HAL
open science

Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles fusionnés à motif quinuclidine

Mazarine Laurent

To cite this version:

Mazarine Laurent. Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles fusionnés à motif quinuclidine. Chimie organique. Université d'Orléans, 2020. Français. NNT : 2020ORLE3075 . tel-03663615

HAL Id: tel-03663615

https://theses.hal.science/tel-03663615

Submitted on 10 May 2022

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.

UNIVERSITÉ D'ORLÉANS

ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

Institut de Chimie Organique et Analytique

THÈSE présentée par :

Mazarine LAURENT

soutenue le : **14 décembre 2020**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles fusionnés à motif quinuclidine

THÈSE dirigée par :

BURON Frédéric	Maître de conférences HDR, Université d'Orléans
ROUTIER Sylvain	Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

BAZUREAU Jean-Pierre	Professeur, Université de Rennes 1
GUILLARME Stéphane	Maître de conférences HDR, Le Mans Université

JURY :

BAZUREAU Jean-Pierre	Professeur, Université de Rennes 1
GUILLARME Stéphane	Maître de conférences HDR, Le Mans Université
AUCAGNE Vincent	Directeur de recherche, CNRS Orléans - Président du Jury
GOMEZ Catherine	Maître de conférences, CNAM, Paris
BURON Frédéric	Maître de conférences HDR, Université d'Orléans
ROUTIER Sylvain	Professeur, Université d'Orléans
BOSTYN Stéphane	Maître de conférences, Université d'Orléans

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) de l'Université d'Orléans sous la direction du Dr. Frédéric Buron et du Pr. Sylvain Routier.

J'exprime ma sincère gratitude au Pr. Jean-Pierre Bazureau et au Dr. Stéphane Guillarme pour avoir accepté de rapporter ces travaux de thèse et d'y apporter leurs expertises. Mes remerciements s'adressent également au Dr. Catherine Gomez et au Dr. Vincent Aucagne pour me faire l'honneur d'examiner mes travaux.

Je tiens également à remercier le Pr. Sylvain Routier pour m'avoir accueillie au sein de son équipe, pour son aide et ses conseils notamment lors de la rédaction de ce manuscrit. J'adresse mes plus sincères remerciements au Dr. Frédéric Buron pour m'avoir choisie pour ce sujet de thèse, m'avoir aidée et encouragée pendant trois ans. J'espère que vous garderez un bon souvenir de mon passage au labo 10. Un remerciement également au Dr. Aziza Chairat et au Dr. Stéphane Bostyn pour leur travail sur la modélisation et qualification de l'appareil de chimie en flux continu.

J'aimerais exprimer ma gratitude au Pr. Pascal Bonnet, directeur de l'ICOA pour m'avoir accueillie au sein de son unité. J'en profite pour saluer Marie-Madeleine, Sophie, Christophe, Véronique, Nathalie, Stéphane et Alain-Michel sans qui le travail au sein de ce laboratoire aurait été complètement différent.

J'ai aussi une pensée pour Patrice, Marie, Pascal, Vincent et Alexis sans qui les séances de TP n'auraient pas été les mêmes. J'ai vraiment aimé partager ces moments avec vous, j'ai également beaucoup appris à vos côtés et je pense que ce seront les pauses gâteaux qui me manqueront le plus.

Cette thèse n'aurait pas été la même sans mes collègues de l'ICOA. Un grand merci à tous ceux qui sont passés à un moment donné dans le labo 10 et plus particulièrement aux « Super-Nanas », Aga et Clémentine. Ces trois années auraient été différentes sans vous. Je ne peux pas me lasser des Fridays Songs, de la résurrection de Kebab, des « Minuta kurwy » et de nos petites séances de danse hebdomadaire. Aga, thank you for welcoming me in this lab (after one day if I remembered well) and giving me the chance to know other people. Merci aux anciens et actuels du labo 9 et 10 que je n'ai côtoyé que quelques mois pour certains : Matthieu, Anthony, Abdou, Thomas, Sandra, Alexandru notre cher collègue roumain toujours

adorable et qui nous offrait des fleurs, Soukaina, Hamid, Pierre, notre stagiaire Alban, et les autres. Un grand merci à Rodolphe pour m'avoir aidée dans la réalisation de certains de ces travaux et avoir exploré les voies qui me semblaient sans espoir ! Simon, Kévin et Jérémy, je vous souhaite bon courage pour la suite et j'espère vous revoir quand ce sera votre tour ! Un grand merci également aux membres du labo 6, labo d'en face, avec qui j'ai bien rigolé et plus particulièrement Vincent, mon coloc' pendant quasiment un an. J'ai été ravie de t'accueillir chez nous. Je te souhaite tout le bonheur du monde pour la suite avec Pauline et Louis.

Encore un énorme merci à l'analytique, ma deuxième équipe. Je n'aurais jamais réussi à avoir mon bureau chez vous mais on n'est pas passé loin ! Merci à Jérémy, Adrien (TAM pour toujours), Angéline, Ghassan, Souhila, aux nombreux stagiaires, Farah, Coralie, Laurine, Nhi, Fanélie, Rouba et les autres ! Merci aussi à « Quentaing » pour tous ces bons moments ☺ Merci à toutes les autres personnes qui sont passées à l'ICOA pour les sourires, les discussions et les bons moments passés ensembles.

Je ne peux évidemment pas oublier Thibault et Margaux. Merci de m'avoir accueilli et de m'héberger encore chez vous à tout moment ! Merci pour ces soirées à quatre, ces bons petits repas, la promenade au bord de la Loire qui se termine à la paillotte et nos soirées « Moi, moche et méchant ». Il aura fallu un confinement pour qu'on les regarde. Thibault, je ne pensais pas rencontrer quelqu'un comme toi pendant ma thèse. J'ai apprécié chaque moment en ta compagnie et tu vas énormément me manquer. Merci de m'avoir soutenue dans les mauvais moments, d'avoir tout stoppé pour venir me consoler quand je voulais tout arrêter. J'espère qu'on restera en contact tous les quatre parce que vous allez beaucoup nous manquer à Thouars !

Enfin, je ne saurais jamais comment remercier assez ma famille, mes parents, Marie, Camille et Tom, pour m'avoir soutenue tout au long de cette thèse, sans toujours comprendre ce que je faisais. Vous avez toujours été présents pour moi, durant ces trois dernières années mais avant aussi ! Je vous aime fort !

Sébastien, aucun mot ne sera jamais suffisant pour te dire combien tu es important pour moi et combien ton soutien a été indispensable durant cette thèse. Tu me pousses à donner le meilleur de moi-même. Même si ces trois années n'ont pas toujours été facile, je suis plus que chanceuse de t'avoir eu à mes côtés et j'ai vraiment hâte que l'on construise notre petite famille tous les deux. Je t'aime.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACN : Acétonitrile

Anh. : Anhydre

APTS : Acide paratoluènesulfonique

Aq. : Aqueux

Ar : Aryle

BINAP : 2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

Bn : Benzyle

BPR : Back Pressure Regulator

Cat. : Catalytique

CCM : Chromatographie sur couche mince

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

Cy : Cyclohexyle

DavePhos : 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-diméthylamino)biphényle

DCM : Dichlorométhane

DEAD : Diéthyl azodicarboxylate

DIAD : Diisopropyl azodicarboxylate

DIPEA : Di-isopropyléthylamine

DMA : Diméthylamine

DMF : Diméthylformamide

DOS : Diversity oriented synthesis

DPPF : 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène

DRX : Diffraction des rayons X

Éq. : Equivalent

FDA : U.S. Food and Drug Administration

HMPA : Hexaméthylphosphoramide

HRMS : High resolution mass spectrometry

ICARE : Institut de Combustion Aérothermique Réactivité Environnement

ICOA : Institut de Chimie Organique et Analytique

IR : Infrarouge

M.O. : Micro-onde

Min : Minute

Mp : Melting point / Point de fusion

ND : Non détecté

NI : Non isolé

ORTEP : Oak ridge thermal ellipsoid plot

PE : Ether de pétrole

PFA : Perfluoroalkoxy

Ph : Phényle

Phen : 1,10-Phénantroline

PMB : 4-Méthoxybenzyl éther

PTFE : Polytétrafluoroéthylène

PyBOP : Benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate

PyBroP : Bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate

Rdt : Rendement

R_f : Facteur de rétention ou rapport frontal

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RPE : Résonance paramagnétique électronique

S_NAr : Substitution nucléophile aromatique

t.a. : Température ambiante

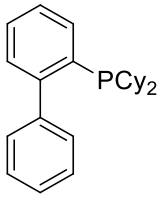
***t*-Bu** : *tert*-Butyle

THF : Tétrahydrofurane

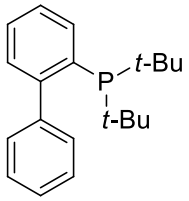
TOS : Target oriented synthesis

UE : Union Européenne

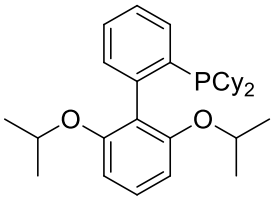
Δ : Chauffage thermique



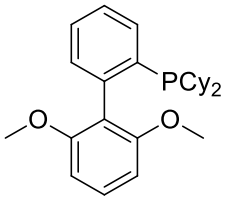
CyJohnPhos
(2-Biphenyl)dicyclohexylphosphine



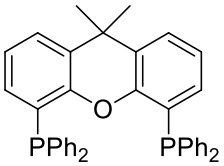
JohnPhos
(2-Biphenyl)di-*tert*-butylphosphine



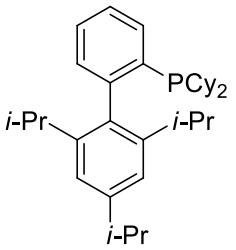
RuPhos
2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl



SPhos
2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphenyl



XantPhos
4,5-Bis-diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène



XPhos
2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 3

LISTE DES ABRÉVIATIONS 5

SOMMAIRE 7

INTRODUCTION GÉNÉRALE 11

1. La création de la diversité moléculaire 13

1.1 La synthèse ciblée, ou TOS (Target-Oriented Synthesis) 14

1.2 La chimie combinatoire 15

1.3 La synthèse vers la diversité, ou DOS (Diversity-Oriented Synthesis) 16

1.4 Quitter le « Flatland » 16

2. Intérêt du motif quinuclidine 17

2.1 Le motif quinuclidine dans les molécules naturelles 18

2.2 Le motif quinuclidine dans des molécules synthétiques 21

3. Objectifs de la thèse 22

Chapitre 1 : Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine 27

1. Rappels bibliographiques sur les cycles 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine 29

2. Objectifs de synthèse 33

3. Synthèse des produits de départ 34

PARTIE A : Synthèse d'hétérocycles originaux de type 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine et étude de la fonctionnalisation par alkylation 41

1. Synthèse des dérivés du 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2-thiol 41

2. Etude de la réactivité des dérivés du 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2-thiol vis-à-vis de la *S*-alkylation 43

3. Synthèse de dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-one 45

4. Réactivité des dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-d]pyrimidin-2-one vis-à-vis des *O*- et *N*-alkylations 49

PARTIE B : Fonctionnalisation de la position *C*-2 des dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-one *via* une activation au PyBroP 52

1. Rappels bibliographiques sur l'activation au PyBroP 52
2. Réactivité vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile aromatique 54
3. Réactivité vis-à-vis du couplage de Buchwald-Hartwig 63
4. Réactivité vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura 71
5. Elucidation de la structure du composé 95 80
6. Comparaison avec le dérivé chloré 81
7. Conclusion 83

Chapitre 2 : Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine 87

1. Rappels bibliographiques sur les cycles 1,4-éthano-1,5-naphthyridine 89
2. Objectifs 91
3. Etude de la cyclisation et modulation en position *C*-4 93
4. Réactivité vis-à-vis du couplage de Chan-Lam 95
5. Réactivité vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura 103
6. Réactivité vis-à-vis de la S_NAr 108
7. Conclusion 121

Chapitre 3 : Application de la chimie en flux continu à la conception de 1,4-éthano-1,5-naphthyridines 125

1. Rappels sur la chimie en flux continu 127
2. Qualification du système commercial de chimie en flux continu 140
3. Objectifs de synthèse 147
4. Transposition du couplage de Suzuki-Miyaura des dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine en flux continu 148

5. Transposition de la réaction d'aldolisation-crotonisation en flux continu 160

6. Conclusion 165

Chapitre 4 : Synthèse et fonctionnalisation de 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridines..... 169

1. Rappels bibliographiques sur les cycles 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine..... 171

2. Objectifs..... 173

3. Synthèse des dérivés de la 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine..... 174

4. Arylation de la position *C*-3 180

5. Conclusion 191

CONCLUSION GÉNÉRALE 193

PARTIE EXPÉRIMENTALE 205

1. Indications générales..... 207

2. Modes opératoires généraux et caractérisations structurales 209

BIBLIOGRAPHIE..... 425

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Depuis quelques années, les industries pharmaceutiques se sont tournées vers le criblage à haut débit de larges bibliothèques de composés, l'objectif étant d'identifier de nouvelles petites molécules bioactives.[1] Il est donc nécessaire de développer des librairies de molécules couvrant le plus largement possible l'espace chimique et d'explorer la diversité moléculaire.

1. La création de la diversité moléculaire

Les chimistes ont donc mis au point de nouvelles stratégies pour développer des librairies moléculaires originales et ainsi accroître la diversité moléculaire. Cela est devenu d'autant plus nécessaire, que le nombre de cibles biologiques ne cesse d'augmenter et qu'il faut sans cesse innover dans la composition et la structure de molécules capables d'intéragir avec elles.

En combinant les éléments les plus communs (C, H, O, N, S), il serait donc possible de synthétiser pas moins de 10^{63} composés. Avec les méthodes actuelles, 10^{24} sont d'ores et déjà accessibles mais il reste encore énormément de lacunes à combler.[2]

Afin de créer cette diversité, quatre critères principaux sont retenus pour couvrir entièrement l'espace chimique[3] :

- La diversité des squelettes : il est important de synthétiser des structures clairement distinctes.
- La diversité des appendices : ils doivent différer en termes de structures.
- La diversité stéréochimique : la variation de l'orientation des substituants doit être contrôlée.
- La diversité des groupes fonctionnels : leur nature chimique doit diverger.

Différentes stratégies de synthèse ont ainsi été mises au point pour respecter les différents critères de diversité. Trois approches se distinguent par la chronologie, la philosophie et la couverture de l'espace chimique des produits synthétisés (Figure 1).[4]

---

[1] a) Macarron, R.; Banks, M. N.; Bojanic, D.; Burns, D. J.; Cirovic, D. A.; Garyantes, T.; Green, D. V. S.; Hertzberg, R. P.; Janzen, W. P.; Paslay, J. W.; Schopfer, U.; Sittampalam, G. S. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 188-195. b) Frearson, J. A.; Collie, I. T. *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 1150-1158.
[2] a) Bohacek, R.S.; McMartin, C.; Guida, W.C. *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 3 – 50; b) Ertl, P. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 374 – 380.
[3] a) Galloway, W.R.J.D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D.R. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 80; b) O' Connor, C.J.; Beckmann, H.S.G.; Spring, D.R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**¸*41*, 4444 – 4456.
[4] Spandl, R.J.; Díaz-Gavilán, M.; O'Connell, K.M.G.; Thomas, G.L.; Spring, D.R. *Chem. Rec.* **2008**¸ *8,* 129 – 142.

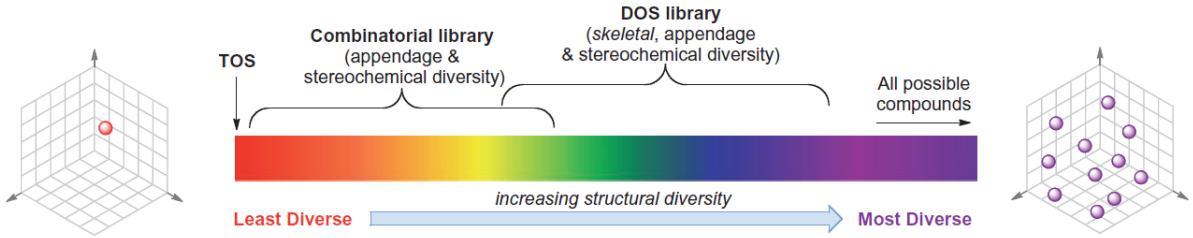


Figure 1 : Le spectre de la diversité moléculaire

La première stratégie développée est la synthèse ciblée (ou TOS, Target-Oriented Synthesis), suivie par la chimie combinatoire. La dernière stratégie est connue sous le nom de synthèse orientée vers la diversité (ou DOS pour Diversity Oriented Synthesis).[5]

1.1 La synthèse ciblée, ou TOS (Target-Oriented Synthesis)

La synthèse ciblée consiste en la synthèse d'un composé complexe d'intérêt identifié (Figure 2). L'approche est rétrosynthétique : à partir d'une molécule complexe, les réactions sont imaginées dans le sens synthétique inverse vers des matériaux de départ plus simples.[6]

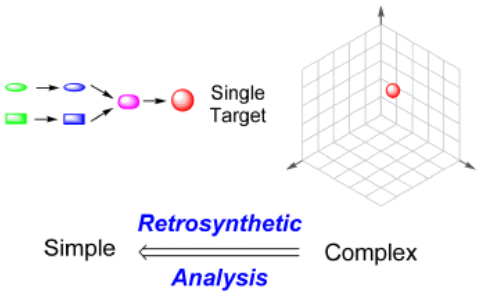


Figure 2 : La synthèse ciblée ou TOS

Utilisée pour la première fois en 1828 par F. Wohler,[7] cette technique s'est depuis développée à la fois en milieu académique, où elle est principalement employée pour la synthèse de produits naturels, mais également en milieu industriel.

De nos jours, elle fait toujours partie intégrante de la découverte de médicaments lorsque la cible moléculaire est bien connue. Néanmoins, en raison du temps requis pour les études de validation des cibles, la technique est plutôt inadaptée aux développements modernes de

[5] Schreiber, S.L. *Science* **2000**, *287*, 1964 – 1969.
[6] Burke, M.D.; Lalic, G. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 535 – 541.
[7] Solomons, T.W.G. **1992**, Organic Chemistry, Fifth Edition. New York: John Wiley and Sons, *pp. 2-3*

nouveaux médicaments. De plus, la nécessité de multiplier les inhibiteurs pour en mener un vers de potentiels essais précliniques a rendu cette stratégie peu pertinente.[8]

1.2 La chimie combinatoire

La seconde approche est la chimie combinatoire qui permet de créer un premier échelon de diversité. Elle consiste donc en la synthèse simultanée d'une librairie de molécules par la combinaison d'ensembles de composés de départ appelés « synthons » (Figure 3). Cela implique des modifications faibles, telles que la modification de groupements fonctionnels ou la variation de la stéréochimie. Les composés obtenus sont complexes mais très similaires.

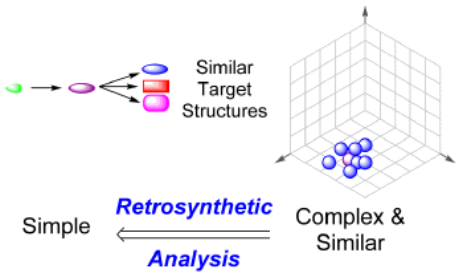


Figure 3 : La chimie combinatoire

Cette stratégie a connu un essor considérable avec la réalisation de criblages à haut-débit (high throughput screening, HTS). La détermination des candidats actifs a donc été facilitée.

En utilisant la chimie combinatoire, de nombreux produits sont accessibles en peu de temps, cependant ils ne sont pas purifiés et obtenus en petites quantités.[9] Cela entraîne des problèmes d'interprétation des résultats car l'activité peut éventuellement être fournie par un sous-produit. De plus, cette stratégie couvre partiellement l'espace chimique car elle est centrée sur le composé initial.[10]

Par conséquent, cette approche semble particulièrement intéressante lorsqu'il s'agit d'améliorer les propriétés d'un squelette possédant des résultats biologiques prometteurs.

---

[8] O'Connell, K. M.; Galloway, W. R.; Spring, D. R. *Diversity-Oriented Synthesis: Basics and Applications in Organic Synthesis, Drug Discovery, and Chemical Biology* **2013**, 1–26.
[9] Tan, D.S.; Foley, M.A.; Shair, M.D.; Schreiber, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565 – 8566.
[10] Spring, D.R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867 – 3870.

1.3 La synthèse vers la diversité, ou DOS (Diversity-Oriented Synthesis)

La dernière approche, la plus récente, est la synthèse orientée vers la diversité (ou DOS). Elle a été mise en avant pour la première en 2000 par l'équipe de Schreiber.[5]

Cette approche consiste en la synthèse d'une librairie de molécules à squelettes similaires qui seront ensuite utilisées comme substrats. L'objectif de cette approche est donc d'accéder à une structure chimique complexe à partir de molécules simples en utilisant des voies de synthèse efficaces (jusqu'à cinq étapes). L'espace chimique est ainsi couvert de manière exponentielle grâce à la synthèse vers la diversité (Figure 4).[11]

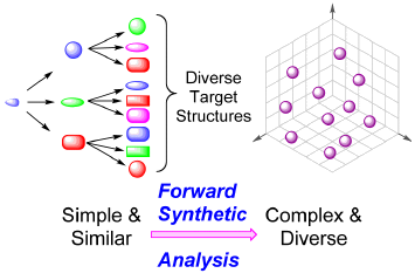


Figure 4 : La synthèse vers la diversité, ou DOS

Au sein de notre laboratoire, nous nous intéressons fortement à cette dernière approche et plus particulièrement à la synthèse et à la fonctionnalisation de scaffolds hétérocycliques originaux à visée thérapeutique.

1.4 Quitter le « Flatland »

Dans l'optique de créer des structures originales pour des applications dans le design de molécules thérapeutiques, l'importance de certaines propriétés clés des molécules, telles que la masse moléculaire et la lipophilie, a été mise en avant avec la publication des règles de Lipinski, communément appelées « la règle des 5 » sur les limites de ces propriétés en 1997.[12]

En 2009, Lovering et ses collaborateurs ont mis en avant le concept de quitter le « Flatland » qui consiste à remplacer des cycles insaturés par des bioisostères saturés pour créer plus de diversité, et donc plus d'isomères, sans modifier énormément la masse

[11] a) Burke, M.D.; Schreiber, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46 – 58; b) Nielsen, T.E.; Schreiber, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48 – 56.
[12] Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W. ; Feeney, P.J. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3 – 26.

moléculaire.[13] Ils ont ainsi montré que l'augmentation du caractère sp^3 et du nombre de carbone asymétrique d'une molécule permet l'amélioration d'attributs moléculaires qui contribuent au succès clinique tels que :

- La réduction de l'aromaticité, qui permet l'augmentation de la solubilité.
- L'amélioration de la complémentarité entre le récepteur et le ligand en accédant à des interactions supplémentaires non accessible avec des cycles aromatiques plans.
- L'augmentation de la sélectivité pour une cible choisie par un meilleur accès à l'espace chimique.

2. Intérêt du motif quinuclidine

Dans notre groupe, nous avons développé une expertise dans la synthèse et la fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles comme les azaindoles[14], les imidazothiadiazoles[15], les azaindazoles[16] et plus particulièrement les hétérocycles fusionnés comprenant un motif pyrimidine dont les pyrido[3,2-*d*]pyrimidines[17], qui ont montré un intérêt important dans la conception de molécules bioactives inédites mais qui sont des molécules planes (Figure 5). [18]

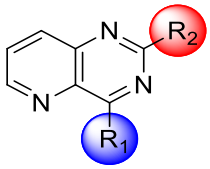


Figure 5 : Pyridopyrimidines

[13] a) Lovering, F. ; Bikker, J. ; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752 – 6756; b) Lovering, F. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 515 – 519.
[14] D'Attoma, J. ; Cozien, G. ; Brun, P.L. ; Robin, Y. ; Bostyn, S.; Buron, F.; Routier, S. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 338 – 342.
[15] a) Copin, C. ; Massip, S.; Léger, J.M. ; Jarry, C.; Buron, F.; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *15*, 6932 – 6942 ; b) Copin, C. ; Buron, F. ; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *11*, 1958 – 1962.
[16] Elie, J. ; Vercouillie, J. ; Arlicot, N. ; Lemaire, L. ; Bidault, R. ; Bodard, S. ; Hosselet, C. ; Deloye, J.B. ; Chalon, S. ; Emond, P. ; Guilloteau, D. ; Buron, F. ; Routier, S. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 1 – 7.
[17] a) Buron, F. ; Mérour, J.Y. ; Akssira, M. ; Guillaumet, G. ; Routier, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *75*, 76 – 95 ; b) Tikad, A. ; Routier, S. ; Akssira, M. ; Léger, J.M. ; Jarry, C. ; Guillaumet, G. *Synlett* **2006**, *12*, 1938 – 1942 ; c) Tikad, A. ; Akssira, M. ; Massip, S. ; Léger, J.M. ; Jarry, C.; Guillaumet, G. ; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4523 – 4532.
[18] a) Saurat, T. ; Buron, F. ; Rodrigues, N. ; de Tauzia, M.L. ; Colliandre, L. ; Bourg, S. ; Bonnet, P. ; Guillaumet, G. ; Akssira, M. ; Corlu, A. ; Guillouzo, C. ; Berthier, P. ; Rio, P. ; Jourdan, M.L. ; Bénédetti, H. ; Routier, S. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 613 – 631 ; b) Routier, S. ; Buron, F. ; Rodrigues, N. ; Fourrière-Grandclaude, G. ; Vandier, C. ; Chantome, A. ; Potier-Cartereaux, M. ; Gueguinou, M. ; Marionneau-Lambot, S. WO 2018215557, **2018**.

Afin de compléter l'espace chimique et de créer une nouvelle librairie de molécules originales, nous nous sommes intéressés aux hétérocycles fusionnés comprenant un motif quinuclidine. Ce bioisostère du motif pyridine nous permet, dans le cadre du concept de quitter le « Flatland » d'accéder à des molécules non planes (Figures 6 et 7).

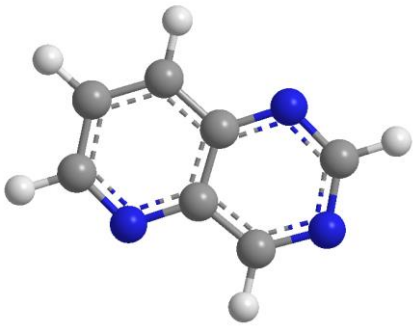


Figure 6 : Structure 3D des pyridopyrimidines

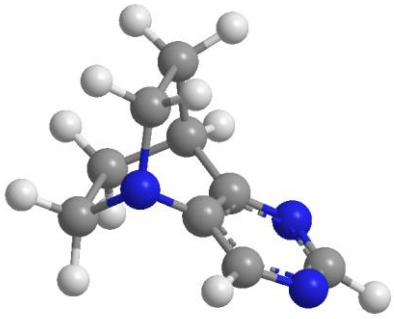


Figure 7 : Structure 3D de la 5,8-éthanopyrido[3,2-d]pyrimidine

La quinuclidine est un système bicyclique saturé avec une structure rigide fixe, contrairement aux autres amines tertiaires aliphatiques et aux pipéridines substituées sur l'atome d'azote. Elle possède un pKa de 10.58, proche de celui de la triéthylamine (pKa = 10.78) ou de celui de la *N*-méthylpipéridine (pKa = 10.08). Elle peut notamment former des sels en présence d'acides minéraux et organiques comme les autres amines tertiaires aliphatiques.[19]

Les composés présentant un motif quinuclidine sont devenus des molécules d'intérêt en chimie médicinale. En effet, cette structure se retrouve dans de nombreuses molécules naturelles et synthétiques, qui possèdent des propriétés biologiques.

2.1 Le motif quinuclidine dans les molécules naturelles

Les exemples les plus connus de molécules naturelles présentant de telles propriétés et qui possèdent un motif quinuclidine sont les alcaloïdes extraits du quinquina, un arbuste originaire d'Amérique du Sud.[20]

---

[19] a) Rubtsov, M.V.; Mikhlina, E.E.; Yakhontov, L.N. *Russ. Chem. Rev.* **1960**, *29*, 37 – 51; b) Yakhontov, L.N. *Russ. Chem. Rev.* **1969**, *38*, 470 – 486; c) Yakhontov, L.N.; Mikhlina, E.E. *Chem. Heterocycl. Compd* **1975**, *11*, 883 – 894; d) Hamama, W.S.; Abd El-Magid, O.M.; Zoorob, H.H. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1397 – 1420.
[20] Mink, L.; Ma, Z.; Olsen, R.A.; James, J.N.; Sholl, D.S.; Mueller, L.J.; Zaera, F. *Top Catal.* **2008**¸ *48*, 120 – 127.

Il en existe plus d'une trentaine[21] mais nous limiterons notre étude aux six principaux (Figure 8):

- La **cinchonine** et la **cinchonidine** : ces deux stéréoisomères sont principalement utilisés en synthèse asymétrique.[22]
- La **quinine** : son intérêt sera plus détaillé ci-dessous.
- La **quinidine** : ce stéréoisomère de la quinine a été découvert en 1833 par Henry et Delondre.[23] Cette molécule a été indiquée dans le traitement de l'arythmie cardiaque, mais les médicaments commercialisés ont été retirés du marché au début des années 2000.[24] Encore utilisée pour le traitement d'autres pathologies cardiaques, des problèmes récurrents d'approvisionnement sont cependant reportés en raison du faible nombre de fabricants.[25]
- L'**hydroquinine** : un dérivé de cette molécule est présent dans l'AD-mix α, en tant que ligand chiral pour la dihydroxylation de Sharpless.[26]
- L'**hydroquinidine** : Comme pour l'hydroquinine, un dérivé de cette molécule est utilisé comme ligand chiral dans le mélange AD-mix β. Elle est également indiquée dans le traitement de l'arythmie cardiaque et commercialisé en France par Sanofi-Aventis sous le nom de Sérécor®.[27]

---

[21] Boratyński, P.J.; Zielińska-Blajet, M.; Skarżewski, J. *The Alkaloids* **2019**, *82,* 29 – 145.
[22] Zhang, J.; Chen, S.; Wu, T.; Feng, P.; Bu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12882 – 12883.
[23] https://www.vidal.fr/actualites/24569/chloroquine_une_histoire_d_avenir/ (14/05/2020)
[24] a) https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3018839-cardioquine-166mg-cpr-40 (14/05/2020); b) https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3062846-longacor-165mg-gelule-30 (14/05/2020); c) https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3160721-quinidurule-lp-200mg-cpr-30 (14/05/2020).
[25] Viskin, S.; Wilde, A.A.M.; Guevara-Valdivia, M.E.; Daoulah, A.; Krahn, A.D.; Zipes, D.P.; Halkin, A.; Shivkumar, K.; Boyle, N.G.; Adler, A.; Belhassen, B.; Schapachnik, E.; Asrar, F.; Rosso, R. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *61*, 2383 – 2387.
[26] Hassner, A.; Stumer, C. *Organic Syntheses Based on Name Reactions and Unnamed Reactions,* Pergamon, **1994**, 452 p.
[27] a) https://www.drugs.com/international/hydroquinidine.html (14/05/2020); b) http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60518136 (14/05/2020)

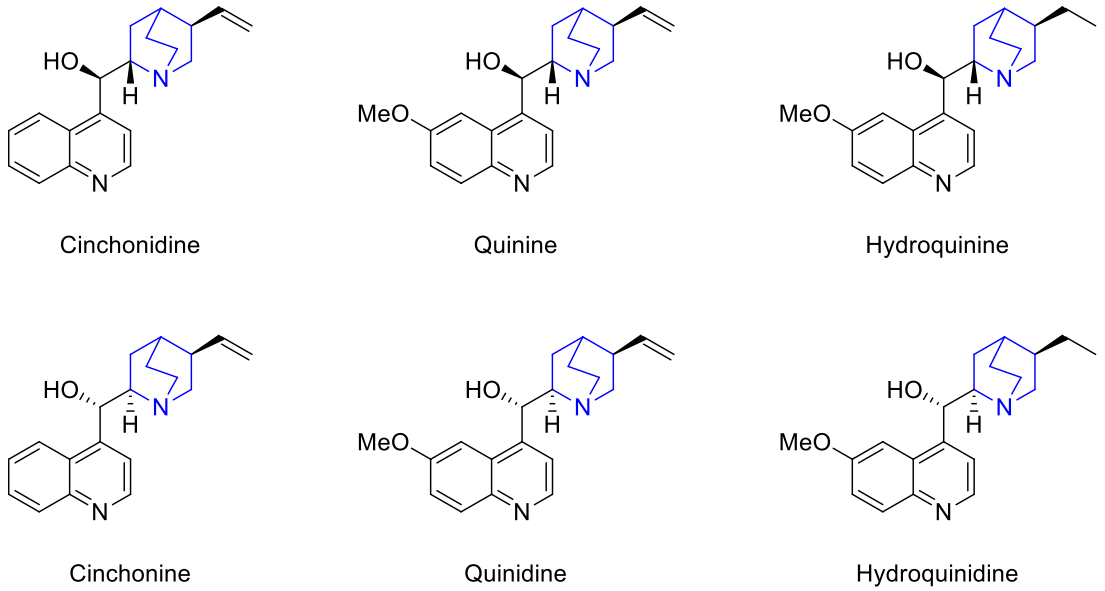


Figure 8 : Synthèse des principaux alcaloïdes obtenus à partir du quinquina

Le plus connu de ces alcaloïdes reste cependant la quinine en raison de ses nombreuses utilisations. Ses propriétés thérapeutiques sont utilisées depuis plusieurs siècles et notamment sa capacité antipyrétique. En effet, les Incas se servaient de la quinine contre la fièvre tierce.[28] Depuis, elle a été principalement utilisée pour ses propriétés antipaludiques. Elle est encore commercialisée aujourd'hui, notamment par l'entreprise Sanofi-Aventis en présence de trois autres alcaloïdes (Quinidine, Cinchonine, Cinchonidine) sous le nom de Quinimax®.[29] Cependant en raison d'une toxicité importante, elle est remplacée au fur et à mesure par des analogues tels que la choroquine ou la méfloquine.[30] Outre ses propriétés antipaludiques, la quinine est également utilisée en tant qu'exhausteur de goût amer dans de nombreuses boissons telles que l'eau tonique et ses dérivés.[31]

[28] http://www.societechimiquedefrance.fr/Quinine-et-quinquina.html (14/05/2020).
[29] http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69713550&typedoc=N (14/05/2020).
[30] a) Langford, N.J.; Good, A.M.; Laing, W.J.; Bateman, D.N. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2003**, *56*, 576 – 578; b) Huston, M.; Levinson, M. *J. Emerg. Med.* **2006**, *31*, 395 – 401.
[31] http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/browse-alphabetically/fr/# (14/05/2020).

2.2 Le motif quinuclidine dans des molécules synthétiques

A ce jour, de nombreux médicaments sur le marché possèdent un motif quinuclidine. Ces molécules ciblent principalement des récepteurs situés dans le système nerveux central.

Le premier récepteur est le récepteur 5-HT_3, un canal ionique sélectif pour les cations.[32] Il a été ciblé pour le développement d'antiémétiques (contre les nausées et les vomissements) provoqués par la chimiothérapie. Nous pouvons ainsi citer l'Azasetron qui a été commercialisé au Japon par Torii Pharmaceuticals sous le nom de Serotone® (Figure 9).[33]

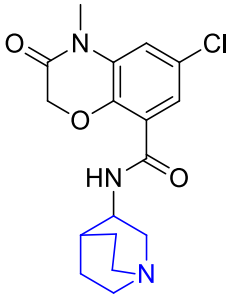


Figure 9 : Azasetron

Un autre médicament qui possède les mêmes propriétés a également été développé et commercialisé sous le nom d'Aloxi® par l'entreprise Helsinn Birex Pharma LTD en 2005. Le principe actif est le Palonosétron qui possède de fortes propriétés antagonistes du récepteur 5-HT_3 (Figure 10).[34] C'est à l'heure actuelle le seul médicament approuvé par la FDA pour ce type de symptômes.

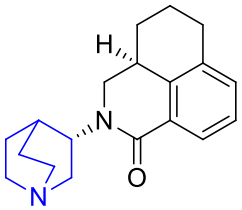


Figure 10 : Palonasétron

D'autres médicaments sur le marché ciblent plusieurs récepteurs : le récepteur histaminique H_1 et les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. Nous pouvons ainsi citer

---

[32] Barnes, N.M.; Hales, T.G.; Lummis, S.C.R.; Peters, J.A. *Neuropharmacology* **2009**, *56*, 273 – 284.
[33] https://www.torii.co.jp/en/release/2009/20090113.html (15/05/2020).
[34] a) Rojas, C.; Stathis, M.; Thomas, A.G.; Massuda, E.B.; Alt,J.; Zhang, J.; Robenstein, E.; Sebastiani, S.; Cantoreggi, S.; Snyder, S.H.; Skisher, B. *Anesth. Analg.* **2005**, *107*, 469 – 478; b) Gralla, R.; Lichinitser, M.; Van der Vegt, S.; Sleeboom, H.; Mezger, J.; Peschel, C.; Tonini, G.; Labianca, R.; Macciocchi, A.; Aapro, M. *Ann. Oncol.* **2003**, *14*, 1570 – 1577.

la Quinupramine indiquée dans le traitement de la dépression et commercialisée sous le nom de Kinupril® par Aventis depuis 2000 (Figure 11).[35] La Mequitazine, un antihistaminique commercialisé par Pierre Fabre depuis 1983 sous le nom de Primalan®, cible également ces récepteurs (Figure 12).[36]

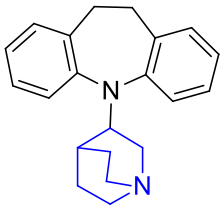


Figure 11 : Quinupramine

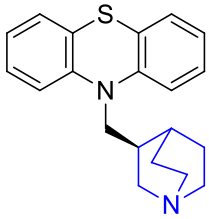


Figure 12 : Mequitazine

En mai 2020, le site Drugbank répertorie 13 médicaments approuvés par la FDA possédant un motif quinuclidine et 20 molécules en cours d'investigation.[37]

Le motif quinuclidine est donc une structure attrayante pour la conception de nouveaux composés présentant un intérêt biologique potentiel et il y a ainsi un grand potentiel pour découvrir des nouvelles structures originales incorporant ce motif.

3. Objectifs de la thèse

Il n'existe que peu de littérature sur les dérivés hétéroaromatiques fusionnés comprenant un motif quinuclidine, et plus particulièrement sur l'accès à ce type de structure. Il a donc un réel intérêt à développer des nouvelles méthodes de synthèse et de fonctionnalisation de ce type de composés.

Aussi, les objectifs de cette thèse peuvent se découper selon deux axes principaux : le premier concerne la synthèse et la fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles dans l'objectif d'augmenter la diversité moléculaire et d'accéder à de nouvelles structures non planes. Le deuxième axe s'articule autour de la transposition de voies de synthèse développées précédemment en flux continu.

---

[35] Sakamoto, H.; Yokoyama, N.; Kohno, S.; Ohata, K. *Japan. J. Pharmacolo.* **1984**, *36*, 455 – 460.
[36] http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66854318 (15/05/2020).
[37] https://www.drugbank.ca/ (15/05/2020).

Objectif n°1 : synthèse et fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles fusionnés contenant un motif quinuclidine

Lors de nos recherches, nous avons identifié deux séries principales dont le cycle pyridine peut être remplacé par un motif quinuclidine et qui présentent un intérêt thérapeutique : les pyridopyrimidines et les azaindazoles (Schéma 1).

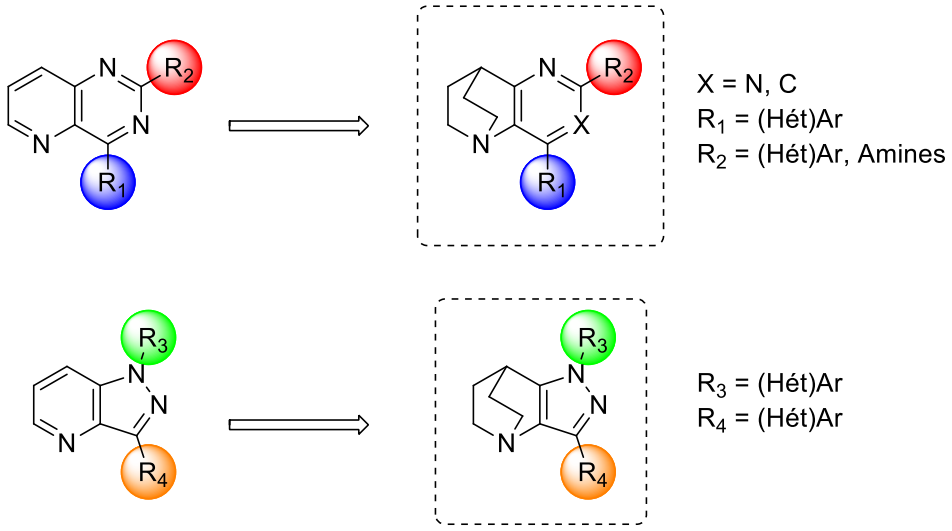


Schéma 1 : Vers de nouvelles structures fusionnées avec un motif quinuclidine

Différentes fonctionnalisations ont été envisagées pour former des liaisons C-C ou C-hétéroatome à partir de réactions classiques de chimie organique comme la S_NAr, les couplages pallado-catalysés et la C-O activation en utilisant des techniques modernes de synthèse comme l'activation sous irradiations micro-ondes.

Objectif n°2 : Transposition de méthodes de synthèse en flux continu

Depuis de nombreuses années, une nouvelle technique de synthèse se développe de plus en plus, tant en industrie que dans les laboratoires universitaires : la chimie en flux continu. Aussi, notre groupe s'intéresse fortement à cette nouvelle technologie en raison de ces nombreux avantages comme la mise en place de procédés plus efficaces, rapides, fiables, sécuritaires et respectueux de l'environnement. En partenariat avec l'entreprise PMC

ISOCHEM, nous avons déjà transposé certains procédés à une échelle industrielle comme une réaction de Sandmeyer avec formation du sel de diazonium *in situ*.[38]

Notre objectif est d'appliquer la chimie en flux continu aux dérivés de 1,4-éthano-1,5-naphthyridine synthétisés dans le deuxième chapitre de cette thèse pour lever les verrous que sont la limitation de la réactivité et les temps de réaction importants.

Dans un premier temps, le système commercial FlowSyn™ de l'entreprise anglaise Uniqsis (Figure 13) a été qualifié en partenariat avec le Dr. Aziza Chairat et le Dr. Stéphane Bostyn du laboratoire ICARE du CNRS d'Orléans, afin de faciliter la transposition de voie de synthèse du batch en flux continu.

Figure 13 : Appareil FlowSyn™ d'Uniqsis

Une fois la qualification effectuée, nous nous sommes intéressés à une réaction largement utilisée à l'heure actuelle en chimie organique, le couplage de Suzuki-Miyaura. Nous avons souhaité appliquer ce couplage en flux continu sur les dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine en évaluant deux méthodes : en milieu hétérogène avec une cartouche de palladium supporté et en milieu homogène (Schéma 2).

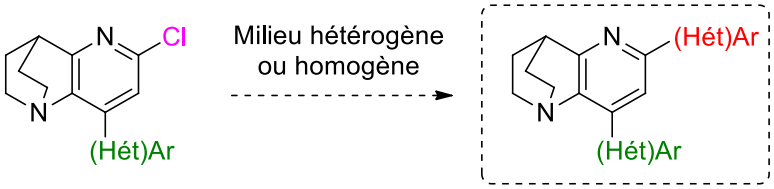


Schéma 2 : Objectif pour le couplage de Suzuki-Miyaura en flux continu

[38] D'Attoma, J. ; Camara, T. ; Brun, P.L. ; Robin, Y. ; Bostyn, S.; Buron, F.; Routier, S. *Org. Process. Res. Dev.* **2017**, *21*, 44 – 51.

Dans un second temps, nous avons évalué la transposition d'une étape d'aldolisation-crotonisation en nous aidant notamment de plans d'expérience mis au point grâce à un simplex et une modélisation de la réaction non présentée dans ce manuscrit. Cette réaction est d'autant plus intéressante qu'elle nous permet de produire les composés de départ, utiles à la synthèse de nos hétérocycles originaux (Schéma 3).

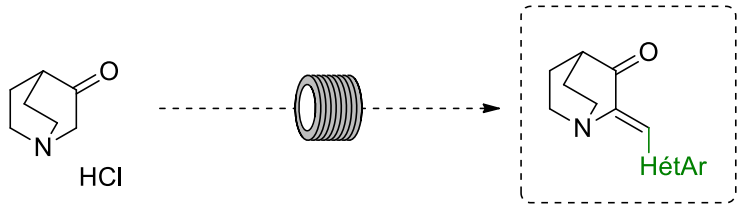
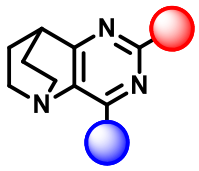


Schéma 3 : Objectif pour la synthèse des produits de départ en flux continu

Les travaux sur la chimie en flux continu seront développés plus en détail dans le troisième chapitre de cette thèse.

Chapitre 1 : Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine



1. Rappels bibliographiques sur les cycles 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine

A notre connaissance, il n'existe que peu de travaux décrits sur les hétérocycles fusionnés avec la quinuclidine et plus particulièrement, contenant le motif 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (Figure 14).

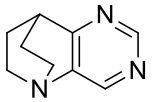


Figure 14 : Structure générale des cycles de type 5,8-éthanopyrido[3,2-d]pyrimidine

En effet, le premier dérivé de cette série a été décrit en 1967 par Remers et ses collaborateurs[39], qui ont synthétisé le composé **L3** comportant un motif NH_2 en position *C*-2 en écrivant et validant une voie d'accès en 2 étapes (Schéma 4). Dès lors, seules une à deux nouvelles structures ont été répertoriées par décennie.

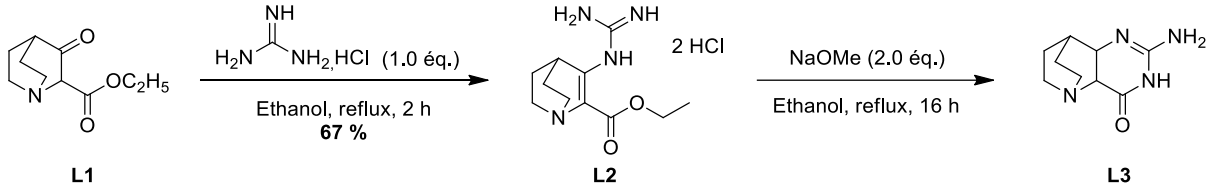


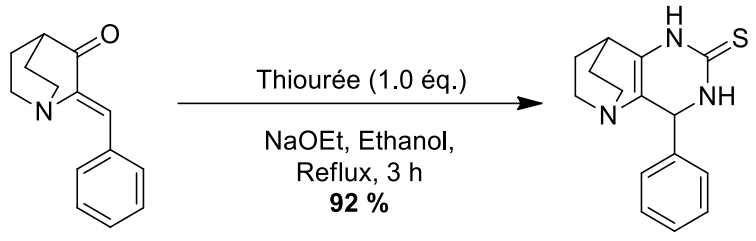
Schéma 4 : Première synthèse du scaffold 5,8-éthanopyrido[3,2-d]pyrimidine

Cette synthèse nécessite l'utilisation du 3-oxoquinuclidine-2-carboxylate d'éthyle **L1** qui réagit avec le chlorure de guanidinium pour former l'intermédiaire **L2** avec un rendement de 67 %**.** Le composé **L3** est ensuite obtenu par cyclisation en présence de deux équivalents de méthanolate de sodium. Si la méthode peut être considérée comme attractive, le rendement de cette étape n'est cependant pas précisé dans la publication.

A partir des années 1980, le groupe de Yakhontov a effectué de nombreux travaux sur la construction de structures fusionnées de type quinuclidine-pyrimidine. En 1982, ces auteurs ont mis en avant la synthèse de dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2-thione à

[39] Remers, W.A.; Gibs, G.J.; Weiss, M.J. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 344 – 348.

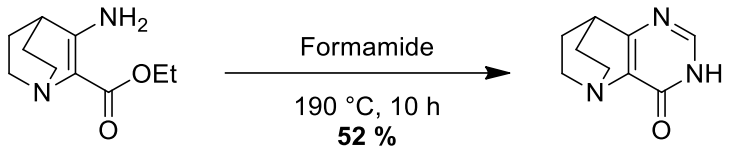
partir de 2-(hétéro)arylméthylène-3-oxoquinuclidines (Schéma 5).[40] Le composé **L5** est ainsi isolé avec un excellent rendement de 92 % à partir du composé **L4**.



L4 **L5**

Schéma 5 : Exemple de synthèse de dérivés de 5,8-éthanopyrido[3,2-d]pyrimidine-2-thione

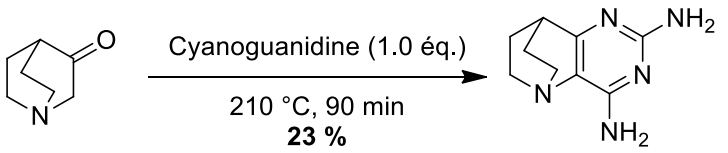
En 1983, le même groupe a également décrit la synthèse de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-one **L7** à partir du composé **L6** et de formamide libérant la position *C*-2 de tout groupement (Schéma 6).[41]



L6 **L7**

Schéma 6 : Synthèse de la 5,8-éthanopyrido(3,2-d]pyrimidin-4-one

Quelques années plus tard, en 1999, l'équipe de Rosowsky reporte la synthèse de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine (**L9**).[42] Elle est obtenue par condensation de la cyanoguanidine sur la 3-quinuclidinone à 210 °C pendant 1 h 30 (Schéma 7). Le produit attendu est alors isolé avec un faible rendement de 23 %.



L8 **L9**

Schéma 7 : Synthèse de la 5,8-éthanopyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine

---

[40] a) Gorbyleva, O.I.; Filipenko, T.Y.; Mikhlina, E.E.; Turchin, K.F.; Sheinker, Y.N.; Yakhontov, L.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, *18*, 601 – 605; b) Gorbyleva, O.I.; Filipenko, T.Y.; Mikhlina, E.E.; Turchin, K.F.; Sheinker, Y.N.; Yakhontov, L.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, *18*, 948 – 954.
[41] Vorob'eva, V.Y.; Mikhlina, E.E.; Turchin, K.F.; Yakhontov, L.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 782 – 785.
[42] Rosowsky, A.; Papoulis, A.T.; Queener, S.F. *J. Heterocyclic. Chem.* **1999**, *36*, 723 – 728.

L'objectif de leur étude était la synthèse en une seule étape de nouveaux inhibiteurs de la dihydrofolate réductase, une oxydoréductase impliquée dans la voie de métabolisation pour la synthèse de purines. Cependant, les faibles rendements, combinés à des températures élevées constituent les principaux inconvénients de cette voie de synthèse pour une extrapolation en chimie médicinale.

Plus récemment en 2006, l'équipe de Hamama réalise à nouveau la synthèse du composé **L5** en présence de méthanolate de sodium dans le méthanol.[43] Le milieu réactionnel est alors chauffé au reflux pendant 2 h et le composé attendu est isolé avec un rendement de 77 % (Schéma 8).

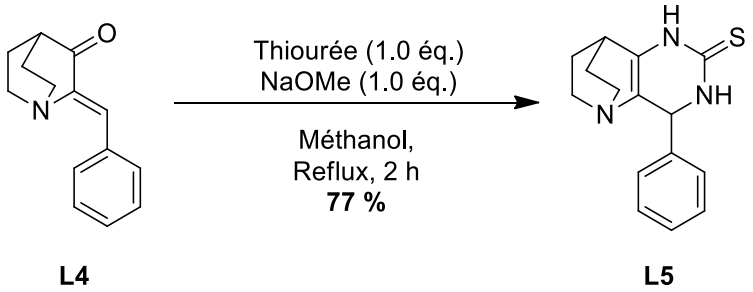


Schéma 8 : Synthèse du composé Lxx décrite par l'équipe de Hamama

L'année dernière, en 2019, soit pendant cette thèse, l'équipe de Darwish a breveté une large série de molécules de type 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine comme inhibiteurs potentiels de récepteurs tyrosine kinase (Tyro 3, Axl, Mer) dont la surexpression a été observée dans de nombreux cancers.[44] Elle a mis en place une synthèse en cinq étapes de la plateforme **L13** qui sera ensuite fonctionnalisée avec des amines par couplage peptidique (Schéma 9).

[43] Hamama, W.S.; Abd El-Magid, O.M.; Zoorob, H.H. *Z. Naturforsch.* **2006**, *61*, 93 – 100.
[44] Darwish, I.; Yu, J.; Kolluri, R.; Holland, S. WO2019231942, **2019**, 142 p.

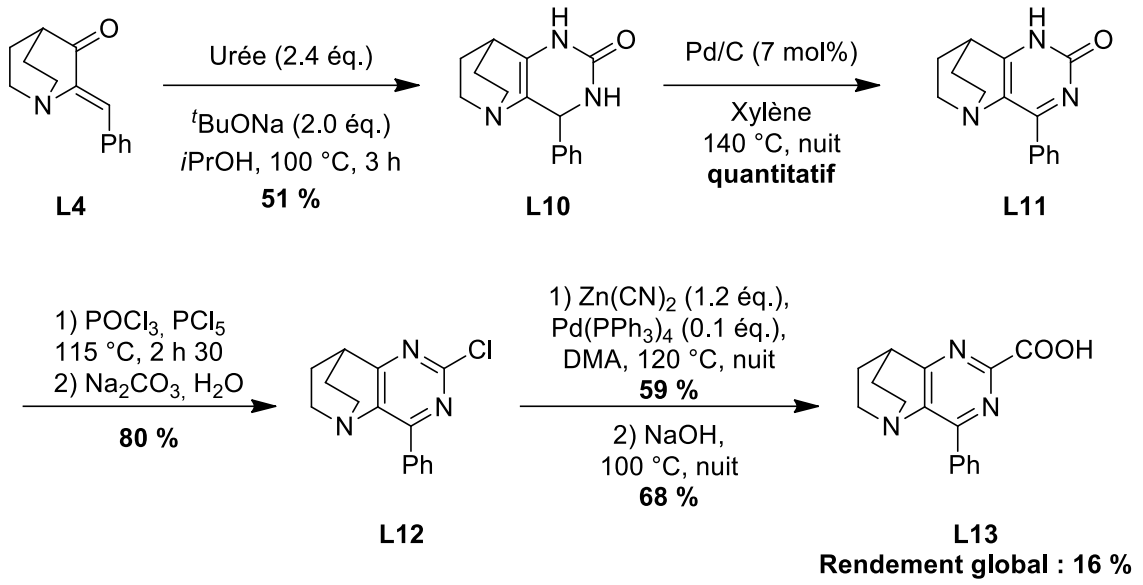


Schéma 9 : Synthèse décrite par l'équipe de Darwish

La première étape de cette séquence consiste en la condensation de l'urée sur la 2-benzylidènequinuclidin-3-one en présence de deux équivalents de *t*-BuONa dans l'isopropanol. Le composé **L10** est isolé avec un rendement correct de 51 %. L'oxydation de ce composé aboutit à la formation du produit **L11** avec un rendement quantitatif. L'intermédiaire **L12** est ensuite obtenu par chloration avec du PCl_5 dans le $POCl_3$ suivi d'un traitement avec une solution aqueuse de carbonate de sodium. Deux étapes complémentaires sont nécessaires à l'obtention du composé **L13**, et le rendement global de cette synthèse en cinq étapes est de 16 %.

Il n'existe donc actuellement que peu de littérature reportant non seulement des voies d'accès diverses, mais aussi la fonctionnalisation de ces composés. Il y a donc un intérêt majeur à développer de nouvelles méthodologies de synthèse et à étudier la réactivité de ces composés.

2. Objectifs de synthèse

Le premier objectif de ce chapitre est la synthèse de nouvelles plateformes originales et facilement fonctionnalisables contenant le motif 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine. Pour cela, deux voies d'accès vont être étudiées.

La première voie de synthèse étudiée permet la formation d'une plateforme fonctionnalisable en position *C*-2 et *C*-4. La structure visée est celle de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-dione obtenu par cyclisation à partir du 3-oxoquinuclidine-2-carboxylate d'éthyle **L1**. Cette méthode est particulièrement intéressante car, à notre connaissance, aucune publication n'a décrit la formation d'une telle plateforme.

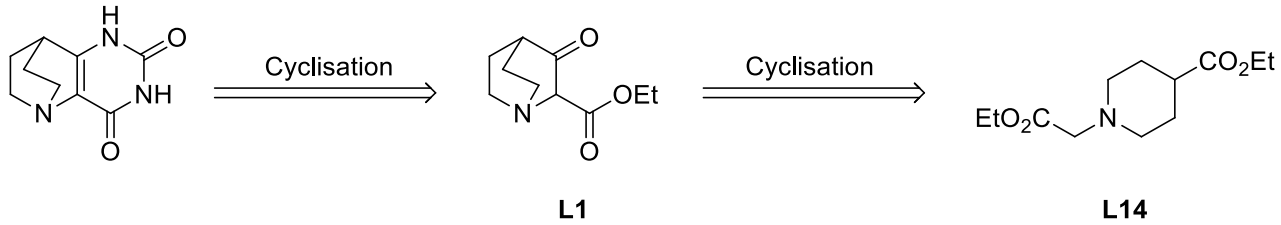


Schéma 10 : Etude rétrosynthétique de la plateforme 5,8-éthanopyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione

Une seconde voie de synthèse permet la formation d'une plateforme fonctionnalisable uniquement en position *C*-2, la position *C*-4 étant précocement bloquée par un groupement (hétéro)aromatique. Cette voie est cependant partiellement décrite.

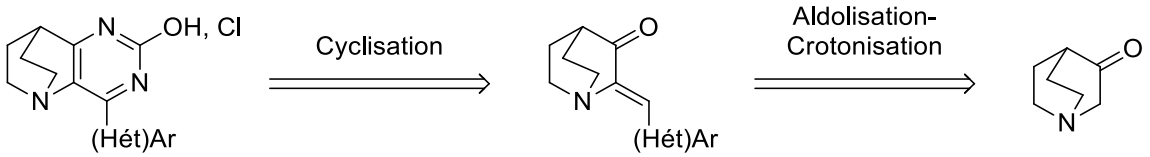


Schéma 11 : Etude rétrosynthétique de la synthèse de dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-d]pyrimidine en bloquant la position C-4

Dans un second temps, l'objectif est d'étudier la réactivité de ces plateformes. Nos recherches vont se concentrer sur la création de liaisons C-C ou C-hétéroatomes *via* plusieurs méthodologies telles que les réactions d'alkylation, la S_NAr ou les couplages pallado-catalysés, en utilisant des techniques de synthèse modernes.

3. Synthèse des produits de départ

3.1 Synthèse du 3-oxoquinuclidine-2-carboxylate d'éthyle

Suite à notre étude bibliographique, nous avons pu constater que la synthèse d'hétérocycles à partir du composé **L1** (Schéma 12) nous permettrait d'étendre le panel de molécules déjà décrites et d'accéder à des plateformes modulables et fonctionnalisables. La synthèse du 3-oxoquinuclidine-2-carboxylate d'éthyle est relatée dans peu de publications accessibles. En effet, c'est un intermédiaire de la synthèse du chlorhydrate de 3-quinuclidinone et il est, de ce fait, rarement isolé.

Une recherche bibliographique plus approfondie a néanmoins permis de remonter aux travaux de Braschler, publiés en 1963.[45] Ils décrivent la synthèse du 3-oxoquinuclidine-2-carboxylate d'éthyle à partir du 1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)pipéridinecarboxylate d'éthyle **L14** (Schéma 12).

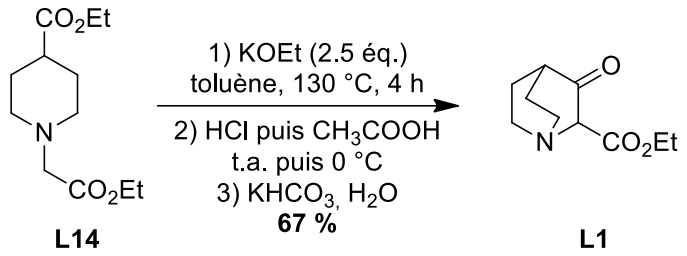


Schéma 12 : Synthèse décrite par le groupe de Braschler

Dans un premier temps, nous avons donc synthétisé le produit de départ à partir de la méthode décrite par Clemo et Metcalfe.[46] Il est issu de la condensation entre le 4-pipéridinecarboxylate d'éthyle et le chloroacétate d'éthyle en milieu basique (Schéma 13). Nous avons ainsi obtenu le composé **1** avec un excellent de rendement de 83 %.

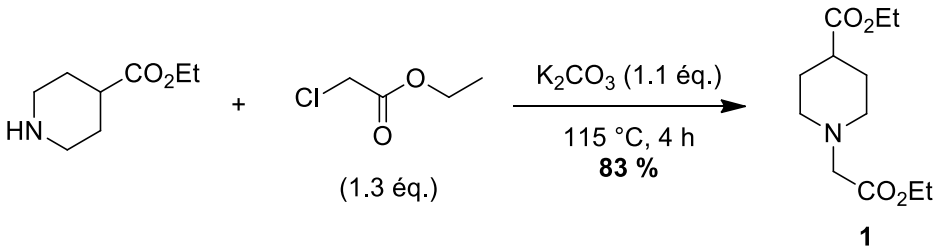
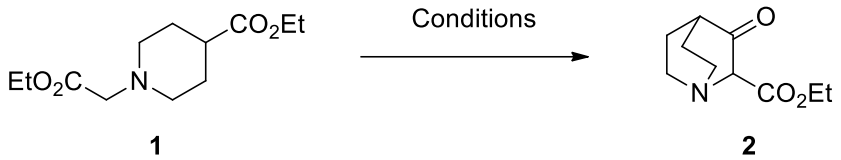


Schéma 13 : Synthèse du composé 1 d'après la méthode de Clemo et Metcalfe

[45] Braschler, V.; Grob, C.A.; Kaiser, A. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2648 – 2658.
[46] Clemo, G.R.; Metcalfe, T.P. *J. Chem. Soc.* **1937**, 1989 – 1990.

Nous avons ensuite testé les conditions de cyclisation décrites dans le schéma 12 par l'équipe de Braschler. Malheureusement, nous n'avons pas obtenu le composé attendu, uniquement de la dégradation (entrée 1). D'autres conditions ont également été testées (Tableau 1). Nous avons opté tout d'abord pour l'emploi d'une base plus forte, le *tert*-butylate de potassium. Comme précédemment, le produit attendu n'a pas été détecté et nous avons observé de la dégradation (entrée 2).

Tableau 1 : Conditions testées pour la cyclisation du composé 2



Entrée	Conditions	Rendement
1	1) Na (3.0 éq.), EtOH, Toluène, 130 °C, 4 h 2) HCl, AcOH, t.a. puis 0 °C, jusqu'à pH = 4 3) $KHCO_3$ (aq), jusqu'à pH = 9 – 10	**Produit non détecté, dégradation**
2	1) *t*-BuOK (2.0 éq.), Toluène, reflux, 4 h 2) HCl, CH_3COOH, t.a. puis 0°C, jusqu'à pH = 4 3) $NaHCO_3$, jusqu'à pH = 9 – 10	**Produit non détecté, dégradation**
3	1) *t*-BuOK (2.0 éq.), Toluène, reflux, 4 h 2) HCl 12 M, 0 °C, jusqu'à pH = 7	**4 produits obtenus, non isolés**

Lors du troisième essai, 4 produits ont été obtenus mais n'ont pas pu être ni isolés ni caractérisés (entrée 3). Une analyse par HRMS nous a cependant permis de proposer des structures pour les produits formés. Elles sont répertoriées dans la figure 15 ci-dessous, à savoir le produit attendu, le produit issu de l'hydrolyse du composé **2** et des produits de transestérification.

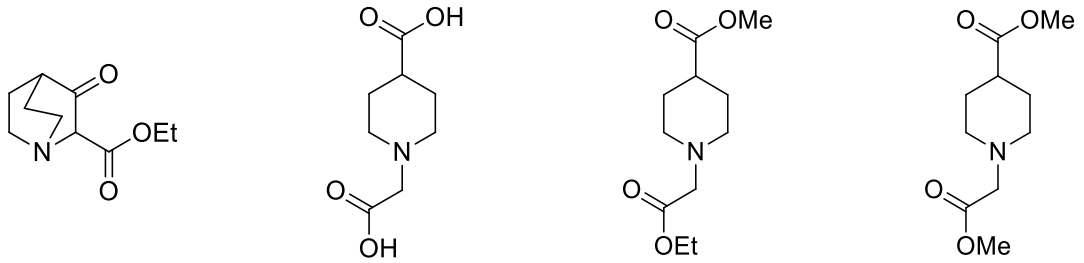


Figure 15 : Proposition de structure pour les 4 produits obtenus

En conclusion et malgré nos efforts, nous n'avons pas été en mesure d'isoler le produit attendu. Nous avons donc décidé d'étudier la seconde stratégie qui implique de bloquer précocement la position *C*-4.

3.2 Synthèse de dérivés du 2-benzylidènequinuclidin-3-one par aldolisation-crotonisation en milieu basique

Pour cette seconde stratégie, nous nous sommes basés sur des travaux réalisés antérieurement au laboratoire.[47] Au cours de cette synthèse, le chlorhydrate de 3-quinuclidinone réagit avec la pyridin-3-carboxaldéhyde en présence de NaOH dans le méthanol pour former le composé **3** avec un bon rendement de 79 % (Schéma 14).

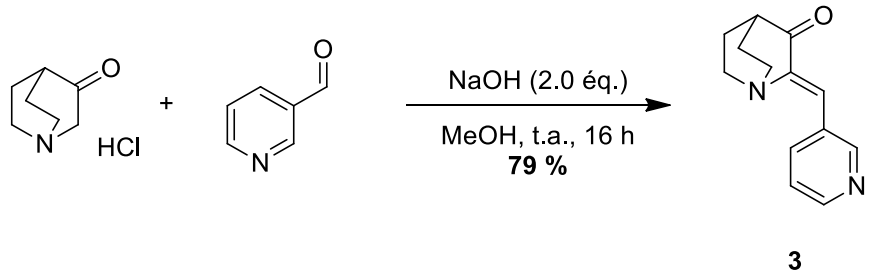


Schéma 14 : Conditions utilisées pour la synthèse de la 2-(pyridin-3-ylméthylène)quinuclidin-3-one

Des méthodes similaires dédiées à la synthèse de ces composés ont largement été reportées dans la littérature. Elles font apparaître une modularité de divers paramètres[48] :

- Utilisation d'une base alternative telle que KOH.
- Utilisation d'un solvant alternatif tel que l'éthanol.
- Utilisation du chauffage au reflux, afin de diminuer le temps de réaction.

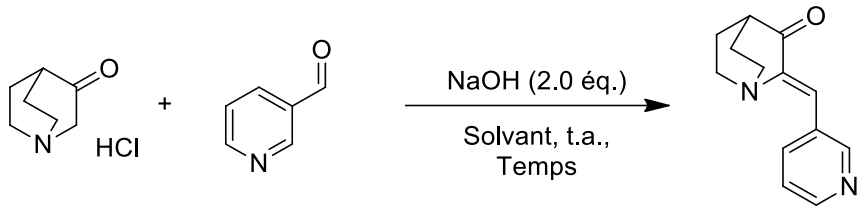
Forts de ces données, nous avons donc décidé d'adapter les conditions décrites dans notre schéma précédent (Schéma 14) afin d'obtenir un système homogène et ainsi faciliter la récupération du produit attendu, par précipitation.

---

[47] Routier, S.; Suzenet, F.; Pin, F.; Chalon, S.; Vercouillie, J.; Guilloteau, D. WO2012143526, **2012**, 123 p.
[48] a) Oosumi, K.; Yamamoto, M.; Aoki, T.; Udagowa, S.; Hayashi, K. WO 2014051055, **2014**, 149 p.; b) Boudhar, A.; Ng, X.W.; Loh, C.Y.; Chia, W.N.; Tan, Z.M.; Nosten, F.; Dymock, B.W.; Tan, K.S.W. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *119*, 231 – 249; c) Soni, J. Y.; Tamboli, R.S.; Giridhar, R.; Yadav, M.R.; Thakore, S. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, *54*, 1279 – 1286.

Un premier essai, réalisé dans les conditions précédentes en laissant sous agitation à température ambiante pendant 5 h 30, nous a permis d'isoler le composé **3** avec un rendement de 59 % (Tableau 2, entrée 1). Cependant, nous avons observé l'apparition d'une suspension qui serait susceptible de freiner la conversion.

Tableau 2 : Mise au point des conditions expérimentales



3

Entrée	Solvant	Co-solvant	Proportions	Temps	Rendement
1	MeOH	-	-	5 h 30	**59 %**
2	MeOH	H_2O	3 – 1	15 h	**93 %**

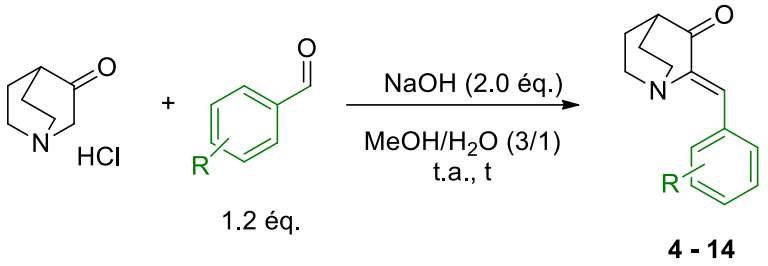
En ajoutant de l'eau comme co-solvant pour faciliter la solubilisation, notamment du produit de départ, disponible sous forme de chlorhydrate (entrée 2), nous avons obtenu le produit **3** avec un excellent rendement de 93 % après 15 h de réaction. En effet, après 5 h 30, la conversion n'était pas totale.

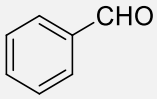
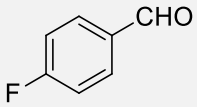
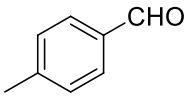
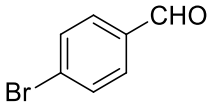
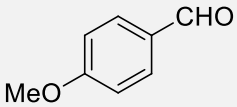
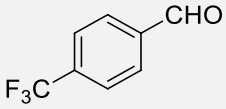
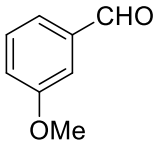
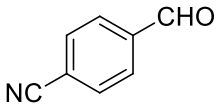
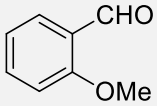
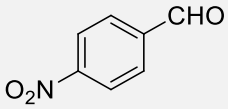
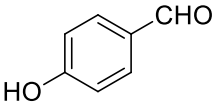
Ces conditions optimisées ont ensuite été appliquées à l'emploi de divers aldéhydes aromatiques (Tableau 3) et elles nous ont permis de synthétiser 10 composés. En faisant varier la nature des substituants sur l'aldéhyde aromatique, nous avons constaté que l'incorporation d'un groupement fortement donneur d'électron sur la position *méta* semble favoriser la conversion et l'augmentation de rendement (entrée 4) puisque le composé **7** est isolé avec un rendement de 82 %. Le déplacement de ce groupement en position *ortho* (composé **8**) ou *para* (**6**) influençant directement l'enrichissement du carbonyle siège de l'aldolisation, entraîne une décroissance des rendements à 65 et 60 % respectivement.

Comme attendu, l'effet est exacerbé par la présence d'un groupement hydroxy, déprotoné dans les conditions employées puisque nous n'avons pas obtenu le composé **9** attendu (entrée 6). Par ailleurs, l'emploi d'un groupement méthyle, à effet inductif donneur (entrée 2) diminue

l'impact néfaste observé précédemment mais nous notons tout de même une faible baisse de rendement qui reste significative.

Tableau 3 : Application des conditions à d'autres aldéhydes aromatiques



Entrée	Ar-CHO	t		Rdt	Entrée	Ar-CHO	t		Rdt
1		16 h	**4**	**72 %**	7		16 h	**10**	**75 %**
2		16 h	**5**	**54 %**	8		16 h	**11**	**93 %**
3		16 h	**6**	**60 %**	9		1 h	**12**	**75 %**
4		16 h	**7**	**82 %**	10		15 min	**13**	**51 %**
5		16 h	**8**	**65 %**	11		16 h	**14**	**93 %**
6		16 h	**9**	**ND[a]**					

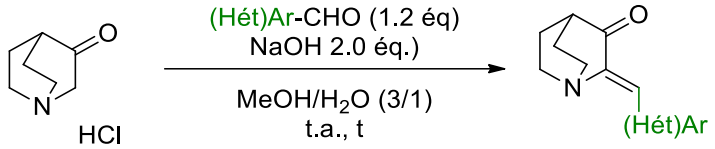
a- Non détecté

Enfin, l'introduction de groupements aryles possédant un groupement électroattracteur en position *para* (entrées 7 à 11), augmente la réactivité des aldéhydes, ce qui était prévisible. En effet, à temps de réaction comparables, plus les groupements sont électroattracteurs, plus les rendements sont élevés. Avec l'ajout d'atome de fluor, ou de brome mais aussi du

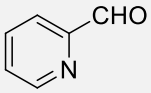
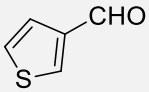
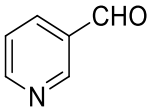
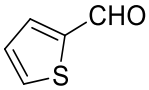
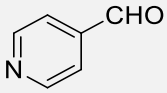
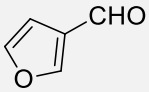
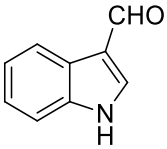
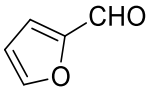
groupement nitro (entrées 7, 8 et 11), les composés attendus ont été isolés avec des rendements de 75 et 93 %. Cet accroissement de la réactivité peut s'accompagner d'une diminution du temps de réaction puisqu'en présence d'un groupement CF_3 ou cyano, les réactions sont achevées en 1 h et 15 minutes respectivement (entrées 9 et 10). Si le rendement en produit **12** reste convenable (75 %), il n'a pas été possible d'augmenter celui de **13** qui reste modéré, toute augmentation du temps de réaction ayant favorisé la dégradation du milieu réactionnel.

Nous avons ensuite décidé d'appliquer ces conditions à des aldéhydes hétéroaromatiques (Tableau 4).

Tableau 4 : Application des conditions à des aldéhydes hétéroaromatiques



3, 15 - 21

Entrée	(Hét)Ar-CHO	t		Rdt	Entrée	(Hét)Ar-CHO	t		Rdt
1		15 h	**15**	**86 %**	5		17 h	**18**	**89 %**
2		15 h	**3**	**93 %**	6		17 h	**19**	**81 %**
3		15 h	**16**	**89 %**	7		17 h	**20**	**48 %**
4		16 h	**17**	**ND[a]**	8		41 h	**21**	**92 %**

a – Non détecté

Cette dernière partie nous a permis de montrer que le caractère π-déficient de la pyridine favorisait la réaction d'aldolisation-crotonisation (entrées 1 à 3). En effet, les composés **15**, **3** et **16** ont été isolés avec des rendements de 86, 93 et 89 %, respectivement. Comparativement, le 2-thiophènecarboxaldéhyde (entrées 5 et 6) réagit légèrement mieux

que son isomère porteur de l'aldéhyde en *C*-3, puisque le composé **18** est obtenu avec un rendement de 89 %, contre 81 % pour le composé **19**.

Pour les dérivés du furaldéhyde (entrées 7 et 8), l'isomérie de position entraine cette fois une importante différence de réactivité. En effet, après 17 h de réaction, le composé **20** est obtenu avec un rendement de 48 % tandis que le produit **21** est isolé avec un rendement de 92 % après 41 h de réaction.

Une partie de ces composés sera utilisée pour synthétiser les hétérocycles originaux de type 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine. Cette partie fera également l'objet d'une transposition de la méthode en flux continu dans le chapitre 3.

PARTIE A : Synthèse d'hétérocycles originaux de type 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine et étude de la fonctionnalisation par alkylation

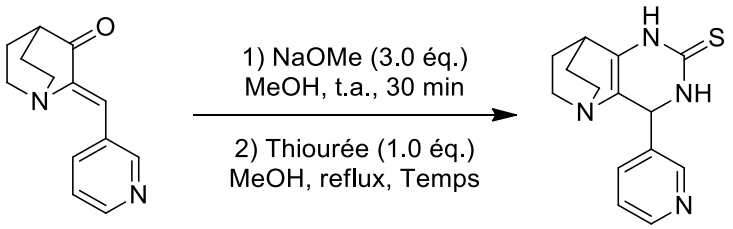
Dans cette partie, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse de dérivés du 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2-thiol. La réactivité de ces composés originaux vis-à-vis de la *S*-alkylation a ensuite été étudiée.

Dans un second temps, nous avons synthétisé des dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-one. Une étude de la réactivité de ces composés vis-à-vis de la *O*- et *N*-alkylation a ensuite été réalisée.

1. Synthèse des dérivés du 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2-thiol

Afin de synthétiser les hétérocycles souhaités, nous nous sommes intéressés aux conditions décrites par le groupe de Hamama.[43] Appliquées au composé **3** (Tableau 5, entrée 1), elles nous ont permis d'obtenir le produit **22** avec un rendement correct de 38 %.

Tableau 5 : Optimisation des conditions de cyclisation



3 **22**

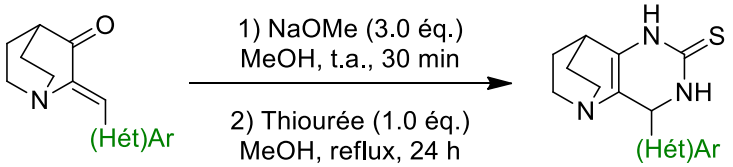
Entrée	Temps	Rendement
1	16 h	38 %
2	24 h	59 %
3	36 h	61 %

Afin d'augmenter ce rendement, nous avons allongé le temps de réaction (entrées 2 et 3). Après 24 h au reflux, le composé **22** est isolé avec un rendement de 59 %. En augmentant à

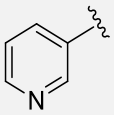
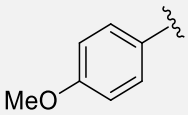
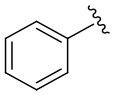
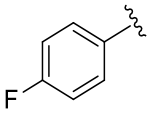
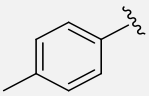
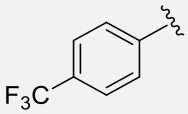
36 h, le gain de rendement étant léger, cela nous a conduit à conserver 24 h comme temps de réaction pour la suite de notre étude (entrée 2).

Ainsi, les conditions mises au point précédemment nous ont permis de synthétiser d'autres tricycles quinuclidiniques en modulant la nature du groupement en position *C*-4 (Tableau 6). La 2-benzylidènequinuclidin-3-one donne accès au produit **23** avec un très bon rendement de 80 %.

Tableau 6 : Optimisation de la réaction de cyclisation avec la thiourée



22 - 27

Entrée	(Hét)Ar		Rendement	Entrée	(Hét)Ar		Rendement
1		**22**	**59 %**	4		**25**	**61 %**
2		**23**	**80 %**	5		**26**	**Traces**
3		**24**	**ND[a]**	6		**27**	**13 %**

a – Non détecté

La présence d'un groupement électrodonneur ou attracteur sur le phényle pendulaire semble diminuer l'efficacité de la cyclisation. Si la fraction anisole permet le maintien du rendement à 61 %, il n'en est malheureusement pas de même lorsqu'elle est remplacée par un méthyle ou un fluor, essais pour lesquels les produits attendus sont presque absents du milieu. Seul l'essai avec le CF_3 a fourni le produit attendu avec un rendement très faible (13 %, entrée 6).

Même si des limites apparaissent sur les deux premières étapes, la réactivité des composés **22** et **23** a tout de même été étudiée.

2. Etude de la réactivité des dérivés du 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2-thiol vis-à-vis de la *S*-alkylation

L'objectif de cette partie est de réaliser une alkylation sélective et contrôlée sur le soufre. Pour cela, nous nous sommes intéressés aux travaux de l'équipe du Pr. L.A. Agrofoglio qui a développé l'alkylation de composés présentant également un cycle 3,4-dihydropyrimidine-2-thione (Schéma 15).[49]

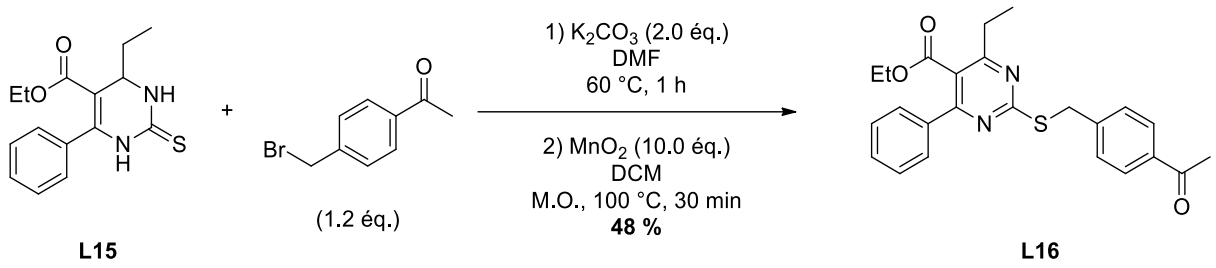


Schéma 15 : Alkylation de 3,4-dihydropyrimidine-2-thione décrite par l'équipe du Pr. L.A. Agrofoglio

Cette méthode se déroule en deux étapes avec en premier temps l'alkylation du composé **L15** dans le DMF en présence de K_2CO_3, suivie de l'oxydation du composé intermédiaire. Le produit **L16** est ainsi obtenu avec un rendement de 48 % sur deux étapes.

A partir des conditions décrites, nous avons réalisé l'alkylation suivie de l'étape d'oxydation sur **22** (Schéma 16). Le produit **28** est obtenu avec un rendement satisfaisant de 53 %.

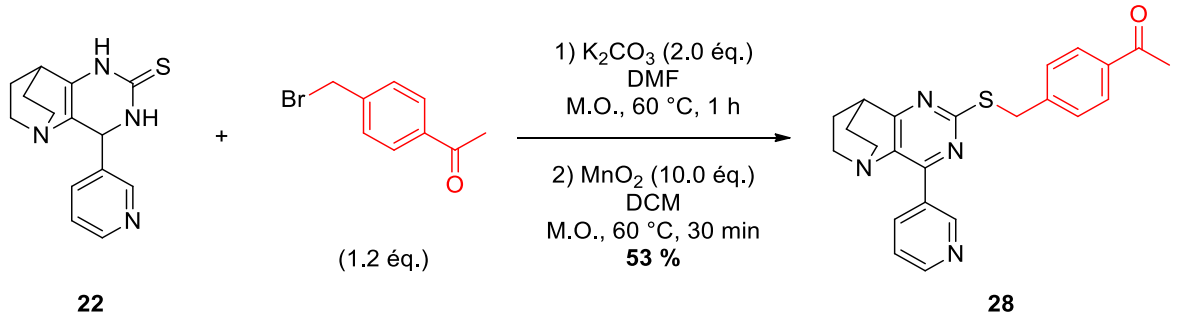
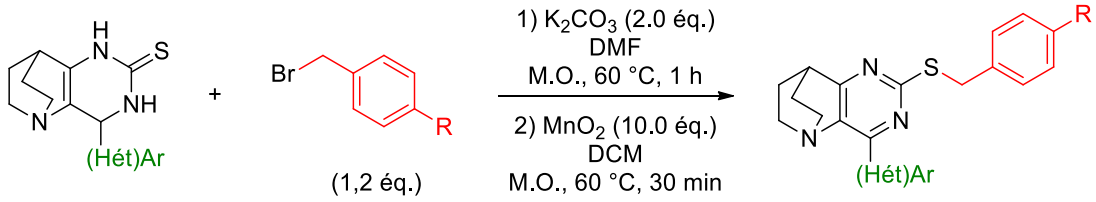


Schéma 16 : Synthèse du composé 28 avec les conditions de l'équipe du Pr. L.A. Agrofoglio

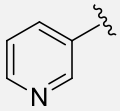
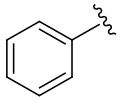
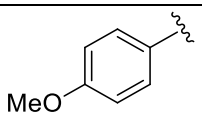
[49] Sari, O.; Roy, V.; Métifiot, M.; Marchand, C.; Pommier, Y.; Bourg, S.; Bonnet, P.; Schinazi, R.F.; Agrofoglio, L.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *104*, 127 – 138.

Même si le rendement reste modéré pour 2 étapes, nous avons appliqué ces conditions à d'autres composés synthétisés précédemment tout en faisant varier la nature du bromure de benzyle employé (Tableau 7).

Tableau 7 : Exemplification de l'alkylation à partir de dérivés du benzyle



28 - 37

Entrée	(Hét)Ar	R		Rendement
1		H	**28**	**22 %**
2			**29**	**53 %**
3			**30**	**47 %**
4			**31**	**35 %**
5			**32**	**52 %**
6		H	**33**	**15 %**
7			**34**	**29 %**
8			**35**	**12 %**
9			**36**	**45 %**
10			**37**	**34 %**

Cette voie de synthèse nous a permis de synthétiser 10 composés originaux avec des rendements compris entre 12 et 53 %. Si la fraction (Hét)Ar semble jouer un rôle puisque les rendements sont globalement plus satisfaisant avec une pyridine qu'un aryle, la nature du bromure de benzyle employé entraine une forte variabilité. Equipés de résidus OMe et $COCH_3$, ces halogénures d'alkyles donnent les meilleurs rendements tandis que leurs homologues

porteurs de CF_3 et NO_2 semblent plus problématiques surtout lorsque la pyridine est remplacée par un phényle sur le second partenaire.

Cette méthode apparait comme étant adaptée pour l'introduction de groupements dérivés du benzyle. Cependant, des essais avec d'autres alkyles (méthyle, éthyle, isopropyle, etc…) se sont avérés infructueux. Il en est de même en tentant d'inverser le sens des réactions à savoir aromatiser puis alkyler (Schéma 17).

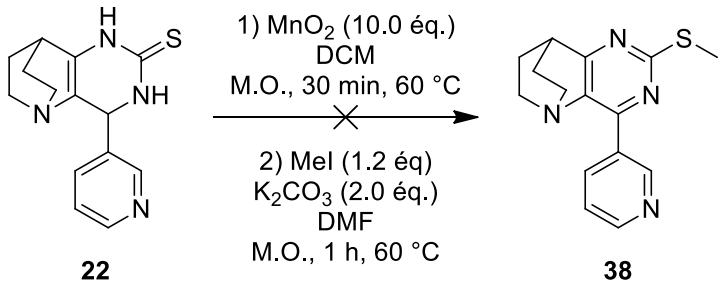


Schéma 17 : Essais d'alkylation en réalisant l'aromatisation en premier

Incriminant l'atome de soufre comme perturbateur de la réaction d'oxydation, nous avons décidé de le remplacer par un atome d'oxygène. Après la synthèse de dérivés du 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-one, nous étudierons donc la réactivité des adduits correspondants vis-à-vis des *O*- et *N*-alkylations.

3. Synthèse de dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-one

Suite aux différents revers constatés avec notre première série d'hétérocycles soufrés, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés oxygénés du type 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-one. Pour atteindre cet objectif, nous envisageons de faire réagir l'urée sur les dérivés de la 2-benzylidènequinuclidin-3-one, puis de réaliser une oxydation pour accéder à une plateforme facilement fonctionnalisable (Schéma 18).

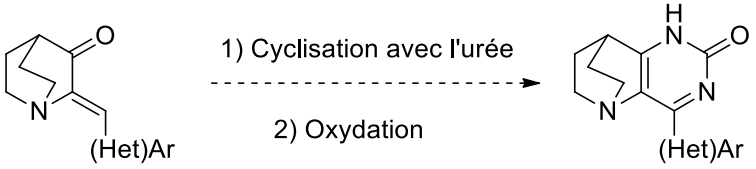


Schéma 18 : Voie de synthèse de la plateforme envisagée

3.1 Synthèse de nouveaux hétérocycles issus de la cyclisation avec l'urée

Au laboratoire, dans sa thèse, le Dr. G. Lavecchia a mis en avant la synthèse de la 2,4-dihydroxy-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine à partir de l'acide 2-aminonicotinique (Schéma 19).[50]

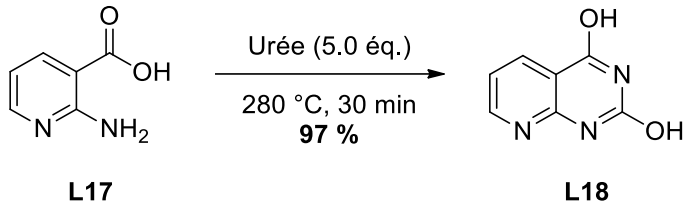
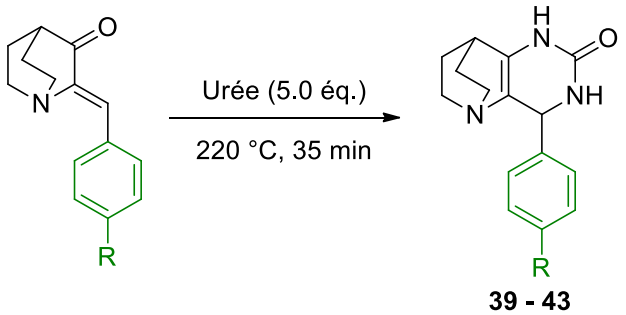


Schéma 19 : Synthèse de la 2,4-dihydroxy-pyrido[2,3-d]pyrimidine

Ces conditions de cyclisation à l'urée ont été appliquées à la 2-benzylidènequinuclidin-3-one **4** pour fournir le produit **39** isolé avec un rendement de 59 % (Tableau 8, entrée 1). Fort de ce résultat, nous avons appliqué cette méthode à la petite librairie de 2-benzylidènequinuclidin-3-one obtenue précédemment. Les résultats sont regroupés dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Généralisation de la cyclisation à l'urée



Entrée	R		Rdt
1	H	**39**	**59 %**
2	F	**40**	**53 %**
3	NO_2	**41**	**Dégradation**
4	Me	**42**	**40 %**
5	OMe	**43**	**Dégradation**

[50] a) Lavecchia, G. Thèse soutenue à l'Université d'Orléans, **2005;** b) Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5851 – 5855.

Seuls trois nouveaux dérivés ont ainsi pu être isolés et caractérisés. Deux échecs sont observés lorsqu'un méthoxy et un nitro sont présents sur le phényle pendulaire sans qu'un seul lien sur le caractère électronique ne puisse être établi. Dans chaque essai, le produit de départ n'est plus présent.

L'instabilité de l'énamine dans le produit de départ pourrait expliquer le résultat. C'est pourquoi nous avons envisagé la protection des composés de départ avec un BH_3 (Schéma 20).[51] Malheureusement, la protection de la quinuclidine n'a pas fonctionné et nous avons obtenu le produit de réduction de la cétone avec un rendement de 27 %, preuve que l'azote est peu réactif et que la dégradation observée ne peut être maîtrisée correctement une nouvelle fois.

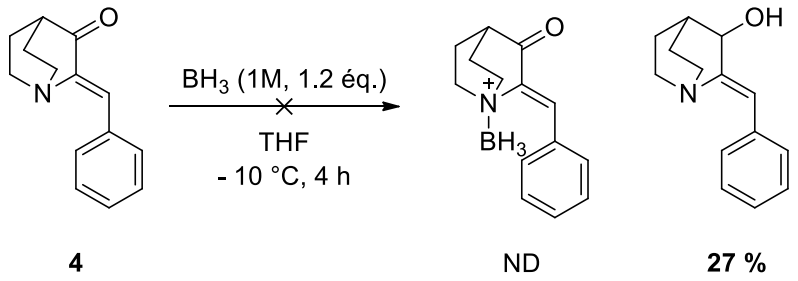


Schéma 20 : Tentative de protection de la quinuclidine avec le borane

Pour la suite de notre étude, nous nous sommes focalisés sur la réactivité des composés **39**, **40**, et **42**, précédemment décrits, afin de synthétiser une nouvelle plateforme fonctionnalisable.

3.2 Oxydation des hétérocycles oxygénés synthétisés

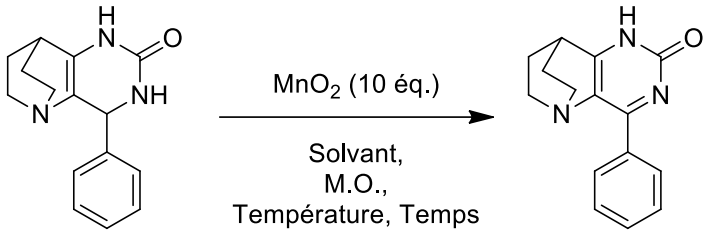
Dans cette partie, nous avons choisi d'oxyder les hétérocycles synthétisés et ce immédiatement après l'annélation. Pour cela, un premier essai d'oxydation du composé **39** a été réalisé en présence de 10 équivalents de MnO_2 dans le DCM (Tableau 9, entrée 1). Cependant, le produit **44** étant isolé avec un faible rendement de 5 %, nous avons décidé d'optimiser cette réaction (Tableau 9).

L'utilisation d'un solvant plus adéquat comme l'acétone nous a permis d'obtenir le composé attendu avec un bon rendement de 41 % (entrée 2). L'accroissement de la

[51] Zak, A. Thèse soutenue à l'Université d'Orléans, **2019**.

température jusqu'à 150 °C entraine cependant une baisse de rendement ainsi que la dégradation du produit (entrée 3). Enfin, l'augmentation du temps de réaction a un impact positif sur le rendement de la réaction (entrées 4 à 6). Le meilleur rendement de 94 % est ainsi obtenu pour un temps de réaction de 2 h.

Tableau 9 : Optimisation de la réaction d'oxydation du composé 44



39 **44**

Entrée	Solvant	Temps	Température	Rendement
1	DCM	30 min	100 °C	**5 %**
2	Acétone	30 min	100 °C	**41 %**
3	Acétone	30 min	150 °C	**16 %**
4	Acétone	1 h	100 °C	**58 %**
5	Acétone	1 h 30	100 °C	**71 %**
6	Acétone	2 h	100 °C	**94 %**

Ces conditions sont ensuite appliquées aux composés **40** et **42** et leurs adduits aromatisés ont été obtenus avec des rendements respectifs de 79 et 69 % (Schéma 21). Dans le cas du composé portant un atome de fluor, la décroissance en rendement peut s'expliquer par la faible solubilité du composé obtenu ce qui a entrainé des pertes lors de l'étape de filtration du milieu réactionnel sur célite.

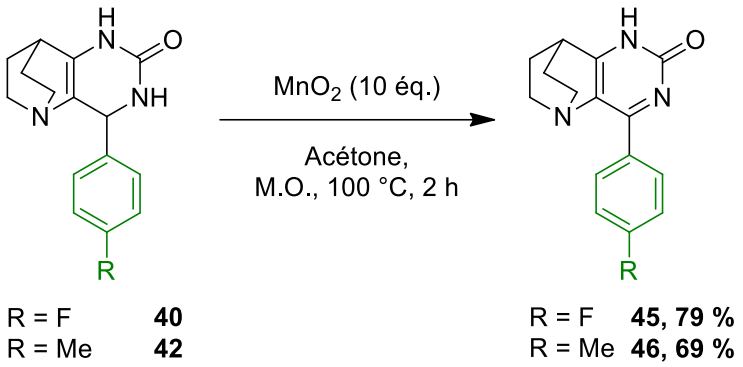


Schéma 21 : Application des conditions d'optimisation aux dérivés du phényle

Disposant de 3 composés modèles, leur réactivité va donc être étudiée en commençant par des *O*- et *N*-alkylations.

4. Réactivité des dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-d]pyrimidin-2-one vis-à-vis des *O*- et *N*-alkylations

Notre première étude s'est portée sur la réactivité de ces composés vis-à-vis des *O*-alkylations. Le premier essai a ainsi été tenté à partir de conditions utilisées au sein de notre laboratoire (Schéma 22). Le produit **47** est obtenu avec un faible rendement de 19 %.

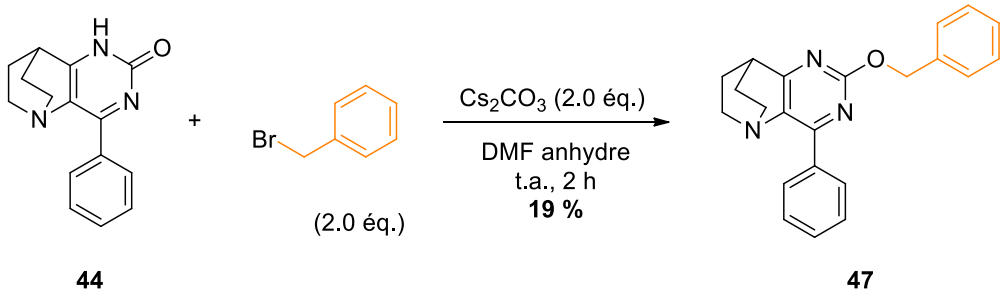


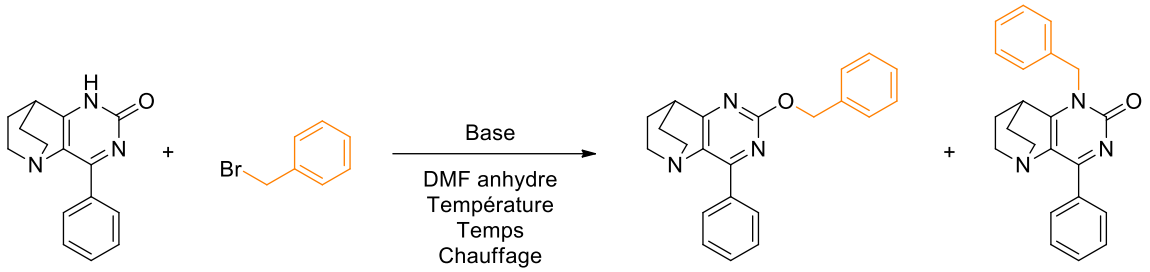
Schéma 22 : Essai préliminaire d'O-alkylation

Suite à ce résultat peu satisfaisant, nous avons essayé les conditions d'alkylations utilisées en série soufrée à savoir l'emploi de carbonate de potassium (Tableau 10, entrée 1). Grâce à cette méthode, le produit de départ est converti totalement et fournit les 2 régioisomères avec un rendement global de 61 %. Le produit majoritaire **48** est issu de la *N*-alkylation et a été isolé avec un rendement de 35 %.

L'utilisation de carbonate de césium nous a permis d'obtenir de meilleurs rendements pour les deux composés d'alkylation avec 29 % et 37 % de rendement, respectivement (entrée 2).

En réalisant cette réaction à température ambiante pendant 24 h, nous avons été en mesure d'isoler les produits **47** et **48** avec des rendements de 31 et 45 %, soit un rendement global de 76 %.

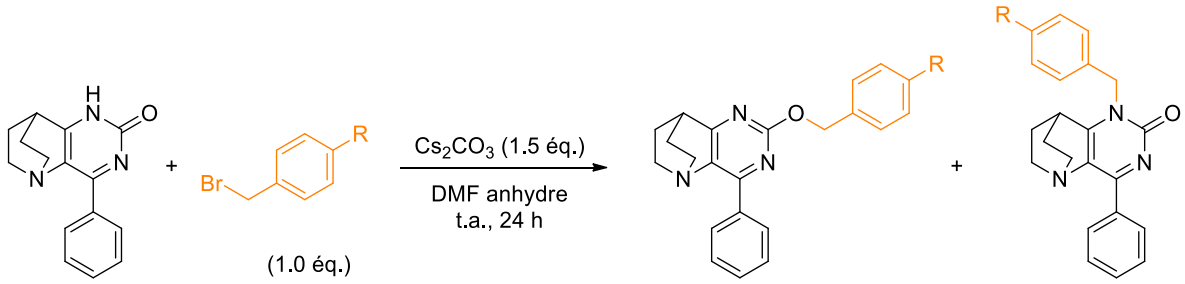
Tableau 10 : Optimisation des conditions d'O- et N-alkylations



44 **47** **48**

Entrée	Base	Température	Temps	Chauffage	Rdt 47	Rdt 48
1	K_2CO_3	60 °C	1 h	M.O.	26 %	35 %
2	Cs_2CO_3	60 °C	1 h	M.O.	29 %	37 %
3	Cs_2CO_3	t.a.	24 h	-	31 %	45 %

Ces conditions ont été appliquées à deux autres bromures de benzyle (Schéma 23). Alors que la présence d'un groupement électrodonneur sur le benzyle semble promouvoir la *N*-alkylation, l'introduction d'un groupement électroattracteur favorise la *O*-alkylation.



44

R = Me **49, 31 %**
R = F **50, 35 %**

R = Me **51, 49 %**
R = F **52, 44 %**

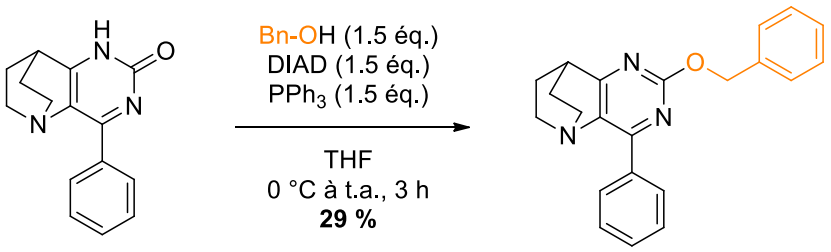
Schéma 23 : Application des conditions à d'autres dérivés de bromure de benzyle

D'autres voies de synthèse pour les composés de la *O*-alkylation ont été investiguées. Une méthode largement décrite pour accéder à ce type de composés est la réaction de Mitsunobu reportée pour la première fois en 1967.[52] C'est un couplage déshydratant d'un alcool primaire

[52] a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380 – 2382; b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1 – 28.

ou secondaire à un nucléophile, *via* la réaction entre un azodicarboxylate de dialkyle et une trialkyl- ou triarylphosphine. [53]

En présence d'alcool benzylique, de DIAD et de triphénylphosphine, le composé **47** a été obtenu avec un rendement de 29 % (Schéma 24).



44 **47**

Schéma 24 : Réaction de Mitsunobu appliqué au composé 44

Malgré différentes voies de synthèse étudiées, nous n'avons pas été en mesure d'isoler les composés attendus avec de bons rendements. En présence de méthodes classiques d'alkylation, les produits issus de l'*O*- et de la *N*-alkylation ont été obtenus. Dans le cas de la réaction de Mitsunobu, nous nous sommes heurtés à des problèmes de purification dus à la présence de sous-produits.

Face à ces résultats mitigés en termes de rendements et de sélectivité, nous nous sommes tournés vers un nouveau type de réaction qui permet d'engendrer soit des substitutions nucléophiles aromatiques, soit différents couplages pallado-catalysés *via* des activations au PyBroP.

[53] Fletcher, S. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 739 – 752.

PARTIE B : Fonctionnalisation de la position *C*-2 des dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-one *via* une activation au PyBroP

Dans cette partie, nous allons étudier la réactivité des dérivés de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-one. L'activation de la liaison C-O par un sel de phosphonium va nous permettre de fonctionnaliser la position *C*-2 *via* la substitution nucléophile aromatique et différents couplages pallado-catalysés.

1. Rappels bibliographiques sur l'activation au PyBroP

Découverts et développés principalement dans les années 2000, les couplages utilisant des sels de phosphonium sont connus comme étant une méthodologie efficace, chimiosélective et polyvalente, permettant la formation de liaisons C-C, C-N, C-O et C-S d'hétérocycles tautomérisables. Ces hétérocycles sont d'ailleurs très communs dans la nature et sont retrouvés dans la majorité des bases azotées, des nucléosides et donc des nucléotides, mais également au sein de certains produits pharmaceutiques.[54]

Cette nouvelle réaction s'effectue *via* l'activation d'une liaison C-O d'un hétérocycle tautomérisable avec un sel de phosphonium (comme le PyBroP par exemple), et fonctionnalisation ultérieure avec un nucléophile par S_NAr ou organométallique, par couplage catalysé par un métal de transition (Schéma 25).

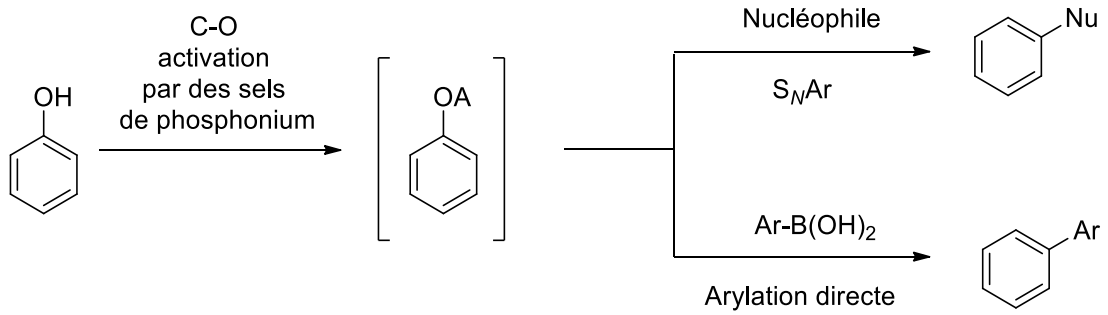


Schéma 25 : Utilisation de sels de phosphonium pour l'activation de liaison C-O

[54] *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station. **2001**

1.1 Les hétérocycles tautomérisables

En chimie organique, la tautomérisation peut être définie comme le phénomène au cours duquel deux ou plusieurs structures moléculaires coexistent dans une dynamique d'équilibre entre elles. Les hétérocycles qui sont capables de réaliser ce phénomène sont principalement à cinq ou six chainons. Ce phénomène leurs permet de récupérer leur aromaticité. Ils possèdent un ou plusieurs atomes d'azote et ont des fonctions chimiques interconvertibles. C'est le cas des lactames ou des phénols. En général, la forme lactame est largement prédominante en solution et sous forme solide (Schéma 26).[55]

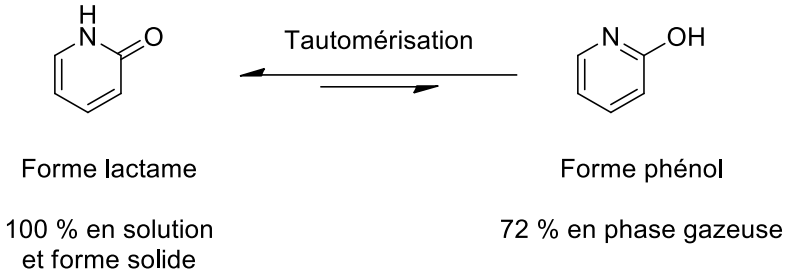


Schéma 26 : Prédominance des formes selon l'état

1.2 Les principaux sels de phosphonium

Les sels de phosphonium sont les agents d'activation les plus utilisés pour l'activation de liaisons C-O d'hétérocycles tautomérisables.[56] Ils le sont également dans les couplages peptiques.

Les premiers agents de couplage CloP[57] et BroP[58] ont été découvert par Castro et ses collaborateurs au début des années 1970. Malgré leur efficacité, des problèmes de racémisation ont été observés.

En 1975, Castro introduit le BOP[59], qui correspond au sel d'oxyphosphonium du HOBt (hydroxybenzotriazole), puis le CloP-HOBt après que l'on ait découvert que le HOBt agissait en

---

[55] a) Beak, P.; Fry, J. S.; Lee, J.; Steele, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 171 – 179. b) Beak, P. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 186 – 192. c) Katritzky, A. R.; Karelson, W. V.; Harris, Pa. A. *Heterocycles* **1971**, *32*, 329 – 369.
[56] Han S. Y.; Kim, Y. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447 – 2467.
[57] Castro, B.; Dormoy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4747 – 4750.
[58] a) Castro, B.; Dormoy, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1973, *14*, 3243 – 324; b) Coste, J.; Dufour, M.-N.; Pantaloni, A.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 669 – 672.
[59] a) Castro, B.; Dormoy, J. R. Evin, G.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1219 – 1222. b) Castro, B.; Dormoy, J. R.; Dourtoglou, B.; Elvin, G.; Selve, C.Ziebler, J. C. *Synthesis* **1976**, *11*, 751 – 752. c) Dormoy, J. R.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3321 – 3322.

tant que suppresseur de racémisation. L'inconvénient de l'utilisation de ce nouveau sel de phosphonium est qu'il aboutit à la formation d'un sous-produit toxique et plus précisément cancérigène, le HMPA. Face à ce problème, de nouveaux réactifs ont été synthétisés. Le remplacement d'un fragment diméthylamine par un fragment pyrrolidine permet d'accéder à de nouveaux sels de phosphonium : le PyBOP[60], le PyCloP et le PyBroP[61] (Figure 16).

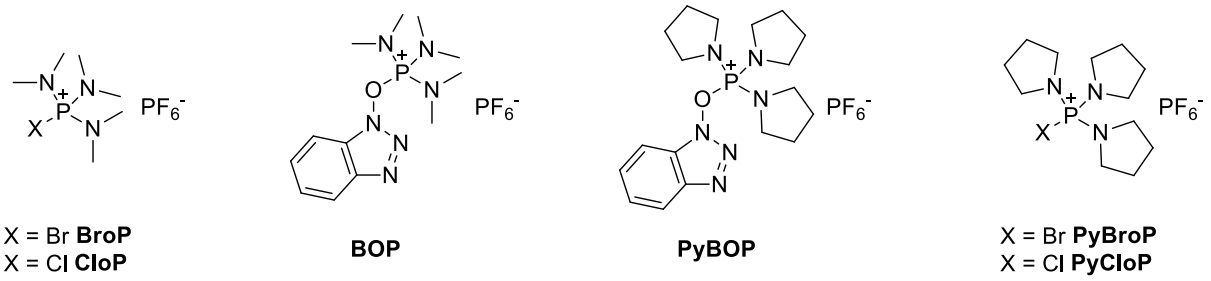


Figure 16 : Principaux sels de phosphonium

2. Réactivité vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile aromatique

Dans cette première partie, nous allons nous intéresser à la réactivité de la position *C*-2 vis-à-vis de la substitution nucléophile aromatique.

2.1 Rappels bibliographiques la S_NAr *via* l'utilisation de sels de phosphonium

A. Amination directe

En 2005, le groupe de Kang a décrit pour la première fois l'utilisation de l'activation *in situ* de la liaison C-O par un sel de phosphonium pour la conversion totale des pyrimidinones de Bignelli en pyrimidines.[62] Ils ont montré que l'utilisation de carbodiimides, tels que le DCC ou l'EDC, ou de sels de guanidinium ou d'uronium (HAUT/HBTU) étaient inefficaces. Cependant, l'utilisation de sels de phosphonium comme le PyBroP ou le PyBOP a permis d'obtenir les pyrimidines attendues avec de très bons rendements (Schéma 27).

---

[60] a) Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205 – 208. b) Høeg-Jensen, T.; Jakobsen, M. H., Holm, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6387 – 6390.
[61] a) Frérot, E.; Coste, J.; Pantaloni, A.; Dufour, M. N.; Jouin, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 259 – 270. b) Coste, J.; Frerot, E., Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2437 – 2446. c) Delarue, S.; Sergheraert, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5487 – 5490.
[62] Kang, F.A.; Kodah, J.; Guan, Q.; Li, X.; Murray, W.V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1957 – 1960.

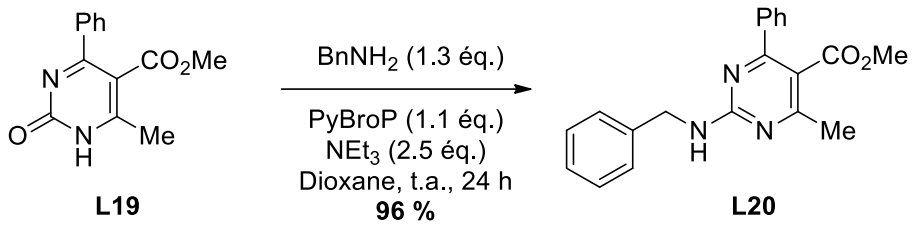


Schéma 27 : Synthèse de pyrimidine à partir de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one correspondante

Après optimisation, ils ont convenu que dans le cas de l'utilisation d'amines nucléophiles faibles, telles que des indoles ou des anilines, l'utilisation d'une base forte comme NaO^{t}Bu était nécessaire. Pour des amines ayant une nucléophilie plus importante comme les secondaires ou primaires, l'utilisation de la triéthylamine était suffisante.

Au sein de notre groupe de recherche, cette méthode a déjà été utilisée pour l'amination « one-pot » de la position *C*-4 de la pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine.[63] Cette réaction est réalisée avec une première étape d'activation au PyBroP, suivie par une réaction de S_NAr (Schéma 28). Cette méthode a permis d'introduire différentes amines aliphatiques et aromatiques.

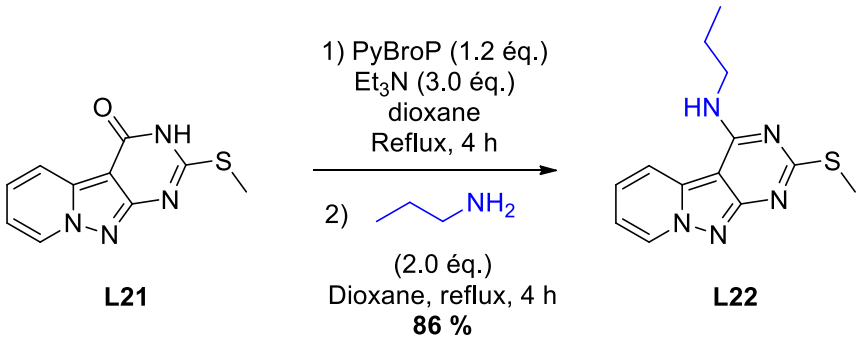


Schéma 28 : Amination directe de la position C-4 de pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

B. Applications à d'autres nucléophiles

Les conditions décrites précédemment peuvent également s'appliquer à d'autres nucléophiles tels que les thiophénols.[62] Ce sont des nucléophiles forts et donc l'utilisation de cette méthode de synthèse est particulièrement indiquée (Schéma 29).

[63] Belaroussi, R.; El Hakmaoui, A.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *21*, 3550 – 3558.

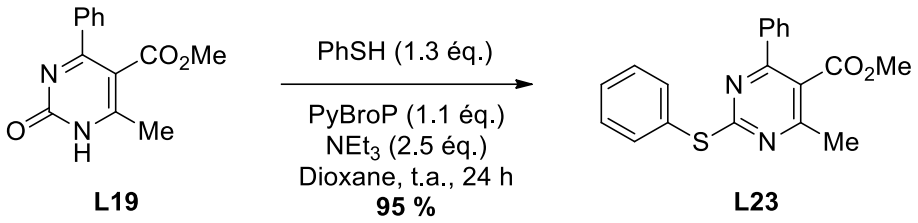


Schéma 29 : Exemple d'introduction d'un thiophénol

Outre les thiophénols, ces conditions sont également applicables aux phénols. Ce sont cependant des nucléophiles plus faible. C'est pour cette raison que la triéthylamine a été substituée par le *tert*-butanolate de sodium. L'alcoolate est ainsi généré *in situ* (Schéma 30).

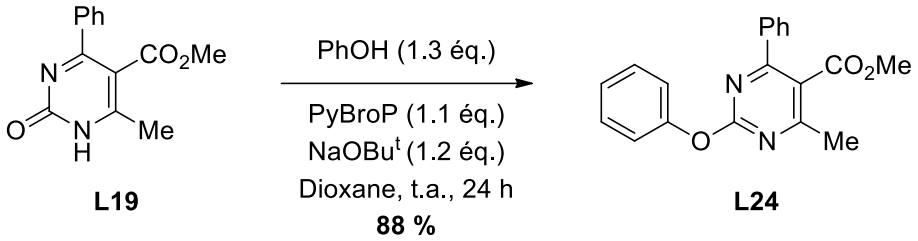


Schéma 30 : Exemple d'introduction d'un phénol

C. Proposition de mécanisme

Le schéma 31 décrit une proposition générale de mécanisme.[64] Dans un premier temps a lieu la tautomérisation de l'hétérocycle en présence de triéthylamine. Son activation avec le PyBroP génère un intermédiaire hétérocycle – phosphonium très réactif qui subit une S_NAr par divers nucléophiles de nature oxygénée, soufrée ou azotée.

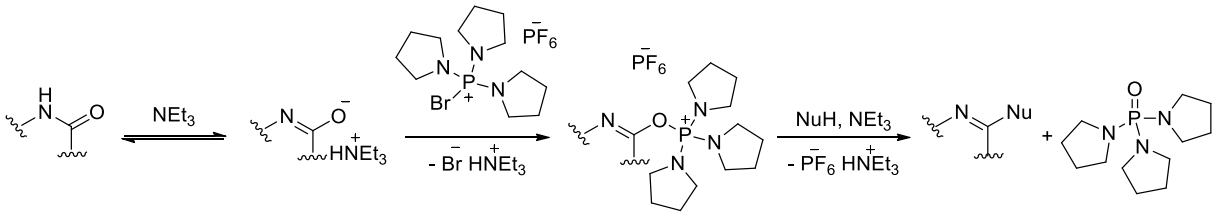


Schéma 31: Proposition de mécanisme pour l'amination directe via activation au PyBroP

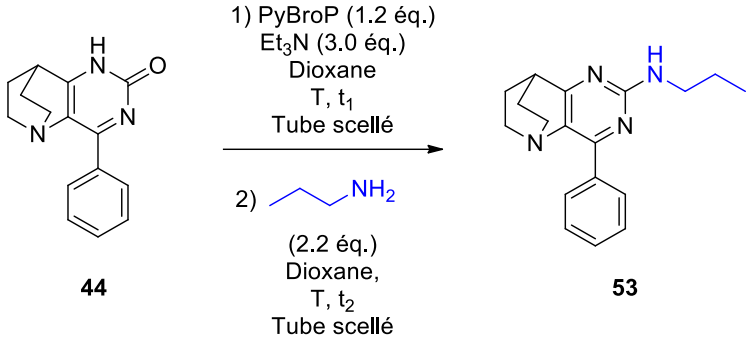
Cette voie de synthèse va être testée sur la plateforme fonctionnalisable de type phényle pyrimidinone **44** synthétisée dans la partie précédente.

[64] Kang, F. A. *Progress in Heterocyclic Chemistry* **2015**, *27*, 29 – 59.

2.2 Optimisation de la réaction

Les conditions expérimentales utilisées dans notre laboratoire ont été appliquées au composé **44** (Schéma 28). La première étape consiste en l'activation de la liaison C-O par le PyBroP en présence triéthylamine dans le dioxane, pendant 2 h à 80 °C en tube scellé. Ensuite 2.2 équivalents d'amine sont ajoutés et le milieu réactionnel est maintenu à 80 °C pendant 3 h en tube scellé. Selon cette procédure, le composé final **53** est obtenu avec un rendement de 23 % (Tableau 11, entrée 1). A l'issue de ce premier résultat, nous avons décidé d'optimiser l'étape d'activation puis l'étape de S_NAr (Tableau 11).

Tableau 11 : Optimisation des conditions d'amination "one-pot"



Entrée	Température T	t_1	t_2	Rendement
1	80 °C	2 h	3 h	**23 %**
2	100 °C	2 h	3 h	**32 %**
3	100 °C	3 h	3 h	**48 %**
4	100 °C	4 h	3 h	**47 %**
5	100 °C	3 h	6 h	**58 %**
6	100 °C	3 h	17 h	**72 %**

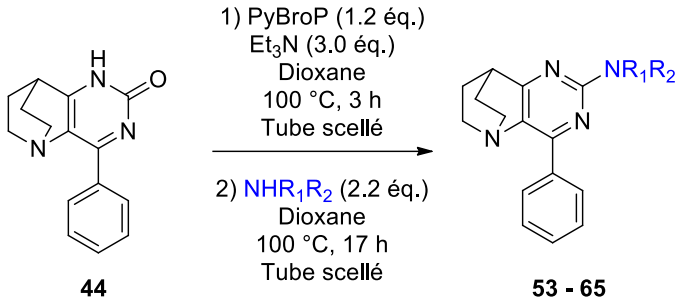
L'augmentation de la température nous permet d'obtenir le produit **53** avec un rendement de 32 % (entrée 2). En allongeant le temps d'activation et de l'étape de S_NAr, nous avons mis en avant que des durées de 3 h et 17 h étaient les meilleures, nous permettant d'isoler le produit final **53** avec 72 % de rendement (entrée 6).

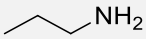
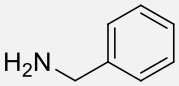
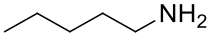
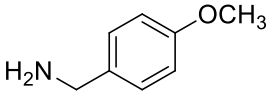
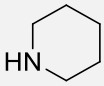
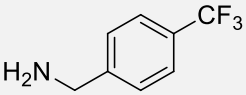
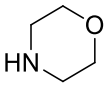
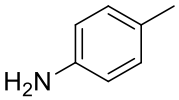
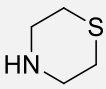
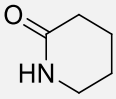
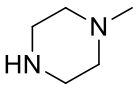
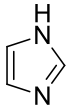
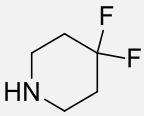
Fort de ces résultats, cette méthode va être ensuite généralisée à d'autres dérivés azotés possédant un proton labile.

2.3 Exemplification de la position *C*-2 vis-à-vis des amines

Afin de déterminer le champ d'application et les limitations de cette technique, nous avons généralisé la stratégie « one-pot » et employé diverses amines primaires et secondaires mais aussi une aniline, un hétérocycle azoté et enfin la 2-pipéridone (Tableau 12).

Tableau 12 : Généralisation de la S_NAr à d'autres amines



Entrée	Amine		Rdt	Entrée	Amine		Rdt
1		**53**	**72 %**	8		**60**	**51 %**
2		**54**	**59 %**	9		**61**	**42 %**
3		**55**	**77 %**	10		**62**	**39 %**
4		**56**	**82 %**	11		**63**	**ND[b]**
5		**57**	**72 %**	12		**64**	**ND[b]**
6		**58**	**NI[a]**	13		**65**	**22 %**
7		**59**	**61 %**				

a- Produit non isolé b- Produit non détecté

En utilisant l'amylamine, nous constatons que l'augmentation de la chaine aliphatique conduit à une diminution du rendement (entrées 1 et 2). L'introduction d'amines secondaires cycliques telles que la pipéridine, la morpholine ou encore la thiomorpholine nous permet d'isoler les produits attendus avec des résultats satisfaisants, notamment lors de la

condensation de la morpholine puisqu'un rendement de 82 % pour l'adduit a été constaté (produit **56**, entrée 4). Ces résultats s'expliquent par la nucléophilie plus importante des amines secondaires par rapport aux amines primaires.

La réactivité d'autres amines comme les benzylamines a également été testée (entrée 8). Globalement, les rendements chutent car la nucléophilie est moindre. A titre d'exemple, le composé **60** est obtenu avec un rendement correct de 51 %. L'ajout d'un groupement électrodonneur ou électroattracteur sur l'aromatique n'influence pas le rendement (entrées 9 et 10). L'introduction d'un hétérocycle comme l'imidazole (entrée 13) conduit à une baisse importante du rendement (le produit **65** a été obtenu avec un rendement de 22 %), due à la faible nucléophilie de cette amine.

Nous avons ensuite rencontré deux limitations lorsque nous avons essayé d'introduire avec des lactames ou des anilines comme la 4-méthylaniline et la 2-pipéridone (entrées 11 et 12). Dans les deux cas, les produits attendus n'ont pas été obtenus et le produit de départ a entièrement été consommé. L'intermédiaire PyBroP – hétérocycle a été isolé ainsi que de la dégradation (Figure 17).

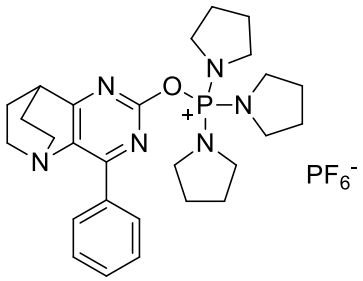


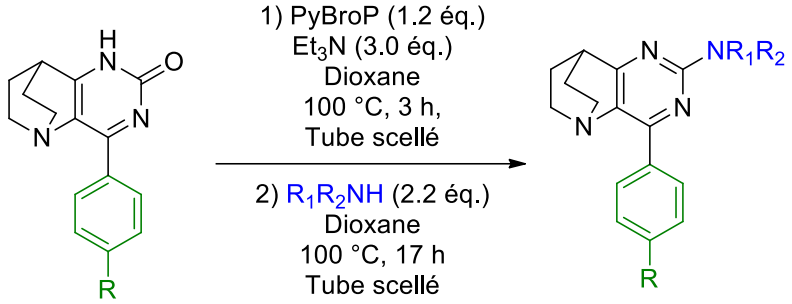
Figure 17 : Intermédiaire PyBroP isolé

2.4 Modulation des substituants en position *C*-4

Afin de poursuivre notre étude, nous avons appliqué les conditions de S_NAr mises au point aux composés **45** et **46** (Tableau 13). Les meilleurs résultats ayant été obtenus avec la morpholine et la pipéridine, nous avons décidé de les utiliser dans notre étude sur l'influence du groupement en position *C*-4.

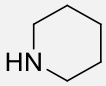
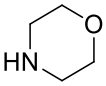
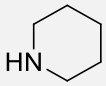
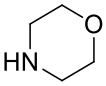
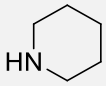
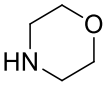
Les résultats apparaissent comme très homogènes. Nous pouvons néanmoins constater, dans le cas de la condensation de la morpholine, une diminution du rendement quel que soit le groupement en position *C*-4 sur phényle. Ceci n'avait pas été observé précédemment puisque la réaction entre la morpholine et le dérivé **44** offrait un meilleur rendement de 82 %.

Tableau 13 : Exemplification de la position C-4 pour l'amination directe



44 R=H
45 R=F
46 R=Me

55 - 56, 66 - 69

Entrée	R	R_1R_2NH		Rendement
1	H		**55**	**77 %**
2	H		**56**	**82 %**
3	F		**66**	**79 %**
4	F		**67**	**74 %**
5	CH_3		**68**	**86 %**
6	CH_3		**69**	**73 %**

Néanmoins, il apparait que cette méthode de S_NAr avec activation au PyBroP soit suffisamment efficace pour générer une variété de composés aminés en *C*-2 avec de bons, voire de très bons rendements. Elle n'est cependant pas applicable à des nucléophiles faibles.

2.5 Modulation de la position *C*-2 avec d'autres nucléophiles

Cette méthode s'étant révélée être efficace pour les amines, nous avons voulu l'étendre à d'autres nucléophiles. Notre choix s'est porté, dans un premier temps, sur l'alcool benzylique et le benzyle mercaptan (Schéma 32).

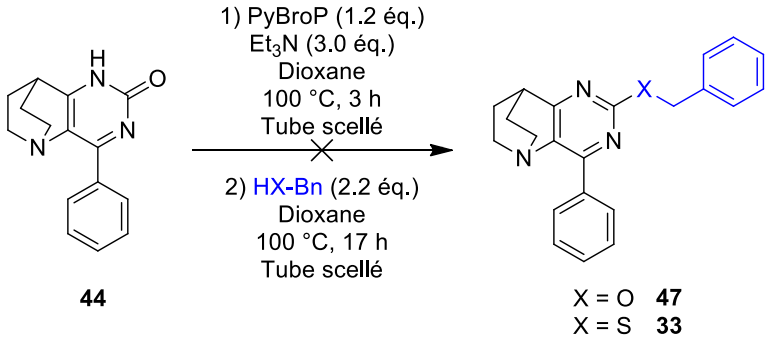


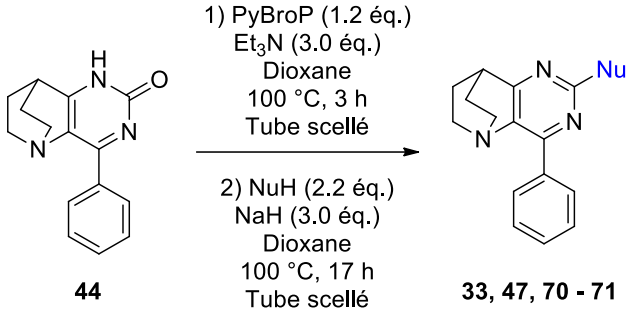
Schéma 32 : Application à d'autres nucléophiles

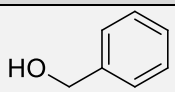
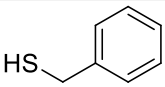
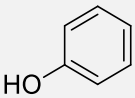
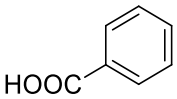
Dans les deux cas, nous constatons une absence de réactivité. Ces résultats peuvent s'expliquer par la diminution de la nucléophilie entre l'alcool benzylique et le benzyle mercaptan par rapport à la benzylamine.

Pour pallier ce problème, 3.0 équivalents de base (NaH) sont ajoutés pour faciliter la déprotonation de l'alcool ou du thiol, et ainsi augmenter leur nucléophilie. Les composés **47** et **33** ont cette fois été obtenus avec un rendement de 35 % et 33 %, respectivement (entrées 1 et 2, tableau 14).

En parallèle, nous avons également testé ces nouvelles conditions avec d'autres nucléophiles oxygénés. L'utilisation d'un phénol en présence de la base forte ne nous a pas permis d'obtenir le produit attendu. Le seul essai additionnel ayant conduit à un résultat est celui où le benzoate a été généré *in situ*, nous avons pu isoler le composé **71** avec un faible rendement de 11 % (entrée 4).

Tableau 14 : Application à d'autres nucléophiles



Entrée	Nucléophile		Rendement
1		**47**	**35 %**
2		**33**	**33 %**
3		**70**	**ND[a]**
4		**71**	**11 %**

a- Produit non détecté

Nous avons pu mettre en avant que la S_NAr fonctionne également avec des nucléophiles oxygénés et soufrés. Bien que les premiers essais n'aient pas été concluants, l'ajout de 3 équivalents de NaH nous a permis d'obtenir les produits attendus avec des rendements faibles de l'ordre de 30 %.

3. Réactivité vis-à-vis du couplage de Buchwald-Hartwig

Afin de compléter notre étude sur les amines, nous avons décidé de mettre au point une amination par couplage de Buchwald-Hartwig, *via* activation préalable au PyBroP pour accéder aux composés aminés non accessible grâce à la S_NAr.

3.1 Rappels bibliographiques sur le couplage de Buchwald-Hartwig

La réaction de Buchwald-Hartwig est une transformation très attractive en chimie organique, puisqu'elle permet la formation d'une liaison C-N *via* un couplage pallado-catalysé. Les réactifs mis en jeu sont un dérivé aminé et un système (hétéro)aromatique halogéné ou pseudohalogéné comme le triflate.

Le premier exemple de formation d'une liaison C-N par couplage croisé a été décrit par l'équipe de Migita en 1983,[65] bien avant que cette réaction ne soit associée à Stephen L. Buchwald et John F. Hartwig, dont les travaux ont commencé en 1994. Migita et ses collaborateurs ont décrit la synthèse d'amines aromatiques à partir d'espèces aromatiques bromés et la tributylstannyldiéthylamine en présence d'une quantité catalytique de $PdCl_2[P(o\text{-tolyl})_3]_2$ (Schéma 33).

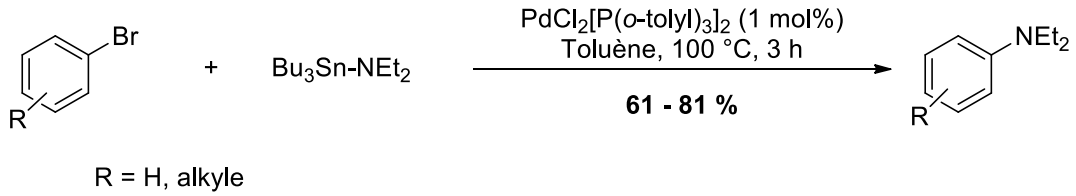


Schéma 33 : Amination dévelopée par Migita

Grâce à cette méthode, les amines attendues ont été obtenues avec des rendements satisfaisants, compris entre 61 % et 81 %. Cette réaction nécessite cependant l'utilisation d'amines stannylés toxiques et sensibles qui doivent être préalablement synthétisés.

En 1995, l'équipe de Buchwald et celle d'Hartwig montrent simultanément que ces couplages peuvent être directement effectués avec des amines libres en utilisant une base forte, en présence de ligand phosphoré comme le $P(o\text{-tolyl})_3$.

[65] Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927 – 928.

Dans le cas de l'équipe de Buchwald, le *t*-BuONa, une base forte, est utilisé pour déprotoner l'amine *in situ* et former l'amidure correspondant.[66] Il devient l'espèce réactive à la place de l'entité aminostannylée (Schéma 34). Pour cette synthèse, deux systèmes catalytiques ont montré des résultats similaires : le complexe isolé de $PdCl_2[P(o\text{-tolyl})_3]_2$ ou celui généré *in situ* par le Pd_2dba_3 en présence de deux équivalents de $P(o\text{-tolyl})_3$.[67]

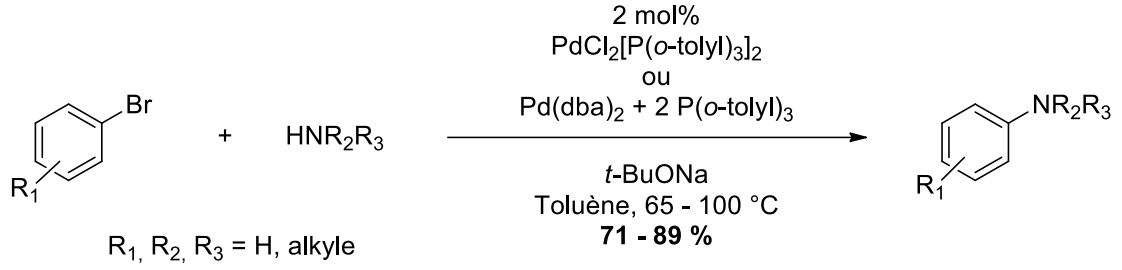


Schéma 34 : Conditions de couplage mises au point par Buchwald

Le groupe de Hartwig a obtenu des résultats très similaires en utilisant dans ce cas du LiHMDS comme base forte à la place du *t*-BuONa (Schéma 35).[68]

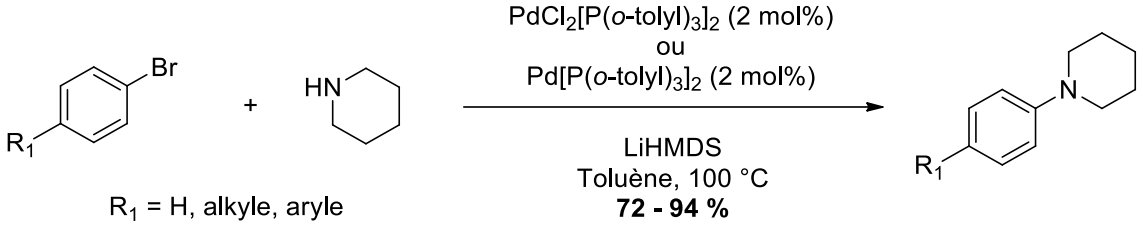


Schéma 35 : Conditions de couplage mises au point par Hartwig

Le mécanisme de la réaction du Buchwald-Hartwig est très similaire à celui du couplage de Suzuki-Miyaura.[69] Le mécanisme généralement accepté pour l'arylation d'amine est illustré dans le schéma 36 ci-dessous.

Suite à la génération *in situ* de l'espèce catalytique, la seconde étape est l'addition oxydante où le palladium, au degré d'oxydation 0, s'insère dans la liaison aryle-halogène (ou sulfonate) pour donner l'intermédiaire **A**. L'intermédiaire **D** peut être formé *via* deux voies différentes : la première *via* la complexation de l'amine sur le palladium (intermédiaire **B**) et

---

[66] Guram, A.S.; Rennels, R.A.; Buchwald, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348 – 1350.
[67] a) Widenhoefer, R.A.; Zhong, H.A.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1996**, *15*, 2745 – 2754; b) Widenheofer, R.A.; Buchwald, S.L. *Organometallics* **1996**, *15*, 2755 – 2763; c) Widenhoefer, R.A.; Buchwald, S.L. *Organometallics* **1996**, *15*, 3534 – 3542.
[68] Louie, J.; Hartwig, J.F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36,* 3609 – 3612.
[69] Muci, A.R.; Buchwald; S.L. Cross-Coupling Reactions. In *Topics in Current Chemistry*; Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2002**, *219*, p. 131.

la deuxième voie *via* la formation d'un intermédiaire alkoxy **C**, lui-même issu de l'attaque nucléophile de la base sur l'halogène.[70] La base joue donc un double rôle : celui d'activateur du palladium pour générer l'espèce **C** ou celui de simple base pour former l'intermédiaire **D**. La dernière étape est l'élimination réductrice qui permet de former le produit aromatique aminé attendu et la régénération du catalyseur Pd(0).[71]

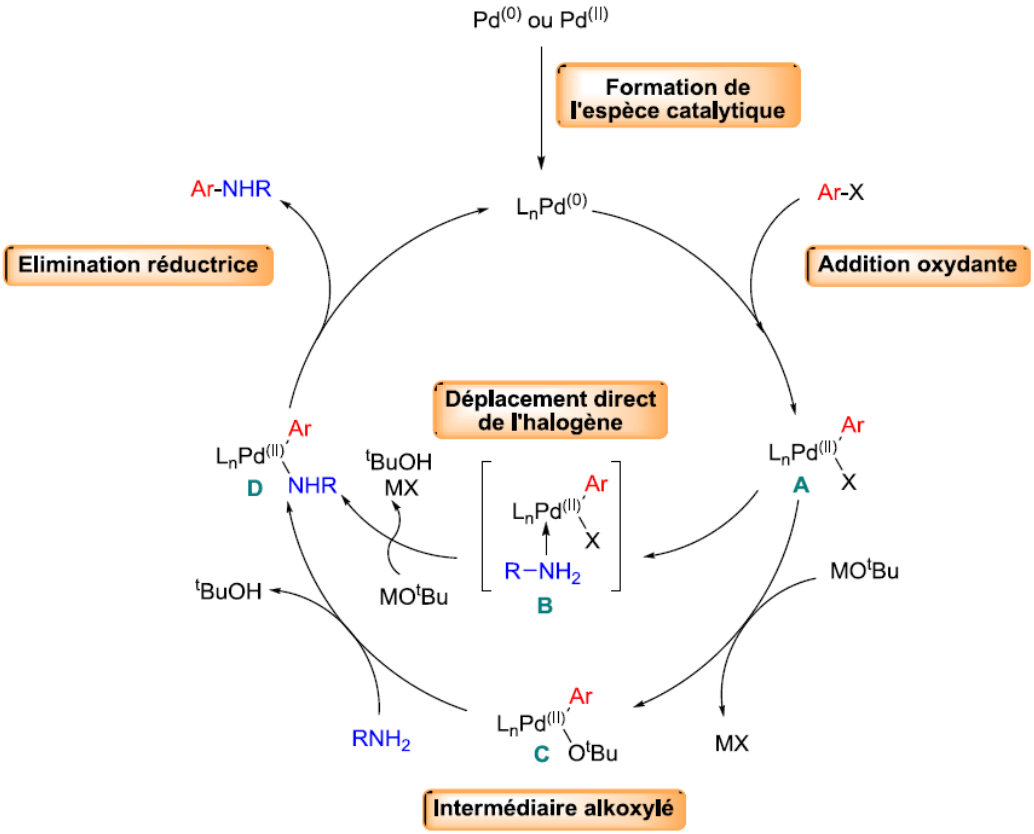


Schéma 36 : Cycle catalytique du couplage Buchwald-Hartwig

Lorsque nous souhaitons coupler des substrats plus difficiles, la réduction du dérivé aromatique de départ est souvent observée.[72] C'est notamment le cas pour les amines aliphatiques primaires. Cette réaction de β-H élimination se produit sur l'intermédiaire **D** et conduit à la formation d'une imine. Nous obtenons également le produit de départ réduit et la régénération du Pd(0) qui est réintroduit dans le cycle catalytique (Schéma 37).

---

[70] Mann, G.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109 – 13110.
[71] a) Driver, M.S.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708 – 4709; b) Driver, M.S.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232 – 8245.
[72] Hartwig, J.F.; Richards, S.; Baranano, D.; Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626 – 3633.

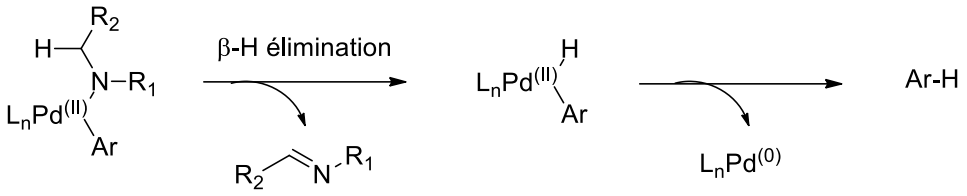


Schéma 37 : Réaction secondaire de β-H élimination

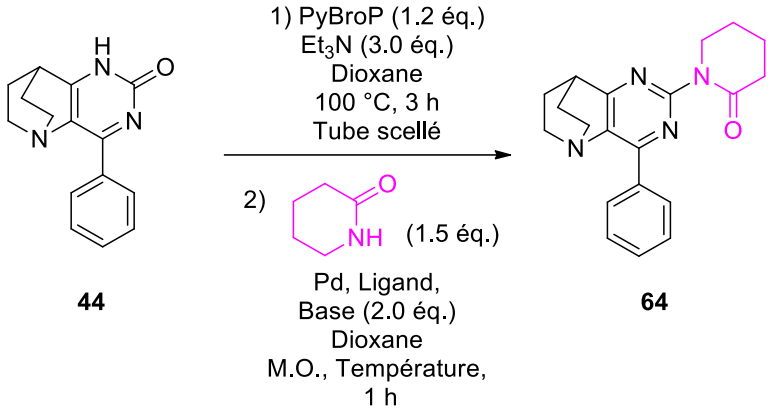
3.2 Optimisation des conditions réactionnelles

L'utilisation du couplage pallado-catalysé type Buchwald-Hartwig avec activation préalable au PyBroP a été envisagée pour accéder aux composés **63** et **64** que nous n'avons pas réussi à obtenir, d'autant plus qu'aucun exemple similaire n'a été identifié dans la littérature à ce jour.

Le couplage a été optimisé à partir de conditions expérimentales utilisées dans notre laboratoire (Tableau 15).[15a] Le produit **64** est ainsi obtenu avec un rendement faible de 19 %, bien que le produit de départ ait été entièrement consommé ce qui montre la faible réactivité de l'intermédiaire O-PyBroP.

En remplaçant le Pd_2dba_3 par le $Pd(OAc)_2$, nous notons une faible augmentation du rendement (21 % contre 19 % auparavant). En augmentant la charge catalytique à 10 % pour consommer l'intégralité de l'intermédiaire (entrée 3), nous avons isolé le produit **64** avec 40 % de rendement. L'utilisation d'autres ligands connus pour le couplage de Buchwald tels que le CyJohnPhos et le RuPhos (entrées 4 et 5) inhibe la réactivité. L'utilisation d'autres bases carbonatées comme Cs_2CO_3 et Na_2CO_3 a également montré ses limites puisque seulement 9 % de rendement ont été obtenus avec le carbonate de césium, et uniquement des traces en produit avec son équivalent sodé (entrée 6 et 7). Enfin, l'augmentation de la température à 150 °C entraine une légère mais significative baisse de rendement (33 % contre 40 %, entrée 8).

Tableau 15 : Optimisation du couplage de Buchwald-Hartwig



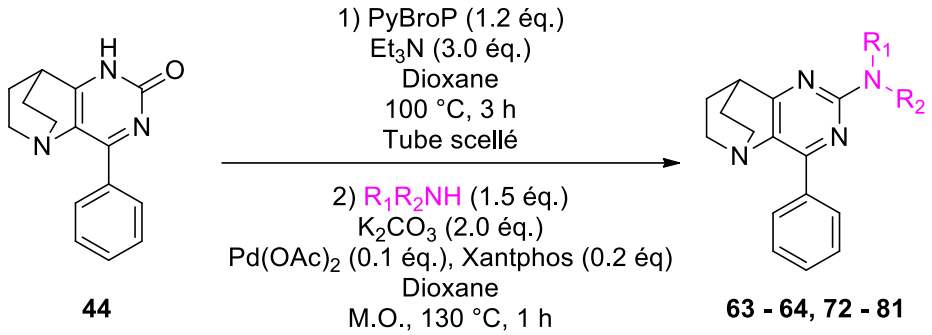
Entrée	Palladium	Ligand	Base	Température	Rdt
1	Pd_2dba_3 (5 mol %)	Xantphos (10 mol%)	K_2CO_3	130 °C	**19 %**
2	$Pd(OAc)_2$ (5 mol%)	Xantphos (10 mol%)	K_2CO_3	130 °C	**21 %**
3	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	Xantphos (20 mol%)	K_2CO_3	130 °C	**40 %**
4	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	CyJohnPhos (20 mol%)	K_2CO_3	130 °C	**0 %**
5	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	RuPhos (20 mol%)	K_2CO_3	130 °C	**0 %**
6	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	Xantphos (20 mol%)	Cs_2CO_3	130 °C	**9 %**
7	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	Xantphos (20 mol%)	Na_2CO_3	130 °C	**Traces**
8	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	Xantphos (20 mol%)	K_2CO_3	150 °C	**33 %**

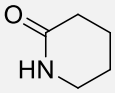
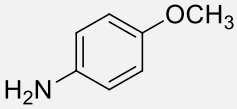
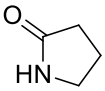
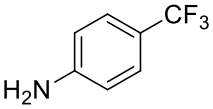
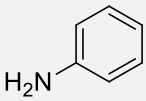
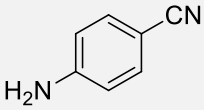
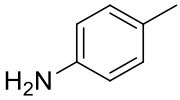
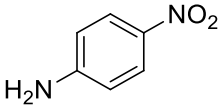
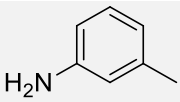
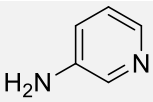
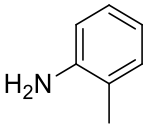
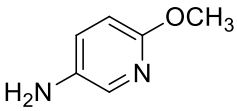
Cette voie de synthèse va ainsi être appliquée à d'autres amines faiblement nucléophiles comme les anilines.

3.3 Modulation de la position *C*-2

Suite à l'optimisation de cette réaction, nous avons généralisé cette méthode à la 2-pyrrolidone, ainsi qu'à d'autres anilines (Tableau 16).

Tableau 16 : Généralisation du couplage de Buchwald-Hartwig à d'autres amines



Entrée	R_1R_2NH		Rendement	Entrée	R_1R_2NH		Rendement
1		**64**	**40 %**	7		**76**	**48 %**
2		**72**	**39 %**	8		**77**	**56 %**
3		**73**	**56 %**	9		**78**	**35 %**
4		**63**	**48 %**	10		**79**	**39 %**
5		**74**	**31 %**	11		**80**	**34 %**
6		**75**	**15 %**	12		**81**	**28 %**

Cette étude nous a permis de constater que les deux lactames possèdent une réactivité similaire puisqu'elles s'introduisent avec 40 % de rendement pour la 2-pipéridone et 39 % pour la 2-pyrrolidone (entrées 1 et 2). Dans le cas de la gène stérique sur les anilines, la position la plus favorable pour ce type de réaction est la position *para* (entrée 4) avec 48 % de rendement pour le composé **63.** Lorsque le méthyle se trouve en *méta* (composé **74**, entrée

5), nous notons une diminution du rendement, accentuée avec la présence d'un substituant en *ortho* (15 % de rendement pour le composé **75**).

Alors que la présence d'un groupement méthoxy (entrée 7) entraine une légère baisse de rendement avec 48 % de rendement pour le composé **76,** l'introduction d'un CF_3 nous permet d'obtenir le même rendement que pour l'aniline (56 %). L'utilisation de groupements aux effets électroniques plus marqués comme le cyano ou nitro, induit une diminution du rendement. Deux aminopyridines ont ensuite été testées et les composés **80** et **81** ont été isolés avec des rendements de 34 et 28 %, respectivement (entrées 11 et 12). La présence d'un groupement méthoxy sur la position *C*-2 de la pyridine n'a pas eu d'impact significatif sur le rendement.

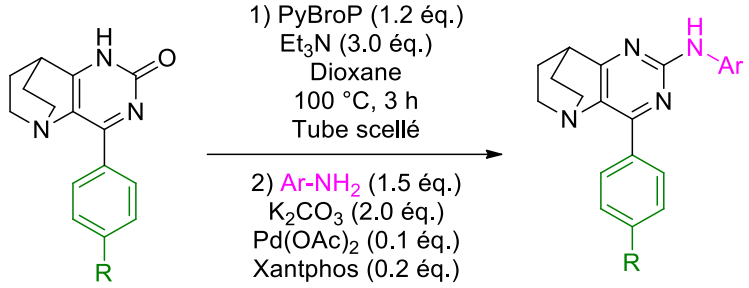
Cette méthode nous a ainsi permis d'obtenir un large spectre de composés originaux avec des rendements compris entre 15 et 56 %.

3.4 Modulation des substituants en position *C*-4

Nous avons décidé d'appliquer les conditions expérimentales aux deux composés **45** et **46**, en conservant les amines avec lesquelles nous avons obtenu les meilleurs résultats, soit l'aniline et la 4-(trifluorométhyl)aniline. Les résultats sont compilés dans le tableau 17 ci-dessous.

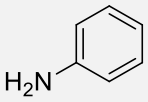
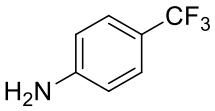
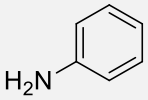
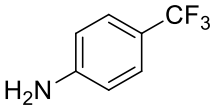
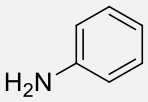
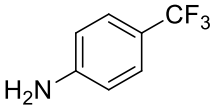
Alors que la présence d'un méthyle sur le phényle pendulaire entraine une légère diminution de rendement, la présence d'un atome de fluor inhibe la réactivité (entrées 3 et 4). Dans les deux cas, nous avons pu identifier la présence de l'intermédiaire PyBroP, indiquant que l'étape limitante est le couplage.

Tableau 17 : Exemplification de la position C-4 pour le couplage de Buchwald-Hartwig



44 R=H
45 R=F
46 R=Me

73, 77, 82 - 85

Entrée	R	Ar-NH_2		Rendement
1	H		**73**	**56 %**
2	H		**77**	**56 %**
3	F		**82**	**5 %**
4	F		**83**	**ND[a]**
5	CH_3		**84**	**44 %**
6	CH_3		**85**	**49 %**

a – Non détecté

La mise en place du couplage de Buchwald-Hartwig nous a permis d'accéder à 15 molécules avec des rendements modérés compris entre 5 et 56 %. Une limitation subsiste à l'issue de cette étude lorsqu'il y a un groupement électroattracteur sur le phényle en position *C*-4. En effet, nous avons observé une perte quasi-totale de réactivité du couplage sur l'oxophosphonium, dont la présence a été observée.

4. Réactivité vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura

Il existe des voies de synthèse pour former des liaisons C-C *via* activation préalable avec des sels de phosphonium comme le PyBroP.

4.1 Rappels bibliographiques sur le couplage de Suzuki-Miyaura

A. Le couplage de Suzuki-Miyaura

Depuis une quarantaine d'années, de nombreuses méthodes ont été développées pour la formation de liaisons C-C, essentielles dans la chimie organique. Différentes conditions impliquant l'utilisation d'une espèce organométallique différente ont peu à peu vu le jour.[73] Le couplage de Corriu-Kumada-Tamao, découvert de manière indépendante par deux groupes en 1972, a été le premier à décrire la formation de liaisons C-C via l'utilisation d'organomagnésiens.[74] En 1977, Negishi et Stille publient simultanément une nouvelle méthode de couplage mettant en œuvre des dérivés organozinciques [75] et organostannylés.[76]

C'est en 1979 qu'a été développé le couplage de Suzuki-Miyaura, qui est à l'heure actuelle très largement utilisé pour la formation de liaison C-C en chimie organique.[77] Il résulte de la réaction entre un dérivé boré et un système (hétéro)aromatique halogéné, triflate ou diazoté en présence d'un métal de transition en tant que catalyseur et d'une base (Schéma 38).[78]

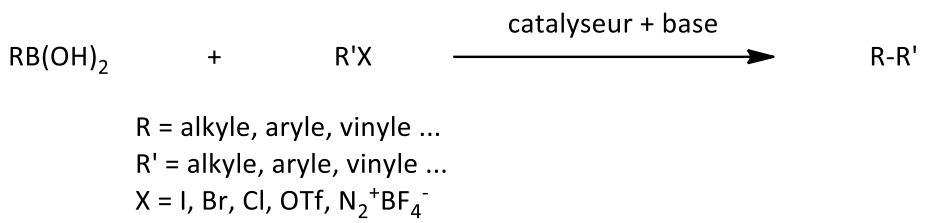


Schéma 38 : Schéma réactionnel de la réaction de Suzuki-Miyaura avec un acide boronique

---

[73] Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359 – 1469.
[74] a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374 – 4376. b) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972,** 1944.
[75] a) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821 – 1823. b) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340 – 348. c) Erdik, E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577 – 9648.
[76] a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992 – 4998. b) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508 – 524.
[77] a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437 – 3440. b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Comm.* **1979**, *19*, 866 – 867.
[78] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457 – 2483.

Ces dérivés borés (acide boronique, ester boronique, trifluoroborate de potassium…), contrairement aux dérivés zinciques ou stannylés, sont facilement accessibles, relativement stables et surtout peu toxiques, d'où le fort intérêt pour ce couplage.

B. Utilisation de sels de phosphonium pour l'arylation directe

En 2008, l'équipe de Kang a publié la première arylation directe d'hétérocycles tautomérisables, catalysée au palladium avec activation de la liaison C-O par des sels de phosphonium.[79]

Dans un premier temps, une étude sur les sels de phosphonium a été réalisée. Elle a permis de mettre en avant que les dérivés bromés (PyBroP, BroP) étaient plus efficaces que les dérivés OBt (PyBOP, BOP). En effet, il se forme un intermédiaire éthéré hétérocycle – OBt, déplacé ensuite par substitution nucléophile aromatique.[80] Le $PdCl_2(PPh_3)_2$ s'est avéré être la meilleure source de palladium et les bases carbonatées sont plus efficaces et avantageuses que d'autres bases comme NaOH, K_3PO_4 ou la DIPEA. La présence d'alcool tel que le méthanol ou l'éthanol conduit à la formation d'un sous-produit éthéré.

Suite à l'optimisation des conditions opératoires, cette méthode s'est montrée efficace lorsqu'elle est appliquée à une variété d'hétérocycles déficients en électrons et d'acides boroniques (Schéma 39).

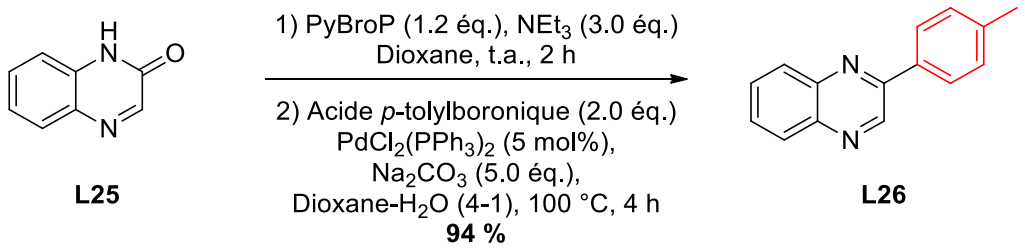


Schéma 39 : Arylation directe catalysée au palladium par activation de la liaison C-O par sels de phosphonium

Au sein de notre laboratoire, une méthode similaire a déjà été utilisée et validée pour la fonctionnalisation de la position de C-4 de dérivés de 2,4-disubstitué-pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines (Schéma 40).63[63]

---

[79] Kang, F. A.; Sui, Z.; Murray, W.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11300 – 11302.
[80] Kang, F.A.; Sui, Z.; Murray, W.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 461 – 479.

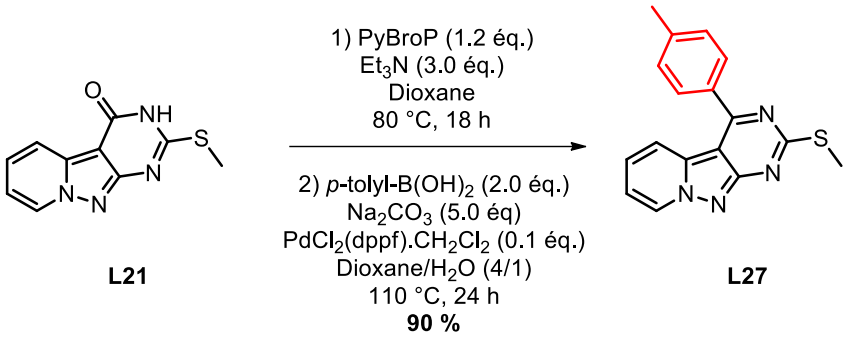
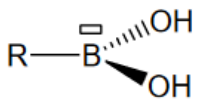


Schéma 40 : Couplage de Suzuki-Miyaura via activation au PyBroP décrite précédemment dans notre laboratoire

C. Proposition de mécanisme

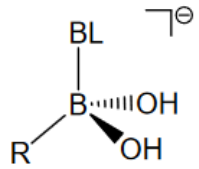
En 2009, l'équipe de Kang a proposé un mécanisme en 7 étapes basé sur le cycle catalytique modifié de Suzuki-Miyaura (Schéma 43) : [80]

1. Tautomérisation de la 2-quinoxalinone en 2-quinoxalinol en présence de NEt_3.
2. Activation du 2-quinoxalinol avec du PyBroP générant l'intermédiaire entre l'hétérocycle et le sel de phosphonium.
3. **Addition oxydante** du Pd(0), riche en électrons et qui se comporte comme un nucléophile dans liaison C-O de l'intermédiaire précédemment formé. On passe du degré d'oxydation 0 à +II.
4. Formation de l'espèce hétérocycle – Pd(II) – OH par réaction avec une base.
5. Activation de l'acide boronique pour former le complexe « ate » dans lequel l'atome de bore a une géométrie tétraédrique (Schémas 41 et 42), semblable à celle du carbone sp^3. La charge négative n'est plus centrée sur l'atome de bore mais délocalisée sur les quatre substituants, augmentant la nucléophilie du fragment R'.



R = aryle, vinyle, alkyle

Schéma 41 : Acide boronique



R = aryle, vinyle, alkyle
BL = base de Lewis

Schéma 42 : Complexe « ate »

6. **Transmétallation** de l'espèce hétérocycle – Pd(II) – OH avec le complexe « ate » d'acide boronique pour former un nouveau complexe hétérocycle – Pd(II) – aryle.
7. **Elimination réductrice** du produit bi-aryle et régénération du catalyseur de Pd(0).

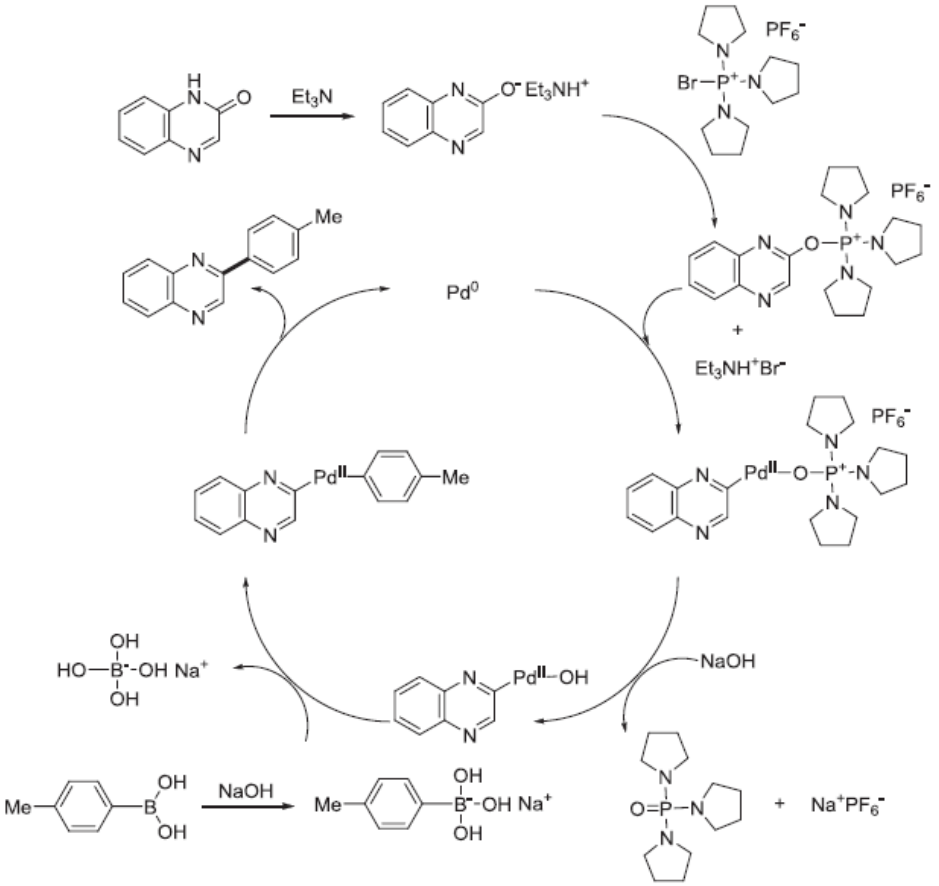


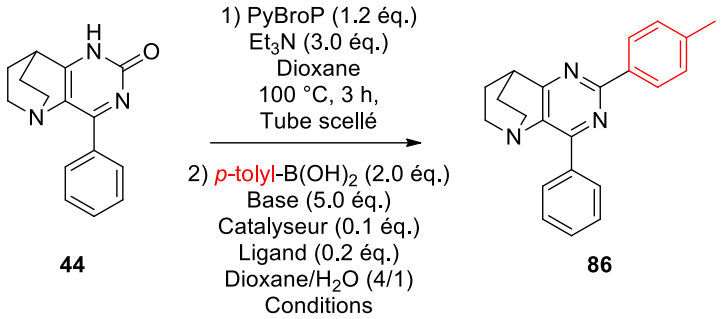
Schéma 43 : Proposition de mécanisme pour le couplage de Suzuki-Miyaura avec activation préalable de la liaison C-O au PyBroP

4.2 Optimisation des conditions expérimentales

Nous avons appliqué les conditions utilisées dans notre équipe à notre tricycle **44** en utilisant, pour l'étape d'activation, les conditions mises au point soit une activation de 3 h à 100 °C en tube scellé. Le produit attendu est alors obtenu avec un rendement de 50 % (Tableau 18, entrée 1). Avec cette réussite, nous avons décidé d'optimiser les conditions expérimentales après l'étape d'activation au PyBroP (Tableau 18).

L'emploi du $Pd(PPh_3)_4$ (entrée 2) possédant un degré d'oxydation 0 induit une baisse de rendement (41 % contre 50 % précédemment). Au contraire, en optant pour le $Pd(OAc)_2$ ayant un degré d'oxydation +II, couplé au Xantphos, nous obtenons un meilleur rendement de 60 % (entrée 3).

Tableau 18 : Optimisation des conditions de couplage du Suzuki-Miyaura



Entrée	Catalyseur	Ligand	Base	Conditions	Rendement
1	$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$	-	Na_2CO_3	110 °C, 24 h	**50 %**
2	$Pd(PPh_3)_4$	-	Na_2CO_3	110 °C, 24 h	**41 %**
3	$Pd(OAc)_2$	Xantphos	Na_2CO_3	110 °C, 24 h	**60 %**
4	$Pd(OAc)_2$	Xantphos	K_2CO_3	110 °C, 24 h	**54 %**
5	$Pd(OAc)_2$	Xantphos	Cs_2CO_3	110 °C, 24 h	**50 %**
6	$Pd(OAc)_2$	Xantphos	K_3PO_4	110 °C, 24 h	**67 %**
7	$Pd(OAc)_2$	XPhos	K_3PO_4	110 °C, 24 h	**62 %**
8	$Pd(OAc)_2$	RuPhos	K_3PO_4	110 °C, 24 h	**68 %**
9	$Pd(OAc)_2$	RuPhos	K_3PO_4	M.O., 150 °C, 1 h	**70 %**
10	$Pd(OAc)_2$	RuPhos	K_3PO_4	M.O., 130 °C, 1 h	**67 %**

Plusieurs bases carbonatées ont ensuite été testées (entrées 3 à 5). Bien que le meilleur rendement ait été obtenu en présence de carbonate de sodium (60 %), l'utilisation d'une base phosphatée comme le K_3PO_4 (entrée 6), nous a permis d'isoler le produit attendu avec un bon rendement de 67 %.

Par ailleurs, l'influence du ligand a également été évaluée. Trois ligands ont été choisis pour cette étude : le Xantphos, le XPhos et le RuPhos, utilisés régulièrement pour ce type de réaction (entrées 6 à 8). L'utilisation du XPhos (entrée 7) induit une diminution du rendement (62 %) tandis que nous observons une légère augmentation du rendement lors de l'utilisation du RuPhos (entrée 8).

Enfin, nous avons décidé de tester l'activation sous irradiations micro-ondes afin de réduire le temps de réaction qui était initialement de 24 h. Un premier essai a été effectué à 150 °C

(entrée 9) nous permettant d'obtenir le composé **86** avec un rendement de 70 %. Un second essai a été effectué à 130 °C mais nous avons observé une diminution sensible du rendement.

4.3 Modulation des substituants en position *C*-2

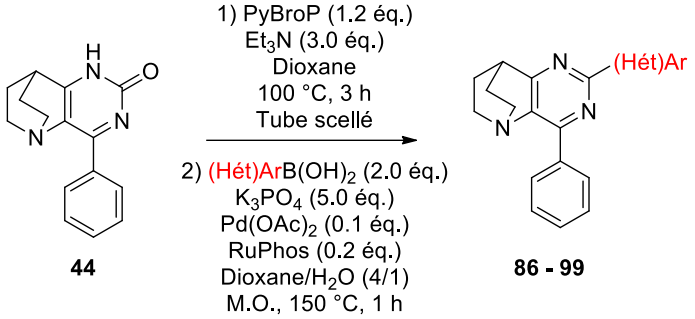
Afin de déterminer le champ d'application et les limitations de cette technique, nous avons généralisé la stratégie « one-pot » de couplage de Suzuki-Miyaura à d'autres acides boroniques aryliques et hétéroaryliques (Tableau 19).

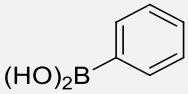
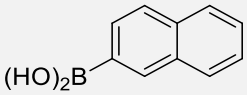
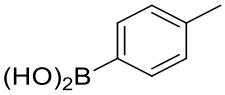
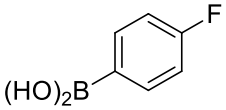
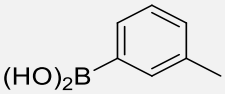
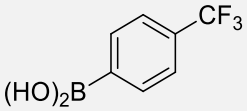
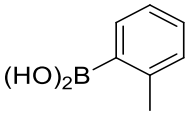
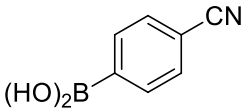
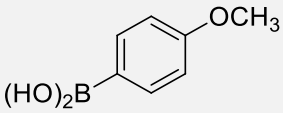
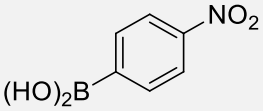
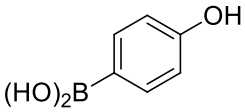
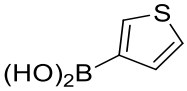
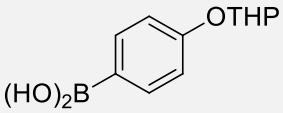
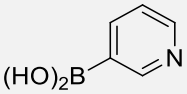
L'influence de l'encombrement stérique a été évaluée en comparant l'insertion de noyaux aromatiques substitués par un méthyle en *ortho* et *méta* par rapport à une insertion en *para* (entrées 2 à 4). Les résultats obtenus montrent que la réaction s'avère insensible à l'encombrement stérique.

Les acides boroniques comportant un groupement électrodonneur réagissent d'une manière similaire à l'acide phénylboronique (entrées 5 à 9). Cependant, lorsque nous introduisons des groupements électroattracteurs (entrées 9 à 12), nous constatons une augmentation du rendement avec un rendement maximum obtenu de 82 % pour le composé **96** avec un groupement cyano en position *para* (entrée 11).

Enfin, nous avons employé des acides boroniques hétéroaromatiques. Pour cela, nous avons choisi l'acide 3-thiénylboronique (entrée 13) et avons obtenu 77 % de rendement pour le composé **98**. L'introduction d'un groupement type pyridine a cependant induit une légère baisse de l'efficacité due à la plus faible réactivité de l'acide boronique (entrée 14).

Tableau 19 : Etude de la réactivité du couplage de Suzuki-Miyaura



Entrée	RB(OH)$_2$		Rdt	Entrée	RB(OH)$_2$		Rdt
1		**87**	**68 %**	8		**93**	**67 %**
2		**86**	**70 %**	9		**94**	**70 %**
3		**88**	**73 %**	10		**95**	**72 %**
4		**89**	**76 %**	11		**96**	**82 %**
5		**90**	**69 %**	12		**97**	**76 %**
6		**91**	**54 %**	13		**98**	**77 %**
7		**92**	**69 %**	14		**99**	**60 %**

Pour achever cette étude, nous avons réalisé la déprotection du composé **92** et ainsi obtenu le composé phénolique avec un rendement de 75 % (Schéma 44). Comparativement, la méthode directe s'avère donc la plus efficace.

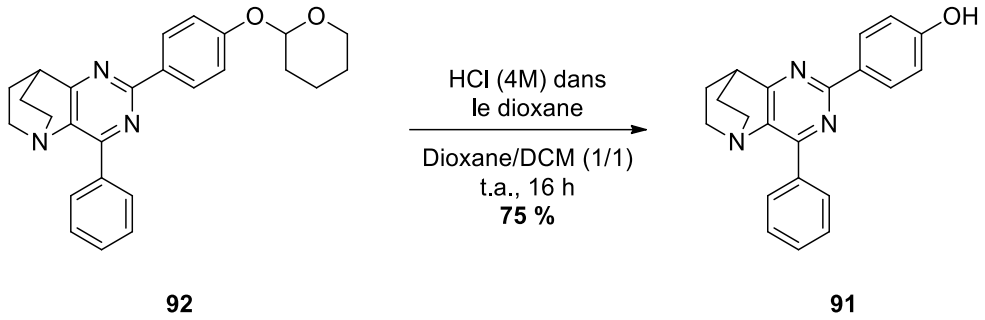


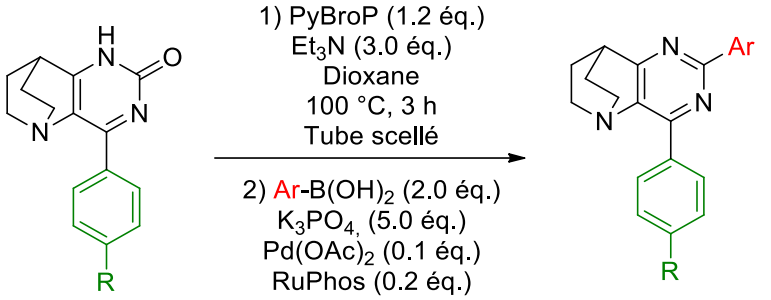
Schéma 44 : Déprotection du composé 92

4.4 Modulation des groupements en position *C*-4

Forts de ces résultats, nous avons appliqué les conditions de couplage mises au point aux composés **45** et **46**. Nous avons donc choisi l'acide *p*-tolylboronique et l'acide 4-cyanoboronique. Les résultats obtenus pour ces deux acides boroniques sont regroupés dans le tableau 20.

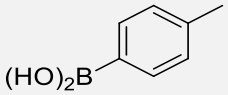
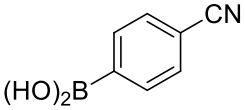
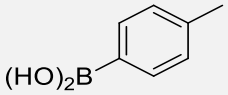
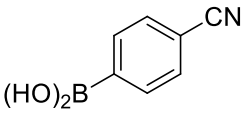
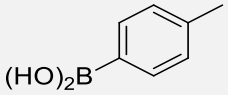
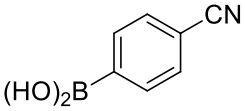
La présence d'un groupement électrodonneur ou électroattracteur sur le phényle pendulaire diminue la réactivité et engendre une baisse de rendement. En effet, le composé **100** est obtenu avec un rendement de 45 % (entrée 3) tandis que 37 % de rendement sont observés en présence d'un tolyle (entrée 5). Cette tendance est également observée lors de l'emploi de l'acide 4-cyanoboronique (entrées 2, 4 et 6) même si comme attendu, les résultats sont meilleurs avec cet acide boronique.

Tableau 20 : Exemplification de la position C-4 du couplage de Suzuki-Miyaura



44 R=H
45 R=F
46 R=Me

86, 96, 100 - 103

Entrée	R	$ArB(OH)_2$		Rendement
1	H		**86**	70 %
2	H		**96**	82 %
3	F		**100**	45 %
4	F		**101**	68 %
5	CH_3		**102**	37 %
6	CH_3		**103**	52 %

5. Elucidation de la structure du composé 95

L'utilisation de l'analyse par diffraction des rayons X nous a permis de mettre en avant avec certitude la structure des composés synthétisés grâce au couplage de Suzuki-Miyaura.

Pour notre étude, nous avons isolés des monocristaux du composé **95** qui ont été envoyé à l'Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux (ICMCB). L'analyse a été effectuée par le Dr. Mathieu MARCHIVIE que je remercie à cette occasion pour son efficacité et son savoir-faire (Figure 18).

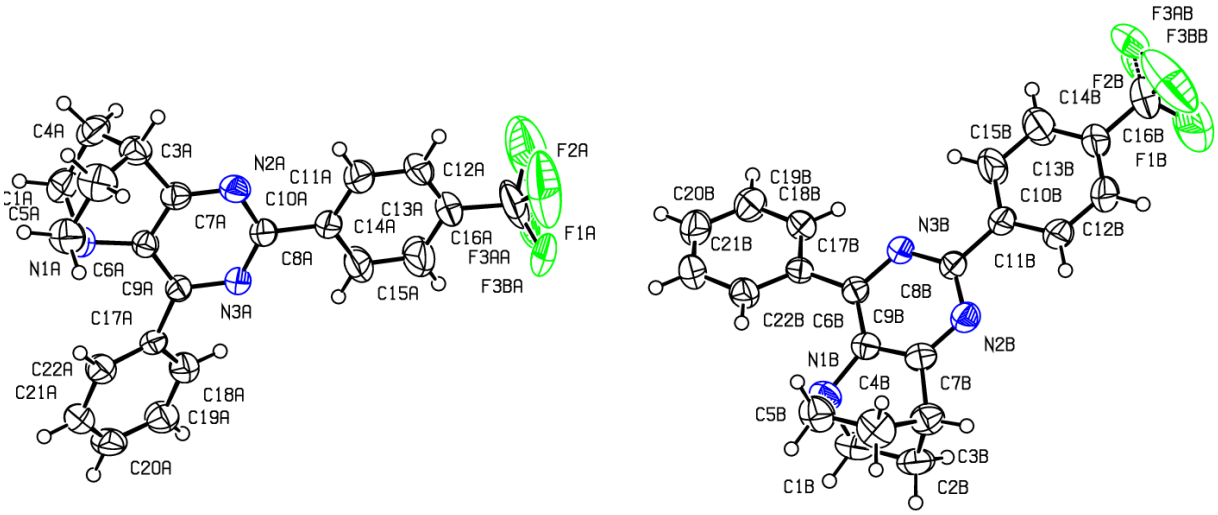


Figure 18 : Représentation ORTEP du composé 95

Sur cette représentation ORTEP nous pouvons constater la présence de deux molécules indépendantes dans la maille cristalline. Les groupements CF_3 sont désordonnés, et c'est pour cette raison que quatre fluors apparaissent au lieu de trois car deux fluors représentent un taux d'occupation de 50%.

Nous pouvons également observer la présence du motif quinuclidine avec le pont en 3D et la bonne insertion de l'acide boronique utilisé lors du couplage. Nous pouvons également noter que, contrairement à ce que nous pensions, le groupement phényle en position 4 n'est pas totalement dans le même plan que le cycle pyrimidine.

La structure du composé **95** est donc bien celle attendue (Figure 19).

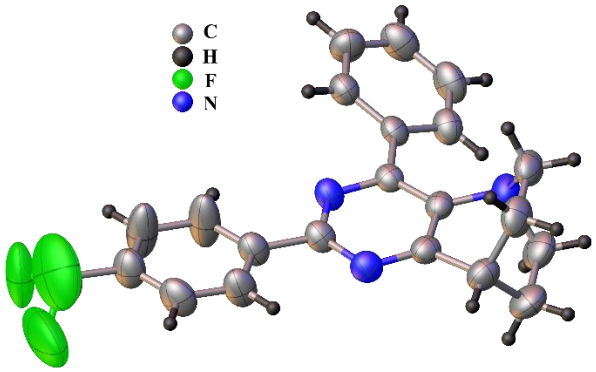


Figure 19 : Structure du composé 95 déterminée par diffraction des rayons X

6. Comparaison avec le dérivé chloré

Afin de juger de l'efficacité de nos voies de synthèse dont la première étape est une activation au PyBroP, nous avons synthétisé l'équivalent chloré de notre composé **44** et testé les conditions mises au point pour la S_NAr, le couplage de Buchwald-Hartwig et celui de Suzuki-Miyaura.

La première étape est donc la synthèse de notre dérivé halogéné. Pour cela, nous nous sommes basés sur les conditions décrites par l'équipe de Singh[81] pour des structures similaires (Schéma 45). Après évaporation du chlorure de thionyle, le milieu réactionnel est traité avec une solution aqueuse de carbonate de sodium afin d'atteindre un pH d'environ 9 – 10, permettant d'isoler la quinuclidine non salifiée. Le composé chloré **104** est ainsi isolé avec un rendement jugé satisfaisant de 62 %.

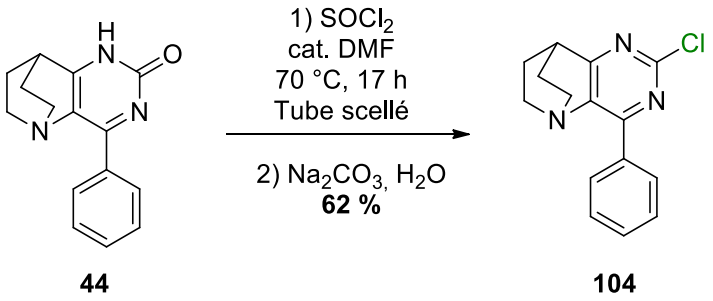


Schéma 45 : Chloration du composé 44

Dans un premier temps, nous avons souhaité comparer les résultats obtenus avec le composé halogéné et la méthode préconisant l'activation au PyBroP pour la substitution

[81] Singh, R.; Holland, S.; Litvak, J.; Goff, D.; Zhang, J.; Heckrodt, T.J. WO2010005879, **2010**, 89 p.

nucléophile aromatique. Nous avons donc engagé le composé **104** en présence de 2.2 équivalents de morpholine et 3.0 équivalents de triéthylamine pendant 17 h à 100 °C (Schéma 46).

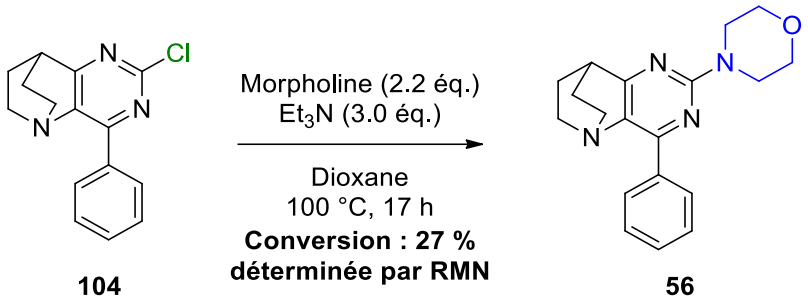


Schéma 46 : Amination du composé 104

Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure d'isoler le composé **56.** Nous avons obtenu une conversion de 27 %, déterminée par RMN. Pour rappel, avec activation au PyBroP, nous avions pu obtenir l'excellent rendement de 82 % pour le produit **56**. Dans le cas de la S_NAr, nous constatons donc que les résultats obtenus sont meilleurs pour la méthode avec activation au PyBroP.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au couplage de Buchwald-Hartwig. Le couplage a été effectué dans les mêmes conditions que celles mises au point précédemment (Schéma 47).

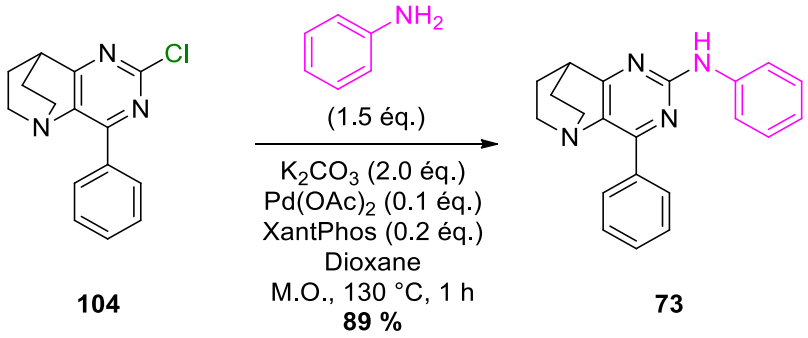


Schéma 47 : Couplage de Buchwald-Hartwig à partir du composé chloré

Dans ces conditions, le composé **73** a pu être isolé avec un excellent rendement de 89 %, soit un rendement global de 55 % sur deux étapes. Ce résultat est comparable à celui obtenu en présence de PyBroP (56 %). Bien que les résultats soient très similaires, l'utilisation du dérivé chloré nécessite deux étapes de synthèse et donc deux purifications.

Finalement, nous nous sommes intéressés à la comparaison entre les deux méthodes pour le couplage de Suzuki-Miyaura. Nous avons donc appliqué les conditions du couplage au composé chloré **104** (Schéma 48). Le composé **86** est ainsi isolé avec un très bon rendement de 78 %, soit un rendement global sur les deux étapes de 48 %.

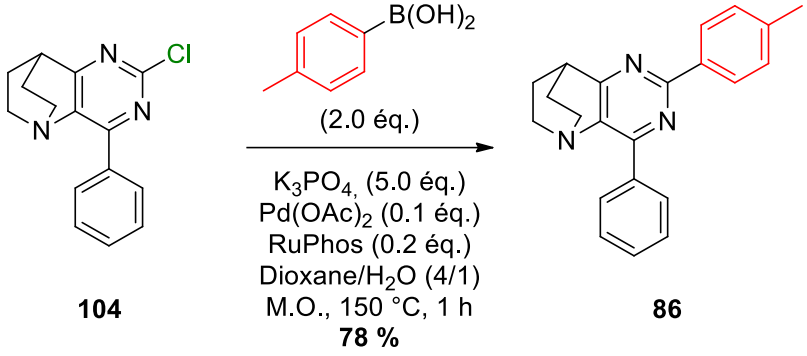


Schéma 48 : Couplage de Suzuki-Miyaura à partir du composé chloré 104

Pour rappel, le composé **86** a été isolé avec un bon rendement de 70 %. Nous pouvons donc noter que les résultats obtenus avec l'activation au PyBroP sont nettement supérieurs à ceux obtenus avec l'étape de chloration.

Pour conclure, notre méthode s'est avérée particulièrement efficace dans le cas des S_NAr et du couplage de Suzuki-Miyaura. Concernant le couplage de Buchwald-Hartwig, les deux méthodes ont donné des résultats similaires pour l'aniline, d'autres essais avec différentes anilines sont à envisager pour déterminer quelle méthode est la plus efficace.

7. Conclusion

L'objectif de cette étude était la synthèse et la fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles du type 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine. Suite à une étude bibliographique approfondie, nous avons pu mettre en avant la faible quantité de publications décrivant à la fois la synthèse et la fonctionnalisation de ces composés.

Suite à plusieurs tentatives de synthèse du 3-oxoquinuclidine-2-carboxylate d'éthyle - qui aurait été un réel atout pour la synthèse de nouvelles plateformes de synthèse très originales -, notre étude s'est portée sur la synthèse de la 2-benzylidènequinuclidin-3-one et de ses dérivés. Grâce à une voie de synthèse homogène permettant sa transposition future en flux

continu, nous avons réussi à synthétiser 17 composés avec des rendements variables compris entre 48 % et 93 % (Schéma 49).

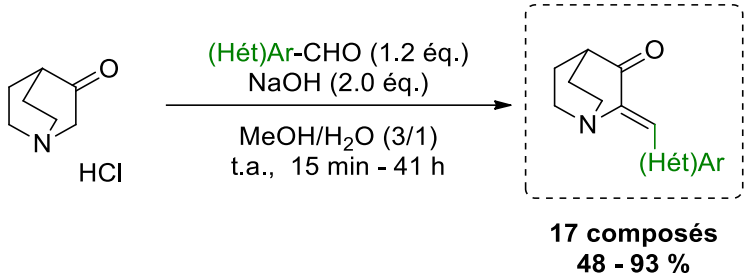


Schéma 49 : Synthèse des produits de départ

Ces composés nous ont servis de produit de départ pour la synthèse d'hétérocycles originaux.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la cyclisation de ces composés avec la thiourée. 4 hétérocycles soufrés ont été synthétisés, mais nous avons rapidement rencontré des problèmes de reproductibilité et de réactivité. En effet, nos essais de méthylation se sont avérés infructueux. Nous nous sommes ainsi penchés sur une *S*-alkylation à partir de dérivés de bromure de benzyle. Cette voie de synthèse nous a permis de synthétiser 10 composés originaux avec des rendements compris entre 12 % et 53 % (Schéma 50).

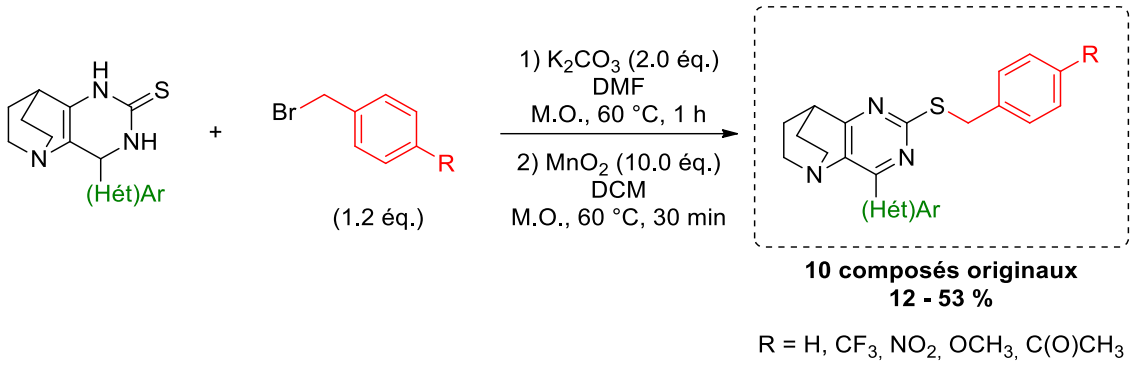


Schéma 50 : Bilan des réactions d'alkylation à partir de dérivés de bromure de benzyle

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité des produits de départ avec l'urée. Nous avons donc développé une voie de synthèse originale pour ces composés. Là encore, nous avons rencontré des problèmes de réactivité, notamment avec la dégradation des produits de départ lors de la réaction de cyclisation à 220 °C. Malgré tout, nous avons réussi à synthétiser 3 composés avec des rendements compris entre 40 % et 59 %. Ces derniers ont par ailleurs été oxydés pour permettre l'accès à une plateforme fonctionnalisable.

Les premiers essais de fonctionnalisation de ces plateformes n'ont en revanche pas été très concluants. En effet, lors de nos tentatives d'*O*-alkylations, nous avons synthétisé en parallèle du produit attendu un second produit majoritaire de *N*-alkylation. 6 composés avec des rendements corrects compris entre 31 % et 49 % (Schéma 51) ont tout de même été obtenus.

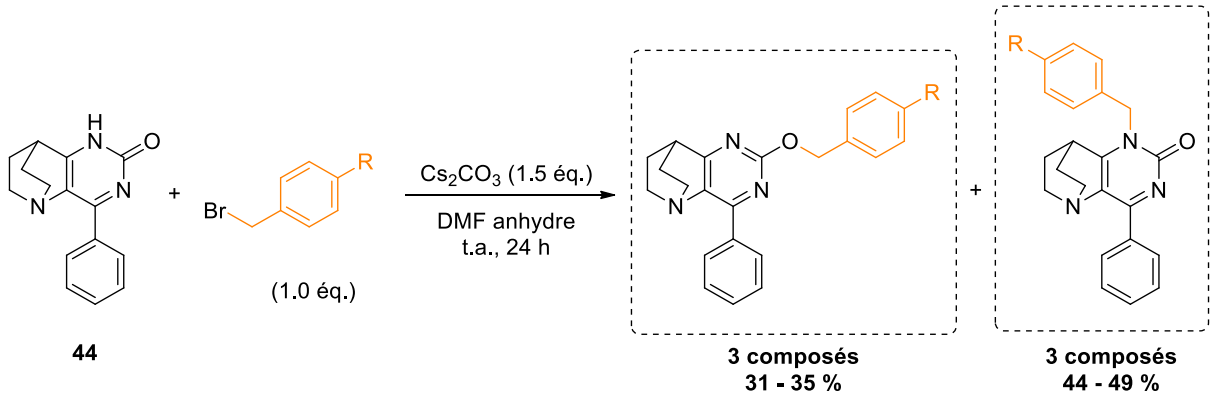


Schéma 51 : Bilan de la N- et O-alkylation

Cette plateforme nous a également permis de développer la fonctionnalisation de ces composés grâce à des réactions de S_NAr et des couplages pallado-catalysées type Buchwald-Hartwig ou Suzuki-Miyaura avec une activation préalable au PyBroP. Ces différentes voies de synthèses nous ont permis d'accéder à une large variété de nouveaux produits (Schéma 52).

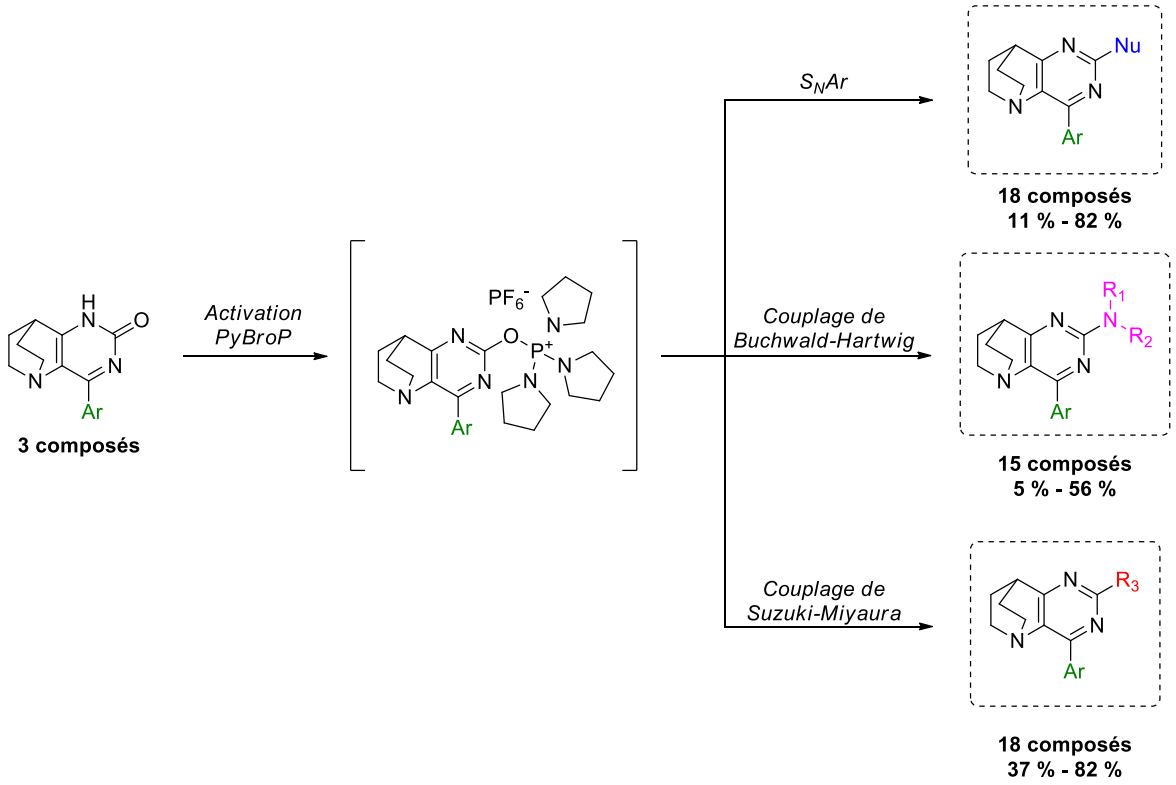


Schéma 52 : Bilan des réactions avec activation au PyBroP

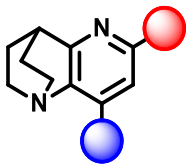
La substitution nucléophile aromatique nous a permis d'obtenir 18 composés originaux, et la gamme de rendements est large puisqu'elle oscille entre 11 % et 82 %. Nous avons pu utiliser une grande variété de nucléophile, bien que ce soit en présence d'amines que les résultats de synthèse ont été les plus satisfaisants. Cependant, nous n'avons pas obtenu les composés attendus en présence d'anilines ou de lactames.

C'est pour cette raison que nous nous sommes tournés vers le couplage de Buchwald-Hartwig, qui se présente comme un bon complément de la S_NAr. Il a notamment permis l'accès aux produits avec des anilines et des lactames en position *C*-2. Cependant, les rendements obtenus sont relativement faibles (compris entre 5 % et 56 %).

Nous avons ensuite étudié le couplage de Suzuki-Miyaura qui nous a permis d'obtenir 18 composés originaux avec des rendements compris entre 37 % et 82 %. Cette technique s'avère efficace avec une large variété d'acides boroniques, ce qui la rend particulièrement intéressante. Nous avons également été en mesure de confirmer les structures de ces dérivés en réalisant l'analyse DRX de **95.**

Cette méthode a finalement été comparée à l'utilisation d'un dérivé halogéné. Nous avons pu constater son efficacité dans le cas des substitutions nucléophiles aromatiques et du couplage de Suzuki-Miyaura. Son utilisation est plus mitigée dans le cas du couplage de Buchwald-Hartwig, pour lequel nous avons observé que la méthode de synthèse avait une incidence relativement faible sur la bonne tenue des réactions.

Chapitre 2 : Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine



Dans le premier chapitre, nous avions rencontré des limitations en terme de réactivité, notamment en position *C*-4. Aussi, dans le but de simplifier le système et toujours dans l'optique de mettre en place des méthodologies de fonctionnalisation sur des hétérocycles rares et ainsi accroître la capacité à explorer de nouveaux versants de l'espace chimique, nous allons nous intéresser dans ce second chapitre à la synthèse et à la réactivité de dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine (Figure 20).

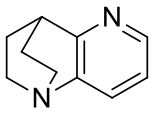


Figure 20 : 1,4-éthano-1,5-naphthyridine

1. Rappels bibliographiques sur les cycles 1,4-éthano-1,5-naphthyridine

A notre connaissance, peu de travaux ont décrit ce type de motif. Le premier exemple a été décrit par Madhav en 1982.[82] Il a synthétisé des dérivés des 1,4-éthano-1,5-naphthyridines fonctionnalisées en position *C*-2 et *C*-4 par des groupements aromatiques en une étape, et ce à partir de dérivés de la 2-benzylidènequinuclidin-3-one et de sels de pyridinium (Schéma 53). Ils ont ainsi pu synthétiser cinq composés originaux avec des bons rendements compris entre 57 % et 69 %.

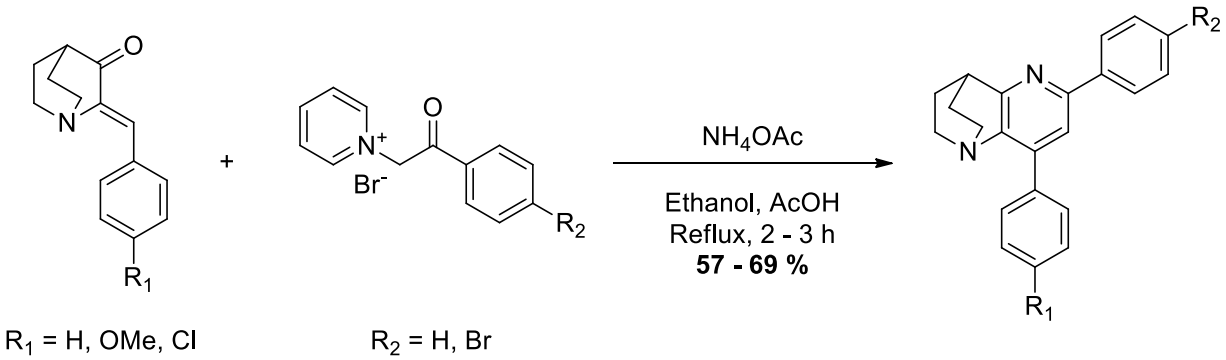


Schéma 53 : Synthèse de dérivés de la 6,8-diphényl-1,4-éthano-1,5-naphthyridine

En 1995, l'équipe de Besidsky a reporté une stratégie similaire mais en utilisant le sel de pyridinium **L28** pour former la naphthyridin-6-one **L29**, isolée avec un excellent rendement de

[82] Madhav, R. *Synthesis* **1982**, *1*, 27.

82 % (Schéma 54).[83] Cette équipe a ensuite réalisé la synthèse de potentiels antagonistes NK_1, couplés aux protéines G, comme le produit **L30**, obtenu en trois étapes à partir du composé **L29**.

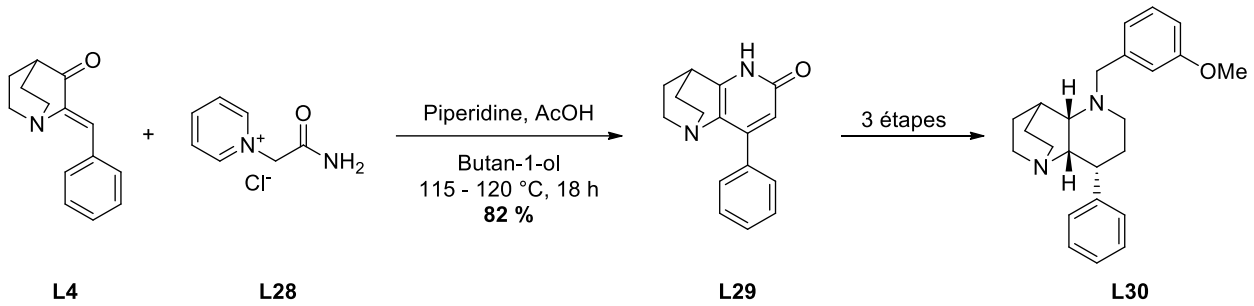


Schéma 54 : Synthèse du 8-phényl-3,4-dihydro-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one d'après Besidsky

Plus récemment en 2005, Cave et Raston ont mis au point la synthèse de nouveaux blocs de construction chimique, dont un exemple d'éthanonaphthyridine (Schéma 55).[84]

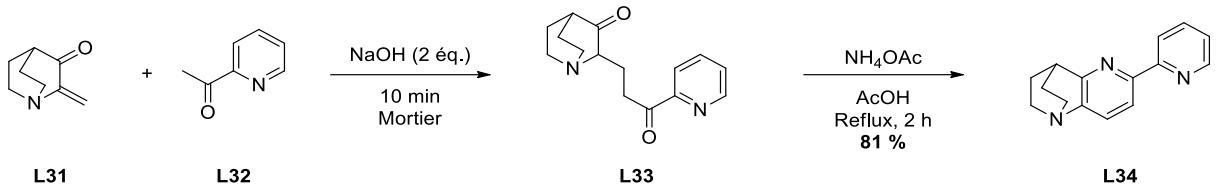


Schéma 55 : Synthèse de nouvelles bipyridines

Dans cette synthèse, le composé **L33**, produit de l'addition de Michael, est issu de la réaction entre le chlorhydrate de la 2-méthylène-3-quinuclidinone **L31** et la 2-acétylpyridine **L32** en présence de NaOH. Cette réaction a été réalisée dans un mortier par broyage mécanique en voie sèche. Le produit **L33** est ensuite chauffé à reflux pendant 2 h dans l'acide acétique en présence d'acétate d'ammonium pour obtenir le composé **L34** avec un rendement très satisfaisant de 81 %.

A partir de 2008, Holland et ses collaborateurs ont développé un panel important de dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine qu'ils ont qualifié comme inhibiteurs potentiels de récepteurs à activité tyrosine kinase de l'ordre du micromolaire. En 2019, ils ont réalisé la synthèse de l'acide carboxylique **L36** à partir du composé **L35** (Schéma 56).[44]

---

[83] Besidsky, Y.; Luthman, C.; Calesson, A.; Fowler, C.J.; Csöregh, I.; Hacksell, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 465 – 474.
[84] Cave, G.W.V.; Raston, C.L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2361 – 2363.

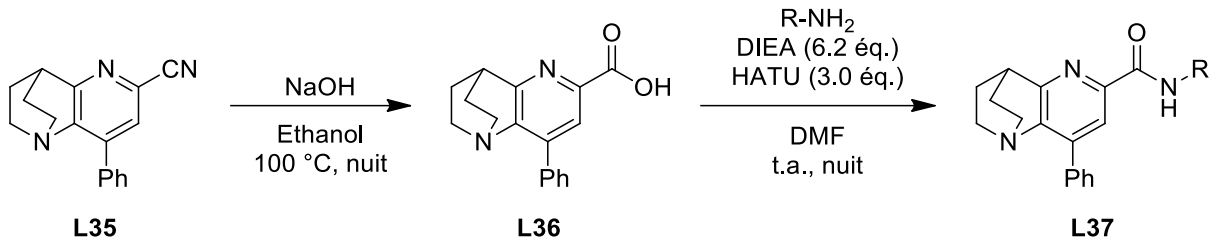


Schéma 56 : Synthèse de l'acide carboxylique L36 à partir du composé L35

Bien que des exemples de cyclisation aient été reportés dans la littérature, aucune variation sur le cycle aromatique pendulaire en *C*-4 en dehors du phényle n'a été décrite. De plus, peu d'exemples de fonctionnalisation régiosélective sur la position *C*-2 ont été publiés. Il y a donc un réel intérêt à développer de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation.

2. Objectifs

Le premier objectif de cette partie est la synthèse d'une plateforme fonctionnalisable basée sur les travaux de l'équipe de Besidsky. En effet, nous souhaitons mettre en place une méthodologie donnant accès à des molécules fonctionnalisable en *C*-2 en faisant varier la nature du substrat en *C*-4, et ce, à partir de dérivés de la 2-benzylidène-carboxaldéhyde dont les représentants ont été synthétisés dans le premier chapitre (Figure 21).

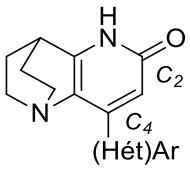


Figure 21 : Structure générale de la plateforme fonctionnalisable

Le second objectif est d'étudier la réactivité de l'azote en position *N*-1 et du carbonyle ou du chlore en *C*-2 pour générer des liaisons C-C et C-hétéroatome. Deux voies vont être envisagées pour cela (Schéma 57).

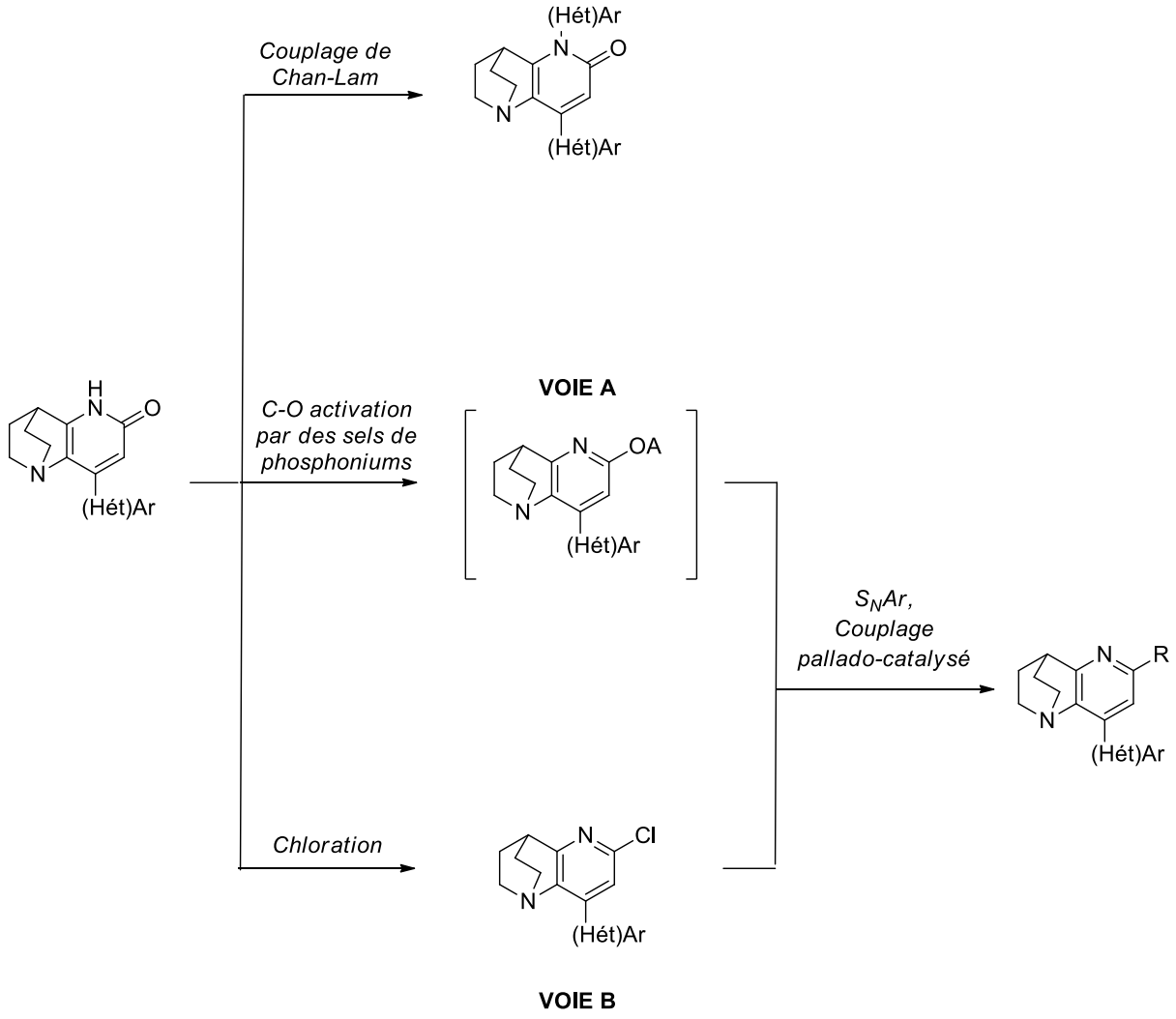


Schéma 57 : Voies de synthèse envisagée pour l'étude de la réactivité des dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine

La première voie induit une fonctionnalisation de la position *N*-1 *via* une *N*-arylation grâce au couplage de Chan-Lam. La deuxième voie implique une activation de la liaison C-O par un sel de phosphonium. Enfin, la troisième voie sera développée à partir des dérivés chlorés synthétisés d'après une méthode décrite par Holland. Ces deux voies pourront ainsi être évaluées en parallèle sur les mêmes réactions comme la substitution nucléophile aromatique ou les couplages pallado-catalysés.

3. Etude de la cyclisation et modulation en position *C*-4

Comme nous l'avons vu lors de notre étude bibliographique, la cyclisation est décrite sur un seul et unique exemple et nous avons appliqué ces conditions sur nos dérivés du 2-benzylidène-3-quinuclidinone, et ce afin d'élargir le champ d'application de cette méthode.

La première étape pour la formation des nouveaux dérivés consiste en la synthèse du sel de pyridinium, synthétisé d'après la méthode décrite par l'équipe de Holland. Ce sel est issu de la réaction entre la pyridine et le chloroacétamide dans l'acétonitrile. Après 17 h de chauffage à 90 °C, le composé **105** est isolé avec un bon rendement de 73 % (Schéma 58).

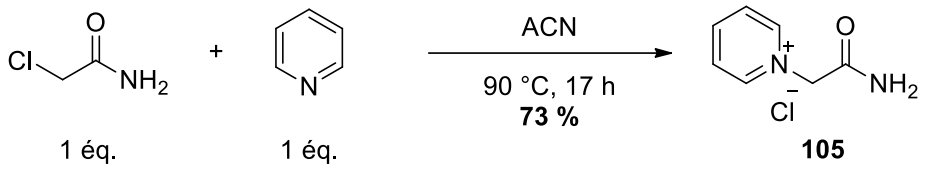


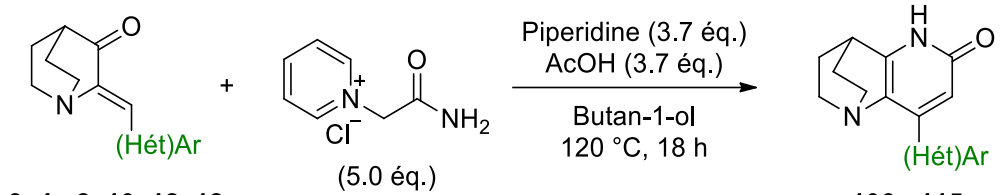
Schéma 58 : Synthèse du sel de pyridinium 105

L'étape suivante est la cyclisation entre le sel de pyridinium **105** et la 2-benzylidène-3-quinuclidinone **4**. Les conditions décrites par Besidsky et utilisées par le groupe de Holland, soit une cyclisation réalisée dans le butan-1-ol avec un large excès de sel de pyridinium **105**, nous ont permis d'isoler le composé **106** avec un rendement satisfaisant de 77 % (Tableau 21, entrée 1).

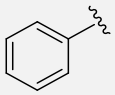
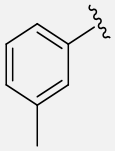
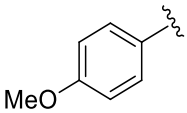
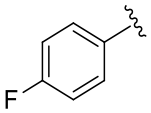
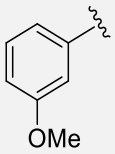
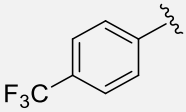
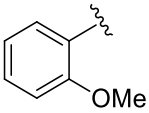
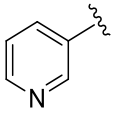
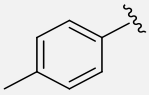
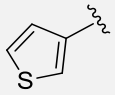
Ces conditions ont été appliquées à d'autres dérivés de la 2-benzylidène-3-quinuclidinone et les résultats obtenus sont satisfaisants avec des rendements compris entre 22 % et 83 %. L'encombrement stérique a peu d'impact sur les résultats obtenus (entrées 2 à 4) mais nous pouvons noter une réactivité particulière lorsqu'un méthoxy se trouve en position *ortho* avec une chute importante de rendement (22 % pour le composé **109**).

Aucune variation de la réactivité n'est observée lorsqu'un groupement électrodonneur ou électroattracteur est placé sur le phényle pendulaire. Une diminution du rendement est cependant observée lorsqu'une pyridine est placée en position *C*-4 avec 33 % obtenu pour le produit **114** (entrée 9). La réactivité est cependant de nouveau présente lorsque nous introduisons un hétérocycle de type thiophène (entrée 10).

Tableau 21 : Exemplification de la cyclisation avec le sel de pyridinium 105



3, 4 - 8, 10, 12, 18 **106 - 115**

Entrée	(Hét)Ar		Rdt	Entrée	(Hét)Ar		Rdt
1		**106**	**77 %**	6		**111**	**72 %**
2		**107**	**61 %**	7		**112**	**82 %**
3		**108**	**64 %**	8		**113**	**74 %**
4		**109**	**22 %**	9		**114**	**33 %**
5		**110**	**61 %**	10		**115**	**73 %**

Cette méthode fonctionne donc avec de nombreux dérivés de la 2-benzylidène-3-quinuclidinone. En effet, nous avons synthétisé 10 composés avec des rendements compris entre 22 et 83 % et elle peut être réalisée sur des échelles importantes de l'ordre du multigramme.

Nous avons désormais en main une plateforme fonctionnalisable en deux positions : en *N*-1 et en *C*-2 avec de nombreuses variations possibles en *C*-4 (Figure 22). En premier lieu, nous allons nous intéresser à l'étude de la fonctionnalisation en position *N*-1 avec la création de liaison C-N *via* le couplage de Chan-Lam.

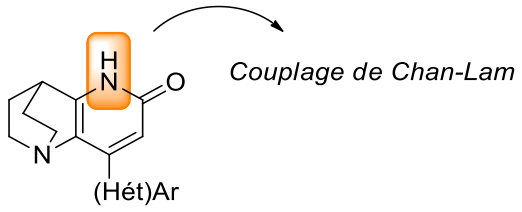


Figure 22 : Etude de la fonctionnalisation de la position N-1

4. Réactivité vis-à-vis du couplage de Chan-Lam

Dans cette partie, nous allons mettre en avant une méthode récente de *N*-arylation sélective catalysée par du cuivre qui sera, par la suite, appliqué à notre plateforme éthanonaphthyridine.

4.1 Rappels bibliographiques sur le couplage de Chan-Lam

La création de liaison C-N est une réaction très utilisée en chimie organique en raison de la prévalence de cette fonction dans de nombreuses molécules bioactives. Depuis des années, de nouvelles méthodes de couplage au palladium ou au cuivre se développent. Nous pouvons notamment citer le couplage de Buchwald-Hartwig dont nous avons parlé dans le premier chapitre, mais également la réaction d'Ullmann-Goldberg[85] ou une nouvelle approche oxydante qui s'est développées depuis quelques années, le couplage de Chan-Lam.[86]

En 1998, Chan a décrit des *N*- et *O*-arylations en utilisant des acides boroniques en présence d'amines.[87] Cette réaction a été réalisée dans des conditions douces en présence d'acétate de cuivre et d'une base dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 59). Le principal avantage de cette réaction est qu'elle se déroule à l'air et non sous atmosphère inerte.

---

[85] a) Goldberg, I. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 1691 – 1692; b) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, *15*, 2428 – 2439.
[86] a) Qiao, J. X.; Lam, P.Y.S. Recent Advances in Chan-Lam Coupling Reaction: Copper-Promoted C-Heteroatom Bond Cross-Coupling Reactions with Boronic Acids and Derivatives in *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organics Synthesis, Medicine and* Materials, 2nd Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH, **2005**; b) West, M.J.; Fyfe, J.W.B.; Vantourout, J.C.; Watson, A.J.B. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12491 – 12523.
[87] Chan, D.M.T.; Monaco, K.L.; Wang, R.P.; Winters, M.P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933 – 2936.

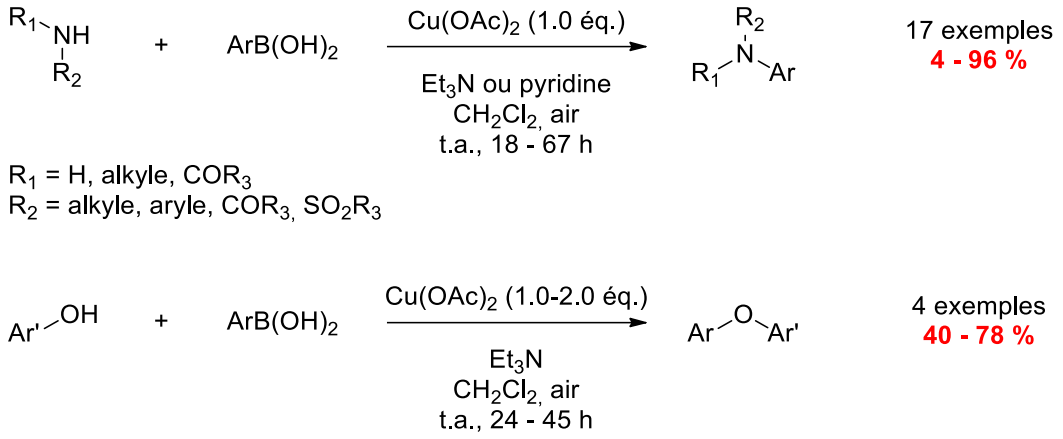


Schéma 59 : N- et O-arylations de Chan

Chan a montré que cette voie de synthèse peut être mise en oeuvre avec différents substrats azotés ou oxygénés tels que les amines, les anilines, les amides, les urées, les sulfonamides ou les phénols.

La même année, l'équipe de Lam, en partenariat avec Chan, a décrit la *N*-arylation d'aza-hétérocycle.[88] Ces réactions ont été réalisées sur une grande variété d'hétérocycles azotés tels que le pyrazole, l'imidazole, le triazole, le tétrazole, l'indazole et le benzimidazole. En présence d'un excès d'acétate de cuivre et d'un acide boronique, ils ont décrit la synthèse de 13 composés différents, avec des rendements compris entre 6 et 88 % (Schéma 60).

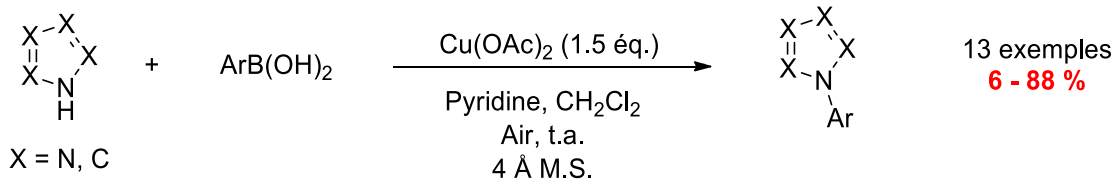


Schéma 60 : N-arylation décrite par Lam

La réaction de Chan-Lam est une méthode de choix pour la formation de liaisons C-N, en raison de conditions réactionnelles avantageuses et de l'étendue des substrats tolérés. L'utilisation de dérivés contenant du cuivre est aussi avantageuse car ce sont des produits commerciaux bon marché.

Le mécanisme de cette réaction n'est pas encore parfaitement défini. Néanmoins, certains paramètres comme la nécessité de se placer en milieu aérobie (air ambiant ou O_2) est

[88] Lam, P.Y.S.; Clark, C.G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M.P.; Chan, D.M.T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941 – 2944.

clairement établi. L'importance de cette atmosphère a été confirmée par l'équipe de Collman qui a décrit la première version catalytique de cette réaction.[89]

Quelques années plus tard en 2009, l'équipe de Stahl propose un mécanisme basé sur des études cinétiques et un suivi de la réaction par RPE (résonance paramagnétique nucléaire).[90] Cette technique analytique a permis de mettre en évidence une large intervention du cuivre (II) au cours du mécanisme, proposé ci-dessous (Schéma 61).

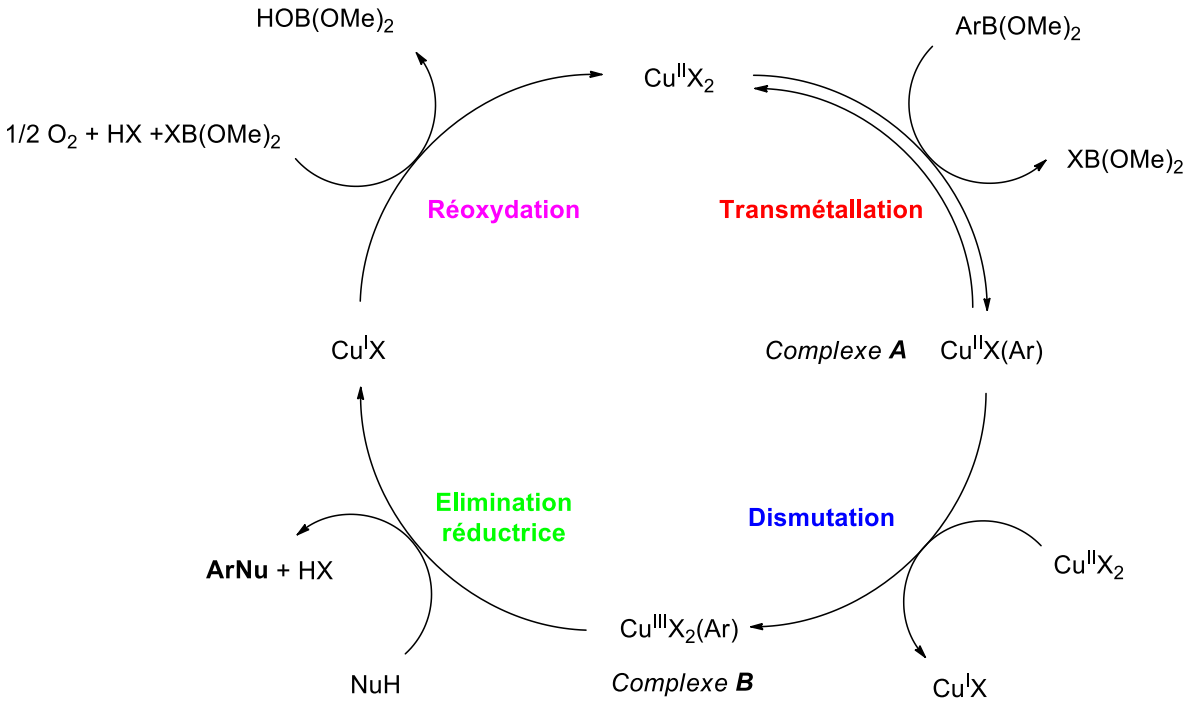


Schéma 61 : Mécanisme proposé par l'équipe de Stahl

Le mécanisme proposé se déroule en 4 étapes :

- **La transmétallation :** Cette étape correspond à la formation du complexe **A** grâce à l'échange entre le groupement aryle et un ligand du cuivre.
- **La dismutation :** Elle aurait lieu entre deux complexes de cuivre (II), l'un présent et l'autre généré, et permettrait la formation du complexe **B** de cuivre (III).
- **L'élimination réductrice :** Cette interaction entre le complexe **B** et le nucléophile engagé permet la libération de la molécule attendue.
- **La réoxydation :** Cette dernière étape en présence d'oxygène permet la régénération du complexe de cuivre (II).

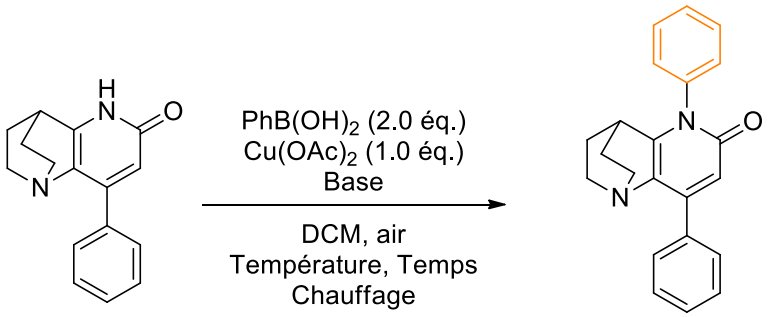
---

[89] Collman, J.P.; Zhong, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1233 – 1236.
[90] King, A.E.; Brunold, T.C.; Stahl, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5044 – 5045.

4.2 Optimisation des conditions réactionnelles

Notre objectif est d'utiliser ce type de couplage pour fonctionnaliser nos dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine en position *N*-1 et ainsi favoriser la *N*-arylation par rapport à une *O*-arylation. Pour cela, nous avons appliqué les conditions décrites par Chan en 1998 au composé **106**, soit deux équivalents d'acide boronique et un équivalent de $Cu(OAc)_2$ dans le DCM en présence d'un large excès de pyridine (Tableau 22, entrée 1).[87] Après 17 h à température ambiante, le composé **116** est isolé avec un bon rendement de 55 %. Les conditions de réaction ont ensuite été optimisées (Tableau 22).

Tableau 22 : Optimisation des conditions expérimentales du couplage de Chan-Lam



106 **116**

Entrée	Base	Température	Temps	Chauffage	Rendement
1	Pyridine	t.a.	17 h	-	**55 %**
2	Pyridine	t.a.	24 h	-	**43 %**
3	NEt_3	t.a.	17 h	-	**14 %**
4	Pyridine	60 °C	1 h	M.O.	**31 %**

L'augmentation du temps de réaction à 24 h induit une baisse de rendement (43 %) dû à la dégradation du composé **116** (entrée 2). De plus, le remplacement de la pyridine par la triéthylamine (entrée 3), régulièrement utilisée pour ce type de couplage, ne permet pas d'améliorer le rendement de la réaction (14 % contre 55 % précédemment). L'utilisation d'irradiations sous micro-ondes pour réduire le temps de réaction à 1 h induit également une baisse de rendement (31 %, entrée 4). Les rendements faibles sont dûs à la présence de l'atome d'azote de la quinuclidine qui est très basique et nucléophile et qui peut donc être un obstacle à cette réaction.

L'arylation en position *N*-1 a pu être confirmée par analyse IR. En effet, nous avons noté la présence de la bande caractéristique C=O en IR se trouvant aux alentours de 1650 cm^{-1} dans le composé **116** (Figure 23).

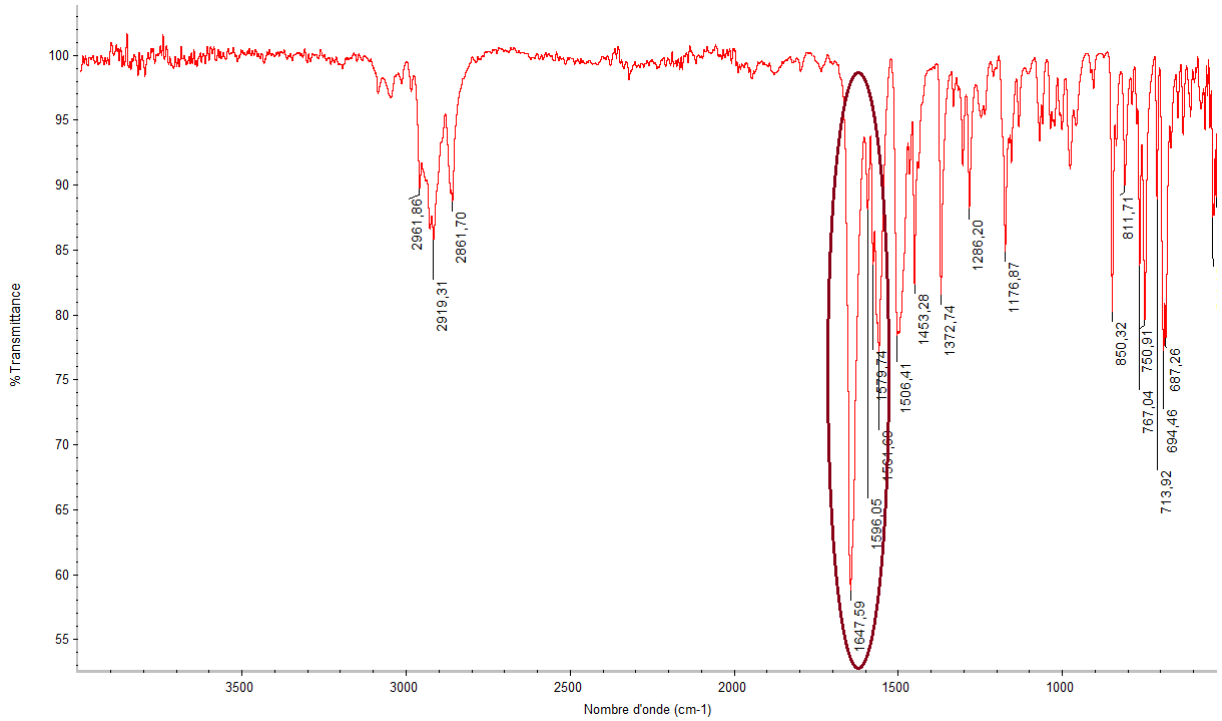
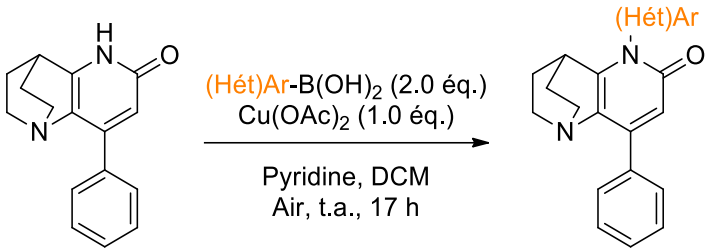


Figure 23 : Présence de la bande caractéristique C=O aux environs de 1650 cm^{-1} dans le composé 116

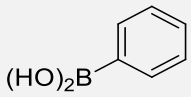
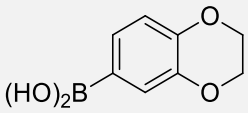
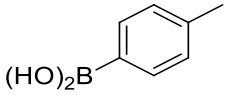
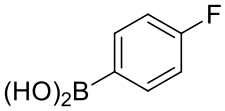
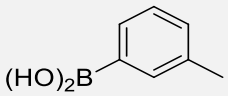
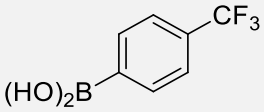
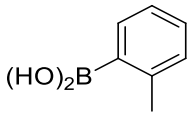
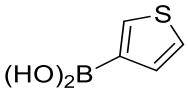
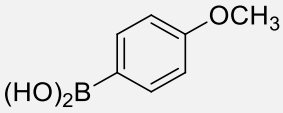
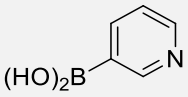
4.3 Modulation des (hétéro)aryles en position *C*-2

Cette nouvelle voie de fonctionnalisation va être appliquée à d'autres acides boroniques (hétéro)aromatiques, dans l'optique d'étudier le champ d'application de cette méthode (Tableau 23).

Tableau 23 : Exemplification de la position C-2 du couplage de Chan-Lam



106 **116 - 125**

Entrée	(Hét)Ar-B(OH)$_2$		Rdt	Entrée	(Hét)Ar-B(OH)$_2$		Rdt
1		**116**	**55 %**	6		**121**	**65 %**
2		**117**	**65 %**	7		**122**	**41 %**
3		**118**	**39 %**	8		**123**	**18 %**
4		**119**	**Traces**	9		**124**	**13 %**
5		**120**	**61 %**	10		**125**	**N.D.**

a- Non détecté

L'étude de l'influence de l'encombrement stérique nous a permis de mettre en avant une diminution de l'efficacité de la réaction (entrées 2 et 4) avec 39 % de rendement pour le composé **118** et uniquement des traces du composé **119** ont été isolées.

Une amélioration du rendement est observée lorsqu'un groupement électrodonneur est introduit sur le phényle de l'acide boronique (entrées 2, 5 et 6). En présence d'un groupement méthoxy (entrée 5), 61 % du composé **120** ont en effet été obtenu. A l'opposé, la présence d'un groupement électroattracteur induit une baisse du rendement, comme nous pouvons l'observer pour les composés fluorés **122** et trifluorométhylés **123** (entrées 7 et 8). Enfin, l'introduction d'hétéroaromatique est marquée par une baisse voire une absence de réactivité (entrées 9 et 10).

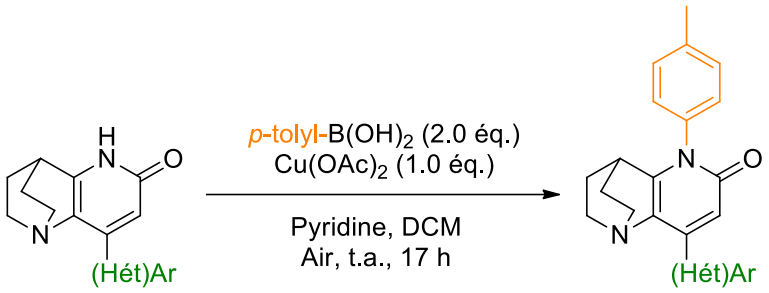
4.4 Modulation des groupements pendulaires en position *C*-4

Cette nouvelle voie de *N*-arylation a ensuite été appliquée à d'autres dérivés de la 8-phényl-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one **106**. L'acide boronique choisi est celui avec lequel nous avons obtenu les meilleurs résultats, c'est-à-dire l'acide *p*-tolylboronique (Tableau 24).

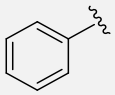
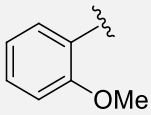
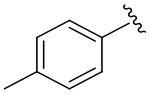
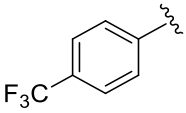
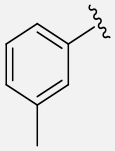
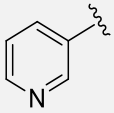
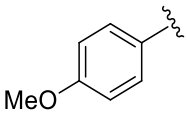
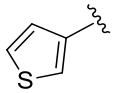
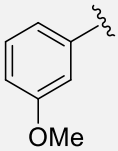
Nous n'observons aucune influence de l'encombrement stérique (entrées 4 à 6), bien que la présence d'un méthyle en position *méta* induit une nouvelle fois une réactivité particulière (composé **127** isolé avec 46 % de rendement).

La présence d'un groupement électrodonneur ou électroattracteur n'a pas d'influence sur l'efficacité de la réaction. Les composés **128** et **130** ont en effet été obtenus avec de bons rendements de 63 et 69 %, respectivement. L'introduction de groupements hétéroaromatiques comme la pyridine (composé **132**) ou le thiophène (composé **133**) n'induit également aucune variation significative de rendement (entrées 9 et 10). Le couplage de Chan-Lam s'est avéré efficace avec une large variété de dérivés du composé **106**, avec des rendements compris entre 50 % et 76 %.

Tableau 24 : Application du couplage de Chan-Lam aux dérivés du composé 106



106 - 115 **117, 126 - 133**

Entrée	(Hét)Ar		Rdt	Entrée	(Hét)Ar		Rdt
1		**117**	**65 %**	6		**130**	**69 %**
2		**126**	**57 %**	7		**131**	**69 %**
3		**127**	**46 %**	8		**132**	**50 %**
4		**128**	**63 %**	9		**133**	**68 %**
5		**129**	**76 %**				

Grâce à ce couplage de *N*-arylation, nous avons ainsi synthétisé 16 composés originaux avec des rendements compris entre 13 et 76 %. Nous allons maintenant nous intéresser à la réactivité du carbonyle du lactame avec notamment la création de liaisons C-C grâce au couplage de Suzuki-Miyaura, précédé d'une activation de la liaison C-O (Figure 24).

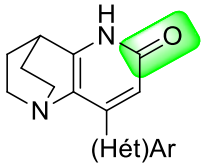


Figure 24 : Etude de la fonctionnalisation de la position C-2

5. Réactivité vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura

Afin de compléter notre étude de la réactivité des 1,4-éthano-1,5-naphthyridines, nous nous sommes intéressés à la création de liaisons C-C en position *C*-2 grâce au couplage de Suzuki-Miyaura précédé d'une activation de la liaison C-O par un sel de phosphonium.

5.1 Optimisation de l'étape d'activation

Afin d'optimiser cette réaction tout en limitant le nombre d'essais réalisés, nous avons choisi de réemployer les conditions optimisées dans le chapitre précédent. Ainsi, le composé **106** est chauffé pendant 3 h à 100 °C en tube scellé en présence de PyBroP et de triéthylamine, suivie par l'étape de couplage où K_3PO_4 est utilisé comme base en présence de $Pd(OAc)_2$ et de RuPhos. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 150 °C pendant 1 h sous irradiations micro-ondes. En appliquant ces conditions, le produit **134** a été isolé avec un rendement satisfaisant de 54 % (Schéma 62).

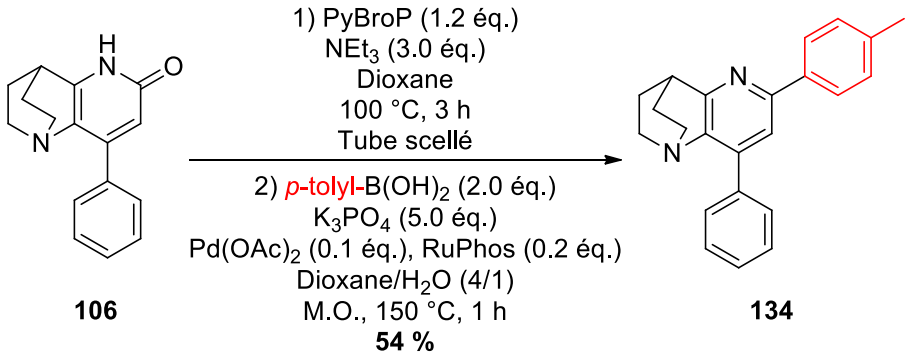


Schéma 62 : **Application des conditions mises au point précédemment au tricycle 106**

Devant ce résultat, nous avons souhaité réétudier tous les paramètres de la première étape d'activation, soit le choix de l'agent d'activation et celui de la base. En effet, nous avons vu dans le premier chapitre que l'utilisation de différents agents pouvait avoir un impact significatif sur les résultats. Notre attention s'est portée sur deux sels de phosphonium disponibles au laboratoire, le BOP et le PyBOP pour remplacer le PyBroP (Figure 12).

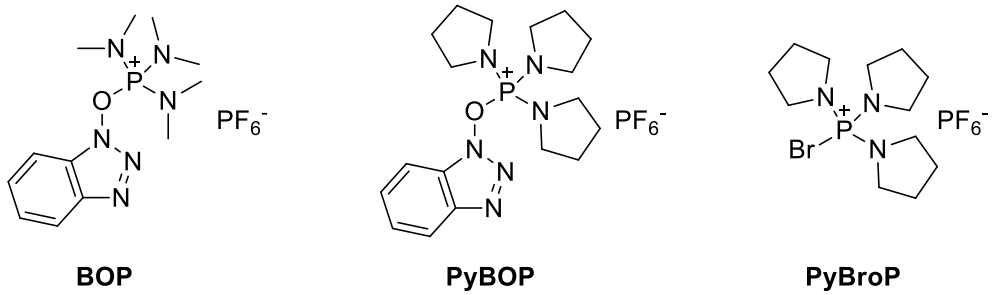
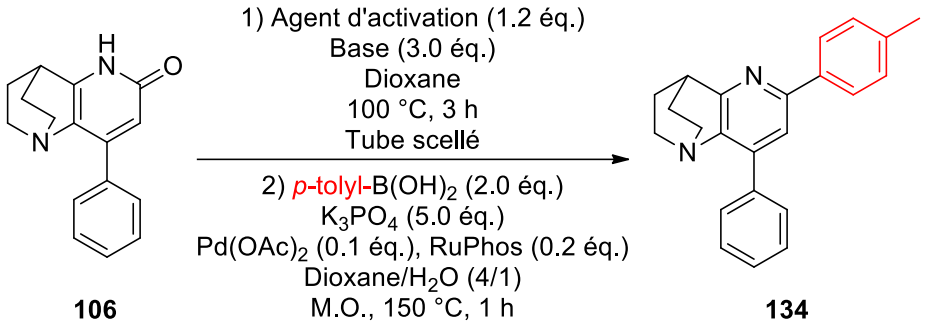


Figure 25 : Rappel des structures du BOP, du PyBOP et du PyBroP

L'utilisation d'une autre base a également été investiguée en complément de la triéthylamine : la *N*-méthylmorpholine. Les résultats sont regroupés dans le tableau 25.

En présence de PyBroP, la base ayant permis d'obtenir les meilleurs résultats est la triéthylamine (pKa = 10.78) (entrée 1). L'utilisation d'une base plus faible comme la *N*-méthylmorpholine (pKa = 7.38) induit une légère baisse de rendement. En comparant les différents agents d'activation, nous avons pu mettre en avant que le PyBOP donnait de meilleurs résultats que le PyBroP avec 70 % de rendement pour le composé **134** (entrée 4). L'utilisation du BOP n'a pas permis d'améliorer ce résultat (entrée 5).

Tableau 25 : **Mise au point des conditions de l'étape d'activation**



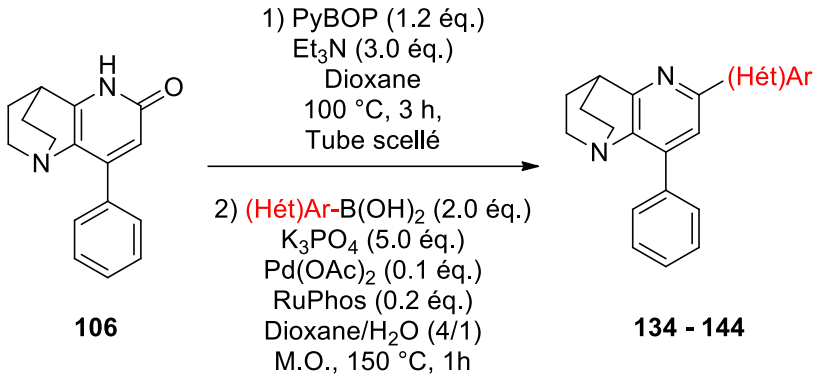
Entrée	Agent d'activation	Base	Rendement
1	PyBroP	NEt_3	**54 %**
2	PyBroP	N-méthylmorpholine	**49 %**
3	PyBOP	NEt_3	**70 %**
4	BOP	NEt_3	**30 %**

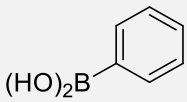
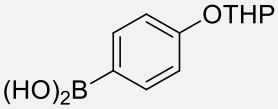
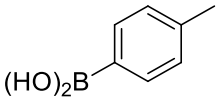
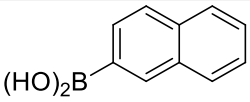
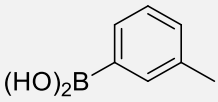
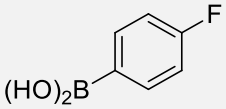
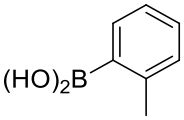
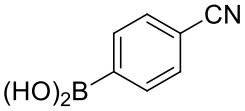
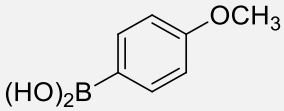
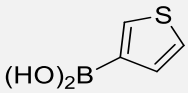
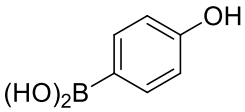
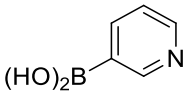
Le rendement obtenu pour le composé **134** étant de 70 %, nous avons choisi de procéder ensuite à l'exemplification de cette réaction avec d'autres acides boroniques.

5.2 Variation des substituants en position *C*-2

Afin de déterminer le champ d'application et les limitations de cette technique, nous avons généralisé la stratégie « one-pot » mise au point à d'autres acides boroniques (hétéro)aromatiques (Tableau 26).

Tableau 26 : **Généralisation du couplage de Suzuki-Miyaura à d'autres acides boroniques (hétéro)aromatiques**



Entrée	(Hét)Ar-B(OH)$_2$		Rdt	Entrée	(Hét)Ar-B(OH)$_2$		Rdt
1		**135**	**37 %**	7		**140**	**40 %**
2		**134**	**70 %**	8		**141**	**66 %**
3		**136**	**63 %**	9		**142**	**67 %**
4		**137**	**53 %**	10		**143**	**52 %**
5		**138**	**18 %**	11		**144**	**57 %**
6		**139**	**Traces**	12		**145**	**42 %**

Nous avons noté une légère influence de l'encombrement stérique avec une diminution du rendement jusqu'à 53 % pour le composé **137** possédant un méthyle en position *ortho* (entrée

6). L'introduction d'un groupement électrodonneur induit également une baisse de rendement (entrées 5 à 8), notamment avec le groupement méthoxy (18 %).

La réaction est également sensible à la présence d'un proton labile avec uniquement des traces du produit **139** observées. Cependant, la déprotection du composé **140** en présence d'acide chlorhydrique en solution dans le dioxane nous a permis d'obtenir le composé **139** avec un bon rendement de 82 %, soit un rendement global de 32 % sur les deux étapes (Schéma 63).

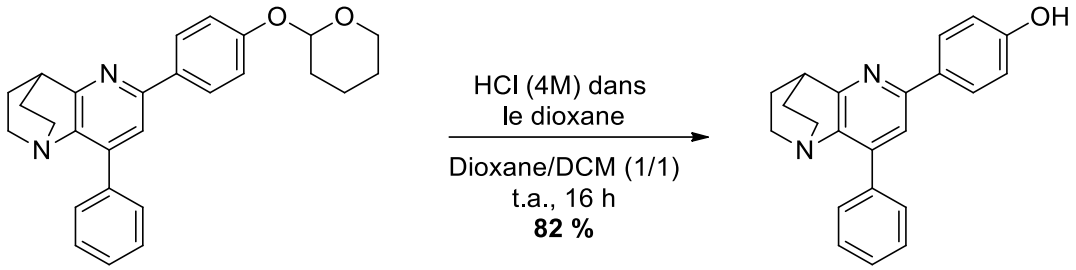


Schéma 63 : Déprotection du THP

Une diminution de rendement est également quantifiée dans le cas de l'utilisation d'un acide boronique doté d'un groupement électroattracteur ou de l'introduction d'un groupement hétéroaromatique (entrées 9 à 12).

Alors que nous avons pu prouver l'efficacité et la reproductibilité de cette méthode avec de nombreux substrats, cette voie de synthèse va être appliquée aux dérivés du composé **106** synthétisé dans la partie 3 de ce chapitre.

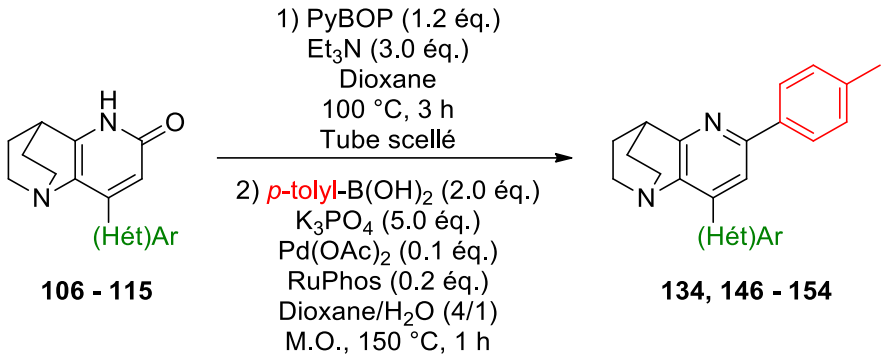
5.3 Modulation des groupements (hétéro)aromatiques en position *C*-4

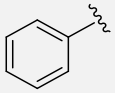
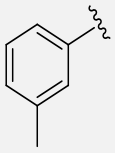
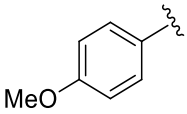
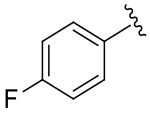
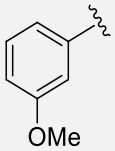
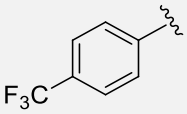
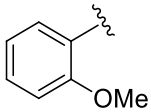
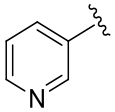
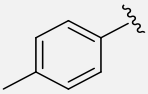
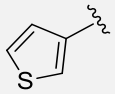
Cette stratégie « one-pot » d'arylation directe a ensuite été appliquée à divers dérivés de la 8-phényl-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one **106**. Tous subiront une réaction avec l'acide boronique avec lequel nous avons obtenu le meilleur rendement, c'est-à-dire, le tolyle (Tableau 27).

Alors qu'en présence d'un méthyle sur le phényle pendulaire, nous notons une diminution de l'efficacité de la réaction (51 % pour le composé **149**), l'introduction d'un groupement méthoxy nous permet d'isoler le produit **146** avec un bon rendement de 78 % (entrée 4). En

parallèle, en présence d'un groupement fluoré (entrée 7), nous notons une baisse significative de l'efficacité (36 %). En revanche, en présence d'un CF_3 (entrée 8), le composé **152** a été isolé avec un bon rendement de 86 %. Ces résultats à eux seuls ne permettent pas d'incriminer les caractères électroniques de façon certaine. Une légère baisse de réactivité a également été observée lorsque l'encombrement stérique est important (composé **148** comparé au produit **146**) mais la présence de groupements hétéroaromatiques permet de conserver une bonne réactivité (entrées 9 et 10).

Tableau 27 : Application du couplage de Suzuki-Miyaura à d'autres dérivés du composé 106



Entrée	(Hét)Ar		Rdt	Entrée	(Hét)Ar		Rdt
1		**134**	**70 %**	6		**150**	**21 %**
2		**146**	**78 %**	7		**151**	**36 %**
3		**147**	**75 %**	8		**152**	**86 %**
4		**148**	**38 %**	9		**153**	**53 %**
5		**149**	**51 %**	10		**154**	**66 %**

Le couplage de Suzuki-Miyaura est donc efficace en présence de différents groupements présents en positions *C*-2 et *C*-4 du cycle 5,8-éthano-1,4-naphthyridine. Cette méthode nous

a permis de synthétiser 20 composés originaux et finaux avec des rendements compris entre 18 % et 86 %.

Fort de ces résultats, nous allons maintenant nous intéresser à la réactivité de nos dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine vis-à-vis de la substitution nucléophile aromatique.

6. Réactivité vis-à-vis de la S_NAr

L'étude de nos composés s'est poursuivie par celle de leur réactivité vis-à-vis de la substitution nucléophile aromatique *via*, dans un premier temps, une activation au sel de phosphonium.

6.1 S_NAr *via* activation au sel de phosphonium

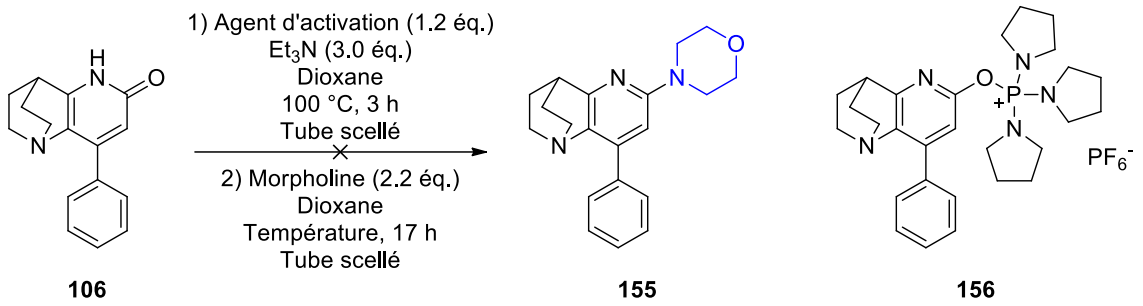
En premier lieu, nous avons souhaité réaliser des substitutions nucléophiles aromatiques avec des amines *via* une activation au PyBroP ou au PyBOP. Nous avons appliqué les conditions mises au point dans le premier chapitre, à savoir :

- Une première étape d'activation de 3 h à 100 °C en présence de PyBroP et de triéthylamine.
- Une seconde étape consistant, après l'ajout de 2.2 équivalents de morpholine, en une agitation pendant 17 h à 100 °C (Tableau 28, entrée 1).

Malheureusement dans ces conditions, le produit attendu n'a pas été observé, uniquement l'intermédiaire PyBroP **156** a pu être isolé.

Des résultats similaires ont été obtenus quelque soit la nature de l'agent d'activation choisi avec l'isolation du sel de phosphonium **156**. Une augmentation de la température réactionnelle à 150 °C pour la seconde étape a cette fois entraîné la dégradation de l'intermédiaire (entrée 2). De plus, nous avons essayé de forcer la réactivité en partant directement de l'intermédiaire **156** mais celui-ci étant trop stable, aucun produit n'a été obtenu.

Tableau 28 : Premiers essais de S_NAr via activation au sel de phosphoniums



Entrée	Agent d'activation	Température	Rendement
1	PyBroP	100 °C	Intermédiaire **156** + dégradations
2	PyBOP	100 °C	Intermédiaire **156** + dégradations
3	PyBOP	150 °C	Dégradations

Cette voie n'ayant pas donnée de résultats satisfaisants et pour nous affranchir de la variabilité de la nucléophilie de l'amine, nous nous sommes intéressés à l'amination par couplage pallado-catalysé *via* le couplage de Buchwald-Hartwig. Les conditions mises au point dans le premier chapitre ont été appliquées au composé **106** en optant pour le PyBOP, défini comme le meilleur agent activant pour cette série (Schéma 64).

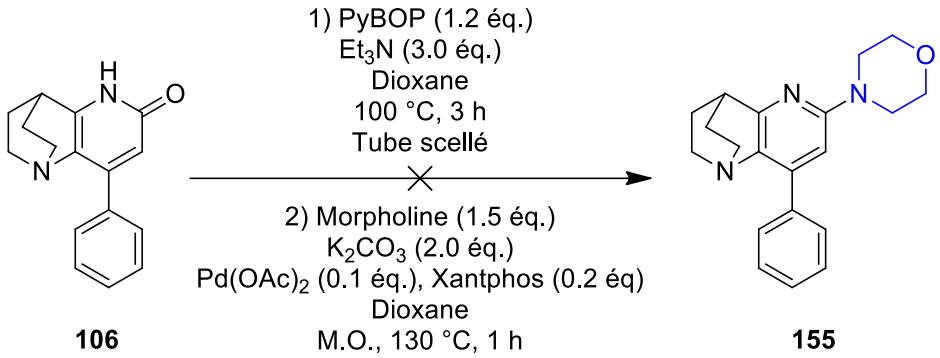


Schéma 64 : Couplage de Buchwald-Hartwig appliqué au composé 106

Malheureusement, nous n'avons pas réussi à isoler le composé attendu dans ces conditions réactionnelles. Encore une fois, uniquement l'intermédiaire PyBOP a été obtenu.

Vu que nos différents essais avec activation au PyBOP ne fonctionnent pas, nous avons pris l'initiative de développer des dérivés chlorés en position *C*-2 puis de réaliser dessus les études de déplacements par des composés azotés.

6.2 Synthèse des dérivés chlorés en position *C*-2

En 2008, l'équipe d'Holland a mis en avant la synthèse du dérivé chloré du composé **L38**, utilisé ensuite pour former le composé **L39** *via* une S_NAr peu efficace avec un rendement modéré de 37 %, démontrant une réactivité limitée sur cette position. La chloration est réalisée dans le chlorure de thionyle en présence d'une quantité catalytique de DMF. Après 10 h à 70 °C, une hydrolyse maitrisée jusqu'à pH 10 – 11 est effectuée. Ce traitement est essentiel pour libérer l'azote de la quinuclidine (pKa = 11).[91] Le produit de chloration **L38** est ainsi isolé avec un rendement de 66 % (Schéma 65)**.** [92]

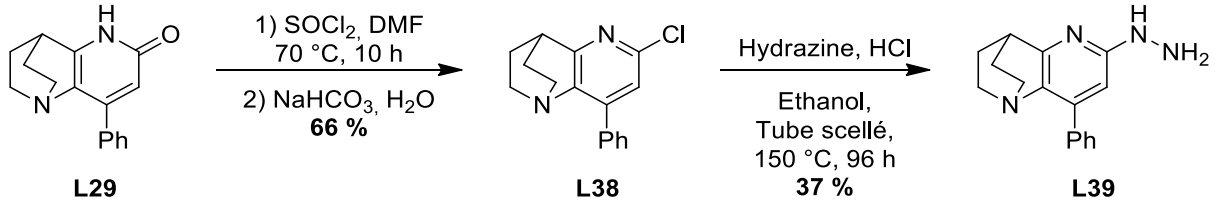


Schéma 65 : Synthèse de l'hydrazine à partir du composé L39

Ces conditions ont été appliquées à l'ensemble des dérivés de la 8-phényl-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one synthétisés dans la partie 3 de ce chapitre (Tableau 29).

L'introduction d'un groupement électrodonneur sur le phényle en position *C*-4 entraine une légère baisse de rendement (entrées 2 et 4), à l'opposé des groupements électroattracteurs qui semblent favoriser cette réaction avec notamment 75 % de rendement pour le composé **164**. Au cours de l'étude de l'encombrement stérique dont l'influence semble minime, nous n'avons obtenu que de la dégradation avec un méthoxy en position *méta* (**159**, entrée 3). Cette position est donc sensible à la chloration pour le groupement méthoxy, mais la présence d'un méthyle permet de rétablir la réactivité en *méta* (entrée 6).

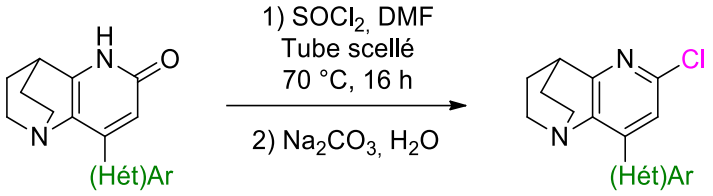
L'introduction d'un hétéroaromatique en position *C*-4 du tricycle induit une baisse significative du rendement avec uniquement 18 % et 35 % obtenus avec la pyridine et le thiophène respectivement (entrées 9 et 10).

---

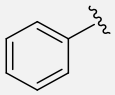
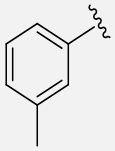
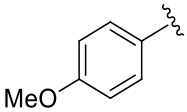
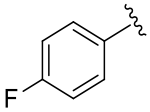
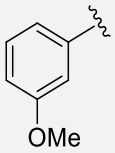
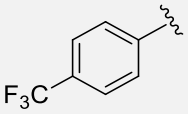
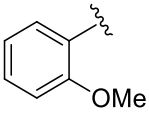
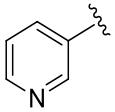
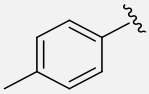
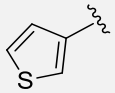
[91] Table de pKa d'Evans. Disponible sur : http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf

[92] a) Goff, D.; Zhang, J.; Singh, R.; Holland, S.; Ding, P.; Yu, J.; Litvak, J. WO2008083357, **2008**, 280 p.; b) Goff, D.; Zhang, J.; Singh, R.; Holland, S.; Yu, J.; Heckrodt, T.J.; Ding, P.; Litvak, J. WO2009054864, **2009**, 231 p.; c) Singh, R.; Holland, S.; Litvak, J.; Goff, D.; Zhang, J.; Heckrodt, T.J. WO2010005879, **2010**, 86 p.

Tableau 29 : Exemplification de la chloration des dérivés de la 8-phényl-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one



106 - 115 **157 - 166**

Entrée	(Hét)Ar		Rdt	Entrée	(Hét)Ar		Rdt
1		**157**	**66 %**	6		**162**	**64 %**
2		**158**	**61 %**	7		**163**	**67 %**
3		**159**	**ND[a]**	8		**164**	**75 %**
4		**160**	**52 %**	9		**165**	**18 %**
5		**161**	**62 %**	10		**166**	**35 %**

a- Produit non détecté, dégradation

D'une manière générale, cette étape de chloration a bien fonctionné et a fourni les quantités de manière adéquate pour poursuivre nos investigations.

6.3 S_NAr avec des amines *via* les dérivés chlorés

A. Mise au point des conditions expérimentales

Dans un premier temps, nous avons souhaité tester les conditions de S_NAr utilisées dans le chapitre 1 (Schéma 66). Le composé **157** est ainsi mis en solution dans le dioxane en présence de triéthylamine. La morpholine est ensuite ajoutée et le milieu réactionnel est chauffé pendant 17 h à 100 °C.

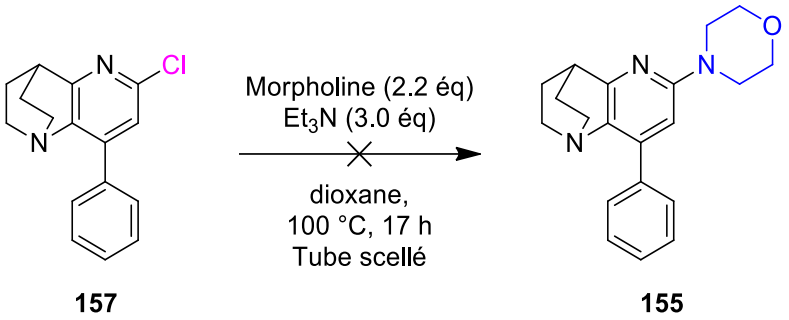


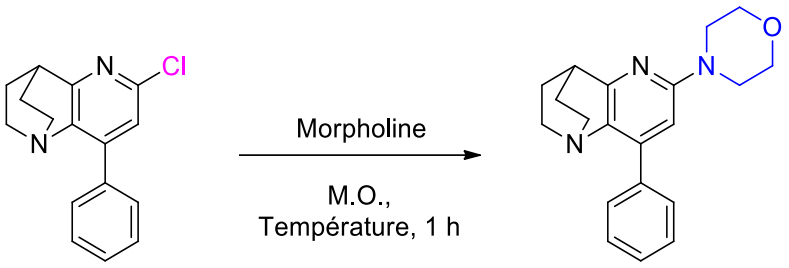
Schéma 66 : Essai d'amination via les conditions de S_NAr utilisées dans le chapitre 1

Dans ces conditions, aucun produit d'amination n'a été isolé. Seul le produit de départ a été récupéré en fin de synthèse, ce qui montre l'absence totale de réaction.

Nous avons décidé d'utiliser des conditions plus drastiques *via* l'utilisation de l'amine comme solvant. Le composé chloré **157** est ainsi mis en solution dans la morpholine pendant 1 h à 150 °C mais nous n'avons pas observé de produit attendu (Tableau 30, entrée 1).

L'augmentation de la température permet d'initier la réactivité. En effet, dès 200 °C, le composé attendu est observé en RMN proton avec une conversion mesurée à 41 % (entrée 2). Une augmentation de la température jusqu'à 250 °C nous permet d'atteindre une conversion de 82 %. Cependant, nous nous sommes heurtés à des problèmes de reproductibilité à 250 °C, car nous atteignons les limites de fonctionnement de l'appareil micro-onde présent au laboratoire.

Tableau 30 : Optimisation des conditions de S_NAr en utilisant la morpholine comme solvant



157 **155**

Entrée	Température	Conversion[a]
1	150 °C	**0 %**
2	200 °C	**41 %**
3	230 °C	**74 %**
4	250 °C	**82 %**

a- Déterminée par RMN

Cette réactivité faible du dérivé chloré peut s'expliquer par le caractère moins π-déficient vis-à-vis de la série pyrimidine. Afin d'améliorer cette réactivité, deux voies sont possibles :

- Augmenter la température, moyen qui a montré des résultats satisfaisants (Tableau 30) mais nous avons rencontré des difficultés de mise en œuvre et d'isolation du produit attendu.
- Augmenter la nucléophilie de l'amine.

Cette deuxième alternative va être étudiée dans la suite de ce chapitre. Pour cela, nous allons former au préalable l'amidure de lithium à partir de la morpholine et du *n*-BuLi. Ainsi, l'ion formé sera plus basique et nucléophile que l'amine correspondante, et devrait donc favoriser la réaction de S_NAr. Cette alternative a été appliquée avec succès au composé **157** qui a été obtenu avec un excellent rendement de 72 % en seulement 15 minutes de réaction à température ambiante (Schéma 67).

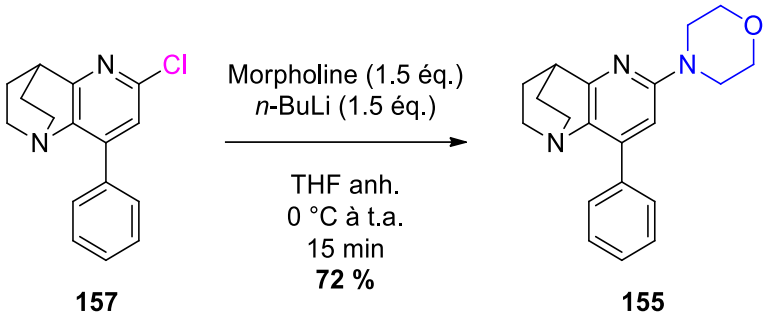


Schéma 67 : Amination via formation de l'ion amidure

Cette voie de synthèse sera retenue, et nous nous proposons de l'exemplifier en position *C*-2 avec d'autres amines, mais également en position *C*-4 avec d'autres dérivés (hétéro)aromatiques.

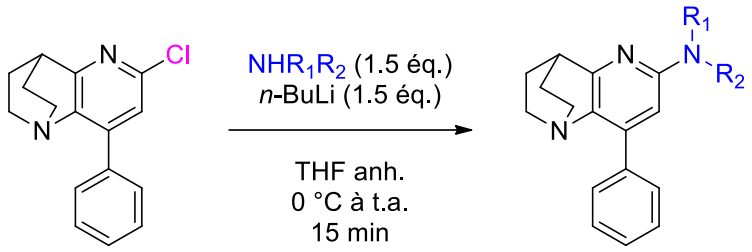
B. Modulation des amines en position C-2

Après optimisation des conditions réactionnelles, une exploration des limitations de cette méthode a été effectuée en variant la nature de l'amine (Tableau 31).

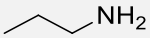
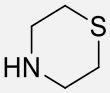
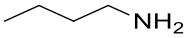
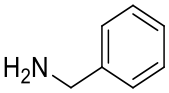
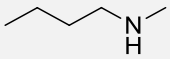
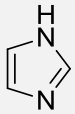
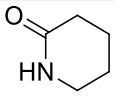
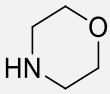
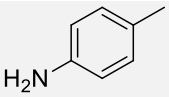
Comme attendu, dans le cas des amines primaires faiblement nucléophiles, les rendements obtenus pour les composés **167** et **168** sont faibles avec 9 % et 21 %, respectivement (entrées 1 et 2). En optant pour une amine secondaire aliphatique, nous notons une augmentation du rendement (36 %) qui peut s'expliquer par un accroissement de la nucléophilie. L'introduction d'amines secondaires cycliques dont la nucléophilie est très importante nous permet d'obtenir de bons rendements pour la pipéridine, la morpholine et la thiomorpholine (entrées 4 à 6).

Enfin, l'introduction d'autres composés azotés peu nucléophiles conduit comme attendu à une réactivité très faible comme cela a été observée pour la benzylamine (entrée 8), l'imidazole (entrée 9), la 2-pipéridone (entrée 10) et la *p*-toluidine (entrée 11).

Tableau 31 : Généralisation de la méthode à d'autres amines



157 **167 - 175**

Entrée	Amine		Rdt	Entrée	Amine		Rdt
1		**167**	**9 %**	6		**171**	**45 %**
2		**168**	**21 %**	7		**172**	**ND[a]**
3		**169**	**36 %**	8		**173**	**ND[a]**
4		**170**	**67 %**	9		**174**	**ND[a]**
5		**155**	**72 %**	10		**175**	**ND[a]**

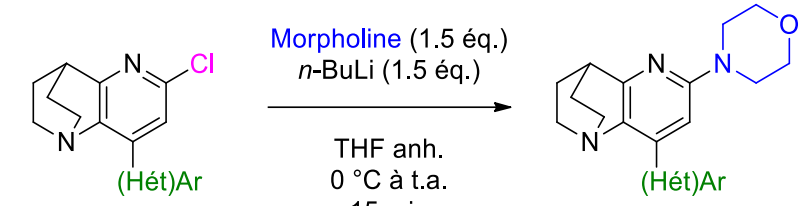
a – Non détecté

Cette voie est donc particulièrement efficace en présence d'amine secondaire. Elle nous a tout de même permis d'isoler 6 composés originaux avec des rendements compris entre 9 et 72 %.

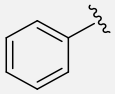
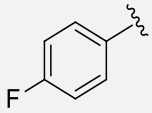
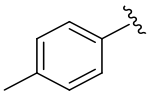
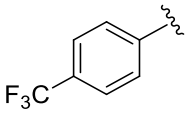
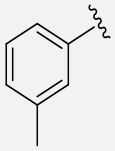
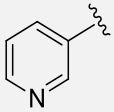
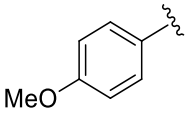
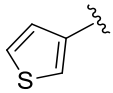
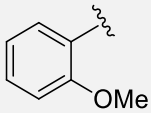
C. Variation des (hétéro)aromatiques en position C-4

Cette méthode d'amination a ensuite été appliquée à d'autres dérivés de la 8-phényl-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one**.** Le choix de l'amine pour réaliser cette exemplification s'est porté sur la morpholine car c'est avec cette dernière que nous avons obtenu un bon rendement de 72 % dans la partie précédente (entrée 1, tableau 32). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 32 : Exemplification de la réaction d'amination aux dérivés du 8-phényl-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one



157 - 158, 160 - 166 **155, 176 - 183**

Entrée	(Hét)Ar		Rdt	Entrée	(Hét)Ar		Rdt
1		**155**	**72 %**	6		**180**	**44 %**
2		**176**	**62 %**	7		**181**	**49 %**
3		**177**	**66 %**	8		**182**	**55 %**
4		**178**	**63 %**	9		**183**	**78 %**
5		**179**	**12 %**				

La présence d'un groupement sur le phényle pendulaire en *C*-4 induit une baisse de rendement, d'autant plus significative en présence d'un groupement électroattracteur comme le fluor (composé **180**, 44 %) ou le CF_3 (composé **181**, 49 %) (entrées 6 et 7). En investiguant l'influence de l'encombrement stérique, nous avons observé une chute de rendement avec 12 % pour le composé **179** lorsque le groupement méthoxy se trouve en position *ortho*. La nature du groupement hétéroaromatique en position *C*-4 influe sur les rendements obtenus. En effet, alors qu'en présence d'une pyridine, nous notons une baisse de rendement (55 % pour le composé **182**), un excellent rendement de 78 % est obtenu pour le composé **183** (entrée 9).

Cette méthode s'est avérée efficace en présence de différents groupements présents sur les positions *C*-2 et *C*-4 du cycle de la 5,8-éthano-1,4-naphthyridine. Cette voie de synthèse

nous a ainsi permis d'accéder à 14 composés originaux avec de bons rendements compris entre 9 et 78 %.

Nous allons désormais investiguer cette méthode de substitution nucléophile aromatique à d'autres nucléophiles que sont les alcools benzyliques.

6.4 S_NAr avec des alcools benzyliques *via* les dérivés chlorés

A. Mise au point des conditions expérimentales

Comme pour les amines, nous souhaitons former l'alcoolate au préalable en utilisant l'hydrure de sodium pour exacerber la nucléophilie de l'alcool. Ainsi, le composé **157** est mis en solution dans le THF en présence d'alcool benzylique et de NaH. Le milieu réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 24 h en tube scellé (Schéma 68).

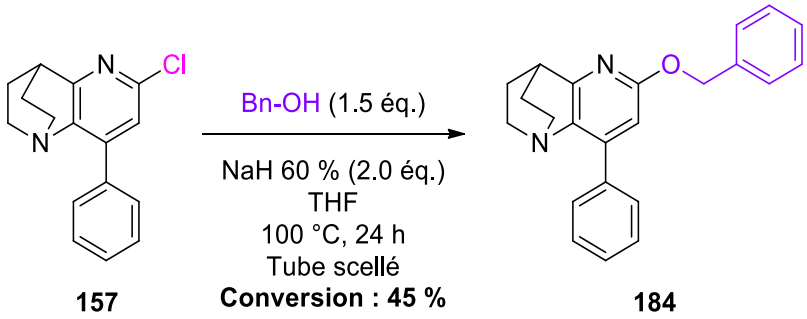


Schéma 68 : Premier essai de S_NAr à partir du composé chloré 157

Après traitement de la réaction, nous avons pu observer par RMN proton la formation du composé attendu **184**. La réaction n'est cependant pas totale et la conversion estimée est de 45 %.

L'utilisation du chauffage sous irradiations micro-ondes a ensuite été investiguée. Dans un premier temps, nous avons opté pour un autre solvant que le THF, le dioxane. En effet, il possède une température d'ébullition supérieure de 101 °C contre 66 °C pour le THF. Cela permet d'appliquer une température élevée, tout en limitant la pression au sein du réacteur micro-onde. Les conditions expérimentales utilisées dans le schéma 68 sont appliquées en chauffant à 180 °C pendant 1 h sous irradiations micro-ondes (Schéma 69).

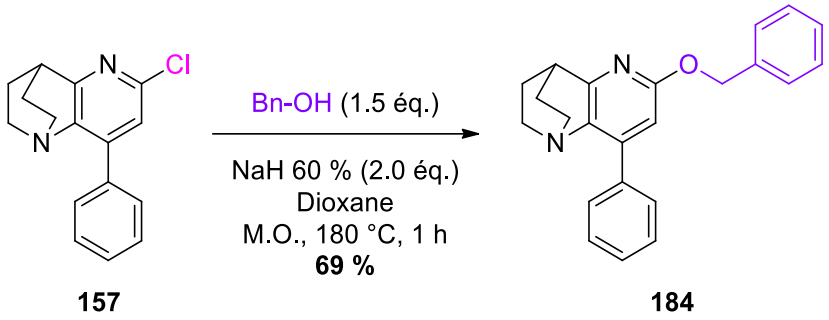


Schéma 69 : S_NAr sous irradiations micro-ondes

Grâce à cette voie de synthèse, le composé **184** est isolé avec un bon rendement de 69 % avec conversion totale.

Ces dernières conditions nous permettant d'obtenir le composé attendu avec un bon rendement, nous allons désormais varier la nature de l'alcool benzylique en position *C*-2.

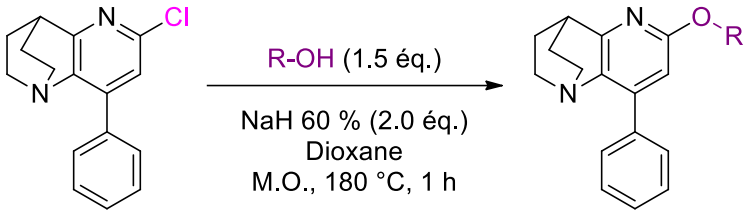
B. Modulation de l'alcool benzylique en position C-2

Notre étude se porte désormais sur l'influence des différents alcools benzyliques utilisés. Nous allons ainsi pouvoir déterminer les limitations de cette voie de synthèse (Tableau 33).

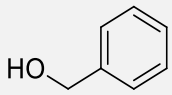
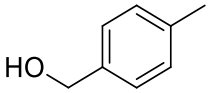
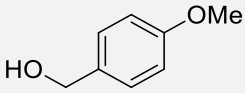
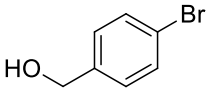
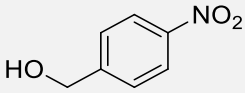
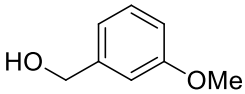
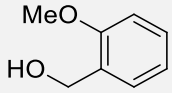
Alors que l'introduction de groupements électrodonneurs sur le benzyle induit une augmentation du rendement (70 % pour le composé **185** et 96 % pour le produit **186**), l'ajout d'un groupement électroattracteur provoque une baisse voire une inhibition de la réaction comme avec le composé nitro (entrée 5).

Avec un groupement méthoxy en position *méta*, nous notons une diminution de la réactivité qui a nécessité l'augmentation du temps de réaction (entrée 6). Lorsque le méthoxy se trouve en position *ortho*, nous n'avons observé que de la dégradation (entrée 7). Cependant la réaction se montre efficace en présence d'alcool benzylique possédant un groupement électrodonneur en position *para*.

Tableau 33 : Modulation des alcools benzyliques en position C-2



157 **184 - 190**

Entrée	R-OH		Rendement	Observations
1		**184**	**69 %**	-
2		**185**	**70 %**	-
3		**186**	**96 %**	-
4		**187**	**57 %**	Présence de **157**
5		**188**	**ND[a]**	**157** majoritaire
6		**189**	**76 %**	Temps de réaction : 2 h
7		**190**	**NI[b]**	Dégradation

a - Produit non détecté
b - Produit non isolé

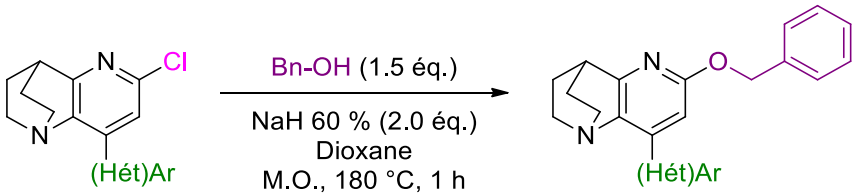
C. Variations des (hétéro)aryles en position C-4

Cette méthode d'*O*-alkylation sous irradiations micro-onde a ensuite été appliquée à d'autres dérivés de la 8-phényl-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one. Afin de mener à bien cette exemplification, l'alcool benzylique a été sélectionné comme nucléophile (Tableau 34).

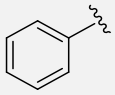
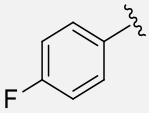
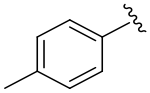
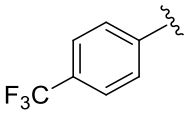
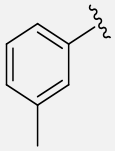
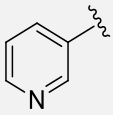
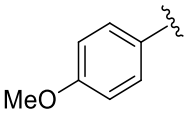
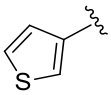
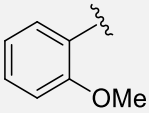
La présence d'un groupement électrodonneur ou électroattracteur sur le phényle pendulaire ne modifie pas la réactivité avec des rendements compris entre 58 et 85 %. A l'opposé, l'encombrement stérique induit une perte de réactivité avec uniquement des traces observées pour les composés **192** et **194** (entrées 3 et 5). Ceci est également valable avec une

pyridine en position *C*-4 (entrée 8). En revanche, des résultats satisfaisants ont également été obtenus en présence d'un thiophène avec 64 % de rendement pour le produit **198** (entrée 9).

Tableau 34 : Variation des groupements en position C-4



157 - 158, 160 - 166 **184, 191 - 198**

Entrée	(Hét)Ar		Rdt	Entrée	(Hét)Ar		Rdt
1		**184**	**69 %**	6		**195**	**58 %**
2		**191**	**82 %**	7		**196**	**80 %**
3		**192**	**Traces**	8		**197**	**Traces**
4		**193**	**69 %**	9		**198**	**64 %**
5		**194**	**Traces**				

Nous avons ainsi été en mesure d'appliquer les méthodes de S_NAr à d'autres nucléophiles que sont les alcools benzyliques. Nous avons ainsi isolé 9 composés originaux avec des rendements compris entre 57 et 96 % de rendement.

7. Conclusion

Les objectifs de cette étude étaient la synthèse et la fonctionnalisation de nouveaux dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine. Une étude bibliographique approfondie nous a permis de mettre en avant que peu de littérature décrivait ce type de réactions pour ces composés comportant un motif 1,4-éthano-1,5-naphthyridine. Ainsi, la synthèse du composé 8-phényl-3,4-dihydro-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one a été décrite mais aucune étude sur l'influence du groupement en position *C*-4 n'a été décrite.

Notre premier objectif a donc été de réaliser cette diversification. A partir des dérivés de la 2-benzylidènecarboxaldéhyde, décrits dans le premier chapitre, nous avons été en mesure de synthétiser 10 composés finaux avec des rendements compris entre 22 et 82 % (Schéma 70). Nous avons ensuite souhaité étudier la réactivité de ces composés, et plus particulièrement celle de la position *N*-1 et *C*-2.

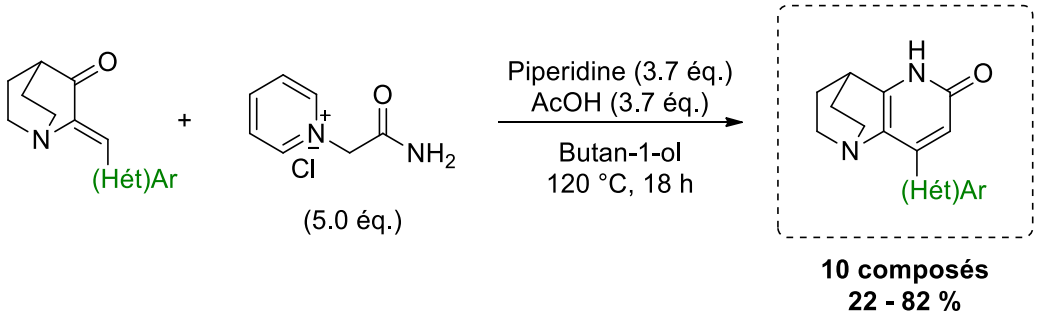


Schéma 70 : Bilan de la synthèse des dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés au couplage de Chan-Lam, qui en présence de cuivre, d'une base et d'un acide boronique, permet de réaliser des *N*-arylations sélectives en position *N*-1. Après avoir optimisé les conditions réactionnelles, nous avons été en mesure de synthétiser 18 composés finaux avec des rendements compris entre 13 et 76 % (Schéma 71).

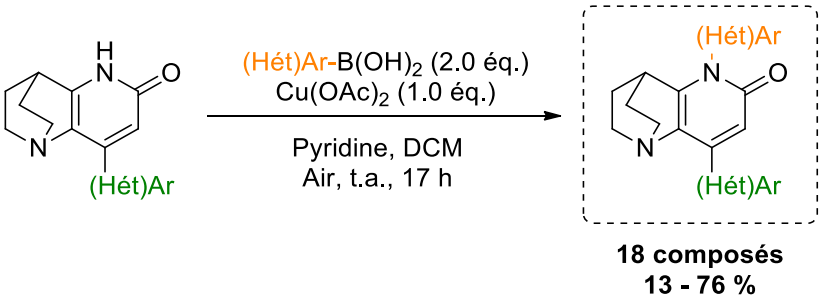


Schéma 71 : Bilan du couplage de Chan-Lam

Cette voie de synthèse originale s'est montrée efficace avec une large variété d'acides boroniques, mais également avec les dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité du carbonyle en position *C*-2. Fort des résultats obtenus dans le premier chapitre de cette thèse, nous avons ensuite investigué la réactivité des nouveaux dérivés vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura *via* une activation de la liaison C-O. L'optimisation des conditions d'activation des dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one **106**, nous a permis de mettre en avant que l'utilisation du PyBOP par rapport au PyBroP permettait d'obtenir de meilleurs résultats, et ce dans des conditions similaires à celle mises au point dans le premier chapitre. Ainsi, 21 composés finaux et originaux ont été synthétisés avec des rendements compris entre 21 et 86 % (Schéma 72) en variant les substituants, à la fois en position *C*-2 et *C*-4.

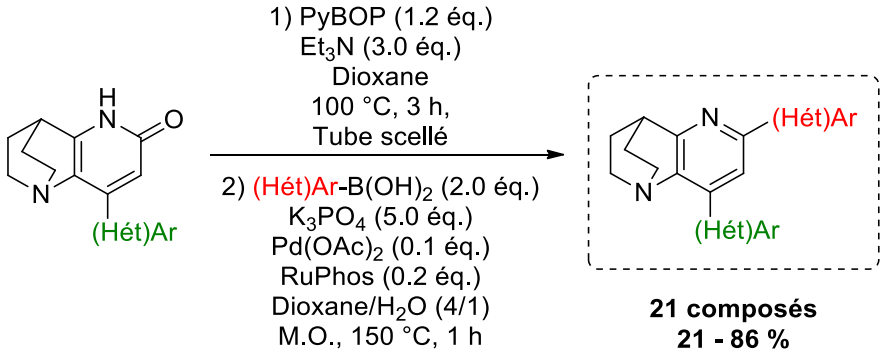


Schéma 72 : Bilan du couplage de Suzuki-Miyaura en série 1,4-éthano-1,5-naphthyridine

Dans un troisième temps, nous avons voulu évaluer la réactivité des composés vis-à-vis de la substitution nucléophile aromatique en commençant par les amines. Nos premiers essais en utilisant une activation au PyBroP ou PyBOP ne nous ayant pas permis d'isoler les produits désirés, nous nous sommes tournés vers la synthèse des équivalents chlorés des 1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-ones. A partir d'une méthode décrite dans la littérature, nous avons synthétisé 9 composés avec des rendements compris entre 18 et 75 % (Schéma 73).

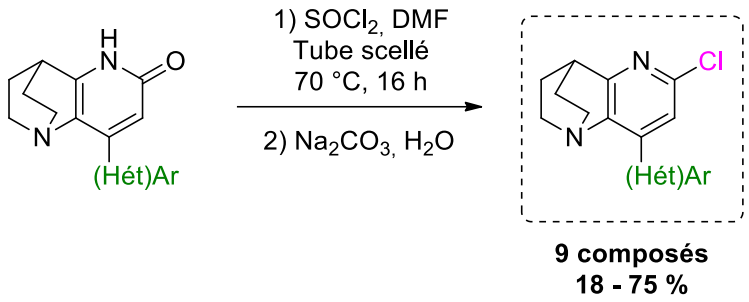


Schéma 73 : Synthèse des dérivés chlorés

La synthèse des dérivés de la 6-chloro-8-phényl-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one **157** nous a ensuite permis de former les produits attendus en formant l'amidure de lithium au préalable. Cette méthode permet d'augmenter la nucléophilie de nos amines et donc de pallier la faible réactivité des dérivés chlorés. Nous avons ainsi synthétisé 16 composés avec des rendements compris entre 9 et 78 % (Schéma 74).

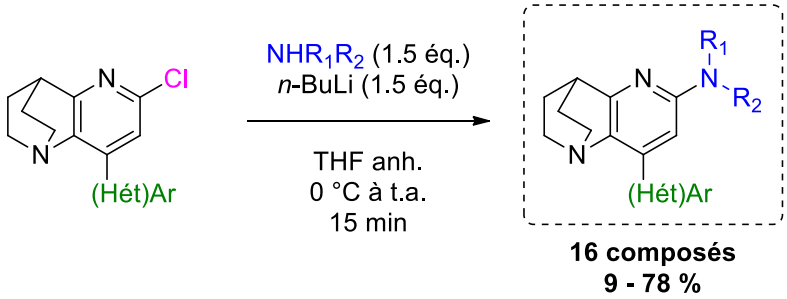


Schéma 74: Réactivité vis-à-vis des amines à partir des dérivés chlorés

Notre dernière étude s'est portée sur la compatibilité de la S_NAr avec d'autres nucléophiles comme les alcools de type benzyliques. Des conditions plus drastiques ont été utilisées puisqu'une heure d'irradiation sous micro-ondes à 180 °C a été utile pour former les 9 produits finaux avec des rendements compris entre 57 et 96 % (Schéma 75).

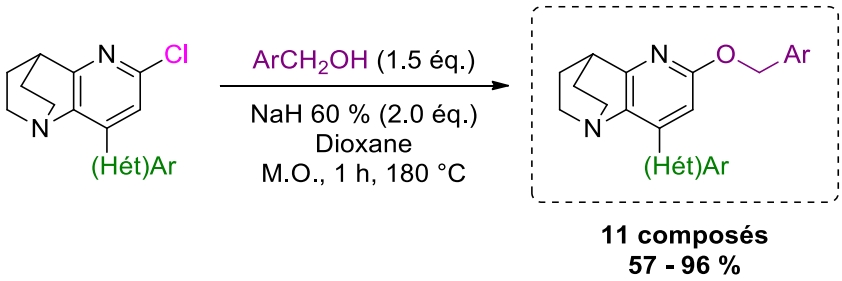


Schéma 75 : Bilan de la S_NAr avec des alcools benzyliques comme nucléophile

Bien que nous ayons pu explorer une partie de la réactivité des dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one et de ses équivalents chlorés, une étude plus approfondie pourra être

réalisée. En effet, certains dérivés aminés n'ont pas pu être obtenus avec la méthode *via* la substitution nucléophile aromatique en raison d'une nucléophilie plus faible. La mise en place d'un couplage de Buchwald-Hartwig à partir de dérivés chlorés pourrait nous permettre de pallier ce manque (Schéma 76).

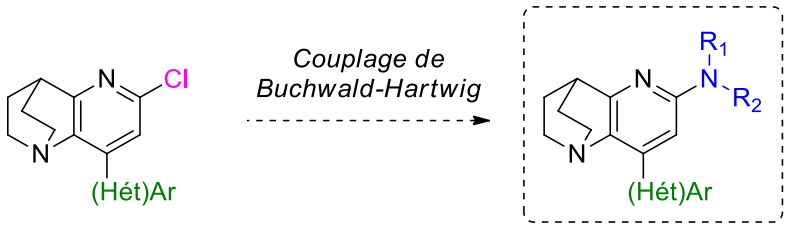


Schéma 76 : Perspectives pour le couplage de Buchwald-Hartwig

De plus, en raison de la crise liée à la Covid-19, nous n'avons étudié la S_NAr que pour des amines et des alcools benzyliques. L'utilisation d'autres nucléophiles, notamment les dérivés soufrés, nous aurait permis de compléter nos travaux sur la réactivité des dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one.

Chapitre 3 : Application de la chimie en flux continu à la conception de 1,4-éthano-1,5-naphthyridines

Dans ce chapitre, nous présenterons la chimie en flux continu, une technologie de synthèse qui se développe depuis plusieurs années. Son utilisation sera appliquée aux différentes méthodologies délicates présentées au cours du deuxième chapitre à savoir la synthèse et la fonctionnalisation de dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine (Figure 26).

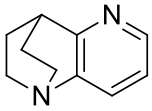


Figure 26 : Rappel de la structure de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine

1. Rappels sur la chimie en flux continu

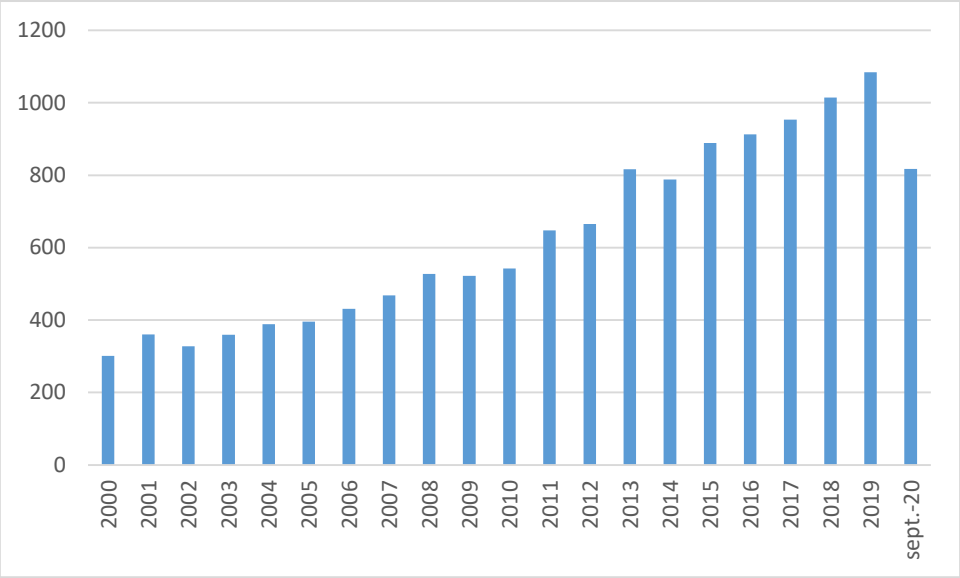
1.1 Introduction

Depuis plusieurs dizaines d'années, la chimie en flux continu est devenue une technologie incontournable dans les domaines de la chimie fine, la pharmaceutique ou la cosmétique.

Cette technique se définit de la manière suivante : la chimie en flux continu consiste à réaliser des réactions chimiques dans des systèmes tubulaires. Les réactifs sont pompés dans un mélangeur puis ils circulent dans un réacteur (tube, tuyau, etc…) à température contrôlée, jusqu'à ce que la réaction soit complète.

La chimie en flux continu est complémentaire à la chimie en batch, ou chimie discontinue, qui s'effectue essentiellement dans un seul réacteur, comme les ballons en laboratoire, dans lequel sont menées les différentes étapes de la réaction.

Cette nouvelle technologie est en développement constant comme en témoigne le nombre d'articles de journaux et de brevets incluant « continuous flow » sur SciFinder depuis les vingt dernières années (Graphique 1).



Graphique 1 : Recherche par mots clés « continuous flow » sur SciFinder – 28 septembre 2020. Nombre de publications et brevets par année.

En avril 2016, Lawrence Yu, directeur adjoint de la FDA pour le Bureau de la Qualité Pharmaceutique, a encouragé l'utilisation de la chimie en flux continu dans l'industrie pharmaceutique pour améliorer la qualité des produits obtenus (Figure 27).[93]

"Although it is not easy for drug manufacturers to transition from batch to continuous manufacturing, there are significant rewards."

"Of course, speed alone would not matter if continuous manufacturing compromised quality. But by eliminating breaks between steps and reducing opportunities for human errors during the stops and starts in the batch process, continuous manufacturing is more reliable – and safer. That's a powerful combination."

Figure 27 : Extrait d'un article de blog du Dr. Lawrence Yu

D'après Yu, bien que la transition d'un procédé type batch vers la chimie en flux continu soit complexe, cette technologie comporte de nombreux avantages. Il considère la chimie en flux continu comme un procédé complémentaire aux autres techniques de synthèse, permettant notamment de réduire les erreurs humaines. Les procédés sont reproductibles et la sécurité est accrue. En dehors de ces deux paramètres, la chimie en flux a des nombreux

[93] Lawrence Yu, FDA Voice, 13 avril 2016. Disponible sur : https://www.pharmaceuticalprocessingworld.com/continuous-manufacturing-has-a-strong-impact-on-drug-quality/

avantages ce qui conforte l'intérêt grandissant des chimistes organiciens pour la chimie en flux continu.

Certains industriels pharmaceutiques ont ainsi fait de la chimie en flux continu une priorité, et cela dès 2011.[94] Depuis, de nombreuses étapes de synthèse de médicaments ont été transposées en chimie en flux continu.[95]

Parmi ces nombreux exemples, nous pouvons citer la synthèse de l'ibuprofène qui a été revisité par l'équipe de Jamison en 2015. Le produit final est obtenu en trois minutes avec un rendement global de 83 %, soit une productivité de 8,09 g/h (Schéma 77).[96]

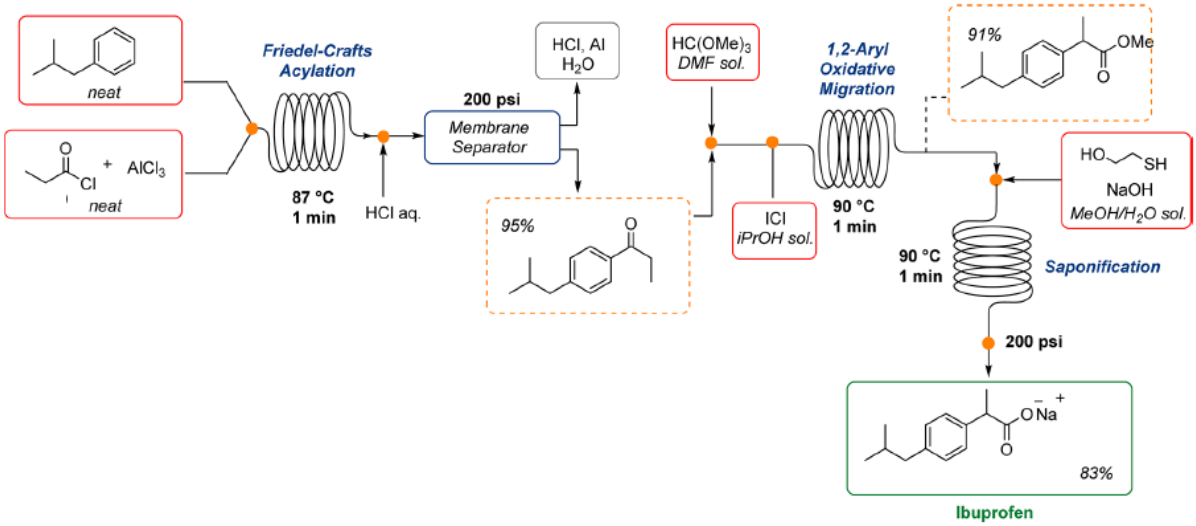


Schéma 77 : Synthèse de l'ibuprofène en 3 minutes en flux continu

Cette méthode a de nombreux autres atouts apparantés aux principes de la chimie verte comme une utilisation faible de solvants notamment lors de la première étape. Dans cet exemple, la synthèse a été réalisée en trois étapes pour un temps de séjour global de trois minutes et le produit final est obtenu avec un bon rendement sans purification des intermédiaires.

---

[94] Jiménez-Gonzáles, C.; Poechlauer, P.; Broxterman, Q.B.; Yang, B.S.; am Ende, D.; Baird, J.; Bertsch, C.; Hannah, R.E.; Dell'Orco, P.; Noorman, H.; Yee, s.; Reintjens, R.; Wells, A.; Massonneau, V.; Manley, J. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 900 – 911.
[95] a) Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2 – 25; b) Hughes, D.L. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 13 – 20.
[96] Snead, D.R.; Jamison, T.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 983 – 987.

1.2 Définitions du temps de séjour et de la productivité

L'essor de cette nouvelle technologie a nécessité la mise au point de plusieurs paramètres afin de définir les caractéristiques d'une réaction chimique.[97] Nous pouvons ainsi citer le temps de séjour et la productivité. Le temps de séjour ou temps de résidence renvoie à la durée pendant laquelle les réactifs restent dans le réacteur selon les conditions de température et de pression souhaitées. Il dépend du volume du réacteur et du débit total :

$$T_r(min) = \frac{Volume\ du\ réacteur\ (mL)}{Débit\ total\ (mL/min)}$$

Il s'oppose au temps de réaction définit en batch, comme le temps au cours duquel le milieu réactionnel se trouve à la température définie. Le second paramètre est la productivité. Le bon fonctionnement d'une réaction est évalué par le rendement obtenu (comme en batch), mais également par la productivité. Elle se définit par la quantité de produit synthétisé par heure :

$$Productivité\ (g/h) = \frac{Masse\ de\ produit\ pur\ (g)}{Temps\ de\ réaction\ (h)}$$

Le temps de réaction correspond à la durée pendant laquelle le système a fonctionné en continu. La productivité est un facteur très important en flux continu car elle permet d'évaluer l'intérêt d'une manipulation.

1.3 Avantages et inconvénients de la chimie en flux continu

A. Les avantages de la chimie en flux continu

La chimie en flux continu présente de nombreux avantages offrant aux industriels des procédés plus efficaces, rapides, fiables, sécuritaires et respectueux de l'environnement.

a. Un procédé plus efficace

L'intensification des transferts (chaleur, matière et mélange) permet d'obtenir des procédés plus efficaces, qui peut notamment s'expliquer par la miniaturisation des éléments. Par exemple, dans le cas du transfert de chaleur, le rapport surface / volume est plus

[97] Becker, R.; Delville, M.M.E.; Fekete, M.; Fülöp, F.; Glasnov, T.; Hamlin, T.A.; Harmel, R.K.; Kappe; C.O.; Koch, K.; Leadbeater, N.E. et al. *Flow Chemistry: Fundamentals*; De Gruyter: Berlin, **2014**, 295 pp

important en flux continu. Par conséquent, la régulation thermique des réactions endothermiques et exothermiques est facilitée, et surtout plus précise et reproductible. Les synthèses peuvent également être segmentées en différentes étapes, permettant ainsi une maitrise accrue de la température et de la concentration.[98]

b. Un procédé plus rapide

C'est l'un des principaux avantages de la chimie en flux continu. La réduction du temps de réaction peut s'expliquer en partie par l'augmentation des surfaces d'échange et par l'utilisation d'un mélangeur plus efficace par rapport à la même réaction conduite en batch. Cette réduction du temps est également due à la possibilité de réaliser les réactions sous pression. Nous pouvons ainsi travailler à des températures supérieures au point d'ébullition des solvants à pression atmosphérique. La vitesse de réaction étant considérablement augmentée, le temps nécessaire à son déroulement se trouve donc amoindri. [99,100]

c. Un procédé plus fiable

La chimie en flux continu permet de maîtriser les paramètres clés du bon déroulement d'une réaction chimique, tels que les temps de mélange, de chauffe et de séjour. La maîtrise de ces paramètres induit une reproductibilité accrue en termes de sélectivité et de rendement. L'utilisation aisée de système semi-automatique facilite également l'étude des variables de la réaction en un minimum de temps.[101]

d. Un procédé plus sécurisé

Une des problématiques en batch est le contrôle de l'exothermicité. La chimie en flux continu permet de limiter les risques liés à ce type de réaction. En effet, les quantités de réactifs entrant en contact sont beaucoup plus faibles dans la chimie en flux continu, chaque goutte étant considérée comme un microréacteur.[102]

De plus, l'exposition à des substrats ou réactifs sensibles est limitée, notamment lorsqu'ils sont générés *in situ*. En effet, la chimie en flux continu permet la génération et l'utilisation

---

[98] Falk, L.; Commenge, J.M.; Portha, J.F. *"Principes théoriques de la chimie en flux continu"* **2019**, Techniques de l'ingénieur, disponible sur : https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/innovations-en-genie-des-procedes-42487210/principes-theoriques-de-la-chimie-en-flux-j8025/

[99] Vapourtec. *« Introduction à la chimie de flux et présentation Vapourtec"* – Disponible sur : https://www.vapourtec.com/wp-content/uploads/2015/11/Overview-for-translation-rev2_FRENCH_docx.pdf

[100] Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688 – 6728.

[101] Fitzpatrick, D.E.; Battilocchio, C.; Ley, S.V. *Org. Process. Res. Dev.* **2016**, *20*, 386 – 394.

[102] Kockmann, N.; Thenée, P.; Fleischer-Trebes, C.; Laudadio, G.; Noël, T. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 258 – 280.

d'espèces fugaces, dont la manutention et le stockage sont complexes d'un point de vue sécuritaire.[103] De nombreux travaux ont d'ailleurs montré l'intérêt de la chimie en flux continu pour les réactions impliquant des sels de diazoniums.[104] D'ailleurs, au sein de notre groupe, nous avons effectué avec succès la transposition en flux continu de la réaction de Sandmeyer en générant et en utilisant *in situ* le sel de diazonium.[105]

e. Des procédés plus respectueux de l'environnement

Récemment, de nombreuses équipes ont mis en avant que la chimie en flux continu respectait une partie des principes de la chimie verte, décrits en 2003 par Anastas et Zimmerman (Figure 28) [106] et de l'ingénierie verte[107] , et ce en particulier pour la synthèse d'ingrédients pharmaceutiques actifs.[108]

Prévention des déchets	**Economie d'atomes**	Synthèse chimie moins nocives	Conception de produits chimiques plus sûrs
Alternatives aux solvants et auxiliaires polluants	**Limitation des dépenses énergétiques**	Utilisation de ressources renouvelables	Réduction des produits dérivés
Utilisation de procédés catalytiques	Produits biodégradables	**Méthodologies d'analyses en temps réel**	**Limitation des risques d'accident**

Figure 28 : Les 12 principes de la chimie verte

En 2017, l'équipe de Kappe a de surcroît mis en avant que la chimie en flux continu respectait 5 de ces principes :

- La prévention des déchets : diminution de l'utilisation de solvant et de la formation des déchets.

---

[103] Movsisyan, M.; Delbeke, E.I.P.; Berton, J.K.E.T.; Battilocchio, C.; Ley, S.V.; Stevens, C.V. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4892 – 4928.
[104] Oger, N. ; Le Grognec, E. ; Felpin, F.X. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 590 – 614.
[105] D'Attoma, J.; Camara, T.; Brun, P.L.; Robin, Y.; Bostyn, S.; Buron, F.; Routier, S. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 44 – 51.
[106] Anastas, P.T.; Zimmerman, J.B. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
[107] a) Anastas, P.T.; Zimmerman, J.B. *Environ Sci. Technol.* **2003**, *22*, 94A – 101A; b) Abraham, M.; Nguyen, N. *Environ Prog.* **2003**, *22*, 233 – 236.
[108] a) Dallinger, D.; Kappe, C.O. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2017**, *7*, 6 – 12; b) Newman, S.G.; Jensen, K.F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456 – 1472.

- L'économie d'atomes : réduction du nombre d'étapes et les intermédiaires ne seront pas isolés.
- Limitation des dépenses énergétiques : travail à des températures plus accessibles et réduction des volumes à chauffer.
- Méthodologies d'analyses en temps réel : Possibilité de réaliser des analyses en continu tel que l'IR ou la RMN.[109]
- Limitation des risques d'accident.

La chimie en flux continu présente donc de nombreux avantages à la fois pour les industries mais également pour les laboratoires de recherche universitaire.

B. Les inconvénients de la chimie en flux continu

Comme nous avons pu le voir précédemment, la chimie en flux continu possède de nombreux avantages, et cela en fait une nouvelle méthode de choix pour la synthèse organique. Cependant, des inconvénients non négligeables, comme avec toute technologie, constituent des freins à la transposition directe de la chimie en batch à la chimie en flux continu.

L'inconvénient majeur est la solubilité des réactifs, des intermédiaires et des produits dans le ou les solvants de réaction. L'utilisation de la chimie en flux continu nécessite d'avoir une totale homogénéité. En effet, la présence de particules en suspension dans le système peut provoquer l'obstruction des tuyaux. Cela peut engendrer une surpression dans le système et donc l'arrêt de la manipulation. A l'heure actuelle, plusieurs méthodes permettent de pallier ces problèmes, tels que l'utilisation d'un co-solvant, d'un bain à ultrasons ou de réactifs supportés.[110]

Le second inconvénient majeur de cette méthode est le coût de l'installation. Même si l'utilisation de la chimie en flux continu permet à terme un gain d'argent considérable, l'achat d'un équipement automatisé dédié à la mise en œuvre de la chimie en flux continu représente une dépense non négligeable.[111] A cela s'ajoute la réorganisation du fonctionnement de l'atelier ou du laboratoire.

---

[109] a) Perro, A. ; Lebourdon, G.; Henry, S.; Lecomte, S.; Servant, L.; Marre, S. *React. Chem. Eng.* **2016**, *1*, 577 – 594; b) Giraudeau, P.; Felpin, F.X. *React. Chem. Enf.* **2018**, *3*, 399 – 413.
[110] Noël, T.; Naber, J.R.; Hartman, R.L.; McMullen, J.P.; Jensen, K.F.; Buchwald, S.L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 287 – 290.
[111] Schaber, S.D.; Gerogiorgis, D.I., Ramachandran, R.; Evans, J.M.B.; Barton, P.I.; Trout, B.K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 10083 – 10092.

Malgré tout, la chimie en flux continu présente de nombreux avantages qui font qu'elle devient une nouvelle méthode de synthèse de choix, à la fois pour l'industrie et la recherche universitaire.

1.4 Fonctionnement d'un appareil de chimie en flux continu

Le fonctionnement des appareils de chimie en flux continu peut être décrit d'après le schéma général 78 ci-dessous.[112]

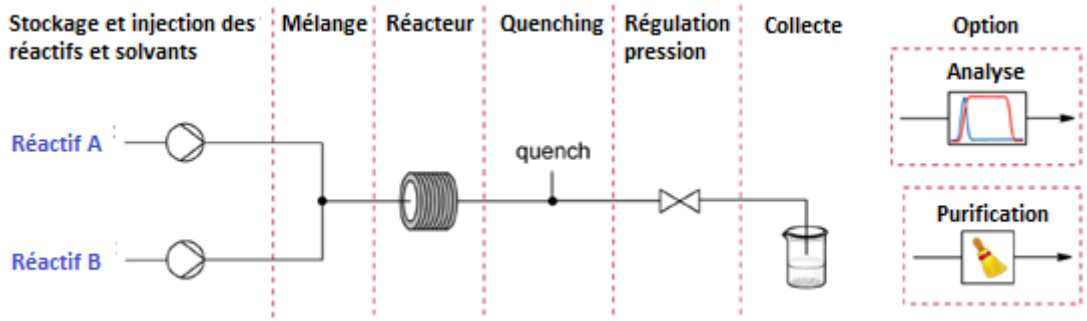


Schéma 78 : Descriptif d'un appareil standard de chimie en flux continu pour deux réactifs

Les réactifs sont introduits dans le système grâce à des pompes. Après le passage de la zone de mélange, le milieu réactionnel passe dans le réacteur. Le produit est ensuite récupéré. Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées si nécessaire *via* l'ajout de pompes, de mixeur, d'un système de neutralisation de la réaction ou d'une vanne BPR. Des appareils d'analyse ou de purification peuvent également être additionnés à la suite du montage.

Les différents modules de l'appareil vont être décrits plus en détails dans les paragraphes suivants. Au sein de notre laboratoire, le modèle utilisé est le FlowSyn™, fabriqué par Uniqsis (Figure 29).

[112] Plutschack, M.B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P.H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796 – 11893.

Figure 29 : FlowSyn™ de l'entreprise anglaise Uniqsis

A. Stockage et injection des produits

Dans le cas de l'appareil FlowSyn™, les réactifs peuvent être introduits dans le système *via* deux méthodes différentes.

Dans le premier cas, les réactifs sont stockés dans une bouteille située au-dessus de l'appareil. Cette méthode permet d'utiliser un volume important, soit jusqu'à plusieurs litres en fonction du volume souhaité. Ce fonctionnement sera choisi dans le cas d'études ayant pour variable un unique réactif, ou le fonctionnement de l'appareil pendant un temps important.

Dans le second cas, que nous allons utiliser préférentiellement, les réactifs sont introduits dans une boucle d'un volume fixé (le volume utilisé dans nos expériences sera de 2 mL). En effet, ce volume permet de limiter la quantité de matière engagée et le nombre d'essais. Ces boucles d'injection sont reliées aux pompes *via* une valve à 6 entrées (Schéma 79).

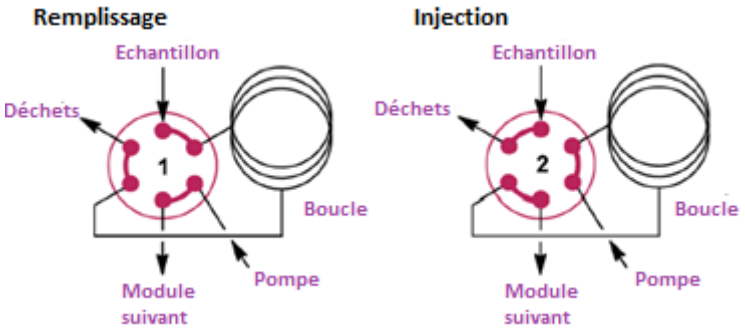


Schéma 79 : Fonctionnement de l'injection des réactifs via une valve à 6 entrées

Lors du remplissage, le produit est injecté *via* une seringue dans la boucle et l'excédent est jeté dans la poubelle. Lors de l'injection, la pompe permet l'élution du solvant et du réactif jusqu'au module suivant.

Cet appareil, *via* ces différentes voies de stockage de réactifs, permet de réaliser à la fois des travaux de méthodologie mais aussi le suivi du scale-up de la réaction étudiée.

B. Les pompes

Afin de choisir la meilleure pompe pour réaliser une réaction en flux continu, plusieurs paramètres sont à prendre en compte :

- Les pompes sont à l'origine de la stœchiométrie de la réaction. Elles doivent donc être précises et stables.
- Le système est pressurisé.
- Il faut vérifier la compatibilité des matériaux vis-à-vis des réactifs (acides, bases, oxydants, réducteurs …).
- Elles doivent permettre une fourchette de variation de débit la plus large possible, puisque cela détermine le temps de séjour.

Il existe trois principaux types de pompes utilisés en chimie en flux continu : les pousses-seringues, les pompes type HPLC et les pompes péristaltiques.[113]

a. Le pousse seringue

Le pousse seringue permet d'injecter un volume prédéfini (Figure 30). Cela implique une limitation du temps et de l'échelle de la réaction. Cette pompe nécessite beaucoup de manutention et n'est pas adaptée à des pressions élevées et à des temps de fonctionnement importants. De plus, les débits utilisés sont faibles. Ce sont des pompes intéressantes pour une initiation à la chimie en flux continu.

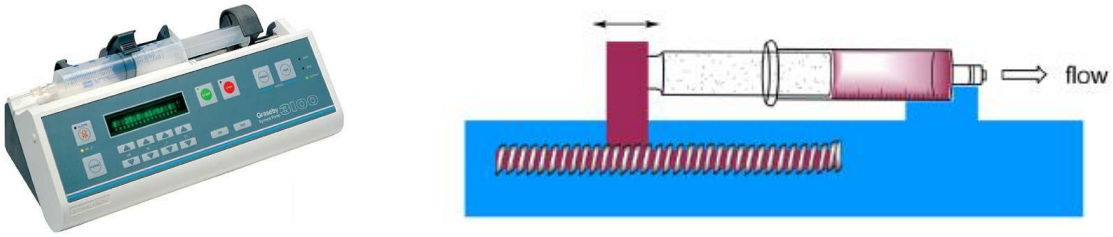


Figure 30 : Le pousse seringue

[113] Murray, P.R.D.; Browne, D.L.; Pastre, J.C.; Butters, C.; Guthrie, D.; Leu, S.V. *Org. Process. Res. Dev.* **2013**, *17*, 1192 – 1208.

b. Les pompes types HPLC

Ces pompes sont composées d'un ou deux pistons (Figure 31). Elles sont précises et robustes. Elles sont utilisées pour des débits supérieurs à 0,1 mL/min, plus importants que ceux autorisés par les pousse-seringue, et permettent une mise sous pression d'un système étanche. Elles sont ainsi utilisables sur une large gamme de pression. Cependant, des problèmes de désamorçage peuvent être rencontrés en présence de solvants volatils tels que l'éther diéthylique, le dichlorométhane ou le chloroforme. Pour information, l'appareil FlowSyn™ est doté de série de deux pompes type HPLC.

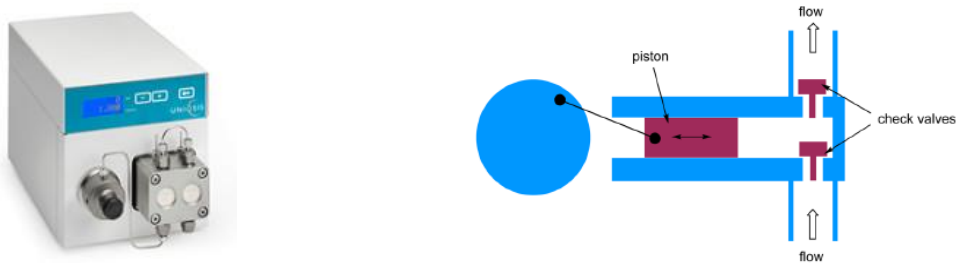


Figure 31 : Pompes type HPLC

Cependant, dans le cadre des pompes type HPLC et des pousses seringues, le liquide est en contact direct avec le système de pompage. Les parties immergées sont donc exposées à l'atmosphère ambiante. Par ailleurs, sur plusieurs heures, il y a un risque d'encrassement et de blocage par précipitation.

c. Les pompes péristaltiques

Les pompes péristaltiques fonctionnent de la manière suivante : un rotor de rouleaux ou galets comprime un tube flexible (contenant le liquide) contre un logement fixe (Figure 32). L'augmentation de la pression fait progresser le fluide contenu vers l'avant. Le liquide n'étant pas en contact avec le système de pompage, ces pompes peuvent donc être utilisées avec une large variété de réactifs et de solvants. Dû à la possibilité d'utiliser des débits élevés, elles sont particulièrement indiquées pour le scale-up de réaction.

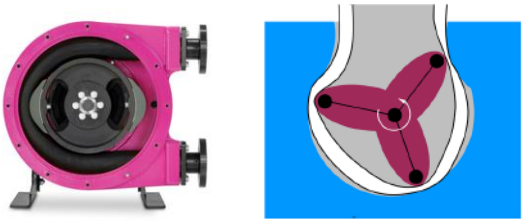


Figure 32: Les pompes péristaltiques

Cependant, les différents cycles de compression/décompression peuvent induire un manque d'uniformité en termes de débit. Il est donc difficile de maintenir une stœchiométrie constante, en particulier à débit élevé et lorsque plusieurs pompes fonctionnent en simultané.

C. Les mélangeurs

Les mélangeurs sont à l'origine de l'homogénéisation du milieu. Comme dans le cas des pompes, il faut vérifier la compatibilité des matériaux avec les produits chimiques et les solvants utilisés. Il existe plusieurs modes de mise en contact de fluides dont le contact direct qui est souvent utilisé. Dans le cas du FlowSyn™, il est effectué par un mélangeur en T (Figure 33).

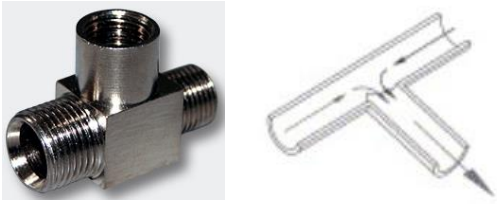


Figure 33 : Mélangeur type T

D'autres designs sont également utilisés comme mélangeur avec des formes Y dont le fonctionnement est similaire au T ou la fabrication de microréacteurs permettant la formation d'un régime turbulent.

D. Les différents réacteurs

Nous pouvons distinguer deux catégories de réacteurs : les réacteurs microfluidiques, dont le diamètre intérieur est compris entre 10 et 500 µm, et les réacteurs mésofluidiques (ou minifluidiques), dont le diamètre intérieur est compris entre 500 µm et plusieurs millimètres.[114]

Il existe trois principales catégories de réacteurs : les microréacteurs (Figure 34), les réacteurs tubulaires (ou à bobine) (Figure 35) et les réacteurs à colonne (Figure 36). Ils seront décrits selon les versions proposées par Uniqsis.

[114] Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583 – 4592.

Figure 34 : Microréacteur

Figure 35 : Réacteurs tubulaires

Figure 36 : Réacteur à colonne

a. Les microréacteurs

Ils permettent un mélange rapide et efficace en autorisant la formation d'un régime turbulent. Ils sont utilisés principalement en microfluidique à la fois en tant que mélangeur et réacteur avec des volumes compris entre une centaine de microlitres à plusieurs millilitres. Ce sont des réacteurs en verre très fragile et onéreux en raison de leur complexité.

b. Les réacteurs tubulaires

Ces réacteurs sont utilisés dans le cas de réactions homogènes. Un tube de diamètre interne de 1 mm est entouré autour d'un mandarin en aluminium. Les réacteurs sont de volumes définis compris entre 2,5 et 20 mL, et il existe quatre matériaux principaux employés pour concevoir les tubes : le PTFE, le PFA, l'acier inoxydable et l'Hastelloy C-276. Les tubulures peuvent également être en métal.

c. Les réacteurs à colonne

Nous pouvons nous en servir pour les réactions hétérogènes comme la catalyse, l'hydrolyse ou avec des réactifs supportés. Le réactif est alors placé entre deux unités de filtration et du matériel inerte (Figure 37).

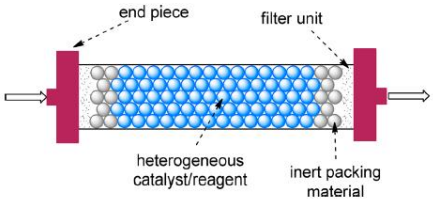


Figure 37 : Représentation schématique d'un réacteur à colonne

E. La vanne de régulation de la pression (vanne BPR)

Les vannes de régulation de la pression ont pour objectif le maintien d'une pression constante dans le système. Elles permettent de travailler à des pressions élevées supérieures au point d'ébullition du milieu réactionnel. Ces vannes améliorent le contrôle du débit lorsque des réactifs ou intermédiaires volatils ou gazeux sont utilisés.

Dans le cas d'une réaction au cours de laquelle des sous-produits gazeux sont générés, les vannes BPR sont incontournables. Elles permettent de maitriser le gaz libéré au cours de la manipulation. Les variations de temps de séjour sont diminuées et la reproductibilité de la synthèse est améliorée.

La vanne BPR la plus utilisée est à pression prédéfinie, évitant ainsi l'ajout d'un capteur supplémentaire de pression. Ce sont des petits appareils de type cartouche où le fluide applique une pression contre un piston à ressort, ouvrant ainsi la voie d'écoulement (Figure 38).

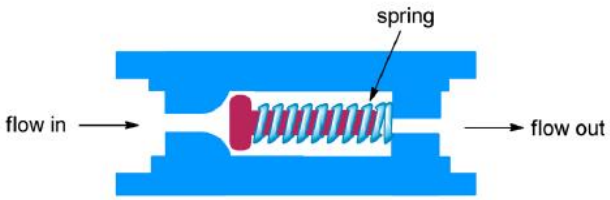


Figure 38 : Schéma d'une vanne BPR

2. Qualification du système commercial de chimie en flux continu

Cette première partie porte sur la qualification du système commercial FlowSyn™ de Uniqsis, utilisé par notre laboratoire dans le cadre du développement de méthodologie de synthèse en flux continu. Il est indispensable d'effectuer cette qualification (débit, température, dimension des tuyaux, etc…) avant de réaliser des études plus poussées et notamment la transposition de méthode de synthèse ou une montée en échelle mais aussi si nous voulons mettre en place un plan d'expérience reproductible.

Ces travaux ont été réalisés par le Dr. Aziza Chairat et le Dr. Stéphane Bostyn de l'Institut de Combustion, Aérothermique, Réactivité et Environnement (ICARE), institut membre du CNRS d'Orléans. La modélisation a été effectuée par ICARE avec le logiciel COMSOL

Multiphysics©, tandis que la validation expérimentale a été accomplie à l'ICOA et à laquelle j'ai assisté.

2.1 Modélisation de la géométrie du système

Le système étudié pour cette modélisation est le réacteur à bobine FlowSyn™ (Figure 39), qui est constitué de quatre parties :

- Le **réacteur**, constitué d'un « mandarin » en aluminium autour duquel est placée une tubulure de 1 mm de diamètre intérieur.
- Le **« mandarin »**, en acier inoxydable. Les résistances de chauffe se trouvent à l'intérieur.
- Une **cloche** en verre qui permet d'isoler le système de l'air ambiant.
- Un **support** : c'est un disque en téflon sur lequel est placé l'ensemble du système. Il ne sera pas intégré à la modélisation. Nous considérons une isolation thermique à ce niveau.

La conception du modèle FlowSyn™ permet une certaine flexibilité en termes de modification de la taille et/ou du matériau constitutif du réacteur. Dans le cadre de notre étude, le réacteur utilisé est en PTFE, matériau réputé pour sa résistance aux produits chimiques et sa tenue à des températures pouvant atteindre 150 °C. Trois réacteurs de tailles différentes sont disponibles : 2,5 mL, 10 mL et 20 mL.

La modélisation *via* le logiciel COMSOL permet d'obtenir la géométrie suivante pour le système (Figure 40).

Figure 39 : Système à modéliser

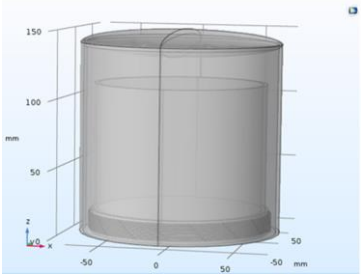


Figure 40 : Modélisation du système réalisée grâce au logiciel COMSOL Multiphysics©

Le nombre de spires a été déterminé pour chaque volume de réacteur. Ainsi, le réacteur de 2,5 mL est constitué de 8 spires, celui de 10 mL de 30 spires et enfin celui de 20 mL est formé de 60 spires (Figure 41).

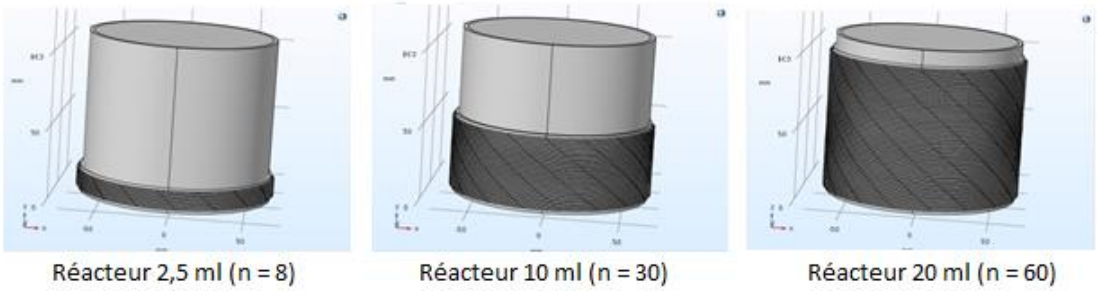


Figure 41 : Géométrie des différents réacteurs

Cette modélisation permet maintenant de réaliser, entre autre, l'étude hydrodynamique et thermique du réacteur.

2.2 Etude hydrodynamique et thermique du réacteur fluidique

Dans cette partie, l'étude hydrodynamique et thermique du réacteur fluidique sera particulièrement investiguée.

A. Etude de la répartition de la température dans le réacteur

Cette étude a permis de déterminer la répartition de la température et de l'hydrodynamique du liquide, ici l'eau, lors de son écoulement dans le réacteur (Figure 42).

Pour ce faire, les spécialistes de génie des procédés ont considéré deux réacteurs de volume différent : 2,5 mL et 20 mL. Deux vitesses d'entrée d'eau sont étudiées (0,02 m/s soit un débit de 5 mL/min et 0,42 m/s soit un débit de 20 mL/min) ainsi que trois températures : 40, 80 et 120 °C.

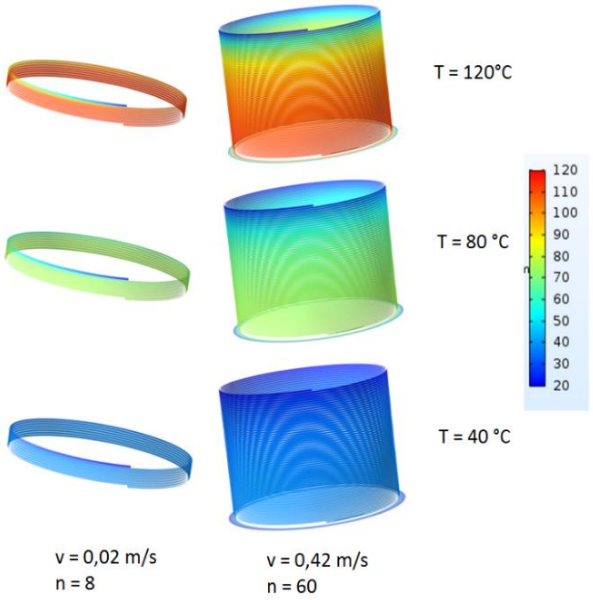


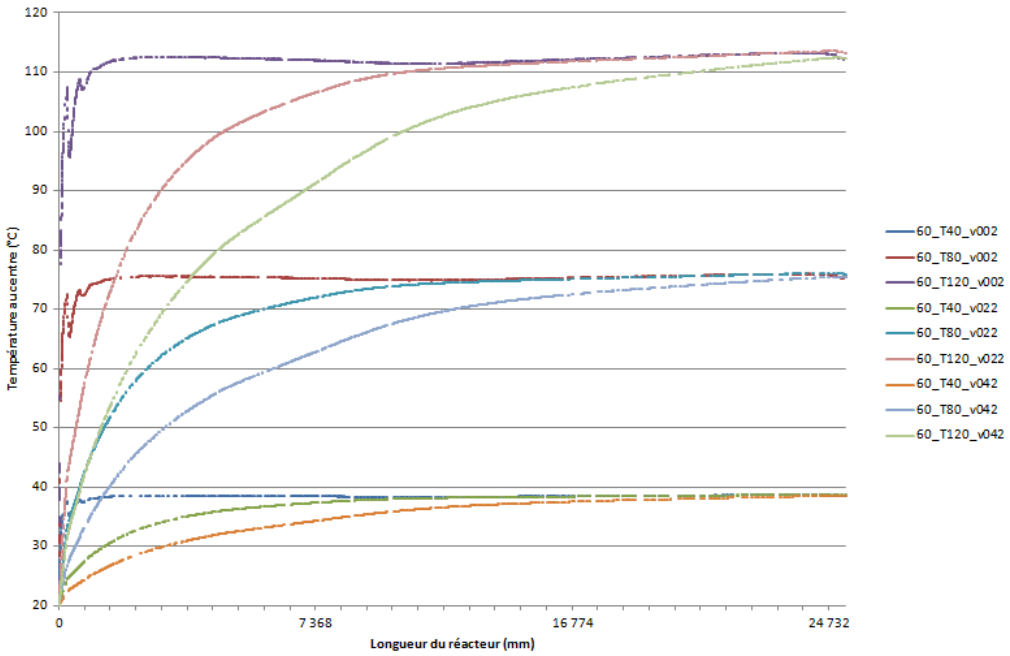
Figure 42 : Répartition de température dans le réacteur

Une hétérogénéité de la température du liquide a été observée tout au long du réacteur qui augmente au fur et à mesure de l'avancement dans ce dernier (de haut en bas). Ceci est dû à l'injection du fluide à température ambiante. Cette différence est d'autant plus marquée que la température augmente. En effet, nous pouvons constater que pour le réacteur de 20 mL à 120 °C, l'eau atteint sa température de consigne après avoir parcouru un tiers du réacteur.

B. Etude de la variation de la température en fonction de la longueur du réacteur

Pour cette étude, un réacteur de 20 mL a été utilisé, soit une longueur de tuyaux totale de 25 m. L'évolution de la température du fluide a été mesurée selon les conditions suivantes (Graphique 2) :

- Températures de consignes : 40 °C, 80 °C et 120 °C.
- Vitesses d'entrée d'eau égales à 0,02, 0,22 (soit un débit de 10 mL/min) et 0,42 m/s.



Graphique 2 : Variation de la température par rapport à la longueur du réacteur

La température au niveau du réacteur tend vers une valeur stable, mais il existe cependant un gradient thermique. Plus la température programmée est importante, plus ce gradient sera important (Tableau 35). Cette différence peut être due à la faible conduction thermique du PTFE et à la perte de chaleur au niveau de l'interface verre/air.

Tableau 35 : Valeur du gradient thermique

Température programmée	40 °C	80 °C	120 °C
Température homogène au centre	38,5 °C	75,5 °C	113,5 °C
Gradient thermique	1,5 °C	4,5 °C	6,5 °C

Nous pouvons également observer qu'à température fixe, plus le débit est important plus le temps de stabilisation en température est long. Nous avons ainsi pu mettre en avant une différence de température entre la température de consigne et la valeur réelle. Ce facteur devra être pris en compte dans les études futures.

C. Etude de la température radiale

Dans cette dernière étude, l'objectif est de vérifier l'homogénéité de la température à l'intérieur du tuyau. Pour cela, deux températures supplémentaires dans le tube ont été modélisées (Figure 43).

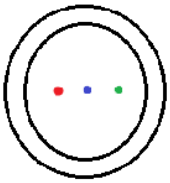
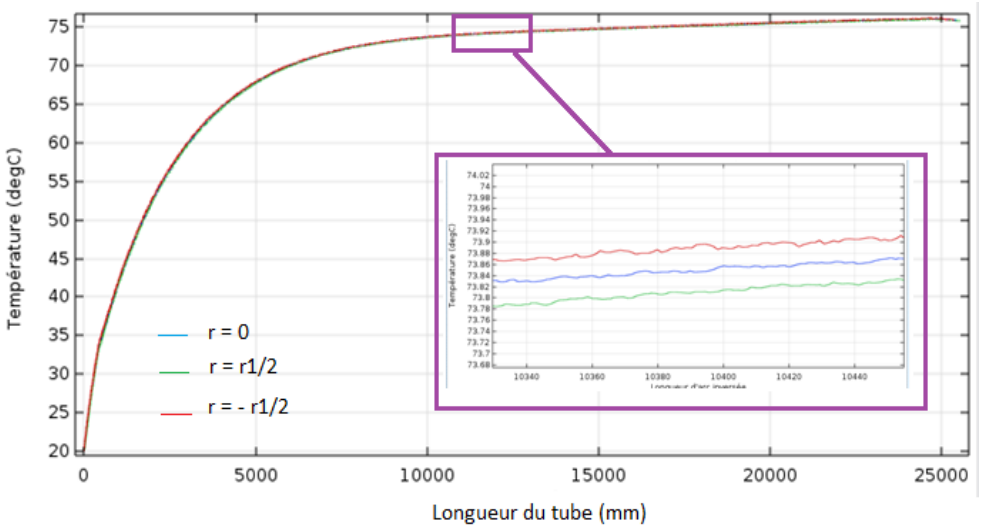


Figure 43 : Positions pour l'affichage de la température

L'étude a été réalisée pour une température de 80 °C et une vitesse d'entrée d'eau de 0,22 m/s (soit un débit de 10 mL/min). La variation de température en fonction de la longueur du réacteur pour les trois positions préalablement déterminées a ainsi été investiguée (Graphique 3).



Graphique 3 : Température pour les trois positions en fonction de la longueur du réacteur

Au regard de ce dernier graphique, il apparait que les trois courbes sont confondues, et que le gradient thermique est très faible (moins de 1 °C). La température est donc homogène selon un plan radial par rapport à l'axe du réacteur. C'est l'un des avantages de l'utilisation de réacteur de volume faible : le petit diamètre du réacteur permet une répartition homogène de la température.

D'autres études, en particulier sur l'effet du changement des réactifs ou des matériaux du tube, ont été réalisées par l'équipe du Dr. Stéphane Bostyn. Elles nous ont ainsi permis de montrer que :

- Les valeurs de températures tendent vers une valeur stable.
- Il existe un gradient de température entre la valeur de consigne et la valeur réelle.
- Ce gradient augmente avec l'élévation de la température choisie.
- A température fixe, plus le débit est important, plus la longueur d'homogénéisation de la température sera importante. Le débit est donc un critère de choix pour définir la taille du réacteur utilisé.
- La température radiale est homogène au sein du réacteur.

Après avoir validé la qualification du réacteur, il faut s'atteler à celle des pompes.

2.3 Qualification des pompes

Pour tester le débit de chacune des pompes, il faut dans un premier temps laisser le système s'équilibrer à un débit donné. Nous prélevons ensuite la masse d'eau délivrée en sortie du réacteur, à température ambiante, sur un temps de deux minutes. Trois mesures à chaque débit sont effectuées pour en faire une moyenne, qui est ensuite ramenée sur une minute. La réalisation d'une courbe de corrélation entre le débit demandé et le débit mesuré nous permet de valider les résultats et de vérifier la reproductibilité.

Une fois la qualification des pompes effectuée, l'utilisation de la chimie en flux continu pour la synthèse et la fonctionnalisation de dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine est permise.

3. Objectifs de synthèse

Au cours de cette thèse, nous avons identifié deux réactions dont la transposition en flux continu serait avantageuse.

La première concerne le couplage de Suzuki-Miyaura avec les dérivés de la 6-chloro-8-phényl-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one, réactions pour lesquelles une optimisation pourrait influer très favorablement sur le temps de réaction et le rendement (Schéma 80). Deux voies de synthèse vont être étudiées dans ce sens : l'une en voie hétérogène *via* l'utilisation d'une cartouche de palladium supportée, et l'autre en voie homogène en utilisant une source de palladium soluble dans notre milieu réactionnel.

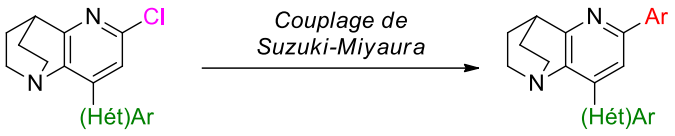


Schéma 80 : Couplage de Suzuki-Miyaura

La deuxième réaction à transposer est l'étape d'aldolisation-crotonisation qui nous a permis d'accéder aux produits de départ utilisés dans les chapitres 1 et 2 (Schéma 81). En effet, cette synthèse est actuellement réalisée avec des rendements modestes, à température ambiante et nécessite plus de 15 h de réaction, il y a donc un réel intérêt à développer cette étape en flux continu pour minimiser le temps de réaction.

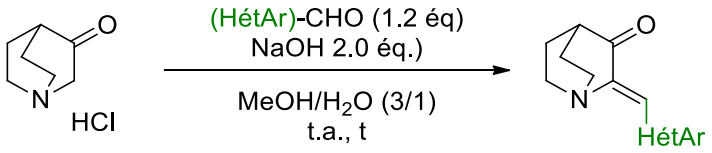


Schéma 81 : Réaction d'aldolisation-crotonisation à transposer en flux continu

4. Transposition du couplage de Suzuki-Miyaura des dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine en flux continu

Le couplage de Suzuki-Miyaura est le couplage le plus communément utilisé en développement.[115] Alors que l'intérêt pour ces réactions ne cesse de croître à travers le monde, il est important de développer cette voie de synthèse en flux continu.[116] Dans cette optique, deux voies vont être étudiées : le couplage en milieu hétérogène et en milieu homogène.

4.1 Couplage de Suzuki-Miyaura en milieu hétérogène

A. Rappels sur le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu hétérogène

En milieu hétérogène, le palladium est immobilisé sur différents supports et placé dans une cartouche, elle-même connectée au montage de flux continu. Nous pouvons citer quatre principaux catalyseurs au palladium immobilisé, disponibles commercialement et fréquemment utilisés en flux continu mais cette liste est non exhaustive[117] :

- Le palladium tetrakis triphénylphosphine lié à un polymère (DVB-Pd(PPh_3)$_4$) :

Ce catalyseur a été développé en 1998 par Fenger et Le Drian.[118] C'est une matrice réticulée divinylbenzène traitée avec une solution de Pd(PPh_3)$_4$ dans le benzène (Figure 44). Elle a été utilisée à l'origine en batch, en tant que catalyseur homogène. En 2014, l'équipe de Gordon a montré que ce catalyseur pouvait également être utilisé en flux continu.[119]

- Le FibreCat 1001 :

C'est une matrice de fibre de polypropylène fonctionnalisé par la triphénylphosphine, qui sert de support à un catalyseur d'acétate de palladium (Figure 45).[120] Ce catalyseur a été utilisé

[115] Carey, J.S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M.T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337 – 2347.
[116] Budarin, V.L.; Shuttleworth, P.S.; Clark,J.H.; Luque, R. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *7*, 614 – 627.
[117] Greco, R.; Goessler, W.; Cantillo, D.; Kappe, C.O. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1303 – 1312.
[118] Fenger, I.; Le Drian, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4287 – 4290.
[119] Trinh, T.N.; Hizartidis, L. Lin, A.J.A.; Harman, D.G.; McCluskey, A.; Gordon C.P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9562 – 9571.
[120] Carole, W.; Colacot, T.J. *Chim. Oggi* **2010**, *28*, XXIII – XXV.

par les collaborateurs de Estrada pour la synthèse du 4'-Methylbiphenyl-2-carbonitrile en flux continu.[121]

- Le PdEncat TPP30 :

Cette technologie consiste en l'encapsulation d'acétate de palladium dans de la polyurée (Figure 46). Ces microcapsules sont très populaires et disponibles commercialement. Elles ont été développées par le groupe de Steven Ley en 2002.[122] Ce catalyseur s'est avéré efficace pour des couplages de Suzuki-Miyaura en flux continu.[123]

- Le SiliaCat® DPP-Pd :

C'est un catalyseur de type sol-gel constituée par une matrice amorphe d'organosilice fonctionnalisée avec un ligand diphénylphosphine liée à du $Pd^{(II)}$ (Figure 47). Ce catalyseur a été mis au point par l'entreprise canadienne Silicycle[124] et est très largement utilisé pour la réalisation du couplage de Suzuki-Miyaura en flux continu.[125]

---

[121] Estrada, G.O.D.; Flores, M.C.; da Silva, J.F.M.; de Souza, R.O.M.A.; e Miranda, L.S.M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4166 – 4168.
[122] Ramarao, C.; Ley, S.V.; Smith, S.C.; Shirley, I.M.; de Almeida, N. *Chem. Commun.* **2002**, *10*, 1132 – 1133.
[123] a) Lee, C.K.Y.; Holmes, A.B.; Ley, S.V.; McConvey, I.F.; Al-Duri, B.; Leeke, G.A.; Santos, R.C.D.; Seville, J.P.K. *Chem. Commun.* **2005**, 2175 – 2177; b) Leeke, G.A.; Santos, R.C.D.; Al-Duri, B.; Seville, J.P.K.; Smith, C .J.; Lee, C.K.Y.; Holmes, A.B.; McConvey, I.F. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 144 – 148.
[124] a) Lemay, M.; Pandarus, V.; Simard, M.; Marion, O.; Tremblay, L.; Béland, F. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1059 – 1062; b) Pandarus, V.; Gingras, G.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Pagliaro, M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 117 – 122.
[125] a) Pandarus, V.; Ciriminna, R.; Gingras, G.; Béland, F.; Drobod, M.; Jina, O.; Pagliaro, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1129 – 1132; b) Pandarus, V.; Gingras, G.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Pagliaro, M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1550 – 1555.

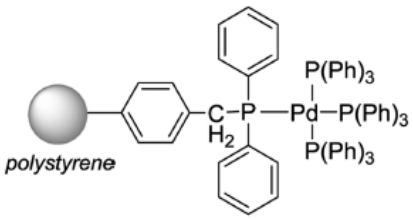


Figure 44 : DVB-Pd(PPh$_3$)$_4$

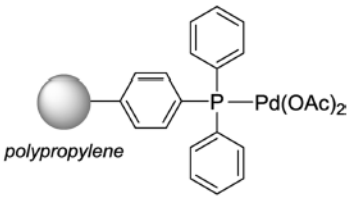


Figure 45 : FibreCat 1001

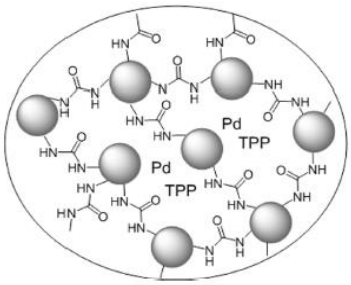


Figure 46 : PdEncat TPP30

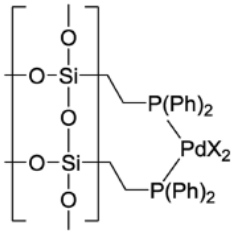


Figure 47 : SiliaCat® DPP-Pd

Nous allons nous intéresser plus particulièrement à ce dernier catalyseur, car nous avons déjà démontré son efficacité au sein de notre laboratoire, et ce dans le cadre de la réalisation d'un couplage de Sonogashira en flux continu.[14]

Ce catalyseur a également été validé pour réaliser des couplages de Suzuki-Miyaura en flux continu. En effet, l'équipe d'Alcázar a mis au point des conditions douces, propres, pratiques et durables avec un très bon rendement de 98 % avec un temps de séjour de 5 minutes et une température de réacteur colonne fixée à 60 °C (Schéma 82).[126]

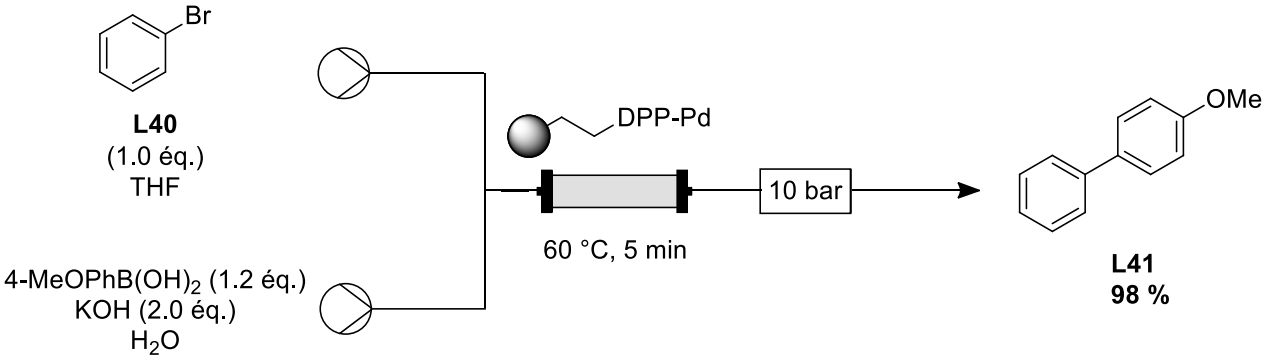


Schéma 82 : Montage de l'équipe d'Alcázar adapté au FlowSyn™ d'Uniqsis

Cette méthode servira de base dans le cadre de l'étude du couplage de Suzuki-Miyaura en milieu hétérogène en flux continu.

[126] Muñoz, J. M.; Alcázar, J.; de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3456 – 3460.

B. Vérification de la compatibilité avec le palladium utilisé en flux continu

Comme pour toute mise en place de nouvelles réactions, un essai batch doit être réalisé pour vérifier notamment la réactivité du SiliaCat® DPP-Pd avec nos substrats (Schéma 83).

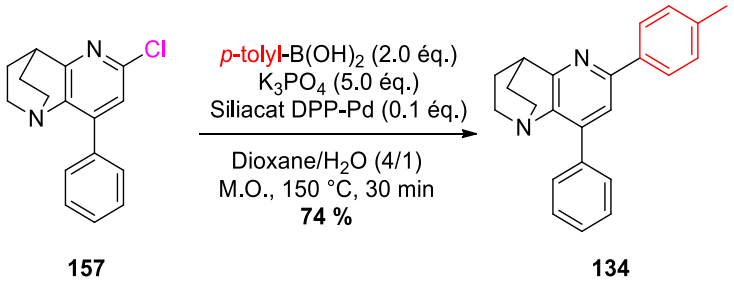


Schéma 83 : Couplage de Suzuki-Miyaura en utilisant le SiliaCat® DPP-Pd

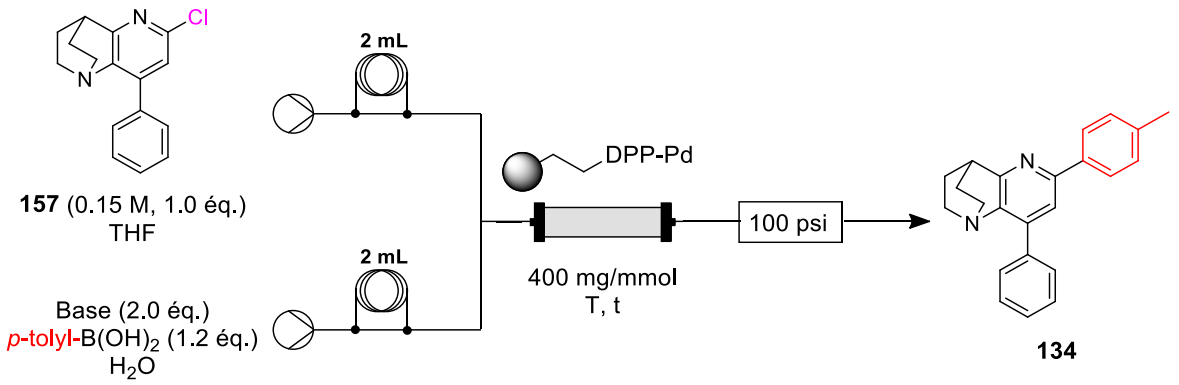
Après 30 min à 150 °C, le composé **134** est isolé avec un excellent rendement de 74 %. Le palladium est donc compatible avec notre réaction. Nous avons cependant noté que nous étions en présence d'un système biphasique : le produit chloré et l'acide boronique n'étant pas solubles dans l'eau, ils provoquent la séparation du dioxane et de l'eau, aboutissant à la formation de deux phases.

C. Optimisation des conditions réactionnelles

La transposition de notre système en flux continu est réalisée en utilisant les conditions décrites par l'équipe d'Alcázar (Tableau 36).[126] Les débits utilisés pour chaque pompe sont identiques, la stœchiométrie étant fixée par la concentration des solutions.

En conservant K_3PO_4, nous constatons qu'après un temps de séjour de 1 min 10 s, la réaction n'est pas complète avec 74 % de conversion estimée par RMN (entrée 1). L'utilisation de KOH comme base induit une légère augmentation de la conversion jusqu'à 80 % (entrée 2).

Tableau 36 : Premiers essais de couplage en flux continu en milieu hétérogène



Entrée	Base	Débit total	Température T	Temps de séjour t	Conversion[a]
1	K_3PO_4	0,4 mL/min	80 °C	1 min 10	**74 %**
2	KOH	0,4 mL/min	80 °C	1 min 10	**80 %**

a- Déterminée par RMN

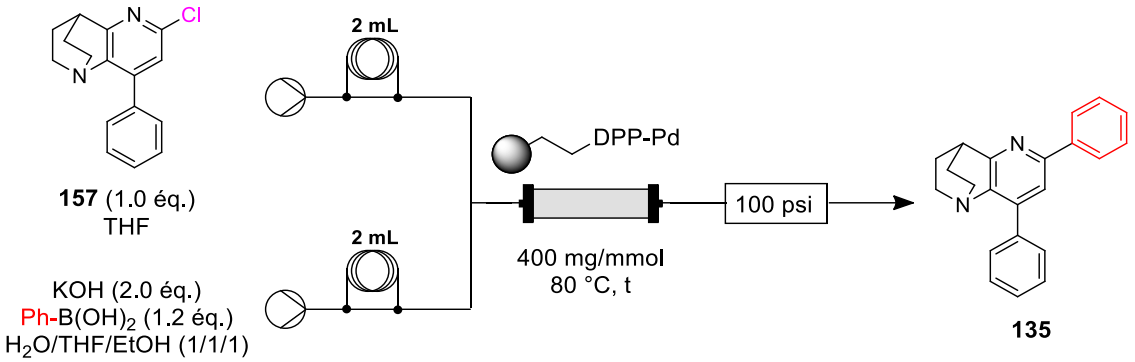
Nous avons cependant rencontré deux difficultés :

- Séparation délicate des composés **157** et **134** : les rapports frontaux des deux composés étant très proches, nous avons eu des difficultés à les séparer.
- Précipitation du produit de départ en sortie du mélangeur : cela est dû à la fraction massique en eau trop élevée dans le système. Il est donc nécessaire de trouver un co-solvant capable de limiter la quantité d'eau pour augmenter la fraction massique en solvant organique et ainsi faciliter la solubilisation du composé chloré **157**.

Pour contrer ces difficultés, l'acide phénylboronique a été choisi, car la différence de R_f entre le composé attendu **135** et le produit de départ **157** est plus importante. Concernant le co-solvant, notre choix s'est porté sur l'éthanol car il est miscible à la fois avec l'eau et avec le THF, et il n'altère pas l'efficacité de la réaction.

Des essais supplémentaires à partir de ces nouvelles conditions ont alors été effectués (Tableau 37).

Tableau 37 : Mise au point des conditions expérimentales en présence d'éthanol comme co-solvant



Entrée	Concentration initiale en 157	Temps de séjour t	Conversion[a]	Rdt
1	0,15 M	1 min 10	77 %	**49 %**
2	0,23 M	1 min 10	87 %	**69 %**
3	0,23 M	2 min 20	95 %	**76 %**

Le composé **135** a été isolé avec un rendement de 49 % et une conversion de 77 % en présence d'éthanol comme co-solvant (entrée 1). L'augmentation de la concentration initiale induit un accroissement, à la fois de la conversion et du rendement (69 %). Une concentration supérieure ne peut cependant pas être utilisée, car elle provoque à nouveau une précipitation du produit de départ. L'augmentation du temps de séjour nous permet d'isoler le produit **135** avec un bon rendement de 76 %, et une conversion estimée par RMN à 95 % (entrée 3).

Ces résultats sont très satisfaisants mais nous nous sommes à nouveau heurtés à deux problèmes : la disponibilité commerciale du palladium supporté SiliaCat® DPP-Pd et la purification des produits. Ces deux contraintes nous ont obligés à étudier une nouvelle voie *via* une catalyse en milieu homogène.

4.2 Couplage de Suzuki-Miyaura en milieu homogène

A. Rappels sur le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu homogène

Les couplages en milieu homogène sont moins répandus que les couplages en milieu hétérogène. L'utilisation de ces couplages permet d'enlever le problème lié à la perte de charge créé dans la colonne. Il est cependant nécessaire de trouver une source de palladium soluble dans le solvant (ou mélange de solvant) choisi pour réaliser la réaction. Une étude de solubilité devra donc être effectuée.

Ces couplages homogènes ont été utilisés principalement dans le cadre de synthèses organiques *via* la chimie en flux continu sous irradiations micro-ondes.[127] Ainsi, un certain nombre de catalyseurs au palladium sont préconisés pour la catalyse homogène : l'acétate de palladium $Pd(OAc)_2$[128], le palladium tetrakis triphénylphosphine $Pd(PPh_3)_4$[129] ou encore le bis-(triphénylphosphine) chlorure de palladium $PdCl_2(PPh_3)_2$[130].

B. Etude de solubilité des catalyseurs au palladium dans notre milieu réactionnel

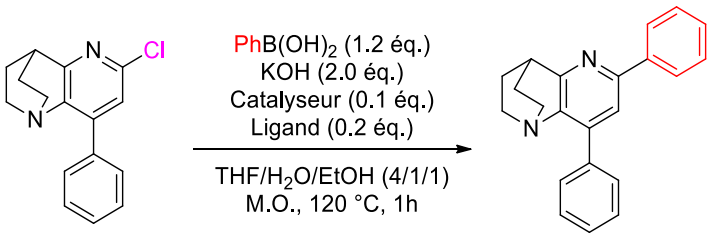
Une première étude de solubilité en batch a été effectuée en présence de différents catalyseurs dans les conditions expérimentales mises au point en flux en milieu hétérogène (Tableau 38).

Cette étude nous a permis de mettre en avant que l'ensemble des systèmes catalytiques testés permettaient d'obtenir le produit **135** dans des rendements satisfaisants. Cependant, un seul s'est avéré soluble dans le milieu réactionnel : il s'agit de l'acétate de palladium utilisé avec un ligand, ici le RuPhos (entrée 1). Cette source de palladium a donc été retenue pour la suite de notre étude.

---

[127] Monguchi, Y.; Ichikawa, T.; Yamada, T.; Sawama, Y.; Sajiki, H. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 3 - 14.
[128] Achanta, S.; Liautard, V.; Paugh, R.; Organ, M.G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12797 – 12800.
[129] Comer, E.; Organ, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8160 – 8167.
[130] Wilson, N.S.; Sarko, C.R.; Roth, G.P. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 535 – 538.

Tableau 38 : Etude de la solubilité des catalyseurs au palladium



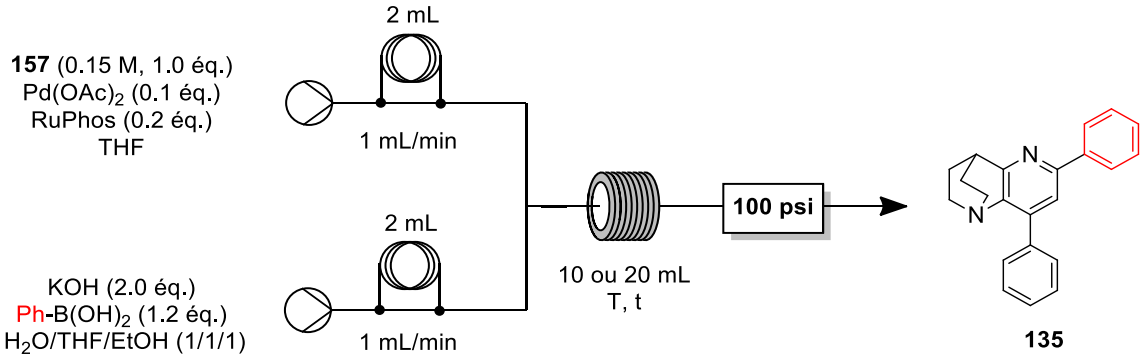
157 **135**

Entrée	Catalyseur	Ligand	Rendement	Observations
1	$Pd(OAc)_2$	RuPhos	86 %	Soluble
2	$PdCl_2(PPh_3)_2$	-	88 %	Non soluble
3	$PdCl_2dppf{\cdot}CH_2Cl_2$	-	68 %	Non soluble
4	$Pd(PPh_3)_4$	-	82 %	Non soluble

C. *Transposition en flux continu*

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'influence de la température du réacteur et du temps de séjour (Tableau 39). Le débit de chaque pompe est fixé à 1 mL/min, soit un débit total de 2 mL/min.

Tableau 39 : Mises au point de la température du réacteur et du temps de séjour

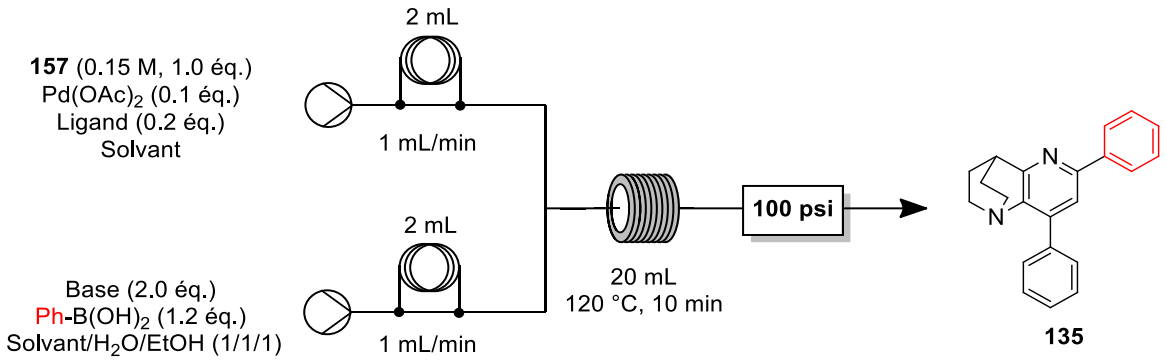


Entrée	Température	Volume réacteur	Temps de séjour	Rendement
1	100 °C	10 mL	5 min	**63 %**
2	100 °C	20 mL	10 min	**68 %**
3	120 °C	20 mL	10 min	**74 %**

Le premier essai, réalisé avec un temps de séjour de 5 min et une température de 100 °C (entrée 1), nous a permis d'isoler le composé **135** avec 63 % de rendement, mais la réaction n'est pas totale. En augmentant le temps de séjour à 10 minutes, le produit **135** est obtenu avec un rendement de 68 %. Le temps de séjour maximal est fixé à 10 minutes, car un temps plus long ne justifierait pas l'utilisation de la chimie en flux continu par rapport à l'irradiation sous micro-ondes. Une élévation de la température jusqu'à 120 °C, la température maximale qui peut être utilisée en raison de la résistance thermique du réacteur, induit une augmentation du rendement jusqu'à 74 % (entrée 3).

Nous nous sommes ensuite focalisés sur l'influence des différents réactifs (ligand, base et solvant) (Tableau 40).

Tableau 40 : Mises au point des réactifs



Entrée	Ligand	Base	Solvant	Rendement	Observations
1	RuPhos	KOH	THF	**74 %**	-
2	XantPhos	KOH	THF	**0 %**	**57 % de 157**
3	JohnPhos	KOH	THF	**12 %**	**87 % de 157**
4	SPhos	KOH	THF	**72 %**	-
5	RuPhos	K_3PO_4	THF	**42 %**	**26 % de 157**
6	RuPhos	Cs_2CO_3	THF	**38 %**	**23 % de 157**
7	RuPhos	$CsOH{\cdot}H_2O$	THF	**72 %**	-
8	RuPhos	NaOH	THF	**77 %**	-
9	RuPhos	NaOH	Dioxane	**66 %**	-
10	RuPhos	NaOH	2-MeTHF	**58 %**	-

Le changement de ligand n'a pas permis l'amélioration de l'efficacité. La faible solubilité du XantPhos et du JohnPhos dans notre milieu réactionnel induit une diminution du rendement (entrées 2 et 3). L'utilisation du SPhos, plus soluble, nous a permis d'isoler 72 % du produit attendu, valeur légèrement inférieure à celle obtenue en présence de RuPhos (entrée 4 vs 1).

L'emploi de base phosphatée type K_3PO_4 ou carbonaté comme Cs_2CO_3 induit une baisse de la réactivité et donc de la quantité de produit récupéré (42 et 38 %, respectivement). En revanche, des résultats satisfaisants ont été obtenus en utilisant des bases hydroxylées et plus particulièrement NaOH (77 % de rendement pour le produit **135**).

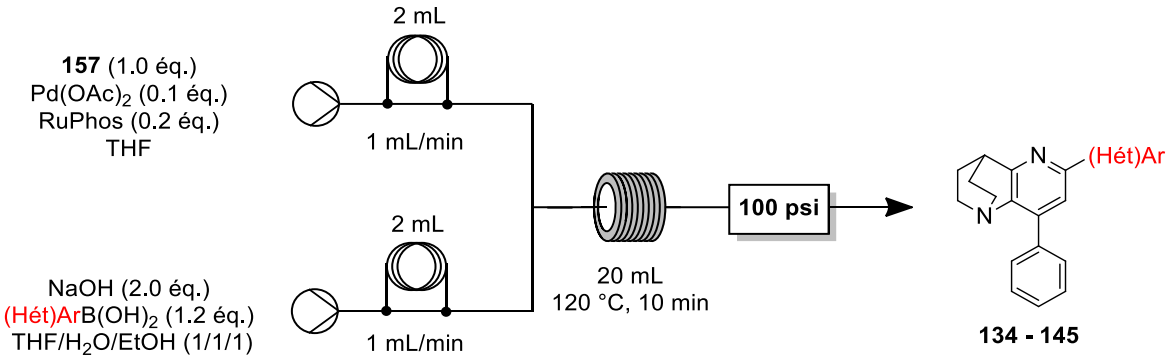
Notre dernière étude s'est portée sur l'utilisation de deux solvants alternatifs : le dioxane et le 2-MeTHF (entrées 9 et 10). Malheureusement, dans les deux cas, les rendements obtenus pour le composé **135** sont plus faibles qu'en présence de THF, ce qui s'explique par la solubilité plus faible du composé de départ **157** dans ces solvants.

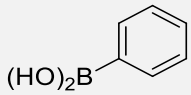
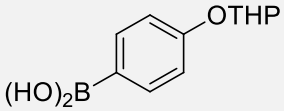
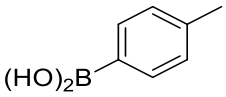
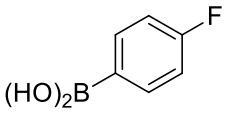
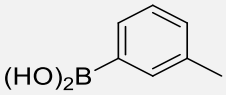
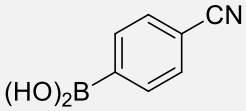
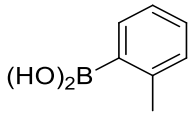
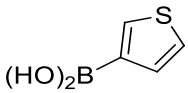
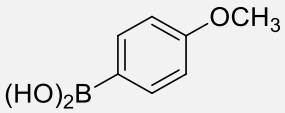
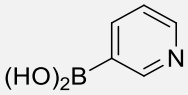
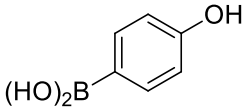
D. Modulation des groupements aryles en position C-2

Cette stratégie de synthèse en flux continu va être généralisée à l'emploi d'autres acides boroniques (hétéro)aromatiques afin de déterminer le champ d'application et les limitations de cette technique (Tableau 41).

Dans l'ensemble, les résultats obtenus sont satisfaisants puisque des rendements compris entre 15 et 90 % ont été obtenus. Nous pouvons noter une légère influence de l'encombrement stérique avec 67 % de rendement pour le produit **137** (entrées 2 à 4). La présence de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs induit une légère diminution de l'efficacité de la réaction. La principale limitation a été observée en présence de proton labile (entrée 6) mais l'utilisation d'un groupement protecteur type THP permet de lever ce verrou. De bons résultats ont également été obtenus lors de l'introduction d'un thiophène avec 75 % de rendement pour le composé **144** (entrée 10) et lors de la réaction en présence d'un résidu pyridine (43 % pour le produit **145**, entrée 11).

Tableau 41 : Généralisation du couplage de Suzuki-Miyaura en flux continu à d'autres acides boroniques



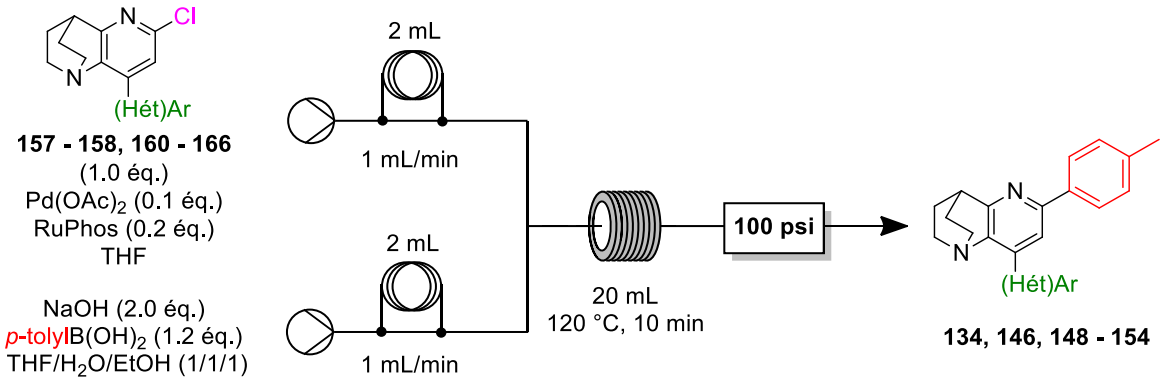
Entrée	(Hét)B(OH)$_2$		Rdt	Entrée	(Hét)B(OH)$_2$		Rdt
1		**135**	**77 %**	7		**140**	**57 %**
2		**134**	**90 %**	8		**142**	**75 %**
3		**136**	**74 %**	9		**143**	**66 %**
4		**137**	**67 %**	10		**144**	**75 %**
5		**138**	**61 %**	11		**145**	**43 %**
6		**139**	**15 %**				

Cette voie de synthèse en flux continu nous a ainsi permis d'isoler 11 produits avec des rendements compris entre 15 et 90 %.

E. Modulation des groupements pendulaires en position C-4

Cette stratégie en flux continu a ensuite été appliquée à d'autres dérivés de la type 8-phényl-1,4-éthano-1,5-naphthyridin-6-one. L'acide boronique choisi est celui avec lequel nous avons obtenu les meilleurs rendements, soit l'acide *p*-tolylboronique (Tableau 42).

Tableau 42 : Application du couplage de Suzuki-Miyaura en flux continu à d'autres dérivés du composé 157



Entrée	(Hét)Ar		Rdt	Entrée	(Hét)Ar		Rdt
1		**134**	**90 %**	6	F	**151**	**69 %**
2		**149**	**73 %**	7	F_3C	**152**	**90 %**
3		**150**	**77 %**	8	N	**153**	**50 %**
4	MeO	**146**	**85 %**	9	S	**154**	**72 %**
5	OMe	**148**	**71 %**				

La présence d'un groupement électronique induit une faible diminution du rendement avec 85 % pour le produit **146** et 69 % pour le composé **151**. La réactivité particulière de la position *méta* a été à nouveau observée et confirme les observations du chapitre 2 puisque **150** est obtenu avec un bon rendement de 77 % obtenu (entrée 3). Enfin, l'introduction d'un

groupement hétéroaromatique type pyridine ou thiophène nous a permis d'isoler les composés **153** et **154** avec de bons rendements de 50 et 72 %, respectivement (entrées 7 et 8).

Des résultats très satisfaisants ont donc été obtenus en faisant varier le groupement en position *C*-4. Neuf composés finaux ont été synthétisés avec des rendements compris entre 50 et 90 %.

Nous avons ainsi pu démontrer que la chimie en flux continu réduisait le temps de réaction par rapport aux réactions menées en batch sur des réactions de type Suzuki-Miyaura et ce malgré la présence de problématiques telles que la solubilité ou le chauffage. Ces résultats encourageants nous ont incités à utiliser la chimie en flux continu sur d'autres réactions complexes à mettre en œuvre telles que l'aldolisation-crotonisation qui nécessite plusieurs heures d'agitation à température ambiante.

5. Transposition de la réaction d'aldolisation-crotonisation en flux continu

Dans la suite de notre étude sur la chimie en flux continu, nous nous sommes intéressés à la réaction d'aldolisation-crotonisation qui nous permet de préparer nos produits de départ, utilisés dans les chapitres 1 et 2. Pour cette transposition, nous avons choisi la synthèse de la 2-(pyridin-3-ylméthylène)quinuclidin-3-one **3** (Schéma 84).

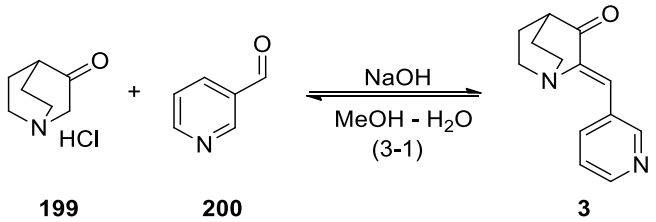


Schéma 84 : Schéma de la réaction d'aldolisation-crotonisation à transposer

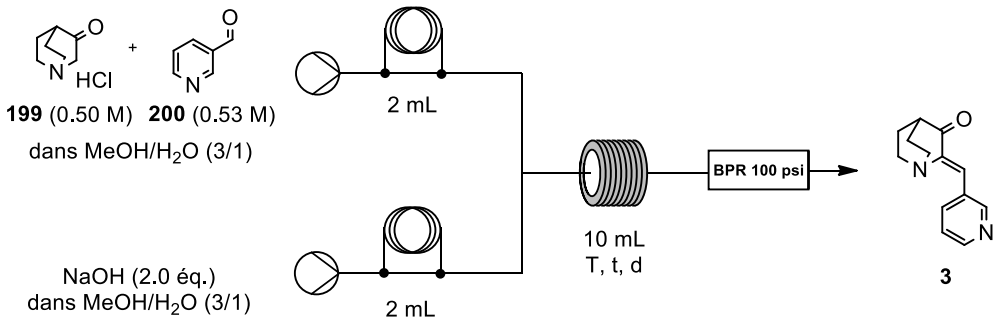
5.1 Optimisation des conditions expérimentales

Dans un premier temps, différents paramètres de réaction tels que la température de chauffe et le temps de séjour dans le réacteur ont été étudiés (Tableau 43).

Lors de ces expériences, une première solution contenant les réactifs **199** et **200** avec des concentrations respectives de 0,50 mol/L et 0,53 mol/L, a été introduite dans une boucle de 2 mL. Une solution contenant la soude est introduite dans une seconde boucle. Un réacteur de 5 ou 10 mL sera utilisé selon les expériences et une vanne BPR de 100 psi est ajoutée.

L'élévation de la température du réacteur induit une augmentation du rendement jusqu'à atteindre 67 % pour une température de 100 °C (entrée 3). La modification du temps de séjour provoque, à l'inverse, une diminution de l'efficience, la réaction n'étant pas terminée après 2 minutes (entrée 4). Après 10 minutes de temps de séjour, la baisse du rendement pourrait s'expliquer par une mise en place, en compétition, d'une réaction de rétro-alodolisation-crotonisation qui deviendrait alors majoritaire (entrée 5).

Tableau 43 : Optimisation des conditions expérimentales sans utiliser la modélisation



Entrée	Température	Temps de séjour	Débit total	Rendement
1	50 °C	5 min	2,0 mL/min	**32 %**
2	70 °C	5 min	2,0 mL/min	**46 %**
3	100 °C	5 min	2,0 mL/min	**67 %**
4	100 °C	2 min	5,0 mL/min	**35 %**
5	100 °C	10 min	1,0 mL/min	**36 %**

En parallèle, le Dr. Aziza Chairat nous a transmis une liste de quatre essais définis grâce à un simplex et à un modèle qui ne seront pas présentés dans ce manuscrit. Ces expériences vont permettre de mettre au point trois paramètres de la réaction en un minimum d'essais : les concentrations en réactifs **199** et **200** et le temps de séjour (Tableau 44). La première entrée du tableau correspond aux conditions optimales précédemment relevées. Le plan d'expérience a permis de mettre en avant une température idéale de réaction de 100 °C, en accord avec ce que nous avions déterminé précédemment.

Tableau 44 : Utilisation du SIMPLEX pour la mise au point des conditions expérimentales

Entrée	[199] (mol/L)	[200] (mol/L)	Eq. 200	T (°C)	t (min)	d (mL/min)	Rdt (%)
1	0,50	0,53	1,0	100	5	2,0	**67**
2	0,83	1,69	2,0	100	5	1,0	**71**
3	1,60	2,05	1,3	100	5	1,0	**66**
4	0,83	1,69	2,0	100	2,5	2,0	**72**
5	0,83	1,69	2,0	100	1	5,0	**65**

L'augmentation de la concentration et de la stœchiométrie du réactif **200** nous a permis d'obtenir un rendement de 71 % (entrée 2). Dans un second temps, un nouvel accroissement des concentrations en réactifs **199** et **200** est appliqué, mais la stœchiométrie de l'aldéhyde est sensiblement diminuée (entrée 3). Dans les mêmes conditions de temps et de température, le produit **3** est alors isolé avec un rendement de 66 % (entrée 3). En réduisant le temps de séjour à 2,5 minutes, le composé **3** est isolé avec un rendement 72 %, similaire à celui obtenu en 5 minutes. En optant pour un temps de séjour d'une minute, nous notons une diminution de rendement. La réaction n'est donc pas totale après une minute.

Ces quatre expériences nous ont permis de mettre en place des conditions expérimentales en un temps relativement court. Nous avons pu mettre en avant qu'un excès d'aldéhyde était nécessaire, et qu'un temps de séjour de 2,5 minutes permettait d'isoler le produit **3** avec un excellent rendement de 72 %.

5.2 Scale-up de la réaction

Cette série de test a également été réalisée sur des quantités plus importantes et sur un temps de séjour plus long, et ce afin d'estimer la productivité potentielle en produit **3**. La réaction est poursuivie pendant dix minutes dans les conditions expérimentales mises au point dans la partie précédente (Schéma 85).

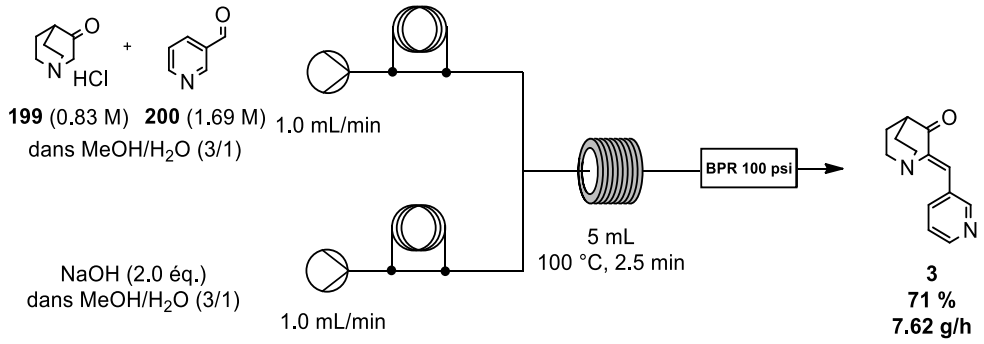


Schéma 85 : Synthèse du produit 3 en flux continu

Le produit **3** est alors isolé avec un bon rendement de 71 %, soit une productivité estimée à 7,62 g/h. Cette estimation est plutôt satisfaisante d'autant plus que la purification de ce produit est aisée. Nous pouvons ainsi envisager de produire des quantités importantes de produit en un temps limité.

5.3 Application à d'autres aldéhydes

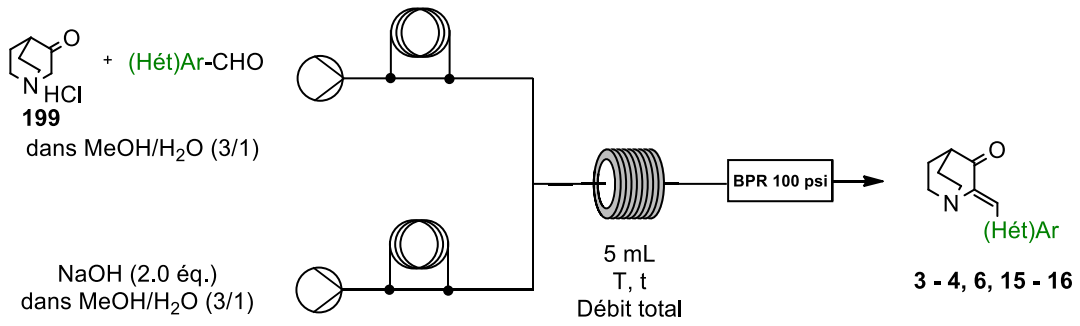
Afin d'évaluer son efficacité, cette méthode a été appliquée à d'autres aldéhydes (Tableau 45). Les concentrations initiales en réactifs **199** et en aldéhyde sont fixées à 0,83 mol/L et 1,69 mol/L, respectivement.

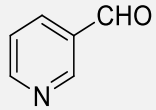
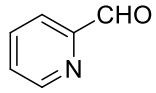
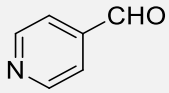
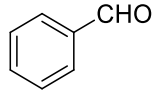
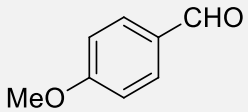
Alors que la réactivité de la pyridine-2-carboxaldéhyde est similaire à celle de la pyridine-3-carboxaldéhyde, nous observons une baisse de rendement en présence de la pyridine-4-carboxaldéhyde (entrées 2 et 3). Ces rendements sont inférieurs à ceux obtenus en batch à température ambiante.

Cette méthode a ensuite été appliquée à des aldéhydes aromatiques. En raison d'une réactivité plus importante que les aldéhydes précédents, les conditions du simplex ne peuvent plus être appliquées puisque la précipitation du produit dans le réacteur tubulaire est observée. La température a donc été abaissée à 50 °C. Le composé **4** a ainsi été isolé avec un

rendement de 71 %, avec un temps de séjour de 5 min, similaire à celui obtenu en batch à température ambiante. En parallèle, le composé **6** a été isolé avec un rendement de 74 %, avec un temps de séjour d'une minute. Ce résultat est très satisfaisant car le rendement est meilleur que celui obtenu en batch.

Tableau 45 : Application des conditions expérimentales à d'autres aldéhydes



Entrée	(Hét)Ar-CHO	Temps de séjour (min)	Débit total (mL/min)	T		Rdt	Batch à t.a.
1		2,5	2,0	100 °C	**3**	**72 %**	**93 %[a] - 15 h**
2		2,5	2,0	100 °C	**15**	**75 %**	**86 % - 15 h**
3		2,5	2,0	100 °C	**16**	**58 %**	**89 % - 15 h**
4		5,0	1,0	50 °C	**4**	**71 %**	**72 % - 16 h**
5		1,0	5,0	50 °C	**6**	**74 %**	**60 % - 16 h**

a – 85 % de rendement après 2 h 30 à 100 °C

Cette voie de synthèse est donc efficace et permet d'obtenir des résultats très satisfaisant avec des temps de séjour de l'ordre de la minute. Nous avons montré qu'en présence d'aldéhydes aromatiques plus réactifs, une diminution de la température était nécessaire pour éviter la précipitation du produit attendu dans la réaction.

6. Conclusion

Lors de cette étude sur la transposition de méthode de synthèse en flux continu, nous avons pu appréhender les principaux avantages et inconvénients de la chimie en flux continu.

En effet, lors de la qualification de l'appareil FlowSyn™, nous avons notamment pu mettre en avant la présence d'un gradient de température entre la valeur programmée et la valeur réelle du solvant dans le réacteur. Un temps de séjour plus important ou une amélioration technologique permettra de gommer au maximum cette différence dans les futures expériences.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la transposition du couplage de Suzuki-Miyaura des dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine en flux continu en milieu hétérogène ou homogène. La première voie d'accès en milieu hétérogène *via* une cartouche de palladium supporté nous a permis d'isoler le produit **135** avec un bon rendement de 76 % (et une conversion estimée par RMN à 95 %) avec un temps de séjour faible de 2 min 20 s (Schéma 86). Un co-solvant (ici l'éthanol) a été utilisé afin d'obtenir des solutions homogènes. En raison de la disponibilité commerciale du palladium utilisé et de problème de purification, nous avons développé une nouvelle voie d'accès, cette fois en milieu homogène.

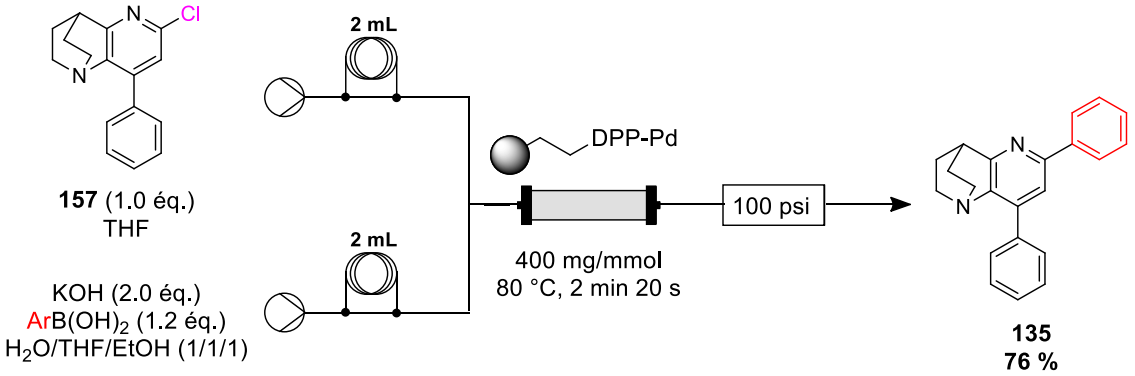


Schéma 86 : Synthèse du composé xx en voie hétérogène

Une étude de la solubilité des différentes sources de palladium nous a permis de montrer en avant que le $Pd(OAc)_2$ était le plus approprié pour cette étude. Grâce aux conditions mises au point, nous avons été en mesure de synthétiser 19 composés finaux avec des rendements compris entre 15 et 90 % (Schéma 87).

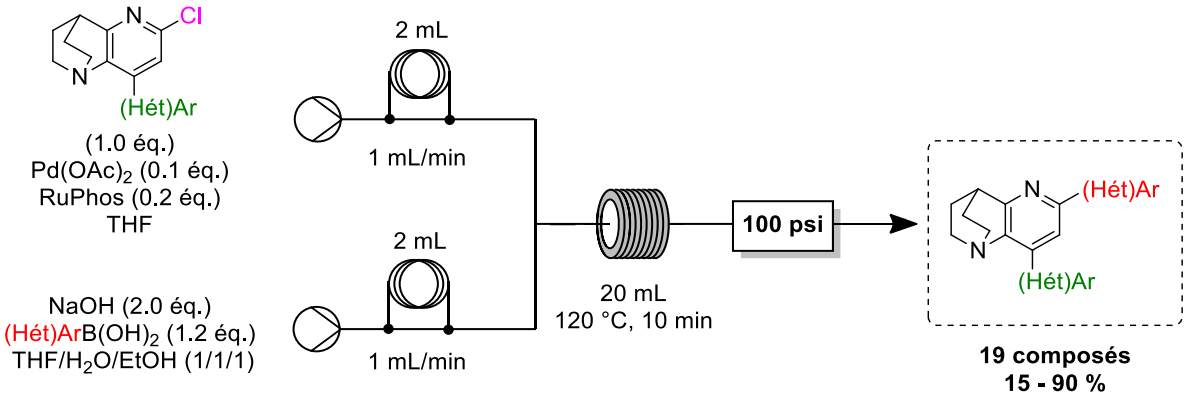


Schéma 87 : Bilan du couplage de Suzuki-Miyaura en flux continu en milieu homogène

Dans la dernière partie, nous avons réalisé la transposition de la réaction d'aldolisation-crotonisation des produits de départ des nouveaux hétérocycles décrits dans les deux premiers chapitres. L'utilisation d'un simplex et d'un modèle mis au point par le Dr. Aziza Chairat et le Dr. Stéphane Bostyn nous ont permis d'optimiser les conditions expérimentales en un minimum d'expérience, en limitant ainsi le coût et la durée des recherches.

Grâce à cette méthode synthèse, 5 composés ont été synthétisés avec des temps de séjour compris entre 1 et 5 minutes (contre plusieurs heures en batch). Ils ont été isolés avec de bons rendements compris entre 58 à 75 % (Schéma 88).

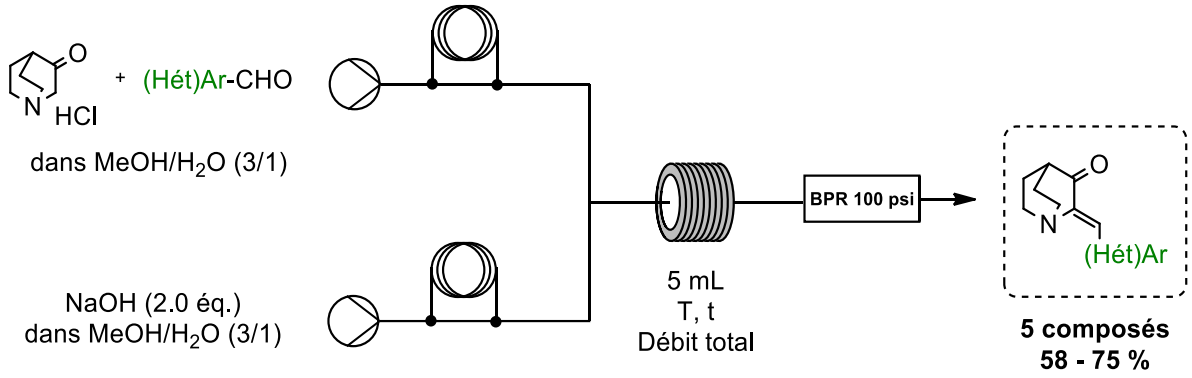


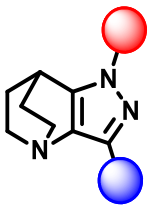
Schéma 88: Bilan de l'aldolisation-crotonisation en flux continu

Cette étude nous a permis de comparer les différentes méthodes de synthèse pour cette étape (Tableau 46). Pour une utilisation en laboratoire, les synthèses en batch sont suffisantes et facilement réalisables. Cependant, si nous souhaitons obtenir rapidement une quantité importante de produit, il est préférable de privilégier la méthode en flux continu. De plus, cette méthode est facilement transposable en industrie.

Tableau 46 : Tableau comparatif des différentes méthodes qui présentent des avantages et des inconvénients.

Méthode	Batch à t.a.	Batch avec chauffage	Flux continu
Température	t.a.	100 °C	100 °C
Temps de réaction	15 h	2 h 30	2 min 30
Rendement	90 %	85 %	72 %
Avantages	Excellent rendement Réalisable sur grande quantité Ne nécessite pas de surveillance	Bon rendement Temps correct Réalisable sur grande quantité	Temps de réaction court Ne nécessite pas de surveillance Production en continu
Inconvénients	Temps de réaction long	Temps de réaction long	Rendement plus faible

Chapitre 4 : Synthèse et fonctionnalisation de 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridines



Dans ce dernier chapitre, nous allons étudier la synthèse et la fonctionnalisation de nouveaux dérivés de la 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine dans le but d'élargir l'accès à de nouvelles structures et plus particulièrement les hétérocycles pyrazoles fusionnés à un motif quinuclidine (Figure 48). Ces structures sont d'autant plus intéressantes qu'elles peuvent être considérées comme des isostères des azaindazoles, qui ont révélé un intérêt thérapeutique notamment lors du design d'inhibiteur sélectif de COX-2, et dont la synthèse permettra de disposer de structures originales non planes. [131]

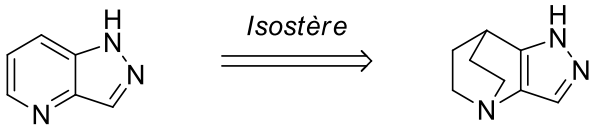


Figure 48 : 4,7-éthanopyrazolo[4,3-b]pyridine

1. Rappels bibliographiques sur les cycles 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine

A notre connaissance, il n'existe que peu de littérature sur ce type de motif. Le premier exemple a été décrit par l'équipe de Weiss en 1967.[39] Elle a décrit la synthèse des composés **L42** et **L43** à partir de dérivés de l'hydrazine et de l'éthyle 3-oxoquinuclidine-2-carboxylate **L1**, que nous n'avons pas réussi à synthétiser dans le premier chapitre de cette thèse (Schéma 89). Bien que ces molécules possèdent chacune un groupement hydroxy en position *C*-3, elles se différencient par la présence d'un méthyle en position *N*-1 dans la molécule **L42**, dont le rendement n'a pas été précisé dans la publication.

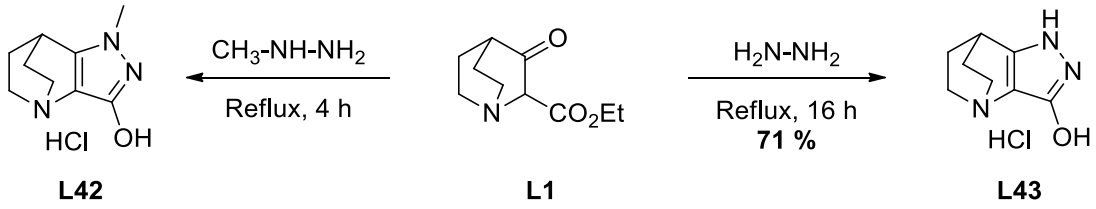


Schéma 89 : Premier exemple de dérivés de 4,7-éthanopyrazolo[4,3-b]pyridine

En 1968, l'équipe de Coffen a mis au point la synthèse de dérivés de la 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine à partir du composé **L44** (Schéma 90).[132] Le produit **L45** est obtenu après cyclisation en présence d'hydrazine et d'éthanol, suivie d'une oxydation en

[131] Elie, J.; Vercouillie, J.; Arlicot, N.; Lemaire, L. ; Bidault, R. ; Bodard, S. ; Hosselet, C. ; Deloye, J.B. ; Chalon, S. ; Emond, P. ; Guilloteau, D. ; Buron, F. ; Routier, S. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 1 – 7.
[132] Bender, D.R.; Coffen, D.L. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2504 – 2509.

présence d'acide acétique et d'acétate mercurique. Le rendement n'a pas été précisé dans la publication.

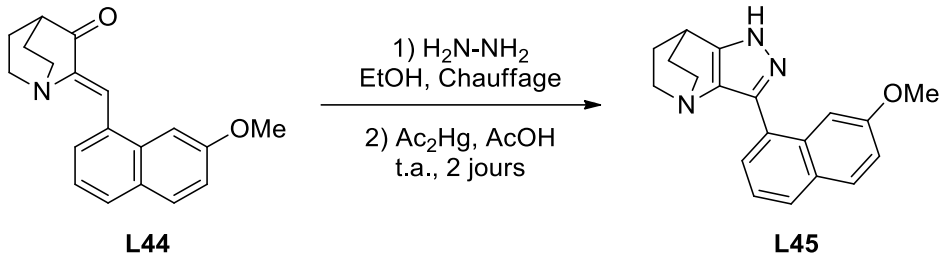


Schéma 90 : Synthèse du composé L45 à partir du composé L44

En 1970, l'équipe de Yakhontov a synthétisé le composé **L43**.[133] Les auteurs sont parvenus à isoler l'intermédiaire **L46,** issu de la condensation de l'hydrazine sur le réactif **L1** dans l'éthanol (Schéma 91). Le produit **L43** est ainsi obtenu en deux étapes avec un rendement global satisfaisant de 69 %.

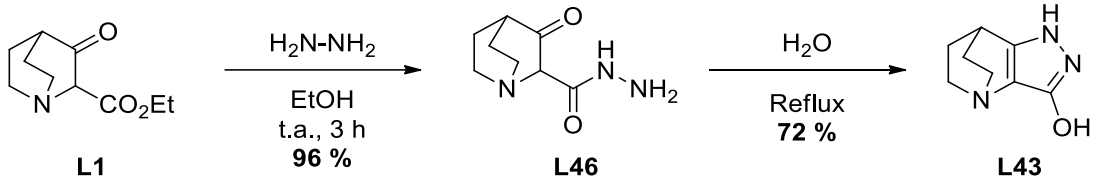


Schéma 91 : Synthèse de la base libre du composé L43

Dans les années 1980, cette même équipe a reporté une nouvelle synthèse du composé **L43** à partir du réactif **L47** avec un rendement quantitatif (Schéma 92).[41]

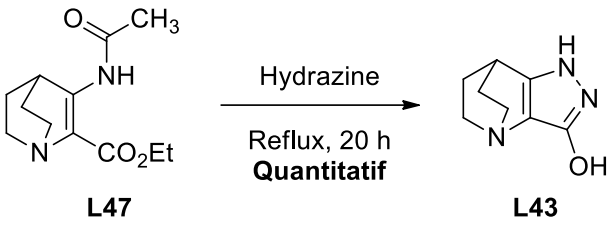


Schéma 92 : Synthèse du composé L43 à partir du composé L47 avec un rendement quantitatif

Alors que les voies de synthèse précédentes impliquaient la création d'une liaison OH en *C*-3, l'équipe de Yakhontov a décrit la formation de la 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine **L50** en deux étapes à partir de la 3-quinuclidinone **L48**. La position *C*-3 est ainsi libérée de tout groupement (Schéma 93).[40b]

---

[133] Mikhlina, E.E.; Vorob'eva, V.Y.; Turchin, K.F.; Kostyuchenko, N.P.; Sheinker, Y.N.; Yakhontov, L.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, *6*, 601 – 605.

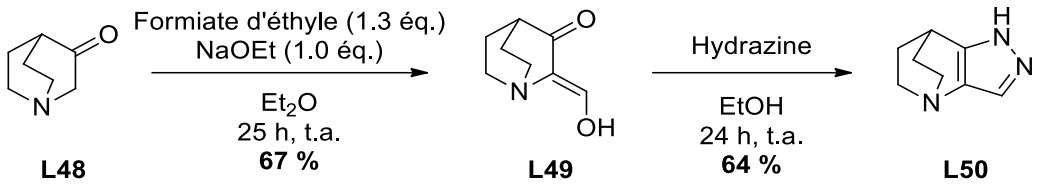


Schéma 93 : Synthèse de la 4,7-éthanopyrazolo[4,3-b]pyridine en deux étapes

L'intermédiaire formé est la 2-(hydroxyméthylène)quinuclidin-3-one **L49**, isolée avec un rendement satisfaisant de 67 %. Le produit **L50** est ainsi obtenu avec un rendement global de 43 %.

Depuis, à notre connaissance, aucune nouvelle structure ou exemple de fonctionnalisation n'ont été décrits dans la littérature. Il y a donc un réel intérêt à concevoir de nouvelles méthodologies de synthèse et développer des exemples de fonctionnalisation.

2. Objectifs

L'objectif de ce chapitre est la synthèse de composé difonctionnalisé contenant le motif 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine. La première fonctionnalisation en position *N*-1 sera réalisée lors de l'étape de cyclisation à partir du chlorhydrate de quinuclidin-3-one. Dans un second temps, une fonctionnalisation en position *C*-3 avec la création d'une liaison C-C sera envisagée *via* le couplage de Suzuki-Miyaura ou une *C-H* arylation (Schéma 94).

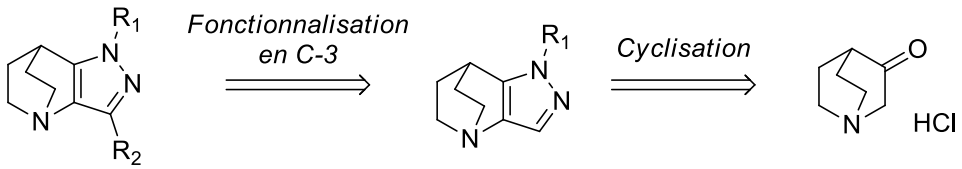


Schéma 94 : Objectif du chapitre 4

Pour la première étape de cyclisation, deux voies de synthèse seront étudiées :

- La première voie de synthèse implique la synthèse de la 2-((diméthylamino)méthylène)quinuclidin-3-one (Figure 49). En effet, la formation de pyrazole par cyclisation à partir d'une céto-énamine a été reportée dans la littérature et déjà utilisée au sein de notre groupe.[134]

[134] Hall, A.; Provins, L.; Maccoss, M. WO2018138088, **2018**, 72 p.

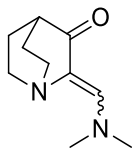


Figure 49 : 2-((Diméthylamino)méthylène)quinuclidin-3-one

- La seconde voie est inspirée par les travaux de l'équipe de Yakhontov qui a synthétisé la 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine à partir de l'intermédiaire **L49** (schéma 93). La synthèse de ce composé a été explorée par le Dr. Rodolphe Vatinel, en post-doctorat au sein de notre équipe.

3. Synthèse des dérivés de la 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine

3.1 Synthèse de pyrazole à partir de la 2-((diméthylamino)méthylène)quinuclidin-3-one

A. Synthèse de la 2-((diméthylamino)méthylène)quinuclidin-3-one

Cette première voie de synthèse implique la formation du composé **201**, la 2-((diméthylamino)méthylène)quinuclidin-3-one (Figure 50).

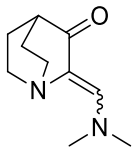


Figure 50 : 2-((Diméthylamino)méthylène)quinuclidin-3-one 201

Le produit **201** est synthétisé à partir d'une méthode décrite par Hong pour la synthèse de composés similaires.[135] Le chlorhydrate de quinuclidin-3-one est ainsi chauffé au reflux dans le DMF-DMA pendant 3 h, nous permettant d'obtenir le produit attendu avec un rendement brut de 92 % (Schéma 95).

[135] Hong, S.P.; Liu, K.G.; Sabio, M.; Uberti, M.A.; Bacolod, M.D.; Peterson, J.; Zou, Z.Z.; Robichaud, A.J.; Doller,D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5070 – 5081.

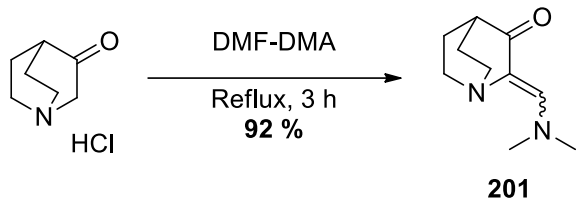


Schéma 95 : Synthèse du composé 201

Une fois ce composé synthétisé, nous nous sommes intéressés à la formation de pyrazole à partir de ce système de type céto-énamine.

B. Essais de cyclisation à partir du composé 201

Dans un premier temps, nous avons appliqué les conditions de cyclisation à partir de la 2-((diméthylamino)méthylène)quinuclidin-3-one, décrites par l'équipe de Hong.[135] Le composé **201** est placé en présence d'un excès d'hydrazine dans le méthanol. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 5 h (Schéma 96). Malheureusement, le produit attendu **202** n'a pas été obtenu dans ces conditions, et uniquement de la dégradation a été observée.

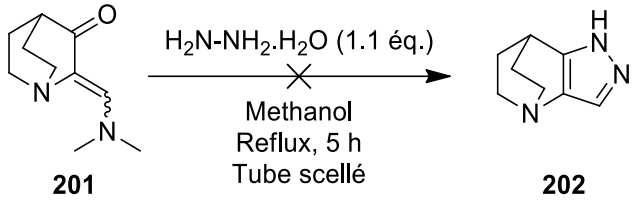


Schéma 96 : Premier essai de cyclisation

Dans un second temps, nous avons employé des conditions utilisées dans notre équipe pour la synthèse de pyrazoles substitués. Ainsi, le composé **201** est placé en solution dans l'éthanol en présence du chlorhydrate de 4-fluorophénylhydrazine. Le milieu réactionnel est chauffé à 130 °C pendant 30 minutes sous irradiations micro-ondes (Schéma 97).

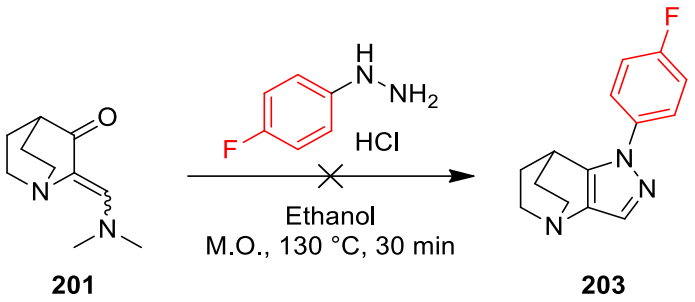


Schéma 97 : Essai de cyclisation à partir des conditions utilisées dans notre équipe

Aucun de ces essais ne nous a permis de synthétiser les dérivés de la 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine. Nous avons donc décidé de nous intéresser à une autre voie de synthèse impliquant la 2-(hydroxyméthylène)quinuclidin-3-one **204**.

3.2 Synthèse de pyrazole à partir de la 2-(hydroxyméthylène)quinuclidin-3-one

A. Synthèse de la 2-(hydroxyméthylène)quinuclidin-3-one

Ce travail a été réalisé par le Dr. Rodolphe Vatinel en post doctorat dans l'équipe. Dans un premier temps, les conditions décrites par Yakhontov en 1982 ont été considérées, dont l'intermédiaire de synthèse est le composé **204**, la 2-(hydroxyméthylène)quinuclidin-3-one. Un équivalent supplémentaire de base a été ajouté pour neutraliser le sel de chlorhydrate du produit de départ (Schéma 98). Le produit attendu est ainsi isolé avec un bon rendement de 82 %.

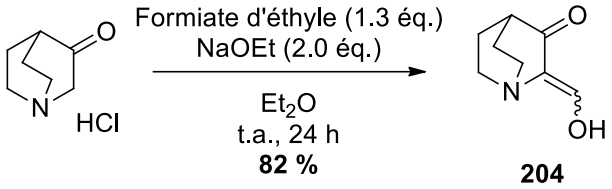


Schéma 98 : Synthèse du composé 204

Une voie de synthèse alternative a également été testée en remplaçant l'éthanolate de sodium par l'hydrure de sodium et l'éther diéthylique par le tétrahydrofurane (Schéma 99).

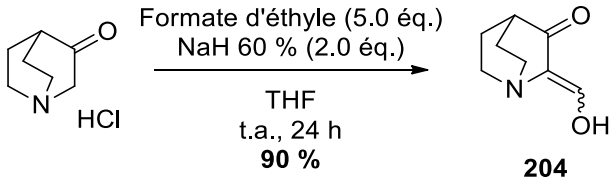


Schéma 99 : Autre voie de synthèse du composé 204

Grâce à cette méthode, le composé **204** a été isolé avec un excellent rendement de 90 %. Le principal avantage de cette méthode est la possibilité d'une montée en échelle, et ce jusqu'à l'ordre du gramme. Je tiens à remercier le Dr. R. Vatinel pour avoir développé et m'avoir aidé à produire sur grande échelle le produit **204** qui sera utilisé dans de futurs essais de cyclisation.

B. Mise au point des conditions expérimentales de cyclisation

Dans un premier temps, nous avons fait le choix d'appliquer les conditions décrites dans le schéma 97 à la 2-(hydroxyméthylène)quinuclidin-3-one **204** (Schéma 100).

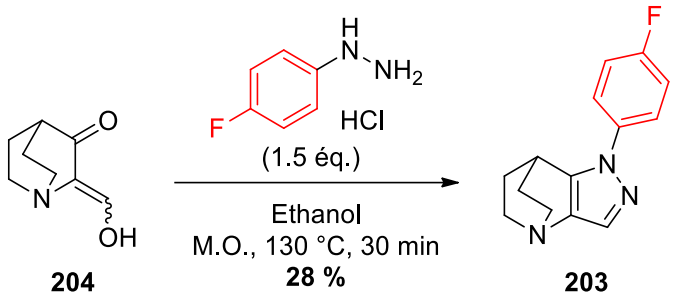
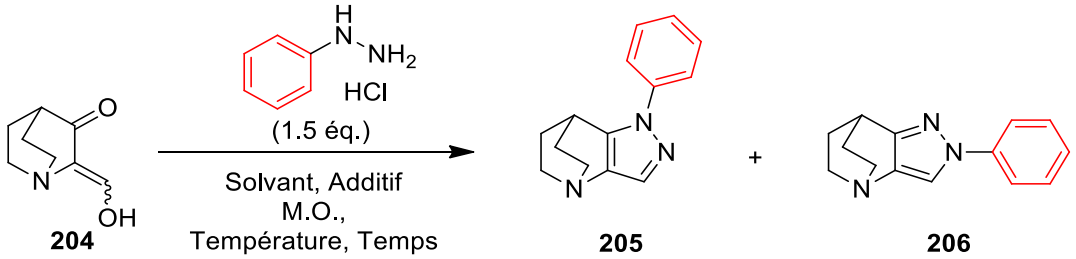


Schéma 100 : Premier essai de cyclisation à partir du composé 204

Après 30 minutes de réaction, le composé **203** est obtenu avec un rendement de 28 %. Fort de ce résultat, nous avons décidé d'évaluer et d'optimiser cette voie de synthèse avec un système plus simple, le chlorhydrate de phénylhydrazine pour s'affranchir des effets électroniques de l'atome de fluor (Tableau 47). Au cours de nos différents essais, nous avons également pu mettre en avant la formation du second isomère **206**.

Tableau 47 : Optimisation des conditions de cyclisation



Entrée	Température	Temps	Solvant	Additif	Rdt (205/206)
1	130 °C	1 h	Ethanol	-	**46 – Traces**
2	130 °C	1 h 30	Ethanol	-	**46 – 2**
3	130 °C	1 h	Ethanol	APTS (1.1 éq.)	**42 – 10**
4	130 °C	1 h	THF anh.	$MgSO_4$ (5 éq.)	**44 – Traces**

L'augmentation du temps de réaction jusqu'à 1 h 30 n'induit pas d'amélioration du rendement (entrée 2). L'utilisation d'une catalyse acide à l'APTS, qui a montré son efficacité pour la synthèse de pyrazole en présence d'hydrazine ou dans la synthèse de Fisher pour

former des indoles, [136] permet de diminuer la part de dégradation et d'augmenter la part de produit *N*-2 arylé (entrée 3). Enfin, l'eau étant un sous-produit de la réaction, le choix d'un solvant non protique (THF) et d'un desséchant comme le $MgSO_4$ pour favoriser la réaction, et particulièrement la condensation de l'hydrazine, a été évalué mais aucune amélioration du rendement n'a été observée.

Pour la suite de notre étude, les conditions expérimentales décrites dans l'entrée 1 sont conservées car elles permettent d'isoler l'isomère majoritaire avec le meilleur rendement.

C. Application des conditions mises au point à d'autres hydrazines

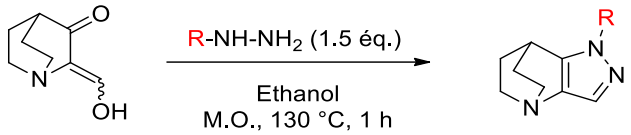
Afin de déterminer le champ d'application et les limitations de cette voie de synthèse, les conditions de cyclisation mises au point dans la partie précédente ont été appliquées à d'autres hydrazines (Tableau 48). Seul l'isomère majoritaire a été isolé bien que des traces du second isomère aient été observées.

La présence d'un groupement électroattracteur sur la phénylhydrazine induit une légère augmentation du rendement avec 48 % pour les composés **203** et **212** (entrées 5 et 8). Au contraire, la présence d'un groupement électrodonneur provoque une légère baisse de rendement dans le cas du méthoxy (entrée 2). Le produit **207** a été obtenu avec un rendement de 38 %. Nous pouvons noter la faible influence de l'encombrement stérique bien que les résultats pour le composé **210** confirment la réactivité particulière de la position *méta* déjà observée dans les autres chapitres.

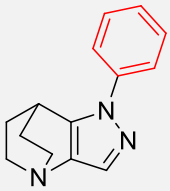
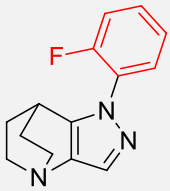
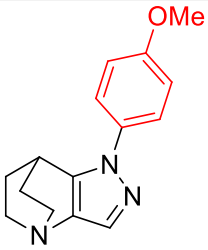
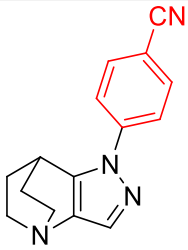
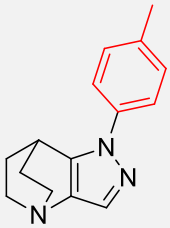
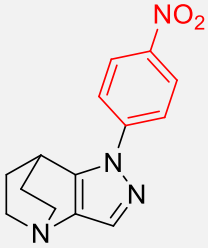
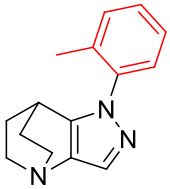
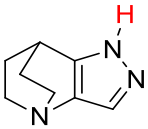
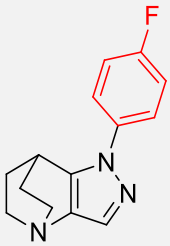
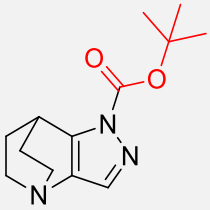
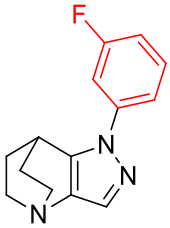
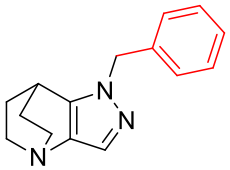
Nous nous sommes enfin intéressés à l'introduction d'amines porteuses d'un groupement susceptible d'être libre en aval de la synthèse tel que le Boc ou le benzyle (entrées 11 et 12). Malheureusement, dans les deux cas, nous n'avons pas détecté de produit attendu.

[136] Fernández, F.; Caamaño, O.; García, M.D.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3362 – 3369.

Tableau 48 : Exemplification de la cyclisation



204 **203, 205, 207 - 216**

Entrée	Produit		Rdt	Entrée	Produit		Rdt
1		**205**	46 %	7		**211**	47 %
2		**207**	38 %	8		**212**	48 %
3		**208**	44 %	9		**213**	ND[a]
4		**209**	40 %	10		**214**	ND[a]
5		**203**	48 %	11		**215**	ND[a]
6		**210**	41 %	12		**216**	ND[a]

a- Non détecté

Cette voie de synthèse est donc efficace pour une majorité d'hydrazines aromatiques avec 8 composés isolés et des rendements compris entre 38 et 48 %. Nous allons désormais nous intéresser à la fonctionnalisation de ces nouveaux composés.

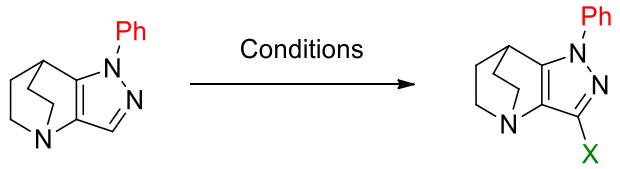
4. Arylation de la position *C*-3

Dans la suite de ce chapitre, nous avons souhaité fonctionnaliser la position *C*-3 par un groupement (hétéro)aryle en explorant deux voies de synthèse : le couplage de Suzuki-Miyaura qui nécessite une halogénation préalable, et la *C-H* arylation.

4.1 Tentatives d'arylation de la position *C*-3 *via* le couplage de Suzuki-Miyaura

La première étape consiste à halogéner la position *C*-3. Différentes voies de synthèse, utilisées classiquement dans notre laboratoire pour réaliser ce type de synthèse, ont été étudiées (Tableau 49).

Tableau 49 : Les différentes conditions d'halogénations testées



205 X = Br, **217**
X = Cl, **218**

Entrée	Conditions	Observations
1	NBS (1,2 éq.), ACN, t.a., 17 h puis tube scellé, 90 °C, 4 h	**205** + dégradation
2	NBS (1,2 éq.), ACN, M.O., 140 °C, 1 h	**205** + dégradation
3	1) Br_2 (1 éq.), ACOH/MeOH/DCM (2/1/0,1), t.a., 4 h 2) Na_2CO_3 (aq.)	**205** + dégradation
4	1) Br_2 (3,0 éq.), PBr_3 (1,2 éq.), AcOH, t.a., 4 h 2) Na_2CO_3 (aq.)	Dégradation
5	NCS (1,5 éq.), DMF, tube scellé, 100 °C, nuit	**205** + dégradation

En utilisant des conditions classiques de bromation *via* l'utilisation de NBS dans l'acétonitrile, nous avons constaté l'absence de réaction du composé **217.** Ceci est également valable lorsque le milieu réactionnel est chauffé à 140 °C pendant 1 h sous irradiations micro-ondes (entrées 1 et 2).

Une seconde méthode de bromation *via* l'emploi de Br_2 dans un mélange ternaire composé d'acide acétique, de méthanol et de dichlorométhane a été testée (entrée 3). Ces conditions ont été utilisées dans notre laboratoire par le Dr. Jonathan Elie dans le cadre de la bromation d'indazole.[137] Malheureusement, nous n'avons pas obtenu de produit **217.** La mise en place de conditions alternatives de bromation ne s'est par ailleurs pas montrée plus concluante (entrée 4). Une méthode de chloration en présence de NCS dans le DMF a également été évaluée, sans succès (entrée 5).

Pour valider la faible réactivité de notre composé **205**, nous nous sommes intéressés à la réaction de métallation pour introduire l'halogène en présence d'une base forte lithiée (Schéma 101).

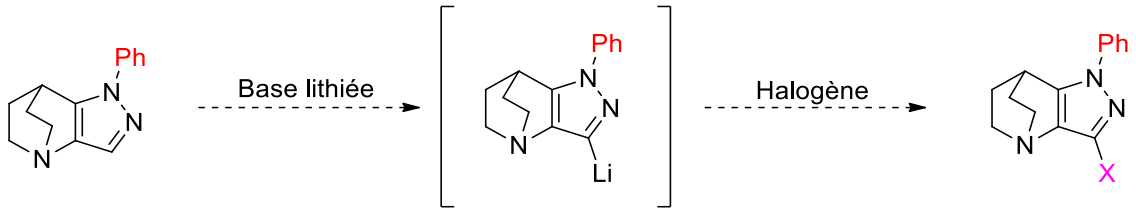


Schéma 101 : Réaction de métallation

Un premier essai a été effectué avec les conditions décrites par le Dr. Mikaël Le Meur en présence de D_2O pour valider la formation de l'anion puis son piégeage en présence d'un électrophile (Schéma 102).[138]

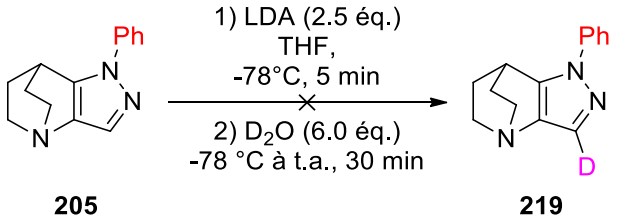


Schéma 102 : Tentative de métallation du composé 205

[137] Elie, J. Thèse soutenue à l'Université de Tours, **2016**.
[138] Le Meur, M. Thèse soutenue à l'Université d'Orléans, **2014**.

Ces conditions ne nous ont pas permis de synthétiser le composé deutéré **219.** Notre réactif a été récupéré majoritairement (70 %), ainsi qu'un second composé. Une analyse approfondie de ce produit secondaire **220** nous a permis de mettre en avant une ouverture du pyrazole en position *N*-1 (Figure 51).

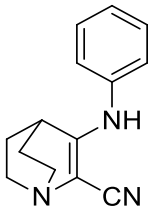


Figure 51 : Structure du composé 220 issu de l'ouverture du pyrazole

Cette structure a notamment pu être confirmée par analyse IR avec la présence d'une bande caractéristique du groupement nitrile aux alentours de 2200 cm^{-1} (Figure 52).

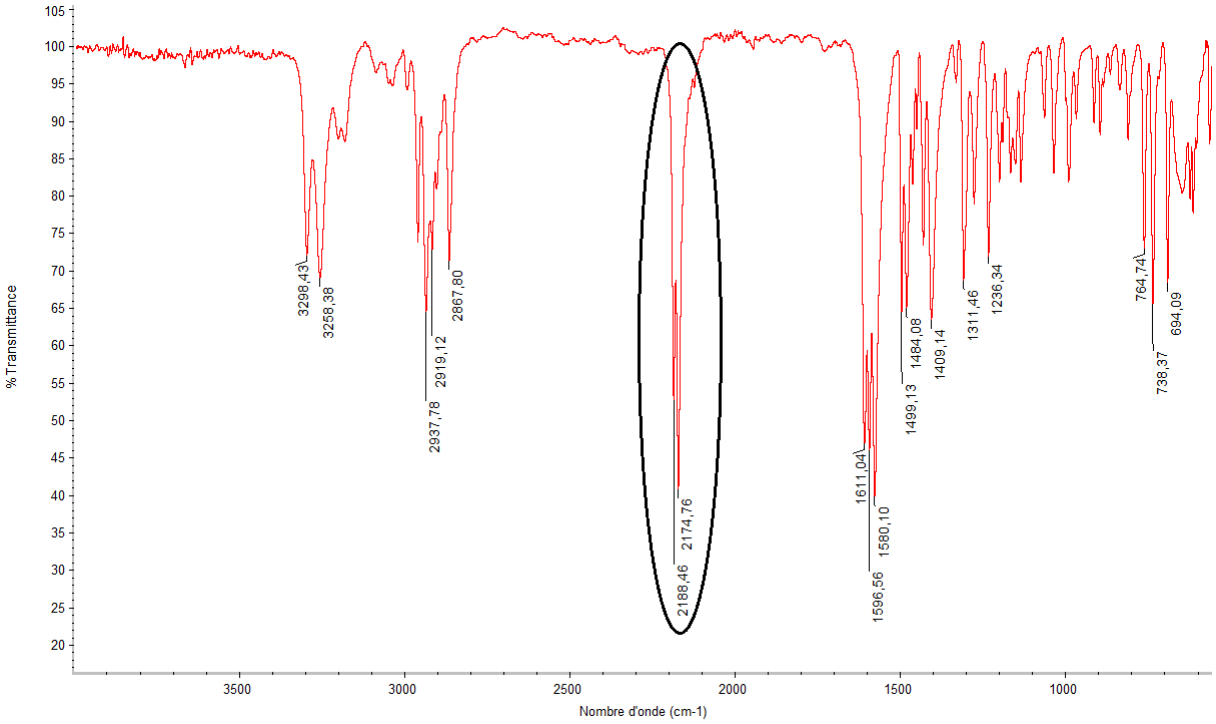


Figure 52 : Analyse IR du composé 220 avec présence de la bande caractéristique CN aux alentours de 2200 cm^{-1}

Ce type de réaction a été reporté à plusieurs reprises dans la littérature dans le cas de pyrazoles[139] ou d'indazoles[140] non protégés, notamment en présence d'une base forte.

[139] Fusco, R.; Rosnati, V.; Pagani, G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 4541 – 4544.
[140] Ganley, J. M.; Yeung, C.S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13557 – 13562.

Aucune des méthodes d'halogénation ne nous a permis de synthétiser les précurseurs nécessaires pour un couplage de Suzuki-Miyaura. Nous nous sommes donc intéressés à une arylation directe *via* la réaction de *C-H* arylation.

4.2 Arylation de la position *C*-3 *via* la *C-H* Arylation

Le principal avantage de cette voie est qu'elle permet de réaliser des arylations sans passer par une étape préalable d'halogénation.

A. Rappels bibliographiques sur la C-H Arylation

Depuis quelques années, la réaction de *C-H* Arylation est devenue incontournable en chimie organique. Elle se définit comme une technique permettant la formation d'une liaison C-C entre un système (hétéro)aromatique possédant un hydrogène et un dérivé halogéné en présence d'un métal de transition en tant que catalyseur.[141]

Cette voie de synthèse est très répandue, car elle constitue une alternative aux méthodes traditionnelles de génération de liaisons hétéroaryle-aryle. De plus, sa mise en œuvre est relativement aisée.[142] Cependant, elle est limitée par deux challenges fondamentaux :

- La nature inerte de la majorité des liaisons C-H.
- Le contrôle de la sélectivité dans les molécules qui contiennent plusieurs liaisons C-H.[143]

L'élucidation du mécanisme de cette réaction de *C-H* arylation constitue actuellement un sujet d'étude de nombreux groupes de travail. De la même manière que la plupart des couplages palladiés, il repose sur quatre étapes (Schéma 103) :

- **Formation de l'espèce catalytique** : le $Pd^{(0)}$ est formé *in situ*.
- **Addition oxydante** : le palladium nucléophile s'insère sur le dérivé halogéné.
- **Activation** : l'aromatique ou l'hétérocycle complexe le palladium.

---

[141] a) Crabtree, R.H.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8481 – 8482; b) He, J.; Wasa, M.; Chan, K.S.L.; Shao, Q.; Yu, J.Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754 – 8786.
[142] a) Bassoude, I.; Berteina-Raboin, S.; Massip, S.; Leger, J.M.; Jarry, C.; Essassi, E.M.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2572 – 2578; b) Daugulis, O.; Zaitsev, V.G.; Shabashov, D.; Pham, Q.N.; Lazareva, A. *Synlett* **2006**, *20*, 3382 – 3388; c) Li, W.; Nelson, D.P.; Jensen, M.S.; Hoerrner, R.S.; Javadi, G.J.; Cai, D.; Larsen, R.D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4835 – 4837.
[143] Lyons, T.W.; Sanford, M.S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147 – 1169.

- **Elimination réductrice** : le composé d'intérêt est formé et le palladium de degré d'oxydation (0) est régénéré.

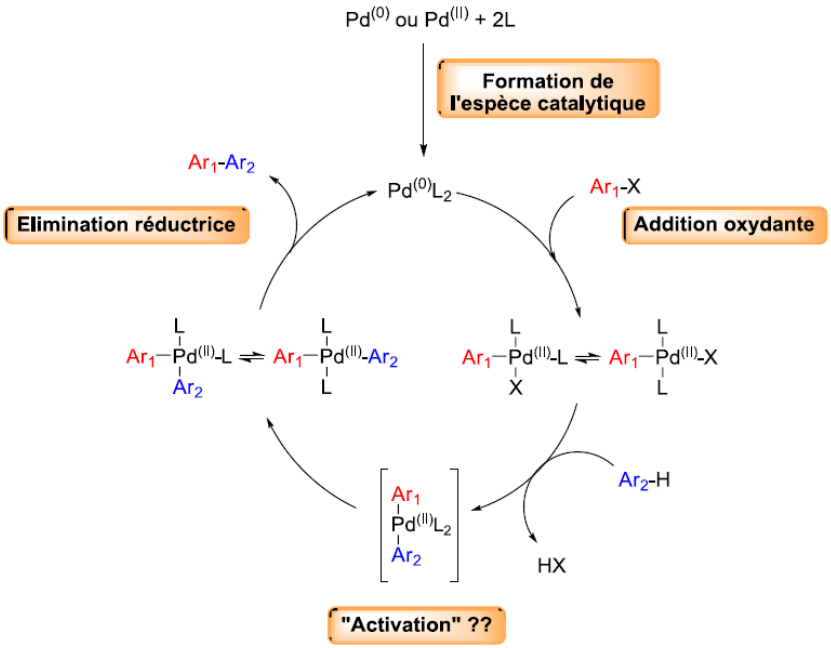


Schéma 103 : Cycle catalytique général de la réaction de C-H arylation

Plusieurs modes d'activation du complexe palladié, dépendant de la nature de la molécule (hétéro)aromatique, du système catalytique et de la base, ont été identifiés[144] :

- Un mécanisme de type S_NAr.
- La carbopalladation de type Heck.
- Une séquence de déprotonation/transmétallation également appelée séquence non concertée de déprotonation/métallation (nCMD).
- Une séquence concertée de déprotonation/métallation (CMD).

A l'heure actuelle, il est encore difficile de déterminer avec exactitude le mécanisme d'activation puisqu'il dépend de nombreux paramètres. De plus, l'équipe du Pr. C. Hoarau a montré qu'il est possible d'avoir deux modes d'activation différents pour un même site réactionnel et deux conditions différentes.[145]

---

[144] a) Bacells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749 – 823; b) Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1584 – 1601; c) Roudesly, G.; Poli, G. *J. Mol. Cata. A Chem.* **2017**, *426*, 275 – 296.
[145] Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarou, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450 – 14463.

B. Optimisation des conditions expérimentales

A notre connaissance, l'arylation directe sur la position *C*-3 de dérivés de la 4,7-éthanopyrazolo(4,3-*b*]pyridine n'est pas décrite dans la littérature. Nous nous sommes donc basés sur des travaux réalisés en utilisant des structures similaires.

En 2013, l'équipe de Yu a mis au point un protocole de *C*-3 arylation de 1*H*-indazoles et de pyrazoles (Schéma 104).[146] L'objectif de cette étude était la mise au point de la synthèse de la nigellidine, un alkaloïde naturel isolé en 1995.[147] Le composé **L52** a été obtenu en présence de Cs_2CO_3, phénanthroline et d'acétate de palladium avec un rendement de 70 %. Cependant, cette méthode nécessite de chauffer le milieu réactionnel pendant 72 h à 160 °C.

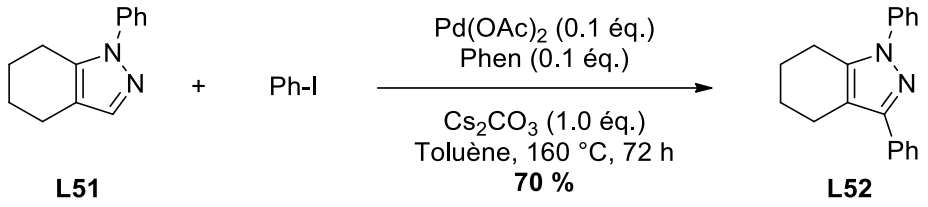


Schéma 104 : Exemple de C-H arylation par la méthode de Yu

Plus récemment en 2018, l'équipe du Pr. F. Popowycz a décrit la fonctionnalisation sélective de la position *C*-3 de pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (Schéma 105).[148]

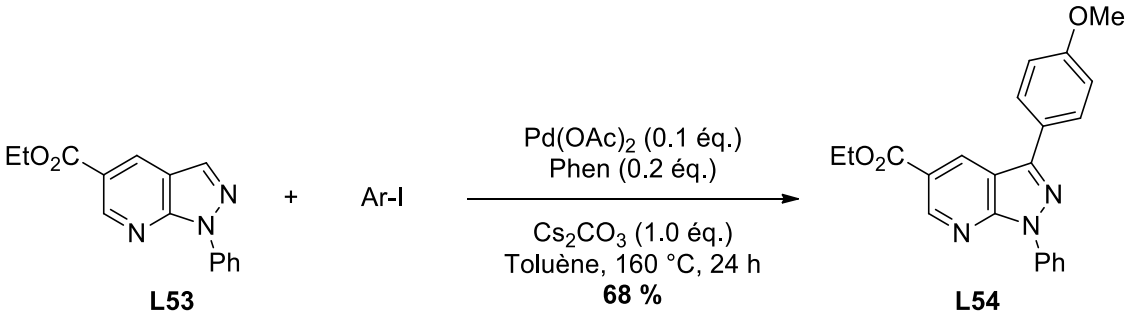


Schéma 105 : C-H arylation de pyrazolo[3,4-b]pyridine

Lors de son étude, le Pr. F. Popowycz a mis en avant la nécessité de réaliser la réaction à haute température et pendant des temps de réaction prolongés, couplés à l'utilisation de la phénanthroline et d'acétate de palladium. Ces conditions lui ont permis de synthétiser le composé **L54** avec un rendement de 68 % après 24 h de réaction à 160 °C.

---

[146] Ye, M.; Edmunds, A.J.F.; Morris, J.A.; Sale, D.; Zhang, Y.; Yu, J.Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2374 – 2379.
[147] Atta,ur Rahman, S.; Malik, S.; Hasan, S.S.; Choudhary, M.I.; Ni, C.Z.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1993 – 1996.
[148] Lavrard, H.; Popowycz, F. *Synthesis* **2018**, *50*, 998 – 1006.

De plus, au sein de notre laboratoire, nous avons acquis une expertise dans les réactions de *C-H*-arylation.[149] L'équipe de Pr. Gérald Guillaumet a travaillé très largement sur l'arylation en position *C*-3 de 1*H*-indazole[150] et plus récemment de pyrazolo[4,3-*b*]pyridine dans l'eau (Schéma 106).[151]

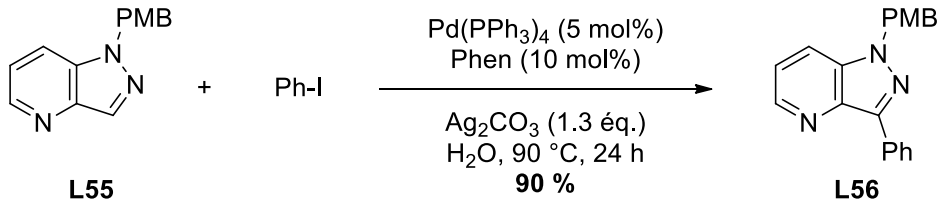


Schéma 106 : C-H arylation dans l'eau de pyrazolo[4,3-b]pyridine

Nous nous sommes ensuite attelés à réemployer ces conditions avec notre structure. Dans un premier temps, nous avons utilisé ces dernières conditions dans l'eau sur notre dérivé de 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine sous irradiations micro-ondes pour réduire le temps de réaction (Schéma 107). Cependant, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir de produit de *C-H* arylation, seul le réactif **205** et de la dégradation ont été observés.

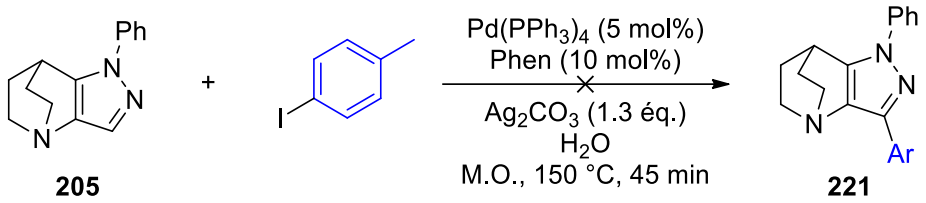
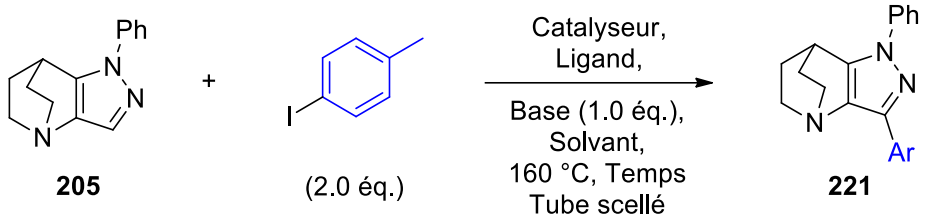


Schéma 107 : Essai de C-H arylation dans l'eau

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux conditions décrites par les équipes de Yu et Popowycz en utilisant un système catalytique composé de $Pd(OAc)_2$ et de phénanthroline.[146,148] Le milieu réactionnel est ensuite chauffé en tube scellé à 160 °C pendant 72 h (Tableau 50, entrée 1). Le produit de *C-H* arylation a ainsi pu être isolé avec un rendement de 30 %.

[149] a) Pellegatti, L.; Vedrenne, E.; Leger, J.M.; Jarry, C.; Routier, S. *J. Comb. Chem.* **2010**,*12*, 604 – 608; b) Grosse, S.; Pillard, C.; Massip, S.; Marchivie, M.; Jarry, C.; Bernard, P.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8539 – 8551.
[150] Ben-Yahia, A.; Naas, M.; El Kazzouli, S.; Essassi, E.M.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7075 – 7081.
[151] Faarasse, S.; El Kazzouli, S.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12847 – 12854.

Tableau 50 : Optimisation des conditions de C-H arylation



Entrée	Catalyseur	Ligand	Base	Solvant	Temps	Rdt
1	$Pd(OAc)_2$ – 10 mol%	Phen – 20 mol%	Cs_2CO_3	Toluène	72 h	**30 %**
2	$Pd(OAc)_2$ – 10 mol%	Phen – 20 mol%	Cs_2CO_3	Toluène	7 jours	**40 %**
3	$Pd(OAc)_2$ – 20 mol%	Phen – 40 mol%	Cs_2CO_3	Toluène	72 h	**49 %**
4	$Pd(OAc)_2$ – 20 mol%	PPh_3 – 40 mol%	Cs_2CO_3	Toluène	72 h	**Traces**
5	$Pd(OAc)_2$ – 20 mol%	2,2'-Bipyridine – 40 mol %	Cs_2CO_3	Toluène	72 h	**Traces**
6	$Pd(OAc)_2$ – 20 mol%	Phen – 40 mol%	K_2CO_3	Toluène	72 h	**12 %**
7	$Pd(OAc)_2$ – 20 mol%	Phen – 40 mol%	Cs_2CO_3	DMA	72 h	**22 %**

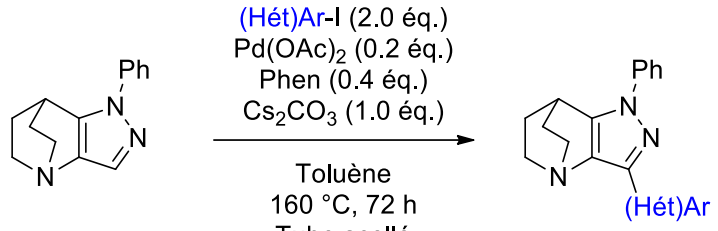
Bien que l'augmentation du temps de réaction permette une amélioration du rendement (40 % obtenu après 7 jours de temps de réaction, entrée 2), nous avons choisi de conserver un temps raisonnable de réaction de 72 h. Les autres paramètres vont donc être optimisés afin d'améliorer le rendement, tout en conservant un temps de réaction réaliste. En doublant la charge catalytique, le produit **221** est obtenu avec un rendement de 49 % (entrée 3). De la même manière que pour le temps de réaction, nous avons atteint les limites raisonnables en termes de quantité de catalyseur et de ligand. L'utilisation d'un autre ligand (triphénylphosphine ou 2,2'-bipyridine) ne permet pas l'amélioration du rendement (entrées 4 et 5). Il en est de même en présence d'une autre base (carbonate de potassium, entrée 6) ou d'un autre solvant (DMA, entrée 7).

Cette étude confirme la faible réactivité des dérivés de la 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine vis-à-vis de la *C-H* arylation et justifie l'utilisation de conditions sévères pour réaliser ce type de réaction.

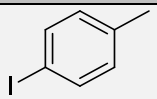
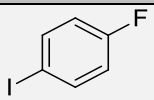
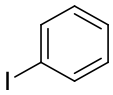
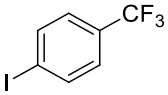
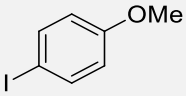
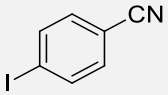
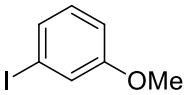
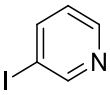
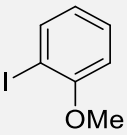
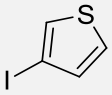
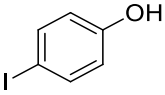
C. *Modulation des substituants en position C-3*

Une première étude des champs d'application et des limitations de cette méthode a été effectuée en variant les substituants (hétéro)aromatiques en positon *C*-3 (Tableau 51).

Tableau 51 : Modulation de la C-H Arylation en position C-3



205 **221 - 231**

Entrée	(Hét)Ar-I		Rdt	Entrée	(Hét)Ar-I		Rdt
1		**221**	49 %	7		**227**	28 %
2		**222**	47 %	8		**228**	49 %
3		**223**	47 %	9		**229**	36 %
4		**224**	32 %	10		**230**	ND[a]
5		**225**	Traces	11		**231**	ND[a]
6		**226**	ND[a]				

a – Non détecté

En changeant le groupement méthyle par un méthoxy fortement donneur d'électron (entrées 1 et 3), nous pouvons constater une légère baisse de rendement. De plus, cette réaction est sensible à la présence de proton labile légèrement acide puisqu'aucune trace de produit **226** n'a été détectée (entrée 6). L'introduction d'un groupement électroattracteur comme le fluor ou le nitrile induit une chute de rendement avec 28 et 36 % de rendement, respectivement (entrées 7 et 9). Cependant, en présence d'un groupement CF_3, le produit de *C-H* arylation a été obtenu avec un rendement correct de 49 % (entrée 8).

Enfin, l'augmentation de la gène stérique entraine une baisse significative du rendement (entrées 3 à 5) avec 47 % pour le produit **223** contre uniquement des traces pour le produit avec un groupement méthoxy en position *ortho*. La principale limitation réside dans l'introduction de groupements hétéroaromatiques avec lesquels aucun produit n'a été détecté (entrées 10 et 11).

Cette réaction de *C-H* arylation fonctionne donc de manière correcte en présence de groupement électrodonneur sur le phényle en position *C*-3. Nous avons ainsi pu isoler 7 composés originaux et finaux avec des rendements compris entre 28 et 49 %.

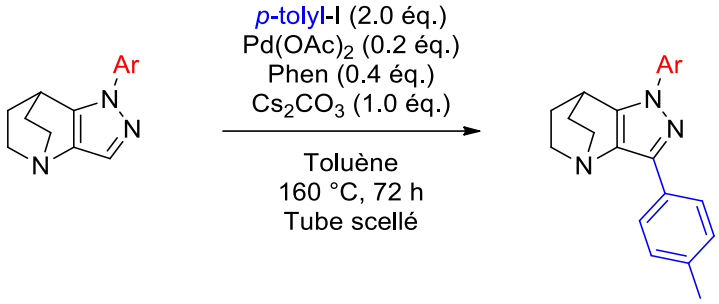
D. Modulation des groupements aryles en position N-1

Fort de ces résultats, nous avons poursuivi notre étude par l'influence du groupement en position *N*-1. Le 4-iodotoluène a été choisi comme partenaire pour cette exemplification car il a été identifié dans la partie précédente comme dérivé halogéné donnant les meilleurs rendements (Tableau 52).

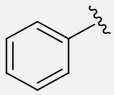
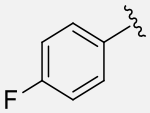
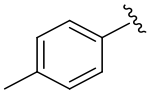
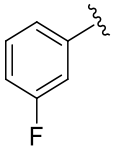
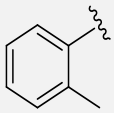
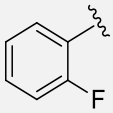
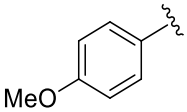
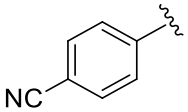
La présence d'un groupement électrodonneur induit une légère baisse de rendement avec 31 % pour le composé **232** et 32 % pour le produit possédant un groupement méthoxy **234** (entrées 2 et 4). Lorsque le *N*-1 est porteur d'un fluorobenzène, ceci provoque également une diminution du rendement (entrée 5). La présence d'un groupement nitrile, sensible en milieu basique, nous permet d'isoler uniquement 5 % du produit attendu, ainsi que de la dégradation (entrée 8).

L'influence de l'encombrement stérique a ensuite été étudiée (entrées 5 à 7). Alors qu'en présence d'un fluor en position *para*, le produit **235** est obtenu avec un rendement correct de 34 %, nous observons une diminution du rendement lorsque ce groupement se trouve en position *méta* (21 %). Uniquement des traces du composé **237** fluoré en position *ortho* ont été obtenues.

Tableau 52 : Modulation des groupements en position N-1



203, 205, 207 - 212 **221, 232 - 238**

Entrée	Ar		Rdt	Entrée	Ar		Rdt
1		**221**	49 %	5		**235**	34 %
2		**232**	31 %	6		**236**	21 %
3		**233**	29 %	7		**237**	Traces
4		**234**	32 %	8		**238**	5 %

La présence d'un substituant sur le phényle en position *N*-1 a donc une influence sur la bonne tenue de la synthèse. Nous avons été en mesure de synthétiser 7 composés originaux et finaux avec des rendements compris entre 5 et 49 %.

5. Conclusion

L'objectif de ce chapitre était la synthèse de composés doublement fonctionnalisé contenant le motif 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine. La première étape était la synthèse de composés arylés en position *N*-1. La deuxième étape était la création de liaisons C-C en position *C*-3 grâce à un couplage de Suzuki-Miyaura ou une *C-H* arylation.

Les premiers essais de cyclisation à partir de la 2-((diméthylamino)méthylène)quinuclidin-3-one se sont avérés infructueux mais nous avons développé une voie de synthèse alternative à partir à la 2s-(hydroxyméthylène)quinuclidin-3-one. 8 composés originaux ont ainsi été isolés avec des rendements compris entre 38 et 48 % (Schéma 108).

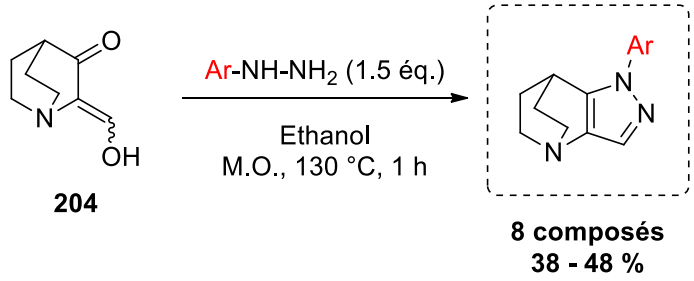


Schéma 108 : Synthèse des dérivés de 1-phényl-4,7-éthanopyrazolo[4,3-b]pyridine

Ces dérivés en main, nous nous sommes ensuite intéressés à la fonctionnalisation en position *C*-3 de ses dérivés. Nous avons tout d'abord souhaité réaliser une arylation par couplage de Suzuki-Miyaura, qui nécessite cependant une première étape d'halogénation. Malheureusement nous n'avons pas réussi à y parvenir, malgré nos différents essais.

Nous nous sommes ensuite concentrés sur la réaction de *C-H* arylation qui ne nécessite pas d'halogénation au préalable. Après optimisation des conditions expérimentales, nous avons pu étudier le champ d'application et les limitations de cette méthode en faisant varier la nature des substituants en position *N*-1 et *C*-3. Au total, 13 composés originaux et finaux ont été synthétisés avec des rendements compris entre 5 et 49 % (Schéma 109).

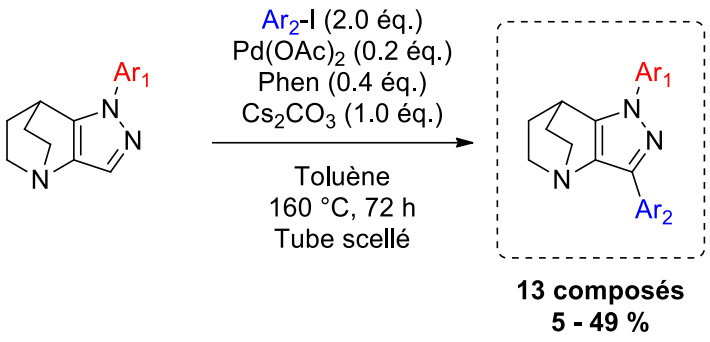


Schéma 109 : Bilan global de la C-H arylation

Nous avons ainsi pu mettre en avant la synthèse et la fonctionnalisation *via* la réaction de *C-H* arylation de nouveaux dérivés de type 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine dont la position *N*-1 est fixée par un groupement aromatique.

Pour la suite des travaux concernant cette série, nous avons pu mettre en évidence la formation du deuxième produit **206** lors de la cyclisation (Schéma 110). Nous pourrions ainsi développer la *C-H* arylation pour ce dérivé et comparer sa réactivité avec le composé **205**.

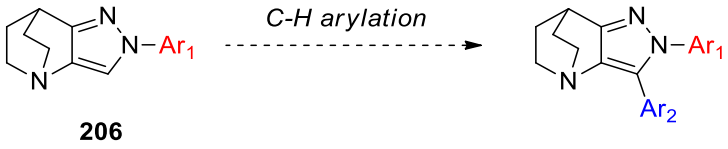


Schéma 110 : Perspective concernant le composé 206

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les objectifs de ces travaux s'articulaient autour de deux axes. Le premier concernait la synthèse et la fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles fusionnés contenant un motif quinuclidine dans le but de quitter le « Flatland » et de compléter l'espace chimique. Le second était la transposition de méthodes de synthèse de molécules identifiées dans le premier axe en flux continu. Ces travaux, en particulier ceux sur la chimie en flux continu, ont été réalisés en partenariat avec l'entreprise PMC Isochem et les Dr. Stéphane Bostyn et Dr. Aziza Chairat du laboratoire ICARE du CNRS d'Orléans.

Objectif n°1 : synthèse et fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles fusionnés contenant un motif quinuclidine

Au travers de trois chapitres de cette thèse, nous avons développé la synthèse et la fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles à motif quinuclidine dans l'optique d'augmenter la diversité moléculaire et de proposer des nouveaux squelettes non plans.

Dans le premier chapitre, des analogues de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine ont été synthétisés. A partir des dérivés de la 2-benzylidènequinuclidin-3-one, nous avons mis au point deux séries, l'une comprenant un atome de soufre et l'autre un atome d'oxygène en position *C*-4.

Plusieurs fonctionnalisations ont ensuite été envisagées sur cette même position *via* diverses alkylations, des S_NAr et des couplages pallado-catalysés *via* une activation « one-pot » de la liaison C-O par des sels de phosphonium. Nous avons ainsi obtenu un grand nombre de composés originaux avec de bons rendements offrant une diversité moléculaire jusqu'à présent non atteinte (Schéma 111).

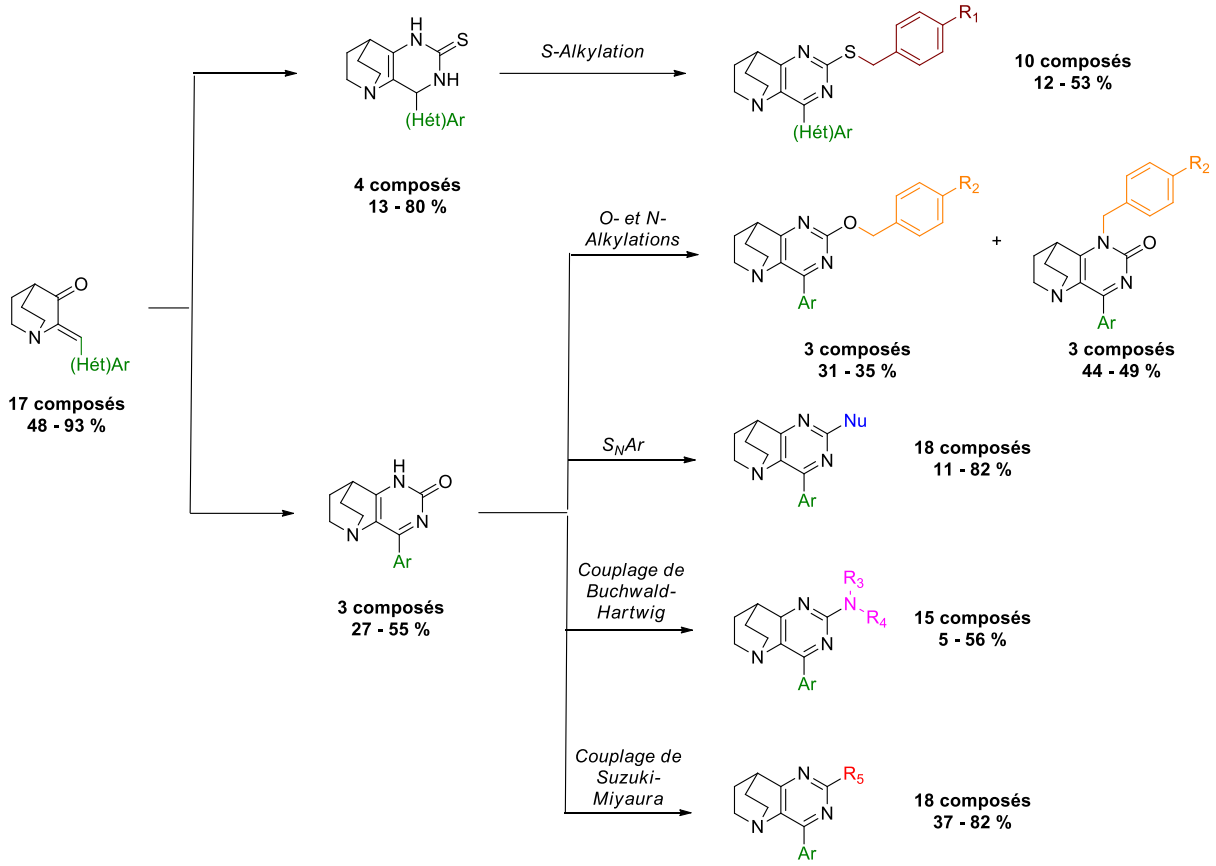


Schéma 111 : Récapitulatif du premier chapitre de thèse

Dans le second chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse et la réactivité des dérivés de 1,4-éthano-1,5-naphthyridine. 10 composés ont été obtenus avec des rendements compris entre 22 et 82 % à partir des dérivés de la 2-benzylidènecarboxaldéhyde (Schéma 112).

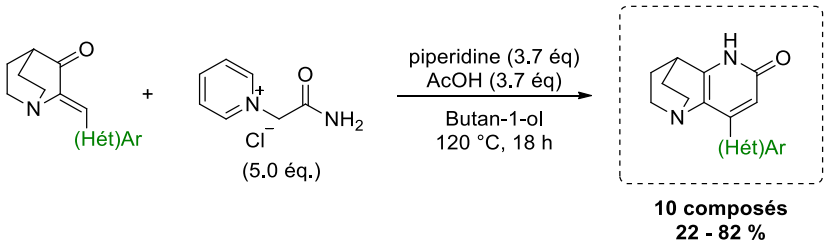


Schéma 112 : Synthèse des dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine

A partir de ces composés, plusieurs fonctionnalisations ont été envisagées *via* des *N*-arylations, des couplages pallado-catalysés et des S_NAr. Plusieurs voies ont été étudiées à travers une activation au sel de phosphonium ou *via* la synthèse des dérivés chlorés (Schéma 113).

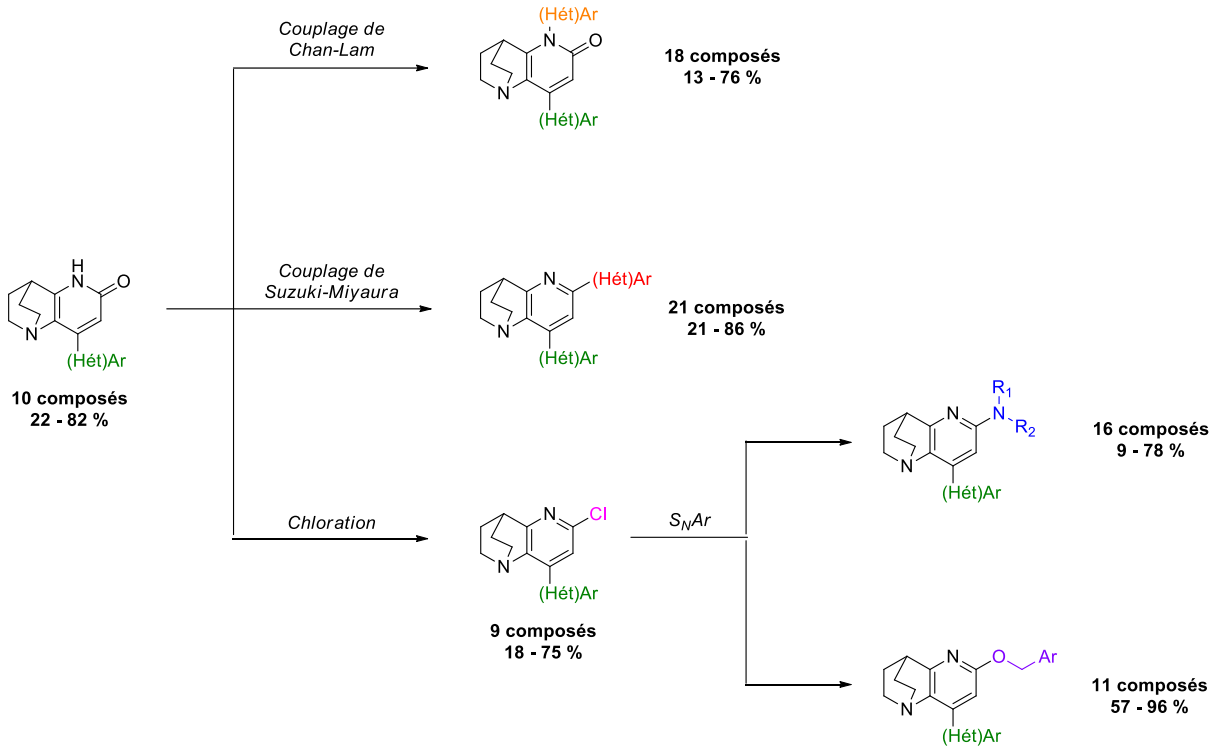


Schéma 113 : Bilan du chapitre 2 sur la synthèse et fonctionnalisation de dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine

Des fonctionnalisations supplémentaires peuvent être envisagées sur cette série notamment pour accéder aux dérivés aminés que nous n'avons pas réussi à synthétiser précédemment. Cela peut être envisagé à partir des composés chlorés *via* le couplage de Buchwald-Hartwig (Schéma 114). D'autres nucléophiles pourront également être utilisés pour compléter notre étude sur la substitution nucléophile aromatique.

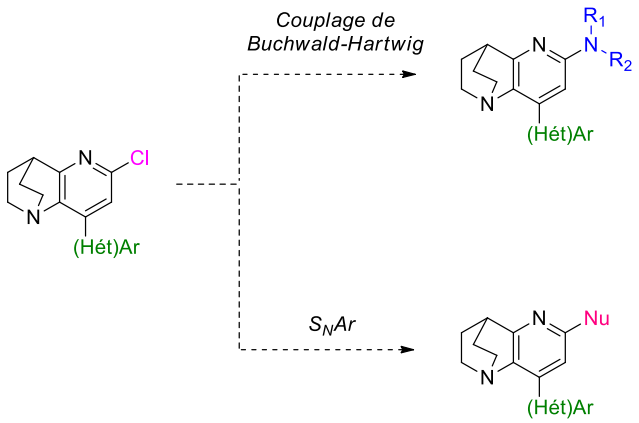


Schéma 114 : Perspectives pour la série 1,4-éthano-1,5-naphthyridine

Toujours dans l'optique d'élargir la diversité moléculaire et de quitter le « Flatland », une nouvelle série de composés dérivés originaux de la 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine a

été synthétisée à partir de la 2-(hydroxyméthylène)quinuclidin-3-one. 8 composés ont été ainsi obtenus par cyclisation avec des dérivés de phénylhydrazine avec des rendements corrects compris entre 38 et 48 %, suivie d'une fonctionnalisation par *C-H* arylation (Schéma 115).

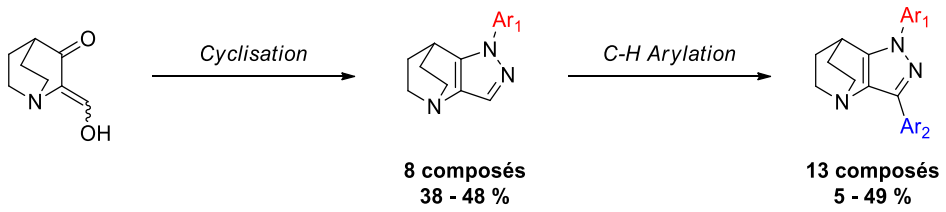


Schéma 115 : Bilan du chapitre 4

Pour compléter cette série, des travaux supplémentaires de méthodologie peuvent être envisagé à partir du deuxième isomère *N*-2 arylé synthétisé, notamment en fonctionnalisant la position *C*-3 *via C-H* arylation (Schéma 116).

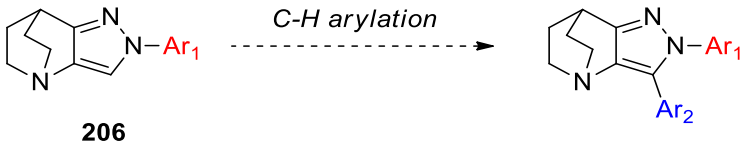


Schéma 116 : Perspectives de C-H arylation du composé 206, arylé en position N-2

Ces trois chapitres nous ont ainsi permis de réaliser la synthèse et une étude de la fonctionnalisation de trois séries originales d'hétérocycles.

Objectif n°2 : Transposition de méthodes de synthèse en flux continu

Notre deuxième objectif résidait dans la transposition de méthodes de synthèse en flux continu. Comme nous avons pu le voir dans le troisième chapitre de cette thèse, cette nouvelle technologie d'activation est une méthode de choix pour le développement de nouvelles synthèses de l'échelle labo à l'échelle pilote, notamment dans le cadre de couplage pallado-catalysé utilisé très largement dans notre équipe.

Des travaux en collaboration avec le Dr. Aziza Chairat et le Dr. Stéphane Bostyn de l'ICARE, institut membre du CNRS d'Orléans, nous ont permis de mettre au point la qualification du système commercial de chimie en flux continu utilisé dans notre laboratoire, le FlowSyn™ de l'entreprise anglaise Uniqsis (Figure 53).

Figure 53 : FlowSyn™ d'Uniqsis

Lors de cette étude, nous avons notamment pu mettre en avant l'existence d'un gradient de température entre la valeur de consigne et la valeur réelle, qui augmente avec l'élévation de la température choisie. L'existence de ce gradient et son influence pourront être gommé par l'utilisation d'un temps de séjour plus important.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la transposition du couplage de Suzuki-Miyaura des dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine en flux continu. Une première étude en milieu hétérogène a montré des résultats encourageants mais la faible disponibilité commerciale du palladium supporté utilisé nous a contraints à développer une nouvelle méthode *via* une catalyse en milieu homogène. Grâce aux conditions mises au point, 19 composés ont été synthétisés avec des rendements compris entre 15 et 90 % (Schéma 117).

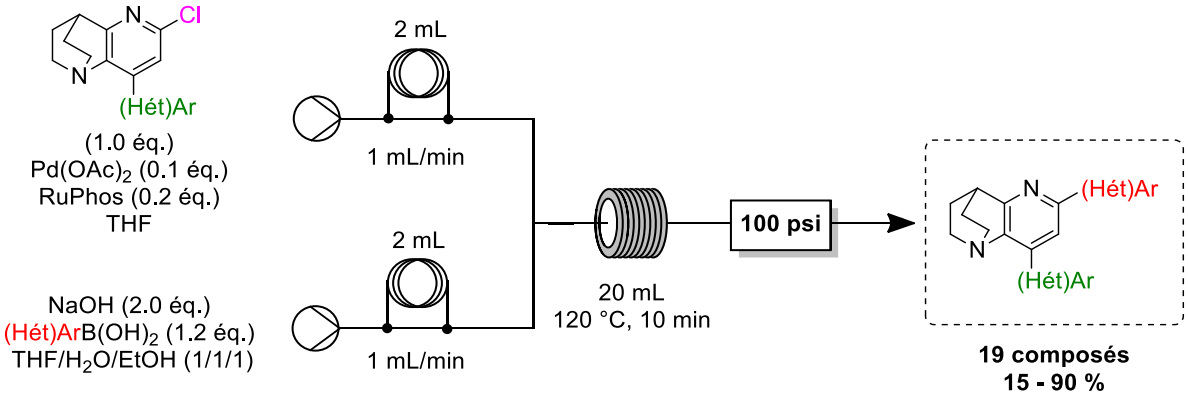


Schéma 117 : Bilan du couplage de Suzuki-Miyaura en milieu homogène

La suite des travaux sur ce couplage serait d'expérimenter cette voie de synthèse à de nouveaux hétérocycles. Le temps de séjour étant de 10 minutes seulement, cette méthode semble être de choix pour le couplage de Suzuki-Miyaura.

Durant nos derniers travaux sur la chimie en flux continu, nous avons également transposé la réaction d'aldolisation-crotonisation des produits de départ utilisés dans les deux premiers

chapitres. Cette nouvelle méthode de synthèse nous a permis de réduire nettement le temps de réaction de plusieurs heures à quelques minutes en conservant de bons rendements. Cette transposition a été facilitée par l'utilisation d'un simplex et d'un modèle mis au point par le Dr. Aziza Chairat et le Dr. Stéphane Bostyn. Grâce à cette méthode, nous avons synthétisé 5 composés avec de bons rendements compris entre 58 et 75 % et développer un procédé capable de produire des produits désirés avec une productivité supérieure à 7 g/h (Schéma 118).

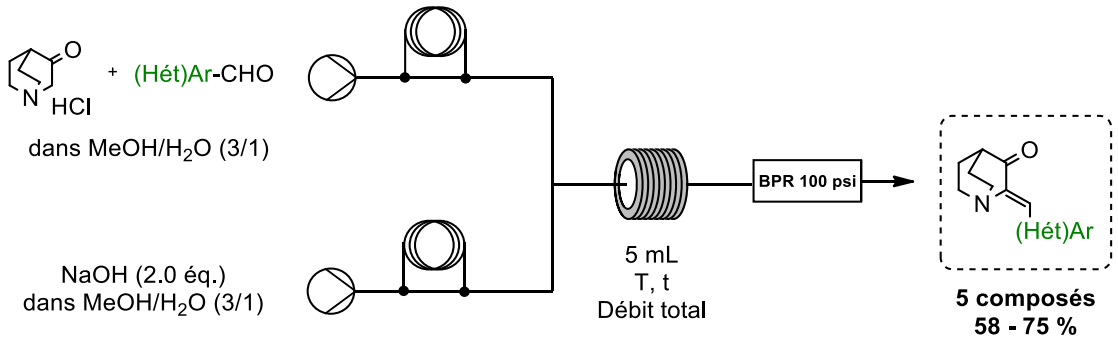


Schéma 118: Bilan de l'aldolisation-crotonisation en flux continu

L'ensemble de ces travaux nous a permis de développer trois nouvelles séries d'hétérocycles originaux contenant un motif quinuclidine. Nous avons également mis en avant l'intérêt de la chimie en flux continu et montré que c'est une technique de choix pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse pour notre équipe.

Perspectives générales

Dans un premier temps, notre objectif est de libérer la position *C*-4 des groupements (hétéro)aryles dans les dérivés de 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine et 1,4-éthano-1,5-naphthyridine synthétisés précédemment et en parallèle, d'augmenter encore la diversité moléculaire (Figure 54).

Figure 54 : Rappel des structures de la 5,8-éthanopyrido[3,2-d]pyrimidine et 1,4-éthano-1,5-naphthyridine

A partir de la 2-(hydroxyméthylène)quinuclidin-3-one, nous avons réalisé des premiers essais de cyclisation avec des dérivés de la guanidine. En premier lieu, nous avons choisi des composés stables comme le 2-aminobenzimidazole (Schéma 119). L'utilisation d'un excès

d'APTS nous a permis d'isoler les deux isomères **239** et **240** avec des rendements de 51 et 15 %, respectivement.

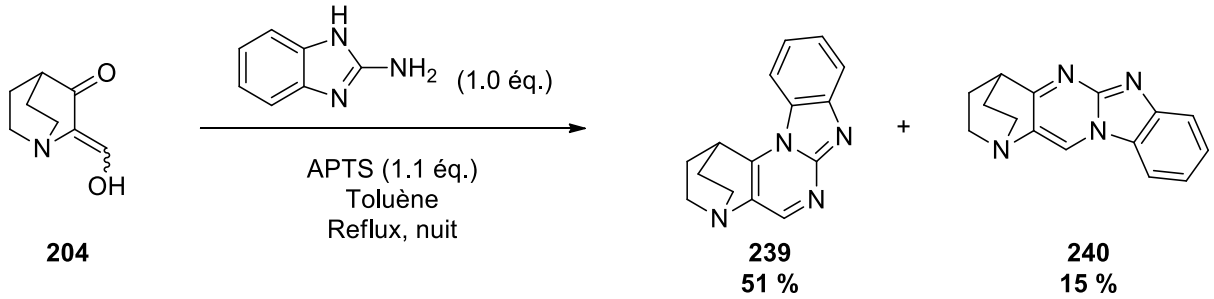


Schéma 119 : Synthèse d'hétérocycles dont la position C-4 est libre à partir du 2-aminobenzimidazole

Un second essai a ensuite été réalisé en utilisant la *1H*-imidazol-2-amine dans les mêmes conditions (Schéma 120). Cependant, nous n'avons isolé que le produit **241** avec un rendement faible de 10 %, mais la preuve de concept est, une nouvelle fois, établie.

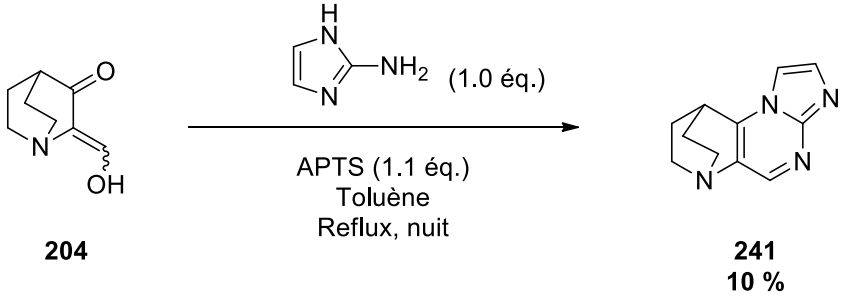


Schéma 120 : Synthèse d'un tétracycle à partir de la 1H-imidazol-2-amine

A partir de ces conditions, nous souhaitons libérer la position *C*-4 en faisant réagir le composé **204** avec la guanidine ou l'urée. En même temps, nous voulons synthétiser d'autres séries d'hétérocycles avec des dérivés de guanidine pour accéder à de nouvelles plateformes fonctionnalisables et originales contenant toujours le motif quinuclidine (Schéma 121).

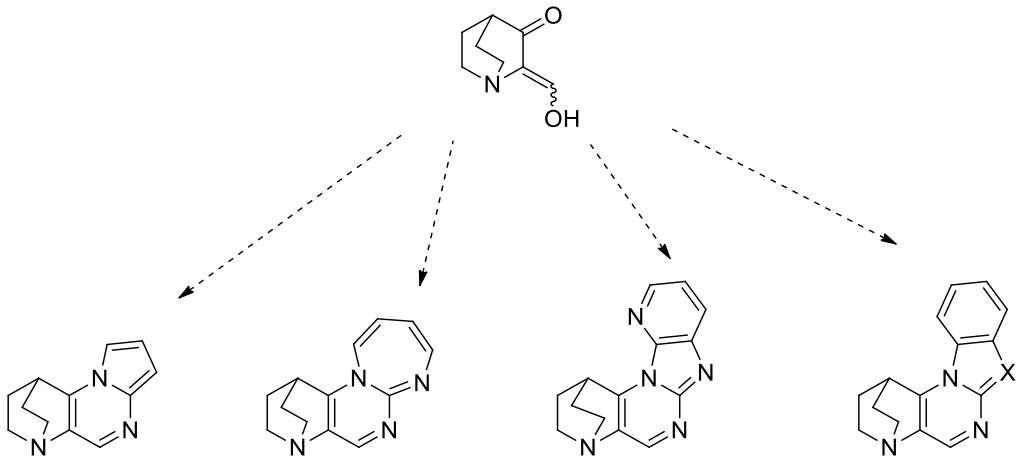


Schéma 121 : Propositions de nouvelles structures

Dans la même optique, et pour compléter nos travaux sur la série pyrazole décrite dans le quatrième chapitre, des variations sur le cycle à 5 peuvent être également envisagées. Ainsi, des structures type 4,7-éthanoisoxazolo[4,3-*b*]pyridine et 4,7-éthanoisothiazolo[4,3-*b*]pyridine pourront être synthétisées et fonctionnalisées à nouveau en position *C*-3 (Schéma 55).

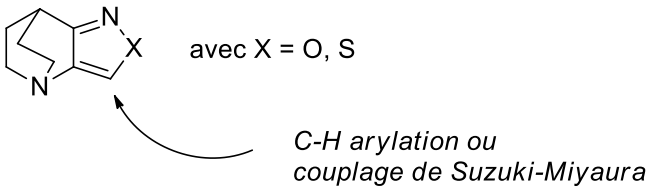


Figure 55 : Autres perspectives pour la diversité moléculaire dans la suite de la série pyrazole

Des variations supplémentaires, cette fois sur le motif quinuclidine pourront également être envisagées pour augmenter la diversité moléculaire et favoriser encore une ouverture vers des structures moins planes. Pour cela, nous pouvons utiliser des quinuclidines fonctionnalisés et chirales naturelles comme l'a fait l'équipe du Pr. C. Aldrich en 2019.[152] Elle a synthétisé de nouveaux composés originaux à partir de la quinine (Figure 56).

[152] Wang, X. ; Zeng, Y. ; Sheng, L.; Larson, P.; Liu, X.; Zou, X.; Wang, S.; Guo, K.; Ma, C.; Zhang, G.; Cui, H.; Ferguson, D.M.; Li, Y. ; Zhang, J. ; Aldrich, C.C. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2305 – 2332.

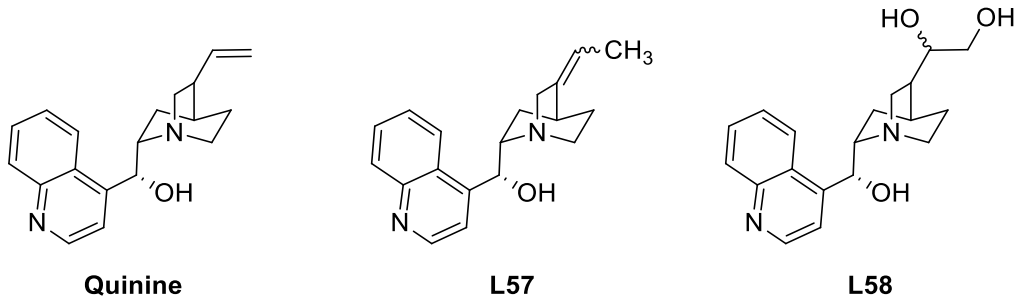


Figure 56 : Exemples de structures synthétisées à partir de la quinine

Une autre perspective qui peut être envisagée est d'appliquer les méthodologies de synthèse développées au cours de cette thèse à d'autres amines tertiaires. Le CH_2 en position β doit pouvoir être remplacé par une cétone pour accéder à des structures similaires à la quinuclidin-3-one, utilisée comme produit de départ dans l'ensemble de nos synthèses. Plusieurs composés cycliques non plans ont ainsi déjà été identifiés (Figure 57).

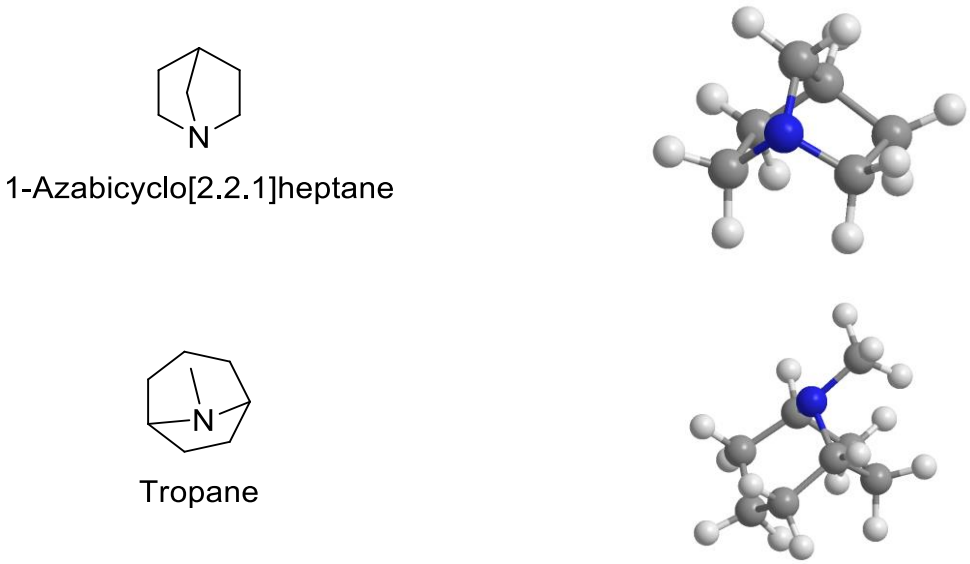


Figure 57 : Amines tertiaires non planes identifiées pour remplacer le motif quinuclidine

Nous pouvons ainsi comparer la réactivité du motif quinuclidine avec une structure similaire comme la 1-azabicyclo[2.2.1]heptane, composée d'un cycle à 6 et d'un cycle à 5. Le dernier motif d'intérêt est la tropane que nous pouvons retrouver dans des structures à visée thérapeutique comme l'atropine.[153]

Dans cette optique, un premier essai a été effectué avec la tropinone. L'étape d'aldolisation-crotonisation a été tentée mais en raison de la symétrie de la molécule, nous

[153] https://www.drugbank.ca/drugs/DB00572 (14.09.2020)

avons isolé uniquement le composé **242** avec un bon rendement de 79 % après seulement 5 minutes de réaction.

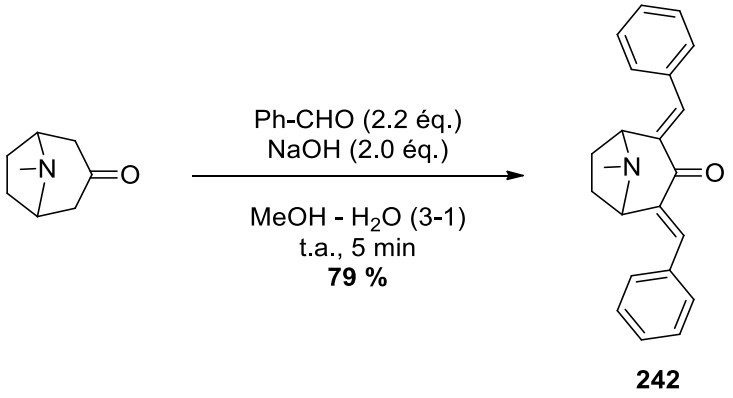


Figure 58 : Essai d'aldolisation-crotonisation à partir de la tropinone

Pour contrer ce problème, nous pouvons envisager dans un premier temps de réduire l'excès d'aldéhyde pour limiter la double aldolisation-crotonisation. Une autre piste est de bloquer une des deux positions par un groupement méthyle qui permettrait de futures fonctionnalisations.

L'intérêt à terme est de pouvoir tester les différents composés synthétisés sur des cibles biologiques afin de valider leur potentiel thérapeutique. Nous souhaitons ainsi valider notre choix de nous orienter vers le motif quinuclidine pour pallier aux problèmes rencontrés par notre groupe tels que la faible solubilité des composés hétérocycliques et le passage de la barrière hémato-encéphalique.

Enfin, nous souhaitons continuer à transposer des voies de synthèse en chimie en flux continu pour profiter des avantages qu'offre cette nouvelle technologie. En effet, nous aimerions notamment continuer le travail sur la catalyse homogène en envisageant d'appliquer cette technique à d'autres couplages et d'autres composés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. Indications générales

1.1 Réactifs et solvants

- Tous les réactifs et solvants ont été achetés auprès des fournisseurs suivants : Sigma-Aldrich, Fisher Scientific, Alfa Aesar, Frontier Scientific, Apollo Scientific et Fluorochem.

- Le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0) a été préparé suivant la méthode décrite par D.R. Coulson.[154]

- Les solvants utilisés sont de qualité HPLC p.a. sauf indication contraire. Les solvants anhydres nécessaires à certaines réactions ont été distillés ou séchés par les procédures suivantes :
    - Le tétrahydrofurane est séché sur cartouche par une station GT S100.
    - Le dichlorométhane est distillé sur P_2O_5.
    - L'acétonitrile est séché sur cartouche par une station GT S100.
    - Le *N,N*-diméthylformamide (Acros, ExtraDry over molecular sieve, AcroSeal®, H_2O < 50 ppm) est utilisé comme tel.
    - Le dioxane (Acros, ExtraDry over molecular sieve, stabilized, AcroSeal®, H_2O < 50 ppm) est utilisé comme tel.

1.2 Appareillage et outils d'analyses

- Les réactions sous micro-ondes sont effectuées grâce à un appareil Biotage Initiator ou Initiator + sous contrôle de température à l'aide d'un capteur IR (puissance maximum : 400 W, pression maximum : 20 ou 30 bar).

- Les réactions en flux continu ont été réalisées sur le système FlowSyn d'Uniqsis avec des tuyaux en PTFE d'un diamètre interne de 1 mm.

- Le suivi des réactions a été réalisé par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium couverte de gel de silice Merck 60 F_{254} (épaisseur 0,2 mm). La révélation a été réalisée sous lampe ultra-violet à 254 nm.

---

[154] Coulson, D.R.; Satek, L.C.; Grim, S.O. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121 – 124.

- Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 nm (230 – 240 mesh) ou sur gel de silice C18 AIT 40 – 60 µm.

- Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (**RMN ^{1}H**, **250 MHz** ou **400 MHz**), du carbone (**RMN ^{13}C**, **63 MHz** ou **101 MHz**), du fluor (**RMN ^{19}F**, **376 MHz**) sont réalisés en solution sur un appareil Bruker Avance DPX250 (250, 131 MHz) ou sur un appareil Bruker Avance II (400 MHz).
    - Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré ($CDCl_3$), au signal résiduel du diméthylsulfoxyde deutéré (DMSP-d_6) et au signal tésiduel du méthanol deutéré (MeOD).
    - La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singlet (s), doublet (d), doublet of doublet (dd), doublet of doublets of doublets (ddd), triplet (t), triplet of doublets (dt), quartet (q), pentuplet (p), multiplet (m). Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (HZ).

- Les spectres infra-rouge (**IR**) ont été enregistrés sur un spectromètre Thermo-Nicolet AVATAR 320 AEK0200713. Il s'agit d'un appareil à ATR (Attenuated Total Reflexion) doté d'un cristal en Germanium. L'échantillon est directement déposé sur le Germanium avant l'enregistrement du spectre (pur).

- Les points de fusion (**Mp**) sont mesurés sur un banc Kofler Wagner & Munz, Heizbank et ne sont pas corrigés.

- Les spectres de masse haute résolution (**HRMS**) sont réalisés sur un spectromètre de masse de type Bruker maXis au sein de la plateforme « Fédération de Recherche » entre l'ICOA et le CBM (FR2708).

2. Modes opératoires généraux et caractérisations structurales

General Procedure A: Condensation of an aldehyde on the quinuclidinone hydrochloride

To a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (1.0 eq.) and sodium hydroxide in a mixture of methanol/water (3/1) was added the corresponding aldehyde (1.2 eq.). After stirring at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to evaporate methanol. The obtained suspension was filtered, washed with water and dried under vacuum to afford the expecting product as a solid.

General Procedure B: S_NAr *via* PyBroP activation – 5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine

In a microwave vial, to a solution of **44** (200 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq.) and PyBroP (446 mg, 0.96 mmol, 1.2 eq.) in dioxane (8 mL) was added Et_3N (0.32 mL, 239 mg, 2.36 mmol, 3.0 eq.). The mixture was then degassed by argon bubbling for 15 minutes. The sealed tube was heated at 100 °C for 3 h. After cooling, the corresponding amine (2.2 eq.) was added, and the reaction mixture was heated at 100 °C for 17 h. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated under reduced atmosphere. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel to give the desired compound.

General Procedure C: Buchwald-Hartwig Cross Coupling *via* PyBroP activation – 5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine

In a microwave vial, to an argon-degassed solution of **44** (253 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) and PyBroP (559 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) in dioxane (10 mL), was added Et_3N (0.40 mL, 300 mg, 2.96 mmol, 3.0 eq.). The reaction was heated for 3 h at 100 °C. After cooling, K_2CO_3 (276 mg, 2.00 mmol, 2.0 eq.), the required amine (1.5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (22 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (116 mg, 0.20 mmol, 0.2 eq.) were added to the reaction mixture. The sealed tube was heated at 130 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvent were evaporated under reduced pressure and the crude material was diluted in DCM (20 mL). The organic layer was washed with water (2x20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired compound.

General Procedure D: Suzuki-Miyaura Cross-Coupling *via* PyBroP activation – 5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine

In a microwave vial, to an argon-degassed solution of **44** (200 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq.) and PyBroP (446 mg, 0.96 mmol, 1.2 eq.) in dioxane (8 mL), was added Et_3N (0.32 mL, 239 mg, 2.36 mmol, 3.0 eq.) and the reaction was heated for 3 h at 100 °C. After cooling, a solution of K_3PO_4 (849 mg, 4.00 mmol, 5.0 eq.) in H_2O (2 mL), the required arylboronic acid (2.0 eq.), $Pd(OAc)_2$ (18 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq.) and RuPhos (74 mg, 0.16 mmol, 0.2 eq.) were added to the reaction mixture. The sealed tube was heated at 150 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvent were evaporated under reduced pressure and the crude material was diluted in DCM (20 mL). The organic layer was washed with water (2x20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired compound.

General Procedure E: Synthesis by cyclization of the derivatives of 1,4-ethano-1,5-naphthyridine

To a solution of the quinuclidine derivate (9.45 mmol, 1 eq.) and **105** (4.895 g, 28.35 mmol, 3 eq.) in butan-1-ol (60 mL) was added piperidine (3.4 mL) and acetic acid (2 mL). The reaction mixture was heated at 115 °C for 18 h. After cooling to room temperature, the solvent were evaporated and the residue was taken up in 5 % MeOH in DCM (200 mL) and washed with water (2x100 mL). The organic phase were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give a crystalline residue, which was recrystallized from MeOH.

General Procedure F: Chan-Lam Cross Coupling

To a solution of **106** (0.50 mmol, 1 eq.), $Cu(OAc)_2$ (91 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and the required arylboronic acid (1 mmol, 2 eq.) in DCM (2 mL), was added pyridine (793 mg, 0.81 mL, 10 mmol , 20 eq.). The reaction mixture was stirred in the air at room temperature for 17 h. DCM (20 mL) was added and the solution was washed with H_2O (2x20 mL). The organic phase were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired compound.

General Procedure G: Suzuki-Miyaura Cross-Coupling *via* PyBOP activation – 1,4-ethano-1,5-naphthyridine

In a microwave vial, to an argon-degassed solution of **106** (202 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and PyBOP (500 mg, 0.96 mmol, 1.2 eq.) in dioxane (8 mL), was added Et_3N (0.32 mL, 239 mg, 2.36 mmol, 3.0 eq.) and the reaction was heated for 3 h at 100 °C. After cooling, a solution of K_3PO_4 (849 mg, 4.00 mmol, 5.0 eq.) in H_2O (2 mL), the required arylboronic acid (2.0 eq.), $Pd(OAc)_2$ (18 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq.) and RuPhos (74 mg, 0.16 mmol, 0.2 eq.) were added to the reaction mixture. The sealed tube was heated at 150 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvent were evaporated under reduced pressure and the crude material was diluted in DCM (20 mL). The organic layer was washed with water (2x20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired compound.

General Procedure H: Chloration of the derivatives of 1,4-ethano-1,5-naphthyridine

To a solution of the quinuclidine derivate (1.72 mmol, 1 eq.) in thionyl chloride (2.5 mL) was added DMF (0.1 mL). The reaction mixture was heated for 16 h at 70 °C and allowed to cool to room temperature. The solvent were evaporated and ice was added to the residue. The pH was adjust to 10-11 with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 (50 mL) and the mixture was extracted with EA (3x30 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired compound.

General Procedure I: S_NAr with amine – 1,4-ethano-1,5-naphthyridine

To a solution of amine (1.20 mmol, 1.5 eq.) in anhydrous THF (4 mL) was added n-butyllithium (2.4 M in hexane) (0.5 mL, 1.20 mmol, 1.5 eq.) at 0 °C under argon. After returning to room temperature, a solution of **157** (216 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous THF (4 mL) was slowly added and the reaction mixture was stirred for 15 minutes. 10 mL of a solution of MeOH and H_2O (1-1) were added and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (20 mL). The organic phase were washed with H_2O (2x20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired compound.

General Procedure J: S_NAr with benzyl alcohol – 1,4-ethano-1,5-naphthyridine

To a solution of **157** (0.50 mmol, 1.0 eq.) in 1,4-dioxane (5 mL) was added the required benzyl alcohol (0.75 mmol, 1.5 eq.) and NaH (60 % in mineral oil) (1 mmol, 2.0 eq.). The reaction mixture was heated at 180 °C for 1 h under microwave irradiation. The solvent were then removed under reduced pressure and the residue was dissolved in DCM (20 mL). The organic phase was washed with a saturated solution of NH_4Cl (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired compound.

General Procedure K: Suzuki-Miyaura Cross-Coupling in flow chemistry

A solution of sodium hydroxide (36 mg, 0.90 mmol, 2.0 eq.) and the required boronic acid (0.54 mmol, 1.2 eq.) in a mixture of THF, EtOH and H_2O (1/1/1, 2 mL) was flowed at 1.0 mL/min and mixed with a second solution, containing **157** (124 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.), $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and RuPhos (47 mg, 0.10 mmol, 0.2 eq.) in THF (3 mL), also pumped at 1.0 mL/min. The combined solution was passed through a 20 mL linear reactor (1 mm internal diameter, PTFE) at 120 °C. The entire output was evaporated under reduce pressure. The residue was dissolved in DCM (20 mL) and washed with water (2x20 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired compound.

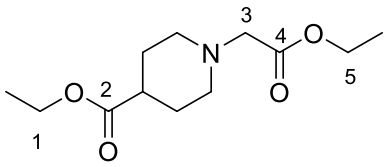
General Procedure L: Cyclization of the derivatives of 4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine

204 (689 mg, 4.49 mmol, 1.0 eq.) and the required hydrazine (6.75 mmol, 1.5 eq.) were solubilized in ethanol (10 mL). The reaction mixture was heated 1 h at 130 °C under microwave irradiations. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired compound.

General Procedure M: *C-H*-arylation of 4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine

To a argon-degassed solution of the quinuclidine derivate (0.50 mmol, 1.0 eq.), Cs_2CO_3 (163 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and the corresponding aryl halide (1.00 mmol, 2.0 eq.) in toluene (2 mL), was added $Pd(OAc)_2$ (22 mg, 0.10 mmol, 0.2 eq.) and 1,10-phenanthroline (36 mg, 0.20 mmol, 0.4 eq). The reaction mixture was heated for 72 h at 160 °C in sealed tube. After cooling to room temperature, the solvents were removed under reduced pressure. The residue was

taken in DCM (20 mL), washed with water (2x20 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired compound.



Ethyl 1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)piperidine-4-carboxylate (1)
$C_{12}H_{21}NO_4$
M_w = 243,30 g/mol

Ethyl piperidine-4-carboxylate (15.3 g, 15 mL, 97.3 mmol, 1.0 eq.), ethyl chloroacetate (15.5 g, 13.5 mL, 126.5 mmol, 1.3 eq.) and potassium carbonate (14.8 g, 107.0 mmol, 1.1 eq.) were mixed and heated for 4 h at 115 °C. After cooling to room temperature, water (50 mL) was added and the resulting mixture was extracted with PE (3x40 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent were evaporated to give **1** (19.671 g, 83 %) as a red liquid without further purifications.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.03 – 1.25 (m, 6H, 2xCH_3), 1.59 – 1.84 (m, 4H, 2xCH_2), 2.03 – 2.28 (m, 3H, C(O)-C<u>H</u>, N-C<u>H</u>$_2$), 2.68 – 2.85 (m, 2H, N-CH_2), 3.08 (s, 2H, N-C_3<u>H</u>$_2$), 3.96 – 4.05 (m, 2H, O-C_5<u>H</u>$_2$), 4.01 – 4.13 (m, 2H, O-C_1<u>H</u>$_2$).

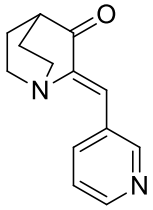
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 14.09 (2xCH_3), 27.99 (2xCH_2), 40.52(C(O)-<u>C</u>H), 52.52 (2xN-CH_2), 59.59 (C_3), 60.14 (C_1), 60.37 (C_5), 170.27 (C_2), 174.72 (C_4).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{12}H_{22}NO_4$: 244.1542 $[M+H]^+$; found 244.1543.

N° CAS: [1838-39-7]

Spectral data corresponded to literature values:

Rathore, P.S.; Advani, J.; Rathore, S.; Thakore, S. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2013**, *377*, 129 – 136.



(*Z*)-2-(Pyridin-3-ylmethylene)quinuclidin-3-one (3)
$C_{13}H_{14}N_2O$
M_w = 214,27 g/mol

Method 1 in batch at room temperature:

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.007 g, 24.79 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.014 g, 50.35 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of MeOH/H_2O (3/1, 75 mL) and 3-pyridinecarboxaldehyde (2.8 mL, 29.70 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 15 h at r.t. to afford **3** (4.988 g, 93 %) as a yellow solid.

Method 2 in flow chemistry:

A solution of sodium hydroxide (133 mg, 3.32 mmol, 2 eq.) in a mixture of MeOH and H_2O (3/1, 2 mL) was flowed at 1.0 mL/min and mixed with a second solution, containing 3-quinuclidinone hydrochloride (268 mg, 1.66 mmol, 1 eq.) and 3-pyridinecarboxaldehyde (362 mg, 0.32 mL, 3.38 mmol, 2 eq.) in MeOH/H_2O (3/1, 2 mL), also pumped at 1.0 mL/min. The combined solution was passed through a 5 mL linear reactor (1 mm internal diameter, PTFE) at 100 °C. The entire output was evaporated under reduce pressure. The obtained suspension was filtered, washed with water (2x10 mL) and dried under vacuum to afford **3** (256 mg, 72 %) as a yellow solid.

Method 3 in batch at 100 °C:

To a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (6.711 g, 41.52 mmol, 1 eq.) and sodium hydroxide (3.321 g, 83.04 mmol, 2 eq.) in a mixture of MeOH/H_2O (3/1, 50 mL) was added 3-pyridinecarboxaldehyde (9.128 g, 8 mL, 85.22 mmol, 2 eq.). The reaction mixture was heated at 100 °C for 2 h 30. After cooling to room temperature, the solvent were removed under reduced pressure. The resulting suspension was filtered, washed with water (2x50 mL) and dried under vacuum to obtain **3** (7.638 g, 85 %) as a yellow solid.

Rf (EA/PE: 70/30): 0.30

Mp: 117 – 119 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2954, 2937, 1702, 1621, 1409, 1098, 700.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.05 (td, *J* = 3.0, 8.0 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.66 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.93 – 3.05 (m, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.24 (m, 2H, N-CH_2), 6.99 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 7.30 (dd, *J* = 4.9, 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.48 (dt, *J* = 1.9, 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.54 (dd, *J* = 1.7, 4.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 9.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH_{Ar}).

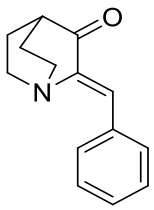
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 25.83 (2xCH_2), 40.27 (CH), 47.56 (2xN-CH_2), 121.63 (C=<u>C</u>H), 123.49 (CH_{Ar}), 130.12 ($C_{q,Ar}$), 138.65 (CH_{Ar}), 146.68 (<u>C</u>=CH), 150.07 (CH_{Ar}), 153.12 (CH_{Ar}), 205.74 (C=O).

HRMS (ESI/MS): *m/z* calculated for $C_{13}H_{14}N_2O$: 215.1178 $[M+H]^+$; found: 215.1179.

N° CAS: [273748-55-3]

Spectral data correspond to literature values:

Routier, S.; Suzenet, F.; Pin, F.; Chalon, S. ; Vercouillie, J. ; Guilloteau, D. FR 2974365 A1 **2012**, 80p.



(*Z*)-2-Benzylidenequinuclidin-3-one (4)
$C_{14}H_{15}NO$
M_w = 213,28 g/mol

Method 1 in batch at room temperature:

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (3.998 g, 24.73 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (1.990 g, 49.75 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and benzaldehyde (3.0 mL, 29.51 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 16 h at r.t. to afford **4** (3.821 g, 72 %) as a yellow solid.

Method 2 in flow chemistry:

A solution of sodium hydroxide (133 mg, 3.32 mmol, 2 eq.) in a mixture of MeOH and H_2O (3/1, 2 mL) was flowed at 0.5 mL/min and mixed with a second solution, containing 3-quinuclidinone hydrochloride (268 mg, 1.66 mmol, 1 eq.) and benzaldehyde (355 mg, 0.34 mL, 3.35 mmol, 2 eq.) in MeOH/H_2O (3/1, 2 mL), also pumped at 0.5 mL/min. The combined solution was passed through a 5 mL linear reactor (1 mm internal diameter, PTFE) at 50 °C. The entire output was evaporated under reduce pressure. The obtained suspension was filtered, washed with water (2x10 mL) and dried under vacuum to afford **4** (251 mg, 71 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.32

Mp: 141 – 143 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2941, 2873, 1700, 1621, 1096, 688.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.03 (td, *J* = 3.1, 7.9 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.63 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.00 (dt, *J* = 7.6, 12.5 Hz, 2H, N-C$\underline{H_2}$), 3.16 (dt, *J* = 7.8, 13.4 Hz, 2H, N-C$\underline{H_2}$), 7.02 (s, 1H, C=C$\underline{H}$), 7.29 – 7.42 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.97 – 8.09 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

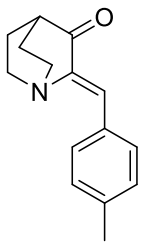
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.36 (2xCH_2), 40.75 (CH), 47.95 (2xN-$\underline{C}H_2$), 125.59 (C=$\underline{C}$H), 128.87 (2xCH_{Ar}), 130.00 (CH_{Ar}), 132.60 (2xCH_{Ar}), 134.43 (C_{Ar}), 145.18 ($\underline{C}$=CH), 206.87 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{13}H_{14}N_2O$: 214.1225 $[M+H]^+$; found 214.1226.

N° CAS: [52455-71-7]

Spectral data correspond to literature values:

Chandramouli, S. V.; Ayers, T. A. ; Wu, X. D. ; Tran, L. T. ; Peers, J. H. ; Disanto, R. ; Roberts, F. ; Kumar, N. ; Jiang, Y. ; Choy, N.; Pemberton, C.; Powers, M. R.; Gardetto, A. J.; D'Netto, G. A.; Chen, X.; Gamboa, J.; Ngo, D.; Copeland, W.; Rudisill, D. E.; Bridge, A. W.; Vanasse, B. J.; Lythgoe, D. J. *Org. Process. Res. Dev.* **2012**, *16*, 484-494.



(*Z*)-2-(4-Methylbenzylidene)quinuclidin-3-one (5)
$C_{15}H_{17}NO$
M_w = 227,30 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.007 g, 24.79 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.011 g, 50.27 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and *p*-Tolualdehyde (3.5 mL, 3.566 g, 29.68 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 16 h at r.t. to afford **5** (3.057 g, 54 %) as a yellow solid.

Rf (EP/EA: 90/10): 0.48

Mp: 128 – 130 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2938, 1700, 1626, 1507, 1251, 1092, 810, 517.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.01 (td, J = 7.9, 2.9 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.62 (p, J = 2.9 Hz, 1H, CH), 2.91 – 3.04 (m, 2H, N-CH_2), 3.09 – 3.22 (m, 2H, N-CH_2), 7.00 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

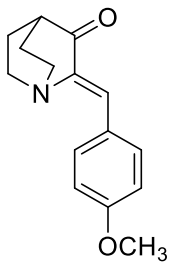
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.56 (CH_3), 25.97 (2xCH_2), 40.33 (CH), 47.51 (2xN-CH_2), 125.24 (C=<u>C</u>H), 129.19 (2xCH_{Ar}), 131.21 (C_q), 132.15 (2xCH_{Ar}), 139.96 (C_q), 144.03 (C_q), 206.45 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{18}NO$: 228.1381 $[M+H]^+$; found 228.1383.

N° CAS: [944443-32-7]

Spectral data correspond to literature values:

Soni, J. Y.; Riyaj, S. T. ; Giridhar, R. ; Yadav, M. R. ; Thakore, S. *J. Heterocyclic Chem.* **2017***, 54*, 1279 – 1286.



(*Z*)-2-(4-Methoxybenzylidene)quinuclidin-3-one (6)
$C_{15}H_{17}NO_2$
M_w = 243,31 g/mol

Method 1 in batch at room temperature:

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (5.022 g, 31.07 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.501 g, 62.52 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 70 mL) and 4-methoxybenzaldehyde (4.5 mL, 36.98 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 16 h at r.t. to afford **6** (4.600 g, 60 %) as a yellow solid.

Method 2 in flow chemistry:

A solution of sodium hydroxide (133 mg, 3.32 mmol, 2 eq.) in a mixture of MeOH and H_2O (3/1, 2 mL) was flowed at 2.5 mL/min and mixed with a second solution, containing 3-quinuclidinone hydrochloride (268 mg, 1.66 mmol, 1 eq.) and 4-methoxybenzaldehyde (458 mg, 0.41 mL, 3.36 mmol, 2 eq.) in MeOH/H_2O (3/1, 2 mL), also pumped at 2.5 mL/min. The combined solution was passed through a 5 mL linear reactor (1 mm internal diameter, PTFE) at 50 °C. The entire output was evaporated under reduce pressure. The obtained suspension was filtered, washed with water (2x10 mL) and dried under vacuum to afford **6** (299 mg, 74 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.40

Mp: 144 – 146 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2953, 2862, 1697, 1597, 1251, 1027, 829.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.01 (td, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.61 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.90 – 3.04 (m, 2H, N-C$\underline{H}_2$), 3.07 – 3.21 (m, 2H, N-C$\underline{H}_2$), 3.83 (s, 3H, O-C$\underline{H}_3$), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 6.98 (s, 1H, C=C$\underline{H}$), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

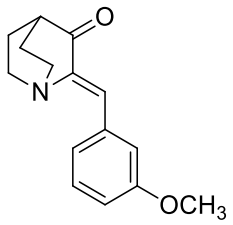
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.18 (2xCH_2), 40.46 (CH), 47.68 (2xN-CH_2), 55.43 (O-$\underline{C}H_3$), 114.03 (2x$\underline{C}H_{Ar}$), 125.09 (C=$\underline{C}$H), 126.96 (C_{Ar}), 134.11 (2x$\underline{C}H_{Ar}$), 143.03 ($\underline{C}$=CH), 160.82 ($\underline{C}_{Ar}$-OCH_3), 206.54 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{17}NO_2$: 244.1330 $[M+H]^+$; found 244.1332.

N° CAS: [78961-42-9]

Spectral data correspond to literature values:

Soni, J. Y.; Riyaj, S. T. ; Giridhar, R. ; Yadav, M. R. ; Thakore, S. *J. Heterocyclic Chem.* **2017***, 54*, 1279 – 1286.



(*Z*)-2-(3-Methoxybenzylidene)quinuclidin-3-one (7)
$C_{15}H_{17}NO_3$
M_w = 243,30 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.013 g, 24.82 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.007 g, 50.17 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and 3-methoxybenzaldehyde (3.6 mL, 29.53 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 16 h at r.t. to afford **7** (4.964 g, 82 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 95/5): 0.27

Mp: 115 – 117 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2945, 1695, 1615, 1576, 1274, 1237, 1093.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.02 (td, *J* = 2.9, 7.9 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.63 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.93 – 3.07 (m, 2H, N-CH_2), 3.09 – 3.22 (m, 2H, N-CH_2), 3.82 (s, 3H, O-CH_3), 6.90 (dd, *J* = 2.7, 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.98 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 7.28 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (s, 1H, CH_{Ar}).

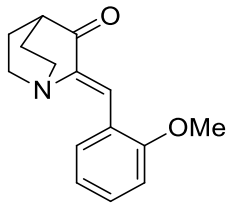
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.03 (2xCH_2), 40.43 (CH), 47.59 (2xN-CH_2), 55.37 (O-CH_3), 115.53 (CH_{Ar}), 117.22 (CH_{Ar}), 125.07 (C=<u>C</u>H), 125.12 (CH_{Ar}), 129.43 (CH_{Ar}), 135.38 (C_q), 145.10 (C_q), 159.57 (C_q), 206.46 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{18}NO_2$: 244.1330 $[M+H]^+$; found 244.1332.

N° CAS: [880637-66-1]

Spectral data correspond to literature values:

V. N. Sonar, S. Parkin, P. A. Crooks, *Acta Crystallogr. C* **2005**, *61*, o660–o661.



(Z)-2-(2-Methoxybenzylidene)quinuclidin-3-one (8)
$C_{15}H_{17}NO_2$
M_w = 243,31 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.030 g, 24.93 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.079 g, 51.95 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and 2-methoxybenzaldehyde (4.055 g, 29.78 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 16 h at r.t. to afford **8** (3.992 g, 65 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.18

Mp: 132 – 134 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2944, 2868, 1697, 1611, 1236, 1018, 757.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.01 (td, *J* = 3.0, 7.9 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.63 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.92 – 3.05 (m, 2H, N-CH_2), 3.09 – 3.20 (m, 2H, N-CH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.87 (dd, *J* = 1.1, 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.30 (ddd, *J* = 1.8, 7.4, 8.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.57 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 8.50 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}).

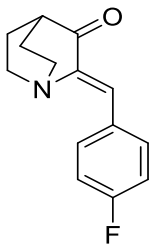
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.06 (2xCH_2), 40.49 (CH), 47.74 (2xN-CH_2), 55.63 (OCH_3), 110.56 (CH_{Ar}), 119.28 (C=<u>C</u>H), 120.52 (CH_{Ar}), 122.80 (C_q), 131.05 (CH_{Ar}), 132.76 (CH_{Ar}), 144.44 (C_q), 159.13 (C_q), 206.40 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{18}NO_2$: 244.1332 $[M+H]^+$; found 244.1334.

N° CAS: [196712-90-0]

Spectral data correspond to literature values:

Soni, J. Y.; Riyaj, S. T. ; Giridhar, R. ; Yadav, M. R. ; Thakore, S. *J. Heterocyclic Chem.* **2017***, 54*, 1279 – 1286.



(*Z*)-2-(4-Fluorobenzylidene)quinuclidin-3-one (10)
$C_{14}H_{14}FNO$
M_w = 231,27 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.002 g, 24.76 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.000 g, 50.00 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and 4-fluorobenzaldehyde (3.2 mL, 29.82 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 16 h at r.t. to afford **10** (4.330 g, 75 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.30

Mp: 131 – 133 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2943, 1698, 1619, 1595, 1502, 1220, 853.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.02 (td, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.63 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.90 – 3.04 (m, 2H, N-CH_2), 3.07 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 6.97 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 6.99 – 7.10 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.99 – 8.10 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.01 (2xCH_2), 40.37 (CH), 47.57 (2xN-CH_2), 115.51 (d, ^2J = 21.5 Hz, 2xCH_{Ar}), 123.95 (C=<u>C</u>H), 130.34 (d, ^3J = 3.4 Hz, <u>C</u>=CH), 134.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2xCH_{Ar}), 144.33 (d, ^4J = 2.6 Hz, C_{Ar}), 163.36 (d, *J* = 251.6 Hz, C_{Ar}-F), 206.37 (C=O).

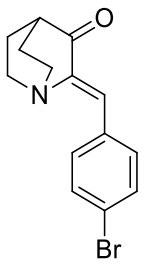
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -109.84 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{14}FNO$: 232.1132 $[M+H]^+$; found 232.1132.

N° CAS: [209863-77-4]

Spectral data correspond to literature values:

Soni, J. Y.; Riyaj, S. T. ; Giridhar, R. ; Yadav, M. R. ; Thakore, S. *J. Heterocyclic Chem.* **2017***, 54*, 1279 – 1286.



(*Z*)-2-(4-Bromobenzylidene)quinuclidin-3-one (11)
$C_{14}H_{14}BrNO$
M_w = 292.17 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.034 g, 24.95 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.047 g, 51.17 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and 4-bromobenzaldehyde (5.497 g, 29.71 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 16 h at r.t. to afford **11** (6.827 g, 93 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 95/5): 0.47

Mp: 139 – 141 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2947, 1702, 1632, 1482, 1253, 1068, 810.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.02 (td, *J* = 2.9, 8.0 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.63 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 2.88 – 3.06 (m, 2H, N-CH_2), 3.06 – 3.24 (m, 2H, N-CH_2), 6.93 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

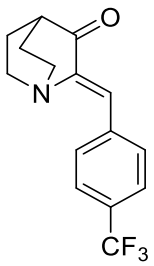
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 25.91 (2xCH_2), 40.31 (CH), 47.51 (2xN-CH_2), 123.86 (C=<u>C</u>H), 124.02 (C_q), 131.76 (2xCH_{Ar}), 132.97 (C_q), 133.64 (2xCH_{Ar}), 145.33 (C_q), 206.17 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{15}BrNO$: 292.0328 $[M+H]^+$; found 292.0331.

N° CAS: [52455-69-3]

Spectral data correspond to literature values:

E. J. Warawa, J. R. Campbell, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3511–3516.



(*Z*)-2-(4-(Trifluoromethyl)benzylidene)quinuclidin-3-one (12)
$C_{15}H_{14}F_3NO$
M_w = 281,28 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (5.018 g, 31.05 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.480 g, 62.00 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 70 mL) and 4-(Trifluoromethyl)benzaldehyde (5.0 mL, 36.61 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 1 h at r.t. to afford **12** (5.734 g, 65 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 98/2): 0.46

Mp: 126 – 128 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2942, 1708, 1632, 1315, 1154, 1104, 1064, 836.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.05 (td, *J* = 7.9, 2.9 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.66 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.87 – 3.07 (m, 2H, N-CH_2), 3.07 – 3.27 (m, 2H, N-CH_2), 7.01 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 25.70 (2xCH_2), 40.16 (CH), 47.40 (2xN-CH_2), 122.69 (C_{Ar}), 123.20 (C=<u>C</u>H), 125.21 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH_{Ar}), 130.77 (d, *J* = 32.4 Hz, <u>C</u>$_{Ar}$-CF_3), 132.07 (2xCH_{Ar}), 137.31 (<u>C</u>$_{Ar}CF_3$), 146.41 (<u>C</u>-CH), 205.96 (C=O).

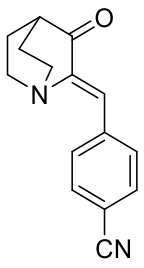
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -62.87 (CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{14}F_3NO$: 282.1103 $[M+H]^+$; found 282.1100.

N° CAS: [52407-95-1]

Spectral data correspond to literature values:

Warawa, E. J.; Mueller, N. J.; Jules, R. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 497-501.



(*Z*)-4-((3-Oxoquinuclidin-2-ylidene)methyl)benzonitrile (13)
$C_{15}H_{14}N_2O$
M_w = 238,29 g/mol

To a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (5.003 g, 30.95 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.476 g, 61.90 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 60 mL) was added 4-cyanobenzaldehyde (4.900 g, 37.36 mmol, 1.2 eq.). After stirring 15 minutes at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to evaporate methanol and then, allowed to crystallize in the fridge for 4 h. The obtained suspension was filtered, washed with water and dried under vacuum. The crude solid was dissolved in DCM (70 mL) and washed with a saturated solution of NaCl (40 mL) and water (40 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to afford **13** (3.764 g, 51 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.37 **Mp:** 166 – 168 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2964, 2937, 2868, 2223, 1703, 1621, 1249, 1096, 810.

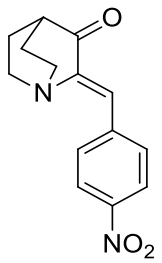
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.94 – 2.15 (m, 4H, 2xCH_2), 2.66 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.90 – 3.05 (m, 2H, N-CH_2), 3.11 – 3.25 (m, 2H, N-CH_2), 6.96 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 25.60 (2xCH_2), 40.07 (CH), 47.34 (2xN-CH_2), 112.34 (C_{Ar}), 118.73 (<u>C</u>N), 122.57 (C=<u>C</u>H), 132.01 (2xCH_{Ar}), 132.25 (2xCH_{Ar}), 138.33 (<u>C</u>$_{Ar}$-CN), 147.19 (<u>C</u>=CH), 205.66 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{15}N_2O$: 239.1177 $[M+H]^+$; found 239.1179.

N° CAS: [1950440-42-2]

Spectral data correspond to literature values: Soni, J. Y.; Riyaj, S. T. ; Giridhar, R. ; Yadav, M. R. ; Thakore, S. *J. Heterocyclic Chem.* **2017***, 54*, 1279 – 1286.



(*Z*)-2-(4-Nitrobenzylidene)quinuclidin-3-one (14)
$C_{14}H_{14}N_2O_3$
M_w = 258,27 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.004 g, 24.77 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.040 g, 51.00 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and 4-nitrobenzaldehyde (4.509 g, 29.83 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 16 h at r.t. to afford **14** (5.993 g, 93 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.46

Mp: 150 – 152 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2957, 2936, 2868, 1704, 1509, 1343, 1247, 1168, 1092, 850.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.93 – 2.15 (m, 4H, 2xCH_2), 2.66 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 2.91 – 3.05 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 – 3.26 (m, 2H, N-CH_2), 7.00 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 8.18 (s, 4H, 4xCH_{Ar}).

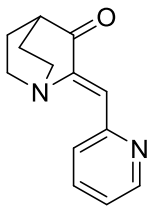
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 25.71 (2xCH_2), 40.21 (CH), 47.47 (2xN-CH_2), 122.17 (C=<u>C</u>H), 123.61 (2xCH_{Ar}), 132.69 (2xCH_{Ar}), 140.39 (C_q), 147.70 (C_q), 205.80 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259.1076 $[M+H]^+$; found 259.1077.

N° CAS: [78961-43-0]

Spectral data correspond to literature values:

Soni, J. Y.; Riyaj, S. T. ; Giridhar, R. ; Yadav, M. R. ; Thakore, S. *J. Heterocyclic Chem.* **2017***, 54*, 1279 – 1286.



(*Z*)-2-(Pyridin-2-ylmethylene)quinuclidin-3-one (15)
$C_{13}H_{14}N_2O$
M_w = 214,27 g/mol

Method 1 in batch at room temperature:

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.013 g, 24.82 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.009 g, 50.22 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and 2-pyridinecarboxaldehyde (2.8 mL, 29.43 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 15 h at r.t. to afford **15** (4.607 g, 86 %) as a yellow solid.

Method 2 in flow chemistry:

A solution of sodium hydroxide (133 mg, 3.32 mmol, 2 eq.) in a mixture of MeOH and H_2O (3/1, 2 mL) was flowed at 1.0 mL/min and mixed with a second solution, containing 3-quinuclidinone hydrochloride (268 mg, 1.66 mmol, 1 eq.) and 2-pyridinecarboxaldehyde (360 mg, 0.32 mL, 3.36 mmol, 2 eq.) in MeOH/H_2O (3/1, 2 mL), also pumped at 1.0 mL/min. The combined solution was passed through a 5 mL linear reactor (1 mm internal diameter, PTFE) at 100 °C. The entire output was evaporated under reduce pressure. The obtained suspension was filtered, washed with water (2x10 mL) and dried under vacuum to afford **15** (206 mg, 58 %) as a yellow solid.

Rf (EA/PE: 50/50): 0.32

Mp: 115 – 117 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2944, 2920, 1704, 1626, 1079, 991.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.05 (td, J = 7.9, 3.0 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.66 (p, J = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.94 – 3.07 (m, 2H, N-CH_2), 3.11 – 3.24 (m, 2H, N-CH_2), 7.18 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 7.18 – 7.21 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.69 (td, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.64 (dd, J = 1.0, 4.9 Hz, 1H, CH_{Ar}).

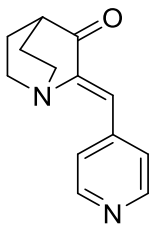
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 25.81 (2xCH_2), 40.37 (CH), 47.56 (2xN-CH_2), 123.31 (CH_{Ar}), 125.80 (C=<u>C</u>H), 127.26 (CH_{Ar}), 136.12 (CH_{Ar}), 147.11 (<u>C</u>=CH), 149.80 (CH_{Ar}), 153.60 (C_{Ar}) 205.63 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{13}H_{14}N_2O$: 215.1178 $[M+H]^+$; found 215.1179.

N° CAS: [410087-17-1]

Spectral data correspond to literature values:

Koikov, L. N.; Alekseeva, N. V.; Grigor'ev, N. B.; Levina, V. I., Turchin, K. F.; Filipenko, T. Ya.; Granik, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd* **2001**, *37*, 620-627.



(*Z*)-2-(Pyridin-4-ylmethylene)quinuclidin-3-one (16)
$C_{13}H_{14}N_2O$
M_w = 214,27 g/mol

Method 1 in batch at room temperature:

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.006 g, 24.78 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (1.994 g, 49.85 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and 4-pyridinecarboxaldehyde (2.8 mL, 29.71 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 15 h at r.t. to afford **16** (4.753 g, 89 %) as a yellow solid.

Method 2 in flow chemistry:

A solution of sodium hydroxide (133 mg, 3.32 mmol, 2 eq.) in a mixture of MeOH and H_2O (3/1, 2 mL) was flowed at 1.0 mL/min and mixed with a second solution, containing 3-quinuclidinone hydrochloride (268 mg, 1.66 mmol, 1 eq.) and 4-pyridinecarboxaldehyde (363 mg, 0.32 mL, 3.38 mmol, 2 eq.) in MeOH/H_2O (3/1, 2 mL), also pumped at 1.0 mL/min. The combined solution was passed through a 5 mL linear reactor (1 mm internal diameter, PTFE) at 100 °C. The entire output was evaporated under reduce pressure. The obtained suspension was filtered, washed with water (2x10 mL) and dried under vacuum to afford **16** (267 mg, 75 %) as a yellow solid.

Rf (EA/PE: 70/30): 0.20

Mp: 145 – 147 °C.

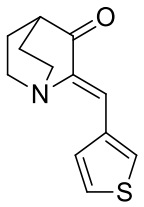
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2936, 2870, 1705, 1631, 1592, 1171, 1100, 1081, 808.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.04 (td, *J* = 3.5, 6.7 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.66 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.91 – 3.05 (m, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.24 (m, 2H, N-CH_2), 6.90 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 7.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.00 (2xCH_2), 40.53 (CH), 47.81 (2xN-CH_2), 122.56 (C=<u>C</u>H), 125.83 (2xCH_{Ar}), 141.37 (C_{Ar}), 148.86 (<u>C</u>=CH), 150.59 (2xCH_{Ar}), 205.99 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{13}H_{14}N_2O$: 215.1177 $[M+H]^+$; found: 215.1179.

N° CAS: [24123-90-8]



(*Z*)-2-(Thiophen-3-ylmethylene)quinuclidin-3-one (18)
$C_{12}H_{13}NOS$
M_w = 219,30 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.014 g, 24.83 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (1.986 g, 49.66 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and 3-thiophenecarboxaldehyde (2.6 mL, 29.67 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 17 h at r.t. to afford **18** (4.892 g, 89 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 95/5): 0.47

Mp: 129 – 131 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3093, 2963, 2934, 2862, 1698, 1613, 1334, 1092.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.01 (td, *J* = 2.9, 7.9 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.62 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 2.89 – 3.04 (m, 2H, N-CH_2), 3.08 – 3.22 (m, 2H, N-CH_2), 7.06 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 7.28 (dd, *J* = 3.0, 5.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.76 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.00 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH_{Ar}).

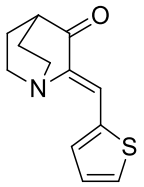
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.15 (2xCH_2), 40.57 (CH), 47.68 (2xN-CH_2), 119.34 (C=<u>C</u>H), 125.50 (CH_{Ar}), 130.13 (CH_{Ar}), 131.10 (CH_{Ar}), 135.93 (C_q), 143.37 (C_q), 206.48 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{12}H_{14}NOS$: 220.0788 $[M+H]^+$; found 220.0791.

N° CAS: [637778-43-9]

Spectral data correspond to literature values:

V. N. Sonar, S. Parkin, P. A. Crooks, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2003**, *59*, o1464–o1466.



(*Z*)-2-(Thiophen-2-ylmethylene)quinuclidin-3-one (19)
$C_{12}H_{13}NOS$
M_w = 219,30 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.004 g, 24.77 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.060 g, 51.50 mmol, 2.1 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and 2-thiophenecarboxaldehyde (2.8 mL, 29.95 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 17 h at r.t. to afford **19** (4.404 g, 81 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 95/5): 0.47

Mp: 141 – 143 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2965, 2936, 2859, 1694, 1607, 1331, 1250, 717.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.01 (td, *J* = 3.0, 6.3 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.61 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 2.85 – 2.97 (m, 2H, N-CH_2), 3.10 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 7.02 (dd, *J* = 3.7, 5.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.29 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 7.34 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH_{Ar}).

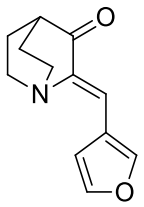
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.29 (2xCH_2), 40.64 (CH), 47.42 (2xN-CH_2), 119.91 (C=<u>C</u>H), 126.70 (CH_{Ar}), 133.65 (CH_{Ar}), 133.70 (CH_{Ar}), 137.10 (C_q), 141.75 (C_q), 205.23 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{12}H_{14}NOS$: 220.0791 $[M+H]^+$; found 220.0791.

N° CAS: [82955-33-7]

Spectral data correspond to literature values:

W. S. Hamama, O. M. A. El-Magid, H. H. Zoorob, *Z. Für Naturforschung B* **2006**, *61*, DOI 10.1515/znb-2006-0119.



(*Z*)-2-(Furan-3-ylmethylene)quinuclidin-3-one (20)
$C_{12}H_{13}NO_2$
M_w = 203.24 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.015 g, 24.84 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.042 g, 51.05 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and 3-furancarboxaldehyde (2.6 mL, 30.05 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 17 h at r.t. to afford **20** (2.447 g, 48 %) as a golden solid.

Rf (PE/EA: 95/5): 0.41

Mp: 156 – 158 °C.

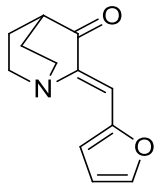
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2962, 2941, 1697, 1618, 1150, 1076, 809.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.98 (td, *J* = 3.0, 7.9 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.59 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.86 – 2.98 (m, 2H, N-CH_2), 3.06 – 3.18 (m, 2H, N-CH_2), 6.92 (s, 1H, C=C<u>H</u>), 6.97 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.39 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.96 (s, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.12 (2xCH_2), 40.54 (CH), 47.70 (2xN-CH_2), 111.67 (CH_{Ar}), 116.92 (C=<u>C</u>H), 120.54 (C_q), 143.35 (CH_{Ar}), 144.21 (C_q), 146.81 (CH_{Ar}), 205.66 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{12}H_{14}NO_2$: 204.1019 $[M+H]^+$; found 204.1019.

N° CAS: [273748-58-6]



(*Z*)-2-(Furan-2-ylmethylene)quinuclidin-3-one (21)
$C_{12}H_{13}NO_2$
M_w = 203.24 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **A** using a solution of 3-quinuclidinone hydrochloride (4.013 g, 24.82 mmol, 1.0 eq.) and sodium hydroxide (2.022 g, 50.55 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of methanol/water (3/1, 75 mL) and 2-furancarboxaldehyde (2.5 mL, 30.18 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 41 h at r.t. to afford **21** (4.675 g, 92 %) as a braun-golden solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.48

Mp: 97 – 99 °C.

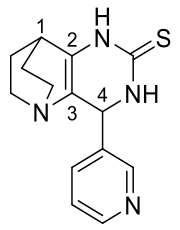
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2933, 2862, 1700, 1613, 1471, 1251, 1091, 759.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.98 (td, *J* = 3.0, 7.9 Hz, 4H, 2xCH_2), 2.59 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.87 – 2.99 (m, 2H, N-CH_2), 3.06 – 3.18 (m, 2H, N-CH_2), 6.48 (s, 1H, C=CH), 6.95 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.49 (s, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.17 (2xCH_2), 40.44 (CH), 47.53 (2xN-CH_2), 112.73 (C=<u>C</u>H), 113.89 (CH_{Ar}), 117.23 (CH_{Ar}), 142.19 (C_q), 144.49 (CH_{Ar}), 150.55 (C_q), 205.37 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{12}H_{14}NO_2$: 204.1016 $[M+H]^+$; found 204.1019.

N° CAS: [82955-32-6]



4-(Pyridin-3-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-*1H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2(*6H*)-thione (22)
$C_{14}H_{16}N_4S$
M_w = 272,37 g/mol

The reaction was carried out under argon. To a solution of Na (241 mg, 10.50 mmol, 3 eq.) dissolved in MeOH (25 mL) was added **3** (746 mg, 3.48 mmol, 1 eq.). After 30 minutes was added thiourea (266 mg, 3.49 mmol, 1 eq.) and the reaction mixture was heated under reflux for 24 h. The precipitate obtained was filtered, washed with DCM (2x10 mL) and dry in vacuo to afford **22** (542 mg, 57 %) as a white solid.

Rf (DCM/MeOH/TEA: 95/5/0,5): 0.17

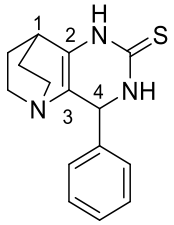
Mp: > 260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3158, 2938, 1556, 1455, 1194, 699.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.33 – 1.44 (m, 1H, C<u>H</u>-H), 1.44 – 1.57 (m, 2H, CH_2), 1.57 – 1.75 (m, 2H, CH-<u>H</u> et N-C<u>H</u>), 2.52 – 2.66 (m, 2H, N-C<u>H</u>$_2$), 2.72 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, C_1<u>H</u>), 2.74 – 2.82 (m, 1H, N-C<u>H</u>), 4.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C_4<u>H</u>), 7.40 (dd, *J* = 4.8, 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (dt, *J* = 2.0, 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.49 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.84 (m, 1H, CH-N<u>H</u>), 9.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, N-<u>H</u>).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 27.03 (C_1), 28.68 (2xCH_2), 49.64 (N-<u>C</u>H$_2$), 49.99 (N-<u>C</u>H$_2$), 55.54 (C_4), 120.72 (C_3), 123.68 (CH_{Ar}), 134.60 (CH_{Ar}), 136.87 (C_2), 138.42 (C_{Ar}), 148.22 (CH_{Ar}), 148.78 (CH_{Ar}), 173.17 (C=S).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{16}N_4S$: 273.1170 $[M+H]^+$; found: 273.1168.



4-Phenyl-3,4,7,8-tetrahydro-*1H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2(*6H*)-thione (23)
$C_{15}H_{17}N_3S$
M_w = 271,38 g/mol

The reaction was carried out under argon. To a solution of Na (241 mg, 10.50 mmol, 3 eq.) dissolved in MeOH (25 mL) was added **4** (748 mg, 3.50 mmol, 1 eq.). After 30 minutes was added thiourea (269 mg, 3.54 mmol, 1 eq.) and the reaction mixture was heated under reflux for 24 h. The precipitate obtained was filtered, washed with DCM (2x10 mL) and dry *in vacuo* to afford **23** (765 mg, 80 %) as a white solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.48

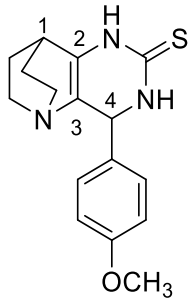
Mp: 253 – 255 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3427, 3152, 3024, 2949, 2867, 1703, 1545, 1448, 1182, 1136, 698.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.30 – 1.41 (m, 1H, CH-H), 1.43 – 1.67 (m, 3H, 2xCH-H, CH-H), 1.67 – 1.78 (m, 1H, N-CH), 2.50 – 2.65 (m, 2H, 2xN-CH), 2.73 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H, C_1H), 2.74 – 2.83 (m, 1H, N-CH), 4.85 (s, 1H, C_4H), 7.21 – 7.31 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.75 (s, 1H, NH), 9.86 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 27.01 (C_1), 28.70 (CH_2), 28.73 (CH_2), 49.63 (N-CH_2), 49.94 (N-CH_2), 57.77 (C_4), 121.60 (C_q), 126.85 (2xCH_{Ar}), 127.45 (CH_{Ar}), 128.24 (2xCH_{Ar}), 136.21 (C_q), 143.38 (C_q), 172.94 (C=S).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{18}N_3S$: 272.1216 $[M+H]^+$; found: 272.1216.



4-(4-Methoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-*1H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2(*6H*)-thione (25)
$C_{16}H_{19}N_3OS$
M_w = 301,41 g/mol

The reaction was carried out under argon. To a solution of Na (239 mg, 10.40 mmol, 3 eq.) dissolved in MeOH (25 mL) was added **6** (859 mg, 3.53 mmol, 1 eq.). After 30 minutes was added thiourea (276 mg, 3.62 mmol, 1 eq.) and the reaction mixture was heated under reflux for 24 h. The precipitate obtained was filtered, washed with DCM (2x10 mL) and recrystallized in EtOH (20 mL) to afford **25** (655 mg, 61 %) as a white solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.38

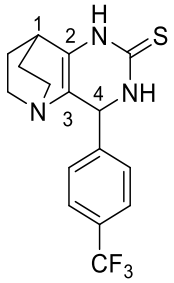
Mp: > 260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3204, 2936, 1551, 1470, 1181, 1138, 1028, 835, 758.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.23 –1.70 (m, 4H, 2xCH_2), 1.74 – 1.85 (m, 1H, N-C$\underline{H}_2$), 2.45 – 2.66 (m, 2H, N-CH_2), 2.72 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, $C_1\underline{H}$), 2.71 – 2.82 (m, 1H, N-C$\underline{H}$), 3.74 (s, 3H, O-C$\underline{H}_3$), 4.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, $C_4\underline{H}$), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.69 (s, 1H, N$\underline{H}$), 9.82 (s, 1H, N$\underline{H}$).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 26.98 (C_1), 28.72 (CH_2), 28.78 (CH_2), 49.64 (N-$\underline{C}H_2$), 49.97 (N-$\underline{C}H_2$), 55.07 (O-$\underline{C}H_3$), 57.21 (C_4), 113.59 (2xCH_{Ar}), 121.77 (C_2), 128.13 (2xCH_{Ar}), 135.57 (C_{Ar}), 136.08 (C_3), 158.67 ($\underline{C}_{Ar}$-OCH_3), 172.65 (C=S).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{16}H_{20}N_3OS$: 302.1320 $[M+H]^+$; found: 302.1322.



4-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-*1H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2(*6H*)-thione (27)

$C_{16}H_{16}F_3N_3S$

M_w = 339,38 g/mol

The reaction was carried out under argon. To a solution of Na (240 mg, 10.44 mmol, 3 eq.) dissolved in MeOH (25 mL) was added **12** (982 mg, 3.49 mmol, 1 eq.). After 30 minutes was added thiourea (270 mg, 3.55 mmol, 1 eq.) and the reaction mixture was heated under reflux for 24 h. The precipitate obtained was filtered, washed with DCM (2x10 mL) and recrystallized in EtOH (20 mL) to afford **27** (154 mg, 13 %) as a white solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.37

Mp: > 260 °C.

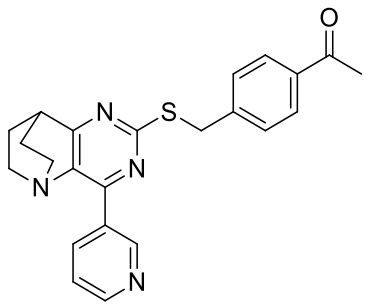
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3200, 2934, 2860, 1552, 1474, 1323, 1104, 1064, 832.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.30 – 1.42 (m, 1H, CH-H), 1.45 – 1.58 (m, 2H, 2xCH-H), 1.58 – 1.72 (m, 2H, CH-H, N-CH-H), 2.52 – 2.66 (m, 2H, 2xN-CH-H), 2.73 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, C_1H), 2.74 – 2.84 (m, 1H, N-CH-H), 5.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C_4H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.85 (s, 1H, NH), 9.97 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 27.06 (C_1), 28.63 (CH_2), 28.65 (CH_2), 49.60 (N-CH_2), 49.96 (N-CH_2), 57.29 (C_4), 120.87 (C_q), 124.28 (d, *J* = 272.0 Hz, C_q), 125.23 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH_{Ar}), 127.58 (2xCH_{Ar}), 128.00 (d, *J* = 31.6 Hz, C_q), 136.68 (C_q), 147.74 (C_q), 173.28 (C=S).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ: -60.79 (CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{16}H_{17}F_3N_3S$: 340.1090 $[M+H]^+$; found: 340.1090.



1-(4-(((4-(Pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)thio)methyl)phenyl)ethanone (28)

$C_{23}H_{22}N_4OS$

M_w = 402,52 g/mol

In a microwave vial, **22** (274 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (277 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) were solubilized in DMF (2 mL). 1-(4-(Bromomethyl)phenyl)ethanone (263 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was then added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated. The residue was dissolved in DCM (15 mL) and MnO_2 (873 mg, 10.0 mmol, 10.0 eq.) was added to the solution. The reaction was heated for 30 minutes at 100 °C under microwave irradiation. The mixture was then filtered through celite, washed with DCM (2x20 mL) and the solvents were evaporated under reduced atmosphere. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH, 95/5) to give **28** (225 mg, 55 %) as a light red solid.

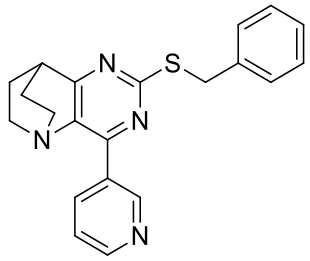
Rf (EA: 100): 0.38 **Mp:** 155 – 157 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2967, 2944, 1678, 1606, 1544, 1333, 1263, 1182, 808, 708.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.66 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.10 (m, 2H, CH_2), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.68 (td, *J* = 5.0, 11.1 Hz, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.29 (m, 3H, N-CH_2, CH), 4.52 (s, 2H, S-C$\underline{H}_2$), 7.38 (dd, *J* = 4.9, 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.60 (dt, *J* = 1.8, 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.66 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 9.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 26.73 (CH_3), 27.56 (2xCH_2), 33.39 (CH), 35.46 (S-$\underline{C}H_2$), 48.86 (2xN-$\underline{C}H_2$), 123.17 (CH_{Ar}), 128.66 (2xCH_{Ar}), 129.28 (2xCH_{Ar}), 131.28 (C_q), 136.15 (C_q), 137.26 (CH_{Ar}), 137.76 (C_q), 143.82 (C_q), 150.88 (CH_{Ar}), 151.33 (CH_{Ar}), 152.66 (C_q), 167.12 (C_q), 176.37 (C_q), 197.77 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{23}N_4OS$: 403.1590 $[M+H]^+$; found: 403.1587.



2-(Benzylthio)-4-(pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (29)
$C_{21}H_{20}N_4S$
M_w = 360,48 g/mol

In a microwave vial, **22** (272 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (282 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) were solubilized in DMF (2 mL). Benzyl bromide (0.14 mL, 202 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was then added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated. The residue was dissolved in DCM (15 mL) and MnO_2 (869 mg, 10.0 mmol, 10.0 eq.) was added to the solution. The reaction was heated for 30 minutes at 100 °C under microwave irradiation. The mixture was then filtered through celite, washed with DCM (2x20 mL) and the solvents were evaporated under reduced atmosphere. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA, 90/10 to 80/20) to give **29** (82 mg, 22 %) as a light yellow solid.

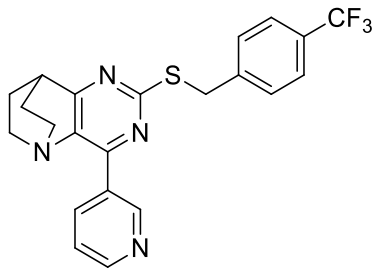
Rf (PE/EA: 80/20): 0.24 **Mp:** 159 – 161 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2940, 1543, 1338, 1290, 1259, 805, 695.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.98 – 2.10 (m, 2H, CH_2), 2.63 – 2.76 (m, 2H, N-CH_2), 3.16 – 3.27 (m, 3H, N-CH_2, CH), 4.50 (s, 2H, S-CH_2), 7.20 – 7.26 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.27 – 7.34 (m, 2H, CH_{phenyl}), 7.38 (ddd, *J* = 8.0, 4.9, 1.0 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_{phenl}), 8.63 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 8.67 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 9.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.60 (2xCH_2), 33.40 (CH), 35.91 (S-CH_2), 48.91 (2xN-CH_2), 123.17 ($CH_{pyridine}$), 127.28 (CH_{phenyl}), 128.61 (2xCH_{phenyl}), 129.15 (2xCH_{phenyl}), 131.46 (C_q), 137.27 ($CH_{pyridine}$), 137.61 (C_q), 137.95 (C_q), 150.85 ($CH_{pyridine}$), 151.48 ($CH_{pyridine}$), 152.57 (C_q), 167.79 (C_q), 176.20 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{21}N_4S$: 361.1481 $[M+H]^+$; found: 361.1481.



4-(Pyridin-3-yl)-2-((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (30)

$C_{22}H_{19}F_3N_4S$

M_w = 428,47 g/mol

In a microwave vial, **22** (275 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (290 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) were solubilized in DMF (2 mL). 4-(Trifluoromethyl)benzyl bromide (0.19 mL, 293 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was then added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated. The residue was dissolved in DCM (15 mL) and MnO_2 (869 mg, 10.0 mmol, 10.0 eq.) was added to the solution. The reaction was heated for 30 minutes at 100 °C under microwave irradiation. The mixture was then filte<red through celite, washed with DCM (2x20 mL) and the solvents were evaporated under reduced atmosphere. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH, 95/5) to give **30** (205 mg, 47 %) as a brown solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.18 **Mp:** 169 – 171 °C.

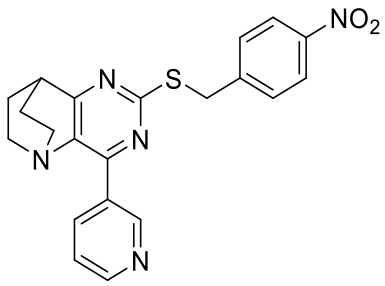
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2945, 1674, 1544, 1323, 1293, 1159, 1112, 1064, 808, 707.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.98 – 2.11 (m, 2H, CH_2), 2.63 – 2.75 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.29 (m, 3H, N-CH_2, CH), 4.52 (s, 2H, S-CH_2), 7.38 (ddd, *J* = 8.0, 4.9, 0.9 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.59 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 8.67 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 9.58 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.59 (2xCH_2), 33.43 (CH), 35.28 (S-CH_2), 48.89 (2xN-CH_2), 123.18 ($CH_{pyridine}$), 125.52 (q, *J* = 3.7 Hz, 2xCH_{phenyl}), 129.42 (C_q), 131.28 (C_q), 136.62 (C_q), 137.25 ($CH_{pyridine}$), 137.83 (C_q), 142.47 (C_q), 150.97 ($CH_{pyridine}$), 151.40 ($CH_{pyridine}$), 152.76 (C_q), 167.09 (C_q), 176.43 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -62.47 (Ar-CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{20}F_3N_4S$: 429.1355 $[M+H]^+$; found: 429.1357.



2-((4-Nitrobenzyl)thio)-4-(pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (31)
$C_{21}H_{19}N_5O_2S$
M_w = 405,48 g/mol

In a microwave vial, **22** (276 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (278 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) were solubilized in DMF (2 mL). 4-Nitrobenzyl bromide (272 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was then added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated. The residue was dissolved in DCM (15 mL) and MnO_2 (868 mg, 10.0 mmol, 10.0 eq.) was added to the solution. The reaction was heated for 30 minutes at 100 °C under microwave irradiation. The mixture was then filtered through celite, washed with DCM (2x20 mL) and the solvents were evaporated under reduced atmosphere. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH, 95/5) to give **31** (146 mg, 35 %) as a brown solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.28

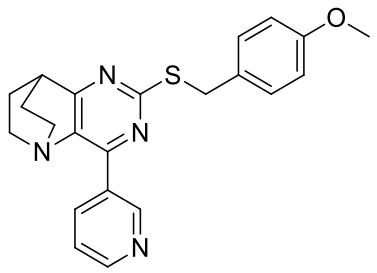
Mp: 228 – 230 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2950, 1512, 1343, 1324, 1184, 807, 706, 624.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.70 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.99 – 2.10 (m, 2H, CH_2), 2.69 (td, *J* = 4.7, 11.2 Hz, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.27 (m, 3H, N-CH_2, CH), 4.54 (s, 2H, S-CH_2), 7.39 (dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H, CH_{HetAr}), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.59 (dt, *J* = 2.1, 8.1 Hz, 1H, CH_{HetAr}), 8.67 (dd, *J* = 1.8, 4.8 Hz, 1H, CH_{HetAr}), 9.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH_{HetAr}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.56 (2xCH_2), 33.43 (CH), 35.07 (S-CH_2), 48.85 (2xN-CH_2), 123.20 (CH_{HetAr}), 123.79 (2xCH_{Ar}), 129.90 (2xCH_{Ar}), 131.15 (C_q), 137.28 (CH_{HetAr}), 137.97 (C_q), 146.20 (C_q), 147.21 (C_q), 151.00 (CH_{HetAr}), 151.27 (CH_{HetAr}), 152.83 (C_q), 166.62 (C_q), 176.58 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{20}N_5O_2S$: 406.1329 $[M+H]^+$; found: 406.1332.



2-((4-Methoxybenzyl)thio)-4-(pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (32)
$C_{22}H_{22}N_4OS$
M_w = 390,51 g/mol

In a microwave vial, **22** (274 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (276 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) were solubilized in DMF (2 mL). 4-Methoxybenzyl bromide (0.17 mL, 243 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was then added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated. The residue was dissolved in DCM (15 mL) and MnO_2 (869 mg, 10.0 mmol, 10.0 eq.) was added to the solution. The reaction was heated for 30 minutes at 100 °C under microwave irradiation. The mixture was then filtered through celite, washed with DCM (2x20 mL) and the solvents were evaporated under reduced atmosphere. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA, 50/50 to 30/70) to give **32** (204 mg, 52 %) as a light orange solid.

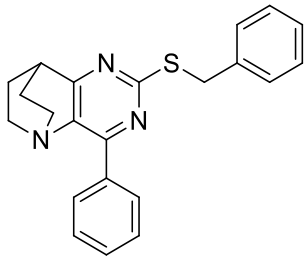
Rf (PE/EA: 50/50): 0.16 **Mp:** 122 – 124 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2938, 2872, 1542, 1510, 1323, 1289, 1237, 1035, 803.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.98 – 2.09 (m, 2H, CH_2), 2.63 – 2.75 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.27 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.78 (s, 3H, O-CH_3), 4.46 (s, 2H, S-CH_2), 6.84 (dt, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.36 – 7.43 (m, 3H, 2xCH_{Ar}, $CH_{pyridine}$), 8.61 – 8.70 (m, 2H, 2x$CH_{pyridine}$), 9.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.60 (2xCH_2), 33.40 (CH), 35.40 (S-CH_2), 48.92 (2xN-CH_2), 55.41 (O-CH_3), 114.04 (2xCH_{Ar}), 123.19 ($CH_{pyridine}$), 129.81 (C_q), 130.28 (2xCH_{Ar}), 131.50 (C_q), 137.28 ($CH_{pyridine}$), 137.56 (C_q), 150.83 ($CH_{pyridine}$), 151.47 ($CH_{pyridine}$), 152.53 (C_q), 158.92 (C_q), 167.97 (C_q), 176.16 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{23}N_4OS$: 391.1587 $[M+H]^+$; found 391.1585.



2-(Benzylthio)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (33)

$C_{22}H_{21}N_3S$

M_w = 359,49 g/mol

Method 1 via S-alkylation:

In a microwave vial, **23** (272 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (275 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) were solubilized in DMF (2 mL). Benzyl bromide (0.14 mL, 202 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was then added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated. The residue was dissolved in DCM (15 mL) and MnO_2 (875 mg, 10.0 mmol, 10.0 eq.) was added to the solution. The reaction was heated for 30 minutes at 100 °C under microwave irradiation. The mixture was then filtered through celite, washed with DCM (2x20 mL) and the solvents were evaporated under reduced atmosphere. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA, 100/0 to 90/10) to give **33** (55 mg, 15 %) as a beige solid.

Method 2 via PyBroP-activation:

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using benzyl mercaptan (0.21 mL, 222 mg, 1.79 mmol, 2.2 eq.) and sodium hydride (60 % in mineral oil) (98 mg, 2.45 mmol, 3.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 100/0 to 90/10), **33** (96 mg, 33 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 95/5): 0.32

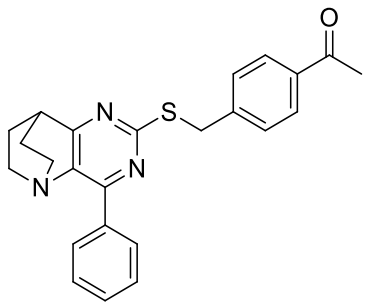
Mp: 190 – 192 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2946, 2924, 1541, 1491, 1336, 1292, 766, 685.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.65 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.26 (m, 3H, N-CH_2, CH), 4.52 (s, 2H, S-CH_2), 7.20 – 7.25 (m, 1H, CH_{benzyl}), 7.27 – 7.33 (m, 2H, 2xCH_{benzyl}), 7.41 – 7.52 (m, 5H, 3xCH_{phenyl}, 2xCH_{benzyl}), 8.30 – 8.39 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.73 (2xCH_2), 33.47 (CH), 35.89 (S-CH_2), 48.93 (2xN-CH_2), 127.19 (CH_{benzyl}), 128.26 (2xCH_{benzyl}), 128.57 (2xCH_{benzyl}), 129.23 (2xCH_{phenyl}), 130.24 (2xCH_{phenyl}), 130.26 (CH_{phenyl}), 135.73 (C_q), 137.31 (C_q), 138.25 (C_q), 155.05 (C_q), 167.25 (C_q), 175.87 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{22}N_3S$: 360.1529 $[M+H]^+$; found: 360.1529.



1-(4-(((4-Phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)thio)methyl)phenyl)ethanone (34)

$C_{24}H_{23}N_3OS$

M_w = 401,52 g/mol

In a microwave vial, **23** (273 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (276 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) were solubilized in DMF (2 mL). 1-(4-(Bromomethyl)phenyl)ethanone (255 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was then added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated. The residue was dissolved in DCM (15 mL) and MnO_2 (870 mg, 10.0 mmol, 10.0 eq.) was added to the solution. The reaction was heated for 30 minutes at 100 °C under microwave irradiation. The mixture was then filtered through celite, washed with DCM (2x20 mL) and the solvents were evaporated under reduced atmosphere. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA, 90/10 to 70/30) to give **34** (116 mg, 29 %) as a light brown solid.

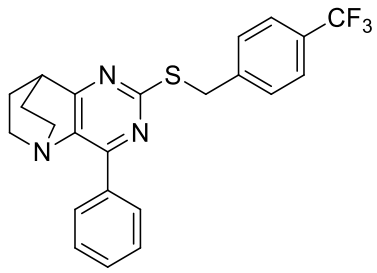
Rf (PE/EA: 70/30): 0.49 **Mp:** 175 – 177 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2941, 2873, 1682, 1543, 1261, 773, 690.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.71 (td, *J* = 5.0, 11.6 Hz, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.26 (m, 3H, N-CH_2, CH), 4.54 (s, 2H, S-CH_2), 7.46 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.26 – 8.35 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.75 (CH_3), 27.70 (2xCH_2), 33.47 (CH), 35.45 (S-CH_2), 48.89 (2xN-CH_2), 128.29 (2xCH_{phenyl}), 128.66 (2xCH_{Ar}), 129.38 (2xCH_{Ar}), 130.18 (2xCH_{phenyl}), 130.36 (CH_{phenyl}), 135.55 (C_q), 136.10 (C_q), 137.48 (C_q), 144.21 (C_q), 155.20 (C_q), 166.58 (C_q), 176.06 (C_q), 197.85 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{23}N_4OS$: 403.1590 $[M+H]^+$; found: 403.1587.



4-Phenyl-2-((4-(trifluoromethyl)benzyl)thio)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (35)

$C_{23}H_{20}F_3N_3S$

M_w = 427,49 g/mol

In a microwave vial, **23** (269 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (281 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) were solubilized in DMF (2 mL). 4-(Trifluoromethyl)benzyl bromide (0.19 mL, 293 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was then added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated. The residue was dissolved in DCM (15 mL) and MnO_2 (869 mg, 10.0 mmol, 10.0 eq.) was added to the solution. The reaction was heated for 30 minutes at 100 °C under microwave irradiation. The mixture was then filtered through celite, washed with DCM (2x20 mL) and the solvents were evaporated under reduced atmosphere. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA, 90/10) to give **35** (50 mg, 12 %) as a light yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.16 **Mp:** 158 – 160 °C.

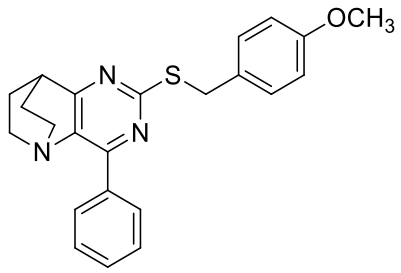
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2964, 1549, 1371, 1323, 1162, 1112, 1064, 876, 770, 693, 623.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.09 (m, 2H, CH_2), 2.66 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.21 – 3.26 (m, 3H, N-CH_2, CH), 4.53 (s, 2H, S-CH_2), 7.43 – 7.49 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.25 – 8.32 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.57 (2xCH_2), 33.41 (CH), 35.22 (S-CH_2), 48.94 (2xN-CH_2), 124.30 (d, *J* = 271.9 Hz, CF_3), 125.42 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH_{phenyl}), 128.28 (2xCH_{Ar}), 129.35 (d, *J* = 32.4 Hz, $\underline{C}_q$-CF_3), 129.44 (2xCH_{phenyl}), 130.13 (2xCH_{Ar}), 130.37 (CH_{phenyl}), 135.41 (C_q), 137.26 (C_q), 142.72 (C_q), 155.24 (C_q), 166.59 (C_q), 175.90 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -62.42 (Ar-CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{21}F_3N_3S$: 428.1403 $[M+H]^+$; found: 428.1408.



2-((4-Methoxybenzyl)thio)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (36)
$C_{23}H_{23}N_3OS$
M_w = 389,51 g/mol

In a microwave vial, **23** (271 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (283 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) were solubilized in DMF (2 mL). 4-Methoxybenzyl bromide (0.14 mL, 202 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was then added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated. The residue was dissolved in DCM (15 mL) and MnO_2 (869 mg, 10.0 mmol, 10.0 eq.) was added to the solution. The reaction was heated for 30 minutes at 100 °C under microwave irradiation. The mixture was then filtered through celite, washed with DCM (2x20 mL) and the solvents were evaporated under reduced atmosphere. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA, 100/0 to 90/10) to give **36** (175 mg, 45 %) as a beige solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.15

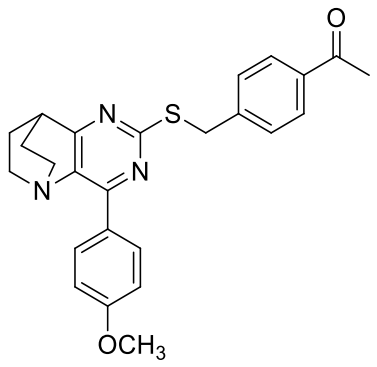
Mp: 162 – 164 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2936, 1541, 1509, 1332, 1292, 1236, 1037, 836, 687, 623.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.65 – 2.78 (m, 2H , N-CH_2), 3.15 – 3.26 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.78 (s, 3H, O-CH_3), 4.48 (s, 2H, S-CH_2), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.44 – 7.50 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.33 – 8.40 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.72 (2xCH_2), 33.45 (CH), 35.37 (S-CH_2), 48.92 (2xN-CH_2), 55.41 (O-CH_3), 114.00 (2xCH_{Ar}), 128.26 (2xCH_{phenyl}), 130.12 (C_q), 130.22 (2xCH_{phenyl}), 130.25 (CH_{phenyl}), 130.34 (2xCH_{phenyl}), 135.74 (C_q), 137.25 (C_q), 155.01 (C_q), 158.86 (C_q), 167.40 (C_q), 175.81 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{24}N_3OS$: 390.1635 $[M+H]^+$; found: 390.1632.



1-(4-(((4-(4-Methoxyphenyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)thio)methyl)phenyl)ethanone (37)

$C_{25}H_{25}N_3O_2S$

M_w = 431,55 g/mol

In a microwave vial, **25** (298 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (281 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) were solubilized in DMF (2 mL). 1-(4-(Bromomethyl)phenyl)ethanone (260 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was then added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h under microwave irradiation. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated. The residue was dissolved in DCM (15 mL) and MnO_2 (888 mg, 10.2 mmol, 10.2 eq.) was added to the solution. The reaction was heated for 30 minutes at 100 °C under microwave irradiation. The mixture was then filtered through celite, washed with DCM (2x20 mL) and the solvents were evaporated under reduced atmosphere. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA, 90/10 to 70/30) to give **37** (147 mg, 34 %) as an orange solid.

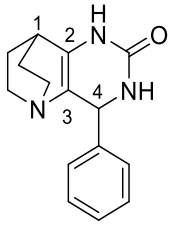
Rf (PE/EA: 70/30): 0.35 **Mp:** 136 – 138 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2943, 1670, 1603, 1543, 1509, 1336, 1263, 1247, 817.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.06 (m, 2H, CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.64 – 2.76 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 – 3.25 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.87 (s, 3H, O-CH_3), 4.54 (s, 2H, S-CH_2), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.75 (CH_3), 27.74 (2xCH_2), 33.46 (CH), 35.43 (S-CH_2), 48.81 (2xN-CH_2), 55.48 (O-CH_3), 113.69 (2xCH_{Ar}), 128.21 (C_q), 128.67 (2xCH_{Ar}), 129.34 (2xCH_{Ar}), 131.95 (2xCH_{Ar}), 136.09 (C_q), 136.84 (C_q), 144.31 (C_q), 154.53 (C_q), 161.50 (C_q), 166.29 (C_q), 175.70 (C_q), 197.85 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{25}H_{26}N_3O_2S$: 432.1740 $[M+H]^+$; found: 432.1738.



4-Phenyl-3,4,7,8-tetrahydro-*1H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2(*6H*)-one (39)
$C_{15}H_{17}N_3O$
M_w = 255,32 g/mol

4 (4.998 g, 23.43 mmol, 1 eq.) and urea (7.050 g, 117.38 mmol, 5 eq.) were ground in a mortar and put in a 100 mL-flask. The mixture was then heated at 220 °C in a pre-heated bath. After 35 min, 80 mL of a solution of NaOH 2N were added, and the resulting mixture was allowed to cool to room temperature. The precipitate formed was filtered, washed with water (80 mL), DCM (80 mL) and acetone (2x80 mL) to afford **39** (3.505 g, 58%) as a white solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.44

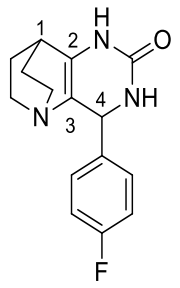
Mp: > 260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3295, 2951, 1681, 1642, 1454, 1241, 752, 732, 691.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.30 – 1.43 (m, 1H, CH-H), 1.45 – 1.56 (m, 2H, 2XCH-H), 1.56 – 1.65 (m, 1H, CH-H), 1.65 – 1.79 (m, 1H, N-CH), 2.50 – 2.61 (m, 3H, 2xN-CH, C_1H), 2.76 (ddd, *J* = 4.6, 8.6, 12.9 Hz, 1H, N-CH), 4.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C_4H), 6.98 (s, 1H, NH), 7.20 – 7.35 (m, 5H, 5xCH_{Ar}), 8.35 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 27.90 (CH), 28.69 (CH_2), 28.72 (CH_2), 49.90 (N-CH_2), 50.08 (N-CH_2), 57.93 (C_4), 118.36 (C_q), 126.74 (2xCH_{Ar}), 127.11 (CH_{Ar}), 128.11 (CH_{Ar}), 137.26 (C_q), 144.44 (C_q), 152.56 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{18}N_3O$: 256.1442 $[M+H]^+$; found: 256.1444.



4-(4-Fluorophenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-*1H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2(*6H*)-one (40)
$C_{15}H_{16}FN_3O$
M_w = 273,31 g/mol

10 (2.006 g, 8.67 mmol, 1 eq.) and urea (2.608 g, 43.42 mmol, 5 eq.) were ground in a mortar and put in a 50 mL-flask. The mixture was then heated at 220 °C in a pre-heated bath. After 35 min, 30 mL of a solution of NaOH 2N were added, and the resulting mixture was allowed to cool to room temperature. The precipitate formed was filtered, washed with water (30 mL), DCM (30 mL) and acetone (2x30 mL) to afford **40** (1.405 g, 59 %) as a white solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.19

Mp: 258-260 °C.

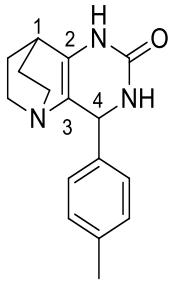
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3302, 3093, 2945, 1638, 1505, 1221, 1155, 1098, 748.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.31 – 1.43 (m, 1H, CH-H), 1.44 – 1.53 (m, 2H, 2xCH-H), 1.53 – 1.66 (m, 1H, CH-H), 1.72 (tt, J = 3.3, 12.8 Hz, 1H, N-CH), 2.52 – 2.63 (m, 3H, 2xN-CH, C_1H), 2.70 – 2.81 (m, 1H, N-CH), 4.85 (s, 1H, C_4H), 7.00 (s, 1H, NH), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.29 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.37 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 27.85 (C_1), 28.66 (2xCH_2), 49.86 (N-CH_2), 50.07 (N-CH_2), 57.17 (C_4), 114.66 (CH_{Ar}), 114.87 (CH_{Ar}), 118.11 (C_q), 128.54 (CH_{Ar}), 128.62 (CH_{Ar}), 137.34 (C_q), 140.63 (d, *J* = 2.9 Hz, C_q), 152.36 (C_q), 161.32 (d, *J* = 242.4 Hz, C_{Ar}-F).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ: -115.92 (s, Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{17}FN_3O$: 274.1350 $[M+H]^+$; found: 274.1350.



4-(*p*-Tolyl)-3,4,7,8-tetrahydro-*1H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2(*6H*)-one (42)
$C_{16}H_{19}N_3O$
M_w = 269,35 g/mol

5 (3.973 g, 17.48 mmol, 1 eq.) and urea (5.256 g, 87.51 mmol, 5 eq.) were ground in a mortar and put in a 100 mL-flask. The mixture was then heated at 220 °C in a pre-heated bath. After 35 min, 60 mL of a solution of NaOH 2N were added, and the resulting mixture was allowed to cool to room temperature. The precipitate formed was filtered, washed with water (60 mL), DCM (60 mL) and acetone (2x60 mL) to afford **42** (2.766 g, 58%) as a white solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.22

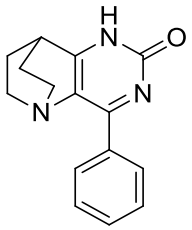
Mp: > 260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3294, 3091, 2941, 1644, 1455, 1340, 1102, 750.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.31 – 1.41 (m, 1H, CH-H), 1.43 – 1.56 (m, 2H, 2xCH-H), 1.56 – 1.64 (m, 1H, CH-H), 1.70 – 1.81 (m, 1H, N-CH), 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.52 – 2.61 (m, 3H, 2xN-CH, C_1H), 2.69 – 2.80 (m, 1H, N-CH), 4.78 (s, 1H, C_4H), 6.91 (s, 1H, NH), 7.13 (dd, *J* = 9.0, 10.4 Hz, 4H, 4xCH_{Ar}), 8.31 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 20.68 (CH_3), 27.85 (C_1), 28.69 (CH_2), 28.70 (CH_2), 49.85 (N-CH_2), 50.08 (N-CH_2), 57.62 (C_4), 118.44 (C_q), 126.65 (2xCH_{Ar}), 128.60 (2xCH_{Ar}), 136.06 (C_q), 137.08 (C_q), 141.54 (C_q), 152.48 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{16}H_{20}N_3O$: 270.1601 $[M+H]^+$; found: 270.1596.



4-Phenyl-7,8-dihydro-*1H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2(*6H*)-one (44)
$C_{15}H_{15}N_3O$
M_w = 253,31 g/mol

In a microwave vial of 10 – 20 mL, MnO_2 (873 mg, 10.0 mmol, 10 eq.) was added to a solution of **39** (259 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) in acetone (12 mL). The reaction mixture was heated for 2 h at 100 °C under microwave irradiation. The reaction mixture was filtered through celite and washed with acetone (20 mL), DCM (20 mL) and MeOH (20 mL). The solvent were evaporated to give **44** (237 mg, 94 %) as a white solid without further purification.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.38

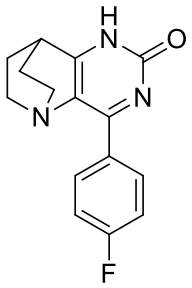
Mp: > 260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2967, 2928, 1626, 1551, 1442, 1390, 1324, 1128, 776, 747, 685.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.86 (m, 2H, CH_2), 1.94 – 2.06 (m, 2H, CH_2), 2.72 (td, *J* = 4.7, 11.3, 11.7 Hz, 2H, N-CH_2), 3.08 – 3.19 (m, 3H, N-CH_2, CH), 7.44 – 7.56 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 13.00 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.06 (2xCH_2), 33.92 (CH), 49.37 (2xN-CH_2), 126.10 (C_q), 128.68 (2xCH_{Ar}), 129.84 (2xCH_{Ar}), 131.21 (CH_{Ar}), 158.88 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{16}N_3O$: 254.1286 $[M+H]^+$; found: 254.1288.



4-(4-Fluorophenyl)-7,8-dihydro-*1H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2(*6H*)-one (45)
$C_{15}H_{14}FN_3$
M_w = 271,29 g/mol

In a microwave vial of 10 – 20 mL, MnO_2 (1.304 g, 15.0 mmol, 10 eq.) was added to a solution of **40** (413 mg, 1.5 mmol, 1 eq.) in acetone (18 mL). The reaction mixture was heated for 2 h at 100 °C under microwave irradiation. The reaction mixture was filtered through celite and washed with acetone (20 mL), DCM (20 mL) and MeOH (20 mL). The solvent were evaporated to give **45** (321 mg, 79 %) as a white solid without further purification.

Rf (DCM/MeOH, 95/5): 0.30

Mp: > 260 °C.

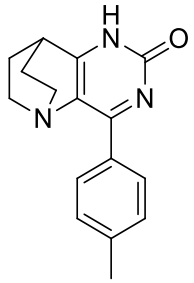
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2944, 1651, 1590, 1556, 1450, 1359, 1230, 1157, 800, 658.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.68 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 2.02 – 2.14 (m, 2H, CH_2), 2.70 – 2.81 (m, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.22 (m, 2H, N-CH_2), 3.25 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.43 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 14.00 (s, TFA).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 25.20 (2xCH_2), 30.84 (CH), 48.92 (2xN-CH_2), 115.34 (q, *J* = 290.4 Hz, TFA), 115.66 (CH_{Ar}), 115.88 (CH_{Ar}), 124.01 (C_q), 124.40 (d, *J* = 2.7 Hz, C_q), 133.24 (CH_{Ar}), 133.33 (CH_{Ar}), 150.35 (C_q), 155.47 (C_q), 158.54 (m, TFA), 164.64 (d, *J* = 251.8 Hz, C_{Ar}-F), 177.85 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -75.86 (TFA), -100.94 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{15}FN_3O$: 272.1194 $[M+H]^+$; found: 272.1194.



4-(*p*-Tolyl)-7,8-dihydro-*1H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2(*6H*)-one (46)
$C_{16}H_{17}N_3O$
M_w = 267,33 g/mol

In a microwave vial of 10 – 20 mL, MnO_2 (1.114 g, 12.8 mmol, 10 eq.) was added to a solution of **42** (331 mg, 1.2 mmol, 1 eq.) in acetone (18 mL). The reaction mixture was heated for 2 h at 100 °C under microwave irradiation. The reaction mixture was filtered through celite and washed with acetone (20 mL), DCM (20 mL) and MeOH (20 mL). The solvent were evaporated to give **46** (225 mg, 69 %) as a white solid without further purification.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.27

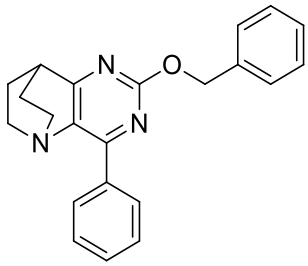
Mp: > 260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2963, 2942, 2869, 1710, 1633, 1449, 1357, 803, 746.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.68 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 2.02 – 2.13 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.68 – 2.79 (m, 2H, N-CH_2), 3.10 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.25 (p, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 21.24 (CH_3), 25.31 (2xCH_2), 30.74 (CH), 48.88 (2xN-CH_2), 115.28 (q, *J* = 288.7 Hz, TFA), 124.00 (C_q), 124.66 (C_q), 129.20 (2xCH_{Ar}), 130.58 (2xCH_{Ar}), 143.58 (C_q), 149.53 (C_q), 156.65 (C_q), 158.55 (q, *J* = 38.1 Hz, TFA), 177.94 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{16}H_{18}N_3O$: 268.1444 $[M+H]^+$; found: 268.1448.



2-(Benzyloxy)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (47)
$C_{22}H_{21}N_3O$
M_w = 343,42 g/mol

Method 1 via O-alkylation:

To a solution of **44** (253 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) in DMF (3 mL) was added benzyl bromide (0.12 mL, 173 mg, 1.01 mmol, 1.0 eq.) and Cs_2CO_3 (492 mg, 1.51 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. The solvents were removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA: 80/20 to 30/70) to obtain **47** (107 mg, 31 %) and **48** (156 mg, 45 %) as white solid.

Method 2 via PyBroP activation:

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using benzyl alcohol (0.19 mL, 197 mg, 1.82 mmol, 2.2 eq.) and sodium hydride (60 % in mineral oil) (102 mg, 2.55 mmol, 3.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **47** (97 mg, 35 %) was obtained as a white solid.

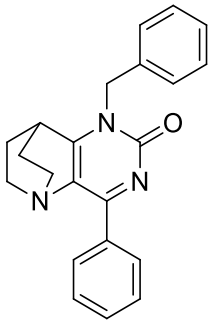
Rf (PE/EA: 80/20): 0.28 **Mp:** 177 – 179 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2945, 1560, 1411, 1389, 1337, 1039, 690.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.71 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.66 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.14 – 3.23 (m, 2H, N-CH_2), 3.23 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 5.53 (s, 2H, O-CH_2), 7.26 – 7.35 (m, 1H, CH_{benzyl}), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2xCH_{benzyl}), 7.41 – 7.52 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 2xCH_{benzyl}), 8.34 – 8.42 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.71 (2xCH_2), 33.74 (CH), 49.09 (2xN-CH_2), 69.16 (O-CH_2), 127.95 (CH_{benzyl}), 128.24 (2xCH_{phenyl}), 128.29 (2xCH_{benzyl}), 128.48 (2xCH_{benzyl}), 130.15 (2xCH_{phenyl}), 130.23 (CH_{phenyl}), 135.44 (C_q), 135.90 (C_q), 137.24 (C_q), 156.11 (C_q), 161.94 (C_q), 178.04 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{22}N_3O$: 344.1757 $[M+H]^+$; found: 344.1760.



1-Benzyl-4-phenyl-7,8-dihydro-1*H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2(*6H*)-one (48)
$C_{22}H_{21}N_3O$
M_w = 343,42 g/mol

Rf (AE/PE: 70/30): 0.47

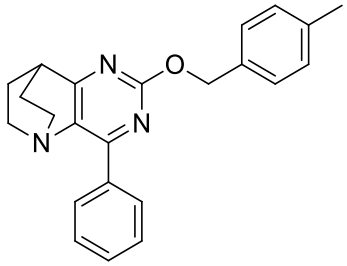
Mp: 214 – 216 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2948, 1644, 1569, 1390, 1029, 778, 743, 696.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31 – 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.76 – 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.57 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 2.99 – 3.11 (m, 2H, N-CH_2), 3.30 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 5.43 (s, 2H, $CH_{2,benzyl}$), 7.25 – 7.39 (m, 5H, 5xCH_{benzyl}), 7.39 – 7.50 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.30 – 8.37 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.26 (2xCH_2), 29.33 (CH), 48.48 ($CH_{2,benzyl}$), 48.71 (2xN-CH_2), 126.71 (C_q), 127.13 (2xCH_{benzyl}), 128.03 (2xCH_{phenyl}, CH_{benzyl}), 129.14 (2xCH_{benzyl}), 130.72 (2xCH_{phenyl}), 131.14 (CH_{phenyl}), 135.43 (C_q), 136.44 (C_q), 155.85 (C_q), 164.79 (C_q), 165.15 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{22}N_3O$: 344.1757 $[M+H]^+$; found: 344.1758.



2-((4-Methylbenzyl)oxy)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (49)
$C_{23}H_{23}N_3O$
M_w = 357,46 g/mol

To a solution of **44** (251 mg, 0.99 mmol, 1.0 eq.) in DMF (3 mL) was added 4-methylbenzyl bromide (0.14 mL, 185 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) and Cs_2CO_3 (498 mg, 1.53 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. The solvents were removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA: 80/20 to 30/70) to obtain **49** (111 mg, 31 %) and **51** (176 mg, 49 %) as white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.20

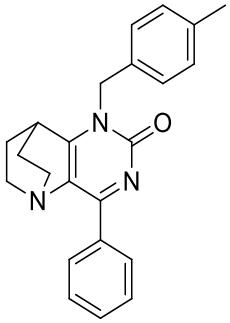
Mp: 165 – 167 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2942, 1560, 1413, 1389, 1337, 1311, 1039, 775, 696, 624.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.65 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.14 – 3.26 (m, 3H, N-CH_2, CH), 5.49 (s, 2H, O-CH_2), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.41 – 7.52 (m, 5H, 2xCH_{Ar}, 3xCH_{phenyl}), 8.36 – 8.44 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.36 (CH_3), 27.70 (2xCH_2), 33.73 (CH), 49.09 (2xN-CH_2), 69.05 (O-CH_2), 128.23 (2xCH_{phenyl}), 128.42 (2xCH_{Ar}), 129.15 (2xCH_{Ar}), 130.15 (2xCH_{phenyl}), 130.20 (CH_{phenyl}), 134.20 (C_q), 135.36 (C_q), 135.94 (C_q), 137.66 (C_q), 156.07 (C_q), 161.98 (C_q), 177.98 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{24}N_3O$: 358.1914 $[M+H]^+$; found: 358.1918.



1-(4-Methylbenzyl)-4-phenyl-7,8-dihydro-1*H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2(*6H*)-one (51)
$C_{23}H_{23}N_3O$
M_w = 357,46 g/mol

Rf (AE/PE: 70/30): 0.19

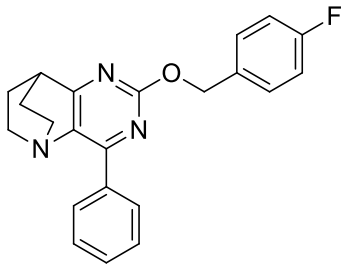
Mp: 232 – 234 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2955, 1650, 1589, 1525, 1393, 1337, 1028, 779, 692.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33 – 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.77 – 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.57 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 2.99 – 3.11 (m, 2H, N-CH_2), 3.33 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 5.39 (s, 2H, N-$CH_{2,benzyl}$), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{benzyl}), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{benzyl}), 7.39 – 7.52 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.30 – 8.37 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.25 (CH_3), 27.27 (2xCH_2), 29.30 (CH), 48.27 (N-$CH_{2,benzyl}$), 48.73 (2xN-CH_2), 126.63 (C_q), 127.17 (2xCH_{benzyl}), 128.02 (2xCH_{phenyl}), 129.77 (2xCH_{benzyl}), 130.71 (2xCH_{phenyl}), 131.09 (CH_{phenyl}), 133.44 (C_q), 135.49 (C_q), 137.74 (C_q), 155.86 (C_q), 164.79 (C_q), 165.02 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{24}N_3O$: 358.1914 $[M+H]^+$; found: 358.1912.



2-((4-Fluorobenzyl)oxy)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (50)
$C_{22}H_{20}FN_3$
M_w = 361,43 g/mol

To a solution of **44** (251 mg, 0.99 mmol, 1.0 eq.) in DMF (3 mL) was added 4-fluorobenzyl bromide (0.13 mL, 197 mg, 1.04 mmol, 1.0 eq.) and Cs_2CO_3 (500 mg, 1.53 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. The solvents were removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA: 80/20) to obtain **50** (128 mg, 35 %) and **52** (161 mg, 44 %) as white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.15

Mp: 164- 166 °C.

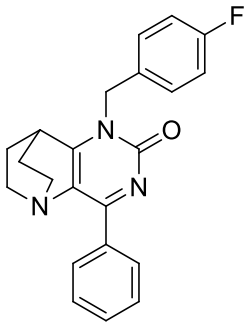
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2938, 1561, 1509, 1387, 1341, 1220, 1048, 829, 772, 689.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.65 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.26 (m, 3H, N-CH_2, CH), 5.48 (s, 2H, O-$CH_{2,benzyl}$), 7.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{benzyl}), 7.44 – 7.56 (m, 5H, 2xCH_{benzyl}, 3xCH_{phenyl}), 8.34 – 8.41 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.69 (2xCH_2), 33.74 (CH), 49.07 (2xN-CH_2), 68.47 (O-$CH_{2,benzyl}$), 115.37 (d, *J* = 21.4 Hz, 2xCH_{benzyl}), 128.26 (2CH_{phenyl}), 130.12 (2xCH_{phenyl}), 130.17 (CH_{phenyl}), 130.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 2xCH_{benzyl}), 132.98 (d, *J* = 3.1 Hz, C_q), 135.51 (C_q), 135.82 (C_q), 156.15 (C_q), 161.79 (C_q), 162.64 (d, *J* = 245.8 Hz, C_q), 178.12 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -114.52 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{21}FN_3O$: 362.1663 $[M+H]^+$; found: 362.1664.



1-(4-Fluorobenzyl)-4-phenyl-7,8-dihydro-1*H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2(*6H*)-one (52)
$C_{22}H_{20}FN_3$
M_w = 361,43 g/mol

Rf (AE/PE: 70/30): 0.12

Mp: 216 – 218 °C.

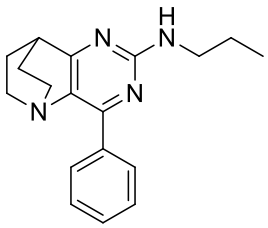
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2948, 1642, 1508, 1220, 1191, 811, 701.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 – 1.47 (m, 2H, CH_2), 1.80 – 1.92 (m, 2H, CH_2), 2.58 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 3.01 – 3.12 (m, 2H, N-CH_2), 3.31 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 5.38 (s, 2H, O-CH_2), 7.04 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH_{benzyl}), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 2H, 2xCH_{benzyl}), 7.39 – 7.53 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.30 – 8.36 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.30 (2xCH_2), 29.34 (CH), 47.82 (N-$CH_{2,benzyl}$), 48.68 (2xN-CH_2), 116.12 (d, *J* = 21.6 Hz, 2xCH_{benzyl}), 126.75 (C_q), 128.06 (2xCH_{phenyl}), 129.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2xCH_{benzyl}), 130.74 (2xCH_{phenyl}), 131.23 (CH_{phenyl}), 132.26 (d, *J* = 3.4 Hz, C_q), 135.36 (C_q), 155.75 (C_q), 162.46 (d, *J* = 246.9 Hz, C_q), 164.52 (C_q), 165.30 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -113.86 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{21}FN_3O$: 362.1663 $[M+H]^+$; found: 362.1662.



4-Phenyl-*N*-propyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine (53)

$C_{18}H_{22}N_4$

M_w = 294,40 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using propylamine (0.14 mL, 101 mg, 1.73 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 70/30), **53** (135 mg, 58 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 70/30): 0.37

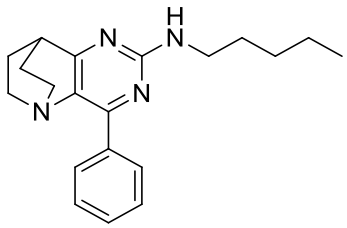
Mp: 149 – 151 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3264, 3115, 2955, 2869, 1596, 1360, 1131, 770, 687, 626.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, $CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.67 (h, *J* = 7.0 Hz, 2H, $CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 1.71 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.90 – 2.02 (m, 2H, CH_2), 2.72 (td, *J* = 4.7, 11.2 Hz, 2H, N-CH_2), 3.04 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.10 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.47 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 5.03 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.36 – 7.49 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 11.73 ($CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 23.14 ($CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 27.89 (2xCH_2), 33.76 (CH), 43.77 ($\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 49.44 (2xN-CH_2), 128.11 (2xCH_{Ar}), 129.59 (CH_{Ar}), 129.83 (2xCH_{Ar}), 131.40 (C_q), 136.76 (C_q), 155.61 (C_q), 160.12 (C_q), 175.69 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{18}H_{23}N_4$: 295.1916 $[M+H]^+$; found: 295.1917.



_N_-Pentyl-4-phenyl-7,8-dihydro-_6H_-5,8-ethanopyrido[3,2-_d_]pyrimidin-2-amine (54)

$C_{20}H_{26}N_4$

M_w = 322,45 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using amylamine (0.20 mL, 150 mg, 1.71 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 70/30), **54** (150 mg, 59 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 70/30): 0.38

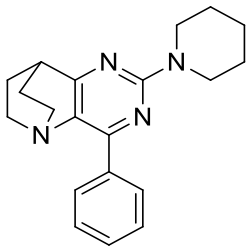
Mp: 138 – 140 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3256, 2947, 2867, 1569, 1359, 1130, 773, 688, 625.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.31 – 1.47 (m, 4H, $CH_2CH_2\underline{CH_2CH_2}CH_3$), 1.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, $CH_2\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$), 1.69 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.90 – 2.02 (m, 2H, CH_2), 2.72 (td, *J* = 5.0, 11.4 Hz, 2H, N-CH_2), 3.04 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 3.09 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.49 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_2CH_3$), 5.02 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, N$\underline{H}$), 7.36 – 7.49 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 14.20 ($CH_2CH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 22.62 ($CH_2CH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 27.88 (2x$CH_2$), 29.36 ($CH_2CH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 29.61 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$), 33.75 (CH), 41.93 ($\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_2CH_3$), 49.44 (2xN-$CH_2$), 128.10 (2x$CH_{Ar}$), 129.59 ($CH_{Ar}$), 129.83 (2x$CH_{Ar}$), 131.37 ($C_q$), 136.75 ($C_q$), 155.58 ($C_q$), 160.09 ($C_q$), 175.67 ($C_q$).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{27}N_4$: 323.2230 $[M+H]^+$; found: 323.2230.



4-Phenyl-2-(piperidin-1-yl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (55)

$C_{20}H_{24}N_4$

M_w = 320,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using piperidine (0.17 mL, 146 mg, 1.71 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **55** (195 mg, 77 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.41

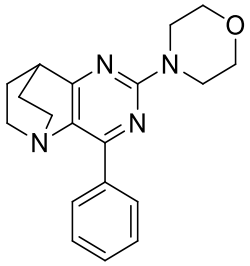
Mp: 207 – 209 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2939, 2863, 1571, 1503, 1386, 1290, 776, 694, 624.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60 – 1.69 (m, 6H, 2xN-CH_2<u>CH_2</u>CH_2, N-CH_2CH_2<u>CH_2</u>), 1.70 – 1.82 (m, 2H, CH_2), 1.89 – 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.71 (td, *J* = 4.8, 11.2 Hz, 2H, N-CH_2), 3.07 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 3.10 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.87 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H, 2xN-<u>CH_2</u>CH_2CH_2), 7.36 – 7.48 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.25 – 8.32 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 25.11 (N-CH_2CH_2<u>CH_2</u>), 26.06 (2xN-CH_2<u>CH_2</u>CH_2), 27.97 (2xCH_2), 33.90 (CH), 45.19 (2xN-<u>CH_2</u>CH_2CH_2), 49.51 (2xN-CH_2), 128.05 (CH_{Ar}), 129.49 (CH_{Ar}), 129.91 (2xCH_{Ar}), 130.41 (C_q), 137.18 (C_q), 154.90 (C_q), 159.65 (C_q), 175.25 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{25}N_4$: 321.2074 $[M+H]^+$; found: 321.2070.



4-(4-Phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)morpholine (56)
$C_{19}H_{22}N_4O$
M_w = 322,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using morpholine (0.15 mL, 151 mg, 1.73 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **56** (210 mg, 82 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.20

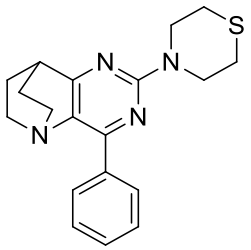
Mp: 212 – 214 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2949, 2858, 1552, 1483, 1385, 1263, 1115, 774, 688, 624.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.91 – 2.03 (m, 2H, CH_2), 2.72 (td, J = 4.7, 11.1 Hz, 2H, N-CH_2), 3.09 (p, J = 3.1 Hz, 1H, CH), 3.17 (ddd, J = 4.8, 9.6, 13.8 Hz, 2H, N-CH_2), 3.81 (t, J = 4.4 Hz, 4H, 2xN-CH_2<u>CH_2</u>-O), 3.88 (t, J = 4.4 Hz, 4H, 2xN-<u>CH_2</u>CH_2-O), 7.37 – 7.49 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.26 – 8.35 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.92 (2xCH_2), 33.87 (CH), 44.80 (2xN-<u>CH_2</u>CH_2-O), 49.41 (2xN-CH_2), 67.17 (2xN-CH_2<u>CH_2</u>-O), 128.11 (2xCH_{Ar}), 129.71 (CH_{Ar}), 129.92 (2xCH_{Ar}), 131.50 (C_q), 136.81 (C_q), 155.01 (C_q), 159.50 (C_q), 175.59 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{19}H_{23}N_4O$: 323.1866 $[M+H]^+$; found: 323.1868.



4-(4-Phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)thiomorpholine (57)

$C_{19}H_{22}N_4S$

M_w = 338,47 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using thiomorpholine (0.17 mL, 174 mg, 1.68 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **57** (193 mg, 72 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.36

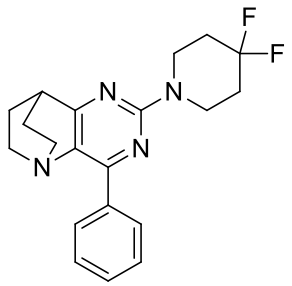
Mp: 211 – 213 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2951, 2926, 1555, 1481, 1387, 1258, 771, 696, 624.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.72 – 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.93 – 2.05 (m, 2H, CH_2), 2.68 – 2.80 (m, 6H, 2xS-$\underline{CH_2}CH_2$-N, N-CH_2), 3.09 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.13 – 3.24 (m, 2H, N-CH_2), 4.24 – 4.30 (m, 4H, S-$CH_2\underline{CH_2}$-N), 7.39 – 7.51 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.27 – 8.36 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.20 (2x S-$\underline{CH_2}CH_2$-N), 27.90 (2xCH_2), 33.85 (CH), 46.65 (2xS-$CH_2\underline{CH_2}$-N), 49.42 (2xN-CH_2), 128.08 (2xCH_{Ar}), 129.65 (CH_{Ar}), 129.89 (2xCH_{Ar}), 130.98 (C_q), 136.86 (C_q), 155.00 (C_q), 158.90 (C_q), 175.56 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated $C_{19}H_{23}N_4S$: 339.1638 $[M+H]^+$; found: 339.1637.



2-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (59)

$C_{20}H_{22}F_2N_4$

M_w = 356,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using 4,4-difluoropiperidine hydrochloride (271 mg, 1.72 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **59** (172 mg, 61 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.32

Mp: 212 – 214 °C.

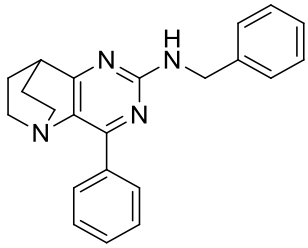
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2954, 2871, 1568, 1489, 1356, 1108, 1048, 777, 690, 624, 511.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.61 – 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.83 – 2.23 (m, 6H, CH_2, N-CH_2-$\underline{CH_2}$-CF_2), 2.72 (td, *J* = 5.1, 11.5 Hz, 2H, N-CH_2), 3.09 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 3.12 – 3.23 (m, 2H, N-CH_2), 4.07 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H, 2xN-$\underline{CH_2}$-CH_2-CF_2), 7.27 – 7.57 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.89 (2xCH_2), 33.84 (CH), 34.04 (t, *J* = 22.6 Hz, 2xN-CH_2-$\underline{CH_2}$-CF_2), 41.32 (t, *J* = 5.2 Hz, 2xN-$\underline{CH_2}$-CH_2-CF_2), 49.38 (2xN-CH_2), 122.82 (t, *J* = 241.7 Hz, CF_2), 128.12 (2xCH_{Ar}), 129.75 (CH_{Ar}), 129.91 (2xCH_{Ar}), 131.46 (C_q), 136.73 (C_q), 155.10 (C_q), 158.88 (C_q), 175.77 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -96.89 (2xAr-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated $C_{20}H_{23}F_2N_4$: 357.1885 $[M+H]^+$; found: 357.1886.



_N_-Benzyl-4-phenyl-7,8-dihydro-_6H_-5,8-ethanopyrido[3,2-_d_]pyrimidin-2-amine (60)

$C_{22}H_{22}N_4$

M_w = 342,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using benzylamine (0.19 mL, 186 mg, 1.73 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 60/40), **60** (141 mg, 51 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 70/30): 0.45

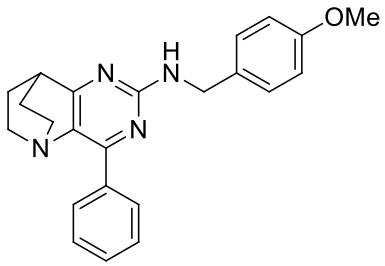
Mp: 182 – 184 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3252, 3084, 2940, 2869, 1570, 1543, 1347, 1133, 774, 689, 626.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69 – 1.82 (m, 2H), 1.92 – 2.03 (m, 2H), 2.73 (td, *J* = 5.1, 11.4 Hz, 2H), 3.06 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 3.11 – 3.22 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, NH-$\underline{CH_2}$), 5.35 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, $\underline{NH}$-CH_2), 7.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.39 – 7.48 (m, 5H, 5xCH_{Ar}), 8.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.88 (2xCH_2), 33.76 (CH), 46.07 (NH-$\underline{CH_2}$), 49.40 (2xN-CH_2), 127.24 (CH_{Ar}), 127.83 (2xCH_{Ar}), 128.11 (2xCH_{Ar}), 128.66 (2xCH_{Ar}), 129.69 (CH_{Ar}), 129.91 (2xCH_{Ar}), 131.92 (C_q), 136.64 (C_q), 139.91 (C_q), 159.78 (C_q), 175.91 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated $C_{22}H_{23}N_4$: 343.1917 $[M+H]^+$; found: 343.1919.



_N_-(4-Methoxybenzyl)-4-phenyl-7,8-dihydro-_6H_-5,8-ethanopyrido[3,2-_d_]pyrimidin-2-amine (61)
$C_{23}H_{24}N_4O$
M_w = 372,46 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using 4-methoxybenzylamine (0.23 mL, 241 mg, 1.75 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20 to 70/30), **61** (126 mg, 42 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 70/30): 0.26

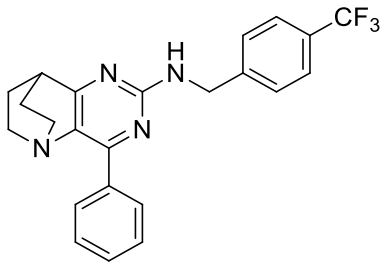
Mp: 204 – 206 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3252, 2945, 1595, 1569, 1544, 1509, 1242, 1172, 1031, 808, 690.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.91 – 2.03 (m, 2H, CH_2), 2.66 – 2.79 (m, 2H, N-CH_2), 3.06 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.11 – 3.22 (m, 2H, N-CH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, NH-$\underline{CH_2}$), 5.32 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, $\underline{NH}$-CH_2), 6.88 (dt, *J* = 3.0, 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.35 (dt, *J* = 2.6, 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.39 – 7.48 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.27 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.87 (2xCH_2), 33.73 (CH), 45.54 (NH-$\underline{CH_2}$), 49.40 (2xN-CH_2), 55.43 (CH_3), 114.05 (2xCH_{Ar}), 128.11 (2xCH_{phenyl}), 129.15 (2xCH_{Ar}), 129.68 (CH_{phenyl}), 129.90 (2xCH_{phenyl}), 131.83 (C_q), 131.94 (C_q), 136.65 (C_q), 158.93 (C_q), 159.73 (C_q), 175.85 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{25}N_4O$: 373.2023 $[M+H]^+$; found: 373.2020.



4-Phenyl-*N*-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine (62)

$C_{23}H_{21}F_3N_4$

M_w = 410,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using 4-(trifluoromethyl)benzylamine (0.25 mL, 307 mg, 1.75 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20 to 70/30), **62** (129 mg, 39 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 70/30): 0.25

Mp: 180 – 182 °C.

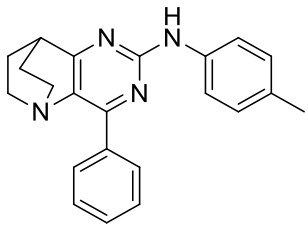
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3255, 2948, 1566, 1326, 1112, 1061, 691.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.92 – 2.04 (m, 2H, CH_2), 2.66 – 2.79 (m, 2H, N-CH_2), 3.05 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.11 – 3.22 (m, 2H, N-CH_2), 4.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, NH-$\underline{CH_2}$), 5.52 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 7.37 – 7.47 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.19 – 8.26 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.85 (2xCH_2), 33.75 (CH), 45.51 (NH-$\underline{CH_2}$), 49.34 (2xN-CH_2), 124.39 (d, *J* = 271.9 Hz, CF_3), 125.54 (q, *J* = 3.7 Hz, 2xCH_{Ar}), 127.83 (2xCH_{Ar}), 128.13 (2xCH_{phenyl}), 129.42 (d, *J* = 32.2 Hz, $\underline{C_q}$-CF3), 129.79 (CH_{Ar}), 129.88 (2xCH_{Ar}), 132.24 (C_q), 136.46 (C_q), 144.32 (C_q), 155.55 (C_q), 159.59 (C_q), 176.10 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -62.37 (Ar-CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{22}F_3N_4$: 411.1791 $[M+H]^+$; found: 411.1792.



4-Phenyl-*N*-(*p*-tolyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine (63)

$C_{22}H_{22}N_4$

M_w = 342,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using *p*-toluidine (165 mg, 1.54 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 100/0 to 80/20), **63** (165 mg, 48 %) was obtained as a light orange solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.20

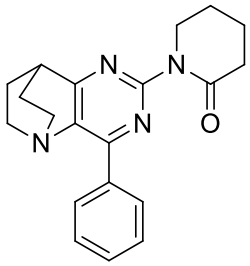
Mp: 222 – 224 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3294, 2943, 2867, 1589, 1519, 1425, 1355, 780, 698, 624.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.72 – 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.69 – 2.81 (m, 2H, N-CH_2), 3.11 – 3.25 (m, 3H, N-CH_2, CH), 7.13 (s, 1H, NH), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2x$CH_{aniline}$), 7.40 – 7.52 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2x$CH_{aniline}$), 8.32 (dd, J = 1.7, 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 20.91 (CH_3), 27.85 (2xCH_2), 33.73 (CH), 49.32 (2xN-CH_2), 119.07 (2x$CH_{aniline}$), 128.22 (2xCH_{phenyl}), 129.49 (2x$CH_{aniline}$), 129.85 (CH_{phenyl}), 129.99 (2xCH_{phenyl}), 131.53 (C_q), 133.10 (C_q), 136.43 (C_q), 137.74 (C_q), 155.64 (C_q), 157.35 (C_q), 175.99 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{23}N_4$: 343.1917 $[M+H]^+$; found: 343.1917.



1-(4-Phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)piperidin-2-one (64)
$C_{20}H_{22}N_4O$
M_w = 334,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using 2-piperidone (0.14 mL, 150 mg, 1.51 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/MeOH, 95-5), **64** (133 mg, 40 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.43

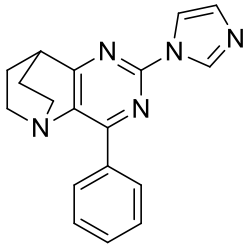
Mp: 216 – 218 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2943, 1670, 1562, 1377, 1153, 838, 776, 696, 624.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.79 (m, 2H , CH_2), 1.91 – 2.10 (m, 6H, CH_2, 2x$CH_{2,lactame}$), 2.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, C(O)-$CH_{2,lactame}$), 2.73 (m, 2H, N-CH_2), 3.17 – 3.28 (m, 2H, N-CH_2), 3.34 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, N-$CH_{2,lactame}$), 7.39 – 7.51 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.25 – 8.39 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.48 ($CH_{2,lactame}$), 23.33 ($CH_{2,lactame}$), 27.72 (2xCH_2), 33.55 (CH), 33.69 (C(O)-<u>CH</u>), 48.81 (2xN-CH_2), 49.21 (N-$CH_{2,lactame}$), 128.29 (2xCH_{Ar}), 130.22 (2xCH_{Ar}), 130.25 (CH_{Ar}), 135.53 (C_q), 138.38 (C_q), 156.38 (C_q), 157.79 (C_q), 170.96 (C=O), 176.56 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{23}N_4O$: 335.1866 $[M+H]^+$; found: 335.1865.



2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (65)
$C_{18}H_{17}N_5$
M_w = 303,36 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using imidazole (123 mg, 1.80 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/ EA, 70/30), **65** (55 mg, 22 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 70/30): 0.10

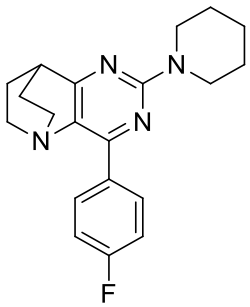
Mp: 198 – 200 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2963, 2926, 2868, 1561, 1468, 1435, 1387, 1050, 691.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.73 – 1.85 (m, 2H, CH_2), 2.02 – 2.15 (m, 2H, CH_2), 2.75 (td, *J* = 5.1, 11.6 Hz, 2H, N-CH_2), 3.21 – 3.32 (m, 2H, N-CH_2), 3.34 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 7.18 (s, 1H, $CH_{imidazole}$), 7.51 (dd, *J* = 2.5, 4.5 Hz, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.00 (s, 1H, $CH_{imidazole}$), 8.41 – 8.49 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.70 (s, 1H, $CH_{imidazole}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.70 (2xCH_2), 33.67 (CH), 48.86 (2xN-CH_2), 116.93 ($CH_{imidazole}$), 128.44 (2xCH_{Ar}), 130.29 (2xCH_{Ar}), 130.49 ($CH_{imidazole}$), 130.83 (CH_{Ar}), 135.08 (C_q), 136.45 ($CH_{imidazole}$), 138.90 (C_q), 151.38 (C_q), 156.25 (C_q), 177.70 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{18}H_{18}N_5$: 304.1557 $[M+H]^+$; found: 304.1557.



4-(4-Fluorophenyl)-2-(piperidin-1-yl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (66)
$C_{20}H_{23}FN_4$
M_w = 338,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using **45** (214 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq.) and piperidine (0.17 mL, 146 mg, 1.71 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 100/0 to 90/10), **66** (212 mg, 79 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.43

Mp: 196 – 198 °C.

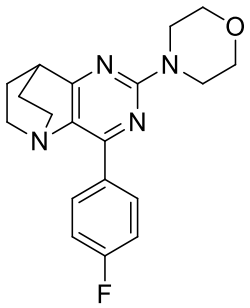
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2936, 2863, 1578, 1503, 1384, 1225, 817, 796.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.61 – 1.69 (m, 6H, 3x$CH_{2,piperidine}$), 1.70 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.89 – 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.63 – 2.76 (m, 2H, N-CH_2), 3.06 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.10 – 3.20 (m, 2H, N-CH_2), 3.83 – 3.90 (m, 4H, 2xN-$CH_{2,piperidine}$), 7.10 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.39 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 25.09 ($CH_{2,piperidine}$), 26.04 (2x$CH_{2,piperidine}$), 27.92 (2xCH_2), 33.87 (CH), 45.18 (2xN-$CH_{2,piperidine}$), 49.44 (2xN-CH_2), 114.82 (CH_{Ar}), 115.03 (CH_{Ar}), 130.12 (C_q), 131.98 (CH_{Ar}), 132.06 (CH_{Ar}), 133.30 (C_q), 153.50 (C_q), 159.56 (C_q), 163.78 (d, *J* = 249.1 Hz, C_q-F), 175.39 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -111.94 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{24}FN_4$: 339.1980 $[M+H]^+$; found: 339.1976.



4-(4-(4-Fluorophenyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)morpholine (67)
$C_{19}H_{21}FN_4O$
M_w = 340,39 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using **45** (214 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq.) and morpholine (0.15 mL, 151 mg, 1.73 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **67** (149 mg, 55 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.17

Mp: 221 – 223 °C.

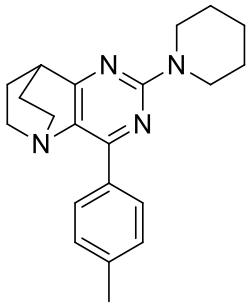
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2958, 2872, 1573, 1556, 1506, 1386, 1220, 1159, 1115, 1000, 797, 570.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.92 – 2.03 (m, 2H, CH_2), 2.70 (td, *J* = 5.0, 11.5 Hz, 2H, N-CH_2), 3.08 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 3.11 – 3.22 (m, 2H, N-CH_2), 3.81 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H, 2xN-CH_2<u>CH_2</u>-O), 3.87 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H, 2xN-<u>CH_2</u>CH_2-O), 7.11 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.39 (dd, *J* = 1.7 Hz, 8.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.87 (2xCH_2), 33.84 (CH), 44.78 (2xN-CH_2), 49.33, 67.15, 114.92 (CH_{Ar}), 115.13 (CH_{Ar}), 131.20 (C_q), 132.02 (CH_{Ar}), 132.10 (CH_{Ar}), 132.92 (d, *J* = 3.1 Hz, C_q), 153.64 (C_q), 159.42 (C_q), 163.89 (d, *J* = 249.7 Hz, C_{Ar}-F), 175.71 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -111.44 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{19}H_{22}FN_4O$: 341.1772 $[M+H]^+$; found: 341.1773.



2-(Piperidin-1-yl)-4-(*p*-tolyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (68)
$C_{21}H_{26}N_4$
M_w = 334,46 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using **46** (214 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and piperidine (0.17 mL, 146 mg, 1.71 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 100/0 to 90/10), **68** (230 mg, 86 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.51

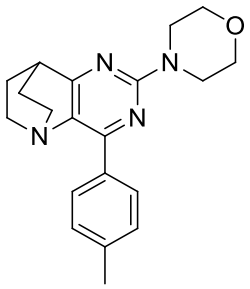
Mp: 186 – 188 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2929, 2848, 1589, 1564, 1549, 1496, 1385, 1291, 810.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60 – 1.69 (m, 6H, 3x$CH_{2,\ piperidine}$), 1.69 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.90 – 1.99 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.65 – 2.77 (m, 2H, N-CH_2), 3.06 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.09 – 3.20 (m, 2H, N-CH_2), 3.83 – 3.90 (m, 4H, 2xN-$CH_{2,piperidine}$), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.60 (CH_3), 25.12 ($CH_{2,piperidine}$), 26.06 (2x$CH_{2,piperidine}$), 28.00 (2xCH_2), 33.90 (CH), 45.18 (2xN-$CH_{2,piepridine}$), 49.50 (2xN-CH_2), 128.80 (2xCH_{Ar}), 129.83 (2xCH_{Ar}), 130.28 (C_q), 134.41 (C_q), 139.52 (C_q), 154.95 (C_q), 159.64 (C_q), 175.05 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{27}N_4$: 335.2230 $[M+H]^+$; found: 355.2229.



4-(4-(*p*-Tolyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)morpholine (69)
$C_{20}H_{24}N_4O$
M_w = 336,43 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using **46** (187 mg, 0.70 mmol, 1 eq.) and morpholine (0.14 mL, 141 mg, 1.62 mmol, 2.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **69** (172 mg, 73 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.20

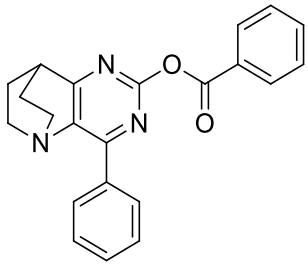
Mp: 195 – 197 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2957, 2868, 1548, 1486, 1384, 1265, 1113, 808.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.91 – 2.02 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.65 – 2.77 (m, 2H, N-CH_2), 3.07 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 3.11 – 3.22 (m, 2H, N-CH_2), 3.81 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H, 2xN-CH_2-$\underline{CH_2}$-O), 3.88 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H, 2xN-$\underline{CH_2}$-CH_2-O), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.61 (CH_3), 27.95 (2xCH_2), 33.87 (CH), 44.81 (2xN-$\underline{CH_2}CH_2$-O), 49.41 (N-CH_2), 67.18 (2xN-$CH_2\underline{CH_2}$-O), 128.87 (2xCH_{Ar}), 129.85 (2xCH_{Ar}), 131.36 (C_q), 134.04 (C_q), 139.83 (C_q), 155.09 (C_q), 159.48 (C_q), 175.39 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{25}N_4O$: 337.2023 $[M+H]^+$; found: 337.2026.



4-Phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl benzoate (71)
$C_{22}H_{19}N_3O_2$
M_w = 357,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **B** using benzoic acid (220 mg, 1.80 mmol, 2.2 eq.) and sodium hydride (60 % in mineral oil) (99 mg, 2.45 mmol, 3.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/PE, 80/20), **71** (32 mg, 11 %) was obtained as a white solid.

Rf (DCM/PE: 80/20): 0.31

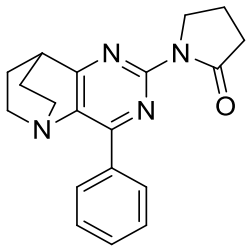
Mp: 234 – 236 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2946, 1733, 1586, 1571, 1239, 1060, 697.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.86 (m, 2H, CH_2), 2.01 – 2.13 (m, 2H, CH_2), 2.70 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.20 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.35 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.44 – 7.49 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.49 – 7.55 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.60 – 7.69 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.26 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.32 – 8.42 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.66 (2xCH_2), 33.67 (CH), 48.78 (N-CH_2), 128.34 (2xCH_{Ar}), 128.66 (CH_{Ar}), 129.11 (C_q), 130.36 (2xCH_{Ar}), 130.67 (CH_{Ar}), 130.69 (2xCH_{Ar}), 134.03 (CH_{Ar}), 134.88 (C_q), 139.33 (C_q), 157.79 (C_q), 158.14 (C_q), 164.77 (C_q), 178.75 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{20}N_3O_2$: 358.1550 $[M+H]^+$; found: 358.1549.



1-(4-Phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-2-one (72)

$C_{19}H_{20}N_4$

M_w = 320,39 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using 2-pyrrolidone (0.12 mL, 134 mg, 1.57 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (EA/PE, 80/20 to 90/10), **72** (125 mg, 59 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (EA/PE: 90/10): 0.18

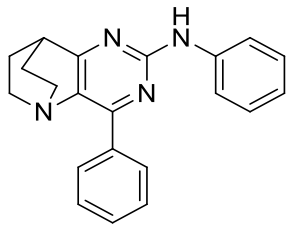
Mp: 211 – 213 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2942, 1727, 1557, 1384, 1350, 1131, 775, 693, 622.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.72 – 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.14 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H, $CH_{2,lactame}$), 2.65 – 2.77 (m, 4H, N-CH_2, C(O)-$CH_{2,lactame}$), 3.16 – 3.27 (m, 2H, N-CH_2), 3.36 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 4.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, N-$CH_{2,lactame}$), 7.40 – 7.51 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.37 – 8.46 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 17.98 ($CH_{2,lactame}$), 27.76 (2xCH_2), 33.69 (CH), 33.81 (C(O)-$\underline{CH_2}$), 48.64 (N-$CH_{2,lactame}$), 48.95 (2xN-CH_2), 128.30 (2xCH_{Ar}), 130.22 (2xCH_{Ar}), 130.31 (CH_{Ar}), 135.80 (C_q), 136.97 (C_q), 154.56 (C_q), 155.22 (C_q), 174.17 (C=O), 176.58 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{19}H_{21}N_4$: 321.1711 $[M+H]^+$; found: 321.1710.



_N_,4-Diphenyl-7,8-dihydro-_6H_-5,8-ethanopyrido[3,2-_d_]pyrimidin-2-amine (73)

$C_{21}H_{20}N_4$

M_w = 328,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using aniline (0.14 mL, 143 mg, 1.53 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **73** (186 mg, 56 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.27

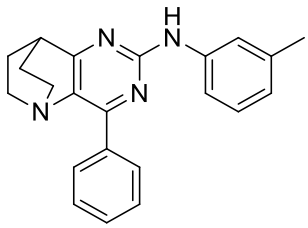
Mp: 191 -193 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2956, 1563, 1529, 1446, 1424, 1364, 768, 743, 685.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.72 – 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.69 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.26 (m, 3H, N-CH_2, CH), 7.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, $CH_{aniline}$), 7.20 (s, 1H, NH), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2x$CH_{aniline}$), 7.40 – 7.53 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2x$CH_{aniline}$), 8.33 (dd, *J* = 1.8, 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.86 (2xCH_2), 33.76 (CH), 49.31 (2xN-CH_2), 118.81 (2x$CH_{aniline}$), 122.03 ($CH_{aniline}$), 128.24 (2xCH_{phenyl}), 129.01 (2x$CH_{aniline}$), 129.91 (CH_{phenyl}), 130.01 (2xCH_{phenyl}), 133.36 (C_q), 136.37 (C_q), 140.35 (C_q), 155.69 (C_q), 157.22 (C_q), 176.06 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{21}N_4$: 329.1761 $[M+H]^+$; found: 329.1758.



4-Phenyl-*N*-(*m*-tolyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine (74)

$C_{22}H_{22}N_4$

M_w = 342,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using *m*-toluidine (0.16 mL, 158 mg, 1.47 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/PE, 80/20), **74** (106 mg, 31 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (DCM/PE: 80/20): 0.14

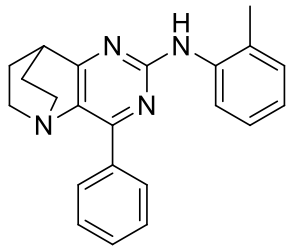
Mp: 230 – 232 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3226, 2940, 1562, 1531, 1488, 1422, 1357, 1165, 770, 690, 625.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.73 – 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.69 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 – 3.26 (m, 3H, N-CH_2, CH), 6.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.12 (s, 1H, NH), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.40 – 7.51 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.54 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.58 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.31 – 8.38 (m, 2H, CH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.80 (CH_3), 27.86 (2xCH_2), 33.75 (CH), 49.31 (2xN-CH_2), 115.97 (CH_{Ar}), 119.51 (CH_{Ar}), 122.90 (CH_{Ar}), 128.23 (2xCH_{phenyl}), 128.87 (CH_{Ar}), 129.91 (CH_{phenyl}), 130.01 (2xCH_{phenyl}), 133.27 (C_q), 136.41 (C_q), 138.73 (C_q), 140.24 (C_q), 155.58 (C_q), 157.24 (C_q), 176.04 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{23}N_4$: 343.1917 $[M+H]^+$; found: 343.1914.



4-Phenyl-*N*-(*o*-tolyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine (75)
$C_{22}H_{22}N_4$
M_w = 342,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using *o*-toluidine (0.10 mL, 157 mg, 1.46 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/PE, 70/30 to 80/20), **75** (54 mg, 15 %) was obtained as a beige solid.

Rf (DCM/PE: 70/30): 0.16

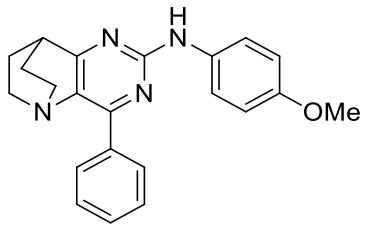
Mp: 208 – 210 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3212, 2946, 1564, 1529, 1361, 744, 684, 625.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.72 – 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.70 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.11 – 3.26 (m, 3H, N-CH_2, CH), 6.88 (s, 1H, NH), 6.99 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.27 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.39 – 7.51 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.29 – 8.36 (m, 3H, 2xCH_{phenyl}, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 18.35 (CH_3), 27.85 (2xCH_2), 33.72 (CH), 49.30 (2xN-CH_2), 120.49 (CH_{Ar}), 122.67 (CH_{Ar}), 126.70 (CH_{Ar}), 127.21 (C_q), 128.22 (2xCH_{phenyl}), 129.89 (CH_{phenyl}), 130.00 (2xCH_{phenyl}), 130.48 (CH_{Ar}), 133.28 (C_q), 136.36 (C_q), 138.35 (C_q), 155.61 (C_q), 157.51 (C_q), 176.09 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{23}N_4$: 343.1917 $[M+H]^+$; found: 343.1916.



***N*-(4-Methoxyphenyl)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine (76)**

$C_{22}H_{21}N_4O$

M_w = 358,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using *p*-anisidine (187 mg, 1.51 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **76** (173 mg, 48 %) was obtained as a dark red solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.19

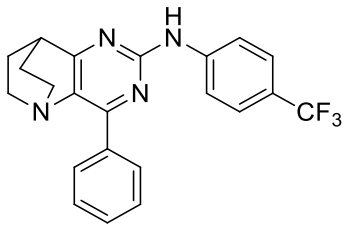
Mp: 223 – 225 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3242, 2920, 1566, 1508, 1357, 12369, 1038, 822, 696, 625.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.71 – 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.94 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.68 – 2.81 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.15 – 3.25 (m, 2H, N-CH_2), 3.81 (s, 3H, CH_3), 6.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, 2x$CH_{aniline}$), 7.04 (s, 1H, NH), 7.39 – 7.51 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2x$CH_{aniline}$), 8.31 (dd, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.88 (2xCH_2), 33.76 (CH), 49.34 (2xN-CH_2), 55.73 (CH_3), 114.31 (2x$CH_{aniline}$), 120.90 (2x$CH_{aniline}$), 128.21 (2xCH_{phenyl}), 129.84 (CH_{phenyl}), 129.98 (2xCH_{phenyl}), 132.98 (C_q), 133.62 (C_q), 136.46 (C_q), 155.19 (C_q), 155.65 (C_q), 157.54 (C_q), 176.01 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{23}N_4O$: 359.1866 $[M+H]^+$; found: 359.1863.



4-Phenyl-*N*-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine (77)

$C_{22}H_{19}F_3N_4$

M_w = 396,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using 4-(trifluoromethyl)aniline (0.19 mL, 243 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/PE, 80/20), **77** (212 mg, 56 %) was obtained as a beige solid.

Rf (DCM/PE: 80/20): 0.20

Mp: 182 – 184 °C.

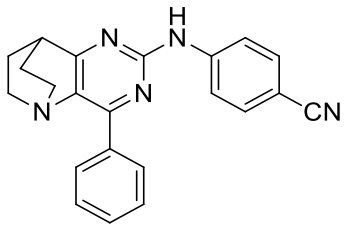
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3280, 2957, 1534, 1415, 1321, 1109, 1066, 836, 625.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.73 – 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.98 – 2.09 (m, 2H, CH_2), 2.69 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.14 – 3.28 (m, 3H, N-CH_2, CH), 7.36 (s, 1H, NH), 7.44 – 7.55 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.29 – 8.36 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.83 (2xCH_2), 33.76 (CH), 49.24 (2xN-CH_2), 117.92 (2xCH_{Ar}), 123.30 (C_q), 124.82 (d, *J* = 241.0 Hz, CF_3), 126.34 (q, *J* = 3.9 Hz, 2xCH_{Ar}), 128.35 (2xCH_{phenyl}), 130.01 (2xCH_{phenyl}), 130.16 (CH_{phenyl}), 134.15 (C_q), 136.04 (C_q), 143.41 (d, *J* = 0.9 Hz, C_q), 155.86 (C_q), 156.64 (C_q), 176.37 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -61.65 (CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{20}F_3N_4$: 397.1635 $[M+H]^+$; found: 397.1633.



4-((4-Phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)benzonitrile (78)

$C_{22}H_{19}N_5$

M_w = 353,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using 4-aminobenzonitrile (177 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 70/30), **78** (124 mg, 35 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (DCM/PE: 80/20): 0.16

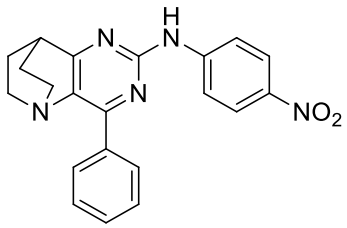
Mp: 234 – 236 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3399, 2923, 2214, 1566, 1517, 1413, 1357, 1171, 834, 687, 535.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.71 – 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.98 – 2.11 (m, 2H, CH_2), 2.68 – 2.81 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.28 (m, 3H, N-CH_2 , CH), 7.43 – 7.55 (m, 4H, 3xCH_{phenyl} , NH), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.25 – 8.35 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.80 (2xCH_2), 33.73 (CH), 49.18 (2xN-CH_2), 104.09 (C_q), 118.06 (2xCH_{Ar}), 119.74 (C_q), 128.38 (2xCH_{phenyl}), 129.99 (2xCH_{phenyl}), 130.28 (CH_{phenyl}), 133.39 (2xCH_{Ar}), 134.58 (C_q), 135.83 (C_q), 144.39 (C_q), 155.98 (C_q), 156.27 (C_q), 176.50 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{20}N_5$: 354.1713 $[M+H]^+$; found: 354.1710.



_N_-(4-Nitrophenyl)-4-phenyl-7,8-dihydro-_6H_-5,8-ethanopyrido[3,2-_d_]pyrimidin-2-amine (79)

$C_{21}H_{19}N_5O_2$

M_w = 373,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using 4-nitroaniline (208 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.). The obtained solid is washed with DCM and dried under *vacuo* to afford **79** (148 mg, 39 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.17

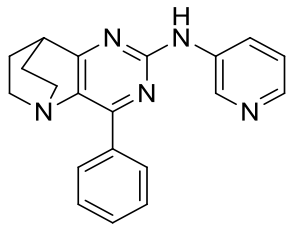
Mp: > 260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3386, 2940, 1530, 1488, 1416, 1324, 1111, 840, 686, 584.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.85 (m, 2H, CH_2), 2.01 – 2.12 (m, 2H, CH_2), 2.70 – 2.81 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 – 3.29 (m, 3H, N-CH_2, CH), 7.45 – 7.54 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.56 (s, 1H, NH), 7.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.32 (dd, *J* = 2.3, 7.3 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.81 (2xCH_2), 33.78 (CH), 49.17 (2xN-CH_2), 117.31 (2xCH_{Ar}), 125.54 (2xCH_{Ar}), 128.44 (2xCH_{phenyl}), 130.03 (2xCH_{phenyl}), 130.38 (CH_{phenyl}), 134.95 (C_q), 135.76 (C_q), 141.63 (C_q), 146.36 (C_q), 156.01 (C_q), 156.07 (C_q), 176.66 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{20}N_5O_2$: 374.1612 $[M+H]^+$; found: 374.1607.



4-Phenyl-*N*-(pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine (80)

$C_{20}H_{19}N_5$

M_w = 329,40 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using 3-aminopyridine (142 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (EA/PE, 70/30), **80** (115 mg, 34 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (EA/PE: 70/30): 0.30

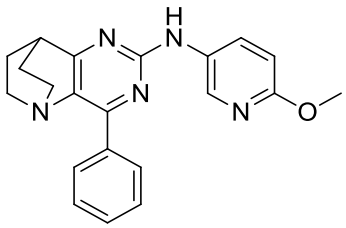
Mp: 211 – 213 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2954, 1531, 1428, 1386, 1353, 692, 623.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.71 – 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.97 – 2.10 (m, 2H, CH_2), 2.68 – 2.81 (m, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.26 (m, 3H ; N-CH_2, CH), 7.27 (dd, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.36 (s, 1H, NH), 7.40 – 7.54 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.20 – 8.37 (m, 4H, 2xCH_{phenyl}, 2x$CH_{pyridine}$), 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.80 (2xCH_2), 33.71 (CH), 49.23 (2xN-CH_2), 123.56 ($CH_{pyridine}$), 125.41 ($CH_{pyridine}$), 128.31 (2xCH_{phenyl}), 130.00 (2xCH_{phenyl}), 130.11 (CH_{phenyl}), 133.96 (C_q), 136.01 (C_q), 137.09 (C_q), 140.78 ($CH_{pyridine}$), 143.05 ($CH_{pyridine}$), 155.85 (C_q), 156.86 (C_q), 176.37 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{20}N_5$: 330.1713 $[M+H]^+$; found: 330.1714.



_N_-(6-Methoxypyridin-3-yl)-4-phenyl-7,8-dihydro-_6H_-5,8-ethanopyrido[3,2-_d_]pyrimidin-2-amine (81)

$C_{21}H_{21}N_5O$

M_w = 359,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using 5-amino-2-methoxypyridine (0.12 mL, 189 mg, 1.52 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 50/50), **81** (102 mg, 28 %) was obtained as a light orange solid.

Rf (PE/EA: 50/50): 0.52

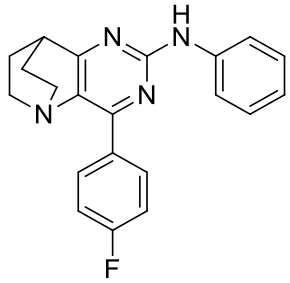
Mp: 183 – 185 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 1942, 1537, 1490, 1348, 1278, 1035, 831, 691, 624.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.73 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.68 – 2.80 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.15 – 3.25 (m, 2H, N-CH_2), 3.94 (s, 3H, O-CH_3), 6.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 6.95 (s, 1H, NH), 7.39 – 7.51 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.04 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 8.22 – 8.31 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.42 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.84 (2xCH_2), 33.74 (CH), 49.30 (2xN-CH_2), 53.64 (O-CH_3), 110.50 ($CH_{pyridine}$), 128.28 (2xCH_{phenyl}), 129.96 (2xCH_{phenyl}), 129.99 (CH_{phenyl}), 131.05 (C_q), 131.79 ($CH_{pyridine}$), 133.43 (C_q), 136.17 (C_q), 137.80 ($CH_{pyridine}$), 155.85 (C_q), 157.38 (C_q), 160.02 (C_q), 176.26 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{22}N_5O$: 360.1819 $[M+H]^+$; found: 360.1819.



4-(4-Fluorophenyl)-*N*-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine (82)

$C_{21}H_{19}FN_4$

M_w = 346,41 g/mol

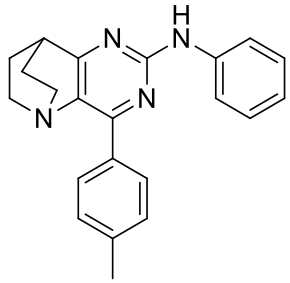
The reaction was carried out as described in general procedure **C** using **45** (272 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) and aniline (0.14 mL, 143 mg, 1.53 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA: 80/20), **82** (20 mg, 5 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.33

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.71 – 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.67 – 2.80 (m, 2H, N-CH_2), 3.11 – 3.25 (m, 3H, N-CH_2, CH), 7.03 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, CH_{phenyl}), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.30 – 7.40 (m, 3H, NH, 2xCH_{phenyl}), 7.68 – 7.75 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.42 (dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.77 (2xCH_2), 33.61 (CH), 49.21 (2xN-CH_2), 115.09 (CH_{Ar}), 115.30 (CH_{Ar}), 118.94 (2xCH_{phenyl}), 122.17 (CH_{phenyl}), 129.01 (2xCH_{phenyl}), 132.16 (CH_{Ar}), 132.24 (CH_{Ar}), 132.43 (d, *J* = 3.0 Hz, C_q), 132.99 (C_q), 140.22 (C_q), 154.36 (C_q), 157.06 (C_q), 164.00 (d, *J* = 250.2 Hz, C_q-F), 176.11 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -110.89 (Ar-F).



_N_-Phenyl-4-(_p_-tolyl)-7,8-dihydro-_6H_-5,8-ethanopyrido[3,2-_d_]pyrimidin-2-amine (84)

$C_{22}H_{22}N_4$

M_w = 328,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using **46** (274 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq.) and aniline (0.14 mL, 143 mg, 1.53 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA: 90/10 to 80/20), **84** (156 mg, 44 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.50

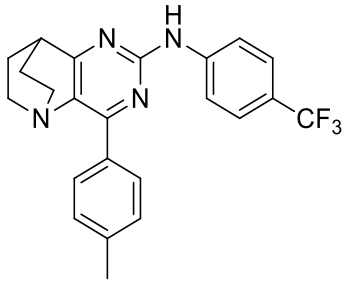
Mp: 195 – 197 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3229, 2960, 1574, 1531, 1429, 1362, 1171, 812, 742, 688.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.71 – 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.68 – 2.81 (m, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.25 (m, 3H, N-CH_2, CH), 7.01 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, CH_{phenyl}), 7.15 (s, 1H, NH), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.30 – 7.38 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.70 – 7.77 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.63 (CH_3), 27.88 (2xCH_2), 33.75 (CH), 49.30 (2xN-CH_2), 118.74 (2xCH_{phenyl}), 121.94 (CH_{phenyl}), 129.00 (2xCH_{Ar}), 129.01 (2xCH_{phenyl}), 129.95 (2xCH_{Ar}), 133.19 (C_q), 133.59 (C_q), 140.09 (C_q), 140.41 (C_q), 155.74 (C_q), 157.15 (C_q), 175.85 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{23}N_4$: 343.1917 $[M+H]^+$; found: 343.1916.



4-(*p*-Tolyl)-*N*-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine (85)

$C_{23}H_{21}F_3N_4$

M_w = 410,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using **46** (264 mg, 0.98 mmol, 1.0 eq.) and 4-(trifluoromethyl)aniline (0.19 mL, 243 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA: 90/10 to 80/20), **85** (200 mg, 49 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.20

Mp: 195 – 197 °C.

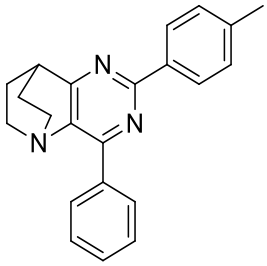
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3270, 2962, 1576, 1536, 1318, 1100, 1064, 838.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.71 – 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.97 – 2.09 (m, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.68 – 2.81 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 – 3.27 (m, 3H , N-CH_2, CH), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.37 (s, 1H, NH), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.50 (CH_3), 27.72 (2xCH_2), 33.61 (CH), 49.08 (2xN-CH_2), 117.74 (2xCH_{Ar}), 124.64 (d, *J* = 252.1 Hz, CF_3), 126.16 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH_{Ar}), 128.97 (2xCH_{Ar}), 129.81 (2xCH_{Ar}), 133.14 (C_q), 133.83 (C_q), 140.26 (C_q), 143.34 (d, *J* = 0.6 Hz, C_q), 155.75 (C_q), 156.46 (C_q), 176.01 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -61.63 (Ar-CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{22}F_3N_4$: 411.1791 $[M+H]^+$; found: 411.1791.



4-Phenyl-2-(*p*-tolyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (86)
$C_{22}H_{21}N_3$
M_w = 327,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using *p*-tolylboronic acid (239 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **86** (182 mg, 70 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.40

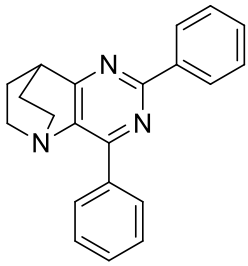
Mp: 192 – 194 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2963, 2924, 2871, 1550, 1387, 1170, 772, 689, 623.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.76 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.01 – 2.13 (m, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.77 (td, *J* = 4.9, 11.5 Hz, 2H, N-CH_2), 3.20 – 3.32 (m, 2H, N-CH_2), 3.38 (p, *J* = 2.8, 3.2 Hz, 1H, CH), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.43 – 7.56 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.47 (dd, *J* = 8.1, 12.2 Hz, 4H, 4xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.63 (CH_3), 27.91 (2xCH_2), 33.75 (CH), 48.97 (2xN-CH_2), 128.28 (2xCH_{Ar}), 128.32 (2xCH_{Ar}), 129.34 (2xCH_{Ar}), 130.02 (CH_{Ar}), 130.25 (2xCH_{Ar}), 135.71 (C_q), 136.40 (C_q), 139.05 (C_q), 140.38 (C_q), 154.78 (C_q), 161.20 (C_q), 175.11 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{22}N_3$: 328.1808 $[M+H]^+$; found: 328.1808.



2,4-Diphenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (87)
$C_{21}H_{19}N_3$
M_w = 313,40 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using phenylboronic acid (195 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **87** (171 mg, 68 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.30

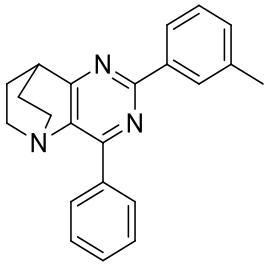
Mp: 195 – 197 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2945, 2921, 1553, 1389, 768, 692, 624.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.89 (m, 2H, CH_2), 2.02 – 2.14 (m, 2H, CH_2), 2.72 – 2.84 (m, 2H, N-CH_2), 3.21 – 3.32 (m, 2H, N-CH_2), 3.40 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.42 – 7.56 (m, 6H, 6xCH_{phenyl}), 8.50 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.57 (dd, *J* = 1.8, 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.89 (2xCH_2), 33.73 (CH), 48.94 (2xN-CH_2), 128.29 (2xCH_{phenyl}), 128.37 (2xCH_{phenyl}), 128.58 (2xCH_{phenyl}), 130.08 (CH_{phenyl}), 130.26 (2xCH_{phenyl}), 136.29 (C_q), 138.40 (C_q), 139.31 (C_q), 154.85 (C_q), 161.10 (C_q), 175.24 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{20}N_3$: 314.1652 $[M+H]^+$; found: 314.1655.



4-Phenyl-2-(*m*-tolyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-d]pyrimidine (88)
$C_{22}H_{21}N_3$
M_w = 327,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using *m*-tolylboronic acid (215 mg, 1.58 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **88** (189 mg, 73 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.27

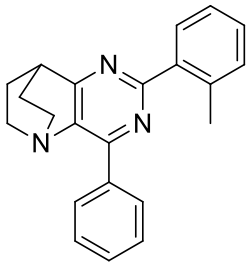
Mp: 191 – 193 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2961, 2946, 2869, 1553, 1385, 1376, 771, 733, 690, 624.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.02 – 2.14 (m, 2H, CH_2), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.71 – 2.84 (m, 2H, N-CH_2), 3.21 – 3.32 (m, 2H, N-CH_2), 3.39 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.43 – 7.56 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.48 (dt, *J* = 1.5, 2.3, 6.4 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.71 (CH_3), 27.91 (2xCH_2), 33.75 (CH), 48.96 (2xN-CH_2), 125.63 (CH_{Ar}), 128.30 (2xCH_{phenyl}), 128.53 (CH_{Ar}), 128.89 (CH_{Ar}), 130.06 (CH_{phenyl}), 130.27 (2xCH_{phenyl}), 131.10 (CH_{Ar}), 136.33 (C_q), 138.19 (C_q), 138.34 (C_q), 139.25 (C_q), 154.92 (C_q), 161.31 (C_q), 175.19 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{22}N_3$: 328.1808 $[M+H]^+$; found: 328.1813.



4-Phenyl-2-(*o*-tolyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-d]pyrimidine (89)
$C_{22}H_{21}N_3$
M_w = 327,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using *o*-tolylboronic acid (215 mg, 1.58 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **89** (196 mg, 76 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.22

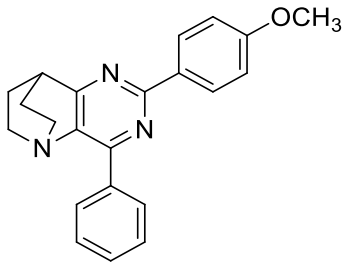
Mp: 228 – 230 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2944, 2869, 1552, 1387, 1131, 844, 767, 736, 695, 623.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.79 – 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.03 – 2.14 (m, 2H, CH_2), 2.66 (s, 3H, CH_3), 2.75 – 2.87 (m, 2H, N-CH_2), 3.22 – 3.34 (m, 2H, N-CH_2), 3.38 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.27 – 7.38 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.38 – 7.55 (m, 3H, 2xCH_{Ar}, CH_{phenyl}), 7.87 – 7.94 (m, 1H, CH_{phenyl}), 8.44 (dd, *J* = 1.8, 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.53 (CH_3), 27.91 (2xCH_2), 33.68 (CH), 48.93 (2xN-CH_2), 126.00 (CH_{phenyl}), 128.30 (2xCH_{Ar}), 129.15 (CH_{phenyl}), 130.06 (CH_{phenyl}), 130.29 (2xCH_{Ar}), 130.68 (CH_{phenyl}), 131.36 (CH_{phenyl}), 136.20 (C_q), 137.31 (C_q), 138.56 (C_q), 138.90 (C_q), 154.60 (C_q), 164.13 (C_q), 174.99 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{22}N_3$: 328.1808 $[M+H]^+$; found: 328.1813.



2-(4-Methoxyphenyl)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (90)
$C_{22}H_{21}N_3O$
M_w = 343,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using 4-methoxyphenylboronic acid (244 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **90** (188 mg, 69 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.24

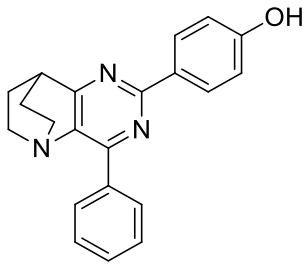
Mp: 204 – 206 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2960, 2935, 1549, 1387, 1247, 1031, 772, 694.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.01 – 2.12 (m, 2H, CH_2), 2.77 (td, *J* = 5.0, 11.4 Hz, 2H, N-CH_2), 3.20 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.36 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.89 (s, 3H, O-CH_3), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.42 – 7.55 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.92 (2xCH_2), 33.75 (CH), 49.00 (2xN-CH_2), 55.49 (O-CH_3), 113.90 (2xCH_{Ar}), 128.27 (2xCH_{phenyl}), 129.95 (2xCH_{Ar}), 129.99 (CH_{phenyl}), 130.23 (2xCH_{phenyl}), 131.19 (C_q), 136.43 (C_q), 138.66 (C_q), 154.74 (C_q), 160.93 (C_q), 161.58 (C_q), 175.07 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{22}N_3O$: 344.1757 $[M+H]^+$; found: 344.1759.



4-(4-Phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)phenol (91)
$C_{21}H_{19}N_3O$
M_w = 329,40 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using 4-hydroxyphenylboronic acid (219 mg, 1.59 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **91** (141 mg, 54 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.17

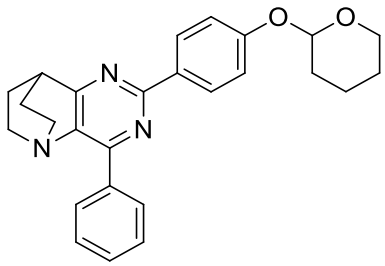
Mp: 254 – 256 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3059, 2942, 2675, 1610, 1552, 1400, 1238, 1166, 774, 688, 625.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.61 – 1.75 (m, 2H, CH_2), 1.97 – 2.11 (m, 2H, CH_2), 2.58 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.14 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.23 (p, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH), 6.89 (td, *J* = 1.7, 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.45 – 7.57 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.34 (td, *J* = 2.0, 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.39 (dd, *J* = 1.9, 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 9.88 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 27.05 (2xCH_2), 33.01 (CH), 48.22 (2xN-CH_2), 115.32 (2xCH_{Ar}), 128.06 (2xCH_{phenyl}), 128.64 (C_q), 129.50 (2xCH_{Ar}), 129.83 (CH_{phenyl}), 129.88 (CH_{phenyl}), 135.76 (C_q), 138.23 (C_q), 153.53 (C_q), 159.68 (C_q), 159.87 (C_q), 175.10 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{20}N_3O$: 330.1601 $[M+H]^+$; found: 330.1602.



4-Phenyl-2-(4-((tetrahydro-*2H*-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (92)

$C_{26}H_{27}N_3O_2$

M_w = 413,51 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)phenylboronic acid (358 mg, 1.61 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **92** (230 mg, 69 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.34

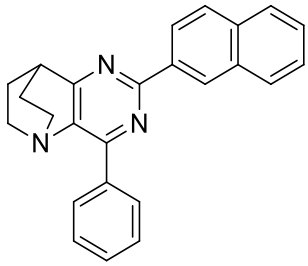
Mp: 210 – 212 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2940, 2872, 1551, 1386, 1236, 1163, 1113, 958, 920, 768, 693.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.57 – 1.75 (m, 3H, 3xCH_{THP}), 1.76 – 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.86 – 1.95 (m, 2H, 2xCH_{THP}), 1.97 – 2.12 (m, 3H, CH_2, CH_{THP}), 2.70 – 2.83 (m, 2H, N-CH_2), 3.19 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.36 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.59 – 3.68 (m, 1H, CH_{THP}), 3.89 – 3.99 (m, 1H, CH_{THP}), 5.52 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, O-C<u>H</u>-O), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.44 – 7.55 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.43 – 8.53 (m, 4H, 2xCH_{Ar}, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 18.91 ($CH_{2,THP}$), 25.36 ($CH_{2,THP}$), 27.92 (2xCH_2), 30.48 ($CH_{2,THP}$), 33.74 (CH), 48.99 (2xN-CH_2), 62.21($CH_{2,THP}$), 96.38 (O-<u>C</u>H-O), 116.34 (2xCH_{Ar}), 128.26 (2xCH_{phenyl}), 129.84 (2xCH_{phenyl}), 129.98 (CH_{phenyl}), 130.24 (2xCH_{Ar}), 131.94 (C_q), 136.45 (C_q), 138.70 (C_q), 154.72 (C_q), 159.08 (C_q), 160.96 (C_q), 175.05 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{26}H_{28}N_3O_2$: 414.2176 $[M+H]^+$; found: 414.2174.



2-(2-Naphthalen-2-yl)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (93)
$C_{25}H_{21}N_3$
M_w = 363,45 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using 2-naphthylboronic acid (275 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **93** (196 mg, 67 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.35

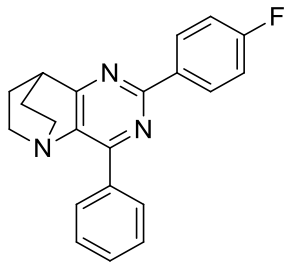
Mp: 210 – 212 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2949, 2868, 1552, 1391, 1380, 773, 755, 700, 625.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.80 – 1.92 (m, 2H, CH_2), 2.05 – 2.16 (m, 2H, CH_2), 2.74 – 2.87 (m, 2H, N-CH_2), 3.23 – 3.34 (m, 2H, N-CH_2), 3.45 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.46 – 7.60 (m, 5H, 3xCH_{phenyl}, 2x$CH_{naphtalene}$), 7.86 – 7.93 (m, 1H, $CH_{naphtalene}$), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, $CH_{naphtalene}$), 8.01 – 8.09 (m, 1H, $CH_{naphtalene}$), 8.50 – 8.57 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.71 (dd, *J* = 1.7, 8.6 Hz, 1H, $CH_{naphtalene}$), 9.10 (s, 1H, $CH_{naphtalene}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.91 (2xCH_2), 33.79 (CH), 48.97 (2xN-CH_2), 125.61 ($CH_{naphthalene}$), 126.21 ($CH_{naphthalene}$), 126.93 ($CH_{naphthalene}$), 127.83 ($CH_{naphthalene}$), 128.19 ($CH_{naphthalene}$), 128.33 (2xCH_{phenyl}), 128.38 (CH_{phenyl}), 129.34 ($CH_{naphthalene}$), 130.13 ($CH_{naphthalene}$), 130.30 (CH_{phenyl}), 133.54 (C_q), 134.62 (C_q), 135.78 (C_q), 136.30 (C_q), 139.38 (C_q), 155.01 (C_q), 161.07 (C_q), 175.32 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{25}H_{22}N_3$: 364.1808 $[M+H]^+$; found: 364.1812.



2-(4-Fluorophenyl)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (94)
$C_{21}H_{18}FN_3$
M_w = 331,39 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using 4-fluorophenylboronic acid (224 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **94** (186 mg, 70 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.42

Mp: 178 – 180 °C.

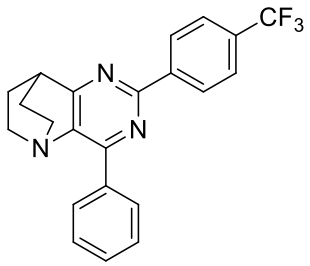
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2922, 2864, 1601, 1555, 1389, 1151, 832, 768, 688, 622.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.02 – 2.14 (m, 2H, CH_2), 2.71 – 2.83 (m, 2H, N-CH_2), 3.21 – 3.32 (m, 2H, N-CH_2), 3.37 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.12 – 7.22 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.45 – 7.56 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.47 (dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.57 (dd, *J* = 5.9, 9.3 Hz, 2H,2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.88 (2xCH_2), 33.74 (CH), 48.93 (2xN-CH_2), 115.36 (CH_{Ar}), 115.58 (CH_{Ar}), 128.32 (2xCH_{phenyl}), 130.15 (CH_{phenyl}), 130.24 (2xCH_{phenyl}), 130.39 (CH_{Ar}), 130.47 (CH_{Ar}), 134.60 (d, *J* = 2.9 Hz, C_q), 136.19 (C_q), 139.23 (C_q), 154.90 (C_q), 160.19 (C_q), 164.56 (d, *J* = 249.5 Hz, C_{Ar}-F), 175.34 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -111.46 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{19}FN_3$: 332.1558 $[M+H]^+$; found: 332.1563.



4-Phenyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (95)
$C_{22}H_{18}F_3N_3$
M_w = 381,39 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (303 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **95** (222 mg, 72 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.40

Mp: 166 – 168 °C.

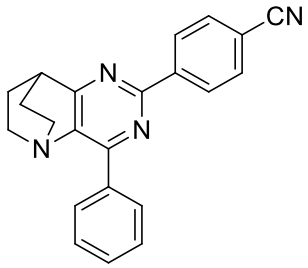
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2953, 1552, 1389, 1320, 1116, 1061, 774, 690.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.76 – 1.89 (m, 2H, CH_2), 2.04 – 2.16 (m, 2H, CH_2), 2.78 (td, *J* = 5.1, 11.7 Hz, 2H, N-CH_2), 3.23 – 3.34 (m, 2H, N-CH_2), 3.41 (p, *J* = 3.2 Hz, 1H, CH), 7.45 – 7.58 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.50 (dt, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.86 (2xCH_2), 33.74 (CH), 48.88 (2xN-CH_2), 124.43 (d, *J* = 272.2 Hz, CF_3), 125.50 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH_{Ar}), 128.37 (2xCH_{phenyl}), 128.65 (2xCH_{Ar}), 130.28 (2xCH_{phenyl}), 130.31 (CH_{phenyl}), 131.87 (d, *J* = 32.2 Hz, $\underline{C_q}$-CF_3), 135.98 (C_q), 140.05 (C_q), 141.70 (d, *J*=1.7 Hz, C_q), 155.07 (C_q), 159.69 (C_q), 175.61 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -62.59 (CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{19}F_3N_3$: 382.1526 $[M+H]^+$; found: 382.1525.



4-(4-Phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)benzonitrile (96)
$C_{22}H_{18}N_4$
M_w = 338,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using 4-cyanophenylboronic acid (236 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **96** (224 mg, 82 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.22

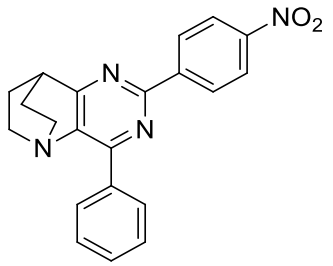
Mp: 202 – 204 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2956, 2922, 2227, 1549, 1389, 771, 693, 622, 541.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.05 – 2.16 (m, 2H, CH_2), 2.71 – 2.83 (m, 2H, N-CH_2), 3.23 – 3.34 (m, 2H, N-CH_2), 3.40 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.47 – 7.57 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.43 – 8.54 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.83 (2xCH_2), 33.74 (CH), 48.84 (2xN-CH_2), 113.54 (C_q), 119.14 (C_q), 128.40 (2xCH_{phenyl}), 128.85 (2xCH_{Ar}), 130.27 (2xCH_{phenyl}), 130.42 (2xCH_{phenyl}), 132.41 (2xCH_{Ar}), 135.80 (C_q), 140.30 (C_q), 142.51 (C_q), 155.15 (C_q), 159.11 (C_q), 175.77 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{19}N_4$: 339.1604 $[M+H]^+$; found: 339.1608.



2-(4-Nitrophenyl)-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (97)
$C_{21}H_{18}N_4O_2$
M_w = 358,39 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using 4-nitrophenylboronic acid (268 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **97** (206 mg, 76 %) was obtained as an orange solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.40

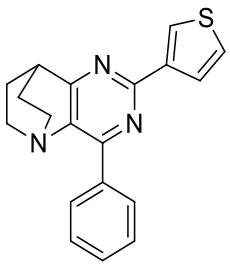
Mp: 191 – 193 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2925, 2872, 1555, 1519, 1388, 1350, 839, 688.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.06 – 2.18 (m, 2H, CH_2), 2.72 – 2.84 (m, 2H, N-CH_2), 3.24 – 3.35 (m, 2H, N-CH_2), 3.41 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 7.47 – 7.58 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.34 (dd, *J* = 2.0, 9.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.44 – 8.54 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.75 (dd, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.83 (2xCH_2), 33.75 (CH), 48.84 (2xN-CH_2), 123.80 (2xCH_{Ar}), 128.43 (2xCH_{phenyl}), 129.22 (2xCH_{Ar}), 130.29 (2xCH_{phenyl}), 130.48 (CH_{phenyl}), 135.75 (C_q), 140.46 (C_q), 144.24 (C_q), 149.13 (C_q), 155.25 (C_q), 158.85 (C_q), 175.86 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{19}N_4O_2$: 359.1503 $[M+H]^+$; found: 359.1506.



4-Phenyl-2-(thiophen-3-yl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (98)
$C_{19}H_{17}N_3S$
M_w = 319,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using 3-thienylboronic acid (208 mg, 1.62 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **98** (195 mg, 77 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.19

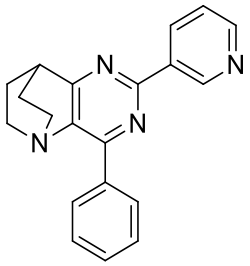
Mp: 189 – 191 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2956, 2867, 1553, 1386, 1342, 819, 689, 623.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.86 (m, 2H, CH_2), 2.00 – 2.13 (m, 2H, CH_2), 2.76 (td, *J* = 5.5, 12.2 Hz, 2H, N-CH_2), 3.19 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.35 (p, *J* = 3.3 Hz, 1H, CH), 7.38 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, CH_{HetAr}), 7.42 – 7.55 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.00 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH_{HetAr}), 8.31 – 8.36 (m, 1H, CH_{HetAr}), 8.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.87 (2xCH_2), 33.64 (CH), 48.94 (2xN-CH_2), 125.84 ($CH_{thiophene}$), 127.30 ($CH_{thiophene}$), 127.88 ($CH_{thiophene}$), 128.26 (2xCH_{phenyl}), 130.07 (CH_{phenyl}), 130.22 (2xCH_{phenyl}), 136.17 (C_q), 138.83 (C_q), 142.38 (C_q), 154.93 (C_q), 158.53 (C_q), 175.26 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for$C_{19}H_{18}N_3S$: 320.1216 $[M+H]^+$; found: 320.1223.



4-Phenyl-2-(pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (99)
$C_{20}H_{18}N_4$
M_w = 314,38 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using 3-pyridinylboronic acid (200 mg, 1.63 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 50/50), **99** (152 mg, 60 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 50/50): 0.25

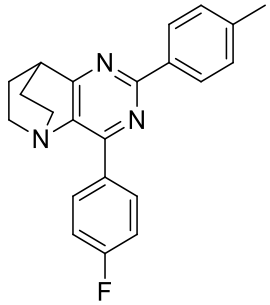
Mp: 231 – 233 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2926, 2864, 1552, 1387, 1371, 1023, 843, 692, 620.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.02 – 2.15 (m, 2H, CH_2), 2.77 (td, *J* = 5.1, 11.6 Hz, 2H, N-CH_2), 3.22 – 3.33 (m, 2H, N-CH_2), 3.40 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 7.42 (dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.45 – 7.56 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 8.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 8.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 9.76 (s, 1H, $CH_{pyridine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.84 (2xCH_2), 33.69 (CH), 48.86 (2xN-CH_2), 123.38 ($CH_{pyridine}$), 128.36 (2xCH_{phenyl}), 130.27 (2xCH_{phenyl}), 130.32 (CH_{phenyl}), 133.86 (C_q), 135.59 ($CH_{pyridine}$), 135.90 (C_q), 139.95 (C_q), 150.14 ($CH_{pyridine}$), 151.00 ($CH_{pyridine}$), 155.04 (C_q), 159.25 (C_q), 175.67 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{19}N_4$: 315.1604 $[M+H]^+$; found: 315.1602.



4-(4-Fluorophenyl)-2-(*p*-tolyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (100)
$C_{22}H_{20}FN_3$
M_w = 345,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using **45** (110 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (109 mg, 0.80 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **100** (63 mg, 45 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.49

Mp: 164 – 166 °C.

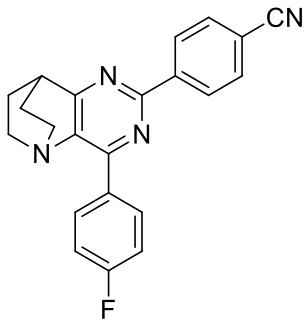
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2926, 2869, 1550, 1505, 1386, 1220, 1155, 819.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.01 – 2.13 (m, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.70 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.19 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.37 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.59 (dd, *J* = 5.8, 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.61 (CH_3), 27.84 (2xCH_2), 33.69 (CH), 48.87 (2xN-CH_2), 115.11 (CH_{Ar}), 115.32 (CH_{Ar}), 128.29 (2xCH_{Ar}), 129.36 (2xCH_{Ar}), 132.38 (CH_{Ar}), 132.47 (CH_{Ar}), 132.52 (d, *J* = 3.2 Hz, C_q), 135.59 (C_q), 138.72 (C_q), 140.47 (C_q), 153.43 (C_q), 161.17 (C_q), 164.10 (d, *J* = 250.5 Hz, C_q-F), 175.21 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -110.90 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{21}FN_3$: 346.1714 $[M+H]^+$; found: 346.1710.



4-(4-(4-Fluorophenyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)benzonitrile (101)
$C_{22}H_{17}FN_4$
M_w = 356,40 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using **45** (109 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) and 4-cyanophenylboronic acid (118 mg, 0.80 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **101** (97 mg, 68 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.20

Mp: 237 – 239 °C.

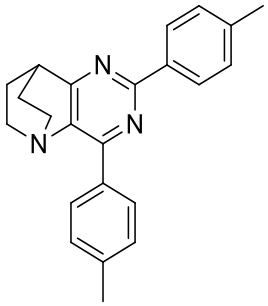
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2950, 2917, 2221, 1602, 1544, 1504, 1382, 1157, 824, 568.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.86 (m, 2H, CH_2), 2.05 – 2.17 (m, 2H, CH_2), 2.70 – 2.81 (m, 2H, N-CH_2), 3.22 – 3.34 (m, 2H, N-CH_2), 3.39 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 7.19 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar-F}), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar-CN}), 8.60 (dd, *J* = 5.6, 8.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar-F}), 8.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar-CN}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.79 (2xCH_2), 33.72 (CH), 48.77 (2xN-CH_2), 113.64 (C_q), 115.31 (CH_{Ar-F}), 115.52 (CH_{Ar-F}), 119.11 (C_q), 128.84 (2xCH_{Ar-CN}), 131.96 (d, *J* = 3.1 Hz, C_q), 132.44 (2xCH_{Ar-CN}), 132.47 (CH_{Ar-F}), 132.56 (CH_{Ar-F}), 139.99 (C_q), 142.41 (C_q), 153.82 (C_q), 159.11 (C_q), 164.32 (d, *J* = 251.4 Hz, C_q-F), 175.87 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -110.06 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{18}FN_4$: 357.1510 $[M+H]^+$; found: 357.1505.



2,4-Di-*p*-tolyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (102)
$C_{23}H_{23}N_3$
M_w = 341,45 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using **46** (215 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (215 mg, 1.58 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **102** (101 mg, 37 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.34

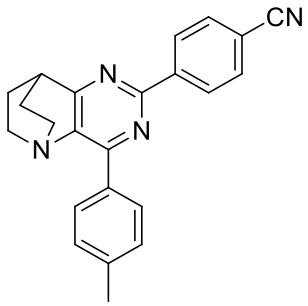
Mp: 193 – 195 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2965, 2934, 2869, 1547, 1387, 1179, 812, 803, 744.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.00 – 2.12 (m, 2H, CH_2), 2.43 (s, 6H, 2xCH_3), 2.70 – 2.83 (m, 2H, N-CH_2), 3.19 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.37 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.31 (dd, *J* = 5.9, 8.0 Hz, 4H, 4xCH_{Ar}), 8.36 – 8.42 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.42 – 8.48 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.61 (CH_3), 21.64 (CH_3), 27.92 (2xCH_2), 33.73 (CH), 48.94 (2xN-CH_2), 128.30 (2xCH_{Ar}), 129.02 (2xCH_{Ar}), 129.31 (2xCH_{Ar}), 130.17 (2xCH_{Ar}), 133.63 (C_q), 135.79 (C_q), 138.82 (C_q), 140.17 (C_q), 140.28 (C_q), 154.82 (C_q), 161.11 (C_q), 174.89 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{24}N_3$: 342.1965 $[M+H]^+$; found: 342.1962.



4-(4-(*p*-Tolyl)-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)benzonitrile (103)
$C_{23}H_{20}N_4$
M_w = 352,43 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using **46** (215 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and 4-cyanophenylboronic acid (238 mg, 1.62 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/PE, 60/40 to 80/20), **103** (148 mg, 52 %) was obtained as a beige solid.

Rf (DCM/PE: 80/20): 0.55

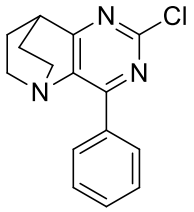
Mp: 236 – 238 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2940, 2227, 1548, 1387, 1167, 816, 612.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.73 – 1.86 (m, 2H, CH_2), 2.03 – 2.15 (m, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.70 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.22 – 3.33 (m, 2H, N-CH_2), 3.38 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.68 (CH_3), 27.87 (2xCH_2), 33.75 (CH), 48.84 (2xN-CH_2), 113.49 (C_q), 119.18 (C_q), 128.85 (2xCH_{Ar}), 129.17 (2xCH_{Ar}), 130.22 (2xCH_{Ar}), 132.41 (2xCH_{Ar}), 133.06 (C_q), 140.08 (C_q), 140.73 (C_q), 142.62 (C_q), 155.21 (C_q), 159.06 (C_q), 175.56 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{21}N_4$: 353.1761 $[M+H]^+$; found: 353.1759.



2-Chloro-4-phenyl-7,8-dihydro-*6H*-5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (104)
$C_{15}H_{14}ClN_3$
M_w = 271,74 g/mol

To a solution of **44** (437 mg, 1.72 mmol, 1 eq.) in thionyl chloride (2.5 mL) was added DMF (0.1 mL). The reaction mixture was heated for 16 h at 70 °C and allowed to cool to room temperature. The solvent were evaporated and ice was added to the residue. The pH was adjust to 10-11 with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 (50 mL) and the mixture was extracted with EA (3x30 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20) to afford **104** (293 mg, 62 %) as a light orange solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.50

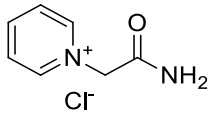
Mp: 170 – 172 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2956, 2871, 1547, 1378, 1255, 1133, 877, 771, 696, 623.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.98 – 2.12 (m, 2H, CH_2), 2.71 (ddd, *J* = 3.7, 9.1, 16.8 Hz, 2H, N-CH_2), 3.23 (ddd, *J* = 4.8, 9.7, 14.0 Hz, 2H, N-CH_2), 3.31 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.43 – 7.52 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.32 – 8.41 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.59 (2xCH_2), 33.55 (CH), 48.66 (2xN-CH_2), 128.42 (2xCH_{Ar}), 130.37 (2xCH_{Ar}), 130.92 (CH_{Ar}), 134.46 (C_q), 139.80 (C_q), 157.12 (C_q-Cl), 157.87 (C_q), 178.71 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{15}ClN_3$: 272.0949 $[M+H]^+$; found: 272.0950.



1-(2-Amino-2-oxoethyl)pyridine-1-ium chloride (105)
$C_7H_9ClN_2O$
M_w = 172,61 g/mol

105 was prepared as described in the following patent, page 43:

R. Singh, S. Holland, J. Litvak, D. Goff, J. Zhang, T. Heckrodt J., *Bridged Bicyclic Heteroaryl Substituted Triazoles Useful as AXL Inhibitors*, WO2010005879, **2010**.

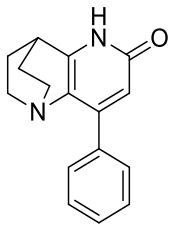
To a suspension of 2-chloroacetamide (20.002 g, 213.90 mmol, 1.0 eq.) in acetonitrile (40 mL) was added pyridine (16.2 mL, 15.989 g, 202.14 mmol, 0.9 eq.). The suspension was heated at 90 °C for 17 h and cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered and washed with hexane (2x40 mL). The obtained solid was recrystallized from methanol to afford **105** (25.685 g, 73 %) as a white solid.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3283, 3108, 3051, 2971, 1681, 1490, 1396, 1186, 1097, 774, 678, 580.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 5.53 (s, 2H, CH_2), 7.71 (s, 1H, N<u>H</u>-H), 8.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.38 (s, 1H, NH-<u>H</u>), 8.65 (td, *J* = 1.4, 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 9.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 61.47 (CH_2), 127.38 (2xCH_{Ar}), 145.93 (CH_{Ar}), 146.25 (2xCH_{Ar}), 166.15 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_7H_9N_2O$: 137.0709 $[M]^+$; found: 137.0708.



8-Phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4 ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H)*-one (106)
$C_{16}H_{16}N_2O$
M_w = 252,32 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **4** (2.018 g, 9.46 mmol, 1 eq.). After purification by recrystallization, **106** (1.790 g, 75 %) was afford as a light brown solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.21

Mp: > 260 °C

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2952, 2628, 1641, 1528, 1457, 971, 862, 742, 690.

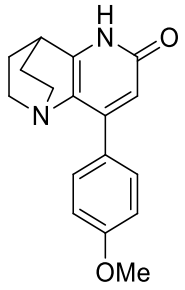
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.85 – 1.96 (m, 2H, CH_2), 2.66 (td, *J* = 4.9, 11.3 Hz, 2H, N-CH_2), 3.06 – 3.17 (m, 2H, N-CH_2), 3.32 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 6.52 (s, 1H, C(O)C<u>H</u>), 7.37 – 7.49 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 14.15 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.24 (2xCH_2), 29.96 (CH), 49.97 (2xN-CH_2), 114.90 (C(O)<u>C</u>H), 128.15 (C_q), 128.38 (2xCH_{Ar}), 128.95 (CH_{Ar}), 129.12 (2xCH_{Ar}), 136.05 (C_q), 151.32 (C_q), 152.52 (C_q), 164.65 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{16}H_{17}N_2O$: 253.1335 $[M+H]^+$; found: 253.1338.

Spectral data correspond to literature values:

Besidsky, Y. ; Luthman, C. ; Calesson, A.; Fowler, C.J.; Csöregh, I.; Hacksell, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 465 – 474.



8-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (107)
$C_{17}H_{18}N_2O_2$
M_w = 282,34 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **6** (2.299 g, 9.45 mmol, 1 eq.). After purification by recrystallization, **107** (1.630 g, 61 %) was afford as a white solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.31

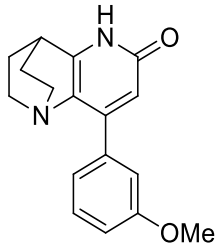
Mp: > 260 °C

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2946, 2863, 1645, 1604, 1516, 1452, 1244, 1174, 822, 743.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.77 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.09 – 2.20 (m, 2H, CH_2), 3.19 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.42 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.53 – 3.64 (m, 2H, N-CH_2), 3.83 (s, 3H, O-CH_3), 6.33 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 15.24 (TFA).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 23.00 (2xCH_2), 29.62 (CH), 52.36 (2xN-CH_2), 55.48 (O-CH_3), 113.51 ($CH_{pyridine}$), 114.88 (2xCH_{Ar}), 115.27 (q, *J* = 288.1 Hz, TFA-CF_3), 119.66 (C_q), 125.42 (C_q), 130.08 (2xCH_{Ar}), 145.62 (C_q), 151.83 (C_q), 158.65 (q, *J* = 38.6 Hz, TFA-C(O)), 160.76 (C_q), 162.27 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{17}H_{19}N_2O_2$: 283.1441 $[M+H]^+$; found: 283.1443.



8-(3-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (108)
$C_{17}H_{18}N_2O_2$
M_w = 282,34 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **7** (2.301 g, 9.45 mmol, 1 eq.). After purification by recrystallization, **108** (1.710 g, 64 %) was afford as a white solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.31

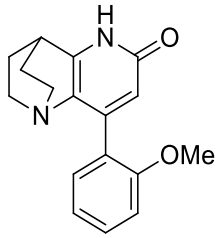
Mp: 239 – 241 °C

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2954, 2868, 2773, 1637, 1605, 1578, 1449, 1287, 1049, 848, 743.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.48 – 1.59 (m, 2H, CH_2), 1.77 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.42 – 2.50 (m, 2H, N-CH_2), 2.91 – 3.02 (m, 2H, N-CH_2), 3.08 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 6.20 (s, 1H, C(O)C<u>H</u>), 6.97 (dd, *J* = 2.1, 8.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.07 – 7.14 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 11.68 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 27.40 (2xCH_2), 29.37 (CH), 49.21 (2xN-CH_2), 55.01 (OCH_3), 112.94 (C(O)<u>C</u>H), 113.76 (CH_{Ar}), 114.69 (CH_{Ar}), 121.14 (CH_{Ar}), 126.76 (C_q), 129.04 (CH_{Ar}), 137.13 (C_q), 148.48 (C_q), 153.79 (C_q), 158.75 (C_q), 161.46 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{17}H_{19}N_2O$: 283.1441 $[M+H]^+$; found: 283.1443.



8-(2-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (109)
$C_{17}H_{18}N_2O_2$
M_w = 282,34 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **8** (2.298 g, 9.44 mmol, 1 eq.). After purification by recrystallization, **109** (600 mg, 22 %) was afford as a light brown solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.29

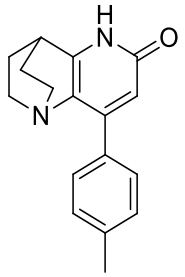
Mp: > 260 °C

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2945, 1644, 1611, 1461, 1245, 1022, 736.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66 – 1.76 (m, 2H, CH_2), 1.79 – 1.91 (m, 2H, CH_2), 2.57 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 2.97 – 3.08 (m, 2H, N-CH_2), 3.30 (p, J = 2.8 Hz, 1H, CH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.41 (s, 1H, C(O)CH), 6.94 – 7.05 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.18 (dd, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.37 (td, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.41 (2xCH_2), 30.00 (CH), 49.78 (2xN-CH_2), 55.43 (OCH_3), 110.90 (CH_{Ar}), 116.36 (C(O)<u>C</u>H), 120.60 (CH_{Ar}), 126.18 (C_q), 129.52 (C_q), 130.04 (CH_{Ar}), 130.22 (CH_{Ar}), 150.21 (C_q), 151.06 (C_q), 156.60 (C_q), 164.67 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{17}H_{19}N_2O_2$: 283.1441 $[M+H]^+$; found: 283.1444.



8-(*p*-Tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4 ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H)*-one (110)
$C_{17}H_{18}N_2O$
M_w = 266,34 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **5** (2.147 g, 9.44 mmol, 1 eq.). After purification by recrystallization, **110** (1.547 g, 61 %) was afford as a light brown solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.35

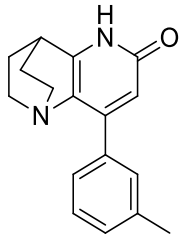
Mp: > 260 °C

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2943, 2692, 1640, 1609, 1451, 818, 741, 610.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.84 – 1.95 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.65 (td, *J* = 4.4, 10.9 Hz, 2H, N-CH_2), 3.05 – 3.16 (m, 2H, N-CH_2), 3.31 (p, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH), 6.50 (s, 1H, C(O)C<u>H</u>), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 14.16 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.49 (CH_3), 28.24 (2xCH_2), 29.93 (CH), 49.96 (2xN-CH_2), 114.53 (C(O)<u>C</u>H), 128.22 (C_q), 129.02 (2xCH_{Ar}), 129.14 (2xCH_{Ar}), 133.17 (C_q), 138.97 (C_q), 151.33 (C_q), 152.38 (C_q), 164.67 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{17}H_{19}N_2O$: 267.1492 $[M+H]^+$; found: 267.1492.



8-(*m*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (111)
$C_{17}H_{18}N_2O$
M_w = 266,34 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using (Z)-2-(3-Methylbenzylidene)quinuclidin-3-one (4.295 g, 18.89 mmol, 1 eq.). After purification by recrystallization, **111** (3.657 g, 72 %) was afford as a beige solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.32

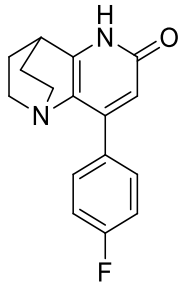
Mp: > 260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2944, 1635, 1602, 1529, 1445, 1180, 854, 740.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.84 – 1.96 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.59 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.05 – 3.16 (m, 2H, N-CH_2), 3.32 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 6.50 (s, 1H, NH), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.29 – 7.43 (m, 3H, 3xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.75 (CH_3), 28.25 (2xCH_2), 29.93 (CH), 50.00 (2xN-CH_2), 114.92 ($CH_{pyridine}$), 126.29 (CH_{Ar}), 128.22 (CH_{Ar}), 128.24 (C_q), 129.70 (CH_{Ar}), 129.72 (CH_{Ar}), 136.08 (C_q), 137.88 (C_q), 151.61 (C_q), 152.42 (C_q), 164.66 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{17}H_{19}N_2O$: 267.1492 $[M+H]^+$; found: 267.1496.



8-(4-Fluorophenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4 ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (112)
$C_{16}H_{15}FN_2O$
M_w = 270,30 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **10** (2.197 g, 9.54 mmol, 1 eq.). After purification by recrystallization, **112** (2.134 g, 82 %) was afford as a white solid.

Rf DCM/MeOH: 95/5): 0.30

Mp: > 260 °C

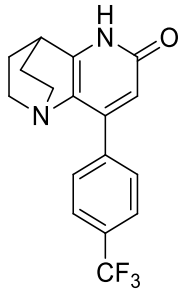
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2943, 2777, 1644, 1608, 1515, 1451, 1167, 843, 791, 743.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.75 – 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.09 – 2.21 (m, 2H, CH_2), 3.25 (dd, *J* = 3.8, 10.8 Hz, 2H, N-CH_2), 3.43 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.53 – 3.65 (m, 2H, N-CH_2), 6.35 (s, 1H, C(O)C<u>H</u>), 7.36 (dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.51 (dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 23.03 (2xCH_2), 29.68 (CH), 52.27 (N-CH_2), 114.00 (C(O)-<u>C</u>H), 115.36 (q, *J* = 288.5 Hz, TFA - CF_3), 116.17 (CH_{Ar}), 116.39 (CH_{Ar}), 129.78 (C_q), 129.81 (C_q), 130.99 (CH_{Ar}), 131.08 (CH_{Ar}), 144.94 (C_q), 151.97 (C_q), 158.70 (q, *J* = 38.3 Hz, TFA – C(O)), 162.27 (C_q), 163.32 (d, *J* = 246.9 Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d$_6$) δ: -75.49 (C_{Ar}-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{16}H_{16}FN_2O$: 271.1241 $[M+H]^+$; found: 271.1243.



8-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (113)
$C_{17}H_{15}F_3N_2O$
M_w = 320,31 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **12** (2.657 g, 9.44 mmol, 1 eq.). After purification by recrystallization, **113** (2.264 g, 74 %) was afford as a white solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.41

Mp: > 260 °C.

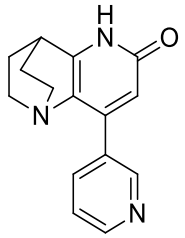
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2944, 2685, 1647, 1323, 1112, 1067, 836, 738.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.77 – 1.89 (m, 2H, CH_2), 2.09 – 2.20 (m, 2H, CH_2), 3.21 – 3.33 (m, 2H, N-CH_2), 3.44 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.53 – 3.64 (m, 2H, N-CH_2), 6.39 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 10.21 (s, TFA).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 23.02 (2xCH_2), 29.63 (CH), 52.15 (2xN-CH_2), 114.10 (C_q), 115.35 (q, *J* = 288.8 Hz, TFA), 119.33 (C_q), 124.21 (d, *J* = 272.2 Hz, C_q), 126.00 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH_{Ar}), 129.64 (2xCH_{Ar}), 130.08 (q, *J* = 31.7 Hz, C_q), 137.53 (C_q), 144.47 (C_q), 152.14 (C_q), 158.62 (q, *J* = 38.1 Hz, TFA), 162.18 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d$_6$) δ: -75.38 (TFA), -61.55 (Ar-CF3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{17}H_{16}F_3N_2O$: 321.1209 $[M+H]^+$; found: 321.1212.



8-(Pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (114)
$C_{15}H_{15}N_3O$
M_w = 253,30 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **3** (2.038 g, 9.51 mmol, 1 eq.). After purification by recrystallization, **114** (798 mg, 33 %) was afford as a beige solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.15

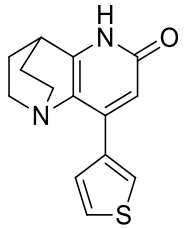
Mp: > 260 °C

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2941, 2707, 1643, 1605, 1455, 1179, 968, 809, 742, 706, 638.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.87 – 1.98 (m, 2H, CH_2), 2.57 – 2.69 (m, 2H, N-CH_2), 3.04 – 3.16 (m, 2H, N-CH_2), 3.33 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 6.54 (s, 1H, C(O)CH), 7.38 (dd, *J* = 5.0, 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.93 (dt, *J* = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 1.7, 4.9 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.16 (2xCH_2), 29.98 (CH), 49.94 (2xN-CH_2), 114.75 (C(O)<u>C</u>H), 123.20 (CH_{Ar}), 127.94 (C_q), 131.59 (C_q), 136.58 (CH_{Ar}), 147.84 (C_q), 149.88 (CH_{Ar}), 149.97 (CH_{Ar}), 153.10 (C_q), 164.55 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{16}N_3O$: 254.1288 $[M+H]^+$; found: 254.1291.



8-(Thiophen-3-yl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (115)
$C_{14}H_{14}N_2OS$
M_w = 258,34 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **18** (2.038 g, 9.51 mmol, 1 eq.). After purification by recrystallization, **115** (1.780 g, 73 %) was afford as a beige solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.33

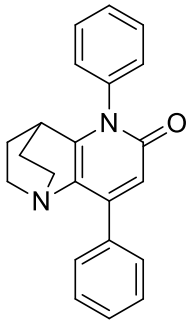
Mp: > 260 °C

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2939, 2707, 1644, 1617, 1520, 1448, 1174, 927, 843, 780, 731.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.85 – 1.96 (m, 2H, CH_2), 2.61 – 2.73 (m, 2H, N-CH_2), 3.07 – 3.18 (m, 2H, N-CH_2), 3.31 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 6.67 (s, 1H, C(O)C<u>H</u>), 7.35 (dd, *J* = 3.0, 5.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.56 (dd, *J* = 1.3, 5.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.42 (dd, *J* = 1.3, 3.0 Hz, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.17 (2xCH_2), 29.92 (CH), 49.58 (2xN-CH_2), 112.65 (C(O)<u>C</u>H), 125.36 (CH_{Ar}), 127.59 (CH_{Ar}), 127.88 (C_q), 128.18 (CH_{Ar}), 136.41 (C_q), 143.97 (C_q), 152.49 (C_q), 165.01 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{15}N_2OS$: 259.0900 $[M+H]^+$; found: 259.0901.



5,8-Diphenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (116)
$C_{22}H_{20}N_2O$
M_w = 328,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **106** (126 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and phenylboronic acid (122 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 50/50), **116** (88 mg, 55 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 50/50): 0.13

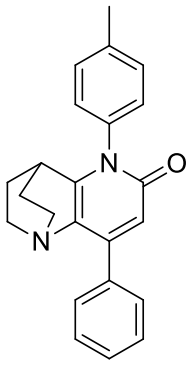
Mp: 247 – 249 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2919, 1647, 1561, 1372, 1176, 850, 750, 687.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.53 – 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.70 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 2.63 – 2.73 (m, 2H, N-CH_2), 2.75 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.00 – 3.11 (m, 2H, N-CH_2), 6.58 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.27 – 7.33 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.39 – 7.53 (m, 4H, 4xCH_{Ar}), 7.52 – 7.63 (m, 4H, 4xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.09 (2xCH_2), 29.37 (CH), 49.43 (2xN-CH_2), 116.42 ($CH_{pyridine}$), 127.05 (C_q), 127.93 (2xCH_{Ar}), 128.31 (2xCH_{Ar}), 128.90 (CH_{Ar}), 129.06 (CH_{Ar}), 129.09 (2xCH_{Ar}), 129.94 (2xCH_{Ar}), 136.02 (C_q), 137.90 (C_q), 150.27 (C_q), 151.69 (C_q), 162.29 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{21}N_2O$: 329.1648 $[M+H]^+$; found: 329.1647.



8-Phenyl-5-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (117)
$C_{23}H_{22}N_2O$
M_w = 342,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **106** (125 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) and p-tolylboronic acid (138 mg, 1.01 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 50/50 to 60/40), **117** (109 mg, 65 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 50/50): 0.15

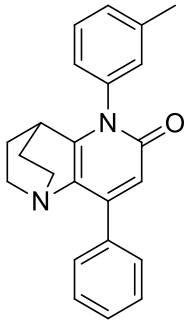
Mp: 237 – 239 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3075, 2942, 1655, 1560, 1503, 1370, 879, 758.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52 – 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.68 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.62 – 2.74 (m, 2H, N-CH_2), 2.79 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.00 – 3.11 (m, 2H, N-CH_2), 6.57 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.39 – 7.49 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.55 – 7.63 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.40 (CH_3), 28.10 (2xCH_2), 29.35 (CH), 49.45 (2xN-CH_2), 116.37 ($CH_{pyridine}$), 126.93 (C_q), 127.59 (2xCH_{Ar}), 128.30 (2xCH_{phenyl}), 128.85 (CH_{phenyl}), 129.09 (2xCH_{phenyl}), 130.59 (2xCH_{Ar}), 135.26 (C_q), 136.09 (C_q), 139.04 (C_q), 150.10 (C_q), 151.84 (C_q), 162.43 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{23}N_2O$: 343.1805 $[M+H]^+$; found: 343.1804.



8-Phenyl-5-(*m*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (118)
$C_{23}H_{22}N_2O$
M_w = 342,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **106** (128 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and *m*-tolylboronic acid (141 mg, 1.03 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 50/50 to 40/60), **118** (67 mg, 39 %) was obtained as a beige solid.

Rf (EA/PE: 70/30): 0.32

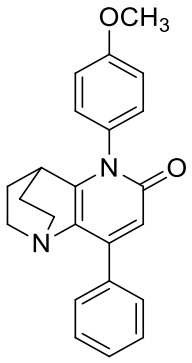
Mp: 214 – 216 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2930, 2864, 1645, 1556, 1504, 1372, 1165, 755, 692.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.53 – 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.69 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.63 – 2.73 (m, 2H, N-CH_2), 2.76 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.00 – 3.12 (m, 2H, N-CH_2), 6.57 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.12 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.39 – 7.50 (m, 4H, 3xCH_{phenyl}, CH_{Ar}), 7.56 – 7.63 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.58 (CH_3), 28.11 (CH_2), 28.13 (CH_2), 29.35 (CH), 49.46 (2xN-CH_2), 116.41 ($CH_{pyridine}$), 124.81 (CH_{Ar}), 126.92 (C_q), 128.30 (2xCH_{phenyl}), 128.44 (CH_{Ar}), 128.86 (CH_{phenyl}), 129.09 (2xCH_{phenyl}), 129.72 (CH_{Ar}), 129.91 (CH_{Ar}), 136.08 (C_q), 137.87 (C_q), 140.05 (C_q), 150.12 (C_q), 151.76 (C_q), 162.33 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{23}N_2O$: 343.1805 $[M+H]^+$; found: 343.1801.



5-(4-Methoxyphenyl)-8-phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (120)
$C_{23}H_{22}N_2O$
M_w = 358,43 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **106** (126 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and 4-methoxyphenylboronic acid (159 mg, 1.04 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 50/50 to 60/40), **120** (110 mg, 61 %) was obtained as a light brown solid.

Rf (EA/PE: 80/20): 0.19

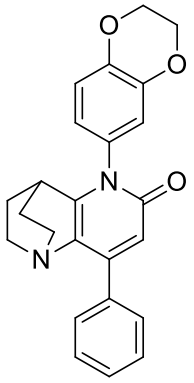
Mp: 248 – 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2936, 1651, 1509, 1445, 1257, 1023, 836, 761, 695.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52 – 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.69 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 2.61 – 2.74 (m, 2H, N-CH_2), 2.81 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 3.00 – 3.11 (m, 2H, N-CH_2), 3.87 (s, 3H, CH_3), 6.57 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.38 – 7.49 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.55 – 7.63 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.11 (2xCH_2), 29.35 (CH), 49.44 (2xN-CH_2), 55.70 (O-CH_3), 115.19 (2xCH_{Ar}), 116.34 ($CH_{pyridine}$), 126.93 (C_q), 128.30 (2xCH_{phenyl}), 128.85 (CH_{phenyl}), 128.87 (2xCH_{Ar}), 129.09 (2xCH_{phenyl}), 130.49 (C_q), 136.09 (C_q), 150.10 (C_q), 152.04 (C_q), 159.85 (C_q), 162.59 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{23}N_2O_2$: 359.1754 $[M+H]^+$; found: 359.1752.



5-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-8-phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (121)

$C_{24}H_{22}N_2O_3$

M_w = 386,45 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **106** (126 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and 1,4-benzodioxane-6-boronic acid (182 mg, 1.01 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (EA/PE, 70/30), **121** (127 mg, 65 %) was obtained as a light marron solid.

Rf (EA/PE: 70/30): 0.16

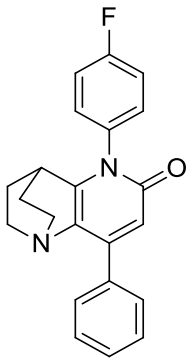
Mp: 248 – 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2935, 1644, 1557, 1504, 1297, 1283, 1063, 763, 693.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 – 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.70 – 1.82 (m, 2H, CH_2), 2.61 – 2.72 (m, 2H, N-CH_2), 2.85 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.00 – 3.11 (m, 2H, N-CH_2), 4.31 (s, 4H, 2xO-CH_2), 6.56 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 6.75 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.36 – 7.49 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.54 – 7.62 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.14 (2xCH_2), 29.32 (CH), 49.45 (2xN-CH_2), 64.44 (O-CH_2), 64.47 (O-CH_2), 116.33 ($CH_{pyridine}$), 116.95 (CH_{Ar}), 118.37 (CH_{Ar}), 120.74 (CH_{Ar}), 126.89 (C_q), 128.29 (2xCH_{phenyl}), 128.85 (CH_{phenyl}), 129.08 (2xCH_{phenyl}), 130.97 (C_q), 136.06 (C_q), 144.22 (C_q), 144.33 (C_q), 150.13 (C_q), 152.01 (C_q), 162.49 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{23}N_2O_3$: 387.1703 $[M+H]^+$; found: 387.1708.



5-(4-Fluorophenyl)-8-phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (122)
$C_{22}H_{19}FN_2O$
M_w = 346,40 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **106** (128 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and 4-fluorophenylboronic acid (141 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20 to 70/30), **122** (71 mg, 41 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 50/50): 0.16

Mp: 239 – 241 °C.

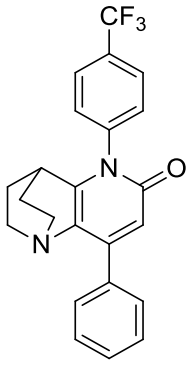
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2943, 1650, 1567, 1504, 1373, 1217, 831, 761, 697.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52 – 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.71 – 1.83 (m, 2H, CH_2), 2.62 – 2.74 (m, 2H, N-CH_2), 2.77 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 3.01 – 3.12 (m, 2H, N-CH_2), 6.57 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.19 – 7.33 (m, 4H, 4xCH_{Ar}), 7.39 – 7.50 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.55 – 7.63 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.98 (2xCH_2), 29.26 (CH), 49.25 (2xN-CH_2), 116.28 ($CH_{pyridine}$), 116.74 (CH_{Ar}), 116.97 (CH_{Ar}), 127.04 (C_q), 128.19 (2xCH_{phenyl}), 128.84 (CH_{phenyl}), 128.95 (2xCH_{phenyl}), 129.55 (CH_{Ar}), 129.64 (CH_{Ar}), 133.61 (C_q), 135.76 (C_q), 150.30 (C_q), 151.48 (C_q), 161.31 (C_q), 162.17 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -112.21 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{20}FN_2O$: 347.1554 $[M+H]^+$; found: 347.1553.



8-Phenyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(5H)-one (123)

$C_{23}H_{19}F_3N_2O$

M_w = 396,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **106** (130 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) and 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (197 mg, 1.03 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 50/50), **123** (37 mg, 18 %) was obtained as a white solid.

Rf (EA/PE: 50/50): 0.33

Mp: 256 – 258 °C.

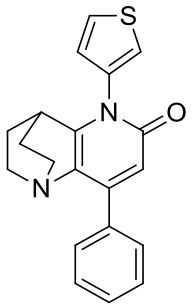
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2945, 1654, 1563, 1506, 1325, 1167, 1121, 1064, 761, 688.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.57 – 1.66 (m, 2H, CH_2), 1.72 – 1.84 (m, 2H, CH_2), 2.63 – 2.76 (m, 3H, CH, N-CH_2), 3.02 – 3.13 (m, 2H, N-CH_2), 6.58 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.38 – 7.51 (m, 5H, 3xCH_{phenyl}, 2xCH_{Ar}), 7.56 – 7.63 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.17 (2xCH_2), 29.48 (CH), 49.38 (2xN-CH_2), 116.54 ($CH_{pyridine}$), 127.17 (q, *J* = 3.5 Hz, 2xCH_{Ar}), 127.48 (C_q), 128.37 (2xCH_{Ar}), 128.75 (2xCH_{phenyl}), 129.10 (3xCH_{phenyl}), 135.76 (C_q), 141.00 (C_q), 141.63 (C_q), 150.75 (C_q), 151.11 (C_q), 156.23 (C_q), 161.94 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -62.69 (Ar-CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{20}F_3N_2O$: 397.1522 $[M+H]^+$; found: 397.1523.



8-Phenyl-5-(thiophen-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(5H)-one (124)
$C_{20}H_{18}N_2OS$
M_w = 334,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **106** (129 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) and 3-thienylboronic acid (131 mg, 1.02 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 30/70 to 10/90), **124** (23 mg, 13 %) was obtained as a beige solid.

Rf (EA/PE: 70/30): 0.16

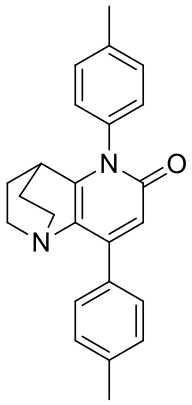
Mp: 258 – 260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2940, 2864, 1648, 1570, 1505, 1369, 842, 765, 751, 694.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.56 – 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.73 – 1.85 (m, 2H, CH_2), 2.61 – 2.73 (m, 2H, N-CH_2), 2.91 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.01 – 3.12 (m, 2H, N-CH_2), 6.55 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.08 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H, $CH_{thiophene}$), 7.32 (dd, *J* = 3.2, 1.4 Hz, 1H, $CH_{thiophene}$), 7.39 – 7.48 (m, 3H, 2xCH_{phenyl}), 7.49 (dd, *J* = 5.1, 3.2 Hz, 1H, $CH_{thiophene}$), 7.56 – 7.61 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.26 (2xCH_2), 29.30 (CH), 49.44 (2xN-CH_2), 116.30 ($CH_{pyridine}$), 122.32 ($CH_{thiophene}$), 126.48 ($CH_{thiophene}$), 126.62 ($CH_{thiophene}$), 127.19 (C_q), 128.32 (2xCH_{phenyl}), 128.95 (CH_{phenyl}), 129.08 (2xCH_{phenyl}), 135.35 (C_q), 135.95 (C_q), 150.32 (C_q), 151.91 (C_q), 162.34 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{19}N_2OS$: 335.1213 $[M+H]^+$; found: 335.1212.



5,8-Di-*p*-tolyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (126)
$C_{24}H_{24}N_2O$
M_w = 356,47 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **110** (135 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (139 mg, 1.02 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (EA/PE, 60/40 to 70/30), **126** (103 mg, 57 %) was obtained as a white solid.

Rf (EA/PE: 70/30): 0.28

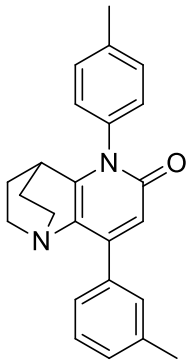
Mp: > 260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2940, 2921, 1651, 1499, 1369, 1166, 812, 754.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.51 – 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.67 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.61 – 2.74 (m, 2H, N-CH_2), 2.78 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 2.99 – 3.11 (m, 2H, N-CH_2), 6.55 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.39 (CH_3), 21.49 (CH_3), 28.10 (2xCH_2), 29.32 (CH), 49.44 (2xN-CH_2), 116.00 ($CH_{pyridine}$), 127.01 (C_q), 127.60 (2xCH_{Ar}), 128.99 (2xCH_{Ar}), 129.06 (2xCH_{Ar}), 130.57 (2xCH_{Ar}), 133.19 (C_q), 135.30 (C_q), 138.83 (C_q), 138.99 (C_q), 150.08 (C_q), 151.70 (C_q), 162.46 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2O$: 357.1961 $[M+H]^+$; found: 357.1962.



8-(*m*-tolyl)-5-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (127)
$C_{24}H_{24}N_2O$
M_w = 356,47 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **111** (133 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (139 mg, 1.02 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (EA/PE, 40/60 to 50/50), **127** (83 mg, 46 %) was obtained as a beige solid.

Rf (EA/PE: 50/50): 0.23

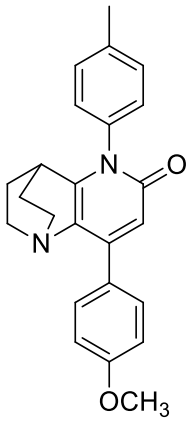
Mp: 248 – 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2922, 2870, 1656, 1563, 1502, 1361, 873, 754, 692.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.51 – 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.68 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.61 – 2.74 (m, 2H, N-CH_2), 2.78 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 2.99 – 3.11 (m, 2H, N-CH_2), 6.55 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.14 – 7.25 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.27 – 7.46 (m, 5H, 5xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.40 (CH_3), 21.75 (CH_3), 28.13 (2xCH_2), 29.37 (CH), 49.49 (2xN-CH_2), 116.40 ($CH_{pyridine}$), 126.28 (CH_{Ar}), 127.03 (C_q), 127.61 (2xCH_{Ar}), 128.13 (CH_{Ar}), 129.64 (CH_{Ar}), 129.67 (CH_{Ar}), 130.58 (2xCH_{Ar}), 135.30 (C_q), 136.11 (C_q), 137.82 (C_q), 139.02 (C_q), 150.39 (C_q), 151.73 (C_q), 162.44 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2O$: 357.1961 $[M+H]^+$; found: 357.1958.



8-(4-Methoxyphenyl)-5-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (128)
$C_{24}H_{24}N_2O_2$
M_w = 372,46 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **107** (141 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (136 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (EA/PE, 60/40 to 70/30), **128** (117 mg, 63 %) was obtained as a beige solid.

Rf (EA/PE: 70/30): 0.18

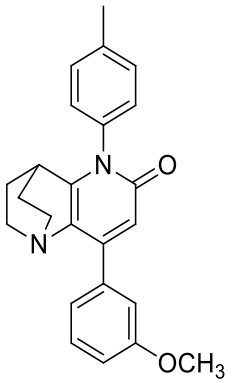
Mp: >260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2943, 1652, 1556, 1514, 1370, 1252, 1169, 1020, 825, 816.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.51 – 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.69 – 1.77 (m, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.61 – 2.74 (m, 2H, N-CH_2), 2.77 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.00 – 3.11 (m, 2H, N-CH_2), 3.85 (s, 3H, O-CH_3), 6.55 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.39 (CH_3), 28.08 (2xCH_2), 29.30 (CH), 49.39 (2xN-CH_2), 55.41 (O-CH_3), 113.79 (2xCH_{Ar}), 115.46 ($CH_{pyridine}$), 127.00 (C_q), 127.61 (2xCH_{Ar}), 128.34 (C_q), 130.56 (4xCH_{Ar}), 135.30 (C_q), 138.99 (C_q), 149.51 (C_q), 151.70 (C_q), 160.29 (C_q), 162.51 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2O_2$: 373.1910 $[M+H]^+$; found: 373.1909.



8-(3-Methoxyphenyl)-5-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (129)
$C_{24}H_{24}N_2O_2$
M_w = 372,46 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **108** (141 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (136 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (EA/PE, 70/30), **129** (143 mg, 76 %) was obtained as a white solid.

Rf (EA/PE: 70/30): 0.23

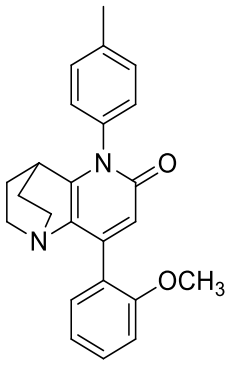
Mp: 218 – 220 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2937, 1652, 1564, 1503, 1466, 1283, 1234, 1037, 870, 775.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52 – 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.68 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.62 – 2.74 (m, 2H, N-CH_2), 2.78 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.00 – 3.11 (m, 2H, N-CH_2), 3.85 (s, 3H, O-CH_3), 6.57 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 6.96 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.12 – 7.22 (m, 4H, 4xCH_{Ar}), 7.31 – 7.40 (m, 3H, 3xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.40 (CH_3), 28.10 (2xCH_2), 29.37 (CH), 49.46 (2xN-CH_2), 55.37 (O-CH_3), 114.42 (CH_{Ar}), 114.74 (CH_{Ar}), 116.40 ($CH_{pyridine}$), 121.53 (CH_{Ar}), 126.92 (C_q), 127.58 (2xCH_{Ar}), 129.28 (CH_{Ar}), 130.60 (2xCH_{Ar}), 135.25 (C_q), 137.43 (C_q), 139.05 (C_q), 149.96 (C_q), 151.86 (C_q), 159.37 (C_q), 162.41 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2O_2$: 373.1910 $[M+H]^+$; found: 373.1912.



8-(2-Methoxyphenyl)-5-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (130)
$C_{24}H_{24}N_2O_2$
M_w = 372,46 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **109** (145 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (136 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (EA/PE, 70/30), **130** (132 mg, 69 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (PE/EA: 70/30): 0.12

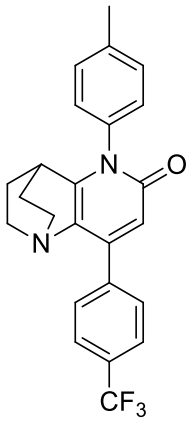
Mp: 233 – 235 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2941, 1653, 1576, 1510, 1495, 1456, 1369, 1250, 1021, 759.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 – 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.63 – 1.75 (m, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.59 – 2.72 (m, 2H, N-CH_2), 2.76 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 2.91 – 3.02 (m, 2H, N-CH_2), 3.84 (s, 3H, O-CH_3), 6.45 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 6.95 – 7.06 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.16 – 7.24 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.31 – 7.42 (m, 3H, 3xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.39 (CH_3), 28.31 (2xCH_2), 29.46 (CH), 49.26 (2xN-CH_2), 55.42 (O-CH_3), 110.79 (CH_{Ar}), 117.68 ($CH_{pyridine}$), 120.61 (CH_{Ar}), 126.23 (C_q), 127.66 (2xCH_{Ar}), 128.34 (C_q), 130.00 (CH_{Ar}), 130.21 (CH_{Ar}), 130.51 (2xCH_{Ar}), 135.39 (C_q), 138.88 (C_q), 149.06 (C_q), 150.35 (C_q), 156.69 (C_q), 162.45 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2O_2$: 373.1911 $[M+H]^+$; found: 373.1906.



5-(*p*-Tolyl)-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (131)

$C_{24}H_{21}F_3N_2O$

M_w = 410,43 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **113** (160 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (136 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (AE/PE, 70/30), **131** (143 mg, 69 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (AE/PE: 70/30): 0.41

Mp: 240 – 242 °C.

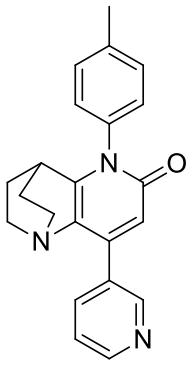
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2938, 1660, 1565, 1504, 1320, 1118, 1065, 816.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.53 – 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.70 – 1.82 (m, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.58 – 2.72 (m, 2H, N-CH_2), 2.81 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.00 – 3.11 (m, 2H, N-CH_2), 6.57 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.65 – 7.75 (m, 4H, 4x$CH_{Ar\text{-}CF3}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.41 (CH_3), 28.02 (2xCH_2), 29.39 (CH), 49.48 (2xN-CH_2), 116.71 ($CH_{pyridine}$), 124.27 (d, *J* = 272.2 Hz, C_q), 125.29 (q, *J* = 3.7 Hz, 2x$CH_{Ar\text{-}CF3}$), 126.50 (C_q), 127.49 (2xCH_{Ar}), 129.43 (2x$CH_{Ar\text{-}CF3}$), 130.67 (2xCH_{Ar}), 130.73 (d, *J* = 32.5 Hz, C_q), 135.03 (C_q), 139.24 (C_q), 139.61 (C_q), 148.60 (C_q), 152.35 (C_q), 162.22 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -62.66 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{22}F_3N_2O$: 411.1679 $[M+H]^+$; found: 411.1680.



8-(Pyridin-3-yl)-5-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (132)
$C_{22}H_{21}N_3O$
M_w = 343,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **114** (126 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (136 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/MeOH: 95/5), **132** (87 mg, 50 %) was obtained as a beige solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.26

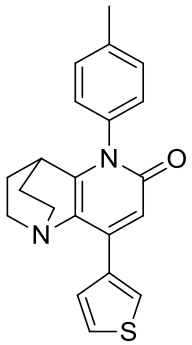
Mp: 243 – 245 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2938, 1651, 1574, 1558, 1501, 1409, 1171, 855, 812, 707.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.51 – 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.69 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.59 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 2.80 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 2.99 – 3.10 (m, 2H, N-CH_2), 6.59 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.32 – 7.42 (m, 3H, 2xCH_{Ar}, $CH_{pyridine}$), 7.91 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 8.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 8.88 (s, 1H, $CH_{pyridine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.27 (CH_3), 27.89 (2xCH_2), 29.27 (CH), 49.31 (2xN-CH_2), 116.21 ($CH_{pyridine}$), 123.04 ($CH_{pyridine}$), 126.38 (C_q), 127.35 (2xCH_{Ar}), 130.52 (2xCH_{Ar}), 131.53 (C_q), 134.88 (C_q), 136.30 ($CH_{pyridine}$), 139.09 (C_q), 146.49 (C_q), 149.70 ($CH_{pyridine}$), 149.83 ($CH_{pyridine}$), 152.29 (C_q), 162.06 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{22}N_3O$: 344.1757 $[M+H]^+$; found: 344.1756.



8-(Thiophen-3-yl)-5-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (133)
$C_{21}H_{20}NOS$
M_w = 348,46 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **F** using **115** (128 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (136 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (AE/PE, 70/30), **133** (120 mg, 68 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (AE/PE: 70/30): 0.21

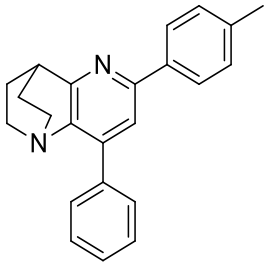
Mp: >260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3089, 2946, 1651, 1569, 1498, 1391, 868, 817, 780, 663.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 – 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.68 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.65 – 2.75 (m, 2H, N-CH_2), 2.77 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.02 – 3.14 (m, 2H, N-CH_2), 6.73 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.31 – 7.39 (m, 3H, 2xCH_{Ar}, $CH_{thiophene}$), 7.55 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H, $CH_{thiophene}$), 8.38 (dd, *J* = 3.1, 1.3 Hz, 1H, $CH_{thiophene}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.40 (CH_3), 28.05 (2xCH_2), 29.33 (CH), 49.09 (2xN-CH_2), 114.22 ($CH_{pyridine}$), 125.23 ($CH_{thiophene}$), 126.73 (C_q), 127.61 (2xCH_{Ar}), 127.73 ($CH_{thiophene}$), 127.88 ($CH_{thiphene}$), 130.59 (2xCH_{Ar}), 135.25 (C_q), 136.38 (C_q), 139.02 (C_q), 142.84 (C_q), 151.73 (C_q), 162.73 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{21}N_2OS$: 349.1369 $[M+H]^+$; found: 349.1362.



8-Phenyl-6-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (134)
$C_{23}H_{22}N_2$
M_w = 326,44 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using *p*-tolylboronic acid (216 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **134** (181 mg, 70 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using *p*-tolylboronic acid (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/PE, 80/20), **134** (133 mg, 90 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.15

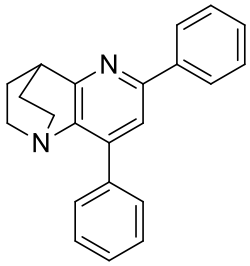
Mp: 198 – 200 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2954, 2867, 1588, 1441, 1384, 1158, 815, 770, 695, 618.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.88 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.66 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.16 – 3.27 (m, 2H, N-CH_2), 3.46 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.37 – 7.45 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.48 (td, *J* = 1.1, 6.9 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.62 – 7.68 (m, 3H, $CH_{pyrimidine,}$, 2xCH_{phenyl}), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.41 (CH_3), 28.37 (2xCH_2), 34.29 (CH), 49.41 (2xN-CH_2), 119.39 ($CH_{pyrimidine}$), 127.05 (2xCH_{Ar}), 128.34 (CH_{phenyl}), 128.45 (2xCH_{phenyl}), 129.45 (2xCH_{phenyl}), 129.58 (2xCH_{Ar}), 136.90 (C_q), 137.20 (C_q), 138.54 (C_q), 141.04 (C_q), 142.93 (C_q), 154.60 (C_q), 165.62 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{23}N_2$: 327.1856 $[M+H]^+$; found: 327.1858.



6,8-Diphenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (135)
$C_{22}H_{20}N_2$
M_w = 312,41 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using phenylboronic acid (198 mg, 1.62 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **135** (95 mg, 37 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using phenylboronic acid (66 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **135** (110 mg, 77 %) was obtained as a white solid.

Rf (DCM/PE: 80/20): 0.17

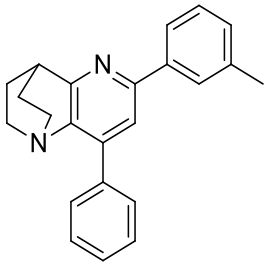
Mp: 205 – 207 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2949, 2865, 1587, 1494, 1431, 1384, 1132, 761, 694.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.88 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.09 (m, 2H, CH_2), 2.67 – 2.79 (m, 2H, N-CH_2), 3.18 – 3.27 (m, 2H, N-CH_2), 3.47 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 7.37 – 7.51 (m, 6H, 6xCH_{Ar}), 7.64 – 7.69 (m, 3H, 2xCH_{Ar}, $CH_{pyridine}$), 7.99 – 8.04 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.37 (2xCH_2), 34.31 (CH), 49.39 (2xN-CH_2), 119.74 ($CH_{pyridine}$), 127.22 (2xCH_{Ar}), 128.40 (CH_{Ar}), 128.48 (2xCH_{Ar}), 128.65 (CH_{Ar}), 128.86 (2xCH_{Ar}), 129.46 (2xCH_{Ar}), 136.80 (C_q), 140.04 (C_q), 141.32 (C_q), 142.98 (C_q), 154.60 (C_q), 165.78 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{21}N_2$: 313.1699 $[M+H]^+$; found: 313.1699.



8-Phenyl-6-(*m*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (136)
$C_{23}H_{22}N_2$
M_w = 326,44 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using *m*-tolylboronic acid (217 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **136** (167 mg, 63 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using *m*-tolylboronic acid (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **136** (110 mg, 74 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.43

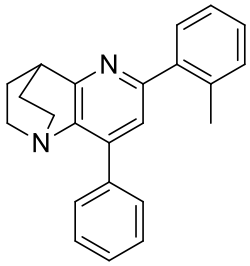
Mp: 160 – 162 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2954, 2866, 1585, 1438, 1134, 790, 769, 698, 617.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.66 – 2.79 (m, 2H, N-CH_2), 3.16 – 3.28 (m, 2H, N-CH_2), 3.47 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.39 – 7.44 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.44 – 7.53 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.62 – 7.69 (m, 3H, 2xCH_{phenyl}, $CH_{pyridine}$), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.86 (s, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.71 (CH_3), 28.38 (2xCH_2), 34.30 (CH), 49.39 (2xN-CH_2), 119.79 ($CH_{pyridine}$), 124.32 (CH_{Ar}), 127.93 (CH_{Ar}), 128.37 (CH_{phenyl}), 128.46 (2xCH_{phenyl}), 128.75 (CH_{Ar}), 129.43 (CH_{Ar}), 129.46 (2xCH_{phenyl}), 136.85 (C_q), 138.48 (C_q), 139.98 (C_q), 141.24 (C_q), 142.95 (C_q), 154.78 (C_q), 165.69 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{23}N_2$: 327.1856 $[M+H]^+$; found: 327.1851.



8-Phenyl-6-(*o*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (137)
$C_{23}H_{22}N_2$
M_w = 326,44 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using *o*-tolylboronic acid (220 mg, 1.61 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **137** (140 mg, 53 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using *o*-tolylboronic acid (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **137** (99 mg, 67 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.08

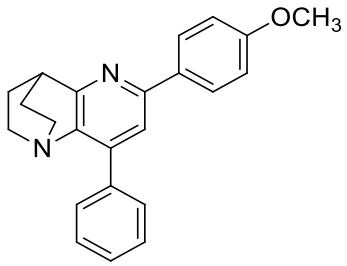
Mp: 210 – 212 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2963, 2939, 1586, 1493, 1434, 758, 732, 697, 917.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.96 – 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.69 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.17 – 3.29 (m, 2H, N-CH_2), 3.44 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.26 – 7.32 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.37 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.37 – 7.43 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.44 – 7.50 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.63 – 7.70 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 20.65 (CH_3), 28.37 (2xCH_2), 34.19 (CH), 49.35 (2xN-CH_2), 122.82 ($CH_{pyridine}$), 126.00 (CH_{Ar}), 128.18 (CH_{Ar}), 128.36 (CH_{Ar}), 128.45 (2xCH_{Ar}), 129.52 (2xCH_{Ar}), 129.99 (CH_{Ar}), 130.88 (CH_{Ar}), 135.99 (C_q), 136.60 (C_q), 140.56 (C_q), 140.79 (C_q), 142.28 (C_q), 156.81 (C_q), 165.24 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{23}N_2$: 327.1856 $[M+H]^+$; found: 327.1856.



6-(4-Methoxyphenyl)-8-phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (138)
$C_{23}H_{22}N_2O$
M_w = 342,44 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using 4-methoxyphenylboronic acid (243 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **138** (51 mg, 18 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using 4-methoxyphenylboronic acid (82 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20 to 70/30), **138** (95 mg, 61 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 70/30): 0.39

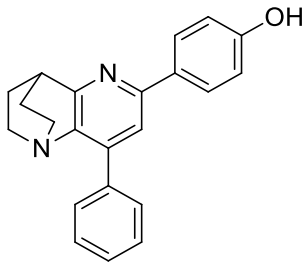
Mp: 180 – 182 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2933, 2921, 1607, 1513, 1440, 1237, 1171, 1034, 819, 763, 689, 618.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.65 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.16 – 3.27 (m, 2H, N-CH_2), 3.44 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, O-CH_3), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.37 – 7.44 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.44 – 7.52 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.60 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.62 – 7.68 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.39 (2xCH_2), 34.30 (CH), 49.43 (2xN-CH_2), 55.51 (O-CH_3), 114.24 (2xCH_{Ar}), 118.95 ($CH_{pyridine}$), 128.33 (CH_{phenyl}), 128.42 (2xCH_{phenyl}), 128.45 (2xCH_{Ar}), 129.43 (C_q), 132.70 (C_q), 136.94 (C_q), 140.71 (C_q), 142.94 (C_q), 154.27 (C_q), 160.29 (C_q), 165.58 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{23}N_2O$: 343.1805 $[M+H]^+$; found: 343.1802.



4-(8-Phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)phenol (139)
$C_{22}H_{20}N_2O$
M_w = 328,42 g/mol

Method 1:

140 (66 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of dioxane and DCM (1/1, 8 mL). HCl in dioxane (4N) (2.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 16h at room temperature. The solvents were removed under reduced pressure and an aqueous solution of Na_2CO_3 was added until a pH of 10. The organic phase were extracted with DCM (3x20 mL), washed with an aqueous solution of Na_2CO_3 (50 mL) and dried over $MgSO_4$. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA, 70/30) to obtain **139** (43 mg, 82 %) as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using 4-hydroxyphenylboronic acid (74 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20 to 70/30), **139** (22 mg, 15 %) was obtained as a white solid.

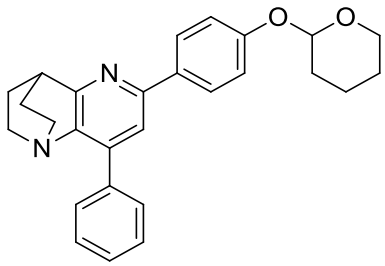
Rf (PE/EA: 70/30): 0.16 **Mp:** >260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2955, 2868, 1588, 1439, 1270, 1234, 1166, 763, 620.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.59 – 1.69 (m, 2H, CH_2), 1.93 – 2.03 (m, 2H, CH_2), 2.51 – 2.63 (m, 2H, N-CH_2), 3.05 – 3.17 (m, 2H, N-CH_2), 3.28 (p, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.38 – 7.45 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.45 – 7.52 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.70 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.70 – 7.75 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2xCH_{Ar}), 9.66 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.71 (2xCH_2), 33.55 (CH), 48.61 (2xN-CH_2), 115.39 (2xCH_{Ar}), 117.22 ($CH_{pyridine}$), 128.06 (2xCH_{phenyl}), 128.08 (2xCH_{Ar}), 128.12 (CH_{phenyl}), 129.57 (2xCH_{phenyl}), 129.97 (C_q), 136.11 (C_q), 139.99 (C_q), 141.84 (C_q), 153.16 (C_q), 158.13 (C_q), 165.13 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{21}N_2O$: 329.1648 $[M+H]^+$; found: 329.1651.



8-Phenyl-6-(4-((tetrahydro-*2H*-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (140)

$C_{27}H_{28}N_2O_2$

M_w = 412,53 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)phenylboronic acid (355 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **140** (134 mg, 40 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)phenylboronic acid (120 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **140** (108 mg, 57 %) was obtained as a white solid.

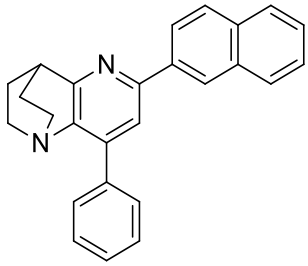
Rf (PE/EA: 80/20): 0.19 **Mp:** 210 – 212 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2942, 1510, 1444, 1233, 1200, 1172, 1112, 962, 920, 761, 694.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.58 – 1.74 (m, 3H, 3xCH_{THP}), 1.75 – 1.86 (m, 2H, CH_2), 1.86 – 1.93 (m, 2H, 2xCH_{THP}), 1.95 – 2.10 (m, 3H, CH_{THP}, CH_2), 2.66 – 2.77 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.27 (m, 2H, N-CH_2), 3.44 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.58 – 3.67 (m, 1H, CH_{THP}), 3.93 (ddd, *J* = 11.5, 9.5, 3.1 Hz, 1H, CH_{THP}), 5.49 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, O-CH), 7.12 – 7.17 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.38 – 7.44 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.45 – 7.50 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.60 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.62 – 7.67 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.91 – 7.99 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 18.90 ($CH_{2,THP}$), 25.37 ($CH_{2,THP}$), 28.38 (2xCH_2), 30.49 ($CH_{2,THP}$), 34.29 (CH), 49.42 (2xN-CH_2), 62.16 ($CH_{2,THP}$), 96.46 (CH_{THP}), 116.77 (2xCH_{Ar}), 119.04 ($CH_{pyridine}$), 128.33 (2xCH_{Ar}, CH_{phenyl}), 128.45 (2xCH_{phenyl}), 129.44 (2xCH_{phenyl}), 133.52 (C_q), 136.93 (C_q), 140.74 (C_q), 142.90 (C_q), 154.34 (C_q), 157.75 (C_q), 165.56 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{27}H_{29}N_2O_2$: 413.2224 $[M+H]^+$; found: 413.2225.



6-(Naphthalen-2-yl)-8-phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (141)
$C_{26}H_{22}N_2$
M_w = 362,47 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using 2-naphthylboronic acid (274 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **141** (195 mg, 66 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.34

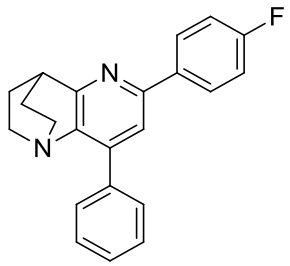
Mp: 214 – 216 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2963, 2943, 1582, 1493, 1428, 1387, 1133, 772, 698, 618.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.79 – 1.91 (m, 2H, CH_2), 1.99 – 2.11 (m, 2H, CH_2), 2.69 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.19 – 3.30 (m, 2H, N-CH_2), 3.52 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 7.40 – 7.48 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.48 – 7.55 (m, 4H, 4xCH_{Ar}), 7.66 – 7.73 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.82 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.85 – 7.91 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.91 – 8.00 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.18 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.52 (s, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.39 (2xCH_2), 34.35 (CH), 49.41 (2xN-CH_2), 120.01 ($CH_{pyridine}$), 125.03 (CH_{Ar}), 126.34 (CH_{Ar}), 126.39 (CH_{Ar}), 126.42 (CH_{Ar}), 127.81 (CH_{Ar}), 128.44 (CH_{Ar}), 128.51 (2xCH_{Ar}), 128.54 (CH_{Ar}), 128.83 (CH_{Ar}), 129.48 (2xCH_{Ar}), 133.60 (C_q), 133.76 (C_q), 136.83 (C_q), 137.29 (C_q), 141.44 (C_q), 143.09 (C_q), 154.36 (C_q), 165.92 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{26}H_{23}N_2$: 363.1856 $[M+H]^+$; found: 363.1856.



6-(4-Fluorophenyl)-8-phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (142)
$C_{22}H_{19}FN_2$
M_w = 330,41 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using 4-flurophenylboronic acid (224 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **142** (177 mg, 67 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using 4-fluorophenylboronic acid (75 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **142** (114 mg, 75 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.13

Mp: 186 – 188 °C.

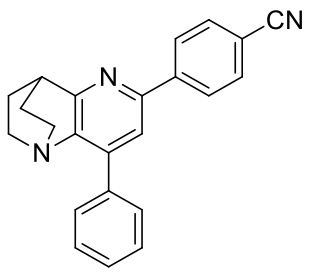
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2954, 2941, 1603, 1511, 1441, 1223, 1152, 841, 770, 697, 617.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.97 – 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.65 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.17 – 3.28 (m, 2H, N-CH_2), 3.45 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.39 – 7.45 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.45 – 7.53 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.62 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.63 – 7.68 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.00 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.34 (2xCH_2), 34.29 (CH), 49.36 (2xN-CH_2), 115.62 (CH_{Ar}), 115.83 (CH_{Ar}), 119.40 ($CH_{pyridine}$), 128.46 (CH_{phenyl}), 128.49 (2xCH_{phenyl}), 128.90 (CH_{Ar}), 128.98 (CH_{Ar}), 129.43 (2xCH_{phenyl}), 136.16 (d, *J* = 3.2 Hz, C_q), 136.68 (C_q), 141.30 (C_q), 143.07 (C_q), 153.54 (C_q), 163.43 (d, *J* = 247.6 Hz, C_q), 165.86 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -113.89 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{20}FN_2$: 331.1605 $[M+H]^+$; found: 331.1609.



4-(8-Phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)benzonitrile (143)
$C_{23}H_{19}N_3$
M_w = 337,42 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using 4-cyanophenylboronic acid (237 mg, 1.61 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **143** (141 mg, 52 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using 4-cyanophenylboronic acid (79 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **143** (102 mg, 66 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.23

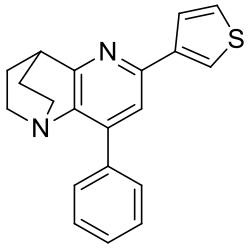
Mp: 230 – 232 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2951, 2869, 2223, 1588, 1440, 1135, 843, 764, 693.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.99 – 2.11 (m, 2H, CH_2), 2.65 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.18 – 3.29 (m, 2H, N-CH_2), 3.46 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.40 – 7.54 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.62 – 7.69 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.71 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.26 (2xCH_2), 34.30 (CH), 49.26 (2xN-CH_2), 112.12 (C_q), 119.10 (C_q), 120.25 ($CH_{pyridine}$), 127.67 (2xCH_{Ar}), 128.56 (2xCH_{phenyl}), 128.68 (CH_{phenyl}), 129.44 (2xCH_{phenyl}), 132.67 (2xCH_{Ar}), 136.27 (C_q), 142.59 (C_q), 143.28 (C_q), 144.13 (C_q), 152.14 (C_q), 166.50 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{20}N_3$: 338.1652 $[M+H]^+$; found: 338.1646.



8-Phenyl-6-(thiophen-3-yl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (144)
$C_{20}H_{18}N_2S$
M_w = 318,44 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using 3-thienylboronic acid (205 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **144** (146 mg, 57 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using 3-thienylboronic acid (69 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **144** (109 mg, 75 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.10

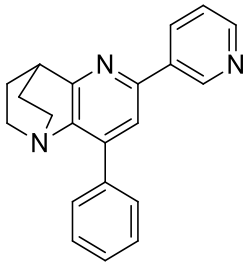
Mp: 194 – 196 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2966, 1590, 1555, 1439, 1134, 839, 783, 767, 696, 616.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.64 – 2.77 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.27 (m, 2H, N-CH_2), 3.42 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.36 – 7.45 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.45 – 7.53 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.57 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.60 – 7.70 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.90 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.34 (2xCH_2), 34.22 (CH), 49.37 (2xN-CH_2), 119.35 ($CH_{pyridine}$), 123.17 ($CH_{thiophene}$), 126.32 ($CH_{thiophene}$), 126.53 ($CH_{thiophene}$), 128.39 (CH_{phenyl}), 128.46 (2xCH_{phenyl}), 129.41 (2xCH_{phenyl}), 136.72 (C_q), 141.04 (C_q), 142.61 (C_q), 142.99 (C_q), 150.64 (C_q), 165.79 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{19}N_2S$: 319.1263 $[M+H]^+$; found: 319.1260.



8-Phenyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (145)
$C_{21}H_{19}N_3$
M_w = 313,40 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using 3-pyridylboronic acid (201 mg, 1.63 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 50/50 to 40/60), **145** (106 mg, 42 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using 3-pyridylboronic acid (66 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/AE, 50/50), **145** (62 mg, 43 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 50/50): 0.11

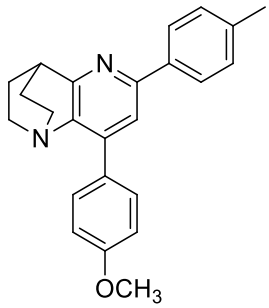
Mp: 212 – 214 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2965, 2942, 1584, 1405, 846, 810, 768, 695, 616.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.98 – 2.10 (m, 2H, CH_2), 2.66 – 2.79 (m, 2H, N-CH_2), 3.18 – 3.29 (m, 2H, N-CH_2), 3.47 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 7.36 – 7.54 (m, 4H, 3xCH_{phenyl}, $CH_{pyridine}$), 7.64 – 7.68 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.69 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 8.35 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 8.64 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 9.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.29 (2xCH_2), 34.27 (CH), 49.30 (2xN-CH_2), 119.82 ($CH_{pyridine}$), 123.65 ($CH_{pyridine}$), 128.54 (2xCH_{phenyl}), 128.61 (CH_{phenyl}), 129.45 (2xCH_{phenyl}), 134.57 ($CH_{pyridine}$), 135.50 (C_q), 136.37 (C_q), 142.05 (C_q), 143.23 (C_q), 148.54 ($CH_{pyridine}$), 149.68 ($CH_{pyridine}$), 151.79 (C_q), 166.45 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{20}N_3$: 314.1652 $[M+H]^+$; found: 314.1654.



8-(4-Methoxyphenyl)-6-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (146)
$C_{24}H_{24}N_2O$
M_w = 356,46 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using **107** (226 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (217 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **146** (224 mg, 78 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using **158** (138 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **146** (139 mg, 85 %) was obtained as a white solid.

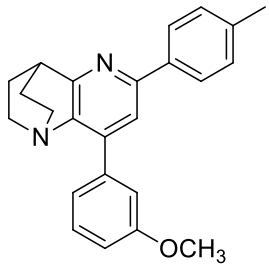
Rf (PE/EA: 90/10): 0.10 **Mp:** 156 – 158 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2952, 1604, 1508, 1437, 1258, 1176, 1036, 814.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.86 (m, 2H, CH_2), 1.94 – 2.06 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.65 – 2.77 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.27 (m, 2H, N-CH_2), 3.44 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 3.86 (s, 3H, O-CH_3), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.62 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.40 (CH_3), 28.39 (2xCH_2), 34.29 (CH), 49.36 (2xN-CH_2), 55.45 (O-CH_3), 113.97 (2xCH_{Ar}), 119.04 ($CH_{pyridine}$), 127.05 (2xCH_{Ar}), 129.17 (C_q), 129.55 (2xCH_{Ar}), 130.76 (2xCH_{Ar}), 137.32 (C_q), 138.46 (C_q), 140.84 (C_q), 142.37 (C_q), 154.55 (C_q), 159.86 (C_q), 165.56 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2O$: 357.1961 $[M+H]^+$; found: 357.1960.



8-(3-Methoxyphenyl)-6-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (147)
$C_{24}H_{24}N_2O$
M_w = 356,46 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using **108** (226 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (217 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **147** (216 mg, 75 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.26

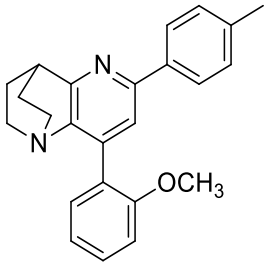
Mp: 152 – 154 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 1942, 1590, 1556, 1436, 1286, 1046, 816, 776, 693.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.86 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.65 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.16 – 3.27 (m, 2H, N-CH_2), 3.45 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, O-CH_3), 6.96 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.17 – 7.25 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.41 (CH_3), 28.38 (2xCH_2), 34.31 (CH), 49.42 (2xN-CH_2), 55.40 (O-CH_3), 113.58 (CH_{Ar}), 115.44 (CH_{Ar}), 119.35 ($CH_{pyridine}$), 121.84 (CH_{Ar}), 127.05 (2xCH_{Ar}), 129.45 (CH_{Ar}), 129.57 (2xCH_{Ar}), 137.18 (C_q), 138.30 (C_q), 138.55 (C_q), 141.07 (C_q), 142.81 (C_q), 154.57 (C_q), 159.50 (C_q), 165.65 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2O$: 357.1961 $[M+H]^+$; found: 357.1962.



8-(2-Methoxyphenyl)-6-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (148)
$C_{24}H_{24}N_2O$
M_w = 356,46 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using **109** (226 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (217 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **148** (110 mg, 38 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using **160** (138 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20 to 70/30), **148** (115 mg, 71 %) was obtained as a white solid.

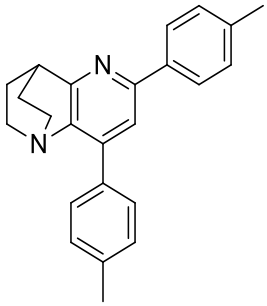
Rf (PE/EA: 80/20): 0.14 **Mp:** 81 – 83 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2949, 2869, 1584, 1495, 1436, 1246, 1026, 818, 751, 618.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.92 – 2.04 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.66 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.09 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.44 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, O-CH_3), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.20 – 7.25 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.32 – 7.41 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.55 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.39 (CH_3), 28.50 (2xCH_2), 34.39 (CH), 49.18 (2xN-CH_2), 55.50 (O-CH_3), 111.10 (CH_{Ar}), 120.64 (CH_{Ar}), 120.89 ($CH_{pyridine}$), 126.67 (C_q), 127.08 (2xCH_{Ar}), 129.50 (2xCH_{Ar}), 129.75 (CH_{Ar}), 130.87 (CH_{Ar}), 137.31 (C_q), 138.33 (C_q), 141.25 (C_q), 142.23 (C_q), 154.13 (C_q), 156.72 (C_q), 164.63 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2O$: 357.1961 $[M+H]^+$; found: 357.1963.



6,8-Di-*p*-tolyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (149)
$C_{24}H_{24}N_2$
M_w = 340,47 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using **110** (213 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (217 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **149** (139 mg, 51 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using **161** (131 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **149** (112 mg, 73 %) was obtained as a white solid.

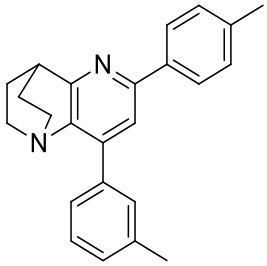
Rf (PE/EA: 90/10): 0.20 **Mp:** 185- 187 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2933, 2864, 1584, 1511, 1450, 1439, 808, 535, 529.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.86 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.06 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.65 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.27 (m, 2H, N-CH_2), 3.45 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 7.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H, 4xCH_{Ar}), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.63 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.40 (CH_3), 21.46 (CH_3), 28.40 (2xCH_2), 34.30 (CH), 49.41 (2xN-CH_2), 119.27 ($CH_{pyridine}$), 127.05 (2xCH_{Ar}), 129.21 (2xCH_{Ar}), 129.31 (2xCH_{Ar}), 129.56 (2xCH_{Ar}), 133.98 (C_q), 137.29 (C_q), 138.24 (C_q), 138.47 (C_q), 141.04 (C_q), 142.91 (C_q), 154.54 (C_q), 165.55 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2$: 341.2012 $[M+H]^+$; found: 341.2009.



8-(*m*–tolyl)-6-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (150)
$C_{24}H_{24}N_2$
M_w = 340,46 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using **111** (213 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (217 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **150** (59 mg, 21 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using **162** (131 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **150** (126 mg, 77 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.50

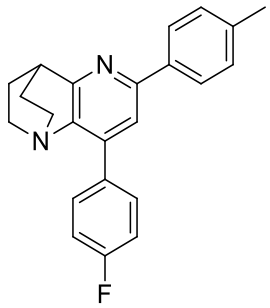
Mp: 189 – 191 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2951, 2864, 1587, 1444, 1148, 819, 791, 699, 622, 522.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.94 – 2.05 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.65 – 2.77 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 – 3.26 (m, 2H, N-CH_2), 3.45 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.39 – 7.47 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.61 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.39 (CH_3), 21.77 (CH_3), 28.38 (2xCH_2), 34.29 (CH), 49.44 (2xN-CH_2), 119.50 ($CH_{pyridine}$), 126.64 (CH_{Ar}), 127.04 (2xCH_{Ar}), 128.29 (CH_{Ar}), 129.13 (CH_{Ar}), 129.55 (2xCH_{Ar}), 129.95 (CH_{Ar}), 136.91 (C_q), 137.22 (C_q), 137.94 (C_q), 138.48 (C_q), 141.07 (C_q), 143.21 (C_q), 154.48 (C_q), 165.52 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2$: 341.2012 $[M+H]^+$; found: 341.2015.



8-(4-Fluorophenyl)-6-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (151)
$C_{23}H_{21}FN_2$
M_w = 344,42 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using **112** (216 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (217 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **151** (100 mg, 36 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using **163** (132 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **151** (107 mg, 69 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.14 **Mp:** 176 – 178 °C.

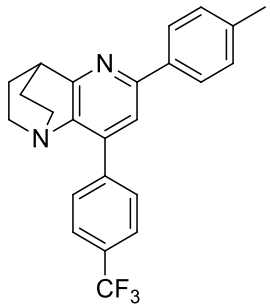
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2955, 2927, 1600, 1589, 1507, 1220, 1158, 826, 812.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.73 – 1.86 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.63 – 2.75 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.26 (m, 2H, N-CH_2), 3.45 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 7.16 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.60 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.64 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.40 (CH_3), 28.32 (2xCH_2), 34.25 (CH), 49.36 (2xN-CH_2), 115.45 (d, *J* = 21.6 Hz, 2xCH_{Ar}), 119.04 ($CH_{pyridine}$), 127.03 (2xCH_{Ar}), 129.59 (2xCH_{Ar}), 131.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2xCH_{Ar}), 132.75 (C_q), 132.78 (C_q), 137.09 (C_q), 138.63 (C_q), 140.87 (C_q), 141.77 (C_q), 154.69 (C_q), 162.98 (d, *J* = 248.0 Hz, C_q-F), 165.71 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -113.76 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{22}FN_2$: 342.1762 $[M+H]^+$; found: 345.1756.



6-(*p*-Tolyl)-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (152)
$C_{24}H_{21}F_3N_2$
M_w = 394,43 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using **113** (259 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (217 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (EA/PE, 90/10), **152** (273 mg, 86 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using **164** (155 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **152** (159 mg, 90 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.54 **Mp:** 72 – 74 °C.

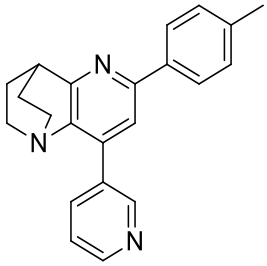
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2948, 1593, 1321, 1163, 1121, 1108, 1063, 815.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.76 – 1.88 (m, 2H, CH_2), 1.98 – 2.09 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.64 – 2.76 (m, 2H, N-CH_2), 3.16 – 3.28 (m, 2H, N-CH_2), 3.48 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.62 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.70 – 7.80 (m, 4H, 4x$CH_{Ar\text{-}CF3}$), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.42 (CH_3), 28.28 (2xCH_2), 34.23 (CH), 49.41 (2xN-CH_2), 118.97 ($CH_{pyridine}$), 125.41 (q, *J* = 3.8 Hz, 2x$CH_{Ar\text{-}CF3}$), 125.70 (C_q), 127.04 (2xCH_{Ar}), 129.65 (2x$CH_{Ar\text{-}CF3}$), 129.81 (2xCH_{Ar}), 136.90 (C_q), 138.82 (C_q), 140.44 (C_q), 140.45 (C_q), 140.99 (C_q), 141.48 (C_q), 154.90 (C_q), 165.90 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -62.60 (Ar-CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{22}F_3N_2$: 395.1730 $[M+H]^+$; found: 395.1729.



8-(Pyridin-3-yl)-6-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (153)
$C_{22}H_{21}N_3$
M_w = 327,42 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using **114** (202 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (217 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (EA/PE, 90/10), **153** (139 mg, 53 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using **165** (125 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **153** (75 mg, 50 %) was obtained as a white solid.

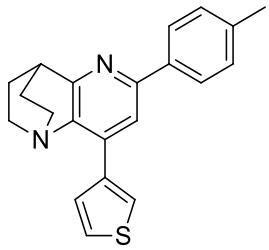
Rf (AE/PE: 90/10): 0.19 **Mp:** 183 – 185 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2945, 1596, 1577, 1478, 1440, 1141, 803, 710.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 – 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.97 – 2.09 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.63 – 2.75 (m, 2H, N-CH_2), 3.14 – 3.26 (m, 2H, N-CH_2), 3.47 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.65 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.00 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 8.65 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, $CH_{pyridine}$), 8.93 (s, 1H, $CH_{pyridine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.41 (CH_3), 28.28 (2xCH_2), 34.22 (CH), 49.38 (2xN-CH_2), 118.62 ($CH_{pyridine}$), 123.24 ($CH_{pyridine}$), 127.04 (2xCH_{Ar}), 129.65 (2xCH_{Ar}), 132.43 (C_q), 136.89 ($CH_{pyridine}$), 138.82 (C_q), 139.39 (C_q), 141.15 (C_q), 149.37 ($CH_{pyridine}$), 150.21 ($CH_{pyridine}$), 154.98 (C_q), 165.94 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{22}N_3$: 328.1808 $[M+H]^+$; found: 328.1806.



8-(Thiophen-3-yl)-6-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (154)
$C_{21}H_{20}N_2S$
M_w = 332,46 g/mol

Method 1:

The reaction was carried out as described in general procedure **G** using **115** (206 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (217 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (EA/PE, 90/10), **154** (175 mg, 66 %) was obtained as a white solid.

Method 2:

The reaction was carried out as described in general procedure **K** using **166** (127 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **154** (108 mg, 72 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.57

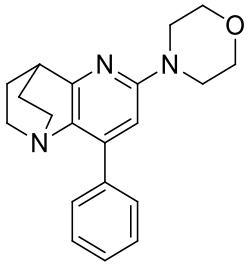
Mp: 176 – 178 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2939, 2867, 1588, 1563, 1444, 1414, 1149, 850, 819, 784.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.73 – 1.86 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.66 – 2.79 (m, 2H, N-CH_2), 3.17 – 3.29 (m, 2H, N-CH_2), 3.43 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.40 (dd, *J* = 5.1, 3.0 Hz, 1H, $CH_{thiophene}$), 7.68 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H, $CH_{thiophene}$), 7.75 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 8.21 (dd, *J* = 3.1, 1.2 Hz, 1H, $CH_{thiophene}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.40 (CH_3), 28.33 (2xCH_2), 34.32 (CH), 48.98 (2xN-CH_2), 117.75 (CH), 125.35 ($CH_{thiophene}$), 126.55 ($CH_{thiophene}$), 127.04 (2xCH_{Ar}), 128.07 ($CH_{thiophene}$), 129.56 (2xCH_{Ar}), 136.32 (C_q), 137.15 (C_q), 137.31 (C_q), 138.51 (C_q), 140.54 (C_q), 154.84 (C_q), 165.82 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{21}N_2S$: 333.1420 $[M+H]^+$; found: 333.1418.



4-(8-Phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)morpholine (155)
$C_{20}H_{23}N_3O$
M_w = 321,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using morpholine (109 mg, 0.11 mL, 1.25 mmol, 1.5 eq.) and **156** (216 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **155** (185 mg, 72 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.17

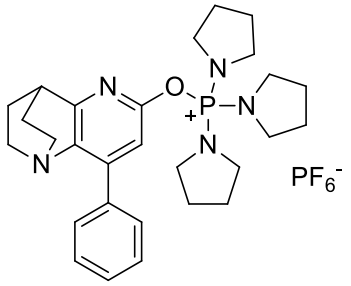
Mp: 167 – 169 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2950, 2863, 1591, 1454, 1400, 1235, 1112, 1001, 769, 697.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.87 – 1.99 (m, 2H, CH_2), 2.59 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.08 – 3.23 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.49 – 3.56 (m, 4H, 2xO-CH_2), 3.82 – 3.89 (m, 4H, 2xN-$CH_{2,morpholine}$), 6.50 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.33 – 7.41 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.41 – 7.48 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.52 – 7.59 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.46 (2xCH_2), 34.20 (CH), 46.50 (2xO-CH_2), 49.79 (2xN-CH_2), 67.05 (2xN-$CH_{2,morpholine}$), 104.74 ($CH_{pyridine}$), 128.12 (CH_{phenyl}), 128.34 (2xCH_{phenyl}), 129.20 (2xCH_{phenyl}), 134.08 (C_q), 137.62 (C_q), 144.33 (C_q), 157.94 (C_q), 163.92 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{24}N_3O$: 322.1914 $[M+H]^+$; found: 322.1914.



((8-Phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)oxy)tri(pyrrolodin-1-yl)phosphonium hexafluorophosphate(V) (156)

$C_{28}H_{39}F_6N_5OP_2$

M_w = 637,58 g/mol

To a argon-degassed solution of **106** (204 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and PyBOP (502 mg, 0.96 mmol, 1.2 eq.) in dioxane was added triéthylamine (239 mg, 0.32 mL, 2.36 mmol, 3.0 eq.). The reaction mixture was heated at 100 °C in a sealed tube. After 3 h, the solvent were removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel flash chromatography (DCM/MeOH, 100-0 to 95-5) to afford **156** (371 mg, 72 %) as a light yellow solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.32

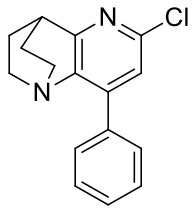
Mp: 189 – 191 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60 – 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.90 – 2.04 (m, 12H, 6x$CH_{2,PyBOP}$), 2.00 – 2.09 (m, 2H, CH_2), 2.58 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 – 3.25 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.40 (td, *J* = 6.7, 3.9 Hz, 12H, 6xN-$CH_{2,PyBOP}$), 6.96 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.39 – 7.52 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.60 – 7.67 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.32 (3x$CH_{2,PyBOP}$), 26.40 (3x$CH_{2,PyBOP}$), 28.20 (2xCH_2), 33.87 (CH), 47.99 (3xN-$CH_{2,PyBOP}$), 48.05 (3xN-$CH_{2,PyBOP}$), 49.13 (2xN-CH_2), 110.11 (d, *J* = 8.3 Hz, $CH_{pyridine}$), 128.64 (2xCH_{Ar}), 129.28 (CH_{Ar}), 129.47 (2xCH_{Ar}), 134.87 (C_q), 140.84 (C_q), 147.76 (C_q), 154.16 (d, *J* = 7.4 Hz, C_q), 164.99 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -74.75 (PF_6), -72.86 (PF_6).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: -144.38 (hept, *J* = 700.2 Hz, PF_6), 22.33 (O-P)



6-Chloro-8-phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (157)
$C_{16}H_{15}ClN_2$
M_w = 270,76 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **H** using **106** (434 mg, 1.72 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **157** (307 mg, 66 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.18

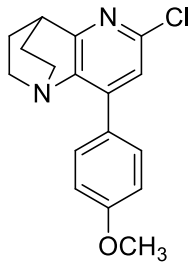
Mp: 186 – 188 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2944, 2869, 1583, 1545, 1428, 1386, 1331, 1141, 861, 766, 699, 615.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.92 – 2.04 (m, 2H, CH_2), 2.57 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.23 (m, 2H, N-CH_2), 3.35 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.31 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.37 – 7.51 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.55 – 7.63 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.11 (2xCH_2), 33.89 (CH), 49.14 (2xN-CH_2), 122.21 ($CH_{pyridine}$), 128.52 (2xCH_{Ar}), 128.93 (CH_{Ar}), 129.40 (2xCH_{Ar}), 135.19 (C_q), 141.47 (C_q), 145.47 (C_q), 147.91 (C_q), 166.73 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{16}H_{16}ClN_2$: 271.0997$[M+H]^+$; found: 271.0997.



6-Chloro-8-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(5*H*)-one (158)
$C_{17}H_{17}ClN_2O$
M_w = 300,78 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **H** using **107** (494 mg, 1.75 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **158** (320 mg, 61 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.10

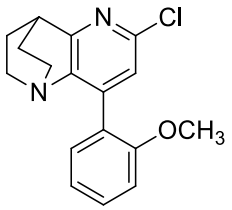
Mp: 149 – 151 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2954, 2926, 1579, 1515, 1430, 1244, 1180, 1143, 1031, 832, 803, 573.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.91 – 2.03 (m, 2H, CH_2), 2.57 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 3.11 – 3.23 (m, 2H, N-CH_2), 3.33 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, O-CH_3), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.29 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.13 (2xCH_2), 33.88 (CH), 49.09 (2xN-CH_2), 55.44 (O-CH_3), 114.03 (2xCH_{Ar}), 121.72 ($CH_{pyridine}$), 127.46 (C_q), 130.84 (2xCH_{Ar}), 141.20 (C_q), 144.93 (C_q), 147.90 (C_q), 160.31 (C_q), 166.62 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{17}H_{18}ClN_2O$: 301.1102 $[M+H]^+$; found: 301.1103.



6-Chloro-8-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (160)
$C_{17}H_{17}ClN_2O$
M_w = 300,78 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **H** using **109** (494 mg, 1.75 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 70/30), **160** (156 mg, 52 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (PE/EA: 70/30): 0.12

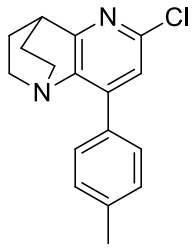
Mp: 120 – 122 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2940, 1602, 1579, 1494, 1387, 1239, 1026, 863, 747.:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.89 – 2.00 (m, 2H, CH_2), 2.57 – 2.69 (m, 2H, N-CH_2), 3.05 – 3.16 (m, 2H, N-CH_2), 3.34 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, O-CH_3), 6.95 – 7.08 (m, 2H, $CH_{pyridine}$, CH_{Ar}), 7.17 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.21 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.34 – 7.43 (m, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.31 (2xCH_2), 34.02 (CH), 49.00 (2xN-CH_2), 55.48 (CH), 111.10 ($CH_{pyridine}$), 120.64 (CH_{Ar}), 123.83 (CH_{Ar}), 125.00 (C_q), 130.27 (CH_{Ar}), 130.76 (CH_{Ar}), 142.75 (C_q), 144.01 (C_q), 147.23 (C_q), 156.57 (C_q), 165.71 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{17}H_{18}ClN_2O$: 301.1102 $[M+H]^+$; found: 301.1096.



6-Chloro-8-(*p*-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (161)
$C_{17}H_{17}ClN_2$
M_w = 284,79 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **H** using **110** (466 mg, 1.75 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **161** (309 mg, 62 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.32

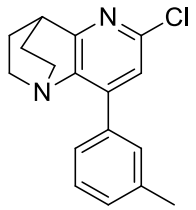
Mp: 156 – 158 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2943, 2869, 1583, 1513, 1427, 1332, 1160, 802, 694.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.92 – 2.03 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.57 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.23 (m, 2H, N-CH_2), 3.34 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 7.26 – 7.29 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.29 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.46 – 7.54 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.46 (CH_3), 28.14 (2xCH_2), 33.90 (CH), 49.16 (2xN-CH_2), 122.06 ($CH_{pyridine}$), 129.30 (4xCH_{Ar}), 132.32 (C_q), 139.01 (C_q), 141.45 (C_q), 145.51 (C_q), 147.87 (C_q), 166.63 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{17}H_{18}ClN_2$: 285.1153 $[M+H]^+$; found: 285.1155.



6-Chloro-8-(*m*-tolyl)-3,4-dihydro-2*H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (162)
$C_{17}H_{17}ClN_2$
M_w = 284,79 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **H** using **111** (466 mg, 1.75 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 100/0 to 90/10), **162** (318 mg, 64 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.36

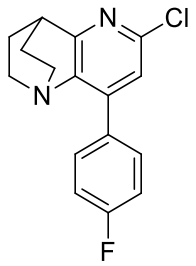
Mp: 159 – 161 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2952, 1581, 1545, 1330, 1159, 869, 840, 781, 526.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.92 – 2.04 (m, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.56 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.23 (m, 2H, N-CH_2), 3.35 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.29 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.31 – 7.43 (m, 3H, 3xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.72 (CH_3), 28.15 (2xCH_2), 33.91 (CH), 49.20 (2xN-CH_2), 122.35 ($CH_{pyridine}$), 126.64 (CH_{Ar}), 128.39 (CH_{Ar}), 129.73 (CH_{Ar}), 129.91 (CH_{Ar}), 135.23 (C_q), 138.13 (C_q), 141.53 (C_q), 145.80 (C_q), 147.84 (C_q), 166.65 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{17}H_{18}ClN_2$: 285.1153 $[M+H]^+$; found: 285.1158.



6-Chloro-8-(4-Fluorophenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (163)
$C_{16}H_{14}ClFN_2$
M_w = 288,75 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **H** using **112** (465 mg, 1.72 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **163** (332 mg, 67 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.31

Mp: 158 – 160 °C.

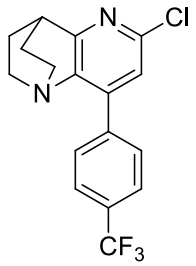
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2947, 2869, 1601, 1508, 1332, 1223, 1161, 861, 833, 816, 615.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.93 – 2.06 (m, 2H, CH_2), 2.55 – 2.68 (m, 2H, N-CH_2), 3.10 – 3.23 (m, 2H, N-CH_2), 3.35 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.28 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.61 (dd, *J* = 5.4, 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.08 (2xCH_2), 33.87 (CH), 49.11 (2xN-CH_2), 115.51 (CH_{Ar}), 115.72 (CH_{Ar}), 121.91 ($CH_{pyridine}$), 131.11 (d, *J* = 3.4 Hz, C_q), 131.30 (CH_{Ar}), 131.39 (CH_{Ar}), 141.31 (C_q), 144.28 (C_q), 148.03 (C_q), 163.30 (d, *J* = 249.1 Hz, C_q), 166.84 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -112.51 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{16}H_{15}ClFN_2$: 289.0902 $[M+H]^+$; found: 289.0903.



6-Chloro-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (164)

$C_{17}H_{14}ClF_3N_2$

M_w = 338,76 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **H** using **113** (560 mg, 1.75 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **164** (444 mg, 75 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.24

Mp: 154 – 156 °C.

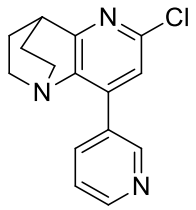
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2948, 1584, 1321, 1164, 1118, 1063, 1018, 834, 708.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.94 – 2.06 (m, 2H, CH_2), 2.56 – 2.68 (m, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.23 (m, 2H, N-CH_2), 3.37 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.30 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.67 – 7.76 (m, 4H, 4xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.02 (2xCH_2), 33.84 (CH), 49.15 (2xN-CH_2), 121.99 ($CH_{pyridine}$), 124.07 (d, *J* = 254.7 Hz, CF_3), 125.49 (q, *J* = 3.7 Hz, 2xCH_{Ar}), 129.81 (2xCH_{Ar}), 130.87 (q, *J* = 32.6 Hz, C_q-CF_3), 138.68 (C_q), 141.50 (C_q), 143.91 (C_q), 148.17 (C_q), 167.07 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -62.73 (Ar-CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{17}H_{15}ClF_3N_2$: 339.0870 $[M+H]^+$; found: 339.0867.



6-Chloro-8-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (165)
$C_{15}H_{14}ClN_3$
M_w = 271,75 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **H** using **114** (443 mg, 1.75 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (AE/PE, 90/10), **165** (86 mg, 18 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (AE/PE: 90/10): 0.17

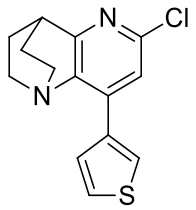
Mp: 193 – 195 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2952, 1591, 1570, 1417, 1327, 1157, 861, 803, 710, 646.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.94 – 2.06 (m, 2H, CH_2), 2.55 – 2.67 (m, 2H, N-CH_2), 3.11 – 3.22 (m, 2H, N-CH_2), 3.36 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.33 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.40 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.94 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.65 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.03 (2xCH_2), 33.84 (CH), 49.13 (2xN-CH_2), 121.63 ($CH_{pyridine}$), 123.31 (CH_{Ar}), 130.87 (C_q), 136.83 (CH_{Ar}), 141.63 (C_q), 141.93 (C_q), 148.25 (C_q), 149.88 (CH_{Ar}), 150.11 (CH_{Ar}), 167.11 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{15}ClN_3$: 272.0949 $[M+H]^+$; found: 272.0952.



6-Chloro-8-(thiophen-3-yl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6(*5H*)-one (166)
$C_{14}H_{13}ClN_2S$
M_w = 276,78 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **H** using **115** (452 mg, 1.75 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 100/0 to 90/10), **166** (169 mg, 35 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.40

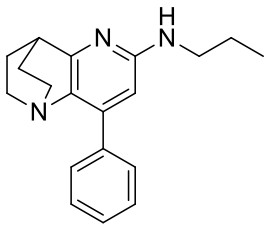
Mp: 129 – 131 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2941, 2872, 1582, 1551, 1389, 1202, 1157, 841, 784, 669.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.92 – 2.04 (m, 2H, CH_2), 2.58 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 – 3.25 (m, 2H, N-CH_2), 3.32 (p, *J* = 3.2 Hz, 1H, CH), 7.38 (dd, *J* = 5.1, 3.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.42 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.61 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.29 (dd, *J* = 3.1, 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.10 (2xCH_2), 33.93 (CH), 48.71 (2xN-CH_2), 120.43 ($CH_{pyridine}$), 125.69 (CH_{Ar}), 127.68 (CH_{Ar}), 127.84 (CH_{Ar}), 135.56 (C_q), 138.73 (C_q), 140.90 (C_q), 148.20 (C_q), 166.85 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{14}ClN_2S$: 277.0561 $[M+H]^+$; found: 277.0564.



8-Phenyl-*N*-propyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-amine (167)

$C_{19}H_{23}N_3$

M_w = 293,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using *n*-propylamine (72 mg, 0.14 mL, 1.20 mmol, 1.5 eq.) and **157** (216 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20 to 70/30), **167** (21 mg, 9 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.11

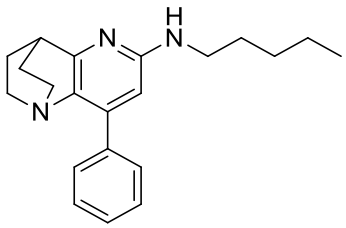
Mp: 166 – 168 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3258, 2957, 2865, 1604, 1471, 1219, 852, 767, 692, 618.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_3), 1.61 – 1.80 (m, 4H, CH_2, N-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_3), 1.86 – 1.97 (m, 2H, CH_2), 2.59 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.06 – 3.24 (m, 5H, N-CH_2, CH, N-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3), 4.56 (s, 1H, NH), 6.25 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.32 – 7.41 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.41 – 7.49 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.50 – 7.60 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 11.77 (CH_3), 22.92 (N-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_3), 28.44 (2xCH_2), 34.03 (CH), 44.96 (N-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3), 49.86 (2xN-CH_2), 102.77 ($CH_{pyridine}$), 128.08 (CH_{Ar}), 128.29 (2xCH_{Ar}), 129.17 (2xCH_{Ar}), 132.89 (C_q), 137.64 (C_q), 144.71 (C_q), 157.00 (C_q), 163.91 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{19}H_{24}N_3$: 294.1965 $[M+H]^+$; found: 294.1966.



_N_-Pentyl-8-phenyl-3,4-dihydro-_2H_-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-amine (168)

$C_{21}H_{27}N_3$

M_w = 321,47 g/mol

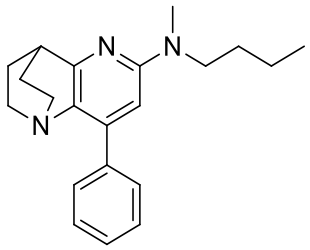
The reaction was carried out as described in general procedure **I** using *n*-pentylamine (105 mg, 0.14 mL, 1.20 mmol, 1.5 eq.) and **157** (216 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **168** (31 mg, 12 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.14

Mp: 100 – 102 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3280, 2923, 2864, 1603, 1524, 1496, 1470, 1220, 765, 691.

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{28}N_3$: 322.2278 $[M+H]^+$; found: 322.2276.



_N_-Butyl-_N_-methyl-8-Phenyl-3,4-dihydro-_2H_-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-amine (169)

$C_{21}H_{27}N_3$

M_w = 321,47 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using *n*-methylbutylamine (103 mg, 0.14 mL, 1.20 mmol, 1.5 eq.) and **157** (216 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **169** (93 mg, 36 %) was obtained as a yellow oil.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.18

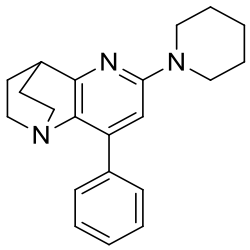
Mp: 109 – 111°C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2953, 2923, 2867, 1587, 1557, 1489, 1470, 1392, 763, 694.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, N(CH_2)$_3$-$\underline{CH_3}$), 1.37 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H, N-CH_2-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_3), 1.61 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, N-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3), 1.69 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.85 – 1.96 (m, 2H, CH_2), 2.59 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.08 (s, 3H, N-CH_3), 3.10 – 3.20 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, N-$\underline{CH_2}$-(CH_2)$_2$-CH_3), 6.31 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.32 – 7.39 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.39 – 7.47 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.52 – 7.59 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 14.18 (N-(CH_2)$_3$-$\underline{CH_3}$), 20.46 (N-CH_2-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_3), 28.56 (2xCH_2), 29.61 (N-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3), 34.24 (CH), 36.59 (N-CH_3), 50.05 (2xN-CH_2), 50.26 (N-$\underline{CH_2}$-(CH_2)$_2$-CH_3), 103.04 ($CH_{pyridine}$), 127.87 (CH_{Ar}), 128.28 (2xCH_{Ar}), 129.19 (2xCH_{Ar}), 138.22 (C_q), 144.02 (C_q), 150.97 (C_q), 157.05 (C_q), 163.39 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{28}N_3$: 322.2278 $[M+H]^+$; found: 322.2274.



8-Phenyl-6-(piperidin-1-yl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (170)
$C_{21}H_{25}N_3$
M_w = 319,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using piperidine (103 mg, 0.12 mL, 1.20 mmol, 1.5 eq.) and **157** (216 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **170** (171 mg, 67 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.16

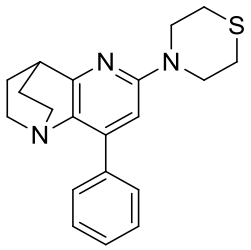
Mp: 186 – 188 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2940, 2864, 1590, 1553, 1478, 1443, 1388, 1232, 1218, 767, 697.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.59 – 1.80 (m, 8H, 3x$CH_{2,piperidine}$, CH_2), 1.85 – 1.97 (m, 2H, CH_2), 2.58 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.07 – 3.21 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.50 – 3.57 (m, 4H, 2xN-$CH_{2,piperidine}$), 6.51 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.32 – 7.40 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.40 – 7.47 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.51 – 7.59 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 24.84 ($CH_{2,piperidine}$), 25.87 (2x$CH_{2,piperidine}$), 28.53 (2xCH_2), 34.25 (CH), 47.18 (2xN-$CH_{2,piperidine}$), 49.89 (2xN-CH_2), 104.93 ($CH_{pyridine}$), 127.94 (CH_{phenyl}), 128.29 (2xCH_{phenyl}), 129.20 (2xCH_{phenyl}), 132.93 (C_q), 137.99 (C_q), 144.12 (C_q), 158.42 (C_q), 163.62 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{26}N_3$: 320.2121 $[M+H]^+$; found: 320.2127.



4-(8-Phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)thiomorpholine (171)
$C_{20}H_{23}N_3S$
M_w = 337,49 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using thiomorpholine (123 mg, 0.12 mL, 1.20 mmol, 1.5 eq.) and **157** (216 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **171** (122 mg, 45 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.33

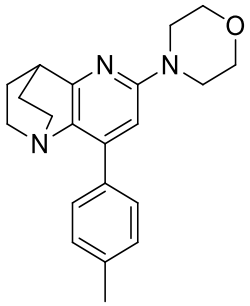
Mp: 196 – 198 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2957, 2945, 2923, 2870, 1587, 1557, 1468, 1405, 1218, 764.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.86 – 1.98 (m, 2H, CH_2), 2.60 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 2.70 – 2.75 (m, 4H, 2x$CH_{2,thiomorpholine}$), 3.08 – 3.20 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.92 – 3.99 (m, 4H, 2x$CH_{2,thiomorpholine}$), 6.46 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.33 – 7.40 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.41 – 7.48 (m, 2H, 2xCH_{Ae}), 7.50 – 7.58 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.59 (2x$CH_{2,thiomorpholine}$), 28.44 (2xCH_2), 34.19 (CH), 48.51 (2x$CH_{2,thiomorpholine}$), 49.83 (2xN-CH_2), 105.10 ($CH_{pyridine}$), 128.09 (CH_{Ar}), 128.33 (2xCH_{Ar}), 129.17 (2xCH_{Ae}), 133.21 (C_q), 137.70 (C_q), 144.41 (C_q), 156.97 (C_q), 163.90 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{24}N_3S$: 338.1685 $[M+H]^+$; found: 338.1685.



4-(8-(*p*-Tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)morpholine (176)
$C_{21}H_{25}N_3O$
M_w = 335,45 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using **161** (228 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and morpholine (109 mg, 0.11 mL, 1.25 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **176** (166 mg, 62 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.19

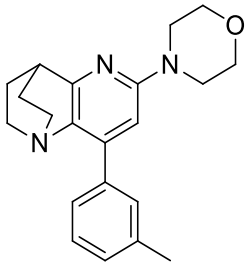
Mp: 143 – 145 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2938, 2866, 1587, 1442, 1234, 1115, 1004, 962, 805, 563.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.86 – 1.98 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.58 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 3.07 – 3.22 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.48 – 3.55 (m, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 3.82 – 3.89 (m, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 6.48 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.42 (CH_3), 28.46 (2xCH_2), 34.20 (CH), 46.54 (2x$CH_{2,morpholine}$), 49.81 (2xN-CH_2), 67.07 (2x$CH_{2,morpholine}$), 104.65 ($CH_{pyridine}$), 129.07 (2xCH_{Ar}), 129.10 (2xCH_{Ar}), 134.14 (C_q), 134.71 (C_q), 138.00 (C_q), 144.38 (C_q), 157.95 (C_q), 163.83 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{26}N_3O$: 336.2070 $[M+H]^+$; found: 336.2068.



4-(8-(*m*-Tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)morpholine (177)
$C_{21}H_{25}N_3O$
M_w = 335,45 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using **162** (228 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and morpholine (109 mg, 0.11 mL, 1.25 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **177** (179 mg, 66 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.24

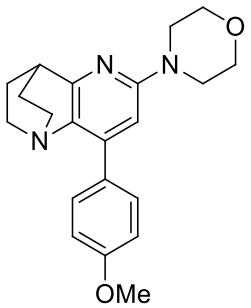
Mp: 144 – 146 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2948, 2865, 1587, 1468, 1447, 1240, 1114, 1003, 787.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.87 – 1.99 (m, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.59 – 2.72 (m, 2H, N-CH_2), 3.08 – 3.18 (m, 2H, N-CH_2), 3.20 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 3.53 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 3.86 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 6.49 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.29 – 7.39 (m, 3H, 3xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.66 (CH_3), 28.36 (2xCH_2), 34.09 (CH), 46.41 (2x$CH_{2,morpholine}$), 49.74 (2xN-CH_2), 66.94 (2x$CH_{2,morpholine}$), 104.77 ($CH_{pyridine}$), 126.32 (CH_{Ar}), 128.10 (CH_{Ar}), 128.83 (CH_{Ar}), 129.61 (CH_{Ar}), 134.01 (C_q), 137.55 (C_q), 137.68 (C_q), 144.53 (C_q), 157.78 (C_q), 163.68 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{26}N_3O$: 336.2070 $[M+H]^+$; found: 336.2070.



4-(8-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)morpholine (178)
$C_{21}H_{25}N_3O_2$
M_w = 351,45 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using **158** (241 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and morpholine (109 mg, 0.11 mL, 1.25 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **178** (177 mg, 63 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.21

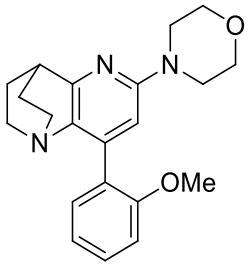
Mp: 186 – 188 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2956, 2849, 1587, 1510, 1474, 1453, 1441, 1246, 1235, 1181, 112, 811.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.86 – 1.98 (m, 2H, CH_2), 2.58 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 3.08 – 3.21 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.48 – 3.55 (m, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 3.82 – 3.89 (m, 7H, O-CH_3, 2x$CH_{2,morpholine}$), 6.48 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.45 (2xCH_2), 34.19 (CH), 46.55 (2x$CH_{2,morpholine}$), 49.76 (2xN-CH_2), 55.42 (O-CH_3), 67.07 (2x$CH_{2,morpholine}$), 104.40 ($CH_{pyridine}$), 113.86 (2xCH_{Ar}), 129.90 (C_q), 130.48 (2xCH_{Ar}), 134.00 (C_q), 143.82 (C_q), 157.98 (C_q), 159.68 (C_q), 163.85 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{26}N_3O_2$: 352.2020 $[M+H]^+$; found: 352.2017.



4-(8-(2-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)morpholine (179)
$C_{21}H_{25}N_3O_2$
M_w = 351,45 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using **160** (241 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and morpholine (109 mg, 0.11 mL, 1.25 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 30/70), **179** (36 mg, 12 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 30/70): 0.17

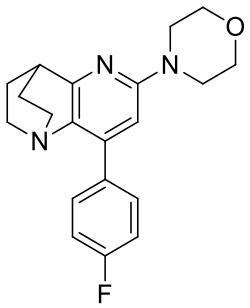
Mp: 179 – 181 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2947, 2922, 2864, 1586, 1448, 1436, 1401, 1242, 1230, 1112, 760.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.84 – 1.97 (m, 2H, CH_2), 2.58 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.00 – 3.12 (m, 2H, N-CH_2), 3.18 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 3.45 – 3.55 (m, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 3.78 (s, 3H, O-CH_3), 3.80 – 3.87 (m, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 6.41 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 6.94 – 7.06 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.17 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.35 (td, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.44 (2xCH_2), 34.24 (CH), 46.40 (2x$CH_{2,morpholine}$), 49.48 (2xN-CH_2), 55.43 (O-CH_3), 67.06 (2x$CH_{2,morpholine}$), 106.03 ($CH_{pyridine}$), 110.97 (CH_{Ar}), 120.53 (CH_{Ar}), 127.33 (C_q), 129.54 (CH_{Ar}), 130.59 (CH_{Ar}), 135.05 (C_q), 142.49 (C_q), 156.65 (C_q), 157.66 (C_q), 162.57 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{26}N_3O_2$: 352.2020 $[M+H]^+$; found: 352.2016.



4-(8-(4-Fluorophenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)morpholine (180)
$C_{20}H_{22}FN_3O$
M_w = 339,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using **163** (231 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and morpholine (109 mg, 0.11 mL, 1.25 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **180** (121 mg, 44 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.21

Mp: 184 – 186 °C.

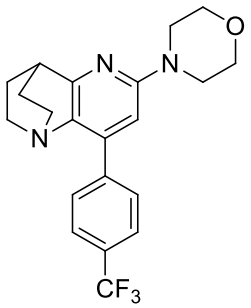
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2957, 2922, 1591, 1508, 1445, 1413, 1220, 1115, 1000, 831.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.87 – 1.99 (m, 2H, CH_2), 2.56 – 2.68 (m, 2H, N-CH_2), 3.07 – 3.22 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.52 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 3.85 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 6.46 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.12 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.51 – 7.58 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.40 (2xCH_2), 34.16 (CH), 46.47 (2x$CH_{2,morpholine}$), 49.77 (2xN-CH_2), 67.04 (2x$CH_{2,morpholine}$), 104.42 ($CH_{pyridine}$), 115.32 (d, *J* = 21.5 Hz, 2xCH_{Ar}), 130.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2xCH_{Ar}), 133.50 (d, *J* = 3.4 Hz, C_q), 133.88 (C_q), 143.21 (C_q), 157.96 (C_q), 162.85 (d, *J* = 247.5 Hz, C_q-F), 164.01 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -114.15 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{23}FN_3O$: 340.1820 $[M+H]^+$; found: 340.1817.



4-(8-((4-Trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)morpholine (181)

$C_{21}H_{22}F_3N_3O$

M_w = 389,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using **164** (271 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and morpholine (109 mg, 0.11 mL, 1.25 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **181** (153 mg, 49 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.33

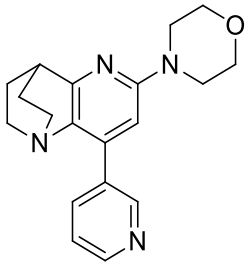
Mp: 154 – 156 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2960, 1589, 1449, 1323, 1239, 1107, 1064, 1002, 823.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.89 – 2.00 (m, 2H, CH_2), 2.56 – 2.69 (m, 2H, N-CH_2), 3.09 – 3.18 (m, 2H, N-CH_2), 3.20 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.50 – 3.57 (m, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 3.82 – 3.89 (m, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 6.47 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.67 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H, 4xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.34 (2xCH_2), 34.13 (CH), 46.36 (2x$CH_{2,morpholine}$), 49.80 (2xN-CH_2), 66.98 (2x$CH_{2,morpholine}$), 104.30 ($CH_{pyridine}$), 124.34 (d, *J* = 272.2 Hz, C_q), 125.28 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH_{Ar}), 129.55 (2xCH_{Ar}), 130.06 (d, *J* = 32.5 Hz, C_q), 133.80 (C_q), 141.20 (C_q), 142.85 (C_q), 157.95 (C_q), 164.21 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{23}F_3N_3O$: 390.1788 $[M+H]^+$; found: 390.1788.



4-(8-(Pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)morpholine (182)
$C_{19}H_{22}N_4O$
M_w = 322,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using **165** (143 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and morpholine (109 mg, 0.11 mL, 1.25 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 10/90), **182** (143 mg, 55 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 10/90): 0.08

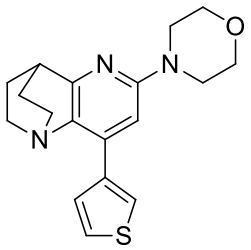
Mp: 198 – 200 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2946, 2861, 1594, 1469, 1447, 1239, 1112, 1001, 707.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.63 – 1.76 (m, 2H, CH_2), 1.85 – 1.97 (m, 2H, CH_2), 2.53 – 2.65 (m, 2H, N-CH_2), 3.03 – 3.14 (m, 2H, N-CH_2), 3.17 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.48 – 3.55 (m, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 3.80 – 3.86 (m, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 6.47 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.34 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.58 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.79 (s, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.27 (2xCH_2), 34.03 (CH), 46.29 (2x$CH_{2,morpholine}$), 49.69 (2xN-CH_2), 66.90 (2x$CH_{2,morpholine}$), 103.91 ($CH_{pyridine}$), 123.07 (CH_{Ar}), 133.06 (C_q), 133.84 (C_q), 136.72 (CH_{Ar}), 140.58 (C_q), 149.04 (CH_{Ar}), 149.78 (CH_{Ar}), 157.94 (C_q), 164.18 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{19}H_{23}N_4O$: 323.1866 $[M+H]^+$; found: 323.1863.



4-(8-(Thiophen-3-yl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridin-6-yl)morpholine (183)
$C_{18}H_{21}N_3OS$
M_w = 327,45 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **I** using **166** (221 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) and morpholine (109 mg, 0.11 mL, 1.25 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **183** (205 mg, 78 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.12

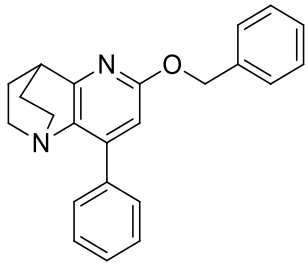
Mp: 195 – 197 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 1949, 1937, 2846, 1591, 1444, 1426, 1236, 1116, 1001, 778.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65 – 1.77 (m, 2H, CH_2), 1.86 – 1.97 (m, 2H, CH_2), 2.58 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.08 – 3.20 (m, 3H, N-CH_2, CH), 3.48 – 3.55 (m, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 3.82 – 3.89 (m, 4H, 2x$CH_{2,morpholine}$), 6.62 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.34 (dd, *J* = 5.1, 3.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.55 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.33 (2xCH_2), 34.14 (CH), 46.49 (2x$CH_{2,morpholine}$), 49.34 (2xN-CH_2), 66.96 (2x$CH_{2,morpholine}$), 103.03 ($CH_{pyridine}$), 125.08 (CH_{Ar}), 125.83 (CH_{Ar}), 127.96 (CH_{Ar}), 133.70 (C_q), 137.62 (C_q), 137.73 (C_q), 158.15 (C_q), 164.01 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{18}H_{22}N_3OS$: 328.1478 $[M+H]^+$; found: 328.1478.



6-(Benzyloxy)-8-phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (184)
$C_{23}H_{22}N_2O$
M_w = 342,43 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **J** using **157** (139 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) and benzyl alcohol (83 mg, 0.08 mL, 0.76 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **184** (121 mg, 69 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.22

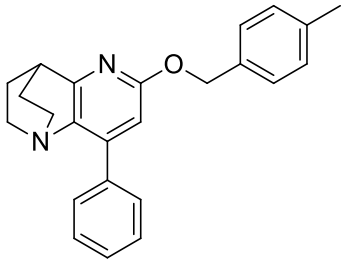
Mp: 129 – 131 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2953, 2870, 1597, 1548, 1347, 1213, 1043, 738, 693.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.90 – 2.02 (m, 2H, CH_2), 2.59 – 2.72 (m, 2H, N-CH_2), 3.10 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.28 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 5.43 (s, 2H, O-CH_2), 6.76 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.29 – 7.47 (m, 6H, 6xCH_{Ar}), 7.48 – 7.53 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.56 – 7.63 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.50 (2xCH_2), 33.97 (CH), 49.65 (2xN-CH_2), 68.05 (O-CH_2), 108.02 ($CH_{pyridine}$), 127.91 (CH_{Ar}), 128.19 (2xCH_{Ar}), 128.32 (CH_{Ar}), 128.36 (2xCH_{Ar}), 128.58 (2xCH_{Ar}), 129.31 (2xCH_{Ar}), 136.36 (C_q), 136.71 (C_q), 137.75 (C_q), 145.82 (C_q), 161.72 (C_q), 163.03 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{23}N_2O$: 343.1805 $[M+H]^+$; found: 343.1803.



6-((4-Methylbenzyl)oxy)-8-phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (185)
$C_{24}H_{24}N_2O$
M_w = 356,47 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **J** using **157** (139 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) and 4-methylbenzyl alcohol (100 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **185** (127 mg, 70 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.23

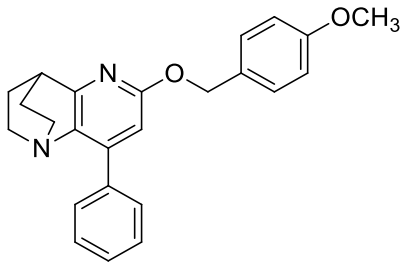
Mp: 126 – 128 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2948, 1594, 1449, 1394, 1331, 1205, 1021, 765, 695.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.90 – 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.59 – 2.72 (m, 2H, N-CH_2), 3.10 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.28 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 5.38 (s, 2H, O-CH_2), 6.74 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{benzyl}), 7.33 – 7.48 (m, 5H, 2xCH_{benzyl}, 3xCH_{phenyl}), 7.55 – 7.62 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.35 (CH_3), 28.49 (2xCH_2), 33.97 (CH), 49.66 (2xN-CH_2), 68.00 (O-CH_2), 108.04 ($CH_{pyridine}$), 128.29 (CH_{phenyl}), 128.35 (2xCH_{benzyl}, 2xCH_{phenyl}), 129.27 (2xCH_{benzyl}), 129.30 (2xCH_{phenyl}), 134.67 (C_q), 136.25 (C_q), 136.72 (C_q), 137.67 (C_q), 145.77 (C_q), 161.80 (C_q), 162.97 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{24}N_2O$: 357.1961 $[M+H]^+$; found: 357.1961.



6-((4-Methoxybenzyl)oxy)-8-phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (186)
$C_{24}H_{24}N_2O_2$
M_w = 372,46 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **J** using **157** (136 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) and 4-methoxybenzyl alcohol (100 mg, 0.09 mL, 0.72 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **186** (180 mg, 96 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.16

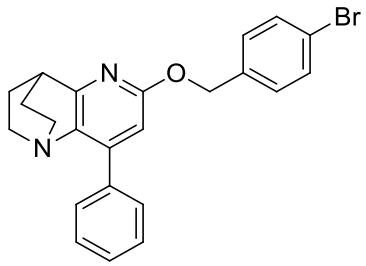
Mp: 109 – 111 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2949, 1594, 1514, 1453, 1337, 1244, 1210, 1021, 764, 689.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.90 – 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.59 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.10 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.28 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 3.82 (s, 3H, O-CH_3), 5.35 (s, 2H, O-CH_2), 6.73 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.33 – 7.40 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.40 – 7.47 (m, 4H, 4xCH_{Ar}), 7.55 – 7.62 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.51 (2xCH_2), 33.99 (CH), 49.66 (2xN-CH_2), 55.45 (O-CH_3), 67.86 (O-CH_2), 108.02 ($CH_{pyridine}$), 114.02 (2xCH_{Ar}), 128.29 (CH_{Ar}), 128.35 (2xCH_{Ar}), 129.30 (2xCH_{Ar}), 129.81 (C_q), 129.97 (2xCH_{Ar}), 136.26 (C_q), 136.73 (C_q), 145.77 (C_q), 159.51 (C_q), 161.79 (C_q), 162.98 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2O_2$: 373.1911 $[M+H]^+$; found: 373.1910.



6-((4-Bromobenzyl)oxy)-8-phenyl-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (187)
$C_{23}H_{21}BrN_2O$
M_w = 421,34 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **J** using **157** (135 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) and 4-bromobenzyl alcohol (144 mg, 0.76 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **187** (118 mg, 57 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.30

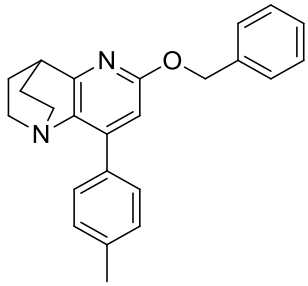
Mp: 138 – 140 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2943, 1592, 1448, 1331, 1205, 1023, 843, 803, 763, 693.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.89 – 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.58 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.10 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.25 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 5.38 (s, 2H, O-CH_2), 6.74 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.34 – 7.42 (m, 3H, 3xCH_{phenyl}), 7.42 – 7.48 (m, 2H, 2xCH_{benzyl}), 7.48 – 7.55 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.55 – 7.63 (m, 2H, 2xCH_{benzyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.48 (2xCH_2), 33.97 (CH), 49.62 (2xN-CH_2), 67.14 (O-CH_2), 108.00 ($CH_{pyridine}$), 121.78 (C_q), 128.37 (3xCH_{phenyl}), 129.30 (2xCH_{benzyl}), 129.81 (2xCH_{phenyl}), 131.67 (2xCH_{benzyl}), 136.52 (C_q), 136.61 (C_q), 136.86 (C_q), 145.91 (C_q), 161.41 (C_q), 163.06 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{22}BrN_2O$: 421.0910 $[M+H]^+$; found: 421.0909.



6-(Benzyloxy)-8-(p-tolyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (191)
$C_{24}H_{24}N_2O$
M_w = 356,47 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **J** using **161** (142 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) and benzyl alcohol (83 mg, 0.08 mL, 0.76 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 95/5 to 90/10), **191** (156 mg, 82 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.41

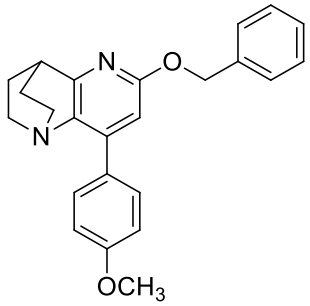
Mp: 114 – 116°C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2944, 2867, 1598, 1451, 1341, 1198, 1017, 981, 804, 735, 698.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.88 – 2.02 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.58 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 3.09 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.26 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 5.41 (s, 2H, O-CH_2), 6.74 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.21 – 7.41 (m, 5H, 5xCH_{Ar}), 7.46 – 7.53 (m, 4H, 4xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.30 (CH_3), 28.38 (2xCH_2), 33.83 (CH), 49.52 (2xN-CH_2), 67.90 (O-CH_2), 107.67 ($CH_{pyridine}$), 127.76 (CH_{Ar}), 128.06 (2xCH_{Ar}), 128.44 (2xCH_{Ar}), 128.98 (2xCH_{Ar}), 129.05 (2xCH_{Ar}), 133.67 (C_q), 136.25 (C_q), 137.64 (C_q), 138.06 (C_q), 145.70 (C_q), 161.57 (C_q), 162.78 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2O$: 357.1961 $[M+H]^+$; found: 357.1960.



6-(Benzyloxy)-8-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (193)
$C_{24}H_{24}N_2O_2$
M_w = 372,46 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **J** using **158** (149 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) and benzyl alcohol (83 mg, 0.08 mL, 0.76 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 70/30), **193** (127 mg, 69 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 70/30): 0.61

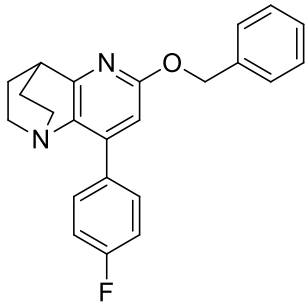
Mp: 178 – 180 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2941, 1593, 1514, 1452, 1346, 1249, 1203, 1181, 1025, 825, 698.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.88 – 2.00 (m, 2H, CH_2), 2.59 – 2.71 (m, 2H, N-CH_2), 3.10 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.26 (p, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, O-CH_3), 5.41 (s, 2H, O-CH_2), 6.74 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.27 – 7.36 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.36 – 7.43 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.47 – 7.53 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.51 (2xCH_2), 33.97 (CH), 49.61 (2xN-CH_2), 55.41 (O-CH_3), 68.02 (O-CH_2), 107.50 ($CH_{pyridine}$), 113.86 (2xCH_{Ar}), 127.89 (CH_{phenyl}), 128.20 (2xCH_{phenyl}), 128.58 (2xCH_{phenyl}), 129.03 (C_q), 130.63 (2xCH_{Ar}), 136.24 (C_q), 137.80 (C_q), 145.27 (C_q), 159.84 (C_q), 161.75 (C_q), 162.95 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{25}N_2O_2$: 373.1911 $[M+H]^+$; found: 373.1917.



6-(Benzyloxy)-8-(4-Fluorophenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (195)
$C_{23}H_{21}FN_2O$
M_w = 360,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **J** using **163** (144 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) and benzyl alcohol (83 mg, 0.76 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 95/5 to 90/10), **195** (102 mg, 58 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.28

Mp: 124 – 126 °C.

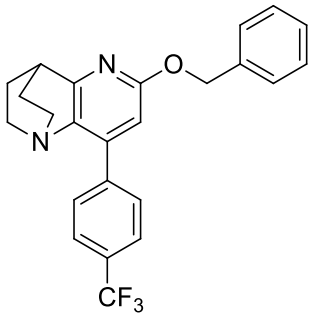
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2957, 2945, 1596, 1510, 1451, 1343, 1202, 1161, 1020, 831, 732, 691, 561.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.90 – 2.02 (m, 2H, CH_2), 2.57 – 2.69 (m, 2H, N-CH_2), 3.09 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.27 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 5.42 (s, 2H, O-CH_2), 6.72 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.07 – 7.17 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.28 – 7.36 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.36 – 7.43 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.47 – 7.53 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.59 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.45 (2xCH_2), 33.94 (CH), 49.62 (2xN-CH_2), 68.06 (O-CH_2), 107.79 ($CH_{pyridine}$), 115.36 (d, *J* = 21.5 Hz, 2xCH_{Ar}), 127.94 (CH_{phenyl}), 128.21 (2xCH_{phenyl}), 128.60 (2xCH_{phenyl}), 131.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 132.60 (d, *J* = 3.5 Hz, C_q), 136.17 (C_q), 137.69 (C_q), 144.64 (C_q), 161.74 (C_q), 163.13 (C_q), 164.21 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -113.84 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{23}H_{22}FN_2O$: 361.1711 $[M+H]^+$; found: 361.1711.



6-(Benzyloxy)-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (196)
$C_{24}H_{21}F_3N_2O$
M_w = 410,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **J** using **164** (173 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) and benzyl alcohol (83 mg, 0.08 mL, 0.76 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **196** (168 mg, 80 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.39

Mp: 142 – 144 °C.

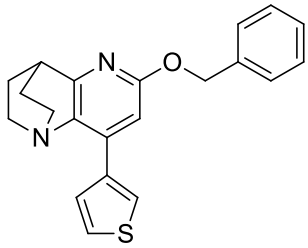
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2946, 1599, 1389, 1351, 1322, 1157, 1106, 1062, 1016, 840, 741.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.91 – 2.03 (m, 2H, CH_2), 2.57 – 2.70 (m, 2H, N-CH_2), 3.10 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.29 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 5.43 (s, 2H, O-CH_2), 6.74 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_{benzyl}), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2xCH_{benzyl}), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2xCH_{benzyl}), 7.70 (s, 4H, 4xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.40 (2xCH_2), 33.92 (CH), 49.67 (2xN-CH_2), 68.14 (O-CH_2), 107.98 (CH_{benzyl}), 122.99 (C_q), 125.32 (q, *J* = 3.7 Hz, 2xCH_{Ar}), 128.00 (CH_{benzyl}), 128.25 (2xCH_{benzyl}), 128.62 (2xCH_{benzyl}), 129.66 (2xCH_{Ar}), 130.25 (d, *J* = 32.7 Hz, C_q), 136.20 (C_q), 137.58 (C_q), 140.23 (C_q), 144.28 (C_q), 161.78 (C_q), 163.37 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -62.62 (Ar-CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{24}H_{22}F_3N_2O$: 411.1679 $[M+H]^+$; found: 411.1676.



6-(Benzyloxy)-8-(thiophen-3-yl)-3,4-dihydro-*2H*-1,4-ethano-1,5-naphthyridine (198)
$C_{21}H_{20}N_2OS$
M_w = 348,46 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **J** using **166** (138 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) and benzyl alcohol (83 mg, 0.08 mL, 0.76 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 100/0 to 90/10), **198** (110 mg, 64 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.35

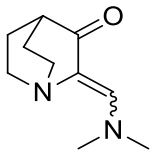
Mp: 130 – 132 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2941, 1594, 1557, 1417, 1325, 1307, 1172, 1040, 998, 865, 733.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65 – 1.79 (m, 2H, CH_2), 1.89 – 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.60 – 2.73 (m, 2H, N-CH_2), 3.11 – 3.21 (m, 2H, N-CH_2), 3.25 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 5.42 (s, 2H, O-CH_2), 6.88 (s, 1H, $CH_{pyridine}$), 7.28 – 7.45 (m, 4H, 3xCH_{phenyl}, $CH_{thiophene}$), 7.47 – 7.54 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.59 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H, $CH_{thiophene}$), 8.23 (dd, *J* = 3.1, 1.3 Hz, 1H, $CH_{thiophene}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.46 (2xCH_2), 34.01 (CH), 49.24 (N-CH_2), 68.06 (O-CH_2), 106.29 ($CH_{pyridine}$), 125.19 ($CH_{thiophene}$), 126.66 ($CH_{thiophene}$), 127.88 ($CH_{thiophene}$), 127.93 (CH_{phenyl}), 128.23 (2xCH_{phenyl}), 128.60 (2xCH_{phenyl}), 136.00 (C_q), 137.01 (C_q), 137.75 (C_q), 139.01 (C_q), 162.02 (C_q), 163.17 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{21}N_2OS$: 349.1369 $[M+H]^+$; found: 349.1367.

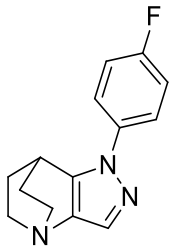


2-((Dimethylamino)methylene)quinuclidin-3-one (201)

$C_{10}H_{16}N_2O$

M_w = 180,25 g/mol

A solution of quinuclidin-3-one hydrochloride (2.892 g, 17.89 mmol, 1.0 eq.) in DMF-DMA (30 mL) was heated under reflux for 3 h. The suspension was filtered and the solid was washed with PE (2x50 mL). The product was obtained as a brown solid (2.971 g, 92 %). The obtained molecule was engaged in the next reaction without further purification.



1-(4-Fluorophenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (203)
$C_{14}H_{14}FN_3$
M_w = 243,28 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **L** using 4-fluorophenylhydrazine hydrochloride (1.10 g, 6.75 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/MeOH, 95/5), **203** (510 mg, 46 %) was obtained as an orange solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.41

Mp: 162 – 164 °C.

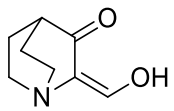
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2946, 1519, 1496, 1221, 1159, 1059, 981, 843, 837, 569.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 – 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.83 – 1.95 (m, 2H, CH_2), 2.62 – 2.75 (m, 2H, N-CH_2), 3.14 – 3.25 (m, 2H, N-CH_2), 3.65 (p, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH), 7.12 – 7.22 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.43 (s, 1H, $CH_{pyrazole}$), 7.46 – 7.60 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

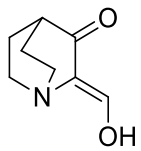
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.00 (CH), 28.57 (2xCH_2), 51.22 (2xN-CH_2), 116.39 (d, *J* = 23.0 Hz, 2xCH_{Ar}), 123.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2xCH_{Ar}), 132.10 ($CH_{pyrazole}$), 134.51 (C_q), 136.22 (C_q), 144.56 (C_q), 161.41 (d, *J* = 246.5 Hz, C_q-F).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -115.26 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{15}FN_3$: 244.1245 $[M+H]^+$; found: 244.1245.



204a



204b

(*E/Z*)-2-(Hydroxymethylene)quinuclidin-3-one (204)
$C_8H_{11}NO_2$
M_w = 153,18 g/mol

Quinuclidinone hydrochloride (1.0 g, 61.87 mmol, 1.0 eq.) was solubilized in dry THF (100 mL). The solution was placed under inert atmosphere. The mixture was cooled at 0°C with ice bath and NaH 60 % (4.9 g, 123.74 mmol, 2.0 eq.) was added in several portions. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h, then ethyl formate (29.85 mL, 309.35 mmol, 5.0 eq.) was added slowly. The mixture was allowed to stir overnight at room temperature. The suspension was filtered and the solid was washed with Et_2O. The solid was taken up in EtOH and the precipitate of NaCl was removed through filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was triturated with a mixture of Et_2O/acetone to give a mixture of the titles compounds (8.42 g, 89%) as a yellow solid.

Mp: > 260 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2947, 2865, 1633, 1530, 1470, 1449, 1357, 1325, 1300, 1175, 1123, 1002, 924, 855, 815.

HRMS (ESI/MS) m/z calculated for $C_8H_{12}NO_2$**:** 154.0863 $[M+H]^+$; found: 154.0867.

(*E*)-2-(hydroxymethylene)quinuclidin-3-one (204a)

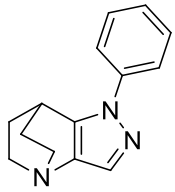
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.56 – 1.61 (m, 2H, CH_2), 1.62 – 1.69 (m, 2H, CH_2), 2.00 – 2.04 (m, 1H, CH), 2.46 – 2.56 (m, 2H, CH_2), 2.77 – 2.89 (m, 2H, N-CH_2), 8.18 (s, 1H, C=CH), 8.48 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ: 26.56 (2xCH_2), 39.98 (CH), 50.17 (2xN-CH_2), 122.22 (C=CH), 166.96 (C=CH), 194.75 (C=O).

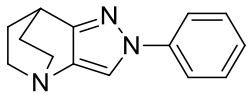
(*Z*)-2-(hydroxymethylene)quinuclidin-3-one (204b)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.56 – 1.61 (m, 2H, CH_2), 1.62 – 1.69 (m, 2H, CH_2), 2.09 – 2.13 (m, 1H, CH), 2.46 – 2.56 (m, 2H, CH_2), 2.77 – 2.89 (m, 2H, N-CH_2), 8.48 (s, 1H, OH), 8.52 (s, 1H, C=CH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ: 26.72 (2xCH_2), 40.84 (CH), 51.81 (2xN-CH_2), 123.20 (C=CH), 174.77 (C=CH), 194.85 (C=O).



205



206

1-Phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (205)
2-Phenyl-2,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (206)
$C_{14}H_{15}N_3$
M_w = 225,29 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **L** using phenylhydrazine hydrochloride (976 mg, 6.75 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/MeOH, 100/0 to 95/5), **205** (466 mg, 46 %) and **206** (101 mg, 10 %) were obtained as light orange solid.

1-Phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (205)

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.40

Mp: 142 – 144 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2942, 2862, 1595, 1514, 1489, 1418, 1158, 979, 760, 695.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 – 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.82 – 1.93 (m, 2H, CH_2), 2.62 – 2.74 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 – 3.24 (m, 2H, N-CH_2), 3.71 (p, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH), 7.28 – 7.35 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.42 – 7.51 (m, 3H, 2xCH_{Ar}, $CH_{pyrazole}$), 7.52 – 7.60 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.09 (CH), 28.52 (2xCH_2), 51.22 (2xN-CH_2), 121.81 (2xCH_{Ar}), 126.84 (CH_{Ar}), 129.50 (2xCH_{Ar}), 132.04 ($CH_{pyrazole}$), 134.52 (C_q), 139.97 (C_q), 144.51 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{16}N_3$: 226.1339 $[M+H]^+$; found: 226.1341.

2-Phenyl-2,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (206)

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.45

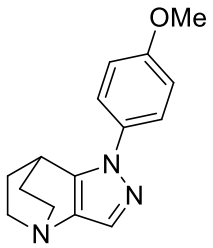
Mp: 142 – 144 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2960, 2934, 1597, 1502, 1387, 1222, 1156, 943, 777, 756, 691.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.62 – 1.75 (m, 2H, CH_2), 1.90 – 2.02 (m, 2H, CH_2), 2.71 – 2.83 (m, 2H, N-CH_2), 3.17 – 3.29 (m, 2H, N-CH_2), 3.43 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 7.19 – 7.25 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.38 – 7.47 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.60 – 7.69 (m, 3H, 2xCH_{Ar}, $CH_{pyrazole}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.84 (CH), 28.40 (2xCH_2), 51.44 (2xN-CH_2), 117.85 ($CH_{pyrazole}$), 118.79 (2xCH_{Ar}), 125.77 (CH_{Ar}), 129.52 (2xCH_{Ar}), 133.91 (C_q), 140.85 (C_q), 157.88 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{16}N_3$: 226.1339 $[M+H]^+$; found: 226.1339.



1-(4-Methoxyphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (207)
$C_{15}H_{17}N_3O$
M_w = 255,32 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **L** using 4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride (1178 mg, 6.74 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/MeOH, 95/5), **207** (440 mg, 38 %) was obtained as a light red solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.39

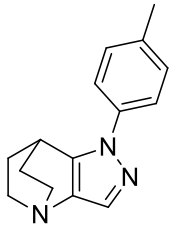
Mp: 140 – 142 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2964, 2868, 1523, 1497, 1254, 1154, 1028, 979, 833.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 – 1.61 (m, 2H, CH_2), 1.81 – 1.92 (m, 2H, CH_2), 2.62 – 2.74 (m, 2H, N-CH_2), 3.13 – 3.24 (m, 2H, N-CH_2), 3.63 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, O-CH_3), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.41 (s, 1H, $CH_{pyrazole}$), 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.80 (CH), 28.55 (2xCH_2), 51.28 (2xN-CH_2), 55.70 (O-CH_3), 114.65 (2xCH_{Ar}), 123.36 (2xCH_{Ar}), 131.45 ($CH_{pyrazole}$), 133.41 (C_q), 133.97 (C_q), 144.31 (C_q), 158.57 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{18}N_3O$: 256.1444 $[M+H]^+$; found: 256.1449.



1-(*p*-Tolyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (208)
$C_{15}H_{17}N_3$
M_w = 239,32 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **L** using *p*-tolylhydrazine hydrochloride (1070 mg, 6.76 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/MeOH, 95/5), **208** (473 mg, 44 %) was obtained as a light orange solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.38

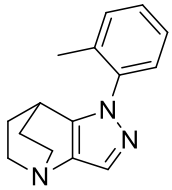
Mp: 112 – 114 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2970, 2864, 1520, 1422, 1335, 1181, 1154, 975, 846, 815, 806.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 – 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.83 – 1.94 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.64 – 2.76 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.26 (m, 2H, N-CH_2), 3.69 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.41 – 7.48 (m, 3H, 2xCH_{Ar}, $CH_{pyrazole}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.15 (CH_3), 27.98 (CH), 28.48 (2xCH_2), 51.27 (2xN-CH_2), 121.80 (2xCH_{Ar}), 130.06 (2xCH_{Ar}), 131.66 ($CH_{pyrazole}$), 134.02 (C_q), 136.80 (C_q), 137.62 (C_q), 144.31 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{18}N_3$: 240.1495 $[M+H]^+$; found: 240.1499.



1-(*o*-Tolyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (209)
$C_{15}H_{17}N_3$
M_w = 239,32 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **L** using *o*-tolylhydrazine hydrochloride (1070 mg, 6.76 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/MeOH, 95/5), **209** (437 mg, 40 %) was obtained as an orange solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.37

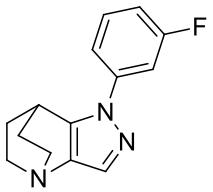
Mp: 98 – 100 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2952, 2870, 1515, 1490, 1460, 1409, 1158, 979, 759, 754.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 – 1.57 (m, 2H, CH_2), 1.79 – 1.90 (m, 2H, CH_2), 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.66 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.14 – 3.24 (m, 2H, N-CH_2), 3.27 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.20 – 7.38 (m, 4H, 4xCH_{Ar}), 7.46 (s, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 17.94 (CH_3), 27.05 (CH), 28.57 (2xCH_2), 51.41 (2xN-CH_2), 126.60 (CH_{Ar}), 126.76 (CH_{Ar}), 128.60 (CH_{Ar}), 131.14 (CH_{Ar}), 131.40 (CH_{Ar}), 132.61 (C_q), 134.74 (C_q), 138.60 (C_q), 145.97 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{18}N_3$: 240.1495 $[M+H]^+$; found: 240.1495.



1-(3-Fluorophenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (210)

$C_{14}H_{14}FN_3$

M_w = 243,28 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **L** using 3-fluorophenylhydrazine hydrochloride (1097 mg, 6.75 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/MeOH, 95/5), **210** (457 mg, 41 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.54

Mp: 126 – 128 °C.

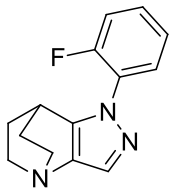
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2962, 2870, 1609, 1596, 1488, 1455, 1182, 859, 770, 680.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.51 – 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.84 – 1.96 (m, 2H, CH_2), 2.62 – 2.74 (m, 2H, N-CH_2), 3.14 – 3.25 (m, 2H, N-CH_2), 3.74 (p, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH), 6.97 – 7.07 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.30 – 7.39 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.39 – 7.44 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.45 (s, 1H, $CH_{pyrazole}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.29 (CH), 28.50 (2xCH_2), 51.14 (2xN-CH_2), 109.24 (d, *J* = 25.3 Hz, CH_{Ar}), 113.65 (d, *J* = 21.3 Hz, CH_{Ar}), 116.99 (d, *J* = 3.0 Hz, CH_{Ar}), 130.79 (d, *J* = 9.2 Hz, CH_{Ar}), 132.58 ($CH_{pyrazole}$), 134.90 (C_q), 141.42 (d, *J* = 10.1 Hz, C_q), 144.73 (C_q), 163.28 (d, *J* = 247.0 Hz, C_q-F).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -110.87 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{15}FN_3$: 244.1245 $[M+H]^+$; found: 244.1246.



1-(2-Fluorophenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (211)
$C_{14}H_{14}FN_3$
M_w = 243,28 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **L** using 2-fluorophenylhydrazine hydrochloride (1097 mg, 6.75 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/MeOH, 95/5), **211** (522 mg, 47 %) was obtained as a light brown solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.39

Mp: 135 – 137 °C.

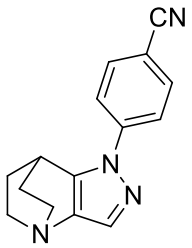
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2958, 2939, 2867, 1527, 1497, 1418, 1158, 1054, 982, 761, 539.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 – 1.61 (m, 2H, CH_2), 1.79 – 1.91 (m, 2H, CH_2), 2.63 – 2.75 (m, 2H, N-CH_2), 3.12 – 3.23 (m, 2H, N-CH_2), 3.46 (h, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 7.18 – 7.31 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.31 – 7.40 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.50 (s, 1H, $CH_{pyrazole}$), 7.66 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.90 (d, *J* = 5.5 Hz, CH), 28.44 (2xCH_2), 51.32 (2xN-CH_2), 116.71 (d, *J* = 20.1 Hz, CH_{Ar}), 125.13 (d, *J* = 3.8 Hz, CH_{Ar}), 127.04 (CH_{Ar}), 127.98 (d, *J* = 11.0 Hz, C_q), 128.92 (d, *J* = 7.7 Hz), 132.81 ($CH_{pyrazole}$), 133.66 (C_q), 146.93 (C_q), 154.88 (d, *J* = 249.7 Hz, C_q-F).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -124.83 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{15}FN_3$: 244.1245 $[M+H]^+$; found: 244.1250.



4-(6,7-Dihydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridin-1(*5H*)-yl)benzonitrile (212)
$C_{15}H_{14}N_4$
M_w = 250,31 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **L** using 4-cyanophenylhydrazine hydrochloride (1144 mg, 6.74 mmol, 1.5 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (DCM/MeOH, 95/5), **212** (546 mg, 48 %) was obtained as an orange solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.36

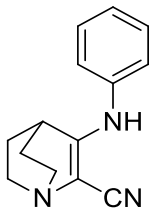
Mp: 210 – 212 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2967, 2938, 2222, 1604, 1514, 1418, 1404, 1050, 978, 838, 816, 518.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52 – 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.87 – 1.99 (m, 2H, CH_2), 2.62 – 2.74 (m, 2H, N-CH_2), 3.15 – 3.26 (m, 2H, N-CH_2), 3.77 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.51 (s, 1H, $CH_{pyrazole}$), 7.70 – 7.81 (m, 4H, 4xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.53 (2xCH_2), 28.78 (CH), 51.02 (N-CH_2), 110.04 (C_q), 118.51 (C_q), 121.48 (2xCH_{Ar}), 133.74 (2xCH_{Ar}), 133.82 ($CH_{pyrazole}$), 135.93 (C_q), 143.33 (C_q), 145.18 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{15}N_4$: 251.1291 $[M+H]^+$; found: 251.1295.



3-(Phenylamino)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ene-2-carbonitrile (220)
$C_{14}H_{15}N_3$
Mw = 225,30 g/mol

To a solution of **205** (100 mg, 0.44 mmol, 1 eq.) in THF (8 mL) at - 78 °C under argon was added a solution of LDA (2M in THF, 115 mg, 0.54 mL, 1.08 mmol, 2.5 eq.) drop by drop. After 5 minutes of stirring, D_2O (532 mg, 0.48 mL, 26.57 mmol, 60 eq.) was added. After warming to room temperature, the reaction mixture was stirred for 30 minutes and H_2O (20 mL) and DCM (20 mL) were added. The phase were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2x20 mL). The recombined organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH, 97/3 to 95/5) to obtain **220** (29 mg, 29 %) as a white solid.

Rf (DCM/MeOH: 95/5): 0.47

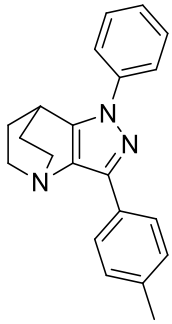
Mp: 172 – 174 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3258, 2937, 2174, 1611, 1596, 1580, 1409, 1311, 738, 694.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65 – 1.83 (m, 4H, 2xCH_2), 2.75 – 2.87 (m, 2H, N-CH_2), 2.93 – 3.03 (m, 2H, N-CH_2), 3.05 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 6.53 (s, 1H, NH), 6.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.35 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.11 (2xCH_2), 28.95 (CH), 50.70 (2xN-CH_2), 94.49 (C_q), 116.89 (C_q), 122.44 (2xCH_{Ar}), 124.91 (CH_{Ar}), 129.64 (2xCH_{Ar}), 138.43 (C_q), 163.10 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{14}H_{16}N_3$: 226.1339 $[M+H]^+$; found: 226.1340.



1-Phenyl-3-(*p*-tolyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (221)
$C_{21}H_{21}N_3$
M_w = 315,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **205** (113 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and 4-iodotoluene (218 mg, 0.13 mL, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **221** (77 mg, 49 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.25

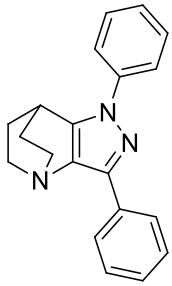
Mp: 212 – 214 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2961, 2939, 2863, 1596, 1511, 1484, 1451, 1106, 822, 759, 695, 530.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.56 – 1.68 (m, 2H, CH_2), 1.85 – 1.97 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.71 – 2.83 (m, 2H, N-CH_2), 3.20 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.73 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_{phenyl}), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.61 – 7.68 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.55 (CH_3), 28.26 (CH), 28.52 (2xCH_2), 50.87 (2xN-CH_2), 121.95 (2xCH_{phenyl}), 126.68 (CH_{phenyl}), 126.74 (2xCH_{Ar}), 129.32 (2xCH_{Ar}), 129.52 (2xCH_{phenyl}), 130.10 (C_q), 132.23 (C_q), 137.56 (C_q), 140.07 (C_q), 142.72 (C_q), 145.99 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{22}N_3$: 316.1808 $[M+H]^+$; found: 316.1808.



1,3-Diphenyl-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (222)
$C_{20}H_{19}N_3$
M_w = 301,39 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **205** (113 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and 4-iodobenzene (204 mg, 0.12 mL, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **222** (71 mg, 47 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.16

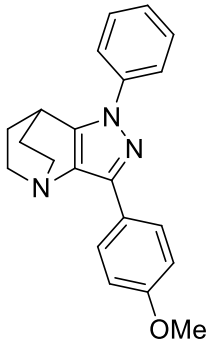
Mp: 176 – 178 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2961, 2928, 2863, 1594, 1507, 1459, 1371, 750, 696, 687.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.56 – 1.69 (m, 2H, CH_2), 1.86 – 1.98 (m, 2H, CH_2), 2.72 – 2.84 (m, 2H, N-CH_2), 3.21 – 3.32 (m, 2H, N-CH_2), 3.74 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.27 – 7.38 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.38 – 7.46 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.46 – 7.54 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.62 – 7.69 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.17 – 8.24 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.26 (CH), 28.52 (2xCH_2), 50.88 (2xN-CH_2), 121.98 (2xCH_{Ar}), 126.78 (CH_{Ar}), 126.84, 127.83 (CH_{Ar}), 128.63 (2xCH_{Ar}), 129.55 (2xCH_{Ar}), 132.42 (C_q), 132.96 (C_q), 140.04 (C_q), 142.64 (C_q), 146.10 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{20}N_3$: 302.1652 $[M+H]^+$; found: 302.1657.



3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (223)
$C_{21}H_{21}N_3O$
M_w = 331,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **205** (113 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and 4-iodoanisole (234 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **223** (78 mg, 47 %) was obtained as a white solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.22

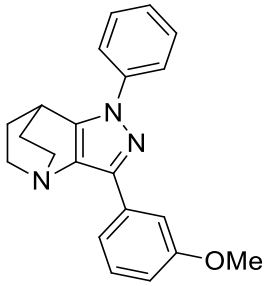
Mp: 164 – 166 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2961, 2927, 1534, 1485, 1459, 1292, 1248, 1229, 1172, 1035, 833, 767, 525.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.56 – 1.68 (m, 2H, CH_2), 1.86 – 1.96 (m, 2H, CH_2), 2.72 – 2.83 (m, 2H, N-CH_2), 3.20 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.73 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, O-CH_3), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.32 (td, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, CH_{phenyl}), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.60 – 7.67 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.28 (CH), 28.51 (2xCH_2), 50.89 (2xN-CH_2), 55.42 (O-CH_3), 114.06 (2xCH_{Ar}), 121.89 (2xCH_{phenyl}), 125.76 (C_q), 126.62 (CH_{phenyl}), 128.12 (2xCH_{Ar}), 129.52 (2xCH_{phenyl}), 131.94 (C_q), 140.09 (C_q), 142.50 (C_q), 145.97 (C_q), 159.44 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{22}N_3O$: 332.1757 $[M+H]^+$; found: 332.1759.



3-(3-Methoxyphenyl)-1-phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (224)
$C_{21}H_{21}N_3O$
M_w = 331,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **205** (113 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and 3-iodoanisole (234 mg, 0.12 mL, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **224** (53 mg, 32 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.21

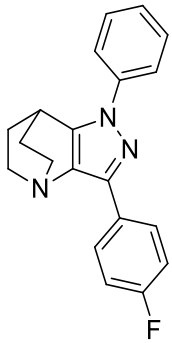
Mp: 165 – 167 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2965, 2927, 1581, 1504, 1470, 1446, 1281, 1205, 1130, 1046, 750, 686.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.55 – 1.67 (m, 2H, CH_2), 1.85 – 1.97 (m, 2H, CH_2), 2.70 – 2.83 (m, 2H, N-CH_2), 3.19 – 3.30 (m, 2H, N-CH_2), 3.73 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.88 (s, 3H, O-CH_3), 6.87 (ddd, *J* = 8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.29 – 7.38 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.65 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.78 – 7.87 (m, 2H, CH_{Ar}, CH_{phenyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.30 (CH), 28.55 (2xCH_2), 50.83 (2xN-CH_2), 55.47 (O-CH_3), 111.72 (CH_{phenyl}), 113.93 (CH_{Ar}), 119.64 (CH_{Ar}), 121.99 (2xCH_{phenyl}), 126.79 (CH_{Ar}), 129.54 (2xCH_{phenyl}), 129.64 (CH_{Ar}), 132.61 (C_q), 134.30 (C_q), 140.02 (C_q), 142.48 (C_q), 146.16 (C_q), 159.91 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{22}N_3O$: 332.1757 $[M+H]^+$; found: 332.1758.



3-(4-Fluorophenyl)-1-phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (227)
$C_{20}H_{18}FN_3$
M_w = 319,38 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **205** (113 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and 4-fluoroiodobenzene (222 mg, 0.12 mL, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **227** (45 mg, 28 %) was obtained as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.28

Mp: < 50 °C.

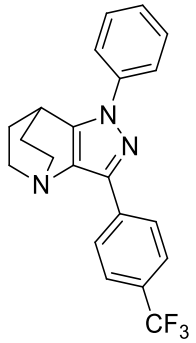
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2936, 2869, 1598, 1531, 1484, 1458, 1443, 1217, 840, 757, 671, 557.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.55 – 1.67 (m, 2H, CH_2), 1.86 – 1.97 (m, 2H, CH_2), 2.70 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.20 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.73 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_{phenyl}), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.61 – 7.67 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 8.20 (dd, *J* = 8.6, 5.8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.22 (CH), 28.42 (2xCH_2), 50.84 (2xN-CH_2), 115.47 (d, *J* = 21.4 Hz, 2xCH_{Ar}), 121.91 (2xCH_{phenyl}), 126.83 (CH_{phenyl}), 128.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2xCH_{Ar}), 129.13 (d, *J* = 3.1 Hz, C_q), 129.54 (2xCH_{phenyl}), 132.05 (C_q), 139.91 (C_q), 141.70 (C_q), 146.15 (C_q), 162.61 (d, *J* = 246.4 Hz, C_q-F).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -114.18 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{20}H_{19}FN_3$: 320.1558 $[M+H]^+$; found: 320.1558.



1-Phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (228)
$C_{21}H_{18}F_3N_3$
M_w = 369,49 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **205** (113 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and 4-iodobenzotrifluoride (272 mg, 0.15 mL, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **228** (91 mg, 49 %) was obtained as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.34

Mp: 194 – 196 °C.

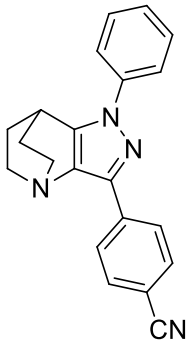
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2946, 1511, 1322, 1293, 1162, 1139, 1116, 1103, 1064, 1019, 856, 839, 757.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.56 – 1.69 (m, 2H, CH_2), 1.88 – 1.99 (m, 2H, CH_2), 2.70 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.21 – 3.32 (m, 2H, N-CH_2), 3.74 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.32 – 7.41 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.61 – 7.70 (m, 4H, 2xCH_{phenyl}, 2xCH_{Ar}), 8.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.11 (CH), 28.31 (2xCH_2), 50.70 (2xN-CH_2), 121.91 (2xCH_{phenyl}), 124.39 (d, *J* = 271.9 Hz, C_q), 125.38 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH_{Ar}), 126.72 (2xCH_{Ar}), 127.00 (CH_{phenyl}), 129.16 (C_q), 129.49 (2xCH_{phenyl}), 132.76 (C_q), 136.35 (d, *J* = 1.1 Hz, C_q), 139.68 (C_q), 141.02 (C_q), 146.34 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -62.44 (Ar-CF_3).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{19}F_3N_3$: 370.1526 $[M+H]^+$; found: 370.1525.



4-(1-Phenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-yl)benzonitrile (229)
$C_{21}H_{18}N_4$
M_w = 326,40 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **205** (113 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and 4-iodobenzonitrile (229 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **229** (59 mg, 36 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.20

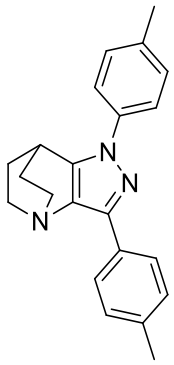
Mp: 204 – 206 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2921, 2860, 2223, 1594, 1505, 1367, 1122, 1006, 845, 754, 693.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.58 – 1.68 (m, 2H, CH_2), 1.88 – 1.99 (m, 2H, CH_2), 2.69 – 2.81 (m, 2H, N-CH_2), 3.20 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.74 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.33 – 7.42 (m, 1H, CH_{phenyl}), 7.47 – 7.57 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.61 – 7.66 (m, 2H, 2xCH_{phenyl}), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.22 (CH), 28.40 (2xCH_2), 50.80 (2xN-CH_2), 110.82 (C_q), 119.48 (C_q), 122.04 (2xCH_{Ar}), 127.06 (2xCH_{Ar}), 127.32 (CH_{phenyl}), 129.66 (2xCH_{phenyl}), 132.46 (2xCH_{phenyl}), 133.19 (C_q), 137.53 (C_q), 139.68 (C_q), 140.58 (C_q), 146.69 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{19}N_4$: 327.1604 $[M+H]^+$; found: 327.1606.



1,3-Di-*p*-tolyl-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (232)
$C_{22}H_{23}N_3$
M_w = 329,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **208** (239 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and 4-iodotoluene (436 mg, 0.26 mL, 2.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **232** (102 mg, 31 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.39

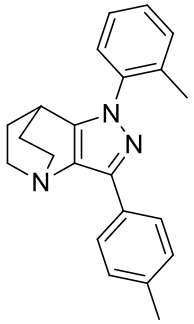
Mp: 202 – 204 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2960, 2932, 2865, 1516, 1489, 1446, 1088, 817, 773.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.55 – 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.84 – 1.95 (m, 2H, CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.71 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.19 – 3.30 (m, 2H, N-CH_2), 3.68 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.17 (CH_3), 21.53 (CH_3), 28.10 (CH), 28.48 (2xCH_2), 50.88 (2xN-CH_2), 121.95 (2xCH_{Ar}), 126.73 (2xCH_{Ar}), 129.30 (2xCH_{Ar}), 130.04 (2xCH_{Ar}), 130.13 (C_q), 131.88 (C_q), 136.60 (C_q), 137.47 (C_q), 137.65 (C_q), 142.44 (C_q), 145.87 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{24}N_3$: 330.1965 $[M+H]^+$; found: 330.1960.



1-(*o*-Tolyl)-3-(*p*-tolyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (233)
$C_{22}H_{23}N_3$
M_w = 329,44 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **209** (239 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and 4-iodotoluene (436 mg, 0.26 mL, 2.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **233** (98 mg, 29 %) was obtained as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.26

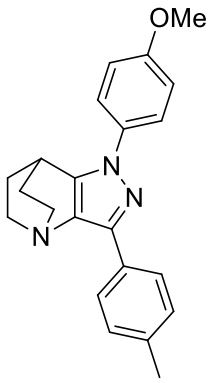
Mp: 56 – 58 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2939, 2867, 1511, 1485, 1453, 839, 826, 764, 716.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 – 1.61 (m, 2H, CH_2), 1.82 – 1.93 (m, 2H, CH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.75 – 2.87 (m, 2H, N-CH_2), 3.22 – 3.33 (m, 3H, N-CH_2, CH), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2x$CH_{p\text{-tolyl}}$), 7.28 – 7.37 (m, 4H, 4xCH_{Ar}), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2x$CH_{p\text{-tolyl}}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 18.14 (CH_3), 21.52 (CH_3), 27.18 (CH), 28.48 (2xCH_2), 51.12 (2xN-CH_2), 124.26 (C_q), 126.67 (2x$CH_{p\text{-tolyl}}$), 126.69 (CH_{Ar}), 126.94 (CH_{Ar}), 128.59 (CH_{Ar}), 129.30 (2x$CH_{p\text{-tolyl}}$), 130.23 (C_q), 131.49 (CH_{Ar}), 134.93 (C_q), 137.40 (C_q), 138.62 (C_q), 141.91 (C_q), 147.44 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{24}N_3$: 330.1965 $[M+H]^+$; found: 330.1963.



1-(4-Methoxyphenyl)-3-(*p*-tolyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (234)
$C_{22}H_{23}N_3O$
M_w = 345,45 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **207** (250 mg, 0.98 mmol, 1 eq.) and 4-iodotoluene (436 mg, 0.26 mL, 2.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **234** (110 mg, 32 %) was obtained as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.11

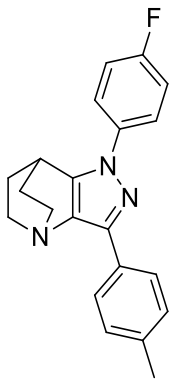
Mp: 223 – 225°C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2941, 1519, 1492, 1246, 1179, 1098, 1033, 845, 822.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.53 – 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.84 – 1.95 (m, 2H, CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.70 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.19 – 3.30 (m, 2H, N-CH_2), 3.63 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.86 (s, 3H, O-CH_3), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2x$CH_{p\text{-tolyl}}$), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2x$CH_{p\text{-tolyl}}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.40 (CH_3), 27.80 (CH), 28.39 (2xCH_2), 50.77 (2xN-CH_2), 55.62 (O-CH_3), 114.54 (2xCH_{Ar}), 123.39 (2x$CH_{p\text{-tolyl}}$), 126.53 (2xCH_{Ar}), 129.16 (2x$CH_{p\text{-tolyl}}$), 130.07 (C_q), 131.53 (C_q), 133.35 (C_q), 137.25 (C_q), 142.08 (C_q), 145.69 (C_q), 158.36 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{24}N_3O$: 346.1914 $[M+H]^+$; found: 346.1912.



1-(4-Fluorophenyl)-3-(*p*-tolyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (235)
$C_{21}H_{20}FN_3$
M_w = 333,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **203** (243 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and 4-iodotoluene (436 mg, 2.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10), **235** (115 mg, 34 %) was obtained as a beige solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.34

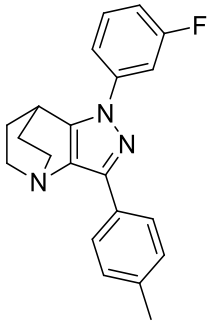
Mp: 193 – 195 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2936, 2867, 1519, 1489, 1453, 1219, 848, 823, 772.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.58 – 1.66 (m, 2H, CH_2), 1.85 – 1.97 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.70 – 2.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.20 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.65 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH), 7.14 – 7.21 (m, 2H, 2xCH_{tolyl}), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{tolyl}), 7.56 – 7.64 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 8.04 – 8.11 (m, 2H, 2xCH_{tolyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.55 (CH_3), 28.14 (CH), 28.52 (2xCH_2), 50.83 (2xN-CH_2), 116.35 (d, *J* = 23.0 Hz, 2xCH_{Ar}), 123.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2xCH_{Ar}), 126.71 (2xCH_{tolyl}), 129.34 (2xCH_{tolyl}), 129.47 (C_q), 129.95 (C_q), 132.16 (C_q), 137.66 (C_q), 142.78 (C_q), 146.01 (C_q), 161.33 (d, *J* = 246.1 Hz, C_q-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{21}FN_3$: 334.1714 $[M+H]^+$; found: 334.1711.



1-(3-Fluorophenyl)-3-(*p*-tolyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine (236)
$C_{21}H_{20}FN_3$
M_w = 333,41 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **210** (243 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and 4-iodotoluene (436 mg, 0.26 mL, 2.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 90/10 to 80/20), **236** (72 mg, 21 %) was obtained as a light yellow solid.

Rf (PE/EA: 90/10): 0.19

Mp: 148 – 150 °C.

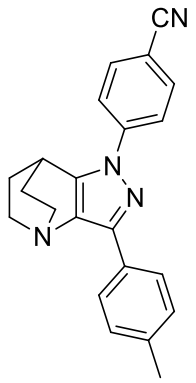
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2937, 2866, 1611, 1599, 1487, 1468, 1260, 1178, 862, 771, 687.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.58 – 1.70 (m, 2H, CH_2), 1.89 – 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.72 – 2.84 (m, 2H, N-CH_2), 3.22 – 3.33 (m, 2H, N-CH_2), 3.78 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 6.99 – 7.09 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xCH_{tolyl}), 7.42 – 7.50 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.56 (CH_3), 28.47 (CH), 28.49 (2xCH_2), 50.76 (2xN-CH_2), 109.27 (d, *J* = 25.1 Hz, 2xCH_{Ar}), 113.37 (d, *J* = 21.3 Hz, 2xCH_{Ar}), 116.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 126.78 (2xCH_{tolyl}), 129.36 (2xCH_{tolyl}), 129.80 (C_q), 130.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 132.72 (C_q), 137.85 (C_q), 143.19 (C_q), 146.18 (C_q), 163.35 (d, *J* = 246.7 Hz, C_q-F).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -111.00 (Ar-F).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{21}H_{21}FN_3$: 334.1714 $[M+H]^+$; found: 334.1712.



4-(3-(*p*-Tolyl)-6,7-dihydro-4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridin-1(*5H*)-yl)benzonitrile (238)
$C_{22}H_{20}N_4$
M_w = 340,42 g/mol

The reaction was carried out as described in general procedure **M** using **212** (250 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and 4-iodotoluene (436 mg, 0.26 mL, 2.00 mmol, 2.0 eq.). After purification by silica gel flash chromatography (PE/EA, 80/20), **238** (19 mg, 5 %) was obtained as a light brown solid.

Rf (PE/EA: 80/20): 0.23

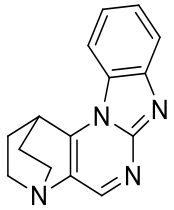
Mp: 220 – 222 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2949, 2924, 2864, 2221, 1603, 1514, 1452, 1364, 1088, 833.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.56 – 1.69 (m, 2H, CH_2), 1.89 – 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.69 – 2.81 (m, 2H, N-CH_2), 3.20 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2), 3.79 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xCH_{tolyl}), 7.79 (q, *J* = 8.8 Hz, 4H, 4xCH_{Ar}), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH_{tolyl}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.57 (CH_3), 28.49 (2xCH_2), 28.97 (CH), 50.60 (2xN-CH_2), 109.49 (C_q), 118.69 (C_q), 121.32 (2xCH_{Ar}), 126.85 (2xCH_{tolyl}), 129.37 (2xCH_{tolyl}), 129.41 (2xCH_{Ar}), 133.67 (C_q), 133.81 (C_q), 138.29 (C_q), 143.44 (C_q), 144.27 (C_q), 146.58 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{21}N_4$: 341.1761 $[M+H]^+$; found: 341.1759.



2,3-Dihydro-*1H*-1,4-ethanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrido[2,3-*e*]pyrimidine (239)
$C_{15}H_{14}N_4$
M_w = 250,30 g/mol

204 (100 mg, 0.632 mmol, 1.0 eq.) was solubilized in dry toluene (8 ml). The mixture was placed under inert atmosphere. 1H-benzo[d]imidazol-2-amine (84 mg, 0.632 mmol, 1.0 eq.) and PTSA (156 mg, 0.696 mmol, 1.1 eq.) were introduced. The mixture was stirred at reflux overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 100 to 97/3) to give **239** (81 mg, 51 %) as a yellow solid.

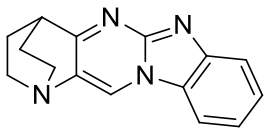
Mp: 241 – 243 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2939, 2871, 1622, 1598, 1543, 1500, 1450, 1409, 1370, 1294, 1179, 1144, 1118, 966, 837, 814.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.79 – 1.91 (m, 2H, CH_2), 2.13 – 2.23 (m, 2H, CH_2), 2.74 – 2.87 (m, 2H, N-CH_2), 3.26 – 3.38 (m, 2H, N-CH_2), 4.34 – 3.40 (m, 1H, CH), 7.40 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH_{Ar}), 7.58 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH_{Ar}), 8.05 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, CH_{Ar}), 8.15 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, CH_{Ar}), 8.49 (s, 1H, $CH_{pyrimidine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.65 (2xCH_2), 27.99 (CH), 49.88 (2xN-CH_2), 110.51 (CH_{Ar}), 120.87 (CH_{Ar}), 121.69 (CH_{Ar}), 126.10 (CH_{Ar}), 130.94 (C_q), 139.67 (C_q), 145.37 (C_q), 150.63 (C_q), 151.77 ($CH_{pyrimidine}$), 153.71 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{15}N_4$: 251.1291 $[M+H]^+$; found: 251.1294.



3,4-Dihydro-*2H*-1,4-ethanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrido[3,2-*d*]pyrimidine (240)
$C_{15}H_{14}N_4$
M_w = 250,30 g/mol

204 (100 mg, 0.632 mmol, 1.0 eq.) was solubilized in dry toluene (8 ml). The mixture was placed under inert atmosphere. 1H-benzo[d]imidazol-2-amine (84 mg, 0.632 mmol, 1.0 eq.) and PTSA (156 mg, 0.696 mmol, 1.1 eq.) were introduced. The mixture was stirred at reflux overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 100 to 97/3) to give **240** (23 mg, 15 %) as a yellow solid.

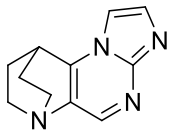
Mp: 241 – 243 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2051, 2963, 2942, 2871, 1647, 1504, 1458, 1414, 1294, 1284, 1273, 1188, 1133, 1101, 1056, 1000, 973, 890, 796.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.82 – 1.95 (m, 2H, CH_2), 2.07 – 2.19 (m, 2H, CH_2), 2.79 – 2.92 (m, 2H, N-CH_2), 3.25 – 3.36 (m, 2H, N-CH_2), 3.38 – 3.44 (m, 1H, CH), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH_{Ar}), 7.54 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH_{Ar}), 7.81 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, CH_{Ar}), 7.99 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, CH_{Ar}), 8.46 (s, 1H, $CH_{pyrimidine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.96 (2xCH_2), 34.26 (CH), 49.96 (2xN-CH_2), 110.13 (CH_{Ar}), 120.54 (CH_{Ar}), 121.57 (CH_{Ar}), 125.76 (CH_{Ar}), 125.20 ($CH_{pyrimidine}$), 131.80 (C_q), 133.82 (C_q), 144.07 (C_q), 149.93 (C_q), 173.47 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{15}H_{15}N_4$: 251.1291 $[M+H]^+$; found: 251.1298.



8,9-Dihydro-*7H*-6,9-ethanoimidazo[1,2-*a*]pyrido[2,3-*e*]pyrimidine (241)
$C_{11}H_{12}N_4$
M_w = 200,24 g/mol

204 (100 mg, 0.632 mmol, 1.0 eq.) was solubilized in dry toluene (8 ml). The mixture was placed under inert atmosphere. 1H-benzo[d]imidazol-2-amine (84 mg, 0.632 mmol, 1.0 eq.) and PTSA (156 mg, 0.696 mmol, 1.1 eq.) were introduced. The mixture was stirred at reflux overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 100 to 85/5) to give only the title compound **241** (16 mg, 10%) as a yellow solid.

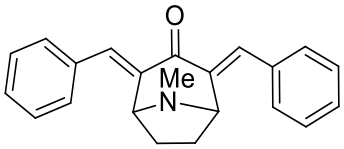
Mp: 199 – 201 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 3140, 3119, 2965, 2950, 2876, 1744, 1607, 1544, 1500, 1463, 1366, 1286, 1239, 1223, 1189, 1149, 1057, 1032, 1005, 967.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66 – 1.76 (m, 2H, CH_2), 2.01 – 2.13 (m, 2H, CH_2), 2.67 – 2.78 (m, 2H, N-CH_2), 3.21 – 3.30 (m, 2H, N-CH_2), 3.61 (*p*, 1H, *J* = 3.0 Hz, CH), 7.57 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, CH_{Ar}), 7.83 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, CH_{Ar}), 8.38 (s, 1H, $CH_{pyrimidine}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.47 (2xCH_2), 27.87 (CH), 50.18 (2xN-CH_2), 106.44 (CH_{Ar}), 135.89 (C_q), 135.89 (CH_{Ar}), 146.19 ($CH_{pyrimidine}$), 148.23 (C_q), 149.57 (C_q).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{11}H_{13}N_4$: 201.1135 $[M+H]^+$; found: 201.1136.



(*2E*,4*E*)-2,4-Dibenzylidene-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one (242)
$C_{22}H_{21}NO$
M_w = 315,41 g/mol

To a solution of tropinone (1.008 g, 7.24 mmol, 1.0 eq.) and NaOH (577 mg, 14.42 mmol, 2.0 eq.) in a mixture of MeOH and H_2O (3-1, 15 mL), was added benzaldehyde (1.6 mL, 1.670 g, 15.74 mmol, 2.2 eq.). After 5 minutes of stirring at room temperature, the precipitate was filtered and washed with water. The obtained solid was dissolved in DCM and purified by flash chromatography on silica gel (PE/EA, 70/30) to obtain **242** (1.817 g, 79 %) as a yellow solid.

Rf (PE/EA: 70/30): 0.24

Mp: 148 – 150 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν: 2974, 2950, 1669, 1606, 1583, 1445, 1235, 1161, 1055, 776, 688.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.04 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, 2xN-CH-<u>CH</u>), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.54 – 2.66 (m, 2H, 2xN-CH-<u>CH</u>), 4.35 – 4.45 (m, 2H, 2xN-<u>CH</u>), 7.32 – 7.51 (m, 10H, 10xCH_{Ar}), 7.84 (s, 2H, 2x<u>CH</u>-Ph).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 30.46 (2xCH_2), 35.99 (CH_3), 61.06 (2xN-<u>CH</u>), 128.69 (4xCH_{Ar}), 128.96 (2xCH_{Ar}), 130.40 (4xCH_{Ar}), 135.30 (2xC_q), 136.59 (2x<u>CH</u>-Ph), 138.64 (2xC_q), 188.13 (C=O).

HRMS (ESI/MS): m/z calculated for $C_{22}H_{22}NO$: 316.1696 $[M+H]^+$; found: 316.1695.

BIBLIOGRAPHIE

1. a) Macarron, R.; Banks, M. N.; Bojanic, D.; Burns, D. J.; Cirovic, D. A.; Garyantes, T.; Green, D. V. S.; Hertzberg, R. P.; Janzen, W. P.; Paslay, J. W.; Schopfer, U.; Sittampalam, G. S. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 188-195. b) Frearson, J. A.; Collie, I. T. *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 1150-1158.
2. a) Bohacek, R.S.; McMartin, C.; Guida, W.C. *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 3 – 50; b) Ertl, P. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 374 – 380.
3. a) Galloway, W.R.J.D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D.R. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 80; b) O' Connor, C.J.; Beckmann, H.S.G.; Spring, D.R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**¸*41*, 4444 – 4456.
4. Spandl, R.J.; Díaz-Gavilán, M.; O'Connell, K.M.G.; Thomas, G.L.; Spring, D.R. *Chem. Rec.* **2008**¸ *8,* 129 – 142.
5. Schreiber, S.L. *Science* **2000**, *287*, 1964 – 1969.
6. Burke, M.D.; Lalic, G. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 535 – 541.
7. Solomons, T.W.G. **1992**, Organic Chemistry, Fifth Edition. New York: John Wiley and Sons, *pp. 2-3.*
8. O'Connell, K. M.; Galloway, W. R.; Spring, D. R. *Diversity-Oriented Synthesis: Basics and Applications in Organic Synthesis, Drug Discovery, and Chemical Biology* **2013**, 1–26.
9. Tan, D.S.; Foley, M.A.; Shair, M.D.; Schreiber, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565 – 8566.
10. Spring, D.R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867 – 3870.
11. a) Burke, M.D.; Schreiber, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46 – 58; b) Nielsen, T.E.; Schreiber, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48 – 56.
12. Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W. ; Feeney, P.J. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3 – 26.
13. a) Lovering, F. ; Bikker, J. ; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752 – 6756; b) Lovering, F. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 515 – 519.
14. D'Attoma, J. ; Cozien, G. ; Brun, P.L. ; Robin, Y. ; Bostyn, S.; Buron, F.; Routier, S. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 338 – 342.
15. a) Copin, C. ; Massip, S.; Léger, J.M. ; Jarry, C.; Buron, F.; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *15*, 6932 – 6942; b) Copin, C. ; Buron, F. ; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *11*, 1958 – 1962.
16. Elie, J. ; Vercouillie, J. ; Arlicot, N. ; Lemaire, L. ; Bidault, R. ; Bodard, S. ; Hosselet, C. ; Deloye, J.B. ; Chalon, S. ; Emond, P. ; Guilloteau, D. ; Buron, F. ; Routier, S. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 1 – 7.
17. a) Buron, F. ; Mérour, J.Y. ; Akssira, M. ; Guillaumet, G. ; Routier, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *75*, 76 – 95 ; b) Tikad, A. ; Routier, S. ; Akssira, M. ; Léger, J.M. ; Jarry, C. ; Guillaumet, G. *Synlett* **2006**, *12*, 1938 – 1942 ; c) Tikad, A. ; Akssira, M. ; Massip, S. ; Léger, J.M. ; Jarry, C.; Guillaumet, G. ; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4523 – 4532.
18. a) Saurat, T. ; Buron, F. ; Rodrigues, N. ; de Tauzia, M.L. ; Colliandre, L. ; Bourg, S. ; Bonnet, P. ; Guillaumet, G. ; Akssira, M. ; Corlu, A. ; Guillouzo, C. ; Berthier, P. ; Rio, P. ; Jourdan, M.L. ; Bénédetti, H. ; Routier, S. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 613 – 631 ; b) Routier, S. ; Buron, F. ; Rodrigues, N. ; Fourrière-Grandclaude, G. ; Vandier, C. ; Chantome, A. ; Potier-Cartereaux, M. ; Gueguinou, M. ; Marionneau-Lambot, S. WO 2018215557, **2018**.
19. a) Rubtsov, M.V.; Mikhlina, E.E.; Yakhontov, L.N. *Russ. Chem. Rev.* **1960**, *29*, 37 – 51; b) Yakhontov, L.N. *Russ. Chem. Rev.* **1969**, *38*, 470 – 486; c) Yakhontov, L.N.; Mikhlina, E.E. *Chem. Heterocycl. Compd* **1975**, *11*, 883 – 894; d) Hamama, W.S.; Abd El-Magid, O.M.; Zoorob, H.H. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1397 – 1420.
20. Mink, L.; Ma, Z.; Olsen, R.A.; James, J.N.; Sholl, D.S.; Mueller, L.J.; Zaera, F. *Top Catal.* **2008**¸ *48*, 120 – 127.
21. Boratyński, P.J.; Zielińska-Blajet, M.; Skarżewski, J. *The Alkaloids* **2019**, *82,* 29 – 145.
22. Zhang, J.; Chen, S.; Wu, T.; Feng, P.; Bu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12882 – 12883.
23. https://www.vidal.fr/actualites/24569/chloroquine_une_histoire_d_avenir/ (14/05/2020)
24. a) https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3018839-cardioquine-166mg-cpr-40 (14/05/2020); b) https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3062846-longacor-165mg-gelule-30 (14/05/2020); c) https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3160721-quinidurule-lp-200mg-cpr-30 (14/05/2020).

25. Viskin, S.; Wilde, A.A.M.; Guevara-Valdivia, M.E.; Daoulah, A.; Krahn, A.D.; Zipes, D.P.; Halkin, A.; Shivkumar, K.; Boyle, N.G.; Adler, A.; Belhassen, B.; Schapachnik, E.; Asrar, F.; Rosso, R. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *61*, 2383 – 2387.
26. Hassner, A.; Stumer, C. *Organic Syntheses Based on Name Reactions and Unnamed Reactions,* Pergamon, **1994**, 452 p.
27. a) https://www.drugs.com/international/hydroquinidine.html (14/05/2020); b) http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60518136 (14/05/2020)
28. http://www.societechimiquedefrance.fr/Quinine-et-quinquina.html (14/05/2020).
29. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69713550&typedoc=N (14/05/2020).
30. a) Langford, N.J.; Good, A.M.; Laing, W.J.; Bateman, D.N. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2003**, *56*, 576 – 578; b) Huston, M.; Levinson, M. *J. Emerg. Med.* **2006**, *31*, 395 – 401.
31.http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/browse-alphabetically/fr/# (14/05/2020).
32. Barnes, N.M.; Hales, T.G.; Lummis, S.C.R.; Peters, J.A. *Neuropharmacology* **2009**, *56*, 273 – 284.
33. https://www.torii.co.jp/en/release/2009/20090113.html (15/05/2020).
34. a) Rojas, C.; Stathis, M.; Thomas, A.G.; Massuda, E.B.; Alt,J.; Zhang, J.; Robenstein, E.; Sebastiani, S.; Cantoreggi, S.; Snyder, S.H.; Skisher, B. Anesth. Analg. 2005, 107, 469 – 478; b) Gralla, R.; Lichinitser, M.; Van der Vegt, S.; Sleeboom, H.; Mezger, J.; Peschel, C.; Tonini, G.; Labianca, R.; Macciocchi, A.; Aapro, M. Ann. Oncol. 2003, 14, 1570 – 1577.
35. Sakamoto, H.; Yokoyama, N.; Kohno, S.; Ohata, K. *Japan. J. Pharmacolo.* **1984**, *36*, 455 – 460.
36. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66854318 (15/05/2020).
37. https://www.drugbank.ca/ (15/05/2020).
38. D'Attoma, J. ; Camara, T. ; Brun, P.L. ; Robin, Y. ; Bostyn, S.; Buron, F.; Routier, S. *Org. Process. Res. Dev.* **2017**, *21*, 44 – 51.
39. Remers, W.A.; Gibs, G.J.; Weiss, M.J. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 344 – 348.
40. a) Gorbyleva, O.I.; Filipenko, T.Y.; Mikhlina, E.E.; Turchin, K.F.; Sheinker, Y.N.; Yakhontov, L.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, *18*, 601 – 605; b) Gorbyleva, O.I.; Filipenko, T.Y.; Mikhlina, E.E.; Turchin, K.F.; Sheinker, Y.N.; Yakhontov, L.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, *18*, 948 – 954.
41. Vorob'eva, V.Y.; Mikhlina, E.E.; Turchin, K.F.; Yakhontov, L.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 782 – 785.
42. Rosowsky, A.; Papoulis, A.T.; Queener, S.F. *J. Heterocyclic. Chem.* **1999**, *36*, 723 – 728.
43. Hamama, W.S.; Abd El-Magid, O.M.; Zoorob, H.H. *Z. Naturforsch.* **2006**, *61*, 93 – 100.
44. Darwish, I.; Yu, J.; Kolluri, R.; Holland, S. WO2019231942, **2019**, 142 p.
45. Braschler, V.; Grob, C.A.; Kaiser, A. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2648 – 2658.
46. Clemo, G.R.; Metcalfe, T.P. *J. Chem. Soc.* **1937**, 1989 – 1990.
47. Routier, S.; Suzenet, F.; Pin, F.; Chalon, S.; Vercouillie, J.; Guilloteau, D. WO2012143526, **2012**, 123 p.
48. a) Oosumi, K.; Yamamoto, M.; Aoki, T.; Udagowa, S.; Hayashi, K. WO 2014051055, **2014**, 149 p.; b) Boudhar, A.; Ng, X.W.; Loh, C.Y.; Chia, W.N.; Tan, Z.M.; Nosten, F.; Dymock, B.W.; Tan, K.S.W. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *119*, 231 – 249; c) Soni, J. Y.; Tamboli, R.S.; Giridhar, R.; Yadav, M.R.; Thakore, S. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, *54*, 1279 – 1286.
49. Sari, O.; Roy, V.; Métifiot, M.; Marchand, C.; Pommier, Y.; Bourg, S.; Bonnet, P.; Schinazi, R.F.; Agrofoglio, L.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *104*, 127 – 138.
50. a) Lavecchia, G. Thèse soutenue à l'Université d'Orléans, **2005;** b) Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5851 – 5855.
51. Zak, A. Thèse soutenue à l'Université d'Orléans, **2019**.
52. a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380 – 2382; b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1 – 28.
53. Fletcher, S. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 739 – 752.
54. *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station. **2001**

55. a) Beak, P.; Fry, J. S.; Lee, J.; Steele, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 171 – 179. b) Beak, P. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 186 – 192. c) Katritzky, A. R.; Karelson, W. V.; Harris, Pa. A. *Heterocycles* **1971**, *32*, 329 – 369.
56. Han S. Y.; Kim, Y. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447 – 2467.
57. Castro, B.; Dormoy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1972***, 13*, 4747 – 4750.
58. a) Castro, B.; Dormoy, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1973, *14*, 3243 – 324; b) Coste, J.; Dufour, M.-N.; Pantaloni, A.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 669 – 672.
59. a) Castro, B.; Dormoy, J. R. Evin, G.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1219 – 1222. b) Castro, B.; Dormoy, J. R.; Dourtoglou, B.; Elvin, G.; Selve, C.; Ziebler, J. C. *Synthesis* **1976**, *11*, 751 – 752. c) Dormoy, J. R.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3321 – 3322.
60. a) Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990***, 31*, 205 – 208. b) Høeg-Jensen, T.; Jakobsen, M. H., Holm, A. *Tetrahedron Lett.* **1991***, 32*, 6387 – 6390.
61. a) Frérot, E.; Coste, J.; Pantaloni, A.; Dufour, M. N.; Jouin, P. *Tetrahedron* **1991***, 47*, 259 – 270. b) Coste, J.; Frerot, E., Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2437 – 2446. c) Delarue, S.; Sergheraert, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5487 – 5490.
62. Kang, F.A.; Kodah, J.; Guan, Q.; Li, X.; Murray, W.V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1957 – 1960.
63. Belaroussi, R.; El Hakmaoui, A.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016***, 21*, 3550 – 3558.
64. Kang, F. A. *Progress in Heterocyclic Chemistry* **2015***, 27*, 29 – 59.
65. Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983***,* 927 – 928.
66. Guram, A.S.; Rennels, R.A.; Buchwald, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348 – 1350.
67. a) Widenhoefer, R.A.; Zhong, H.A.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1996**, *15*, 2745 – 2754; b) Widenheofer, R.A.; Buchwald, S.L. *Organometallics* **1996***, 15*, 2755 – 2763; c) Widenhoefer, R.A.; Buchwald, S.L. *Organometallics* **1996**, *15*, 3534 – 3542.
68. Louie, J.; Hartwig, J.F. *Tetrahedron Lett.* **1995***, 36,* 3609 – 3612.
69. Muci, A.R.; Buchwald; S.L. Cross-Coupling Reactions. In *Topics in Current Chemistry*; Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2002**, *219*, p. 131.
70. Mann, G.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109 – 13110.
71. a) Driver, M.S.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708 – 4709; b) Driver, M.S.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232 – 8245.
72. Hartwig, J.F.; Richards, S.; Baranano, D.; Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626 – 3633.
73. Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359 – 1469.
74. a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972***, 94*, 4374 – 4376. b) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972,** 1944.
75. a) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977***, 42*, 1821 – 1823. b) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982***, 15*, 340 – 348. c) Erdik, E. *Tetrahedron* **1992***, 48*, 9577 – 9648.
76. a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979***, 101*, 4992 – 4998. b) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986***, 25*, 508 – 524.
77. a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979***, 20*, 3437 – 3440. b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Comm.* **1979***, 19*, 866 – 867.
78. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995***, 95*, 2457 – 2483.
79. Kang, F. A.; Sui, Z.; Murray, W.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11300 – 11302.
80. Kang, F.A.; Sui, Z.; Murray, W.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 461 – 479.
81. Singh, R.; Holland, S.; Litvak, J.; Goff, D.; Zhang, J.; Heckrodt, T.J. WO2010005879, **2010**, 89 p.
82. Madhav, R. *Synthesis* **1982**, *1*, 27.
83. Besidsky, Y.; Luthman, C.; Calesson, A.; Fowler, C.J.; Csöregh, I.; Hacksell, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 465 – 474.
84. Cave, G.W.V.; Raston, C.L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2361 – 2363.
85. a) Goldberg, I. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 1691 – 1692; b) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, *15*, 2428 – 2439.
86. a) Qiao, J. X.; Lam, P.Y.S. Recent Advances in Chan-Lam Coupling Reaction: Copper-Promoted C-Heteroatom Bond Cross-Coupling Reactions with Boronic Acids and Derivatives in *Boronic Acids:*

Preparation and Applications in Organics Synthesis, Medicine and Materials, 2nd Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH, **2005**; b) West, M.J.; Fyfe, J.W.B.; Vantourout, J.C.; Watson, A.J.B. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12491 – 12523.
87. Chan, D.M.T.; Monaco, K.L.; Wang, R.P.; Winters, M.P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933 – 2936.
88. Lam, P.Y.S.; Clark, C.G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M.P.; Chan, D.M.T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941 – 2944.
89. Collman, J.P.; Zhong, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1233 – 1236.
90. King, A.E.; Brunold, T.C.; Stahl, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5044 – 5045.
91. Table de pKa d'Evans. Disponible sur : http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf
92. a) Goff, D.; Zhang, J.; Singh, R.; Holland, S.; Ding, P.; Yu, J.; Litvak, J. WO2008083357, **2008**, 280 p.; b) Goff, D.; Zhang, J.; Singh, R.; Holland, S.; Yu, J.; Heckrodt, T.J.; Ding, P.; Litvak, J. WO2009054864, **2009**, 231 p.; c) Singh, R.; Holland, S.; Litvak, J.; Goff, D.; Zhang, J.; Heckrodt, T.J. WO2010005879, **2010**, 86 p.
93. Lawrence Yu, FDA Voice, 13 avril 2016. Disponible sur : https://www.pharmaceuticalprocessingworld.com/continuous-manufacturing-has-a-strong-impact-on-drug-quality/
94. Jiménez-Gonzáles, C.; Poechlauer, P.; Broxterman, Q.B.; Yang, B.S.; am Ende, D.; Baird, J.; Bertsch, C.; Hannah, R.E.; Dell'Orco, P.; Noorman, H.; Yee, s.; Reintjens, R.; Wells, A.; Massonneau, V.; Manley, J. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 900 – 911.
95. a) Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2 – 25; b) Hughes, D.L. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 13 – 20.
96. Snead, D.R.; Jamison, T.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 983 – 987.
97. Becker, R.; Delville, M.M.E.; Fekete, M.; Fülöp, F.; Glasnov, T.; Hamlin, T.A.; Harmel, R.K.; Kappe; C.O.; Koch, K.; Leadbeater, N.E. et al. *Flow Chemistry: Fundamentals*; De Gruyter: Berlin, **2014**, 295 pp
98. Falk, L.; Commenge, J.M.; Portha, J.F. *"Principes théoriques de la chimie en flux continu"* **2019**, Techniques de l'ingénieur, disponible sur : https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/innovations-en-genie-des-procedes-42487210/principes-theoriques-de-la-chimie-en-flux-j8025/
99. Vapourtec. *« Introduction à la chimie de flux et présentation Vapourtec"* – Disponible sur : https://www.vapourtec.com/wp-content/uploads/2015/11/Overview-for-translation-rev2_FRENCH_docx.pdf
100. Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688 – 6728.
101. Fitzpatrick, D.E.; Battilocchio, C.; Ley, S.V. *Org. Process. Res. Dev.* **2016**, *20*, 386 – 394.
102. Kockmann, N.; Thenée, P.; Fleischer-Trebes, C.; Laudadio, G.; Noël, T. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 258 – 280.
103. Movsisyan, M.; Delbeke, E.I.P.; Berton, J.K.E.T.; Battilocchio, C.; Ley, S.V.; Stevens, C.V. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4892 – 4928.
104. Oger, N. ; Le Grognec, E. ; Felpin, F.X. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 590 – 614.
105. D'Attoma, J.; Camara, T.; Brun, P.L.; Robin, Y.; Bostyn, S.; Buron, F.; Routier, S. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 44 – 51.
106. Anastas, P.T.; Zimmerman, J.B. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
107. a) Anastas, P.T.; Zimmerman, J.B. *Environ Sci. Technol.* **2003**, *22*, 94A – 101A; b) Abraham, M.; Nguyen, N. *Environ Prog.* **2003**, *22*, 233 – 236.
108. a) Dallinger, D.; Kappe, C.O. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2017**, *7*, 6 – 12; b) Newman, S.G.; Jensen, K.F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456 – 1472.
109. a) Perro, A. ; Lebourdon, G.; Henry, S.; Lecomte, S.; Servant, L.; Marre, S. *React. Chem. Eng.* **2016**, *1*, 577 – 594; b) Giraudeau, P.; Felpin, F.X. *React. Chem. Enf.* **2018**, *3*, 399 – 413.
110. Noël, T.; Naber, J.R.; Hartman, R.L.; McMullen, J.P.; Jensen, K.F.; Buchwald, S.L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 287 – 290.
111. Schaber, S.D.; Gerogiorgis, D.I., Ramachandran, R.; Evans, J.M.B.; Barton, P.I.; Trout, B.K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 10083 – 10092.

112. Plutschack, M.B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P.H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796 – 11893.
113. Murray, P.R.D.; Browne, D.L.; Pastre, J.C.; Butters, C.; Guthrie, D.; Leu, S.V. *Org. Process. Res. Dev.* **2013**, *17*, 1192 – 1208.
114. Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583 – 4592.
115. Carey, J.S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M.T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337 – 2347.
116. Budarin, V.L.; Shuttleworth, P.S.; Clark,J.H.; Luque, R. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *7*, 614 – 627.
117. Greco, R.; Goessler, W.; Cantillo, D.; Kappe, C.O. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1303 – 1312.
118. Fenger, I.; Le Drian, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4287 – 4290.
119. Trinh, T.N.; Hizartidis, L. Lin, A.J.A.; Harman, D.G.; McCluskey, A.; Gordon C.P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9562 – 9571.
120. Carole, W.; Colacot, T.J. *Chim. Oggi* **2010**, *28*, XXIII – XXV.
121. Estrada, G.O.D.; Flores, M.C.; da Silva, J.F.M.; de Souza, R.O.M.A.; e Miranda, L.S.M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4166 – 4168.
122. Ramarao, C.; Ley, S.V.; Smith, S.C.; Shirley, I.M.; de Almeida, N. *Chem. Commun.* **2002**, *10*, 1132 – 1133.
123. a) Lee, C.K.Y.; Holmes, A.B.; Ley, S.V.; McConvey, I.F.; Al-Duri, B.; Leeke, G.A.; Santos, R.C.D.; Seville, J.P.K. *Chem. Commun.* **2005**, 2175 – 2177; b) Leeke, G.A.; Santos, R.C.D.; Al-Duri, B.; Seville, J.P.K.; Smith, C .J.; Lee, C.K.Y.; Holmes, A.B.; McConvey, I.F. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 144 – 148.
124. a) Lemay, M.; Pandarus, V.; Simard, M.; Marion, O.; Tremblay, L.; Béland, F. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1059 – 1062; b) Pandarus, V.; Gingras, G.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Pagliaro, M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 117 – 122.
125. a) Pandarus, V.; Ciriminna, R.; Gingras, G.; Béland, F.; Drobod, M.; Jina, O.; Pagliaro, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1129 – 1132; b) Pandarus, V.; Gingras, G.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Pagliaro, M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1550 – 1555.
126. Muñoz, J. M.; Alcázar, J.; de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3456 – 3460.
127. Monguchi, Y.; Ichikawa, T.; Yamada, T.; Sawama, Y.; Sajiki, H. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 3 - 14.
128. Achanta, S.; Liautard, V.; Paugh, R.; Organ, M.G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12797 – 12800.
129. Comer, E.; Organ, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8160 – 8167.
130. Wilson, N.S.; Sarko, C.R.; Roth, G.P. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 535 – 538.
131. Elie, J.; Vercouillie, J.; Arlicot, N.; Lemaire, L. ; Bidault,R. ; Bodard, S. ; Hosselet, C. ; Deloye, J.B. ; Chalon, S. ; Emond, P. ; Guilloteau, D. ; Buron, F. ; Routier, S. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 1 – 7.
132. Bender, D.R.; Coffen, D.L. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2504 – 2509.
133. Mikhlina, E.E.; Vorob'eva, V.Y.; Turchin, K.F.; Kostyuchenko, N.P.; Sheinker, Y.N.; Yakhontov, L.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, *6*, 601 – 605.
134. Hall, A.; Provins, L.; Maccoss, M. WO2018138088, **2018**, 72 p.
135. Hong, S.P.; Liu, K.G.; Sabio, M.; Uberti, M.A.; Bacolod, M.D.; Peterson, J.; Zou, Z.Z.; Robichaud, A.J.; Doller,D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5070 – 5081.
136. Fernández, F.; Caamaño, O.; García, M.D.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3362 – 3369.
137. Elie, J. Thèse soutenue à l'Université de Tours, **2016**.
138. Le Meur, M. Thèse soutenue à l'Université d'Orléans, **2014**.
139. Fusco, R.; Rosnati, V.; Pagani, G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 4541 – 4544.
140. Ganley, J. M.; Yeung, C.S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13557 – 13562.
141. a) Crabtree, R.H.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8481 – 8482; b) He, J.; Wasa, M.; Chan, K.S.L.; Shao, Q.; Yu, J.Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754 – 8786.
142. a) Bassoude, I.; Berteina-Raboin, S.; Massip, S.; Leger, J.M.; Jarry, C.; Essassi, E.M.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2572 – 2578; b) Daugulis, O.; Zaitsev, V.G.; Shabashov, D.; Pham, Q.N.; Lazareva, A. *Synlett* **2006**, *20*, 3382 – 3388; c) Li, W.; Nelson, D.P.; Jensen, M.S.; Hoerrner, R.S.; Javadi, G.J.; Cai, D.; Larsen, R.D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4835 – 4837.
143. Lyons, T.W.; Sanford, M.S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147 – 1169.

144. a) Bacells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749 – 823; b) Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1584 – 1601; c) Roudesly, G.; Poli, G. *J. Mol. Cata. A Chem.* **2017**, *426*, 275 – 296.
145. Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarou, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450 – 14463.
146. Ye, M.; Edmunds, A.J.F.; Morris, J.A.; Sale, D.; Zhang, Y.; Yu, J.Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2374 – 2379.
147. Atta,ur Rahman, S.; Malik, S.; Hasan, S.S.; Choudhary, M.I.; Ni, C.Z.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1993 – 1996.
148. Lavrard, H.; Popowycz, F. *Synthesis* **2018***, 50*, 998 – 1006.
149. a) Pellegatti, L.; Vedrenne, E.; Leger, J.M.; Jarry, C.; Routier, S. *J. Comb. Chem.* **2010**¸*12*, 604 – 608; b) Grosse, S.; Pillard, C.; Massip, S.; Marchivie, M.; Jarry, C.; Bernard, P.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8539 – 8551.
150. Ben-Yahia, A.; Naas, M.; El Kazzouli, S.; Essassi, E.M.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7075 – 7081.
151. Faarasse, S.; El Kazzouli, S.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12847 – 12854.
152. Wang, X. ; Zeng, Y. ; Sheng, L.; Larson, P.; Liu, X.; Zou, X.; Wang, S.; Guo, K.; Ma, C.; Zhang, G.; Cui, H.; Ferguson, D.M.; Li, Y. ; Zhang, J. ; Aldrich, C.C. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2305 – 2332.
153. https://www.drugbank.ca/drugs/DB00572 (14.09.2020)
154. Coulson, D.R.; Satek, L.C.; Grim, S.O. *Inorg. Synth.* **1972**, *1*3, 121 – 124.

Mazarine LAURENT

Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles fusionnés à motif quinuclidine

Résumé :

Depuis plus d'un siècle, les molécules hétérocycliques sont devenues des composés d'intérêt en raison de leur efficacité dans différents domaines tels que la pharmaceutique, l'agriculture ou la cosmétique. Avec la mise en place du criblage à haut débit, il est devenu nécessaire de développer des librairies de molécules couvrant le plus largement l'espace chimique. Dans ce contexte de diversité moléculaire et pour quitter le « Flatland », nous nous sommes intéressés à la synthèse et la fonctionnalisation d'hétérocycles fusionnés comprenant le motif quinuclidine, présent dans des molécules naturelles et synthétiques d'intérêt thérapeutique comme la quinine. Ce type de structure originale apportera une troisième dimension à nos composés et ouvrira un nouveau champ d'investigation pour concevoir des molécules biologiques d'intérêt.
Dans un premier temps, nous avons développé trois séries de composés : des analogues de la 5,8-éthanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine, de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine et de la 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine. Nous avons ensuite créé des liaisons C-C et C-hétéroatome grâce à différentes méthodes de fonctionnalisation comme la substitution nucléophile aromatique ou les couplages pallado-catalysés en utilisant des techniques modernes de synthèse. Nous avons ensuite souhaité appliquer la chimie en flux continu, une nouvelle technologie d'activation, aux dérivés de la 1,4-éthano-1,5-naphthyridine *via* la transposition du couplage de Suzuki-Miyaura et de la réaction d'aldolisation-crotonisation dans le but de lever les verrous rencontrés pour ce type de réaction.

Mots clés : quinuclidine, 5,8-éthanopyrido[4,3-*b*]pyrimidine, 1,4-éthano-1,5-naphthyridine, 4,7-éthanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine, réactions pallado-catalysées, S_NAr, activation au PyBroP, chimie en flux continu

Design and functionalization of new heterocycles fused with a quinuclidine moiety

Summary :

For more than a century, heterocycles have become compounds of interest due to their efficacy in various fields such as pharmaceuticals, agriculture or cosmetics. With the introduction of high throughput screening, it has become necessary to develop libraries of molecules to cover the most chemical space. In this contest of diversity-oriented synthesis and to "escape the Flatland", we have been interested in the synthesis and functionalization of fused heterocycles containing the quinuclidine moiety, which is present in natural and synthetic molecules of therapeutic interest such as quinine. This type of original structure will bring a third dimension to our compound and will open a new field of investigation for designing biological molecules of interest.
In the first hand, we developed three series of compounds such as 5,8-ethanopyrido[3,2-*d*]pyrimidine, 1,4-ethano-1,5-naphthyridine and 4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine. We then focused our research to create C-C or C-heteroatom bounds with several functionalization methodologies such as palladium-catalyzed cross-coupling or S_NAr using modern synthesis techniques. In a second hand, we decided to apply a new technology, the flow chemistry, to the derivatives of 1,4-ethano-1,5-naphthyridine through the transposition of the Suzuki-Miyaura cross-coupling and the aldolization-crotonization reaction in order to eliminate the constraints identified for this type of reaction.

Keywords : quinuclidine, 5,8-ethanopyrido[4,3-*b*]pyrimidine, 1,4-ethano-1,5-naphthyridine, 4,7-ethanopyrazolo[4,3-*b*]pyridine, pallado-catalyzed reactions, S_NAr, PyBroP activation, flow chemistry

ICOA
Université d'Orléans
Pôle de chimie
Rue de Chartres, BP 6759
45067 Orléans Cedex 2