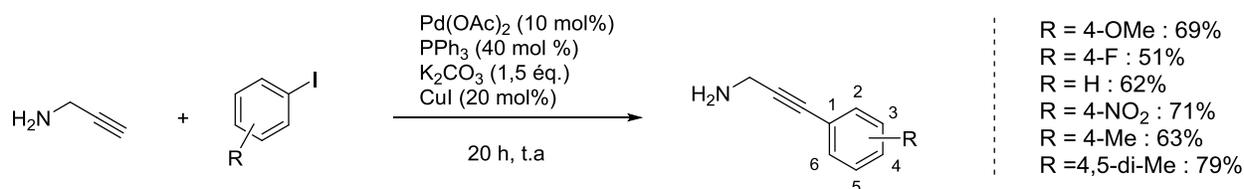


Schéma 75: Préparation des amines propargyliques fonctionnalisées en position terminale

Les amines synthétisées (Schéma 75) se sont révélées être malheureusement inexploitable au sein de notre méthodologie, même dans le cas des substituants

<sup>189</sup>Hashmi, A. S. K.; Haufe, P.; Rivas Nass, A.; Bats, J. W. The Absolute Configuration of the Products of the Enantioselective Rhodium(I)/BINAP-Catalyzed Enyne Cyclization. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 421–424.

électroattracteurs. Elles ont en effet toutes entraîné la formation de nombreux produits secondaires accompagnant l'indolizine attendue. La modulation des conditions réactionnelles (solvant, température) n'ont pas non plus permis d'amélioration franche, même dans le cas d'une catalyse métallique ([Pd], [Ag], [Au]). La présence de nombreux produits secondaires pourrait ici s'expliquer par plusieurs facteurs comme la compétition entre les cyclisations 5-*exo-dig* et 6-*endo-dig* engendrées par la substitution,<sup>190</sup> ainsi que par exemple l'accentuation de la compétition entre la forme indolizine et la forme non aromatisée (intermédiaire **C** au sein du Schéma 74), stabilisée dans ce cas par la présence du groupement aryle.

Nous nous sommes donc tournés vers la substitution en position adjacente à l'azote par des groupements aryles. Cette substitution ne devrait en effet plus engendrer la moindre compétition entre les deux modes de cyclisation possibles et devrait également favoriser la forme indolizine par rapport à la forme non aromatique correspondante. La synthèse de ce type d'amine est cependant plus longue puisqu'elle requiert cette fois-ci 3 étapes successives (Schéma 76).

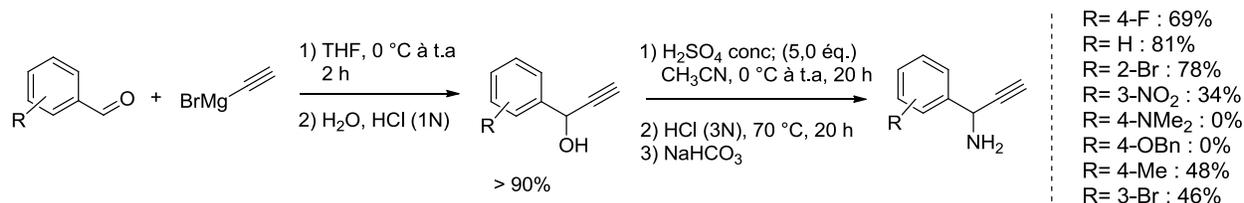


Schéma 76: Préparation des amines propargyliques fonctionnalisées en  $\alpha$  de l'azote

Dans un premier temps les dérivés d'alcools propargyliques ont été formés par réaction entre divers benzaldéhydes et le réactif de Grignard portant la fonction alcyne. Par réaction de Ritter, ces derniers sont ensuite convertis en les acétamides correspondants, dans l'acétonitrile en présence d'acide, selon le protocole développé par Messina *et al.*<sup>191</sup> Finalement, l'amine libre a été récupérée par déprotection en milieu acide aqueux.

Il faut noter que la réaction de Ritter est rendue possible par stabilisation du carbocation de type benzylique formé intermédiairement par le groupement aryle. Cette séquence

<sup>190</sup> a) Patil, N. T.; Nijamudheen, A.; Datta, A. Aminoindolines versus Quinolines: Mechanistic Insights into the Reaction between 2-Aminobenzaldehydes and Terminal Alkynes in the Presence of Metals and Secondary Amines. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6179–6185. b) Li, Y.; Kirillov, A. M.; Fang, R.; Yang, L. Effect of Substituent on the Mechanism and Chemoselectivity of the Gold(I)-Catalyzed Propargyl Ester Tandem Cyclization. *Organometallics* **2017**, *36*, 1164–1172.

<sup>191</sup> Messina, F.; Botta, M.; Corelli, F.; Schneider, M. P.; Fazio, F. Resolution of ( $\pm$ )-1-Aryl-2-Propynylamines via Acyltransfer Catalyzed by *Candida Antarctica* Lipase. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3767–3769.

réactionnelle, bien que ce soit ici la plus appropriée, est très substrat dépendante au stade de la réaction de Ritter (étape 2). En effet, de nombreuses substitutions ne tolérant pas les conditions acides requises. Diverses amines ont cependant pu être synthétisées avec des rendements modestes à bons (Schéma 76). Dans le cas de groupements électro-donneurs en position *para* du benzène, une forte dégradation a été observée.

Le dérivé de la propargylamine possédant un brome en position 3 a été engagé dans une réaction de couplage de type Suzuki,<sup>167</sup> dans le but d'introduire le groupement phénanthrène reconnu pour apporter des propriétés de fluorescence.<sup>192</sup> Cette réaction n'ayant pas été optimisée,<sup>193</sup> elle a conduit à un rendement très médiocre, de 29%, en l'amine correspondante (Schéma 77).

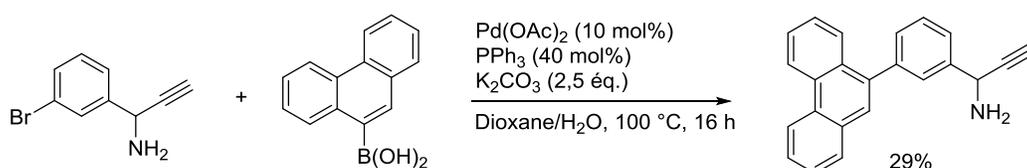


Schéma 77: Introduction du groupement phénanthrène par couplage de Suzuki

Les différentes amines ainsi obtenues ont finalement été testées dans la méthodologie développée, et se sont avérées être cette fois tout à fait compatibles (Figure 20).

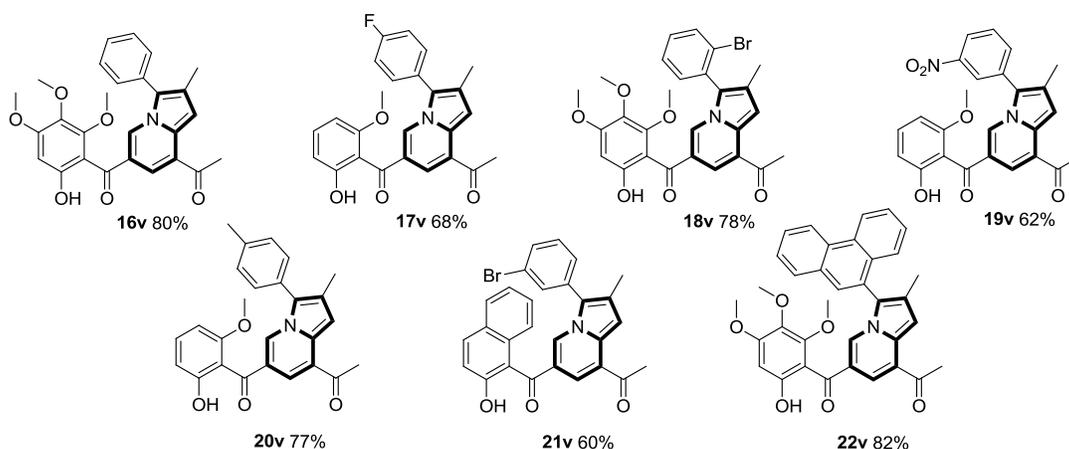


Figure 20: Diversification des propargylamines

<sup>192</sup>Mamiya, M.; Suwa, Y.; Okamoto, H.; Yamaji, M. Preparation and Photophysical Properties of Fluorescent Difluoroboronated  $\beta$ -Diketones Having Phenanthrene Moieties Studied by Emission and Transient Absorption Measurements. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2016**, *15*, 278–286.

<sup>193</sup>Yang, G.; Lee, H.; Lee, S.; Jung, H.; Shin, H.; Lee, J.; Park, J. Synthesis and Luminescent Properties of Poly(9-(3-Vinyl-Phenyl)-Phenanthrene). *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2016**, *16*, 1748–1751.

Ces dernières n'ont pas semblé influencer de manière importante l'efficacité de la réaction, les rendements obtenus dépendant principalement de la substitution du noyau chromone.

Par analogie avec l'étude publiée par Lan<sup>153</sup> et ses collaborateurs, aucune propriété de fluorescence n'a malheureusement été détectée pour ces composés, même en présence du groupement phénanthrène. La substitution des autres positions du noyau indolizine a donc vraisemblablement une influence.

- Augmentation de l'échelle

Cette méthodologie s'étant avérée être très simple à mettre en œuvre, il a été envisagé de la tester à plus grande échelle pour en démontrer l'utilité synthétique.

Celle-ci a été testée à partir des

partenaires réactionnels conduisant à l'indolizine **18v**, offrant de nombreux points de post-diversification. Ainsi 1,48 g de **18v** ont ainsi pu être obtenus à partir de 1,12 g de la chromone (soit une augmentation de l'échelle par plus de 20) et de 0,75 g de la propoargylamine, avec un très bon rendement de 82% (Schéma 78).

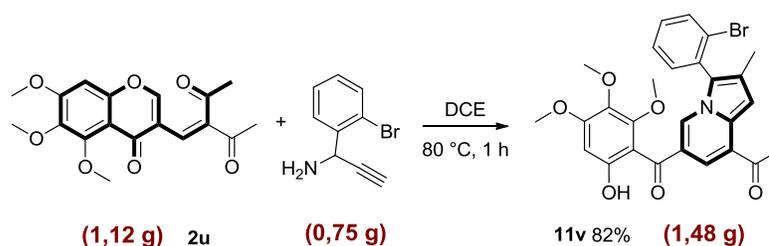


Schéma 78: Augmentation de l'échelle

Il est intéressant de noter que dans le cas d'une augmentation d'échelle encore plus importante, le DCE pourrait être remplacé par le toluène, permettant ainsi d'éliminer l'eau au fur et à mesure de sa formation par un montage de type Dean Stark.<sup>194</sup>

c. Vers l'accès à diverses indolizines polycycliques fusionnées

Finalement, il a également été envisagé d'utiliser ces indolizines comme précurseurs pour l'accès à diverses indolizines polycycliques fusionnées, de manière à valoriser la fonctionnalité de ces substrats en leur offrant de nouvelles perspectives en synthèse.

<sup>194</sup>Dean, E. W.; Stark, D. D. A Convenient Method for the Determination of Water in Petroleum and Other Organic Emulsions. *Ind. Eng. Chem.* **1920**, *12*, 486–490.

Dans cette perspective, un couplage de type Heck<sup>168</sup> a tout d'abord été envisagé à partir de l'indolizine **18v**, donnant accès au tétracycle fusionné **23v** avec un rendement de 66% (Schéma 79.a). De même, la O-arylation intramoléculaire a été réalisée par couplage oxydatif. Cette procédure mise au point lors d'une précédente étude, qui sera présentée au sein de la partie IV, a été appliquée à l'indolizine **1v**, conduisant au polyhétérocycle **24v** avec un rendement acceptable de 51% (Schéma 79.b). Enfin, dans le même esprit, le système cyclazine **25v** a été obtenu avec un rendement de 54%, par réaction entre **1v** et le diméthylacétylènediacarboxylate, sous conditions déhydrogénatives, en présence de Pd/C (Schéma 79.c).<sup>195</sup>

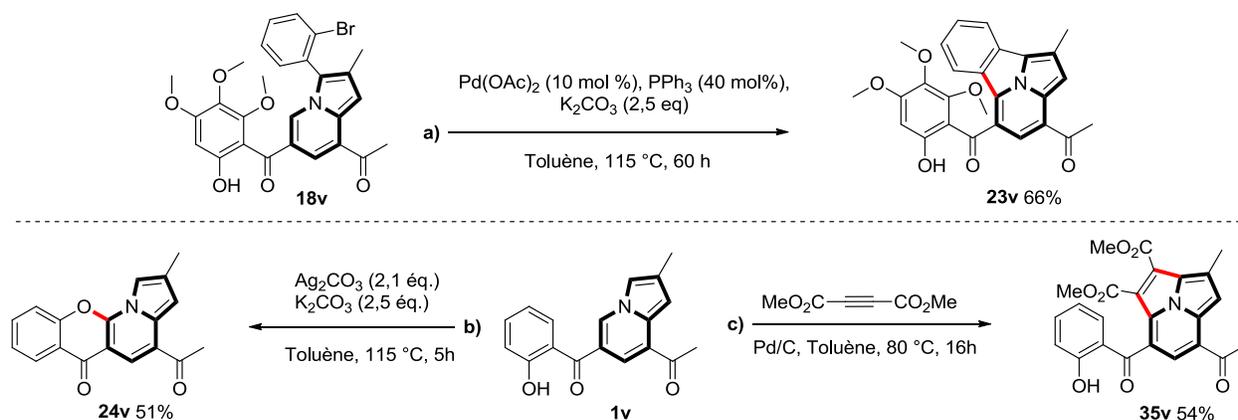


Schéma 79: Accès à diverses indolizines polycycliques fusionnées

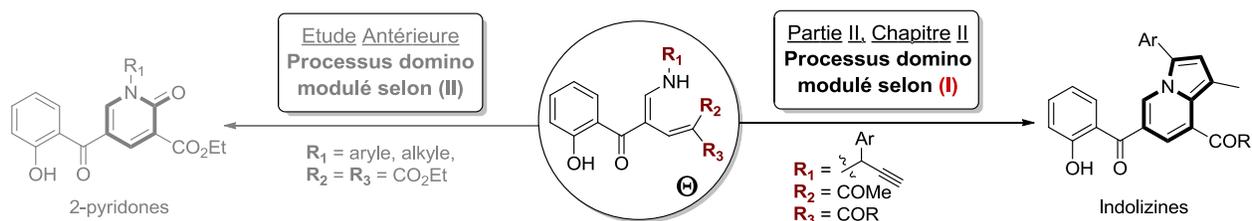
### 3. Conclusion du chapitre

En conclusion de ce chapitre, nous avons vu au sein d'un second exemple de processus domino qu'à partir du même intermédiaire clef **9**, il était possible d'initier une toute nouvelle séquence réactionnelle, toujours selon le point (I). Dans ce cas, la mise en réaction de diverses propargylamines avec des chromones accepteurs de Michael-1,6 possédant au moins une cétone énolisable, a permis l'accès direct aux indolizines (Schéma 80).

<sup>195</sup>Ohier, P.; Daïch, A.; Decroix, B. Pyrrolo[1,4]Diazepines, via Thermolysis of Carbonylazides, and Pyrrolo[1,4]Diazepines, via Thermolysis of Carbonylazides, and [3,2,2]Cyclazines, via Diels-Alder Reaction of [f]Indolizines, Annelated to [1]Benzothiophene. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13547–13556.

D'un point de vue synthétique, cette méthodologie (ayant fait l'objet d'une publication<sup>196</sup>) est tout à fait compétitive avec celles ayant été reportées dans la littérature dont certaines ont précédemment été présentées. Notamment, cette dernière possède de nombreux avantages notoires comme :

- ✓ l'absence de catalyse métallique et donc la simplicité de mise en œuvre,
- ✓ des temps de réaction courts (1 h),
- ✓ des conditions de température modérées (80 °C),
- ✓ l'accès à de bons rendements de manière générale,
- ✓ la possibilité d'avoir jusqu'à 4 points de diversification notamment grâce à l'excellent chimiosélectivité, et
- ✓ l'augmentation d'échelle efficace.



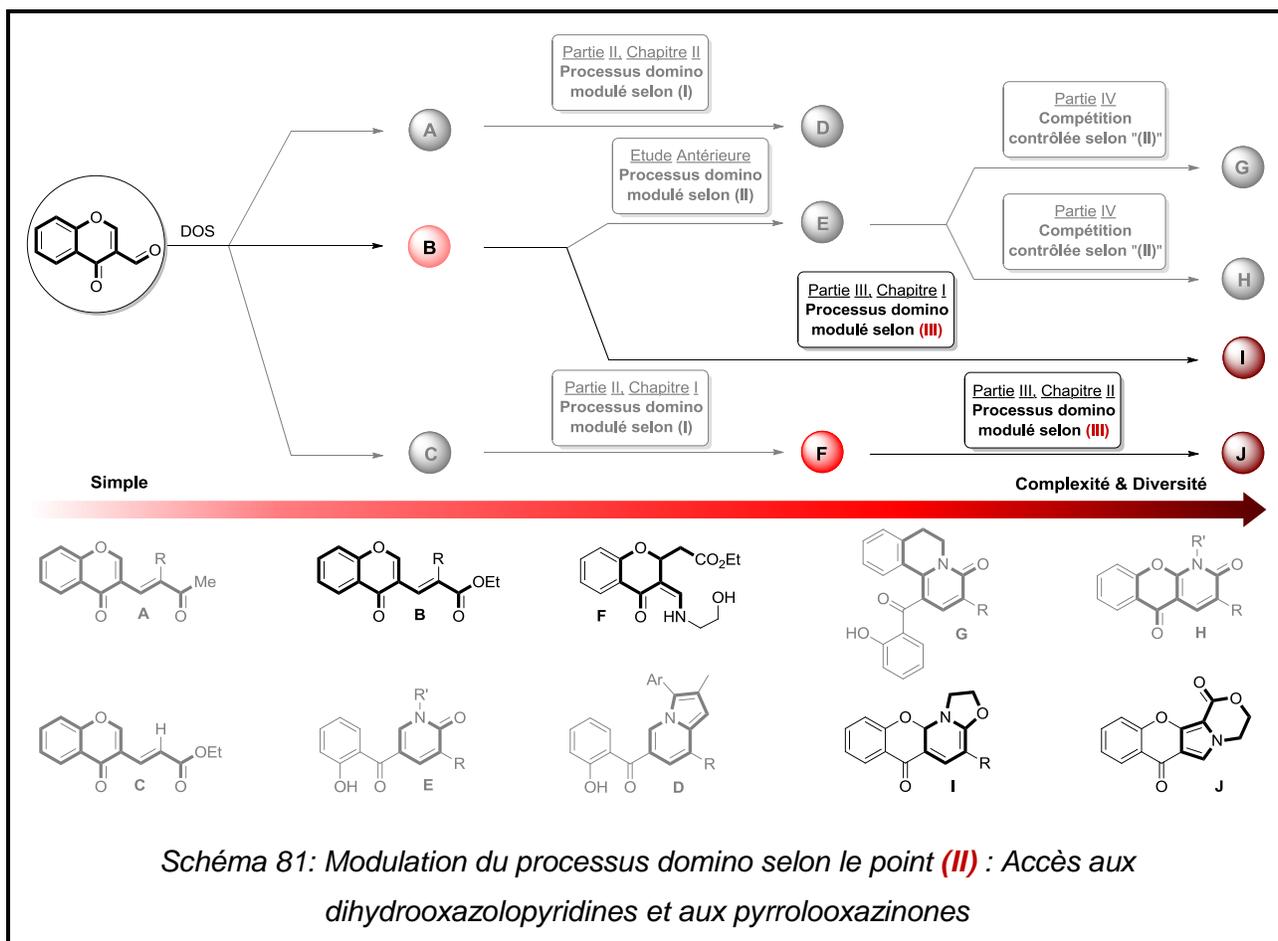
*Schéma 80: Modulation du processus domino selon (I) pour l'accès aux indolizines*

Pour conclure ces premiers travaux, nous avons vu par le biais de deux exemples de réactions tout le potentiel d'un processus domino à générer de la diversité structurale à partir de changements clefs au sein des partenaires réactionnels mis en jeu (selon le point (I)). A partir d'un intermédiaire  $\ominus$  commun, il a ainsi été possible de moduler le cours du processus domino initial vers la formation de deux nouveaux hétérocycles : les énaminochromanones et les indolizines. Ces derniers sont fertiles sur le plan applicatif d'une part puisque dotés d'un intérêt en chimie médicinale, et sur le plan synthétique d'autre part, comme nous l'avons vu pour l'indolizine, et comme nous allons le voir au sein de la partie suivant pour l'énaminochromanone.

Au sein de la prochaine partie, nous verrons, par le biais de deux autres exemples, comment il est possible de moduler de nouveau le cours d'un processus domino selon le point (III), cette fois-ci par introduction d'agents externes au sein du milieu réactionnel.

<sup>196</sup> Lepitre, T.; Le Biannic, R.; Othman, M.; Lawson, A. M.; Daïch, A. Metal-Free Cascade Approach toward Polysubstituted Indolizines from Chromone-Based Michael Acceptors. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1978–1981.

## PARTIE III : MODIFICATION DU PROCESSUS DOMINO PAR INCORPORATION D'AGENTS EXTERNES





# Chapitre I : Poursuite du processus domino par activation de Mitsunobu

## I. La réaction de Mitsunobu : un réel outil pour la chimie organique

### 1. Description de la réaction

#### a. Rappels historiques

La réaction de Mitsunobu, communément connue et reconnue en chimie organique, a pour la première fois été présentée par Oyo Mitsunobu en 1967.<sup>197</sup> Cette réaction fait intervenir trois entités (Schéma 82) :

- un nucléophile, classiquement un acide-carboxylique,
- un pro-nucléophile, classiquement un alcool primaire ou secondaire, et
- l'agent de Mitsunobu, ou zwitterion de Huisgen, généré à partir d'une phosphine tertiaire (par exemple la triphénylphosphine) et un diazocarboxylate (par exemple le diazocarboxylate de diéthyle)

Cette réaction permet entre autre la préparation d'esters par réaction entre l'alcool et l'acide carboxylique, avec inversion de configuration dans le cas d'alcools chiraux.

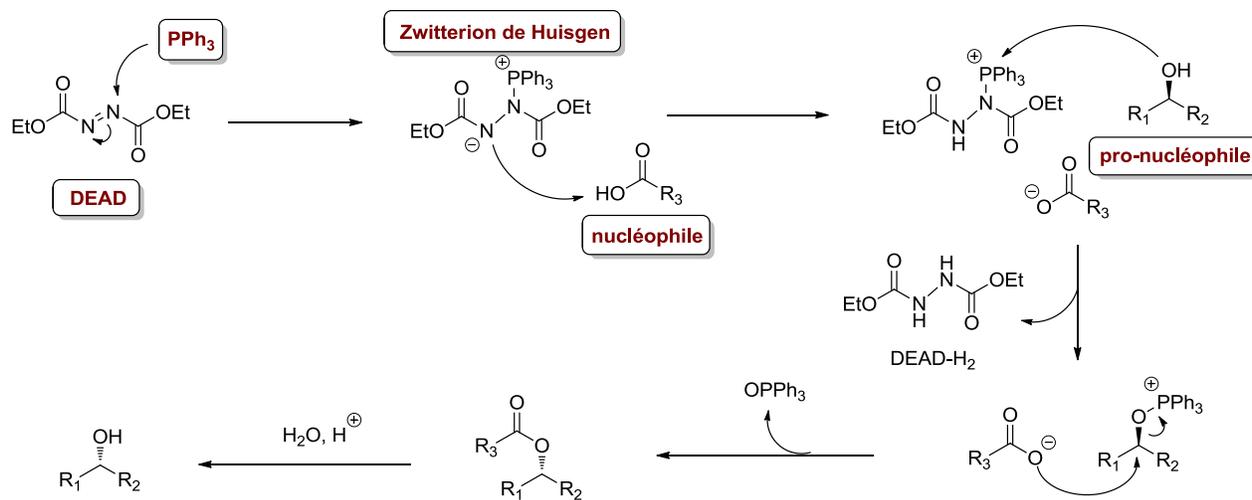


Schéma 82: Mécanisme de la réaction de Mitsunobu

<sup>197</sup> Mitsunobu, O.; Yamada, M. Preparation of Esters of Carboxylic and Phosphoric Acid via Quaternary Phosphonium Salts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.

D'un point de vue mécanistique,<sup>198</sup> l'agent de Mitsunobu permet dans un premier temps la déprotonation du nucléophile (composé le plus acide), celui-ci devant donc posséder un pKa généralement inférieur à 11, en fonction du diazocarboxylate utilisé. Le pro-nucléophile va dans un second temps réaliser une attaque nucléophile sur le phosphonium, générant le bon groupement partant en position alcool, ainsi que le DEAD réduit. Le carboxylate va finalement réaliser une substitution nucléophile (généralement de type SN<sub>2</sub>) sur le pro-nucléophile, avec inversion de configuration, générant ainsi l'ester désiré par départ de la triphénylphosphine oxyde.

Cette réaction peut également servir à inverser *in fine* la configuration d'un alcool, dans le cas où une étape d'hydrolyse supplémentaire est réalisée.

*b. Un champ d'application très large en chimie organique*

Depuis sa découverte, le caractère très versatile de la réaction de Mitsunobu lui a permis d'être largement utilisée en chimie organique.<sup>199</sup> Cette approche dédiée initialement à la création d'une liaison C-O, a vu son domaine d'application s'étendre par la suite à la construction de nouvelles liaisons C-N, C-S voire C-C (pour une revue intéressante sur la réaction de Mitsunobu voir la référence 199).

- Construction de liaisons C-N

Un exemple illustrant l'application de l'activation de Mitsunobu à la construction de liaisons C-N a été décrit par Green *et al.*<sup>200</sup> pour la synthèse d'acides aminés optiquement purs, à partir d' $\alpha$ -hydroxyesters asymétriques réagissant avec l'acide azoïque (Schéma 83). Traditionnellement, la synthèse d'acides aminés selon cette stratégie nécessitait au préalable l'introduction d'un groupement partant sur la fonction alcool (tosyle ou mésyle), permettant la substitution nucléophile par l'azoture de sodium. Ce dernier, ainsi que la fonction ester, étaient

---

<sup>198</sup>Ahn, C.; Correia, R.; DeShong, P. Mechanistic Study of the Mitsunobu Reaction. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1751–1753.

<sup>199</sup>Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651.

<sup>200</sup>Green, J. E.; Bender, D. M.; Jackson, S.; O'Donnell, M. J.; McCarthy, J. R. Mitsunobu Approach to the Synthesis of Optically Active  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Amino Acids. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 807–810.

finaleme nt réduits pour conduire aux acides aminés correspondants. Ces méthodologies amenaient cependant à des mauvais rendements ainsi qu'à de faibles excès énantiomériques.

L'activation de Mitsunobu a permis de palier à ces problèmes, induisant leur formation à température ambiante, avec de bons rendements (rendements globaux supérieurs à 62% pour trois étapes) et d'excellents excès énantiomériques (ee presque toujours supérieurs à 95%). Les très bons ee observés ici sont dû à l'inversion de configuration très souvent totale lors de l'étape de Mitsunobu.<sup>198</sup> Il est bon de noter que l'activation de Mitsunobu (ici par le biais du couple ADDP/PMe<sub>3</sub>) permet la génération du groupement partant *in situ* et ne requiert donc pas une étape de pré-activation.

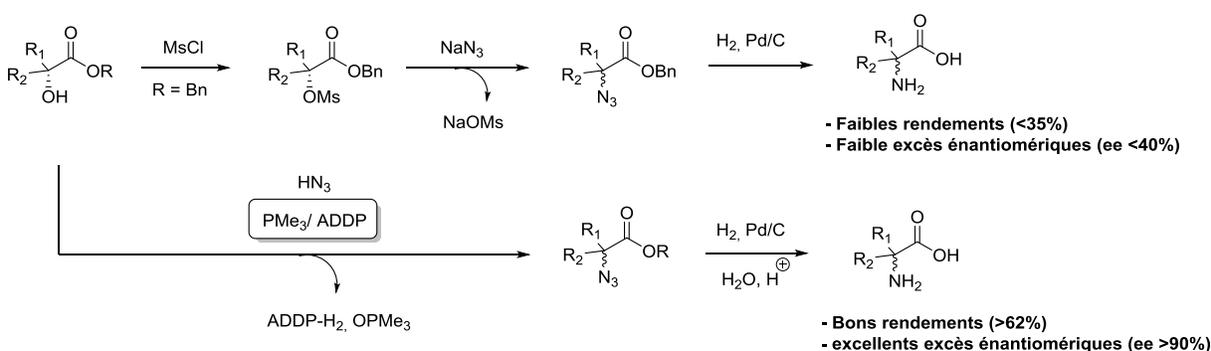


Schéma 83: Formation de liaisons C-N par activation de Mitsunobu, application à la préparation d'acides aminés optiquement purs.

Dans le même contexte, une méthodologie similaire à celle-ci avait été développée antérieurement par Yang et Romo,<sup>201</sup> pour la transformation efficace de  $\beta$ -lactones en  $\beta$ -lactames.

- Construction de liaisons C-S

Dans le cadre d'une étude visant à évaluer l'impact de divers analogues de l'adénosine sur l'hypotension, Knutsen et ses collaborateurs ont illustré en 1999 un exemple d'application de la réaction de Mitsunobu pour la création de liaisons C-S (Schéma 84).<sup>202</sup> Au sein de cette étude,

<sup>201</sup>Yang, H. W.; Romo, D. A Single-Pot, Mild Conversion of  $\beta$ -Lactones to  $\beta$ -Lactams. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7657–7660.

<sup>202</sup>Knutsen, L. J. S.; Lau, J.; Petersen, H.; Thomsen, C.; Weis, J. U.; Shalmi, M.; Judge, M. E.; Hansen, A. J.; Sheardown, M. J. *N*-Substituted Adenosines as Novel Neuroprotective A<sub>1</sub> Agonists with Diminished Hypotensive Effects. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3463–3477.

la réaction de Mitsunobu a permis le couplage entre le 2-mercaptobenzothiazole et un dérivé du 2-hydroxyéthylcarbamate, nécessaire à la préparation du dérivé de l'adénosine NNC-21-0136.

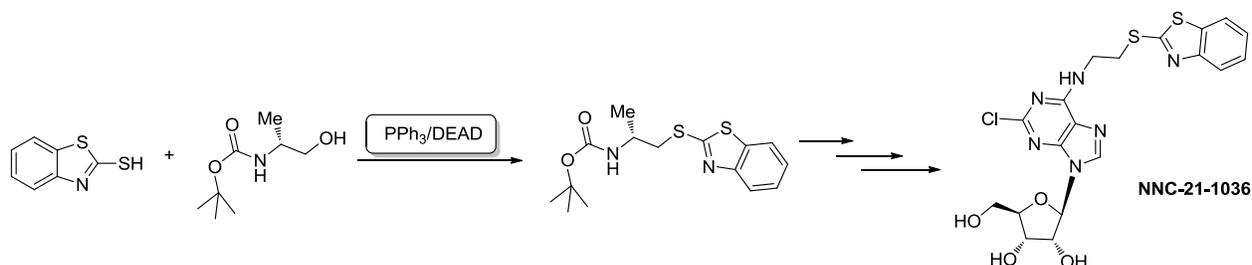


Schéma 84: Formation de liaisons C-S par activation de Mitsunobu, application à la préparation d'analogues de l'adénosine.

Dans cet exemple, le 2-mercaptobenzothiazole joue le rôle de nucléophile, la fonction thiol étant plus acide (pKa autour de 10) que la fonction alcool du 2-hydroxyéthylcarbamate (pKa généralement compris entre 16 et 18). Il est intéressant de mentionner que le composé NNC-21-0136 ainsi préparé s'est avéré être l'un des meilleurs agonistes du récepteur A<sub>1</sub> de l'adénosine, avec une bonne activité anti-hypotensive.

- Constructions de liaisons C-C

La réaction de Mitsunobu a également été étendue à la construction de liaisons C-C, plus difficile à réaliser. La limitation du panel de nucléophiles pouvant être utilisés réside dans leurs valeurs de pKa. En effet, ceux-ci devant être déprotonés par réaction acide/base avec le réactif de Huisgen, et de ce fait il est nécessaire qu'ils soient plus acides que ces derniers. Dans le cas des diazocarboxylates classiques tels que le DEAD ou le DIAD (Figure 21.a,b), ces valeurs doivent être inférieures à 11, ce qui constitue une limite à la formation de liaisons C-C. En effet, même dans le cas de dérivés de méthylène actifs (diacides, diesters voire dinitrile) pour lesquels le proton au centre des deux groupements électroattracteurs est relativement acide, les réactifs de Huisgen classiques ne sont pas assez basiques pour les déprotoner, et par conséquent la réaction de Mitsunobu ne peut avoir lieu. Ceci a conduit au développement de nouveaux agents de Mitsunobu,<sup>203</sup> notamment des diazocarboxamides, dont les réactifs de

<sup>203</sup> a) Tsunoda, T.; Kaku, H.; Itô, S. New Mitsunobu Reagents. *TCIMAIL*, **2004**, 123, 2–11. b) Fletcher, S. The Mitsunobu Reaction in the 21<sup>st</sup> Century. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 739–752.

Huisgen correspondant sont plus basiques, autorisant l'utilisation de nouveaux nucléophiles comme les méthylènes actifs (Figure 21.c-g).

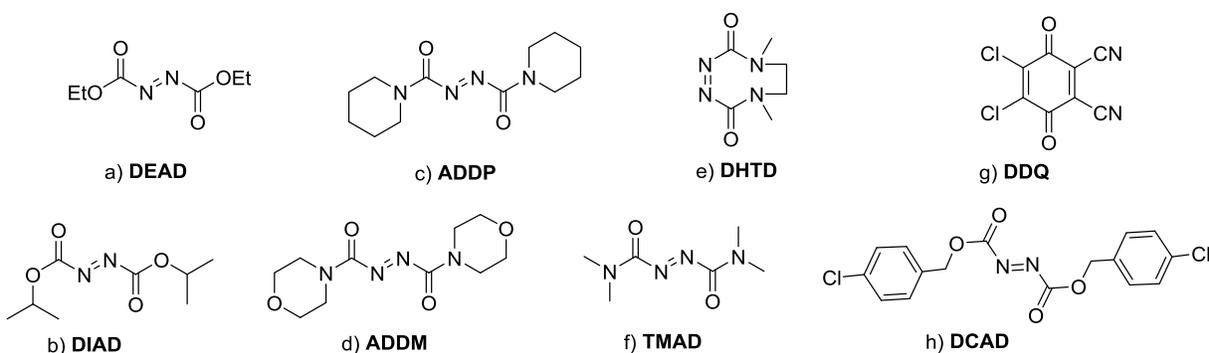


Figure 21: Agents de coupages développés pour l'activation de Mitsunobu

Les deux études recensées respectivement par Fletcher<sup>203b</sup> et Tsunoda<sup>203a</sup> mettent bien en avant l'impact de ces nouveaux agents pour la construction de liaisons C-C, comme illustré au sein du tableau 2. Ici, la formation de la liaison C-C entre l'alcool benzylique et le diethyl 2,4-dioxopentanedioate est notamment rendu possible avec le système DHTD-PBu<sub>3</sub>, alors que le système classique DEAD-PPh<sub>3</sub> n'a conduit qu'à une conversion de 2% en 24 h de temps.

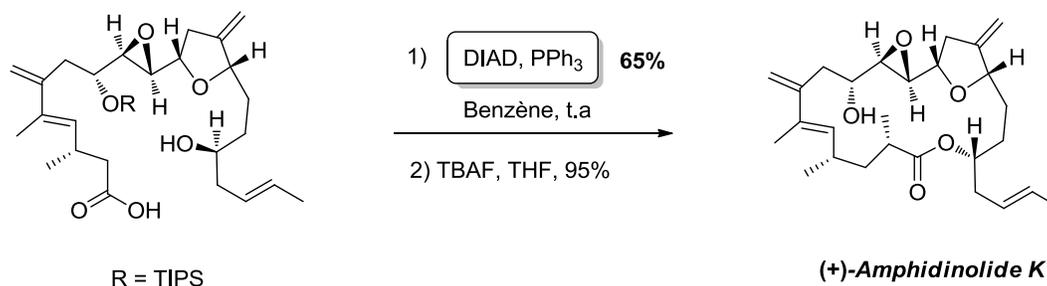
DEAD-PPh <sub>3</sub>	ADDP-PBu <sub>3</sub>	TMAD-PBu <sub>3</sub>	DHTD-PBu <sub>3</sub>
2%	56%	66%	75%

Table 2: Comparaison des systèmes de Mitsunobu pour la formation de liaisons C-C

### c. Utilisation de la réaction Mitsunobu en synthèse totale

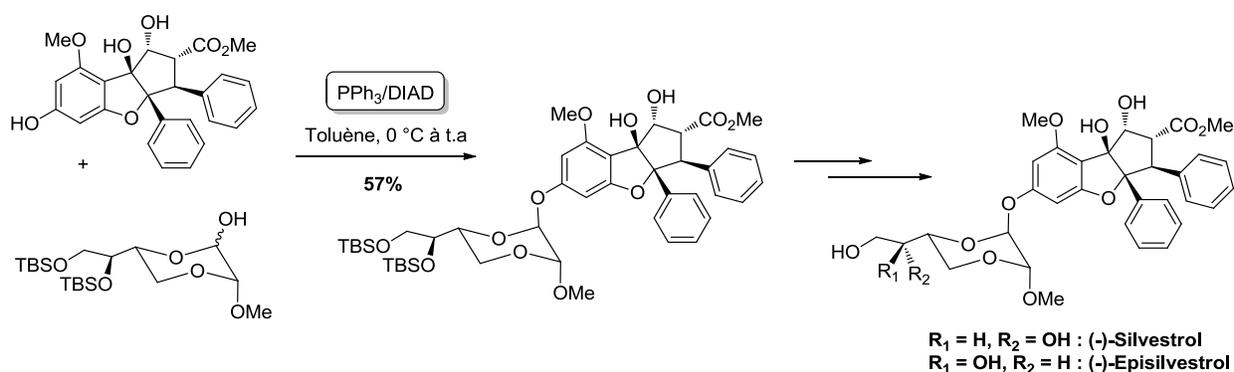
La réaction de Mitsunobu a été utilisée de façon extensive au sein de synthèses totales, et en constitue souvent l'étape clef.

Deux revues écrites par Mitsunobu<sup>204</sup> lui-même et par Swamy<sup>199</sup> relatent de nombreux exemples dans ce contexte. L'activation de Mitsunobu est notamment retrouvée au sein d'étapes de macrolactonisations, comme reporté par Williams et Meyer pour la synthèse totale du produit naturel (+)-*Amphidinolide K* (Schéma 85). En avant dernière étape de cette synthèse, la réaction de Mitsunobu a permis la formation du macrocycle à 19 atomes, à température ambiante et avec un rendement de 65%.



*Schéma 85: Implication de la réaction de Mitsunobu dans l'étape de macrolactonisation conduisant à l'Amphidinolide K*

Un autre exemple de synthèse totale au sein de laquelle la réaction de Mitsunobu a joué un rôle important est celle du (-)-Episilvestrol et du (-)-Silvestrol décrite par Rizzacasa *et coll.* en 2007 (Schéma 86).<sup>205</sup>



*Schéma 86: Implication de la réaction de Mitsunobu dans l'étape d'assemblage des motifs structuraux composant le (-)-Silvestrol et le (-)-Episilvestrol*

<sup>204</sup>Mitsunobu, O. The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products. *Synthesis* **1971**, 1–28.

<sup>205</sup>El Sous, M.; Khoo, M. L.; Holloway, G.; Owen, D.; Scammells, P. J.; Rizzacasa, M. A. Total Synthesis of (-)-Episilvestrol and (-)-Silvestrol. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7835–7838.

En effet, cette dernière permet l'assemblage final des deux motifs structuraux communs à ces deux PMs naturelles. Bien que le rendement soit ici peu élevé (57% basé sur la récupération d'un des deux blocs réactionnels), la réaction de Mitsunobu permet d'obtenir une bonne sélectivité envers le diastéréoisomère axial désiré dans un ratio 6:1.

## 2. Place tenue par la réaction de Mitsunobu dans la chimie organique moderne

### a. Les réactions fondamentales au sein de réactions Domino et RMC

Comme il a été précédemment mentionné au sein de l'introduction, la chimie organique du début du XXI<sup>ème</sup> siècle a été marquée par l'émergence d'un très grand nombre d'exemples de processus dominos (ou réactions cascades) et de RMCs, pour l'accès rapide à une certaine complexité architecturale.

Les réactions fondamentales (celles portant le nom de leur inventeur dû à leur notoriété) ont trouvé une place privilégiée au sein de ces nouvelles approches constituant la chimie organique moderne (Figure 22).



Figure 22: Réactions fondamentales au sein de processus domino

En effet un bon nombre d'entre elles sont très fréquemment impliquées dans de tels procédés, voir combinées les unes aux autres.<sup>206</sup> Parmi elles, l'addition de Michael,<sup>207</sup> la

<sup>206</sup> a) Couty, S.; Liégault, B.; Meyer, C.; Cossy, J. Heck–Suzuki–Miyaura Domino Reactions Involving Ynamides. An Efficient Access to 3-(Arylmethylene)isoindolinones. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2511–2514. b) Hayashi, Y.; Toyoshima, M.; Gotoh, H.; Ishikawa, H. Diphenylprolinol Silyl Ether Catalysis in an Asymmetric Formal Carbo [3+3] Cycloaddition Reaction via a Domino Michael/Knoevenagel Condensation. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 45–48. c) Appel, B.; Rotzoll, S.; Kranich, R.; Reinke, H.; Langer, P. Domino Michael/Retro-Michael/Mukaiyama-Aldol Reactions of 1,3-Bis-Silyl Enol Ethers with 3-Acyl- and 3-Formylbenzopyrylium Triflates–Synthesis of Functionalised 2,4'-Dihydroxybenzophenones. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 3638–3644.

condensation de Knoevenagel,<sup>208</sup> la réaction de Mannich,<sup>209</sup> le réarrangement de Claisen<sup>210</sup> ou encore la réaction de Diels-Alder<sup>211</sup> sont omniprésentes (Figure 22). De même, les réactions fondamentales de couplages métalliques tels que le couplage de Heck ou la métathèse sont également retrouvées au sein d'un très grand nombre de tels procédés.

Pourtant, certaines réactions de renommée, dont la réaction de Mitsunobu, restent sous-exploitées au sein de ces nouvelles approches de la chimie organique moderne, malgré leur grande utilité synthétique.

### b. Séquences réactionnelles induites par l'activation de Mitsunobu

La réaction de Mitsunobu, dont la réputation n'est plus à faire, a tout le potentiel d'induire des changements de réactivité clefs au sein de processus dominos, permettant de générer d'intéressantes séquences réactionnelles. Seuls deux exemples importants sont retrouvés dans la littérature dans ce contexte.

En 1996, Boger *et al.* ont utilisé l'activation de Mitsunobu pour induire une réaction de cyclopropanation selon une séquence réactionnelle intramoléculaire très intéressante. Celle-ci constitue l'étape clef de la synthèse totale de la (+)-*Duocarmycine A* (Schéma 87).

<sup>207</sup> a) Paulsen, H.; Antons, S.; Brandes, A.; Löggers, M.; Müller, S. N.; Naab, P.; Schmeck, C.; Schneider, S.; Stoltefuss, J. Stereoselective Mukaiyama-Michael/Michael/Aldol Domino Cyclization as the Key Step in the Synthesis of Pentasubstituted Arenes: An Efficient Access to Highly Active Inhibitors of Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP). *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3373–3375. b) Giorgi, G.; Miranda, S.; López-Alvarado, P.; Avendaño, C.; Rodriguez, J.; Menéndez, J. C. Unique Michael Addition-Initiated Domino Reaction for the Stereoselective Synthesis of Functionalized Macrolactones from  $\alpha$ -Nitroketones in Water. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2197–2200. c) Zhang, F.-L.; Xu, A.-W.; Gong, Y.-F.; Wei, M.-H.; Yang, X.-L. Asymmetric Organocatalytic Four-Component Quadruple Domino Reaction Initiated by Oxa-Michael Addition of Alcohols to Acrolein. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6815–6818.

<sup>208</sup> a) Jung, E. J.; Park, B. H.; Lee, Y. R. Environmentally Benign, One-Pot Synthesis of Pyrans by Domino Knoevenagel/6 $\pi$ -Electrocyclization in Water and Application to Natural Products. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2003. b) Kim, M.; Jung, Y.; Kim, I. Domino Knoevenagel Condensation/Intramolecular Aldol Cyclization Route to Diverse Indolizines with Densely Functionalized Pyridine Units. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10395–10404.

<sup>209</sup> a) Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T.; McClure, M. S.; Wang, Q. Tandem Pummerer/Mannich Cyclization Cascade of  $\alpha$ -Sulfinylamides as a Method To Prepare Aza-Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5928–5937. b) Li, H.; Zhao, J.; Zeng, L.; Hu, W. Organocatalytic Asymmetric Domino Aza-Michael–Mannich Reaction: Synthesis of Tetrahydroimidazopyrimidine Derivatives. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8064–8069.

<sup>210</sup> a) Nordmann, G.; Buchwald, S. L. A Domino Copper-Catalyzed C–O Coupling–Claisen Rearrangement Process. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4978–4979. b) Ishikawa, T.; Kudo, K.; Kuroyabu, K.; Uchida, S.; Kudoh, T.; Saito, S. Domino Double Michael–Claisen Cyclizations: A Powerful General Tool for Introducing Quaternary Stereocenters at C(4) of Cyclohexane-1,3-Diones and Total Synthesis of Diverse Families of Sterically Congested Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7498–7508.

<sup>211</sup> a) Knoke, M.; de Meijere, A. Domino Heck–Diels–Alder Reactions of Differently Substituted Cyclopropylallenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2259–2268. b) Jiménez-Alonso, S.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, Á. G.; Zárata, R.; López, M. Double Domino Knoevenagel Hetero Diels–Alder Strategy towards Bis-Pyrano-1,4-Benzoquinones. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3066–3074.

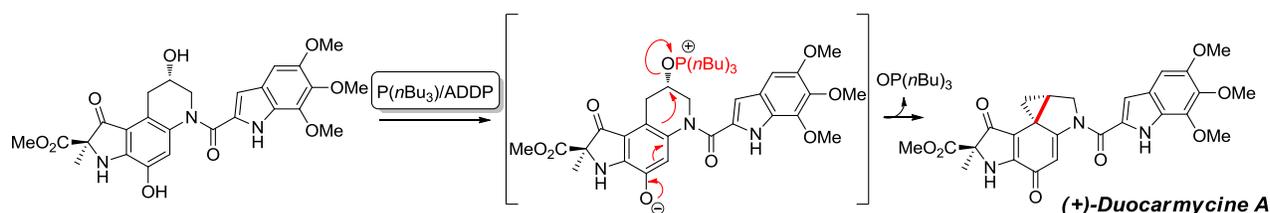


Schéma 87: Séquence réactionnelle de cyclopropanation induite par activation de Mitsunobu

Dans le même esprit, Takeya et ses collaborateurs ont plus récemment proposé un intéressant réarrangement intramoléculaire sous activation de Mitsunobu. Cette dernière a permis dans ce cas la transformation efficace de 7,14-dihydroxy-*ent*-kaurene en *ent*-Abietanes, évaluées ici pour leurs propriétés cytotoxiques contre des cellules leucémiques (Schéma 88).

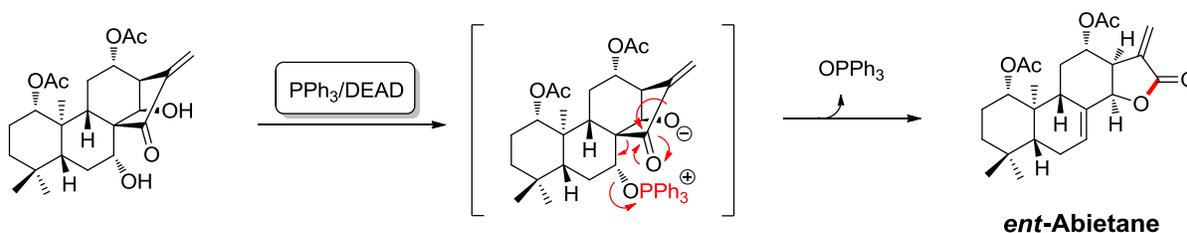


Schéma 88: Réarrangement intramoléculaire induit par activation de Mitsunobu

Ces deux exemples montrent bien que dans le cas d'un enchaînement réactionnel approprié au sein d'une PM même complexe, les agents de Mitsunobu ont le potentiel d'induire des changements de réactivité majeurs. Ils induisent ainsi des séquences réactionnelles qui auraient tout à fait leur place au sien de processus domino.

### c. Exemples de processus domino et de RMC impliquant l'activation de Mitsunobu

A notre connaissance, il existe cependant très peu d'exemples de processus domino ou de RMC au sein de la littérature qui tirent profit de la réaction de Mitsunobu.

Le premier exemple a été reporté par Goti *et al.* pour la synthèse de la (-)-*Rosmarinécine*.<sup>212</sup> La préparation du précurseur tricyclique fusionné de cet alcaloïde a été

<sup>212</sup>Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Cordero, F. M.; Brandi, A. Total Synthesis of (-)-Rosmarinecine by Intramolecular Cycloaddition of (S)-Malic Acid Derived Pyrroline N-Oxide. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1367–1369.

réalisée selon un processus domino Mitsunobu/cycloaddition (Schéma 89). Ce procédé a permis la formation de trois liaisons avec un rendement de 70% ainsi que la génération et de 3 centres asymétriques de manière parfaitement stéréocontrôlée.

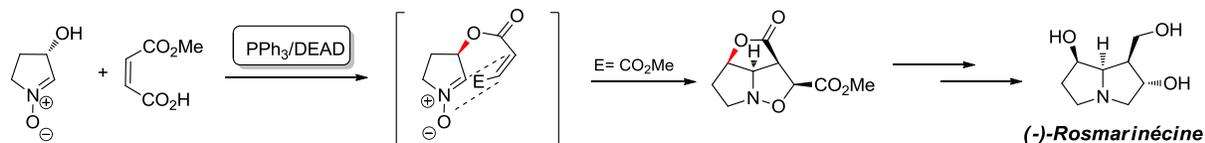


Schéma 89: Premier exemple de la réaction de Mitsunobu impliquée dans un processus domino

Une seconde cascade réactionnelle initiée par une double activation de Mitsunobu a été reporté en 2013 par Ganesan *et al.* pour la préparation d'aminocyclitols (Schéma 90).<sup>213</sup>

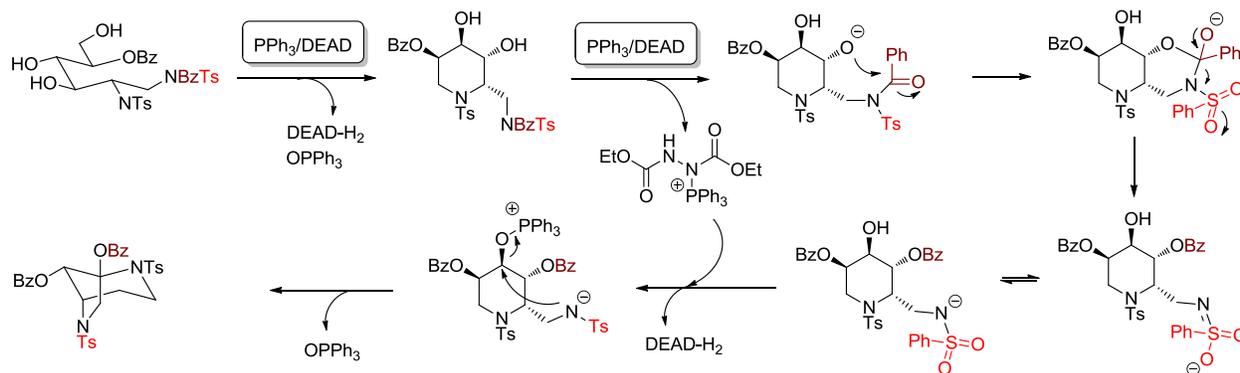


Schéma 90: Second exemple de la réaction de Mitsunobu impliquée dans un processus domino

Dans cet exemple, la présence de groupements protecteurs benzoyle (Bz) et tosyle (Ts) a enclenché la poursuite du processus domino. Durant celui-ci, la migration du groupement protecteur benzoyle porté par l'amine vers la fonction alcool est suivie d'une seconde cyclisation intramoléculaire (Schéma 90). Il est à noter dans cet exemple que la seconde activation de Mitsunobu est réalisée en deux temps, la génération du second groupement partant  $\text{OPPh}_3^+$  permettant la *N*-cyclisation, ne se faisant qu'en avant dernière étape de la séquence. Quelques autres exemples faisant intervenir deux activations de Mitsunobu consécutives ont également

<sup>213</sup>Ganesan, M.; Salunke, R. V.; Singh, N.; Ramesh, N. G. Protecting Group Directed Diversity during Mitsunobu Cyclization of a Carbohydrate Derived Diamino Triol. Synthesis of Novel Bridged Bicyclic and Six-Membered Iminocyclitols. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 599–611.

été illustrés dans la littérature mais ne seront pas détaillés ici puisqu'il s'agissait uniquement de réactions de Mitsunobu successives.<sup>214</sup>

Le seul exemple de la réaction de Mitsunobu impliquée dans une RMC a été reporté en 2009 par Berrée et ses collaborateurs pour l'accès à divers énammides et à des benzoates, avec d'excellents excès diastéréoisomériques (ed) (Schéma 91).<sup>215</sup> Dans cette séquence, l'intermédiaire réactionnel issu de la réaction de Mitsunobu adopte une configuration *Z-anti*, permettant de limiter les répulsions stériques entre les deux groupements  $R_1$  et  $R_2$ .

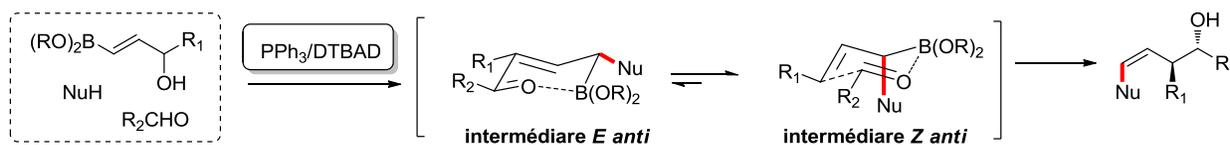


Schéma 91: Unique exemple de la réaction de Mitsunobu impliqué dans une RMC

### 3. Objectifs de notre travail

L'objectif de notre travail a été d'exploiter le caractère accepteur de Michael-1,6 caché du noyau 2-pyridonique obtenu selon le processus domino classique, pour accéder à de nouvelles structures polycycliques (Schéma 92).

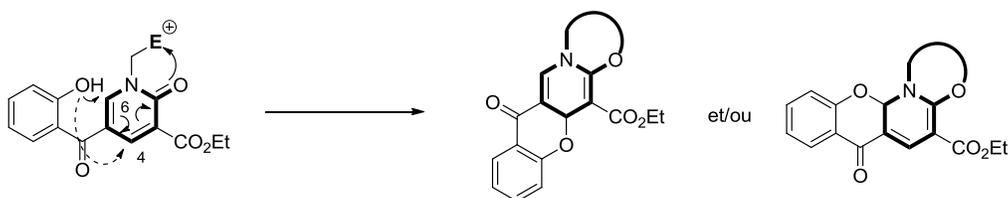


Schéma 92: Valorisation des 2-pyridones comme intermédiaires réactionnels pour la synthèse de polycycles fusionnés

<sup>214</sup> a) Zong, K.; Bert Groenendaal, L.; Reynolds, J. R. A New and Efficient Synthetic Route toward 3,4-Alkylenedioxyppyrole (XDOP) Derivatives via Mitsunobu Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3521–3523. b) Whiting, E.; Lanning, M. E.; Scheenstra, J. A.; Fletcher, S. Chromatography-Free Entry to Substituted Salicylonitriles: Mitsunobu-Triggered Domino Reactions of Salicylaldoximes. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1229–1234. c) Yan, Y.; Zhong, Q.; Zhao, N.; Liu, G. First Cascade Mitsunobu Reactions for the Synthesis of 2-Benzoxazole-*N*-Phenyl and 2-Benzimidazole-*N*-Phenyl Derivatives. *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 157–162.

<sup>215</sup> Berrée, F.; Gernigon, N.; Hercouet, A.; Lin, C. H.; Carboni, B.  $S_N2'$  Boron-Mediated Mitsunobu Reactions - A New One-Pot Three-Component Synthesis of Substituted Enamides and Enol Benzoates. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 329–333.

Pour ce faire, il a été envisagé de recourir à des amines primaires portant un groupement électrophile ou bien un groupement partant, de manière à activer à distance le caractère électrophile des positions 4 et 6 du noyau pyridone, et ainsi favoriser l'addition d'oxa-Michael du phénol(ate).

Nous verrons ici comment il a été possible de trouver des conditions de cyclisation compatibles avec la synthèse du noyau 2-pyridonique en partant des accepteurs de Michael-1,6 en série chromone. L'objectif a consisté à les insérer au sein du processus domino pour en moduler le cours selon les points (II) ou (III) discuté antérieurement (Partie I, Chapitre II).

## II. Accès aux dihydrooxazolopyridines tétracycliques fusionnées par activation de Mitsunobu

### 1. *Etude préliminaire des 2-pyridones propargyliques*

Initialement, ce travail a porté sur les 2-pyridones propargyliques. En effet il a été envisagé dans un premier temps de tirer profil du caractère électrophile des liaisons triples activées par un acide de Lewis si nécessaire, de manière à déclencher la séquence réactionnelle cyclisante désirée (Schéma 93).

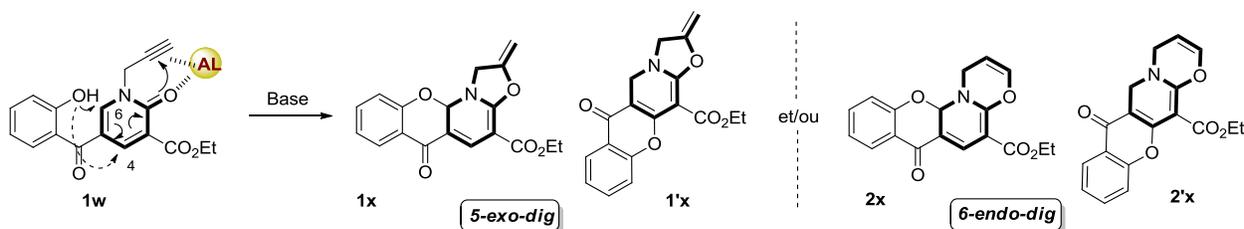
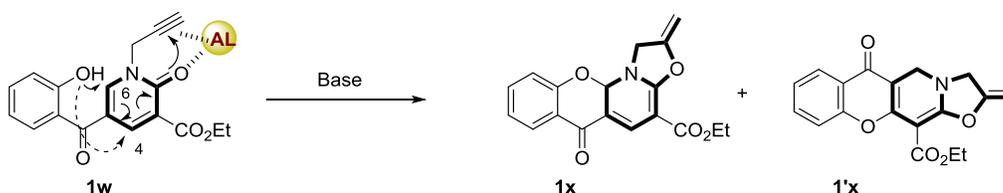


Schéma 93: Valorisation de la 2-pyridone propargyliques comme intermédiaire réactionnel pour la synthèse de polycycles fusionnés

Comme illustré au sein du Schéma 93, la formation de quatre produits peut être envisagée. Ces derniers peuvent provenir de la combinaison de l'addition d'oxa-Michael du

phénolate en position 4 ou 6 du noyau 2-pyridonique, et de la seconde cyclisation pouvant être réalisée de façon *5-exo-dig* ou *6-endo-dig*.<sup>216</sup>

Différentes conditions réactionnelles ont été testées (base, acide de Lewis, catalyseurs, température) à partir du substrat **1w**. Les principaux résultats enregistrés sont présentés au sein du tableau 3 ci-dessous.



Entrée	Acide de Lewis	Base	Solvant	T (°C)	Conversion	Ratio <sup>a</sup> ( <b>1x:1'x</b> )
1	-	NEt <sub>3</sub>	PhMe	80	< 5	100:0
2	-	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	80	41	79:21
3	-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	80	>95 <sup>b</sup>	66:33
4	-	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PhMe	80	66	61:39
5	Bi(OTf) <sub>3</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PhMe	80	20	80:20
6	Sc(OTf) <sub>3</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PhMe	80	75	66:33
7	AgOAc	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PhMe	80	>95	61:39
8	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PhMe	80	100 <sup>b</sup>	-
9	PdCl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PhMe	80	100	65:35
10	PdBr <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PhMe	80	100	70:30
11	AuCl	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PhMe	80	94	58:42
12	AuPPh <sub>3</sub> Cl	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PhMe	80	87	63:37
13	PdBr <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DMF	80	100 <sup>b</sup>	-
14	PdBr <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	80	100 <sup>b</sup>	-
15	PdBr <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DCE	80	100	69:31
16	PdBr <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DCE	60	76	78:22

<sup>a</sup>Déterminé par RMN<sup>1</sup>H. <sup>b</sup>Décomposition importante observée.

Table 3: Test des conditions réactionnelles

Dans un premier temps, il est intéressant de noter que seuls les produits issus de la cyclisation *5-exo-dig* ont été observés, ce qui est en accord avec l'étude reportée par

<sup>216</sup>Alabugin, I. V.; Gilmore, K.; Manoharan, M. Rules for Anionic and Radical Ring Closure of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608–12623.

Alabugin<sup>216</sup> *et al.* revisitant par la même occasion les règles de Baldwin. D'un autre côté, l'attaque du phénol s'est quant à elle révélée être non régiosélective puisque les deux régioisomères **1x** et **1'x** ont tous deux été constamment retrouvés au sein du milieu réactionnel lors des différents essais réalisés.

De manière intéressante, la présence d'un acide de Lewis ne s'est pas avérée être nécessaire dans un premier temps puisque la cascade réactionnelle désirée a bien été observée dans de simples conditions basiques (Tableau 3, Entrées 1-4). Néanmoins, dans ces conditions, **1x** et **1'x** ont été obtenus au sein de mélanges complexes inséparables.  $K_3PO_4$  ayant conduit au résultat le plus encourageant (en termes de propreté du milieu réactionnel), celui-ci a donc été conservé pour la suite de l'étude. La conversion n'étant cependant que de 66% au bout de 24 h dans ce cas, divers acides de Lewis  $\pi$  chélatants et  $\sigma/\pi$  chélatants (Figure 23)<sup>217</sup> ont été testés par la suite de manière à augmenter la réactivité de la liaison triple et donc d'exacerber à distance le caractère électrophile des deux positions d'attaque du phénolate.

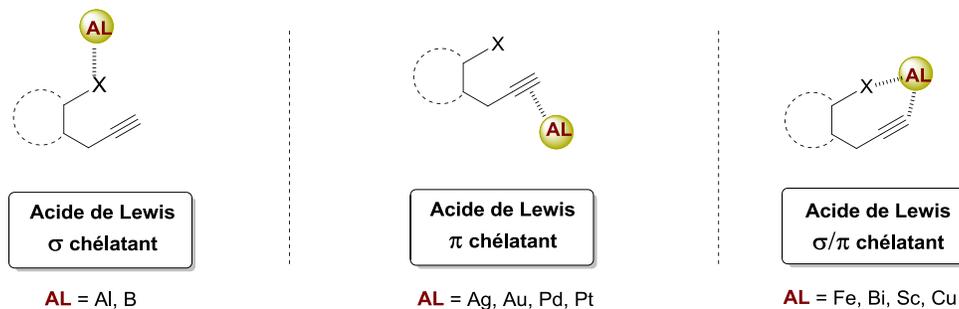


Figure 23: Mode d'activation par les différents types d'acides de Lewis (AL)

L'utilisation des acides de Lewis favoriserait un travail dans des conditions plus douces, ce qui pourrait notamment permettre de mieux contrôler la régiosélectivité de la séquence réactionnelle envisagée.

Les acides de Lewis  $\sigma/\pi$  chélatants se sont avérés peu efficaces certainement du fait de la présence de nombreux sites oxygénés au sein du substrat **1x**, empêchant la chélation sélective espérée (Entrées 5 et 6). Les acides de Lewis  $\pi$  chélatants (Entrée 7 à 12) se sont quant à eux avérés être plus intéressants pour activer la séquence réactionnelle, avec l'obtention de conversions totales. Malheureusement, aucun de ces acides de Lewis n'a permis

<sup>217</sup> Komeyama, K.; Takahashi, K.; Takaki, K. Bismuth-Catalyzed Intramolecular Carbo-Oxycarbonylation of 3-Alkynyl Esters. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5119–5122.

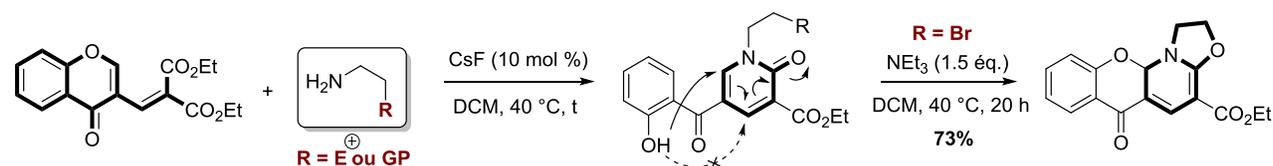
de diminuer de façon nette la complexité des mélanges réactionnels, empêchant l'obtention de rendements corrects pour les deux régioisomères. De plus, la sélectivité envers ces derniers n'a également pas pu être améliorée de manière significative.

Finalement, la modification aussi bien du solvant (entrées 13 à 15) que de la température (entrée 16) n'a pas apporté de nettes améliorations. Le screening a donc été arrêté à ce stade pour envisager d'autres approches alternatives.

## 2. Séquence réactionnelle déclenchée par activation de Mitsunobu

### a. Choix du groupement électrophile

Le recours à des groupements électrophiles autres que le groupement propargylique ainsi qu'à divers groupements partants, a été envisagé par la suite (Tableau 4). La plupart d'entre eux n'ont cependant pas donnés de résultats satisfaisants, soit en terme de réactivité, soit se sont avérés être très difficiles d'accès.



Amines envisagées					
Résultats	Réactivité non satisfaisante	Synthèse impossible	Problèmes liés à la solubilité	Réactivité non satisfaisante	- GP = OMs, OTs, synthèse difficile - GP = Br, séquence réalisable

Table 4: Test de divers électrophiles ou groupements partants pour la réalisation de la séquence réactionnelle

Le chlorure d'acyle issu de la glycine par exemple, s'est avéré impossible à obtenir du fait de l'insolubilité de l'acide aminé correspondant dans des solvants autres que l'éthanol ou le méthanol. De ce fait, seul l'amino-ester a été obtenu dans ce cas, même en conditions très douces. Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation des acides aminés, malgré la plus faible électrophilie de leur groupement carbonyle. Cependant, la synthèse de la 2-pyridone s'est

avérée être problématique dans ce cas (rendements obtenus faibles, purification du produit final très difficile).

Les amino-esters encore moins réactifs ont conduit à l'obtention de la 2-pyridone correspondante de manière efficace (rendement de 95% en 3 h), mais il ne s'est pas avéré suffisamment réactif puisque la séquence réactionnelle désirée n'a pas été observée.

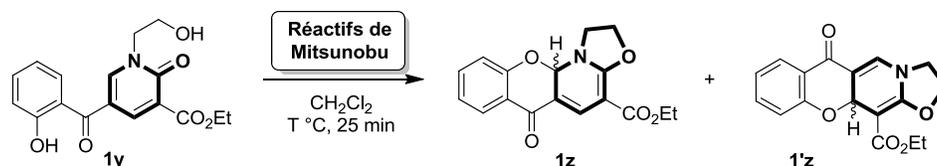
Enfin, la synthèse d'amines possédant un groupement partant en position hydroxyle à partir d'amino-alcools n'a également pas abouti (mélanges complexes observés).

Seul le brome en tant que groupement partant (amine commercialement disponible) a permis la réalisation de la séquence désirée de façon très satisfaisante puisque cette dernière s'est déroulée de manière parfaitement régiosélective en position C<sub>6</sub> de la 2-pyridone. En présence uniquement de base (ici NEt<sub>3</sub>) et à 40 °C, la réaction a en effet conduit au composé désiré en 20 h de temps, avec un rendement convenable de 73%. Malheureusement, cette approche possède un désavantage majeur qui constitue un important frein à son utilisation. En effet, cette approche n'est pas satisfaisante en termes de flexibilité de diversification, puisque les dérivés amino-halogénés sont très peu disponibles dans le commerce et sont très difficilement synthétisables.

#### *b. Vers l'activation de Mitsunobu*

Dans une dernière approche, il a été envisagé qu'une activation de type Mitsunobu pourrait s'avérer être une solution très intéressante et originale d'un point de vue méthodologique. Cette dernière permettrait en effet la déprotonation du phénol (pKa environ de 10) et la génération *in-situ* d'un bon groupement partant au niveau de l'amine, dans le cas du recours à des amino-alcools. De plus, cette méthodologie offrirait cette fois-ci une très bonne flexibilité en terme de diversification puisqu'une large gamme d'amino-alcools sont disponibles commercialement et sont très faciles d'accès par simple réduction d'acides aminés.

La séquence réactionnelle générée par l'activation de Mitsunobu a donc été étudiée à partir du substrat modèle **1y** (Tableau 5).



Entrée	Réactifs de Mitsunobu (1.6 eq.)	PR <sub>3</sub> (1.6 éq.)	T (°C)	Conversion <sup>a</sup> / Rdt (%) <sup>b</sup>	Ratios (1z:1'z)
1 <sup>c</sup>	DEAD	PPh <sub>3</sub>	t.a	79 (0) <sup>d</sup>	1:0
2	DEAD	PPh <sub>3</sub>	t.a	100 (0) <sup>d</sup>	1:0
3 <sup>e</sup>	ADDM	P(n-Bu) <sub>3</sub>	t.a	100 (86)	1:0
4	ADDM	P(n-Bu) <sub>3</sub>	40	100 (88)	1:0
5 <sup>f</sup>	DDQ	P(n-Bu) <sub>3</sub>	40	0	-
<b>6</b>	<b>ADDP</b>	<b>P(n-Bu)<sub>3</sub></b>	<b>40</b>	<b>100 (92)</b>	<b>1:0</b>
7	DCAD	P(n-Bu) <sub>3</sub>	40	100 (91)	1:0
8 <sup>f</sup>	ADDP	P(OEt) <sub>3</sub>	40	0	-
9 <sup>f</sup>	ADDP	P(cy) <sub>3</sub>	40	0	-
10 <sup>f</sup>	ADDP	P( <i>p</i> -mPh) <sub>3</sub> <sup>g</sup>	40	0	-
11 <sup>h</sup>	-	-	40	0	-

<sup>a</sup>Déterminé par NMR<sup>1</sup>H. <sup>b</sup>Rendement isolé. <sup>c</sup>Réaction effectuée en présence de 1,3 éq. de chaque réactif de Mitsunobu pendant 1 h. <sup>d</sup>11a non séparable des sous-produits issus de la réaction de Mitsunobu. <sup>e</sup>La réaction est apparue être non reproductible. <sup>f</sup>Réaction laissée tourner pendant 1 h. <sup>g</sup>Tris(4-methoxyphényl)phosphine. <sup>h</sup>Réaction effectuée en présence de 1,1 éq. de NEt<sub>3</sub>.

Table 5: Screening des conditions pour l'activation de Mitsunobu

Le système usuel de la réaction de Mitsunobu (DEAD/ PPh<sub>3</sub>) a été testé dans un premier temps (Entrées 1 et 2). De manière très satisfaisante, le composé désiré **1z** a été obtenu avec une conversion complète en seulement 25 minutes à température ambiante avec 1,6 équivalents de chaque réactif de Mitsunobu (Entrées 1 et 2). De plus la réaction s'est avérée être totalement régiosélective puisqu'aucune trace du régioisomère **1'z** n'a été observée. Néanmoins, le produit obtenu s'est avéré être inséparable de DEAD-H<sub>2</sub> et de OPh<sub>3</sub> générés lors de la réaction. Pour pallier à ce problème, nous nous sommes donc orientés vers l'utilisation d'autres réactifs de Mitsunobu : ADDM,<sup>218</sup> DDQ,<sup>219</sup> ADDP<sup>220</sup> et DCAD.<sup>221</sup> Ces derniers ont en

<sup>218</sup>Lanning, M. E.; Fletcher, S. Azodicarbonyl Dimorpholide (ADDM): An Effective, Versatile, and Water-Soluble Mitsunobu Reagent. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4624–4628.

<sup>219</sup>Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Nowrouzi, N. A Novel Method for the Highly Efficient Synthesis of 1,2-Benzisoxazoles under Neutral Conditions Using the Ph<sub>3</sub>P/DDQ System. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8247–8250.

<sup>220</sup>Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Itô, S. 1,1'-(Azodicarbonyl)Dipiperidine-Tributylphosphine, A New Reagent System for Mitsunobu Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639–1642.

effet prouvés être tout aussi efficaces que le DEAD mais avec l'avantage d'être plus polaires que ce dernier et donc plus facilement séparables sur colonne de gel de silice.<sup>203</sup>

Le remplacement du système DEAD/ $\text{PPh}_3$  par ADDM/ $\text{P}(n\text{Bu})_3$  a permis d'obtenir **1z** avec cette fois un rendement isolé de 86% (Entrée 3). Cependant cette réaction s'est avérée ne pas être reproductible du fait de la variation de la température ambiante. Il a donc été envisagé de travailler à 40 °C ce qui a eu un impact positif sur la réaction puisque **1z** a été isolé avec un rendement de 88% (Entrée 4).

De façon surprenante, l'utilisation de DDQ a empêché toute réaction entre les différents partenaires réactionnels (Entrée 5). Finalement, l'ADDP et le DCAD ont été testés, sans grand changement du profil réactionnel par rapport à l'ADDM (Entrées 6 et 7). L'ADDP a somme toute été choisi principalement du fait de son plus simple accès depuis le DEAD.<sup>218</sup> Par la suite, différentes phosphines ont été testées (Entrées 8-10) mais aucune d'entre elles n'a engendrée la moindre conversion. De manière intéressante nous avons pu observer que l'ajout de  $\text{P}(n\text{Bu})_3$  au sein des mélanges réactionnels correspondants a engendré une complète conversion en le produit **1x** indiquant que les phosphines testées n'ont pas réagi avec l'ADDP probablement du fait de leur plus faible nucléophilie.

Les conditions optimales étant à première vue compatibles avec celles de la synthèse de la 2-pyridone **1y** il a été envisagé d'entreprendre la réaction domino à partir des accepteurs de Michael-1,6 mis à réagir avec les aminoalcools (Schéma 94).

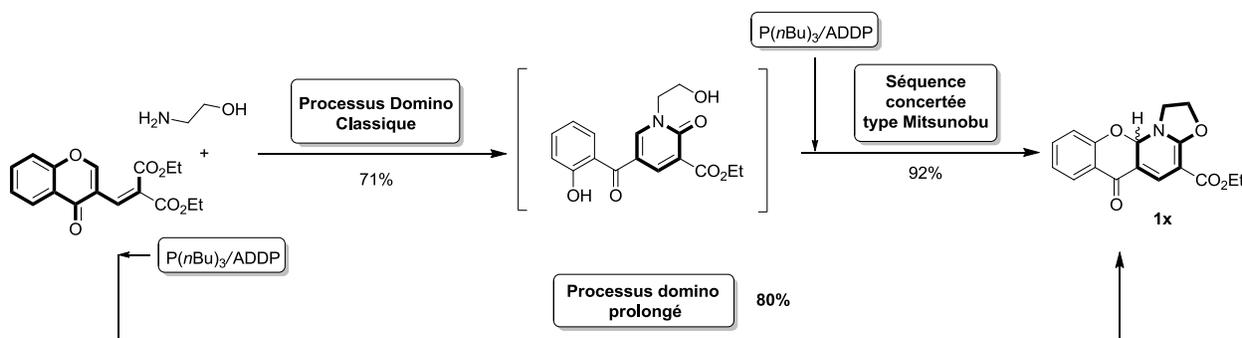


Schéma 94: Prolongation du processus domino par activation de Mitsunobu

<sup>221</sup>Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B.; Corral, R. Simplification of the Mitsunobu Reaction. Di-*p*-Chlorobenzyl Azodicarboxylate: A New Azodicarboxylate. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5069–5072.

Cette séquence domino monotope s'est avérée être très efficace puisque le composé désiré a pu être obtenu en une seule étape avec un rendement isolé de 80% en seulement une heure de réaction. Il est intéressant de noter que ce rendement est supérieur à celui des deux étapes réalisées de manière séquencées (64%), ce qui est souvent le cas pour une réaction Domino. Au regard de ces résultats préliminaires, l'introduction des agents de Mitsunobu au sein du milieu réactionnel a donc permis de prolonger le cours du processus domino initial selon le point (III), pour conduire à un nouveau type de structure, les dihydrooxazolopyridines tétracycliques fusionnées. L'activation de Mitsunobu permet de faire du noyau 2-pyridonique un simple intermédiaire réactionnel au sein du processus.

c. Elaboration d'une bibliothèque de dihydrooxazolopyridines tétracycliques

Les conditions optimales établies précédemment ont finalement été testées sur divers accepteurs de Michael ainsi que sur divers amino-alcools de façon à étudier les limites de cette nouvelle cascade réactionnelle.

Nous avons pu constater que la nucléophilie du phénol influençait logiquement la réaction. En effet, les accepteurs de Michael portant des groupements donneurs en position *para* sur le groupement phényle se sont révélés être très réactifs (Tableau 5, Entrées 1-3). Au contraire, le groupement NO<sub>2</sub> en position *para* sur le phényle, a empêché la dernière étape de cyclisation (Entrée 5) et seule la 2-pyridone zwitterionique correspondante a été observée dans le milieu réactionnel.

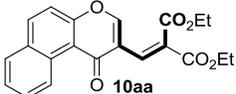
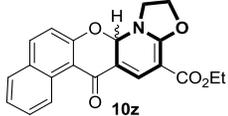
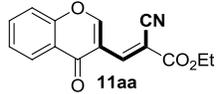
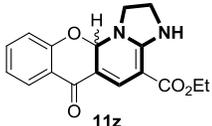
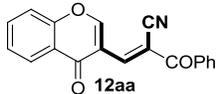
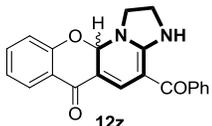
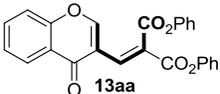
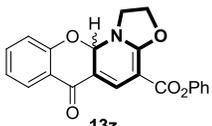
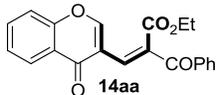
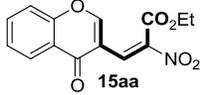
Diverses substitutions avec des groupements électroattracteurs (GEAs) au niveau de la partie accepteurs de Michael ont également été testées. L'utilisation des GEAs cyano-esters ou de cyano-cétones (Entrées 10-11) s'est révélée être très intéressante puisque d'excellentes chimiosélectivités ont été obtenues en faveur des imidazolines vs. les oxazolines correspondantes. Cette chimiosélectivité observée provient probablement d'une réactivité plus importante du carbone porté par les groupements nitriles par rapport à celui porté par les groupements esters/cétones, ainsi que de la formation favorable d'une liaison hydrogène intramoléculaire au sein des structures obtenues.

Il est intéressant de noter que dans le cas du recours au groupement dibenzoate (Entrée 12), le composé **13z** a été obtenu avec un bon rendement de 81% sans avoir observé la moindre compétition avec la réaction de Mitsunobu intermoléculaire. Cette dernière aurait pu

avoir lieu suite à l'élimination du groupement phénolate lors de l'étape de fermeture de cycle pour former le noyau 2-pyridonique.

Finalement, les accepteurs de Michael comportant des groupements céto-esters ainsi que nitro-esters ont donné lieu à des mélanges complexes de produits non séparables, cette fois ci probablement lié à des réactivités trop proches (Entrées 13 et 14).

Entrée	Accepteurs de Michael	Produits	Temps (min)	Rendement <sup>a</sup> (%)
	<p> <math>\text{2aa-13aa} + \text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 40^\circ\text{C}]{\text{ADDP (1,8 \u00e9q.)}, \text{P(nBu)}_3 (1,8 \u00e9q.)}</math> <math>\text{2z-13z}</math> </p> <p>           EWG = CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Ph, CN, CPh            Z = O, NH         </p>			
1	<p>2aa</p>	<p>2z</p>	40	83
2	<p>3aa</p>	<p>3z</p>	40	88
3	<p>4aa</p>	<p>4z</p>	40	69
4	<p>5aa</p>	<p>5z</p>	60	38 (54) <sup>b</sup>
5	<p>6aa</p>	<p>6z</p>	120	0 <sup>c</sup>
6	<p>7aa</p>	<p>7z</p>	60	60
7	<p>8aa</p>	<p>8z</p>	60	41
8	<p>9aa</p>	<p>9z</p>	70	45

9			50	71
10			50	63 <sup>d</sup>
11			40	69
12			40	81
13		Mélange complexe	40	-
14		Mélange complexe	40	-

<sup>a</sup>Rendement isolé. <sup>b</sup>Obtenu par ajout d'un autre équivalent de réactifs de Mitsunobu après 1 h de réaction. <sup>c</sup>Arrêt de la réaction au stade de la 2-pyridone zwitterionique. <sup>d</sup>Seule 7% de conversion en le composé cyano-oxazoline correspondant a été observée par RMN <sup>1</sup>H.

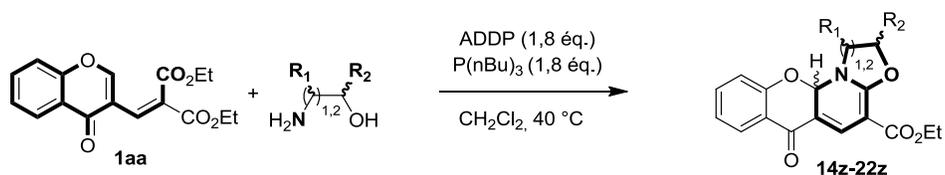
Table 6: Résultats de la diversification des accepteurs de Michael

Divers amino-alcools ont également été testés par la suite (Tableau 6). Les groupements en  $\alpha$  de l'azote ont montré jouer un rôle important dans le contrôle du centre asymétrique formé en position C<sub>6</sub> (Entrées 1-6). En effet de bonnes diastéréosélectivités ont été obtenues avec des ratios pouvant être supérieurs à 95:5 pour le phénylglycinol (Entrée 5). La présence d'une double substitution en cette position  $\alpha$  (Entrée 7), a entraîné une amélioration de la réactivité par effet Thorpes Ingold.<sup>222</sup> En contrepartie, la co-formation de l'énaminochromanone cinétique a été engendrée dans ce cas, expliquant le rendement modeste obtenu de 52%.

Finalement, de façon surprenante, le cycle à 6 chaînons n'a pas pu être formé puisque seule la 2-pyridone a été observée au sein du milieu réactionnel après deux heures de réaction

<sup>222</sup>Ingold, C. K. The Conditions Underlying the Formation of Unsaturated and of Cyclic Compounds from Halogenated Open-Chain Derivatives. Part I. Products Derived from  $\alpha$ -Halogenated Glutaric Acids. *J. Chem. Soc. Trans.* **1921**, 119, 305–329.

(Entrée 8). Enfin dans le cas d'un alcool secondaire une chute importante de la réactivité a logiquement été observée, avec un rendement médiocre de 35% (Entrée 9).



Entr\u00e9e	Amino alcools	Produits	Temps (min)	Rendement (%) <sup>b</sup>
1		 <b>14z</b> , dr: >80:20 <sup>a</sup>	60	84
2		 <b>15z</b> , dr: >85:15 <sup>a</sup>	60	77
3		 <b>16z</b> , dr: >85:15 <sup>a</sup>	60	67
4		 <b>17z</b> , dr: >70:30 <sup>a</sup>	60	69
5		 <b>18z</b> , dr: >95:5 <sup>a</sup>	60	75
6		 <b>19z</b> , dr: >80:20 <sup>a</sup>	60	77
7		 <b>20z</b>	40	52 <sup>c</sup>

8			120	0 <sup>d</sup>
9			60	35

<sup>a</sup>Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup>Rendement isolé. <sup>c</sup>Enaminochromanone présente en fin de réaction. <sup>d</sup>Arrêt de la réaction au stade de la 2-pyridone zwitterionique.

Table 7: Résultats de la diversification des amino alcools

La configuration absolue du centre asymétrique du produit **18z** a été déterminée par NOESY comme étant *S*, impliquant logiquement l'attaque du phénolate en *anti* par rapport au groupement phényle (Figure 24.a). La structure du composé **12z** a quand a elle été confirmée par l'analyse par rayons X (Schéma 24.b). Dans ce cas, le monocristal a été obtenu par recristallisation par diffusion du pentane dans le dichlorométhane, sous la forme d'un monosolvate avec le dichlorométhane.

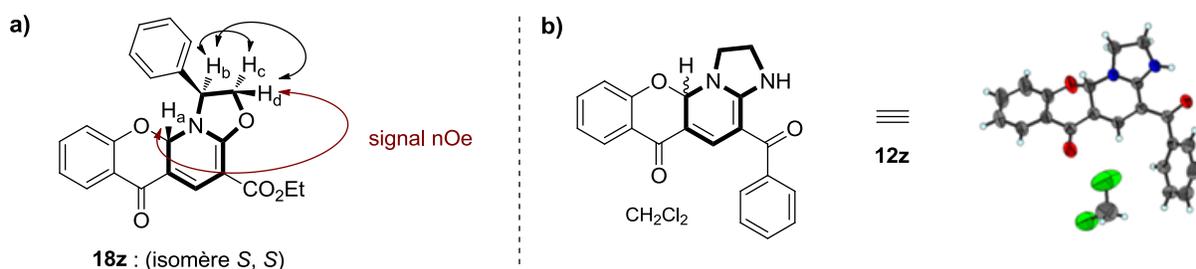


Figure 24: NOESY du produit **18z** et structure RX du produit **12z**

#### d. Elucidation mécanistique

Une investigation mécanistique a également été effectuée à l'aide de calculs théoriques de manière à élucider deux points clefs du processus domino :

- la régiosélectivité observée, et
- la discrimination du caractère concerté ou non de la double cyclisation déclenchée par l'activation de Mitsunobu.

- Régiosélectivité de la réaction

L'analyse conformationnelle de l'intermédiaire 2-pyridone zwitterionique a été réalisée, permettant d'expliquer le caractère régiosélectif de la réaction. Si l'on considère dans un premier temps la 2-pyridone neutre **1y**, la présence d'une liaison intramoléculaire (formant un cycle à 6 chaînons) entre le phénol et l'oxygène du groupement carbonyle stabilise de façon importante la structure et influence donc fortement l'orientation des différents conformères (Schéma 95.a). Ainsi les barrières énergétiques pour passer du conformère **Neutral Pyr** aux conformères **Pro6** et **Pro4** sont respectivement de 5,04 kcal/mol et 4,25 kcal/mol, montrant que le produit **1y** est retrouvé quasiment exclusivement sous sa forme **Neutral Pyr**.

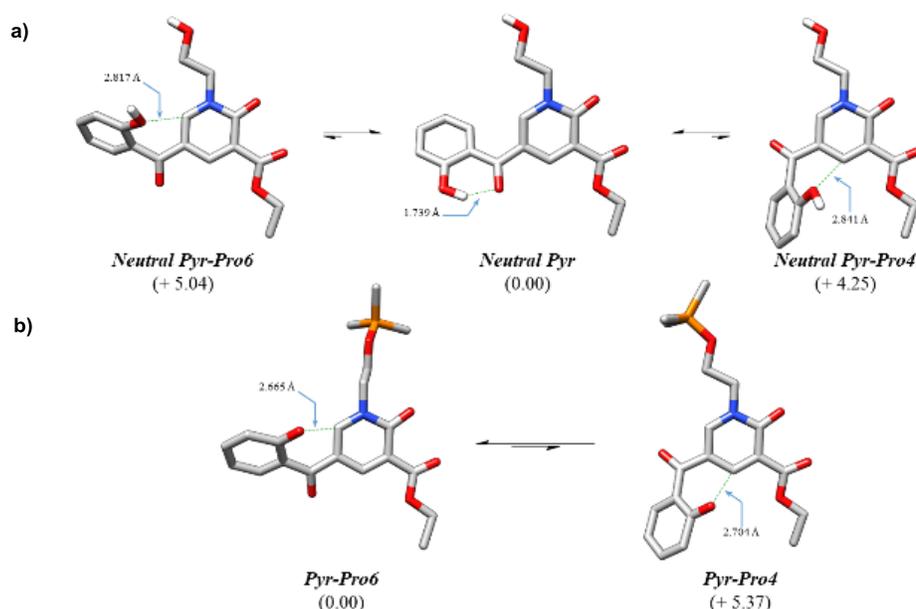


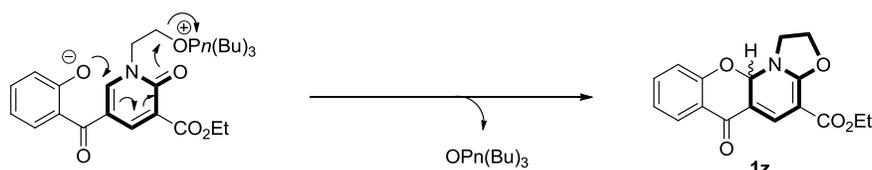
Schéma 95: Justification de la régiosélectivité par analyse conformationnelle

Si l'on considère à présent l'intermédiaire 2-pyridone zwitterionique (Schéma 95.b), l'analyse conformationnelle a permis la discrimination entre deux conformères **Pyr-Pro6** et **Pyr-Pro4** caractérisés par les distance proches du groupement phénolate avec les positions 4 et 6 du noyau 2-pyridonique. Le calcul de la distribution de Boltzmann a montré que cet intermédiaire se trouve quasiment exclusivement sous la conformation **Pyr-Pro6** avec une barrière énergétique élevée, de 5,37 kcal/mol, pour atteindre la conformation **Pyr-Pro4**, justifiant ainsi la régiosélectivité observée. Ceci peut notamment être expliqué par la plus grande proximité des charges positives et négatives au sein du conformère **Pyr-Pro6** par rapport à **Pyr-Pro4**.

- Discrimination du chemin mécanistique

A partir de l'intermédiaire réactionnel 2-pyridonique **1y** deux mécanismes peuvent être envisagés pour la séquence de double cyclisation induite par l'activation de Mitsunobu : une séquence concertée (Schéma 96.a) et une séquence en deux temps (Schéma 96.b). Cette dernière impliquerait tout d'abord la formation du cycle dihydrooxazole avec la génération de l'ion iminium, permettant dans un second temps la réaction de O-cyclisation.

a) Mécanisme concerté



b) Mécanisme séquencé

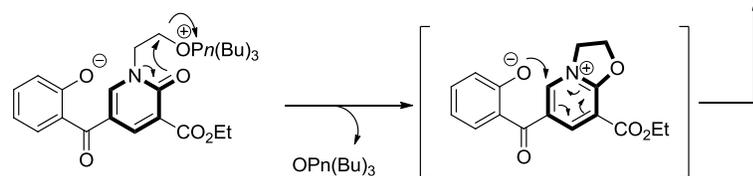


Schéma 96: Deux chemins réactionnels possibles pour la séquence de double cyclisation

Les profils énergétiques de ces deux chemins réactionnels obtenus par calculs théoriques permettent leur discrimination dès la première étape (Schéma 97). En effet ceux-ci ont montré qu'il existait une grande différence de barrière énergétique (18,98 kcal/mol) entre les deux états de transitions impliqués dans ces processus, allant donc dans le sens d'un mécanisme concerté.

De plus, l'absence d'un second état de transition au sein du profil énergétique du mécanisme séquencé ne rend pas compte de la différence de réactivité observée en fonction la substitution du noyau phénolique. En effet, selon ce dernier la substitution par un groupement nitro ne devrait pas empêcher la séquence de double cyclisation, ce qui est expérimentalement le cas. Le profil énergétique obtenu pour un mécanisme concerté rend quant à lui compte de ce résultat expérimental.

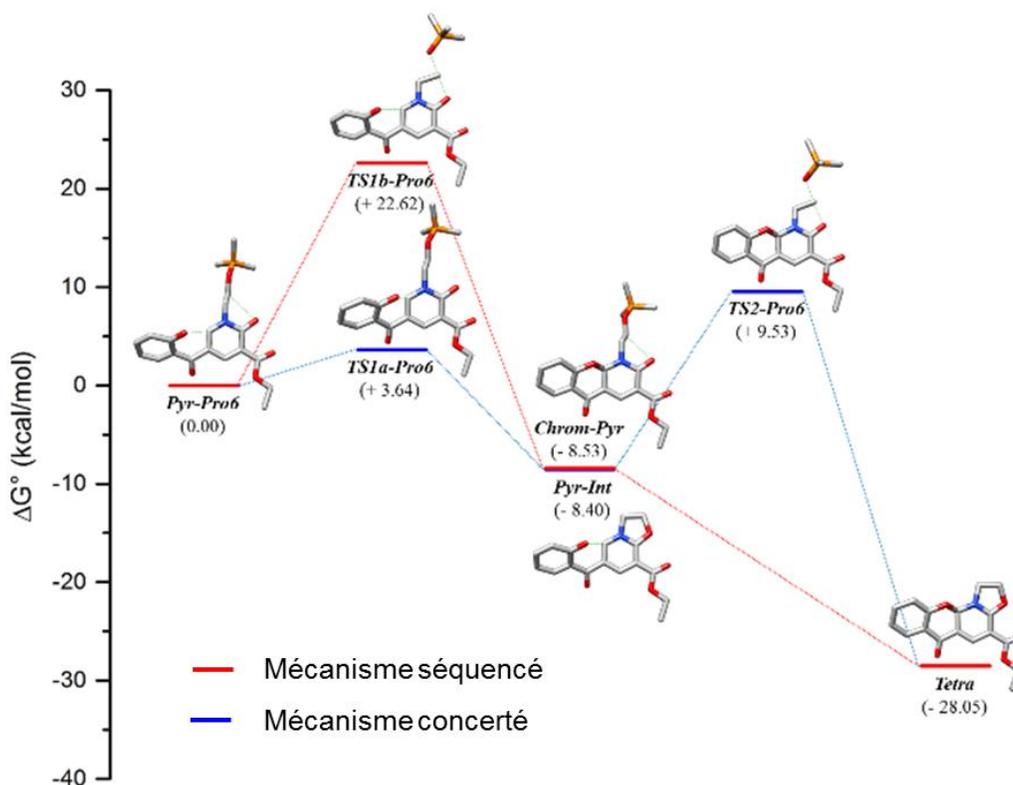


Schéma 97: Profils énergétiques des deux chemins réactionnels possibles pour la séquence de double cyclisation

- Mécanisme réactionnel

Fort de ces considérations, un mécanisme réactionnel peut être proposé pour ce processus domino (Schéma 98). Celui-ci serait initié classiquement par une addition-1,6-aza-Michael de l'aminoalcool sur l'accepteur de Michael-1,6, suivie de la réaction de rétro-oxa-Michael pour conduire à l'intermédiaire clef  $\Theta_1$ . A ce stade, l'intermédiaire réactionnel isolable  $B_2$  peut être accédé via deux chemins réactionnels tous deux impliquant une étape de fermeture de cycle (passage de  $\Theta_1$  à  $B_1$  ou de  $\Theta_2$  à  $B_2$ ) et la génération des espèces zwitterioniques (passage de  $\Theta_1$  à  $\Theta_2$  ou de  $B_1$  à  $B_2$ ) par l'agent de Mitsunobu. Finalement, la 2-pyridone zwitterionique dans sa conformation **Pro6** la plus favorable conduirait au produit désiré par double fermeture de cycle initiée par l'attaque du phénolate en position C<sub>6</sub> du noyau 2-pyridone, et l'élimination du groupement partant OP(*n*Bu)<sub>3</sub>.

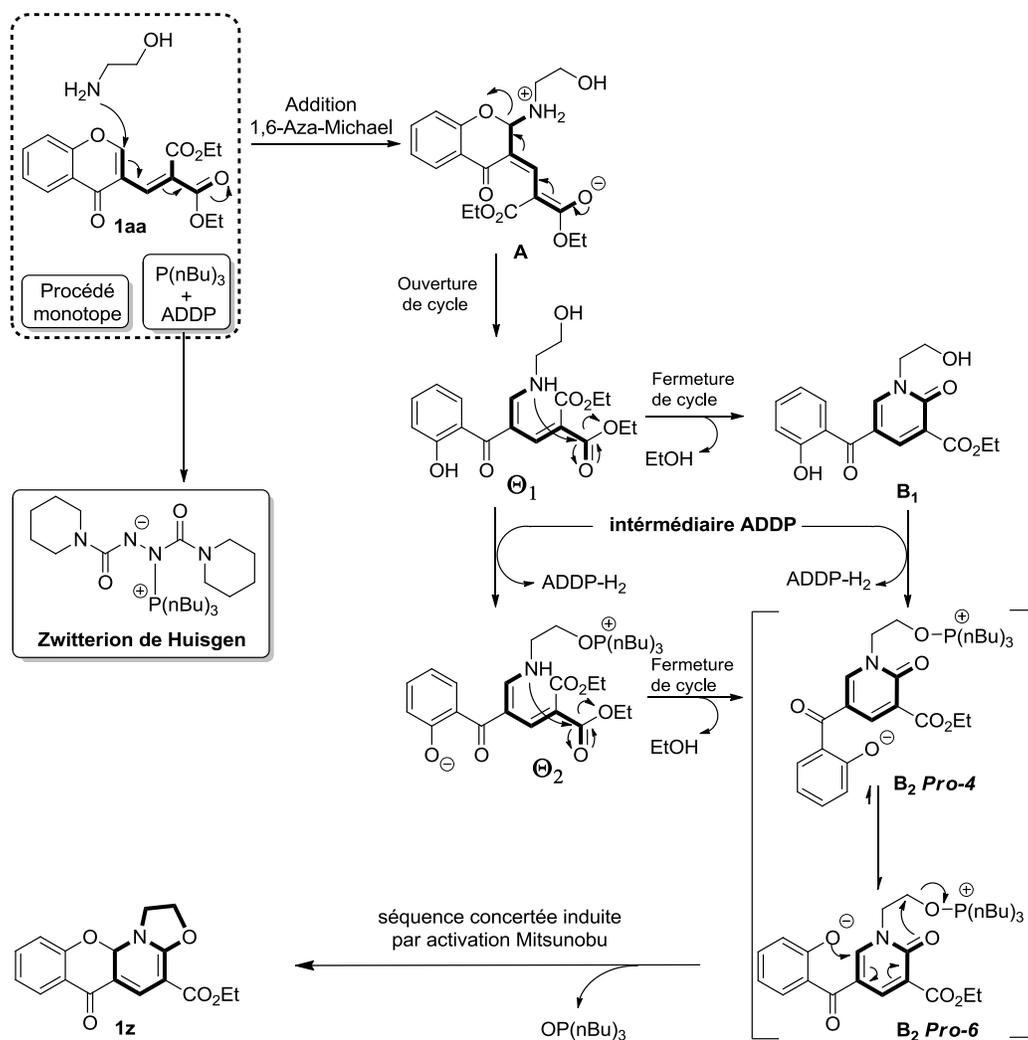


Schéma 98: Mécanisme réactionnel du processus domino

### 3. Conclusion du chapitre

En conclusion de ce chapitre, nous avons vu comment il est possible de prolonger le cours d'un processus domino selon le point (III) : par introduction d'agents réactionnels externes (Schéma 99).

D'un point de vue synthétique, l'activation de Mitsunobu s'est avérée être une solution très intéressante à utiliser par son caractère régio, chimio et diastéréosélectif, permettant l'accès aux structures tétracycliques désirées avec de bons rendements et en des temps de réaction ne dépassant pas 1 h. De plus, cette séquence réactionnelle constitue le premier exemple au sein

duquel la seule activation de Mitsunobu permet la formation de deux nouvelles liaisons. Ce travail a également fait l'objet d'une publication scientifique.<sup>223</sup>

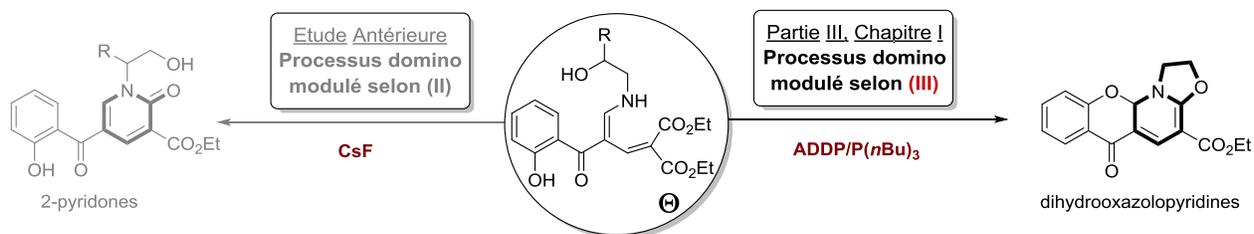


Schéma 99: Modulation du processus domino selon (III) pour l'accès aux dihydrooxazolopyridines

Au sein du prochain chapitre nous verrons comment, à partir des énaminochromanones précédemment synthétisées, il est possible d'accéder à des nouveaux systèmes polycycliques selon la même approche (III), mais en ayant recours cette fois-ci aux iodes hypervalents.

<sup>223</sup>Lepitre, T.; Denhez, C.; Sanselme, M.; Othman, M.; Lawson, A. M.; Daïch, A. Original Mitsunobu-Triggered Sequence Involved in a One-Pot Domino Process toward Tetracyclic Systems Bearing a Bis-*N,O*-Acetal Junction. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8837–8849.

## Chapitre II : Modulation du cours du processus domino induit par des iodes hypervalents

### I. Les iodes hypervalents en chimie organique

#### 1. Aspects généraux

L'iode est très couramment retrouvé au sein de nombreuses PMs avec un degré d'oxydation -I (composés monovalents). Cependant, l'iode a également l'habilité de former des espèces poly-coordinées (III) et (V) stables, du fait de sa grande taille, de son caractère plus polarisable et plus électropositif en comparaison avec les autres halogènes.

La chimie des iodes hypervalents a connu un essor sans précédent ces dernières années, ce qui peut s'expliquer par les divers avantages que ce type de composés apporte.<sup>224</sup> Les réactifs iodes hypervalents possèdent en effet des réactivités comparables aux métaux lourds comme Hg(II) ou Pb(IV), mais sont beaucoup moins toxiques et beaucoup plus éco-compatibles. De plus ces espèces sont relativement faciles à utiliser (pas de précautions de manipulation particulières) et permettent généralement des conditions réactionnelles relativement douces.<sup>225</sup> Enfin, certaines de ces espèces sont commercialement disponibles et très abordables, et constituent les précurseurs pour la préparation de nombreux autres.<sup>226</sup> Pour notre part, nous ne nous intéresserons ici qu'aux espèces hypervalentes de l'iode (III).

Ces dernières, communément appelées  $\lambda^3$ -iodanes (terminologie IUPAC), mettent en jeu 10 électrons (non-respect de la règle de l'octet d'où l'appellation hypervalent) et possèdent une géométrie type bipyramide trigonale (Figure 25).<sup>224</sup> Les ligands L (hétéroatomes) électronégatifs y sont placés en position axiale alors que le substituant le moins électronégatif (souvent un groupe phényle) ainsi que les doublets non liants sont quant à eux retrouvés en position équatoriale.

La réactivité particulière des  $\lambda^3$ -iodanes qui leur vaut cette popularité, provient de cette liaison linéaire axiale L-I-L à trois centres mettant en jeu 4 électrons dite « 3c-4e ». En effet,

<sup>224</sup>Zhdankin, V. V. Hypervalent Iodine (III) Reagents in Organic Synthesis. *Arkivoc* **2009**, 1, 1–62.

<sup>225</sup>Ochiai, M. Reactivities, Properties and Structures. Topics in Current Chemistry. *In Hypervalent iodine chemistry*. **2003**, 224, 5–68.

<sup>226</sup>Varvoglis, A. Preparation of Hypervalent Iodine Compounds. *In Hypervalent Iodine Chemistry*; Springer, 2003; pp 69–98.

cette liaison hypervalente est hautement polarisée, et s'en trouve ainsi plus longue et donc plus faible qu'une liaison covalente. Ceci confère à l'atome d'iode central une très grande réactivité électrophile.<sup>224</sup>

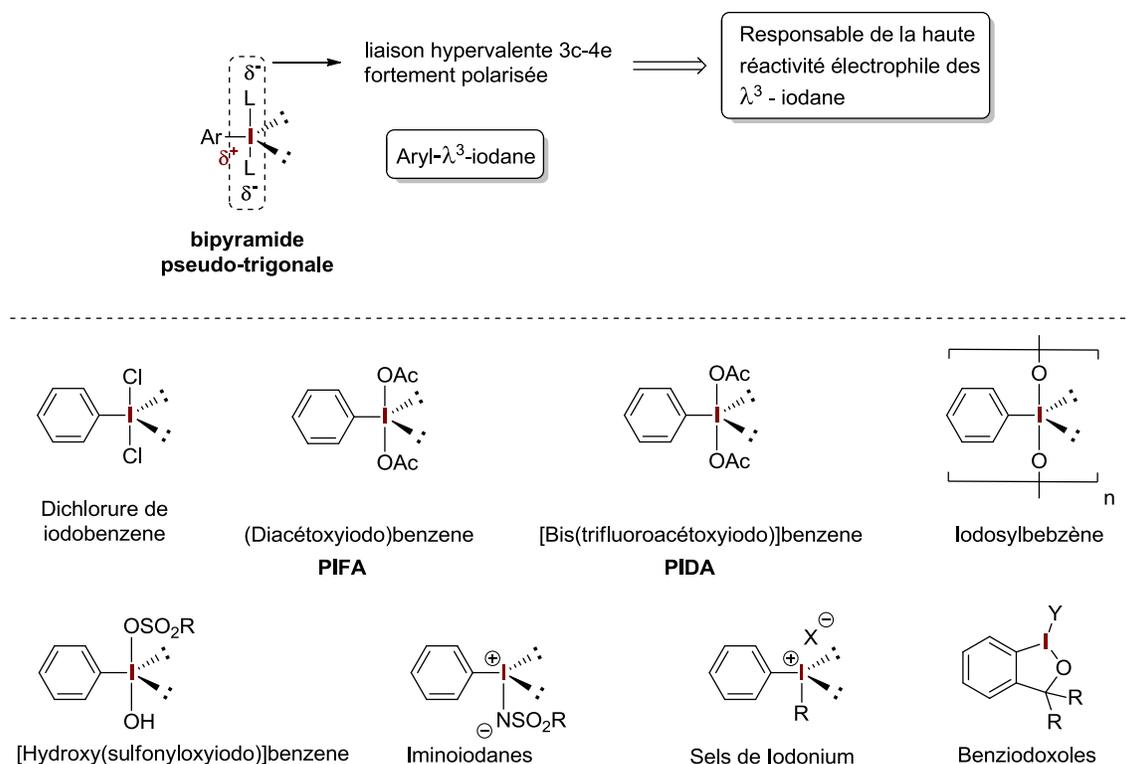


Figure 25: Les aryl- $\lambda^3$ -iodanes les plus employés en synthèse organique

De nombreux  $\lambda^3$ -iodanes ont été développés au fil des années (Figure 25) dont un bon nombre sont aujourd'hui commercialisés. Ces derniers ont montré leur utilité et leur versatilité synthétique au sein de nombreuses réactions, comme les réactions d'halogénéation,<sup>227</sup> d'oxydation d'alcools,<sup>228</sup> de couplage oxydatifs,<sup>229</sup> d'aminations,<sup>230</sup> d'extensions de cycles,<sup>231</sup> de

<sup>227</sup> a) Kitamura, T.; Kuriki, S.; Morshed, M. H.; Hori, Y. A Practical and Convenient Fluorination of 1,3-Dicarbonyl Compounds Using Aqueous HF in the Presence of Iodosylbenzene. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2392–2394. b) Cui, J.; Jia, Q.; Feng, R.-Z.; Liu, S.-S.; He, T.; Zhang, C. Boron Trifluoride Etherate Functioning as a Fluorine Source in an Iodobenzene-Mediated Intramolecular Aminofluorination of Homoallylic Amines. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1442–1445. c) Sharma, D.; Ranjan, P.; Prakash, O. Facile Iodine(III)-Mediated Approach for the Regioselective Chlorination of 2-Aryl-2,3-Dihydro-4(1H)-Quinolones. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 596–603. d) Cheng, D.-P.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. Hypervalent Iodine in Synthesis. A Mild and Efficient Method for the Iodination of Pyrazoles. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2671–2676.

<sup>228</sup> a) Hansen, T. M.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. Highly Chemoselective Oxidation of 1,5-Diols to  $\delta$ -Lactones With TEMPO/BAIB. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57–59. b) Vugts, D. J.; Veum, L.; Al-Mafraji, K.; Lemmens, R.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Hanefeld, U.; Orru, R. V. A. A Mild Chemo-Enzymatic Oxidation-Hydrocyanation Protocol. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1672–1677.

<sup>229</sup> a) Kita, Y.; Morimoto, K.; Ito, M.; Ogawa, C.; Goto, A.; Dohi, T. Metal-Free Oxidative Cross-Coupling of Unfunctionalized Aromatic Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668–1669. b) Dohi, T.; Ito, M.; Itani, I.

cyclisation d'adduits de Michael<sup>232</sup> et autres, qui ne seront pas détaillées ici. Ces nombreuses réactions sont exemplifiées au sein de diverses revues.<sup>224,233</sup>

Dans ce chapitre, nous ne nous intéresserons uniquement à la faculté de ces espèces à induire des inversions de réactivité de divers groupements, permettant d'accéder à des séquences réactionnelles inédites.

## 2. Inversion de réactivité induite par les $\lambda^3$ -iodanes

### a. Cas des amines

Divers exemples sont illustrés dans la littérature au sein desquels les  $\lambda^3$ -iodanes ont permis d'induire le changement de réactivité de diverses amines (Schéma 100).

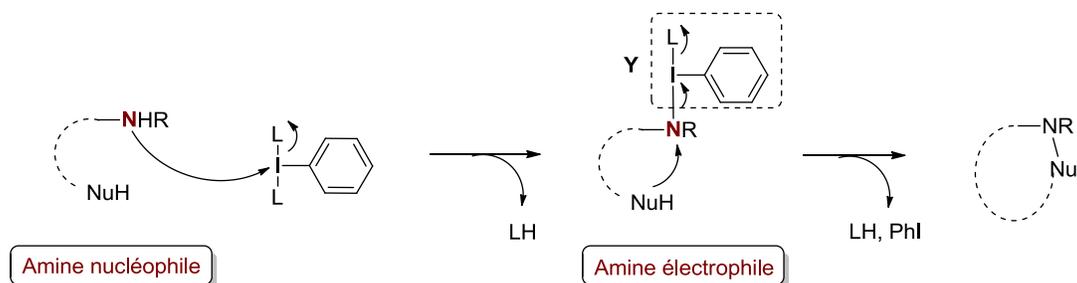


Schéma 100: Changement de réactivité des amines induit par les  $\lambda^3$ -iodanes

Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. Metal-Free C–H Cross-Coupling toward Oxygenated Naphthalene-Benzene Linked Biaryls. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6208–6211.

<sup>230</sup> a) Souto, J. A.; Becker, P.; Iglesias, Á.; Muñiz, K. Metal-Free Iodine(III)-Promoted Direct Intermolecular C–H Amination Reactions of Acetylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15505–15511. b) Kim, H. J.; Kim, J.; Cho, S. H.; Chang, S. Intermolecular Oxidative C–N Bond Formation under Metal-Free Conditions: Control of Chemoselectivity between Aryl  $Sp^2$  and Benzylic  $Sp^3$  C–H Bond Imidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16382–16385.

<sup>231</sup> a) Inagaki, T.; Nakamura, Y.; Sawaguchi, M.; Yoneda, N.; Ayuba, S.; Hara, S. Fluorinative Ring-Expansion of Cyclic Ethers Using *p*-Iodotoluene Difluoride. Stereoselective Synthesis of Fluoro Cyclic Ethers. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4117–4119. b) Abo, T.; Sawaguchi, M.; Senboku, H.; Hara, S. Stereoselective Synthesis of 5-7 Membered Cyclic Ethers by Deiodonative Ring-Enlargement Using Hypervalent Iodine Reagents. *Molecules* **2005**, *10*, 183–189. c) Silva, L. F.; Vasconcelos, R. S.; Nogueira, M. A. Iodine(III)-Promoted Ring Expansion of 1-Vinylcycloalkanol Derivatives: A Metal-Free Approach toward Seven-Membered Rings. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1017–1020.

<sup>232</sup> a) Ye, Y.; Wang, L.; Fan, R. Aqueous Iodine(III)-Mediated Stereoselective Oxidative Cyclization for the Synthesis of Functionalized Fused Dihydrofuran Derivatives. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1760–1763. b) Ye, Y.; Zheng, C.; Fan, R. Solvent-Controlled Oxidative Cyclization for Divergent Synthesis of Highly Functionalized Oxetanes and Cyclopropanes. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3156–3159. c) Ye, Y.; Wang, H.; Fan, R. Stereoselective Construction of Highly Functionalized Azetidines via a [2+2]-Cycloaddition. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2802–2805.

<sup>233</sup> a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. Chemistry of Polyvalent Iodine. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358. b) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. Organic Polyvalent Iodine Compounds. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178.

En effet, lorsque les amines, fonctions nucléophiles, sont mises à réagir avec ces iodes hypervalents, ces dernières vont par la suite se comporter en tant qu'électrophiles, le groupement iodé Y jouant le rôle de bon groupement partant. Dans le cas où un second groupement possédant un caractère nucléophile (même peu important) est présent au sein du milieu réactionnel, celui-ci va alors réaliser une réaction de substitution nucléophile sur la fonction amine.

En 2006, Du *et al.* ont reporté la préparation de divers indoles sur la base de ce principe.<sup>234</sup> Dans ce contexte la réaction du PIFA avec l'aniline secondaire va engendrer la cyclisation intramoléculaire de divers aryles pour permettre la formation du noyau pyrrole en seulement 30 minutes, à température ambiante avec de rendements très souvent supérieurs à 70% (Schéma 101). Il est intéressant de noter que la méthode est tolérante envers une large gamme de substituants. En effet, la présence du groupement très électronégatif en position *para* de l'aryle comme le trifluorométhane étant tolérée, malgré la baisse de nucléophilie du groupement phényle qu'il entraîne (rendement chutant à 41% dans ce cas).

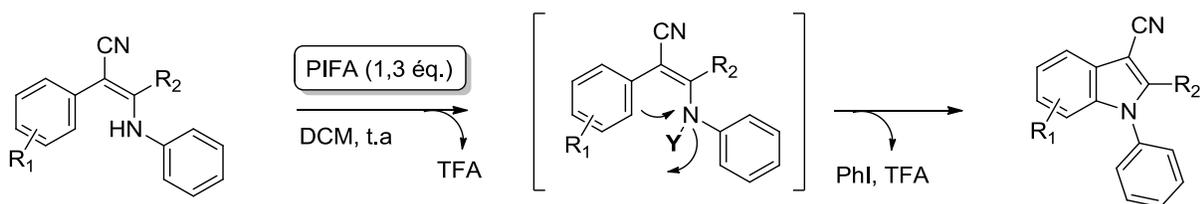


Schéma 101: Exemple 1; Construction du noyau indole

En 2005, Tellitu, Dominguez et leurs collaborateurs ont reporté l'accès cette fois à divers pyrrolidinones à partir d'amides propargyliques (Schéma 102).<sup>235</sup> Ici c'est la fonction amide qui va réagir dans un premier temps avec le PIFA.

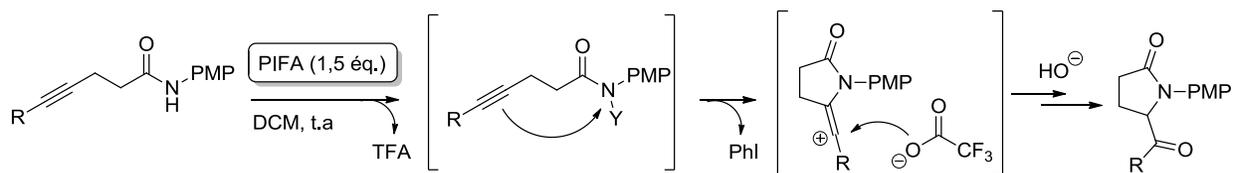


Schéma 102: Exemple 2; Construction du noyau pyrrolidinone

<sup>234</sup>Du, Y.; Liu, R.; Linn, G.; Zhao, K. Synthesis of N-Substituted Indole Derivatives via PIFA-Mediated Intramolecular Cyclization. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5919–5922.

<sup>235</sup>Serna, S.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Moreno, I.; SanMartín, R. Expedient Approach to 5-Aroyl-Pyrrolidinones by a Novel PIFA-Mediated Alkyne Amidation Reaction. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3073–3076.

Ce changement de réactivité va permettre dans un second temps la cyclisation par réaction avec la fonction alcyne, plutôt utilisé généralement pour son caractère électrophile. Le carbocation formé va finalement subir l'attaque nucléophile du  $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$  généré dans le milieu réactionnel, qui, par hydrolyse basique finale, va conduire aux pyrrolidinones désirées.

Il est à noter ici, d'une part que le caractère très électrophile des  $\lambda^3$ -iodanes leur permet de réagir avec des faibles nucléophiles comme les amides, et d'autre part, le très bon groupe partant Y généré avec ces derniers permet également la réaction avec de mauvais nucléophiles comme les alcynes. Dans cet exemple, les conditions utilisées sont une fois de plus très douces : 0 °C, avec des temps de réaction allant de 1 h à 3 h de temps.

Dans le cas d'un substrat de départ possédant un groupement plus nucléophile que l'amide, comme reporté par Dong et ses collaborateurs,<sup>236</sup> c'est l'amide qui va jouer ici le rôle de pro-nucléophile, par analogie avec la réaction de Mitsunobu au sein de laquelle le même changement de réactivité est observé. Dans cet exemple, diverses pyrazolinones *N*-oxides ont ainsi pu être préparées par cyclisation oxydative intramoléculaire d'amide-oxime cycloalcanes, à 0 °C en moins de 4 h 30 (Schéma 103).

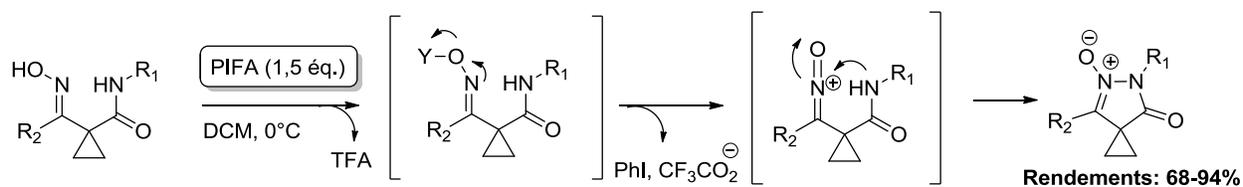


Schéma 103: Exemple 3; Construction du noyau pyrazolinone *N*-oxide

Ici c'est l'alcool de la fonction oxime qui est le groupement le plus nucléophile et qui va donc réagir en premier lieu avec le PIFA. L'azote du groupement oxime va ensuite générer l'ion oxonitrénium, permettant l'étape de cyclisation intramoléculaire finale par attaque nucléophile de l'amide.

De manière intéressante, dans divers exemples décrits dans la littérature pour lesquels la différence de réactivité entre les deux fonctions nucléophiles est ambiguë, plusieurs chemins réactionnels sont proposés. En particulier dans le cas de substrats portant à la fois une fonction

<sup>236</sup>Wang, K.; Fu, X.; Liu, J.; Liang, Y.; Dong, D. PIFA-Mediated Oxidative Cyclization of 1-Carbamoyl-1-Oximylcycloalkanes: Synthesis of Spiro-Fused Pyrazolin-5-One *N*-Oxides. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1015–1018.

amide et une fonction alcyne, il est parfois proposé que l'alcyne soit plus nucléophile et que celui-ci réagit donc en premier lieu avec le  $\lambda^3$ -iodane.<sup>237</sup>

Un dernier exemple intéressant montrant le changement de réactivité induit par les  $\lambda^3$ -iodanes est celui de la construction du noyau pyrrole par réaction entre une amine primaire et deux méthylènes actifs. La réaction est catalysée par le sel d'argent  $\text{AgBF}_4$ , avant de se soumettre à l'activation par le PIDA (Schéma 104). Ici l'amine joue un double rôle, puisqu'il va réagir à la fois en tant que nucléophile qu'électrophile. En effet, dans un premier temps l'amine va réaliser l'attaque nucléophile sur l'un des méthylènes actifs par activation d' $\text{AgBF}_4$  jouant le rôle d'acide de Lewis. L'énamine ainsi générée va ensuite réagir avec le PIDA pour devenir ainsi un centre électrophile qui va être attaqué par le second méthylène actif. Le carbocation généré va *in fine* permettre la cyclisation intramoléculaire pour conduire au noyau pyrrole après réaromatisation.

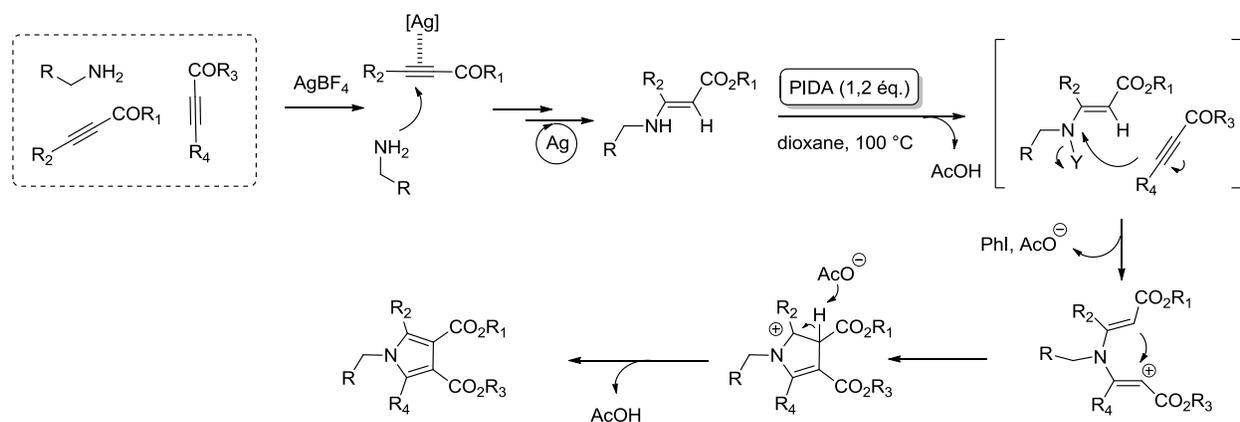


Schéma 104: Exemple 4; Construction du noyau pyrrole

#### b. Cas de la déaromatisation du phénol

La réaction entre le phénol et les  $\lambda^3$ -iodanes permet également d'induire un changement de réactivité du noyau phényle. En effet, la position en *para* du groupement phénol, enrichit par le caractère +I, +M de la fonction alcool, a plutôt un caractère nucléophile. Cette réactivité est

<sup>237</sup> a) Tellitu, I.; Serna, S.; Herrero, M. T.; Moreno, I.; Domínguez, E.; SanMartín, R. Intramolecular PIFA-Mediated Alkyne Amidation and Carboxylation Reaction. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1526–1529. b) Yang, C.; Zhang, X.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K.  $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ -Mediated Cyclization of *o*-(1-Alkynyl)Benzamides: Metal-Free Synthesis of 3-Hydroxy-2,3-Dihydroisoquinoline-1,4-Dione. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5320–5328.

cependant inversée par réaction du phénol avec les  $\lambda^3$ -iodanes conduisant à l'attaque d'un nucléophile externe en cette position et à la déaromatisation du noyau benzène (Schéma 105).

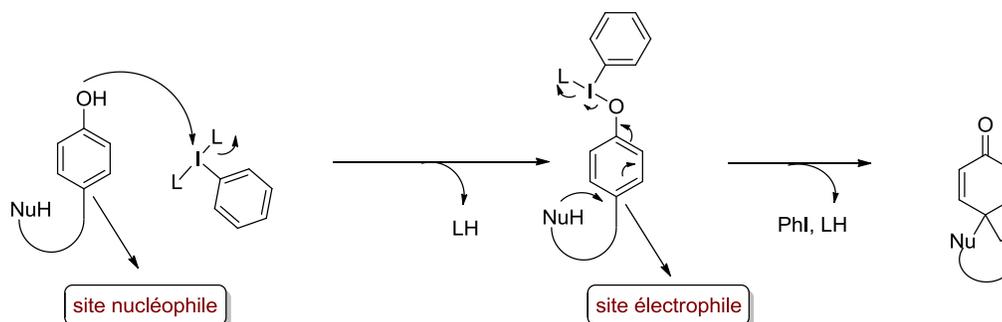


Schéma 105: Inversion de la réactivité du phénol en sa position *para*, induit par les  $\lambda^3$ -iodanes

Fujioka *et al.* ont décrit la synthèse de lactones spiraniques dans cet esprit (Schéma 106).<sup>238</sup> Cette réaction domino fait intervenir deux équivalents de PIDA, induisant les deux attaques consécutives en position *para* du phénol. En effet, ce dernier est reformé au cours du processus, par réaction d'addition-élimination d'une molécule d'eau, pour la formation du noyau lactone à 6 chaînons. Il est intéressant de mentionner ici la nécessité d'utiliser 4 équivalents de base, permettant de neutraliser l'acidité engendrée au cours de la réaction par la génération des 4 équivalents d'acide acétique formé.

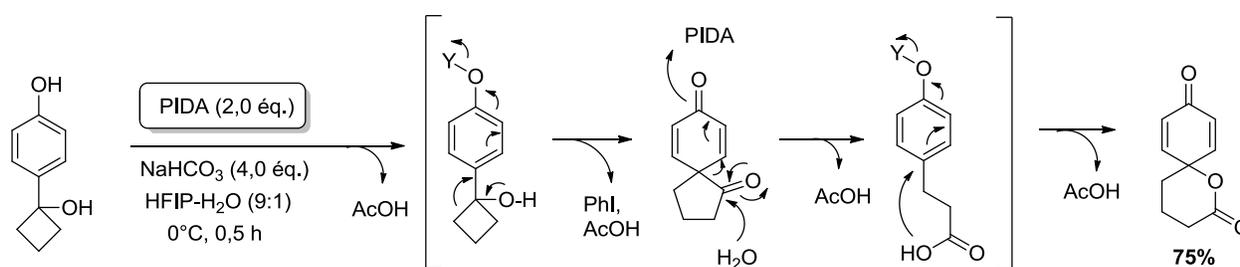


Schéma 106: Exemple 1; Formation de lactones spiraniques

Canesi et ses collaborateurs ont plus tard reporté un processus tandem induit par le PIDA, faisant intervenir une cyclisation type Prins et un couplage pinacolique (Schéma 107).<sup>239</sup> La

<sup>238</sup>Fujioka, H.; Komatsu, H.; Nakamura, T.; Miyoshi, A.; Hata, K.; Ganesh, J.; Murai, K.; Kita, Y. Organic Synthesis Using a Hypervalent Iodine Reagent: Unexpected and Novel Domino Reaction Leading to Spiro Cyclohexadienone Lactones. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4133.

<sup>239</sup>Beaulieu, M.-A.; Guérard, K. C.; Maertens, G.; Sabot, C.; Canesi, S. Oxidative Prins-Pinacol Tandem Process Mediated by a Hypervalent Iodine Reagent: Scope, Limitations, and Applications. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9460–9471.

présence de PIDA permet de donner accès à des diones spirocycliques complexes, en seulement 2 minutes à température ambiante, avec un bon contrôle diastéréoisomérique. Ce dernier est permis lors de l'état de transition adoptant une conformation type chaise limitant les effets stériques.

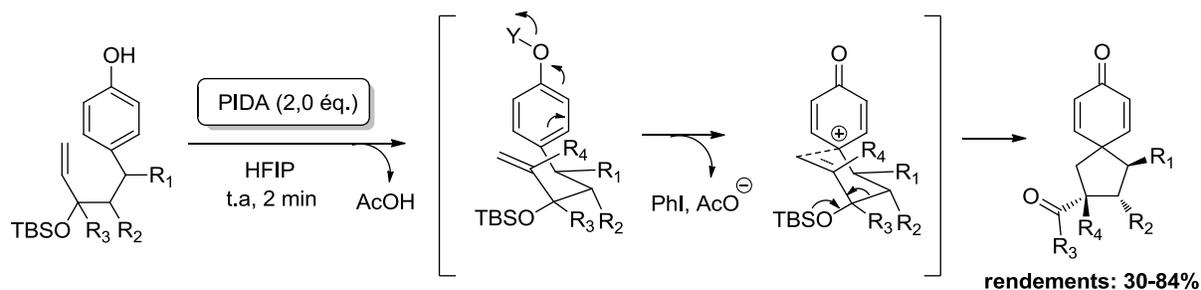


Schéma 107: Exemple 2; Formation de diones spirocycliques

Ce type d'activation par des  $\lambda^3$ -iodanes a également été appliqué à la synthèse totale de divers composés naturels. Par exemple, Tong *et coll.* ont récemment reporté la synthèse totale des *Spirooliganones A* et *B*, au sein de laquelle le PIDA permet l'étape clef de spirocyclisation en fin de séquence (Schéma 108).<sup>240</sup> Dans cet exemple, la présence de la fonction alcool, plus nucléophile que le phénol peut entraîner des réactions secondaires par réaction compétitive avec le PIDA. Ceci permet d'expliquer les faibles rendements de 20 et 28% obtenus pour l'ensemble des deux dernières étapes.

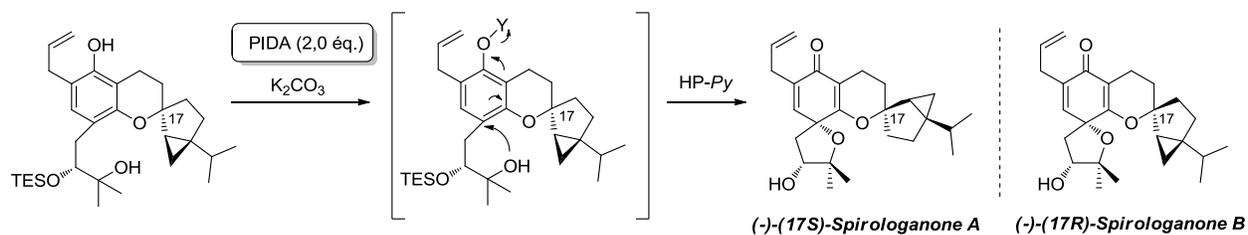


Schéma 108: Exemple 3; Application à la synthèse des Spirooliganones A et B

Il est également intéressant de noter que la spirocyclisation se fait de manière diastérosélective, en *anti* du cyclopropane. Les bonnes diastérosélectivités obtenues sont généralement en partie favorisées par les conditions douces de ce type d'activation.

<sup>240</sup>Song, L.; Yao, H.; Tong, R. Biomimetic Asymmetric Total Syntheses of Spirooliganones A and B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3740–3743.

Un dernier exemple à mentionner est celui de la synthèse totale de la (+)-*Puupehenone* (Schéma 109).<sup>241</sup> Ici encore le PIFA permet, à -25 °C, la spirocyclisation intramoléculaire avec cette fois-ci un rendement de 67%. De manière intéressante l'étape de cyclisation se fait sélectivement, avec la formation du cycle à 5 chaînons uniquement. Ceci pourrait provenir du caractère légèrement plus nucléophile du phénol en *para* du groupement alkyle, favorisant sa réaction avec le PIFA par rapport à l'autre groupement phénol.

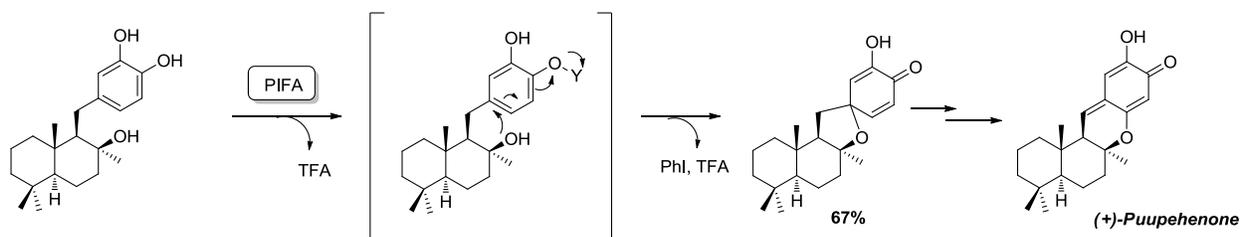


Schéma 109: Exemple 4; Application à la synthèse de la (+)-*Puupehenone*

### 3. Objectifs de ce travail

Le but de notre travail a ici été de tirer profil de ce changement de réactivité pouvant être induit par les  $\lambda^3$ -iodanes pour piéger l'amine nucléophile au sein des énaminochromanones cinétiques (précédemment décrites au sein du chapitre 1 de la partie II). Ainsi, suite à l'ouverture classique du cycle  $\gamma$ -pyrone sous activation thermique ou en présence d'un additif si nécessaire, il serait possible de changer le cours du processus domino selon le point (III) en vue de la formation de produits autres que le produit thermodynamique, la 2-pyridone (Schéma 110).

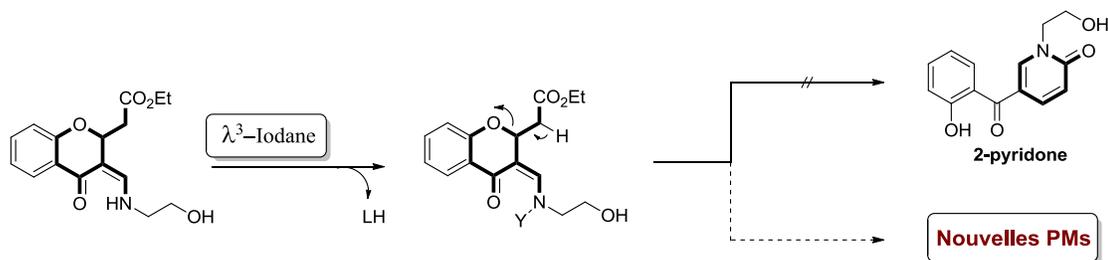


Schéma 110: Accès à de nouvelles PMs par modulation du cours du procédé domino induit par des  $\lambda^3$ -iodanes

<sup>241</sup>Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A.-M. Enantiospecific Synthesis of the Antituberculosis Marine Sponge Metabolite (+)-*Puupehenone*. The Arenol Oxidative Activation Route. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975–3978.

## II. Accès aux pyrrolooxazinones en deux étapes par modulation du cours du procédé domino induit par des $\lambda^3$ -iodanes

### 1. Hypothèses mécanistiques

Au sein de ce travail, il a été supposé que le cours de la séquence d'ouverture du noyau  $\gamma$ -pyrone suivie de la *N*- ou *O*-cyclisation (précédemment décrite au sein de la partie concernant les énaminochromanones) pouvait être modulée si l'azote ne se comportait non plus comme un nucléophile mais plutôt comme un électrophile. Comme nous l'avons vu précédemment, les  $\lambda^3$ -iodanes peuvent induire ce type d'inversion de réactivité. Dans ce cas, comme lors des diverses études précédemment détaillées, l'étape de cyclisation se produirait sur l'azote de la fonction amine.

Dans ce contexte, il a ainsi été supposé que ce changement de réactivité appliqué aux énaminochromanones pouvait conduire à la formation du noyau pyrrole selon le mécanisme proposé au sein du Schéma 111.

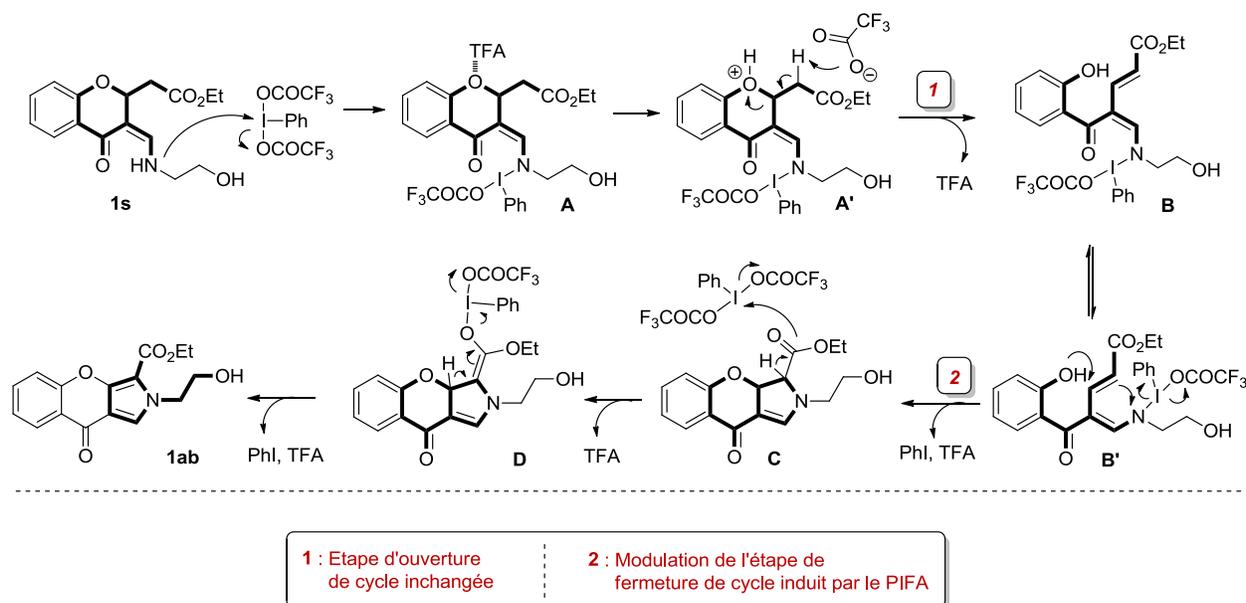


Schéma 111: Mécanisme réactionnel supposé pour la formation du noyau pyrrole à partir de l'énaminochromanone sous l'action de PIFA

Le procédé de cyclisation oxydante serait initié par l'attaque nucléophile de l'amine sur le premier équivalent d'iode hypervalent (ici le PIFA) pour générer l'intermédiaire réactionnel **A**

(Schéma 111). Ce dernier subirait alors l'étape d'ouverture du cycle  $\gamma$ -pyrone favorisée par la présence de TFA généré lors de l'étape précédente, pour former l'intermédiaire **B** (forme *Z*), en équilibre avec **B'** (isomère *E*). A ce stade, le caractère électrophile de l'azote permettrait de générer le changement clef au sein de la séquence de *N*- ou *O*-cyclisation. La nouvelle séquence tandem *O*-cyclisation, *N*-cyclisation induite, permet la fermeture du noyau  $\gamma$ -pyrone et la formation du noyau dihydropyrrole **C**. Finalement, la formation du chroménopyrrole **1ab** résulterait de l'oxydation de **C** sous l'action d'un second équivalent de PIFA.

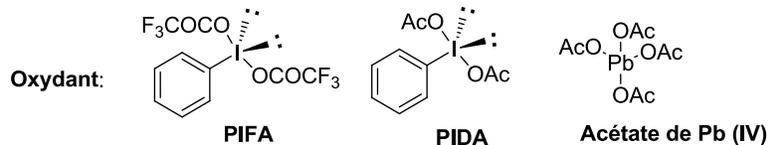
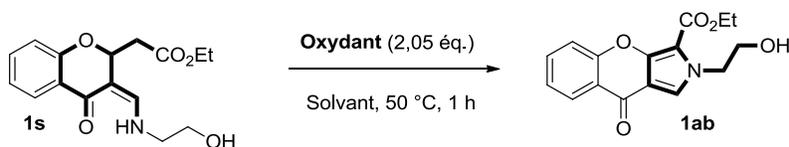
## 2. Recherche des meilleures conditions expérimentales

Afin de valider les hypothèses émises, l'énaminochromanone **1s** a été mise à réagir avec 2,05 équivalents de PIFA à 50 °C pendant 1 h dans divers solvants (Tableau 7). De façon satisfaisante, le chroménopyrrole **1ab** a été obtenu dans l'acétate d'éthyle avec un rendement de 52% (Entrée 1). Ce premier résultat montre bien l'habilité du  $\lambda^3$ -iodane PIFA à moduler le cours de la séquence réactionnelle de fermeture de cycle, comme supposé.

Au cours de ce screening, le solvant est apparu comme ayant un fort impact sur l'efficacité du nouveau processus domino (Entrées 1-8). En effet, nous avons pu observer que seuls les solvants éthers ont permis d'obtenir **1ab** avec de bons rendements (Entrées 4, 6 et 7). Le THF a conduit au meilleur résultat avec un rendement de 78% obtenu après purification. Deux autres agents d'oxydation disponibles au laboratoire ont par la suite été testés, comme le PIDA (Entrée 9), ou le tétracétate de plomb (IV) (Entrée 10).<sup>242</sup> Cependant, tous deux ont amené à une conversion incomplète en produit désiré dans les mêmes conditions réactionnelles. En effet, moins de 40% de conversion a été détectée par RMN <sup>1</sup>H dans ces deux cas.

Lorsque le nombre d'équivalents de PIFA a été diminué à 1,5 (Entrée 11), une conversion incomplète en **1ab** a été observée. Ceci montre bien qu'un des deux équivalents de PIFA est impliqué dans la seconde étape d'oxydation.

<sup>242</sup>Aquino, M.; Safir, I.; Elkhayat, Z.; Gandara, Z.; Perez, M.; Retailleau, P.; Arseniyadis, S. Competing Domino Processes: Path-Discriminating Ability of Epoxide Stereochemistry at the Angular Position. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3610–3613.



Entrée	Oxydant (2,05 éq.)	Solvant	Rendement (%) <sup>b</sup>
1 <sup>a</sup>	PIFA	AcOEt	52
2	PIFA	DCM	24
3	PIFA	Acétone	30
4	PIFA	THF	78
5	PIFA	EtOH	7
6	PIFA	Et <sub>2</sub> O	71
7	PIFA	Dioxane	69
8	PIFA	ACN	43
9	PIDA	THF	- <sup>c</sup>
10	Pb(OAc) <sub>4</sub>	THF	- <sup>c</sup>
11 <sup>d</sup>	PIFA	THF	- <sup>c</sup>
<b>12<sup>e</sup></b>	<b>PIFA</b>	<b>THF</b>	<b>91</b>

<sup>a</sup>Réactions effectuées en présence de **2a** (0,16 mmol), d'un agent d'oxydation (2,05 éq.), dans 3 mL de solvant à 50 °C pendant 1 h. <sup>b</sup>Rendements isolés. <sup>c</sup>Conversion incomplète. <sup>d</sup>Réaction effectuée avec 1,50 éq. de PIFA pendant 5 h. <sup>e</sup>Temps de réaction de 20 min.

Tableau 7 : Screening des conditions expérimentales

Finalement, au cours d'une dernière expérience (Entrée 12), un suivi réactionnel plus précis a été effectué par analyse CCM. Ceci a permis de montrer que seuls 20 minutes étaient finalement nécessaires pour convertir totalement l'énaminochromanone **1s** en chroménopyrrole **1ab**. Dans ce cas, le rendement isolé obtenu a été de 91%. Cette hausse de rendement, par rapport aux 78% obtenus pour une heure de temps de réaction (Entrée 4), peut s'expliquer par la diminution du temps de contact entre **1ab** et les 4 équivalents de TFA générés au cours du processus, pouvant engendrer la formation de produits secondaires voire de dégradation.

Après avoir optimisé les conditions réactionnelles pour la formation du noyau pyrrole fusionné, nous avons cherché à valoriser cette structure. Le produit **1ab** constitue un bon

précurseur pour une approche DOS puisque celui-ci est porteur de deux groupements ayant des réactivités bien distinctes, et donc indépendamment diversifiables. Cependant, dans cette étude il a été décidé de favoriser le critère de complexité qui est également un paramètre important au sein d'une approche DOS. Dans cet esprit, nous avons envisagé d'étudier la faisabilité d'une trans-estérification intramoléculaire qui conduirait à la formation de systèmes polyhétérocycliques fusionnés contenant le motif pyrrolooxazinone.<sup>243</sup> Ce motif est retrouvé au sein de divers composés naturels comme le *Lukianol A* ou *B*, la *Ningalin B* ou encore la *Lammellarin K* (Figure 26)<sup>243a,244</sup> douées de propriétés anti-tumorales.

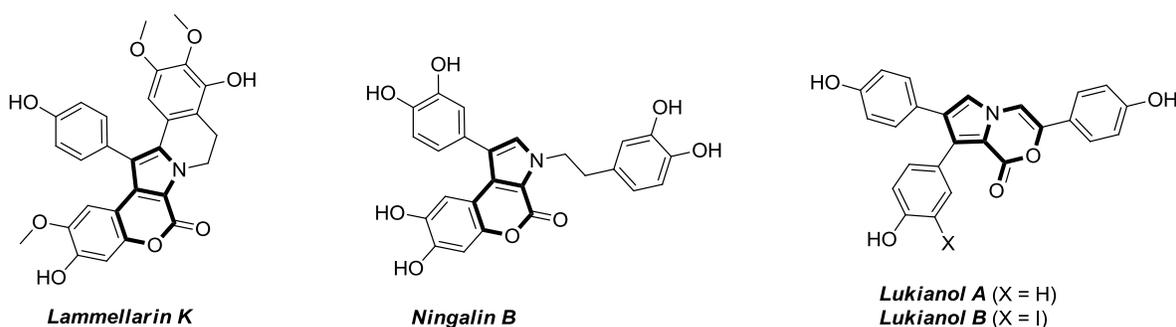


Figure 26: Produits naturels portant le motif pyrrolooxazinone

Pour ce faire, des conditions classiques ont tout d'abord été testées, consistant en l'utilisation de l'APTS (10 mol% - 30 mol%) en tant qu'acide de Brønsted à reflux dans le toluène. De façon surprenante, ces ratios catalytiques usuels d'APTS n'ont pas engendré la formation du produit cyclique désiré **1ac**.

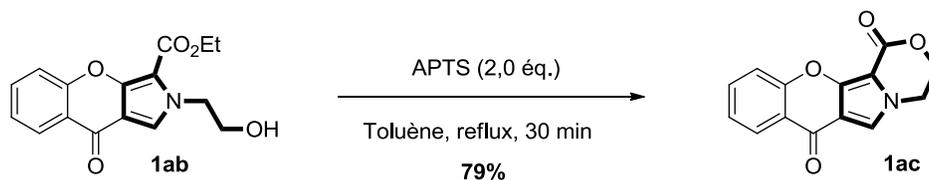


Schéma 112: Etape de trans-estérification

<sup>243</sup>a) Mondal, S. K.; Mandal, A.; Manna, S. K.; Ali, S. A.; Hossain, M.; Venugopal, V.; Jana, A.; Samanta, S. Intramolecular Macrolactonization, Photophysical and Biological Studies of New Class of Polycyclic Pyrrole Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2411–2421. b) Reinus, B. J.; Kerwin, S. M. A Copper-Catalyzed N-Alkynylation Route to 2-Substituted N-Alkynyl Pyrroles and Their Cyclization into Pyrrolo [2,1-c] Oxazin-1-Ones: A Formal Total Synthesis of Peramine. *Synthesis* **2017**, *49*, 2544–2554.

<sup>244</sup>Taskaya, S.; Menges, N.; Balci, M. Gold-Catalyzed Formation of Pyrrolo- and Indolo-Oxazin-1-One Derivatives: The Key Structure of Some Marine Natural Products. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 897–905.

Ce manque de réactivité est probablement lié à la chélation de l'acide de Brønsted à d'autres sites oxygénés que le carbonyle de la fonction ester, puisque la répétition de l'expérience avec cette fois-ci 2,0 équivalents d'APTS a permis l'obtention de la pyrrololactone **1ac** en seulement 30 minutes et avec un bon rendement de 79% (Schéma 112).

Il est utile de souligner ici l'importance d'un traitement adéquat (purification par chromatographie sur colonne de gel de silice) avant l'étape de trans-estérification de manière à éliminer toutes traces de TFA formé au sein de l'étape précédente. En effet, lors de l'activation par l'APTS, la présence de TFA au sein du milieu réactionnel lors de l'étape de trans-estérification a conduit à la formation du produit compétitif provenant de la trans-estérification intermoléculaire entre le TFA et le produit **1ab**, impactant négativement le rendement du produit escompté **1ac** (Tableau 8).

Traitement suite à l'étape 1	Rendement en produit <b>1ac</b>
Chromatographie sur colonne de Silice	79%
Extraction 3 fois par une solution saturée de NaHCO <sub>3</sub>	48%
Trituration dans l'éther diéthylique, filtration, rinçage à l'éther diéthylique	61%

*Table 8: Différents traitements testés avant l'étape de trans-estérification*

Finalement, ces deux courtes étapes ont été appliquées à la librairie d'énaminochromanones précédemment synthétisées (Schéma 113). Comme attendu, la substitution du noyau chromone n'a montré aucune influence sur l'efficacité de ces deux transformations. D'un autre côté, la substitution en position  $\alpha$  de l'azote s'est quant à elle révélée avoir un plus fort impact sur la première étape. En effet, des groupements encombrés comme le diméthyle (**18ac**), le phényle (**2ac**) le cyclohexyle (**7ac**) ou encore le benzylthiométhyle (**6ac**) ont conduit à une chute de rendement lors de la première étape, avec des rendements obtenus variant entre 44% et 58%. Il a été supposé ici que la gêne stérique engendré par ces groupements pouvait nuire à l'étape de *N*-cyclisation pour la formation du noyau pyrrole.

L'étape de trans-estérification a quant à elle été généralement effectuée avec de bons rendements même dans le cas d'alcools secondaires (**9ac**, **11ac**, **12ac**) voire tertiaires (**10ac**). Seule la formation du cycle à 7 chaînons n'a pas été concluante dans ces conditions puisque seul l'intermédiaire **13ab** a été récupéré après 2 h de temps.

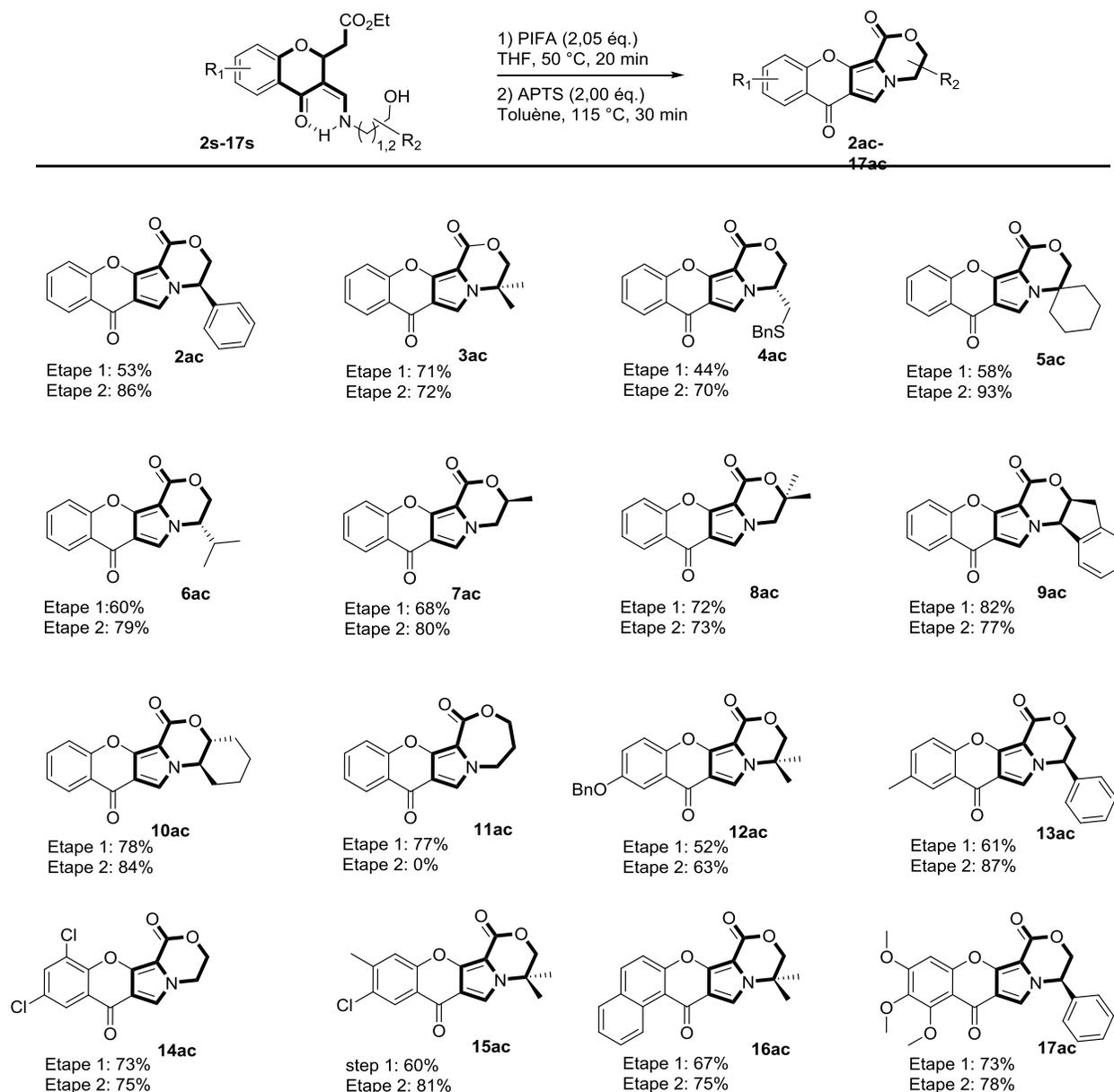


Schéma 113: Bibliothèque de pyrrolooxazinones

### 3. Conclusion du chapitre

Pour conclure ce chapitre sur le  $\lambda^3$ -iodanes, nous avons vu comment ces agents ont pu être introduits au sein du milieu réactionnel pour faire tendre le processus domino non pas vers la formation du produit thermodynamique à partir du produit cinétique, mais plutôt vers la génération de nouvelles structures non encore décrites de nos jours (Schéma 114). En deux courtes étapes, il a été possible de générer la construction de deux nouveaux noyaux pour former des PMs tétracycliques fusionnées comportant le motif pyrrolooxazinone. Ces travaux ont été récemment été soumis pour publication.<sup>245</sup>

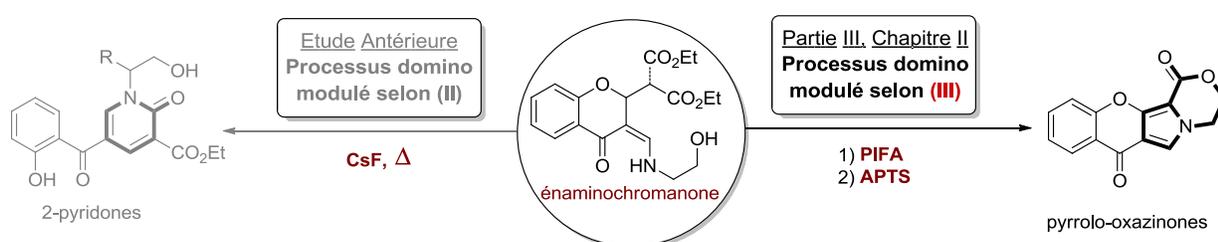


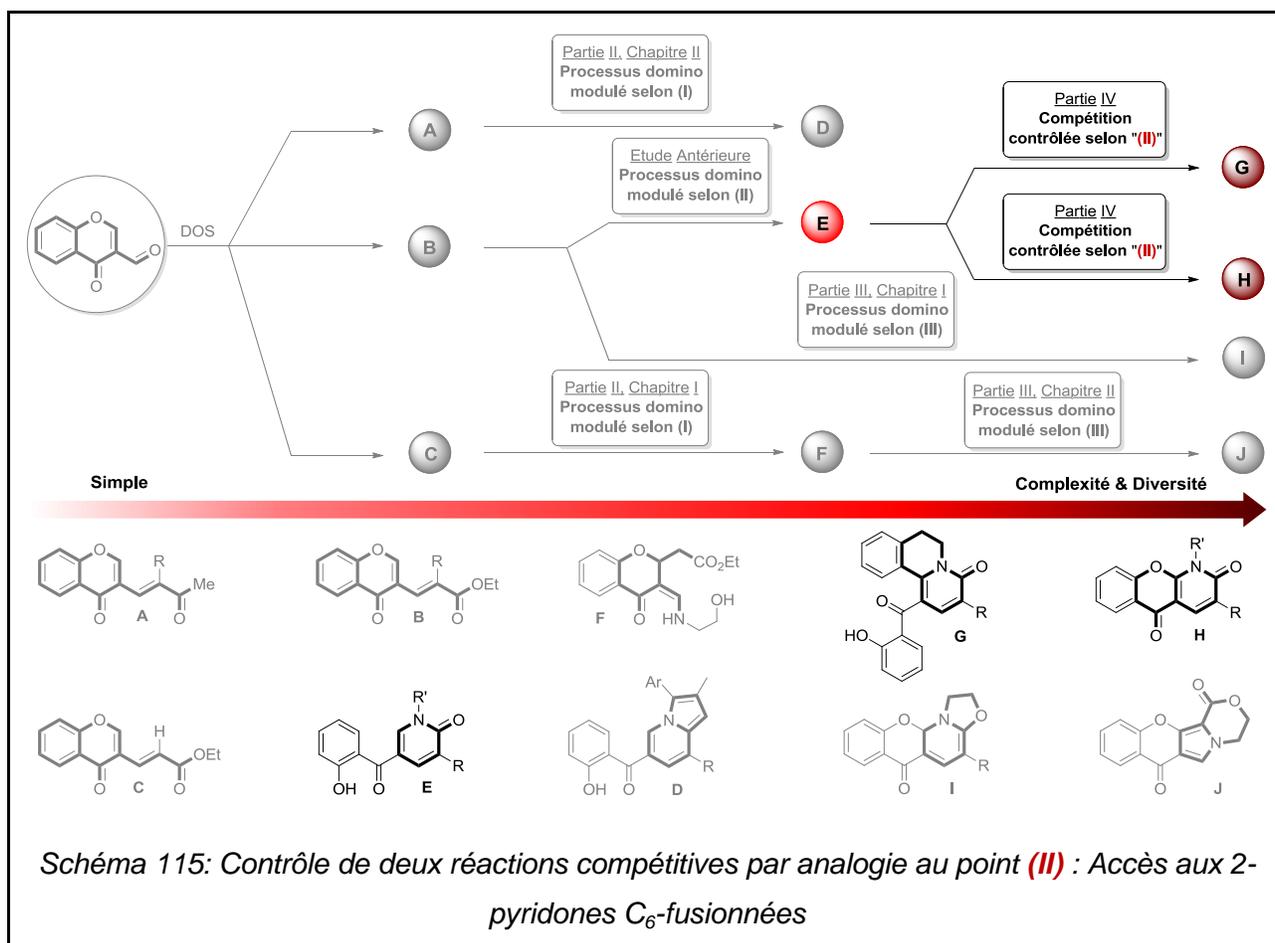
Schéma 114: Modulation du processus domino selon (III) pour l'accès aux pyrrolooxazinones

En conclusion, nous avons vu au sein de cette seconde partie de thèse comment il était possible de changer le cours du processus domino à différents stades, par la simple introduction d'agents externes bien précis au sein du milieu réactionnel selon le point (III). Ces agents externes que ce soit les agents de Mitsunobu ou les  $\lambda^3$ -iodanes, ont été choisis pour induire des changements de réactivité clef de divers groupements fonctionnels, permettant de déclencher de nouvelles réactivités et ainsi d'accéder à de nouvelles cascades réactionnelles.

Au sein de la partie suivante, qui sera la dernière, nous nous pencherons sur l'accès aux 2-pyridones fusionnées en position 6, à partir des mêmes précurseurs 2-pyridoniques obtenus selon la méthode développée au sein du laboratoire présentée au sein de la partie I du Chapitre II. Nous verrons que deux réactions compétitives peuvent avoir lieu, mais que ces dernières peuvent être contrôlées par modulation des conditions réactionnelles, par analogie avec le point (II).

<sup>245</sup>Ce travail a été soumis à *Journal of Organic Chemistry* pour publication.

## PARTIE IV : ARYLATION ET OXY-ARYLATION COMPÉTITIVES EN POSITION C<sub>6</sub> DE 2-PYRIDONES N,3,5- TRISUBSTITUEES





## I. Les 2-pyridones C<sub>6</sub>-fusionnées

### 1. Une sous classe de 2-pyridones à fort potentiel en chimie médicinale

Comme nous l'avons vu dans l'introduction (Figure 12), un bon nombre de 2-pyridones bioactives sont fonctionnalisées en leur position C<sub>6</sub>. Ces 2-pyridones particulières constituent à ce titre une sous famille importante en chimie médicinale et ont reçu de fait un intérêt particulier auprès de la communauté des chimistes organiciens et bio-organiciens. Les 2-pyridones 1,6- ou 5,6-fusionnées (Figure 27) notamment, sont très représentées au sein de nombreux produits naturels, et possèdent pour la plupart des activités biologiques d'intérêt. Ces dernières couvrent de nombreux domaines comme antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires, anti-HIV, anti-Alzheimer, etc....

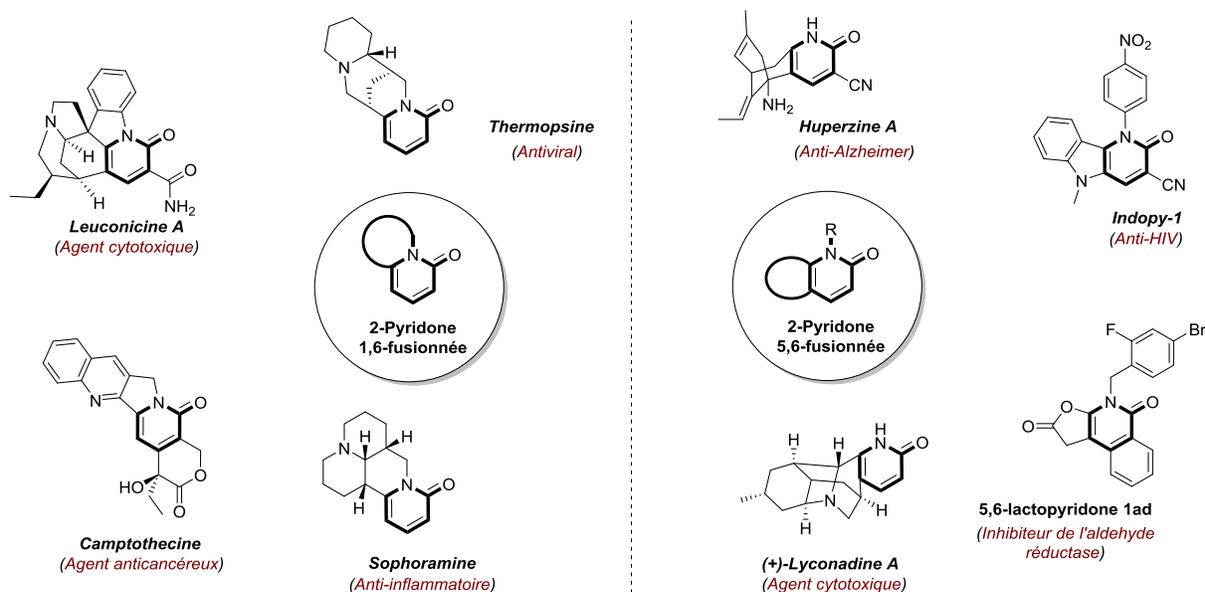


Figure 27: 2-pyridones 1,6- ou 5,6-fusionnées bioactives

La *Leuconicine A* par exemple, est une 2-pyridone fusionnée en ses positions 1, 5 et 6 qui a été extraite de *Leuconotis maingayi*, retrouvée principalement en Indonésie ou en Malaisie péninsulaire.<sup>246</sup> Cette dernière, ainsi que ses dérivés, ont montré des activités cytotoxiques intéressantes ( $IC_{50} > 25 \mu\text{g/mL}$ ) vis-à-vis des cellules KB (cellules de lignée tumorale *P388* et *L1210*). Ces dernières sont notamment résistantes à la *Vincristine* (Ocovin®), un alcaloïde

<sup>246</sup> Gan, C.-Y.; Low, Y.-Y.; Etoh, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. Leuconicines A–G and (–)-Eburnamaline, Biologically Active Strychnan and Eburnan Alkaloids from *Leuconotis*. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2098–2103.

extrait de la pervenche de Madagascar, utilisé en chimiothérapie pour ses activités antiprolifératives.<sup>247</sup>

Dans le même domaine d'activité biologique, la *Lyconadine A*, dont la synthèse totale a récemment été reportée par Beshore et Smith,<sup>248</sup> a quant à elle été isolée en 2001 de la plante *Lycopodium complanatum*.<sup>249</sup>

De son côté, la *Sophoramine*, isolée de la plante *Sophora flavescens* détient d'intéressantes activités anti-inflammatoires par inhibition de NFκB,<sup>250</sup> un facteur de transcription impliqué dans la dérégulation des mécanismes de transmissions de signaux engagés dans diverses maladies inflammatoires.<sup>251</sup>

De même, la *Camptothécine* (précédemment introduite) ainsi que la *Thermopsine* sont deux autres exemples de 2-pyridones 1,6-fusionnées naturelles reconnues pour leurs activités respectivement anticancéreuses<sup>252</sup> et antivirales<sup>253</sup>.

L'*Huperazine A*, portant le noyau 2-pyridone 5,6-fusionné, possède un domaine d'activité biologique tout autre, puisque cette dernière permet d'améliorer l'activité cognitive et a donc le potentiel à être utilisée dans le cadre de traitements contre la maladie d'Alzheimer.<sup>254</sup>

Enfin, d'autres 2-pyridones fusionnées en position 6 issues de synthèses ont également leur importance dans le traitement d'autres pathologies. L'*Indopy-1* par exemple, possède des activités contre le virus du sida.<sup>255</sup> De son côté, la lactopyridone 5,6-O-fusionnée **1ad**, reportée

<sup>247</sup> Allen, T. M.; Newman, M. S.; Woodle, M. C.; Mayhew, E.; Uster, P. S. Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of Vincristine Encapsulated in Sterically Stabilized Liposomes. *Int. J. Cancer* **1995**, *62*, 199–204.

<sup>248</sup> Beshore, D. C.; Smith, A. B. The Lyconadins: Enantioselective Total Syntheses of (+)-Lyconadin A and (-)-Lyconadin B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13778–13789.

<sup>249</sup> Kobayashi, J.; Hirasawa, Y.; Yoshida, N.; Morita, H. Lyconadin A, a Novel Alkaloid from *Lycopodium Complanatum*. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5901–5904.

<sup>250</sup> Lawrence, T. The Nuclear Factor NF- B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2009**, *1*, a001651.

<sup>251</sup> Hu, H.; Wang, S.; Zhang, C.; Wang, L.; Ding, L.; Zhang, J.; Wu, Q. Synthesis and in Vitro Inhibitory Activity of Matrine Derivatives towards Pro-Inflammatory Cytokines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7537–7539.

<sup>252</sup> Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; and Sim, G. A. Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from *Camptotheca Acuminata*. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888–3890.

<sup>253</sup> Ohmiya, S.; Otomasu, H.; Haginiwa, J.; Murakoshi, I. Alkaloids of *Thermopsis* Lupinoids. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2665–2667.

<sup>254</sup> Yamada, F.; Kozikowski, A. P.; Reddy, E. R.; Pang, Y. P.; Miller, J. H.; McKinney, M. A Route to Optically Pure (-)-Huperzine A; Molecular Modeling and in Vitro Pharmacology. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4695–4696.

<sup>255</sup> Ehteshami, M.; Scarth, B. J.; Tchesnokov, E. P.; Dash, C.; Le Grice, S. F. J.; Hallenberger, S.; Jochmans, D.; Gotte, M. Mutations M184V and Y115F in HIV-1 Reverse Transcriptase Discriminate against "Nucleotide-Competing Reverse Transcriptase Inhibitors." *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 29904–29911.

dans le cadre d'une étude réalisée par Malamas et Hohman,<sup>256</sup> a une activité d'inhibition de l'aldose réductase, dont la surexpression est à l'origine d'un certain nombre de dysfonctionnements, comme le diabète par exemple.<sup>256,257</sup>

## 2. Fonctionnalisation de la 2-pyridone en sa position 6

Le fort potentiel en chimie médicinale de ce type de substrats a conduit au développement d'un grand nombre de méthodologies permettant de fonctionnaliser ou de cycliser le noyau 2-pyridone en sa position C<sub>6</sub> (Figure 28).

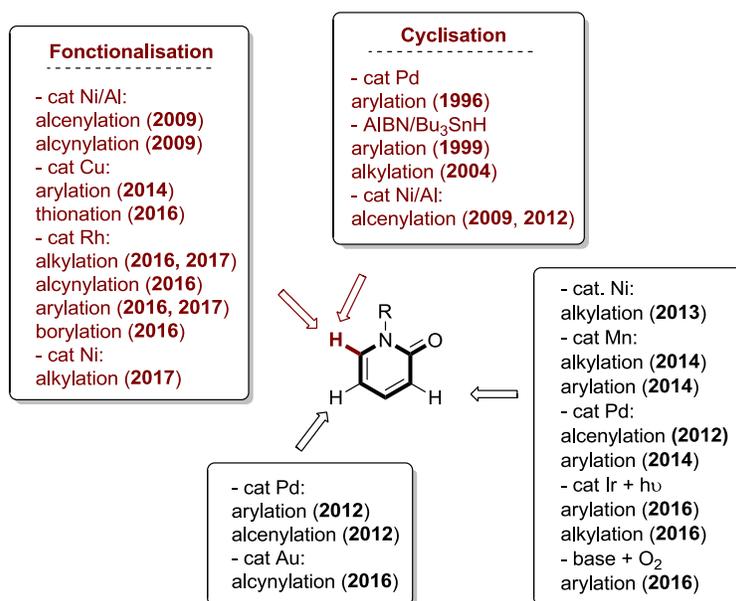


Figure 28: Fonctionnalisation du noyau 2-pyridonique en ses positions 3, 5 et 6

<sup>256</sup>Malamas, M. S.; Hohman, T. C. N-Substituted Spirosuccinimide, Spiropyridazine, Spiroazetidone, and Acetic Acid Aldose Reductase Inhibitors Derived from Isoquinoline-1, 3-Diones. 2. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2059–2070.

<sup>257</sup>a) Ahmed, M. M. E.; Al-Obosi, J. A. S.; Osman, H. M.; Shayoub, M. E. Overexpression of Aldose Reductase Render Mouse Hepatocytes More Sensitive to Acetaminophen Induced Oxidative Stress and Cell Death. *Indian J. Clin. Biochem.* **2016**, *31*, 162–170. b) Hamaoka, R.; Fujii, J.; Miyagawa, J.; Takahashi, M.; Kishimoto, M.; Moriwaki, M.; Yamamoto, K.; Kajimoto, Y.; Yamasaki, Y.; Hanafusa, T.; others. Overexpression of the Aldose Reductase Gene Induces Apoptosis in Pancreatic  $\beta$ -Cells by Causing a Redox Imbalance. *J. Biochem.* **1999**, *126*, 41–47. c) Masuda, C. A.; Previato, J. O.; Miranda, M. N.; Assis, L. J.; Penha, L. L.; Mendoça-Previato, L.; Montero-Lomelí, M. Overexpression of the Aldose Reductase GRE3 Suppresses Lithium-Induced Galactose Toxicity in *Saccharomyces Cerevisiae*. *FEMS Yeast Res.* **2008**, *8*, 1245–1253.

Nous ne discuterons pas ici des méthodes de fonctionnalisation des positions C<sub>3</sub><sup>258</sup> et C<sub>5</sub><sup>258b,259</sup> du noyau 2-pyridonique qui ont également fait l'objet de nombreuses études.

a. Cyclisation en position 6 à partir de 2-pyridones N-substituées

En 2009, Hiyama<sup>260</sup> et son groupe ont entre autres démontré que des réactions d'alkylation intramoléculaires étaient facilement réalisables en position C<sub>6</sub> de la 2-pyridone par une bi-catalyse Ni(0)/AlMe<sub>3</sub> (Schéma 116). Les auteurs ont montré que l'aluminium jouait ici un rôle crucial, celui d'acide de Lewis  $\sigma$  chélatant.<sup>261</sup> Il induit en effet la formation de l'intermédiaire pyridinium par activation de la fonction carbonyle. La liaison C<sub>6</sub>-H se trouvant ainsi affaiblie au sein de cet intermédiaire, l'insertion du catalyseur au Nickel y est favorisée par la suite.

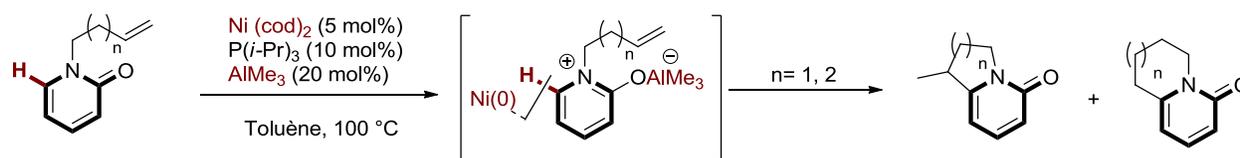


Schéma 116: Cyclisation intramoléculaire par catalyse bi-métallique Ni(0)/AlMe<sub>3</sub>

Dans le cadre de mon projet de thèse, il est important de noter que cette méthodologie a également été appliquée à l'alcénylation et à l'alcynylation intermoléculaire du noyau pyridonique, la régiosélectivité de la réaction étant ici directement liée à l'affaiblissement de la liaison C<sub>6</sub>-H. Cette étude a été reprise trois ans plus tard par Donets et Cramer qui ont montré que la taille de cycle formé selon cette approche pouvait être contrôlé en fonction du ligand

<sup>258</sup> a) Chauhan, P.; Ravi, M.; Singh, S.; Prajapati, P.; Yadav, P. P. Regioselective  $\alpha$ -Arylation of Coumarins and 2-Pyridones with Phenylhydrazines under Transition-Metal-Free Conditions. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 109–118. b) Chen, Y.; Wang, F.; Jia, A.; Li, X. Palladium-Catalyzed Selective Oxidative Olefination and Arylation of 2-Pyridones. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3231. c) Anagnostaki, E. E.; Fotiadou, A. D.; Demertzidou, V.; Zografos, A. L. Palladium Catalyzed C3-Arylation of 4-Hydroxy-2-Pyridones. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6879–6882. d) Nakatani, A.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Manganese-Mediated C3-Selective Direct Alkylation and Arylation of 2-Pyridones with Diethyl Malonates and Arylboronic Acids. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1377–1385. e) Nakatani, A.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Nickel-Catalyzed Direct Alkylation of Heterocycles with  $\alpha$ -Bromo Carbonyl Compounds: C3-Selective Functionalization of 2-Pyridones. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 7691–7695. f) Miura, M.; Hirano, K.; Najib, A.; Tabuchi, S. Highly C3-Selective Direct Alkylation and Arylation of 2-Pyridones under Visible-Light-Promoted Photoredox Catalysis. *Heterocycles* **2016**, *92*, 1187–1203.

<sup>259</sup> Li, Y.; Xie, F.; Li, X. Formal Gold- and Rhodium-Catalyzed Regiodivergent C–H Alkynylation of 2-Pyridones. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 715–722.

<sup>260</sup> Nakao, Y.; Idei, H.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. Direct Alkenylation and Alkylation of Pyridone Derivatives by Ni/AlMe<sub>3</sub> Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15996–15997.

<sup>261</sup> Komeyama, K.; Takahashi, K.; Takaki, K. Bismuth-Catalyzed Intramolecular Carbo-Oxycarbonylation of 3-Alkynyl Esters. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5119–5122.

employé.<sup>262</sup> Ainsi un ligand encombré de type IPr (1,3-bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene) a favorisé la formation de cycles à 6 chaînons (ratio > 95:5) alors que l'absence de ligand a quant à elle conduit à la formation majoritaire du cycle à 5 chaînons (ratio > 95:5).

D'autres méthodes de cyclisations ont été décrites comme par exemple, la voie classique, par couplage au palladium de type Heck.<sup>263</sup> Celle-ci est réalisée principalement sur des analogues benzéniques de la 2-pyridone pour la synthèse d'alcaloïdes cytotoxiques comme la *Mappicine* et la *Mappicine-cétone*,<sup>264</sup> reconnues toutes deux pour leurs propriétés antivirales, sélectives contre l'Herpès HSV-1 et HSV-2 notamment (Schéma 117).<sup>265</sup>

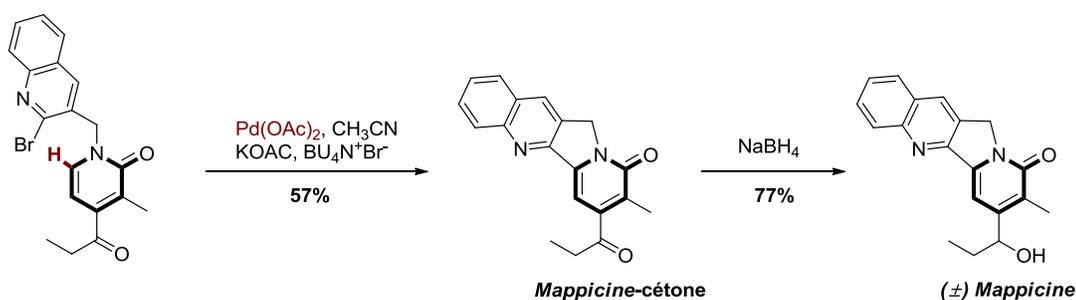


Schéma 117: Cyclisation intramoléculaire par couplage de type Heck

En 1999 et plus tard en 2004, des réactions radicalaires ont également été développées sur des dérivés de la 2-pyridone, faisant appel au système précurseur de radicaux traditionnel, AIBN/Bu<sub>3</sub>SnH.<sup>266</sup> Cependant, que ce soit pour l'arylation (Schéma 118.a)<sup>267</sup> ou l'alkylation (Schéma 118.b),<sup>268</sup> les produits cycliques ont la plupart du temps été obtenus avec des rendements très modestes.

<sup>262</sup> Donets, P. A.; Cramer, N. Ligand-Controlled Regiodivergent Nickel-Catalyzed Annulation of Pyridones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 633–637.

<sup>263</sup> Couty, S.; Liégault, B.; Meyer, C.; Cossy, J. Heck–Suzuki–Miyaura Domino Reactions Involving Ynamides. An Efficient Access to 3-(Arylmethylene)Isoindolinones. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2511–2514.

<sup>264</sup> Comins, D. L.; Saha, J. K. Concise Synthesis of *Mappicine* Ketone and (±)-*Mappicine*. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9623–9624.

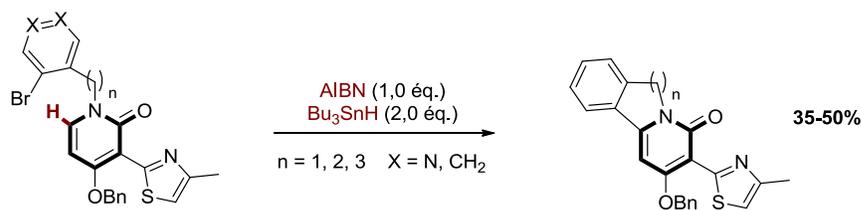
<sup>265</sup> Mekouar, K.; Génisson, Y.; Leue, S.; Greene, A. E. New Pyridone Approach: Total Synthesis of *Mappicine* Ketone (*Nothapodytine B*). *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5212–5215.

<sup>266</sup> Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Mitchell, M. B.; Robertson, J. Radical Reactions in Synthesis: Intramolecular SH<sup>2</sup> Macrocyclisations. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *22*, 1574–1575.

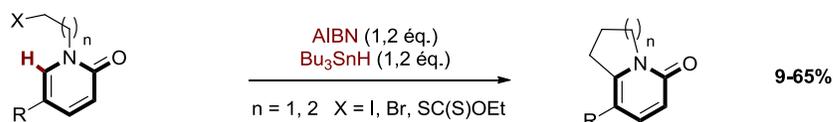
<sup>267</sup> Nadin, A.; Harrison, T. Synthesis of Tricyclic Pyridones by Radical Cyclization. *Tetrahedron Lett.* **40**, 4073–4076.

<sup>268</sup> Osornio, Y. M.; Miranda, L. D.; Muchowski, J.; others. Intramolecular Radical Addition to the 2-Pyridone Nucleus. *Rev. Soc. Quím. México* **2004**, *48*, 283–287.

## a) Arylation radicalaire



## b) alkylation radicalaire



Sch\u00e9ma 118: Cyclisation intramol\u00e9culaire par couplage radicalaire

b. Fonctionnalisation de la position C<sub>6</sub> par C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H activation par catalyse m\u00e9tallique ortho dirig\u00e9e

- C-H activation ortho-dirig\u00e9e

Le d\u00e9veloppement des couplages crois\u00e9s par catalyse m\u00e9tallique, au sein desquels des liaisons de type C-H ou C-X (X = halog\u00e8ne) sont transform\u00e9es en liaisons de type C-C ou C-Y (Y = h\u00e9t\u00e9roatome), repr\u00e9sente un enjeu majeur en chimie organique. La plupart des approches pour la formation de telles liaisons s'appuie sur l'utilisation de substrats fonctionnalis\u00e9s au pr\u00e9alable avec divers substituants (Sch\u00e9ma 119.a) tels que des halog\u00e8nes (I, Br, Cl) ou des groupements oxyg\u00e9n\u00e9s (OTf, OAc, OTs).<sup>269</sup>

Cependant, cette \u00e9tape de pr\u00e9-fonctionnalisation requiert une \u00e9tape suppl\u00e9mentaire au sein d'un proc\u00e9d\u00e9 et n'est malheureusement pas toujours r\u00e9alisable avec de bons rendements. Pour pallier \u00e0 cet inconv\u00e9nient, des m\u00e9thodes ont r\u00e9cemment \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9es, permettant la construction de telles liaisons C-C ou C-Y, sans avoir \u00e0 pr\u00e9-fonctionnaliser l'une des liaisons, mais par activation *in-situ* de la liaison C-H (Sch\u00e9ma 119.b).<sup>270</sup> Plusieurs \u00e9tudes ont en effet d\u00e9montr\u00e9 que certains m\u00e9taux de transition ont cette capacit\u00e9 \u00e0 activer une liaison C-H par

<sup>269</sup> Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4th ed.; John Wiley: Hoboken, N.J., 2005.

<sup>270</sup> Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. Understanding and Exploiting C-H Bond Activation. *Nature* **2002**, *417*, 507-514.

formation des liaisons carbone-métal  $C-[M]$  plus réactives et donc peut facilement fonctionnalisables.<sup>271</sup>

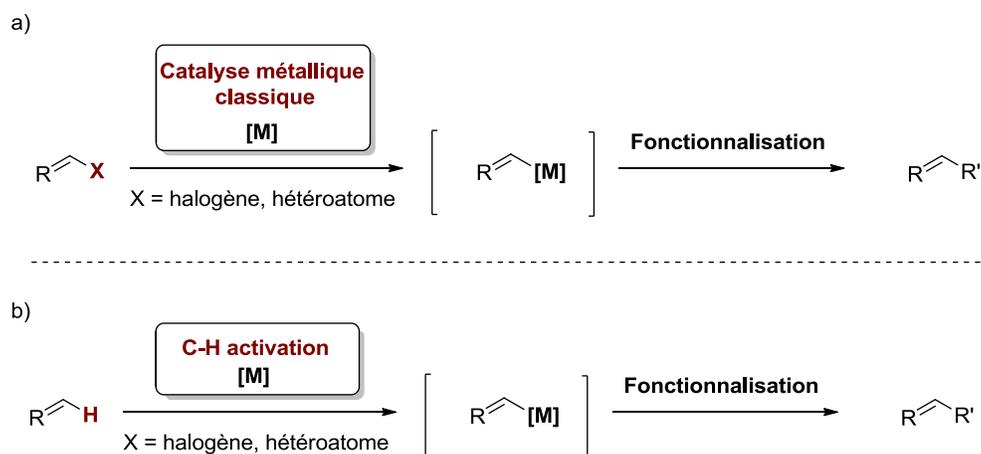


Schéma 119: Formation de liaisons C-C ou C-Y par catalyse métallique classique vs par C-H activation

Néanmoins, les réactions de C-H activation sont limitées par plusieurs facteurs comme l'inertie intrinsèque de la liaison C-H amenant à des problèmes de régio- et stéréosélectivité.<sup>272</sup> Pour remédier à ces limitations, une approche aujourd'hui utilisée dans la majorité des cas, consiste en l'insertion d'un groupement coordinant appelé « groupement directeur » (GD).<sup>273</sup>

Ce groupement directeur permet la coordination du centre métallique et ainsi d'orienter sélectivement l'espèce catalytique active vers une liaison C-H se situant à proximité de la sphère de coordination du métal (Schéma 120). La liaison C-H activable se trouve généralement en position *ortho* de ce groupement au sein d'un cycle aromatique. De nombreuses études ont permis de démontrer la grande efficacité de tels groupements directeurs pour la C-H activation

<sup>271</sup> a) Godula, K.; Sames, D. CH Bond Functionalization in Complex Organic Synthesis. *Science* **2006**, 312, 67–72. b) Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. C-H Bond Activation in Transition Metal Species from a Computational Perspective. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 749–823. c) Dick, A. R.; Sanford, M. S. Transition Metal Catalyzed Oxidative Functionalization of Carbon–hydrogen Bonds. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2439–2463.

<sup>272</sup> a) Hartwig, J. F.; Larsen, M. A. Undirected, Homogeneous C–H Bond Functionalization: Challenges and Opportunities. *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 281–292. b) Beck, E. M.; Grimster, N. P.; Hatley, R.; Gaunt, M. J. Mild Aerobic Oxidative Palladium (II) Catalyzed C–H Bond Functionalization: Regioselective and Switchable C–H Alkenylation and Annulation of Pyrroles. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2528–2529.

<sup>273</sup> Davies, H. M. L.; Morton, D. Recent Advances in C–H Functionalization. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 343–350.

par catalyse métallique (Rh,<sup>274</sup> Ru,<sup>275</sup> Pd,<sup>276</sup> Cu,<sup>277</sup> Ni<sup>278</sup>). Divers exemples seront illustrés par la suite dans le cadre de la C<sub>6</sub>-H activation de la 2-pyridone.

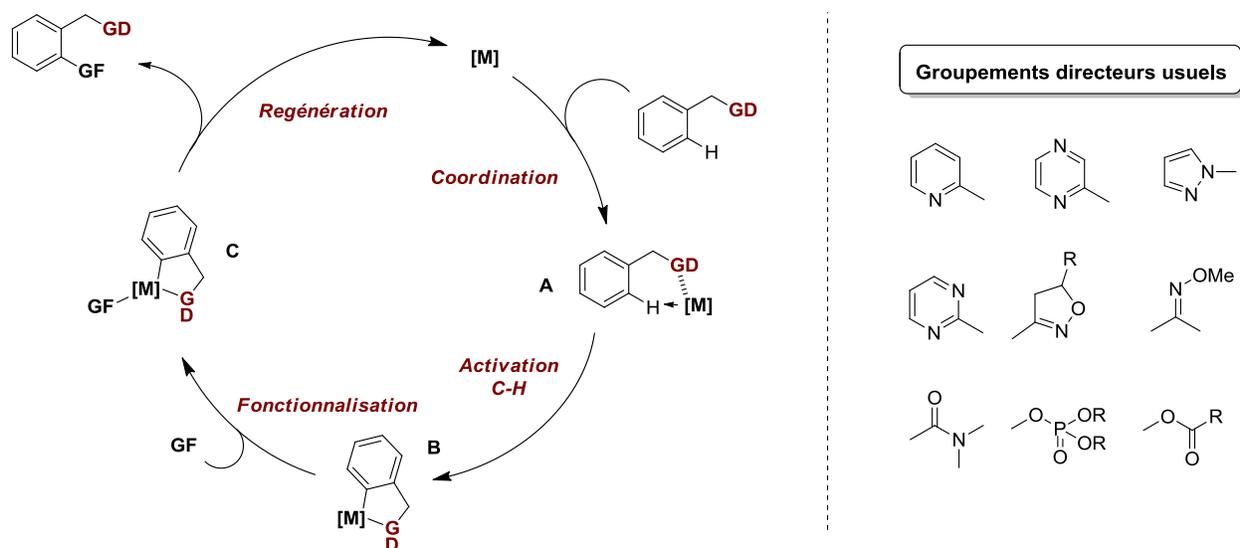


Schéma 120: Cycle catalytique classique pour une catalyse métallique ortho-dirigée

Ces groupements directeurs (GD) sont fréquemment de nature hétérocyclique (pyridine, pyrimidine, isoxazole ou pyrazole) ou tout simplement des groupements fonctionnels de type oxime, ester, amide, ester phosphorique, etc...<sup>273</sup> De manière générale la C-H activation *ortho*-

<sup>274</sup> a) Wang, C.; Huang, Y. Traceless Directing Strategy: Efficient Synthesis of *N*-Alkyl Indoles via Redox-Neutral C–H Activation. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5294–5297. b) Reddy, V. P.; Qiu, R.; Iwasaki, T.; Kambe, N. Rhodium-Catalyzed Intermolecular Oxidative Cross-Coupling of (Hetero)Arenes with Chalcogenophenes. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1290–1293.

<sup>275</sup> a) Ihara, H.; Suginome, M. Easily Attachable and Detachable *Ortho*-Directing Agent for Arylboronic Acids in Ruthenium-Catalyzed Aromatic C–H Silylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7502–7503. b) Ackermann, L.; Diers, E.; Manvar, A. Ruthenium-Catalyzed C–H Bond Arylations of Arenes Bearing Removable Directing Groups via Six-Membered Ruthenacycles. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1154–1157.

<sup>276</sup> a) Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed *Ortho*-Trifluoromethylation of Arenes Using TFA as a Promoter. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648–3649. b) Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed Hydroxylation of Arenes with 1 Atm of O<sub>2</sub> or Air. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14654–14655. c) Guin, S.; Rout, S. K.; Banerjee, A.; Nandi, S.; Patel, B. K. Four Tandem C–H Activations: A Sequential C–C and C–O Bond Making via a Pd-Catalyzed Cross Dehydrogenative Coupling (CDC) Approach. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5294–5297. d) Guo, K.; Chen, X.; Guan, M.; Zhao, Y. Direct *Ortho*-C–H Functionalization of Aromatic Alcohols Masked by Acetone Oxime Ether via *Exo*-Palladacycle. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1802–1805.

<sup>277</sup> a) Khan, B.; Khan, A. A.; Kant, R.; Koley, D. Directing Group-Assisted Copper(II)-Catalyzed *Ortho*-Carbonylation to Benzamide Using 2,2'-Azobisisobutyronitrile (AIBN). *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3753–3758. b) Truong, T.; Klimovica, K.; Daugulis, O. Copper-Catalyzed, Directing Group-Assisted Fluorination of Arene and Heteroarene C–H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342–9345.

<sup>278</sup> a) Greene, M. A.; Yonova, I. M.; Williams, F. J.; Jarvo, E. R. Traceless Directing Group for Stereospecific Nickel-Catalyzed Alkyl–Alkyl Cross-Coupling Reactions. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4293–4296. b) Zhang, H.; Hagihara, S.; Itami, K. Making Dimethylamino a Transformable Directing Group by Nickel-Catalyzed C–N Borylation. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16796–16800.

dirigée conduit à de plus hauts degrés d'oxydation des espèces métalliques que ceux « classiquement » rencontrés.<sup>279</sup>

Comme illustré au sein du Schéma 120 ci-dessus, un cycle catalytique général en quatre étapes est proposé pour la fonctionnalisation de la liaison C-H par catalyse métallique. Tout d'abord, le métal est coordonné au GD donnant lieu à l'intermédiaire **A**. Celui-ci subit ensuite l'activation de la liaison C-H avec la formation favorable d'un métallo-cycle **B** (généralement de 5<sup>280</sup> à 6<sup>281</sup> chaînons, voire 7<sup>282</sup> dans de rares cas), qui, après fonctionnalisation suivie par l'élimination réductrice et la décomplexation du catalyseur (étape de régénération du catalyseur), conduit à la formation d'une nouvelle liaison de type C-C ou C-Y.

- Application au noyau 2-pyridone

La position C<sub>6</sub> de la 2-pyridone, a un caractère plutôt électro-déficient contrairement aux positions C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub> qui sont riches en électrons. La C-H activation en cette position nécessite donc l'assistance d'un groupement directeur permettant la régiosélectivité du couplage. De façon intéressante, cette position se trouvant en α de la position azotée du noyau 2-pyridone, l'introduction d'un groupement directeur y est relativement aisée. La plupart des méthodologies développées pour la fonctionnalisation de la position C<sub>6</sub> ont fait appel à une catalyse *ortho*-dirigée par le groupement pyridine, et conduisent à la formation favorable d'un métallo-cycle à 5 centres (Schéma 121).

En 2014, Hirano, Miura et leurs collaborateurs ont développé une méthode d'hétéroarylation de la 2-pyridone à partir de 1,3-azoles par catalyse au cuivre (Schéma 121.a).<sup>283</sup> Bien que cette méthodologie fasse appel à une catalyse peu onéreuse (faible coût de Cu(OAc)<sub>2</sub> en tant que catalyseur et O<sub>2</sub> utilisé comme oxydant), elle comporte certains désavantages comme des temps de réactions relativement longs (de l'ordre de 20 h) et la nécessité de travailler à de très hautes températures (150 °C).

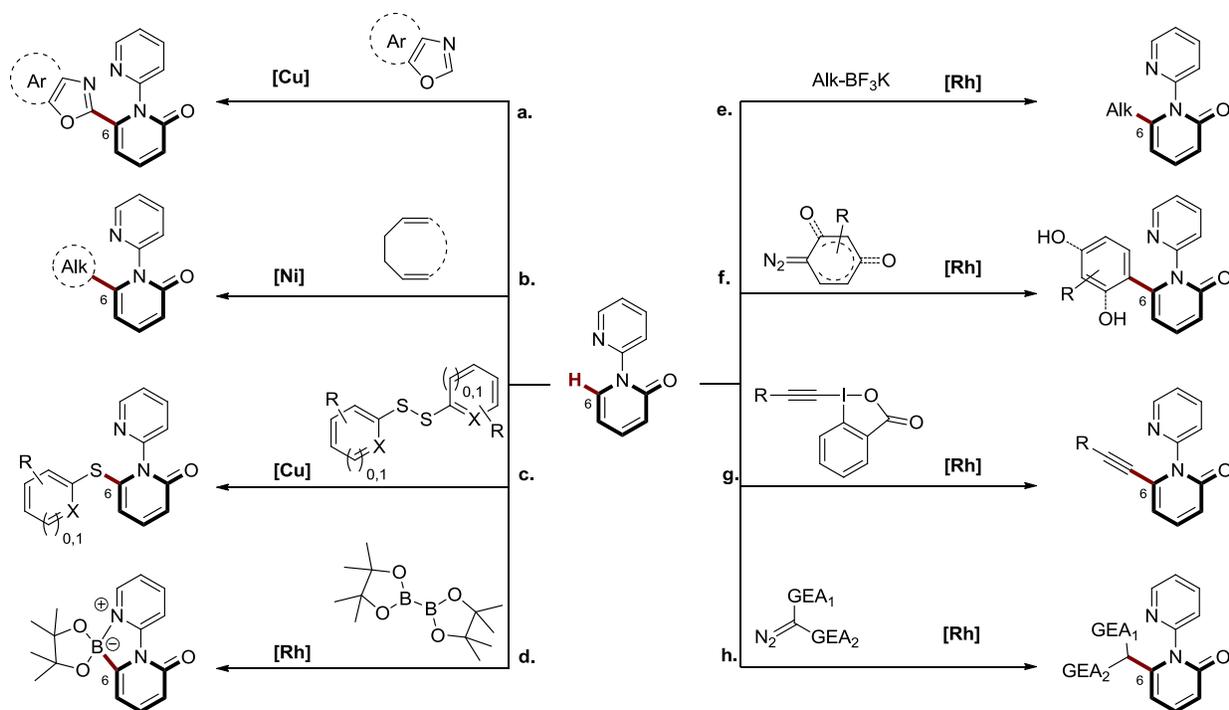
<sup>279</sup>Muñiz, K. High-Oxidation-State Palladium Catalysis: New Reactivity for Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412–9423.

<sup>280</sup>Sun, C.-L.; Liu, N.; Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Wang, Y.; Shi, Z.-J. Pd-Catalyzed C–H Functionalizations of *O*-Methyl Oximes with Arylboronic Acids. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 184–187.

<sup>281</sup>Yang, S.; Li, B.; Wan, X.; Shi, Z. *Ortho* Arylation of Acetanilides via Pd(II)-Catalyzed C–H Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6066–6067.

<sup>282</sup>Zhao, Y.; He, G.; Nack, W. A.; Chen, G. Palladium-Catalyzed Alkenylation and Alkynylation of *Ortho*-C(Sp<sup>2</sup>)–H Bonds of Benzylamine Picolinamides. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2948–2951.

<sup>283</sup>Odani, R.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Copper-Mediated C6-Selective Dehydrogenative Heteroarylation of 2-Pyridones with 1,3-Azoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10784–10788.

Schéma 121: Fonctionnalisation ortho-dirigée de la position C<sub>6</sub> de la 2-pyridone

Les auteurs ont néanmoins été les premiers à démontrer que le groupement *ortho*-directeur pyridyle pouvait être retiré lors d'une étape de post-fonctionnalisation, en seulement deux étapes (Schéma 122). En conséquence, cette approche permet d'apporter un degré de diversité supplémentaire à cette méthodologie.

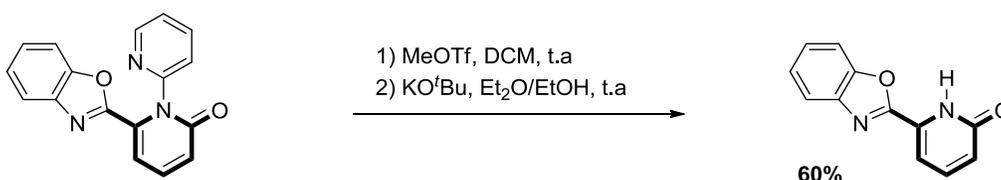


Schéma 122: Retrait du groupement directeur après fonctionnalisation en position 6

D'autres auteurs ont également reporté plus récemment un autre exemple faisant appel à une catalyse au cuivre pour la thionation de la 2-pyridone en sa position C<sub>6</sub> (Schéma 121.c).<sup>284</sup> Ici encore, la méthodologie fait appel au même système peu onéreux Cu(OAc)<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>. De plus, cette méthode est très flexible puisqu'elle tolère la présence de nombreux groupements (avec

<sup>284</sup> Peng, P.; Wang, J.; Li, C.; Zhu, W.; Jiang, H.; Liu, H. Cu(II)-Catalyzed C<sub>6</sub>-Selective C–H Thiolation of 2-Pyridones Using Air as the Oxidant. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 57441–57445.

des rendements presque toujours supérieurs à 80%), qu'ils soient électro-donneurs ou électroattracteurs, et ce, en toutes les positions du noyau pyridonique et du partenaire réactionnel soufré. Le seul inconvénient serait ici, comme dans l'exemple précédent, la nécessité d'un chauffage à haute température (130 °C) et des temps de réactions relativement longs (20 h).

Très récemment, Hirano et Miura se sont tournés vers la catalyse au Nickel dans ce même but (Schéma 121.b).<sup>285</sup> Cette méthode permet la fonctionnalisation divers diènes comme le 1,5-cyclooctadiène (cod). Dans le cas de dérivés diéniques cycliques comme pour ce dernier, cette dernière engendre également la contraction de cycle. De façon intéressante, cette approche est basée sur une découverte lors de la tentative d'arylation en la position C<sub>6</sub> par l'acide phénylboronique, catalysée par Ni(cod)<sub>2</sub>. Ici aucune trace du produit arylé n'a été observé, mais uniquement 6% du composé **1ae** provenant du couplage et de la contraction du ligand cod en cette position (Schéma 123).

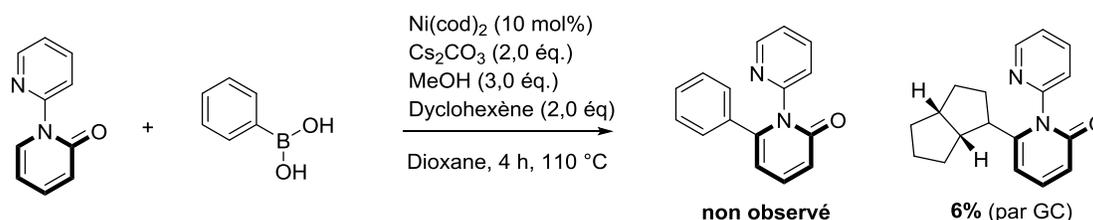


Schéma 123: Découverte initiale conduisant au couplage par Ni(cod)<sub>2</sub>

Suite à cette observation, l'optimisation des conditions réactionnelles a permis de montrer que seul K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en tant que base permettait d'accélérer la réaction, hypothétiquement en jouant le rôle de ligand anionique lors de l'étape limitante d'élimination réductrice du nickel. De manière intéressante et comme dans beaucoup de cas, la substitution en position C<sub>5</sub> du noyau 2-pyridone ne permet pas la fonctionnalisation en position C<sub>6</sub> pour des raisons liées à la gêne stérique.

La catalyse au rhodium a conduit au développement du plus grand nombre de méthodologies dans ce contexte, toujours en ayant recours au noyau pyridyle comme groupement *ortho*-directeur. Dans cette perspective, Hirano et Miura, qui ont apporté une forte

<sup>285</sup>Miura, W.; Hirano, K.; Miura, M. Nickel-Catalyzed Directed C<sub>6</sub>-Selective C–H Alkylation of 2-Pyridones with Dienes and Activated Alkenes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5337–5344.

contribution dans ce domaine, on tout d'abord envisagé l'arylation directe.<sup>286</sup> Cependant, malgré de nombreuses tentatives faisant intervenir divers catalyseurs reconnus pour leur efficacité dans ce type de réactions, ces derniers ne sont pas parvenus à leur fin (Schéma 124, partie supérieure).

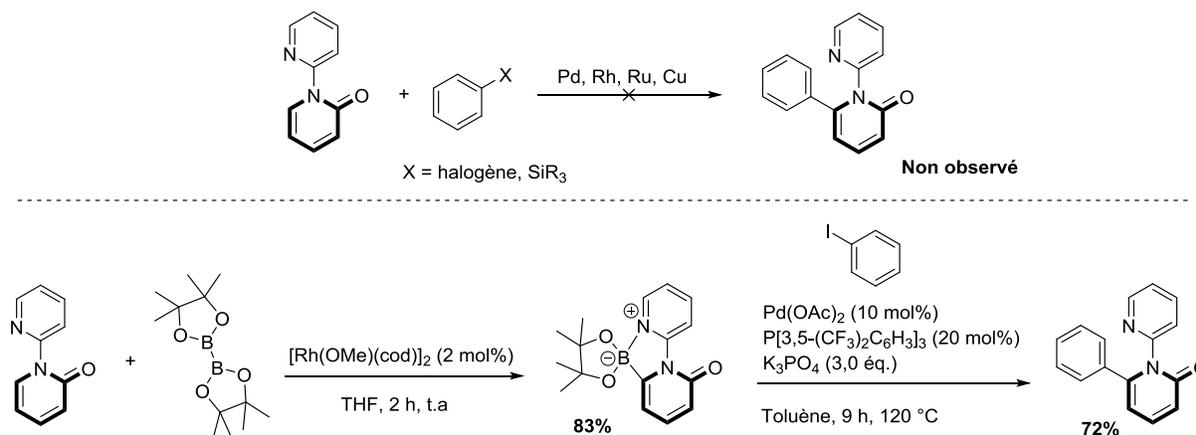


Schéma 124: Réaction de C<sub>6</sub> arylation via C<sub>6</sub> borylation

Les auteurs ont donc développé une méthode de pré-fonctionnalisation de la position C<sub>6</sub> par borylation, à partir du bis-(pinacolato)diborane par catalyse au ruthénium (Schéma 121.d). Cette approche s'est malheureusement avérée être très substrat dépendant avec des températures variant de 25 °C à 150 °C, nécessitant même l'activation aux micro-ondes dans certains cas. En effet, cette méthode est très peu tolérante envers les groupements électro-attracteurs situés aux positions 3 et 4, et dans le cas d'une substitution en position 5 (le rendement chute à 23% dans ce dernier cas). Malgré cet inconvénient, cette méthode a bien permis d'accéder aux 2-pyridones arylées en position C<sub>6</sub> notamment par couplage au palladium de type Suzuki-Miyaura.<sup>287</sup> Ce type de couplage n'avait pas encore été réalisé jusqu'alors (Schéma 124, partie inférieure).

Quelques mois plus tard, Liu et ses collaborateurs ont développés une alternative très compétitive par rapport à cette dernière. Celle-ci fait appel à une large gamme de trifluoroborates commercialement disponibles, et se produit par catalyse bimétallique au rhodium

<sup>286</sup>Miura, W.; Hirano, K.; Miura, M. Rhodium-Catalyzed C<sub>6</sub>-Selective C–H Borylation of 2-Pyridones. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3742–3745.

<sup>287</sup>Miyaura, N.; Akira, S. Stereoselective Synthesis of Arylated (*E*)-Alkenes by the Reaction of Alk-1-Enylboranes with Aryl Halides in the Presence of Palladium Catalyst. *Chem. Commun.* **1979**, 866–867.

et au sel d'argent (Schéma 121.e).<sup>288</sup> Cette approche permet en effet la C<sub>6</sub>-arylation/alkylation directe du noyau 2-pyridone, respectivement à 100 °C et 40 °C avec de bons rendements (très souvent supérieurs à 80%) et une bonne flexibilité. AgSbF<sub>6</sub> employé dans cette réaction, permet la génération de l'espèce cationique active du rhodium impliqué dans l'étape de coordination avec le noyau pyridyle, ainsi que dans le clivage de la liaison C<sub>6</sub>-H *via* le rhodacycle à 5 chaînons.

Dans la même période, Samanta et ses collaborateurs ont décrit en 2016<sup>289</sup> et 2017<sup>290</sup> deux procédures permettant l'alkylation et l'arylation de la position C<sub>6</sub>, respectivement à partir de diazoalkyles électro-déficients et de diazoquinones (Schéma 121.f,h). Ces deux méthodologies relativement similaires présentent toutes deux de nombreux avantages, comme le recours à de très faibles charges catalytiques au rhodium (respectivement 1 et 2 mol%), des températures de travail assez douces (40 °C), des temps de réaction raisonnables (12 h) et surtout une excellente flexibilité en termes de substitution.

Enfin, Li et ses collaborateurs ont publié une dernière méthode dans ce contexte, faisant appel aux iodes hypervalents portant une fonction alcyne (Schéma 121.g).<sup>259</sup> De façon intéressante, ces derniers ont montré que la réaction d'alcynylation pouvait être effectuée en les positions C<sub>5</sub> ou C<sub>6</sub>, en fonction de la présence ou non d'un groupement *ortho*-directeur porté par l'azote de la pyridone (position 1). En effet, dans le cas d'une substitution avec un groupement quelconque en cette position 1, la réaction d'alcynylation s'est déroulée de manière régiosélective en sa position la plus riche en électron, la position 5. Par contre, en présence du groupement *ortho*-directeur de type pyridyle, l'alcynylation a bien été effectuée cette fois en position C<sub>6</sub>.

### 3. Objectifs de notre travail

L'objectif de ce dernier travail a été d'accéder à cette sous-famille de 2-pyridones fusionnées en position C<sub>6</sub>, qui, comme nous l'avons vu, occupe une place importante en chimie

<sup>288</sup> Peng, P.; Wang, J.; Jiang, H.; Liu, H. Rhodium(III)-Catalyzed Site-Selective C–H Alkylation and Arylation of Pyridones Using Organoboron Reagents. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5376–5379.

<sup>289</sup> Das, D.; Biswas, A.; Karmakar, U.; Chand, S.; Samanta, R. C6-Selective Direct Alkylation of Pyridones with Diazo Compounds under Rh(III)-Catalyzed Mild Conditions. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 842–848.

<sup>290</sup> Das, D.; Poddar, P.; Maity, S.; Samanta, R. Rhodium(III)-Catalyzed C6-Selective Arylation of 2-Pyridones and Related Heterocycles Using Quinone Diazides: Syntheses of Heteroarylated Phenols. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3612–3621.

médicinale. Pour ce faire, nous nous sommes intéressés aux 2-pyridones portant le groupement 2-bromophénéthyle en position azotée (position 1), accessibles via la méthodologie précédemment développée au laboratoire qui a été introduite en fin de Partie I du Chapitre II.

Par couplage de type Heck<sup>263</sup> (envisagé dans un premier temps dans cette étude), deux réactions compétitives peuvent être envisagées en position C<sub>6</sub> à partir de ce substrat, l'arylation et l'oxy-arylation<sup>264</sup> (Schéma 125). Nous allons voir ici, en cohérence avec notre premier objectif, comment il a été possible de contrôler le cours de cette compétition, à partir des mêmes substrats de départ, soit en faveur des 2-pyridones 1,6-C-fusionnées soit des 2-pyridones 5,6-O-fusionnées, en s'appuyant sur les conditions expérimentales, par analogie au point (III).

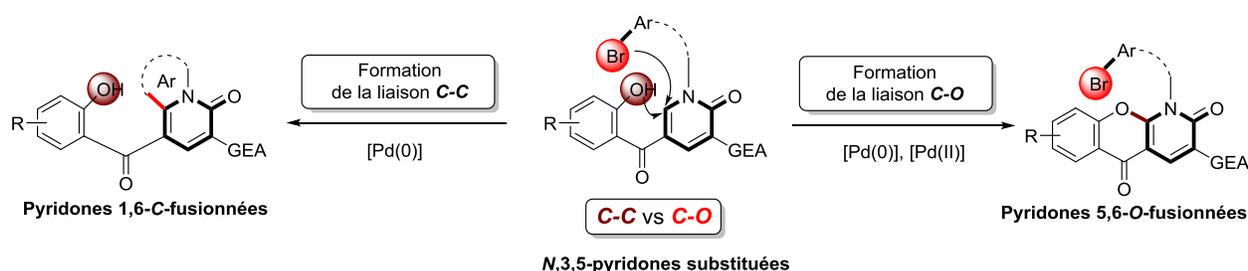


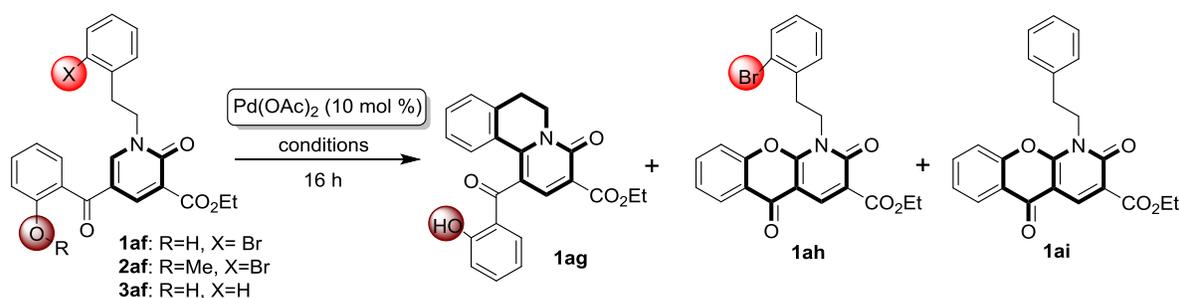
Schéma 125: Compétition entre les réactions d'arylation et d'oxy-arylation

## II. Contrôle de la compétition vers les 2-pyridones 1,6-C-fusionnées

### 1. *Rôle essentiel des conditions opératoires dans le contrôle de la compétition*

Pour étudier la compétition entre ces deux réactions, le choix s'est porté sur le substrat **1af** comme substrat modèle (Tableau 9). Ce dernier a été synthétisé selon la méthodologie précédemment développée au sein de notre laboratoire (Partie I, Chapitre II). Les conditions de couplage de type Heck (Pd(0), Entrées 1 à 12) ont été envisagées dans un premier temps de manière à favoriser l'obtention du composé **1ag** (Tableau 9). Les premiers résultats obtenus ont montré que la compétition avait bel et bien lieu en conditions catalytiques Pd(0). En effet, les

composés **1ah** et **1ai**, issus de la réaction concurrente d'oxy-arylation, ont été observés au sein des mélanges réactionnels.



Entrée	Substrat	Ligand	Base	Solvant	Conv. <sup>a</sup> (Rdt %) <sup>b</sup>	Produit (Ratio) <sup>c</sup>
1	<b>1af</b>	PPh <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N	PhMe	<5	<b>1ag</b>
2	<b>1af</b>	PPh <sub>3</sub>	KOAc	PhMe	27	<b>1ag</b>
3	<b>1af</b>	PPh <sub>3</sub>	<sup>t</sup> BuOK	PhMe	75	<b>1ag/1ah</b> (67:34)
4	<b>1af</b>	PPh <sub>3</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PhMe	75	<b>1ag/1ah/1ai</b> (37:54:9)
5	<b>1af</b>	PPh <sub>3</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	55	<b>1ag/1ah/1ai</b> (37:54:9)
6	<b>1af</b>	PPh <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	59	<b>1ag/1ah/1ai</b> (37:54:9)
7	<b>1af</b>	PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	86	<b>1ag/1ah</b> (67:34)
8	<b>1af</b>	PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxane	43	<b>1ag/1ah/1ai</b> (37:54:9)
9	<b>1af</b>	PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMA	46	<b>1ag/1ah/1ai</b> (37:54:9)
10	<b>1af</b>	Pcy <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	49	<b>1ag/1ah</b> (67:34)
11	<b>1af</b>	dppe	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	80	<b>1ag/1ah/1ai</b> (37:54:9)
12 <sup>d</sup>	<b>1af</b>	PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	100 (87)	<b>1ag</b> <sup>e</sup>
13 <sup>d</sup>	<b>3af</b>	PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	32 (23)	<b>1ai</b>

Sauf indication contraire, la réaction a été réalisée en présence de 10 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2,5 éq. de base et 40 mol% de ligand à 115 °C. <sup>a</sup>Conv.: conversion. <sup>b</sup>Rendement isolé. <sup>c</sup>Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>d</sup>Réaction effectuée à 125 °C (température du bain d'huile). <sup>e</sup>Traces de **1ah** observées.

Table 9: Screening des conditions catalytiques pour la formation du composé **1ag**

Les conditions basiques (Entrées 1 à 8) se sont avérées jouer un rôle crucial dans le contrôle de la compétition avec de fortes variations observées en termes de conversions et de ratios en les composés **1ag**, **1ah** et **1ai**. En effet, NEt<sub>3</sub> ainsi que KOAc par exemple, ont permis de former **1ag** de manière sélective mais avec des taux de conversion très médiocres de moins de 5% et 27%, respectivement (Entrées 1 et 2). Le recours à des bases plus fortes telles que <sup>t</sup>BuOK ou K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> a permis d'augmenter le taux de conversion de manière significative mais avec un impact négatif sur le contrôle de la compétition puisque cette fois-ci les produits **1ah** et **1ai** ont été observés au sein du milieu réactionnel dans des proportions importantes (Entrées 3 et

4). L'utilisation de bases carbonatées telles que  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ou encore  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  n'a malheureusement pas eu d'influence positive ni sur le taux de conversion ni sur la sélectivité de la réaction (Entrées 5 et 6). Cependant, de façon surprenante,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  s'est avéré avoir un fort impact à la fois sur l'efficacité de la réaction et sur le contrôle de la compétition (Entrée 7), puisque son emploi a conduit à un taux de conversion de 86% et à un ratio très satisfaisant de 92:8 en faveur du composé 1,6-C cyclisé **1ag**.

L'influence des solvants ainsi que celle des ligands ont par la suite été étudiées (Entrées 8-11) en conservant  $\text{K}_2\text{CO}_3$  comme base. Aucune amélioration n'a cependant été observée par rapport à l'utilisation du toluène comme solvant et de la triphénylphosphine comme ligand.

Finalement, dans un dernier essai, la température s'est avérée avoir un impact positif sur le contrôle de la compétition (Entrée 12). En effet, une augmentation de celle-ci de 10 °C (température du bain d'huile) de manière à diminuer le temps de réaction pour obtenir une conversion totale, a permis de favoriser en parallèle la formation du produit **1ag**. Ce dernier a finalement été obtenu de manière quasi exclusive avec un rendement isolé de 87%. Dans ce cas, seules des traces (inférieures à 1%) du composé **1ah** ont pu être observées en fin de réaction par analyse RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel.

Par la suite, l'application de ces conditions catalytiques optimisées au composé **3af**, de manière à éviter toute formation du composé **1ag**, a bien conduit à la formation du composé **1ai** avec un taux de conversion de 32% seulement pour le même temps de réaction. Ce résultat tend à montrer que dans les conditions optimisées, la réaction de C-arylation est tout simplement favorisée par rapport à la réaction de O-arylation.

## **2. Elaboration d'une bibliothèque de 2-pyridones 1,6-C-fusionnées**

De manière à tester l'efficacité des conditions optimisées en terme de contrôle de la compétition envers les 2-pyridones 1,6-C-fusionnées, ces conditions ont été testées sur différentes 2-pyridones N,3,5-trisubstituées en portant une attention particulière sur la modulation de la nucléophilie du phénol, jouant un rôle important au sein de cette compétition (Schéma 126).

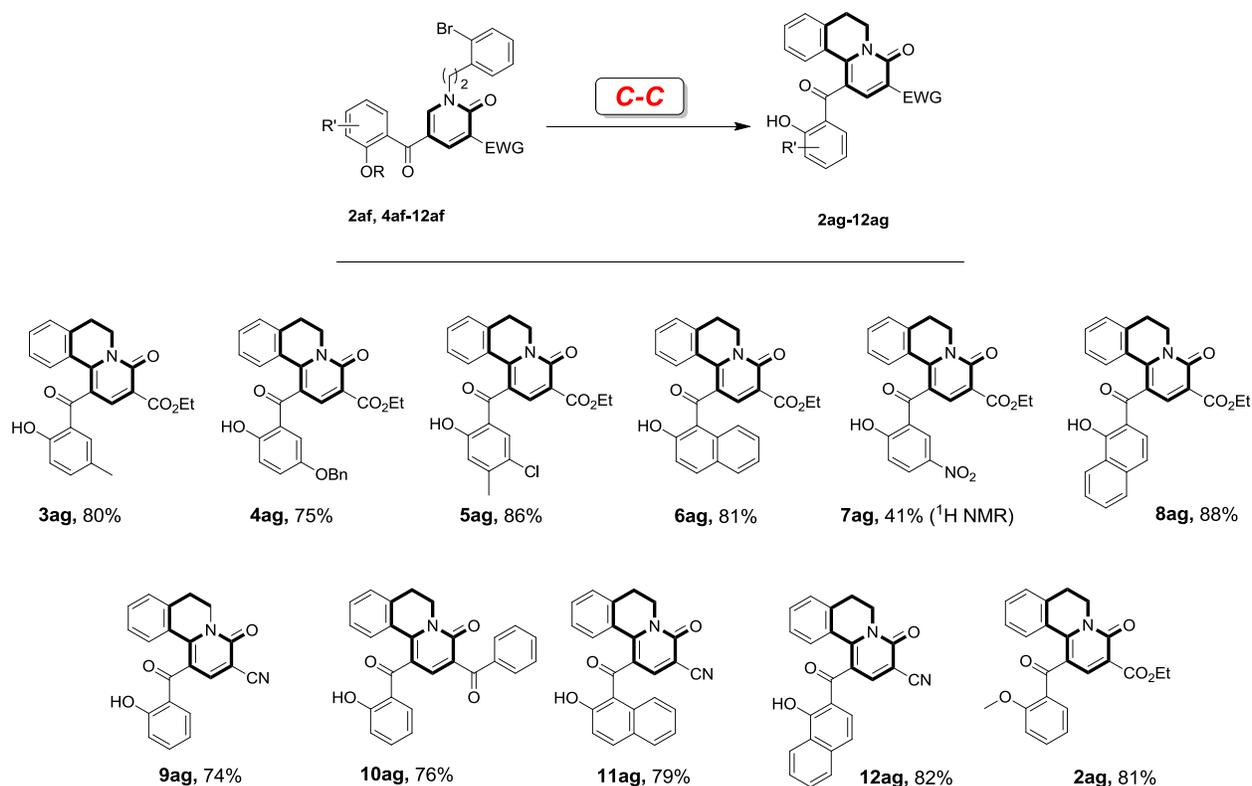


Schéma 126: Petite bibliothèque de 2-pyridones 1,6-C-fusionnées

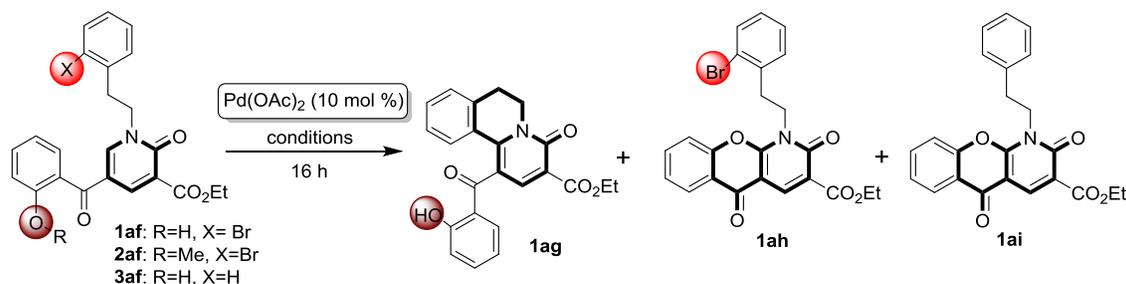
Deux observations importantes peuvent être faites ici. Tout d'abord, de façon satisfaisante, la sélectivité en faveur des 2-pyridones 1,6-C-fusionnées s'est avérée parfaitement maîtrisée dans tous les cas. En effet, même lorsque la nucléophilie du groupement phénol a été renforcée par divers groupements électro-donneurs situés en position *para* (comme le groupement méthyle ou benzyloxy) favorisant donc la réaction compétitive, seuls les produits désirés **3ag** et **4ag** ont été obtenus avec de bons rendements, respectivement de 80% et 75%.

D'un autre côté, dans le cas d'un groupement fortement électro-attracteur comme le groupement NO<sub>2</sub> (**7ag**) en position *para*, une chute importante du rendement a été observée avec la présence d'un mélange secondaire complexe difficilement indentifiable. La baisse de nucléophilie du phénol pourrait ici entraîner une faible complexation avec le palladium, suggérant ainsi que le phénol jouerait un rôle primordial dans la coordination du palladium pour la formation de la liaison C-C, et donc que ce dernier agirait ici en tant que groupement directeur.

### III. Accès aux 2-pyridones 5,6-O-fusionnées

#### 1. *Etablissement des conditions expérimentales*

La formation sélective de la 2-pyridone 5,6-O-fusionnée **1ah** a été envisagée dans un second temps. Nous avons donc poursuivi le screening des conditions avec le Pd(II) (Tableau 10 : suite du tableau 9) de manière à empêcher la formation du produit **1ag**, cette fois non désiré. En l'absence de ligands (Entrée 14), aucune sélectivité n'a malheureusement été observée puisque les composés **1ah** et **1ai** ont été obtenus dans des ratios comparables. Ce résultat qui à première vue était surprenant, impliquerait la présence du Pd(0) formé lors du cycle catalytique.



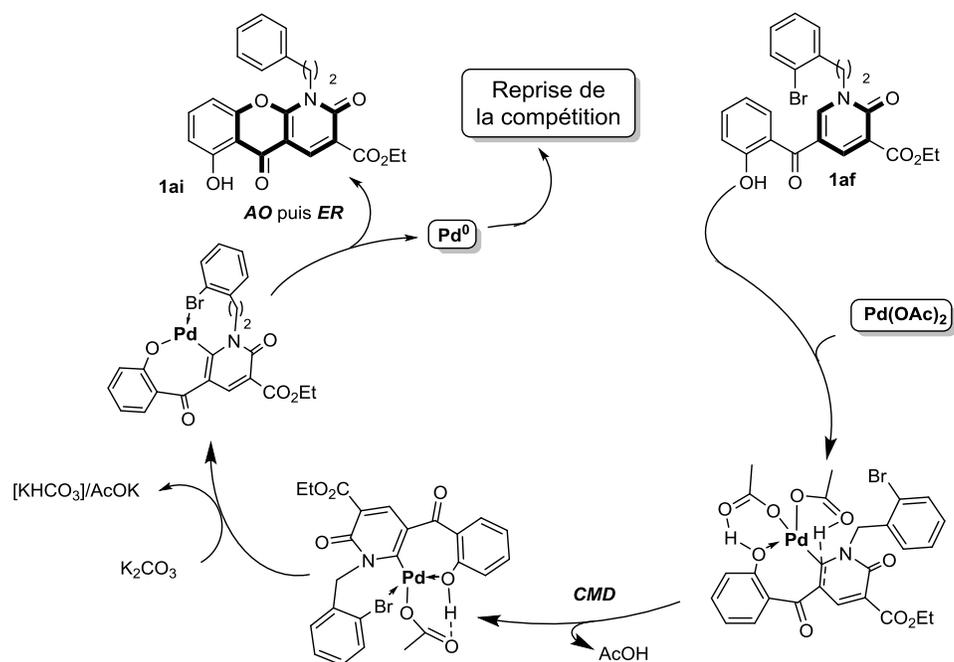
Entrée	Substrat	Ligand	Base	Solvant	Conv. <sup>a</sup> (Rdt %) <sup>b</sup>	Produits (Ratios) <sup>c</sup>
14	<b>1af</b>	—	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	55 (47)	<b>1ag/1ai</b> (67:34)
15	<b>2af</b>	—	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	0	nr <sup>d</sup>

Sauf indication contraire la réaction a été réalisée en présence de 10 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2,5 éq. de base et 40 mol% de ligand à 115 °C. <sup>a</sup>Conversion. <sup>b</sup>Rendement isolé. <sup>c</sup>Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>d</sup>Traces de **1ah** observées.

Table 10: Suite de l'étude du tableau 9; Etude en conditions Pd(II)

Il a donc été supposé que la liaison C-O serait a priori bien formée dans un premier temps dans les conditions de Pd(II), ce qui générerait l'espèce catalytique Pd(0) par élimination réductive, ramenant donc la compétition à l'ordre du jour (Schéma 127). La formation de la liaison C-O pourrait être ici réalisée en deux étapes faisant entre autre intervenir une étape type CMD (*Concerted Metallation-Deprotonation*).<sup>291</sup> Le produit **1ai** serait alors formé par addition oxydante (insertion du palladium au sein de la liaison C-Br) puis élimination réductive.

<sup>291</sup> a) Xiao, B.; Gong, T.-J.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Xu, J.; Liu, L. Synthesis of Dibenzofurans via Palladium-Catalyzed Phenol-Directed C-H Activation/C-O Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9250–9253. b)



**CMD**: Concerted Metallation-Deprotonation; **AO**: Addition Oxydante; **ER**: Elimination Réductrice.

Schéma 127: Retour à la compétition par catalyse au Pd(II)

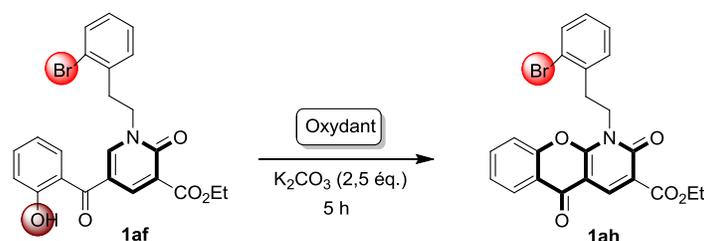
De façon à confirmer cette hypothèse, les mêmes conditions ont été appliquées au substrat **2af** dans le seul but d'empêcher toute formation des composés **1ag** et **1ai**. Cette hypothèse a bien été confirmée par l'absence de toute réaction (Entrée 15). Dans cette expérience, la 2-pyridone **2af** a été récupérée intégralement après 16 h de temps de réaction.

Nous avons donc supposé par la suite que l'ajout d'un oxydant externe, permettrait l'oxydation *in situ* du Pd(0) généré, en Pd(II), et serait donc une solution intéressante pour accéder au composé **1ah** de manière exclusive.

Divers oxydants ont ainsi été testés (Tableau 11). De manière satisfaisante, ces conditions ont conduit à la formation exclusive du composé **1ah** (Entrées 1 à 6) avec des conversions comprises entre 28 et 87% à 115 °C. Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ayant donné les meilleurs résultats (Entrée 5), la réaction a été portée à 125 °C de manière à obtenir une conversion totale. Dans ces conditions, le produit désiré **1ah** a finalement été obtenu avec une conversion complète et un rendement isolé de 80% (Entrée 6). Cependant, la présence de palladium s'est finalement avérée être inutile voire indésirable puisque la réaction répétée en l'absence de Pd(OAc)<sub>2</sub> a

conduit à la formation du composé désiré en 5 h avec un excellent rendement isolé de 92% (Entrée 7).

Afin de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction ainsi que le rôle des diverses espèce présentes au sein du milieu réactionnel, différentes expériences ont été réalisées par la suite (Entrées 8 à 12).



Entrée	Oxydant (2,1 éq)	Temp. (°C)	Conv. <sup>a</sup> / (rendement %) <sup>b</sup>
1	PhI(OAc) <sub>2</sub>	115	48
2	BQ	115	28
3	Oxone <sup>c</sup>	115	nr
4	AgOAc	115	86 (50)
5	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	115	87 (70)
6	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	115	100 (80)
7 <sup>e</sup>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	125	100 (92)
8 <sup>e,f</sup>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	125	100 (93)
9 <sup>g</sup>	–	125	<5
10 <sup>e</sup>	AgNO <sub>3</sub>	125	8
11 <sup>e</sup>	Ag <sub>2</sub> O	125	100
12 <sup>e,h</sup>	Ag <sub>2</sub> O	125	15

Sauf indication contraire la réaction a été réalisée en présence de 10 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2,5 éq. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 2,1 éq. de base à 115 °C. <sup>a</sup>Conversion. <sup>b</sup>Rendement isolé. <sup>c</sup>3,0 éq. d'oxone ont été utilisés. <sup>d</sup>nr: Pas de réaction observée. <sup>e</sup>Réaction effectuée en l'absence de palladium pendant 5 h. <sup>f</sup>Réaction effectuée en l'absence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> <sup>g</sup> Réaction effectuée en l'absence de palladium pendant 16 h. <sup>h</sup>2,1 éq. de di-*tert*-butyl-*p*-cresol ont été utilisés en tant que piègeur de radicaux.

Table 11: Screening des conditions oxydantes pour la formation du composé **1ah**

Dans un premier temps, le rôle de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en tant que base n'a pas été mis en évidence puisque la réaction en l'absence de celle-ci a également conduit au composé désiré avec un rendement isolé de 93% (Entrée 7 vs entrée 8). Dans ce dernier cas, il est apparu envisageable que Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> soit suffisamment basique pour jouer à la fois le rôle de base et d'oxydant.

Le rôle de la base à cependant bien été mis en évidence lorsque le pKa du phénol a été modulé par diverses substitutions (Schéma 128). En effet, les conditions de l'Entrée 7 appliquées au substrat **7af** ont conduit au produit O-cyclisé **6ah** correspondant avec une conversion de 85% en 5 h. Aucune conversion n'a été observée en l'absence de  $K_2CO_3$  (conditions de l'Entrée 8) pour ce produit.

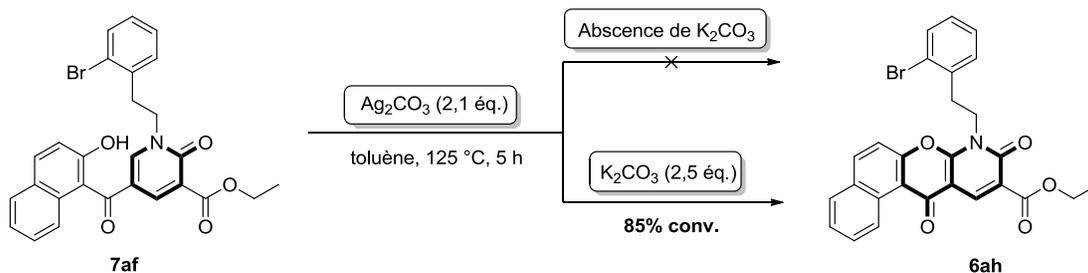


Schéma 128: Mise en évidence du rôle joué par la base

La présence d'un agent d'oxydation s'est évidemment révélée nécessaire puisque moins de 5% de conversion ont été obtenues après 16 h de réaction en l'absence d' $Ag_2CO_3$ .

Enfin le mécanisme supposé est de type radicalaire en accord avec la littérature.<sup>292</sup> Il a été mis en évidence par l'ajout d'un piègeur de radicaux, le di-*tert*-butyl-*p*-crésol.<sup>293</sup> Ce dernier a engendré une diminution brutale du taux de conversion de 100% à 15% en 5 h de temps (Entrées 11 et 12).

## 2. Elaboration d'une petite bibliothèque de 2-pyridones 5,6-O-fusionnées

Ces conditions radicalaires optimisées permettant l'accès aux 2-pyridones 5,6-O-fusionnées de manière sélective ont également été testées sur les mêmes précurseurs que précédemment (Schéma 129).

<sup>292</sup> a) Liu, Y.-Y.; Yang, X.-H.; Yang, J.; Song, R.-J.; Li, J.-H. Silver-Mediated Radical Cyclization: Construction of  $\Delta 2$ -Isoxazolines from  $\alpha$ -Halo Ketoximes and 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6906–6908. b) Jia, Y.-X.; Kündig, E. P. Oxindole Synthesis by Direct Coupling of CSp<sup>2</sup>-H and CSp<sup>3</sup>-H Centers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1636–1639.

<sup>293</sup> Nomura, T.; Fukai, T.; Matsumoto, J. Oxidative Cyclization of Morusin (1,2). *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 641–646.

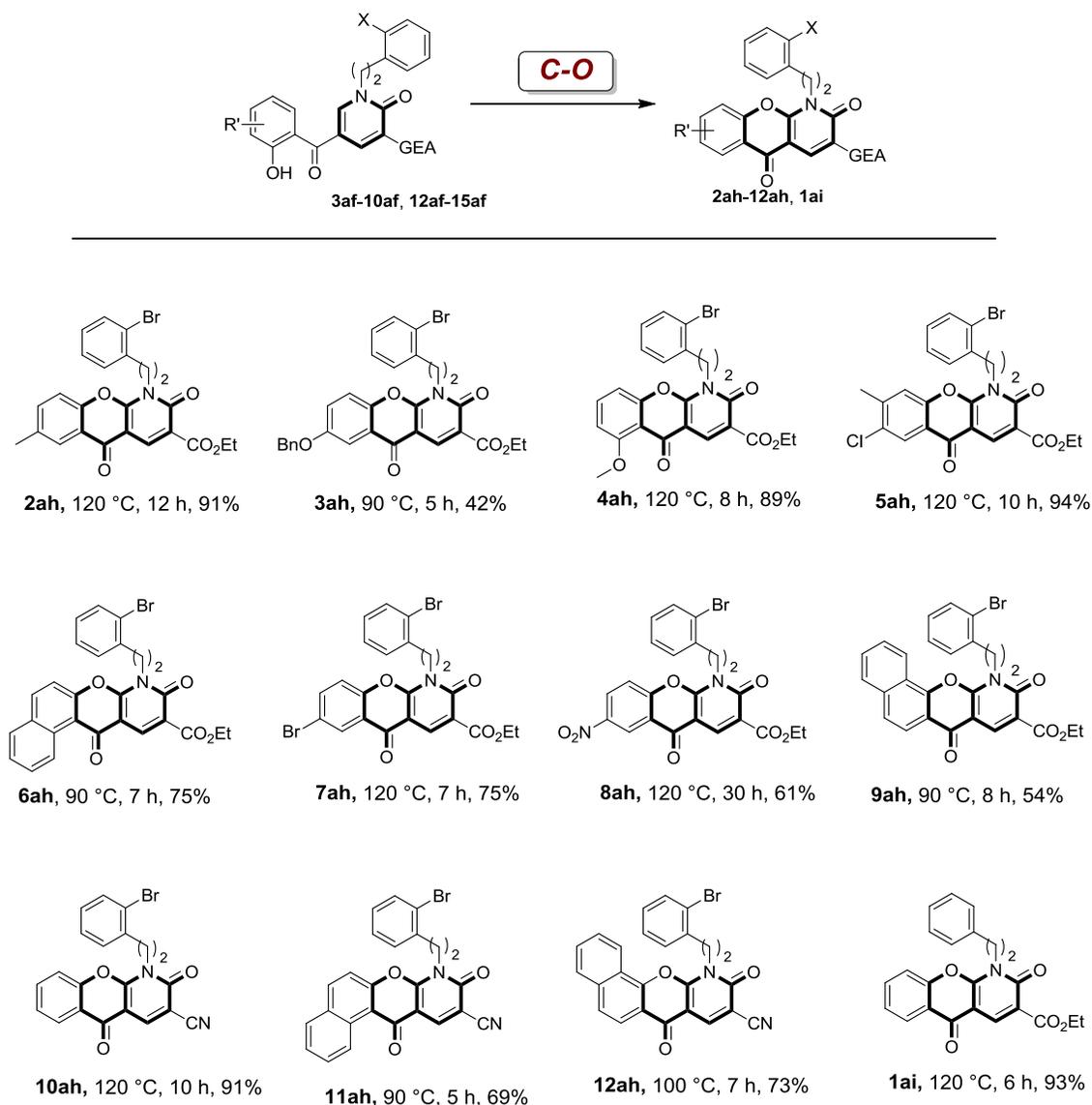


Schéma 129: Petite bibliothèque de 2-pyridones 5,6-O-fusionnées

Dans ces conditions, de bons rendements ont été obtenus de manière générale à l'exception de **3ah** et **9ah** pour lesquels des mélanges complexes de produits secondaires, pouvant provenir de transferts électroniques au sein des intermédiaires réactionnels, ont été obtenus. Cette réaction s'est avérée relativement dépendante de la température, conduisant à la formation de produits secondaires non identifiés si cette dernière n'est pas abaissée, comme pour **3ah**, **6ah**, **9ah** et **11ah**. De manière intéressante, la présence du groupement électro-attracteur nitro en position *para* du noyau benzène (**8ah**) a conduit à une forte hausse du temps de réaction. Ceci est certainement lié à la plus faible nucléophilie du groupement phénol ainsi qu'à la délocalisation électronique que ce substituant engendre.

### 3. Mécanisme réactionnel général de la compétition

Un mécanisme plausible rendant compte de cette compétition est proposé au sein du Schéma 130 ci-dessous.

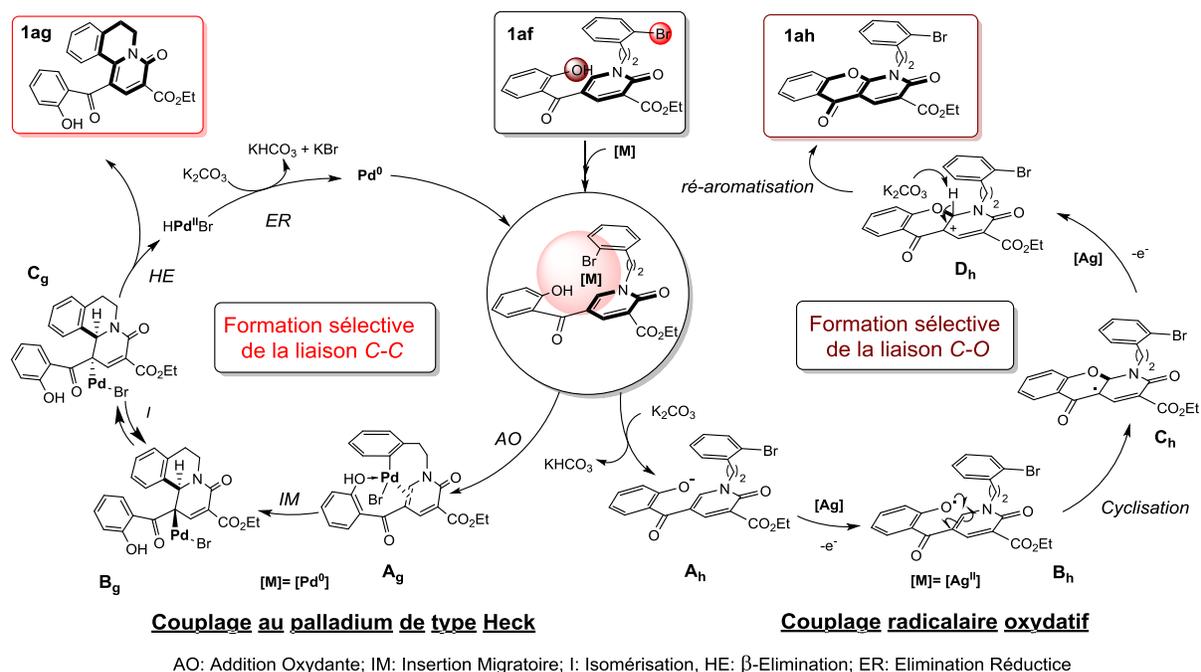


Schéma 130: Mécanisme plausible rendant compte de la formation des liaisons C-C et C-O

Selon ce mécanisme, dans les conditions catalytiques Pd(0) optimisées, la formation de la liaison C-C se déroulerait selon un processus de type Heck. Une plausible isomérisation du proton situé au pied de groupement cétone (passage de **B<sub>g</sub>** à **C<sub>g</sub>**) permettant la *syn* β-élimination finale<sup>294</sup> et l'obtention du composé **1ag** est envisagée.

En l'absence de palladium, la liaison C-O serait formée selon un mécanisme de type radicalaire. Le phénolate **A<sub>h</sub>** serait dans un premier temps généré en présence du premier équivalent de base. Le phénoxyde radical **B<sub>h</sub>** serait alors formé sous l'action du premier équivalent d'oxydant, permettant la cyclisation et conduisant donc à l'intermédiaire **C<sub>h</sub>**. Ce dernier subirait par la suite une seconde oxydation et engendrerait la formation du carbocation (intermédiaire **D<sub>h</sub>**). Enfin, La ré-aromatation donnant accès à **1ah** aurait finalement lieu par élimination d'un proton sous l'action du second équivalent de la base.

<sup>294</sup>Tang, S.-Y.; Zhang, J.; Fu, Y. Theoretical Study on β-H Elimination in Heck Reactions of Heterocyclic Substrates. *Comput. Theor. Chem.* **2013**, *1007*, 31–40.

#### 4. Conclusion partielle

En conclusion de cette dernière partie, deux méthodologies ont pu être développées pour l'accès sélectif à diverses pyridones C<sub>6</sub>-C- ou C<sub>6</sub>-O-fusionnées (Schéma 131). Le contrôle de la compétition par catalyse au palladium ayant lieu en position C<sub>6</sub> a été rendu possible, par analogie avec le point (II), par modulation des paramètres réactionnels (solvant, température, ligand, base, additif).

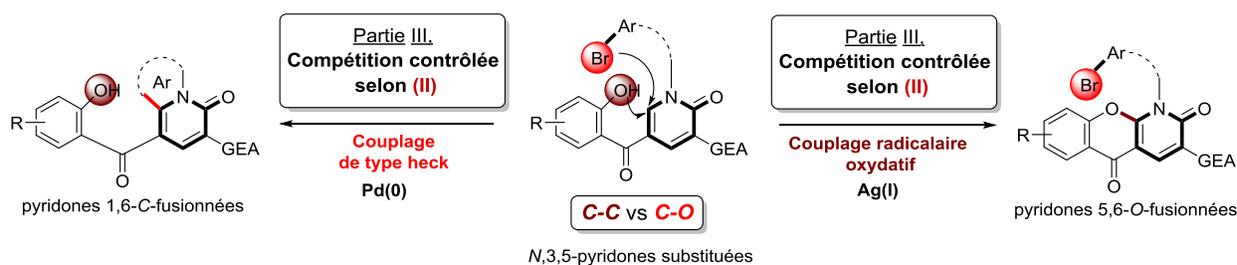


Schéma 131: Accès sélectif aux 2-pyridone 1,6-C-fusionnées et aux 5,6-O-fusionnées respectivement par couplage de type Heck et par couple radicalaire oxydatif

Ici, la formation sélective de la liaison C-C a été réalisée par couplage au palladium (conditions de type Heck) avec notamment un rôle important joué par la base dans le contrôle de cette compétition. Dans cette méthode, le phénol s'est également avéré jouer un rôle important en tant que groupement directeur. D'un autre côté, la liaison C-O a pu être formée sélectivement par couplage radicalaire oxydatif montrant l'inutilité du recours au palladium dans ce cas (Schéma 131). Le contrôle de cette compétition a fait l'objet d'une publication en 2016.<sup>295</sup>

D'un point de vue méthodologique, bien que la réaction de Heck ait largement été explorée, l'étude de la compétition avec la réaction d'oxy-arylation demeure très peu décrite. De plus, la formation sélective d'une liaison C-O en position C<sub>6</sub> des 2-pyridones n'a pas encore été décrite dans la littérature malgré le potentiel pharmaceutique important de ce type de structures, comme nous avons pu le voir précédemment.

<sup>295</sup>Lepitre, T.; Pintiala, C.; Muru, K.; Comesse, S.; Rebbaa, A.; Lawson, A. M.; Daïch, A. Competitive Intramolecular C–C vs. C–O Bond Coupling Reactions toward C<sub>6</sub> Ring-Fused 2-Pyridone Synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3564–3573.

## CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

En conclusion, ce travail a permis de mettre en avant tout le potentiel des processus dominos à être employés comme outils pour la DOS. De tels procédés sont aujourd'hui reconnus et largement exploités pour leurs capacité à générer de hauts degrés de complexité structurale, et ce, de manière très efficace. Dans cette thèse, nous avons montré, dans la continuité de nombreux travaux reportés autour du noyau chromone, que les processus dominos peuvent également être d'excellents générateurs de diversité structurale. De ce fait, ces derniers possèdent les atouts majeurs pour être utilisés au sein d'une approche DOS, pourvu que certains points soient pris en compte. Parmi ceux-ci, un paramètre essentiel reste le caractère très versatile d'un des substrats de départ, ici les accepteurs de Michael 1,6 en série chromone. Dans ce cas, nous avons vu que trois principales approches peuvent alors être suivies pour moduler le cours d'un procédé domino :

- (I) la modulation pertinente d'une ou plusieurs unité(s) de structure au sein des substrats de départ,
- (II) la modulation des paramètres réactionnels (solvants, température, additifs), et
- (III) l'induction d'un changement de réactivité au sein d'un intermédiaire réactionnel par addition d'un agent externe.

Au sein du premier travail accompli et présenté dans ce mémoire, deux familles de composés tout à fait distinctes, les énaminochromanones et les indolizines, ont pu être obtenues selon le point (I) (Schéma 132).

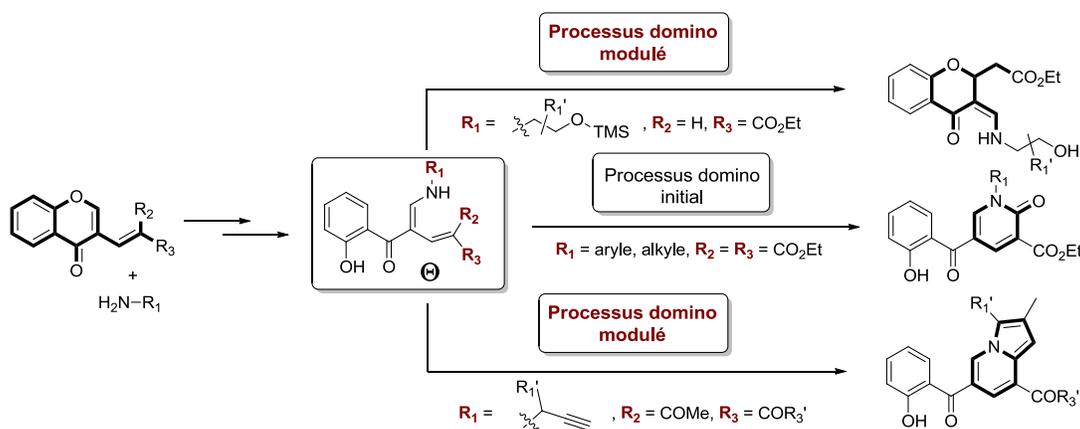


Schéma 132: Modulation du cours du procédé domino selon le point (I)

Les modifications de structures apportées dans ces deux cas, que ce soit au sein des chromones  $\alpha,\beta$ -éthyléniques ou des amines, ont permis de faire diverger le processus domino à partir de l'intermédiaire clef **9**.

D'un point de vue méthodologique, ces deux approches présentent divers aspects intéressants. Dans le cas des énaminochromanones notamment, les contrôles cinétiques basés sur des modifications de structures restent très peu décrits dans la littérature. De même, dans le cas des indolizines, la méthodologie développée reste la seule, à notre connaissance, permettant d'y accéder à partir de substrats autres que le pyrrole ou la pyridine.

Au sein du second travail présenté, deux autres familles de polyhétérocycles fusionnés ont pu être préparées, cette fois-ci en modulant le cours du processus domino selon le point **(III)**. Dans un premier temps, les dihydrooxazolopyridines ont été obtenues par introduction des agents de Mitsunobu au sein du milieu réactionnel, enclenchant la poursuite du procédé domino à partir du noyau 2-pyridone (Schéma 133, partie supérieure). D'un point de vue méthodologique, comme nous l'avons vu précédemment, l'activation de Mitsunobu reste très peu décrite au sein de procédés dominos. De plus cette approche a conduit dans ce cas à la formation de deux liaisons à partir d'une seule activation de Mitsunobu, ce qui n'avait pas encore été décrit jusqu'alors.

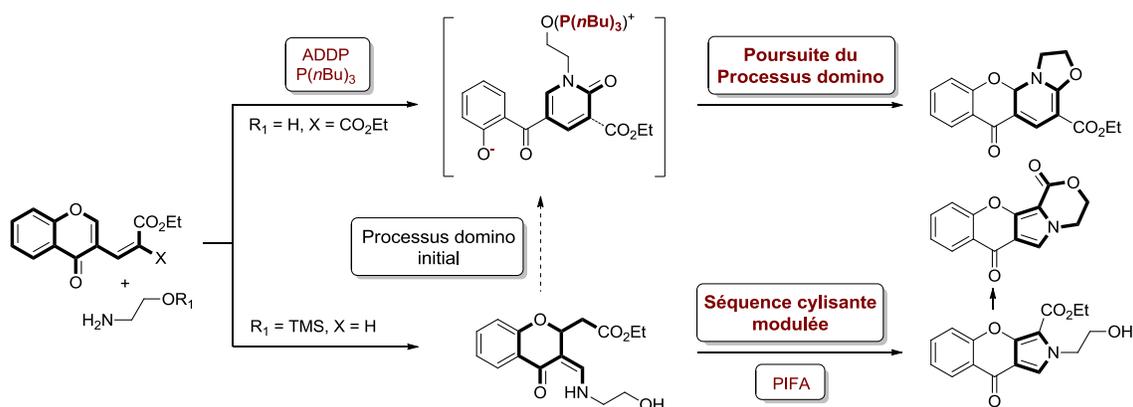


Schéma 133: Modulation du cours du procédé domino selon le point **(III)**

Dans une deuxième étude dans ce contexte, ce sont les  $\lambda^3$ -iodanes qui ont cette fois permis de moduler le cours du processus domino. Le PIFA a effet empêché le retour vers la formation du produit thermodynamique par ouverture du cycle  $\gamma$ -pyrone, et a généré au contraire une nouvelle séquence cyclisante. Cette dernière a conduit à la formation du noyau pyrrole, qui

a été transformé par la suite en pyrrolooxazinone par réaction de trans-estérification intramoléculaire (Schéma 133, partie inférieure).

Enfin, au sein d'un dernier travail, il n'a pas été question de procédé domino mais du contrôle de deux réactions compétitives ayant lieu en position C<sub>6</sub> du noyau 2-pyridonique. L'objectif a été ici d'accéder à deux types de 2-pyridones C<sub>6</sub>-fusionnées, connues pour leur importance en chimie médicinale. Ici, par analogie avec le point (II), ce sont les conditions réactionnelles qui ont permis de contrôler la compétition et l'accès sélectif d'une part aux 2-pyridones 1,6-C-fusionnées par catalyse au palladium, et d'autre part, aux 2-pyridones 5,6-O-fusionnées par couplage radicalaire oxydant via activation par les sels d'argent (Schéma 134).

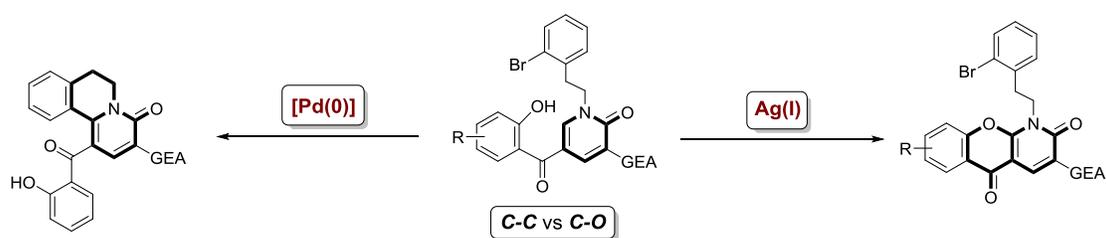


Schéma 134: Contrôle de la compétition selon le point (II)

En définitive, six nouvelles familles de PMs ont pu être préparées au cours de cette thèse, en une à trois étapes, à partir des chromones accepteurs de Michael-1,6 (Schéma 135).

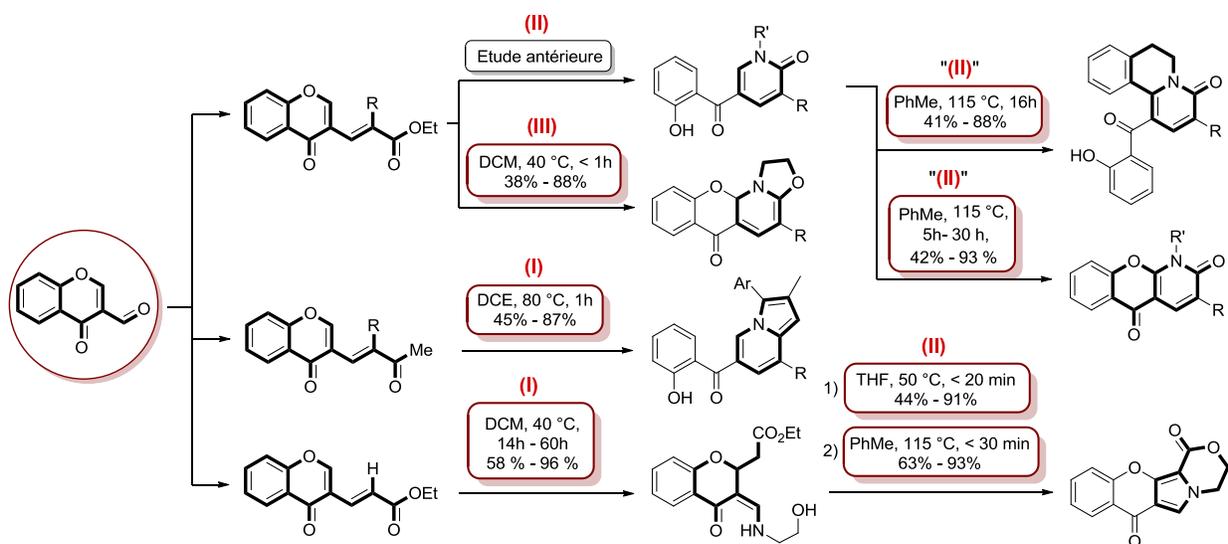


Schéma 135: Familles de PMs synthétisées durant la thèse selon les points (I), (II) et (III)

Il est certain que la plateforme de la 3-formylchromone n'a pas fini de montrer son habilité exceptionnelle à générer de la diversité structurale dans le cadre d'une approche DOS.

Une première série de tests biologiques ont d'ores et déjà été effectués à l'Université de Lyon 1. Diverses 2-pyridones (fusionnée ou non) y ont été testées pour leur capacité à inhiber différentes agents responsables de la chimiorésistance, comme la P-glycoprotéine<sup>296</sup> ou le transporteur ABCG2<sup>297</sup>, tous deux responsables d'un important efflux des médicaments en cas de surexpression. Certaines d'entre elles se sont avérées être de bons inhibiteurs à une concentration de 20  $\mu\text{M}$ . Malheureusement, à une concentration de 1  $\mu\text{M}$ , ces dernières se sont avérées avoir un taux d'inhibition insatisfaisant (15% d'inhibition de ABCG2 au mieux) pour un taux d'inhibition de 100% pour l'inhibiteur de référence à cette concentration.

En perspectives de ce travail, il serait d'un grand intérêt de poursuivre cette étude pour les 2-pyridones mais également d'envisager divers tests biologiques pour les autres hétérocycles obtenus, de manière à valider leur intérêt en chimie médicinale.

De plus, ce travail de diversification à partir de la 3-formylchromone pourrait être poursuivi dans l'esprit de cette thèse. Par exemple, il serait possible d'envisager l'accès aux imidazo[1,2-a]pyridines selon le point (I), à partir d'accepteurs de Michael portant une fonction nitrile, réagissant avec divers amino-esters (Schéma 136.a).

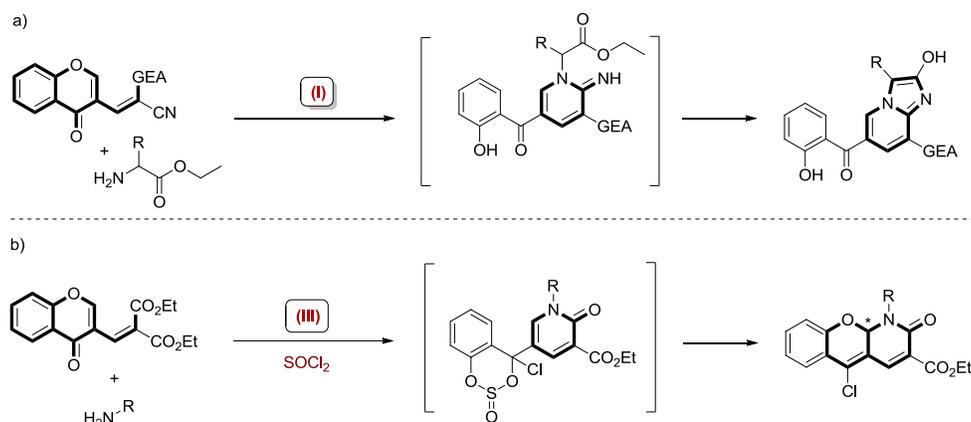


Schéma 136: Perspectives pour l'accès à d'autres polyhétérocycles

<sup>296</sup> Aller, S. G.; Yu, J.; Ward, A.; Weng, Y.; Chittaboina, S.; Zhuo, R.; Harrell, P. M.; Trinh, Y. T.; Zhang, Q.; Urbatsch, I. L.; others. Structure of P-Glycoprotein Reveals a Molecular Basis for Poly-Specific Drug Binding. *Science* **2009**, *323*, 1718–1722.

<sup>297</sup> Taylor, N. M. I.; Manolaridis, I.; Jackson, S. M.; Kowal, J.; Stahlberg, H.; Locher, K. P. Structure of the Human Multidrug Transporter ABCG2. *Nature* **2017**, *546*, 504–509.

De même, selon l'approche (III) cette fois-ci, il pourrait être envisagé la formation d'un tout autre tricycle portant le noyau dihydro-2-pyridone (Schéma 136.b). En effet, l'ajout de chlorure de thionyle a permis de déclencher une nouvelle séquence cyclisante à partir du noyau 2-pyridone, tirant profit de son caractère accepteur de Michael-1,4. Ces conditions, testées sur quelques exemples de 2-pyridones, pourraient être appliquées au noyau chromone, comme dans le cas de l'activation de Mitsunobu.

Les chromones  $\alpha,\beta$ -éthyléniques n'ont certainement pas fini de dévoiler leur caractère exceptionnellement versatile, permettant l'accès à des PMs toujours plus complexes, par le biais de processus dominos judicieusement modulés.



## **EXPERIMENTAL SECTION**



## I. General remarks

Unless otherwise specified, the chemical compounds were purchased from commercial suppliers (Aldrich, Acros, Alfa, etc...) and were used without further purification.

The reactions were carried out in standard glassware under argon atmosphere or in sealed tube in some cases where organometallic reagents were involved.

The advancement of reactions was monitored by thin-layer chromatography (TLC), which was carried out on Macherey-Nagel silica gel 60 F<sub>254</sub> aluminum plates. The spots were visualized under UV light at 254 and 380 nm. Otherwise, the following reagents were used as staining detectors:

- *p-anisaldehyde*: 6.4 mL of *p*-anisaldehyde added to a mixture of glacial acetic acid (2.6 ml) and concentrated sulfuric acid (8.4 mL) dissolved in 232.0 mL of ethanol;
- *potassium permanganate*: 0.05% aqueous KMnO<sub>4</sub>;
- *ninhydrine*: 0.2 g of ninhydrine were dissolved in 100 mL of ethanol.

Macherey-Nagel silica gel (40-63 μm) was used for flash chromatography, and the elution was generally performed with a mixture of cyclohexane / ethyl acetate or dichloromethane / ethyl acetate systems.

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopic data were recorded on a Bruker Advance 300 spectrometer at room temperature at 300 MHz and 75 MHz respectively by using broadband proton decoupling for <sup>13</sup>C NMR. All spectra were calibrated using the residual solvent peaks as references: 7.26 and respectively 77.00 ppm for CDCl<sub>3</sub> or 2.50 and respectively 39.50 for DMSO-*d*<sub>6</sub>.

For <sup>1</sup>H NMR data, the multiplicities are reported using the following abbreviations: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), bs (broad singlet) or a suitable combination. The coupling constants (*J*) are displayed in Hz and the chemical shifts ( $\delta$ ) are expressed in ppm relative to tetramethylsilane as internal standard. The assignments of protons resonance were based on <sup>1</sup>H NMR, <sup>1</sup>H COSY, HMQC and HMBC analysis.

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a 6530 Q-TOF (Agilent System) apparatus and the electrospray ionization (ESI)-MS was measured in positive or negative

ionization mode (ESI<sup>±</sup>) by using an Agilent Jet Stream or APCI pump: precision > 1 ppm, resolution (M/ Z= 118) > 10.000 and resolution (M/ Z=1522) > 26.000.

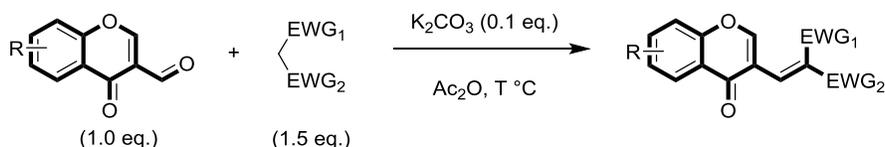
The melting points were taken in open capillary, recorded on a Stuart Scientific analyzer SMP 10 apparatus and are uncorrected.

Specific rotations were measured on a Rudolph Autopol IV (Automatic polarimeter). Concentrations (c) are given in mg/mL.

Finally, Infrared (IR) spectra were performed as neat on Perkin Elmer FT-IR spectrophotometer. For the cited compounds, only broad and strong signals are reported (wavenumbers, cm<sup>-1</sup>).

## II. General procedures (GPs)

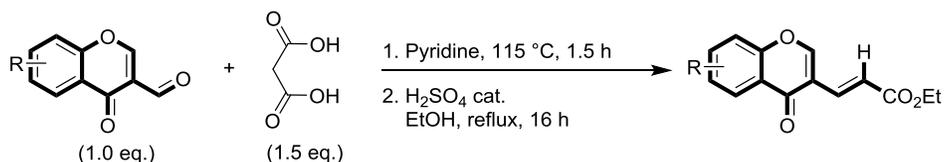
### ▪ General procedure for chromone-based mono-Michael acceptors synthesis (GP1)



Michael acceptors bearing the chromone core were prepared by an improved method according to Ghosh's procedure.<sup>298</sup> To a previously stirred solution of malonate derivative (1.5 eq.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1 eq.) in acetic anhydride, the appropriate 3-formylchromone was added and the mixture was heated at adequate temperature until no starting material was observed (TLC analysis). After cooling at room temperature or at 0 °C, the precipitate formed was filtered and washed with cyclohexane to afford the corresponding Michael acceptors.

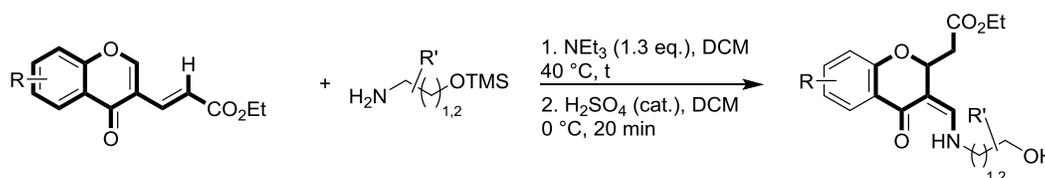
<sup>298</sup>Ghosh, C. K.; Bandyopadhyay, C.; Biswas, S.; Charkravarty, A. K. *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Chem. Med. Chem.* **1990**, 29, 814–818.

▪ **General procedure for chromone-based mono-Michael acceptors synthesis (GP2)**



Mono-Michael acceptors bearing the chromone core were prepared according to Chand's procedure.<sup>299</sup> To a stirring solution of 3-formylchromone derivative (1.0 eq.) in pyridine, was added the malonic acid (1.5 eq.) and the reaction mixture was heated at 115 °C for 1.5 h. After cooling at room temperature the solvent was removed under reduced pressure and the crude solid obtained was triturated in cold diethyl ether and filtered. After several washing with diethyl ether and drying, the chromone-based acrylic acid was added to a stirring solution of ethanol and conc. sulfuric acid (4-5 drops), and the reaction mixture was refluxed overnight. The remaining ethanol was then removed under reduced pressure and the precipitated solid was filtered, washed with cold diethyl ether and water, and dried to yield the desired chromone-based Michael acceptor.

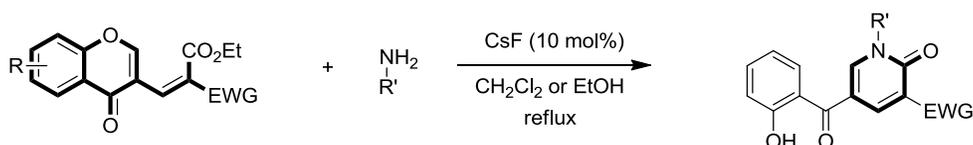
▪ **General procedure for enaminochromanones synthesis (GP3)**



To a solution of chromone-based Michael acceptor (1.0 eq.) and  $\text{NEt}_3$  (1.3 eq.) in DCM at 40 °C, was added the appropriate TMS-protected amino-alcohol derivative (1.3 eq.). The reaction was then stirred and monitored by TLC until complete consumption of starting material was observed. After cooling at 0 °C, a few drops of concentrated sulfuric acid were added and the reaction mixture was stirred again at 0 °C for 20 min. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was then added drop-wise, at room temperature, until no bubbling was observed. The organic layers were then extracted by DCM (3 x 10 mL), dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. The resulting mixture led to pure enaminochromanone after purification on silica gel column chromatography.

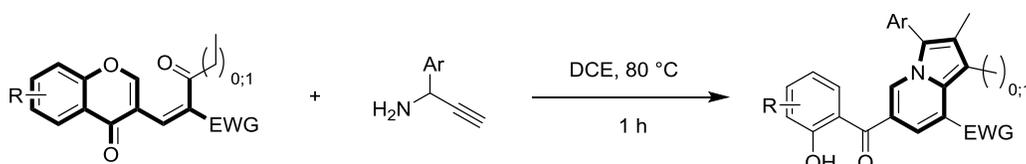
<sup>299</sup> Chand, K.; Prasad, S.; Tiwari, R. K.; Shirazi, A. N.; Kumar, S.; Parang, K.; Sharma, S. K. Synthesis and Evaluation of C-Src Kinase Inhibitory Activity of Pyridin-2(1H)-One Derivatives. *Bioorganic Chem.* **2014**, *53*, 75–82.

▪ **General procedure for 2-pyridones synthesis (GP4)**



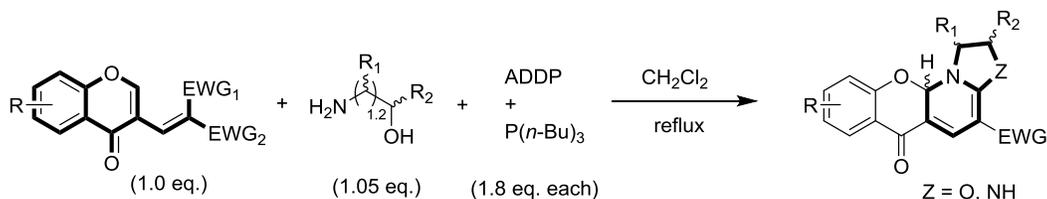
To a previously stirred solution containing  $\alpha,\beta$ -unsaturated chromone derivatives and CsF (10.0 mol%) in dichloromethane or ethanol, the corresponding amine (1.1 equiv.) was slowly added. The reaction mixture was stirred under reflux until full consumption of substrates was observed (followed by TLC). After concentration under reduced pressure, the resulting mixture yielded pure *N*,3,5-trisubstitutedpyridin-2-ones by simple filtration of the formed precipitate by or purification on silica gel column chromatography.

▪ **General procedure for indolizines synthesis (GP5)**



To solution of chromone based Michael acceptors (1.0 eq.) in DCE at 80 °C were added the appropriate propargylamine derivatives (1.2 eq.) and the reaction was allowed to stir for 1 h. After concentration under reduced pressure, the resulting mixtures led to pure indolizine compounds after purification on silica gel column chromatography.

▪ **General procedure for dihydro-oxazolopyridines synthesis (GP6)**



To a previously stirred solution containing  $\alpha,\beta$ -unsaturated chromones under reflux in dry dichloromethane under inert atmosphere, the corresponding amine (1.05 equiv.), ADDP (1.80 eq.) and  $P(n\text{-Bu})_3$  were added. The reaction mixture was stirred under reflux until full consumption of substrates was observed (followed by TLC). The resulting mixture yielded pure tetrahydro-oxazolopyridines derivatives by purification on silica gel column chromatography.

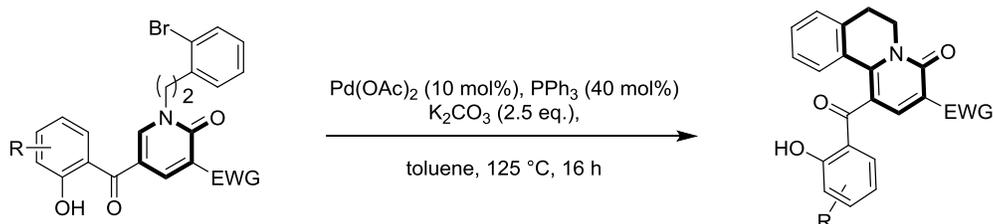
▪ **General procedure for pyrrolooxazinones synthesis (GP7)**



**Step 1:** To a stirred solution of enaminochromanone product (50.0 mg, 1.00 eq.) in THF (3 mL) at 50 °C, was added PIFA (2.05 eq.). The reaction mixture was then allowed to stir for 20 min (TLC monitoring). After removal of the solvent under reduced pressure, the crude mixture was immediately purified on silica gel column chromatography to afford pure chromenopyrrole derivative.

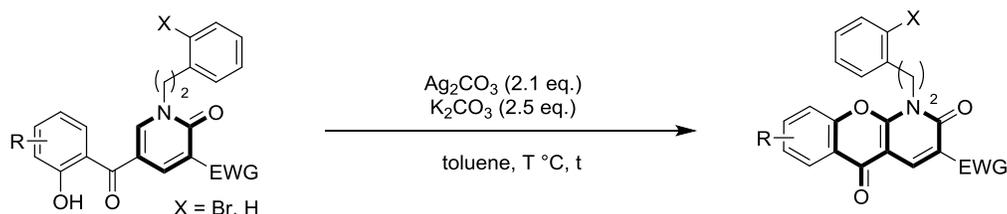
**Step 2:** To a stirred solution of previously purified chromenopyrrole compound (1.0 eq.) in toluene (3 mL) under reflux, was added PTSA (2.0 eq.). The reaction mixture was then allowed to stir for 30 min (TLC monitoring). After removal of the solvent under reduced pressure the crude mixture was purified on silica gel column chromatography or triturated in ethanol to yield pure pyrroloindolizine derivative.

▪ **General procedure for 1,6-C-annulated 2-pyridones synthesis (GP8)**



A round-bottomed flask equipped with a reflux condenser and containing the corresponding *N*-substituted pyridones, Pd(OAc)<sub>2</sub> (10.0 mol %), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 eq.) and PPh<sub>3</sub> (40 mol%) in toluene under argon atmosphere was allowed to stir at 125 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the residue diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and water (2:1, v/v). The organic layer was rewash with distilled water, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and brine then dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation of the solvent, the crude residue was purified through a silica gel column using cyclohexane and ethyl acetate as the eluent to give pure cyclic 2-pyridones.

▪ **General procedure for 5,6-O-annulated 2-pyridones synthesis (GP9)**

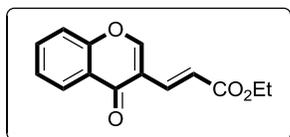


A round-bottomed flask equipped with a reflux condenser and containing the corresponding *N*-substituted pyridones,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.5 eq.) and  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (2.1 eq.) in toluene under argon atmosphere was allowed to stir at indicated temperatures until full consumption of starting material. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and filtrated trough celite. The resulting celite cake was washed several times with dichloromethane. After evaporation of the solvent, the crude residue was purified through a silica gel column or by precipitation in diethyl ether to give pure cyclic 2-pyridones.

### III. **Experimental section of Part II**

#### 1. ***Products from Chapter I***

##### **(*E*)-Ethyl 3-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acrylate (1r)**

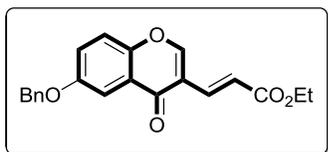


Synthesized according to **GP2**. White powder,  $R_f = 0.40$ , eluent (cyclohexane / ethyl acetate 7:3), 5.00 g scale reaction (in 25 mL of pyridine then 100 mL of EtOH). 6.52 g were isolated, 93% yield.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.30 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.48 (td,  $J = 8.0, 7.6, 5.1$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.28 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

NMR data are in accordance with those reported in the literature.<sup>299</sup>

##### **(*E*)-Ethyl 3-(6-(benzyloxy)-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acrylate (2r)**



Synthesized according to **GP2**. White powder,  $R_f = 0.47$ , eluent (cyclohexane / ethyl acetate 7:3), mp = 150-151 °C, 0.78 g scale reaction (in 4 mL of pyridine then 40 mL of EtOH), 0.33 g were isolated, 35% yield.

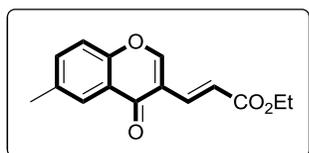
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1696, 1651, 1611, 1583, 1453, 1293.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.11 (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.50 – 7.27 (m, 9H), 5.17 (s, 2H), 4.28 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  175.7, 167.4, 157.1, 156.5, 150.4, 136.1, 135.5, 128.7 (x2), 128.3, 127.7 (x2), 124.9, 124.4, 122.0, 119.6, 118.5, 106.7, 70.7, 60.5, 14.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  351.1232, found 351.1237.

**(E)-Ethyl 3-(6-methyl-4-oxo-4H-chromen-3-yl)acrylate (3r)**

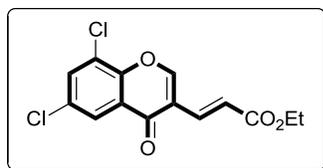


Synthesized according to **GP2**. White powder,  $R_f = 0.42$ , eluent (cyclohexane / ethyl acetate 7:3), 0.60 g scale reaction (in 3 mL of pyridine then 20 mL of EtOH), 0.42 g were isolated, 51% yield.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.08 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

NMR data are in accordance with those reported in the literature.<sup>299</sup>

**(E)-Ethyl 3-(6,8-dichloro-4-oxo-4H-chromen-3-yl)acrylate (4r)**



Synthesized according to **GP2**. White powder,  $R_f = 0.46$ , eluent (cyclohexane / ethyl acetate 7:3), mp = 161-162 °C, 1.00 g scale reaction (in 5 mL of pyridine then 40 mL of EtOH), 0.79 g were isolated, 61% yield.

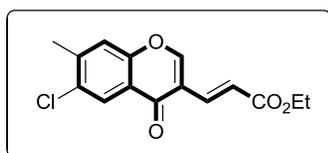
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1704, 1646, 1583, 1437, 1272.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.20 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 2H), 4.28 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  174.0, 167.0, 156.9, 149.9, 134.2, 134.1, 131.6, 125.9, 124.5, 124.4, 123.5, 119.6, 60.7, 14.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  313.0034, found 313.0036.

**(E)-Ethyl 3-(6-chloro-7-methyl-4-oxo-4H-chromen-3-yl)acrylate (5r)**



Synthesized according to **GP2**. White powder,  $R_f = 0.42$ , eluent (cyclohexane / ethyl acetate 7:3), mp = 179-180 °C, 0.57 g scale reaction (in 3 mL of pyridine then 20 mL of EtOH), 0.39 g were isolated, 56% yield.

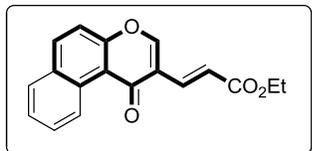
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1706, 1651, 1613, 1583, 1272.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.18 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 174.7, 167.2, 157.1, 153.8, 143.4, 135.0, 132.6, 125.9, 123.2, 122.5, 119.9, 119.2, 60.5, 20.8, 14.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 293.0581, found 293.0582.

### (*E*)-Ethyl 3-(1-oxo-1*H*-benzo[*f*]chromen-2-yl)acrylate (**6r**)

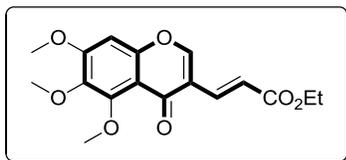


Synthesized according to **GP2**. White powder, *R*<sub>f</sub> = 0.41, eluent (cyclohexane / ethyl acetate 8:2), 1.00 g scale reaction (in 5 mL of pyridine then 50 mL of EtOH), 0.89 g were isolated, 68% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 10.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.13 – 8.08 (m, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

NMR data in accordance with those reported in the literature.<sup>300</sup>

### (*E*)-Ethyl 3-(5,6,7-trimethoxy-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acrylate (**7r**)



Synthesized according to **GP2**. White powder, *R*<sub>f</sub> = 0.17, eluent (cyclohexane / ethyl acetate 7:3), mp = 152-153 °C, 0.60 g scale reaction (in 3 mL of pyridine then 20 mL of EtOH), 0.40 g were isolated, 53% yield.

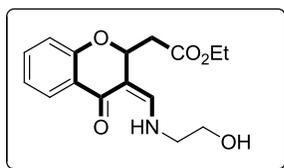
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1698, 1648, 1610, 1584, 1453, 1295.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7.92 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 174.5, 167.4, 158.0, 155.3, 153.8, 153.0, 140.9, 135.4, 121.5, 119.5, 113.1, 96.2, 62.0, 61.4, 60.3, 56.3, 14.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 335.1131, found 335.1130.

<sup>300</sup>Huang, X.-J.; Tao, Y.; Li, Y.-K.; Wu, X.-Y.; Sha, F. Direct Construction of Xanthene and Benzophenone Derivatives via Brønsted Acid Controlled Diels-Alder Reaction of 3-Vinylchromones and Arynes. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8565–8577.

**(Z)-Ethyl 2-(3-(((2-hydroxyethyl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (1s)**

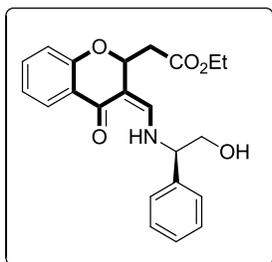
Synthesized according to **GP3**. Yellow solid,  $R_f = 0.12$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), mp = 103-104 °C, 2.00 g scale reaction (in 10 mL of DCM) for 20 h, 1.46 g were isolated, 58% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1729, 1632, 1539, 1463.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  10.15 – 9.99 (m, 1H), 7.87 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 8.2, 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.03 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 5.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.20 – 4.08 (m, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 2.64 (dd,  $J = 15.1, 6.9$  Hz, 1H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  181.0, 170.5, 157.1, 151.8, 134.0, 126.2, 123.1, 121.5, 117.8, 100.3, 75.6, 62.2, 60.7, 51.4, 41.4, 14.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  306.1341, found 306.1341.

**Ethyl 2-((S,Z)-3-(((R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (2s)**

Synthesized according to **GP3**. Viscous yellow oil,  $R_f = 0.32$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), 0.29 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 30 h, 0.34 g was isolated, 75% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1725, 1641, 1583, 1465, 1289.

Diastereoisomer 1:

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  10.71 – 10.50 (m, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 6H), 7.04 (dt, 1H), 6.97 – 6.85 (m, 2H), 5.26 (t, 7.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.39 (m, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 3.97 – 3.80 (m, 2H), 3.38 (br, 1H), 2.85 (dd,  $J = 15.4, 7.9$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 15.4, 7.9$  Hz, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

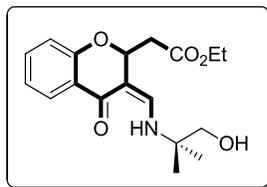
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  181.1, 170.2, 157.2, 150.8, 138.2, 134.1, 129.0 (x2), 128.2, 126.9 (x2), 126.2, 123.0, 121.6, 117.9, 100.7, 75.6, 66.6, 65.1, 60.6, 41.3, 14.2.

Diastereoisomer 2:

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  10.71 – 10.50 (m, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 6H), 7.04 (dt, 1H), 6.97 – 6.85 (m, 2H), 5.26 (t, 7.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.39 (m, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 3.97 – 3.80 (m, 2H), 3.38 (bs, 1H), 2.85 (dd,  $J = 15.4, 7.9$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 15.4, 7.9$  Hz, 1H), 1.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  181.0, 170.5, 157.2, 150.5, 138.2, 134.1, 129.0 (x2), 128.2, 126.8 (x2), 126.2, 123.1, 121.5, 117.9, 100.9, 75.5, 66.7, 64.8, 60.7, 41.5, 14.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  382.1654, found 382.1655.

**(Z)-Ethyl 2-(3-(((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (4s)**

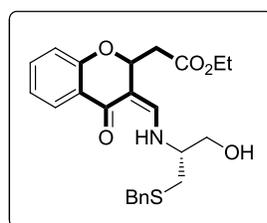
Synthesized according to **GP3**. Viscous yellow oil,  $R_f = 0.34$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 7:3), 0.47 g scale reaction (in 4 mL of DCM) for 35h, 0.54 g were isolated, 85% yield.

**IR** ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1715, 1638, 1584, 1463, 1294.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  10.38 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 7.81 (dt,  $J = 7.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 7.10 – 6.93 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J = 8.5, 4.4$  Hz, 1H), 5.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.88 (br, 1H), 3.47 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 2.83 (dd,  $J = 15.1, 7.4$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 14.7, 6.5$  Hz, 1H), 1.26 (2xs, 6H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  180.2, 170.6, 156.9, 148.1, 133.8, 126.0, 123.1, 121.5, 117.7, 99.7, 75.7, 70.5, 60.7, 56.2, 41.4, 24.3, 24.1, 14.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.1654, found 334.1655.

**Ethyl 2-((Z)-3-(((R)-1-(benzylthio)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (6s)**

Synthesized according to **GP3**. Viscous yellow oil,  $R_f = 0.39$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), 0.30 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 20 h, 0.42 g were isolated, 77% yield.

**IR** ( $\nu_{\max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1726, 1640, 1585, 1466, 1288.

Diastereoisomer 1:

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  10.13 – 9.98 (m, 1H), 7.84 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 6H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.2, 5.0$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 12.6, 6.2$  Hz, 1H), 5.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 4H), 3.21 (br, 1H), 2.84 (dd,  $J = 15.1, 8.0$  Hz, 1H), 2.69 – 2.48 (m, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  180.8, 170.5, 157.2, 150.6, 137.9, 134.1, 129.0 (x2), 128.7 (x2), 127.3, 126.1, 123.1, 121.5, 117.9, 100.3, 75.5, 64.2, 61.5, 60.7, 41.3, 37.1, 33.7, 14.2.

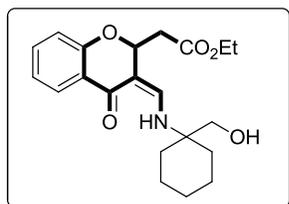
Diastereoisomer 2:

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  10.13 – 9.98 (m, 1H), 7.84 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 6H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.2, 5.0$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 12.6, 6.2$  Hz, 1H), 5.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 4H), 3.21 (br, 1H), 2.84 (dd,  $J = 15.1, 8.0$  Hz, 1H), 2.69 – 2.48 (m, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  181.0, 170.4, 157.2, 151.0, 137.9, 134.1, 129.0 (x2), 128.6 (x2), 127.3, 126.2, 122.9, 121.6, 117.9, 100.2, 75.6, 64.0, 61.8, 60.7, 41.5, 37.1, 33.5, 14.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 442.1688, found 442.1689.

**(Z)-Ethyl 2-(3-(((1-(hydroxymethyl)cyclohexyl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (7s)**



Synthesized according to **GP3**. Viscous yellow oil, R<sub>f</sub> = 0.32, eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), 0.35 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 30 h, 0.49 g were isolated, 91% yield.

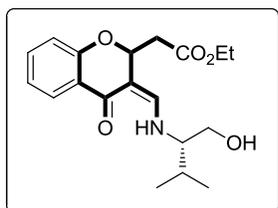
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1727, 1638, 1586, 1465, 1287.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 10.25 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 7.03 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.77 (br, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.79 (dd, J = 15.1, 7.4 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 15.1, 7.0 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.56 – 1.38 (m, 7H), 1.29 – 1.19 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 180.2, 170.6, 156.9, 148.9, 133.7, 126.0, 123.1, 121.4, 117.7, 99.9, 75.7, 70.1, 60.6, 57.9, 41.4, 32.3, 31.9, 25.6, 21.0, 20.9, 14.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 374.1967, found 374.1966.

**Ethyl 2-((Z)-3-(((S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (8s)**



Synthesized according to **GP3**. Viscous yellow oil, R<sub>f</sub> = 0.39, eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), 0.37 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 20 h, 0.50 g were isolated, 96% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1727, 1640, 1585, 1465, 1290.

Diastereoisomer 1:

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 10.15 – 10.00 (m, 1H), 7.80 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (ddt, J = 8.9, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (tdd, J = 7.5, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 5.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.73 – 3.55 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 15.1, 7.7 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 15.1, 6.7 Hz, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 2.8 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 180.7, 170.3, 157.1, 152.4, 133.9, 125.9, 122.9, 121.5, 117.8, 99.6, 75.5, 68.4, 63.8, 60.5, 41.4, 29.6, 19.7, 17.9, 14.1.

Diastereoisomer 2:

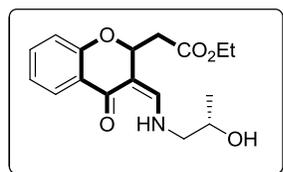
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 10.15 – 10.00 (m, 1H), 7.80 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (ddt, J = 8.9, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (tdd, J = 7.5, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 5.13 (t, J = 7.2

Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.73 – 3.55 (m, 3H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.78 (dd,  $J = 15.1, 7.7$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 15.1, 6.7$  Hz, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 1H), 1.19 (t,  $J = 7.1$ , Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  180.5, 170.5, 157.0, 151.9, 133.9, 126.0, 123.1, 121.4, 117.8, 99.5, 75.3, 68.1, 63.9, 60.7, 41.2, 29.7, 19.7, 18.0, 14.1.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  348.1811, found 348.1810.

### Ethyl 2-((Z)-3-(((S)-2-hydroxypropyl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (9s)



Synthesized according to **GP3**. Viscous yellow oil,  $R_f = 0.27$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 7:3), 0.20 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 20 h, 0.19 g were isolated, 72% yield.

IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1727, 1643, 1585, 1465, 1288.

Diastereoisomer 1:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  10.15 – 10.02 (m, 1H), 7.85 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.35 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.00 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 5.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 2H), 3.90 (br, 1H), 3.36 – 3.23 (m, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 2.86 (dd,  $J = 15.1, 7.6$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 15.2, 6.7$  Hz, 1H), 1.26 – 1.16 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  180.8, 170.5, 157.0, 152.0, 134.0, 126.2, 123.1, 121.5, 117.8, 100.1, 75.5, 67.2, 60.7, 56.5, 41.4, 20.3, 14.2.

Diastereoisomer 2:

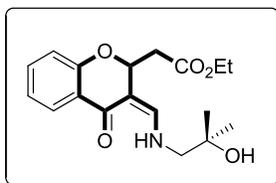
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  10.15 – 10.02 (m, 1H), 7.85 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.35 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.00 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 5.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 2H), 3.90 (br, 1H), 3.36 – 3.23 (m, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 2.86 (dd,  $J = 15.1, 7.6$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 15.2, 6.7$  Hz, 1H), 1.26 – 1.16 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  180.8, 170.5, 157.0, 152.0, 134.0, 126.2, 123.1, 121.5, 117.8, 100.1, 75.5, 67.1, 60.7, 56.5, 41.4, 20.4, 14.2.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  320.1498, found 320.1494.

### (Z)-Ethyl 2-(3-(((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (10s)

Synthesized according to **GP3**. Yellow solid,  $R_f = 0.31$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), mp = 58-59 °C, 0.25 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 18 h, 0.30 g was isolated, 89% yield.



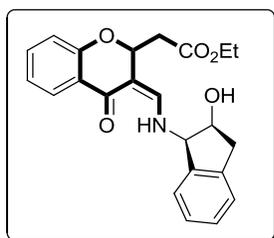
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1722, 1643, 1582, 1465, 1146.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  10.11 (dt,  $J = 12.9, 6.6$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.30 (ddd,  $J = 8.6, 7.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.89 – 6.76 (m, 2H), 5.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.18 – 3.94 (m, 2H), 3.29 (br, 1H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.80 (dd,  $J = 15.2, 7.1$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 15.1, 6.7$  Hz, 1H), 1.21 – 1.12 (m, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.7, 170.4, 157.0, 152.4, 133.9, 126.2, 123.1, 121.5, 117.7, 99.9, 75.5, 70.2, 60.6, 60.3, 41.4, 26.8, 26.7, 14.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 334.1654, found 334.1658.

### Ethyl 2-((Z)-3-(((1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (11s)



Synthesized according to **GP3**. Yellow solid,  $R_f = 0.42$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), mp = 145-146 °C, 0.35 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 25 h, 0.45 g were isolated, 79% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1728, 1645, 1583, 1536, 1465, 1283.

Diastereoisomer 1:

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  10.38 – 10.22 (m, 1H), 7.84 (dd,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 4H), 7.04 – 6.92 (m, 2H), 6.88 (ddd,  $J = 8.3, 4.4, 1.1$  Hz, 1H), 5.33 (t, 7.2 Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 7.8, 5.0$  Hz, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 4.03 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.11 – 2.89 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.62 (dd,  $J = 15.1, 6.6$  Hz, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.1$ , 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.9, 170.5, 157.1, 150.3, 140.5, 139.7, 134.0, 128.7, 127.1, 126.3, 125.6, 124.7, 123.1, 121.5, 117.8, 100.5, 75.7, 73.9, 66.3, 60.7, 41.4, 39.1, 14.2.

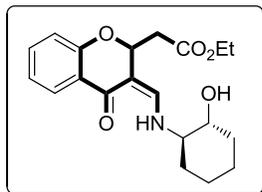
Diastereoisomer 2:

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  10.38 – 10.22 (m, 1H), 7.84 (dd,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 4H), 7.04 – 6.92 (m, 2H), 6.88 (ddd,  $J = 8.3, 4.4, 1.1$  Hz, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 2H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 3.82 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.11 – 2.89 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.61 (dd,  $J = 15.2, 6.7$  Hz, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.1, 1.3$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.6, 170.5, 157.2, 150.7, 140.6, 139.6, 134.0, 128.7, 127.2, 126.2, 125.6, 124.7, 123.2, 121.4, 117.8, 100.6, 75.7, 73.7, 66.1, 60.7, 41.4, 39.2, 14.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 394.1654, found 394.1650.

**Ethyl 2-((Z)-3-(((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (12s)**



Synthesized according to **GP3**. Viscous yellow oil,  $R_f = 0.36$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), 0.30 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 30 h, 0.50 g were isolated, 90% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1727, 1640, 1605, 1585, 1465, 1287.

Diastereoisomer 1:

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  10.05 – 9.90 (m, 1H), 7.78 (ddd,  $J = 7.9, 6.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.30 (ddt,  $J = 7.3, 6.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.99 – 6.86 (m, 2H), 6.80 (td,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 1H), 5.26 (dd,  $J = 8.0, 6.2$  Hz, 1H), 4.48 (br, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 2H), 3.38 – 3.26 (m, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.50 (dd,  $J = 15.1, 6.4$  Hz, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 4H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  180.4, 170.5, 157.0, 150.9, 133.8, 126.0, 123.0, 121.4, 117.8, 99.4, 75.4, 73.8, 65.4, 60.5, 41.1, 33.6, 32.0, 24.6, 24.1, 14.2.

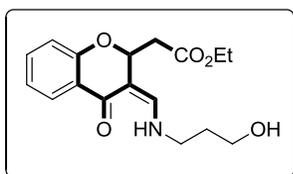
Diastereoisomer 2:

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  10.05 – 9.90 (m, 1H), 7.78 (ddd,  $J = 7.9, 6.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.30 (ddt,  $J = 7.3, 6.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.99 – 6.86 (m, 2H), 6.80 (td,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J = 7.7, 6.6$  Hz, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 2H), 3.88 (br, 1H), 3.38 – 3.26 (m, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.50 (dd,  $J = 15.2, 6.7$  Hz, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 4H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  180.3, 170.3, 157.0, 151.3, 133.8, 126.0, 123.2, 121.3, 117.7, 99.6, 75.6, 73.7, 64.9, 60.6, 41.5, 33.6, 31.9, 24.6, 24.1, 14.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  360.1811, found 360.1810.

**(Z)-Ethyl 2-((Z)-3-(((3-hydroxypropyl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (13s)**



Synthesized according to **GP3**. Yellow viscous oil,  $R_f = 0.31$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 7:3), 0.30 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 20 h, 0.26 g were isolated, 66% yield.

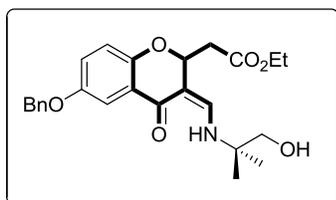
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1698, 1578, 1568, 1454, 1295.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  10.03 (dd,  $J = 12.5, 6.2$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 6.95 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 2H), 3.63 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.52 (br, 1H), 3.34 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.82 (dd,  $J = 15.2, 7.7$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 15.2, 6.6$  Hz, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  180.5, 170.5, 156.9, 151.8, 133.9, 126.1, 123.1, 121.5, 117.7, 99.7, 75.6, 60.6, 58.9, 46.1, 41.4, 33.2, 14.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  320.1498, found 320.1503.

**(Z)-Ethyl 2-(6-(benzyloxy)-3-(((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (14s)**



Synthesized according to **GP3**. Yellow solid,  $R_f$  = 0.49, eluent (dichloromethane / ethyl acetate 7:3), mp = 106-107 °C, 0.25 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 48 h, 0.26 g were isolated, 82% yield.

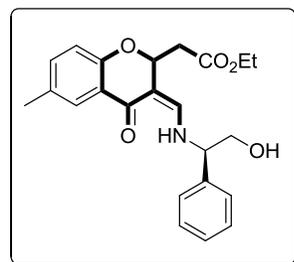
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1721, 1708, 1641, 1538, 1464, 1286.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  10.43 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 6H), 7.15 – 7.01 (m, 2H), 6.83 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 5.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.20 – 4.08 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.09 (br, 1H), 2.89 (dd,  $J$  = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J$  = 15.1, 7.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  180.2, 170.7, 153.5, 151.3, 148.0, 137.0, 128.6 (x2), 128.0, 127.6 (x2), 123.3, 122.9, 118.9, 109.0, 100.0, 75.7, 70.6, 70.6, 60.7, 56.1, 41.2, 24.3, 24.2, 14.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  440.2073, found 440.2070.

**Ethyl 2-((Z)-3-(((R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)methylene)-6-methyl-4-oxochroman-2-yl)acetate (15s)**



Synthesized according to **GP3**. Viscous yellow oil,  $R_f$  = 0.36, eluent (dichloromethane / ethyl acetate 9:1), 0.25 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 48 h, 0.35 g were isolated, 90% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1728, 1640, 1606, 1546, 1484, 1280.

Diastereoisomer 1:

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  10.67 – 10.51 (m, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 12.6, 10.0 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 5.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.99 – 3.77 (m, 2H), 3.73 (br, 1H), 2.84 (dd,  $J$  = 15.0, 7.9 Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J$  = 15.0, 7.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  181.3, 170.5, 155.1, 150.4, 138.2, 135.1, 130.9, 129.0 (x2), 128.2, 126.9 (x2), 126.1, 122.7, 117.7, 101.0, 75.5, 66.7, 64.8, 60.7, 41.2, 20.6, 14.2.

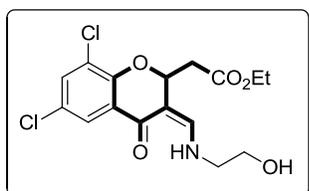
Diastereoisomer 2:

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  10.67 – 10.51 (m, 1H), 7.68 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 7.18 (dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 12.6, 10.0$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 3.99 – 3.77 (m, 3H), 2.84 (dd,  $J = 15.0, 7.9$  Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J = 15.0, 7.9$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  181.3, 170.3, 155.1, 150.5, 138.2, 135.1, 130.9, 129.0 (x2), 128.2, 126.9 (x2), 126.1, 122.7, 117.7, 101.1, 75.5, 66.7, 64.9, 60.6, 41.4, 20.6, 14.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  396.1811, found 396.1810.

**(Z)-Ethyl 2-(6,8-dichloro-3-(((2-hydroxyethyl)amino)methylene)-4-oxochroman-2-yl)acetate (16s)**



Synthesized according to **GP3**. Yellow solid,  $R_f = 0.35$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 1:1), mp = 77-78 °C, 0.50 g scale reaction (in 4 mL of DCM) for 16 h, 0.41 g were isolated, 69% yield.

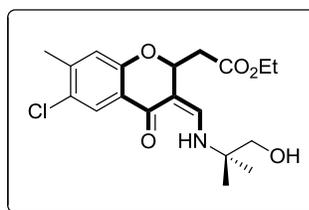
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1712, 1647, 1546, 1461, 1284.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  10.20 – 10.03 (m, 1H), 7.67 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 5.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.74 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.50 – 3.27 (m, 3H), 2.84 (dd,  $J = 15.1, 8.0$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 15.1, 6.5$  Hz, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  178.2, 170.1, 152.9, 151.3, 133.3, 126.5, 125.0, 124.4, 123.6, 99.3, 76.6, 61.9, 61.0, 51.6, 41.6, 14.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  374.0562, found 374.0565.

**(Z)-Ethyl 2-(6-chloro-3-(((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino)methylene)-7-methyl-4-oxochroman-2-yl)acetate (17s)**



Synthesized according to **GP3**. Viscous yellow oil,  $R_f = 0.46$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), 0.25 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 30 h, 0.25 g were isolated, 75% yield.

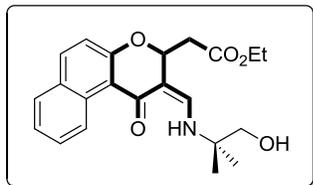
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1727, 1637, 1575, 1452, 1175.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  10.35 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.06 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.51 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.18 (br, 1H), 2.84 (dd,  $J = 15.1, 7.4$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 15.1, 7.0$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  179.1, 170.5, 155.2, 148.1, 142.3, 127.3, 126.0, 122.2, 119.9, 99.3, 76.0, 70.6, 60.7, 56.2, 41.4, 24.3, 24.1, 20.6, 14.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 382.1421, found 382.1422.

**(Z)-Ethyl 2-(2-(((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino)methylene)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromen-3-yl)acetate (18s)**



Synthesized according to **GP3**. Yellow solid, R<sub>f</sub> = 0.46, eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), mp = 157-158 °C, 0.40 g scale reaction (in 4 mL of DCM) for 18 h, 0.39 g were isolated, 74% yield.

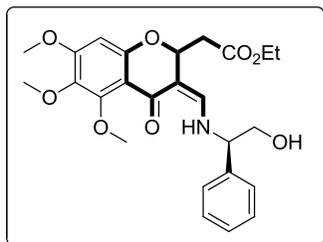
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1725, 1639, 1538, 1464.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 10.42 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 9.39 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 5.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.97 (dd, *J* = 15.2, 7.4 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 15.2, 7.0 Hz, 1H), 2.43 (br, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 182.6, 170.7, 157.9, 147.0, 135.2, 131.7, 129.8, 128.3, 128.2, 126.3, 124.3, 118.9, 115.4, 100.7, 76.2, 70.8, 60.7, 55.9, 40.2, 24.3, 24.3, 14.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 384.1811, found 384.1811.

**Ethyl 2-((Z)-3-(((R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)methylene)-5,6,7-trimethoxy-4-oxochroman-2-yl)acetate (19s)**



Synthesized according to **GP3**. Viscous yellow oil, R<sub>f</sub> = 0.20, eluent (dichloromethane / ethyl acetate 7:3), 0.20 g scale reaction (in 3 mL of DCM) for 60 h, 0.14 g were isolated, 68% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1731, 1644, 1597, 1453, 1244.

Diastereoisomer 1:

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 10.54 – 10.41 (m, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 5H), 6.82 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91– 3.83 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.25 (br, 1H), 2.85 (dd, *J* = 15.1, 7.9 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 15.1, 6.3 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 180.7, 170.3, 157.9, 155.4, 154.1, 149.3, 138.5, 137.4, 128.9 (x2), 128.1, 126.9 (x2), 110.7, 101.0, 96.5, 75.9, 66.7, 64.9, 61.8, 61.3, 60.6, 56.0, 40.3, 14.2.

Diastereoisomer 2:

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 10.54 – 10.41 (m, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 5H), 6.82 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz,

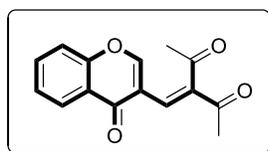
2H), 3.96 (s, 3H), 3.91– 3.83 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.12 (br, 1H), 2.85 (dd,  $J = 15.1$ , 7.9 Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 15.1$ , 6.3 Hz, 1H), 1.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  180.6, 170.4, 157.8, 155.4, 154.1, 149.3, 138.4, 137.4, 128.9 (x2), 128.1, 126.9 (x2), 110.7, 101.2, 96.5, 75.9, 66.7, 64.9, 61.8, 61.2, 60.7, 56.0, 40.2, 14.1.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  472.1971, found 472.1968.

## 2. Products from Chapter II

### 3-((4-Oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)pentane-2,4-dione (1u)



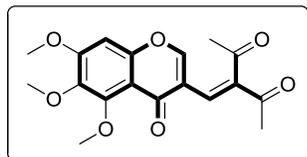
Synthesized according to **GP1**. Beige powder (precipitation in cold  $\text{Ac}_2\text{O}$ ), mp = 162-164 °C, 1.50 g scale reaction (in 2 mL of  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) for 30 min at 80 °C, 2.12 g was isolated, 84% yield.

IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1703, 1648, 1610, 1462, 1343.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.33 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 8.26 (dd,  $J = 7.9$ , 1.7 Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J = 8.7$ , 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Physical and NMR spectral data are in accordance with those previously reported.<sup>301</sup>

### 3-((5,6,7-Trimethoxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)pentane-2,4-dione (2u)



Synthesized according to **GP1**. Beige powder (precipitation in cold  $\text{Ac}_2\text{O}$ ),  $R_f = 0.13$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 3:7), mp = 123-125 °C, 0.50 g scale reaction (in 1 mL of  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) for 30 min at 80 °C, 0.47 g was isolated, 69% yield.

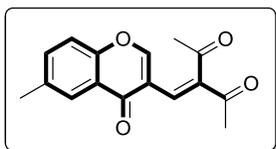
IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1697, 1652, 1606, 1595, 1482, 1415, 1217.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.12 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  204.2, 197.4, 173.9, 158.5, 154.7, 154.2, 152.8, 143.9, 141.1, 131.1, 118.9, 112.6, 96.4, 62.2, 61.5, 56.4, 31.2, 26.2.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  347.1131, found 347.1149.

<sup>301</sup>Ghosh, C. K.; Khan, S. Heterocyclic Systems: 11. A Novel Transformation of 4-Oxo-4H-1-Benzopyran-3-Carboxaldehydes to 3-Acetyl-5-(2-Hydroxybenzoyl)-2-Methylpyridines. *Synthesis* **1981**, 11, 903–907.

**3-((6-Methyl-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)pentane-2,4-dione (3u)**

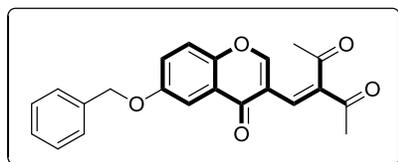
Synthesized according to **GP1**. Beige powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.13, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 143-145 °C, 0.50 g scale reaction (in 1 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 40 min at 80 °C, 0.54 g was isolated, 75% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1696, 1649, 1615, 1385, 1234.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 204.0, 197.3, 175.5, 156.7, 154.3, 144.2, 136.3, 135.7, 130.8, 125.5, 123.2, 118.5, 118.1, 31.3, 26.3, 21.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 271.0970, found 271.0968.

**3-((6-(Benzyloxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)pentane-2,4-dione (4u)**

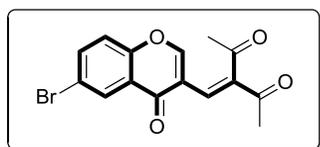
Synthesized according to **GP1**. Beige powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.12, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 157-159 °C, 0.50 g scale reaction (in 1 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 40 min at 80 °C, 0.40 g was isolated, 56% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1701, 1655, 1638, 1571, 1482, 1450, 1371, 1235.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.29 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 7H), 5.15 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 204.0, 197.3, 175.1, 156.6, 150.9, 144.2, 136.0, 130.9, 128.7 (x2), 128.6, 128.3, 127.7 (x2), 124.9, 124.2, 119.8, 117.9, 106.6, 70.7, 31.3, 26.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 363.1232, found 363.1251.

**3-((6-Bromo-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)pentane-2,4-dione (5u)**

Synthesized according to **GP1**. White powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.11, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 165-167 °C, 0.50 g scale reaction (in 1 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 40 min at 80 °C, 0.65 g was isolated, 98% yield.

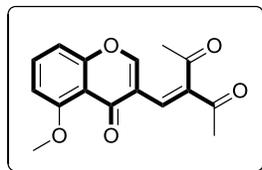
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1693, 1650, 1605, 1548, 1465, 1238.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 203.7, 197.2, 174.2, 156.8, 154.7, 144.8, 137.5, 130.1, 128.8, 124.8, 120.3, 119.6, 118.9, 31.3, 26.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 358.9718, found 358.9727.

### 3-((5-Methoxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)pentane-2,4-dione (7u)



Synthesized according to **GP1**. Beige powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.13, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 3:7), mp = 96-98 °C, 0.50 g scale reaction (in 1 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 40 min at 80 °C, 0.50 g was isolated, 71% yield.

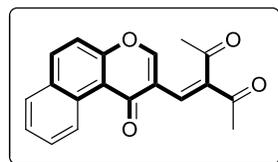
**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1690, 1651, 1606, 1476, 1343.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.19 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 204.3, 197.5, 175.1, 160.2, 157.9, 154.9, 143.7, 134.6, 131.2, 119.7, 114.1, 110.2, 107.3, 56.5, 31.3, 26.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 309.0739, found 309.0748.

### 3-((1-Oxo-1H-benzo[*f*]chromen-2-yl)methylene)pentane-2,4-dione (8u)



Synthesized according to **GP1**. Brown powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.15, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 174-176 °C, 1.50 g scale reaction (in 2 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 3h at 60 °C, 1.18 g were isolated, 58% yield.

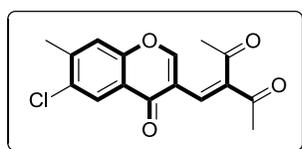
**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1695, 1651, 1602, 1390, 1231.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.54 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.52 – 8.48 (m, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 7.5, 5.3, 1.7 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 204.1, 197.4, 175.3, 155.8, 153.6, 144.6, 136.1, 130.6, 129.9, 128.2, 127.6, 126.3, 123.7, 122.2, 120.6, 120.0, 119.9, 31.4, 26.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 307.0970, found 307.0979.

### 3-((6-Chloro-7-methyl-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)pentane-2,4-dione (9u)



Synthesized according to **GP1**. White powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.13, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 156-158 °C, 0.50 g scale reaction (in 1 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 40 min at 80 °C, 0.68 g was isolated, 99% yield.

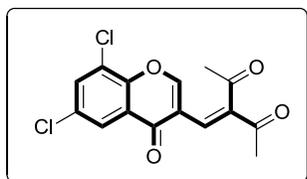
**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1693, 1650, 1613, 1543, 1407, 1229.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 203.8, 197.2, 174.2, 156.7, 154.2, 144.5, 144.0, 132.8, 130.3, 125.8, 122.5, 120.1, 118.6, 31.3, 26.3, 20.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 327.0400, found 327.0413.

### 3-((6,8-Dichloro-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)pentane-2,4-dione (10u)



Synthesized according to **GP1**. White powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.22, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 128-130 °C, 0.60 g scale reaction (in 1 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 40 min at 80 °C, 0.69 g was isolated, 86% yield.

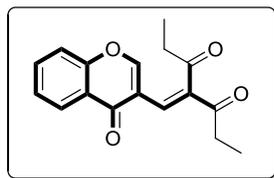
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1695, 1663, 1650, 1551, 1451, 1333, 1240.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 203.4, 197.1, 173.7, 156.6, 150.3, 145.3, 134.5, 131.8, 129.5, 125.2, 124.7, 124.3, 119.1, 31.2, 26.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 325.0034, found 325.0053.

### 3-((5-Methoxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)pentane-2,4-dione (11u)



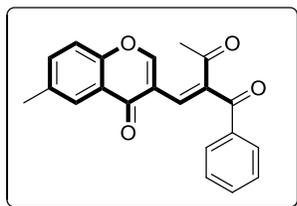
Synthesized according to **GP1**. Pale Yellow powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.23, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 87-89 °C, 0.50 g scale reaction (in 1 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 40 min at 80 °C, 0.66 g was isolated, 81% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1702, 1656, 1612, 1556, 1459, 1315.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.27 – 8.22 (m, 2H), 7.73 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 2.86 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 207.5, 200.0, 175.6, 156.3, 156.0, 143.7, 134.4, 129.1, 126.2, 126.0, 123.5, 119.0, 118.3, 37.1, 31.5, 8.1, 7.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 307.0948, found 307.0952.

**2-((6-Methyl-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)-1-phenylbutane-1,3-dione (12u)**

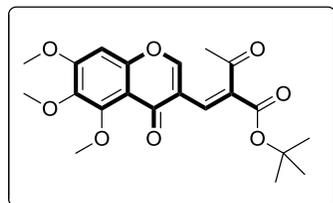
Synthesized according to **GP1**. White powder (precipitation of one diastereoisomer in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.17, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 143-146 °C, 0.50 g scale reaction (in 1 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 40 min at 80 °C, 0.59 g was isolated, 67% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1676, 1648, 1557, 1482, 1226.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.11 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 197.1, 196.5, 175.6, 156.3, 154.2, 140.9, 136.1, 135.8, 135.6, 134.2, 131.9, 129.1 (x2), 129.0 (x2), 125.4, 123.1, 118.6, 118.0, 26.8, 21.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 333.1127, found 333.1141.

**5,5-Dimethyl-3-((5,6,7-trimethoxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)hexane-2,4-dione (13u)**

Synthesized according to **GP1**. White powder (purification by column chromatography), R<sub>f</sub> = 0.12, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 69-71 °C, 0.35 g scale reaction (in 1 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 2 h at 60 °C, 0.439 g was isolated, 82% yield.

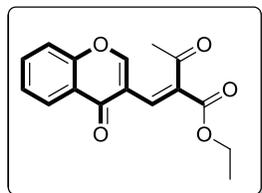
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1717, 1694, 1650, 1609, 1419, 1252.

Major diastereoisomer:

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.07 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 195.5, 173.8, 163.4, 158.2, 154.2, 153.9, 152.8, 141.0, 136.6, 130.6, 119.2, 112.7, 96.2, 82.4, 62.3, 61.5, 56.4, 28.0 (x3), 26.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 405.1549, found 405.1566.

**Ethyl 3-oxo-2-((4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)butanoate (14u)**

Synthesized according to **GP1**. White powder (precipitation of one diastereoisomer in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.27, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 115-117 °C, 0.50 g scale reaction (in 1 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 40 min at 80 °C, 0.33 g was isolated, 39% yield.

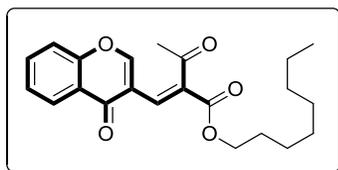
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1704, 1691, 1651, 1564, 1461, 1351, 1243.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.30 (s, 1H), 8.24 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 4.33 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  201.3, 175.0, 164.4, 157.3, 155.9, 136.5, 134.3, 131.6, 126.4, 125.9, 123.7, 119.0, 118.2, 61.7, 30.7, 14.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  287.0919, found 287.0930.

### Octyl 3-oxo-2-((4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)methylene)butanoate (15u)



Synthesized according to **GP1**. White powder (precipitation of one diastereoisomer in cold  $\text{Ac}_2\text{O}$ ),  $R_f = 0.40$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 116-118 °C, 0.40 g scale reaction (in 1 mL of  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) for 40 min at 80 °C, 0.35 g was isolated, 41% yield.

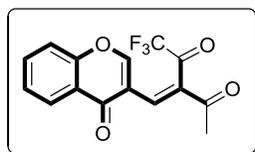
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1698, 1652, 1616, 1462, 1351, 1242.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.29 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.71 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 4.26 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.81 – 1.66 (m, 2H), 1.43 – 1.26 (m, 10H), 0.96 – 0.84 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  201.3, 175.0, 164.5, 157.3, 155.9, 136.5, 134.3, 131.6, 126.4, 125.9, 123.7, 119.1, 118.2, 65.8, 31.8, 30.7, 29.2, 29.1, 28.5, 25.9, 22.6, 14.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  371.1858, found 371.1875.

### 1,1,1-Trifluoro-3-((4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)methylene)hexane-2,4-dione (16u)



Synthesized according to **GP1**. White powder (precipitation in cold  $\text{Ac}_2\text{O}$ ),  $R_f = 0.12$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 3:7), mp = 177-179 °C, 0.50 g scale reaction (in 1 mL of  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) for 3 h at 80 °C, 0.20 g was isolated, 24% yield.

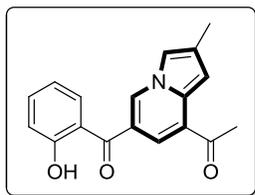
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1740, 1647, 1616, 1466, 1198.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  9.13 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.95 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  197.6, 182.1 (q,  $J = 37.3$  Hz), 174.5, 164.1, 155.8, 137.3, 135.9, 135.6, 127.3, 126.0, 122.8, 119.2, 116.2 (q,  $J = 291.0$  Hz), 114.3, 26.6.

**$^{19}\text{F}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{F}}$  -74.42

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  311.0531, found 311.0549.

**1-(6-(2-Hydroxybenzoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (1v)**

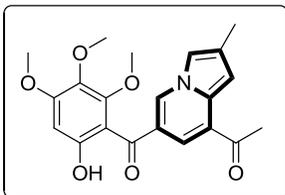
Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.43$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 119-121 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 38 mg were isolated, 67% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1667, 1589, 1485, 1434, 1278, 1232.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  11.55 (s, 1H), 8.50 – 8.45 (m, 1H), 7.77 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 8.7, 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 6.97 (ddd,  $J = 8.2, 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  196.8, 196.6, 162.6, 136.2, 134.0, 132.0, 130.6, 128.7, 126.1, 123.0, 119.2, 119.1, 119.0, 118.7, 113.8, 106.4, 27.1, 12.7.

**HRMS (ESI $^+$ )**: Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  294.1130, found 294.1148.

**1-(6-(6-Hydroxy-2,3,4-trimethoxybenzoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (2v)**

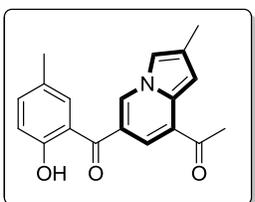
Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.29$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 48-50 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 48.6 mg were isolated, 87% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1671, 1613, 1582, 1489, 1319, 1242.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  10.96 (s, 1H), 8.49 (dd,  $J = 1.5, 0.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.20 – 7.19 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  196.8, 194.0, 159.7, 159.3, 153.2, 135.1, 134.4, 130.2, 128.9, 125.0, 124.0, 121.1, 113.6, 108.2, 106.0, 96.5, 62.0, 61.4, 56.2, 27.0, 12.7.

**HRMS (ESI $^+$ )**: Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  384.1447, found 384.1476.

**1-(6-(2-Hydroxy-5-methylbenzoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (3v)**

Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.45$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 114-116 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 40 mg were isolated, 70% yield.

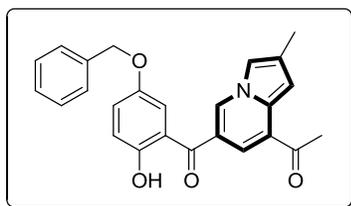
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1662, 1630, 1581, 1558, 1327.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  11.34 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.78 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 2.1, 1.0$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  196.8, 196.6, 160.4, 137.2, 133.9, 131.7, 130.5, 128.7, 128.2, 126.0, 123.2, 119.3, 118.9, 118.5, 113.8, 106.3, 27.1, 20.6, 12.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  308.1287, found 308.1307.

### 1-(6-(5-(Benzyloxy)-2-hydroxybenzoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (4v)



Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.48$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 39-41 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 38.0 mg were isolated, 73% yield.

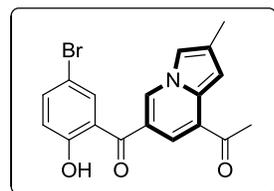
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1671, 1632, 1584, 1480, 1326, 1202.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  11.09 (s, 1H), 8.41 – 8.40 (m, 1H), 7.79 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 5H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.19 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  196.7, 196.4, 156.9, 150.8, 136.6, 133.9, 130.5, 128.7 (x2), 128.7, 128.2, 127.3 (x2), 126.2, 124.9, 122.9, 119.7, 119.1, 118.9, 116.3, 114.0, 106.4, 71.0, 27.2, 12.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  400.1549, found 400.1577.

### 1-(6-(5-Bromo-2-hydroxybenzoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (5v)



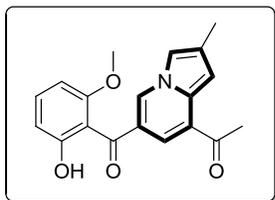
Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.48$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 120-122 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 25 mg were isolated, 45% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1677, 1616, 1582, 1461, 1319.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  11.41 (s, 1H), 8.53 – 8.49 (m, 1H), 7.79 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  196.5, 195.7, 161.4, 138.8, 134.1, 133.9, 131.0, 128.7, 126.3, 122.6, 120.7, 120.5, 118.7, 114.1, 110.6, 106.8, 27.1, 12.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrNO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  372.0235, found 372.0261.

**1-(6-(2-Hydroxy-6-methoxybenzoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (7v)**

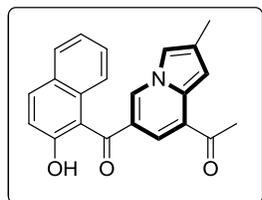
Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.48$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 4:6), mp = 171-173 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 42 mg were isolated, 74% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1678, 1636, 1603, 1467, 1434, 1311, 1235.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  9.92 (s, 1H), 8.50 – 8.49 (m, 1H), 7.75 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 6.72 (dd,  $J = 8.4, 0.9$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 8.4, 0.9$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  196.9, 194.7, 160.8, 159.1, 135.1, 134.7, 130.3, 128.9, 125.1, 123.8, 121.5, 113.6, 112.0, 110.7, 106.1, 102.5, 55.7, 27.0, 12.7.

**HRMS (ESI $^+$ )**: Calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  324.1236, found 324.1252.

**1-(6-(2-Hydroxy-1-naphthoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (8v)**

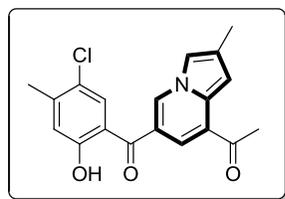
Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.45$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 156 158 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 34 mg were isolated, 60% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1671, 1615, 1580, 1558, 1327.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  13.56 (s, 1H), 8.57 – 8.51 (m, 2H), 7.82 (dt,  $J = 7.0, 1.2$  Hz, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J = 8.9, 0.7$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  196.8, 196.7, 163.4, 137.2, 133.7, 130.5, 130.5, 128.7, 127.5, 126.2, 126.1, 126.0, 125.4, 124.5, 123.3, 119.4, 118.3, 113.7, 112.4, 106.3, 27.1, 12.7.

**HRMS (ESI $^+$ )**: Calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344.1287, found 344.1293.

**1-(6-(5-Chloro-2-hydroxy-4-methylbenzoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (9v)**

Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.48$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 142-144 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 28.6 mg were isolated, 51% yield.

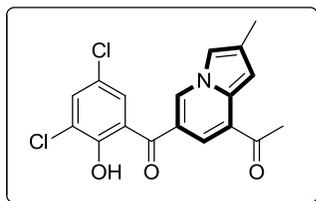
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1669, 1588, 1565, 1432, 1332, 1231.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  11.46 (s, 1H), 8.50 (dd,  $J = 1.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30 (dd,  $J = 1.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.25 (dt,  $J = 1.4, 0.7$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  196.6, 195.5, 161.0, 145.6, 133.8, 131.4, 130.8, 128.7, 126.2, 124.4, 122.8, 120.7, 118.9, 118.1, 113.9, 106.6, 27.1, 20.8, 12.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.0897, found 342.0918.

### 1-(6-(3,5-Dichloro-2-hydroxybenzoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (10v)



Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.45$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 191-193 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 34 mg were isolated, 61% yield.

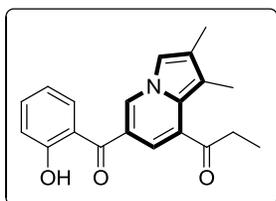
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1670, 1617, 1582, 1566, 1424, 1325.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  11.77 (s, 1H), 8.53 – 8.52 (m, 1H), 7.77 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.40 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  196.4, 195.3, 156.6, 135.5, 134.3, 131.3, 129.5, 128.7, 126.4, 124.4, 123.7, 122.3, 120.7, 118.4, 114.2, 107.1, 27.2, 12.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  362.0350, found 362.0375.

### 1-(6-(2-Hydroxybenzoyl)-1,2-dimethylindolizin-8-yl)propan-1-one (11v)



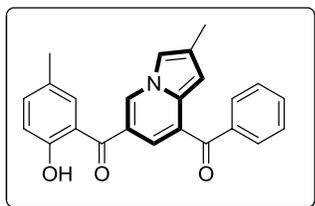
Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.43$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 84-86 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE at 70 °C for 6h) for 1h, 28.4 mg were isolated, 50% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1693, 1616, 1592, 1481, 1328, 1239.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  11.56 (s, 1H), 8.38 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J = 8.7, 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.95 (ddd,  $J = 8.2, 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 3.00 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  203.2, 196.9, 162.4, 136.0, 132.7, 132.0, 131.4, 129.4, 125.2, 119.4, 118.9, 118.7, 118.6, 116.7, 113.6, 111.7, 35.4, 11.0, 10.8, 8.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  322.1443, found 322.1470.

**8-(Benzoyl-2-methylindolizin-6-yl)(2-hydroxy-5-methylphenyl)methanone (12v)**

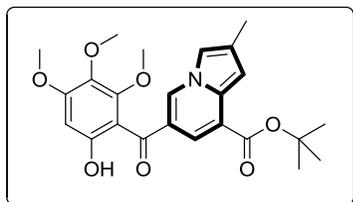
Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.49$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 160-162 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 39.1 mg were isolated, 70% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1647, 1629, 1578, 1556, 1480, 1328.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  11.39 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.62 (dd,  $J = 8.5, 6.2$  Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 7.40 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  197.0, 194.6, 160.5, 137.9, 137.3, 132.9, 132.6, 131.9, 130.1, 130.0, 129.7 (x2), 128.5 (x2), 128.0, 126.2, 123.8, 119.7, 118.9, 118.4, 113.9, 105.3, 20.6, 12.7.

**HRMS (ESI $^+$ )**: Calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  370.1443, found 370.1468.

**tert-Butyl 6-(6-hydroxy-2,3,4-trimethoxybenzoyl)-2-methylindolizine-8-carboxylate (13v)**

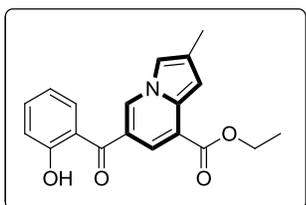
Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.37$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 53-55 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 26.9 mg were isolated, 49% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1708, 1611, 1458, 1364, 1317, 1244.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  11.02 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  194.5, 164.5, 159.7, 159.4, 153.3, 134.9, 133.2, 130.3, 129.3, 123.2, 121.9, 119.9, 113.4, 108.2, 104.8, 96.2, 81.6, 61.9, 61.4, 56.2, 28.3 (x3), 12.7.

**HRMS (ESI $^+$ )**: Calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  442.1866, found 442.1889.

**Ethyl 6-(2-hydroxybenzoyl)-2-methylindolizine-8-carboxylate (14v)**

Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.30$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:9), mp = 129-131 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 36.5 mg were isolated, 65% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1647, 1630, 1556, 1480, 1328

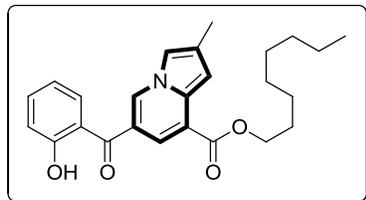
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  11.65 (s, 1H), 8.53 – 8.47 (m, 1H), 7.93 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 1.6$  Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.11 (dd,  $J =$

8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (ddd,  $J = 8.1, 7.2, 1.1$  Hz, 1H), 4.46 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  197.1, 165.1, 162.6, 136.2, 133.3, 132.3, 129.8, 122.6 (x2), 119.6, 119.5, 119.2, 118.9, 118.6, 113.8, 105.2, 61.3, 14.4, 12.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  324.1236, found 324.1259.

### Octyl 6-(2-hydroxybenzoyl)-2-methylindolizine-8-carboxylate (15v)



Synthesized according to **GP5**. Orange viscous oil (column chromatography),  $R_f = 0.40$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:9), 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 33.1 mg were isolated, 60% yield.

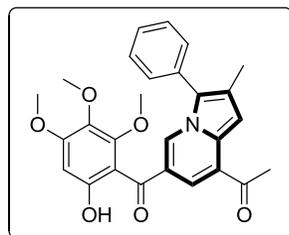
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2924, 1713, 1623, 1589, 1236, 1214.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  11.66 (s, 1H), 8.56 – 8.49 (m, 1H), 7.93 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 8.7, 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.4, 1.1$  Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 1H), 4.40 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.53 – 1.28 (m, 10H), 0.95 – 0.87 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  197.1, 165.2, 162.7, 136.2, 133.3, 132.3, 129.9, 129.8, 122.6, 119.7, 119.6, 119.2, 118.9, 118.6, 113.8, 105.2, 65.5, 31.8, 29.3, 29.2, 28.7, 26.1, 22.7, 14.1, 12.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  408.2175, found 408.2188.

### 1-(6-(6-Hydroxy-2,3,4-trimethoxybenzoyl)-2-methyl-3-phenylindolizin-8-yl)ethanone (16v)



Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.33$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 3:7), mp = 193-195 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 52.8 mg were isolated, 80% yield.

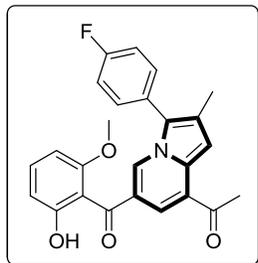
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1670, 1619, 1595, 1418, 1322.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  11.09 (s, 1H), 8.63 – 8.60 (m, 1H), 7.89 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  196.9, 193.9, 159.6, 159.5, 153.1, 135.2, 132.9, 130.2 (x3), 129.1 (x2), 128.3, 128.2, 128.1, 125.2, 124.9, 123.9, 120.9, 108.1, 106.3, 96.6, 62.0, 61.4, 56.2, 27.2, 12.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 460.1760, found 460.1785.

**1-(3-(4-Fluorophenyl)-6-(2-hydroxy-6-methoxybenzoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (17v)**



Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography), R<sub>f</sub> = 0.36, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 154-156 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 49.7 mg were isolated, 68% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1676, 1599, 1466, 1422, 1313, 1258.

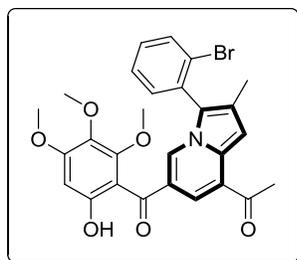
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.58 – 8.53 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 196.9, 194.7, 162.5 (d, *J* = 248.9 Hz), 161.0, 158.9, 135.3, 132.5, 132.1, 132.0, 128.5, 128.2, 126.2 (d, *J* = 3.5 Hz), 125.2, 124.0, 123.9, 121.6, 116.4, 116.1, 111.7, 110.8, 106.2, 102.3, 55.6, 27.1, 12.4.

**<sup>19</sup>F NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>F</sub> -112.44

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 418.1455, found 418.1456.

**1-(3-(2-Bromophenyl)-6-(6-hydroxy-2,3,4-trimethoxybenzoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (18v)**



Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography), R<sub>f</sub> = 0.28, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 3:7), mp = 83-85 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 63.5 mg were isolated, 78% yield.

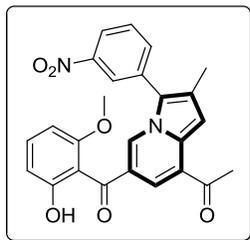
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1674, 1615, 1579, 1417, 1316, 1243.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 11.17 (s, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 196.8, 194.1, 159.7, 159.7, 153.2, 135.2, 133.8, 133.3, 132.4, 131.4, 130.7, 129.2, 128.3, 127.9, 126.6, 125.0, 124.2, 123.9, 121.3, 108.1, 105.6, 96.5, 61.8, 61.3, 56.2, 27.1, 12.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 538.0865, found 538.0895.

**1-(6-(2-Hydroxy-6-methoxybenzoyl)-2-methyl-3-(3-nitrophenyl)indolizin-8-yl)ethanone (19v)**



Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.23$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 3:7), mp = 160-162 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 48.0 mg were isolated, 62% yield.

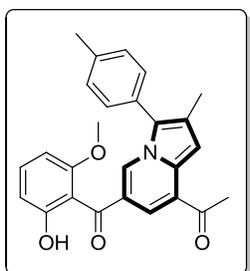
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1657, 1607, 1528, 1418, 1347, 1237.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  9.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 – 8.23 (m, 2H), 7.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 6.65 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  196.7, 194.6, 160.9, 159.1, 148.7, 136.2, 135.4, 132.1, 131.7, 130.3, 129.5, 129.1, 125.5, 124.4, 124.4, 122.9, 122.4, 122.2, 111.7, 110.7, 106.8, 102.7, 56.0, 27.2, 12.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  445.1400, found 445.1425.

**1-(6-(6-Hydroxy-2,3,4-trimethoxybenzoyl)-2-methyl-3-(p-tolyl)indolizin-8-yl)ethanone (20v)**



Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.40$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 3:7), mp = 173-175 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 52.7 mg were isolated, 77% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1675, 1613, 1591, 1425, 1318, 1217.

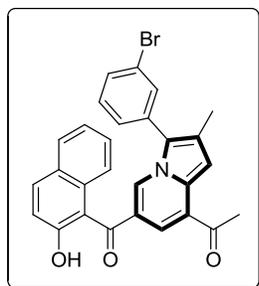
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.60 (dd,  $J = 1.4, 0.8$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  196.9, 194.0, 159.6, 159.5, 153.1, 138.0, 135.2, 133.0, 130.2 (x2), 129.8 (x2), 128.1, 128.0, 127.2, 125.2, 125.0, 123.9, 120.8, 108.1, 106.1, 96.6, 61.9, 61.3, 56.2, 27.2, 21.3, 12.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  474.1917, found 474.1918.

**1-(3-(3-Bromophenyl)-6-(2-hydroxy-1-naphthoyl)-2-methylindolizin-8-yl)ethanone (21v)**

Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f = 0.46$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 85-87 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 49.0 mg were isolated, 60% yield.



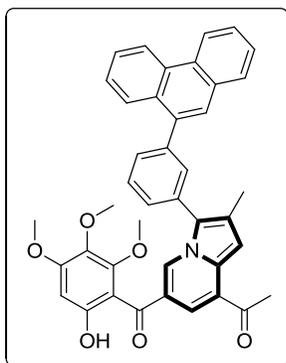
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1671, 1630, 1594, 1558, 1471, 1416, 1336.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  13.52 (s, 1H), 8.65 – 8.60 (m, 1H), 8.50 (dd,  $J$  = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 5H), 7.44 – 7.36 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  196.7, 196.6, 163.4, 137.2, 132.7, 132.3, 131.4, 131.4, 130.8, 130.5, 129.0, 128.7, 128.4, 127.5, 126.3, 126.2, 125.8, 125.3, 124.5, 123.6, 123.4, 123.2, 119.9, 118.5, 112.3, 106.7, 27.3, 12.5.

**HRMS (ESI)**: Calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  496.0549, found 496.0556.

### 1-(6-(6-Hydroxy-2,3,4-trimethoxybenzoyl)-2-methyl-3-(3-(phenanthren-9-yl)phenyl)indolizin-8-yl)ethanone (22v)



Synthesized according to **GP5**. Orange solid (column chromatography),  $R_f$  = 0.40, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 3:7), mp = 112-114 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 78.0 mg were isolated, 82% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1672, 1621, 1600, 1490, 1423, 1316, 1240.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  11.19 (s, 1H), 8.86 – 8.79 (m, 2H), 8.75 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J$  = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 2H), 7.75 – 7.56 (m, 9H), 7.41 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (s,

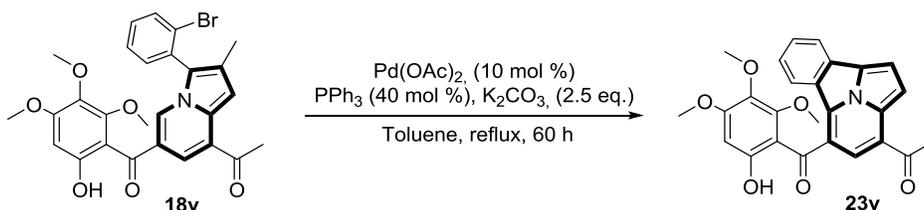
3H), 3.59 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$   $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.9, 194.1, 159.8, 159.6, 153.2, 141.8, 137.9, 135.2, 132.6, 132.0, 131.4, 130.8, 130.7, 130.4, 130.0, 129.8, 129.1, 128.9, 128.7, 128.5, 128.3, 127.8, 126.9, 126.8, 126.7, 126.6, 126.6, 125.2, 124.7, 124.2, 123.0, 122.6, 121.2, 108.1, 106.4, 96.6, 62.0, 61.3, 56.2, 27.2, 12.7.

**HRMS (ESI)**: Calculated for  $\text{C}_{41}\text{H}_{34}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  636.2386, found 636.2373.

#### ▪ Diversification of indolizine compounds

##### ➤ Intramolecular C-arylation of indolizine under Heck coupling conditions



Intramolecular C-arylation of **2k** was achieved according to previously reported procedure.<sup>4</sup> A Schlenk tube containing the indolizine **2k** (50.0 mg, 0.093 mmol, 1.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.1 mg, 0.009 mmol, 10 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32.0 mg, 0.230 mmol, 2.5 eq.) and PPh<sub>3</sub> (10.0 mg, 0.037 mmol, 40 mol%) in toluene (3 mL) under argon atmosphere was allowed to stir at 125 °C (oil bath temperature) for 60 hours. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was purified through a silica gel column using the mixture of cyclohexane and ethyl acetate as the eluent to give pure C-annulated indolizine **4** as a dark purple solid. R<sub>f</sub> = 0.21, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 160-162 °C, 28.1 mg were isolated, 66% yield.

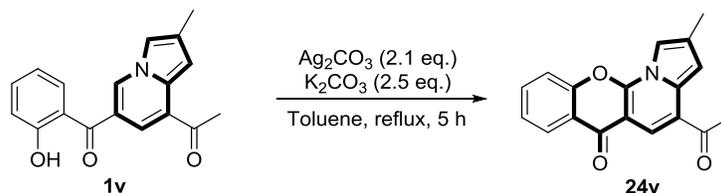
**IR** ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 1682, 1615, 1574, 1404, 1305, 1202.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta_{\text{H}}$  12.27 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta_{\text{C}}$  197.1, 196.9, 161.4, 161.3, 154.5, 134.9, 132.5, 131.6, 129.9, 128.4, 128.0, 126.8, 125.7, 123.4, 123.0, 122.8, 122.6, 122.3, 119.3, 109.4, 109.2, 96.2, 61.3, 61.1, 56.3, 28.4, 13.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 458.1604, found 458.1623.

➤ Intramolecular O-arylation of indolizine under oxidative radical coupling conditions



Intramolecular O-arylation of **2a** was achieved according to previously reported procedure.<sup>4</sup> A round-bottomed flask equipped with a reflux condenser and containing indolizine **2a** (50.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (59.0 mg, 0.43 mmol, 2.5 eq.) and Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (99.0 mg, 0.36 mmol, 2.1 eq) in toluene (3 mL) under argon atmosphere was allowed to stir at 125 °C for 5 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with DCM and filtrated trough celite. The resulting celite cake was washed several times with DCM. After evaporation of the solvent, pure O-annulated indolizine **5** was obtained by selective precipitation in cold diethyl ether as a yellow solid. R<sub>f</sub> = 0.34, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 146-148 °C, 33.0 mg were isolated, 51% yield.

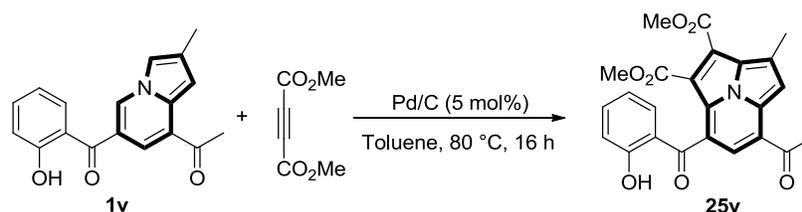
**IR** ( $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>): 1670, 1655, 1611, 1565, 1526, 1463, 1353, 1288.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.36 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 (ddd,  $J = 8.8, 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  196.2, 174.7, 153.5, 149.9, 134.3, 130.5, 130.2, 126.8, 126.0, 123.3, 122.4, 121.1, 117.5, 109.1, 109.0, 102.8, 27.1, 12.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  292.0974, found 292.0993.

➤ Synthesis of nitrogen-fused tricyclic indolizine by intermolecular cycloaddition



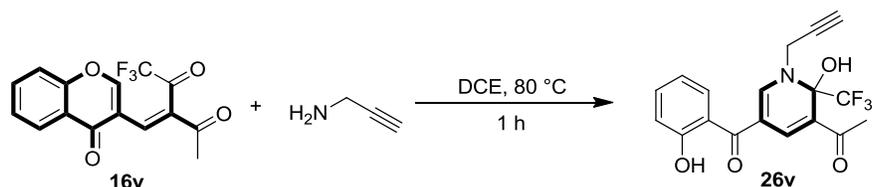
Intermolecular cycloaddition was achieved according to literature procedure.<sup>195</sup> A round-bottomed flask equipped with a reflux condenser and containing indolizine **2a** (65.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.), dimethylacetylene diacrylate (78.0 mg, 0.55 mmol, 2.5 eq.) and Pd/C (1.1 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) in toluene (3 mL) under argon atmosphere was allowed to stir at 80 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with DCM and filtrated through celite. After evaporation of the solvent, pure nitrogen-fused tricyclic indolizine **6** was obtained as an orange solid after purification on flash column chromatography.  $R_f = 0.43$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 172-174 °C, 45.0 mg were isolated, 54% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1736, 1684, 1627, 1438, 1219

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  11.99 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.65 (q,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J = 8.7, 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.13 (ddd,  $J = 8.4, 4.2, 1.4$  Hz, 2H), 6.76 (ddd,  $J = 8.1, 7.2, 1.1$  Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  198.9, 195.8, 164.0, 162.9, 162.8, 140.3, 137.0, 133.0, 132.3, 127.2, 126.3, 125.9, 125.5, 124.5, 122.0, 120.6, 119.3, 118.4, 116.7, 114.1, 52.8, 51.4, 28.8, 14.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  434.1240, found 434.1264.

➤ Synthesis dihydropyridine key intermediate (26v)

To solution of chromone based Michael acceptor **1v** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) in DCE at 80 °C was added propargylamine (14  $\mu$ L, 0.22 mmol, 1.3 eq.) and the reaction was allowed to stir for 1 hour. After evaporation under reduced pressure, the resulting mixture yielded pure dihydropyridine **3** as a yellow solid after purification on silica gel column chromatography.  $R_f$  = 0.47, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 2:8), mp = 137-139 °C, 50.0 mg scale reaction (in 3 mL of DCE) for 1 h, 44.2 mg were isolated, 75% yield.

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1621, 1586, 1535, 1313, 1267.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  11.39 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.06 (dd,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 2.7, 2H), 2.55 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  202.4, 192.6, 161.8, 150.3, 139.5, 135.4, 130.6, 126.2, 122.3, 119.4, 118.8, 118.5, 111.7, 109.0, 85.8 (q,  $J$  = 34.1 Hz), 37.9, 37.9, 26.4.

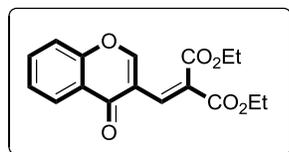
**$^{19}\text{F}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{F}}$  -86.67

**HRMS (ESI $^+$ )**: Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  366.0953, found 366.0977.

#### IV. Experimental section of Part III

##### 1. *Products from chapter I.*

##### Diethyl 2-[(4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene]malonate (**1aa**)



Synthesized according to **GP1**. White powder (precipitation in  $\text{Ac}_2\text{O}$ ),  $R_f$  = 0.31, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:4), mp = 112-114 °C, 5.00 g scale reaction (in 15 mL of  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) for 3 h at 90 °C, 8.81 g was isolated, 97% yield.

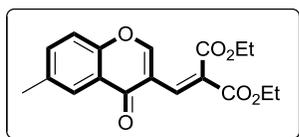
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1716, 1650, 1632, 1460, 1213.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.34 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 4.34 (2xq, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 175.1, 165.9, 163.9, 156.4, 155.9, 134.3, 133.1, 128.12, 126.4, 126.0, 123.8, 119.1, 118.2, 61.8, 61.8, 14.1, 14.0.

Physical and NMR spectral data are in accordance with those previously reported.<sup>298</sup>

### Diethyl 2-((6-methyl-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)methylene)malonate (2aa)



Synthesized according to **GP1**. Pale yellow powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.33, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 3:7), mp = 67-69 °C, 5.00 g scale reaction (in 15 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 3 h at 90 °C, 5.90 g was isolated, 67% yield.

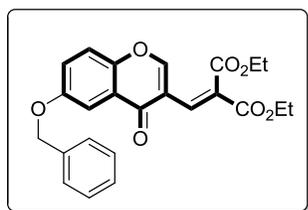
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1715, 1654, 1620, 1481, 1201.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.29 (2xq, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H),.

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 175.1, 165.9, 163.9, 156.4, 154.1, 136.0, 135.4, 133.2, 127.9, 125.5, 123.3, 118.8, 117.9, 61.7, 61.4, 20.9, 14.1, 14.0.

Physical and NMR spectral data are in accordance with those previously reported.<sup>298</sup>

### Diethyl 2-((6-(benzyloxy)-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)methylene)malonate (3aa)



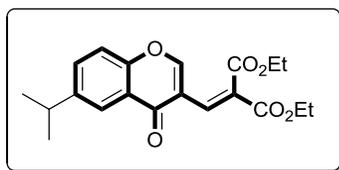
Synthesized according to **GP1**. Yellow powder (precipitation in Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.40, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:9), mp = 130-132 °C, 0.20 g scale reaction (in 4 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 1 h at 90 °C, 0.27 g was isolated, 90% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1724, 1687, 1658, 1483, 1450, 1220.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.30 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.49 (m, 7H), 5.15 (s, 2H), 4.32 (qx2, *J* = 7.3 Hz, 4H), 1.32 (tx2, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 174.9, 165.9, 163.9, 156.6, 156.2, 150.8, 136.0, 133.2, 128.7 (x2), 128.3, 128.0, 127.7 (x2), 124.7, 124.4, 119.7, 118.3, 106.7, 70.7, 61.7 (x2), 14.1, 14.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 423.1444, found 423.1427

**Diethyl 2-((6-isopropyl-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)methylene)malonate (4aa)**

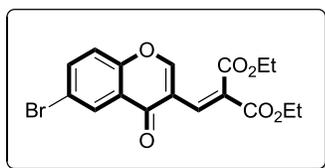
Synthesized according to **GP1**. Pale yellow powder (precipitation in Ac<sub>2</sub>O at 0 °C), R<sub>f</sub> = 0.65, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 3:7), mp = 59-61 °C, 1.00 g scale reaction (in 4 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 3 h at 90 °C, 1.45 g was isolated, 88% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1723, 1658, 1604, 1487, 1463, 1243.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.33 (dq, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 4H), 3.04 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.40 – 1.28 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 175.3, 165.9, 163.9, 156.3, 154.3, 147.0, 133.3, 133.1, 127.9, 123.5, 123.1, 118.8, 118.1, 61.7 (x2), 33.8, 23.9 (x2), 14.1, 14.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 359.1495, found 359.1508.

**Diethyl 2-((6-bromo-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)methylene)malonate (5aa)**

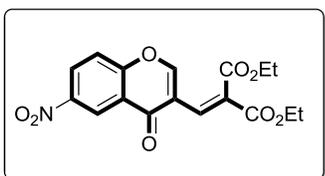
Synthesized according to **GP1**. White powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.56, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 4:6), mp = 89-91 °C, 1.00 g scale reaction (in 4 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 2 h at 90 °C, 1.34 g was isolated, 89% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1720, 1643, 1610, 1456, 1235.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.34 – 8.38 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.33 (2xq, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.33 (2xt, *J* = 7.3 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 173.8, 165.7, 163.7, 156.5, 154.6, 137.3, 132.5, 128.9, 128.7, 125.0, 120.2, 119.5, 119.2, 61.9 (x2), 14.1, 14.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 395.0130, found 395.0138.

**Diethyl 2-((6-nitro-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)methylene)malonate (6aa)**

Synthesized according to **GP1**. Pale yellow powder (precipitation in Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.66, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:1), mp = 158-160 °C, 3.50 g scale reaction (in 10 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 2 h, 3.86 g was isolated, 67% yield.

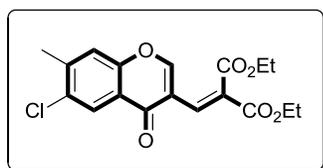
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1720, 1657, 1626, 1531, 1465, 1345, 1202.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  9.11 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.34 (qx2,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 1.35 (tx2,  $J = 7.1$ , 6H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  173.7, 165.5, 163.5, 158.6, 156.5, 145.2, 131.6, 129.8, 128.6, 123.8, 123.0, 120.1, 119.8, 62.0 (x2), 14.1, 14.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  362.0876, found 362.0886.

### Diethyl 2-((6-chloro-7-methyl-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)methylene)malonate (7aa)



Synthesized according to **GP1**. Colorless crystals (crystallization in  $\text{Ac}_2\text{O}$ ),  $R_f = 0.80$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:1), mp = 140-142 °C, 1.00 g scale reaction (in 4 mL of  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) for 2 h at 90 °C, 1.17 g was isolated, 71% yield.

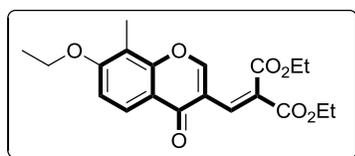
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1723, 1646, 1616, 1556, 1458, 1375, 1189.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.29 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 4.34 (2xq,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  174.0, 165.8, 163.8, 156.3, 154.1, 143.7, 132.7, 132.7, 128.4, 126.0, 122.8, 120.0, 119.0, 61.8 (x2), 20.9, 14.1, 14.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  365.0792, found 365.0805.

### Diethyl 2-((7-ethoxy-8-methyl-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)methylene)malonate (8aa)



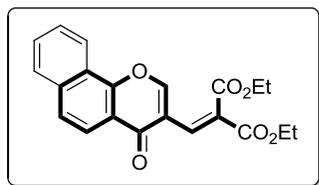
Synthesized according to **GP1**. White solid (precipitation in  $\text{Ac}_2\text{O}$ ),  $R_f = 0.80$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:1), mp = 101-102 °C, 0.63 g scale reaction (in 2 mL of  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) for 3 h at 90 °C, 0.83 g was isolated, 82% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1723, 1656, 1616, 1460, 1240.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.32 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.34 (2xq,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 4.19 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.49 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  175.1, 166.1, 164.0, 161.3, 156.3, 155.1, 133.5, 127.5, 124.8, 118.2, 117.4, 114.4, 110.0, 64.5, 61.7, 61.7, 14.8, 14.2, 14.0, 8.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  375.1444, found 375.1458.

**Diethyl 2-((4-oxo-4H-benzo[h]chromen-3-yl)methylene)malonate (9aa)**

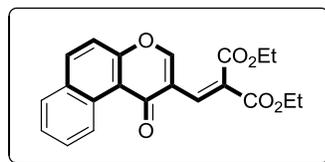
Synthesized according to **GP1**. Beige powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.52, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:2), mp = 140-142 °C, 4.00 g scale reaction (in 15 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 4 h, 4.73 g was isolated, 73% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1718, 1648, 1569, 1510, 1367, 1206.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 – 7.82 (m, 3H), 4.36 (2xq, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.34 (2xt, *J* = 7.2 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 175.0, 165.9, 163.8, 155.5, 153.5, 136.0, 133.0, 129.7, 128.5, 128.2, 127.5, 126.1, 123.7, 122.2, 120.9, 120.3, 120.2, 61.8, 61.8, 14.2, 14.0.

Physical and NMR spectral data are in accordance with those previously reported<sup>299</sup>

**Diethyl 2-((1-oxo-1H-benzo[f]chromen-2-yl)methylene)malonate (10aa)**

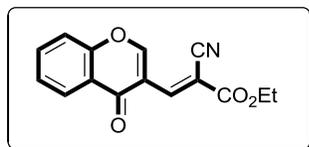
Synthesized according to **GP1**. Pale yellow powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.77, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:1), mp = 84-86 °C, 4.00 g scale reaction (in 10 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 5 h, 5.10 g was isolated, 78% yield.

**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1715, 1654, 1591, 1514, 1440, 1218.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 9.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 – 8.11 (m, 1H), 7.84 – 7.95 (m, 2H), 7.70 – 7.82 (m, 1H), 7.57 – 7.69 (m, 1H), 7.40 – 7.53 (m, 1H), 4.35 (2xq, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.34 (2xt, *J* = 7.2 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 176.7, 165.9, 163.8, 157.2, 153.8, 136.1, 133.5, 130.8, 130.4, 129.6, 128.3, 128.3, 127.1, 127.0, 121.4, 117.3, 117.1, 61.8, 61.8, 14.2, 14.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 367.1182, found 367.1194.

**Ethyl 2-cyano-3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)acrylate (11aa)**

Synthesized according to **GP1**. Orange powder (precipitation in cold Ac<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.77, eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:1), mp = 128-130 °C, 3.00 g scale reaction (in 8 mL of Ac<sub>2</sub>O) for 5 h at room temperature, 3.23 g was isolated, 70% yield.

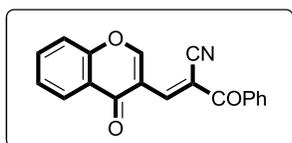
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 2221, 1726, 1654, 1605, 1557, 1450, 1274.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  9.17 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 8.67 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 8.30 (ddd,  $J = 8.0, 1.7, 0.5$  Hz, 1H), 7.79 (ddd,  $J = 8.7, 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 4.41 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  174.5, 161.5, 158.3, 155.8, 145.7, 134.9, 126.6, 126.5, 123.6, 118.6, 117.8, 115.4, 103.6, 62.9, 14.2.

Physical and NMR spectral data are in accordance with those previously reported.<sup>298</sup>

### 2-benzoyl-3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)acrylonitrile (12aa)



Synthesized according to **GP1**. White powder (precipitation in  $\text{Ac}_2\text{O}$  followed by column chromatography),  $R_f = 0.31$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:4), mp = 140-142 °C, 500 mg scale reaction (in 1 mL of  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) for 2 h at room temperature, 507 mg was isolated, 58% yield

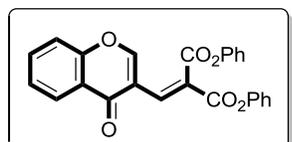
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 2220, 1729, 1616, 1560, 1463.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  9.25 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 4H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  188.5, 174.7, 158.1, 155.9, 146.0, 135.4, 135.0, 133.6, 129.4 (x2), 128.8 (x2), 126.7, 126.5, 123.5, 118.6, 118.1, 116.4, 110.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  302.0817, found 302.0823.

### Diphenyl 2-((4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)malonate (13aa)



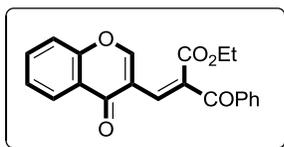
Synthesized according to **GP1**. Yellow powder (precipitation in cold  $\text{Ac}_2\text{O}$ ),  $R_f = 0.77$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:1), mp = 123-124 °C, 3.00 g scale reaction (in 8 mL of  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) for 5 h at room temperature, 3.23 g was isolated, 70% yield

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1756, 1725, 1661, 1614, 1485, 1461, 1239.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.48 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 6H), 7.39 – 7.24 (m, 6H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  174.7, 163.9, 162.7, 158.1, 155.8, 150.6, 150.6, 136.2, 134.5, 129.6 (x2), 129.6 (x2), 126.9, 126.6, 126.3, 126.2 (x2), 123.8, 121.7 (x2), 121.5 (x2), 118.9, 118.2.

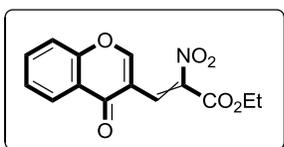
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  413.1025, found 413.1031.

**Ethyl 2-benzoyl-3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)acrylate (14aa)**

Synthesized according to **GP1**. Yellow powder (precipitation in cold  $\text{Ac}_2\text{O}$ ),  $R_f = 0.68$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:1), 0.60 g scale reaction (in 1.5 mL of  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) for 2 h at room temperature, 0.76 g was isolated, 63% yield

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.24 – 8.16 (m, 2H), 8.08 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.66 (ddd,  $J = 8.8, 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 4H), 4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

NMR spectral data are in accordance with those previously reported.<sup>302</sup>

**Ethyl 2-nitro-3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)acrylate (15aa)**

Preparation of Michael acceptor **15aa** was achieved according to literature procedure.<sup>303</sup> To 10.00 mL of ice-cooled dry THF, was added 0.93 mL of  $\text{TiCl}_4$  (8.44 mmol, 2.1 eq.) in 2.00 mL of  $\text{CCl}_4$ . Then, a solution of 0.70 g of 3-formylchromone (4.02 mmol) and 0.45 mL of ethylnitroacetate (4.02 mmol, 1.0 eq.) in 5.00 mL of dry THF was added, and the whole was stirred for 2 h at 0 °C. A solution of 1.77 mL of N-methylmorpholine (16.08 mmol, 4.0 eq.) in 5 mL of dry THF was slowly added over 2 h, and the whole was stirred vigorously for 20 h with at ambient temperature. Then, 40 mL of water was added, and the whole was extracted with diethyl ether. The organic phase was washed with brine, dried over  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ , and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification of the crude mixture over column chromatography yielded pure Michael acceptor **15aa** as a white powder.  $R_f = 0.34$ , eluent (ethyl acetate / cyclohexane 1:4), mp = 158-160 °C, 0.48 g were isolated, 41% yield.

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1749, 1728, 1639, 1557, 1463, 1218.

Diastereoisomer 1:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.49 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 8.27 (dt,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 2H), 4.47 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.1, 159.1, 158.7, 155.8, 134.8, 127.8, 126.5, 126.5, 124.2, 123.4, 118.3, 116.1, 63.3, 14.1.

<sup>302</sup>Khedkar, V.; Liu, W.; Dücker, H.; Kumar, K. Efficient and Atom-Economic Synthesis of  $\alpha$ -Substituted  $\beta$ -Chromonyl- $\alpha,\beta$ -unsaturated Carbonyls through Molecular Rearrangement. *Synlett* **2010**, 3, 403–406.

<sup>303</sup>Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. 4H-1,2-Benzoxazines with Electron-Withdrawing Substituents on the Benzene Ring: Synthesis and Application as Potent Intermediates for Oxygen-Functionalized Aromatic Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5282–5283.

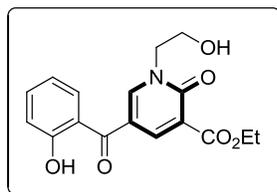
Diastereoisomer 2:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.27 (dt,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 2H), 4.41 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.4, 160.5, 156.8, 155.7, 138.8, 127.8, 126.6, 126.5, 124.2, 123.5, 118.3, 116.0, 63.0, 13.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  290.0665, found 290.0659.

### Ethyl 5-(2-hydroxybenzoyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate

(1y)



Synthesized according to **GP4**. Pale yellow powder (column chromatography),  $R_f = 0.24$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 146-148 °C, 1.00 g scale reaction (in 5 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 0.75 g was isolated, 71% yield.

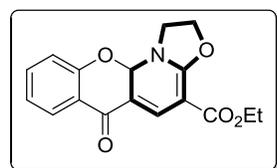
**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3448, 1722, 1625, 1530, 1341, 1218.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  11.39 (s, 1H), 8.53 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J = 8.7, 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.20 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 2H), 3.43 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  194.4, 163.9, 162.4, 159.1, 148.6, 144.1, 136.4, 131.8, 119.3, 119.2, 118.7, 118.6, 115.3, 61.6, 59.9, 53.4, 14.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  332.1134, found 332.1142.

### Ethyl 6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (1z)



Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.53$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 168-169 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 40 min, 79 mg were isolated, 80% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1657, 1616, 1460, 1279.

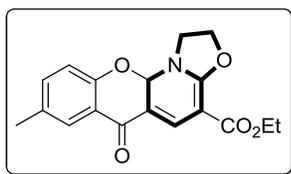
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.97 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 8.3, 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.10 (ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1.1$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.3, 1.1$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.98 – 4.89 (m, 1H), 4.84 (q,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.79 (q,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  179.9, 163.7, 163.5, 155.3, 136.0, 135.6, 127.6, 123.9, 122.6, 117.8, 110.6, 86.6, 81.5, 69.5, 59.8, 45.1, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  314.1028, found 314.1033.

**Ethyl 8-methyl-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (2z)**

Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.46$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 91-92 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 40 min, 82 mg were isolated, 83% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.



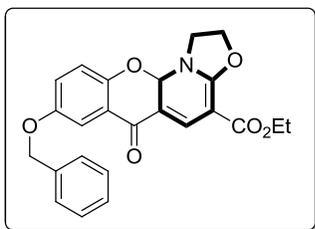
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1657, 1616, 1487, 1463, 1279.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.92 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.97 – 4.88 (m, 1H), 4.83 (q,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.77 (q,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  180.1, 163.7, 163.5, 153.3, 136.6, 135.8, 132.2, 127.3, 123.5, 117.6, 110.8, 86.5, 81.3, 69.5, 59.8, 45.1, 20.5, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.1185, found 328.1191.

**Ethyl 8-(benzyloxy)-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (3z)**



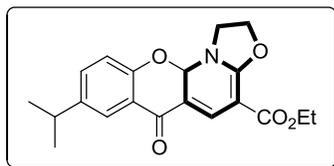
Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.53$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 168-169 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 40 min, 79 mg were isolated, 80% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1657, 1616, 1460, 1279.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.94 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 5H), 7.17 (dd,  $J = 8.9, 3.2$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.97 – 4.88 (m, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.76 (q,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  179.9, 163.7, 163.5, 154.1, 149.8, 136.6, 136.1, 128.6 (x2), 128.1, 127.6 (x2), 124.9, 124.1, 119.1, 110.5, 109.8, 86.5, 81.5, 70.6, 69.5, 59.8, 45.1, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  420.1447, found 420.1453.

**Ethyl 8-isopropyl-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (4z)**

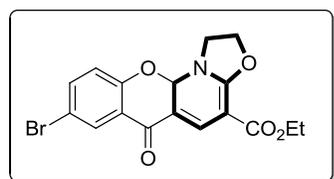
Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.60$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 84-86 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 40 min, 67 mg was isolated, 68% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1655, 1616, 1486, 1461, 1241.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.92 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.98 – 4.77 (m, 2H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.77 (q,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.92 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.2, 163.8, 163.5, 153.5, 143.3, 135.7, 134.2, 124.8, 123.5, 117.7, 110.9, 86.5, 81.4, 69.4, 59.8, 45.1, 33.4, 23.9, 23.9, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.1498, found 356.1505.

**Ethyl 8-bromo-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (5z)**

Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.33$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 193-194 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 38 mg were isolated, 38 % yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

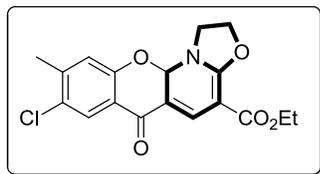
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1657, 1618, 1488, 1459, 1247.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.01 – 4.80 (m, 2H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.81 (q,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  178.6, 163.6, 163.5, 154.1, 138.2, 136.9, 130.2, 125.2, 119.9, 115.4, 109.6, 86.8, 81.9, 69.5, 59.9, 45.1, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  392.0134, found 392.0136.

**Ethyl 8-chloro-9-methyl-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (7z)**



Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.469$  eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 192-193 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 59 mg were isolated, 60% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

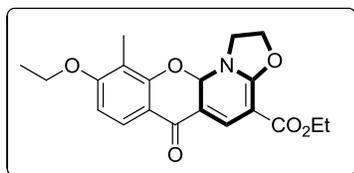
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1655, 1615, 1497, 1475, 1268.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.83 – 6.79 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.97 – 4.78 (m, 2H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.77 (q,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  178.7, 163.6, 163.5, 153.5, 144.6, 136.3, 128.7, 127.2, 122.8, 120.0, 109.9, 86.8, 81.6, 69.5, 59.8, 45.1, 20.8, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  362.0795, found 362.0801.

**Ethyl 9-ethoxy-10-methyl-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (8z)**



Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.37$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 193-194 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 41 mg were isolated, 41 % yield. Product

sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

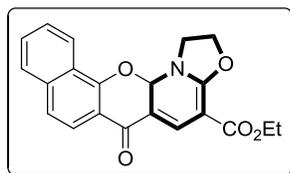
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1653, 1611, 1518, 1497, 1267.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.90 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.98 – 4.81 (m, 2H), 4.32 (td,  $J = 9.3, 6.2$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.13 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.82 (q,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.46 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  179.9, 163.8, 163.2, 162.8, 154.3, 134.7, 126.4, 117.5, 114.0, 111.0, 106.1, 86.7, 81.2, 69.3, 64.1, 59.7, 45.0, 14.8, 14.5, 8.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  372.1447, found 372.1453.

**Ethyl 6-oxo-1,2,6,13a-tetrahydrobenzo[7,8]chromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (9z)**



Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.48$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 128-129 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 44 mg were isolated, 45 % yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

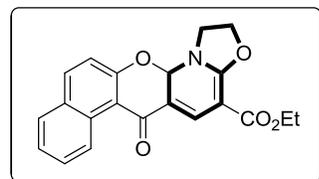
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1652, 1617, 1489, 1463, 1239.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.03 – 4.90 (m, 2H), 4.55 – 4.43 (m, 1H), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.91 (q,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.0, 163.7, 163.3, 152.7, 137.5, 129.3, 128.1, 126.2, 124.7, 122.8, 122.6, 122.2, 118.6, 110.3, 87.6, 81.6, 76.8, 69.5, 59.9, 45.2, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  364.1185, found 364.1188.

**Ethyl 6-oxo-1,2,6,13a-tetrahydrobenzo[5,6]chromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (10z)**



to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.38$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 91-92 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 70 mg were isolated, 71 % yield. Product sensitive

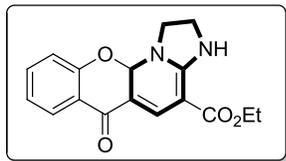
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1657, 1616, 1486, 1463, 1279.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  9.39 (dd,  $J = 8.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.65 (ddd,  $J = 8.6, 6.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.45 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.98 – 4.89 (m, 1H), 4.84 (q,  $J = 9.0, 8.4$  Hz, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.78 (q,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.5, 163.8, 163.2, 156.1, 137.1, 131.8, 130.0, 129.2, 128.3, 126.6, 125.1, 118.3, 116.2, 111.7, 86.4, 81.4, 76.7, 69.5, 59.8, 45.0, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  364.1185, found 364.1192.

**Ethyl 6-oxo-2,3,6,11a-tetrahydro-1H-chromeno[3,2-e]imidazo[1,2-a]pyridine-4-carboxylate (11z)**



Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.16$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 183-184 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 78 mg were isolated, 67% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

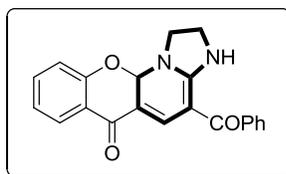
**IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ):** 1648, 1607, 1558, 1501, 1478, 1462, 1360.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.98 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.45 (ddd,  $J = 8.6, 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.08 (td,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.91 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.75 – 3.57 (m, 1H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  179.7, 166.8, 159.0, 155.7, 135.2, 134.8, 127.5, 124.3, 122.2, 117.7, 108.2, 86.2, 80.5, 59.6, 46.3, 42.8, 14.6.

**HRMS (ESI $^+$ ):** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  313.1188, found 313.1194.

**4-benzoyl-2,3-dihydro-1H-chromeno[3,2-e]imidazo[1,2-a]pyridin-6(11aH)-one (12z)**



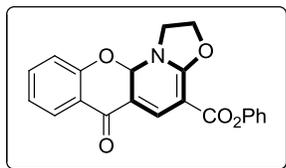
Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.25$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 219-221 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 50 min, 79 mg were isolated, 69% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

**IR ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ):** 1726, 1643, 1553, 1469, 1463, 1362.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  9.42 (s, 1H), 7.96 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 – 7.39 (m, 6H), 7.10 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.32 (td,  $J = 9.6, 6.5$  Hz, 1H), 4.12 – 3.89 (m, 2H), 3.85 – 3.56 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  191.4, 179.9, 160.2, 155.9, 139.5, 136.7, 135.1, 130.3, 128.4 (x2), 127.9 (x2), 127.6, 124.1, 122.5, 117.7, 109.2, 91.6, 85.4, 45.9, 43.1.

**HRMS (ESI $^+$ ):** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  345.1239, found 345.1240.

**Phenyl 6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate****(13z)**

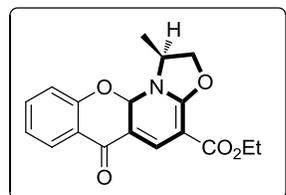
Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.44$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 123-124 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 40 min, 71 mg were isolated, 81% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1661, 1613, 1522, 1500, 1469, 1284, 1266.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.06 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $J = 8.6, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 3H), 6.98 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.90 (td,  $J = 9.1, 5.3$  Hz, 1H), 4.81 (q,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.29 (td,  $J = 9.4, 6.2$  Hz, 1H), 3.79 (q,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  179.9, 164.1, 162.1, 155.4, 150.9, 135.8, 135.5, 129.2 (x2), 127.6, 125.3, 123.8, 122.7, 122.0 (x2), 117.9, 111.2, 86.4, 80.6, 69.7, 45.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  362.1028, found 362.1033.

**(1S)-Ethyl 1-methyl-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (14z)**

Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.40$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 71-72 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 87 mg were isolated, 84% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

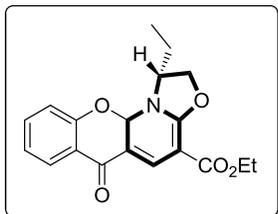
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1658, 1610, 1509, 1460, 1280.

Major diastereoisomer:

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.97 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 8.4, 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.10 (ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1.1$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.91 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.66 – 4.54 (m, 1H), 4.48 (dd,  $J = 8.8, 5.8$  Hz, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.47 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.3, 163.8, 162.9, 155.2, 135.8, 135.6, 127.6, 123.9, 122.6, 117.8, 110.5, 83.4, 81.5, 76.0, 59.8, 51.4, 15.2, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.1185, found 328.1190.

**(1R)-Ethyl 1-ethyl-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (15z)**

Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.49$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 61-62 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 83 mg were isolated, 77% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

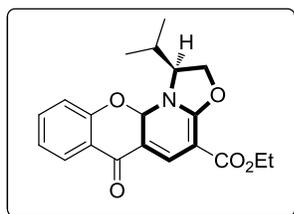
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1659, 1613, 1508, 1458, 1282.

Major diastereoisomer:

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  7.97 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 8.7, 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.85 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 9.0, 5.4$  Hz, 1H), 4.56 – 4.39 (m, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.10 – 1.87 (m, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  180.4, 163.8, 163.3, 155.2, 135.8, 135.6, 127.7, 124.0, 122.6, 117.8, 110.4, 83.7, 81.3, 73.6, 59.8, 56.1, 21.3, 14.5, 8.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.1375, found 342.1348.

**(1S)-Ethyl 1-isopropyl-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (16z)**

Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.52$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 65-66 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 87 mg were isolated, 84% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

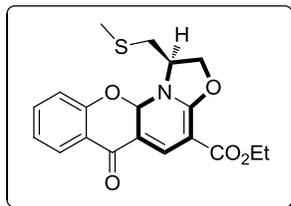
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 2963, 1660, 1614, 1509, 1459, 1284.

Major diastereoisomer:

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.01 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.80 – 4.62 (m, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.23 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.42 (hept,  $J = 6.9, 3.3$  Hz, 1H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.06 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  180.4, 163.8, 163.4, 155.3, 135.9, 135.6, 127.8, 124.0, 122.6, 117.8, 110.4, 83.9, 81.1, 70.0, 59.8, 59.7, 24.7, 18.0, 14.5, 14.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.1498, found 356.1507.

**(1R)-Ethyl 1-((methylthio)methyl)-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (17z)**

Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.51$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 68-69 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 81 mg were isolated, 69% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

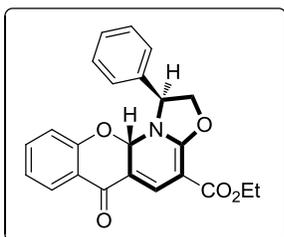
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 2977, 1658, 1612, 1509, 1460, 1282.

Major diastereoisomer:

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.01 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.03 – 4.87 (m, 1H), 4.82 (dd,  $J = 9.3, 4.9$  Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.02 (dd,  $J = 13.5, 3.4$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 13.5, 8.1$  Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.2, 163.7, 163.1, 155.1, 135.8, 135.7, 127.8, 124.0, 122.7, 117.7, 110.7, 84.0, 81.6, 74.1, 59.9, 54.5, 33.2, 16.1, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  374.1057, found 374.1062.

**(1S,11aS)-Ethyl 1-benzyl-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (18z)**

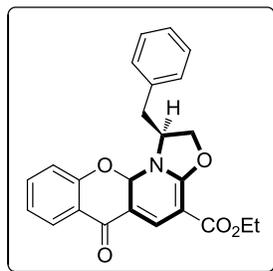
Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.55$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 83-84 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 87 mg were isolated, 84% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1657, 1617, 1488, 1460, 1279.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.96 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.05 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.44 (dd,  $J = 9.1, 5.4$  Hz, 1H), 5.17 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.82 (dd,  $J = 9.3, 5.4$  Hz, 1H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.4, 163.9, 162.9, 155.3, 135.6, 135.4, 134.2, 130.0, 129.8 (x2), 127.6, 127.5 (x2), 123.9, 122.5, 117.8, 111.2, 83.9, 81.4, 76.9, 59.9, 59.6, 14.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390.1341, found 390.1346.

**(1S)-Ethyl 6-oxo-1-phenyl-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (19z)**

Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.57$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 65-66 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 99 mg were isolated, 77% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

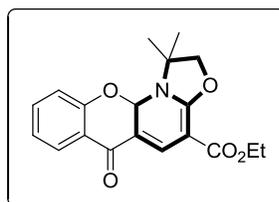
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1661, 1615, 1509, 1460, 1279.

Major diastereoisomer:

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.02 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 7.23 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 7.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 2H), 4.23 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.38 (dd,  $J = 13.7, 4.1$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 13.6, 9.0$  Hz, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.3, 163.7, 163.1, 155.2, 135.8, 135.7, 134.3, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 127.8, 127.7, 124.0, 122.7, 117.8, 110.7, 83.9, 81.6, 73.7, 59.8, 56.3, 35.1, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  404.1498, found 404.1503.

**Ethyl 1,1-dimethyl-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (20z)**

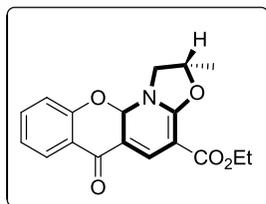
Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.47$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 188-189 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 56 mg were isolated, 52% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1653, 1607, 1488, 1459, 1278.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.98 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 8.7, 7.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.54 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.23 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.5, 163.9, 163.5, 155.5, 135.6, 127.7, 124.1, 122.6, 117.9, 111.3, 84.5, 81.8, 81.1 (x2), 61.8, 59.8, 27.1, 22.3, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.1341, found 342.1348.

**(2S)-ethyl 2-methyl-6-oxo-1,2,6,11a-tetrahydrochromeno[3,2-e]oxazolo[3,2-a]pyridine-4-carboxylate (22z)**

Synthesized according to **GP6**. Bright yellow amorphous solid (column chromatography),  $R_f = 0.52$ , eluent (ethyl acetate / dichloromethane 1:1), mp = 78-79 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 1 h, 36 mg were isolated, 35% yield. Product sensitive to  $\text{CDCl}_3$  acidity.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1658, 1609, 1516, 1489, 1460, 1279.

Diastereoisomer 1:  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.97 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.10 (ddd,  $J = 8.0, 7.3, 1.1$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.35 – 5.16 (m, 1H), 4.37 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 1.69 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

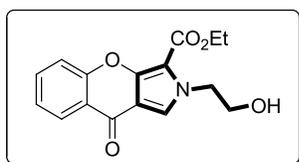
**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  179.9, 163.7, 163.3, 155.3, 136.2, 135.6, 127.6, 123.9, 122.6, 117.8, 110.4, 86.7, 81.4, 79.4, 59.7, 51.7, 20.0, 14.5.

Diastereoisomer 2:  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.97 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.10 (ddd,  $J = 8.0, 7.3, 1.1$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.35 – 5.16 (m, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.36 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 1.69 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  180.0, 163.7, 163.1, 155.3, 136.1, 135.6, 127.6, 123.9, 122.6, 117.8, 110.2, 86.4, 81.3, 79.1, 59.7, 50.9, 20.5, 14.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.1185, found 328.1186.

## 2. Products form chapter II.

**Ethyl 2-(2-hydroxyethyl)-9-oxo-2,9-dihydrochromeno[2,3-c]pyrrole-3-carboxylate (1ab)**

Synthesized according to **GP7** (step 1). White solid,  $R_f = 0.11$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 7:3), mp = 166-167 °C, 44.9 mg were isolated (step 1), 91% yield.

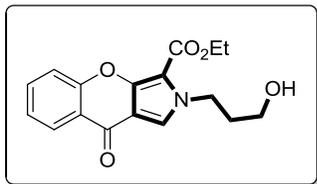
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1711, 1623, 1583, 1569, 1432, 1273.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.14 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (ddd,  $J = 8.7, 7.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 8.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.41 (ddd,  $J = 7.5, 7.1, 1.1$  Hz, 1H), 4.96 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.50 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.32 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.71 (q,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta_C$  173.2, 159.8, 156.7, 149.4, 135.0, 126.6, 126.3, 124.4, 122.2, 118.5, 110.3, 106.2, 60.6, 60.4, 53.2, 14.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 302.1028, found 302.1034.

### Ethyl 2-(3-hydroxypropyl)-9-oxo-2,9-dihydrochromeno[2,3-c]pyrrole-3-carboxylate (11ab)



Synthesized according to **GP7** (step 1). White solid,  $R_f = 0.14$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 7:3), mp = 170-171 °C, 38.1 mg were isolated (step 1), 77% yield.

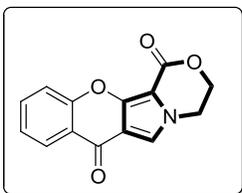
**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1713, 1626, 1581, 1571, 1441, 1273.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  8.32 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.66 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 4.46 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.63 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.53 (br, 1H), 2.11 (p,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 1.50 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_C$  174.4, 160.5, 157.0, 149.9, 134.1, 126.6, 124.8, 123.8, 122.3, 118.2, 111.2, 106.7, 60.6, 58.4, 47.4, 33.8, 14.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 316.1185, found 316.1188.

### 3,4-Dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-1,7-dione (1ac)



Synthesized according to **GP7**. White solid (trituration in EtOH),  $R_f = 0.28$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), mp = 314-315 °C, 30.1 mg were isolated (steps 1 & 2), 79% yield (step 2).

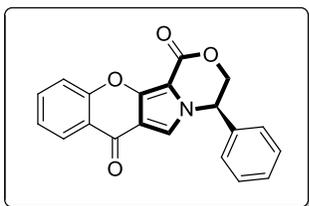
**IR (v<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1700, 1657, 1584, 1452, 1208.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80 °C):**  $\delta_H$  8.19 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (ddd,  $J = 8.7, 7.1, 1.9$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 2H), 4.53 – 4.45 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80 °C):**  $\delta_C$  173.1, 156.8, 156.7, 149.3, 135.1, 126.5, 124.7, 122.6, 121.9, 118.5, 111.9, 104.1, 66.5, 44.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 256.0610, found 256.0611.

### (R)-4-Phenyl-3,4-dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-1,7-dione (2ac)



Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.47$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), mp = 200-201 °C, 19.9 mg were isolated (steps 1 & 2), 53% yield (step 1), 86% yield (step 2).

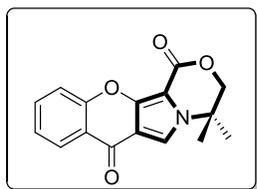
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1711, 1649, 1586, 1461, 1253.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.28 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.73 (td,  $J = 7.7, 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.50 (dd,  $J = 8.3, 5.0$  Hz, 1H), 4.82 – 4.65 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.0, 156.9, 156.4, 150.6, 134.6, 132.1, 130.5, 129.8 (x2), 128.1 (x2), 126.5, 124.3, 122.3, 120.4, 118.6, 112.9, 104.2, 70.7, 58.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  332.0923, found 332.0928.

#### 4,4-Dimethyl-3,4-dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-1,7-dione (**3ac**)



Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.50$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 7:3), mp = 230-231 °C, 21.9 mg were isolated (steps 1 & 2), 71% yield (step 1), 72% yield (step 2).

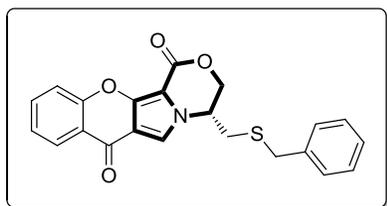
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1710, 1652, 1581, 1451, 1295.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.30 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.62 (dd,  $J = 8.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.39 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.2$  Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 1.68 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.1, 156.9, 156.4, 150.6, 134.5, 126.5, 124.2, 122.3, 118.5, 117.1, 112.9, 103.0, 74.8, 55.4, 24.4 (x2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  284.0923, found 284.0925.

#### 4-((Benzylthio)methyl)-3,4-dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-1,7-dione (**4ac**)



Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.41$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 9:1), mp = 160-161 °C, 13.7 mg were isolated (steps 1 & 2), 44% yield (step 1), 70% yield (step 2).

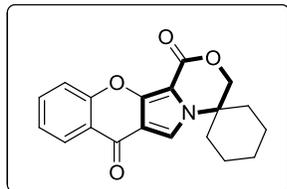
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1712, 1652, 1580, 1454, 1293.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.30 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.71 (ddd,  $J = 8.7, 7.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 8.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 6H), 4.62 (d,  $J = 2.9$  Hz, 2H), 3.99 – 4.07 (m, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.00 – 2.81 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  173.9, 156.8, 156.0, 150.3, 137.2, 134.6, 129.0 (x2), 128.9 (x2), 127.9, 126.5, 124.3, 122.3, 120.5, 118.5, 112.8, 102.6, 68.0, 54.6, 37.2, 32.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  392.0957, found 392.0956.

**1*H*-Spiro[chromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-4,1'-cyclohexane]-1,7(3*H*)-dione (5ac)**



Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.33$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), mp = 241-242 °C, 23.4 mg were isolated (steps 1 & 2), 58% yield (step 1), 93% yield (step 2).

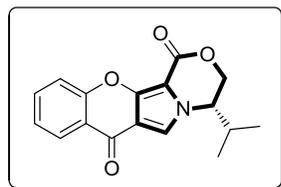
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1717, 1656, 1579, 1456, 1400, 1250.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.30 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.14 (d,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 5H), 1.65 – 1.37 (m, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  174.1, 156.9, 156.6, 150.6, 134.5, 126.5, 124.1, 122.4, 118.5, 116.8, 112.8, 103.3, 70.4, 58.1, 33.3 (x2), 24.9, 22.5 (x2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  324.1236, found 324.1238.

**4-Isopropyl-3,4-dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,7-dione (6ac)**



Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.39$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), mp = 197-198 °C, 20.2 mg were isolated (steps 1 & 2), 60% yield (step 1), 79% yield (step 2).

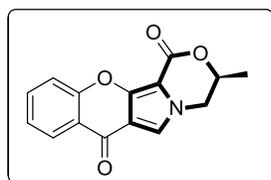
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1706, 1655, 1581, 1450, 1295.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.30 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.71 (ddd,  $J = 8.7, 7.0, 1.8$  Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.39 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.2$  Hz, 1H), 4.76 – 4.61 (m, 2H), 4.03 (dt,  $J = 7.9, 2.8$  Hz, 1H), 2.42 – 2.22 (m, 1H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  174.1, 156.9, 156.6, 150.1, 134.5, 126.5, 124.2, 122.4, 120.5, 118.5, 112.4, 103.4, 67.3, 60.9, 30.1, 19.5, 19.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  298.1079, found 298.1084.

**(*S*)-3-Methyl-3,4-dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,7-dione (7ac)**



Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.20$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 7:3), mp = 263-264 °C, 23.2 mg were isolated (steps 1 & 2), 68% yield (step 1), 80% yield (step 2).

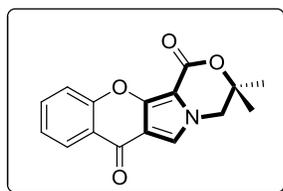
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1712, 1652, 1582, 1453, 1293.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.27 (dt,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.71 (ddd,  $J = 8.8, 7.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.38 (td,  $J = 7.5, 6.9, 1.1$  Hz, 1H), 4.84 – 4.96 (m, 1H), 4.35 (dd,  $J = 13.4, 3.0$  Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J = 13.3, 10.2$  Hz, 1H), 1.61 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  173.9, 156.8, 156.7, 149.9, 134.5, 126.4, 124.2, 122.3, 120.3, 118.5, 112.8, 103.5, 73.4, 50.0, 18.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  270.0766, found 270.0765.

### 3,3-Dimethyl-3,4-dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-1,7-dione (**8ac**)



Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.29$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 7:3), mp = 280-281 °C, 22.4 mg were isolated (steps 1 & 2), 72% yield (step 1), 73% yield (step 2).

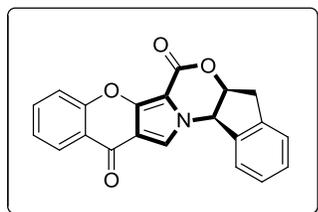
**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1703, 1655, 1583, 1450, 1293.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.31 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.72 (ddd,  $J = 8.6, 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.39 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 1.56 (s, 6H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  174.0, 156.9, 156.2, 149.8, 134.6, 126.5, 124.2, 122.4, 120.5, 118.5, 112.9, 103.1, 79.5, 53.8, 25.4 (x2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  284.0923, found 284.0925.

### (5a*R*,15a*S*)-5*H*-Chromeno[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*d*]indeno[2,1-*b*][1,4]oxazine-7,13(5a*H*,15a*H*)-dione (**9ac**)



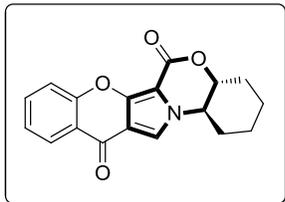
Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.26$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 9:1), mp = 321-322 °C, 27.7 mg were isolated (steps 1 & 2), 82% yield (step 1), 77% yield (step 2).

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1716, 1646, 1578, 1456, 1293.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.33 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.40 (q,  $J = 6.2, 5.0$  Hz, 3H), 7.32 (q,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 5.70 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 5.63 – 5.53 (m, 1H), 3.44 (t,  $J = 3.2$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  174.1, 157.0, 155.3, 150.2, 139.1, 136.1, 134.6, 130.3, 128.2, 126.6, 126.1, 124.3, 123.9, 122.3, 120.3, 118.6, 113.4, 102.4, 80.4, 60.2, 37.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344.0923, found 344.0931.

**(4aR)-1,2,3,4,4a,14a-Hexahydrobenzo[*b*]chromeno[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*d*][1,4]oxazine-6,12-dione (10ac)**

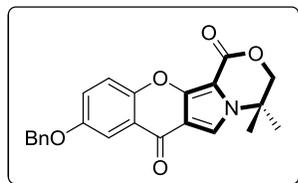
Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.42$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), mp = 329-330 °C, 28.3 mg were isolated (steps 1 & 2), 78% yield (step 1), 84% yield (step 2).

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1706, 1655, 1587, 1434, 1294.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  8.28 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.71 (ddd,  $J = 8.7, 7.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.38 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.2$  Hz, 1H), 4.33 (ddd,  $J = 11.5, 10.2, 4.5$  Hz, 1H), 4.03 (td,  $J = 10.5, 4.4$  Hz, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.03 (ddd,  $J = 15.5, 12.2, 2.9$  Hz, 2H), 1.84 – 1.45 (m, 4H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  174.1, 156.9, 156.8, 150.4, 134.5, 126.5, 124.2, 122.4, 118.5, 117.1, 112.8, 104.5, 80.2, 57.5, 29.8, 27.1, 23.4, 23.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  310.1079, found 310.1083.

**9-(Benzyloxy)-4,4-dimethyl-3,4-dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,7-dione (12ac)**

Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.44$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 6:4), mp = 236-237 °C, 14.4 mg were isolated (steps 1 & 2), 52% yield (step 1), 63% yield (step 2).

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1706, 1649, 1584, 1452, 1256.

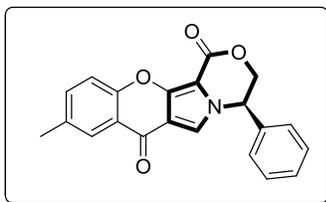
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.79 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 5.17 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 1.68 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  173.9, 156.4, 155.3, 151.8, 150.7, 136.4, 128.6 (x2), 128.2, 127.7 (x2), 124.4, 122.7, 119.9, 117.0, 112.5, 107.6, 102.8, 74.8, 70.6, 55.4, 24.4 (x2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390.1341, found 390.1348.

**(*R*)-9-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,7-dione (13ac)**

Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.49$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 8:2), mp = 286-287 °C, 23.3 mg were isolated (steps 1 & 2), 61% yield (step 1), 87% yield (step 2).



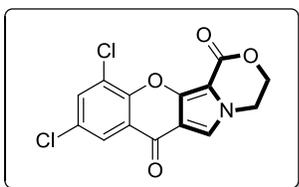
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1709, 1647, 1583, 1569, 1433, 1272.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.01 (dt,  $J = 1.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 5H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.49 (dd,  $J = 8.8, 4.6$  Hz, 1H), 4.78 – 4.67 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  174.0, 156.5, 155.1, 150.7, 135.7, 134.1, 132.1, 130.4, 129.8 (x2), 128.2 (x2), 125.9, 121.9, 120.3, 118.3, 112.9, 104.1, 70.7, 58.9, 20.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  346.1079, found 346.1082.

### 9,11-Dichloro-3,4-dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-1,7-dione (14ac)



Synthesized according to **GP7**. White solid, (trituration in EtOH),  $R_f = 0.11$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 9:1), mp = 344-345 °C, 24.1 mg were isolated (steps 1 & 2), 73% yield (step 1), 75% yield (step 2).

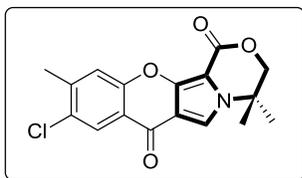
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1710, 1646, 1581, 1433, 1296.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 80 °C):**  $\delta_{\text{H}}$  8.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 2H), 4.68 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 4.50 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 80 °C):**  $\delta_{\text{C}}$  171.3, 156.3, 151.2, 148.4, 134.4, 128.8, 124.9, 124.6, 124.0, 122.2, 111.1, 104.7, 66.5, 44.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  323.9830, found 323.9836.

### 9-Chloro-4,4,10-trimethyl-3,4-dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-1,7-dione (15ac)



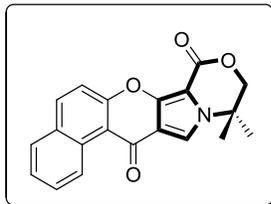
Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.36$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 6:4), mp = 333-334 °C, 21.1 mg were isolated (steps 1 & 2), 60% yield (step 1), 81% yield (step 2).

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1705, 1667, 1579, 1451, 1219.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  8.24 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  172.9, 156.3, 155.1, 150.4, 143.8, 130.7, 126.2, 121.4, 120.4, 117.1, 112.5, 103.1, 74.8, 55.5, 24.5 (x2), 20.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  332.0690, found 332.0694.

**11,11-Dimethyl-10,11-dihydrobenzo[5',6']chromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-8,14-dione (16ac)**

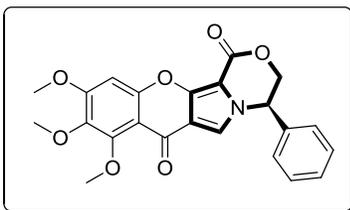
Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.39$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 1:1), mp = 278-279 °C, 21.8 mg were isolated (steps 1 & 2), 67% yield (step 1), 75% yield (step 2).

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1705, 1586, 1565, 1461, 1202.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  10.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 3H), 7.60 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.70 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  176.2, 158.6, 156.5, 149.2, 136.3, 131.4, 130.4, 129.3, 128.3, 127.0, 126.1, 118.5, 116.9, 115.0, 114.9, 102.6, 74.9, 55.4, 24.5 (x2).

**HRMS (ESI $^+$ )**: calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.1074, found 334.1083.

**(R)-8,9,10-Trimethoxy-4-phenyl-3,4-dihydrochromeno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-1,7-dione (17ac)**

Synthesized according to **GP7**. White solid, (column chromatography),  $R_f = 0.43$ , eluent (dichloromethane / ethyl acetate 7:3), mp = 118-119 °C, 25.5 mg were isolated (steps 1 & 2), 73% yield (step 1), 78% yield (step 2).

**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1717, 1608, 1586, 1456, 1399, 1245.

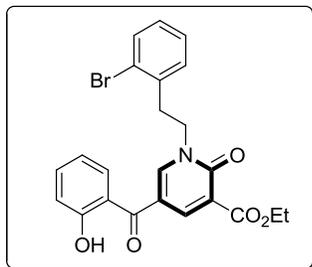
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.19 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.46 (dd,  $J = 8.1, 5.1$  Hz, 1H), 4.75 – 4.65 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  172.7, 158.2, 156.6, 155.3, 153.8, 149.7, 139.8, 132.3, 130.3, 129.7 (x2), 128.1 (x2), 120.3, 113.7, 111.1, 103.6, 97.3, 70.8, 62.0, 61.5, 58.7, 56.5.

**HRMS (ESI $^+$ )**: calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.1240, found 422.1239.

## V. Experimental section of Part IV

### 3-Ethoxycarbonyl-5-(*o*-hydroxybenzoyl)-1-(*o*-bromophenethyl)-pyridin-2-one (1af)



Synthesized according to **GP4**. White powder (precipitation in Et<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.40, eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 213 °C, 3.00 g scale reaction (in 15 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for 5 h, 3.92 g was isolated, 88% yield.

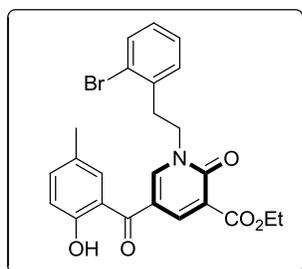
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1724, 1660, 1619, 1215 and 758.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.33 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 14.3, 34.6, 51.6, 61.6, 115.2, 118.3, 118.8, 119.0, 120.4, 124.6, 128.1, 129.1, 131.0, 131.7, 133.2, 136.3, 136.5, 143.9, 146.8, 158.7, 162.4, 164.1, 194.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrNO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 470.0603, found 470.0590.

### Ethyl 1-(2-bromophenethyl)-5-(2-hydroxy-5-methylbenzoyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate (4af)



Synthesized according to **GP4**. Pale yellow powder (column chromatography), R<sub>f</sub> = 0.35, eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 156-158 °C, 250 mg scale reaction (in 4 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for 2 h, 273 mg was isolated, 74% yield.

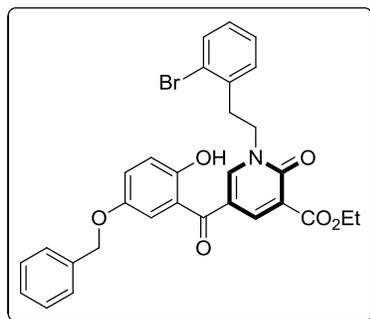
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1726, 1529, 1340, 1238

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ<sub>H</sub> 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (dt, *J* = 9.1, 6.7, 2.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 14.30, 20.66, 35.16, 51.36, 61.61, 115.74, 118.22, 118.61, 119.96, 124.47, 128.05, 128.32, 129.11, 130.92, 131.47, 133.11, 136.35, 137.49, 144.00, 146.57, 158.68, 160.33, 164.12, 194.06.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 484.0934, found 484.0757

**Ethyl 5-(5-(benzyloxy)-2-hydroxybenzoyl)-1-(2-bromophenethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate (5af)**



Synthesized according to **GP4**. Yellow powder (precipitation in Et<sub>2</sub>O), R<sub>f</sub> = 0.49, eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 179 °C, 700 mg scale reaction (in 5 mL of dichloromethane) for 4 h, 869 mg was isolated, 91% yield.

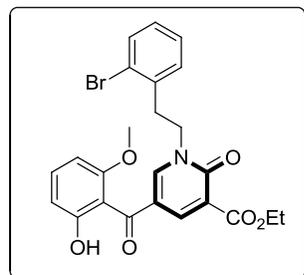
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1721, 1647, 1584, 1218, 1020 and 761.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d):** δ<sub>H</sub> 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.93 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.06 – 7.12 (m, 1H), 7.13 – 7.21 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 5.5, 2.9 Hz, 1H), 7.37 – 7.44 (m, 4H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 14.33, 35.06, 51.43, 61.67, 71.11, 115.51, 115.66, 118.13, 119.70, 119.89, 124.46, 124.81, 127.42 (x2), 128.00, 128.25, 128.73 (x2), 129.12, 131.38, 133.18, 136.24, 136.50, 143.83, 146.55, 150.99, 156.74, 158.64, 164.06, 193.71.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>BrNO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 576.1016, found. 576.1016

**Ethyl 1-(2-bromophenethyl)-5-(2-hydroxy-6-methoxybenzoyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate (6af)**



Synthesized according to **GP4**. Pale yellow powder (column chromatography), R<sub>f</sub> = 0.54, eluent (70% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 80 - 82 °C, 300 mg scale reaction (in 3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for 4 h, 343 mg was isolated, 79% yield.

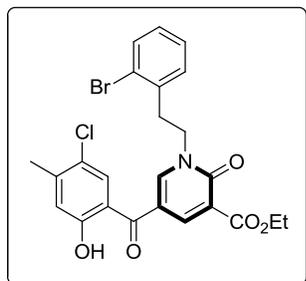
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1741, 1697, 1654, 1535, 1473 and 1282.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 7.8, 6.7, 2.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.25 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 10.11 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 14.32, 35.32, 50.87, 55.60, 61.43, 102.32, 110.79, 110.90, 117.88, 118.55, 124.48, 127.96, 129.03, 131.37, 133.07, 135.56, 136.36, 144.83, 146.38, 158.92, 159.05, 161.22, 164.49, 192.24.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 502.0688, found 502.0708.

**Ethyl 1-(2-bromophenethyl)-5-(5-chloro-2-hydroxy-4-methylbenzoyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate (7af)**



Synthesized according to **GP4**. Pale yellow powder,  $R_f = 0.59$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 161-163 °C, 500 mg scale reaction (in 5 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 3 h, 597 mg was isolated, 84% yield.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1737, 1653, 1531, 1469 and 1231.

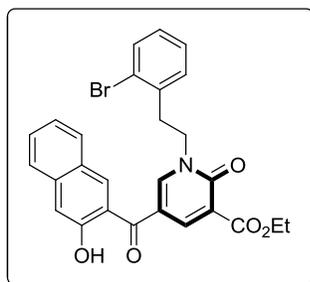
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.33 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.43 (q,  $J = 7.1$  Hz,

2H), 6.99 (s, 1H), 7.14 (ddd,  $J = 8.0, 6.9, 2.2$  Hz, 1H), 7.18 – 7.26 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 11.25 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.29, 20.87, 35.11, 51.48, 61.66, 115.26, 117.38, 120.25, 120.88, 124.50 (x2), 128.03, 129.14, 130.55, 131.41, 133.20, 136.29, 143.59, 145.85, 146.47, 158.58, 160.88, 163.93, 192.76.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrClNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  518.0375, found 518.0361.

**Ethyl 1-(2-bromophenethyl)-5-(3-hydroxy-2-naphthoyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate (8af)**



Synthesized according to **GP4**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.22$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 101 °C, 400 mg scale reaction (in 5 mL of dichloromethane) for 5 h, 487 mg was isolated, 85% yield.

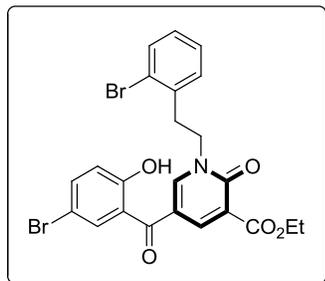
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1660, 1591, 1341, 1217 and 753.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.38 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.95 – 7.06 (m, 2H), 7.09 – 7.24 (m, 4H), 7.43 - 7.57 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.12, 38.31, 48.93, 55.97, 61.58, 61.69, 98.47, 115.38, 118.88, 124.42, 124.53, 126.37, 127.77, 128.32 (x2), 128.64, 129.95, 131.16, 131.64, 133.05, 135.24, 137.08, 152.75, 157.30, 166.56, 166.70, 182.20.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  520.0754, found 520.0754

**Ethyl 5-(5-bromo-2-hydroxybenzoyl)-1-(2-bromophenethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate (9af)**



Synthesized according to **GP4**. Pale yellow powder (column chromatography),  $R_f = 0.35$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 140 - 142 °C, 300 mg scale reaction (in 4 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 3 h, 352 mg was isolated, 84% yield.

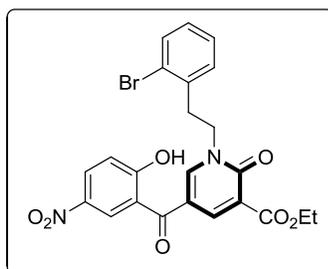
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1739, 1622, 1530, 1333, 1207

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.28 – 4.36 (m, 2H), 4.43 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.14 (dt,  $J = 9.1, 6.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.19 – 7.27 (m, 2H), 7.54 – 7.60 (m, 2H), 7.63 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 11.17 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.29, 35.18, 51.43, 61.72, 110.73, 115.04, 119.85, 120.31, 120.86, 124.54, 128.06, 129.17, 131.42, 133.13, 133.19, 136.22, 139.03, 143.51, 146.75, 158.54, 161.23, 163.86, 192.96.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  549.9691, found 549.9683

**Ethyl 1-(2-bromophenethyl)-5-(2-hydroxy-5-nitrobenzoyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate (10af)**



Synthesized according to **GP4**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.39$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 134 °C, 1.00 g scale reaction (in 5 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 5 h, 1.01 g was isolated, 71% yield.

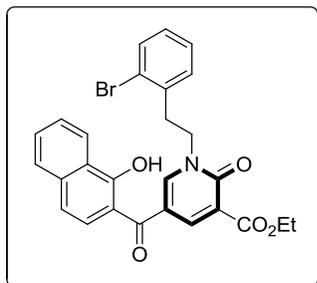
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1539, 1337, 1247 and 751.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.43 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.12 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.16 – 7.29 (m, 3H), 7.55 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J = 9.1, 2.7$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 11.94 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.27, 35.20, 51.39, 61.86, 114.35, 117.45, 119.87, 120.40, 124.49, 127.32, 128.08, 129.17, 130.95, 131.44, 133.13, 136.10, 139.62, 143.11, 147.07, 158.37, 163.70, 167.07, 193.07.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  515.0448, found 515.0449

**Ethyl 1-(2-bromophenethyl)-5-(2-hydroxy-1-naphthoyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate (11af)**



Synthesized according to **GP4**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.44$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 77 °C, 500mg scale reaction (in 5 mL of dichloromethane) for 6 h, 463 mg was isolated, 64% yield.

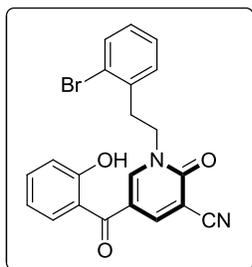
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1733, 1660, 1590, 1342, 1217 and 752.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta_{\text{H}}$  1.41 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 3.35 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.31 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.42 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.09 – 7.30 (m, 5H), 7.55 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.61 – 7.75 (m, 3H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 13.33 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  14.33, 34.77, 51.64, 61.60, 111.65, 115.59, 118.50, 120.29, 124.45, 124.68, 125.08, 125.26, 126.29, 127.50, 128.12, 129.09, 130.53, 131.71, 133.18, 136.58, 137.12, 144.11, 146.57, 158.70, 163.33, 164.14, 193.86.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  520.0754, found. 520.0754.

**1-(2-Bromophenethyl)-5-(2-hydroxybenzoyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (12af)**



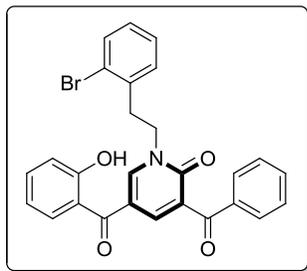
Synthesized according to **GP4**. Yellow powder (precipitation in  $\text{Et}_2\text{O}$ ),  $R_f = 0.59$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 173 °C, 500 mg scale reaction (in 4 mL of ethanol) for 4 h, 397 mg was isolated, 51% yield.

**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2233, 1664, 1596, 1251 and 757.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta_{\text{H}}$  3.33 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.33 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.76 – 6.92 (m, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.16 – 7.35 (m, 4H), 7.52 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 11.13 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  34.40, 52.05, 105.43, 114.54, 116.03, 117.95, 119.05, 119.29, 124.69, 128.29, 129.37, 130.74, 131.65, 133.30, 136.01, 136.80, 146.88, 147.11, 158.87, 162.52, 192.76.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  423.0339, found 423.0339.

**3-Benzoyl-1-(2-bromophenethyl)-5-(2-hydroxybenzoyl)pyridin-2(1H)-one (13af)**

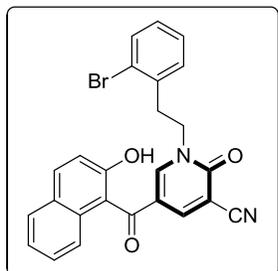
Synthesized according to **GP4**. Pale yellow powder (column chromatography),  $R_f = 0.49$ , eluent (33% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 175-177 °C, 200 mg scale reaction (in 3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 7 h, 147 mg was isolated, 51% yield.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1677, 1590, 1540, 1341, 1271

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  3.35 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.34 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 6.83 (ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.05 (ddd,  $J = 11.0, 8.2, 1.4$  Hz, 2H), 7.32 (td,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.47 – 7.56 (m, 3H), 7.60 – 7.68 (m, 2H), 7.70 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.85 – 7.92 (m, 2H), 8.13 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  34.74, 51.44, 116.08, 118.41, 118.81, 119.10, 124.70, 128.16, 128.53 (x2), 129.16, 129.51 (x2), 129.53, 131.12, 131.72, 133.21, 133.51, 136.35, 136.52, 136.74, 141.17, 145.78, 159.64, 162.46, 193.19, 194.18.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  502.0649, found 502.0660

**1-(2-Bromophenethyl)-5-(2-hydroxy-1-naphthoyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (14af)**

Synthesized according to **GP4**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.17$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 117 °C, 700 mg scale reaction (in 5 mL of ethanol) for 6 h, 550 mg was isolated, 53% yield.

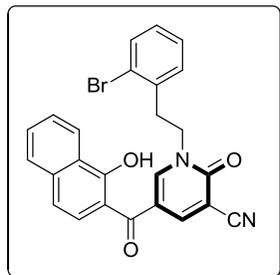
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 2232, 1627, 1543, 1241, 1342 and 759.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  3.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.03 – 7.17 (m, 2H), 7.19 – 7.27 (m, 2H), 7.38 – 7.50 (m, 4H), 7.72 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.92 – 8.03 (m, 2H), 9.88 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  34.84, 51.24, 104.39, 114.12, 114.71, 118.18, 118.87, 124.47, 124.51, 124.56, 127.90, 128.03, 128.51, 129.07, 129.24, 131.25, 131.40, 133.09, 135.53, 135.69, 146.81, 148.06, 158.05, 159.29, 191.40.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  473.0495, found 473.0495

**1-(2-Bromophenethyl)-5-(1-hydroxy-2-naphthoyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (15af)**



Synthesized according to **GP4**. Pale green solid (column chromatography),  $R_f = 0.38$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 199 °C, 600 mg scale reaction (in 5 mL of ethanol) for 4 h, 561 mg was isolated, 63% yield.

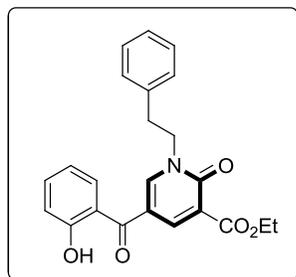
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 2236, 1663, 1597, 1273 and 759.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  3.36 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.35 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.15 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.26 (m, 1H), 7.29 – 7.36 (m, 1H), 7.59 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.64 – 7.75 (m, 3H), 7.82 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 13.18 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  34.49, 52.00, 105.27, 111.25, 114.65, 116.40, 118.85, 124.53 (x2), 124.69, 125.22, 126.55, 127.58, 128.29, 129.37, 130.89, 131.63, 133.31, 136.02, 137.24, 146.81, 146.98, 158.87, 163.64, 192.55.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  473.0495, found 473.0495.

**Ethyl 5-(2-hydroxybenzoyl)-2-oxo-1-phenethyl-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate (3af)**



Synthesized according to **GP4**. White powder (precipitation in  $\text{Et}_2\text{O}$ ),  $R_f = 0.40$ , eluent (80% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 158 °C, 1.00 g scale reaction (in 5 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for 4 h, 1.09 g was isolated, 88% yield.

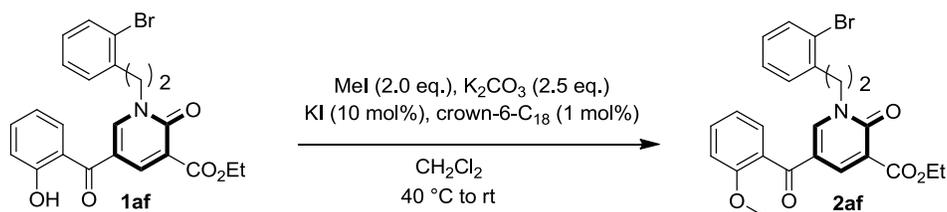
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1725, 1650, 1624, 1536, 1344, 1269, 1220.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.20 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.27 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.43 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.74 – 6.83 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.31 – 7.41 (m, 3H), 7.45 – 7.53 (m, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.2, 34.2, 54.1, 61.6, 114.9, 118.3, 118.6, 119.1, 120.3, 127.1, 129.0, 129.1, 131.0, 136.1, 137.2, 144.0, 147.0, 158.6, 162.3, 164.1, 194.0.

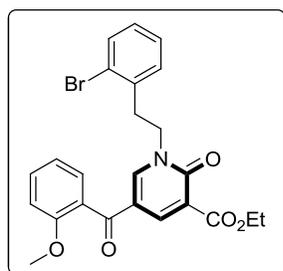
**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  392.1497, found 392.1492.

➤ O-methylation of benzoylpyridones



Synthesized according to **GP4**. To a previously heated solution containing the appropriated pyridin-2-ones,  $K_2CO_3$  (2.5 eq.), KI (10.0 mol% eq.) and 18-crown-6 (1.0 mol%) in dichloromethane, iodomethane (2.0 eq.) was added dropwise and the mixture allowed to stir at 40 °C for 2 hours then left at room temperature during overnight. The reaction mixture was filtered through celite and rinsed with dichloromethane, and then the filtrate concentrated. The crude product was purified by using silica gel column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate) to yield pure O-alkylated pyridones.

**3-Ethoxycarbonyl-5-(*o*-methoxybenzoyl)-1-(*o*-bromophenethyl)-pyridin-2-one (2af)**



Synthesized according to **GP4**. Pale yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.23$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 191 °C, 150 mg scale reaction (in 5 mL of toluene) for 24 h, 130 mg was isolated, 81% yield.

**IR** ( $\nu_{max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1737, 1705, 1644, 1436 and 1231.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.38 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.95 – 7.06 (m, 2H), 7.09 – 7.24 (m, 4H), 7.43 - 7.57 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H).

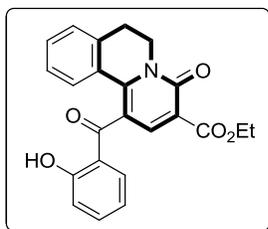
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.3, 35.2, 50.9, 55.6, 61.4, 111.8, 116.4, 119.7, 120.9, 124.4, 126.8, 127.9, 129.0, 129.5, 131.5, 132.6, 133.0, 136.4, 143.8, 147.6, 156.8, 159.0, 164.4, 190.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  484.0760, found 484.0754.

**1-(*o*-Hydroxybenzoyl)-3-ethoxycarbonyl-6,7-dihydrobenzo[*a*]-quinolizin-4-one (1ag)**

Synthesized according to **GP8**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.35$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 231 °C, 100 mg scale reaction (in 5 mL of toluene) for 16 h, 72 mg was isolated, 87% yield.

**IR** ( $\nu_{max} / \text{cm}^{-1}$ ): 1717, 1687, 1666, 1622 and 1513.

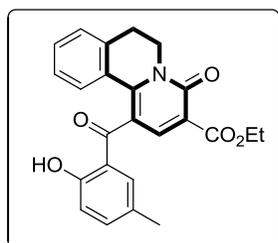


**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.93 - 3.15 (m, 2H), 4.25 - 4.35 (m, 2H), 4.39 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.71 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.23 - 7.38 (m, 4H), 7.42 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.83 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  14.3, 28.2, 40.2, 61.4, 114.9, 117.4, 118.6, 119.2, 119.3, 127.1, 127.5, 127.8, 129.9, 132.0, 132.1, 137.0, 137.8, 143.7, 149.2, 158.4, 163.3, 164.4, 199.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390.1341, found 390.1329.

### Ethyl 1-(2-hydroxy-5-methylbenzoyl)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3-carboxylate (3ag)



Synthesized according to **GP8**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.23$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 231 °C, 100 mg scale reaction (in 5 mL of toluene) for 16 h, 68 mg was isolated, 80% yield.

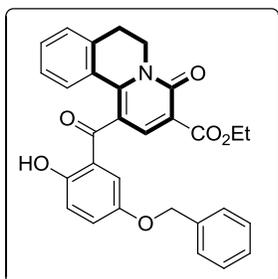
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1727, 1649, 1588, 1523 and 1113.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.05 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.34 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.41 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 7.09 (ddd,  $J = 8.5, 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 11.66 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  14.34, 20.32, 28.22, 40.21, 61.43, 115.03, 117.47, 118.36, 118.90, 127.11, 127.66 (x2), 128.39, 129.92, 131.73, 132.18, 137.80, 138.12, 143.77, 149.24, 158.49, 161.31, 164.51, 199.65.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  404.1492, found 404.1500 .

### Ethyl 1-(5-(benzyloxy)-2-hydroxybenzoyl)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3-carboxylate (4ag)



Synthesized according to **GP8**. Pale yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.34$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 82 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h, 63 mg was isolated, 73% yield.

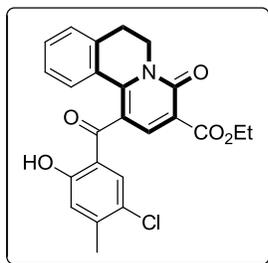
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1732, 1656, 1585, 1516 and 1216.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** :  $\delta_{\text{H}}$  1.24 – 1.37 (m, 3H), 2.93 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.67 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J$  = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.97 – 7.07 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J$  = 10.8, 5.0 Hz, 7H), 7.27 – 7.33 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 11.41 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.36, 28.23, 40.20, 61.45, 70.97, 114.81, 115.47, 117.61, 118.75, 119.63, 126.48, 127.20, 127.34 (x2), 127.57, 127.82, 128.18, 128.64 (x2), 130.00, 132.28, 136.31, 137.75, 143.68, 148.99, 150.93, 158.08, 158.45, 164.37, 199.34.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  496.1755, found 496.1755.

**Ethyl 1-(5-chloro-2-hydroxy-4-methylbenzoyl)-4-oxo-6,7-dihydro-4*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-3-carboxylate (5ag)**



Synthesized according to **GP8**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f$  = 0.37, eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 203 - 205 °C, 100 mg scale reaction (in 5 mL of toluene) for 16 h, 72 mg was isolated, 86% yield.

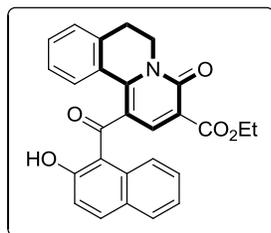
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ )**: 1727, 1654, 1519, 1219.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{H}}$  1.39 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.06 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 4.27 – 4.35 (m, 2H), 4.40 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.03 – 7.14 (m, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.41 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.33, 20.80, 28.18, 40.20, 61.45, 114.32, 117.76, 118.22, 120.52, 124.45, 127.08, 127.58, 127.82, 129.81, 131.36, 132.35, 137.94, 143.60, 146.31, 149.48, 158.39, 161.53, 164.34, 198.33.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  438.1103, found 438.1106.

**Ethyl 1-(2-hydroxy-1-naphthoyl)-4-oxo-6,7-dihydro-4*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-3-carboxylate (6ag)**



Synthesized according to **GP8**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f$  = 0.17, eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 121 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h, 67 mg was isolated, 81% yield.

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ )**: 1730, 1657, 1568, 1512 and 1212.

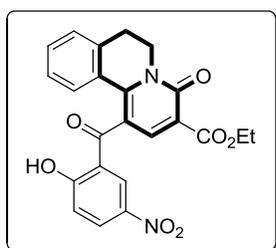
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** :  $\delta_{\text{H}}$  1.42 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.64 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 4.43 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.80 (s, 1H), 6.85 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J$  =

11.3, 8.3 Hz, 2H), 7.12 – 7.25 (m, 3H), 7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.47 – 7.56 (m, 1H), 7.66 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.41 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$   $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.36, 27.72, 40.13, 61.47, 113.54, 117.93, 118.00, 119.07, 123.66, 124.18, 126.18, 126.64, 126.95, 127.55, 128.23, 128.98, 129.36, 131.66, 131.75, 137.52, 137.81, 144.23, 150.44, 158.64, 164.14, 164.50, 197.22.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  440.0604, found. 440.0603.

### Ethyl 1-(2-hydroxy-5-nitrobenzoyl)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3-carboxylate (7ag)



Synthesized according to **GP8**. Pale yellow solid,  $R_f = 0.29$ , eluent (5% ethyl acetate in dichloromethane), mp = 102 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h. Yield was calculated from the NMR spectra of the resulting mixture after one purification step by column chromatography. Product was isolated after a second purification step by column chromatography (diol column, eluent 2% dichloromethane in ethanol) with several losses.

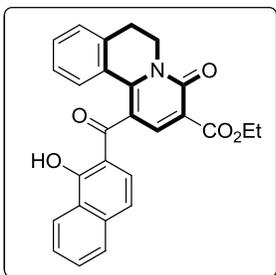
IR: ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1638, 1540, 1338 and 1209.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.16 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.44 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.00 – 7.08 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.29 – 7.33 (m, 2H), 7.93 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.47 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.34, 28.14, 40.27, 61.66, 113.13, 117.96, 118.64, 119.53, 127.02, 127.55, 127.98, 128.33, 130.01, 130.66, 132.86, 138.51, 139.10, 143.83, 150.56, 158.34, 164.20, 167.33, 198.54.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  435.1187, found 435.1187.

### Ethyl 1-(1-hydroxy-2-naphthoyl)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3-carboxylate (8ag)



Synthesized according to **GP8**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.19$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 161 °C, 70 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h, 50 mg was isolated, 88% yield.

IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1660, 1568, 1515 and 1238.

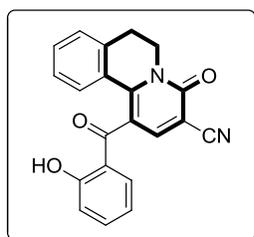
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.99 (t,  $J$

= 6.3 Hz, 2H), 4.22 – 4.35 (m, 3H), 6.93 (dt,  $J = 8.6, 4.2$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 29.4, 8.9$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 9.8, 6.8, 2.8$  Hz, 1H), 7.47 (td,  $J = 7.5, 6.9, 1.7$  Hz, 2H), 7.51 – 7.66 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.69 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  14.35, 28.25, 40.22, 61.41, 112.78, 115.06, 117.48, 118.79, 124.49, 125.12, 125.55, 126.24, 127.10, 127.52, 127.82, 128.42, 128.58, 129.96, 130.77, 137.44, 137.84, 143.84, 148.82, 158.50, 164.28, 164.48, 199.52.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  440.0604, found. 440.0603

### 1-(2-Hydroxybenzoyl)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3-carbonitrile (9ag)



Synthesized according to **GP8**. Pale yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.36$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 244 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h, 60 mg was isolated, 74% yield.

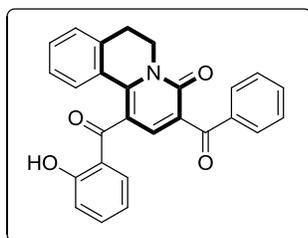
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2231, 1663, 1517 and 1299.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta_{\text{H}}$  3.10 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.32 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 6.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.21 – 7.37 (m, 3H), 7.40 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  27.84, 40.72, 101.97, 115.17, 115.65, 118.81, 118.85, 119.49, 126.92, 127.34, 128.08, 130.15, 131.82, 132.90, 137.46, 137.78, 146.09, 150.06, 158.85, 163.37, 198.52.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  343.1077, found 343.1078.

### 3-Benzoyl-1-(2-hydroxybenzoyl)-6,7-dihydro-4H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-4-one (10ag)



Synthesized according to **GP8**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.36$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 205 - 207 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h, 63 mg was isolated, 76% yield.

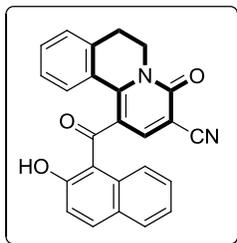
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1732, 1650, 1530, 1465, 1200.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta_{\text{H}}$  3.09 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.30 – 4.35 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.75 (ddd,  $J = 8.2, 7.2, 1.1$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.4, 1.1$  Hz, 1H), 7.12 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.30 – 7.40 (m, 4H), 7.40 – 7.52 (m, 3H), 7.56 – 7.64 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.89 – 7.94 (m, 2H), 11.85 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  28.26, 40.23, 115.46, 118.65, 119.25, 119.27, 126.56, 127.14, 127.66, 127.87, 128.42, 129.55, 129.95, 132.05, 132.10, 133.25, 137.07, 137.14, 137.73, 141.48, 148.29, 163.34, 193.43, 199.97.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.1387, found 422.1392.

**1-(2-Hydroxy-1-naphthoyl)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3-carbonitrile (11ag)**



Synthesized according to **GP8**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.41$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 238 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h, 65 mg was isolated, 79% yield.

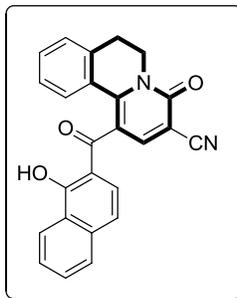
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2222, 1660, 1567, 1513 and 1186.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  2.71 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 6.89 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.23 – 7.27 (m, 1H), 7.31 (td,  $J = 6.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 12.24 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  27.41, 40.62, 102.41, 113.01, 115.24, 118.71, 119.17, 123.94, 123.97, 126.41, 126.48, 126.98, 127.89, 128.29, 129.28, 129.60, 131.42, 132.47, 137.44, 138.25, 146.56, 151.04, 158.93, 164.40, 195.82.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  393.1234, found 393.1233.

**1-(1-Hydroxy-2-naphthoyl)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3-carbonitrile (12ag)**



Synthesized according to **GP8**. Yellow solid (column chromatography),  $R_f = 0.33$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 260 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h, 67 mg was isolated, 82% yield.

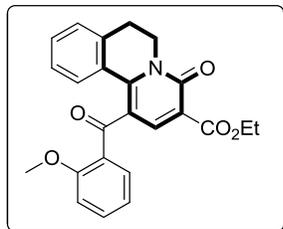
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2233, 1653, 1569, 1513 and 1202.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  3.13 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 7.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.25 – 7.44 (m, 4H), 7.59 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.69 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 13.40 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  31.94, 45.59, 105.79, 118.54, 120.75, 121.30, 123.85, 128.83, 129.27, 131.54, 131.60, 131.88, 132.34, 132.86, 133.12, 134.79, 135.94, 137.65, 142.13, 143.81, 151.93, 154.52, 164.03, 167.25, 203.66.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 393.1234, found 393.1233.

**1-(*o*-Methoxybenzoyl)-3-ethoxycarbonyl-6,7-dihydrobenzo[*a*]-quinolizin-4-one (2ag)**



Synthesized according to **GP8**. Yellow solid (column chromatography), R<sub>f</sub> = 0.35, eluent (80% ethyl acetate in dichloromethane), mp = 135 °C, 30 mg scale reaction (in 5 mL of toluene) for 16 h, 20 mg was isolated, 81% yield.

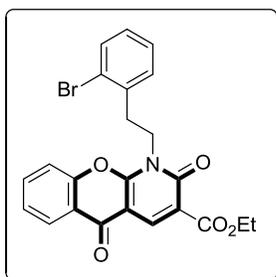
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1725, 1655, 1625, 1516 and 1229.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.86 - 3.03 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.22 - 4.31 (m, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 - 7.02 (m, 2H), 7.17 - 7.26 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 14.3, 28.2, 40.1, 55.6, 61.2, 111.3, 116.7, 119.0, 120.7, 126.2, 127.0, 127.4, 127.5, 131.5, 131.7, 131.8, 134.0, 137.5, 144.6, 150.3, 158.0, 158.7, 164.9, 193.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 404.1498, found 404.1495.

**Ethyl 1-(2-bromophenethyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine-3-carboxylate (1ah)**



Synthesized according to **GP9**. White solid (no further purification), R<sub>f</sub> = 0.21, eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 209 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h, 80 mg was isolated, 80% yield.

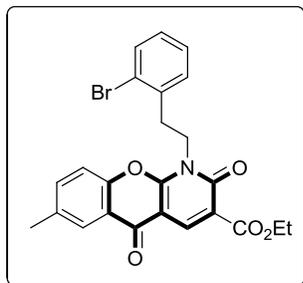
**IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>):** 1736, 1651, 1525 and 1462.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ<sub>H</sub> 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.63 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.89 (ddd, *J* = 8.8, 6.5, 2.6 Hz, 1H), 7.02 - 7.14 (m, 2H), 7.37 - 7.48 (m, 3H), 7.62 - 7.77 (m, 1H), 8.18 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 14.37, 34.22, 42.05, 61.46, 101.37, 116.78, 117.50, 121.48, 124.52, 126.29, 126.62, 127.84, 128.71, 131.10, 132.81, 134.64, 137.08, 141.25, 153.25, 157.38, 158.24, 163.59, 173.24.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 468.0441, found 468,0441.

**Ethyl 1-(2-bromophenethyl)-7-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carboxylate (2ah)**



Synthesized according to **GP9**. Beige powder (no further purification),  $R_f = 0.35$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 202 - 204 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 12 h at 120 °C, 91 mg was isolated, 91% yield.

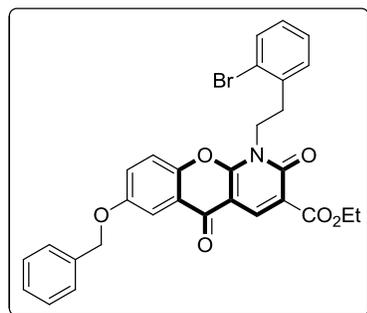
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1651, 1530 and 1199.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  1.44 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.44 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.66 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.93 (ddd,  $J = 8.7, 6.4, 2.8$  Hz, 1H), 7.06 – 7.16 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.44 – 7.56 (m, 2H), 7.92 – 8.10 (m, 1H), 8.99 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.37, 20.93, 34.21, 41.97, 61.41, 101.35, 116.62, 117.22, 121.11, 124.54, 126.14, 127.81, 128.70, 131.10, 132.80, 135.66, 136.42, 137.13, 141.31, 151.50, 157.36, 158.28, 163.64, 173.39.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  484.0583, found 484.0587.

**Ethyl 7-(benzyloxy)-1-(2-bromophenethyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carboxylate (3ah)**



Synthesized according to **GP9**. White solid (column chromatography),  $R_f = 0.40$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 5 h at 90 °C. 42 mg was isolated, 42% yield.

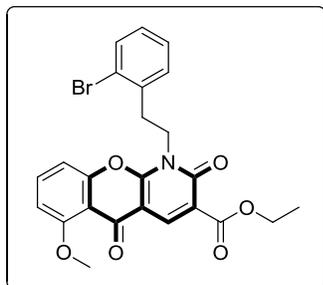
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1733, 1650, 1579, 1517, 1475.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.28 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.42 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.64 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.87 – 6.95 (m, 1H), 7.05 – 7.12 (m, 2H), 7.32 – 7.40 (m, 4H), 7.40 – 7.49 (m, 4H), 7.68 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.97 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.38, 34.22, 41.97, 61.47, 70.78, 100.98, 107.68, 116.75, 118.91, 122.10, 124.34, 124.53, 127.73 (x2), 127.82, 128.39, 128.72 (x3), 131.10, 132.81, 135.86, 137.12, 141.32, 147.86, 156.66, 157.23, 158.26, 163.67, 173.19.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{BrNO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  576.0840 found 576.0854.

**Ethyl 1-(2-bromophenethyl)-6-methoxy-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carboxylate (4ah)**



Synthesized according to **GP9**. White solid (no further purification),  $R_f = 0.24$ , eluent (70% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 255 - 257 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 10 h at 120 °C 91 mg was isolated, 91% yield.

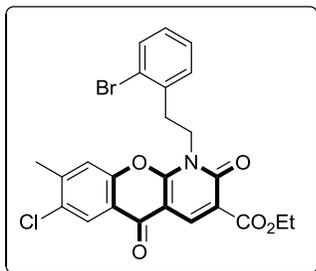
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1735, 1698, 1655, 1536, 1474 and 1283.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.29 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.42 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.61 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.84 – 7.02 (m, 3H), 7.07 – 7.12 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.92 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.33, 34.19, 41.82, 56.61, 61.35, 102.16, 108.19, 109.45, 111.70, 116.56, 124.52, 127.82, 128.66, 131.10, 132.82, 134.69, 137.15, 141.50, 155.14, 156.28, 158.24, 160.41, 163.83, 172.65.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrNO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  498.0547, found 498.0548.

**Ethyl 1-(2-bromophenethyl)-7-chloro-8-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carboxylate (5ah)**



Synthesized according to **GP9**. White powder (no further purification),  $R_f = 0.59$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 224 - 226 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 10 h at 120 °C, 94 mg was isolated, 94% yield.

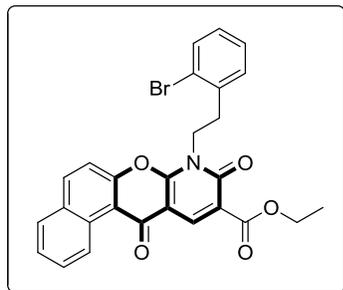
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1740, 1655, 1625, 1530, 1465 and 1230.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.26 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.40 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.61 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.86 – 6.97 (m, 1H), 7.02 – 7.14 (m, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.88 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.34, 20.99, 34.16, 42.06, 61.46, 101.05, 116.93, 119.34, 120.42, 124.49, 126.18, 127.84, 128.75, 131.10, 132.74, 132.80, 137.09, 140.93, 144.07, 151.30, 157.25, 158.03, 163.42, 172.02.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BrClNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  518.0188, found 518.0194.

**Ethyl 8-(2-bromobenzyl)-9,12-dioxo-9,12-dihydro-8H-benzo[5,6]chromeno[2,3-b]pyridine-10-carboxylate (6ah)**



Synthesized according to **GP9**. Pale brown solid (selective precipitation in diethyl ether),  $R_f = 0.55$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 224 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 7 h at 90 °C. 75 mg was isolated, 75% yield.

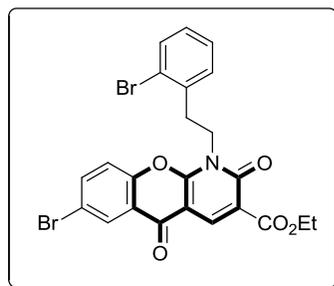
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1731, 1646, 1540, 1469, 1207.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.34 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.46 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.69 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.01 – 7.14 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J = 8.5, 5.5$  Hz, 2H), 7.66 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.80 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.39, 34.21, 41.92, 61.46, 102.85, 114.51, 116.51, 117.10, 124.53, 126.88, 127.10, 127.83, 128.43, 128.78, 129.91, 130.37, 131.02, 131.11, 132.81, 136.44, 137.13, 141.37, 154.41, 155.78, 158.12, 163.67, 174.85.

**HRMS (ESI $^+$ )**: calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{BrNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  518.0598, found 518.0560.

**Ethyl 7-bromo-1-(2-bromophenethyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carboxylate (7ah)**



Synthesized according to **GP9**. White solid (column chromatography),  $R_f = 0.35$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 205 - 207 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 7h at 120 °C, 75 mg was isolated, 75% yield.

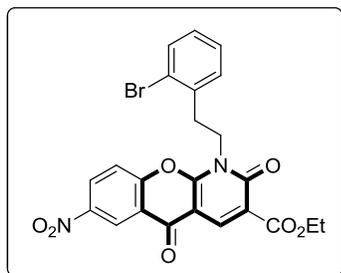
**IR** ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1738, 1652, 1537, 1463 and 1226.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta_{\text{H}}$  1.44 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.30 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.43 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.66 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.84 – 7.00 (m, 1H), 7.04 – 7.12 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.94 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta_{\text{C}}$  14.35, 34.18, 42.12, 61.55, 101.15, 117.25, 119.34, 119.75, 122.80, 124.51, 127.87, 128.83, 129.25, 131.10, 132.81, 137.02, 137.44, 140.95, 151.94, 157.29, 158.05, 163.40, 171.95.

**HRMS (ESI $^+$ )**: calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  547.9526, found 547.9531.

**Ethyl 1-(2-bromophenethyl)-7-nitro-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carboxylate (8ah)**



Synthesized according to **GP9**. White solid (column chromatography),  $R_f = 0.45$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 231 - 233 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 30 h at 125 °C, 61 mg was isolated, 61% yield.

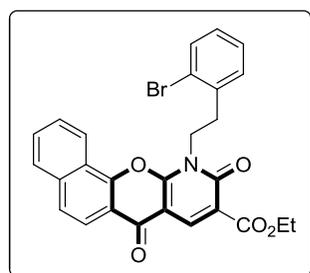
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1739, 1655, 1625, 1538 and 1464.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta_{\text{H}}$  1.45 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.34 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.45 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.71 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 6.91 (ddd,  $J = 8.0, 6.1, 3.0$  Hz, 1H), 7.04 – 7.11 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J = 9.1, 2.8$  Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.07 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  14.33, 34.19, 42.37, 61.73, 101.06, 118.13, 119.21, 121.94, 123.01, 124.52, 127.95, 128.83, 128.93, 131.13, 132.84, 136.95, 140.56, 145.52, 155.77, 157.29, 157.82, 163.16, 171.47.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  513.0297, found 513.0306.

**Ethyl 11-(2-bromophenethyl)-7,10-dioxo-10,11-dihydro-7H-benzo[7,8]chromeno[2,3-b]pyridine-9-carboxylate (9ah)**



Synthesized according to **GP9**. Pale grey solid (selective precipitation in diethyl ether),  $R_f = 0.50$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 237 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 8 h at 90 °C. 54 mg was isolated, 54% yield.

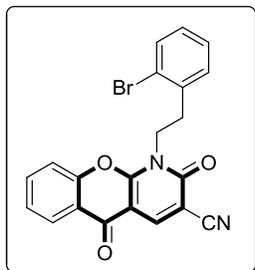
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1731, 1646, 1540, 1470, 1207.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta_{\text{H}}$  1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.42 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.46 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.80 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.87 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.71 – 7.82 (m, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.95 – 8.01 (m, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  14.38, 34.12, 42.90, 61.53, 102.13, 117.41, 117.78, 120.86, 122.42, 122.78, 124.44, 126.32, 127.42, 127.86, 128.29, 128.72, 129.87, 130.95, 133.07, 136.32, 137.39, 141.07, 150.77, 156.96, 158.20, 163.54, 173.29.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{BrNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  518.0598, found 518.0600.

**1-(2-Bromophenethyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine-3-carbonitrile (10ah)**



Synthesized according to **GP9**. White solid (no further purification),  $R_f = 0.57$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 218 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 8 h at 120 °C. 89 mg was isolated, 89% yield.

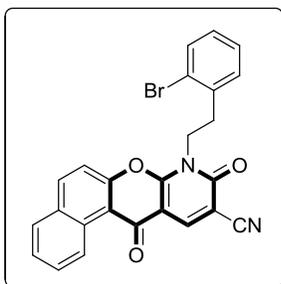
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2232, 1678, 1646, 1537, 1468.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta_{\text{H}}$  3.31 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.69 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.87 – 7.00 (m, 1H), 7.05 – 7.14 (m, 2H), 7.48 (dt,  $J = 14.6, 7.5$  Hz, 3H), 7.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta_{\text{C}}$  34.08, 42.59, 101.48, 102.17, 114.47, 117.57, 121.14, 124.48, 126.78 (x2), 127.95, 128.97, 131.01, 132.94, 135.16, 136.56, 143.87, 153.21, 157.53, 158.57, 172.42.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  421.0182, found 421.0180.

**8-(2-Bromophenethyl)-9,12-dioxo-9,12-dihydro-8*H*-benzo[5,6]chromeno[2,3-*b*]pyridine-10-carbonitrile (11ah)**



Synthesized according to **GP9**. Pale brown solid (selective precipitation in diethyl ether),  $R_f = 0.48$ , eluent (33% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 251 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 5 h at 90 °C. 69 mg was isolated, 69% yield.

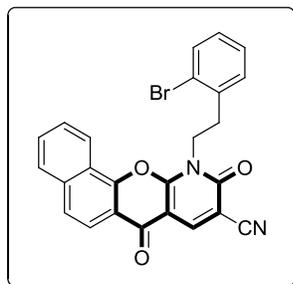
**IR ( $\nu_{\max}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2232, 1678, 1645, 1538, 1471.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*)** :  $\delta_{\text{H}}$  3.33 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.69 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.89 (dt,  $J = 9.0, 4.5$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.42 – 7.50 (m, 2H), 7.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.81 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  34.07, 42.48, 101.80, 103.61, 114.35, 114.60, 116.33, 124.48, 126.79, 127.48, 127.95, 128.60, 129.04, 130.21, 130.26, 131.02, 131.15, 132.95, 136.61, 137.02, 144.00, 154.51, 155.96, 158.41, 173.90.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  471.0339, found 471.0338.

**11-(2-Bromophenethyl)-7,10-dioxo-10,11-dihydro-7H-benzo[7,8]chromeno[2,3-b]pyridine-9-carbonitrile (12ah)**



Synthesized according to **GP9**. Pale brown solid (selective precipitation in diethyl ether),  $R_f = 0.63$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 333 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 7 h at 100 °C. 73 mg was isolated, 73% yield.

The product obtained was really insoluble even in DMSO- $d_6$ .  $^{13}\text{C}$  NMR did not afford exploitable results (only baseline and signal of DMSO- $d_6$

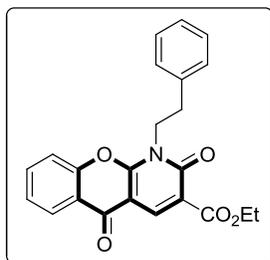
were observed even after an important number of runs).

**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2233, 1674, 1652, 1534, 1471.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta_{\text{H}}$  3.20 – 3.53 (DMSO- $d_6$  and t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 4.75 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 6.98 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.79 – 7.96 (m, 2H), 8.05 (s, 2H), 8.17 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.85 (s, 1H)..

**HRMS (ESI $^+$ ):** calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  471.0339, found 471.0338.

**Ethyl 2,5-dioxo-1-phenethyl-2,5-dihydro-1H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carboxylate (1ai)**



Synthesized according to **GP9**. White solid (column chromatography),  $R_f = 0.32$ , eluent (50% ethyl acetate in cyclohexane), mp = 189 °C, 100 mg scale reaction (in 3 mL of toluene) for 16 h at 125 °C, 78 mg was isolated, 78% yield.

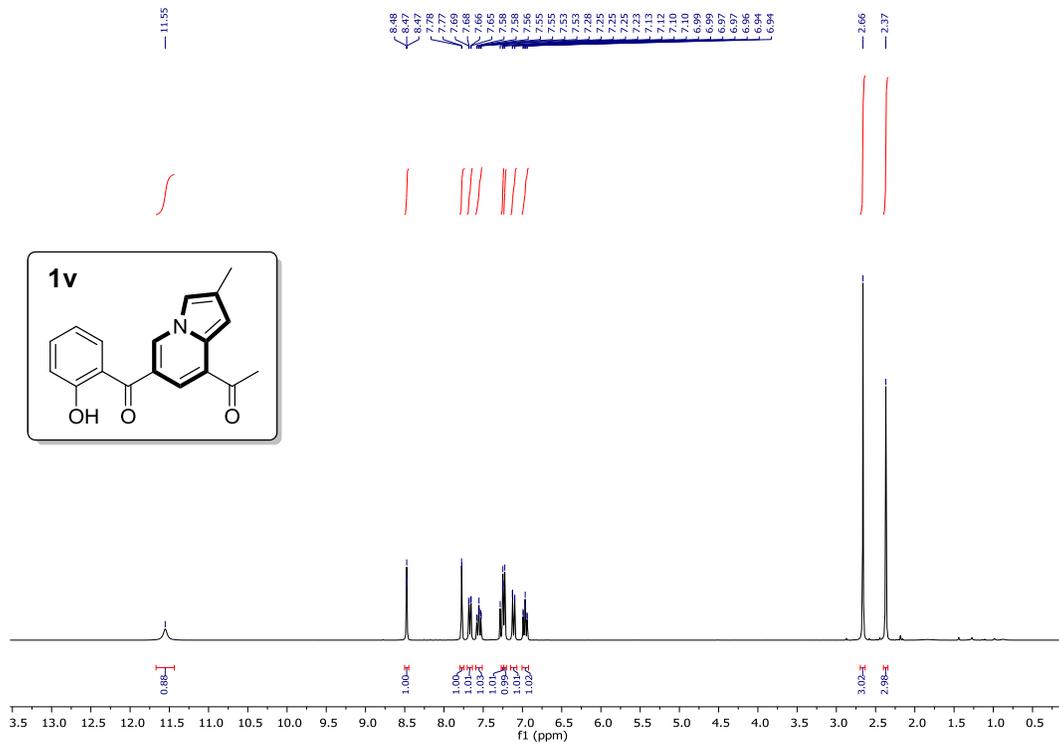
**IR ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1737, 1652, 1606, 1533, 1061.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  1.44 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.43 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.60 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.09 – 7.17 (m, 1H), 7.16 (s, OH), 7.20 – 7.27 (m, 4H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 9.00 (s, 1H).

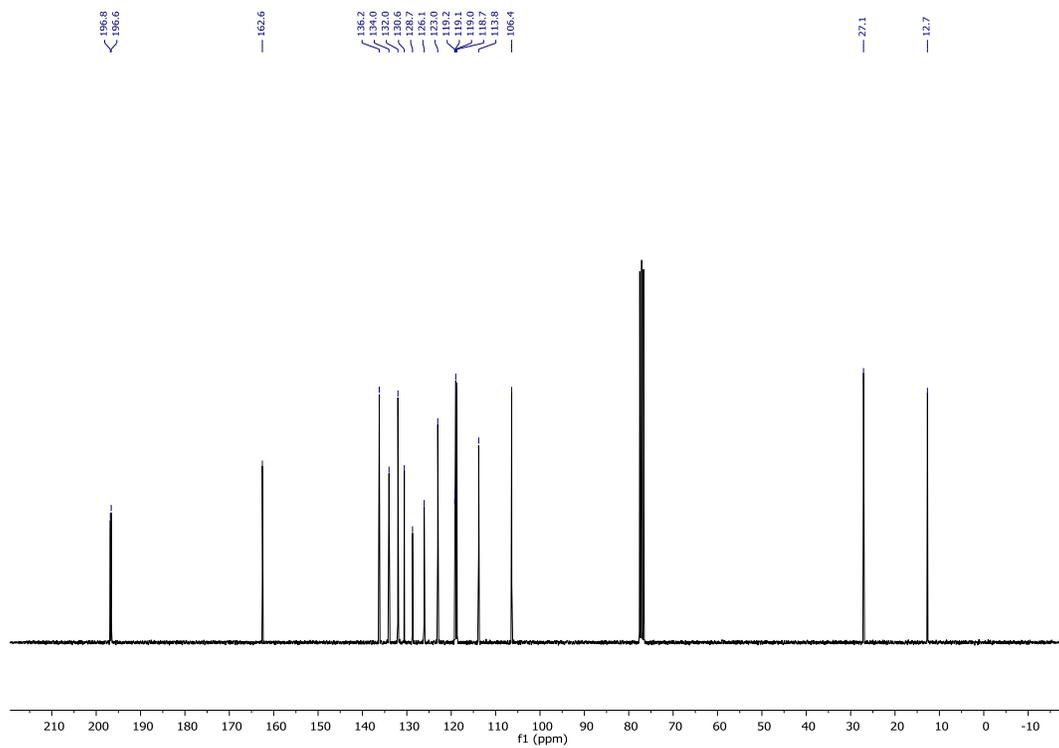
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  14.36, 34.25, 44.04, 61.48, 101.50, 116.91, 117.36, 121.62, 126.37, 126.76, 126.92, 128.74 (x2), 128.77 (x2), 134.59, 137.70, 141.18, 153.30, 157.40, 158.16, 163.64, 173.31.

**HRMS (ESI $^+$ ):** calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390.1336, found 390.1338.

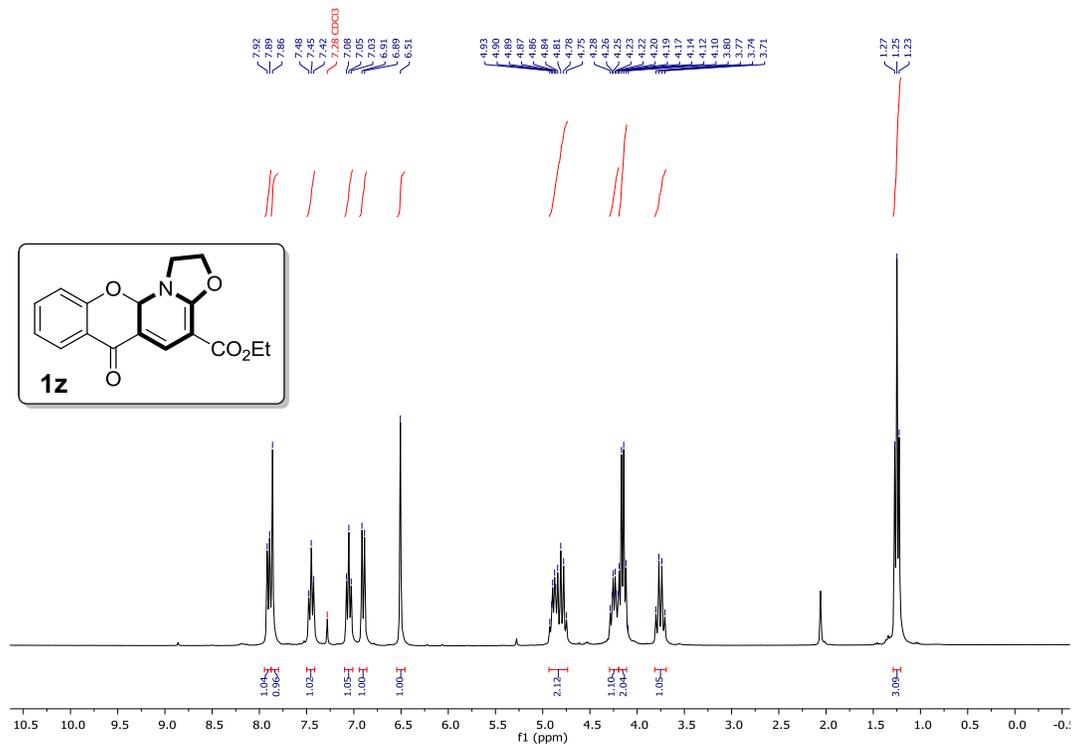




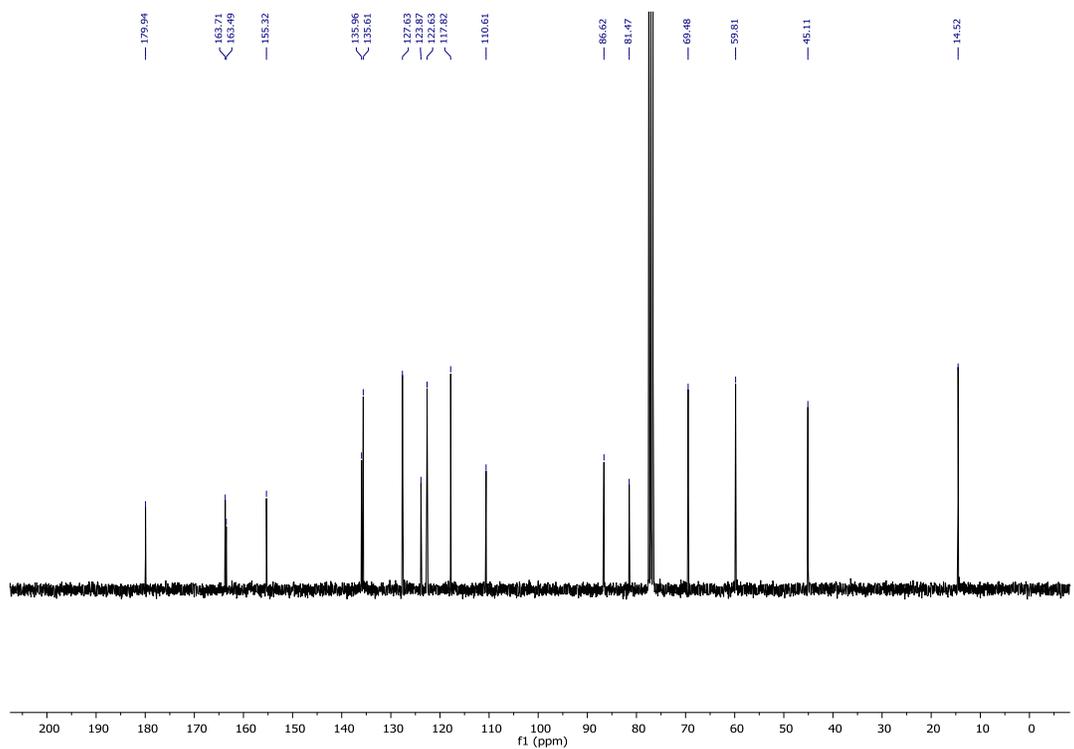
<sup>1</sup>H NMR spectra of compound **1v**



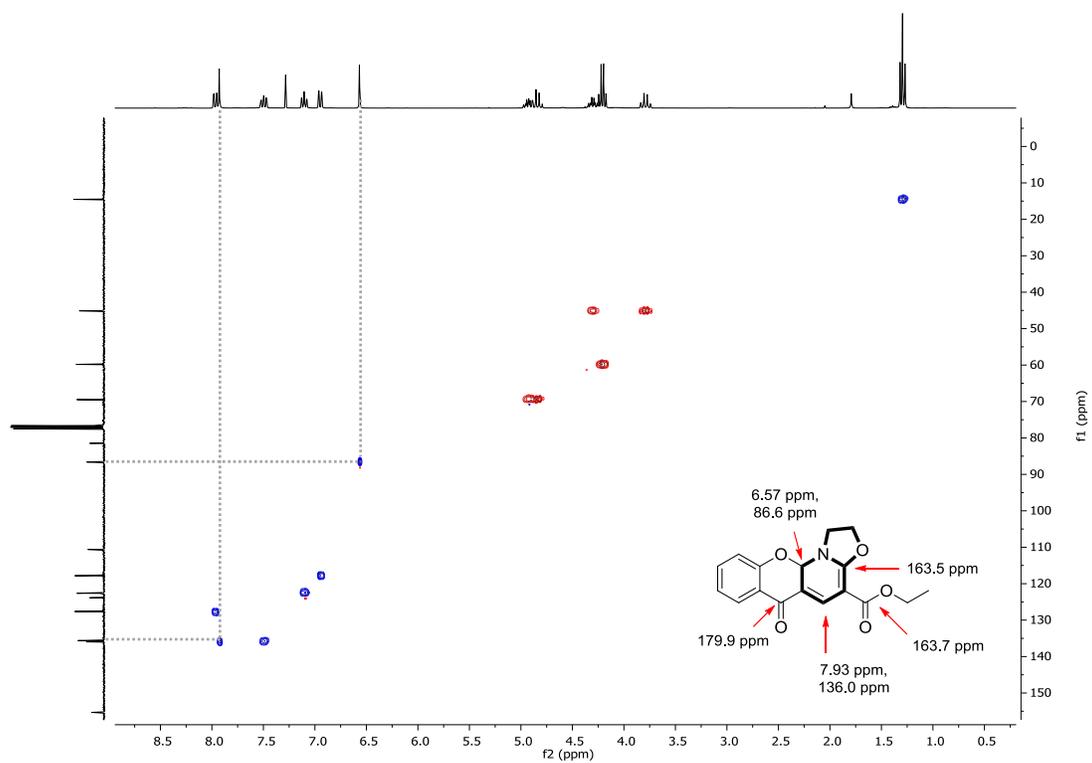
<sup>13</sup>C NMR spectra of compound **1v**



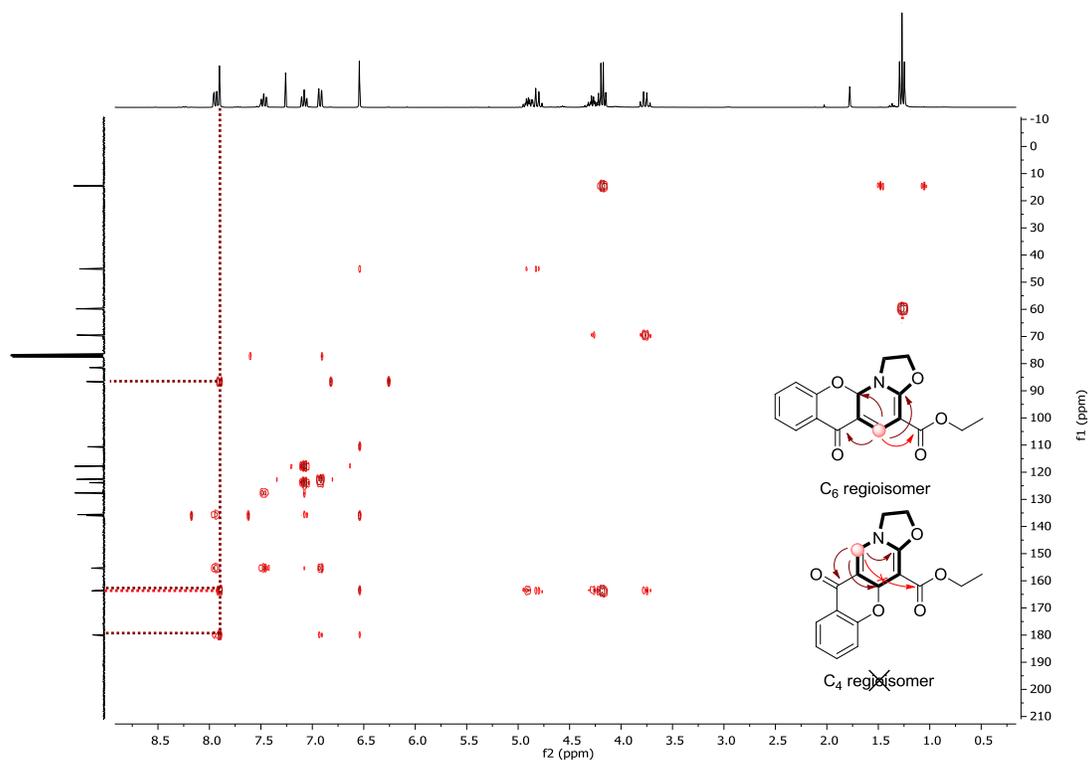
<sup>1</sup>H NMR spectra of compound **1z**



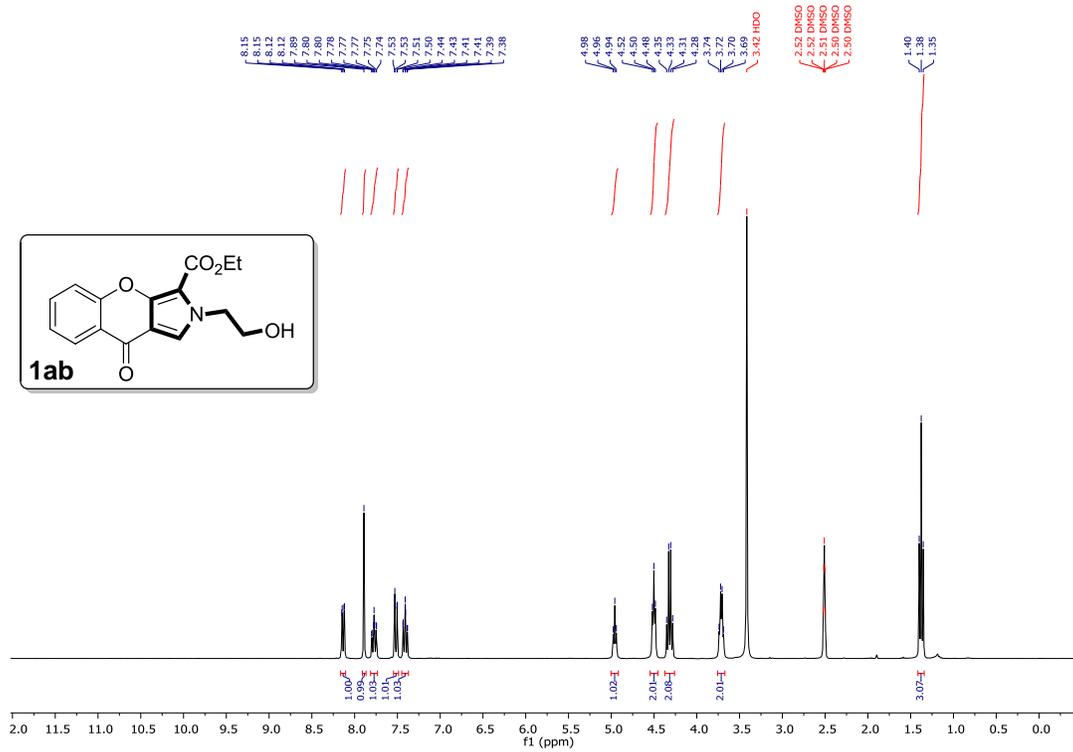
<sup>13</sup>C NMR spectra of compound **1z**



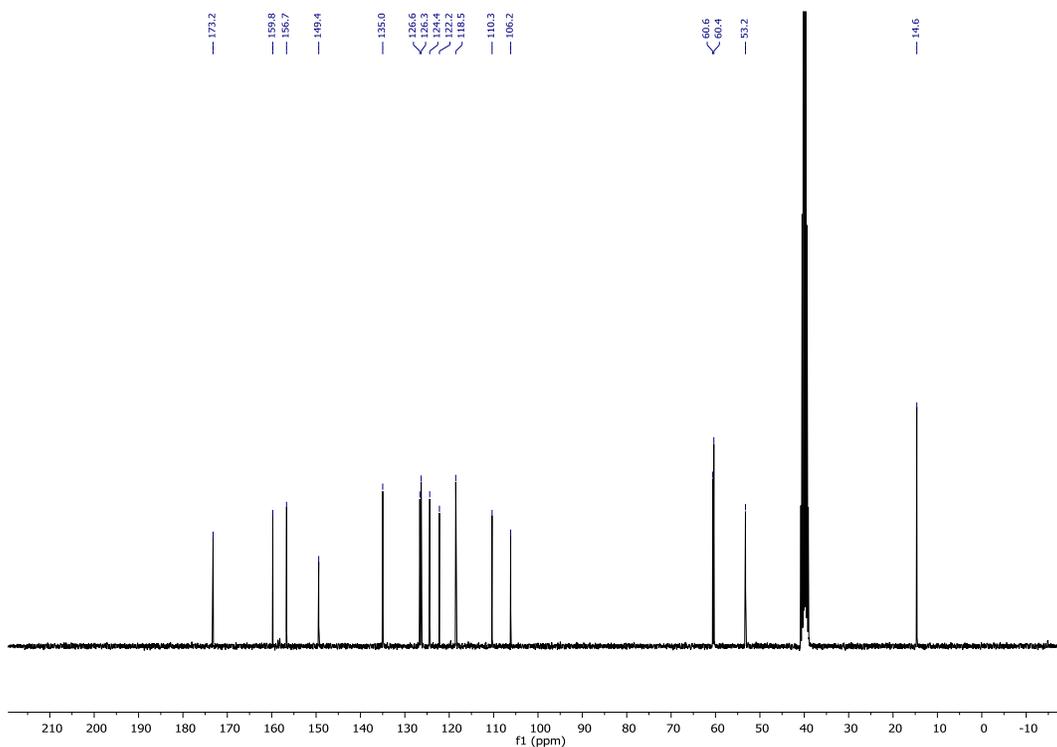
HMBC NMR spectra of compound **1z**



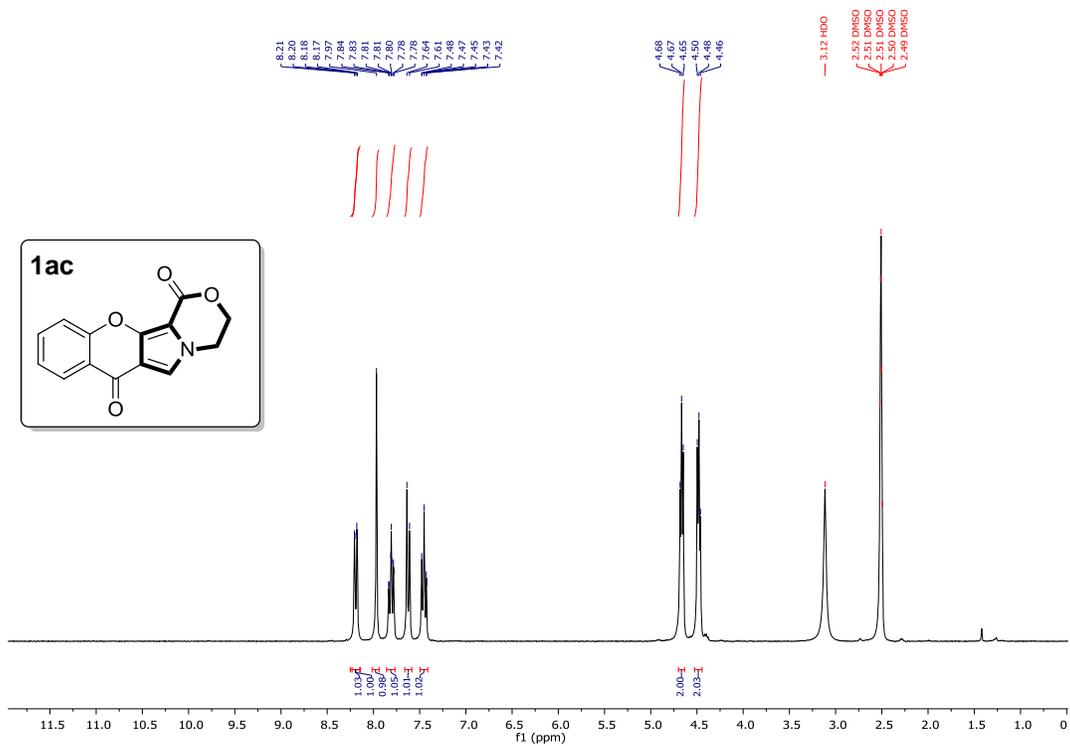
HMBC NMR spectra of compound **1z**



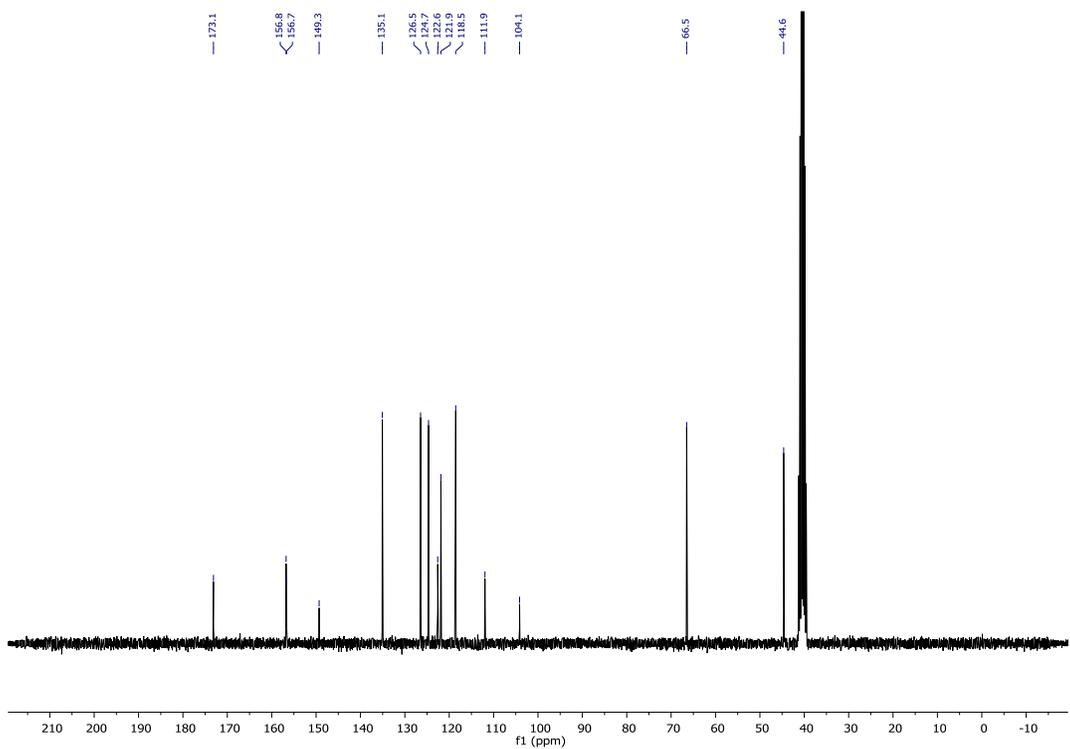
<sup>1</sup>H NMR spectra of compound **1ab**



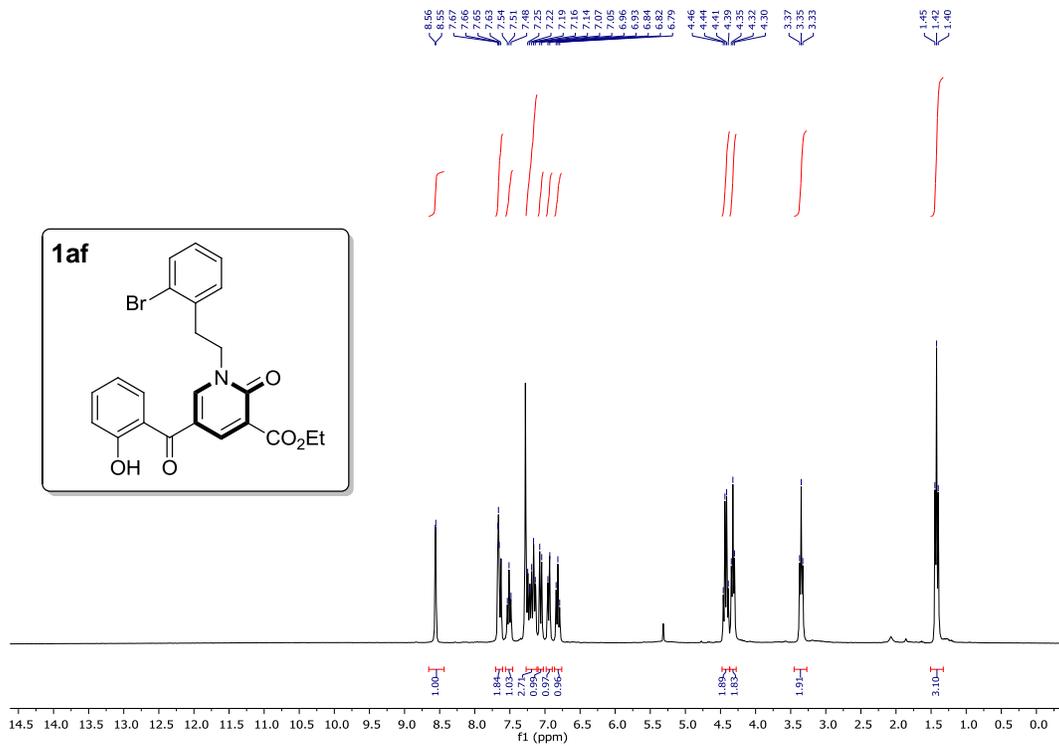
<sup>13</sup>C NMR spectra of compound **1ab**



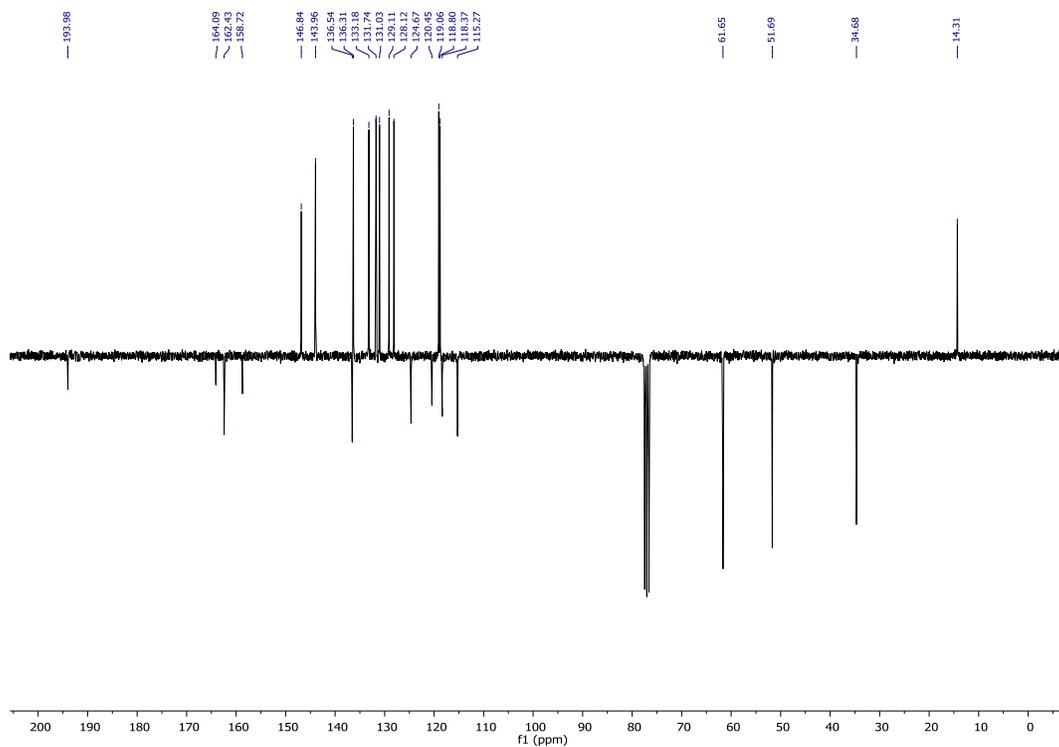
<sup>1</sup>H NMR spectra of compound **1ac**



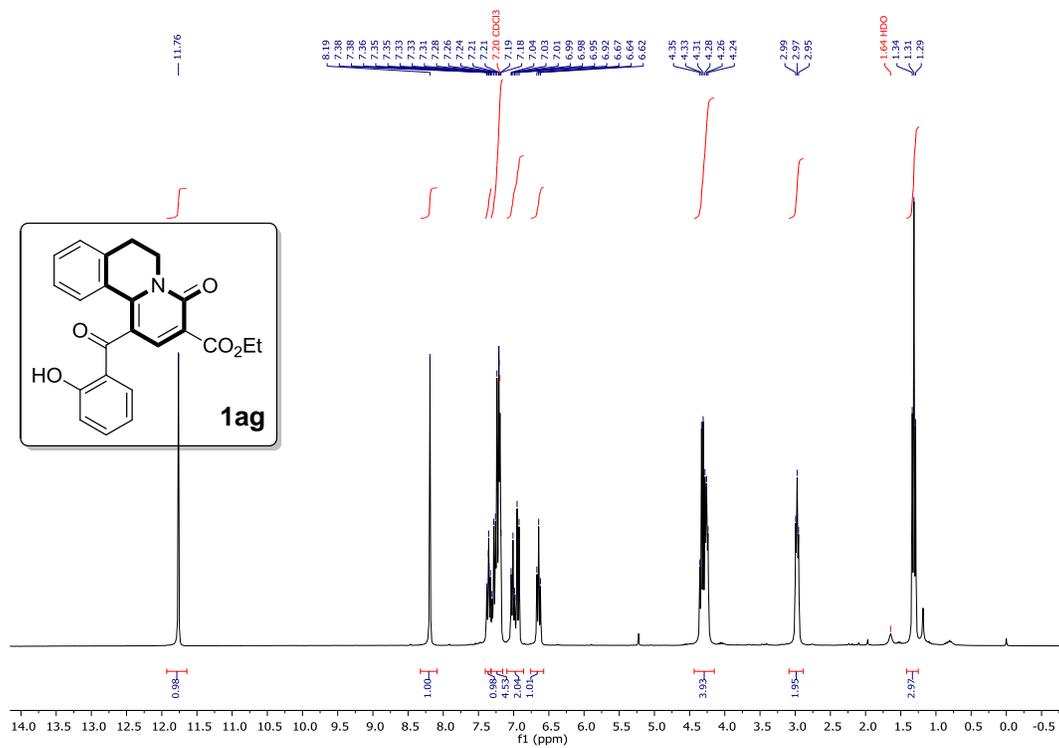
<sup>13</sup>C NMR spectra of compound **1ac**



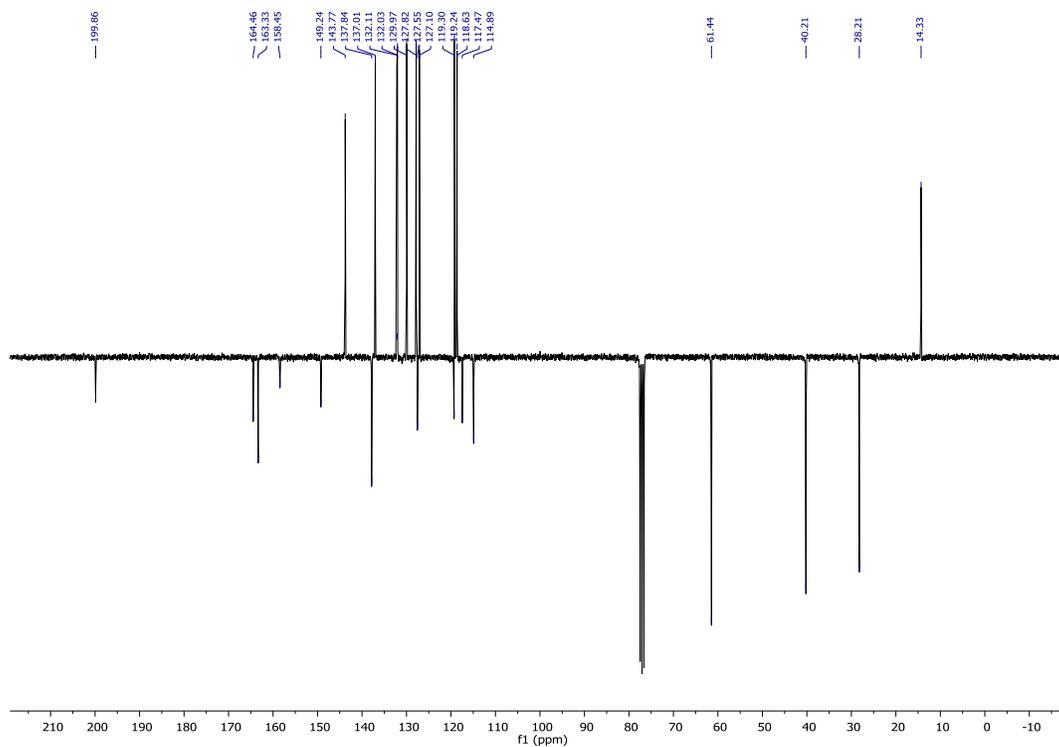
<sup>1</sup>H NMR spectra of compound **1af**



<sup>13</sup>C NMR spectra (DEPT-135) of compound **1af**



<sup>1</sup>H NMR spectra of compound **1ag**



<sup>13</sup>C NMR spectra (DEPT-135) of compound **1ag**





## **Résumé**

Le concept de la DOS (*Diversity-Oriented Synthesis*) est une nouvelle approche qui vise à générer des collections de petites molécules avec des hauts degrés de diversité et de complexité structurale. Diverses stratégies ont été mises en place pour y parvenir de manière la plus efficace possible à partir de simples substrats de départ.

Dans ce contexte, ce travail de thèse a permis de montrer comment un processus domino avait tout le potentiel à être exploité en tant que formidable outil dans le cadre d'une approche DOS, générateur à la fois de complexité mais également de diversité structurale. Un précurseur connu et largement étudié pour son caractère exceptionnellement versatile a été valorisé dans ce contexte : la 3-formylchromone. Dans ce manuscrit, nous montrerons comment il est possible de moduler le cours d'un processus domino pour atteindre de hauts degrés de diversité structurale, à partir des chromones accepteurs de Michael-1,6 et d'amines primaires. Nous verrons en particulier comment le contrôle d'une ou de plusieurs étapes clés des séquences réactionnelles impliquées peut être réalisé selon :

- (I) la modulation pertinente d'une ou plusieurs unité(s) de structure au sein des substrats de départ,
- (II) la modulation des paramètres réactionnels (solvants, température, additifs), et
- (III) l'induction d'un changement de réactivité au sein d'un intermédiaire réactionnel par addition d'un agent externe.

**Mots clefs** : DOS, Processus domino, 3-formyl chromone, Accepteurs de Michael-1,6, diversité structurale.

## **Abstract**

In the early 2000s a general consensus has emerged in which the molecular diversity within a given library of small molecules, rather than its size, has been recognized as a crucial requirement. Diversity-oriented synthesis (DOS) has emerged from this new paradigm. This novel approach aims to generate collections of small molecules with high degrees of structural diversity, in the most efficient way, starting from simple building-blocks. Since the generation of collections of structurally diverse small molecules in a DOS-driven approach constitutes a real challenge, diverse strategies have been set up for this purpose.

In this line, this work has shed light on the great potential of a domino process as a valuable tool in a DOS-driven strategy, capable of generating both molecular diversity and architectural complexity. This study has been focused on the 3-formylchromone building block, a particular framework which has already proven being an exceptionally versatile precursor of molecular diversity. In this manuscript, we will highlight how it is possible to modulate the course of a domino process to achieve high degrees of molecular diversity, starting from the chromone based 1,6-Michael acceptors platform and primary amines as reaction partners. In particular we will show how it is feasible to control the course of particular steps involved in the domino process through:

- (I) the pertinent modulation of the Michael acceptors and the primary amines structures,
- (II) the modulation of the reaction parameters (solvent, temperature, additives), and
- (III) the tuning of the reactivity within a key reaction intermediate induced by the introduction of an external agent.

**Key words**: DOS, domino process, 3-formylchromone core, 1,6-Michael acceptors, structural diversity