

Université de Montréal

Études vers la synthèse totale du cylindrocyclophane F
et
Synthèse d'hétérocycles azotés fluorescents

par

Léa Constantineau-Forget

Département de chimie, Université de Montréal

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de
maître ès science (M. Sc.) en chimie

Décembre 2014

© Léa Constantineau-Forget, 2014

Résumé

Dans ce mémoire, deux principaux sujets seront présentés. Nos efforts se sont d'abord tournés vers la synthèse du cylindrocyclophane F, un [7,7]-paracyclophane naturel, puis vers l'élaboration d'une nouvelle classe d'hétérocycles fluorescents.

Premièrement, la cyclopropanation, une des étapes clés de la synthèse du cylindrocyclophane F, ainsi qu'une nouvelle voie de synthèse passant par une réaction de cyclopropénation ont été revisitées. La possibilité d'employer une méthode de macrocyclisation, incluant une réaction de couplage de Suzuki sur deux centres sp^3 , a ensuite été étudiée sur un substrat modèle.

Deuxièmement, la synthèse de benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines à partir de *N*-[(6-bromo-2-pyridinyl)méthyl]benzamides a été développée. Dans un premier temps, le tandem cyclodéshydratation/aromatisation effectué en présence de 2-méthoxypyridine a été optimisé afin d'obtenir la 5-bromo-3-phénylimidazo[1,5-*a*]pyridine. Puis, une arylation intramoléculaire en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de palladium a permis d'obtenir l'hétérocycle fusionné désiré. Les propriétés photochimiques de cette nouvelle classe d'hétérocycles seront aussi présentées.

Mots clés

- Couplage de Suzuki
- Cyclopropénation énantiosélective
- Macrocyclisation
- Indolizines
- Cyclopropanation énantiosélective
- Palladium catalytique

Abstract

In this thesis, two main points will be introduced. First, we focused our efforts on a synthetic approach towards cylindrocyclophane F, a natural [7,7]-paracyclophane. Then, the synthesis of a new fluorescent class of molecule will be disclosed.

First, an asymmetric cyclopropanation, one of the key steps of the synthesis of cylindrocyclophane F, will be revisited. Furthermore, a new route, including a cyclopropanation reaction, was explored. Then, the possibility of using a Suzuki coupling reaction on two sp^3 centres for macrocyclisation has been studied on a model substrate.

In a separate study, the synthesis of benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines from *N*-[(6-bromo-2-pyridinyl)methyl]benzamides will be disclosed. A mild cyclodehydration-aromatisation was performed in the presence of 2-methoxypyridine in order to obtain 5-bromo-3-phenylimidazo[1,5-*a*]pyridine. This sequence was followed by an intramolecular direct arylation to form the desired compound. The photophysical properties of this new heterocycle class were measured.

Keywords:

- Suzuki coupling
- Enantioselective cyclopropanation
- Macrocyclisation
- Indolizines
- Enantioselective cyclopropanation
- Catalytic palladium

Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vi
Liste des schémas.....	vii
Remerciements.....	xvii
Chapitre 1 – Les paracyclophanes : Introduction	1
1.1 Les paracyclophanes synthétiques.....	1
1.2 Les paracyclophanes naturels.....	3
1.3 Biosynthèse des cylindrocyclophanes.....	4
1.4 Synthèses précédentes.....	6
1.4.1 Synthèse totale de Smith III.....	7
1.4.2 Synthèse totale de Nicolaou.....	12
1.5 Conclusion.....	17
Chapitre 2 – Efforts vers la synthèse du cylindrocyclophane F	19
2.1 Introduction.....	19
2.2 La méthode cyclopropane.....	20
2.2.1 Rétrosynthèse.....	20
2.2.2 Synthèse énantiosélective du cyclopropane diester.....	20
2.2.3 Démarche d'optimisation de la cyclopropanation énantiosélective.....	22
2.3 La méthode cyclopropène.....	31
2.3.1 Rétrosynthèse.....	32
2.3.2 Synthèse de l'ester racémique 35.....	33
2.3.3 Synthèse énantiosélective du cyclopropène 56.....	35
2.4 Synthèse énantiosélective du bromo alcool 62, un intermédiaire avancé.....	37

2.5 Synthèse du [7,7]-paracyclophane	39
2.5.1 Rétrosynthèse	39
2.5.2 Synthèse du [7,7]-paracyclophane	40
2.6 Conclusions	43
Chapitre 3 - Les benzo[α]imidazo[2,1,5-<i>c,d</i>]indolizines : Introduction	44
3.1 Les imidazo[1,5- <i>a</i>]pyridines	44
3.2 Les benzo[α]imidazo[5,2,1- <i>c,d</i>]indolizines	47
3.3 Conclusion	49
Chapitre 4 – Benzo[<i>a</i>]imidazo[2,1,5-<i>c,d</i>]indolizines : une nouvelle classe de molécules fluorescentes.....	50
4.1 Introduction	50
4.2 Résultats préliminaires et optimisation	50
4.3 Mécanisme proposé pour la réaction d'arylation directe intramoléculaire	54
4.4 Étendue de la réaction d'arylation directe intramoléculaire	55
4.5 Synthèse de <i>N,N</i> -dibenzylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-3-amine	59
4.6 Conclusion et plan en cours	60
Chapitre 5 – Conclusion	61
Partie expérimentale	63
Bibliographie	67

Liste des tableaux

Tableau 1. Optimisation initiale du solvant	23
Tableau 2. Optimisation du ligand chiral.....	24
Tableau 3. Deuxième optimisation du solvant.....	27
Tableau 4. Tentatives de cyclopropanation selon les conditions de Tang.....	30
Tableau 5. Essai des deux nouvelles bis(oxazoline)s selon nos conditions optimales	31
Tableau 6. Optimisation de la cyclopropénation	36
Tableau 7. Optimisation de la réaction d'arylation directe	53
Tableau 8. Premiers essais vers la synthèse de <i>N,N</i> -dibenzylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-3-amine	59

Liste des figures

Figure 1. Paracyclophanes synthétiques non-substitués	1
Figure 2. Quelques [7,7]paracyclophanes synthétiques	3
Figure 3. Structures des cylindrocyclophanes A à F	3
Figure 4. Structures des nostocyclophanes C et D	4
Figure 5. Structures des carbamidocyclophanes A à E	4
Figure 6. Structure du Résorcinol 04	6
Figure 7. Structure des catalyseurs de Grubbs 1 ^{ère} génération 1 et de Schrock	10
Figure 8. Produits biologiquement actifs contenant l'unité imidazo[1,5- <i>a</i>]pyridine	44
Figure 9. Exemple d'une imidazo[1,5- <i>a</i>]pyridine possédant des propriétés photochimiques intéressantes	45
Figure 10. Standards de fluorescence fréquemment utilisés	49
Figure 11. Pré-catalyseur XPhos de 1 ^{ère} génération	52
Figure 12. Rendements quantiques de certains imidazopyridines	58
Figure 13. Lumière fluorescente produite sous une lumière ultraviolette de certains imidazo[2,1,5- <i>cd</i>]indolizines.....	58

Liste des schémas

Schéma 1. Synthèse du [2,2]-paracyclophane via une élimination d'Hoffmann.....	2
Schéma 2. Hypothèse de la biosynthèse des cylindrocyclophanes par Bobzin et Moore	5
Schéma 3. Synthèse de l'alcool 07	8
Schéma 4. Synthèse de la cyclobuténone 09	8
Schéma 5. Synthèse du silyloxyacétylène 14	9
Schéma 6. Benzannulation de Danheiser	10
Schéma 7. Synthèse du (-)-cylindrocyclophane F par le groupe de Smith III	11
Schéma 8. Synthèse du bromure 20	12
Schéma 9. Synthèse diastéréosélective et énantiosélective de l'alcool 24	13
Schéma 10. Construction de l'unité monomérique 27 pour la formation du macrocycle ...	14
Schéma 11. Synthèse du (-)-cylindrocyclophane F par le groupe de Nicolaou	15
Schéma 12. Rétrosynthèse générale du cylindrocyclophane F	18
Schéma 13. Rétrosynthèse avec la méthode cyclopropane	20
Schéma 14. Formation de l'alcène 37	21
Schéma 15. Cyclopropanation énantiosélective catalysée par le complexe cuivre (I)• 40 ..	21
Schéma 16. Synthèse de l'ester 35	22
Schéma 17. Cyclopropanation énantiosélective à -25 °C	28
Schéma 18. Cyclopropanation énantiosélective du P ^r Yong Tang.....	28
Schéma 19. Cyclopropanation énantiosélective selon les conditions du P ^r Yong Tang.....	29
Schéma 20. Rétrosynthèse avec la méthode « cyclopropène »	33
Schéma 21. Synthèse du 2,6-diméthoxyphénylacétylène.....	34
Schéma 22. Synthèse de l'ester racémique 35	35
Schéma 23. Synthèse du boronate 34	37
Schéma 24. Couplage de Suzuki entre le boronate 34 et l'iodo-cyclopropane 33	38
Schéma 25. Synthèse du bromoalcool 62	38
Schéma 26. Derniers efforts vers la synthèse du cylindrocyclophane F	39
Schéma 27. Rétrosynthèse du [7,7]-paracyclophane.....	40

Schéma 28. Synthèse de l'intermédiaire clé : l'iodoalcène 65	41
Schéma 29. Premier couplage de Suzuki	41
Schéma 30. Formation du cyclophène 70 par une hydroboration suivie d'un couplage de Suzuki.....	42
Schéma 31. Formation du cyclophène 70 par un couplage de Heck.....	42
Schéma 32. Synthèse d'imidazo[1,5- <i>a</i>]pyridines via une réaction de Vilsmeier-Haack....	45
Schéma 33. Réaction de cyclodéhydratation-aromatisation.....	46
Schéma 34. Couplage de Suzuki-Miyaura selon les conditions de Shibahara et Murai	46
Schéma 35. Formation sélective d'un benzo[<i>a</i>]imidazo[2,1,5- <i>c,d</i>]indolizine	47
Schéma 36. Formation des benzo[<i>a</i>]imidazo[5,2,1- <i>c,d</i>]indolizines selon la méthode de Cossío	48
Schéma 37. Réaction d'arylation directe à étudier	49
Schéma 38. Synthèse des premiers imidazo[1,5- <i>a</i>]pyridines.....	51
Schéma 39. Synthèse de benzo[<i>a</i>]imidazo[2,1,5- <i>c,d</i>]indolizines selon les conditions originales.....	52
Schéma 40. Réaction d'arylation directe avec un dérivé <i>ortho</i> -bromophényle en position C-3.....	54
Schéma 41. Addition oxydante avec le bromure sur le groupement benzène.....	54
Schéma 42. Mécanisme de la réaction d'arylation directe intramoléculaire	55
Schéma 43. Étendue de la réaction d'arylation directe intramoléculaire	56

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique ; raie D du sodium
$^{\circ} C$	degrés Celsius
®	marque enregistrée
Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
AL	acide de Lewis
ALBN	2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile)
atm.	atmosphère (pression)
aq.	aqueux
Aux*	auxiliaire chiral
9-BBN	9-borabicyclo(3.3.1)nonane
BAIB	[bis(acétoxy)iodo]benzène
Bn	benzyle
Boc	carbonate de <i>tert</i> -butyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
cat.	catalyseur ou quantité catalytique
CBS	catalyseur de Corey-Bakshi-Shibata
Cbz	carboxybenzyle
CCR1	chemokine receptor type 1
CDI	carbonyldiimidazole
COD	cyclooctadiène
CM	cross-metathesis
Cp	cyclopentadiényl
CSA	acide camphorsulfonique
Cy	cyclohexyle
d	doublet

dba	dibenzylidèneactétone
DBU	1,8-diazabicycloundéc-7-ène
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublet
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAlH	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	di- <i>iso</i> -propyléthylamine
1,4-DHP	1,4-dihydropyridine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	sulfoxyde de diméthyle
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
DTBP	2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine
dppf	diphénylphosphinoferrocène
dppp	1,3-(diphénylphosphino)propane
dt	doublet de triplet
ϵ	coefficient d'absorption molaire
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
E+	électrophile
EDA	diazoacétate d'éthyle
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee	excès énantiomérique
équiv.	équivalent
Et	éthyle
Ent	énantiomère

FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
g	gramme
GEA	groupement électroattracteur
GED	groupement électrodonneur
<i>gem</i>	géminal
GP	groupement protecteur
<i>GP</i>	groupement partant
h	heure
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetraméthyl-O-(1H-benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate
HITB	iodure d'hydroxytosyloxyphényle
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HMDS	hexaméthylidisilazane
HOBt	<i>N</i> -hydroxybenzotriazole
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HPLC	<i>High-Pressure Liquid Chromatography</i>
HRMS	spectre de masse haute résolution
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	hertz
<i>I</i>	<i>iso</i>
i. e.	<i>id est</i>
<i>in situ</i>	sur place
imid	imidazole
IR	infra rouge
<i>J</i>	constante de couplage
λ_{abs}	longueur d'onde d'absorbance optimale
λ_{em}	longueur d'onde d'émission optimale
L	ligand

L*	ligand chiral
LCMS	liquid chromatography-mass spectrometry
LDA	lithium di- <i>iso</i> -propylamide
L-Selectride	lithium tri- <i>sec</i> -butyl(hydrido)borate
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
M	concentration molaire
<i>m</i>	méta
m	masse
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
MM	masse moléculaire
mmHg	millimètres de mercure (pression)
mmol	millimole
M_n	masse molaire moyenne en nombre
mol%	pourcentage molaire
MOM	méthoxyméthyl
Ms	mésyle
MS	tamis moléculaire
M_w	masse molaire moyenne en masse
N	normalité de la solution
NADP	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
naphth	naphthyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide

NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NHK	Nozaki-Hiyama-Kishi
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
nOe	effet nucléaire Overhauser
Nuc	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OLED	diodes organiques émettant de la lumière
OFET	transistors organiques à effet de champ
<i>p</i>	<i>para</i>
Φ_F	rendement de fluorescence quantique
PCC	Pyridinium chlorochromate
PDC	Pyridium dichromate
Piv	pivaloate
Ph	phényle
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
PPA	acide polyphosphorique
ppm	partie par million
Pr	propyle
psi	pounds per square inch
PTAs	polytriazoles
PTSA	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Pyr	pyridine
q	quadruplet
quint	quintuplet
R	substituant quelconque
<i>R</i>	<i>Rectus</i>
rac.	racémique
RCM	ring-closing metathesis
r.d.	ratio diastéréomérique

r.e.	ratio énantiomère
rdt.	rendement
Red-Al	sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminumhydride
réf.	référence
R _f	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
RO5	règle de Lipinski
ROM	ring-opening metathesis
r.r.	ratio régioisomérique
RSAQ	relation structure-activité quantitative
rt	room temperature
S	<i>Sinister</i>
sat.	saturé
SelectFluor	1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)
SFC	chromatographie en phase super critique
siam	1,2-diméthylpropyle (ou siamyl)
S _N 2	substitution nucléophile bimoléculaire
solv.	solvant
Super-H	LiBEt ₃ H
t	triplet
T	température
T3P	anhydride de l'acide propylphosphonique
t.a.	température ambiante
TBDMS/TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
TBAB	bromure de tétrabutylammonium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBATFA	trifluoroacétate de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène

TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxyde
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TCC	<i>trans</i> -(α -cumyl)cyclohexanol
TDMS	tétraméthylsiloxane
TEA	triéthylamine
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxyde
TES	triéthylsilyl
Tf	trifluorométhanesulfonyl
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride de l'acide trifluoroacétique
T _g	température de transition vitreuse
THF	tétrahydrofurane
TIPS	tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
TOF	turn-over frequency
TTTA	tris((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolyl)méthyl)amine
<i>trig</i>	trigonale
Tr	trityl
Ts	tosyle
UV	ultraviolet
vs	versus
<i>vide infra</i>	voir plus bas
<i>vide supra</i>	voir plus haut
<i>Z</i>	<i>zusammen</i>
δ	déplacement chimique
μ W	micro-ondes

À la mémoire de Samuel Constantineau-Forget

Remerciements

Je tiens à remercier premièrement le P^r. André B. Charette de m'avoir accueillie dans son groupe de recherche.

Je tiens aussi à remercier Barbara Bessis pour son aide sans bornes.

Je voudrais également remercier tout le personnel de l'Université de Montréal qui a contribué à cette recherche : Sylvie Bilodeau, Cédric Malveau, Jean-François Myre, Louis Beaumont, Marie-Christine Tang, Christophe Camy, Karine Venne, Francine Bélanger et Hugette Dinel.

Je voudrais aussi remercier les membres du groupe pour l'environnement de travail agréable et les super soirées : Guillaume Pelletier, Sébastien Goudreau, Carolyn Ladd, Guillaume Benoît, Éric Lévesque, Vincent Lindsay, Louis-Philippe Beaulieu, Patrick Cyr, Maxime Dauphinais, Dominic Fiset, Philipp Gritsch, Gérald Lemonnier, Yoko Takahashi, Jakob Schneider, Daniela Sustac-Roman, Jeremy Zimbron. Vous m'avez énormément appris sur la chimie et sur la vie en général!

Je dois mentionner spécialement les membres de ma famille. Je ne serais pas là où je suis sans leur encouragement, leur confiance et leur patience. Maman, Papa, Julien, Mimi, Pauline, Jacques, Christine, Sébastien, Christine, Chantal, Louise, Carolyn, Pierre, Jacques, Mario, Marie-Ève, Laurence, David, Liam, Charlotte, Flavie, Émil, Juliette et Gabriel. Ça vraiment été un travail d'équipe !

Je voudrais aussi remercier mes merveilleux correcteurs, Mimi, Natalie, les Guillaumes, Éric, Vu, Jakob, Boubacar, Frédéric et Cristian.

Finalement, je voudrais dire un merci particulier à Cristian. Tu es tout simplement le meilleur.

Chapitre 1 – Les paracyclophanes : Introduction

1.1 Les paracyclophanes synthétiques

La chimie des paracyclophanes débute en 1949 lorsque le premier [2,2]-paracyclophane a été isolé et caractérisé par Brown et Farthing.¹ Ce système particulier a permis d'étudier l'empilement π ,² la tension dans les cycles hydrocarbonés³ et la chimie des complexes donneurs-accepteurs.⁴ Aucun autre paracyclophane naturel n'a été suite à cette découverte, et ce, jusqu'en 1990.⁵ Par conséquent, les chimistes ont plutôt porté leur attention sur les paracyclophanes synthétiques, présentés à la **Figure 1**, principalement sur des dérivés du [2,2]-paracyclophane.

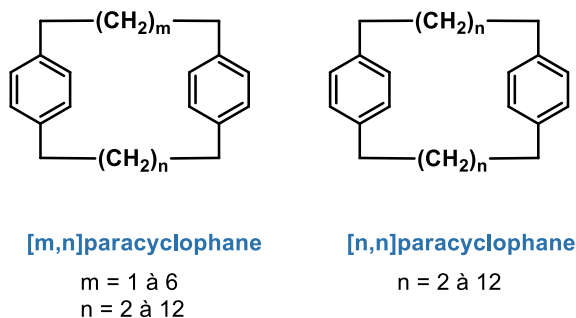
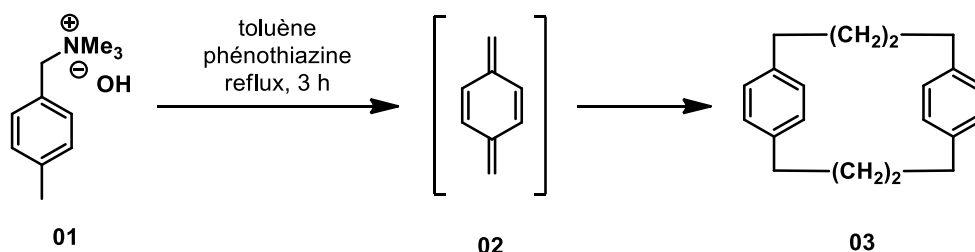


Figure 1. Paracyclophanes synthétiques non-substitués

La première synthèse décrite du [2,2]-paracyclophane a été publiée par Cram et Steinberg ; cependant le produit désiré a été obtenu avec un rendement faible (5%).⁴ Les auteurs ont proposé une réaction de couplage de Wurtz intramoléculaire en présence de sodium métallique et du 1,2-bis-(4'-bromoéthylphényl)éthane afin d'obtenir le dimère correspondant. La réaction de Wurtz consiste à traiter un halogénure d'alkyle avec du sodium métallique afin d'obtenir l'hydrocarbure correspondant. À l'échelle industrielle, la synthèse généralement acceptée est celle décrite par Winberg impliquant une élimination de type Hoffmann, représentée au **Schéma 1** (rendement global de 20%).⁶

Schéma 1. Synthèse du [2,2]-paracyclophane via une élimination d'Hoffmann



Plus récemment, plusieurs nouvelles voies synthétiques vers les paracyclophanes ont été rapportées puisque ceux-ci sont notamment utilisés comme ligands atropochiraux.⁷ À partir d'études théoriques de la tension de certains macrocycles, Dale a postulé que les cycloalcanes possédant plus de trois unités méthylènes, des arènes diamétralement opposés et liés par une chaîne avec un nombre impair de méthylènes, possèdent une conformation stable.³ Parallèlement, ceux avec un nombre pair d'unités méthylènes possèdent plutôt une conformation instable. Suivant ce postulat, plusieurs chimistes se sont attardés à la synthèse de paracyclophanes possédant un nombre impair d'unités méthylènes, incluant les [7,7]-paracyclophanes (**Figure 2**).^{4,8,9,10}

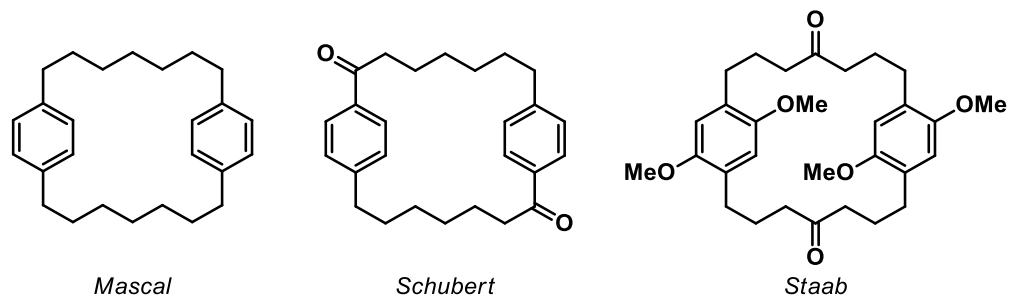


Figure 2. Quelques [7,7]paracyclophanes synthétiques

1.2 Les paracyclophanes naturels

Les paracyclophanes ne sont pas souvent rencontrés dans la structure des produits naturels. Au cours du vingtième siècle, les premiers [m,n]-paracyclophanes, soit ceux de la famille des nostocyclophanes et cylindrocyclophanes naturels, ont été isolés par le groupe Moore à partir d'algues bleues, plus particulièrement du *Cylindrospermum licheniforme* de la famille des cyanobactéries de type *Nostocacea*.¹¹ Les auteurs ont isolé les cylindrocyclophanes A à F (**Figure 3**), ainsi que les nostocyclophanes C et D, illustrés à la **Figure 4**. Les nostocyclophanes A et B sont respectivement le diglycoside et le monoglycoside du nostocyclophane D. Les structures et configurations absolues ont été déterminées par spectroscopie RMN. La structure tridimensionnelle élucidée à partir de la diffraction des rayons X du nostocyclophane D.

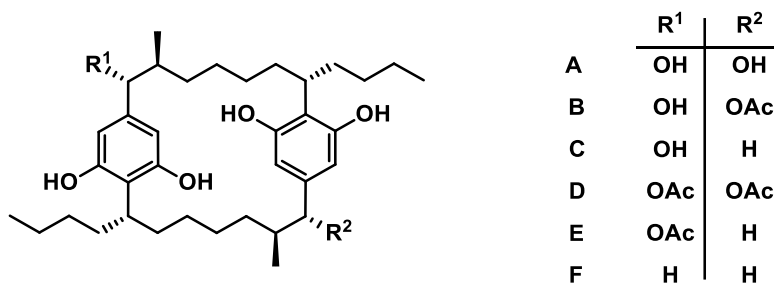


Figure 3. Structures des cylindrocyclophanes A à F

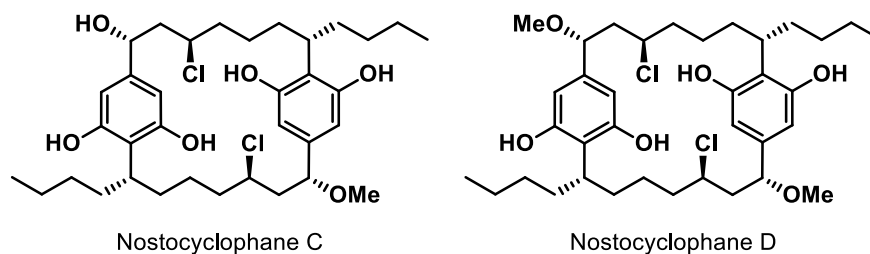


Figure 4. Structures des nostocyclophanes C et D

Par la suite, cinq nouveaux paracyclophanes de la famille des carbamidocyclophanes (A à E), illustrés à la **Figure 5**, ont été isolés à partir d'une souche de cyanobactérie située au nord du Vietnam.¹² Finalement, des analogues des cylindrocyclophanes A, C et F ont été isolés d'une autre souche de cyanobactérie dans la région américaine des Grands Lacs.¹³ Toutes les structures ont été assignées par spectroscopie RMN.

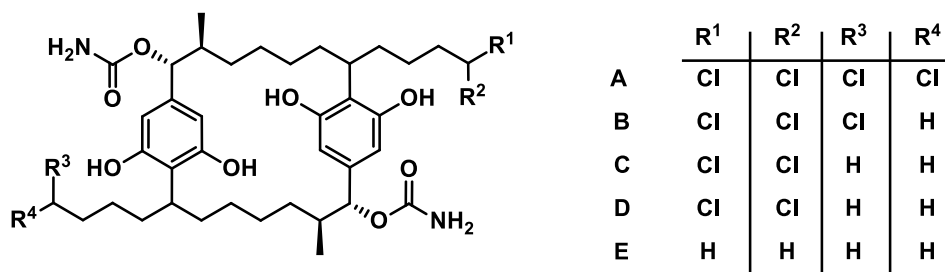


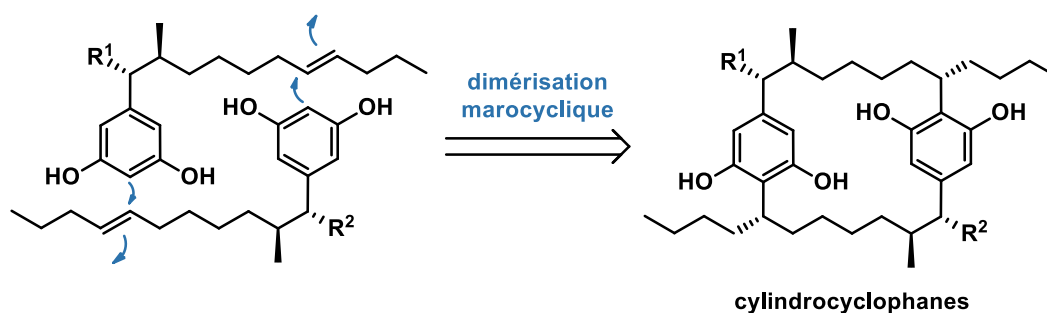
Figure 5. Structures des carbamidocyclophanes A à E

1.3 Biosynthèse des cylindrocyclophanes

Les organismes vivants produisant des composés avec une architecture moléculaire singulière intéressent depuis longtemps les biologistes et les chimistes. L'étude de la biosynthèse de ces composés permet notamment de découvrir de nouveaux mécanismes enzymatiques qui pourraient être appliqués en ingénierie métabolique et en biosynthèse combinatoire. Par exemple, la biosynthèse de la rapamycine a aidé à découvrir la protéine kinase mTOR ainsi qu'à découvrir son rôle dans la synthèse de protéines et la prolifération

cellulaire.¹⁴ Ces molécules naturelles possédant des structures uniques inspirent aussi le développement de nouvelles méthodologies et stratégies de synthèse. Dans le cas spécifique des paracyclophanes, Bobzin et Moore avaient émis l'hypothèse selon laquelle la biosynthèse des cylindrocyclophanes impliquait la formation d'un lien C–C par une réaction de dimérisation tête à queue (**Schéma 2**).¹¹ Une dimérisation tête à queue survient lorsque la tête d'une molécule réagit avec l'autre extrémité (queue) d'une deuxième molécule de lui-même. Par exemple, le noyau aromatique serait ici la tête et l'oléfine la queue ou vice versa. (**Schéma 2**)

Schéma 2. Hypothèse de la biosynthèse des cylindrocyclophanes par Bobzin et Moore



Récemment, le groupe Balskus a publié une étude sur la biosynthèse des cylindrocyclophanes¹⁵ dans laquelle les auteurs démontrent que l'acide décanoïque est un précurseur biosynthétique des cylindrocyclophanes et que les deux chaînes butyles proviendraient de ce même acide. Ils ont également prouvé expérimentalement l'hypothèse selon laquelle la biosynthèse inclue un métabolite possédant un groupement méthylène non activé, comme l'avaient déjà proposé Bobzin et Moore, et qu'il y a activation d'un lien C–H dans la voie biosynthétique. Une possibilité serait que ce macrocycle soit formé par une dimérisation oxydante impliquant le noyau aromatique du résorcinol **04** et d'une chaîne alkyle non activée (**Figure 6**). Un mécanisme d'action similaire est nécessaire dans la biosynthèse de l'alkaloïde streptorubin B et a été associé à l'activité de la Reiske oxygenase (RedG).¹⁶ Par conséquent, il ne serait pas étonnant d'associer une enzyme impliquée dans la biosynthèse des cylindrocyclophanes à l'étape d'oxydation/dimérisation catalytique similaire à RedG.¹⁶

macrocycle.¹⁹ Simultanément, Hoye a proposé une synthèse du cylindrocyclophane A qui utilise une double oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons pour former le macrocycle.²⁰ Cette synthèse propose 22 étapes distinctes avec un rendement global de 3%. En 2009, Iwabuchi a publié une synthèse formelle du cylindrocyclophane A, dans laquelle il assemble un intermédiaire avancé en utilisant le réarrangement de Johnson-Claisen, tout en se servant de la technique de double métathèse de Smith III pour former le macrocycle.²¹ En 2010, Nicolaou a proposé une synthèse du cylindrocyclophane F et une synthèse formelle du cylindrocyclophane A qui inclue une dimérisation impliquant une double substitution nucléophile S_N2 suivie d'une réaction de Ramberg-Bäcklund.²² Son approche synthétique du cylindrocyclophane F compte 17 étapes et donne un rendement global de 2,2%.

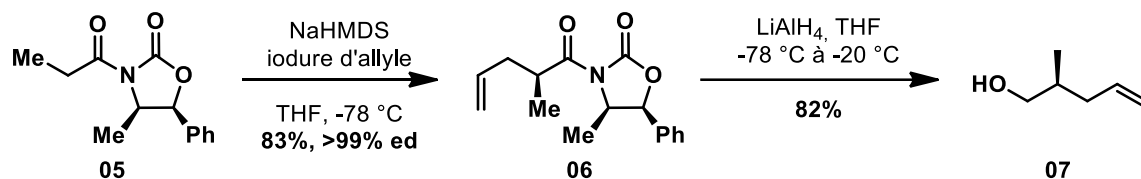
Lors des dernières années, plusieurs efforts ont été consacrés à la synthèse du cylindrocyclophane F.²³ De ce fait, la prochaine section se penchera sur les détails de l'étude de la synthèse de Smith III contenant la double métathèse, et sur celle de Nicolaou contenant une dimérisation de type S_N2. L'accent sera porté sur la stéréosélectivité des méthodes employées pour l'installation des centres chiraux ainsi que sur la comparaison de l'efficacité des macrocyclisations.

1.4.1 Synthèse totale de Smith III

Comme mentionné précédemment, l'approche de Smith III comprend premièrement une synthèse convergente vers le noyau aromatique fonctionnalisé, puis le développement d'une double métathèse afin de créer le macrocycle.¹⁹⁻²⁴ Le point de départ de la synthèse du cylindrocyclophane F implique l'alcool **07**, synthétisé en deux étapes. Cette séquence inclut l'alkylation stéréosélective d'un oxazolidinone **05** selon la méthode popularisée par Evans (iodure d'allyle en présence de NaHMDS) suivie par une réduction au LiAlH₄ (**Schéma 3**).²⁵ L'oxazolidinone énantio pure d'Evans permet donc d'installer le premier stéréocentre avec un excès diastéomérique supérieur à 99% et un rendement de 83%. Après

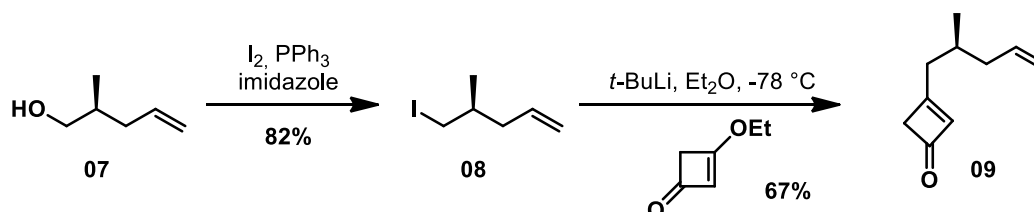
clivage de l'auxiliaire, l'alcool énantiopur est obtenu avec un rendement global de 68% sur deux étapes.

Schéma 3. Synthèse de l'alcool **07**



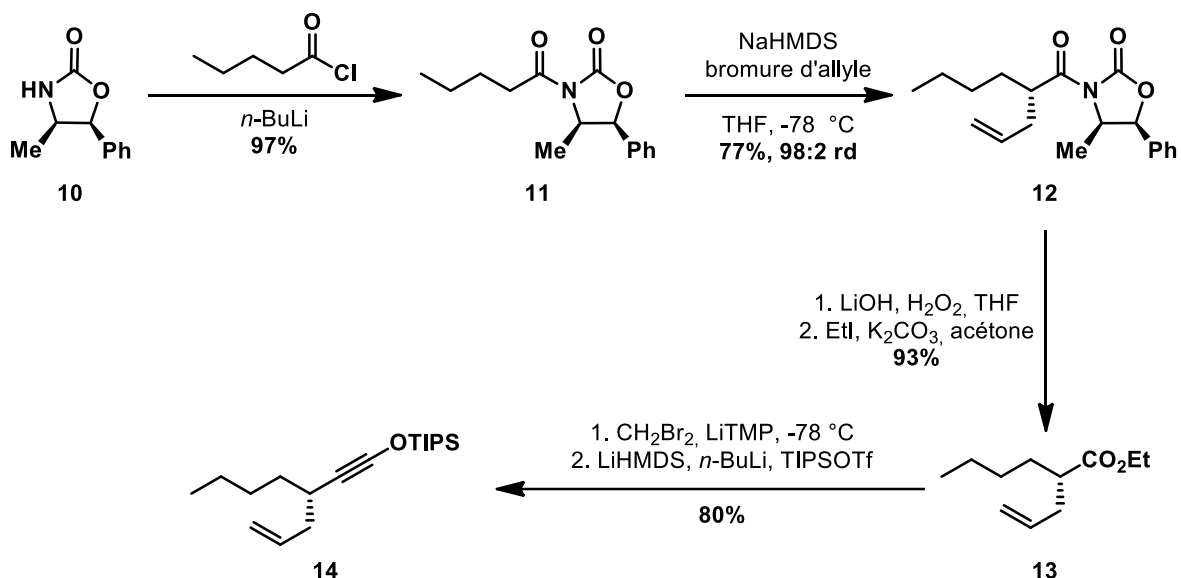
Par la suite, l'alcool **07** est converti en iodure **08** par l'entremise d'une réaction d'Appel. Ce même iodure est ensuite traité avec du *tert*-butyllithium dans l'éther à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ afin de former *in situ* le réactif d'organolithium correspondant, qui participe ensuite à une réaction de substitution/élimination afin d'obtenir la cyclobuténone **09** (Schéma 4).²⁷

Schéma 4. Synthèse de la cyclobuténone **09**



La cyclobuténone **09** a été obtenue, avec un rendement global de 55% à partir de l'alcool, ce qui permet d'envisager une synthèse pour la première moitié du noyau aromatique du monomère. Pour ce qui est de la deuxième moitié, le groupe de Smith III a également débuté avec une alkylation d'Evans (illustrée au Schéma 5).²¹ L'imide **11** énantiopur a été alkylé en présence du bromure d'allyle avec une excellente diastéréosélectivité (>98% ed) grâce à l'auxiliaire d'Evans. L'auxiliaire est ensuite clivé en présence de LiOH, H₂O₂ afin de libérer l'acide carboxylique correspondant. Après quoi l'acide est estérifié par l'entremise d'iodure d'éthyle et K₂CO₃.

Schéma 5. Synthèse du silyloxyacétylène **14**

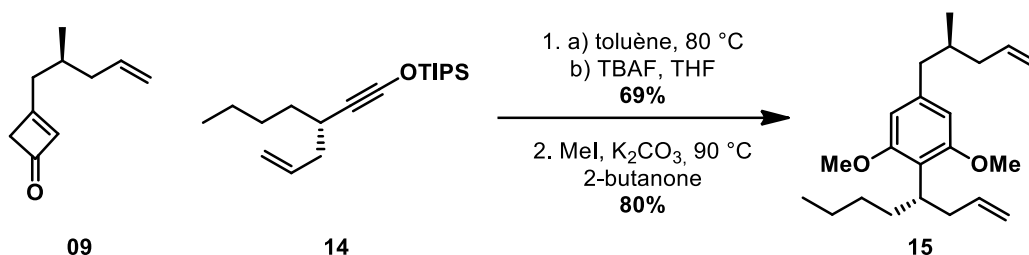


L'ester **13** subit alors une homologation de Kowalski, dans laquelle l'éther d'ynol (ou silyloxyacétylène) est protégé avec un groupement «TIPS». ²⁶ On obtient alors le synthon **14** en 6 étapes avec un rendement de 56%.

Ayant en main les synthons **09** et **14**, le groupe de Smith III a élaboré ensuite le noyau aromatique tétrasubstitué grâce à une benzannulation de Danheiser. ²⁷ Pour ce faire, la cyclobuténone **09** et le silyloxyacétylène **14** sont chauffés à 80 °C pendant 2 heures, puis le brut de la réaction est ensuite traité en présence de TBAF. La benzannulation donne un rendement moyen de 69% (Schéma 6).

Après purification par chromatographie éclair, les phénols sont méthylés en présence d'iodure de méthyle afin d'obtenir le diène **15**.

Schéma 6. Benzannulation de Danheiser



Une fois le précurseur **15** de métathèse synthétisé, le groupe de Smith III a tenté la macrocyclisation à l'aide d'une double métathèse. Selon leur premier essai, une quantité de 15 mol% du catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération suffi à leur fournir le paracyclophane **16** avec un rendement de 55% (25 h, t.a.) (**Figure 7**). Seul l'isomère *E,E* a été observé.

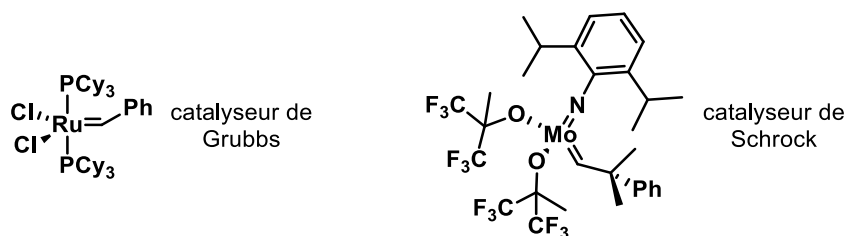
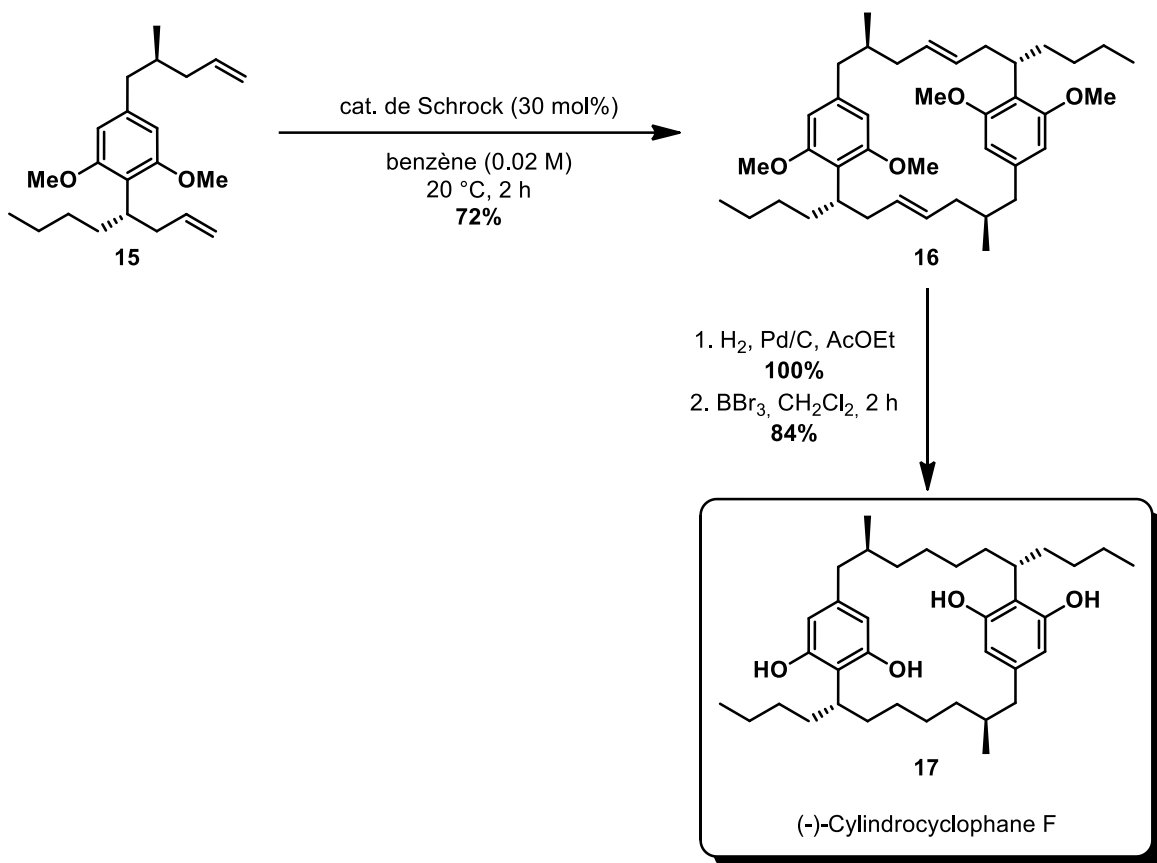


Figure 7. Structure des catalyseurs de Grubbs 1^{ère} génération 1 et de Schrock²⁸

En revanche, en utilisant 30 mol% du catalyseur de Schrock à température ambiante durant 2 heures, ce même paracyclophane **16** a été isolé avec un rendement de 72%. Dans ces conditions, le dimère *E,E* a également été le seul diastéréoisomère observé et aucun produit «tête-tête» n'a été remarqué (**Schéma 7**). Les auteurs ont raisonné que ce phénomène découle du fait que la réaction de métathèse est réversible et que le dimère tête à queue *E,E* formé est le produit thermodynamique.²⁴ Le cylindrocyclophane F a été finalement obtenu suivant deux étapes subséquentes : une hydrogénation des oléfines internes en présence d'un catalyseur palladium activé, suivie d'une déprotection globale des phénols réalisée en présence de BBr₃.

Schéma 7. Synthèse du (-)-cylindrocyclophane F par le groupe de Smith III



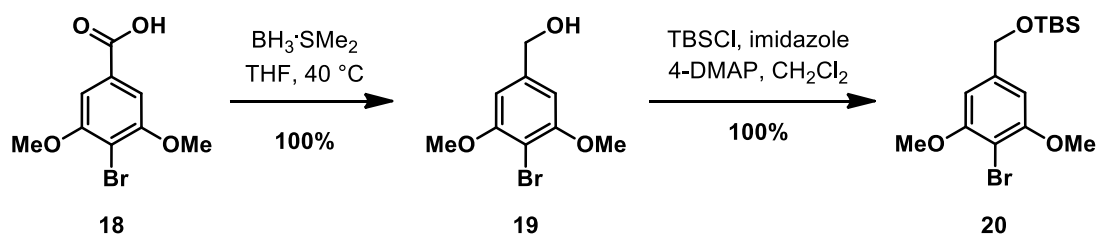
La plus longue séquence linéaire de cette synthèse est de 11 étapes et le cylindrocyclophane F est obtenu avec un rendement global de 21%. La synthèse de Smith III est une synthèse convergente, possédant un faible nombre d'étapes et un rendement global élevé. Les stéréocentres sont efficacement mis en place grâce l'emploi d'auxiliaires chiraux d'Evans. De plus, la formation du noyau aromatique tétrasubstitué est assurée grâce à la benzannulation de Danheiser, procurant un rendement acceptable de 69%. Finalement, la formation prévue du macrocycle par dimérisation permet d'obtenir un seul stéréoisomère avec un rendement de 72%, et ce, à l'aide d'une réaction clé de double métathèse.

Par contre, cette double métathèse nécessite 30 mol% du catalyseur de Schrock, un catalyseur coûteux, sensible à l'air et à l'humidité. De plus, les deux centres chiraux sont installés à l'aide d'une quantité stœchiométrique d'un auxiliaire. Malgré sa rapidité et son efficacité, cette synthèse présente quelques points faibles, dont une faible économie en atomes et il n'existe pas de méthodes alternatives utilisant la catalyse asymétrique, pour effectuer les mêmes transformations.

1.4.2 Synthèse totale de Nicolaou

Contrairement à l'approche de Smith III, l'approche de Nicolaou consiste en une synthèse linéaire du macrocycle en utilisant une dimérisation tête à queue de type S_N2 suivie d'une réaction de Ramberg-Bäcklund²². Une fois l'intermédiaire [7,7]-paracyclophane en main, la synthèse des cylindrocyclophane F et A se fait alors aisément. Le point de départ de la synthèse de Nicolaou est le bromure **20**. Celui-ci a été synthétisé quantitativement à partir de l'acide 3,5-diméthoxy-4-bromobenzoïque **18** (Schéma 8). Cet acide carboxylique a été ensuite réduit avec $BH_3 \cdot SMe_2$, des conditions douces et chimiosélectives. L'alcool ainsi préparé, a été protégé avec TBSCl.²⁹

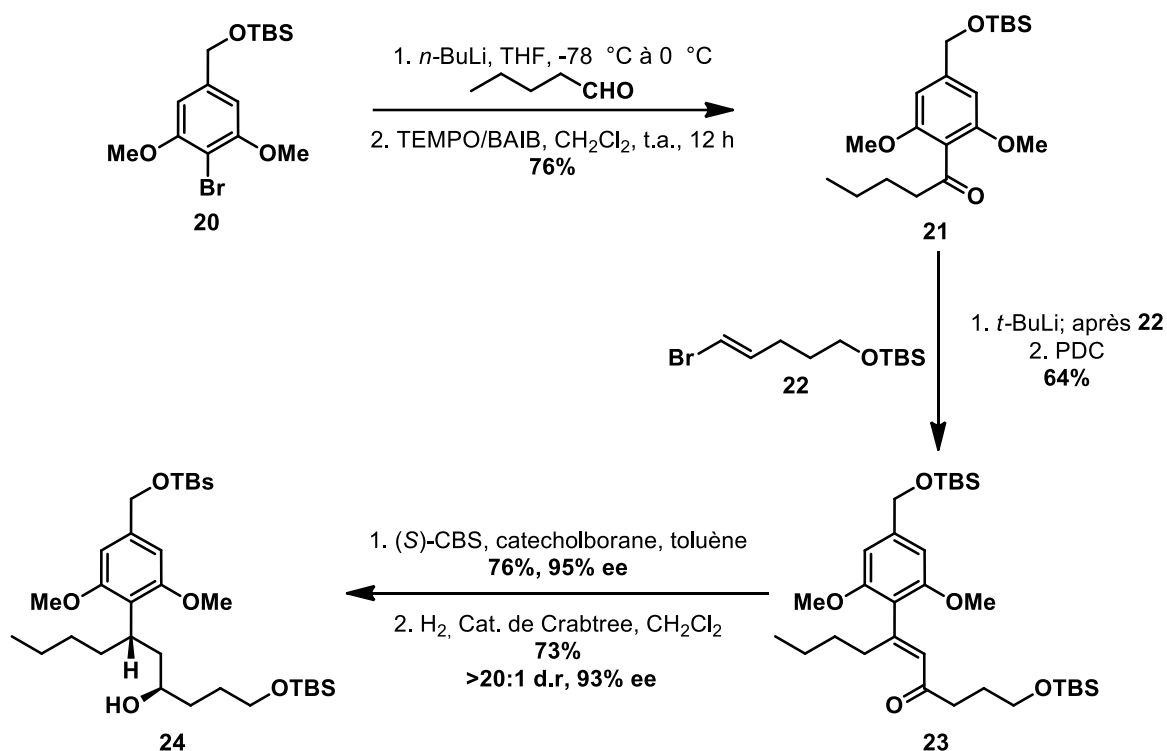
Schéma 8. Synthèse du bromure **20**



Une fois le bromure **20** synthétisé, un échange halogène-métal avec du *n*-butyllithium a été effectué et l'intermédiaire d'organolithium a été ajouté à une solution de pentan-1-al. L'alcool secondaire, isolé avec un rendement de 78%, a été ensuite oxydé avec du TEMPO en présence de BAIB afin de donner la cétone benzylique **21** (rendement de 98%, Schéma 9). Par la suite, le réactif de vinyllithium, obtenu *in situ* par la même

stratégie à partir du bromure de vinyle **22**, a été additionné sur la cétone **21**. Cette fois, l'utilisation du *tert*-butyllithium est nécessaire afin d'obtenir un bon rendement. Après purification, une transposition allylique oxydante est réalisée sur l'alcool en utilisant du PDC pour la formation de la cétone vinylique **23**.³⁰ Le mécanisme de cette réaction, développée par le groupe d'Iwabuchi, inclut un réarrangement sigmatropique [3,3]. Un rendement de 64% sur deux étapes a été obtenu pour la cétone **23** (Schéma 9).

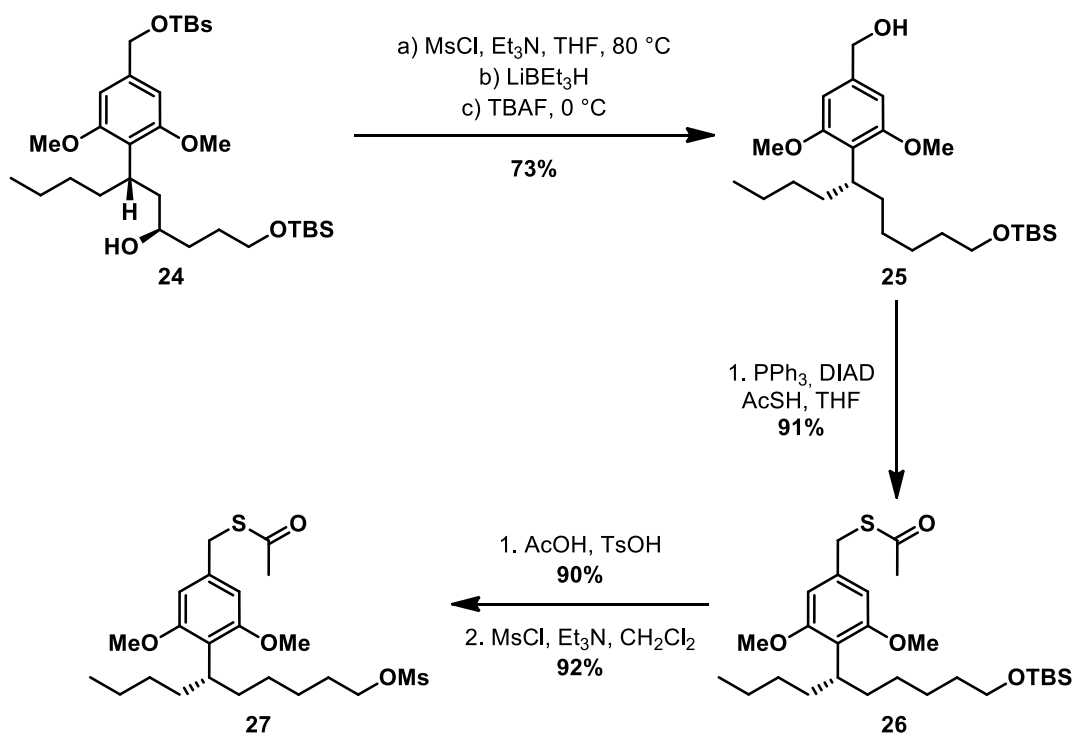
Schéma 9. Synthèse diastéréosélective et énantiosélective de l'alcool **24**



Une fois la cétone vinylique **23** en main, le premier stéréocentre a été installé grâce à la réduction énantiosélective de Corey-Bakshi-Shibata (CBS). Cette réaction s'effectue avec le catalyseur (*S*)-CBS et permet d'obtenir l'alcool allylique avec 95% d'excès énantiomère et 76% de rendement. Suite à une hydrogénation dirigée par l'alcool allylique en utilisant 9 mol% du catalyseur de Crabtree à 50 atm d'hydrogène, l'intermédiaire **24** a

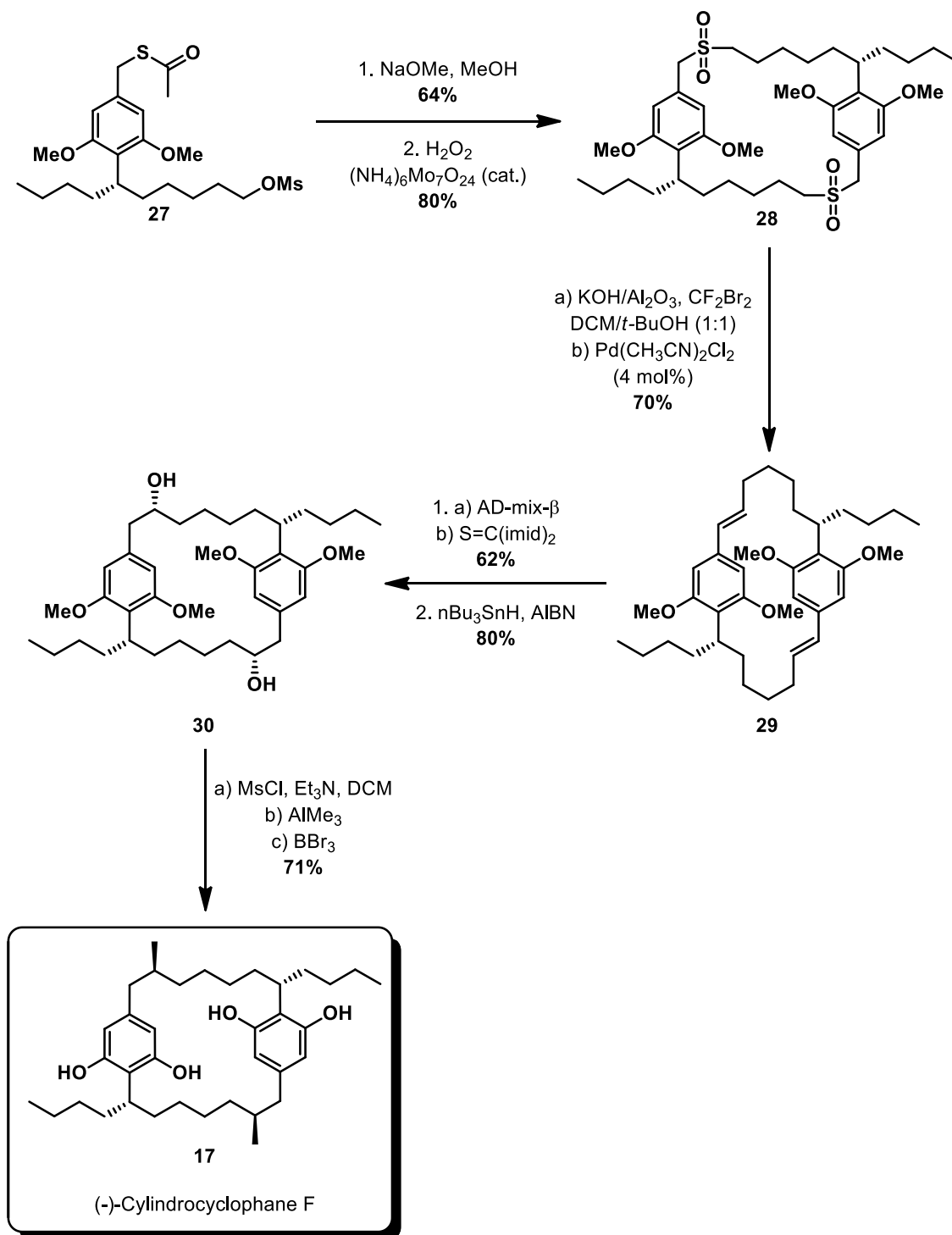
été isolé avec un rendement de 73%, un excès énantiomère de 93% et une diastéréosélectivité supérieure à 20 :1.³¹

Schéma 10. Construction de l'unité monomérique **27** pour la formation du macrocycle



Cet intermédiaire **24** a ensuite été désoxygéné par une séquence méthylation-réduction. Puis, l'alcool benzylique de l'intermédiaire **25** a été déprotégé chimiosélectivement et réagi dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, pour donner le produit **26** avec un rendement de 66%. L'unité monomérique constituée du mésylate **27** a été obtenue suite à une séquence de déprotection/mésylation. (**Schéma 10**). Une fois cette unité synthétisée, le groupe de Nicolaou a pu réaliser la dimérisation tête à queue de type S_N2. Le macrocycle **28** a été obtenu avec un rendement de 51% par traitement du thioester **27** avec du méthanoate de sodium dans le méthanol, suivi d'une oxydation des thioethers obtenus en sulfones avec du peroxyde d'hydrogène et d'un catalyseur de molybdène (**Schéma 11**).

Schéma 11. Synthèse du (-)-cylindrocyclophane F par le groupe de Nicolaou



La réaction de Ramberg-Bäcklund a été effectuée en traitant la sulfone **28** avec de l'alumine imprégnée de KOH en présence de CF₂Br₂, ce qui permet d'obtenir le diène **29** désiré avec un rendement de 70% et un ratio isomérique *E,E/E,Z* de 12 :1. L'isomérisation de ce produit a été effectuée avec 4 mol% de Pd(CH₃CN)₂Cl₂ afin d'obtenir uniquement l'isomère *E,E*.³² Le diène **29** a été dihydroxylé diastereosélectivement selon les conditions de Sharpless (AD-mix-β), ce qui génère le produit tétra-ol.³³ Subséquemment, les alcools benzyliques sont sélectivement désoxygénés dans les conditions de Barton-McCombie afin de former le macrocycle **30** possédant maintenant deux alcools secondaires, et ce, avec un rendement de 80%.³⁴ Il est à noter qu'une fois que le produit **30** est obtenu, il est possible de synthétiser le cylindrocyclophane A ou F à partir de cet intermédiaire commun. Afin d'obtenir le cylindrocyclophane F, les auteurs ont effectué une méthylation (MsCl, suivit d'AlMe₃) suivit de la déprotection des phénols avec BBr₃. Le cylindrocyclophane F a été obtenu avec un rendement global de 2.2% sur 17 étapes.

En résumé, il s'agit d'une synthèse linéaire relativement courte. Il s'agit aussi de la première synthèse énantiosélective. En outre, les centres stéréogènes sont installés grâce à des réactions catalytiques et énantiosélectives. La formation du macrocycle a été réalisée par une dimérisation de type tête à queue suivie d'une réaction de Ramberg-Bäcklund avec un rendement acceptable de 36% sur trois étapes. Finalement, avec cette stratégie, il a été possible d'accéder aux cylindrocyclophanes A et F à partir d'un intermédiaire commun.

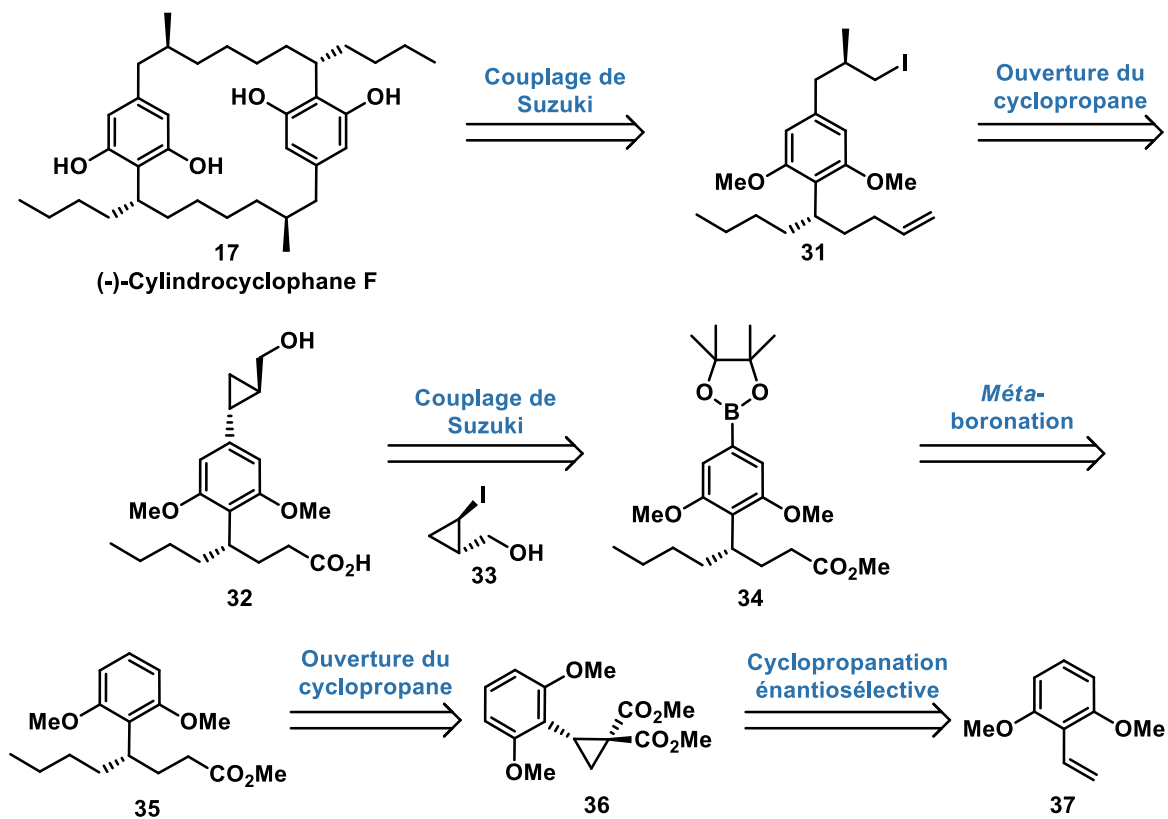
Cependant, le rendement global de la synthèse est de seulement 2,2%. De plus, il n'y a pas une bonne économie d'atomes puisque beaucoup de groupements sont installés pour être ensuite supprimés. Par exemples les thioethers ou les groupements hydroxy. Finalement, le centre stéréogène substitué par un méthyle a été installé en 4 étapes, via une dihydroxylation de Sharpless suivie d'une désoxygénation chimiosélective de Barton-McCombie, ce qui n'est pas très élégant.

1.5 Conclusion

Jusqu'à présent, trois familles de [n,n]-paracyclophanes ont été isolées de sources naturelles : les cylindrocyclophanes, les nostocyclophanes et les carbamidocyclophanes. Ces familles font partie des [7,7]-paracyclophanes, considérées comme stables selon le postulat de Dale. Leurs biosynthèses ont été étudiées et il a été proposé qu'elles incluent une dimérisation oxydante de type tête à queue pouvant impliquer une nouvelle enzyme non identifiée. Jusqu'à présent, deux approches de synthèse totale du cylindrocyclophane F ont été publiées et trois synthèses totales de molécules de la famille des cylindrocyclophanes. D'une part, le groupe de Smith III a utilisé l'auxiliaire d'Evans afin d'installer les centres stéréogènes. Les auteurs ont effectué la macrocyclisation grâce à une réaction de double métathèse afin d'obtenir le cylindrocyclophane F en 11 étapes ce qui donne un rendement global de 22%; ils ont aussi obtenu le cylindrocyclophane A en 16 étapes pour un rendement global de 8,1%. D'autre part, le groupe Nicolaou a effectué la macrocyclisation grâce à une dimérisation tête à queue suivie d'une réaction de Ramberg-Backlund, et le cylindrocyclophane F a été obtenu en 17 étapes avec un rendement de 2,2%.

En se fiant sur l'expertise du groupe Charette associée aux réactions de cyclopropanations énantiosélectives, une nouvelle approche innovatrice, concise et énantiosélective de la synthèse du cylindrocyclophane F a été imaginée (**Schéma 12**).³⁵ En comparaison aux méthodes précédentes, une macrocyclisation alternative envisagée impliquerait un couplage de Suzuki-Miyaura sur deux centres sp³. Les étapes clés de cette rétrosynthèse consistent en une réaction de cyclopropanation énantiosélective du 2,6-diméthoxystyrène, d'une *méta*-boronation de l'intermédiaire **35** selon les conditions de Hartwig ainsi qu'un couplage de Suzuki entre le boronate d'ester **34** et un iodure de cyclopropane énantioenrichi (**33**) par une cyclopropanation de Simmons-Smith stéréosélective. Le chapitre 2 portera sur nos efforts sur l'optimisation des étapes vers la synthèse totale du cylindrocyclophane F.

Schéma 12. Rétrosynthèse générale du cylindrocyclophane F



Chapitre 2 – Efforts vers la synthèse du cylindrocyclophane F

2.1 Introduction

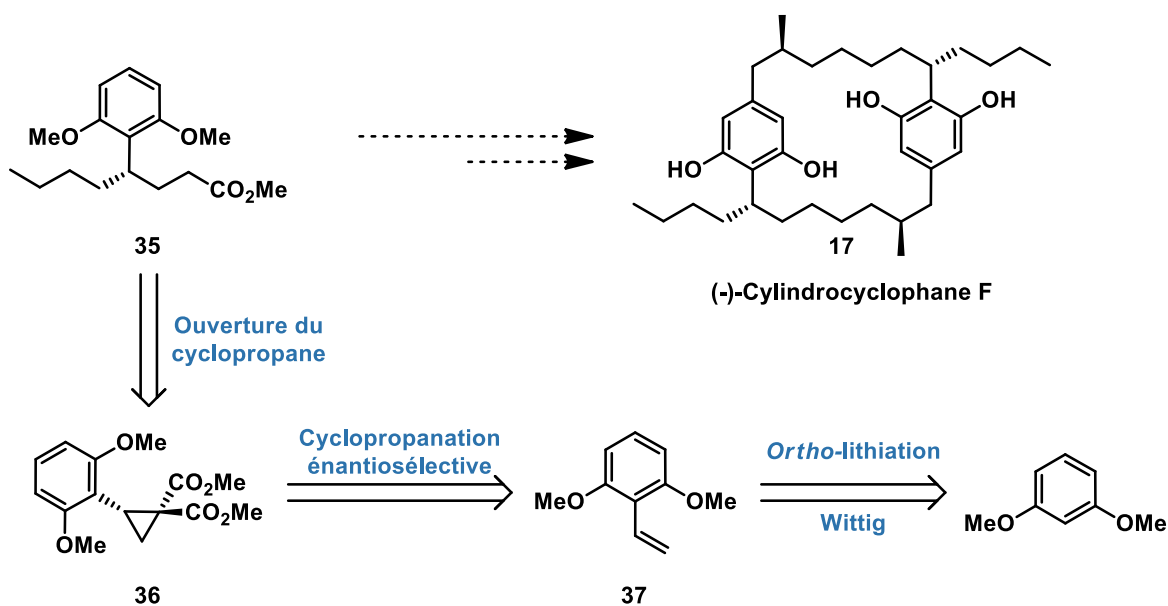
Lors de ses études graduées, Sébastien Goudreau, étudiant au doctorat dans le groupe du P^r. Charette, a développé une cyclopropanation énantiosélective afin d'installer un des carbones tertiaires localisé sur le cylindrocyclophane F. Comme de nouvelles études sur la cyclopropanation catalytique asymétrique ont été publiées depuis le dépôt de sa thèse, une amélioration de la stéréosélectivité reliée à l'étape de cyclopropanation est envisageable et sera le sujet de ce chapitre. Deux stratégies impliquant des réactions énantiosélectives seront présentées : d'abord l'approche « cyclopropane », puis la méthode « cyclopropène ». Par la suite, l'application de ces méthodes à la synthèse totale permettra d'avancer la synthèse. Finalement, une approche utilisant une réaction de couplage de Suzuki entre deux centres sp^3 pour lier les deux fragments et produire le macrocycle sera aussi explorée.

2.2 La méthode cyclopropane

2.2.1 Rétrosynthèse

Comme le montre le **Schéma 13**, une rétrosynthèse du cylindrocyclophane F a été élaborée et inclue la participation de l'ester **35**. Ce dernier proviendrait de l'ouverture du cyclopropane diester **36** par l'addition d'un nucléophile de type cuprate. Le cyclopropane diester **36** serait obtenu par l'entremise d'une cyclopropanation énantiosélective du 2,6-diméthoxystyrène **37**. Ce dérivé de styrène, n'étant pas commercialement disponible, serait lui-même formé à partir d'une formylation définie par une séquence d'*ortho*-lithiation suivie d'une oléfination à partir du 1,3-diméthoxybenzène.

Schéma 13. Rétrosynthèse avec la méthode cyclopropane

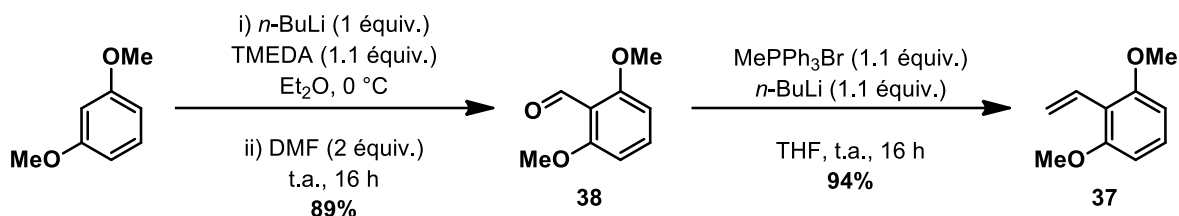


2.2.2 Synthèse énantiosélective du cyclopropane diester

Accessible commercialement et peu coûteux, le 1,3-diméthoxybenzène a été choisi comme produit de départ. Comme mentionné précédemment, la première étape consiste en une déprotonation régiosélective du 1,3-diméthoxybenzène sous l'action du *n*-butyllithium, en présence de TMEDA suivi de l'ajout de diméthylformamide pour produire l'aldéhyde **38**

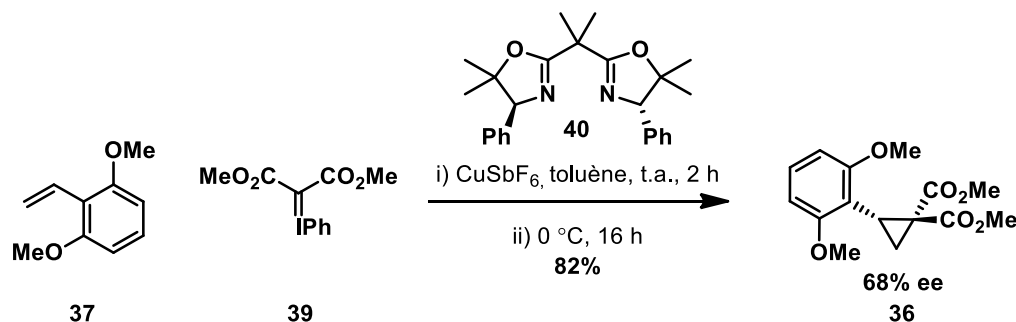
dans un rendement de 89%. Ce dernier peut ensuite prendre part à une oléfination de Wittig avec l'ylure dérivé du bromure de méthyltriphenylphosphonium pour donner l'alcène **37** avec un rendement de 94%. Comme l'aldéhyde **38** est facilement purifié par recristallisation et l'alcène **37** est obtenu par distillation, il est donc possible d'effectuer cette séquence sur une échelle de 160 mmole sans avoir recours à la chromatographie éclair.

Schéma 14. Formation de l'alcène **37**



Une fois l'alcène **37** synthétisé, la cyclopropanation développée par Sébastien Goudreau a été réalisée.³⁶ Cette réaction s'effectue d'abord en précomplexant le ligand bis(oxazoline) **40** et le catalyseur de cuivre (I) (CuSbF_6) à température ambiante pendant 2 heures. Le diméthoxystyrène **37** et l'ylure d'iodonium **39** sont ensuite ajoutés à 0 °C. On obtient alors le cyclopropane **36** avec un excès énantiomère de 67% et un rendement de 82%.

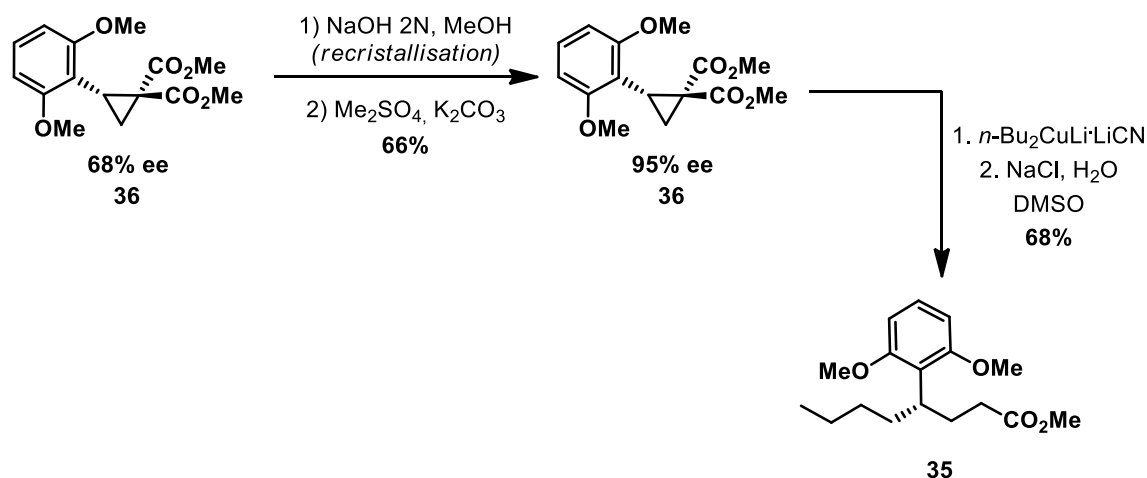
Schéma 15. Cyclopropanation énantiosélective catalysée par le complexe cuivre (I)•**40**



Il est possible d'enrichir l'excès énantiomère du cyclopropane **36** en effectuant une saponification partielle d'un des esters suivie d'une recristallisation. Les cristaux du monoacide carboxylique ainsi obtenus sont enrichie d'un énantiomère et le filtrat est

enrichie de l'autre énantiomère. Le filtrat contient donc le dérivé cyclopropane monoacide sous forme énanti enrichie à 95%. L'acide cycloproylcarboxylique ainsi isolé par évaporation du filtrat peut être méthylé en présence de sulfate de diméthyle pour générer le cyclopropane **36** dans un rendement de 66% et un excès énantiomère de 95% (**Schéma 16**). Une ouverture nucléophile subséquente du dérivé **36** sous l'action du di(*n*-butyl)cuprate de lithium permet d'introduire la chaîne butyle. Finalement, une décarboxylation selon les conditions de Krapcho³⁷ permet d'obtenir l'intermédiaire **35** possédant le premier centre stéréogène avec un rendement sur 2 étapes de 68% à partir du produit **36** énanti enrichi.

Schéma 16. Synthèse de l'ester **35**

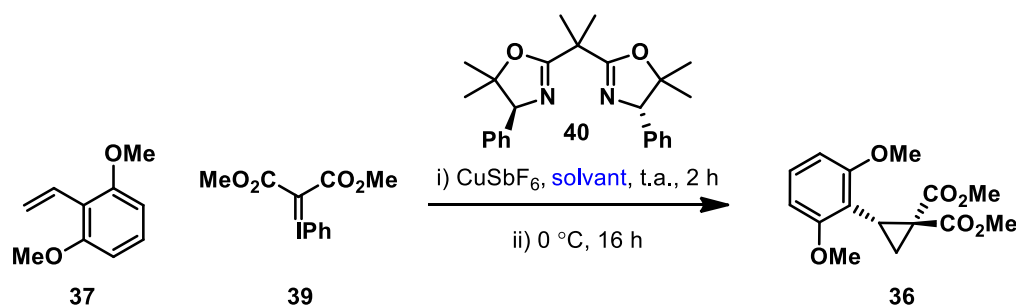


2.2.3 Démarche d'optimisation de la cyclopropanation énantiosélective

L'approche précédente est efficace et permet d'obtenir le produit **35** avec un bon excès énantiomère. Cependant, deux étapes supplémentaires sont nécessaires afin d'enrichir le produit de la cyclopropanation. Il serait nettement plus avantageux d'obtenir initialement le cyclopropane diester **36** avec un meilleur excès énantiomère suite à l'étape de cyclopropanation. Dans ce contexte, une optimisation de la réaction de cyclopropanation a été effectuée. Dans un premier temps, quelques solvants ont été testés et il semblerait que les solvants aromatiques (le benzène et le toluène) soient supérieurs à l'éther diéthylique (**Tableau 1**). Compte tenu de ces résultats, l'optimisation de la structure du ligand

bis(oxazoline) a été réalisée dans le toluène et une étude plus exhaustive des solvants sera par la suite effectuée avec la bis(oxazoline) optimale.

Tableau 1. Optimisation initiale du solvant

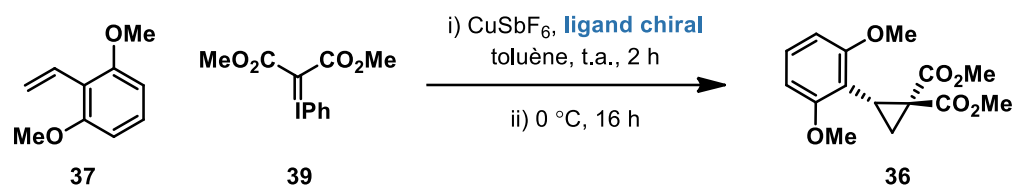


Entrée	Solvant	Rendement (%)	Excès énantiomère (%)
1	toluène	82	68
2	éther	78	58
3	benzène	80	68

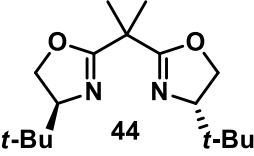
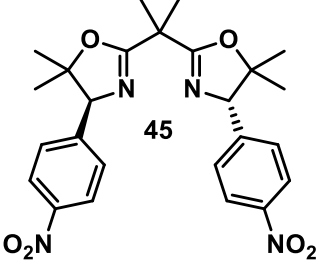
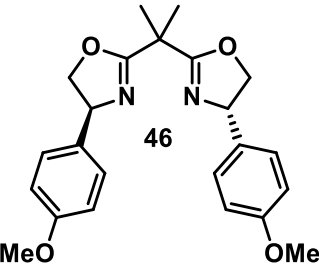
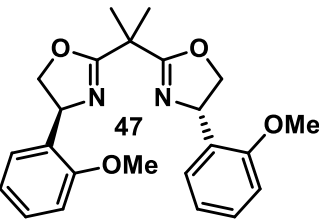
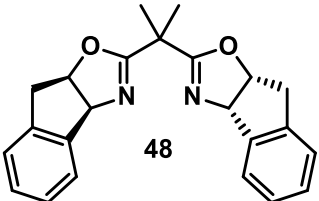
Il a été démontré que les bis(oxazolines) sont de bons ligands chiraux pour plusieurs réactions de cyclopropanation catalysées par le cuivre (I).³⁸ Donc, quelques ligands bis(oxazoline) ont alors été testés afin d'améliorer l'excès énantiomère de 68% obtenu pour le produit **36** avec le ligand chiral **40** (**Tableau 2**, entrée 1). Si l'on remplace les substituents *gem*-méthylé par un substituent cyclopropyl (comme dans **41**) ou par un méthylène (comme dans **42**), on observe une diminution de l'excès énantiomère de 68% à 64% (entrées 2 et 3). De plus, si les substituants phényles sont remplacés par des substituants *tert*-butyles ou *iso*-propyles, les excès énantiomères chutent encore une fois à 50% et à 36% (entrées 4 et 5). On observe aussi que la modification du caractère électronique des substituants phényles en y ajoutant ou bien un substituant nitro en position 4 ou un substituant méthoxy en position 2- ou 4- diminue l'énantiosélectivité à 32%, 0% et 14% respectivement (entrées 6, 7 et 8). Lorsque le ligand **48** dérivé du 1-amino-2-indanol a été utilisé, l'excès énantiomère a diminué à 30% (entrée 9). Le remplacement du noyau bis(oxazoline) par le ligand **49** conduit à une diminution de l'énantiosélectivité (ee = 56%,

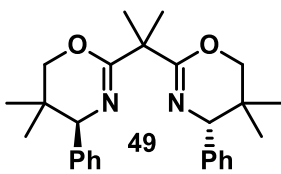
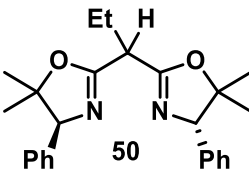
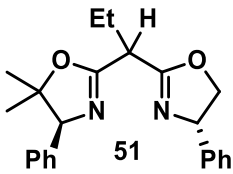
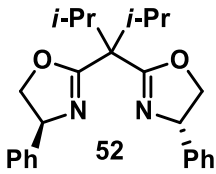
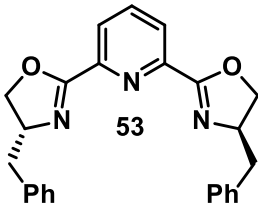
entrée 10). Deux ligands de type bis(oxazoline) non C2-symétriques ont été testés (entrées 11 et 12), sans pour autant observer une meilleure énantioselectivité. Finalement, on constate que changer le ligand bis(oxazoline) pour un ligand pybox donne le cyclopropane voulu, mais dans un mélange racémique (entrée 14).

Tableau 2. Optimisation du ligand chiral



Entrée	Ligand chiral	Rendement (%)	Excès énantiomère (%)
1		82	68
2		81	64
3		81	64
4		74	36

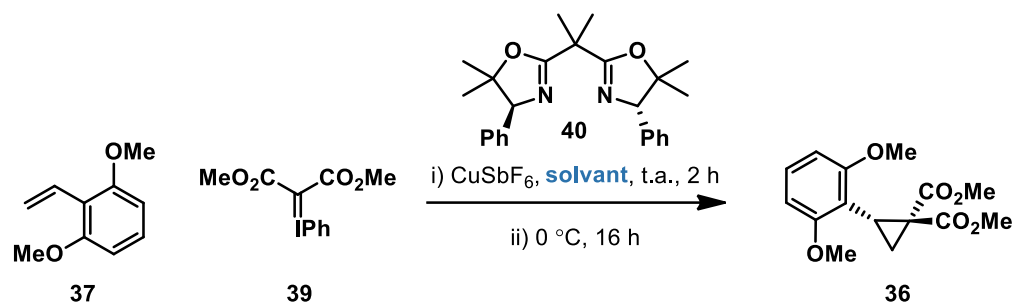
5	 <p>44</p>	76	50
6	 <p>45</p>	76	32
7	 <p>46</p>	32	0
8	 <p>47</p>	82	14
9	 <p>48</p>	23	30

10		77	56
11		77	62
12		81	44
13		38	12
14		85	0

Après avoir déterminé que la bis(oxazoline) **40** donnait les meilleurs excès énantiomères, une optimisation exhaustive du solvant a été entreprise (**Tableau 3**). Contrairement au toluène et au benzène, une énantiosélectivité inférieure a été observée en effectuant la réaction dans la plupart des autres solvants couramment utilisés. Par exemple, le dichlorométhane et le 1,4-dioxane, (entrées 2 et 3) donnent des excès énantiomères respectivement de 48% et 38%. De plus, la même réaction effectuée dans les solvants polaires aprotiques ne donne aucune quantité observable de produit (avec le THF, entrée 4)

ou des excès énantiomères plus faibles que celui initialement obtenu avec le toluène (avec le MeCN ou le DME, entrées 5 et 6). Finalement, le méthanol, un solvant polaire protique, a entraîné une fois de plus une diminution de l'excès énantiomère. Aucun solvant ne s'est avéré supérieur au toluène, par conséquent, des solvants similaires à ce dernier ont été testés. L'*o*-xylène, le chlorobenzène, l'anisole, le trifluorotoluène, le mésitylène et le 1,3-difluorobenzène ont donné une sélectivité plus basse que le toluène (54%-60%, entrées 8 à 13). Le toluène est donc le meilleur solvant parmi ceux testés pour cette cyclopropanation énantiosélective.

Tableau 3. Deuxième optimisation du solvant

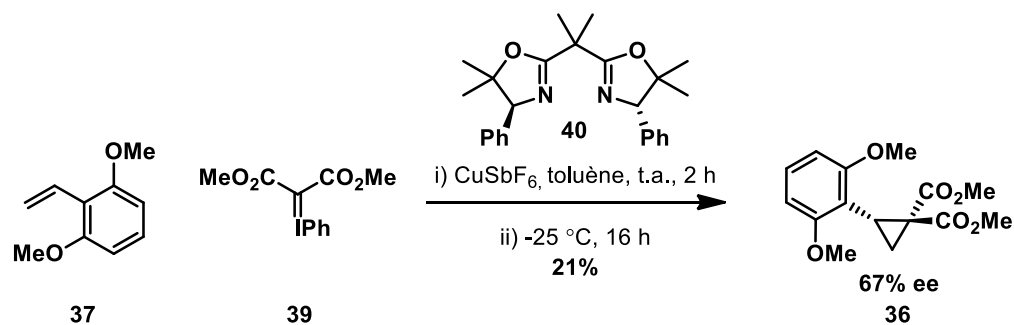


Entrée	Solvant	Rendement (%)	Excès énantiomère (%)
1	toluène	82	68
2	dichlorométhane	58	48
3	dioxane	63	38
4	THF	0	n.d.
5	acétonitrile	72	50
6	diméthoxyéthane	47	52
7	méthanol	25	50
8	<i>o</i> -xylène	76	62
9	chlorobenzène	70	60
10	anisole	58	60
11	trifluorotoluène	70	54

12	mésitylène	66	60
13	1,3-difluorobenzène	69	58

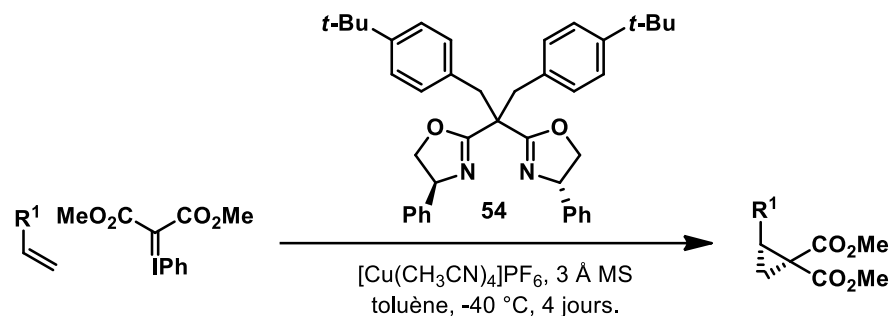
De plus, une seule expérience effectuée à plus basse température ($-25\text{ }^{\circ}\text{C}$) a permis d'observer qu'il est nécessaire d'agiter la réaction à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ afin d'obtenir une réactivité appréciable avec un temps de réaction comparable de 16 heures (**Schéma 17**).

Schéma 17. Cyclopropanation énantiosélective à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$



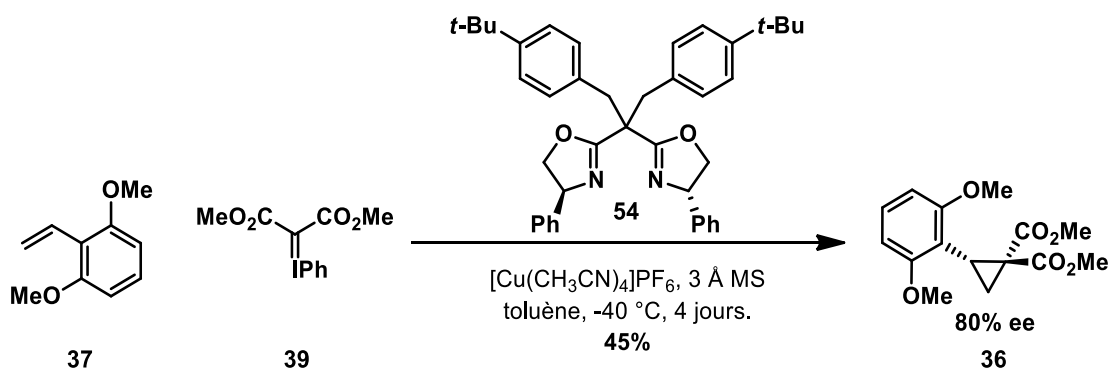
Alors que nous étions à réaliser ces travaux d'optimisation, le groupe du professeur Yong Tang a publié en 2012 une réaction de cyclopropanation énantiosélective en utilisant une source différente de cuivre (I) et un nouveau ligand de type bis(oxazoline) (**Schéma 18**).³⁹

Schéma 18. Cyclopropanation énantiosélective du P^r Yong Tang



Ces nouvelles conditions ont donc été immédiatement testées avec les ligands de type bis(oxazoline) **54** et **40**, ce dernier ayant donné la meilleure énantiosélectivité jusqu'à maintenant (**Tableau 2**). De plus, à la section précédente, il a été observé que l'utilisation du ligand **40** donnait une meilleure énantiosélectivité que lorsque le ligand **42** a été utilisé (**Tableau 2**). La présence des substituants *gem*-diméthyles en position 5 semble fournir un ligand qui est supérieur. Dans ce contexte, il a été décidé d'effectuer la réaction avec le ligand **55** qui possède des substituants *gem*-diméthyles en position 5 de plus que le ligand bis(oxazoline) **54**. Le 1,3-diméthoxystyrène a donc été testé dans les conditions originales rapportées par Tang. Selon celles-ci, le cyclopropane **36** a été isolé avec une énantiosélectivité de 80% et un rendement de 45% (**Schéma 19**).

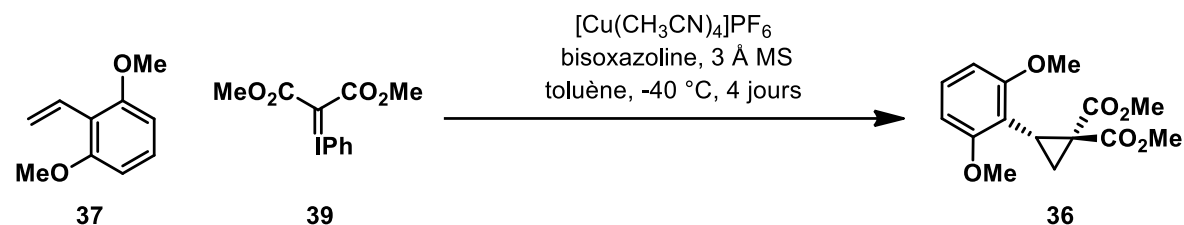
Schéma 19. Cyclopropanation énantiosélective selon les conditions du P^r Yong Tang

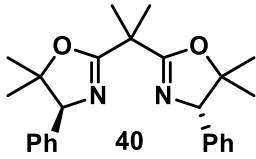
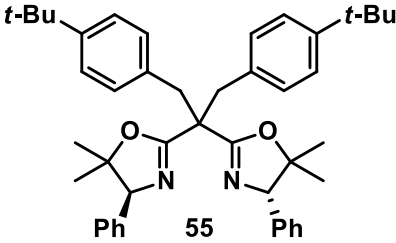


Par la suite, la bis(oxazoline) **40**, optimale selon nos conditions, a également été testée avec les conditions de Tang (**Tableau 4**). Malheureusement, dans ces conditions, le cyclopropane **36** a été obtenu avec un excès énantiomère de 40% et un rendement de 26%. La bis(oxazoline) hybride **55**, conçue en fonction des résultats obtenus précédemment et de la méthodologie de Tang, donne un rendement de 44% pour le cyclopropane **36**, lequel est cependant un mélange racémique. L'hypothèse émise pour expliquer ces résultats est que la bis(oxazoline) **55** est trop encombrée pour réagir et que la réaction catalysée par du cuivre(I) non complexé, prédomine. En résumé, avec l'emploi de la bis(oxazoline) **54** de Tang, on arrive donc à augmenter l'excès énantiomère à 80%, par contre le rendement

diminue à 45%. De plus, effectuer la réaction à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 4 jours n'est pas idéal pour une synthèse totale. Par conséquent, les ligands de type bis(oxazoline) **54** et **55** ont été testés dans les conditions précédemment optimisées (*vide supra*), puisque celles-ci impliquent un temps de réaction de 16 heures à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**Tableau 5**).

Tableau 4. Tentatives de cyclopropanation selon les conditions de Tang

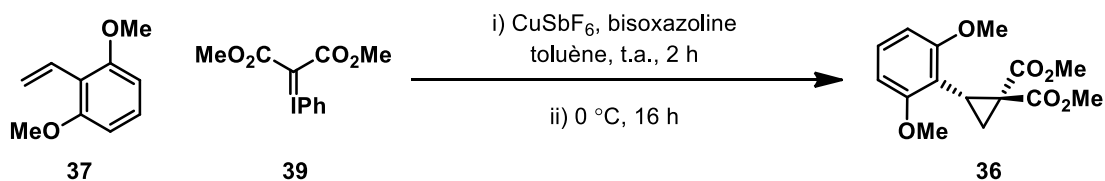


Entrée	Ligand chiral	Rendement (%)	Excès énantiomère (%)
1		26	44
2		44	0

Lorsque la bis(oxazoline) **54** a été testée dans nos conditions optimales, le cyclopropane **36** a été obtenu avec un rendement de 59% et un excès énantiomère de 77% (**Tableau 5**). Par contre, avec la bis(oxazoline) **55**, on obtient encore une fois le

cyclopropane **36** racémique, probablement pour les mêmes raisons que celles évoquées au paravant concernant l'utilisation de ce ligand dans les conditions de Tang.

Tableau 5. Essai des deux nouvelles bis(oxazoline)s selon nos conditions optimales



Entrée	Ligand chiral	Rendement (%)	Excès énantiomère (%)
1	<p>54</p>	59	77
2	<p>55</p>	60	0

Finalement, en combinant les conditions optimisées préalablement et la bis(oxazoline) **54**, il est possible d'obtenir un excès énantiomère de 77%. Cela représente 9% de plus qu'avec le ligand **40**.

2.3 La méthode cyclopropène

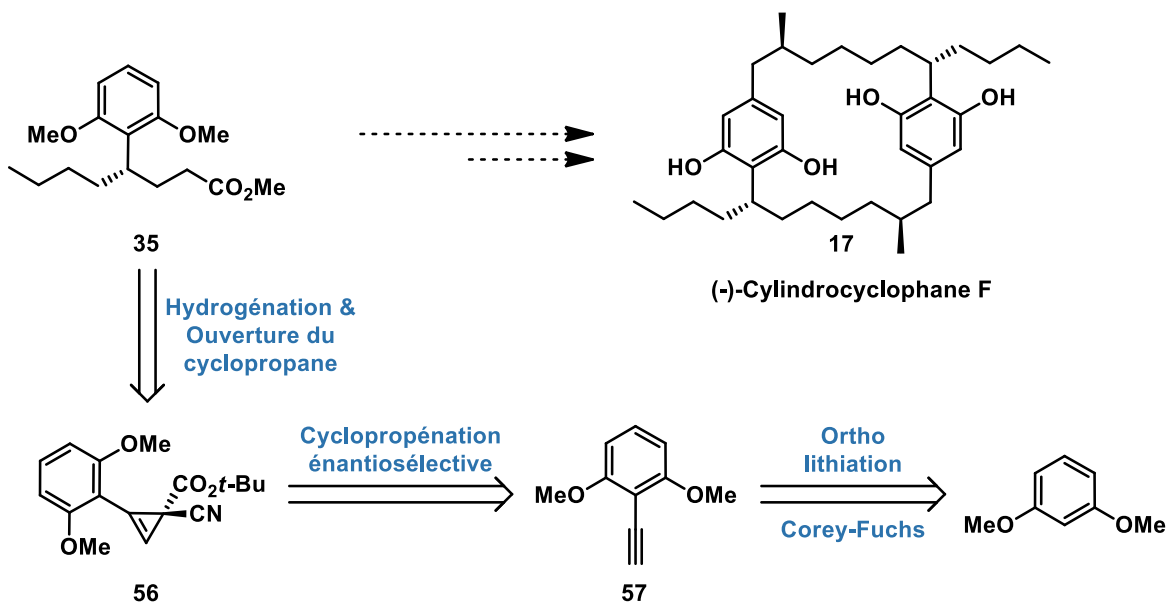
Parallèlement à l'optimisation des conditions de cyclopropanation, nous avons également envisagé de synthétiser l'unité cyclopropyle désirée à partir d'un dérivé

cyclopropène par réaction d'hydrogénation diastéréosélective. Cette proposition était appuyée par les travaux antérieurs sur la cyclopropénation asymétrique développés par Vincent Lindsay et Dominic Fiset, deux anciens étudiants du groupe du P^r Charette.⁴⁰ L'hypothèse était que l'encombrement stérique découlant des deux substituants méthoxy en position 2 et 6, aurait un impact moins prononcé sur la réaction de transfert du carbène métallique sur l'alcyne que sur l'alcène. En effet, des dérivés cyclopropènes chiraux sont aisément synthétisés à partir de la décomposition d'un réactif diazo en présence d'un catalyseur de rhodium (II) chiral et du phénylacétylène (ee > 93%). Nous étions donc confiants qu'une excellente énantiosélectivité serait obtenue lors de la cyclopropénation du 2,6-diméthoxystyrène.

2.3.1 Rétrosynthèse

Comme on peut le constater au **Schéma 20**, la méthode « cyclopropène » permet d'accéder à l'ester **35** par une hydrogénation diastéréosélective du cyclopropène **56** correspondant. Le cyclopropène **56** pourrait provenir, quant à lui, d'une cyclopropénation énantiosélective de l'alcyne **57**, synthétisé en 4 étapes à partir du 1,3-diméthoxybenzène.

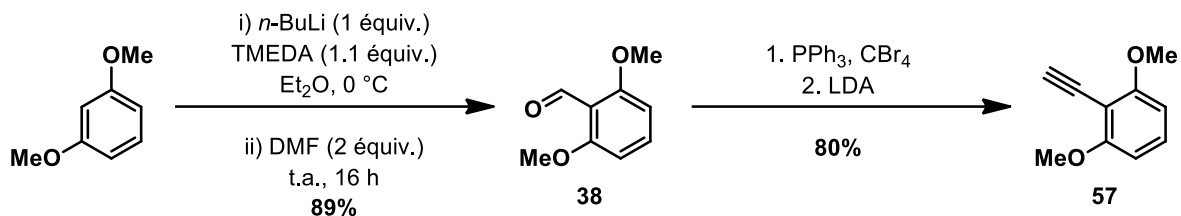
Schéma 20. Rétrosynthèse avec la méthode « cyclopropène »



2.3.2 Synthèse de l'ester racémique 35

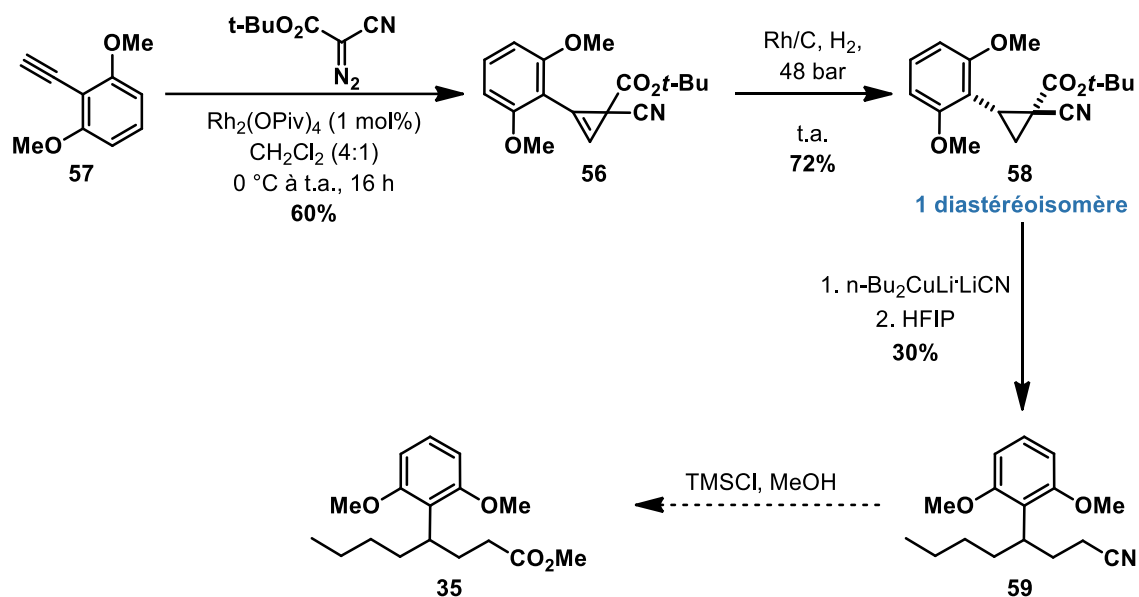
Afin d'accéder au cyclopropène voulu, le 1,3-diméthoxybenzène a encore une fois été choisi comme produit de départ, pour les mêmes raisons que celles discutées précédemment à la **Section 2.2**. Ce produit de départ a également été transformé en 2,6-diméthoxybenzaldéhyde **38** dans les conditions de formylation employées lors de la méthode « cyclopropane ». Par la suite, une réaction en deux temps de Corey-Fuchs a été effectuée, et ce, en traitant premièrement l'aldéhyde avec un mélange de triphénylphosphine et de tétrabromométhane afin d'obtenir l'alcène 1,1-dibromé. Ce dernier est ensuite soumis à un excès de LDA afin de former l'alcyne **57** avec un rendement de 80% sur 2 étapes (**Schéma 21**).

Schéma 21. Synthèse du 2,6-diméthoxyphénylacétylène



Une fois l'alcène **57** en main, une cyclopropénation racémique catalysée par un complexe de pivaloate de rhodium (II) est effectuée en présence d'un α -cyano diazo ester afin d'obtenir le cyclopropène **56**, isolé avec un rendement de 60%. Le cyclopropène **56** est ensuite hydrogéné par l'entremise d'un catalyseur de rhodium sur charbon activé afin d'obtenir un seul diastéréoisomère **58** avec un rendement de 72% (**Schéma 22**). D'une façon similaire au **Schéma 22**, le cyclopropane **58** réagit avec le *n*-butyle cuprate préalablement formé via la réaction du *n*-butyllithium avec le cyanure de cuivre. Une décarboxylation subséquente dans l'hexafluoroisopropanol permet d'obtenir le nitrile **59** avec un rendement modeste de 30% sur 2 étapes.⁴¹

Schéma 22. Synthèse de l'ester racémique 35

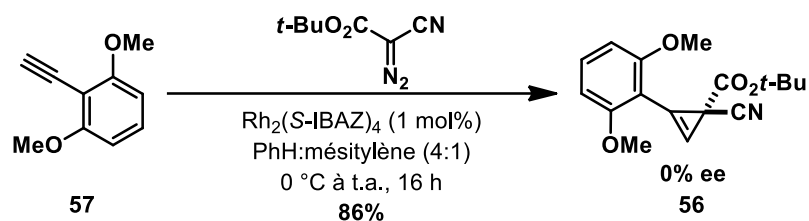


Finalement, afin d'intercepter l'ester 35, il ne restait plus qu'à transformer le groupement nitrile en ester à l'aide du chlorure de triméthylsilyle.⁴² Confiant de notre approche vers une synthèse de (±)-35, une synthèse énantiosélective a été élaborée.

2.3.3 Synthèse énantiosélective du cyclopropène 56

Pour ce faire, l'étape énantiosélective importante sur laquelle nous nous sommes penchés, est la formation du cyclopropène à l'aide d'un catalyseur de rhodium (II) chiral (Rh₂(*S*-IBAZ)₄). Les conditions standards publiées par notre groupe ont d'abord été testées.⁴⁰ Malheureusement, malgré un rendement de 86% pour 56, aucune énantiosélectivité n'est observée avec l'alcène 57. Certaines variations ont donc été tentées afin d'améliorer ce résultat (**Tableau 6**).

Tableau 6. Optimisation de la cyclopropénation



Variation des conditions standards	Rendement (%)	ee (%)
Aucune	86	0
5 mol% au lieu de 1 mol%	100	0
-20 °C au lieu de 0 °C	83	0
avec TfNH ₂ (10 mol%)	72	0
avec MeCN (10 mol%)	79	0
avec MsNH ₂ (10 mol%)	82	0
avec DMAP (10 mol%)	0	-

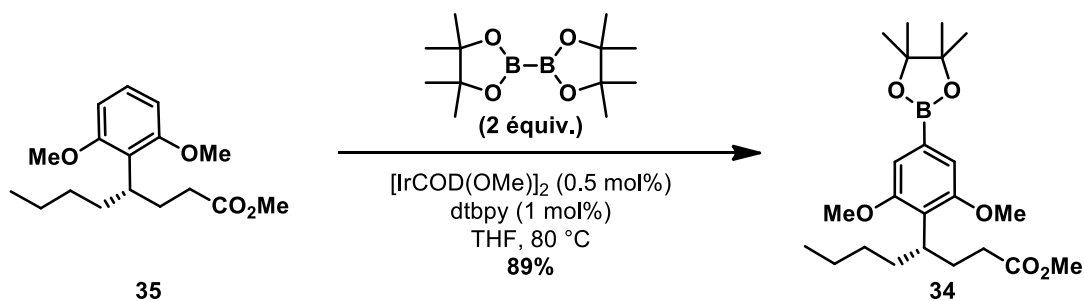
Premièrement, 5 mol% du catalyseur de rhodium a été utilisé, avec pour effet d'augmenter le rendement à 100%, mais cette augmentation dans la charge catalytique n'a eu aucun effet sur l'énantiosélectivité. Ensuite, la réaction a été effectuée à -20 °C au lieu de 0 °C, mais encore une fois un mélange racémique a été obtenu. Par la suite, puisqu'il a été proposé que l'ajout de différentes bases de Lewis puisse augmenter l'énantiosélectivité lors de réactions de cyclopropanation, plusieurs additifs achiraux ont été testés.⁴³ Malheureusement, l'ajout de trifluorométhylsulfonamide, d'acétonitrile, de méthanesulfonamide, ou de 4-diméthylaminopyridine n'a eu aucun effet sur l'énantiosélectivité. Après ces résultats décevants, la méthode cyclopropène a été réévaluée. En comparaison, les ylures d'iodonium sont beaucoup moins dangereux à manipuler sur une grosse échelle que les dérivés diazo et la synthèse du 2,6-diméthoxystyrène **37** de départ est elle aussi plus adaptée que la synthèse du 2,6-diméthoxyphénylacétylène **57**.

Compte tenu des résultats obtenus et des réflexions effectuées, il a été convenu que le premier centre stéréogène serait introduit par l'entreprise de la méthode « cyclopropane » (Section 2.2).

2.4 Synthèse énantiosélective du bromo alcool 62, un intermédiaire avancé

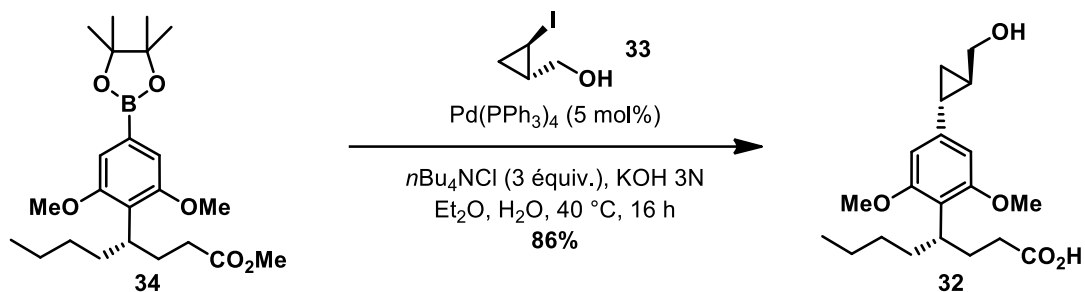
Une fois le méthyle ester **35** (95% ee) en main, une *mé*ta-boration a été effectuée à l'aide d'un catalyseur d'iridium (Schéma 23) et de la 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine, selon les conditions rapportées par Hartwig.⁴⁴ Cela permet d'obtenir le boronate **34** avec un rendement de 89%.

Schéma 23. Synthèse du boronate **34**



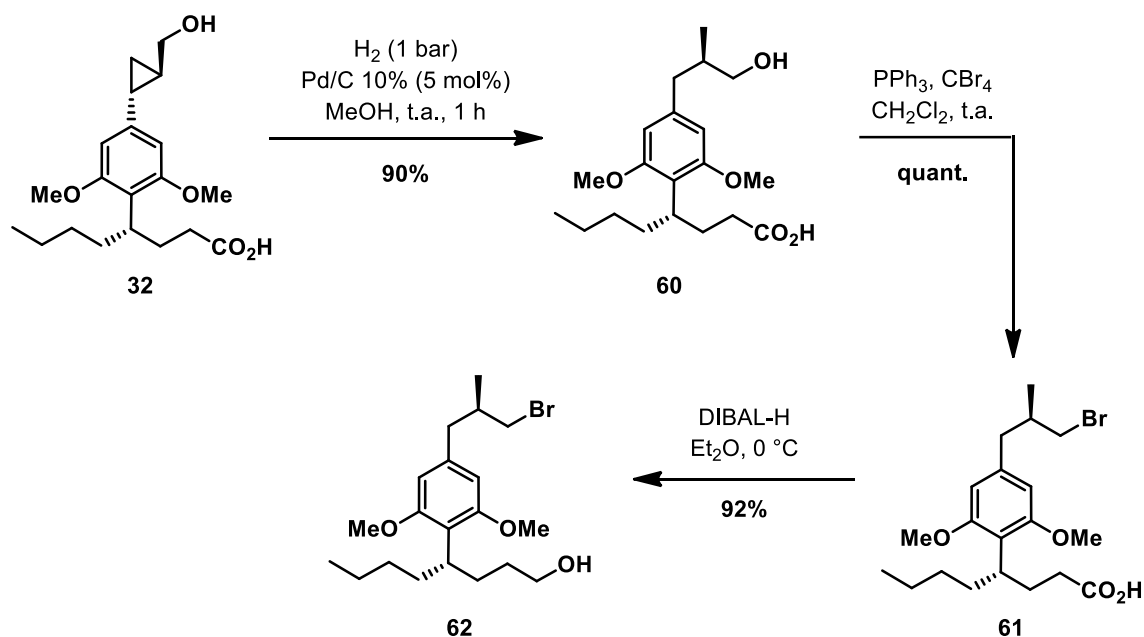
Ensuite, le boronate **34** est couplé avec l'iodocyclopropane **33** à l'aide d'un complexe de palladium, le tétrakistriphénylphosphine (Schéma 24). Il est intéressant à noter que l'ester est complètement hydrolysé à l'acide carboxylique avec un rendement de 86% dans ces conditions. L'iodocyclopropane **33** était préalablement formé grâce à une iodocyclopropanation énantiosélective de Simmons-Smith à partir de l'alcool allylique.⁴⁵ Selon cette méthode, l'iodocyclopropane a été obtenu avec un rendement de 70%, une énantiosélectivité de 90% et un ratio diastéréomérique de 8:1. Les diastéréoisomères sont facilement séparables par chromatographie sur gel de silice.

Schéma 24. Couplage de Suzuki entre le boronate **34** et l'iodo-cyclopropane **33**



Une fois le cyclopropane **32** en main, celui-ci est ouvert par hydrogénation en présence d'un catalyseur de palladium activé afin d'obtenir l'acide **60** (90%, Schéma 25). L'acide **60** possède deux centres stéréogènes avec la bonne configuration absolue pour la synthèse du cylindrocyclophane F naturel. Par la suite, l'alcool présent sur l'acide **60** est quantitativement transformé en bromure par la réaction d'Appel. L'acide **61** est finalement réduit avec DIBAL-H afin d'obtenir l'intermédiaire **62** avec un rendement de 92%.

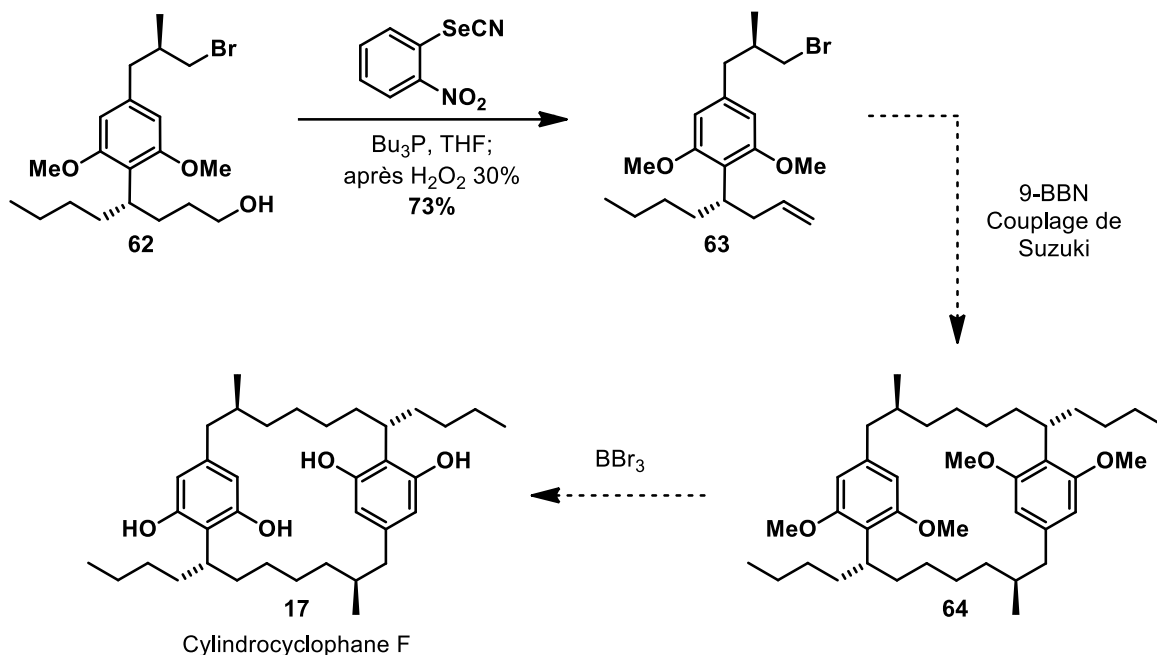
Schéma 25. Synthèse du bromoalcool **62**



Une élimination de Grieco sur l'intermédiaire **62** permet d'obtenir l'alcène **63** avec un rendement de 73%.⁴⁶ Afin de finaliser la synthèse et obtenir le macrocycle, il restait à

effectuer la dimérisation/fermeture du cycle selon la séquence d'hydroboration/couplage de Suzuki-Miyaura envisagée. Afin d'étudier ce type de macrocyclisation et épargner l'intermédiaire avancé **63**, la synthèse d'un système modèle fut élaborée.⁴⁷ La synthèse du [7,7]-paracyclophane utilisant un couplage de Suzuki comme fermeture de cycle sera donc présentée dans la section suivante.

Schéma 26. Derniers efforts vers la synthèse du cylindrocyclophane F

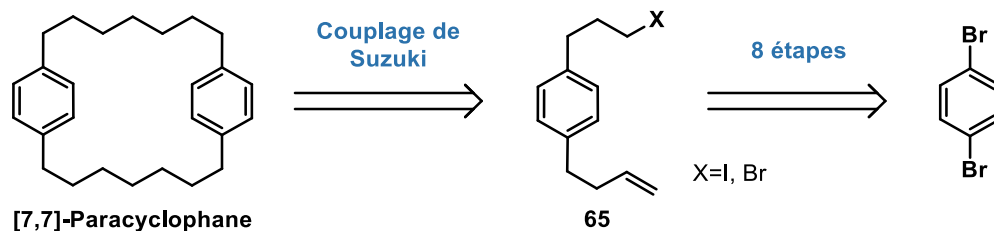


2.5 Synthèse du [7,7]-paracyclophane

2.5.1 Rétrosynthèse

Afin de tester la fermeture de cycle initiée grâce au couplage de Suzuki, une synthèse du [7,7]-paracyclophane a été élaborée. Ce dernier proviendrait de la séquence hydroboration/couplage de Suzuki tête à queue entre deux monomères tels que **65**. Le monomère **65** proviendrait, quant à lui, du 1,4-dibromobenzène.

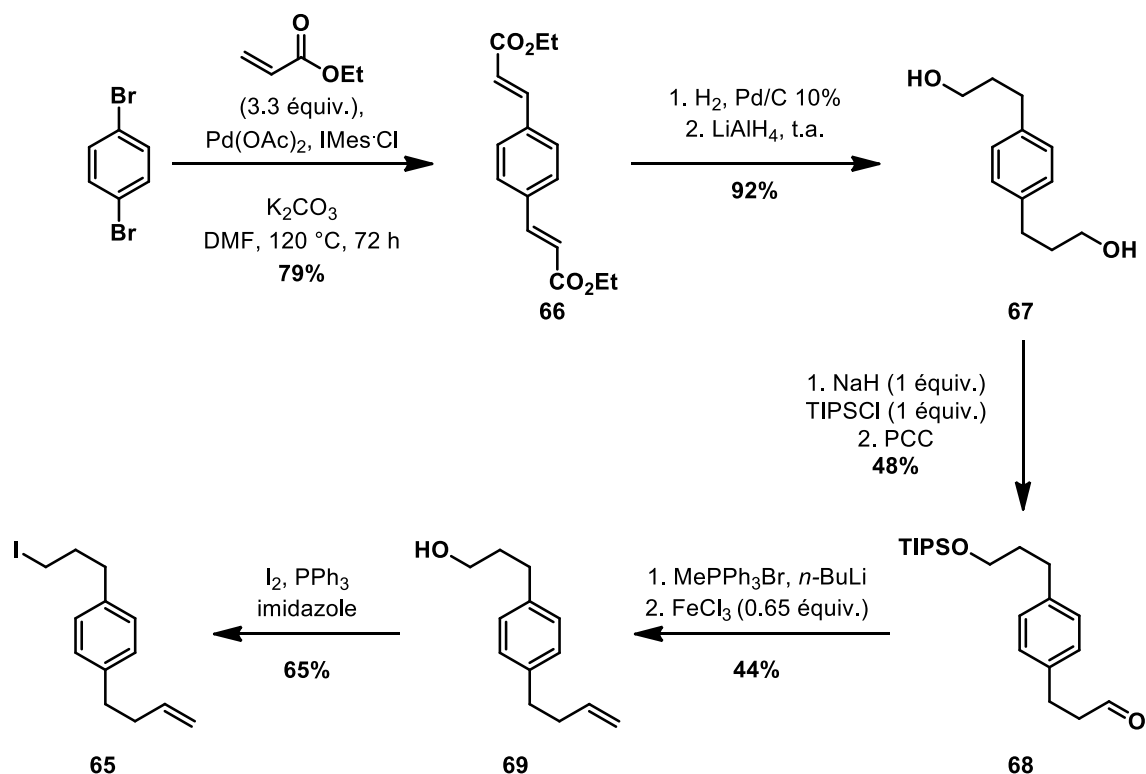
Schéma 27. Rétrosynthèse du [7,7]-paracyclophane



2.5.2 Synthèse du [7,7]-paracyclophane

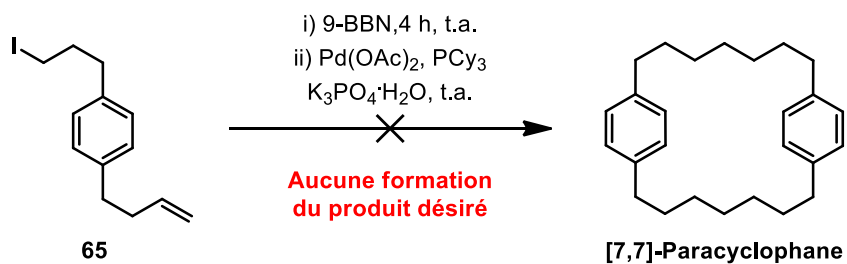
Le 1,4-dibromobenzène a été choisi comme réactif de départ, puisqu'il est peu coûteux et stable. Premièrement, un double couplage de Heck effectué en présence d'acrylate d'éthyle et d'une quantité catalytique d'acétate de palladium permet d'obtenir le double ester **66** avec un rendement de 79% (Schéma 28). Il est à noter que cette réaction a été réalisée sur 25 g de 1,4-dibromobenzène avec succès. Par la suite, les alcènes du double ester **66** sont hydrogénés sous atmosphère d'hydrogène en présence d'un catalyseur de palladium sur charbon activé. Le double ester est ensuite réduit en alcool en présence de d'hydrure de lithium aluminium afin d'obtenir le double alcool **67** avec un rendement de 92% sur 2 étapes. Ensuite, un des alcools est protégé avec le chlorure de triisopropylsilyle, tandis que l'alcool non protégé est oxydé avec le chlorochromate de pyridinium, ce qui permet d'obtenir le produit **68** avec un rendement de 48% sur 2 étapes. Une réaction d'oléfination de Wittig sur l'aldéhyde **68** donne l'alcène terminal. Finalement, le groupement protecteur triisopropylsilyle est retiré suite à une hydrolyse initiée par le chlorure de fer (III).⁴⁸ Cette séquence permet d'obtenir l'alcool primaire **69** avec un rendement de 44% sur 2 étapes à partir de l'intermédiaire **68**. Finalement, l'alcool primaire a été transformé en iode à l'aide de réaction d'Appel. Au lieu du brome, l'iode a été choisi puisqu'il devrait effectuer une addition oxydante avec ce complexe palladium plus rapidement que le brome lors du couplage de Suzuki.⁴⁹ Donc, à partir du 1,4-dibromobenzène, et ce, en 8 étapes et avec un rendement global de 10%, il a été possible d'obtenir un précurseur modèle afin de tester le couplage de Suzuki.

Schéma 28. Synthèse de l'intermédiaire clé : l'iodoalcène **65**



Une fois l'iodoalcène **65** en main, une hydroboration/couplage de Suzuki a été tentée. Malheureusement, le paracyclophane n'a pas été observé.

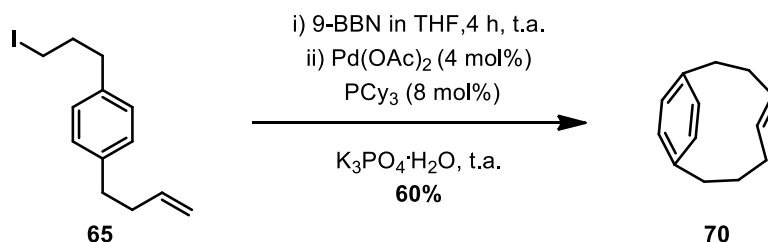
Schéma 29. Premier couplage de Suzuki



Au lieu d'isoler le paracyclophane, le cyclophène **70** a été isolé avec un rendement de 60%. En effet, la caractérisation de ce produit par RMN proton et carbone correspond à

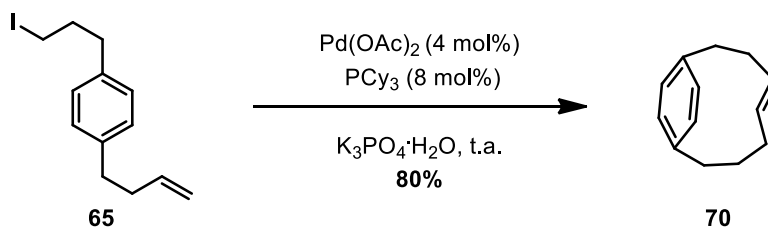
la structure proposée au **Schéma 30**, mais aucune référence n'a été trouvée afin de confirmer ce résultat.

Schéma 30. Formation du cyclophène **70** par une hydroboration suivie d'un couplage de Suzuki



Afin de valider ce résultat, le substrat de départ a été traité dans les conditions classiques de couplage de Heck (**Schéma 31**).⁵⁰ Encore une fois, la formation du cyclophène **70** a été observée, maintenant avec un rendement supérieur de 80%. Par RMN ¹H, on constate que l'oléfine est *trans*, le cycle étant assez grand pour permettre une oléfine *trans*. Les protons d'une oléfine *trans* n'ont pas le même déplacement chimique en RMN ¹H que les protons d'une oléfine *cis*.⁵¹

Schéma 31. Formation du cyclophène **70** par un couplage de Heck



Finalement, le fait de favoriser une réaction intermoléculaire (qui donnerait dans notre cas le [7,7]-paracyclophane) par rapport à une réaction intramoléculaire (qui produit le cyclophène) est un paramètre complexe à discriminer et à optimiser. En effet, comme la réaction intramoléculaire forme un cycle à 11 carbones, celui-ci ne possède pas une très grande tension de cycle et est par conséquent relativement facile à former.⁵² De plus, la synthèse de l'iodoalcène **65** n'étant pas très efficace, 10% de rendement sur 8 étapes, celle-

ci demandait beaucoup de temps pour peu de matériel au final. Pour toutes ces raisons et par manque de temps, nos efforts sur la synthèse du cylindrocyclophane F s'arrêtent ici.

2.6 Conclusions

En résumé, de nouvelles conditions pour la réaction de cyclopropanation énantiosélective en présence d'un catalyseur de cuivre ont été testées. Malgré tous nos efforts, l'excès énantiomère n'a pu être amélioré que de 9%, en passant de 68% ee à 77% ee. Par contre, il est toujours possible d'obtenir le cyclopropane **36** énantioenrichi à 95% en effectuant une recristallisation. Par la suite, une nouvelle voie passant par une cyclopropénation énantiosélective a été explorée. Malheureusement, la cyclopropénation du 2,6-diméthoxyacétylène procure un mélange racémique de produit. Une synthèse modèle du [7,7]-paracyclophane fut ensuite élaborée afin d'étudier la formation du macrocycle à l'aide d'un couplage de Suzuki. Cependant la réaction de dimérisation n'a pu être observée et seule une réaction intramoléculaire a été observée.

Chapitre 3 - Les benzo[α]imidazo[2,1,5- c,d]indolizines :

Introduction

3.1 Les imidazo[1,5- a]pyridines

Les imidazo[1,5- a]pyridines représentent un motif hétérocyclique important dans plusieurs domaines de la chimie. En effet, ces cycles azotés font partie intégrante de plusieurs médicaments et de produits biologiquement actifs.⁵³

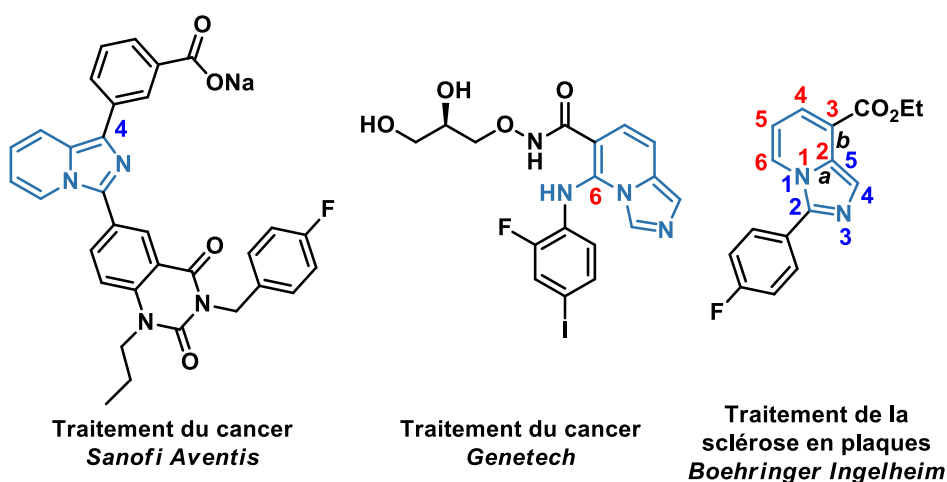


Figure 8. Produits biologiquement actifs contenant l'unité imidazo[1,5- a]pyridine

Les imidazo[1,5- a]pyridines sont également des précurseurs de ligands de type NHC.⁵⁴ Ils ont été employés dans la synthèse de complexes métalliques de rhodium, d'argent et d'iridium. De plus, les chimistes ont de plus en plus souvent recours aux imidazo[1,5- a]pyridines pour le développement de matériaux organiques et de polymères.⁵⁵ Par exemple, le groupe de Murai a développé des composés possédant le motif imidazo[1,5- a]pyridine qui présentent d'intéressantes propriétés photochimiques utiles pour la mise au point de diodes organiques émettant de la lumière (OLED) (**Figure 9**).⁵⁶

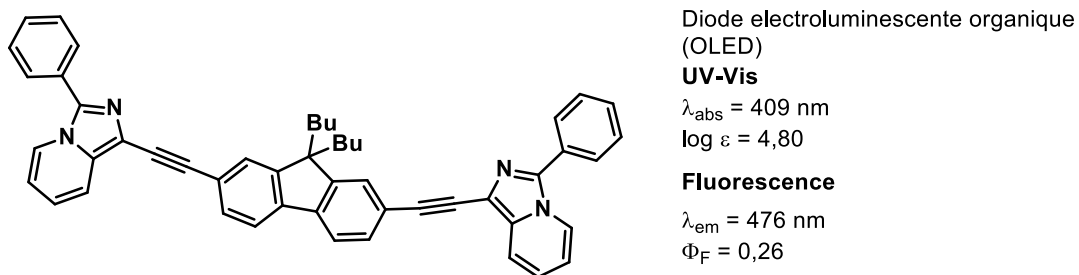
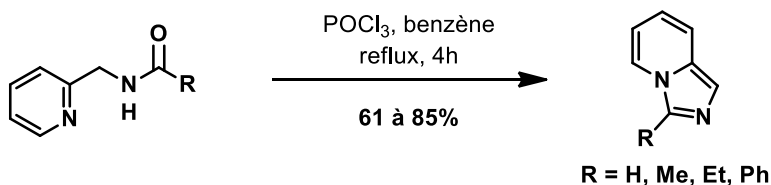


Figure 9. Exemple d'une imidazo[1,5-*a*]pyridine possédant des propriétés photochimiques intéressantes

La méthode généralement utilisée pour la synthèse d'imidazo[1,5-*a*]pyridines est une réaction de Vilsmeier-Haack développée en 1955 par Bower et Ramage (**Schéma 32**).⁵⁷ Les auteurs ont traité des *N*-(2-pyridinylméthyl)amides avec un excès de POCl₃ dans le benzène à reflux afin d'obtenir les imidazo[1,5-*a*]pyridines désirées.

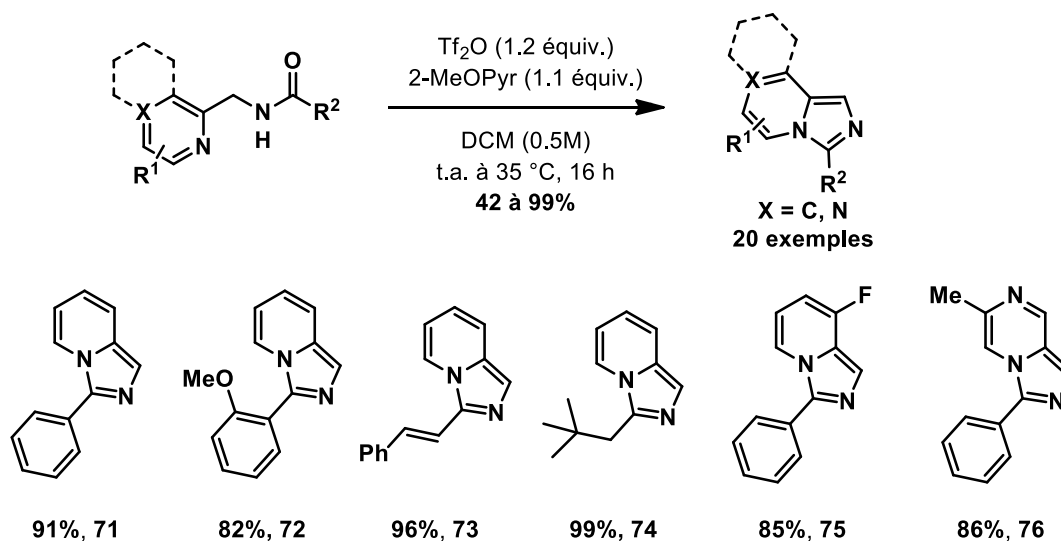
Schéma 32. Synthèse d'imidazo[1,5-*a*]pyridines via une réaction de Vilsmeier-Haack



Par la suite, différentes méthodes alternatives ont été développées afin d'accéder à ces hétérocycles. Cependant, toutes ces méthodes utilisent des réactifs en excès ou nécessitent des températures très élevées.⁵⁸ Quelques méthodes plus douces ont été mises en œuvre, mais ont une étendue de réaction limitée.⁵⁹ Dans le groupe du Prof Charette, un programme de recherche axé sur l'activation d'amides par l'entremise de l'anhydride triflique (Tf₂O) en présence de 2-halopyridines a permis la synthèse de quelques hétérocycles azotés.⁶⁰ Guillaume Pelletier, étudiant au doctorat, a apporté une contribution récemment dans le domaine des imidazo[1,5-*a*]azines en développant une méthodologie basée sur une cyclodéhydratation-aromatization en conditions douces.⁶⁰ Cette méthode est simple à réaliser en laboratoire, s'effectue à température ambiante et peut être appliquée à

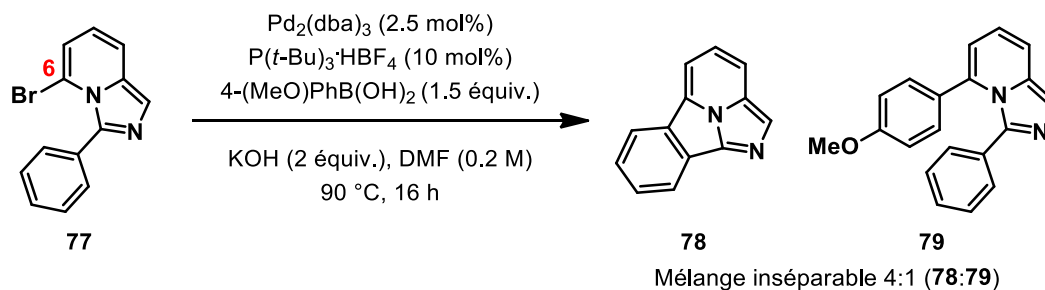
une grande variété de substrats. Un bref aperçu de l'étendue de la réaction est présenté au **Schéma 33**.

Schéma 33. Réaction de cyclodéshydratation-aromatization



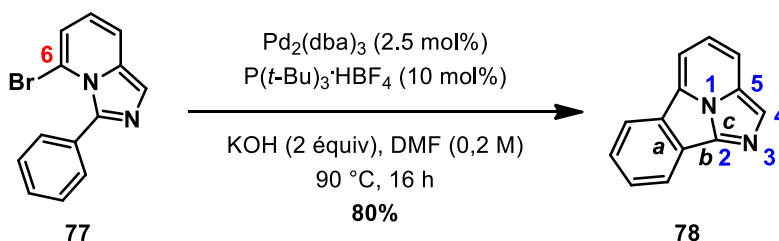
Poursuivant l'étude de cette réaction de cyclodéshydratation-aromatization, les imidazo[1,5-*a*]pyridines ont été complexifiées par l'ajout de plusieurs substituants dont un bromure en position 6, permettant notamment de dériver ces composés par un couplage croisé. Par exemple, le produit **77** fut soumis à différentes conditions classiques de couplage avec un complexe de palladium en présence de divers nucléophiles.

Schéma 34. Couplage de Suzuki-Miyaura selon les conditions de Shibahara et Murai



Parmi ceux-ci, un couplage de Suzuki-Miyaura a été effectué avec les conditions optimales développées par les groupes Shibahara et Murai (**Schéma 34**). Or, un mélange inséparable du produit de couplage désiré (**79**) et d'un sous-produit issue d'une réaction d'arylation directe en position 3 du produit de départ **78**.⁶¹ Au vu de ces résultats, le substrat **77** a été soumis, encore une fois, aux conditions de couplage de Suzuki-Miyaura mais, cette fois-ci, sans l'acide boronique. Le produit d'arylation directe a été alors obtenu exclusivement avec un rendement de 80%.

Schéma 35. Formation sélective d'un benzo[α]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine

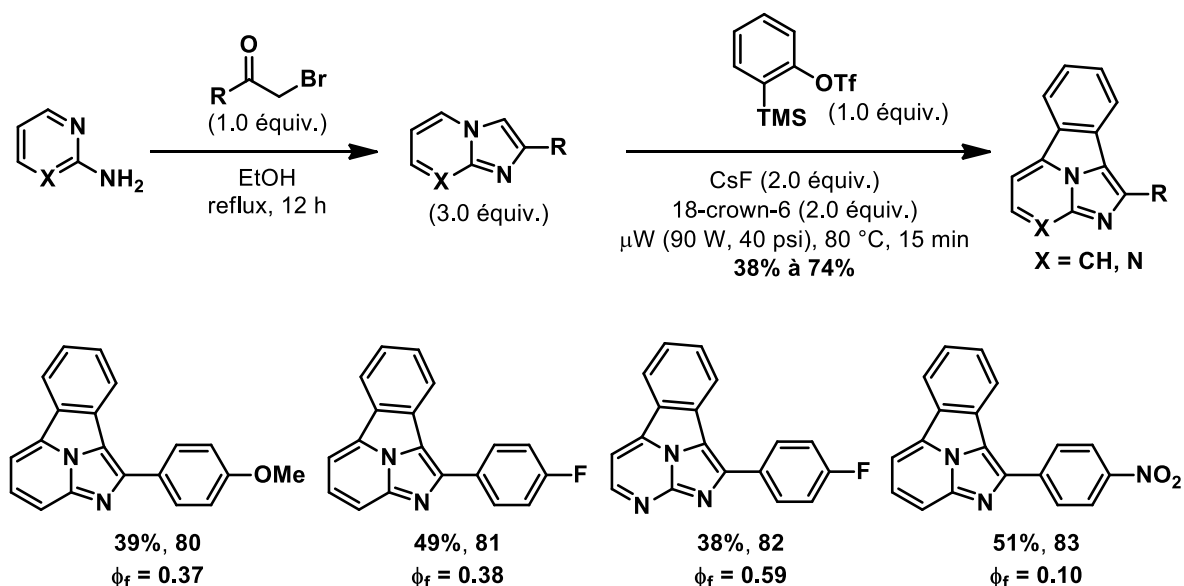


Aucune voie de synthèse générale donnent accès à cette classe d'hétérocycles n'a été rapportée jusqu'à maintenant. Seul le groupe de Cossío a développé une voie synthétique vers les benzo[α]imidazo[5,2,1-*c,d*]indolizines, une classe d'hétérocycles isostères aux benzo[α]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines différenciés par la position de l'azote de l'unité imidazole fusionnée.⁶²

3.2 Les benzo[α]imidazo[5,2,1-*c,d*]indolizines

Comme mentionné ci-dessus, le groupe de Cossío a développé une séquence de cycloaddition [8+2] suivie d'une cycloaddition/déshydratation [2+6+2] menant à la formation de benzo[α]imidazo[5,2,1-*c,d*]indolizines. Cette méthodologie, impliquant un intermédiaire benzyne, est assez coûteuse puisqu'elle nécessite 2 équivalents de fluorure de césium et de 18-*crown*-6, mais permet toutefois d'obtenir les benzo[α]imidazo[5,2,1-*c,d*]indolizines désirés avec des rendements variant de 38% à 74%.

Schéma 36. Formation des benzo[α]imidazo[5,2,1- c,d]indolizines selon la méthode de Cossío



Une partie de leurs recherches est dédiée à l'étude des propriétés photochimiques de leurs composés. En effet, les auteurs ont démontré que ces molécules tétracycliques possèdent une plus grande fluorescence que leurs prédécesseurs bicycliques (selon la comparaison de leur rendement quantique avant et après la réaction). Les molécules possédant les meilleurs rendements quantiques sont présentées au **Schéma 36**. Le rendement quantique d'une molécule est, en théorie, la quantité de photons émis par rapport à la quantité de photons absorbés. Un rendement quantique parfait serait de 1, où la totalité des photons absorbés seraient réémis. À la **Figure 10** quelques fluorophores fréquemment utilisés dans la littérature sont illustrés (avec leur rendement quantique respectif) et l'on constate qu'avec des rendements quantiques de 0.37 à 0.59, les benzo[α]imidazo[5,2,1- c,d]indolizines possèdent d'intéressantes propriétés photochimiques qui leur permettraient d'être de bons fluorophores.

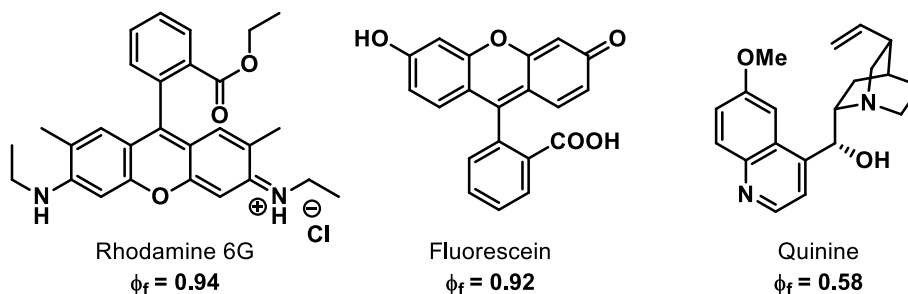
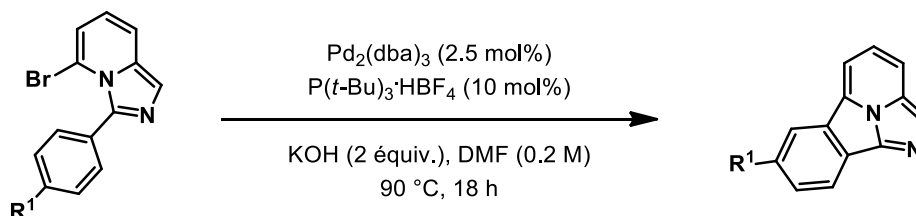


Figure 10. Standards de fluorescence fréquemment utilisés⁶³

3.3 Conclusion

Jusqu'à présent, aucune façon de synthétiser des benzo[α]imidazo[2,1,5- c,d]indolizines n'a été publiée. De plus, si l'on se fie aux propriétés de fluorescence intéressantes observées par le groupe de Cossío, il est possible d'espérer que les benzo[α]imidazo[2,1,5- c,d]indolizines exhiberont eux aussi des propriétés similaires. Le chapitre 4 portera donc sur la synthèse de benzo[α]imidazo[2,1,5- c,d]indolizines et sur leurs applications en tant que marqueurs fluorescents sur des protéines ou sur des médicaments.⁶⁴

Schéma 37. Réaction d'arylation directe à étudier



Chapitre 4 – Benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines : une nouvelle classe de molécules fluorescentes

4.1 Introduction

Les imidazo[1,5-*a*]pyridines sont des pharmacophores fréquemment utilisés en chimie médicinale.⁶⁵ Dans le groupe du Prof Charette, une méthodologie versatile pour préparer ces hétérocycles a précédemment été développée par Guillaume Pelletier, étudiant au doctorat.⁶⁶ À partir de certains de ces imidazo[1,5-*a*]pyridines il a aussi été possible de développer la première synthèse de benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines par une réaction d'arylation directe intramoléculaire.

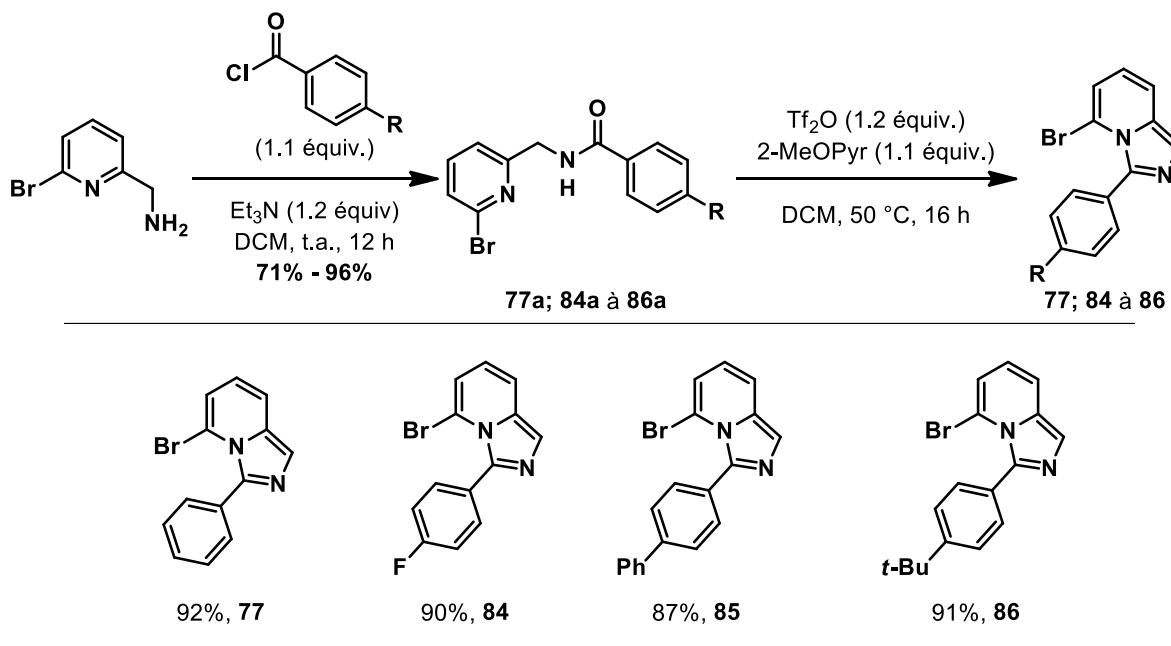
Au cours de ce chapitre, l'étendue de la synthèse de benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines sera présentée ainsi que l'étude de leurs propriétés physicochimiques. Le rendement quantique de fluorescence sera mesuré. Une brève explication du rendement quantique est présentée à la **Section 1.2**. Ce projet est présentement poursuivi par Éric Lévesque. La synthèse de *N,N*-dibenzylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine sera aussi étudiée.

4.2 Résultats préliminaires et optimisation

Premièrement, la synthèse de la (3-bromophényl)méthanamine a été réalisée à partir de la 2-bromo-6-hydroxyméthylpyridine en une séquence de deux étapes : une réaction de Mitsunobu avec le phthalimide comme nucléophile suivie de la déprotection de ce dernier. Ensuite, les amides **84a** à **86a** ont été préparés par une acylation avec les chlorures d'acyles correspondants. Puis, l'activation de ceux-ci a été possible grâce à l'ajout de Tf₂O en présence de 2-méthoxypyridine afin d'obtenir les imidazo[1,5-*a*]pyridines **84** à **86** avec des rendements de 87% à 92% (**Schéma 38**). Tous les amides de ce chapitre ont été synthétisés à partir du chlorure d'acyle correspondant ou à partir de l'acide correspondant en effectuant un couplage peptidique. De plus, tous les imidazo[1,5-*a*]pyridines ont été synthétisés en

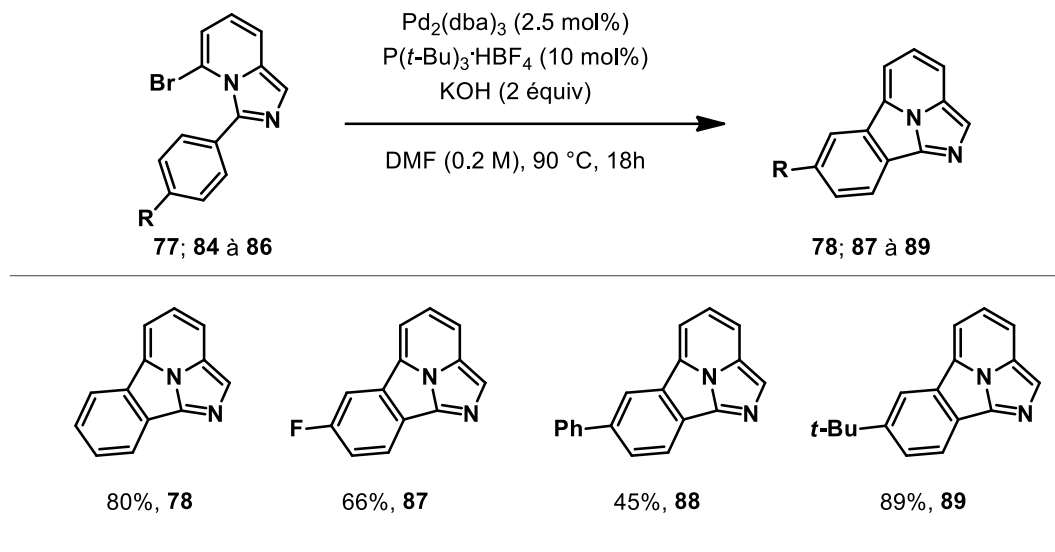
réalisant une activation d'amide avec le Tf₂O dans les conditions préalablement développées par Guillaume Pelletier.⁶⁶ Ces informations sont présentées à l'**Annexe 1**.

Schéma 38. Synthèse des premiers imidazo[1,5-*a*]pyridines



Dans un premier temps, il a été possible de synthétiser quatre imidazo[1,5-*a*]pyridines possédant un substituant bromure en position 5. Ensuite, la réaction d'arylation directe intramoléculaire a été testée sur ces hétérocycles selon les conditions rapportées précédemment par le groupe Charette. Il a alors été constaté que lorsque R = hydrogène ou *tert*-butyle, la réaction procédait avec des rendements acceptables respectivement de 80% et de 89% (**Schéma 39**). Par contre, lorsque R = fluore ou phényle, les rendements chutent respectivement à 66% et 45% (**Schéma 39**). Dans tous les cas, le sous-produit majeur est l'imidazo[1,5-*a*]pyridine de départ qui a été déshalogéné. Afin de pallier à cette baisse d'efficacité, une courte optimisation a été entamée.

Schéma 39. Synthèse de benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines selon les conditions originales



Pour ce faire, l'imidazo[1,5-*a*]pyridine **88** procurant le rendement le plus bas a par conséquent été choisi afin d'effectuer l'optimisation de la réaction. La source de palladium a premièrement été optimisée. Lorsque la source de palladium (0) a été remplacée par le pré-catalyseur XPhos de 1^{re} génération (**Figure 11**), le rendement a chuté à 18%. Dans ce cas, un sous-produit (**90**) associé à la déshalogénéation du produit de départ a été obtenu avec un rendement de 72% (**Tableau 7**).

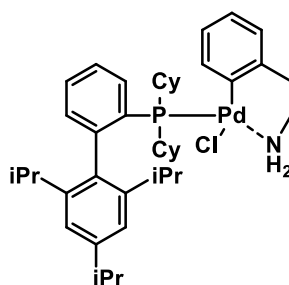
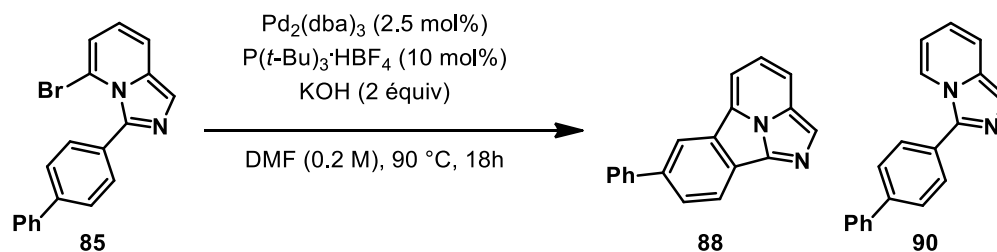


Figure 11. Pré-catalyseur XPhos de 1^{re} génération

Comme la déshalogénéation du produit de départ est probablement causée soit par l'humidité présente dans le DMF ou soit par la source de base forte employée (hydroxyde

de potassium), cette dernière a été remplacée par le carbonate de potassium anhydre. Cette base anhydre ne devrait pas contenir d'eau et devrait être suffisamment basique pour effectuer la déprotonation. En effet, dans des conditions similaires, l'utilisation du carbonate de potassium permet d'obtenir un rendement de 99%.

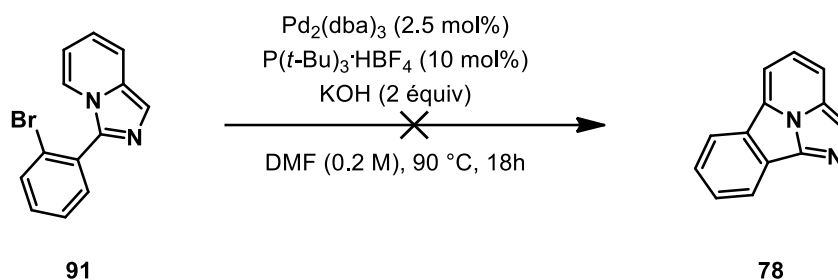
Tableau 7. Optimisation de la réaction d'arylation directe



Variation des conditions standards	Rendement (%)
Aucune	45
Pré-catalyseur XPhos 1 ^{re} génération au lieu de Pd(P(<i>t</i> -Bu) ₃) ₂	18
K ₂ CO ₃ au lieu de KOH	99

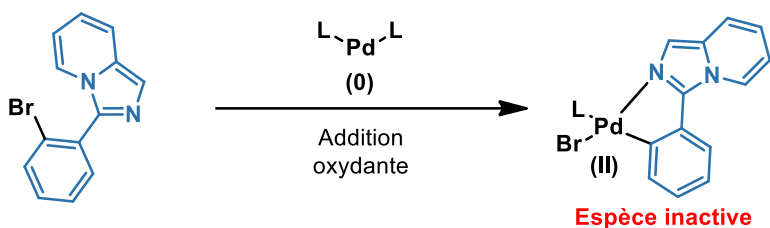
Parallèlement, une route complémentaire vers les produits d'arylation directe a aussi été testée. En effet, il a été imaginé que l'imidazo[1,5-*a*]pyridine **91** possédant un substituant *ortho*-bromophényle en position C-3 serait un bon substitut aux 5-bromoimidazo[1,5-*a*]pyridines **77**. Cette synthèse serait avantageuse car il suffirait d'employer le chlorure d'acyle correspondant et d'utiliser la 2-pyridineméthanamine, un dérivé commercialement disponible à faible coût.

Schéma 40. Réaction d'arylation directe avec un dérivé *ortho*-bromophényle en position C-3



Malheureusement, aucun produit n'a été observé ni dans les conditions initiales, ni lorsque l'hydroxyde de potassium a été remplacé par le carbonate de potassium (**Schéma 40**). L'hypothèse pour expliquer ce résultat est qu'une fois le palladium inséré dans le lien brome-carbone, celui-ci peut alors se coordonner à l'azote de la partie imidazole (**Schéma 41**). Une fois formé, ce complexe stable est inerte et donc ne catalyse pas la réaction.⁶⁷

Schéma 41. Addition oxydante avec le bromure sur le groupement benzène

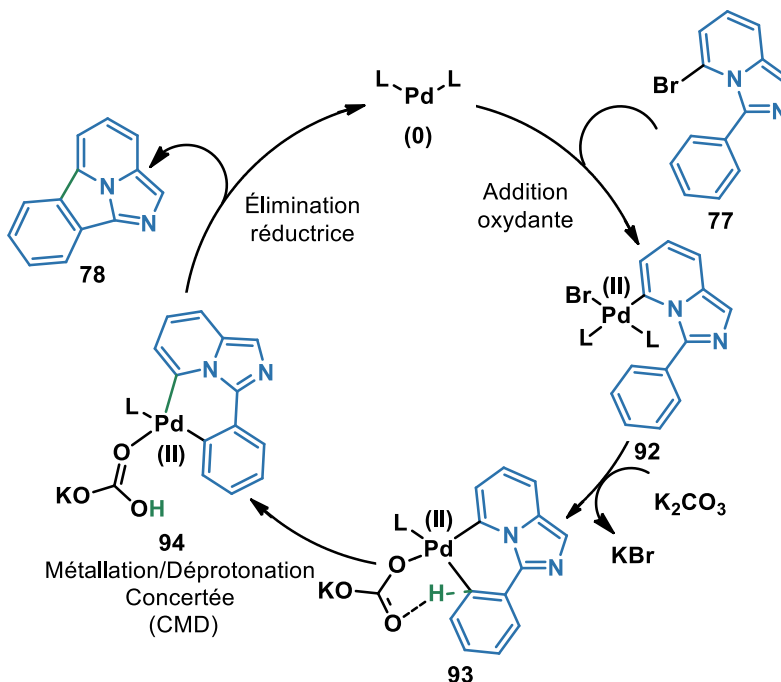


4.3 Mécanisme proposé pour la réaction d'arylation directe intramoléculaire

Avec ces résultats en main, un mécanisme plausible pour la formation des produits fusionnés a été proposé (**Schéma 42**). Premièrement, en présence d'une source de palladium (0), une addition oxydante entre le lien halogène-carbone de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine est envisageable afin de former un intermédiaire de palladium (II). Ensuite, le

carbonate de potassium effectue un échange de ligand avec le bromure afin de donner le complexe **93**. Le complexe **93** peut alors prendre part à une métallation-déprotonation concertée (CMD) afin de former le complexe **94**.^{67,68} Enfin, cet intermédiaire participerait à une élimination réductrice pour former le benzoimidazopyridine **78** et ainsi régénérer le catalyseur de palladium (0) initial.

Schéma 42. Mécanisme de la réaction d'arylation directe intramoléculaire



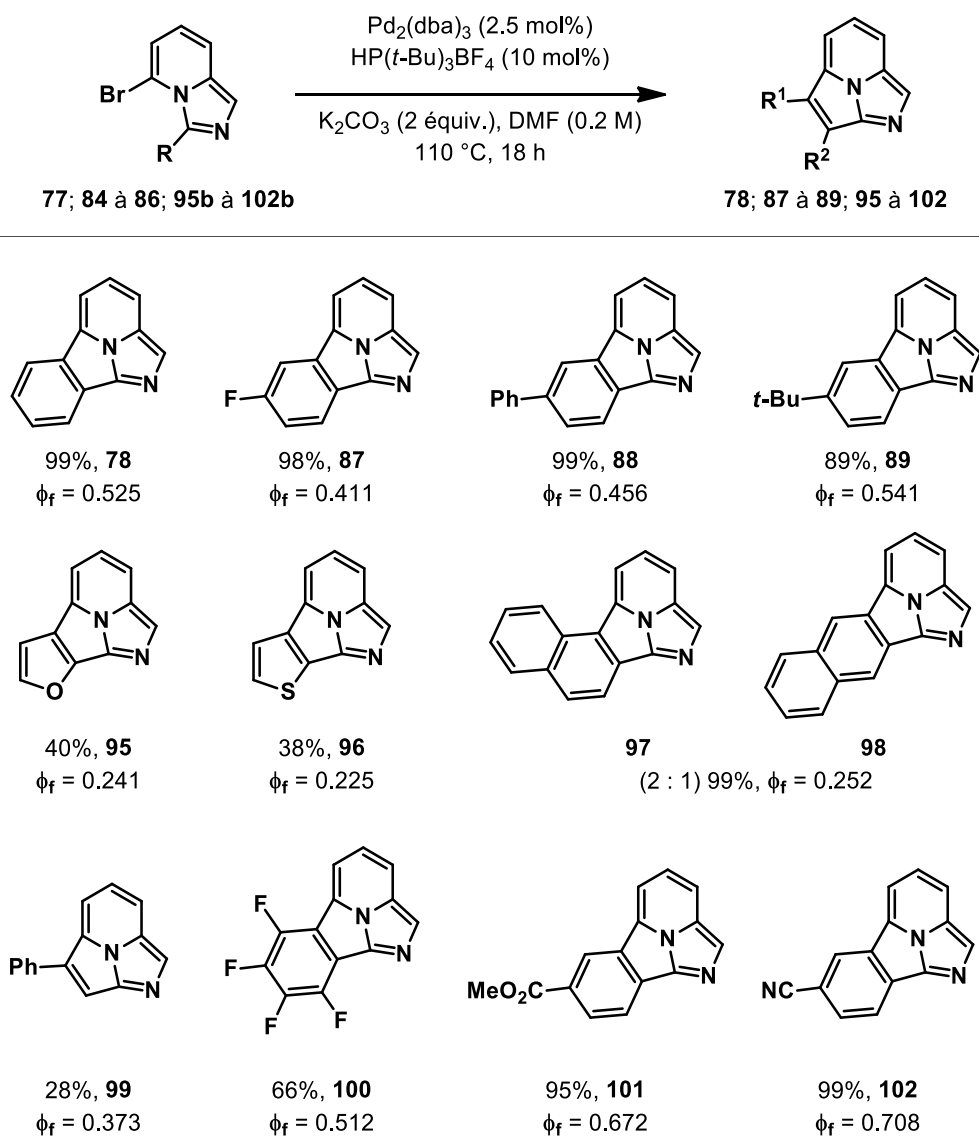
Des études mécanistiques sont présentement poursuivies par Éric Lévesque afin de supporter ou d'infirmer ce mécanisme de CMD.

4.4 Étendue de la réaction d'arylation directe intramoléculaire

Ayant défini les conditions idéales d'arylation directe intramoléculaire pour le 7-phénylbenzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine **88**, l'étendue de la réaction a été vérifiée. Dans un premier temps, différents chlorures d'acyle ou acides carboxyliques ont été ajoutés à la (3-bromophényl)méthanamine. Les amides correspondants ont ensuite été traités dans les

conditions optimales de cyclodéshydratation au Tf_2O (**Schéma 38**). Les imidazo[1,5-*a*]pyridines correspondants ont subséquemment été traités dans les conditions optimales décrites à la section précédente (**Schéma 43**). De plus, leur rendement quantique de fluorescence a été mesuré.

Schéma 43. Étendue de la réaction d'arylation directe intramoléculaire



ϕ_f représente le rendement quantique de fluorescence

Règle générale, la réaction donne de très bons rendements. Toutefois, quelques substrats donnent des rendements plus faibles : le substrat pentafluoré **100b** (66%), l'imidazo[1,5-*a*]pyridine possédant un furane **95b** (40%) ou un thiophène **96b** (38%), ainsi que le 3-styrylimidazo[1,5-*a*]pyridine **99b** (28%) sont les substrats qui réagissent partiellement dans les conditions de couplage. Le produit de départ a été observé dans chacun de ces cas, ainsi qu'une quantité variable de produit dehalogéné. Un cyclopropane comme groupement R en position C-3 a aussi été testé, mais aucune réaction n'a pu être observée.

Par la suite, le rendement quantique de fluorescence de chacun des composés a été mesuré par rapport à un standard d'hémisulfate de quinine. Il a été observé que pour tous les imidazo[2,1,5-*cd*]indolizines, le rendement quantique variait entre 0.2 à 0.7. Les rendements quantiques de certains imidazopyridines (forme ouverte) ont aussi été mesurés. Il a été constaté que, contrairement aux imidazo[2,1,5-*cd*]indolizines, ceux-ci étaient très faibles, variant de 0 à 0.01 (**Figure 12**). Donc, une fois le nouveau lien carbone-carbone créé, le système devient plus conjugué et plus rigide, ce qui diminue les chemins de relaxation non-radiatifs, augmentant par conséquent le rendement quantique.

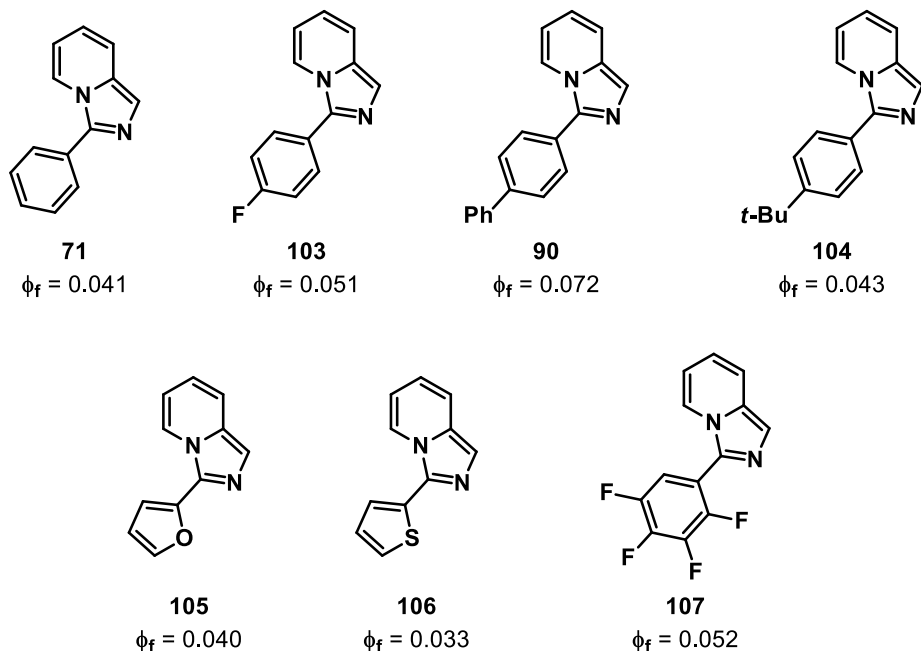


Figure 12. Rendements quantiques de certains imidazopyridines

En plus de leur rendement quantique, les longueurs d'onde d'émission ont été mesurées pour tous les imidazo[2,1,5-*cd*]indolizines. La tendance remarquée a été que la plupart des imidazoindolizines émettent entre 463 nm et 488 nm, ce qui correspond à une couleur bleue sous une lumière ultraviolette, sauf pour la 6-phénylimidazo[2,1,5-*cd*]indolizine **99** qui possède une longueur d'onde d'émission de 505 nm, ce qui lui donne une couleur verte lorsqu'excitée avec une lumière ultraviolette (**Figure 13**).

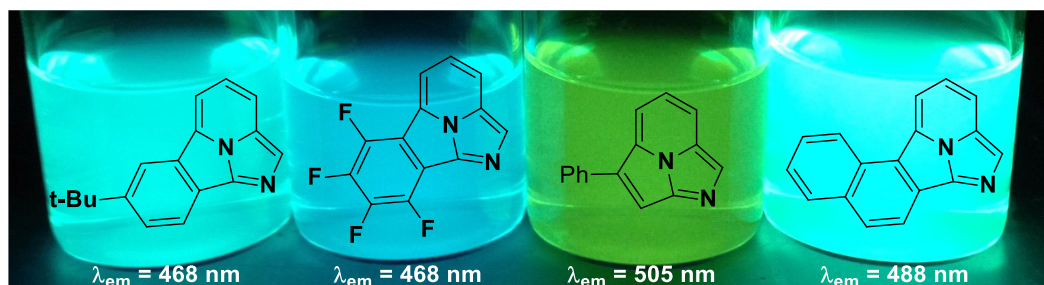
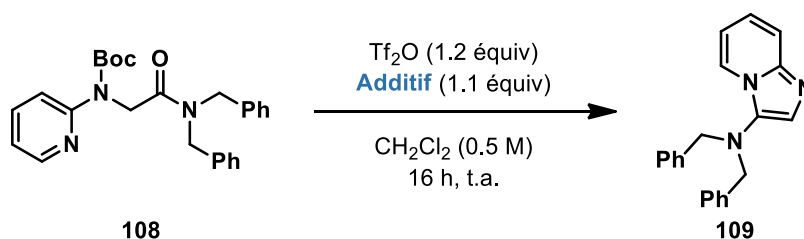


Figure 13. Lumière fluorescente produite sous une lumière ultraviolette de certains imidazo[2,1,5-*cd*]indolizines

4.5 Synthèse de *N,N*-dibenzylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine

La synthèse d'un autre type d'hétérocycles a aussi été entamée. En effectuant trois essais clés, il a été possible de former le *N,N*-dibenzylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine **109**. (**Tableau 8**) À partir de la pyridine **108** (synthèse présentée à l'**Annexe 1**) et en présence de Tf_2O , l'hétérocycle désiré a été obtenu avec un rendement de 50%. Lorsqu'un additif acide, comme l'acide triflique, est ajouté, le rendement observé diminue à 10%. Par contre, lorsqu'une base, comme la 2-méthoxypyridine, est ajoutée, l'imidazopyridine a été obtenu avec un rendement de 89%.

Tableau 8. Premiers essais vers la synthèse de *N,N*-dibenzylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine



Variation des conditions standards	Rendement (%)
Aucun additif	50
TfOH (acide triflique)	10
2-Méthoxypyridine	89

Différentes bases pourront être essayées afin d'améliorer le rendement mais, somme toute, cette transformation donne déjà un excellent rendement. De plus, il serait intéressant d'ajouter un brome en position 6 de la pyridine afin de vérifier si la réaction d'arylation intramoléculaire directe fonctionnerait toujours et si les produits cyclisés obtenus posséderaient des propriétés physicochimiques intéressantes.

4.6 Conclusion et plan en cours

En résumé, des conditions d'arylation intramoléculaire directe d'imidazopyridines ont été développées. Un mécanisme réactionnel a été proposé. Les propriétés physicochimiques des nouveaux hétérocycles formés ont été mesurées. De plus, les conditions d'activation d'amides développées par le groupe ont été utilisées afin de synthétiser un nouvel hétérocycle *N,N*-dibenzylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine.

Le groupe du Prof Charette est présentement en train d'évaluer une plus grande étendue de molécules fluorescentes de différentes couleurs. Des études mécanistiques et de nouvelles applications reliées à ces hétérocycles sont présentement considérées.

Chapitre 5 – Conclusion

Dans ce mémoire, deux principaux sujets ont été présentés. Nos efforts se sont d'abord tournés vers la synthèse du cylindrocyclophane F, un [7,7]paracyclophane naturel, puis vers la synthèse d'une nouvelle classe de molécules fluorescentes.

Premièrement, pour le cylindrocyclophane F, une des étapes clés de sa synthèse, la cyclopropanation, a été revisitée. L'excès énantiomère a été amélioré de 9% ouvrant la porte à de nouveaux motifs de ligands bis(oxazoline)s. Par contre, les conditions de cyclopropanation initiales étaient plus applicables à la synthèse totale et ont été conservées. Puis, une route alternative a été présentée. Celle-ci comportait une réaction de cyclopropénation au lieu de cyclopropanation. Malheureusement malgré tous nos efforts, aucune énantiosélectivité n'a été observée.

Par la suite, la possibilité d'utiliser un couplage de Suzuki sur deux centres Sp^3 comme méthode de macrocyclisation a été étudiée sur un substrat modèle. À regret, les essais ont démontré que cette méthode ne semblait pas viable pour la synthèse du macrocycle. En effet, la formation du monomère se produisait de façon majoritaire. Subséquemment, nos efforts concernant la synthèse du cylindrocyclophane F ont été arrêtés.

Deuxièmement, la synthèse benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines à partir de *N*-[(6-bromo-2-pyridinyl)méthyl]benzamides a été exposée. La réaction a été optimisée et l'étendue de réaction explorée. De plus, les propriétés photochimiques de ces nouveaux hétérocycles ont été mesurées et démontrent des caractéristiques fluorescentes très intéressantes.

Ensuite, la synthèse du *N,N*-dibenzylmidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine à partir du pyridinamine a aussi été exposée. Il s'agit d'un nouvel hétérocycle, qui une fois cyclisé, pourrait aussi avoir des propriétés photochimiques dignes d'intérêt.

Finalement, la synthèse du cylindrocyclophane F est toujours en développement dans le groupe Charette. De plus, la synthèse de benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines, leur étude et la synthèse de *N,N*-dibenzylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine sont poursuivies par Éric Lévesque.

Partie expérimentale

Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée un minimum 8 heures à l'étuve à 120 °C ou à la flamme pour être ensuite refroidie sous un flux d'argon en utilisant les techniques standards.⁶⁹ Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products, Matrix Scientific et Maybridge et sont de «qualité réactif ou technique». La purification des produits est laissée à la discrétion du chimiste et, si nécessaire, se fait en accord avec les techniques standards.⁷⁰ Les solvants usuels proviennent de VWR, Fisher ou Anachemia et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres THF, Et₂O, DCM, Benzène, Toluène, Hexane, MeCN et DMF ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, renvoient aux produits purs isolés après distillation, chromatographie éclair sur gel de silice, chromatographie flash sur un système automatisé Isco Rf Combiflash, Sx16 ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm ou SiliCycle TLG-R10011B, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄), solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA), solution de p-anisaldehyde dans l'éthanol 95%, solution de vanilline dans l'éthanol 95% ou vapeur d'iode. Les chromatographies éclair sur gel de silice sont réalisées selon la procédure de W. C. Still⁷¹ et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle[®] R10030B (40-63 µm; 230-240 mesh). Des cartouches de gel de silice haute performance ont été utilisées pour les chromatographies sur un système automatisé : Isco Gold[®] Rf (12g, 24g, 40g, 80g, 120g),

Isco Gold[®] Amino 30g, Isco Gold[®] Diol 30g, Isco Gold[®] Basic/Neutral/Acidic 24g, Grace Reveleris[®] (12g, 24g, 40g, 80g, 120g), Biotage Zip 40g, Canadian Life Science[®] (80g, 120g). Les colonnes ont été pré-équilibrées avec un mélange de solvant non-polaire avant la purification et ont été entreposées dans un mélange 1:1 d'acétone et d'iso-propanol après chaque purification. Les échantillons ont été injectés sur la cartouche par un dépôt solide sur une précolonne de gel de silice Silicycle[®] R10030B, de célite ou d'alumine. L'injection a été effectuée de façon liquide avec le solvant d'élution, avec un minimum de dichlorométhane ou de façon solide avec un « drypack » de gel de silice. La vitesse d'injection, la quantité d'échantillon injectée et la pression ont été réglées selon les critères suggérés par le fournisseur de cartouches selon la grosseur de la cartouche employée. Des collecteurs de tubes 16x100 mm ou 18x150mm ont été utilisés pour les purifications.

La triéthylamine, le chlorure de triméthylsilyle, la pyridine et la diisopropyléthylamine ont été distillés sur l'hydruure de calcium. L'anhydride triflique a été distillé sur P₂O₅ et la 2-méthoxy-pyridine a été distillée sur des tamis moléculaires. Les réactions exécutées à température supérieure à la température ambiante ont été chauffées à l'aide de bains d'huile.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ¹H, ¹³C{¹H}, ¹⁹F{¹H} et ³¹P{¹H} ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz), AV-400 (400 MHz, 100 MHz, 376 MHz (¹⁹F) et 162 MHz (³¹P)), AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 282 MHz (¹⁹F) et 121 MHz (³¹P)), AV-500 (500 MHz, 125 MHz et 282 MHz (¹⁹F)) AV-700 (700 MHz, et 150 MHz) utilisant des sondes BBO, QNP, BBFO ou DUAL. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm sur l'échelle δ et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré.⁷² L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, sx = sextuplet, m = multiplet, app = apparent et br = large), de la ou des constante(s) de couplage, et de l'intégration. Au besoin,

l'exactitude des structures est confirmée par des expériences de type COSY, HMQC, HMBC, NOESY et DEPT135.

Les chromatographies analytiques en phase liquide à haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent 1100 muni d'un détecteur UV à diode. Les chromatographies analytiques en phase fluide supercritique (SFC) ont été effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à diode. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r). Les chromatographies en phase gazeuse (GC) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent, utilisant l'hydrogène comme gaz porteur (63 psi) et muni d'un détecteur à ionisation de flamme (FID). Dans tous les cas, les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, la température, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r).

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover ou Buchi et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Bruker Alpha Vertex Series par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1,00 mL et d'un parcours optique de 1,0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de masse de haute ou basse résolution ont été effectués en utilisant la technique d'ionisation EI, ES, FAB, MAB, APPI ou APCI. La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons-X de l'Université de Montréal.

Les spectres de fluorescence ont été enregistrés sur un Fluorimètre PTI (la largeur des bandes passantes pour les monochromateurs d'excitation et d'émission était de 2.6 nm et de 1.3 nm respectivement) à une concentration de 5 ppm dans le MeOH et avec des fentes de 1 mm et à une température de 20 °C. Les spectres d'absorbance ont été enregistrés sur un Carry 5000. Les rendements quantiques (Φ_s) ont été calculés par rapport à un

standard qui a un rendement quantique d'émission connu (Φ_r) en comparant les aires des courbes du spectre d'émission et en utilisant cette équation : $\phi_s/\phi_r = A_r n^2_s (\text{area})_s / A_s n^2_r (\text{area})_r$, où A est l'absorbance, n l'indice de réfraction et s et r sont respectivement le substrat et le standard.⁷³

Bibliographie

- ¹ (a) C. J. Brown, A. C Farthing, *Nature* **1949**, *164*, 915-916.
- ² (a) D. J. Cram, H. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5691-5704.
- ³ (a) J. Dale, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 1000-1021.
- ⁴ (a) M. Mascal, J.-L. Kerdelhue, A. S. Batsanov, M. J. Begley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1141-1151.
- ⁵ (a) B. S. Moore, J. L. Chen, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, L. S. Brinen, Y. Kato, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4061-4063.
- ⁶ (a) H. E. Winberg, F. S. Fawcett, W. E. Mochel, C. W. Theobald, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1428-1435. (b) H.-F. Chow, K.-H. Low, K. Y. Wong, *Synlett* **2005**, *2005*, 2130-2134.
- ⁷ Pour des exemples de ligands chiraux : (a) S. E. Gibson, J. D. Knight, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2003**, *1*, 1256-1269. (b) D. C. Braddock, I. D. MacGilp, B. G. Perry, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1117-1130. (c) M. Negru, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 9339-9341. (d) A. Fürstner, M. Alcarazo, H. Krause, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12676-12677. (e) Q. Ma, Y. Ma, X. Liu, W. Duan, B. Qu, C. Song, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 292-298.
- ⁸ (a) W. M. Schubert, W. A. Sweeney, H. K. Latourette, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5462-5466.
- ⁹ (a) H. A. Staab, G. Matzke, C. Krieger, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 89-91.
- ¹⁰ (a) C. W. Schimelpfenig, Y.-T. Lin, J. F. Waller, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 805-807.

-
- ¹¹ (a) B. S. Moore, J. L. Chen, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, L. S. Brinen, Y. Kato, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4061-4063. (b) J. L. Chen, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4360-4364. (c) B. S. Moore, J.-L. Chen, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3001-3006. (d) S. C. Bobzin, R. E. Moore, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7615-7626.
- ¹² (a) H. T. N. Bui, R. Jansen, H. T. L. Pham, S. Mundt, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 499-503.
- ¹³ (a) G. E. Chlipala, M. Sturdy, A. Kronic, D. D. Lantvit, Q. Shen, K. Porter, S. M. Swanson, J. Orjala, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1529-1537.
- ¹⁴ (a) C. T. Walsh, M. A. Fischbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2469-2493. (b) K. Inoki, M. N. Corradetti, K- Guan, *Nature genetics* **2004**, *37*, 19-24.
- ¹⁵ (a) H. Nakamura, H. A. Hamer, G. Sirasani, E. P. Balskus, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18518-18521.
- ¹⁶ (a) P. K. Sydor, S. M. Barry, O. M. Odulate, F. Barona-Gomez, S. W. Haynes, C. Corre, L. Song, G. L. Challis, *Nat Chem* **2011**, *3*, 388-392.
- ¹⁷ (a) A. B. Smith, III, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7423-7424. (b) T. R. Hoye, P. E. Humpal, B. Moon, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4982-4983. (c) H. Yamakoshi, F. Ikarashi, M. Minami, M. Shibuya, T. Sugahara, N. Kanoh, H. Otori, H. Shibata, Y. Iwabuchi, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 3772-3781. (d) K. C. Nicolaou, Y.-P. Sun, H. Korman, D. Sarlah, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5875-5878.
- ¹⁸ (a) A. B. Smith, III, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7423-7424.

-
- ¹⁹ (a) A. B. Smith, III, S. A. Kozmin, C. M. Adams, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4984-4985.
- ²⁰ (a) T. R. Hoye, P. E. Humpal, B. Moon, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4982-4983.
- ²¹ (a) H. Yamakoshi, F. Ikarashi, M. Minami, M. Shibuya, T. Sugahara, N. Kanoh, H. Otori, H. Shibata, Y. Iwabuchi, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 3772-3781.
- ²² (a) K. C. Nicolaou, Y.-P. Sun, H. Korman, D. Sarlah, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5875-5878.
- ²³ (a) S. R. Goudreau, *Thèse de Doctorat*, Université de Montréal, 2010.
- ²⁴ (a) A. B. Smith, III, C. M. Adams, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 990-991.
(b) A. B. Smith, III, C. M. Adams, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925-5937.
- ²⁵ (a) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739. (b) D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.
- ²⁶ (a) C. J. Kowalski, M. S. Haque, K. W. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1429-1430
- ²⁷ (a) R. L. Danheiser, S. K. Gee, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1672-1674. (b) R. L. Danheiser, S. K. Gee, J. J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 806-810. (c) R. L. Danheiser, A. Nishida, S. Savariar, M. P. Trova, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4917-4920. (d) R. L. Danheiser, D. S. Casebier, A. H. Huboux, *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 4844-4848.

-
- ²⁸ (a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-2041. (b) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
- ²⁹ (a) J. S. Tan, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4771-4774.
- ³⁰ (a) M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4750-4752.
- ³¹ (a) R. H. Crabtree, M. W. Davis, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655-2661.
- ³² (a) T.-L. Chan, S. Fong, Y. Li, T.-O. Man, C.-D. Poon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1771-1772.
- ³³ (a) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
- ³⁴ (a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.
- ³⁵ (a) L.-P. B. Beaulieu, L. E. Zimmer, A. B. Charette, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11829-11832. (b) D. Marcoux, S. R. Goudreau, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8939-8955. (c) S. R. Goudreau, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15633-15635. (d) Goudreau, S. R.; Marcoux, D.; Charette, A. B, *Org. Synth.* **2010**, *87*, 115-125. (e) V. N. G. Lindsay, C. Nicolas, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972-8981.
- ³⁶ (a) D. Marcoux, S. R. Goudreau, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8939-8955.
- ³⁷ (a) A. P. Krapcho, G. A. Glynn, B. J. Grenon, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 215-217. (b) A. P. Krapcho, B. P. Mundy, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5437-5446. (c) A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, *1982*, 805-822. (d) A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, *1982*, 893-914.

-
- ³⁸ (a) H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
- ³⁹ (a) C. Deng, L.-J. Wang, J. Zhu, Y. Tang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11620-11623.
- ⁴⁰ (a) V. N. G. Lindsay, D. Fiset, P. J. Gritsch, S. Azzi, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463-1470.
- ⁴¹ (a) J. Choy, S. Jaime-Figueroa, T. Lara-Jaime, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2244-2246.
- ⁴² (a) F.-T. Luo, A. Jeevanandam, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9455-9456.
- ⁴³ (a) D. Marcoux, V. N. G. Lindsay, A. B. Charette, *Chem. Commun* **2010**, *46*, 910-912.
- ⁴⁴ (a) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 390-391. (b) T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056. (c) J. Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, M. R. Smith, *Science* **2002**, *295*, 305. (d) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.
- ⁴⁵ (a) L.-P. B. Beaulieu, L. E. Zimmer, A. B. Charette, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11829-11832. (b) L.-P. B. Beaulieu, L. E. Zimmer, A. Gagnon, A. B. Charette, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14784-14791.
- ⁴⁶ (a) K. B. Sharpless, M. W. Young, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947-949. (b) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486.
- ⁴⁷ M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099-10100.

-
- ⁴⁸ (a) Y.-Q. Yang, J.-R. Cui, L.-G. Zhu, Y.-P. Sun, Y. Wu, *Synlett* **2006**, *2006*, 1260-1262.
- ⁴⁹ (a) T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 691-694. (b) T.-Y. Luh, M.-k. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187-3204.
- ⁵⁰ (a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526. (b) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133-1136. (c) H. L. Lebel, M. I. Davi, G. T. Stokłosa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6828-6830
- ⁵¹ (a) J. B. Lambert, E. P. Mazzola dans «*Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, An Introduction to Principles, Applications and Experimental Methods*»: Pearson, United State of America, 2004.
- ⁵² (a) A. Parenty, X. Moreau, J. M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939.
- ⁵³ (a) C. Alcouffe, R. Kirsch, C. Herbert, G. Lassale, WO2012004732 A1, **2012**. (b) N. J. Anthony, R. Gomez, S. M. Jolly, D.-S. Su, J. Lim, WO 2008076225 A2, **2008**. (c) B. N. Cook, D. Kuzmich, WO2011056440 A1, **2011**. (d) N. D. Adams, C. J. Aquino, A. M. Chaudhari, J. M. Ghergurovitch, T. J. Kiesow, C. A. Parrish, A. J. Reif, K. Wiggall, WO2011103546 A1, **2011**.
- ⁵⁴ (a) F. E. Hahn, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1348-1352. (b) M. Alcarazo, S. J. Roseblade, A. R. Cowley, R. Fernández, J. M. Brown, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290-3291. (b) C. Burstein, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6207-6217.
- ⁵⁵ (a) H. Nakamura, H. Yamamoto, WO2005043630 A1, **2005**.
- ⁵⁶ (a) E. Yamaguchi, F. Shibahara, T. Murai, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6146-6158.
- ⁵⁷ (a) J. D. Bower, C. R. Ramage, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

-
- ⁵⁸ (a) O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1877**, *184*, 1-127. (b) R. Tachikawa, S. Tanaka, A. Terada, *Heterocycles* **1981**, *15*, 369-371. (c) H. Wamhoff, M. Zahran, *Synthesis* **1987**, *1987*, 876-879. (d) T. Benincori, E. Brenna, F. Sanniccolo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 675-679. (e) D. Kim, L. Wang, J. J. Hale, C. L. Lynch, R. J. Budhu, M. MacCoss, S. G. Mills, L. Malkowitz, S. L. Gould, J. A. DeMartino, M. S. Springer, D. Hazuda, M. Miller, J. Kessler, R. C. Hrin, G. Carver, A. Carella, K. Henry, J. Lineberger, W. A. Schleif, E. A. Emini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2129-2134. (f) J. J. Li, J. J. Li, J. Li, A. K. Trehan, H. S. Wong, S. Krishnananthan, L. J. Kennedy, Q. Gao, A. Ng, J. A. Robl, B. Balasubramanian, B.-C. Chen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2897-2900. (g) J. M. Crawforth, M. Paoletti, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4916-4918. (h) V. S. Arvapalli, G. Chen, S. Kosarev, M. E. Tan, D. Xie, L. Yet, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 284-286.
- ⁵⁹ (a) M. E. Bluhm, M. Ciesielski, H. Görls, M. Döring, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2962-2965. (b) F. Shibahara, A. Kitagawa, E. Yamaguchi, T. Murai, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5621-5624. (c) A. Moulin, S. Garcia, J. Martinez, J. A. Fehrentz, *Synthesis* **2007**, 2667-2673. (d) S. Chuprakov, F. W. Hwang, V. Gevorgyan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4757-4759. (e) F. Shibahara, R. Sugiura, E. Yamaguchi, A. Kitagawa, T. Murai, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3566-3568. (f) A. Zhang, Z. Xiaoling, F. Junfa, S. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 828-831. (g) Q. Wang, Z. Shuai, G. Fengfeng, Z. Baiqun, H. Ping, W. Zhiyong, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11161-11166. (h) Y. Yan, Y. Zhang, Z. Zha, Z. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2274-2277.
- ⁶⁰ (a) G. Pelletier, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2290-2293.
- ⁶¹ (a) F. Shibahara, E. Yamaguchi, A. Kitagawa, A. Imai, T. Murai, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5062-5073.

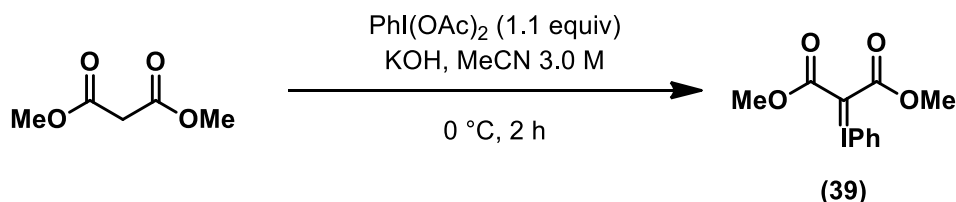
-
- ⁶² (a) M. Aginagalde, Y. Vara, A. Arrieta, R. Zangi, V. L. Cebolla, A. Delgado-Camón, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2776-2784.
- ⁶³ (a) A. M. Brouwer, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 2213-2228.
- ⁶⁴ (a) E. Yamaguchi, F. Shibahara, T. Murai, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 939-940. (b) Cook. B. N.; Kuzmich, D. WO2011056440, 11 may 2011.
- ⁶⁵ (a) C. Alcouffe, R. Kirsch, C. Herbert, G. Lassale, WO2012004732 A1, **2012**. (b) N. J. Anthony, R. Gomez, S. M. Jolly, D.-S. Su, J. Lim, WO 2008076225 A2, **2008**. (c) B. N. Cook. D. Kuzmich, WO2011056440 A1, **2011**. (d) N. D. Adams, C. J. Aquino, A. M. Chaudhari, J. M. Ghergurovitch, T. J. Kiesow, C. A. Parrish, A. J. Reif, K. Wiggall, WO2011103546 A1, **2011**.
- ⁶⁶ (a) G. Pelletier, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2290-2293.
- ⁶⁷ (a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.
- ⁶⁸ (a) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849.
- ⁶⁹ (a) D. F. Shriver, M. A. Drezdson, *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2nd ed.; Wiley: New York, 1986.
- ⁷⁰ (a) W. L. F. Amarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4e éd.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996 .
- ⁷¹ (a) W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- ⁷² (a) H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- ⁷³ (a) D. Firmansyah, A. I. Ciuciu, V. Hugues, M. Blanchard-Desce, L. Flamigni, D. T. Gryko, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1279-1294. (b) A. M. Brouwer, *Pure Appl. Chem.*

2011, 83, 2213-2228. (c) A. T. R. Williams, S. A. Windfield, J. N. Miller, *Analyst*
1983, 108, 1067-1071

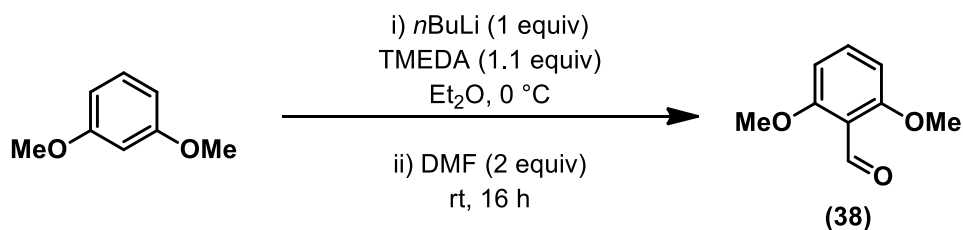
Annexe 1: Partie expérimentale

Experimental section of chapter 2

Reagents: Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. Diisopropylethylamine was distilled over calcium hydride and kept under argon before use. Triethylamine (Et₃N) was distilled over sodium and kept under argon before use. PhI(OAc)₂ was stored in the freezer under argon for no longer than 1 month. Tetramethylethylenediamine (TMEDA) was distilled over 4Å Molecular sieves and kept under argon before use. Pd(OAc)₂, CuCl, AgSbF₆, Cu(CH₃CN)₄PF₆, IMesHCl, K₂CO₃, PCy₃, K₃PO₄·H₂O and bisoxazoline ligands were kept under argon in a glovebox before use. Rh₂(S-IBAZ)₄, Rh₂(OPIV)₄, LiAlH₄ and NaH were kept in a desiccator before use. *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) was titrated with 2-propanol prior to use, using 1,10-phenanthroline as an indicator.

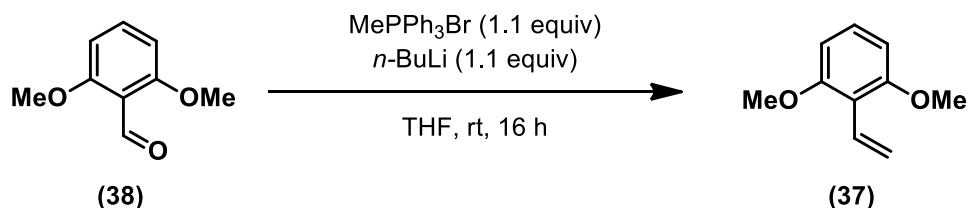


Bis(methoxycarbonyl)(phenyliodonio)methanide (phenyliodonium ylide) (39):¹ To a 3-necked round bottomed flask, connected to a nitrogen line and fitted with a septum through which is inserted a thermocouple probe, was added potassium hydroxide (28.4 g, 450.0 mmol, 5.0 equiv) and MeCN (300 mL, 0.3 M). The solution was cooled to 5 °C with an ice/water bath and then dimethyl malonate (10.3 mL, 90.0 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise. PhI(OAc)₂ (31.9 g, 99.0 mmol, 1.1 equiv) was added in one portion. The viscous heterogeneous mixture was stirred for 2 min, and then filtered through a Buchner funnel. The solid was washed with water and anhydrous Et₂O, then dried under vacuum at rt for 24 h. This afforded the product as a white crystalline solid (22.9 g, 76% yield). **mp:** 100-101 °C, lit:¹ 100-104 °C; **¹H NMR** (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.74-7.76 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 3.75 (s, 6H).



¹ For literature characterization data and procedures, see: (a) S. B. R. Goudreau, D. Marcoux, A. B. Charette, *Org. Synth.* **2010**, 87, 115-125.

2,6-Dimethoxybenzaldehyde (38):² To a dry 3-necked 2 L flask under an argon atmosphere were added Et₂O (800 mL, 0.2 M), a solution of *n*-BuLi 2.32 M (73.0 mL, 169 mmol) and TMEDA (25.3 mL, 169 mmol, 1.1 equiv). The solution was cooled to 0 °C, 1,3-dimethoxybenzene (20.0 mL, 154 mmol, 1.0 equiv) was added and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C to produce a creamy mixture. DMF (120 mL, 1.54 mol, 10.0 equiv) was added in one portion at 0 °C and the reaction mixture was stirred 16 h at rt. The reaction mixture was cooled in a cold water bath before quenching with a solution of 20% HCl 20% which produced an exotherm and gas evolution. The mixture was extracted with Et₂O (3x) and the combined organic layers were washed with brine (3x), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated to dryness. The crude product was purified by recrystallisation from DCM/hexanes which resulted in a white solid (22.6 g, 89% yield). **mp:** 96-97 °C, lit:² 95-96 °C; **Rf:** 0.50 (60% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.90 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H).

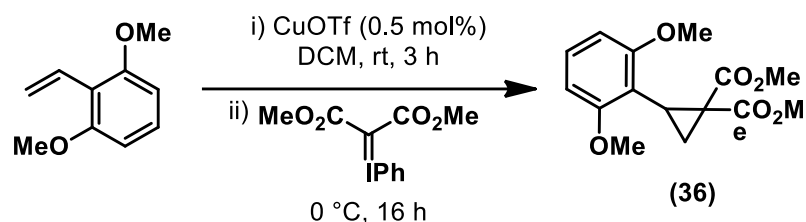


1,6-Dimethoxystyrene (37):³ To a dry 3 L 3-necked flask under argon, mounted with an addition funnel, was added MePPh₃Br (47.29 g, 132.4 mmol, 1.1 equiv) and THF (600 mL, 0.2 M). A solution of *n*-BuLi, 2.29 M in hexanes (57.8 mL, 132.4 mmol, 1.1 equiv), was transferred to a dry graduated cylinder under argon via cannula and then from there into the addition funnel via cannula. The suspension in the 3 L flask was cooled to 0 °C and *n*-BuLi was added dropwise over a period of 20 min. The yellow mixture was stirred for a further 15 min. In a dry 250 mL flask under argon was added the 2,6-dimethoxybenzaldehyde **38** (20.0 g, 120.4 mmol, 1.0 equiv) and THF (50 mL). This solution was added to the 3 L flask via cannula and the 250 mL flask was rinsed with THF (20 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h at rt before quenching with an aqueous, saturated solution of NH₄Cl. The resulting mixture was extracted with Et₂O (3x) and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Hexanes was then added to the resulting mixture and white solids (triphenylphosphine oxide) precipitated. The mixture was then filtered through Celite™ and eluted with hexanes. The organic solution was subsequently

² For literature characterization data and procedures, see: (a) F. Tani, M. Matsu-ura, S. Nakayama, M. Ichimura, N. Nakamura, Y. Naruta, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1133-1142. (b) E. Tsuchida, E. Hasegawa, T. Komatsu, T. Nakata, H. Nishide, *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 389-392.

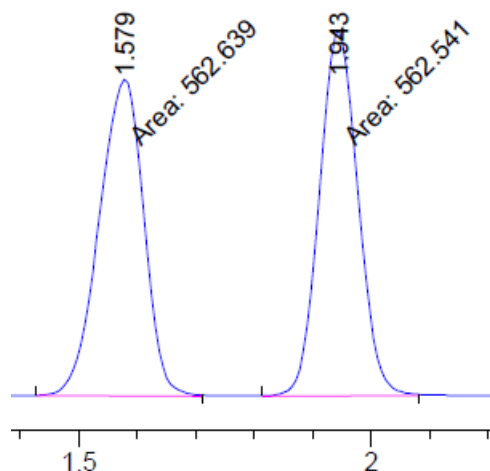
³ For literature characterization data and procedures, see: (a) J. M. Saa, G. Martorell, A. Garcia-Raso, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 678-685.

concentrated to dryness. The crude oil was purified by distillation (bp 83-105 °C, 0.05 mmHg) to yield a colorless oil (15.4 g, 78% yield). **Rf**: 0.90 (60% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 12.0, 18.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.07 (dd, *J* = 2.7, 18.0 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 3.0, 12.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 6 H).

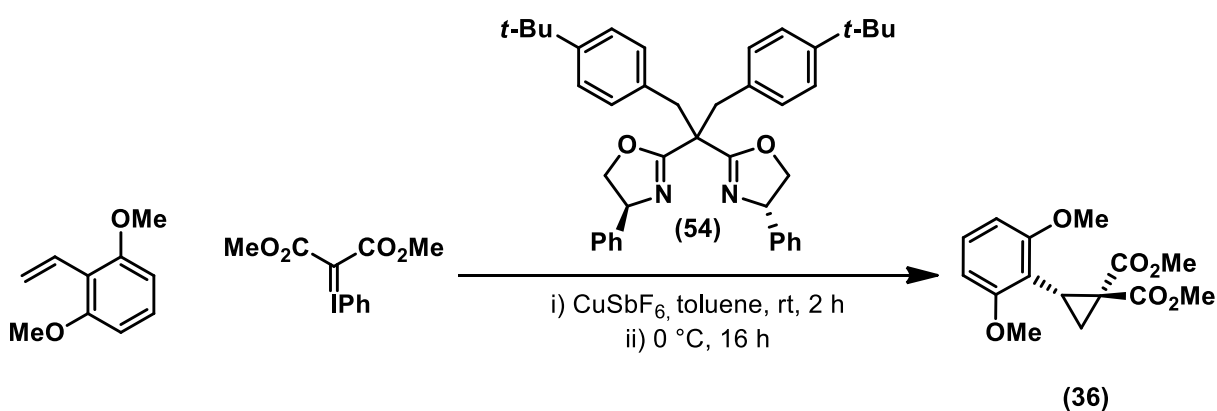


rac-Dimethyl 2-(2,6-dimethoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (rac-36):⁴ To a 10 mL flask was added (CuOTf)₂-benzene in a glove box. Dimethoxystyrene (740 μL, 5.0 mmol, 5.0 equiv) and DCM (2.0 mL) were then added. The iodonium ylide (334.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) was added in one portion at rt. The reaction mixture was stirred for 24 h. The solution was then concentrated under vacuum and the crude cyclopropane was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% to 30% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 24 g column and a flow of 35 mL/min was used. Fractions containing **36** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (256.0 mg, 87% yield). **mp**: 85-86 °C; **Rf**: 0.30 (30% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.15 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 1.84 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 171.0, 159.7, 128.5, 111.4, 103.6, 55.7, 52.5, 51.8, 34.9, 25.7, 22.7; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2998, 2948, 2838, 1726, 1276, 1112; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₅H₁₈O₆ [M+H]⁺: 295.1176 *m/z*, found: 295.1181 *m/z*.

⁴ For literature procedures, see: (a) S. B. R. Goudreau, D. Marcoux, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 470-473.



SFC analysis: Lux Cellulose I 15 cm, 10% MeOH/CO₂, 3.0 mL/min, 25 °C, 150 bars



Dimethyl (2S)-2-(2,6-dimethoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (S-36): To a flame-dried and argon-flushed 5 mL glass microwave vial (VWR[®] 2-5 mL), equipped with a magnetic stirrer and a white rubber septum in a glovebox was added CuCl (1.0 mg, 0.01 mmol, 0.02 equiv), AgSbF₆ (4.1 mg, 0.012 mmol, 0.024 equiv) and the bis(oxazoline) ligand **54** (7.8 mg, 0.02 mmol, 0.04 equiv). The flask was covered with a rubber septum, remove from the glove box and placed under argon. Toluene (2.0 mL) was then added and the mixture was stirred for 2 h at rt. The mixture was cooled to 0 °C using a cryostat, and dimethoxystyrene (370.2 μL, 2.5 mmol, 5.0 equiv) was subsequently added via a syringe. The septum was then removed, the phenyliodonium ylide (167.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) was added in one portion and the septum was re-installed quickly. The reaction was purged with argon for 10 min and then stirred at 0 °C for 18 h. The crude mixture was filtered through Celite[™] and washed with Et₂O then evaporated to dryness. The crude cyclopropane was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% to 30% EtOAc in Hexanes. The crude product was

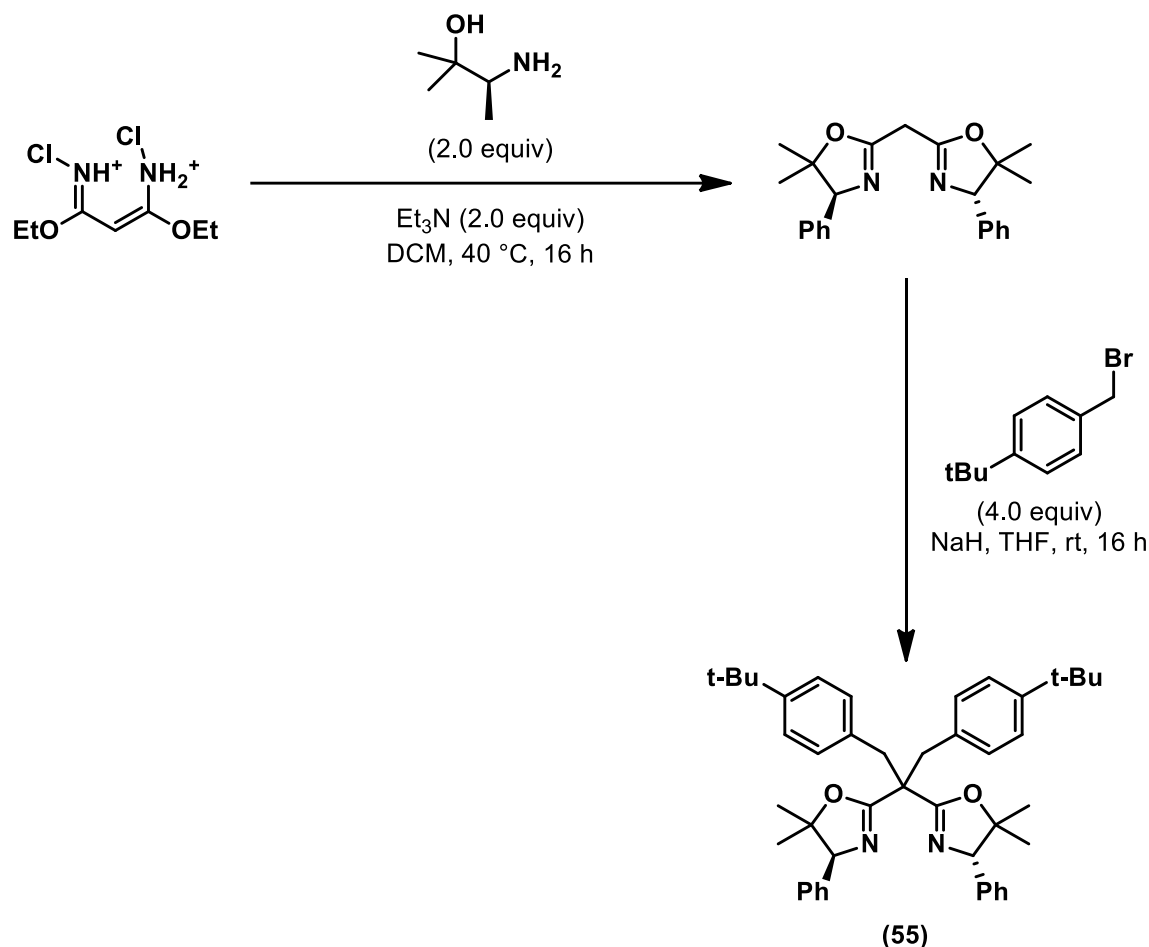
(4*S*,4'*S*)-2,2'-(1,3-Bis(4-(*tert*-butyl)phenyl)propane-2,2-diyl)bis(4-phenyl-4,5-dihydrooxazole) (54):⁵ In a flame-dried 500 mL round bottom flask, malonitrile (7.0 g, 106 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in distilled 1,4-dioxane (35.3 mL). Anhydrous EtOH (18.5 mL, 318 mmol, 3.0 equiv) was then added and the reaction mixture was cooled to 0 °C with a water/ice bath. HCl 4 M (159 mL, 636 mmol, 6 equiv) in 1,4-dioxane was added, slowly, via a syringe pump (1 mL/min) and the reaction mixture was warmed up over 16 h. After this time, a white solid crashed out. This solid was filtered over a Buchner funnel, washed with Et₂O and dried overnight under vacuum. (22.0 g, 90% yield). **mp:** 126-128 °C, lit:⁵ 128-129 °C; **¹H NMR** (DMSO, 400 MHz): δ 8.31 (br s, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).

To a flame-dried 500 mL round bottom flask was added (*S*)-(+)-phenylglycinol (9.5 g, 69.2 mmol, 2.0 equiv) and dry DCM (346 mL, 0.1 M). Malonodiimidic acid diethyl ester dihydrochloride (8.0 g, 34.6 mmol, 1.0 equiv) and freshly distilled Et₃N (9.6 mL, 69.2 mmol, 2.0 equiv) were then added. The reaction mixture was heated to 40 °C using an oil bath and stirred for 4 days. The residue was quenched by the addition of a saturated solution of NaHCO₃ and diluted with Et₂O. The biphasic layers were then transferred to a 250 mL extraction funnel, the layers were separated and the aqueous layer was subsequently extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The residue was then purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% to 70% EtOAc in hexanes using a 120 g Reveleris® Grace column with a flow of 85 mL/min, using a drypack to inject the crude mixture. Fractions containing the bis(oxazoline) were concentrated to dryness, resulting in a yellow oil (10.6 g, 100% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.36-7.25 (m, 10H), 5.30-5.24 (m, 2H), 4.70 (dd, *J* = 8.4, 9.9 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H).

To a flame-dried 250 mL round bottom flask at rt under argon atmosphere was added the previously synthesized bis(oxazoline) (3.1 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv), and dry THF (100 mL, 0.1 M). NaH [60 % dispersion in mineral oil] (0.70 g, 17.5 mmol, 1.75 equiv) was then added and the solution was stirred for 10 min. The addition of NaH (0.70 g, 17.5 mmol, 1.75 equiv) was repeated 3 times at 10 min intervals. The resulting suspension was stirred for 1.5 h. After this time, *p-tert*-butylbenzylbromide (7.4 mL, 40 mmol, 4.0 equiv) in 25 mL of anhydrous THF was added dropwise, to the mixture and the reaction mixture was stirred at rt for 18 h. The reaction mixture was quenched with water, extracted with DCM (3x), and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude bis(oxazoline) **54** was

⁵ For literature characterisation data and procedure see: (a) D. Akalay, G. Dürner, J. W. Bats, M. Bolte, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5618-5624. (b) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-3651. (c) C. Deng, L.-J. Wang, J. Zhu, Y. Tang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11620-11623.

purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 60% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 120 g column and a flow of 85 mL/min was used. Fractions containing **54** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (4.4 g, 73% yield). **mp**: 78-79 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33-7.24 (m, 14H), 7.10-7.08 (m, 4H), 5.19 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.66 (dd, *J* = 8.0, 10.0 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.45 (s, 4H), 1.34 (s, 18H); [α]_D²⁰ = -81.1° (*c* = 1.0, CHCl₃) lit.⁵ -85.7° (*c* = 1.0, CHCl₃).

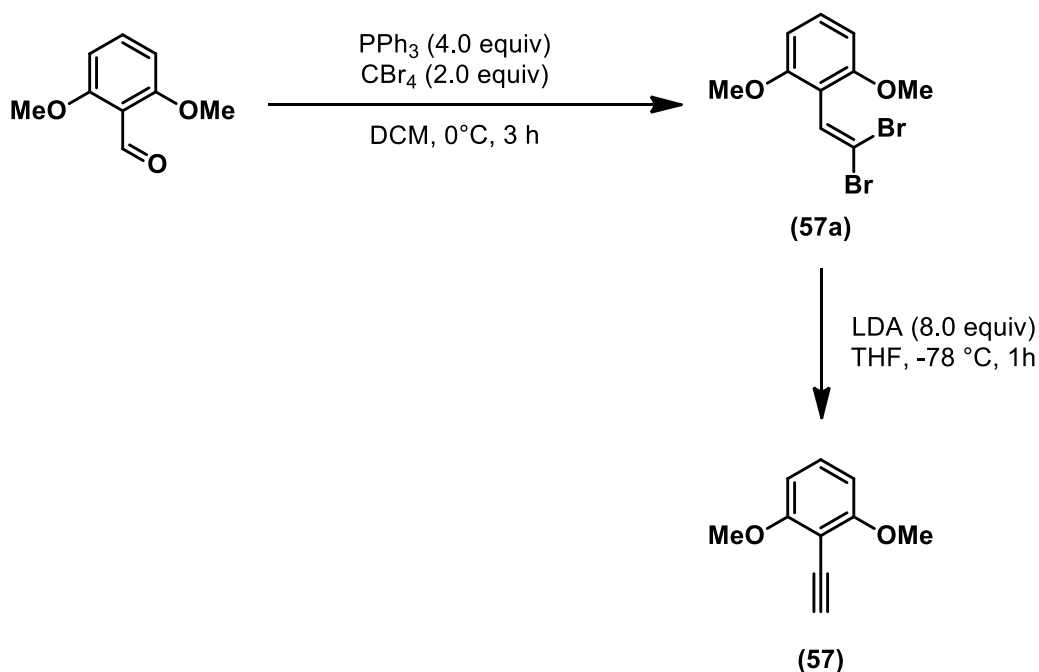


(4S,4'S)-2,2'-(1,3-Bis(4-(*tert*-butyl)phenyl)propane-2,2-diyl)bis(5,5-dimethyl-4-phenyl-4,5-dihydrooxazole) (55):⁶ To a flame-dried 100 mL round bottom flask was added (*S*)-3-amino-2-methylbutan-2-ol (950 mg, 5.7 mmol, 2.0 equiv), dry DCM (29 mL, 0.1 M). Malonodiimidic acid diethyl ester dihydrochloride (664 mg, 2.9 mmol, 1.0 equiv) and freshly distilled Et₃N (0.80 mL, 5.7 mmol, 2.0 equiv) were added and the reaction mixture was heated to 40 °C, using an oil bath, and stirred for 16 h. The residue was quenched by addition of a saturated solution of NaHCO₃ and diluted with Et₂O. The

⁶ For literature characterisation data and procedure see: (a) H. Lebel, M. Parmentier, O. Leogane, K. Ross, C. Spitz, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3396-3409.

biphasic layers were then transferred to a 250 mL extraction funnel, separated, and the aqueous layer was then extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The residue was then purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% to 70% EtOAc in hexanes using a 120 g Reveleris[®] Grace column with a flow of 85 mL/min and using a drypack to inject the crude mixture. Fractions containing the bis(oxazoline) were concentrated to dryness, resulting in a yellow oil (208.4 mg, 20% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34-7.23 (m, 10H), 4.9 (s, 2H), 3.63-3.47 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 0.89 (s, 6H).

To a flame-dried 25 mL round bottom flask at rt under an argon atmosphere was added the previously synthesized bis(oxazoline) (79.3 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) and dry THF (4.0 mL, 0.1 M). NaH [60 % dispersion in mineral oil] (15.3 mg, 0.38 mmol, 1.75 equiv) was added and the solution was stirred for 10 min. The addition of NaH (15.3 mg, 0.38 mmol, 1.75 equiv) was repeated 3 times, at 10 min intervals, and the resulting suspension was stirred for 1.5 h. After this time, *p*-*tert*-butylbenzylbromide (0.20 mL, 1.1 mmol, 5.0 equiv) in 2 mL of anhydrous THF was added, dropwise, and the reaction mixture was stirred at rt for 48 h. The mixture was quenched with water, extracted with DCM (3x), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude bis(oxazoline) **55** was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 30% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 24 g column and a flow of 35 mL/min was used. Fractions containing **55** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (70 mg, 49% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.33-7.28 (m, 8H), 7.20-7.18 (m, 6H), 7.02-6.98 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 3.46 (s, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.29 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 0.79 (s, 6H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 167.2, 139.0, 131.0, 130.3, 128.2, 127.4, 125.2, 87.7, 78.4, 48.3, 34.6, 34.5, 31.7, 31.5, 29.7, 24.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3030, 2962, 2901, 2868, 1651, 1173, 907, 729; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₄₅H₅₄N₂O₂ [M+H]⁺: 655.4258 *m/z*, found: 655.4264 *m/z*.

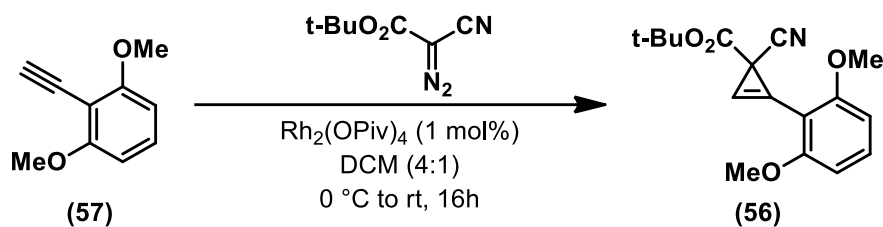


2-Ethynyl-1,3-dimethoxybenzene (57):⁷ In a flame-dried 1 L round bottom flask under an argon atmosphere, 2,6-dimethoxybenzaldehyde (3.0 g, 18.1 mmol, 1.0 equiv) was added to a solution of triphenylphosphine (19.0 g, 72.2 mmol, 4.0 equiv) and CBr_4 (12.0 g, 36.1 mmol, 2.0 equiv) in DCM (600 ml, 0.03 M) at 0°C . The reaction mixture was stirred at 0°C for 3 h. After the reaction was complete, the reaction mixture was poured onto water and extracted with DCM (2x). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude dibromovinyl **57a** was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 20% EtOAc in Hexanes, injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 120 g column and a flow of 85 mL/min was used. Fractions containing the **57a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (4.7 g, 81% yield). **mp**: $106\text{--}107^\circ\text{C}$, lit:⁷ $84\text{--}87^\circ\text{C}$; **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.31–7.25 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 6H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 157.4, 131.1, 130.0, 113.9, 103.8, 93.2, 55.8; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 322.9100 m/z , found 322.9096 m/z .

In a flame-dried 500 mL round bottom flask under an argon atmosphere, a freshly – prepared solution of LDA in THF (15.4 mL, 116.8 mmol, 8.0 equiv) was added to a solution of the dibromovinyl **57a** (4.7 g, 14.6 mmol, 1.0 equiv) in THF (290 ml, 0.05 M) at -78°C , then the mixture was stirred at -78°C for 1 h. After the reaction was complete, HCl aqueous (10 % w/v, 50 mL) was added and the THF was evaporated under reduced pressure. DCM was then added and the aqueous layer was extracted

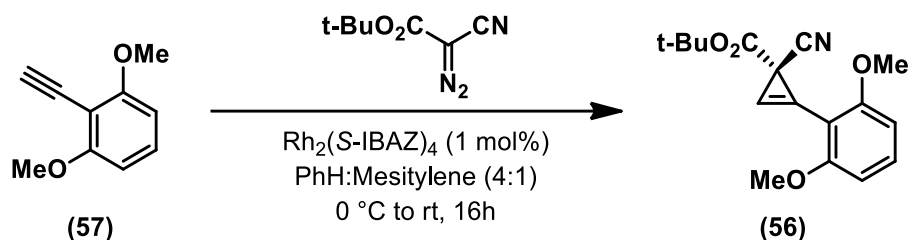
⁷ For literature characterization data and procedures, see: (a) N. Yoshimura, A. Momotake, Y. Shinohara, Y. Nishimura, T. Arai, *Chem. Lett.* **2008**, 37, 174–175.

with DCM (2x). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude alkyne was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 20% EtOAc in Hexanes, injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 120 g column and a flow of 85 mL/min was used. Fractions containing **57** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (2.0 g, 84% yield). **mp**: 104-106 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.59 (s, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 162.2, 130.3, 103.4, 100.2, 85.4, 56.1; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₀H₁₀O₂ [M+H]⁺: 163.0754 *m/z*, found 163.0752 *m/z*.



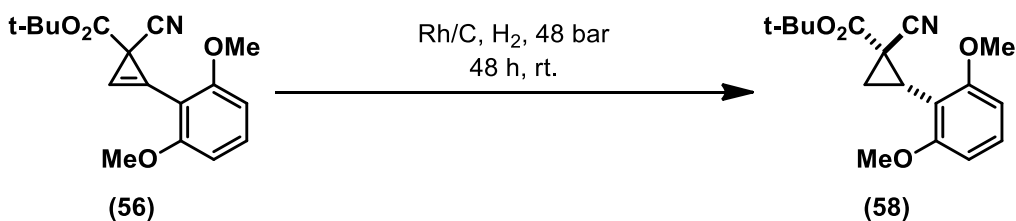
rac-tert-Butyl 1-cyano-2-(2,6-dimethoxyphenyl)cycloprop-2-enecarboxylate (rac-56):⁸ A flame-dried, round-bottomed 25 mL flask equipped with a magnetic stirrer and capped with a rubber septum was charged with the alkyne **57** (142.7 mg, 0.88 mmol, 1 equiv), dry DCM (7.7 mL) was added, followed by Rh₂(OPiv)₄ (10.7 mg, 0.018 mmol, 0.02 equiv) and the resulting mixture was cooled to 0 °C using an ice/water bath. A solution of α-cyano diazo-tert-butylester (220.7 mg, 1.32 mmol, 1.5 equiv) in dry DCM (2.1 mL) was added dropwise over a period of 15 min via syringe at 0 °C and the resulting mixture was left to stir for 16 h, allowing it to slowly warm to rt. The solution was evaporated to dryness to afford the crude cyclopropene **56**. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 20% acetone in Hexanes. The crude cyclopropene was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **56** were concentrated to dryness, resulting in a yellow solid (154.0 mg, 58% yield). **mp**: 78-80 °C; **Rf**: 0.50 (100% DCM); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 1.51 (s, 9H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 169.0, 160.4, 133.6, 120.9, 104.7, 103.5, 100.7, 92.7, 82.5, 56.0, 28.1, 20.6; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3141, 2974, 2935, 2841, 2227, 1732, 1275, 1107; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₉NO₄ [M+Na]⁺: 324.1206 *m/z*, found 324.1217 *m/z*.

⁸ For literature procedures, see: (a) V. N. G. Lindsay, D. Fiset, P. J. Gritsch, S. Azzi, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463-1470.



(S)-tert-Butyl 1-cyano-2-(2,6-dimethoxyphenyl)cycloprop-2-enecarboxylate (S-56):⁸

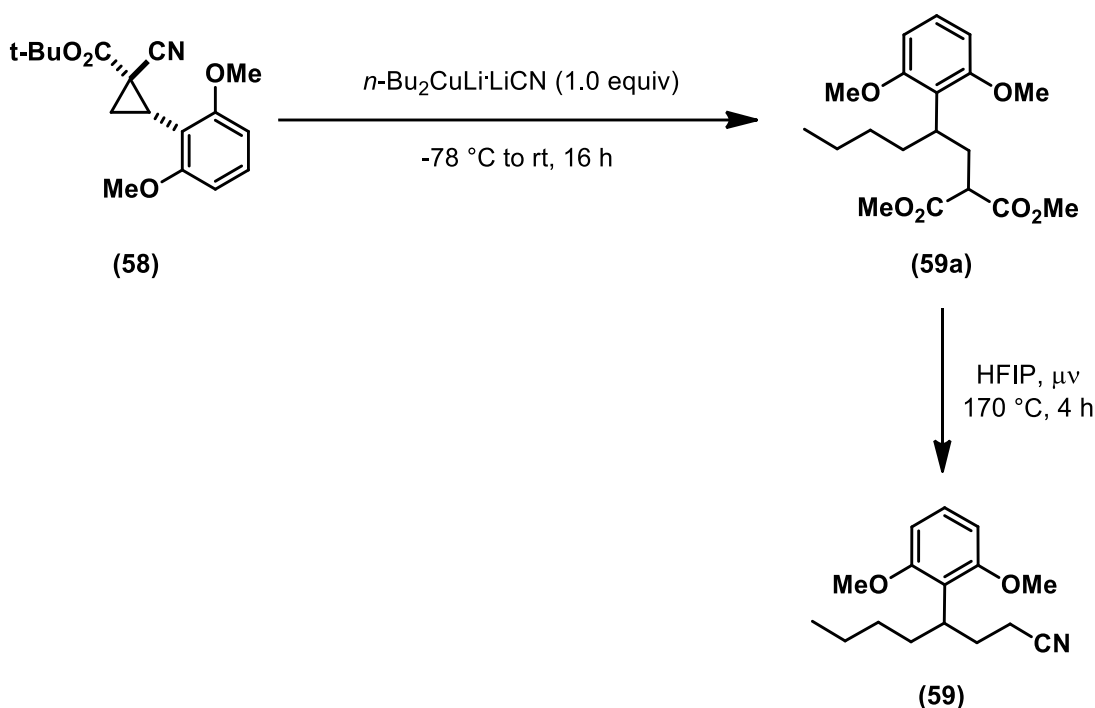
A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask equipped with a magnetic stirrer and capped with a rubber septum was charged with the alkyne **57** (32.4 mg, 0.20 mmol, 1 equiv), 4:1 benzene:mesitylene (1.5 mL), followed by $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$ (1.8 mg, 0.0020 mmol, 0.01 equiv) and flushed with argon for 10 min. The resulting mixture was cooled to 0 °C using an ice/water bath and a solution of α -cyano diazo-*tert*-butylester (66.9 mg, 0.40 mmol, 2 equiv) in 4:1 benzene:mesitylene (0.5 mL) was added dropwise over a period of 5-10 min via syringe at 0 °C and the resulting mixture was left stirring for 16 h, allowing it to slowly warm to rt during that time. The solution was evaporated to dryness, affording the crude cyclopropene **56**. The crude cyclopropene was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 90% DCM in Hexanes. The crude cyclopropene was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 24 g column and a flow of 35 mL/min was used. Fractions containing **56** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (51.8 mg, 86% yield). Enantiomeric excess was determined by SFC analysis (Regis (R,R) Whelk-O1 25 cm, 5% i-PrOH/CO₂, 3.0 mL/min, 35 °C, 150 bars, *t_r* (major) 7.1 min, *t_r* (minor) 8.0 min). Spectral data: see *rac*-**56**.



cis-rac-tert-butyl 1-cyano-2-(2,6-dimethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (58):

To a hydrogenation bomb, (*S*)-*tert*-butyl 1-cyano-2-(2,6-dimethoxyphenyl)cycloprop-2-enecarboxylate (200.0 mg, 0.66 mmol, 1.0 equiv) was added. EtOAc (10 mL) and Rhodium (5% wt.) on activated carbon (3.4 mg, 0.03 mmol, 0.05 equiv) were added. The hydrogenation bomb was sealed and placed under an hydrogen atmosphere at 48 bar. The reaction mixture was stirred at rt for 2 days. The crude mixture was filtered through Celite[™], washing with DCM, and concentrated under reduced pressure. The diastereomeric ratio (d.r.) was determined using ¹H NMR, and the crude cyclopropane **58** was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 20% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 24 g column and a flow of 35 mL/min was used. Fractions containing

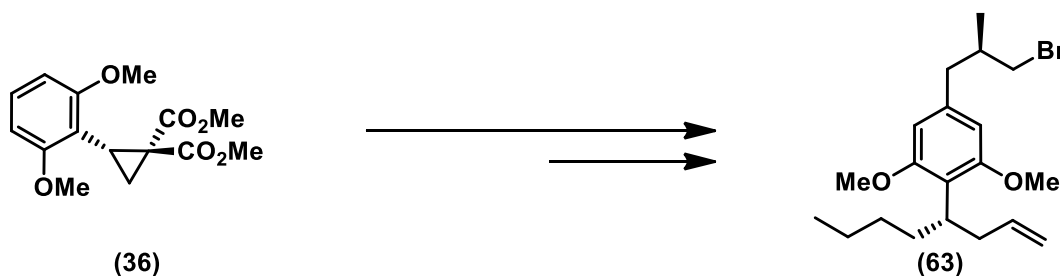
58 were concentrated to dryness, resulting in a beige solid (109.0 mg, 54% Yield), >99:1 d.r. (*cis:trans*). **mp**: 51-53 °C; **Rf**: 0.36 (20% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.201 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.74 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 5.4, 9.0 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 5.4, 9.6 Hz, 1H), 1.2 (s, 9H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 164.6, 159.6, 129.1, 120.3, 109.7, 103.3, 82.3, 55.6, 27.9, 27.6, 24.0, 20.9 ; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2976, 2936, 2838, 2240, 1717, 1473, 1114; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₂₁NO₄ [M+H]⁺: 304.1543 *m/z*, found: 304.1549 *m/z*.



4-(2,6-Dimethoxyphenyl)octanenitrile (59):⁹ To a flame-dried and argon-flushed 5 mL glass microwave vial (VWR[®] 2-5 mL) equipped with a magnetic stirrer and a rubber septum was added CuCN (16.2 mg, 0.18 mmol, 1.1 equiv) and Et₂O (1.0 mL). The suspension was cooled to -78 °C and a solution of *n*-BuLi 2.45 M (148.0 μL , 0.36 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise, and the reaction mixture turned black. The mixture was heated to rt with a water bath and stirred vigorously for 15 min to dissolve the CuCN. The yellow/brown solution was then cooled to -78 °C. To another flame-dried and argon-flushed 5 mL glass microwave vial (VWR[®] 2-5 mL) equipped with a magnetic stirrer and a rubber septum was added the cyclopropane **58** (50.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) and Et₂O (1.0 mL). This solution was added to the flask via cannula and then rinsed with Et₂O (1.0 mL). The reaction mixture was allowed to reach rt and stirred for 16 h. An aqueous solution of saturated NH₄Cl was added to quench the reaction and the mixture was stirred vigorously for 15 min. The mixture was then filtered through

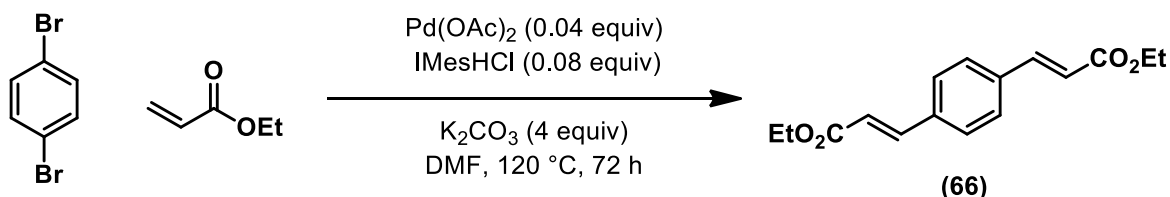
⁹ For literature procedure see: (a) J. Choy, S. Jaime-Figueroa, T. Lara-Jaime, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2244-2246.

Celite™ and extracted with Et₂O (3x). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of saturated NaCl, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The oil was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% to 20% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 24 g column and a flow of 35 mL/min was used. Fractions containing XX were concentrated to dryness, resulting in a colorless oil (49.0 mg, 82% yield). To a flame-dried and argon-flushed 5 mL glass microwave vial (VWR® 2-5 mL) equipped with a magnetic stirrer and a rubber septum were added the malonate **59a** (20.0 mg, 0.055 mmol, 1 equiv) and hexafluoro-2-propanol (HFIP) (0.5 mL, 0.1 M). The vial was capped with a Teflon microwave cap (VWR® with aluminum o-ring) and heated in the microwave at 170 °C for 4 h. The crude mixture was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 20% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a 12 g Reveleris® Grace column and a flow of 30 mL/min was used. Fractions containing **59** were concentrated to dryness, resulting in a colorless oil (4.1 mg, 28% yield). **Rf**: 0.61 (20% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.27-1.09 (m, 4H), 0.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.2, 127.6, 120.6, 118.4, 104.1, 55.6, 34.5, 32.9, 30.2, 29.2, 22.7, 15.8, 14.0; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₆H₂₃NO₂ [M+H]⁺: 262.18016 *m/z*, found: 262.1803 *m/z*.

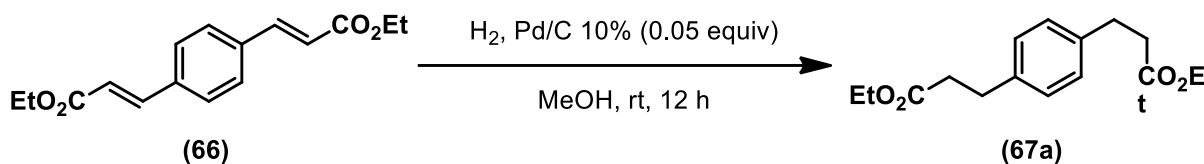


5-((R)-3-bromo-2-methylpropyl)-1,3-dimethoxy-2-((S)-oct-1-en-4-yl)benzene: For the experimental section of the olefin **63**, see Sebastien Goudreau PhD thesis, universit  de Montréal, **2010**.

Synthesis of the [7,7]-Paracyclophane



(2E,2'E)-Diethyl 3,3'-(1,4-phenylene)diprop-2-enoate (66):¹⁰ To a flame-dried and argon-flushed 500 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer were added, Pd(OAc)₂ (1.0 g, 4.24 mmol, 0.04 equiv), IMeshHCl¹¹ (2.89 g, 8.5 mmol, 0.08 equiv) and K₂CO₃ (58.6 g, 423.9 mmol, 4.0 equiv). DMF (108 mL) was added and the reaction stirred for 15 min. A solution of 1,4-dibromobenzene (25.0 g, 106 mmol, 1.0 equiv) in DMF (106 mL) was then added, followed by the addition of ethyl acrylate (38.1 mL, 100.1 mmol, 3.3 equiv). The resulting mixture was heated to 120 °C and stirred for 60 h. The reaction mixture was cooled to rt, then water was added. The residue was extracted with DCM (3x), the combined organic layers were washed with NaHCO₃, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 15% to 25% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 330 g column and a flow of 100 mL/min was used. Fractions containing **66** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (22.8 g, 79% yield). **mp**: 92-94 °C, lit:¹⁰ 93-94 °C; **Rf**: 0.51 (20% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 4H), 6.46 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 166.7, 143.4, 136.1, 128.5, 119.3, 60.6, 14.3.



Diethyl 3,3'-(1,4-phenylene)dipropanoate (67a):¹² To a flame-dried and argon-flushed 500 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer, the diester **67a** (8.3 g, 30.3 mmol, 1.0 equiv) and MeOH (300 mL, 0.1 M) were added. Palladium (10% wt.) on activated carbon (1.61 g, 1.5 mmol, 0.05 equiv) was then added. The reaction was stirred under a hydrogen atmosphere (1 atm) for 12 h. The crude diester **67a** was filtered through Celite™ and concentrated under reduced pressure, resulting in a white solid (8.1 g, 96% yield). **mp**: 61-62 °C, lit:^{13,12} 65-66 °C; **Rf**: 0.53 (20% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.12 (s, 4H), 4.12 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.91 (t, *J*

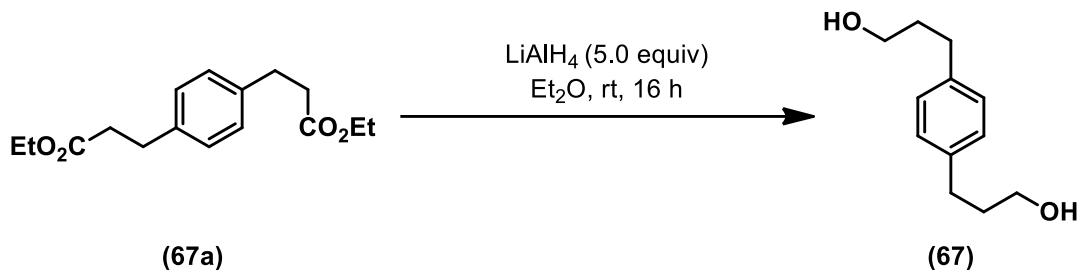
¹⁰ For literature characterization data and procedures, see: (a) H. I. N. Lebel, M. I. Davi, G. T. Stokłosa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6828-6830. (b) T.-A. Koizumi, K. Tsutsui, K. Tanaka, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4528-4532. (c) M. Hasegawa, F. Suzuki, H. Nakanishi, Y. Suzuki, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Letters* **1968**, *6*, 293-297.

¹¹ Previously synthesized, for literature characterization data and procedures, see: (a) X. Bantreil, S. P. Nolan, *Nature Protocols*, **2011**, *6*, 69.

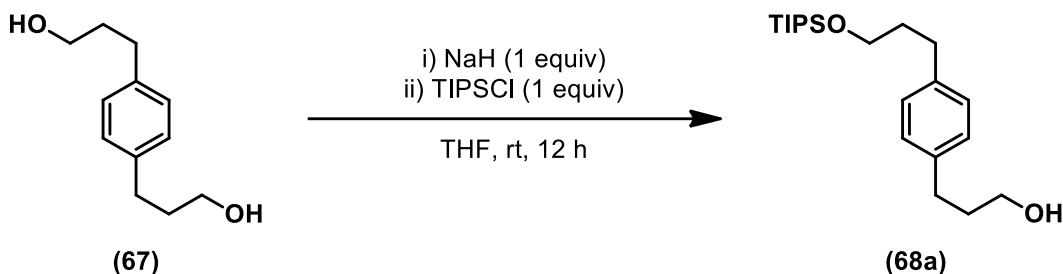
¹² For literature characterization data and procedures, see: (a) H. L. Lebel, M. I. Davi, G. T. Stokłosa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6828-6830.

¹³ For literature characterization data see: (a) G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, R. Bernini, *Synlett* **2003**, 2003, 1133-1136.

= 7.5 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 172.9, 138.5, 128.4, 60.4, 35.9, 30.5, 14.2.

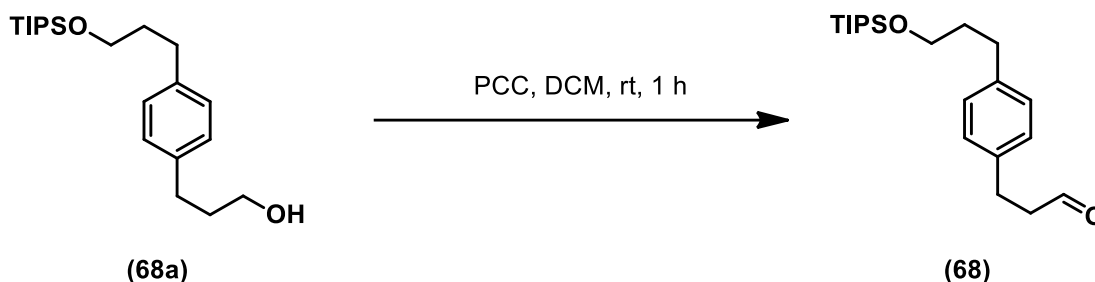


3,3'-(1,4-Phenylene)bis(propan-1-ol) (67):¹² In a flame-dried and argon-flushed 500 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer were added diethyl 3,3'-(1,4-phenylene)dipropanoate (5.2 g, 18.8 mmol, 1.0 equiv) and Et_2O (268 mL, 0.15 M). The solution was cooled down to 0 °C with an ice/water bath, and LiAlH_4 (3.6 g, 94.0 mmol, 5.0 equiv) was added in small portions. The resulting mixture was stirred for 16 h at rt. The reaction mixture was then poured into an erlenmeyer and cooled down to 0 °C with an ice/water bath. Sodium sulfate decahydrate was added to quench the excess of LiAlH_4 . The resulting white solid was filtered, rinsed with Et_2O and the filtrate was concentrated under reduced pressure, resulting in a white solid (3.5 g, 96% yield). **mp:** 60-62 °C; **Rf:** 0.26 (60% EtOAc in Hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.12 (s, 4H), 3.66 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.88 (quint, J = 6.3 Hz, 4H), 1.67 (br s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 139.3, 128.4, 62.3, 34.3, 31.6.

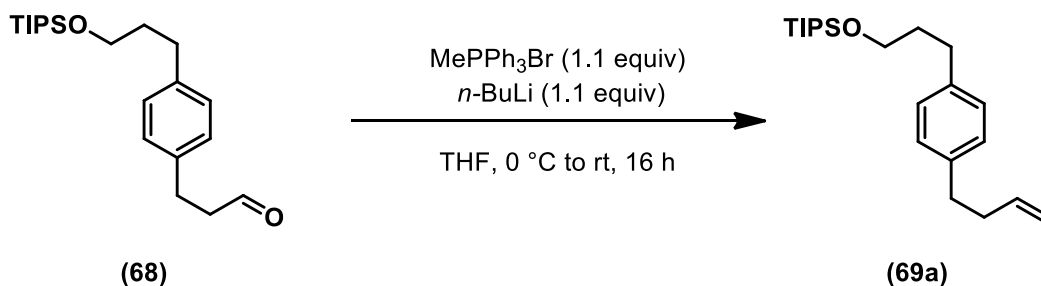


3-(4-(3-((Triisopropylsilyl)oxy)propyl)phenyl)propan-1-ol (68a):¹² To a flame-dried and argon-flushed 250 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer were added NaH (0.66 g, 16.5 mmol, 1.0 equiv) and THF (13.7 mL, 1.2 M). A solution of the diol **67** (3.2 g, 16.5 mmol, 1.0 equiv) in THF (20.6 mL, 0.8 M) was added. The resulting mixture was stirred for 30 min, and then triisopropylsilyl chloride (3.5 mL, 16.5 mmol, 1.0 equiv) was added. The reaction mixture was then vigorously stirred for 12 h. An aqueous solution of 10% K_2CO_3 was added to quench the reaction. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl , dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude alcohol was purified by flash

chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 20% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 120 g column and a flow of 85 mL/min was used. Fractions containing **68a** were concentrated to dryness, resulting in a colorless oil (2.9 g, 49% yield). **Rf**: 0.29 (20% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.13 (s, 4H), 3.74-3.67 (m, 4H), 2.72-2.66 (m, 4H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.35 (br s, 1H), 1.17-1.04 (m, 21H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 139.9, 139.0, 128.5, 128.3, 108.4, 106.0, 62.6, 62.4, 34.7, 34.3, 31.7, 31.6, 18.0, 12.0.

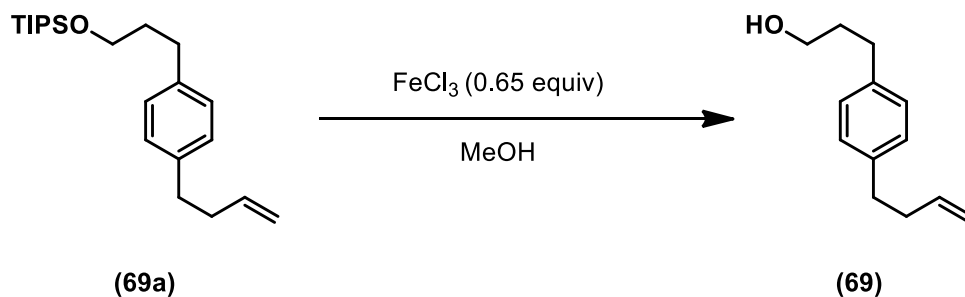


3-(4-(3-(Triisopropylsilyloxy)propyl)phenyl)propanal (68):¹² To a flame-dried and argon-flushed 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer were added the alcohol **68a** (1.0 g, 2.9 mmol, 1.0 equiv), DCM (10.8 mL, 0.04 M) follow by, pyridinium chlorochromate (PCC) (0.9 g, 4.3 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was stirred for 1 h. Then, the crude product was filtered through silica gel and anhydrous MgSO₄, washed with DCM and concentrated under reduced pressure, resulting in a colorless oil (979.0 mg, 98% yield). **Rf**: 0.60 (20% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.82 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 3.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.10-1.07 (m, 21H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 201.8, 140.4, 137.5, 128.7, 128.2, 62.6, 45.4, 34.7, 31.7, 27.7, 18.0, 12.0.



(3-(4-(But-3-en-1-yl)phenyl)propoxy)triisopropylsilane (69a):¹² To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer were added MePPh₃Br (875.1 mg, 3.2 mmol, 1.1 equiv) and THF (10.5 mL, 0.3 M). The suspension was cooled to 0 °C with an ice/water bath and then, *n*-BuLi 2.50 M (1.26 mL, 3.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The yellow reaction mixture was stirred for another 15 min. To a flame-dried and argon-flushed 25 mL round bottom flask were added the

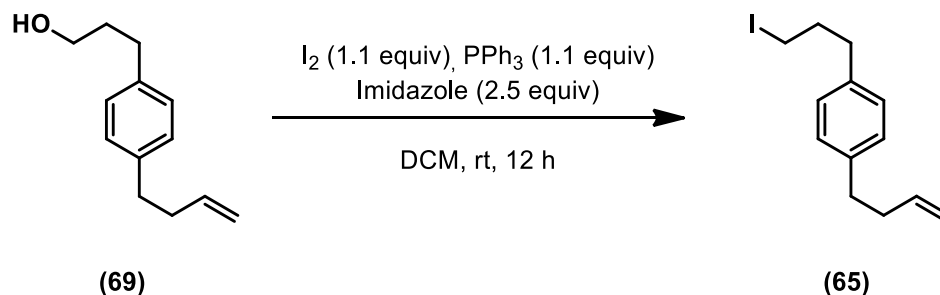
aldehyde **68** (1.0 g, 2.9 mmol, 1.0 equiv) and THF (9.6 mL, 0.3 M). The aldehyde solution was added to the first solution via syringe and, the syringe was rinsed with THF. The reaction mixture was stirred for 16 h at rt. A solution of NH_4Cl saturated was added to quench the reaction and THF was removed under reduced pressure. Et_2O was added, the solution was transferred to an extraction funnel, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3x). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl , dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude alkene was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 20% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 24 g column and a flow of 35 mL/min was used. Fractions containing **69a** were concentrated to dryness, resulting in a colorless oil (531 mg, 53% Yield). **Rf**: 0.75 (10% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.22-7.17 (m, 4H), 5.95 (ddt, $J = 6.8, 10.4, 17.2$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 1.6, 16.8$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.79-2.75 (m, 4H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 21H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 139.8, 139.1, 138.6, 128.5, 128.4, 114.8, 62.7, 35.7, 35.1, 34.8, 31.8, 18.1, 12.1.



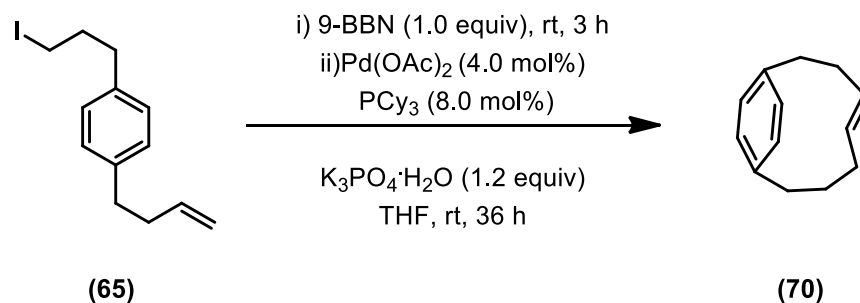
3-(4-(But-3-en-1-yl)phenyl)propan-1-ol (69):¹⁴ To a 10 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer were added the alkene **69a** (420 mg, 1.2 mmol, 1.0 equiv), MeOH (4.0 mL, 0.3 M) and FeCl_3 (127.8 mg, 0.79 mmol, 0.65 equiv). The reaction was stirred for 16 h at rt. The crude product was filtered through silica gel with EtOAc . The crude alkene was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 30% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **69** were concentrated to dryness, resulting in a colorless oil (191.4 mg, 83% Yield). **Rf**: 0.33 (20% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.13 (s, 4H), 5.88 (ddt, $J = 6.6, 10.5, 17.4$ Hz, 1H), 5.50 (ddd, $J = 1.5, 17.1, 23.7$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.68 (dt, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 4H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.94-1.85

¹⁴ For literature characterization data and procedure see: (a) Y.-Q. Yang, J.-R. Cui, L.-G. Zhu, Y.-P. Sun, Y. Wu, *Synlett* **2006**, 2006, 1260-1262. (b) H. I. n. Lebel, M. I. Davi, G. T. Stokłosa, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6828-6830.

(m, 2H), 1.57 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 139.4, 139.2, 138.2, 128.5, 128.4, 114.8, 62.3, 35.6, 35.0, 34.3, 31.7.



1-(but-3-en-1-yl)-4-(3-iodopropyl)benzene (65): To a flame-dried and argon-flushed 25 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer were added PPh_3 (181.9 mg, 0.69 mmol, 1.1 equiv), I_2 (176.1 mg, 0.69 mmol, 1.1 equiv) and dry DCM (4.2 mL). The reaction mixture was stirred 10 min and then, imidazole (107.3 mg, 1.58 mmol, 2.5 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for another 10 min and the alcohol **69** (120.0 mg, 0.63 mmol, 1.0 equiv), dissolved in dry DCM, was added via cannula. The reaction mixture was stirred for 12 h and an aqueous solution of saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ was added to quench the solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3x). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude alkene was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 5% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 12 g column and a flow of 30 mL/min was used. Fractions containing **65** were concentrated to dryness, resulting in a colorless oil (130.0 mg, 69% yield). **Rf**: 0.70 (100% EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.12 (s, 4H), 5.87 (ddt, J = 6.6, 10.2, 17.1 Hz, 1H), 5.01 (ddd, J = 1.5, 17.1, 23.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73-2.66 (m, 4H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.12 (quint, J = 7.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 139.7, 138.1, 137.8, 128.5, 128.5, 114.9, 35.8, 35.5, 35.0, 6.5; FTIR (cm^{-1}) (neat): 3075, 3049, 3005, 2977, 2928, 2852, 1728, 1514, 1213, 912; HRMS (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{I}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301.0448 m/z , found: 301.0462 m/z .



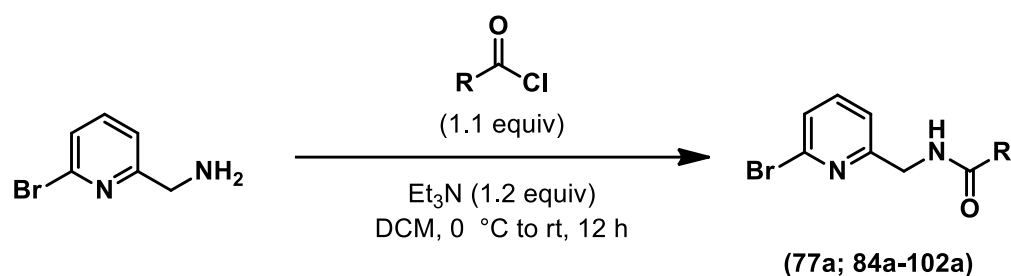
***trans*-Bicyclo[7.2.2]trideca-4,9,11,12-tetraene (70)**: To a flame-dried and argon-flushed 10 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was added the iodoalkene **65** (82.0 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv). Then a solution of 9-BBN 0.5 M in THF (0.55 mL, 0.27 mmol, 1.0) was added. The solution was stirred at rt for 3 h.

A flame-dried 50 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was purged (2x 10 min) with argon and transferred into a glovebox. Then Pd(OAc)₂ (2.45 mg, 0.01 mmol, 4.0 mol%), PCy₃ (6.13 mg, 0.02 mmol, 8.0 mol%), and K₃PO₄·H₂O (75.5 mg, 0.33 mmol, 1.2 equiv) were added to the round bottom flask under argon. The round bottom flask was closed with a septum and removed from of the glovebox. The previously synthesized Iodo-alkyl-BBN substrate (115.3 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv) was added via syringe. The flask was rinsed with 2 mL of dry THF and then dry THF (20.0 mL, 0.01M) was added. The heterogeneous reaction was stirred vigorously at rt for 36 h. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% hexane. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 12 g column and a flow of 30 mL/min was used. Fractions containing **70** were concentrated to dryness, resulting in a colorless oil (20.0 mg, 42% yield). **Rf**: 0.70 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.11 (s, 4H), 5.61-5.48 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (dd, *J* = 1.0, 6.0 Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 138.9, 137.9, 130.1, 128.6, 128.6, 126.3, 38.7, 35.8, 35.0, 17.9, 6.5; **GCMS** (PCI): calcd for C₁₃H₁₆ [M+H]⁺: 173.13 *m/z*, found 173.1 *m/z*.

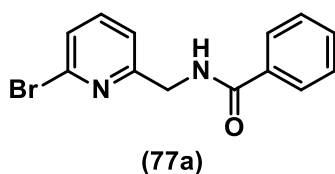
Experimental section of chapter 4

Reagents: Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride was distilled over phosphorous pentoxide and was stored for no more than five days before redistilling. 2-Methoxypyridine (2-MeOPyr) was distilled over 4Å Molecular sieves and kept under argon before use. Triethylamine (Et₃N) was distilled over sodium and kept under argon before use. Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, KOH, K₂CO₃, HP(*t*-Bu)₃BF₄, PhDavePhos were kept under argon in a glovebox before use.

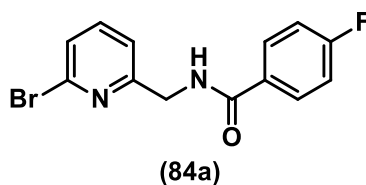
Synthesis of Amides according to Procedure A or Procedure B:



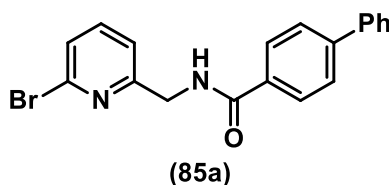
Procedure A: To a 50 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was added the (3-bromophenyl)methanamine (3.0 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with DCM (15 mL, 0.2 M) and cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, triethylamine (3.6 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by the acyl chloride (3.3 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred for 12 h from 0 °C to rt. The reaction was monitored by TLC and showed complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ and then, the biphasic layers were transferred to a 125 mL extraction funnel, separated and the aqueous layer extracted with DCM (3x). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness.



***N*-((6-Bromopyridin-2-yl)methyl)benzamide (77a):**¹⁵ Following **procedure A**. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 50% EtOAc in Hexanes. The crude amide was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **77a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (810.0 mg, 93% yield). **mp**: 130-131 °C, lit:¹⁵ 130-131 °C; **Rf**: 0.80 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.87-7.81 (m, 2H), 7.55-7.29 (m, 7H), 4.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 167.5, 158.4, 141.6, 139.2, 134.0, 131.7, 128.6, 127.1, 126.8, 121.1, 44.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3283, 2935, 1637, 1577, 1537, 1400, 1344, 1307, 1269; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₁₂BrN₂O [M+H]⁺: 291.0128 *m/z*, found: 291.0136 *m/z*.



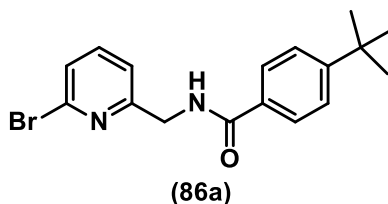
***N*-((6-Bromopyridin-2-yl)methyl)-4-fluorobenzamide (84a):** Following **procedure A**. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 50% EtOAc in Hexanes. The crude amide was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **84a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (810.0 mg, 93% yield). **mp**: 111-113 °C; **Rf**: 0.63 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.87-7.83 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 4.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 166.4, 164.9 (d, *J* = 250 Hz, *J*_{C-F}), 158.0, 141.7, 139.2, 130.3, 129.4 (d, *J* = 8.9 Hz, *J*_{C-F}), 126.9, 121.2, 115.7 (d, *J* = 21.8 Hz, *J*_{C-F}); **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 282 MHz): δ -107.9 to -107.8 (m, F); **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3355, 1638, 1504, 847, 764, 599; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₁₀BrFN₂O [M+H]⁺: 309.0033 *m/z*, found: 309.0033 *m/z*.



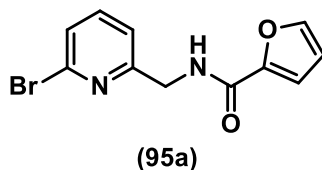
***N*-((6-Bromopyridin-2-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamide (85a):** Following **procedure A**. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude amide was injected

¹⁵ For literature characterization data and procedures, see: G. Pelletier, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2290-2293.

using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **85a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (783.0 mg, 71% yield). **mp**: 168-169 °C; **Rf**: 0.79 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.93-7.91 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 136.2, 158.3, 144.5, 141.7, 140.0, 139.2, 132.7, 128.9, 128.0, 127.6, 127.3, 127.2, 126.9, 121.2, 44.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3259, 1637, 1541, 781, 736, 690, 675; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₉H₁₅BrN₂O [M+H]⁺: 367.0440 *m/z*, found: 367.0444 *m/z*.

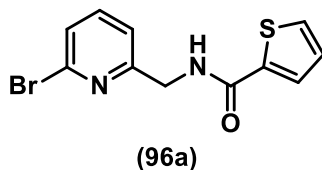


N-((6-Bromopyridin-2-yl)methyl)-4-(tert-butyl)benzamide (86a): Following **procedure A**. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude amide was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **86a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (1000.0 mg, 96% yield). **mp**: 162-164 °C; **Rf**: 0.72 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 4.73 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 167.4, 158.5, 155.2, 141.6, 139.2, 131.2, 126.9, 126.8, 125.6, 121.2, 44.5, 35.0, 31.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3357, 3313, 2959, 2928, 2902, 1634, 1555, 1543, 1309, 982, 780, 658; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₉BrN₂O [M+H]⁺: 347.0754 *m/z*, found: 347.0755 *m/z*.

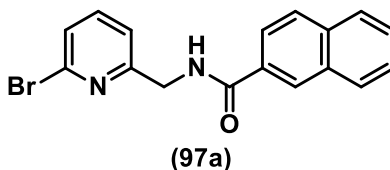


N-((6-Bromopyridin-2-yl)methyl)furan-2-carboxamide (95a): Following **procedure A**. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 40% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude amide was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **95a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (730.0 mg, 87% yield). **mp**: 117-118 °C; **Rf**: 0.47 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.50-7.42 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 0.5, 7.5 Hz, 1H),

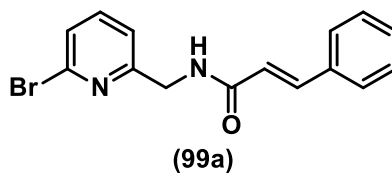
7.09 (dd, $J = 1.0, 3.5$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 1.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 158.5, 158.5, 147.6, 144.3, 141.6, 139.2, 126.8, 120.9, 114.5, 112.1, 43.9; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3235, 1636, 1526, 1014, 771, 762, 629, 601; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.9920 m/z , found: 280.9921 m/z .



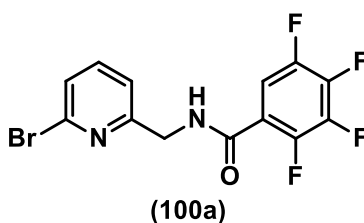
N-((6-Bromopyridin-2-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (96a): Following **procedure A**. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 40% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude amide was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **96a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (750.0 mg, 84% yield). **mp**: 123-127 °C; **Rf**: 0.66 (70% EtOAc in Hexanes); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.57 (dd, $J = 1.5, 4.0$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 4.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 161.9, 158.1, 141.6, 139.3, 138.5, 130.3, 128.4, 127.7, 126.9, 121.2, 44.4; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3319, 3083, 2981, 2968, 2934, 1552, 1305, 721, 679; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.9692 m/z , found: 296.9690 m/z .



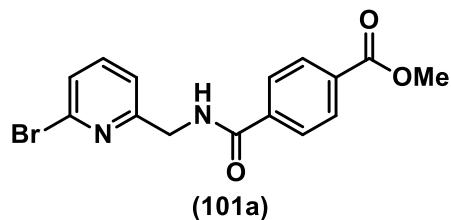
N-((6-Bromopyridin-2-yl)methyl)-2-naphthamide (97a): Following **procedure A**. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude amide was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **97a** were concentrated to dryness, resulting in a beige solid (900.0 mg, 88% yield). **mp**: 150-152 °C; **Rf**: 0.59 (70% EtOAc in Hexanes); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.40 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 4H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 4.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 167.5, 158.3, 141.7, 139.3, 134.9, 132.7, 131.3, 129.0, 128.6, 127.8, 127.8, 127.7, 126.9, 126.8, 123.4, 121.2, 44.6; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3237, 3041, 2983, 2948, 2922, 1611, 1543, 672, 478; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341.0284 m/z , found: 341.0285 m/z .



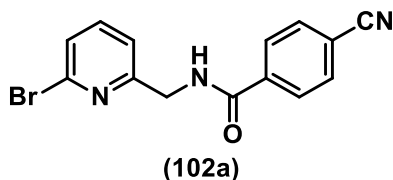
N-((6-Bromopyridin-2-yl)methyl)cinnamamide (99a): Following **procedure A**. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 40% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude amide was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **99a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (765.0 mg, 80% yield). **mp**: 120-122 °C; **Rf**: 0.47 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.30 (dd, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.52 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 166.0, 158.3, 141.6, 141.6, 139.2, 134.7, 129.8, 128.8, 127.9, 126.8, 121.2, 120.28, 44.4; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3232, 3064, 3032, 2982, 2970, 2946, 1652, 1613, 1578, 1551, 731, 684, 671; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₅H₁₃BrN₂O [M+H]⁺: 317.0284 *m/z*, found: 317.0283 *m/z*.



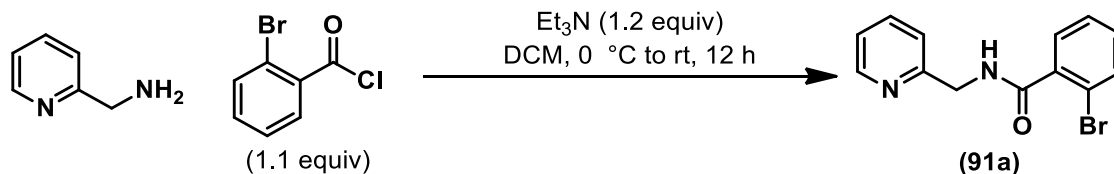
N-((6-Bromopyridin-2-yl)methyl)-2,3,4,5-tetrafluorobenzamide (100a): Following **procedure A**. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 50% to 80% EtOAc in Hexanes. The crude amide was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **100a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (912.0 mg, 84% yield). **mp**: 126-128 °C; **Rf**: 0.75 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 700 MHz): δ 7.82-7.76 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 0.7, 11.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 0.7, 10.5 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 175 MHz): δ 160.5, 157.1, 147.9 (d, *J* = 7.0 Hz, *J*_{C-F}), 147.0 (d, *J* = 9.3 Hz, *J*_{C-F}), 146.48 (d, *J* = 9.8 Hz, *J*_{C-F}), 145.6 (d, *J* = 9.5 Hz, *J*_{C-F}), 143.4 (ddd, *J* = 3.5, 12.4, 16.5 Hz, *J*_{C-F}), 141.9 (ddd, *J* = 3.5, 12.4, 16.5 Hz, *J*_{C-F}), 141.4 (ddd, *J* = 3.5, 12.8, 18.9 Hz, *J*_{C-F}), 140.0 (ddd, *J* = 3.2, 12.4, 18.4 Hz, *J*_{C-F}), 139.3, 127.1, 120.9, 117.2, 112.8 (d, *J* = 2.8 Hz, *J*_{C-F}), 44.7; **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 282 MHz): δ -153.7 to -153.6 (m, F), -148.9 to -148.8 (m, F), -138.8 to -138.7 (m, F), -136.8 to -136.7 (m, F); **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3392, 3078, 1667, 1503, 1474, 792, 772; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₇BrF₄N₂O [M+H]⁺: 362.9751 *m/z*, found: 362.9752 *m/z*.



Methyl 4-(((6-bromopyridin-2-yl)methyl)carbamoyl)benzoate (101a): Following **procedure A**. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude amide was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **101a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (884.0 mg, 84% yield). **mp**: 149-151 °C; **Rf**: 0.63 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.04-8.02 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 0.5, 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 0.5, 7.5 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 166.7, 166.4, 158.0, 141.8, 139.4, 138.1, 133.0, 130.0, 127.3, 127.1, 121.3, 52.5, 44.7; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3275, 3040, 2959, 2864, 2844, 1721, 1637, 1279, 716; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₅H₁₃BrN₂O₃ [M+H]⁺: 349.0198 *m/z*, found: 349.0198 *m/z*.

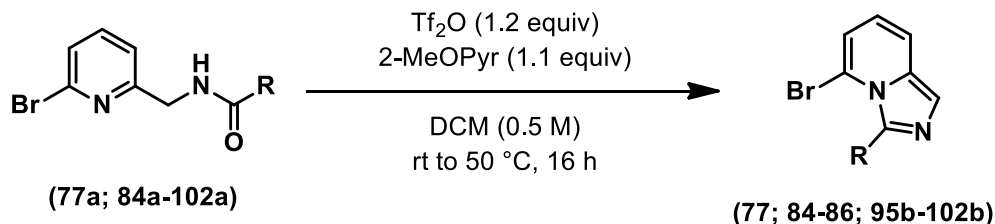


N-((6-Bromopyridin-2-yl)methyl)-4-cyanobenzamide (102a): Following **procedure A**. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude amide was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **102a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (782.0 mg, 82% yield). **mp**: 127-128 °C; **Rf**: 0.56 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.89-7.87 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.36 (m, 2H), 7.25 (dd, *J* = 0.5, 7.5 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 165.7, 157.5, 141.8, 139.4, 138.1, 132.6, 127.9, 127.2, 121.3, 118.1, 115.4, 44.6; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3304, 3066, 2973, 2939, 2933, 2864, 2844, 2825, 2230, 1643, 1554, 1306, 672; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₄H₁₀BrN₃O [M+H]⁺: 316.0080 *m/z*, found: 316.0087 *m/z*.



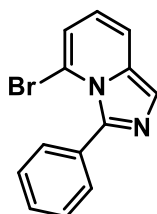
2-Bromo-N-(pyridin-2-ylmethyl)benzamide (91a): To a 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was added the 2-picolylamine (1.04 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv). The amine was diluted with DCM (50 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, triethylamine (1.67 mL, 12.0 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by 2-bromobenzoyl chloride (1.67 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred for 12 h from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ and then, the biphasic layers were transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 80% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 120 g column and a flow of 85 mL/min was used. Fractions containing **91a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (2.8 g, 96% yield). **mp:** 74-76 °C; **Rf:** 0.16 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.53-8.52 (m, 1H), 7.70 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 2.0, 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.28 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 150 MHz): δ 167.8, 155.9, 149.1, 137.9, 136.9, 133.5, 131.3, 129.6, 127.6, 122.6, 122.3, 119.6, 45.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3227, 3201, 3049, 2980, 2926, 1670, 1652, 1545, 752; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₁₁BrN₂O [M+H]⁺: 291.0128 *m/z*, found: 291.0132 *m/z*.

Synthesis of 5-Bromoimidazo[1,5-a]pyridines according to Procedure A:



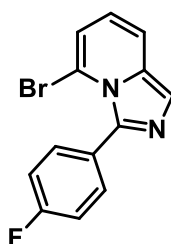
Procedure A: To a flame-dried and argon-flushed 20 mL glass microwave vial (VWR[®] 10-20 mL) equipped with a magnetic stirrer and a rubber septum was added the amide (2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (4.0 mL, 0.50 M).

Then, distilled 2-methoxypyridine¹⁶ (2-MeOPyr) (231 μ L, 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added via syringe and triflic anhydride (201 μ L, 2.4 mmol, 1.2 equiv) was added over 2 min via syringe at rt. The reaction usually changed color (dark purple or dark blue) and was exothermic upon addition of the anhydride. The reaction mixture was slowly heated to 50 °C using an oil bath and stirred for 16 h at that temperature. The reaction mixture was cooled to rt and quenched by addition of sodium carbonate (5 mL) and then stirred for 5 min. Then, the reaction was worked up by transferring the mixture to a 60 mL extraction funnel. The mixture was extracted with DCM (3x) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness.



(77)

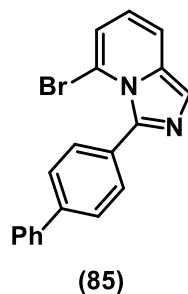
5-Bromo-3-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (77):¹⁵ Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5-a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 80% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **77** were concentrated to dryness, resulting in a green solid (498 mg, 92% yield). **mp**: 80-81 °C, lit.¹⁵ 80-81 °C; **Rf**: 0.80 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.66 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.85 (app dt, J = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.0, 9.0 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.1, 133.3, 132.1, 131.1, 128.5, 126.7, 120.7, 119.1, 118.5, 117.6, 111.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3064, 2922, 1623, 1565, 1537, 1492, 1456, 1444, 1408, 1360, 1320, 803, 760; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₁₀N₂Br [M+H]⁺: 273.0022 m/z , found 273.0014 m/z .



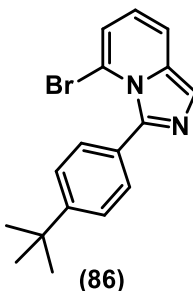
(84)

¹⁶ (a) 2-Methoxypyridine was distilled over 4Å Molecular sieves and kept under argon before use.

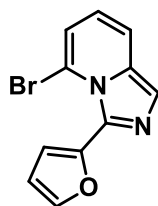
5-Bromo-3-(4-fluorophenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (84): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5- a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **84** were concentrated to dryness, resulting in a grey solid (524.0 mg, 90% yield). **mp**: 78-80 °C; **Rf**: 0.47 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.61 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.82 (dd, *J* = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 7.0, 9.0 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 150 MHz): δ 163.3 (d, *J* = 296.9 Hz, *J*_{C-F}), 133.7, 133.3 (d, *J* = 10.0 Hz, *J*_{C-F}), 128.6 (d, *J* = 3.9 Hz, *J*_{C-F}), 121.0, 119.6, 119.0, 118.0, 114.2 (d, *J* = 26.1 Hz, *J*_{C-F}), 111.5; **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 471 MHz): δ -112.1 (t, *J*_{H-F} = 8.5 Hz, F); **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3057, 2964, 1214, 798; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₈BrFN₂ [M+H]⁺: 290.9928 *m/z*, found: 290.9933 *m/z*.



3-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-5-bromoimidazo[1,5-a]pyridine (85): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5- a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **85** were concentrated to dryness, resulting in a brown solid (607.0 mg, 87% yield). **mp**: 164-166 °C; **Rf**: 0.42 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.70-7.66 (m, 5H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.85 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 141.6, 140.6, 140.2, 133.8, 131.8, 131.4, 128.9, 127.6, 127.2, 125.8, 121.3, 119.6, 119.0, 118.0, 111.8; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3057, 2964, 842, 807, 758, 691; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₉H₁₃BrN₂ [M+H]⁺: 349.0335 *m/z*, found: 349.0344 *m/z*.

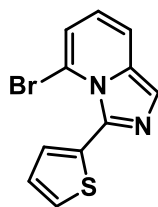


5-Bromo-3-(4-(*tert*-butyl)phenyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (86): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **86** were concentrated to dryness, resulting in a yellowish-green solid (600.0 mg, 91% yield). **mp**: 128-129 °C; **Rf**: 0.45 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.61 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 6.80 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 152.1, 140.7, 133.6, 131.1, 129.5, 124.1, 121.0, 119.3, 118.7, 118.0, 111.8, 34.8, 31.4; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2966, 2949, 2865, 2845, 822, 757, 686; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₇BrN₂ [M+H]⁺: 329.0648 *m/z*, found: 329.0663 *m/z*.



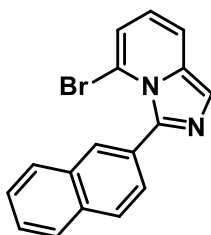
(95b)

5-Bromo-3-(furan-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (95b): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **95b** were concentrated to dryness, resulting in a beige solid (444.0 mg, 84% yield). **mp**: 123-124 °C; **Rf**: 0.45 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.64 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 2.0, 3.6 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 143.0, 142.9, 134.2, 130.4, 121.4, 120.0, 119.4, 117.7, 114.8, 112.0, 111.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3126, 3109, 3091, 3076, 2968, 2939, 2922, 2867, 2844, 805, 760; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₁H₇BrN₂O [M+H]⁺: 262.9815 *m/z*, found: 262.9819 *m/z*.



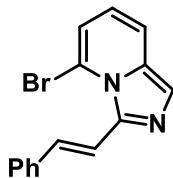
(96b)

5-Bromo-3-(thiophen-2-yl)imidazo[1,5-a]pyridine (96b): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5- a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **96b** were concentrated to dryness, resulting in a brown solid (500.0 mg, 90% yield). **mp**: 95-96 °C; **Rf**: 0.42 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.64 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.25 (dd, *J* = 1.5, 4.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 3.5, 5.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 1.5, 7.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 7.0, 9.0 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 134.2, 132.9, 132.7, 132.0, 128.1, 126.1, 121.4, 119.9, 119.5, 118.0, 112.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3080, 3065, 3008, 2981, 2967, 2949, 2938, 2922, 2866, 2844, 2829, 802, 712, 689; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₁H₇BrN₂S [M+H]⁺: 278.9586 *m/z*, found: 278.9589 *m/z*.



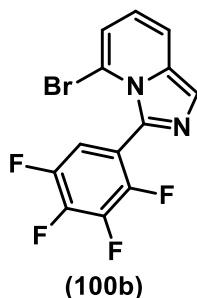
(97b)

5-Bromo-3-(naphthalen-2-yl)imidazo[1,5-a]pyridine (97b): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5- a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **97b** were concentrated to dryness, resulting in a brown solid (550.0 mg, 85% yield). **mp**: 126-128 °C; **Rf**: 0.42 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.03 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.85 (dd, *J* = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 6.5, 9.0 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 140.4, 133.8, 133.3, 132.2, 130.9, 129.9, 128.8, 128.5, 127.8, 126.7, 126.5, 121.3, 119.6, 119.0, 118.0, 111.9, 31.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3083, 3042, 3007, 2981, 2966, 2940, 2922, 2865, 2844, 805; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₁BrN₂ [M+H]⁺: 323.0178 *m/z*, found: 323.0184 *m/z*.

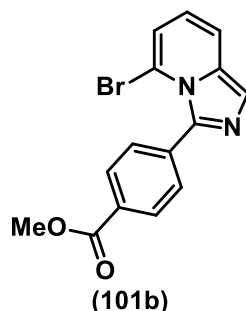


(99b)

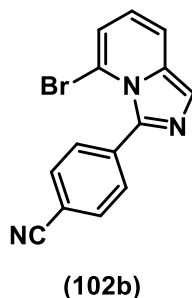
(E)-5-Bromo-3-styrylimidazo[1,5-a]pyridine (99b): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5- a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **99b** were concentrated to dryness, resulting in a green solid (565.0 mg, 94% yield). **mp**: 91-93 °C; **Rf**: 0.57 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.31 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.45 (dd, *J* = 0.9, 8.7 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.88 (dd, *J* = 1.2, 6.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 6.6, 8.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 139.7, 137.3, 134.4, 131.5, 128.7, 127.9, 126.7, 122.5, 120.2, 118.8, 118.4, 117.0111.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3107, 3055, 3039, 3012, 2954, 2847, 960, 799, 749, 700, 679; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₅H₁₁BrN₂ [M+H]⁺: 299.0178 *m/z*, found: 299.0183 *m/z*.



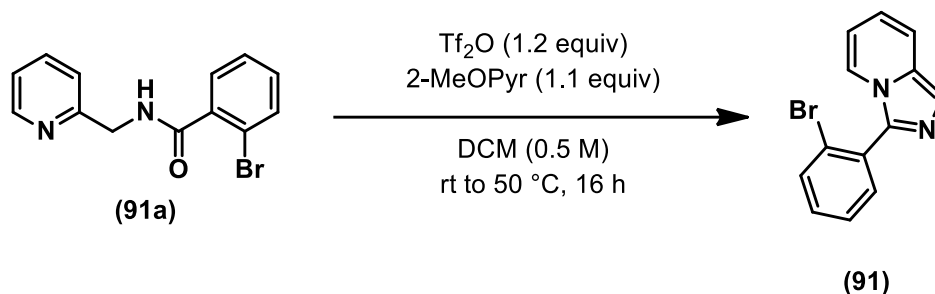
5-Bromo-3-(2,3,4,5-tetrafluorophenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (100b): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5- a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **100b** were concentrated to dryness, resulting in a beige solid (643.0 mg, 93% Yield). **mp**: 88-89 °C; **Rf**: 0.63 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 7.0, 9.0 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 175 MHz): δ 147.4-147.1 (m, *J*_{C-F}), 146.0-145.7 (m, *J*_{C-F}), 142.3 (ddd, *J* = 3.3, 12.6, 15.9 Hz, *J*_{C-F}), 141.1-140.8 (m, *J*_{C-F}), 139.5 (ddd, *J* = 4.2, 12.6, 16.6 Hz, *J*_{C-F}), 134.5, 131.1, 122.1, 120.1, 119.9, 118.1, 117.7-117.5 (m, *J*_{C-F}), 113.9 (dd, *J* = 2.3, 19.6 Hz, *J*_{C-F}); **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 282 MHz): δ -155.9 to -155.8 (m, F), -153.2 to -153.0 (m, F), -139.7 to -139.6 (m, F), -134.7 to -134.6 (m, F); **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3107, 3039, 3012, 2956, 2847, 960, 799, 749, 700, 679; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₅BrF₄N₂ [M+H]⁺: 344.9645 *m/z*, found: 344.9645 *m/z*.



Methyl 4-(5-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)benzoate (101b): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5- a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **101b** were concentrated to dryness, resulting in a brown solid (538.0 mg, 81% Yield). **mp**: 134-135 °C; **Rf**: 0.46 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.14-8.11 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 4.0 (s, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 166.8, 139.2, 136.8, 134.1, 131.3, 130.3, 128.3, 121.7, 119.9, 119.4, 118.0, 111.6, 52.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3086, 3071, 2987, 2942, 2923, 2858, 2845, 1753, 1276, 692; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₅H₁₁BrN₂O₂ [M+H]⁺: 331.0077 *m/z*, found: 331.0076 *m/z*.

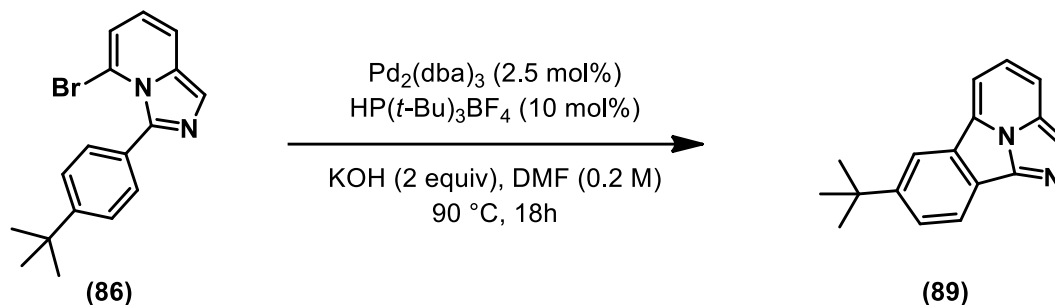


4-(5-Bromoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)benzonitrile (102b): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5- a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **102b** were concentrated to dryness, resulting in a green solid (523.0 mg, 88% Yield). **mp**: 148-149 °C; **Rf**: 0.46 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.72-7.65 (m, 5H), 7.57 (dd, *J* = 1.0, 9.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 1.0, 6.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 7.0, 9.0 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 138.2, 136.8, 134.4, 131.8, 130.9, 122.1, 120.2, 119.8, 118.7, 118.1, 112.4, 111.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2981, 2972, 2947, 2923, 2863, 2844, 2827, 842, 799, 781; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₄H₈BrN₃ [M+H]⁺: 297.9974 *m/z*, found: 297.9973 *m/z*.



3-(2-Bromophenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (91): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5- a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 70% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **91** were concentrated to dryness, resulting in an orange oil (503.0 mg, 92% Yield). **Rf**: 0.45 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.56 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.53 (m, 4H), 7.49 (dt, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H) 6.82-6.78 (m, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 136.9, 133.3, 133.2, 131.6, 130.9, 130.9 127.7, 124.2, 122.1, 120.0, 118.9, 118.4, 112.6; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3105, 3055, 2961, 2926, 1428, 1355, 770, 724, 690; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₉BrN₂ [M+H]⁺: 273.0022 m/z , found: 273.0031 m/z .

Synthesis of imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine



7-(tert-Butyl)benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (89): To a flame-dried 5 mL microwave vial (VWR[®] 2-5 mL) equipped with a magnetic stirrer was added 5-bromo-3-(4-(tert-butyl)phenyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (164.6 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), as previously synthesized. The vial was then purged (2x 10 min) with argon and transferred in a glovebox. Then, Pd₂(dba)₃ (11.4 mg, 0.0125 mmol, 0.025 equiv), HP(*t*-Bu)₃BF₄ (14.5 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), and KOH (56.1 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) were added to the vial under an argon atmosphere. The vial was capped with a Teflon microwave cap (VWR[®] with aluminum o-ring) and removed from of the glovebox. The solids were dissolved with anhydrous DMF (2.5 mL, 0.20M). The reaction was slowly heated to 120 °C using an oil bath and the reaction was stirred for 16 h. The reaction was cooled to rt and decapped. The crude mixture was dissolved in DCM (5 mL) and

transferred to a 30 mL extraction funnel. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of brine. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered over a pad of silica gel in a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 1% to 10% MeOH in DCM. The crude was dissolved in DCM and injected over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **89** were concentrated to dryness, resulting in a brown oil (110.0 mg, 89% Yield). **Rf**: 0.22 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.39 (dd, $J = 1.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 0.5, 8.5$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.0, 8.5$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz): δ 148.3, 137.7, 131.4, 127.4, 126.9, 126.1, 125.7, 121.5, 119.4, 119.3, 116.5, 109.9, 35.2, 31.7; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2955, 2903, 2863, 1363, 795, 677; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 249.1386 m/z , found 249.1380 m/z ; $\lambda_{\text{excitation}}$: 282 ($\xi = 15760 \text{ LMol}^{-1}$, $\phi = 0.162$), 424 nm ($\xi = 3454 \text{ LMol}^{-1}$, $\phi = 0.541$); $\lambda_{\text{emission}}$: 468 nm.

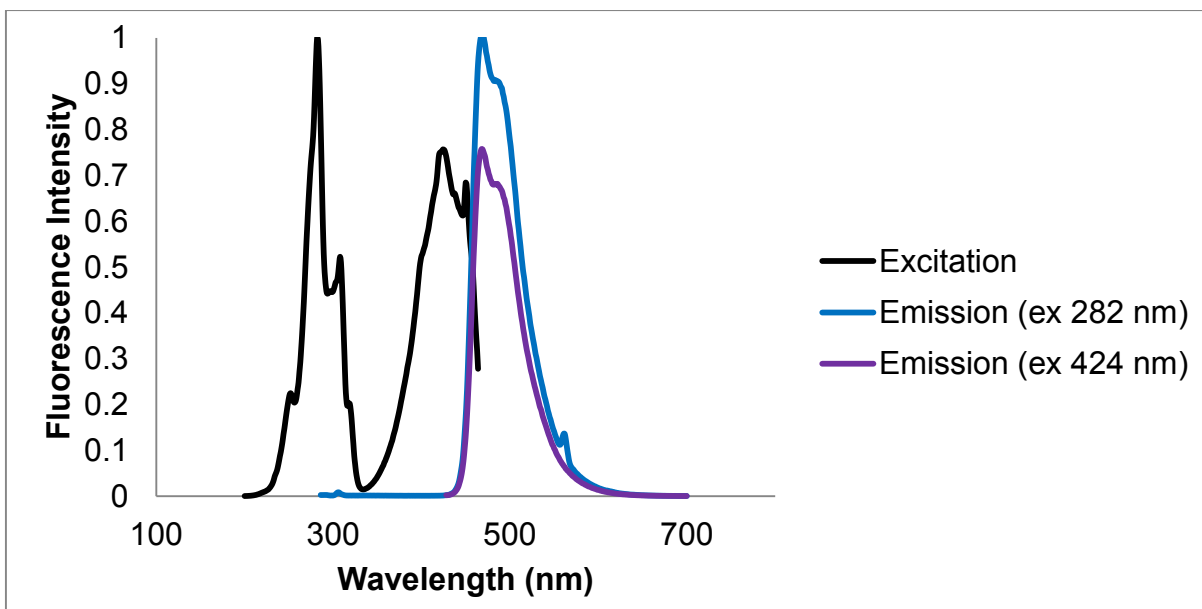
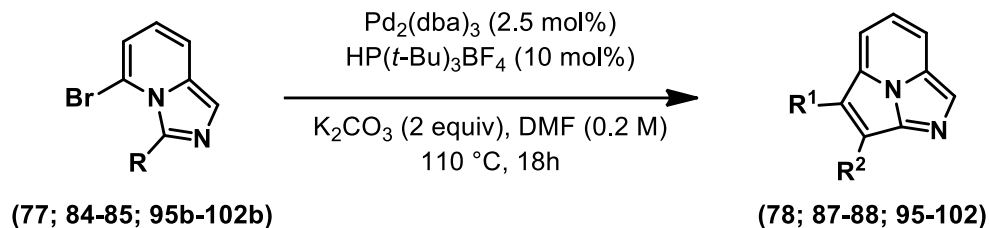
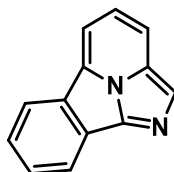


Figure 1: Excitation and emission spectra of 7-(tert-butyl)benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (**89**).

Synthesis of Imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine according to Procedure A:



Procedure A: To a flame-dried 5 mL microwave vial (VWR[®] 2-5 mL) equipped with a magnetic stirrer was added the corresponding 5-bromoimidazo[1,5-*a*]pyridine (0.5 mmol, 1.0 equiv), as previously synthesized. The vial was then purged (2x 10 min) with argon and transferred in a glovebox. Then, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.4 mg, 0.0125 mmol, 0.025 equiv), $\text{HP}(t\text{-Bu})_3\text{BF}_4$ (14.5 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), and K_2CO_3 (138.2 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) were added to the vial under an argon atmosphere. The vial was capped with a Teflon microwave cap (VWR[®] with aluminum o-ring) and removed from of the glovebox. The solids were dissolved with anhydrous DMF (2.5 mL, 0.20M). The reaction was slowly heated to 110 °C using an oil bath and the reaction was stirred for 16 h. The reaction was cooled to rt and decapped. The crude mixture was dissolved in DCM (5 mL) and transferred to a 30 mL extraction funnel. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of brine. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered over a pad of silica gel in a sintered funnel, and evaporated to dryness.



(78)

Benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (78): Following **procedure A**. The crude imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 1% to 10% MeOH in DCM. The crude product was dissolved in DCM and injected over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **78** were concentrated to dryness, resulting in a bright yellow solid (100.0 mg, >99% yield). **mp:** 98-100 °C; **Rf:** 0.40 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.44-8.41 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz): δ 137.6, 131.1, 129.2, 128.2, 127.4, 126.5, 125.7, 124.8, 123.1, 121.7, 119.9, 116.7, 110.3; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3057, 2923, 1561, 1528, 1499, 1455, 1426, 1335, 1296; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 193.0766 m/z ,

found 193.0759 m/z . $\lambda_{\text{excitation}} = 278 \text{ nm}$ ($\xi = 30002 \text{ LMol}^{-1}$, $\phi_f = 0.132$), 420 nm ($\xi = 7350 \text{ LMol}^{-1}$, $\phi_f = 0.525$); $\lambda_{\text{emission}} = 464 \text{ nm}$.

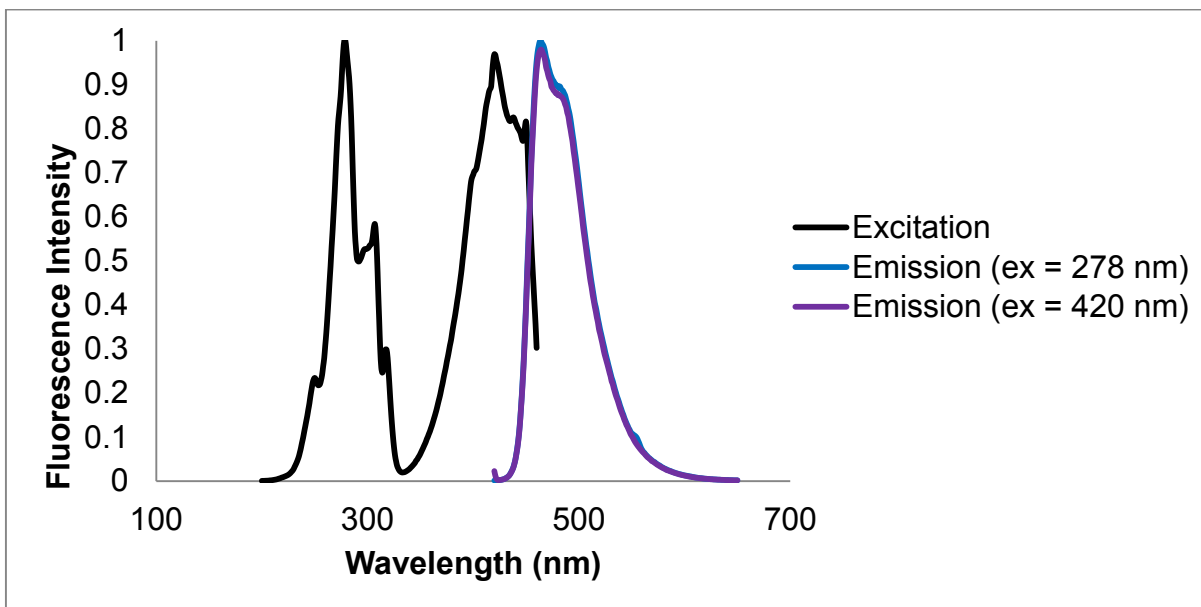
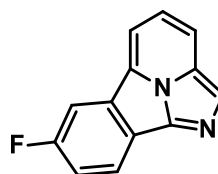


Figure 2: Excitation and emission spectra of benzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizine (**78**).



(**87**)

7-Fluorobenzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizine (87): Following **procedure A**. The crude imidazo[2,1,5-c,d]indolizine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 1% to 10% MeOH in DCM. The crude product was dissolved in DCM and injected over a RediSep® Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **87** were concentrated to dryness, resulting in a bright yellow solid (103.0 mg, 98% yield). **mp**: 129-130 °C; **Rf**: 0.15 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.37 (dd, $J = 4.8, 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 7.2, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (dt, $J = 2.4, 8.8 \text{ Hz}$, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 161.5, 159.6, 137.0, 132.0, 127.6, 126.0, 124.7, 121.4, 121.2 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{C-F}}$), 117.5 (d, $J = 19.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{C-F}}$), 117.5, 111.1, 109.3 (d, $J = 19.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{C-F}}$); **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 282 MHz): δ -115.7 to -115.6 (m, F); **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3064, 3015, 2952, 2920, 2851, 1006, 769; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₇FN₂ [M+H]⁺: 211.0667 m/z , found 211.0660 m/z ; $\lambda_{\text{excitation}} = 279 \text{ nm}$ ($\xi = 18610 \text{ LMol}^{-1}$, $\phi_f = 0.137$), 430 nm ($\xi = 5722 \text{ LMol}^{-1}$, $\phi_f = 0.411$); $\lambda_{\text{emission}} = 476 \text{ nm}$.

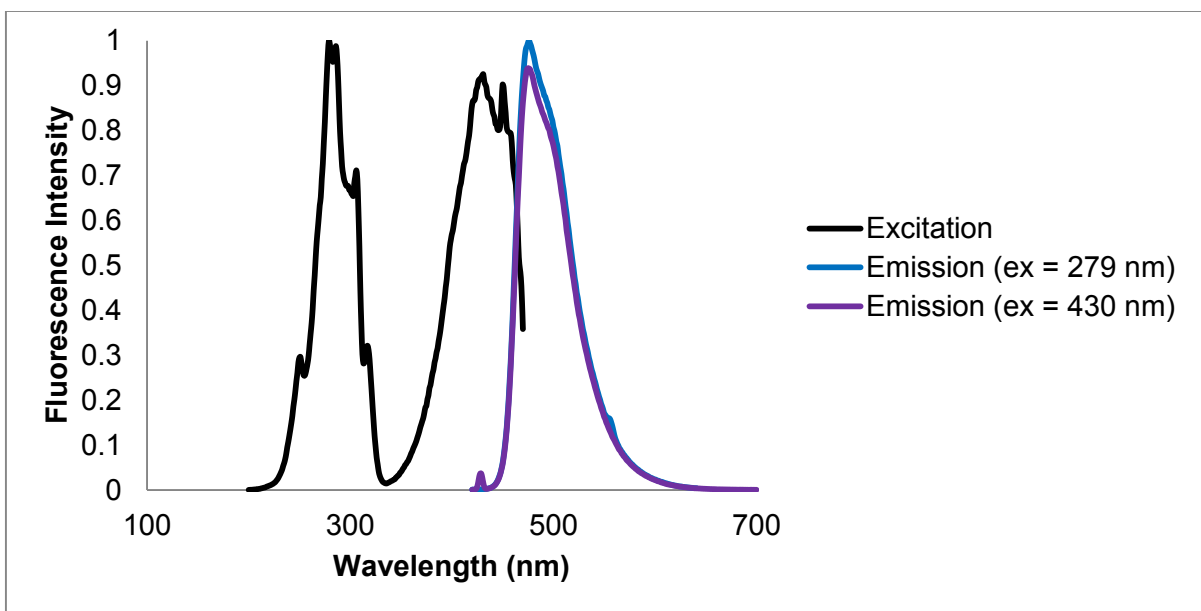
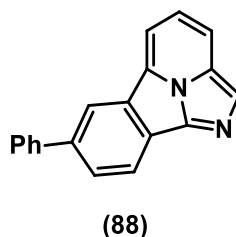


Figure 3: Excitation and emission spectra of 7-fluorobenzo[a]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (**87**).



7-Phenylbenzo[a]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (88): Following **procedure A**. The crude imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 40% to 60% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **88** were concentrated to dryness, resulting in a brown oil (134.6 mg, >99% yield). **Rf**: 0.25 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.58 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.68 (dd, *J* = 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 141.0, 138.2, 137.4, 131.8, 129.0, 128.6, 127.7, 127.5, 127.5, 127.0, 126.7, 125.9, 121.8, 121.6, 120.1, 116.9, 110.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3054, 3024, 2954, 2922, 2852, 1067, 746, 694, 676; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₉H₁₂N₂ [M+H]⁺: 269.1073 *m/z*, found 269.1072 *m/z*; λ_{excitation} = 290 nm (ξ = 13219 L/Mol, φ_f = 0.219), 430 nm (ξ = 4966 L/Mol, φ_f = 0.456); λ_{emission} = 463 nm.

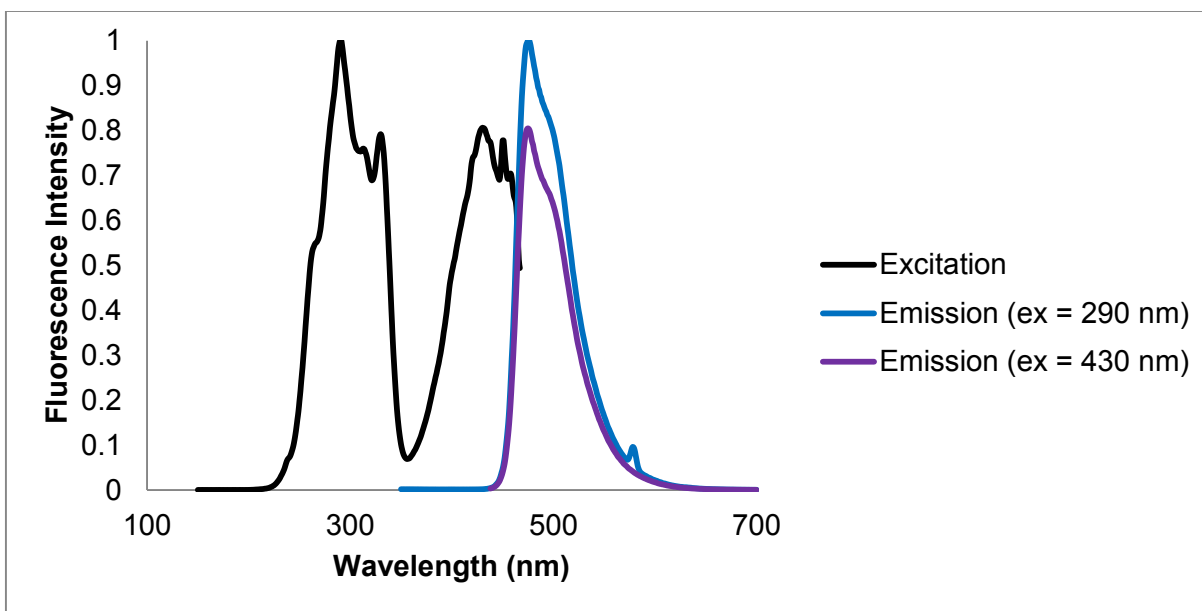
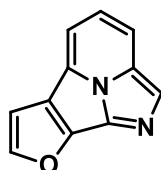


Figure 4: Excitation and emission spectra of 7-phenylbenzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (**88**).



(**95**)

Furo[3,2-*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (95**):** Following **procedure A**. The crude imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 50% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **95** were concentrated to dryness, resulting in a bright green solid (36.1 mg, 40% yield). **mp**: 119-120 °C; **R_f**: 0.30 (50% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 149.4, 146.7, 129.9, 127.5, 127.2, 121.6, 120.4, 120.4, 115.2, 112.6, 105.9; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3127, 2981, 2968, 2921, 2908, 989, 797, 706, 671; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₁H₆N₂O [M+H]⁺: 183.0553 *m/z*, found 183.0549 *m/z*; λ_{excitation} = 274 nm (ξ = 7918 L/Mol, φ_f = 0.066), 413 nm (ξ = 3486 L/Mol, φ_f = 0.241); λ_{emission} = 463 nm.

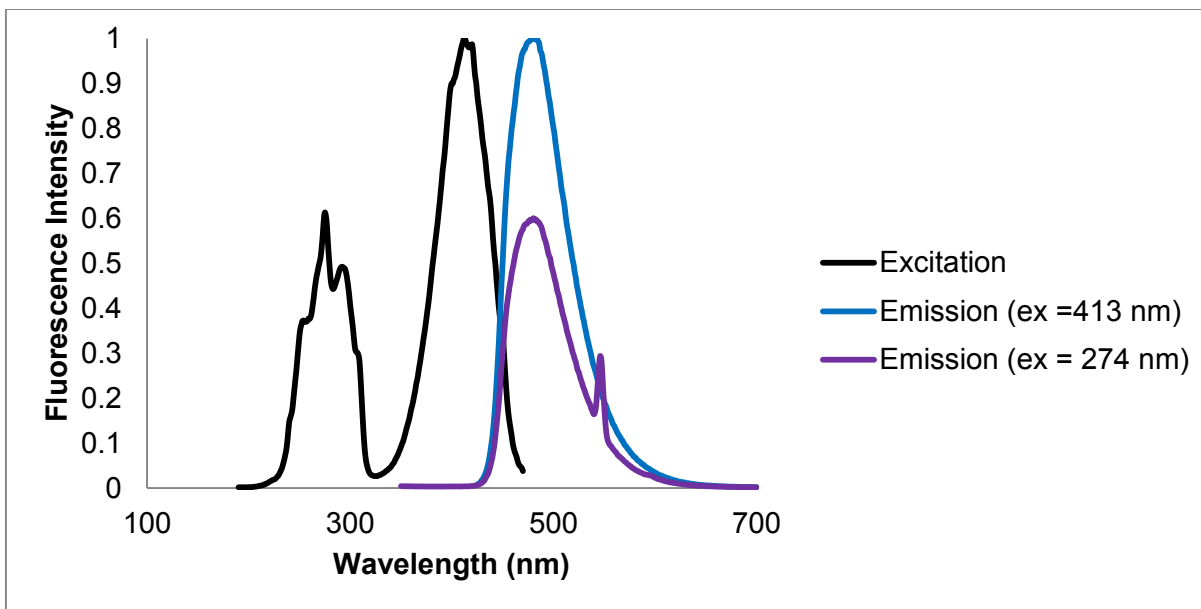
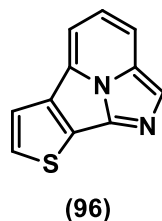


Figure 5: Excitation and emission spectra of furo[3,2-*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (**95**).



Thieno[3,2-*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (96**):** Following **procedure A**. The crude imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% to 50% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **96** were concentrated to dryness, resulting in a bright orange solid (37.4 mg, 38% yield). **mp:** 150-152 °C; **Rf:** 0.22 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.0, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 136.3, 134.9, 132.2, 129.3, 126.9, 126.5, 123.5, 121.7, 119.4, 115.4, 11.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3085, 3068, 2921, 2850, 742, 730, 669; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₁H₆N₂S [M+H]⁺: 199.0325 *m/z*, found 199.0329 *m/z*; **λ_{excitation}** = 283 nm (**ξ** = 20349 L/Mol, **φ_f** = 0.027), 420 nm (**ξ** = 2469 L/Mol, **φ_f** = 0.225); **λ_{emission}** = 478 nm.

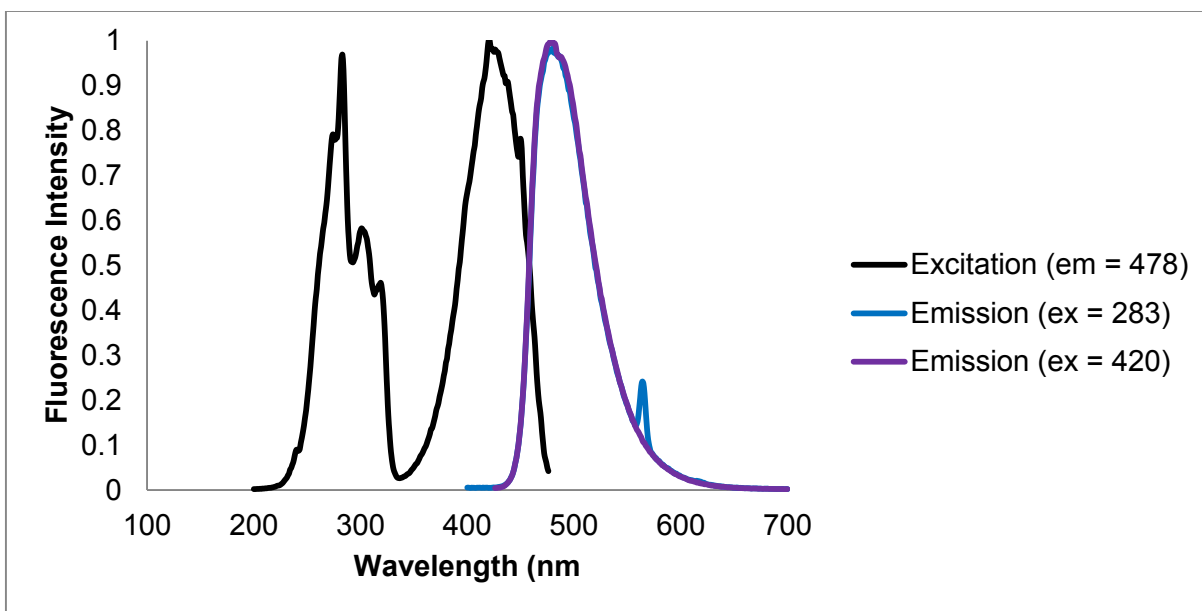
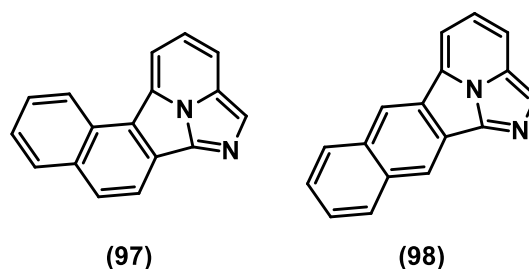


Figure 6: Excitation and emission spectra of thieno[3,2-a]imidazo[2,1,5-cd]indolizine (96).



Mixture of imidazo[2,1,5-cd]naphtho[1,2-a]indolizine (97) : imidazo[2,1,5-cd]naphtho[2,3-a]indolizine (98) 2:1: Following **procedure A**. The crude imidazo[2,1,5-c,d]indolizine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing the clean products were concentrated to dryness, resulting in an yellow-orange solid (120.0 mg, 99% yield). **mp:** 132-134 °C; **Rf:** 0.31 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.79-8.70 (m, 5H), 8.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16-8.05 (m, 8H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 7H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.9, 137.6, 133.6, 131.5, 130.9, 130.7, 130.2, 129.5, 129.0, 128.9, 127.8, 127.7, 127.0, 126.4, 126.1, 125.9, 125.8, 125.7, 125.6, 125.3, 125.2, 123.4, 123.0, 122.1, 122.0, 118.5, 118.0, 116.7, 116.3, 114.3, 108.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3042, 2920, 2851, 784, 723, 672, 468; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₀N₂ [M+H]⁺: 243.0917 *m/z*,

found 243.0912 m/z ; $\lambda_{\text{excitation}} = 299 \text{ nm}$ ($\xi = 13014 \text{ L/Mol}$, $\phi_f = 0.134$), 352 nm ($\xi = 5131 \text{ L/Mol}$, $\phi_f = 0.252$), 469 nm ($\xi = 4684 \text{ L/Mol}$, $\phi_f = 0.280$); $\lambda_{\text{emission}} = 488 \text{ nm}$.

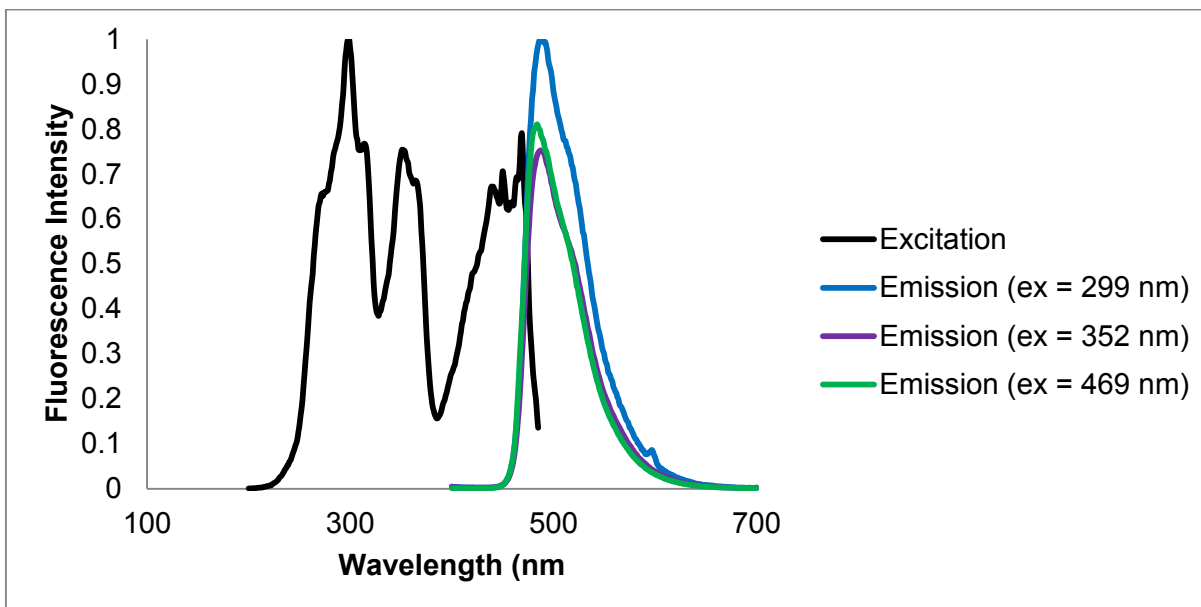
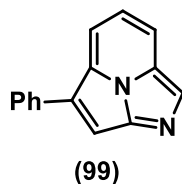


Figure 7: Excitation and emission spectra of a mixture of imidazo[2,1,5-*cd*]naphtho[1,2-*a*]indolizine (**97**) : imidazo[2,1,5-*cd*]naphtho[2,3-*a*]indolizine (**98**) 2:1.



6-Phenylimidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (99): Following **procedure A**. The crude imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 60% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **99** were concentrated to dryness, resulting in an orange oil (31.0 mg, 28% yield). **R_f**: 0.20 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.84 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 135.4, 132.63, 130.8, 126.7, 126.4, 126.1, 125.1, 124.8, 124.0, 120.0, 114.2, 113.7, 111.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3376, 3056, 2981, 2922, 2865, 2845, 1092, 1069, 769; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₅H₁₀N₂ [M+H]⁺: 219.0917 m/z , found 219.0913 m/z ; $\lambda_{\text{excitation}} = 296 \text{ nm}$ ($\xi = 6249 \text{ L/Mol}$, $\phi_f = 0.200$), 450 nm ($\xi = 6289 \text{ L/Mol}$, $\phi_f = 0.373$); $\lambda_{\text{emission}} = 505 \text{ nm}$.

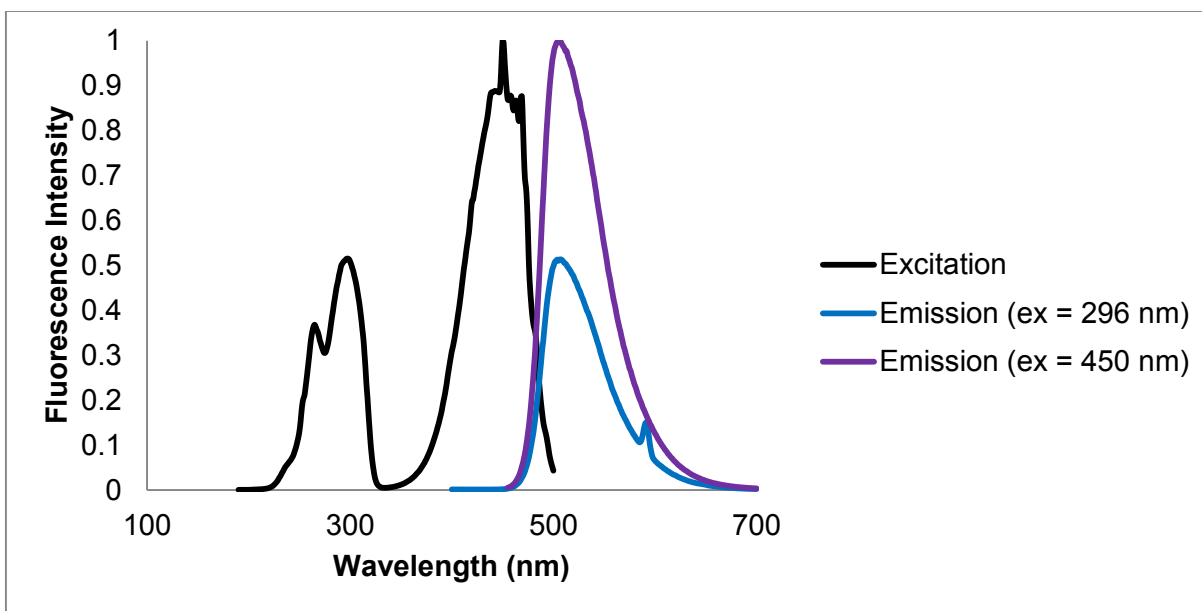
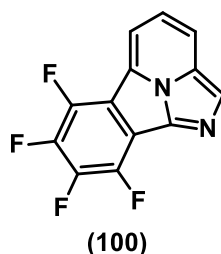


Figure 8: Excitation and emission spectra of 6-phenylimidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (**99**).



6,7,8,9-Tetrafluorobenzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine (100): Following **procedure A**. The crude imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% to 50% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **100** were concentrated to dryness, resulting in a bright yellow solid (87.3 mg, 66% yield). **mp:** 179-181 °C; **R_f:** 0.72 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 175 MHz): δ 142.6 (dd, *J* = 15.2, 556.7 Hz, *J*_{C-F}), 141.3 (dt, *J* = 23.8, 354.9 Hz, *J*_{C-F}), 139.0 (t, *J* = 20.5 Hz, *J*_{C-F}), 137.0 (t, *J* = 20.7 Hz, *J*_{C-F}), 133.8, 130.1, 126.3, 122.8, 122.4, 118.2, 115.0, 113.30 (ddd, *J* = 8.05, 21.9, 385.9 Hz, *J*_{C-F}); **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 471 MHz): δ -159.0 (t, *J* = 23.1 Hz, F), -151.8 (t, *J* = 18.8 Hz, F), -142.8 (t, *J* = 16.0 Hz, F), -141.1 (t, *J* = 17.0 Hz, F); **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3055, 3006, 2981, 2967, 2949, 2938, 2922, 2865, 2844, 1024, 814; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₄F₄N₂ [M+H]⁺: 265.0383 *m/z*, found 265.0389 *m/z*; **λ_{excitation}** = 273 nm (ξ = 11093 L/Mol, ϕ_f = 0.140), 450 nm (ξ = 4879 L/Mol, ϕ_f = 0.512); **λ_{emission}** = 468 nm.

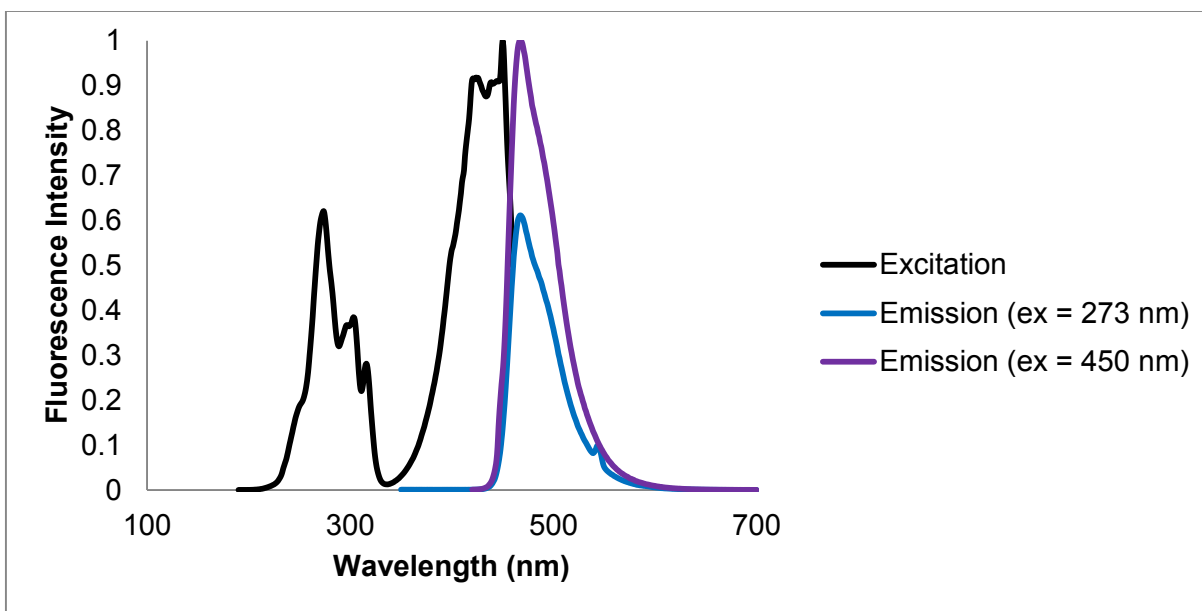


Figure 9: Excitation and emission spectra of 6,7,8,9-tetrafluorobenzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizine (**100**).

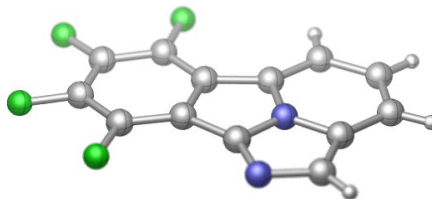
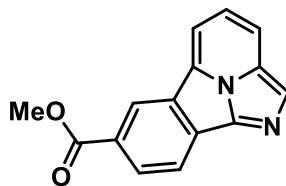


Figure 10: X-Ray of 6,7,8,9-tetrafluorobenzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizine (**100**).

Synthesis of Benzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizine (101) and (102) according to Procedure A on larger scale:



(101)

Methyl benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxylate (101): To a flame-dried 5 mL microwave vial (VWR[®] 2-5 mL) equipped with a magnetic stirrer was added methyl 4-(5-bromoimidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)benzoate (331.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), as previously synthesized. The vial was then purged (2x 10 min) with argon and transferred in a glovebox. Then, Pd₂(dba)₃ (22.9 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv), HP(*t*-Bu)₃BF₄ (29.0 mg, 0.10 mmol, 0.10 equiv), and K₂CO₃ (276.4 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv) were added to the vial under an argon atmosphere. The vial was capped with a Teflon microwave cap (VWR[®] with aluminum o-ring) and removed from of the glovebox. The solids were dissolved in anhydrous DMF (3.0 mL, 0.33M). The reaction was slowly heated to 120 °C using an oil bath and the reaction was stirred for 16 h. The reaction was cooled to rt and decapped. The crude mixture was dissolved in DCM (10 mL) and transferred to a 30 mL extraction funnel. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of brine. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered over a pad of silica gel in a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 50% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **101** were concentrated to dryness, resulting in a yellow solid (238.0 mg, 95% Yield). **mp**: 206-207 °C; **Rf**: 0.34 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 9.13 (s, 1H), 8.44-8.35 (m, 3H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.0, 8.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 167.1, 130.5, 130.4, 130.1, 129.5, 126.5, 126.3, 125.4, 122.7, 119.5, 117.4, 111.5, 52.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3089, 3060, 3032, 3007, 2982, 2950, 2922, 2861, 2845, 1712; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₅H₁₀N₂O₂ [M+H]⁺: 251.0815 *m/z*, found 251.0806 *m/z*; λ_{excitation} = 286 nm (ξ = 9547 LMol⁻¹, φ_f = 0.219), 340 nm (ξ = 2804 LMol⁻¹, φ_f = 0.579), 420 nm (ξ = 3387 LMol⁻¹, φ_f = 0.672) ; λ_{emission} = 460 nm.

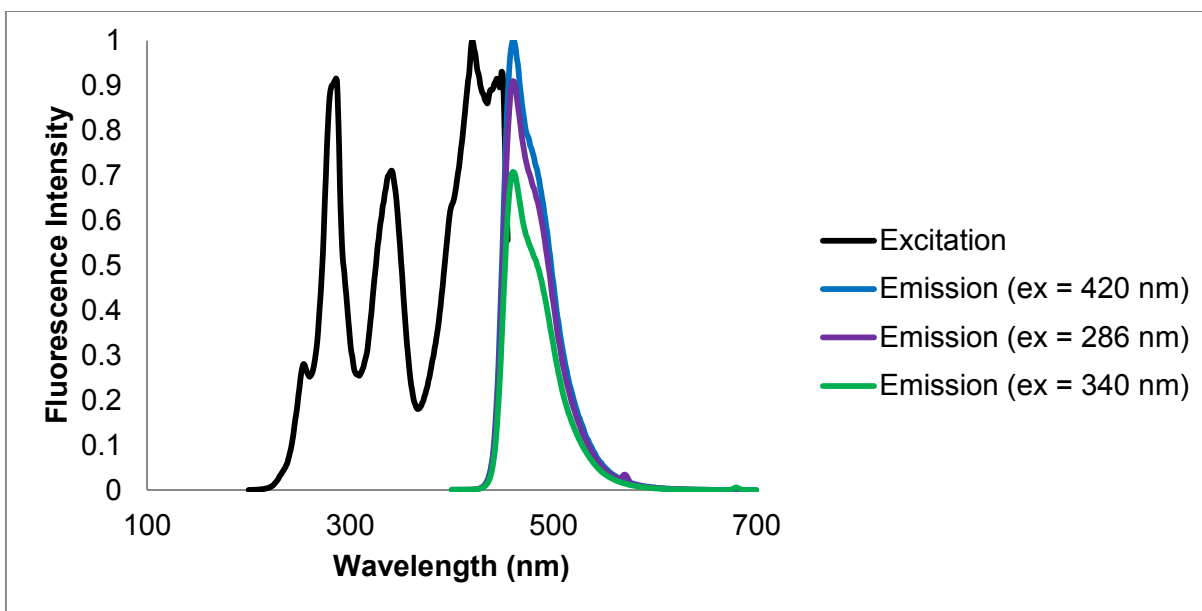
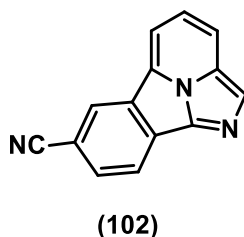


Figure 11: Excitation and emission spectra of methyl benzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizine-7-carboxylate (**101**).



Benzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizine-7-carbonitrile (102): To a flame-dried 5 mL microwave vial (VWR[®] 2-5 mL) equipped with a magnetic stirrer was added 4-(5-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)benzonitrile (298.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), as previously synthesized. The vial was then purged (2x 10 min) with argon and transferred in a glovebox. Then, Pd₂(dba)₃ (22.9 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv), HP(*t*-Bu)₃BF₄ (29.0 mg, 0.10 mmol, 0.10 equiv), and K₂CO₃ (276.4 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv) were added to the vial under an argon atmosphere. The vial was capped with a Teflon microwave cap (VWR[®] with aluminum o-ring) and removed from of the glovebox. The solids were dissolved in anhydrous DMF (3.0 mL, 0.33M). The reaction was slowly heated to 120 °C using an oil bath and the reaction was stirred for 16 h. The reaction was cooled to rt and decapped. The crude mixture was dissolved in DCM (10 mL) and transferred to a 30 mL extraction funnel. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of brine. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered over a pad of silica gel in a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude imidazo[2,1,5-c,d]indolizine was purified by flash chromatography

over silica gel using a gradient of 50% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **102** were concentrated to dryness, resulting in a yellow solid (215.0 mg, 99% yield). **mp**: 251-253 °C; **Rf**: 0.34 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.73-8.72 (m, 1H), 8.47 (dd, *J* = 0.4, 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 136.4, 131.6, 130.5, 130.1, 129.6, 127.9, 126.6, 125.2, 123.0, 120.6, 119.4, 118.2, 112.5, 107.6; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3069, 3012, 2962, 2920, 2846, 2250, 820, 814; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₄H₇N₃ [M+H]⁺: 218.0713 *m/z*, found 218.0719 *m/z*; λ_{excitation} = 287 nm (ξ = 21131 L/Mol, φ_f = 0.168), 341 nm (ξ = 4385 L/Mol, φ_f = 0.708), 450 nm (ξ = 6638 L/Mol, φ_f = 0.565); λ_{emission} = 463 nm.

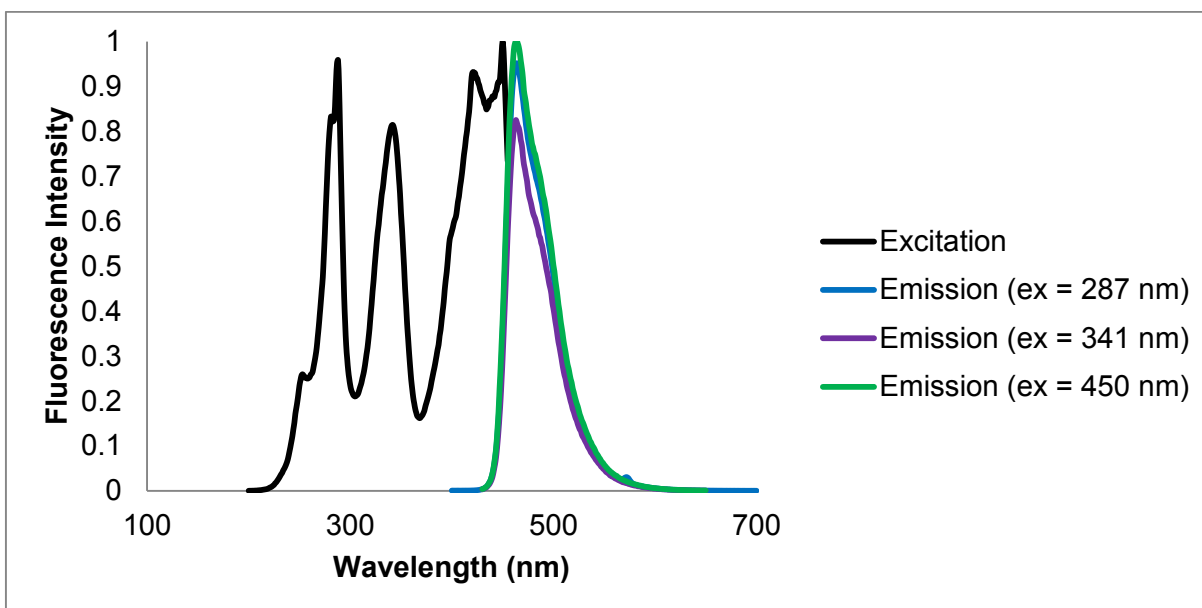
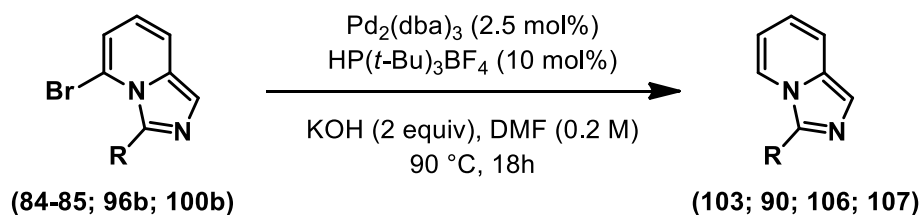


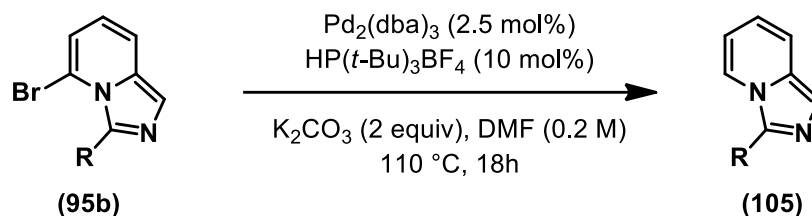
Figure 12: Excitation and emission spectra of benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carbonitrile (**102**).

Synthesis of imidazo[1,5-*a*]pyridine according to procedure A, B or C:

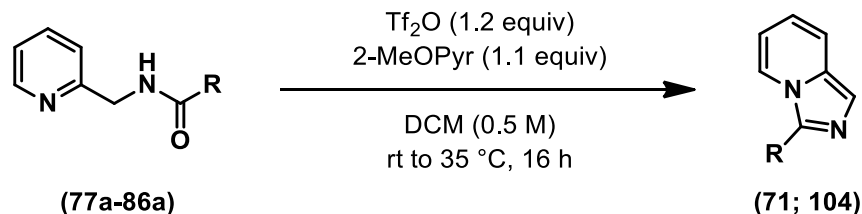


Procedure A: To a flame-dried 5 mL microwave vial (VWR[®] 2-5 mL) equipped with a magnetic stirrer was added the corresponding 5-bromoimidazo[1,5-*a*]pyridine (0.5

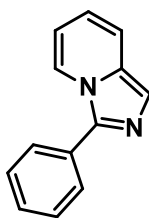
mmol, 1.0 equiv) previously synthesized. The vial was then purged (2x 10 min) with argon and transferred in a glovebox. Then, Pd₂(dba)₃ (11.4 mg, 0.0125 mmol, 0.025 equiv), HP (*t*-Bu)₃BF₄ (14.5 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), and KOH (56.1 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) were added to the vial under an argon atmosphere. The vial was capped with a Teflon microwave cap (VWR[®] with aluminum o-ring) and removed from of the glovebox. The solids were dissolved in anhydrous DMF (2.5 mL, 0.20M). The reaction was slowly heated to 90 °C using an oil bath and the reaction was stirred for 16 h. The reaction was cooled to rt and decapped. The crude mixture was dissolved in DCM (5 mL) and transferred to a 30 mL extraction funnel. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of brine. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered over a pad of silica gel in a sintered funnel, and evaporated to dryness.



Procedure B: To a flame-dried 5 mL microwave vial (VWR[®] 2-5 mL) equipped with a magnetic stirrer was added the corresponding 5-bromoimidazo[1,5-*a*]pyridine (0.5 mmol, 1.0 equiv) previously synthesized. The vial was then purged (2x 10 min) with argon and transferred in a glovebox. Then, Pd₂(dba)₃ (11.4 mg, 0.0125 mmol, 0.025 equiv), HP(*t*-Bu)₃BF₄ (14.5 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), and K₂CO₃ (138.2 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) were added to the vial under an argon atmosphere. The vial was capped with a Teflon microwave cap (VWR[®] with aluminum o-ring) and removed from of the glovebox. The solids were dissolved in anhydrous DMF (2.5 mL, 0.20M). The reaction was slowly heated to 110 °C using an oil bath and the reaction was stirred for 16 h. The reaction was cooled to rt and decapped. The crude mixture was dissolved in DCM (5 mL) and transferred to a 30 mL extraction funnel. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of brine. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered over a pad of silica gel in a sintered funnel, and evaporated to dryness.



Procedure C: To a flame-dried and argon-flushed 5 mL glass microwave vial (VWR® 2-5 mL) equipped with a magnetic stirrer and a rubber septum was added the amide (1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (2.0 mL, 0.50 M). Then, distilled 2-methoxypyridine¹⁶ (2-MeOPyr) (120.0 mg, 115 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added via syringe and triflic anhydride (338.3 mg, 201 μL , 1.2 mmol, 1.2 equiv) was added over 2 min via syringe at rt. The reaction usually changed color (dark purple or dark blue) and was exothermic when the anhydride was added. Then, the reaction was slowly heated to 35 °C using an oil bath and stirred for 16 h at that temperature. The reaction was cooled to rt and quenched by addition of sodium carbonate (3 mL) and then stirred for 5 min. Then, the reaction was transferred to a 60 mL extraction funnel. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x) and then the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness.



(71)

3-Phenylimidazo[1,5-a]pyridine (71):¹⁵ Following **procedure C**. The crude imidazo[1,5-a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 80% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **71** were concentrated to dryness, resulting in a grey solid (178.1 mg, 91% yield). **mp**: 101-102 °C, lit:¹⁷ 107-109 °C; **Rf**: 0.70 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.28 (dd, J = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.56-7.28 (m, 4H), 6.74 (ddd, J = 1.0, 6.5, 9.0 Hz, 1H), 6.57 (app dt, J = 1.0, 7.0 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 138.3, 131.6, 130.5, 129.0, 128.6, 127.9, 121.4, 120.6, 118.8, 118.7, 113.0; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2922, 2864, 1600, 1504, 1459, 1385,

¹⁷ For literature characterization data, see: (a) Wang, Q.; Zhang, S.; Guo, F.; Zhang, B.; Hu, P.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11161-11166. (b) Shibahara, F.; Kitagawa, A.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5621-5624.

1355, 768; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $C_{13}H_{11}N_2$ $[M+H]^+$: 195.0917 m/z , found 195.0922 m/z ; $\lambda_{\text{excitation}} = 318$ nm; $\lambda_{\text{emission}} = 439$ nm; $\xi = 10374$ L/Mol; $\phi_f = 0.041$.

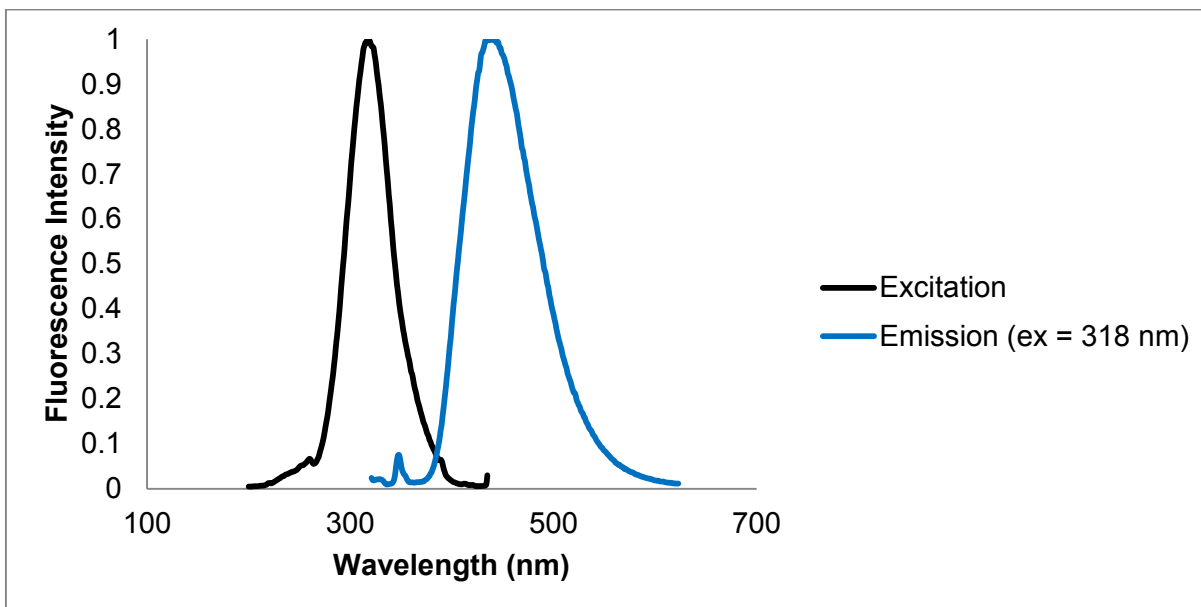
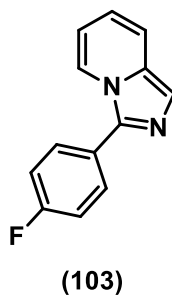


Figure 13: Excitation and emission spectra of 3-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (**71**).



3-(4-Fluorophenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (103): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5-a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 40% to 60% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **103** were concentrated to dryness, resulting in a purple solid (70.5 mg, 66% yield). **mp**: 47-49 °C; **Rf**: 0.27 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.19 (dd, $J = 1.5, 12.0$ Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.50 (dt, $J = 2.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.50 (ddd, $J = 0.9, 6.6, 9.3$ Hz, 1H), 6.58 (ddd, $J = 1.2, 6.3, 7.2$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 163.8, 161.8, 137.3, 131.6, 129.9 (d, $J = 5.0$ Hz, J_{C-F}), 126.6 (d, $J = 2.0$ Hz, J_{C-F}), 121.1, 120.6, 118.8 (d, $J = 7.6$ Hz, J_{C-F}), 116.1 (d, $J = 13.1$ Hz, J_{C-F}), 113.2; **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 282 MHz): δ -112.15 to -112.05 (m, F); **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3073, 3027, 1459, 1220, 841, 792, 690;

HRMS (ESI, Pos): calcd for $C_{13}H_9FN_2$ $[M+H]^+$: 213.0823 m/z , found 213.0819 m/z ;
 $\lambda_{\text{excitation}} = 314 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{emission}} = 437 \text{ nm}$; $\xi = 6670 \text{ L/Mol}$; $\phi_f = 0.051$.

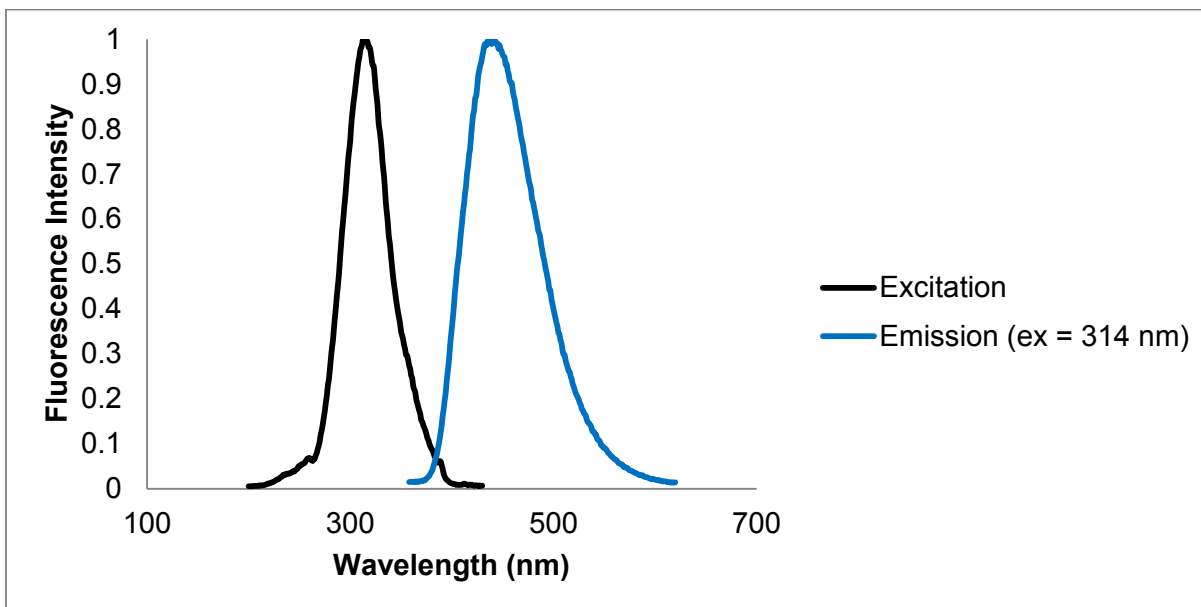
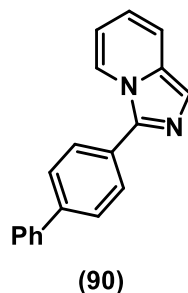


Figure 14: Excitation and emission Spectra of 3-(4-fluorophenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (**103**).



3-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)imidazo[1,5-a]pyridine (90): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5-a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% to 90% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **90** were concentrated to dryness, resulting in a purple solid (60.4 mg, 45% yield). **mp**: 200-202 °C; **Rf**: 0.43 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.34 (dd, $J = 0.9, 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.76 (dd, $J = 5.7, 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.75-6.58 (m, 1H); **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 141.3, 140.4, 138.0, 131.8, 129.3, 129.0, 128.9, 128.2, 127.6, 127.1, 121.5, 120.8, 118.9, 118.8, 113.2; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3073, 3027, 743, 727, 691; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $C_{19}H_{14}N_2$ $[M+H]^+$:

271.1230 m/z , found 271.1225 m/z ; $\lambda_{\text{excitation}} = 335 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{emission}} = 443 \text{ nm}$; $\xi = 12393 \text{ L/Mol}$; $\phi_f = 0.072$.

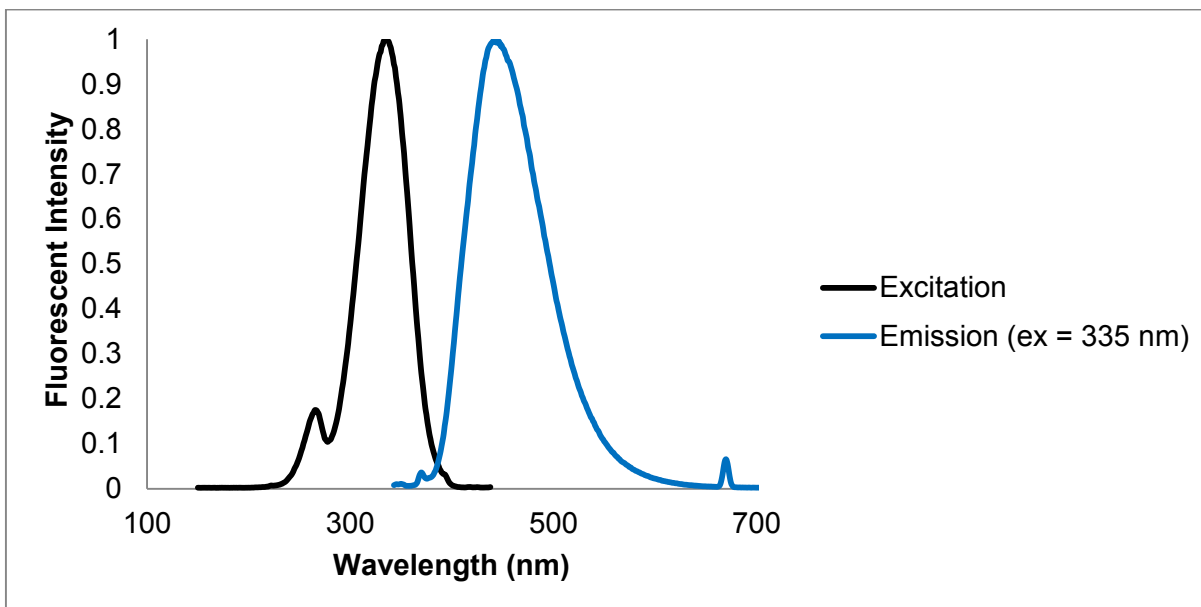
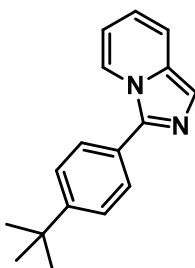


Figure 15: Excitation and emission spectra of 3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)imidazo[1,5-a]pyridine (**90**).



(104)

3-(4-(tert-Butyl)phenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (104):¹⁸ Following **procedure C**. The crude imidazo[1,5-a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 80% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **104** were concentrated to dryness, resulting in a yellow solid (215.4 mg, 86% yield). **mp**: 141-142 °C; **Rf**: 0.68 (100% EtOAc); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.25 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.47- 7.43 (m, 1H), 6.68 (dd, $J = 6.5, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.50 (app t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.38 (s, 9H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 151.7, 131.4, 127.6 (2), 125.9, 121.5, 120.5, 118.7, 118.5, 112.8, 34.8, 31.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2980, 2964, 2922, 2864, 1526, 1457, 1408, 1356,

¹⁸ Synthesized by Guillaume Pelletier: (a) G. Pelletier, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2290-2293.

1302; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $C_{17}H_{19}N_2$ $[M+H]^+$: 251.1543 m/z , found 251.1550 m/z ; $\lambda_{\text{excitation}} = 316 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{emission}} = 444 \text{ nm}$; $\xi = 10550 \text{ L/Mol}$; $\phi_f = 0.043$.

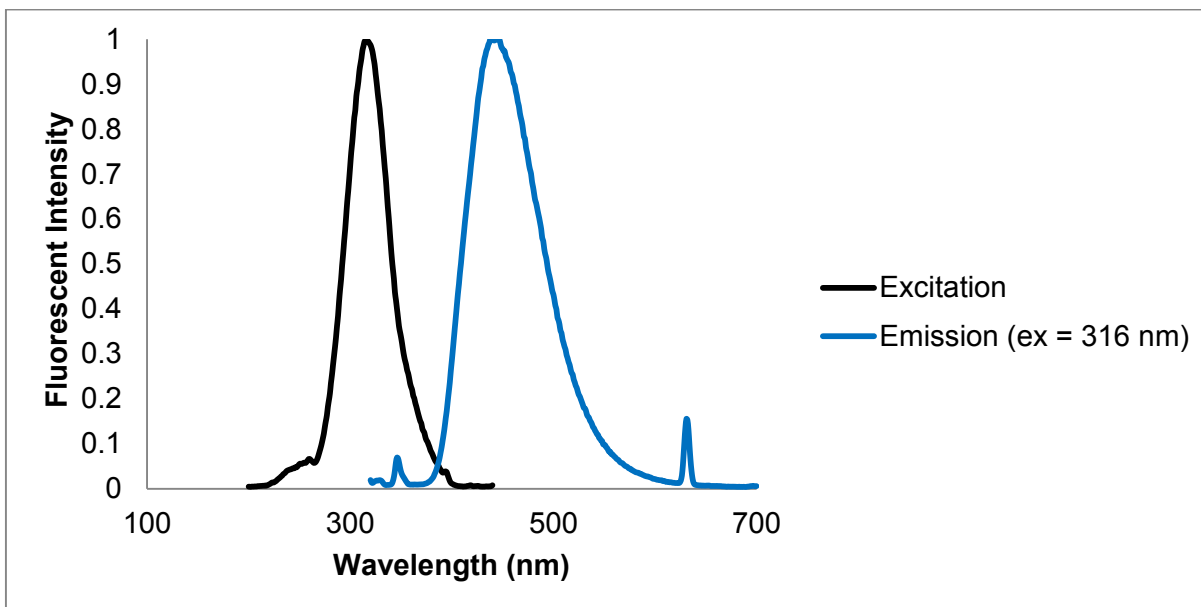
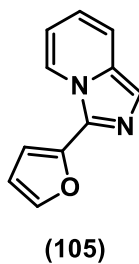


Figure 16: Excitation and emission spectra of 3-(4-(*tert*-butyl)phenyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (**104**).



3-(Furan-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (105): Following **procedure B**. The crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 50% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **105** were concentrated to dryness, resulting in a brown oil (20.5 mg, 22% yield). **Rf**: 0.28 (50% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.67 (dd, $J = 0.9, 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J = 0.6, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J = 0.6, 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.50 (ddd, $J = 0.6, 6.3, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 6.59 (dd, $J = 1.8, 3.3 \text{ Hz}$, 1H); **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 146.6, 141.9, 131.2, 130.6, 122.9, 120.9, 199.1, 118.5, 113.6, 111.7, 108.0; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3121, 2956, 2915, 2849, 1561, 1353, 1012, 729, 689; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $C_{11}H_8N_2O$ $[M+H]^+$: 185.0709 m/z , found 185.0707 m/z ; $\lambda_{\text{excitation}} = 321 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{emission}} = 459 \text{ nm}$; $\xi = 8634 \text{ L/Mol}$; $\phi_f = 0.040$.

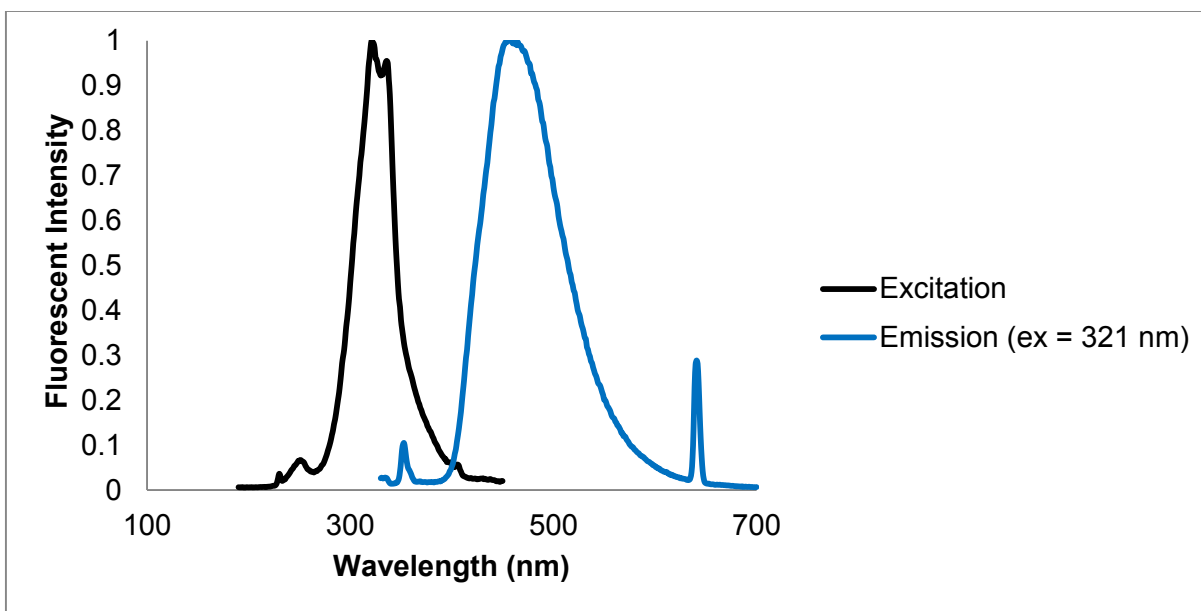
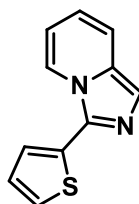


Figure 17: Excitation and emission spectra of 3-(furan-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (**105**).



(**106**)

3-(thiophen-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (106**):** Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 50% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **106** were concentrated to dryness, resulting in a brown oil (73.0 mg, 73% yield). **mp:** 109-110 °C; **R_f:** 0.43 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.37-8.35 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 1.0, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 3.5, 5.0 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 1.0, 6.5, 9.0 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 1.5, 6.5, 7.5 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 133.2, 132.9, 131.9, 127.7, 126.0, 124.5, 121.8, 121.1, 119.0, 118.9, 113.8; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3064, 2958, 2910, 793, 727, 689; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₁H₈N₂S [M+H]⁺: 201.0481 *m/z*, found 201.0478 *m/z*; λ_{excitation} = 335 nm; λ_{emission} = 455 nm; ξ = 10737 L/Mol; φ_f = 0.033.

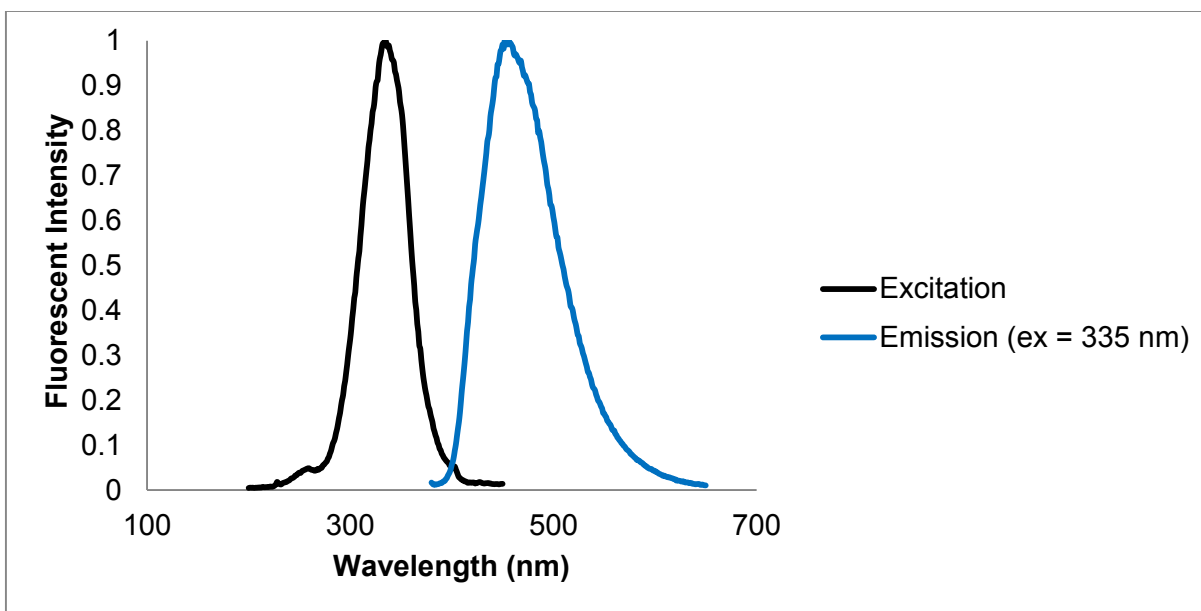
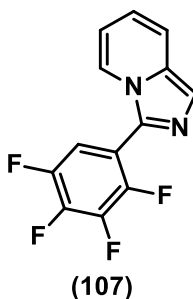


Figure 18: Excitation and emission spectra of 3-(thiophen-2-yl)imidazo[1,5-a]pyridine (106).



3-(2,3,4,5-Tetrafluorophenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (107): Following **procedure A**. The crude imidazo[1,5-a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 50% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **XX** were concentrated to dryness, resulting in a purple oil (27.5 mg, 21% Yield). **Rf**: 0.70 (70% EtOAc in Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.81-7.77 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 6.6, 9.3 Hz, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₆F₄N₂ [M+H]⁺: 267.0549 *m/z*, found 267.0549 *m/z*; λ_{excitation} = 324 nm; λ_{emission} = 422 nm; ξ = 6627 L/Mol; φ_f = 0.052. **Note:** decomposition was observed overnight in CDCl₃ in the NMR tube. Full characterisation was aborted.

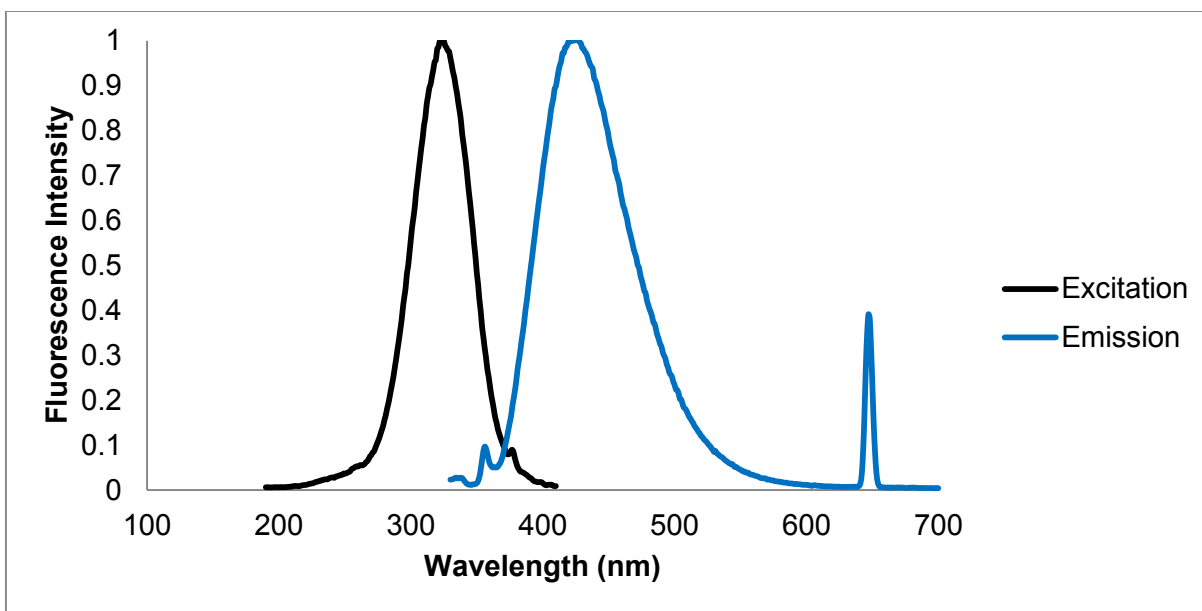
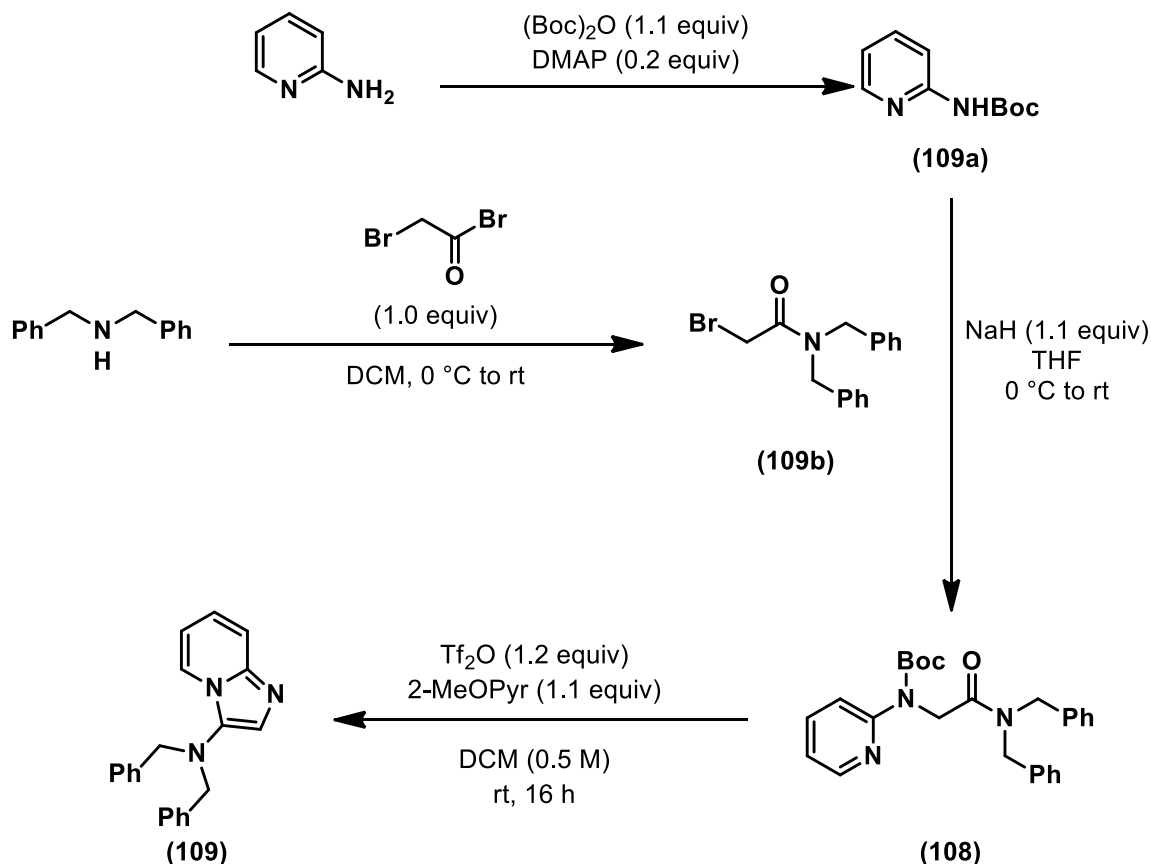


Figure 19: Excitation and emission spectra of 3-(2,3,4,5-tetrafluorophenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (**107**).

Synthesis of *N,N*-Dibenzylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine



***N,N*-Dibenzylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine (109):**¹⁹ To a flame-dried and argon-flushed 20 mL glass microwave vial (VWR® 10-20 mL) equipped with a magnetic stirrer and a rubber septum was added the pyridinamine (941.1 mg, 10.0 mmol, 1.0 equiv). The pyridinamine was diluted with anhydrous THF (5.0 mL, 2.0 M). Then, Boc_2O (2.35 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv) was added via syringe. Then, DMAP (12.2 mg, 0.1 mmol, 0.01 equiv) was added. The reaction was stirred for 16 h at rt. The crude pyridinylcarbamate **109a** was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 120 g column and a flow of 85 mL/min was used. Fractions containing **109a** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (1.48 g, 76% yield).; **mp**: 95-96 °C, lit:²⁰ 95-97 °C; **¹H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.30 (ddd, $J = 1.0, 2.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 6.94 (ddd, $J = 0.5, 5.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.54 (s, 9H); **¹³C NMR**

¹⁹ For literature characterization of intermediaries' see: (a) R. Varala, S. Nuvula, S. R. Adapa, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8283-8286. (b) K. J. Miller, A. A. Saherwala, B. C. Webber, Y. Wu, A. D. Sherry, M. Woods, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 8662-8664.

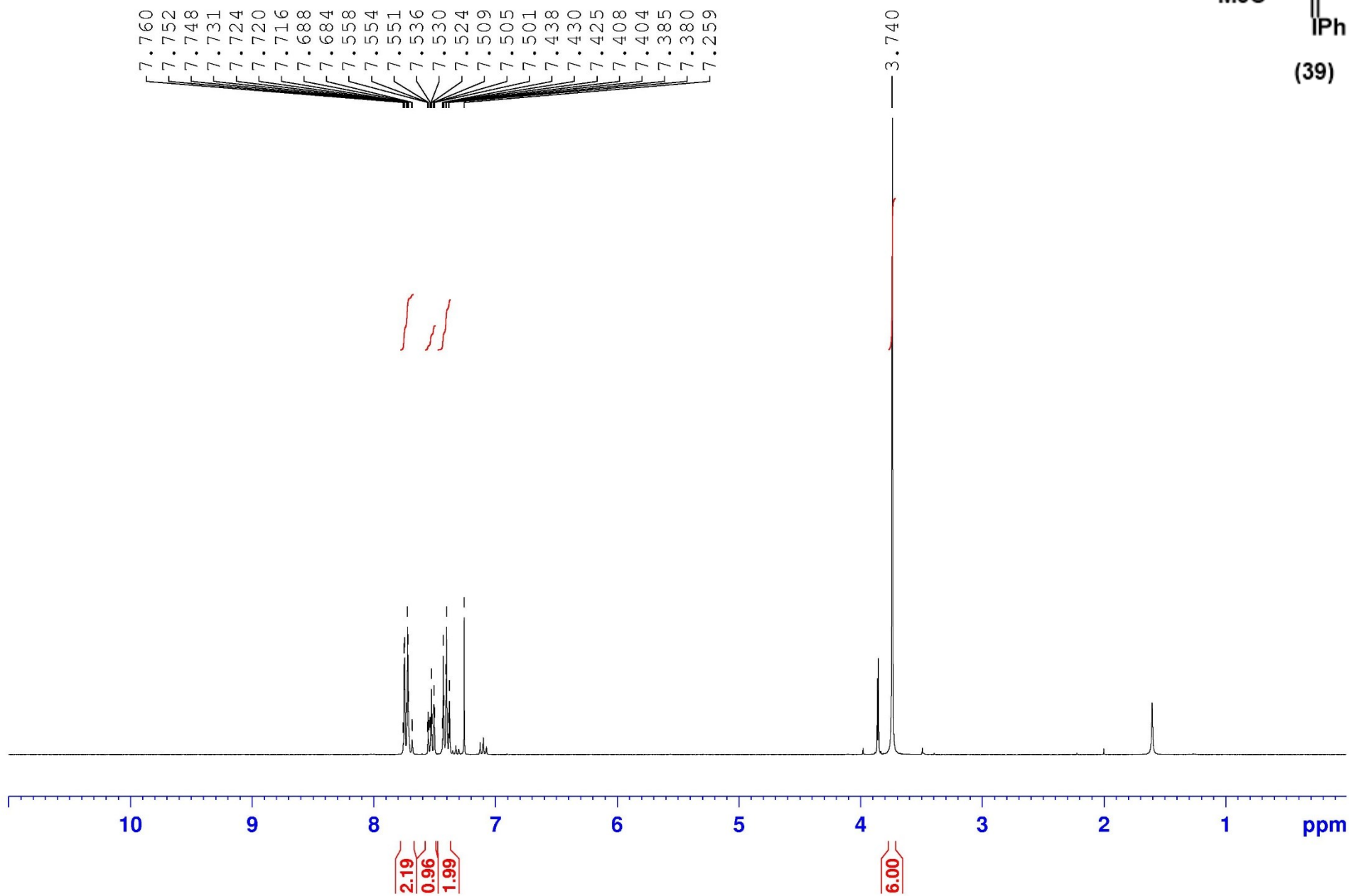
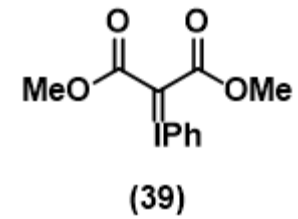
²⁰ D. M. Krein, T. L. Lowary, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4965-4967.

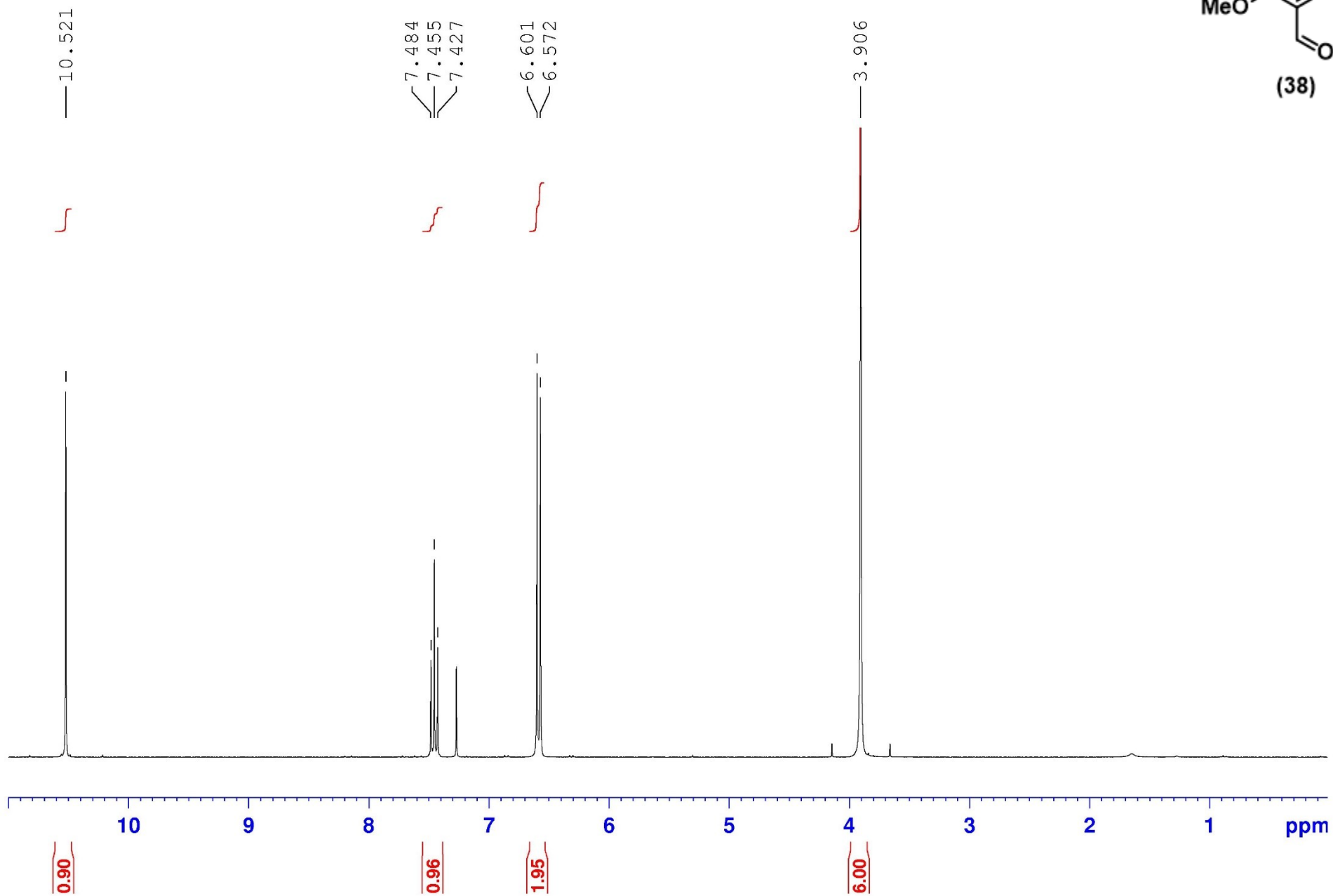
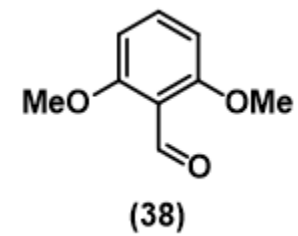
(CDCl₃, 125 MHz): δ 152.6, 152.4, 147.7, 138.2, 118.2, 112.4, 80.8, 28.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3183, 3013, 2981, 2929, 1715, 1152, 774.

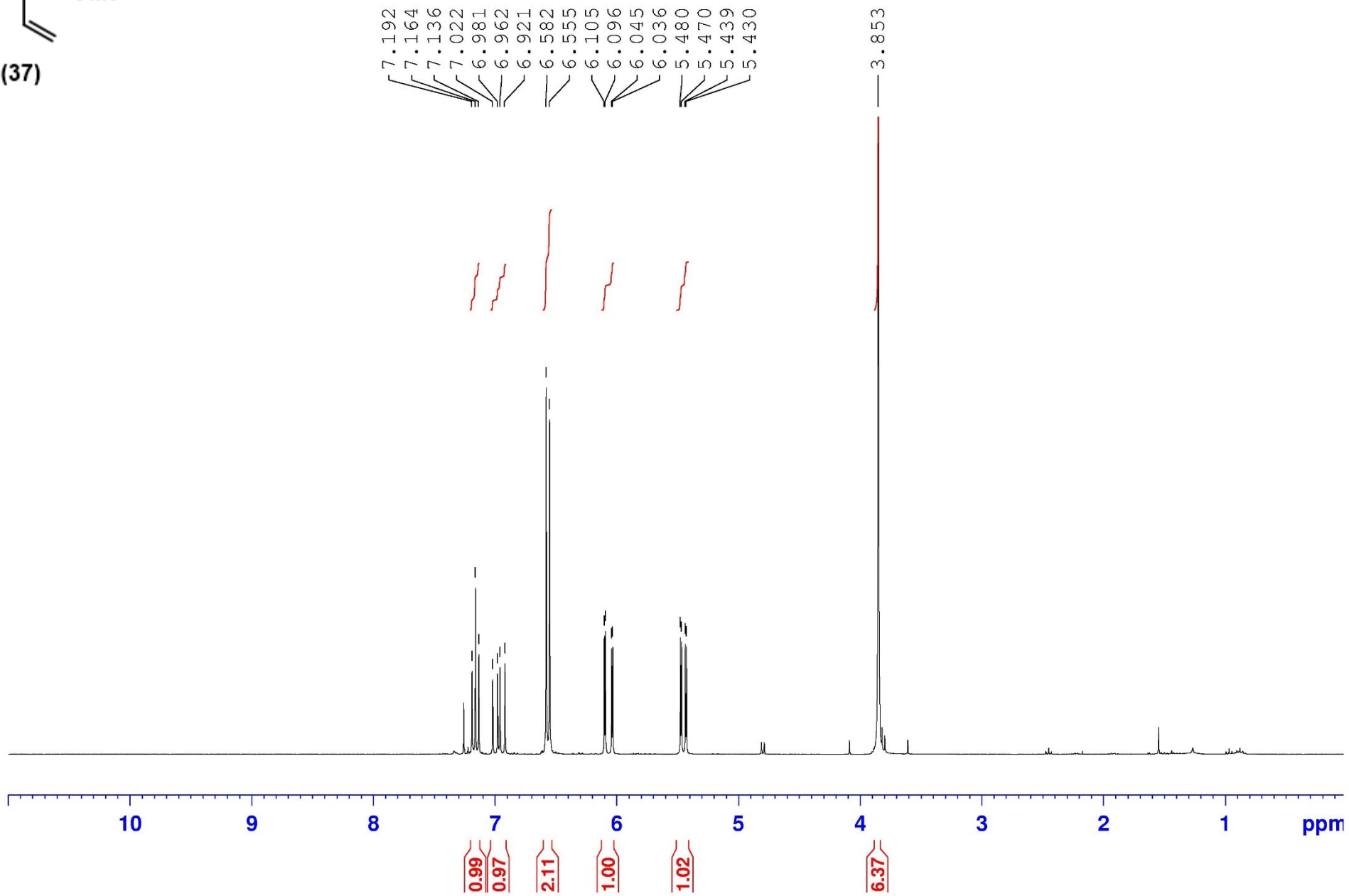
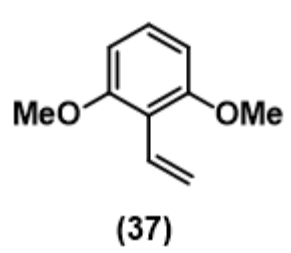
To a flame-dried and argon-flushed 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was added dibenzylamine (1.9 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (33 mL, 0.3 M) and then, the reaction was cooled to 0 °C with an ice/water bath. Bromoacetyl bromide (0.87 mL, 19.7 mmol, 2.0 equiv) was added drop wise via syringe at 0 °C. The reaction mixture was then stirred for 16 h, and slowly warmed to rt during that time. A product of the reaction crashed out and was filtered with DCM. The organic solution was concentrated under reduced pressure and the crude bromoacetamide **109b** was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 60% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 80 g column and a flow of 60 mL/min was used. Fractions containing **109b** were concentrated to dryness, resulting in a colorless oil (1.55 g, 49% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.40-7.28 (m, 6H), 7.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (d *J* = 7.0Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.92 (s, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 167.5, 136.5, 135.8, 129.1, 128.7, 128.1, 128.0, 127.6, 126.4, 50.8, 48.6, 26.4.

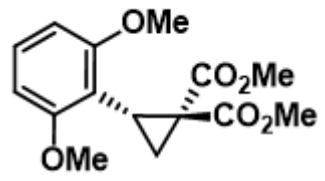
To a flame-dried and argon-flushed 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was added the, previously synthesized, pyridinylcarbamate **109a** (874 mg, 4.5 mmol, 1.0 equiv). The carbamate was then diluted with anhydrous THF (23 mL, 0.2 M) and then the reaction was cooled to 0 °C with an ice/water bath. NaH [60 % dispersion in mineral oil] (198.0 mg, 4.5 mmol, 1.1 equiv) was added and the reaction was stirred for 30 min. Then the, previously synthesized, bromoacetamide **109b** (1.4 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv) was added. The reaction was stirred for 16 h, allowing it to slowly warm to rt during that time. The crude carbamate **108** was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 15% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep[®] Rf Gold 120 g column and a flow of 85 mL/min was used. Fractions containing **108** were concentrated to dryness, resulting in a white solid (2.9 g, 65% yield). **mp**: 80-81°C; **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.32-8.30 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.31 (ddd, *J* = 1.0, 2.0, 5.0 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 2.0, 7.5, 9.0 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 8H), 6.98 (ddd, *J* = 1.0, 5.0, 7.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 1.54 (s, 9H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 169.1, 154.1, 154.0, 146.9, 137.3, 137.0, 136.3, 128.9, 128.5, 128.3, 127.7, 127.3, 126.8, 119.0, 118.7, 81.7, 49.3, 48.6, 47.6, 28.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3063, 3027, 2976, 2926, 1703, 1652, 1165, 743, 698; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₆H₂₉N₃O₃ [M+H]⁺: 432.2282 *m/z*, found 432.2292 *m/z*.

To a flame-dried and argon-flushed 20 mL glass microwave vial (VWR® 10-20 mL) equipped with a magnetic stirrer and a rubber septum was added the carbamate **108** (431.5 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The carbamate was diluted with anhydrous DCM (2.0 mL, 0.50 M). Then, distilled 2-methoxypyridine¹⁶ (2-MeOPyr) (115 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added via syringe and triflic anhydride (199 μ L, 1.2 mmol, 1.2 equiv) was added over 2 min via syringe at rt. The reaction changed color (dark purple) and was exothermic upon addition of the anhydride. Then, the reaction was stirred for 16 h at that temperature. After 5 min of stirring, the reaction was orange. The reaction was quenched by addition of sodium carbonate (5 mL) and then stirred for 5 min. Then, the reaction was worked up by transferring the mixture to a 60 mL extraction funnel. The reaction mixture was extracted with DCM (3x) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude imidazo[1,2-*a*]pyridine **109** was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 40% to 100% EtOAc in Hexanes. The crude product was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **109** were concentrated to dryness, resulting in an orange oil (278 mg, 89% yield). **Rf**: 0.16 (10% MeOH in EtOAc); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.93 (dt, *J* = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 1.0, 9.0 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 11H), 6.96 (ddd, *J* = 1.5, 6.5, 9.0 Hz, 1H), 6.60 (dt, *J* = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 4H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 141.9, 137.4, 133.2, 128.9, 128.4, 127.5, 125.5, 123.5, 122.2, 117.8, 111.6, 58.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3061, 3028, 2923, 2845, 1495, 734, 696; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₁H₁₉N₃ [M+H]⁺: 314.1652 *m/z*, found 314.1662 *m/z*.

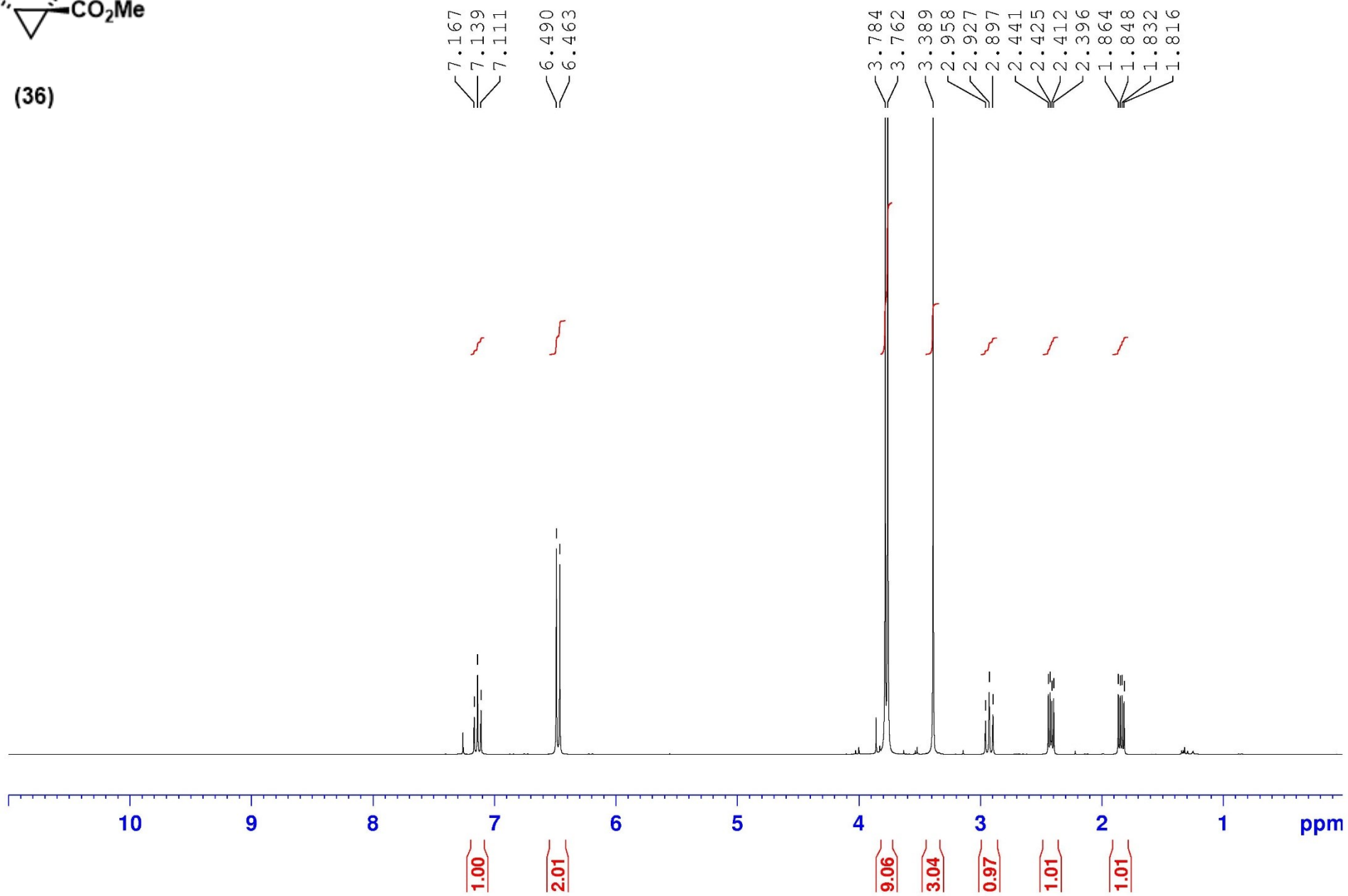


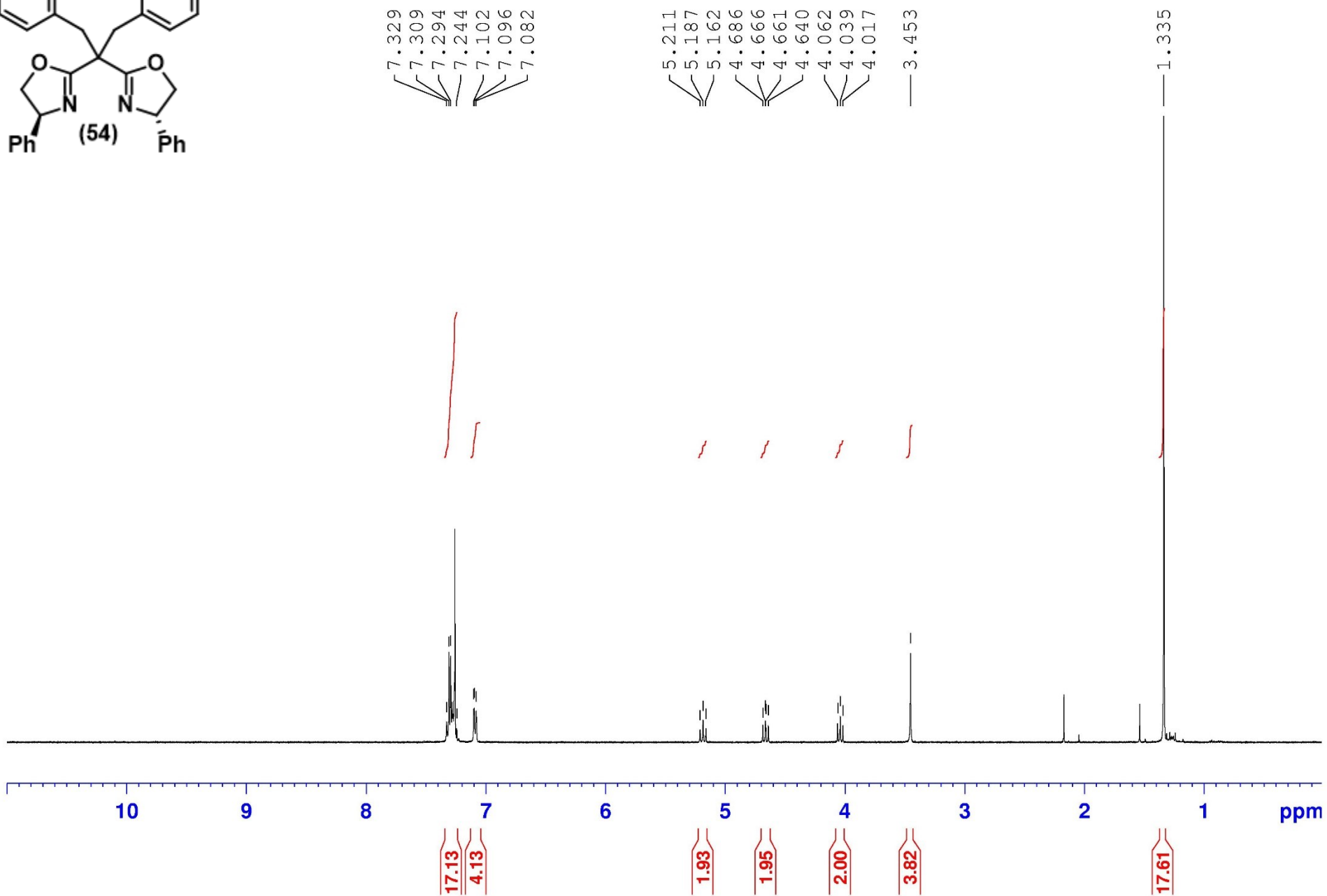
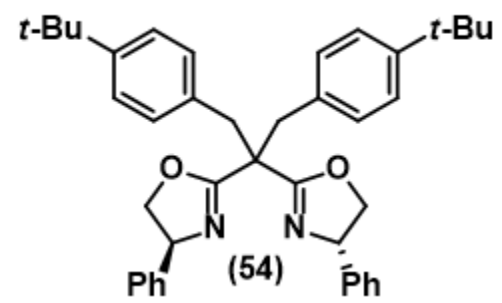


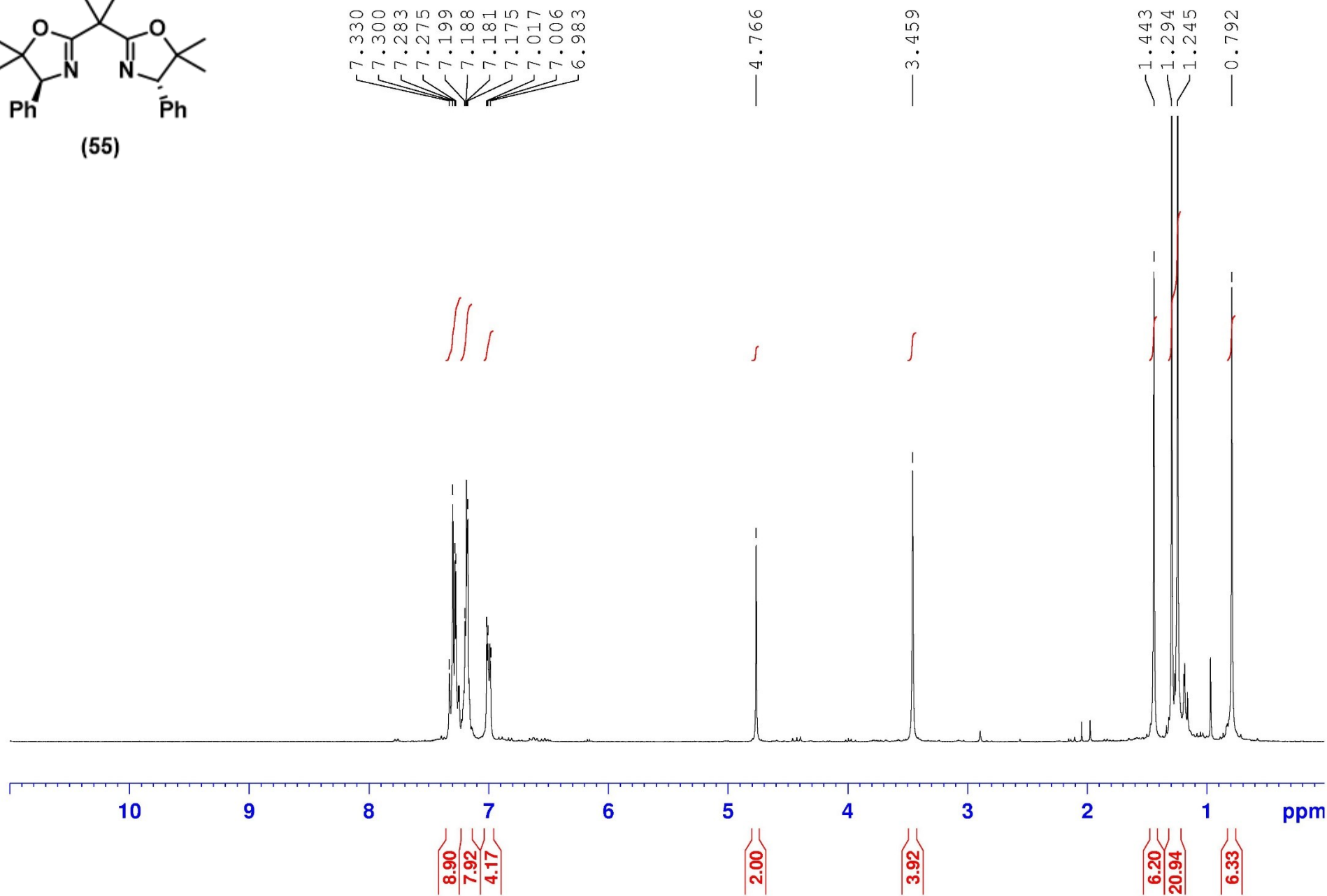
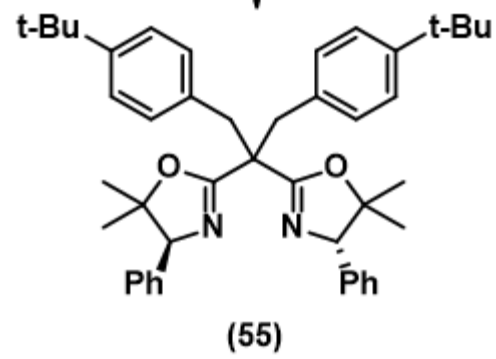


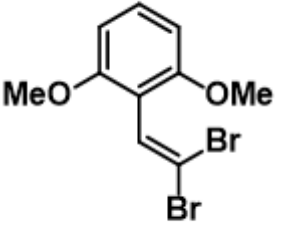


(36)

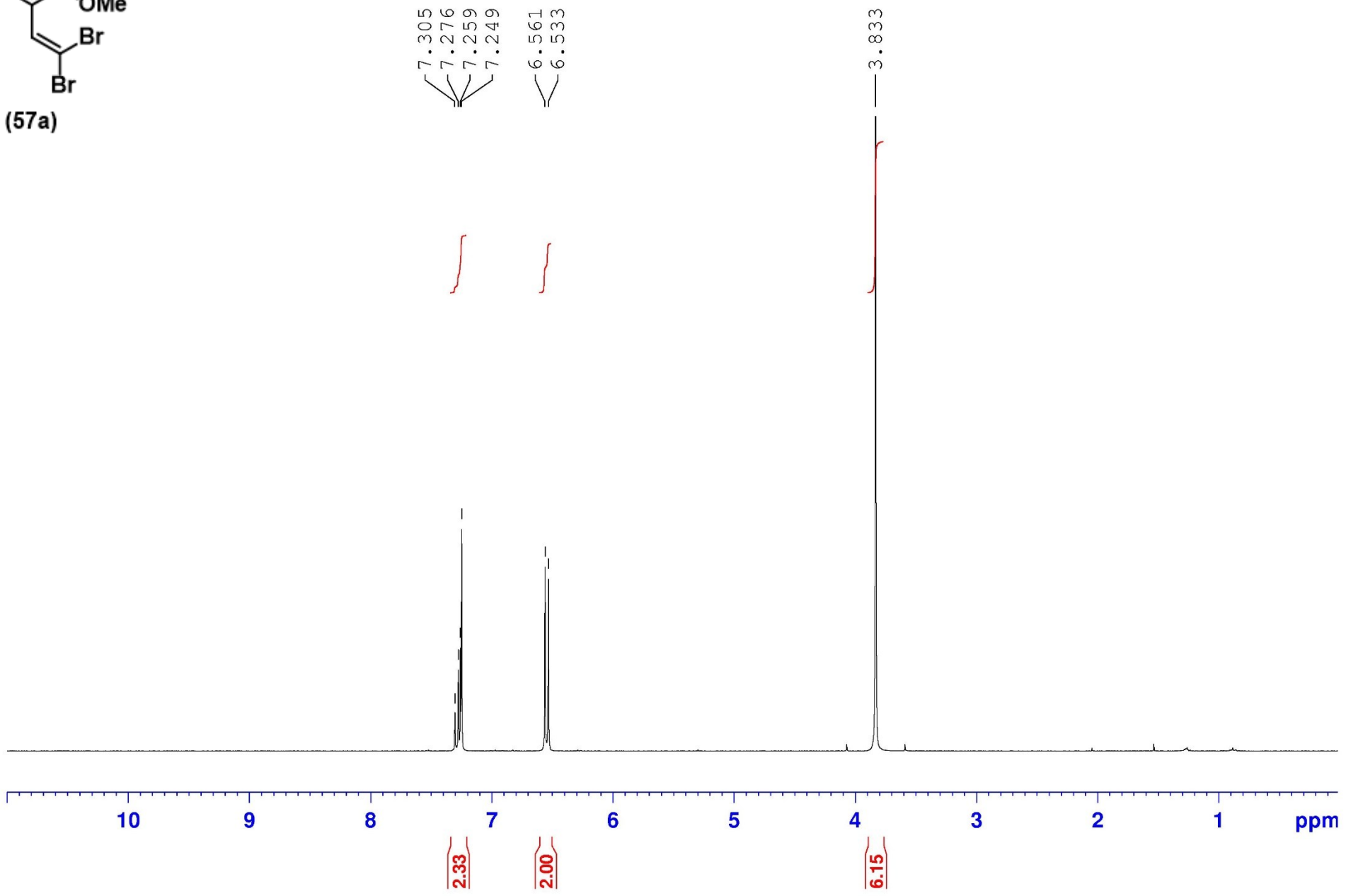


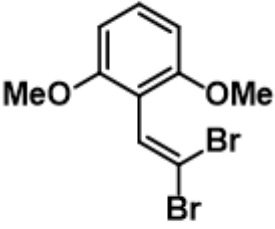




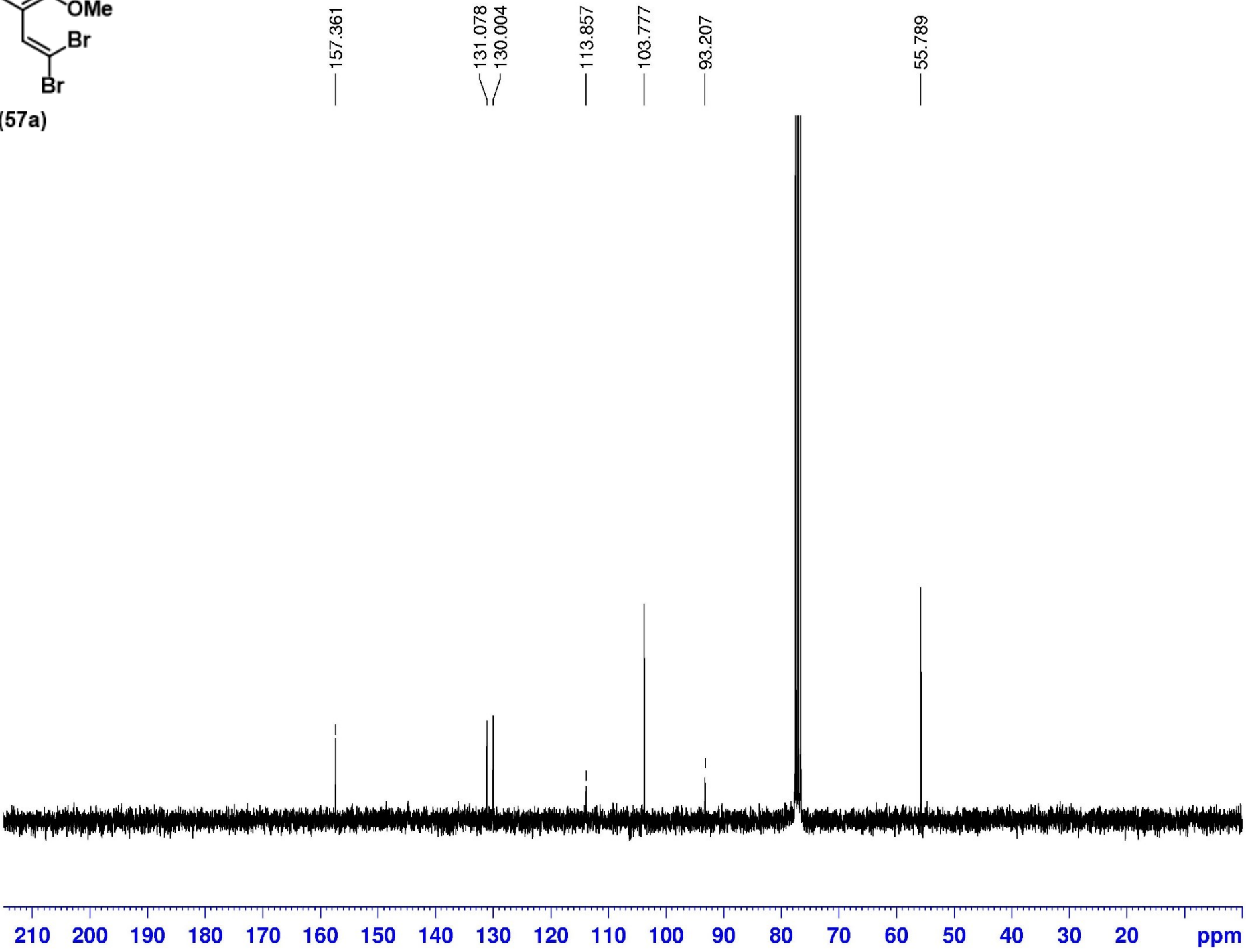


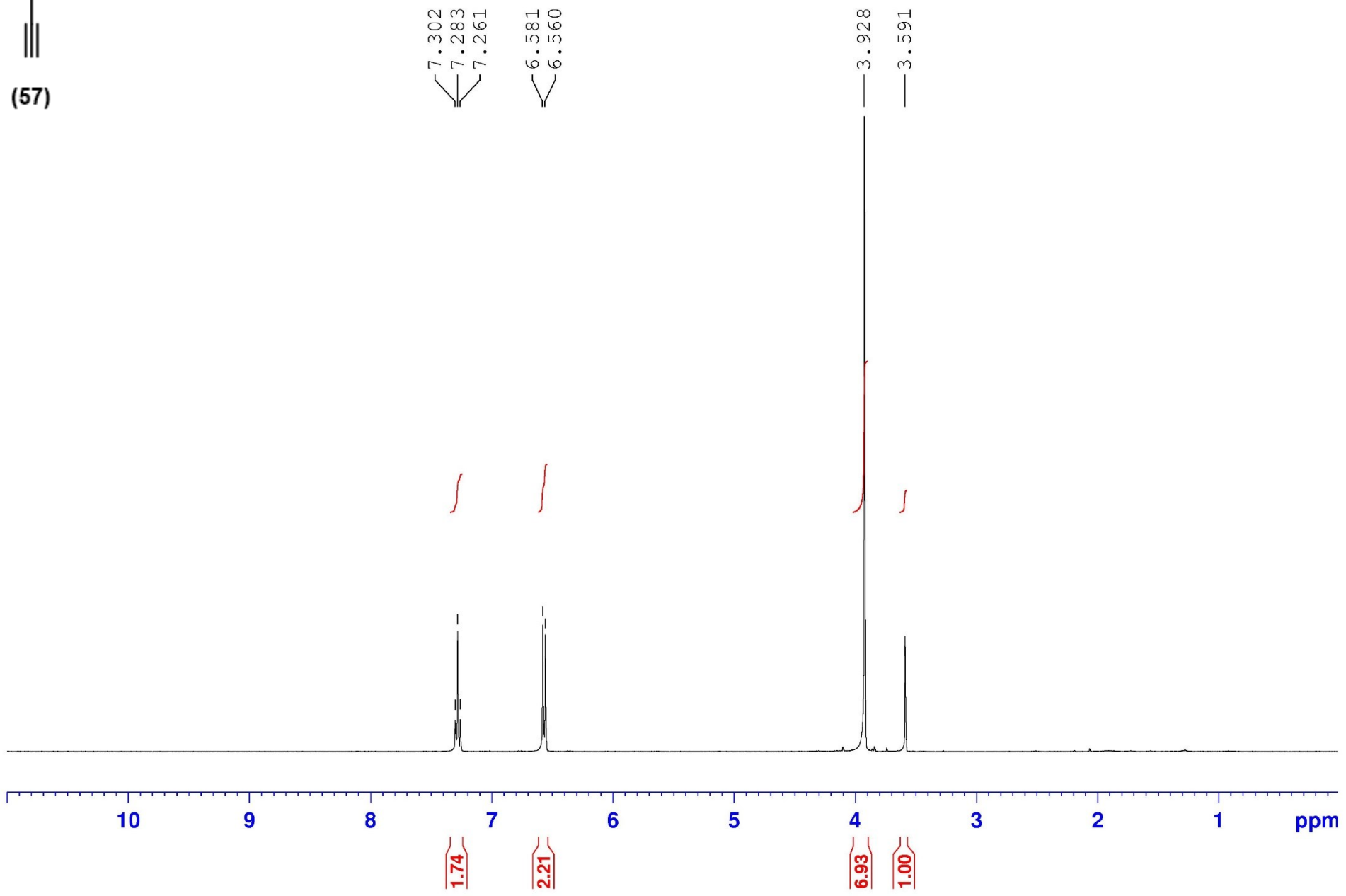
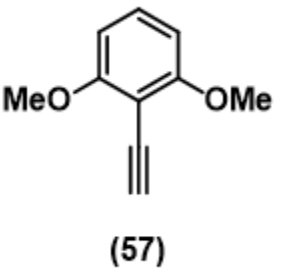
(57a)

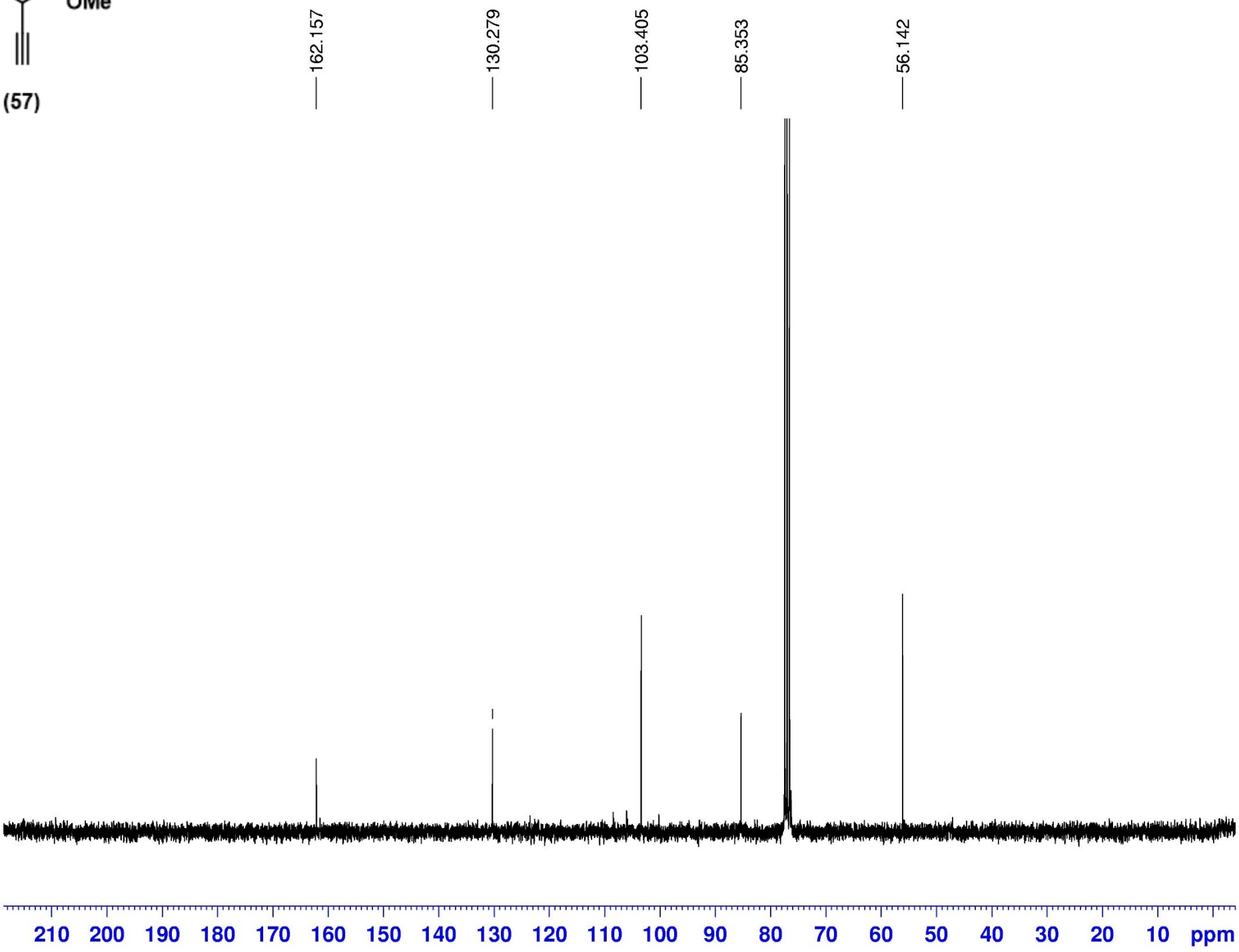
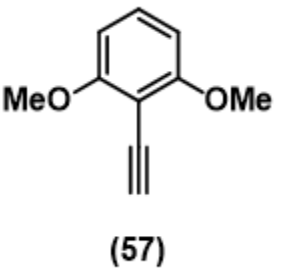


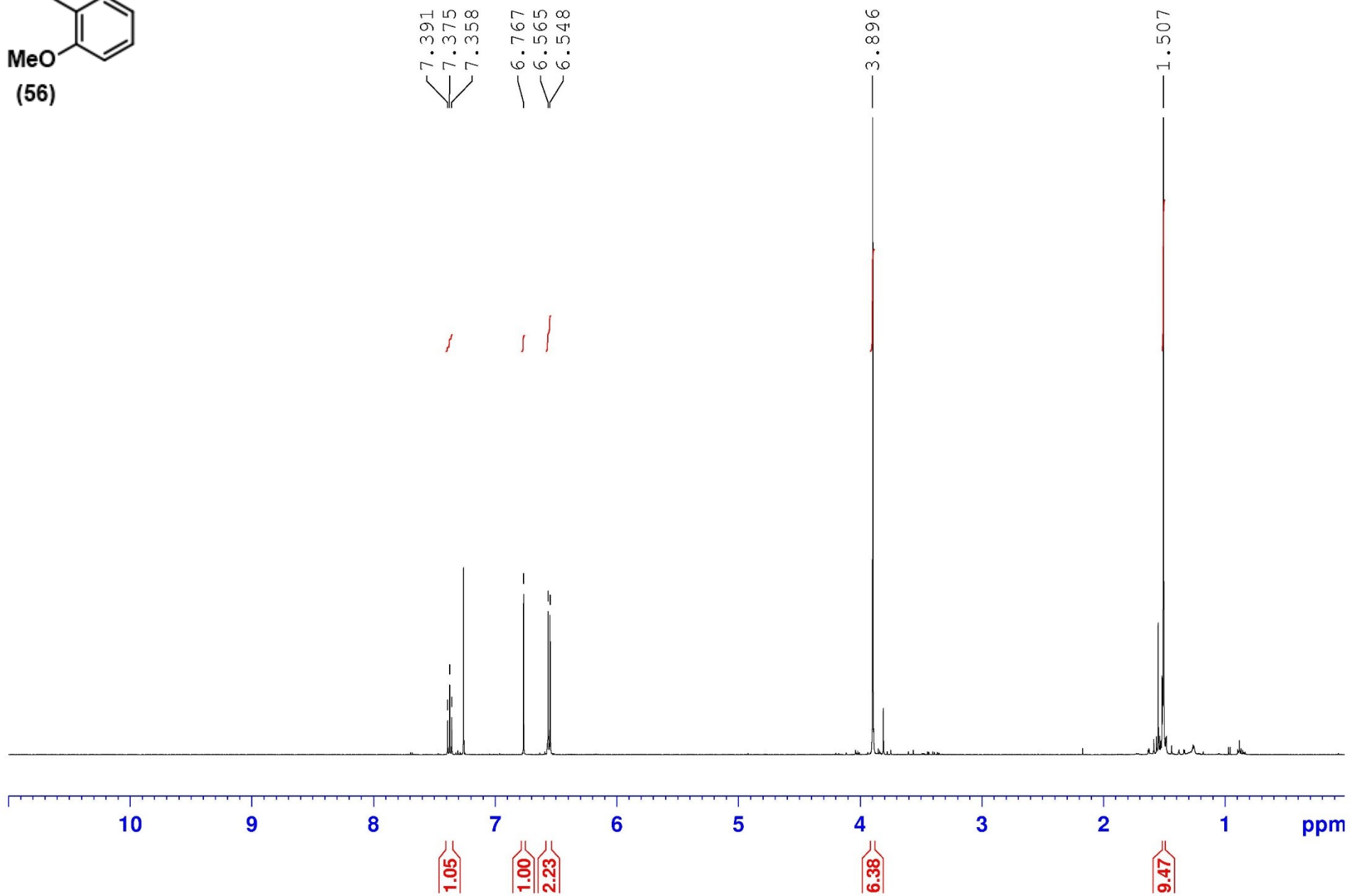
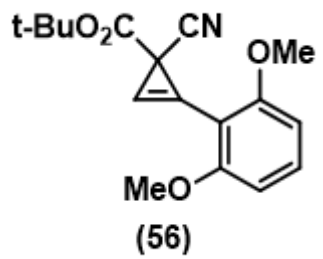


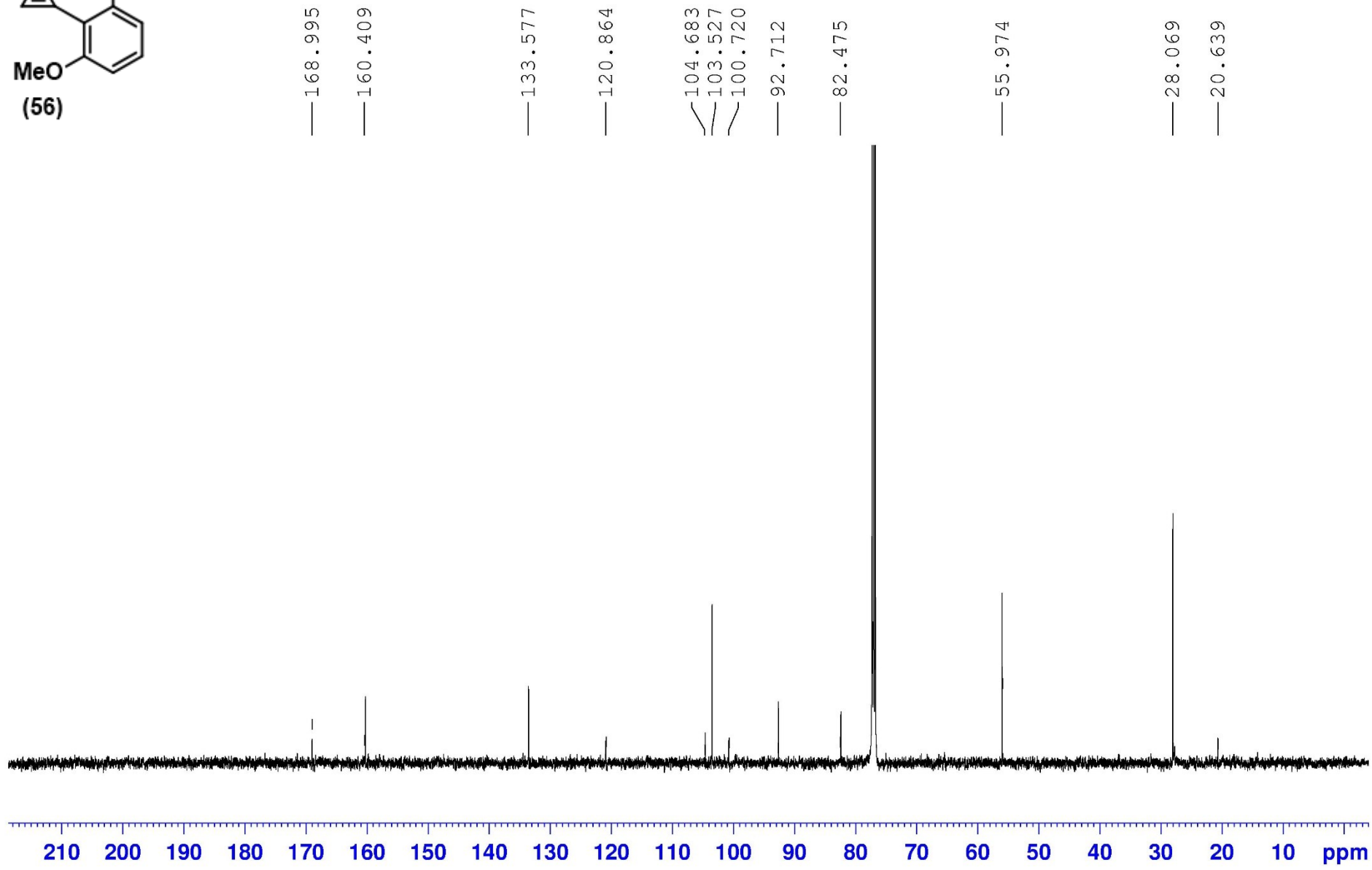
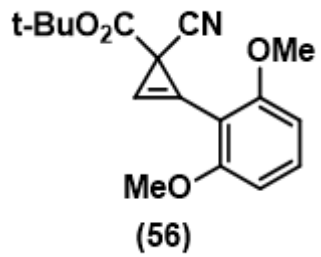
(57a)

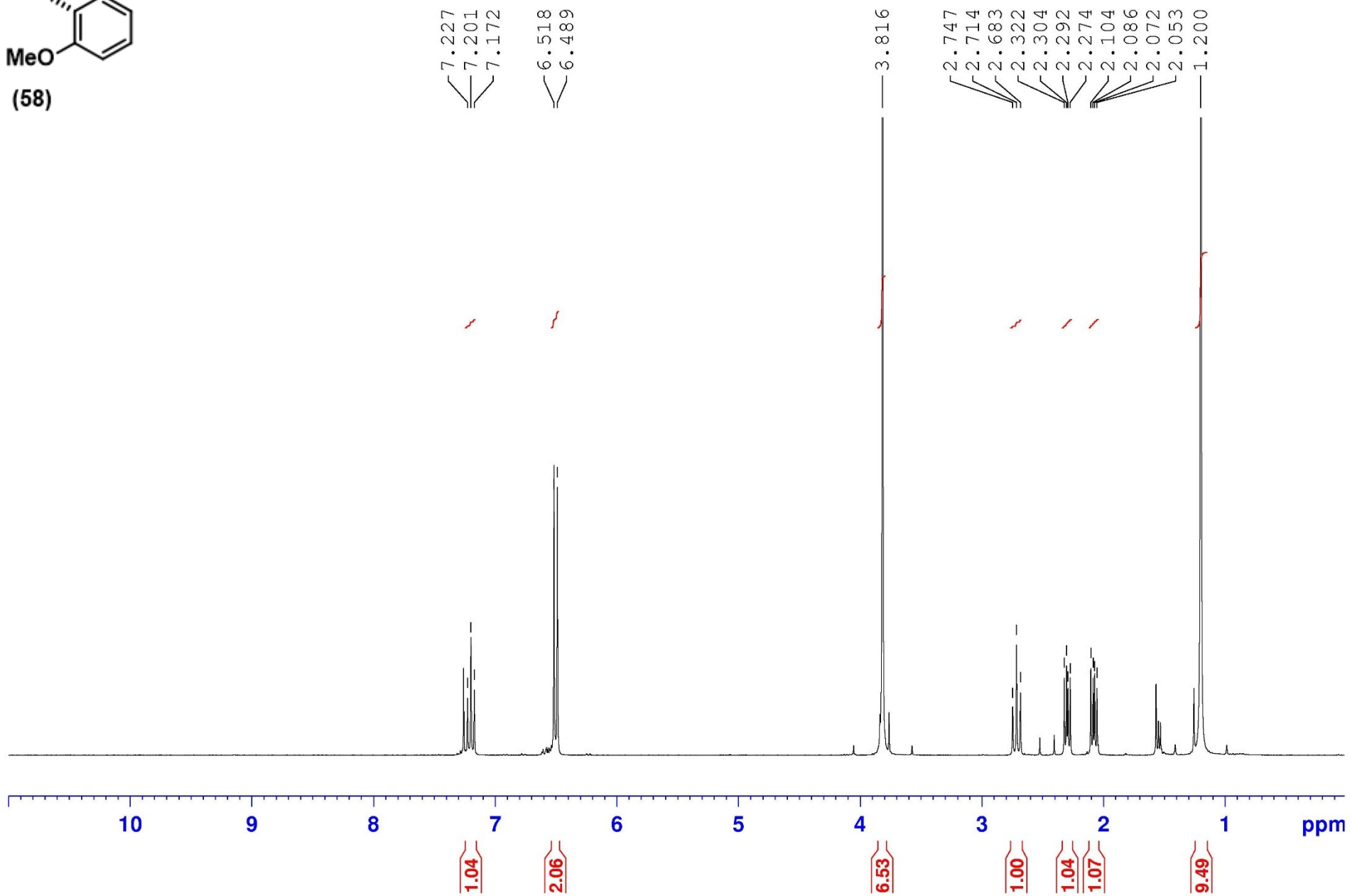
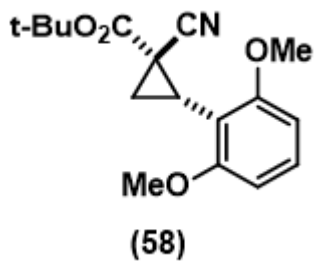


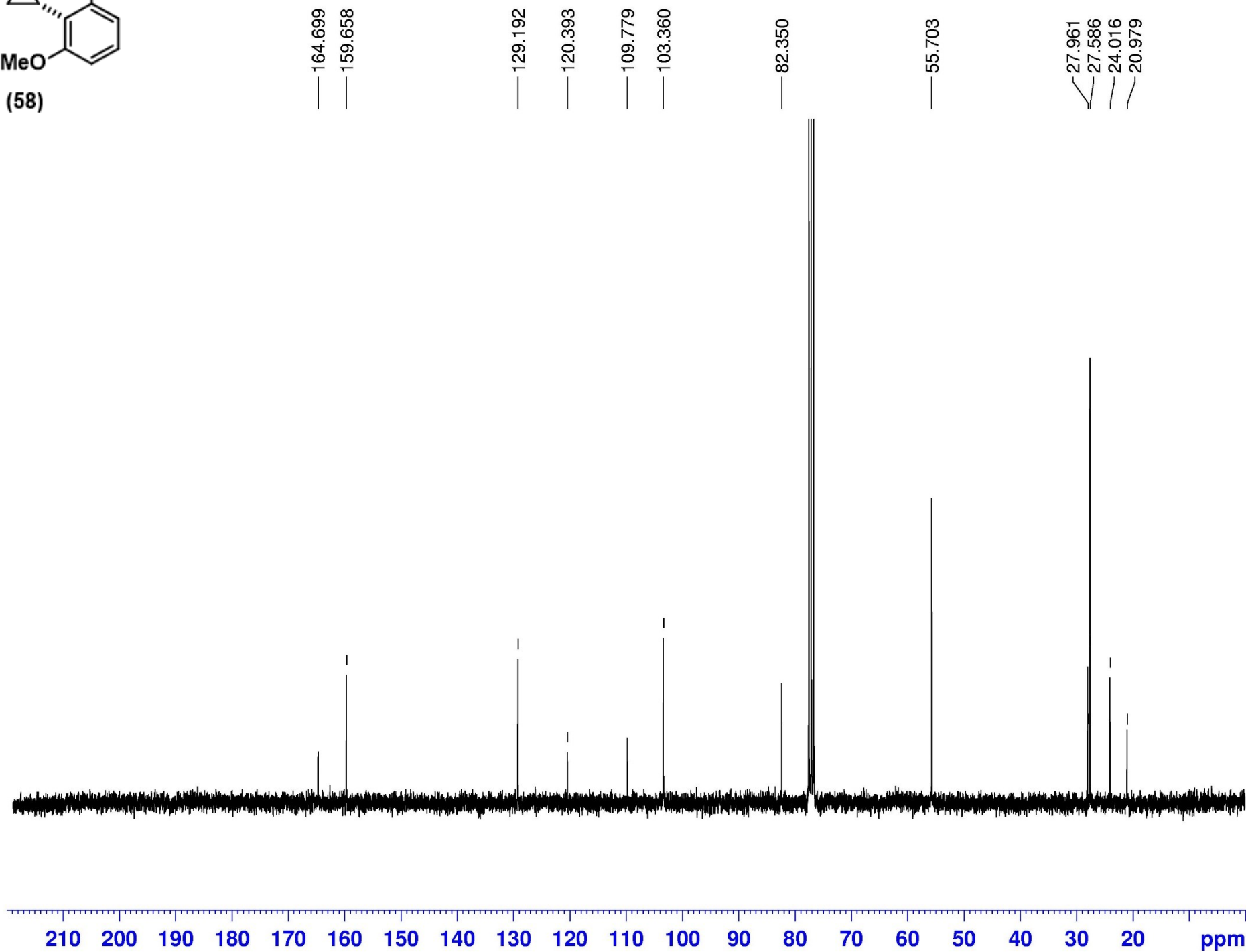
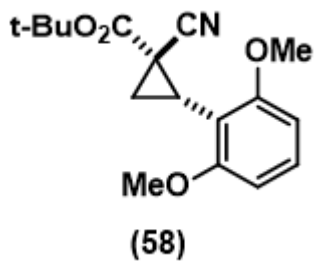


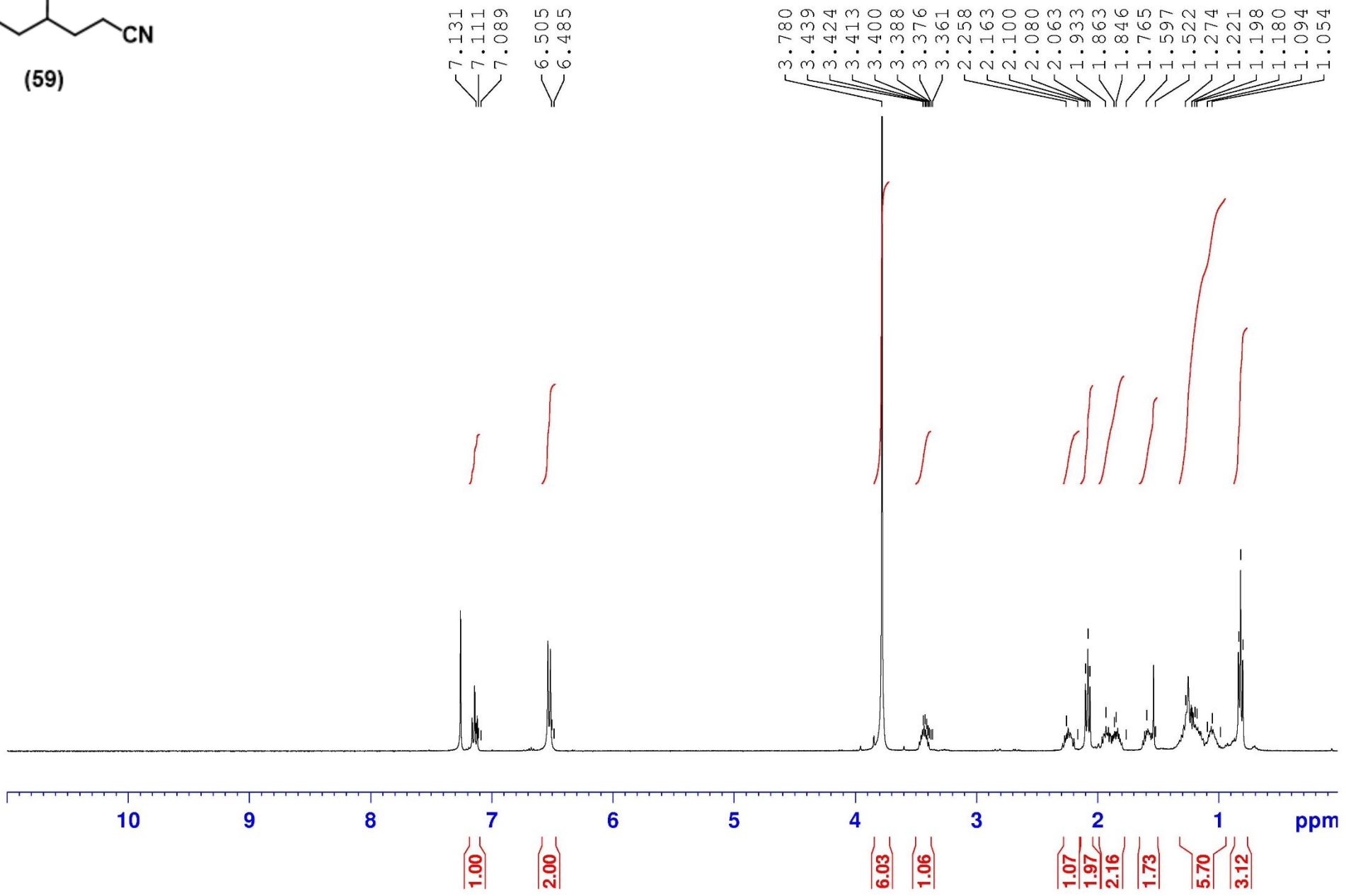
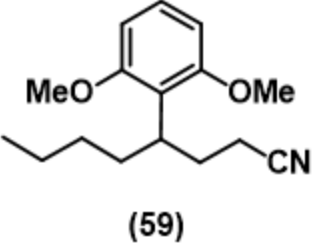


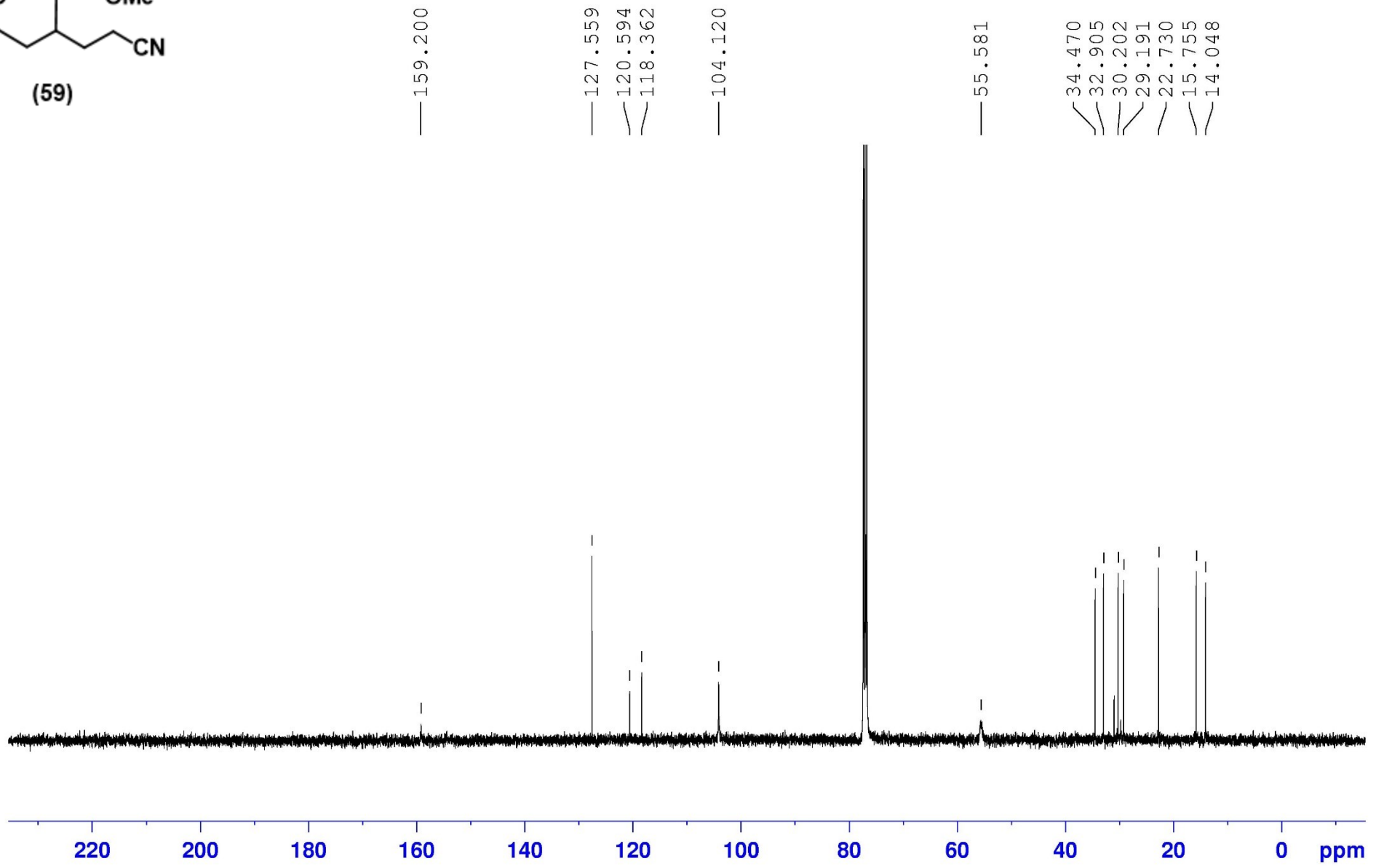
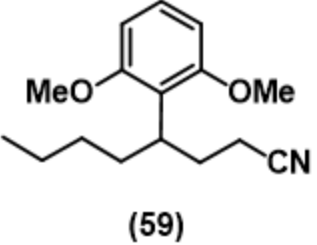


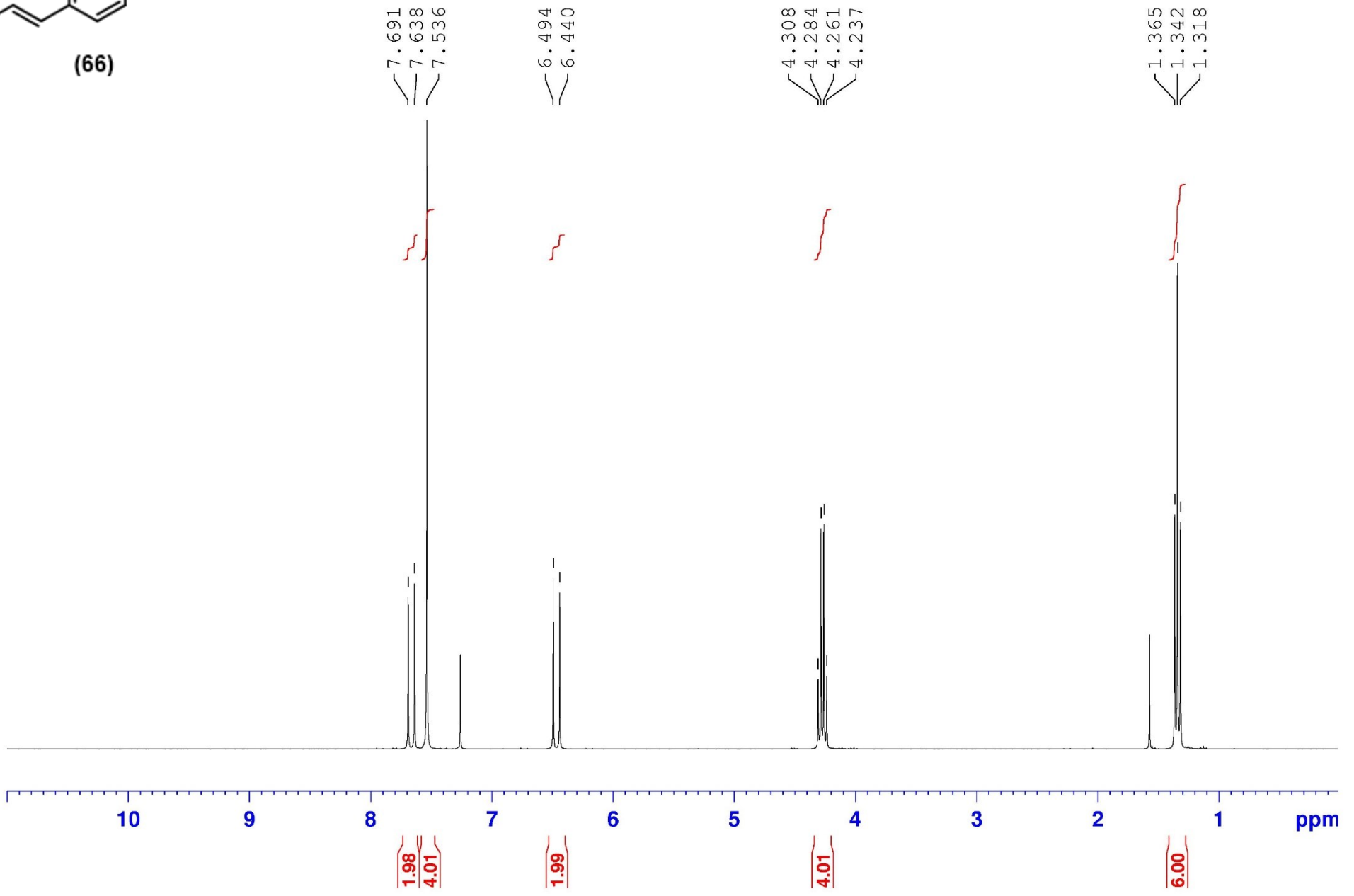
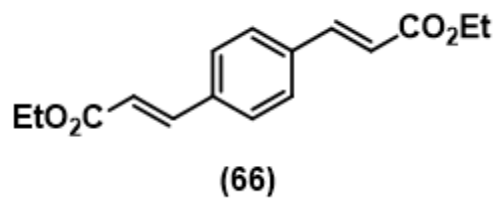


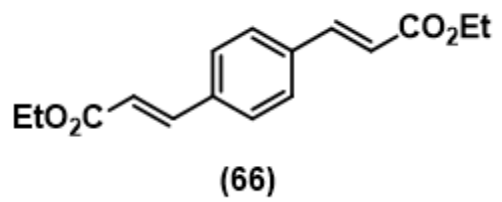












— 166.642

— 143.323

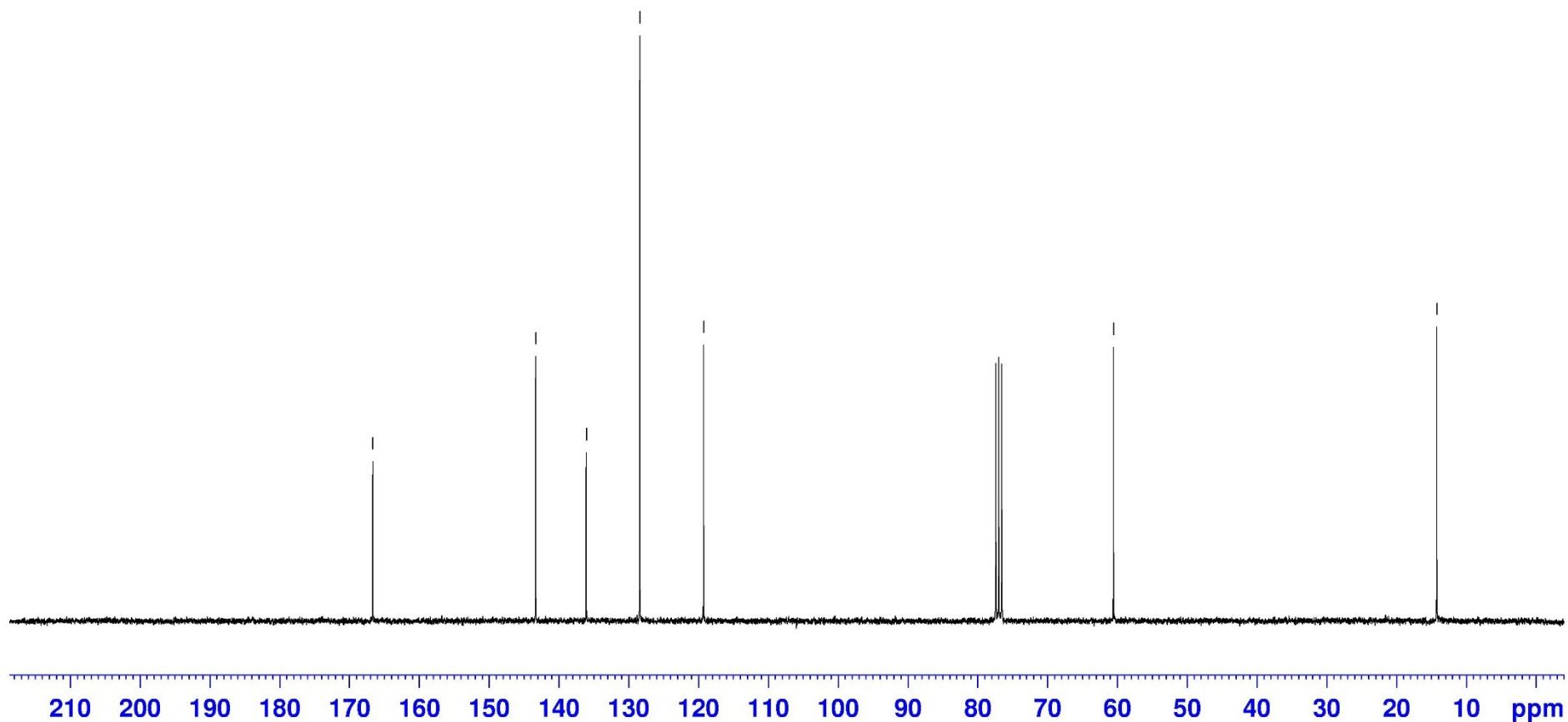
— 136.072

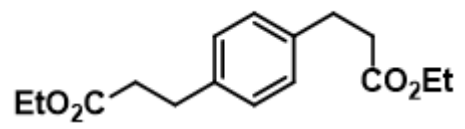
— 128.408

— 119.272

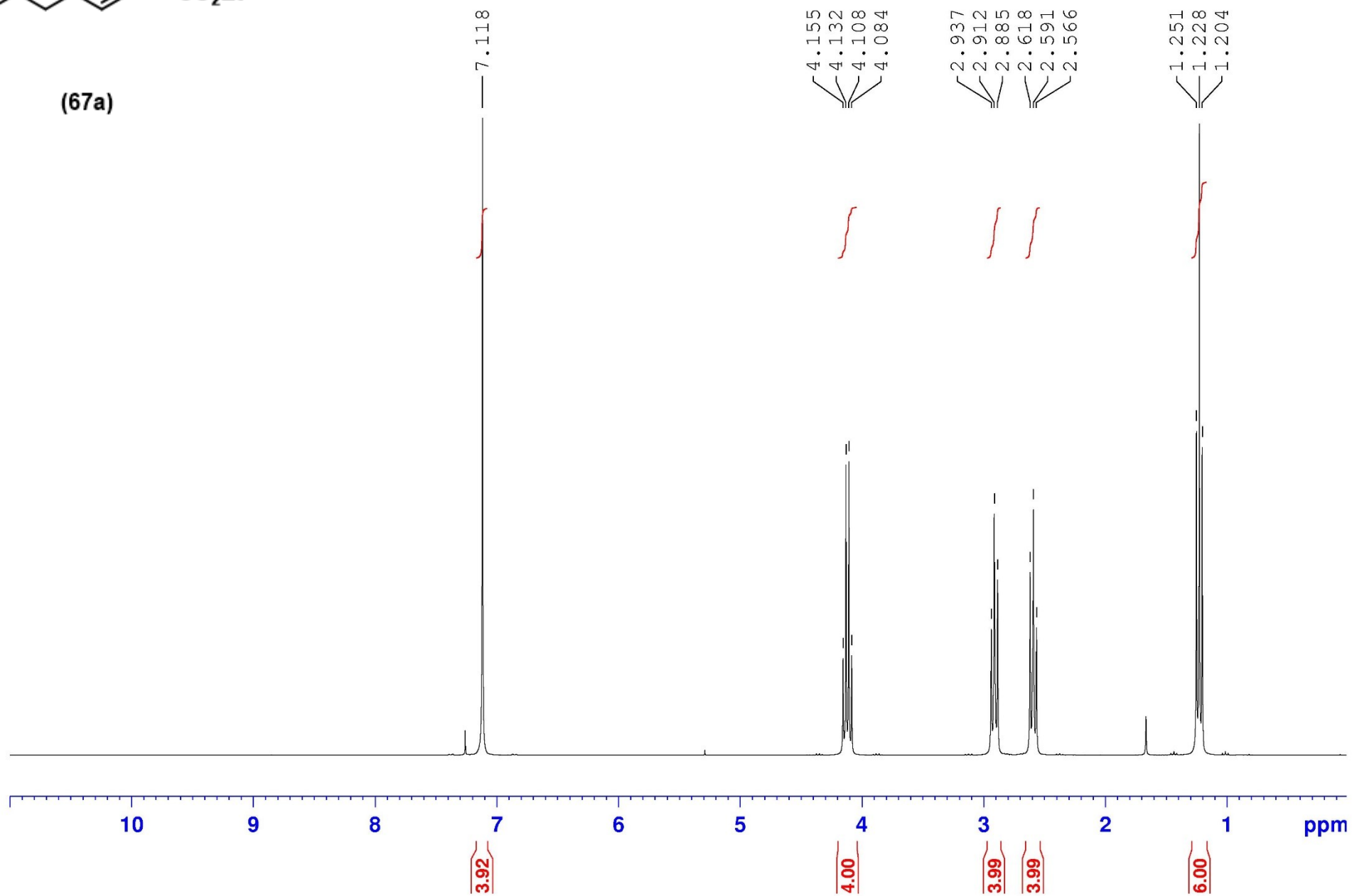
— 60.548

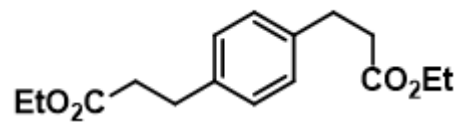
— 14.225





(67a)





(67a)

— 172.929

— 138.456

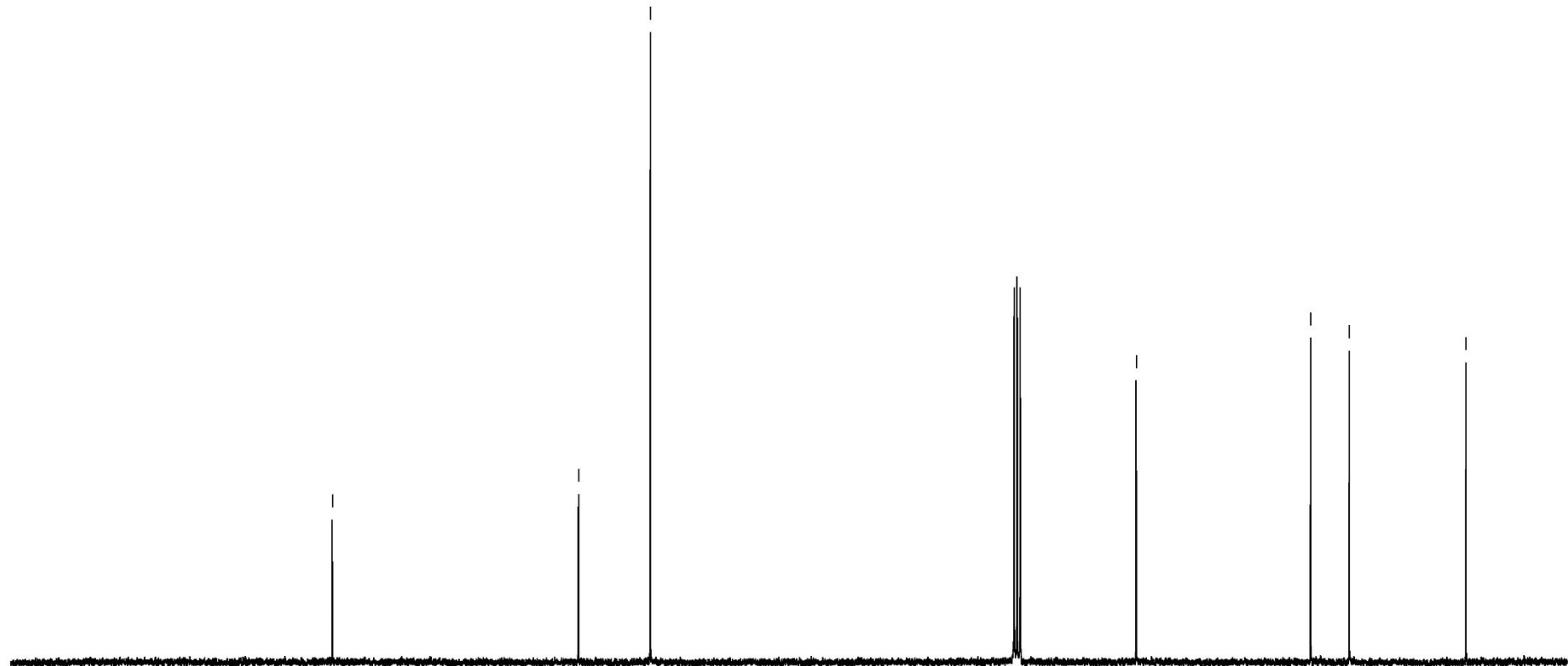
— 128.392

— 60.382

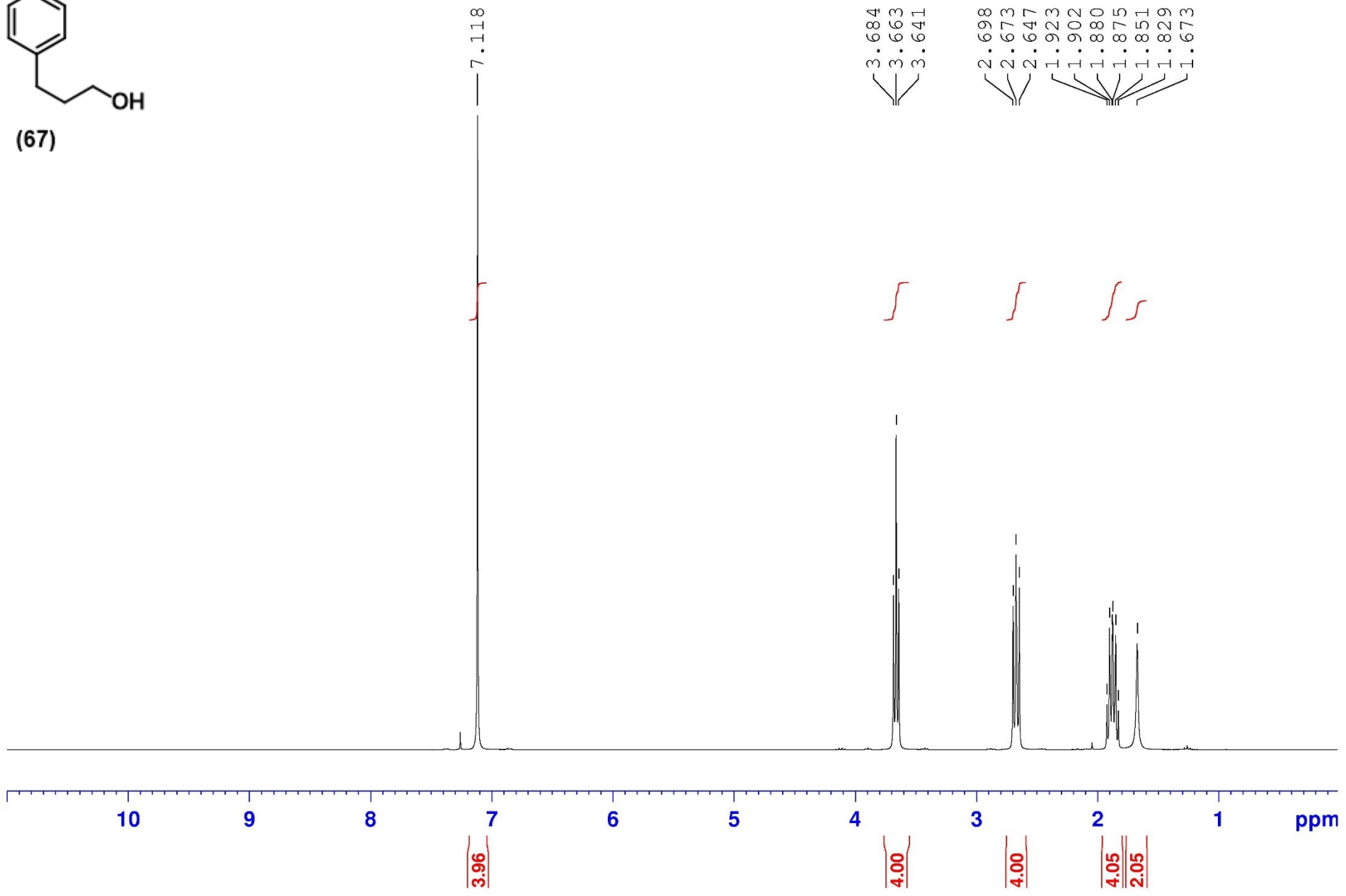
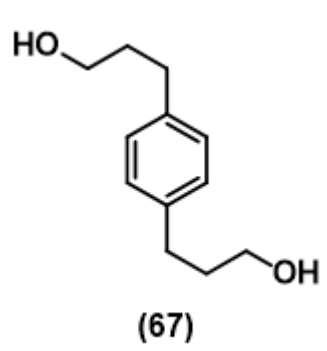
— 35.944

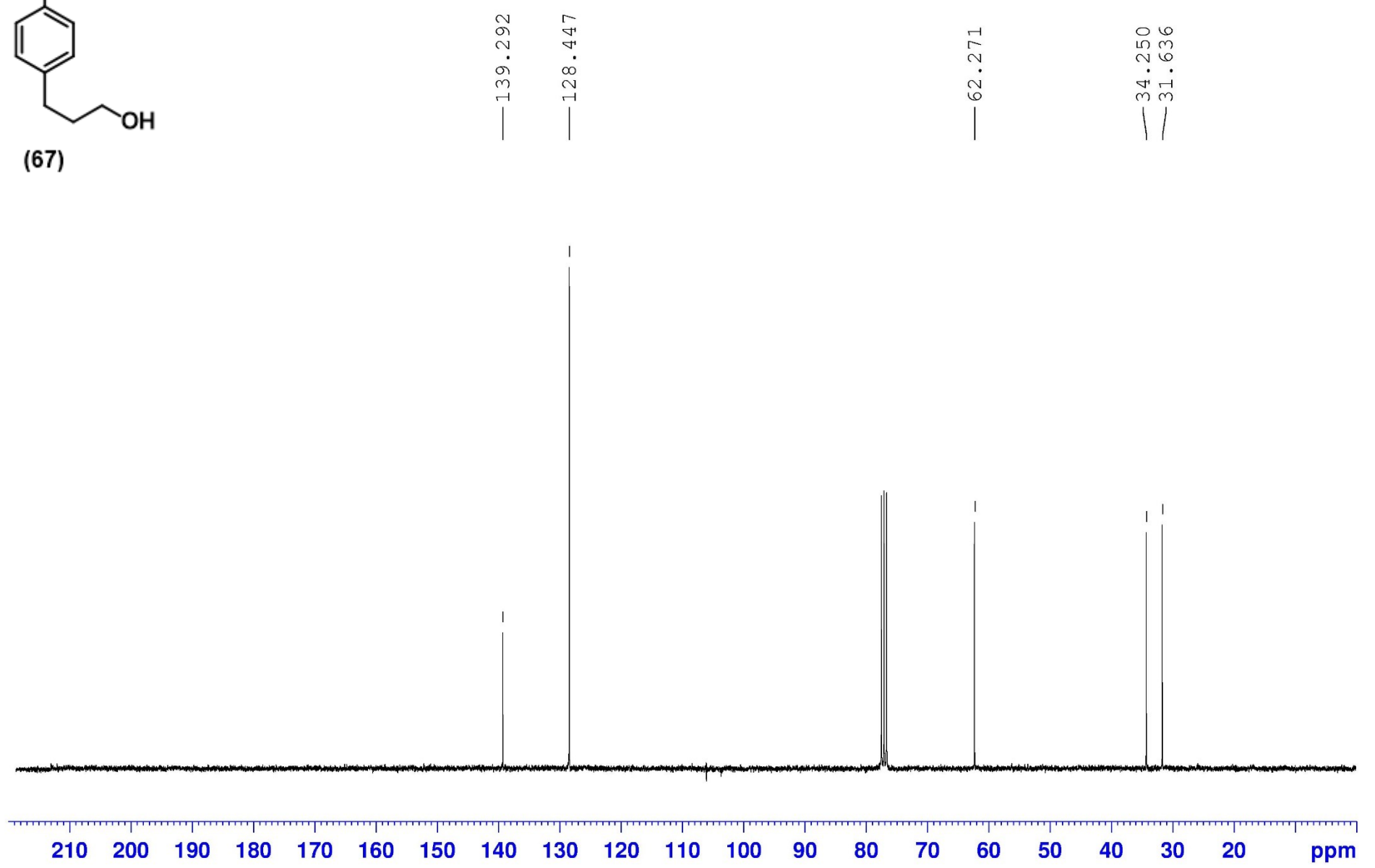
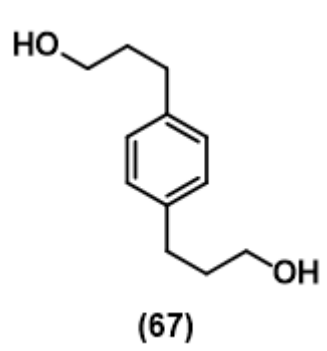
— 30.543

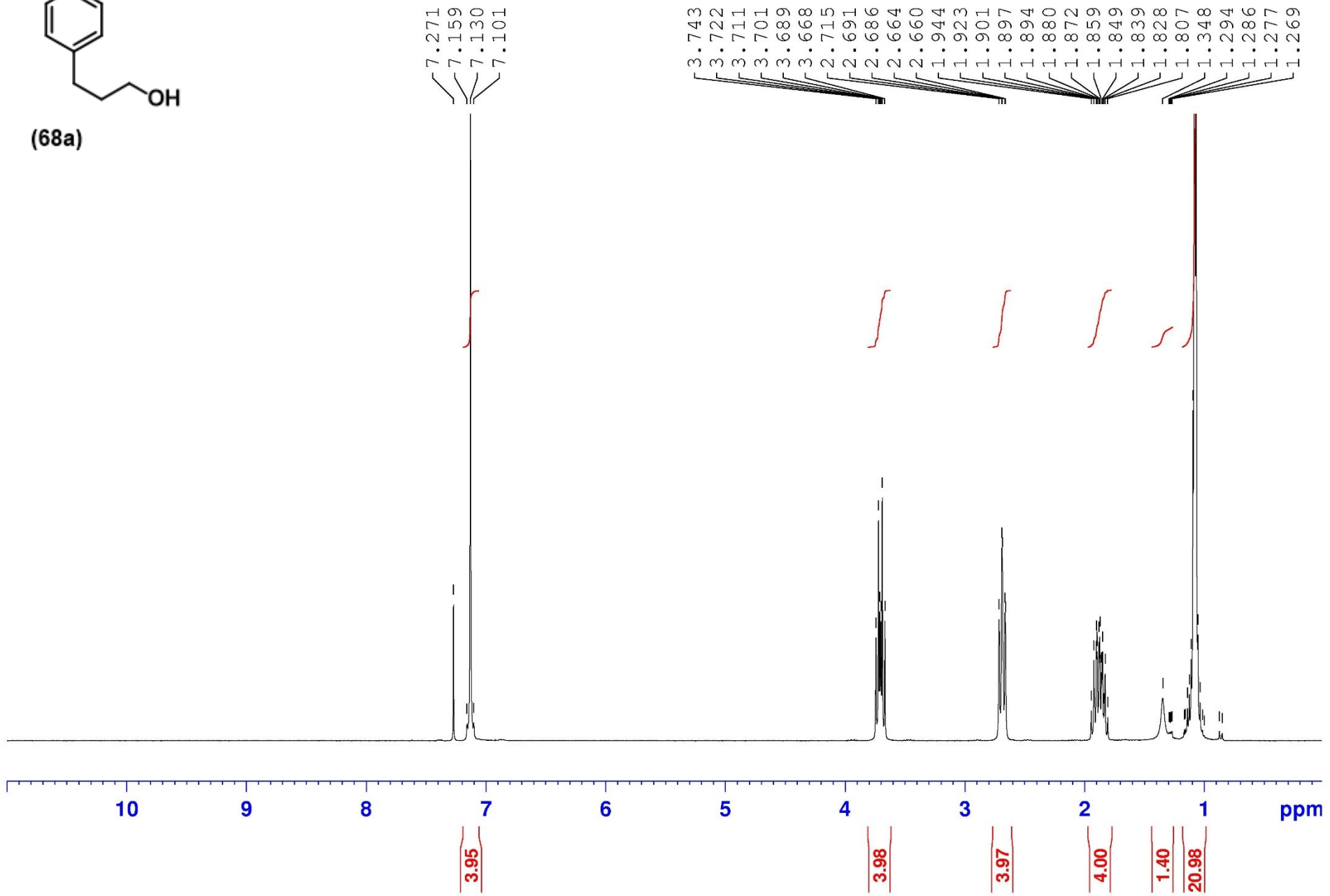
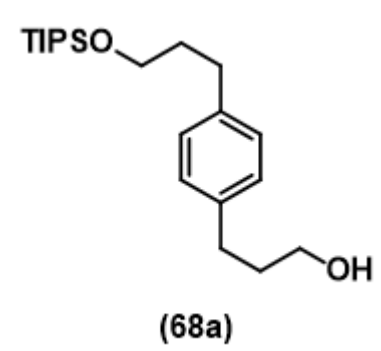
— 14.198

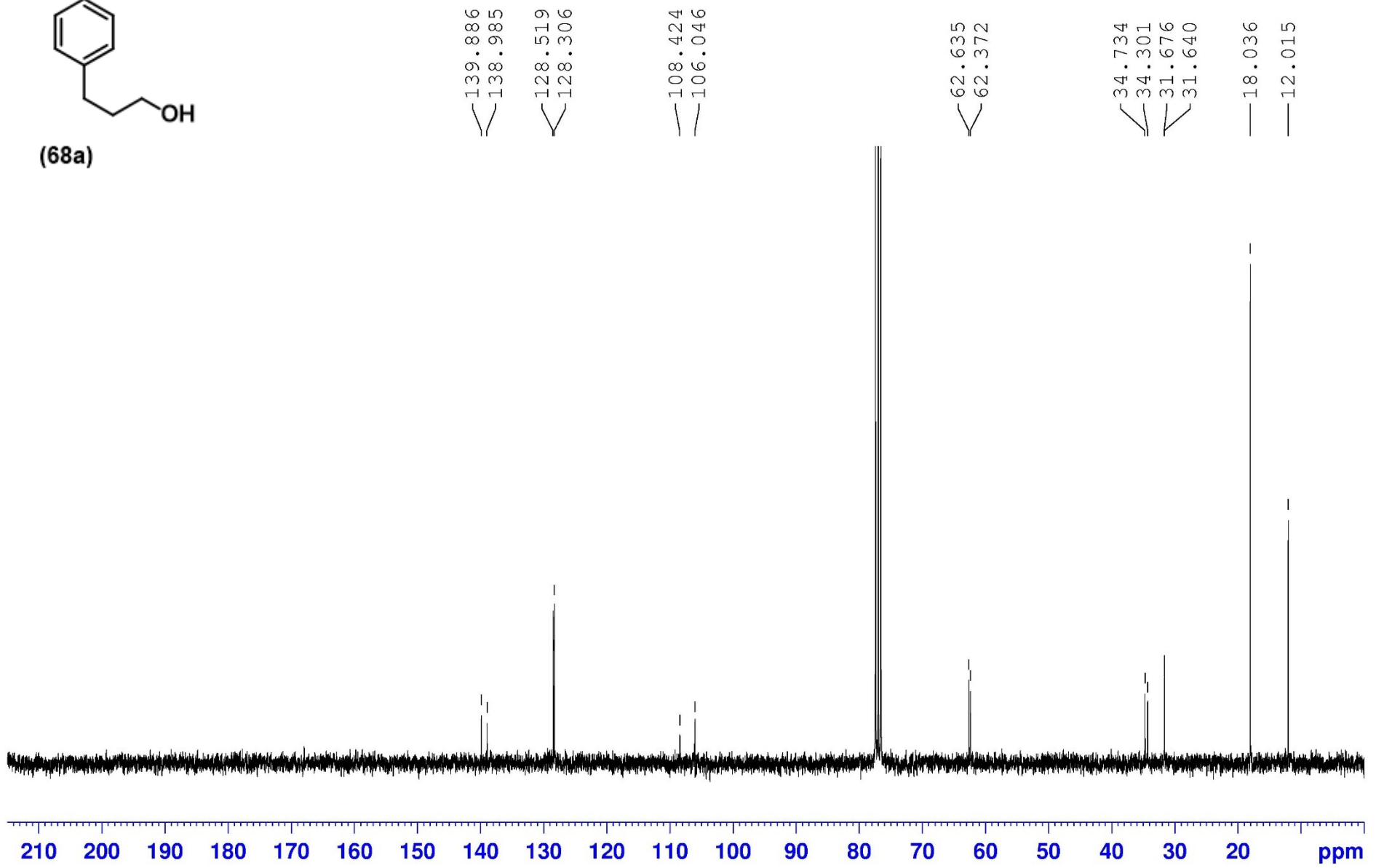
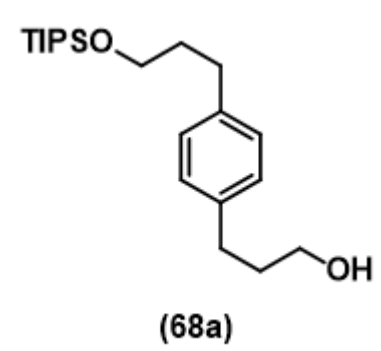


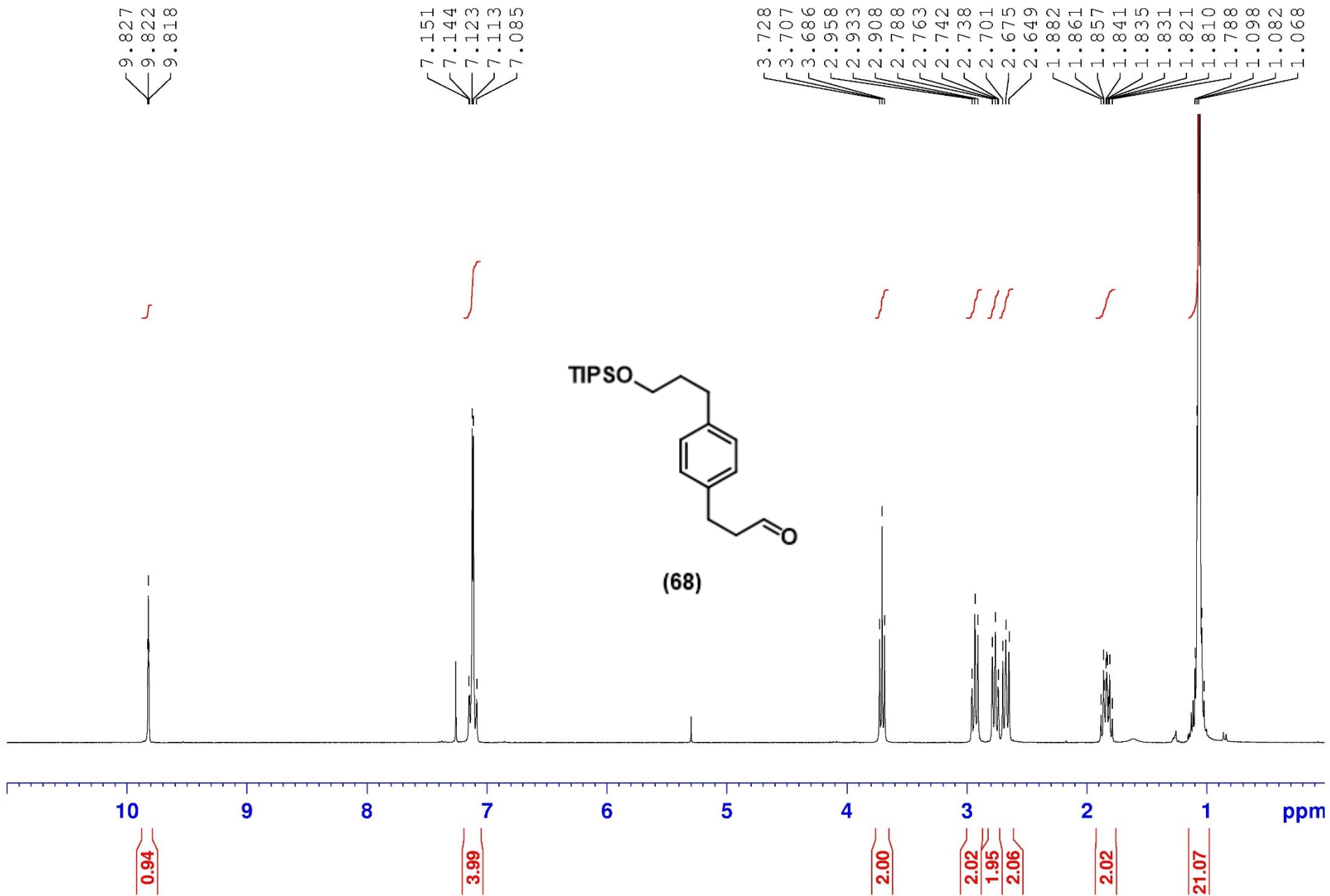
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm

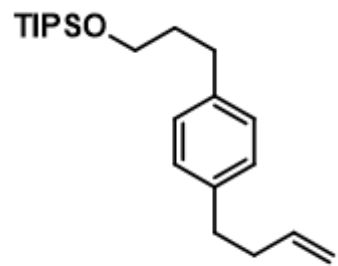












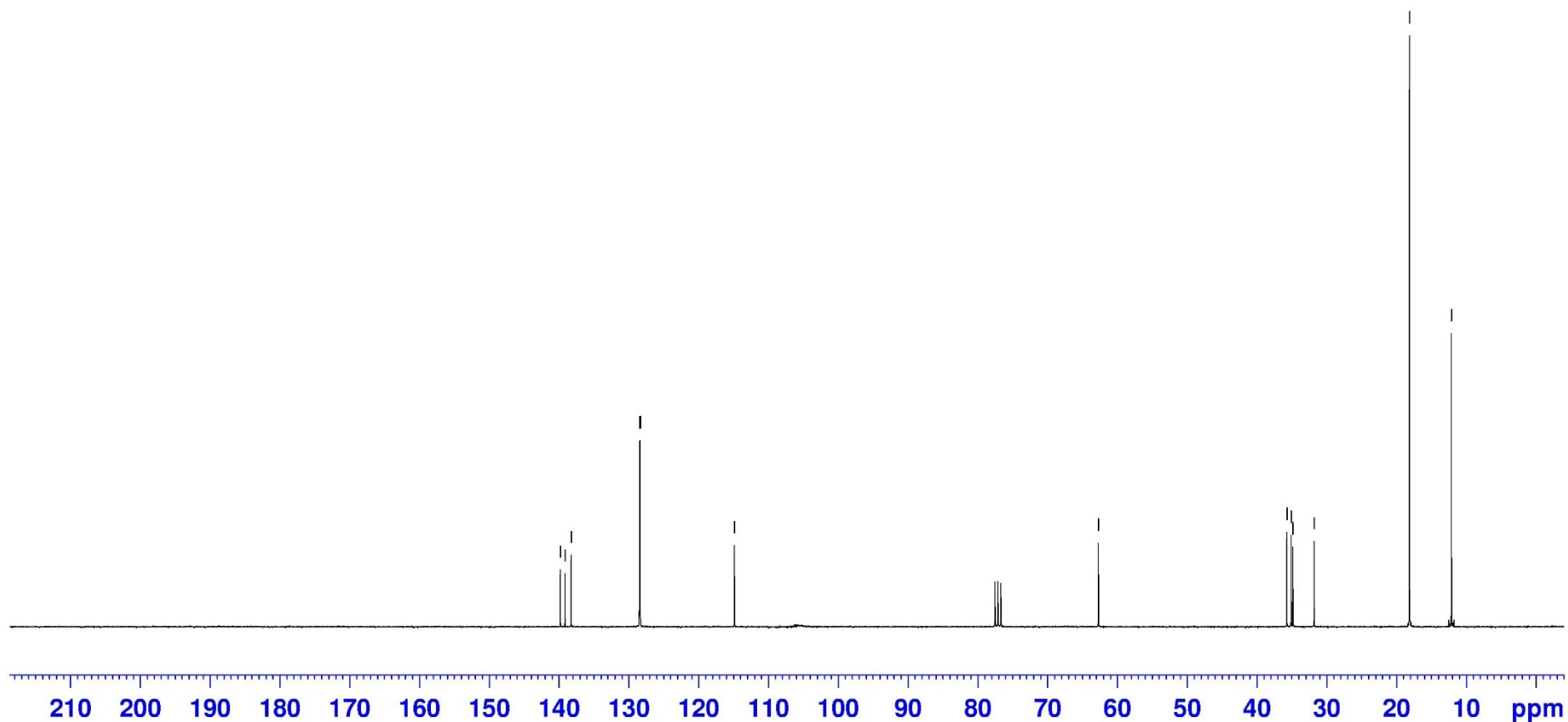
(69a)

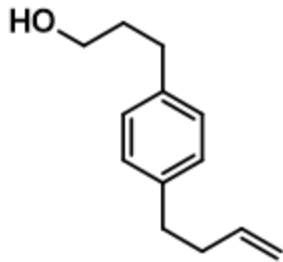
139.812
139.145
138.259
128.477
128.369
— 114.849

— 62.701

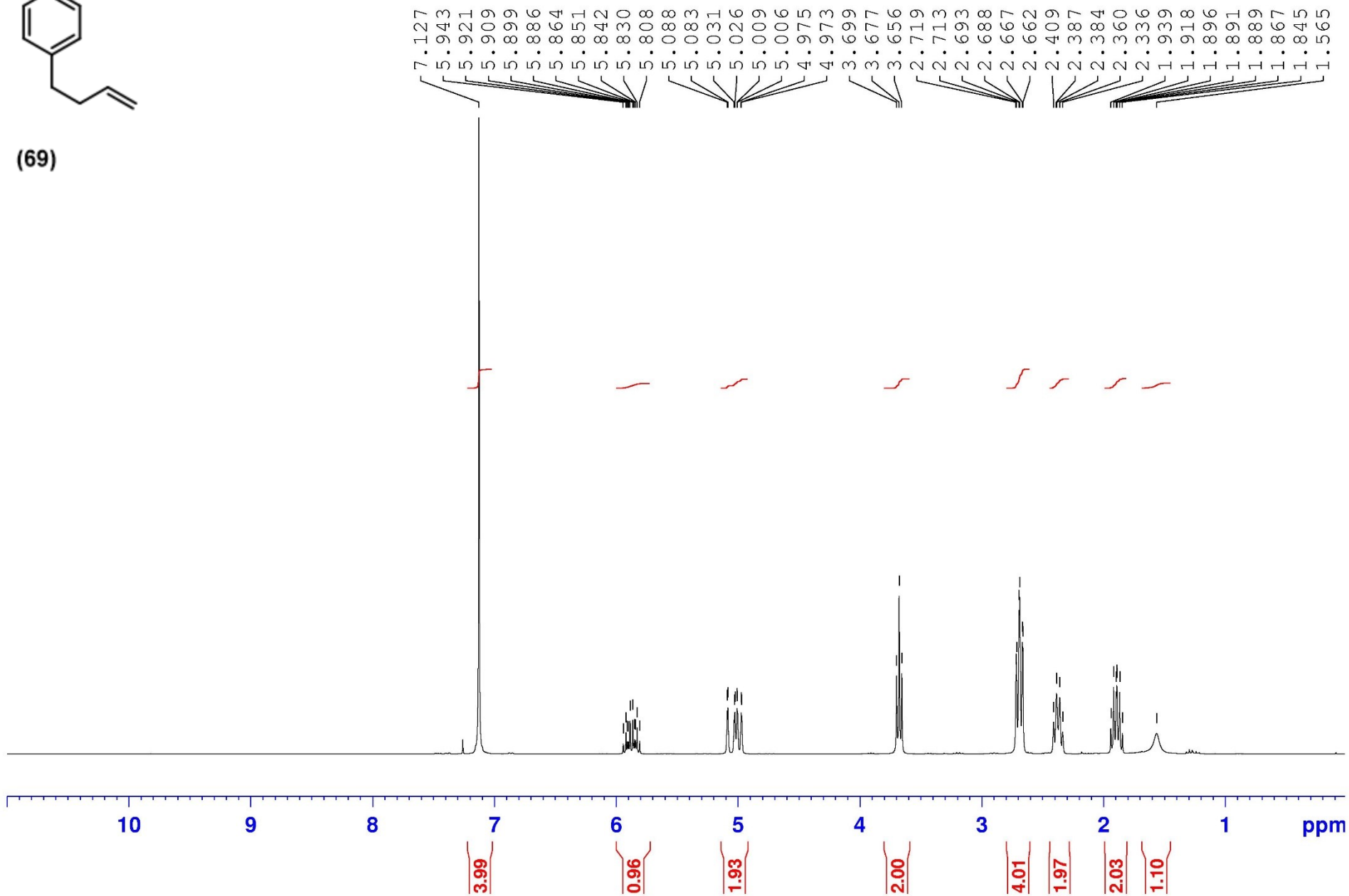
35.704
35.078
34.831
31.787

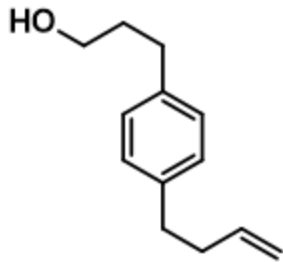
— 18.127
— 12.120





(69)





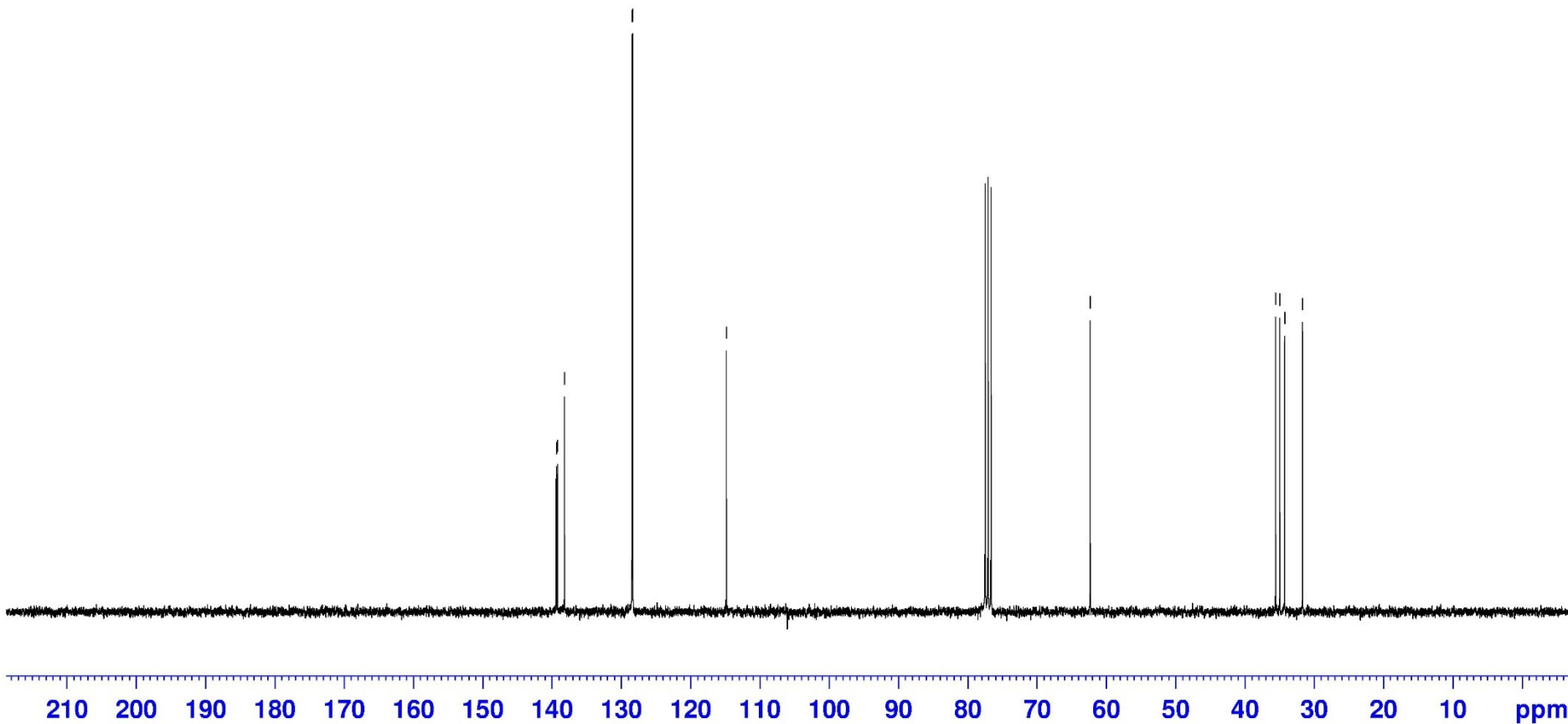
(69)

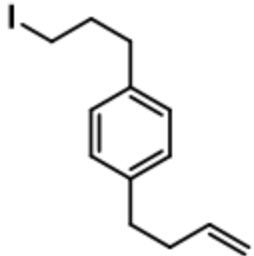
139.377
139.213
138.205
128.452
128.350

114.847

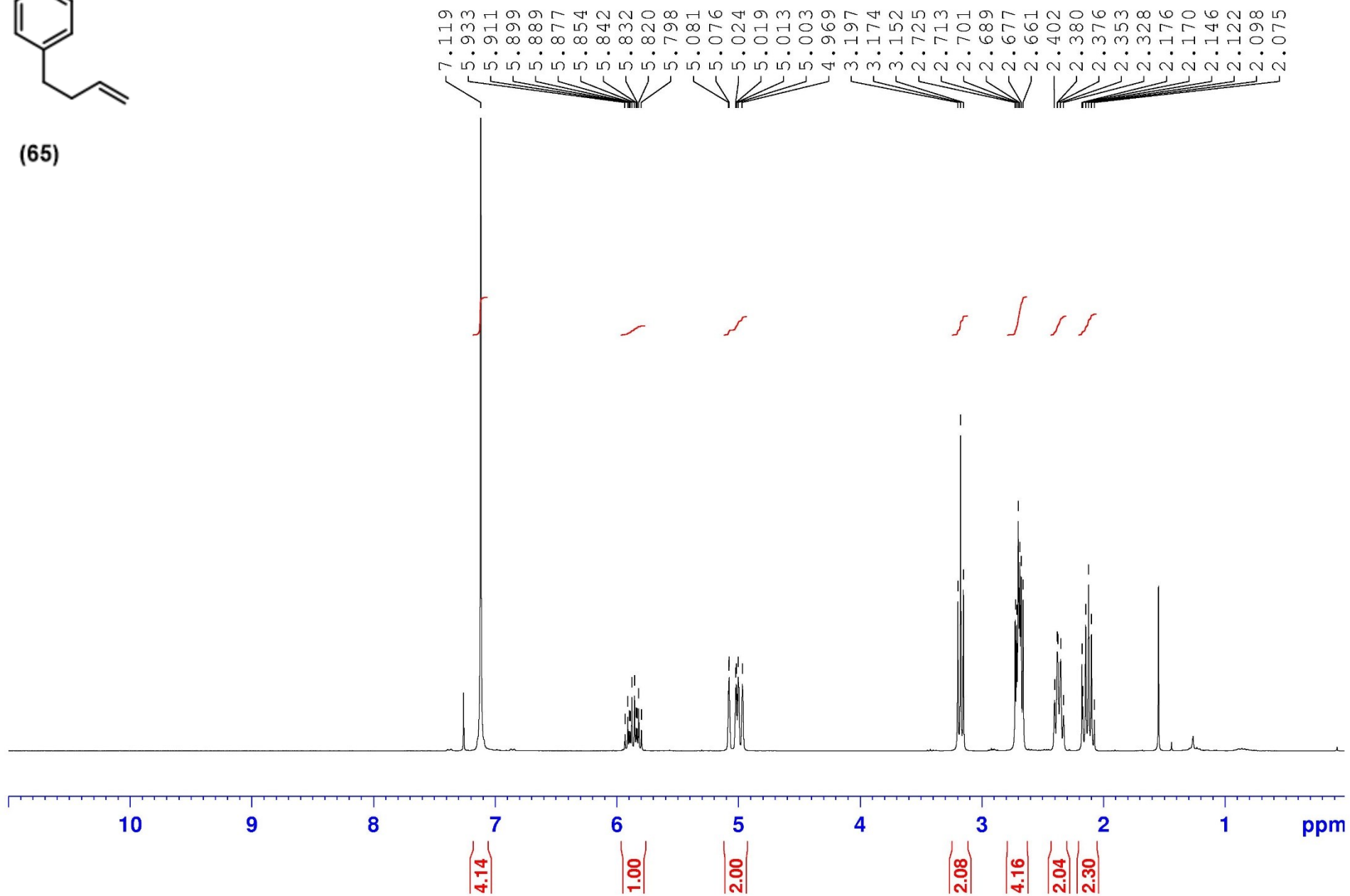
62.319

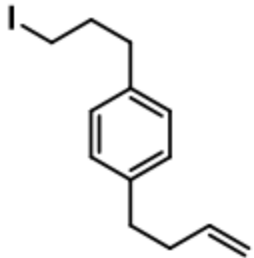
35.565
34.954
34.270
31.666



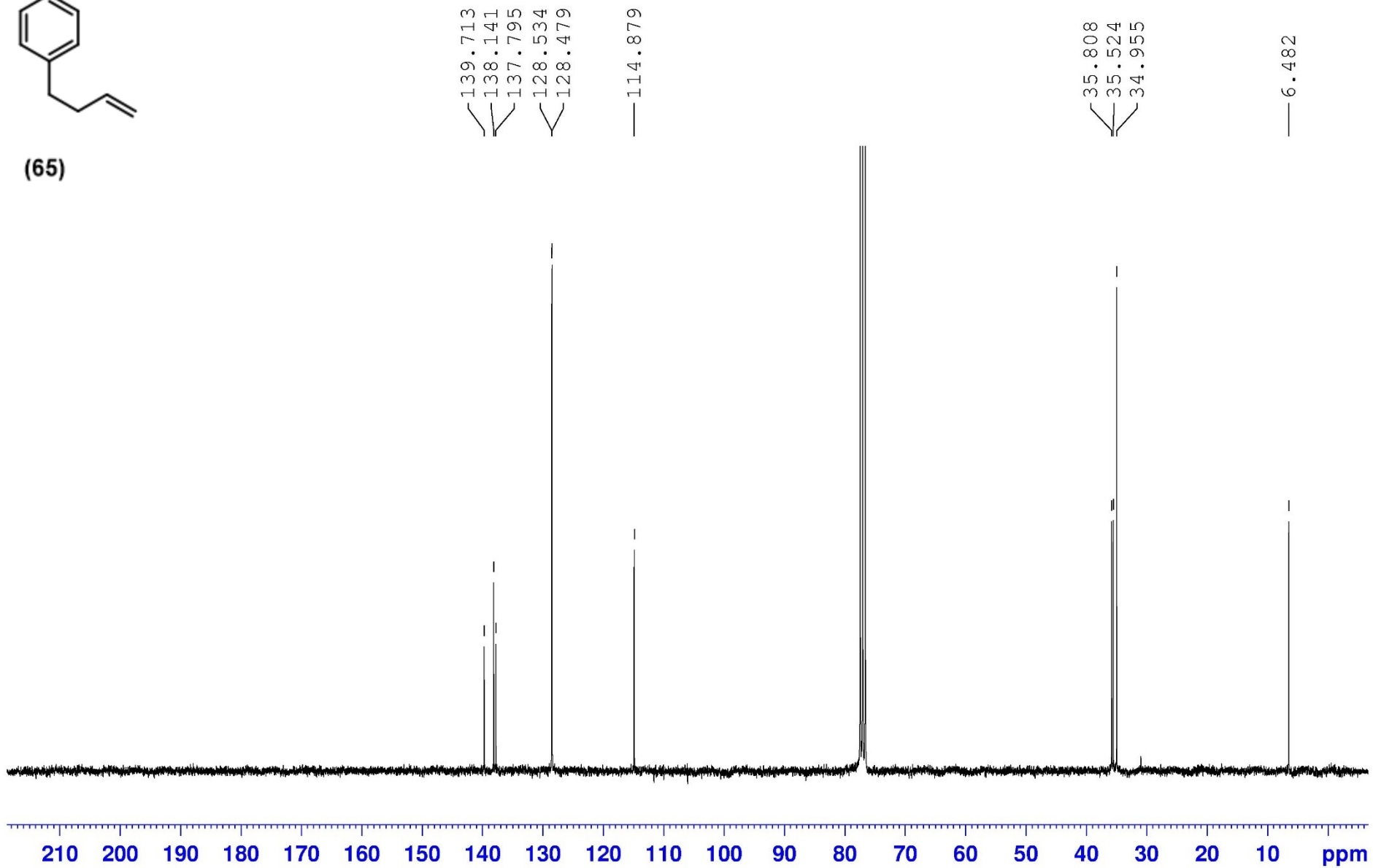


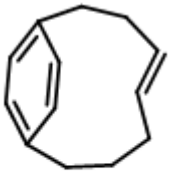
(65)



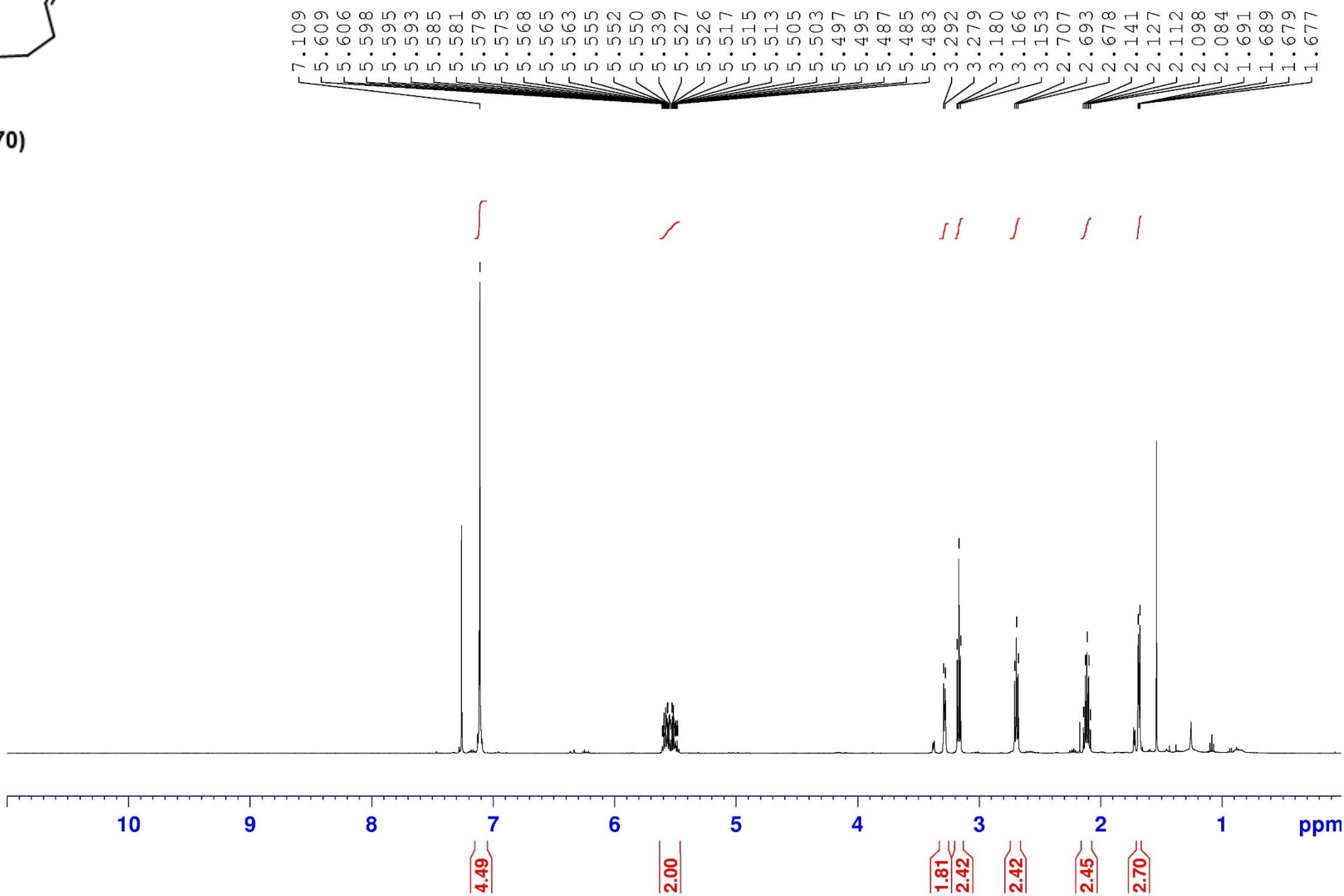


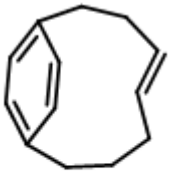
(65)





(70)





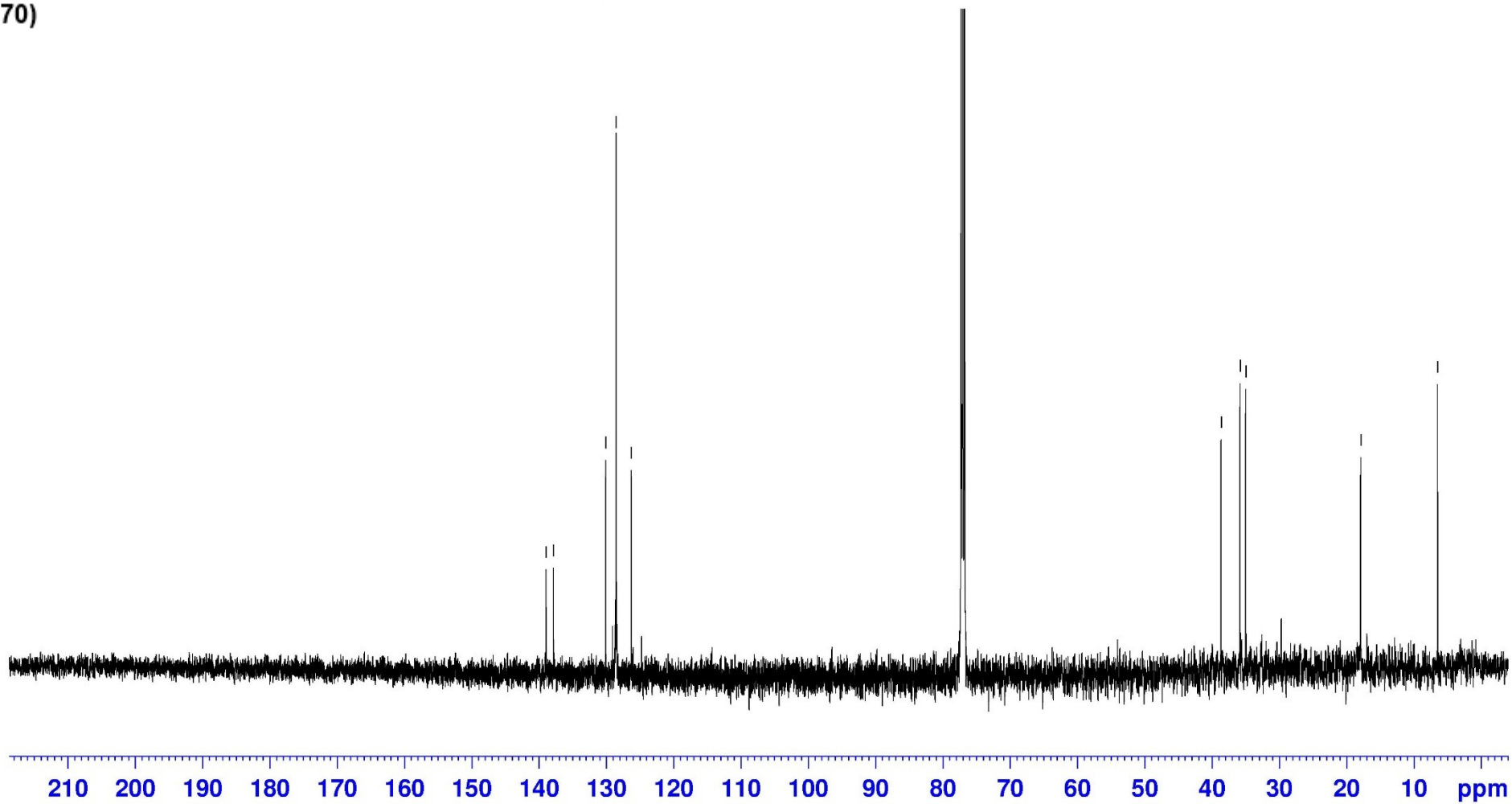
(70)

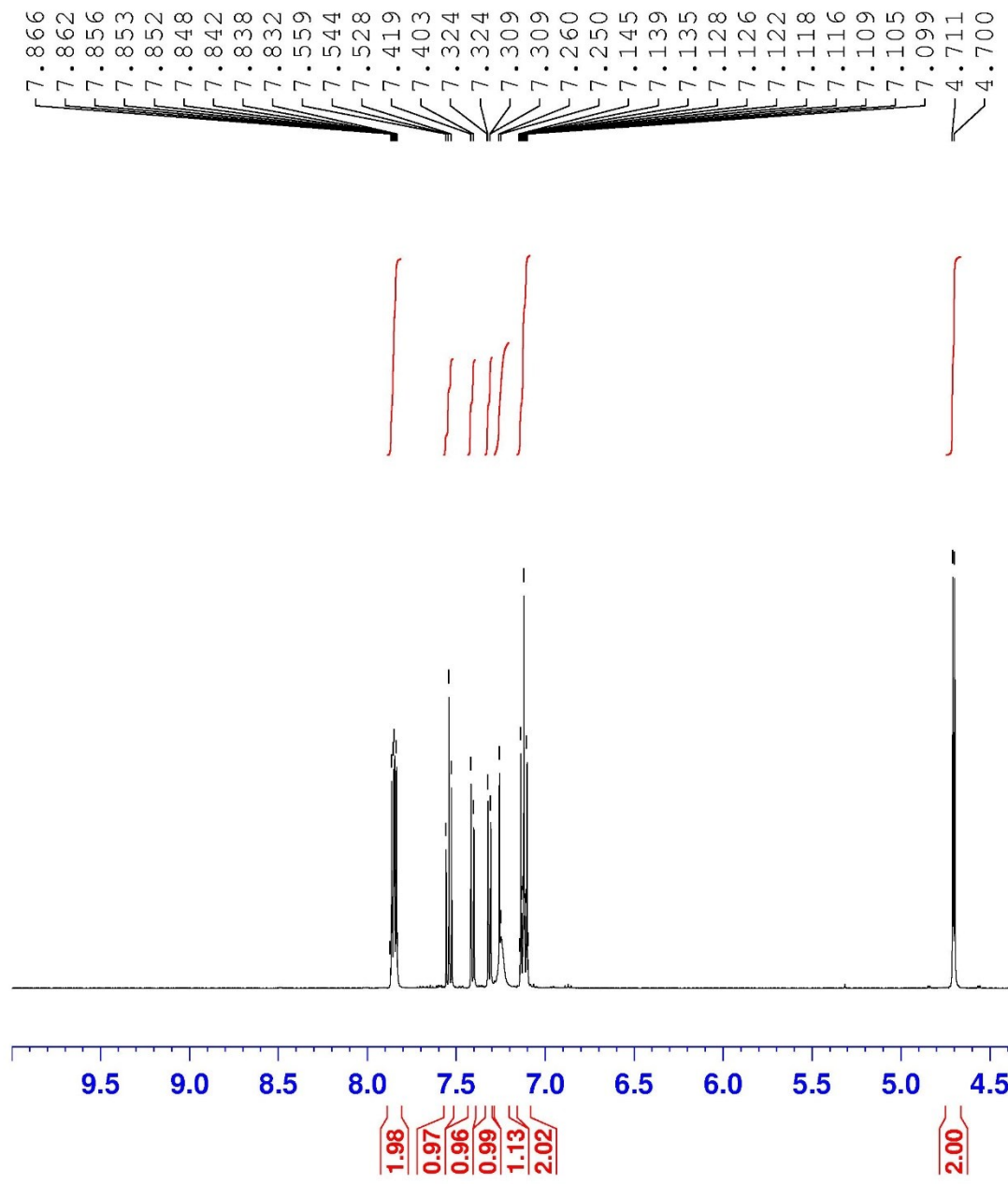
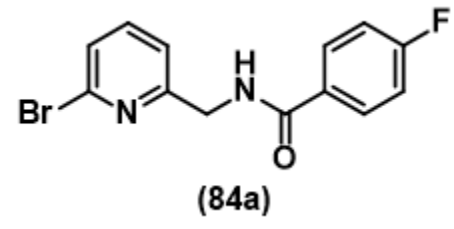
138.943
137.892
130.109
128.588
128.557
126.291

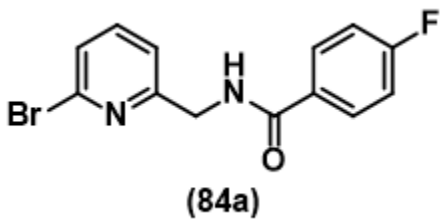
38.654
35.808
34.973

17.896

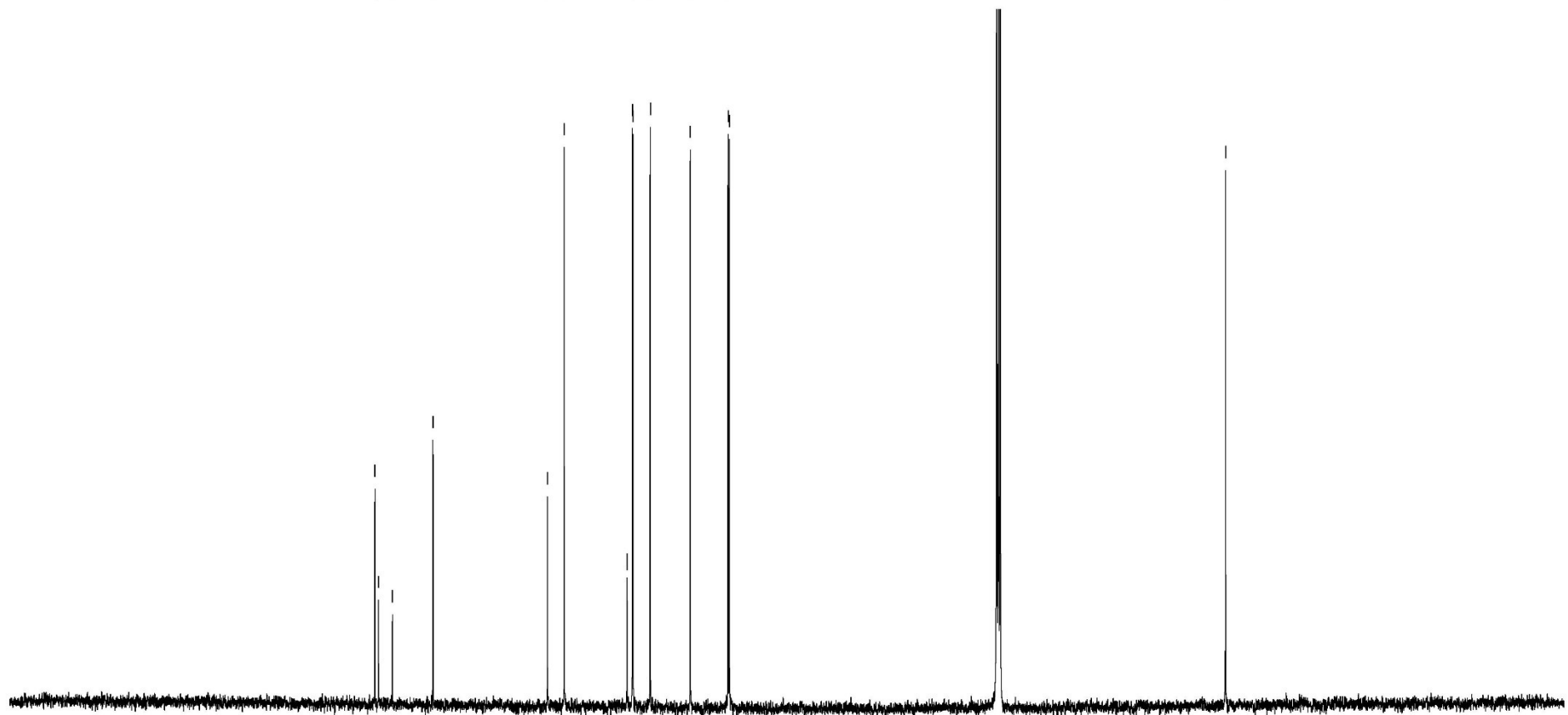
6.476



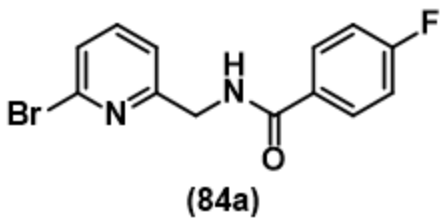




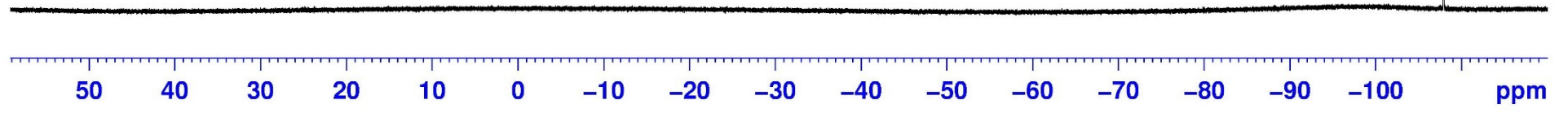
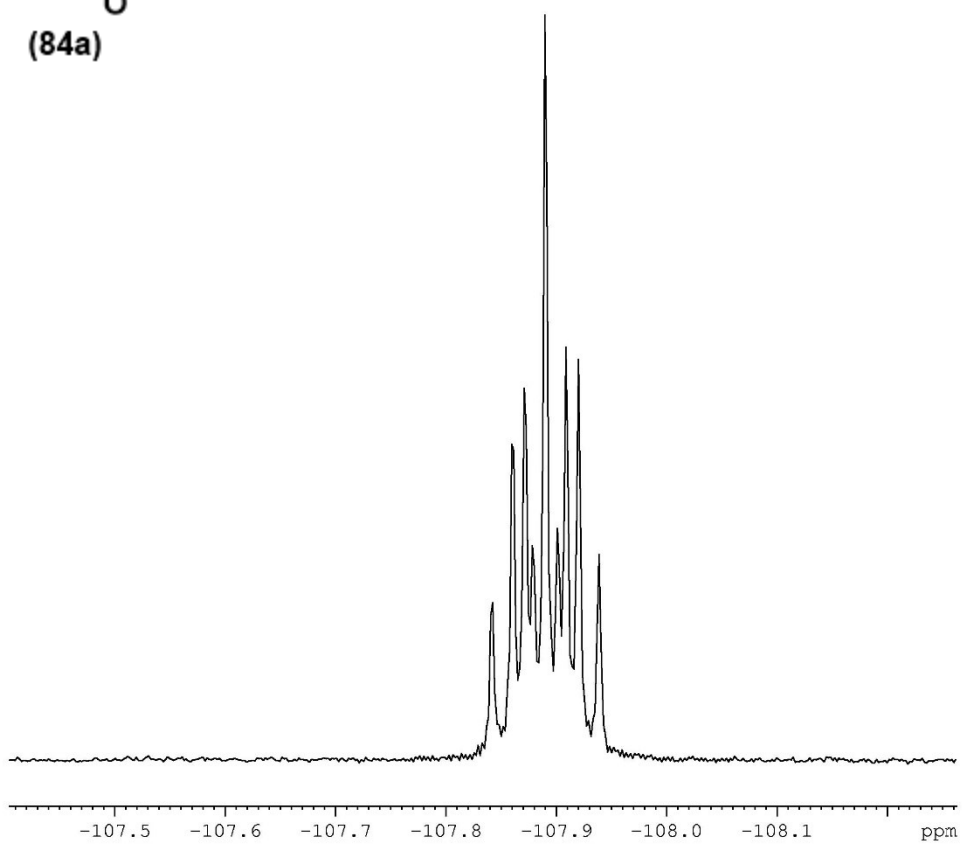
- 166.378
- 165.865
- 163.860
- 158.060
- 141.663
- 139.249
- 130.274
- 130.250
- 129.477
- 129.406
- 126.930
- 121.190
- 115.770
- 115.596

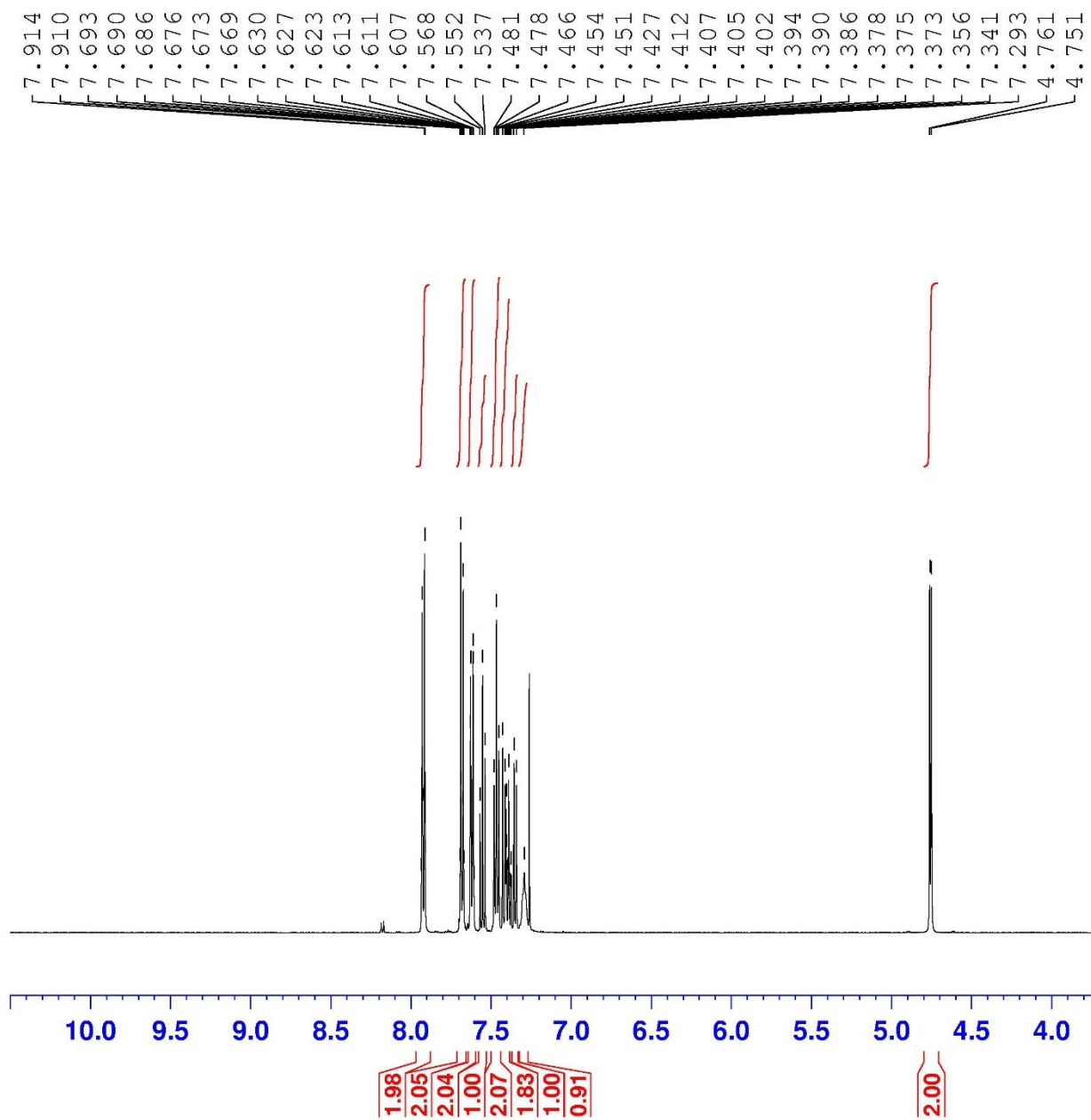
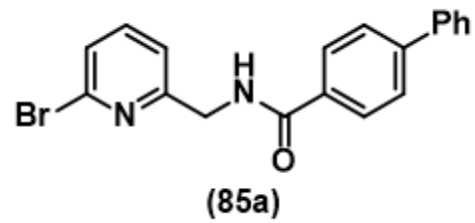


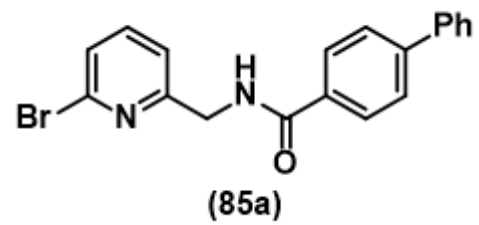
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm



-107.842
-107.861
-107.872
-107.879
-107.890
-107.902
-107.909
-107.920

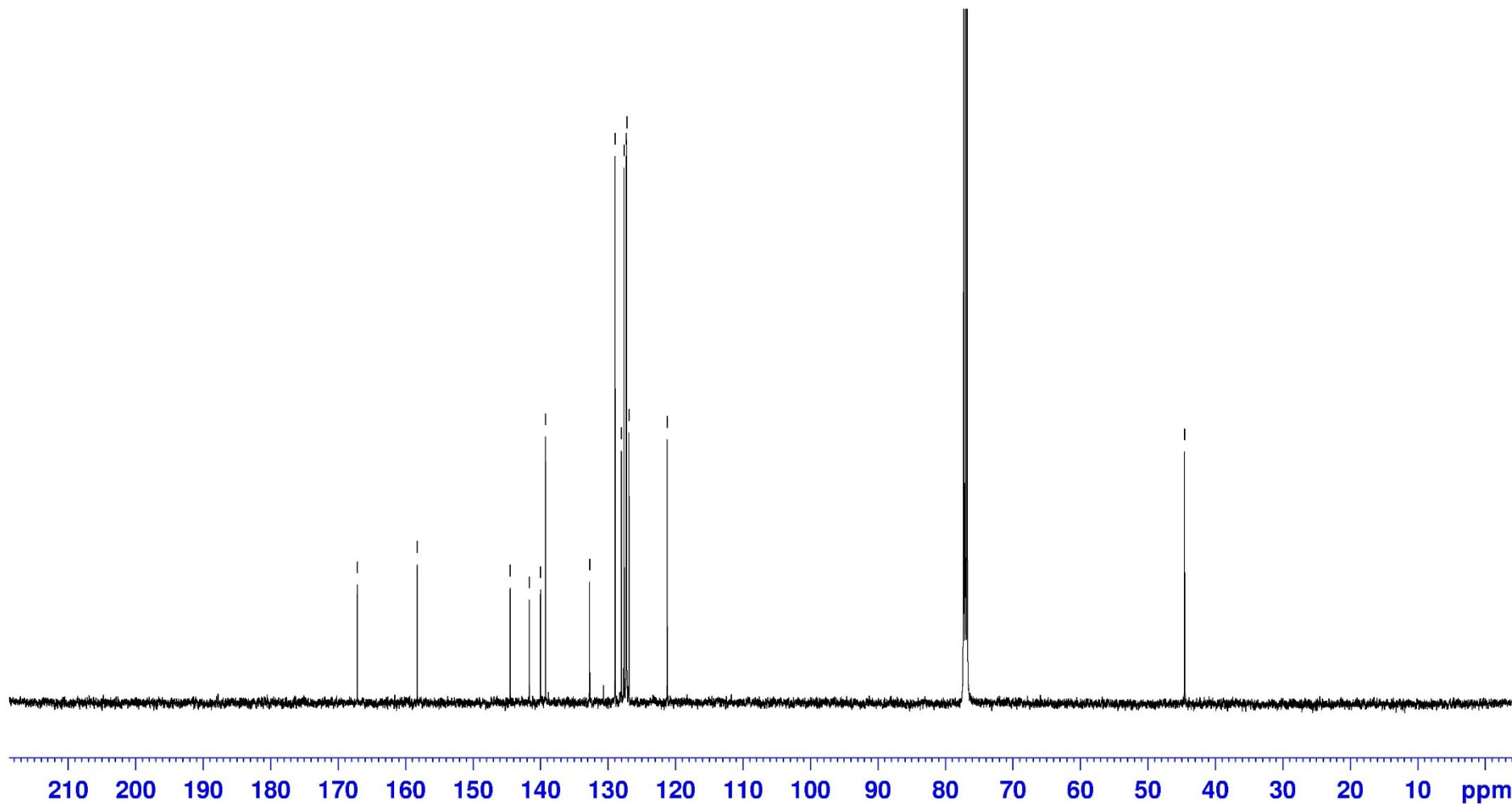


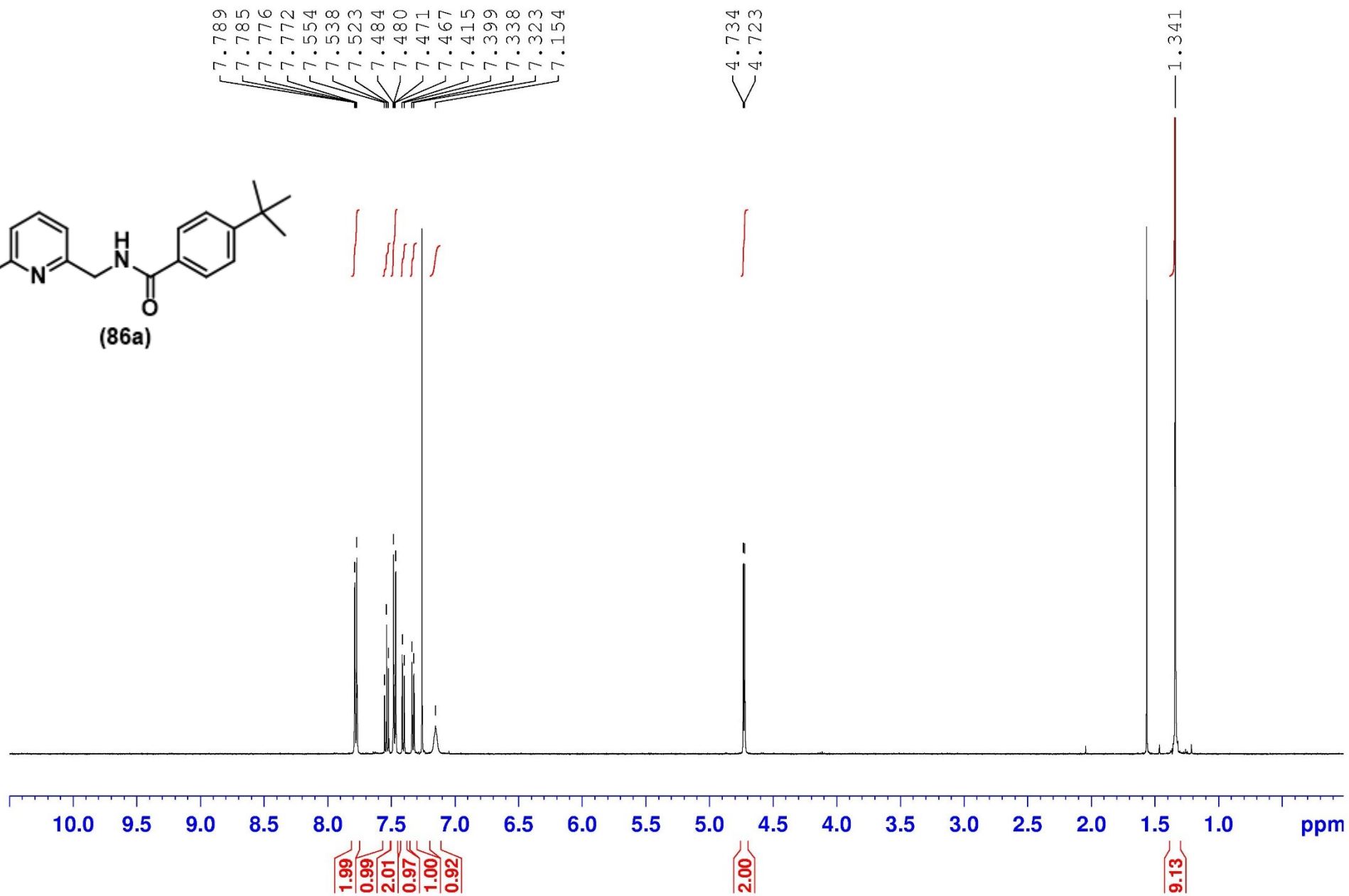
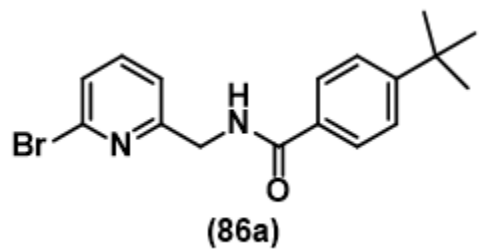


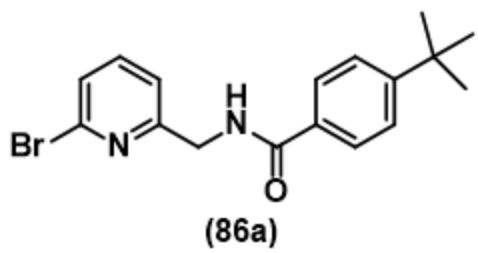


— 167.151
— 158.295
144.510
141.660
140.009
139.240
132.725
128.935
128.029
127.629
127.308
127.231
126.893
121.211

— 44.541







— 167.371

— 158.460

— 155.226

— 141.607

— 139.192

— 131.210

— 126.919

— 126.811

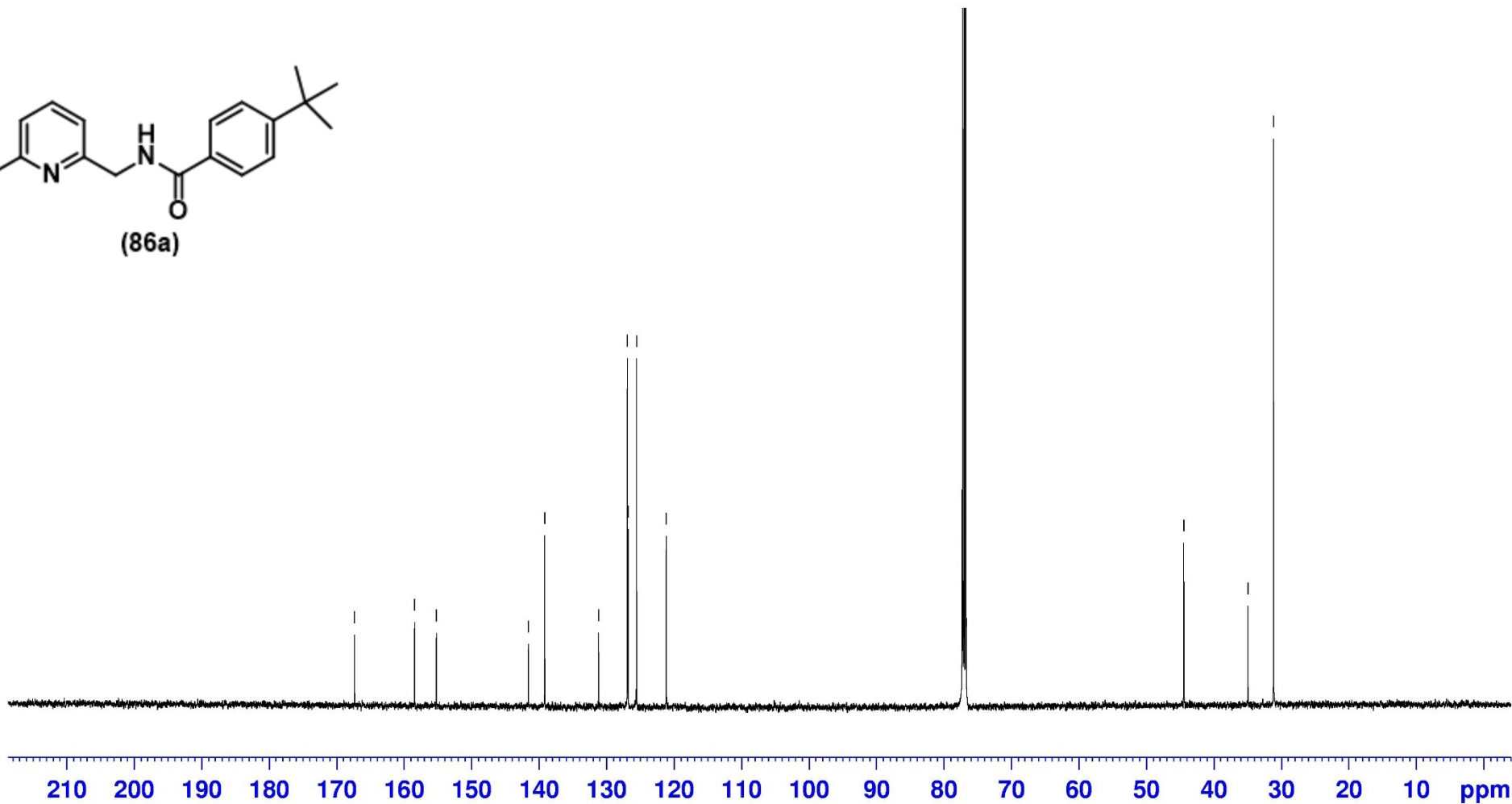
— 125.584

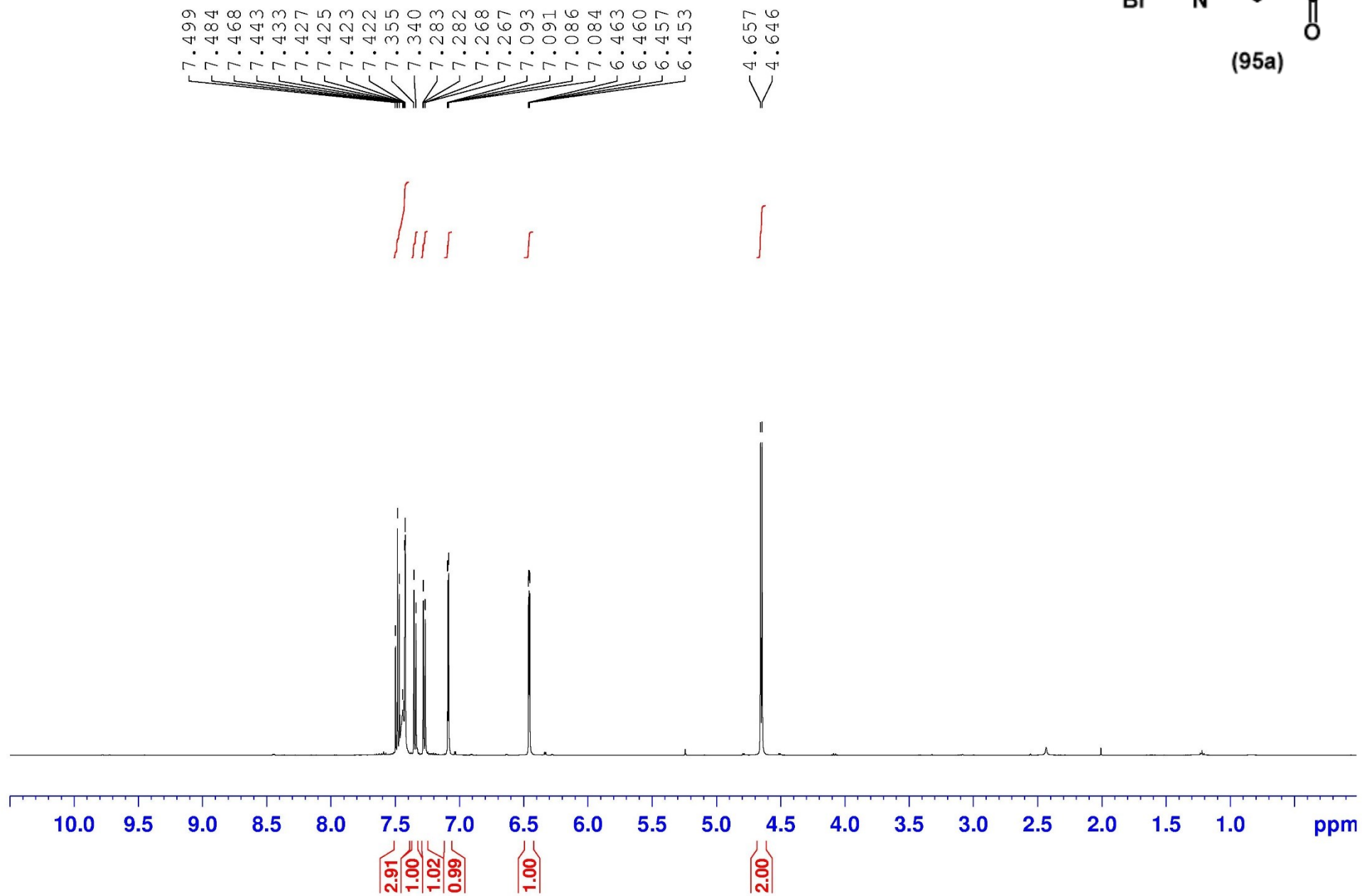
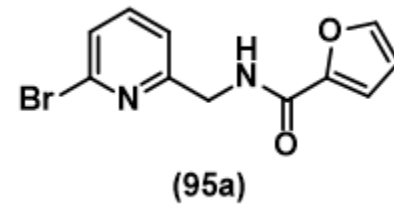
— 121.166

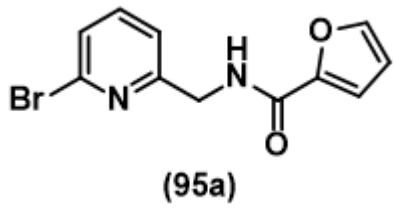
— 44.477

— 34.963

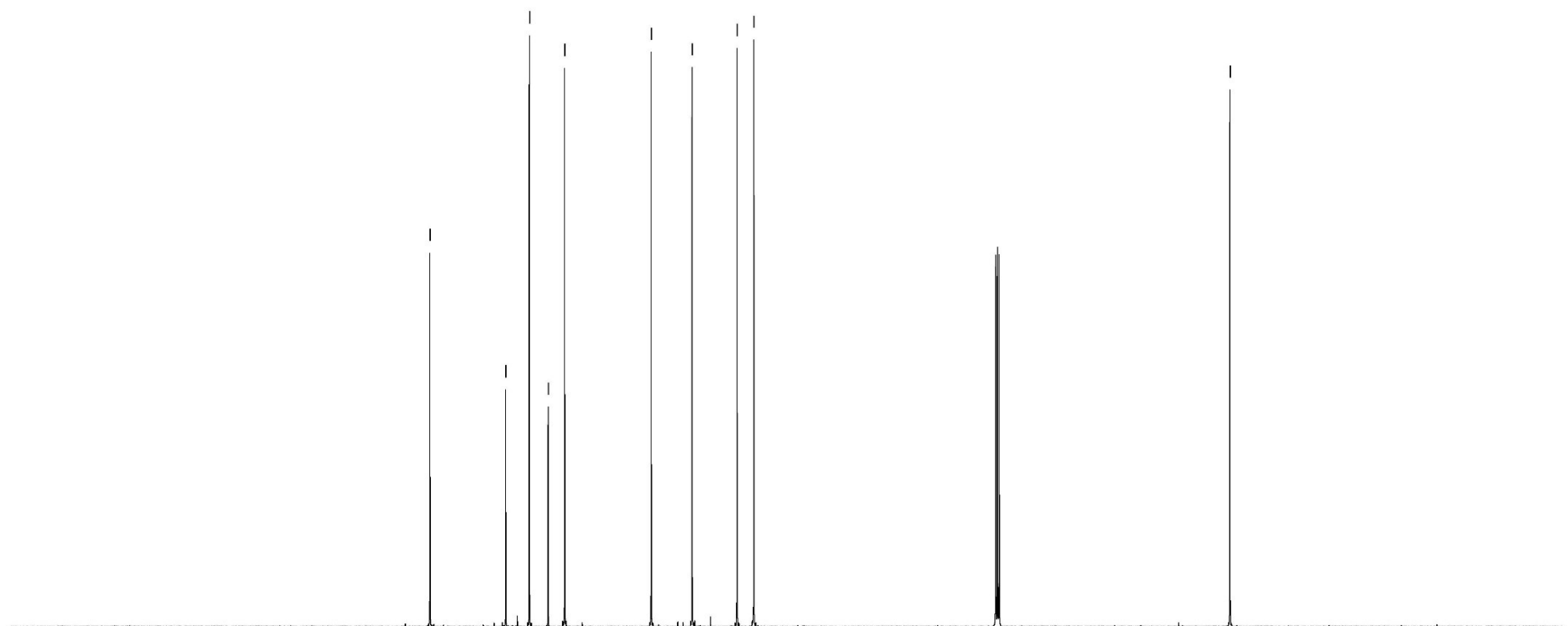
— 31.172



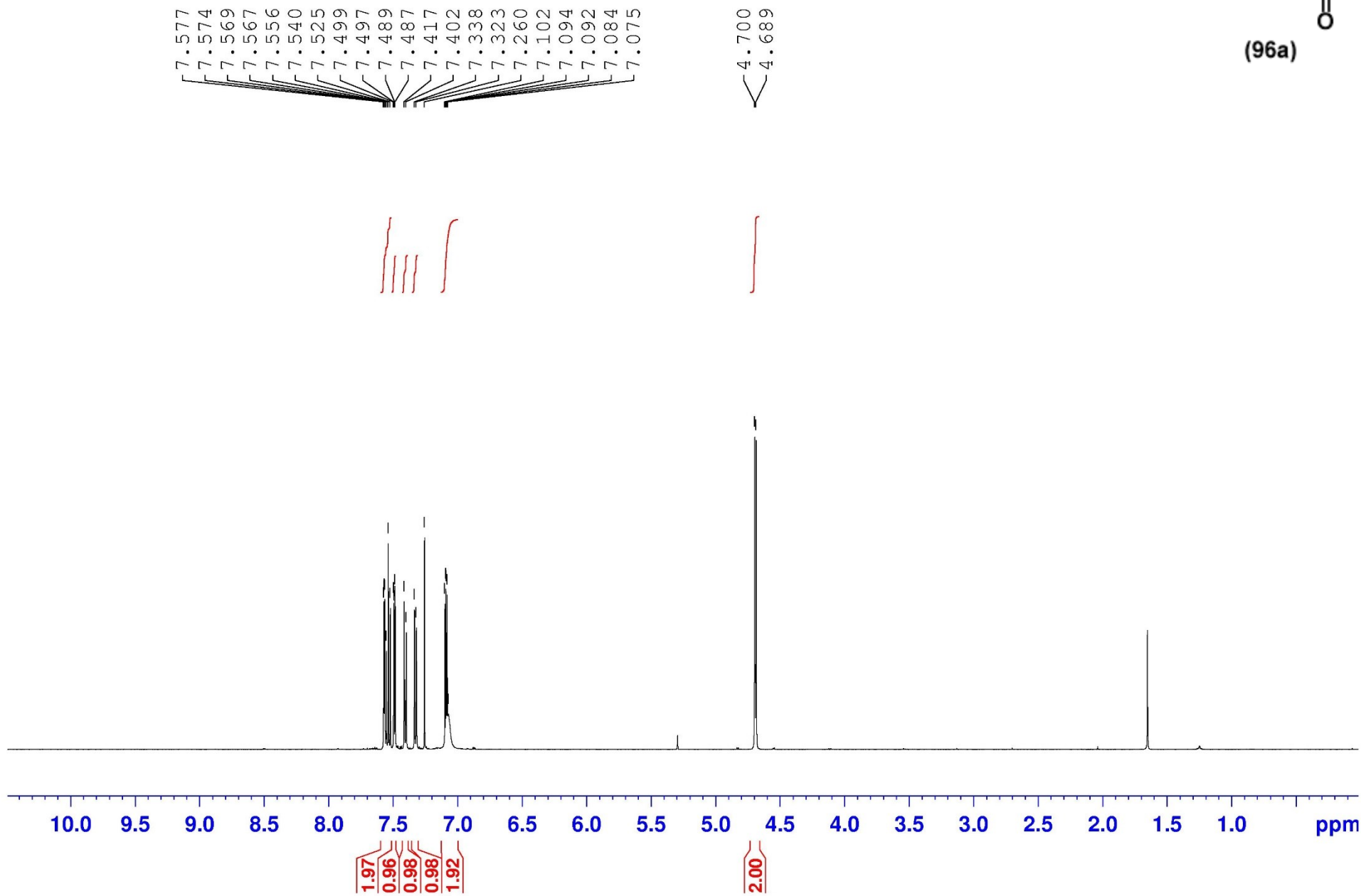
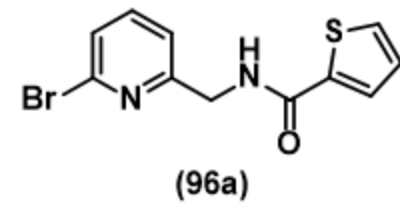


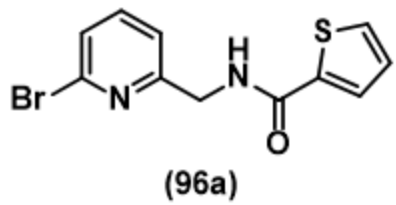


— 158.500
— 147.639
— 144.251
— 141.553
— 139.188
— 126.787
— 120.925
— 114.495
— 112.089
— 43.858

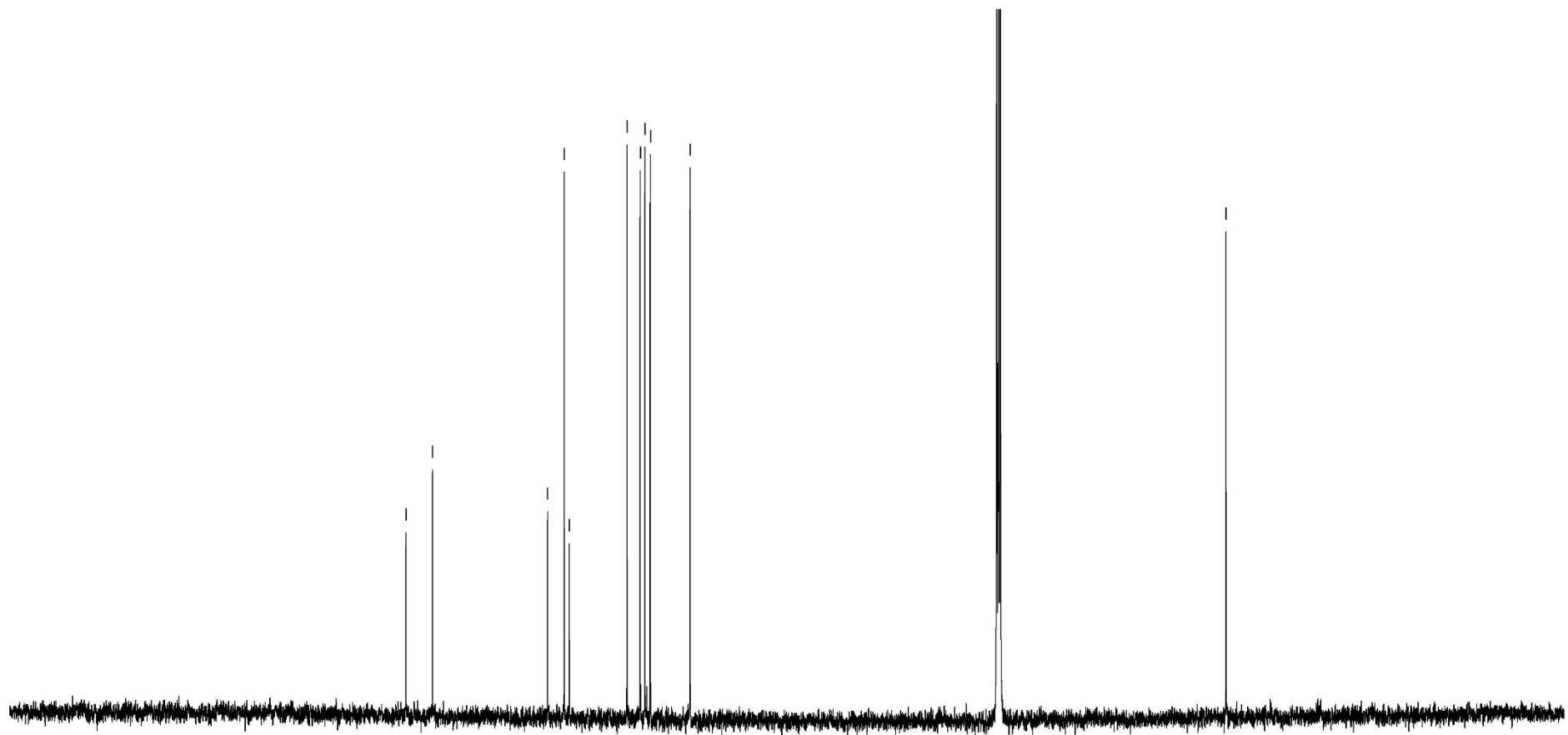


210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

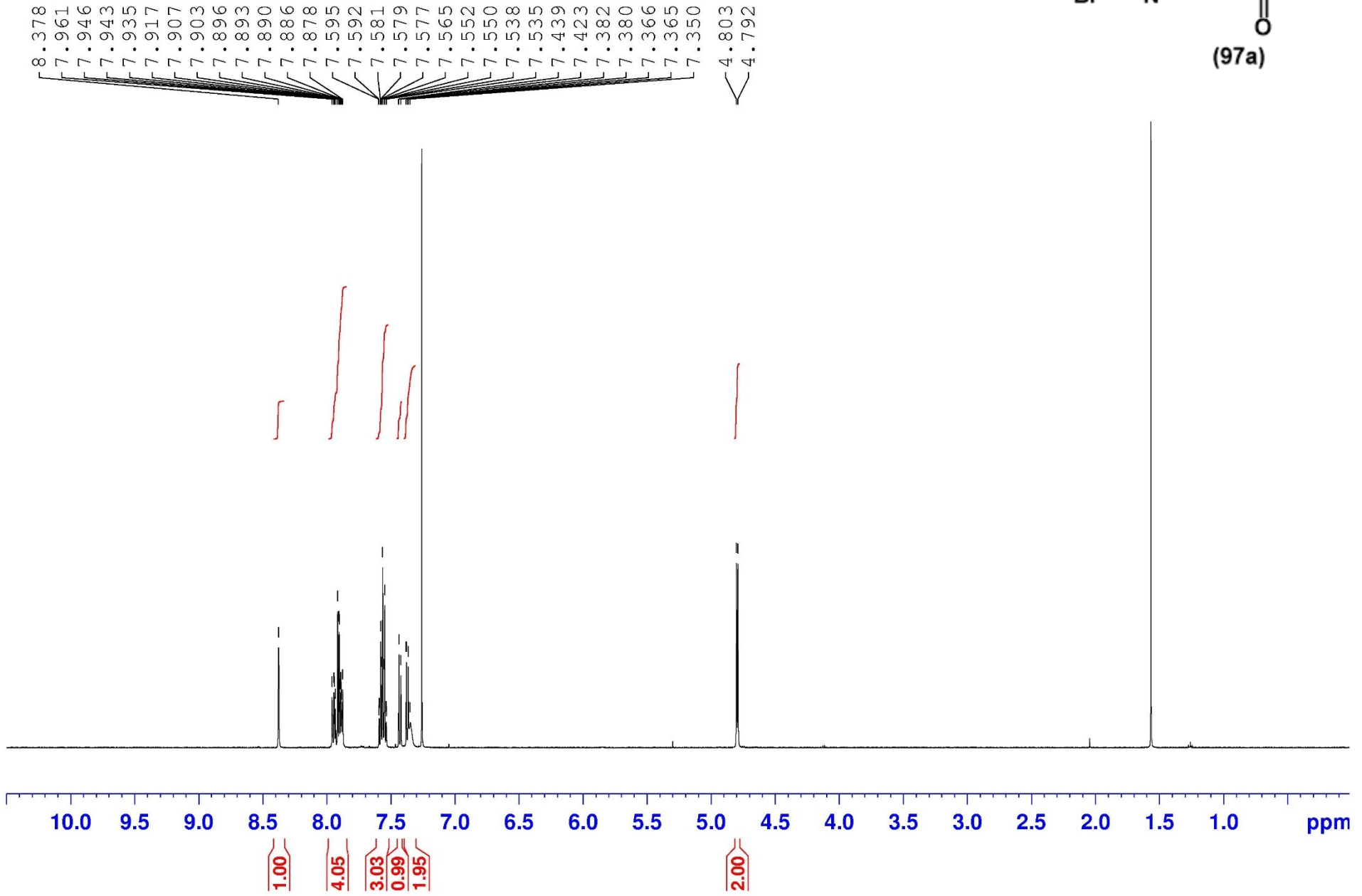
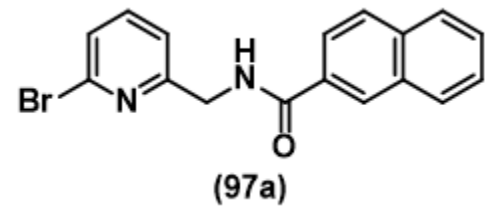


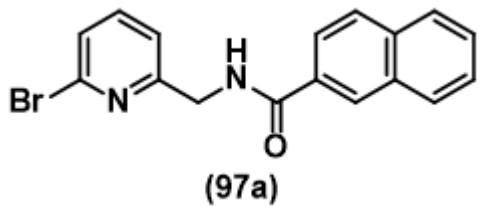


161.930
158.116
141.627
139.252
138.529
130.265
128.363
127.709
126.924
121.237



210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm





— 167.484

— 158.291

141.698

139.254

134.865

132.653

131.304

129.039

128.560

127.777

127.714

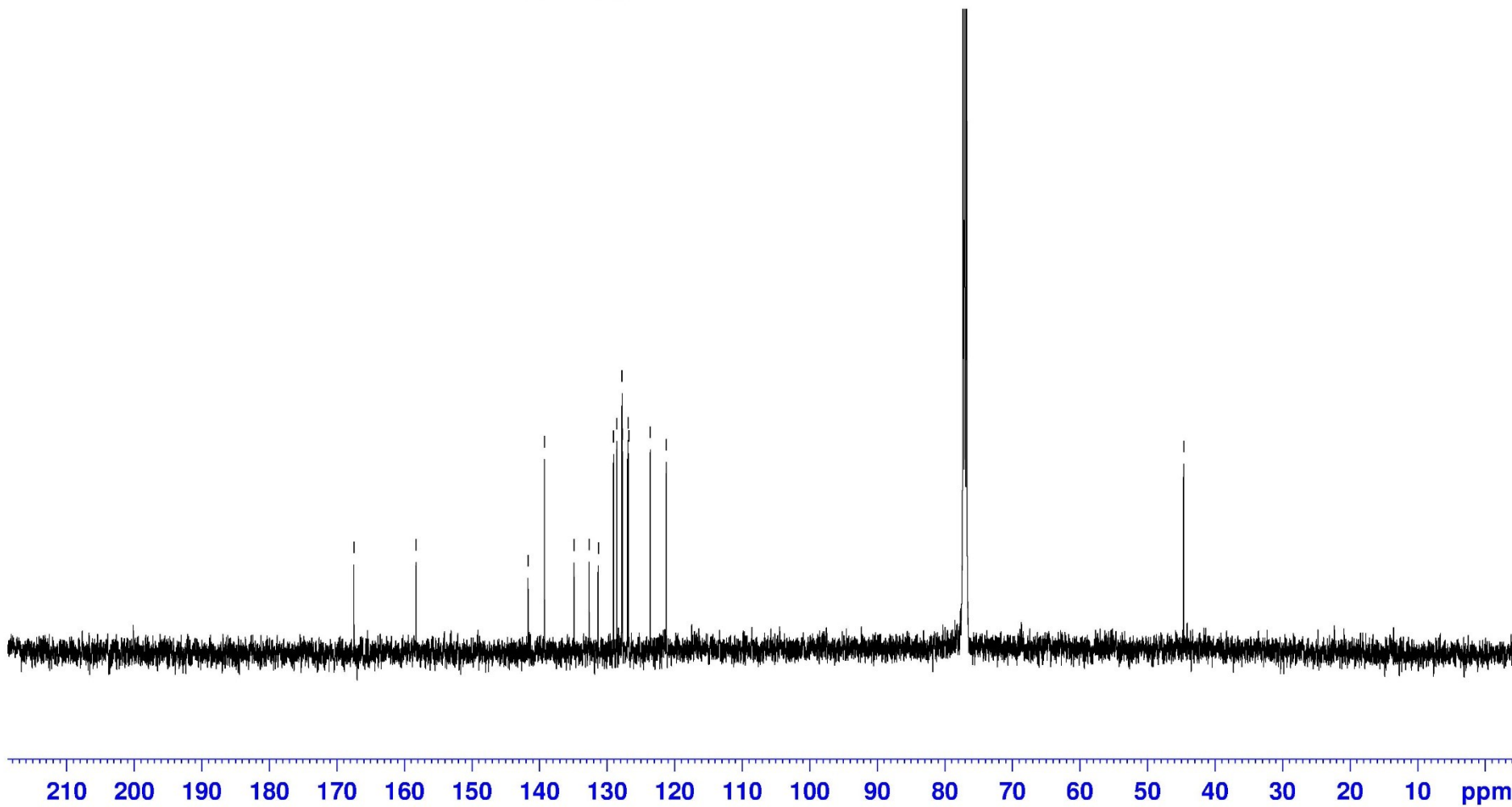
126.920

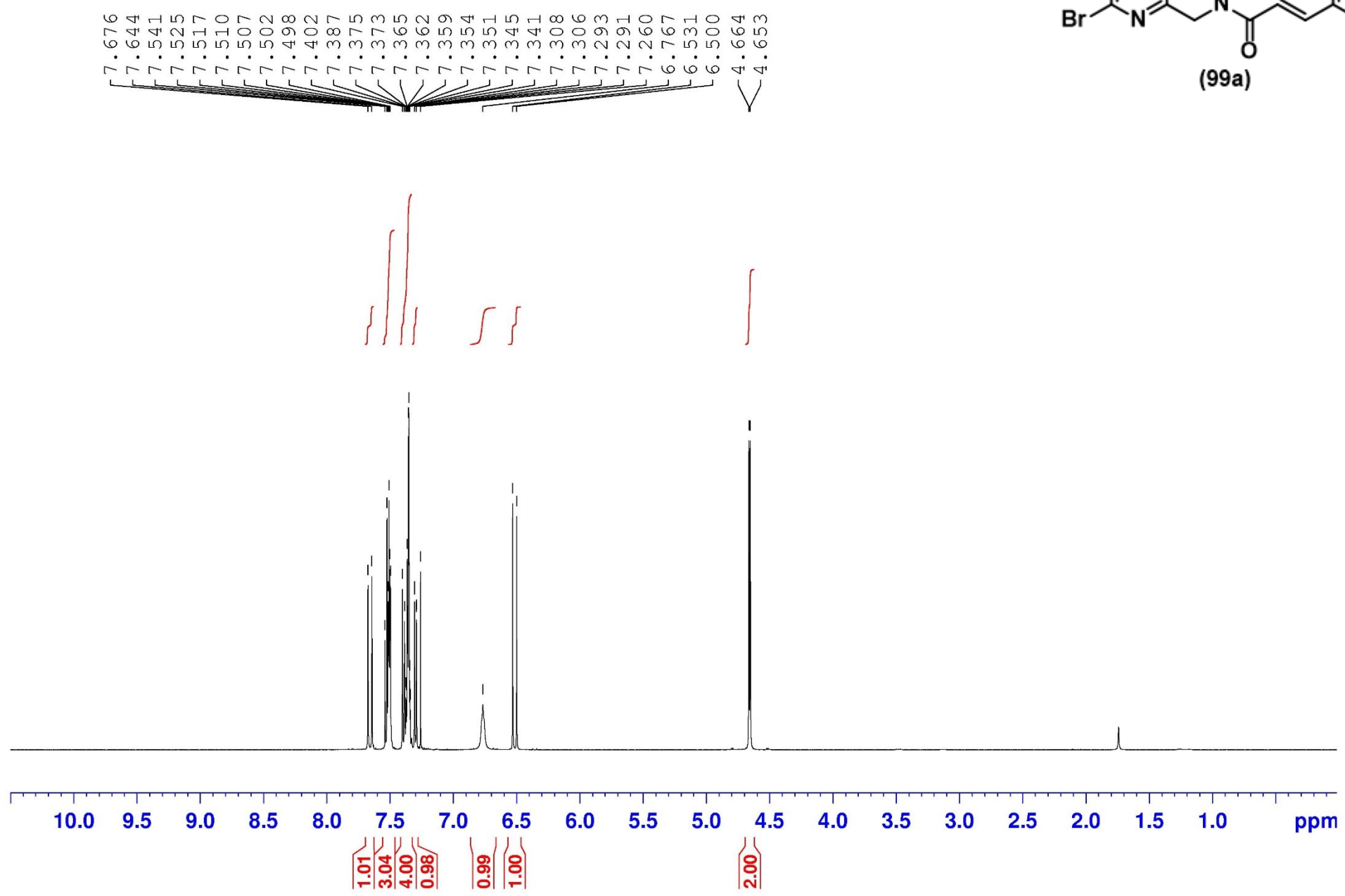
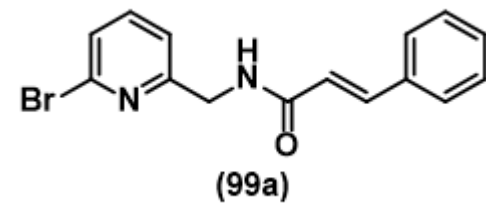
126.807

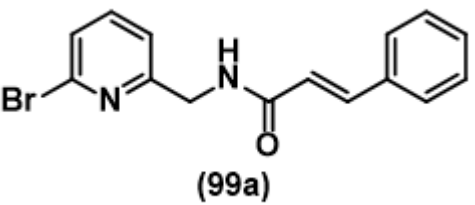
123.589

121.243

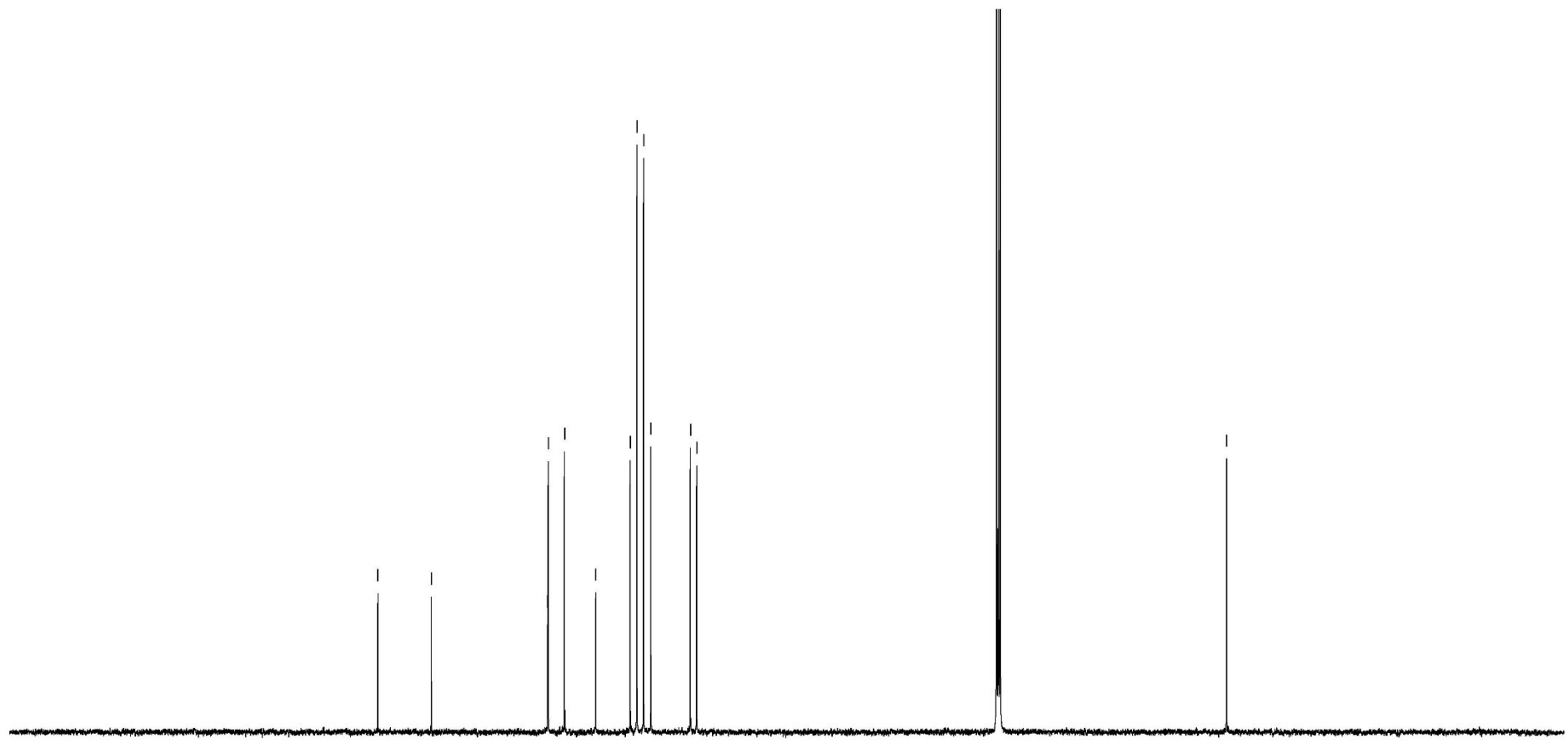
— 44.633



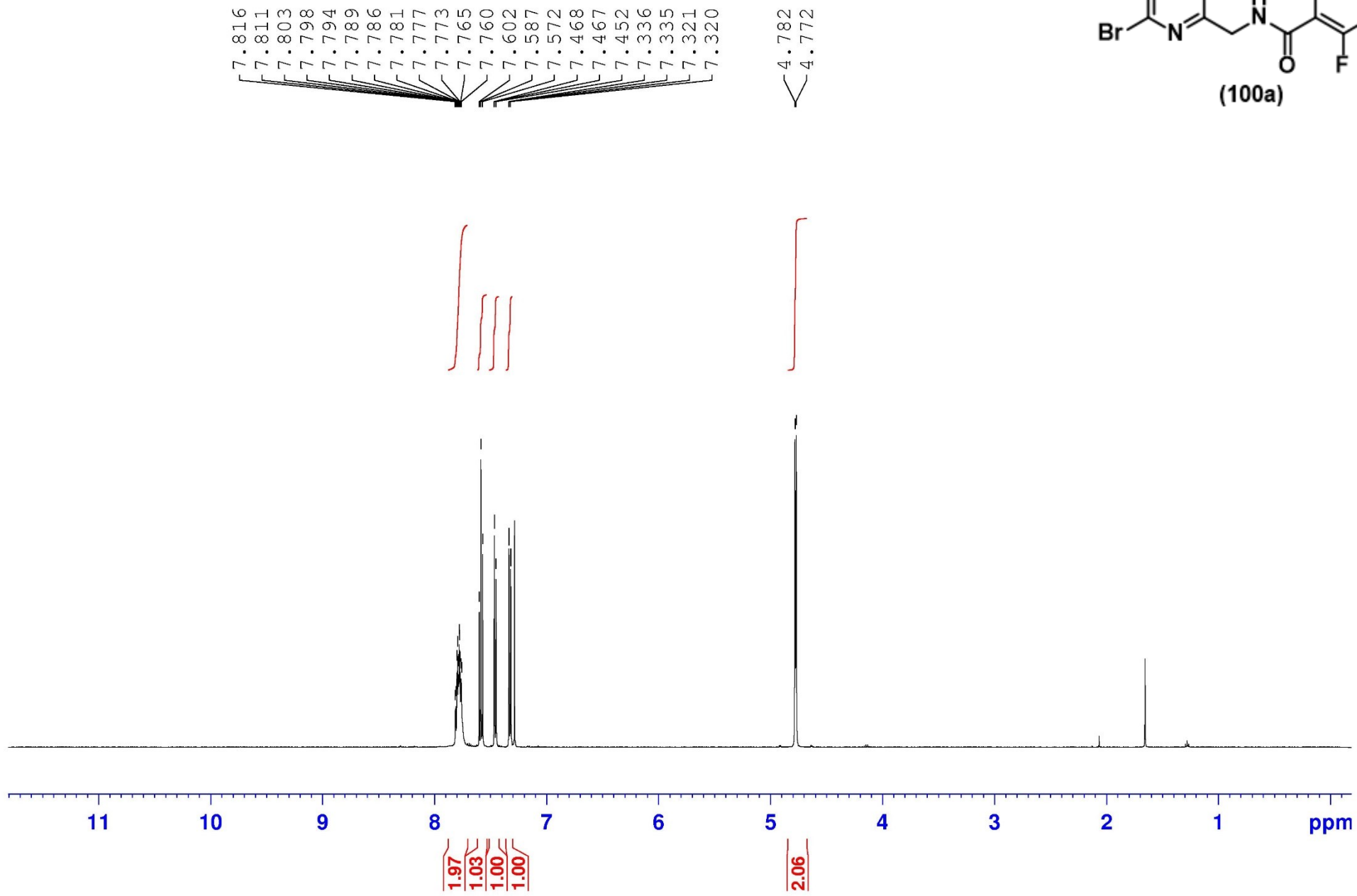
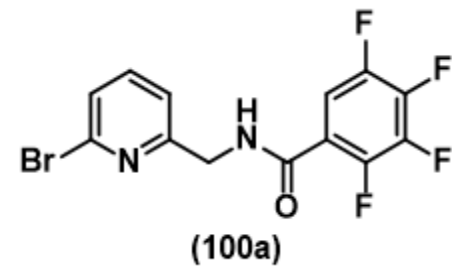


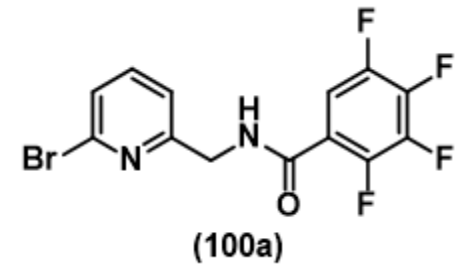
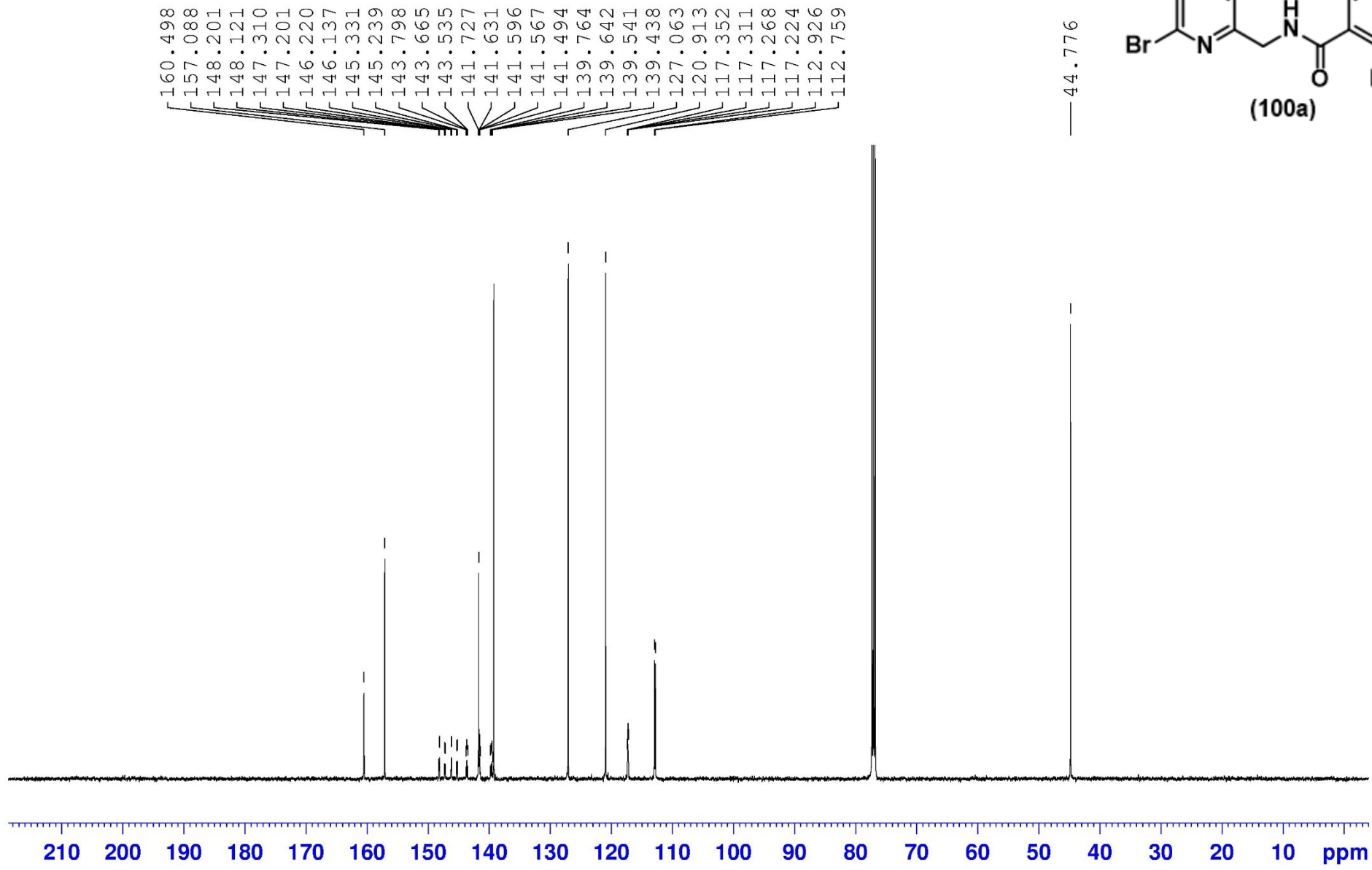


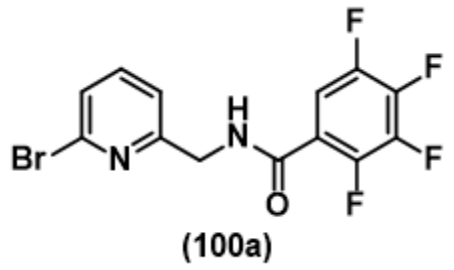
- 165.956
- 158.310
- 141.625
- 141.555
- 139.206
- 134.735
- 129.796
- 128.839
- 127.890
- 126.847
- 121.177
- 120.275



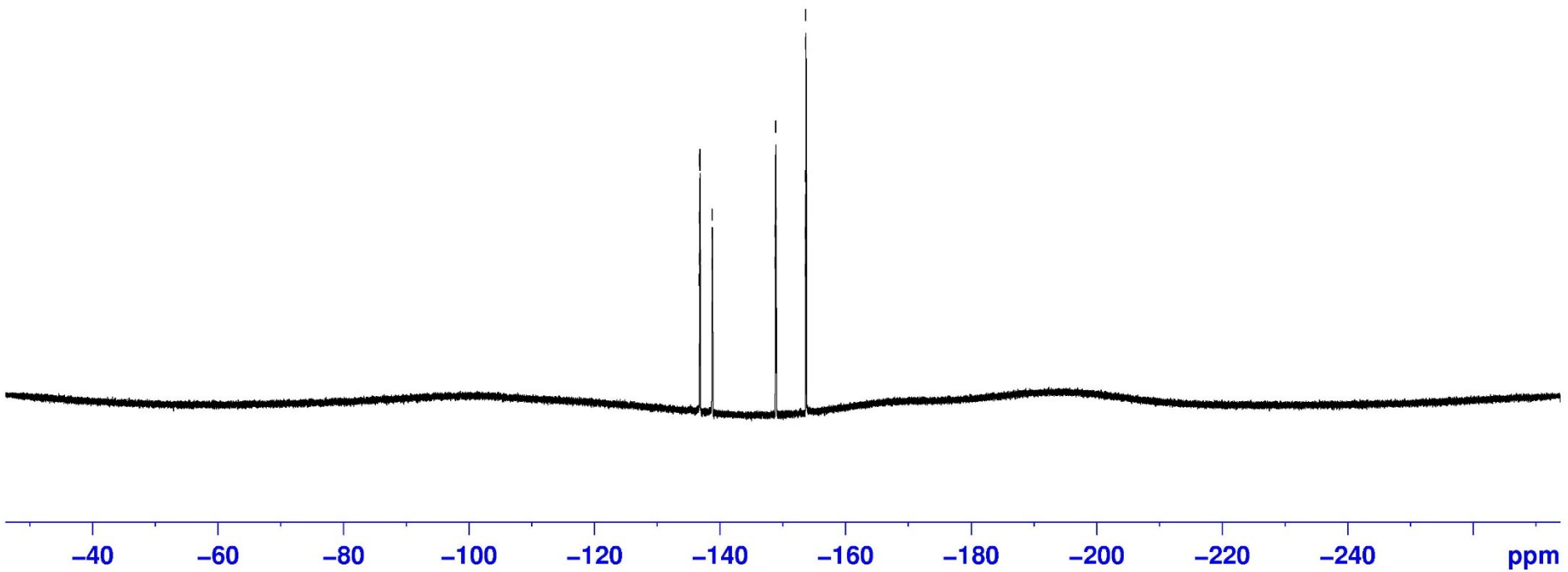
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

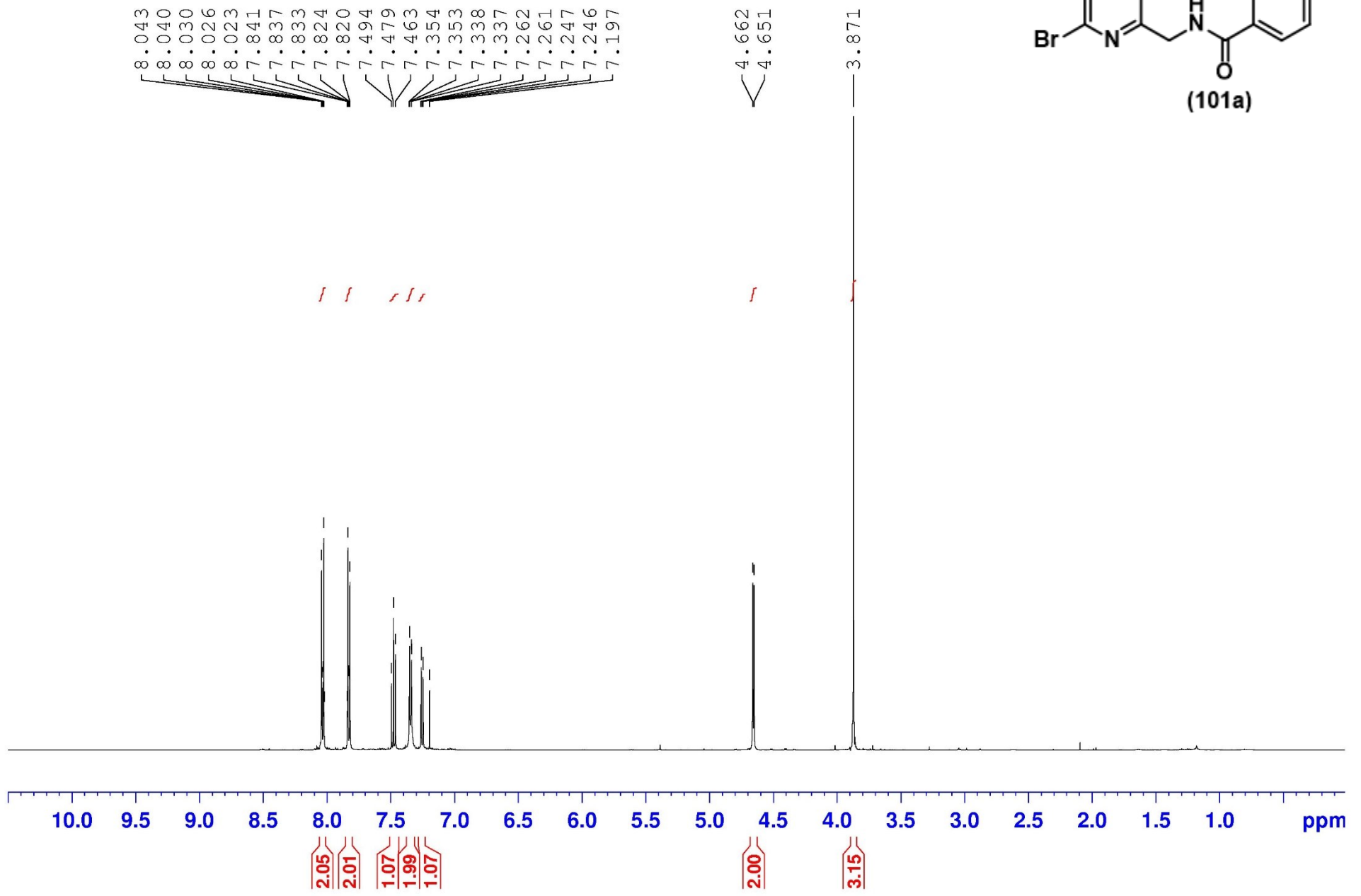
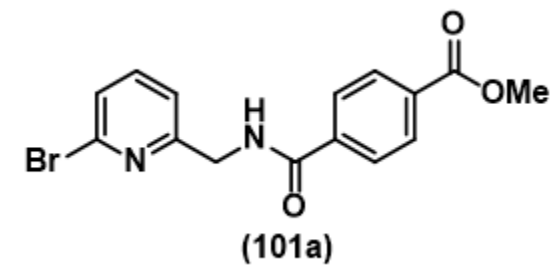


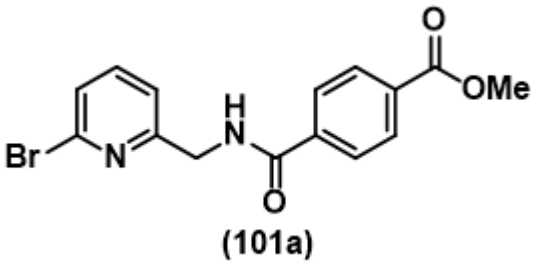




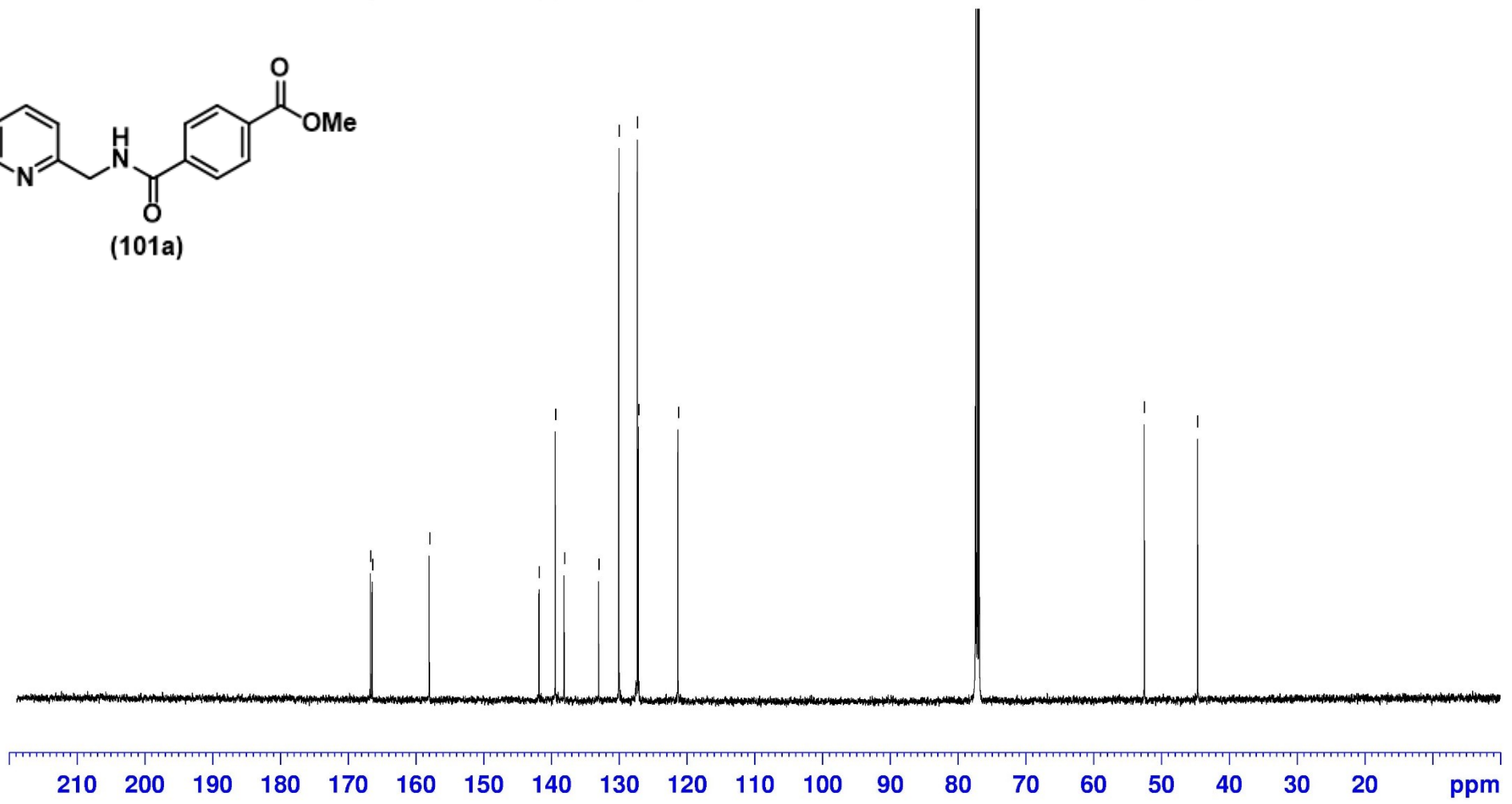
- 136.673
- 136.711
- 136.721
- 136.731
- 136.749
- 136.759
- 136.769
- 136.787
- 136.797
- 136.834
- 138.676
- 138.702
- 138.733
- 138.756
- 148.777
- 148.806
- 148.819
- 148.825
- 148.849
- 148.875
- 148.880
- 148.894
- 148.922
- 153.579
- 153.588
- 153.597
- 153.657
- 153.667
- 153.727
- 153.736
- 153.745

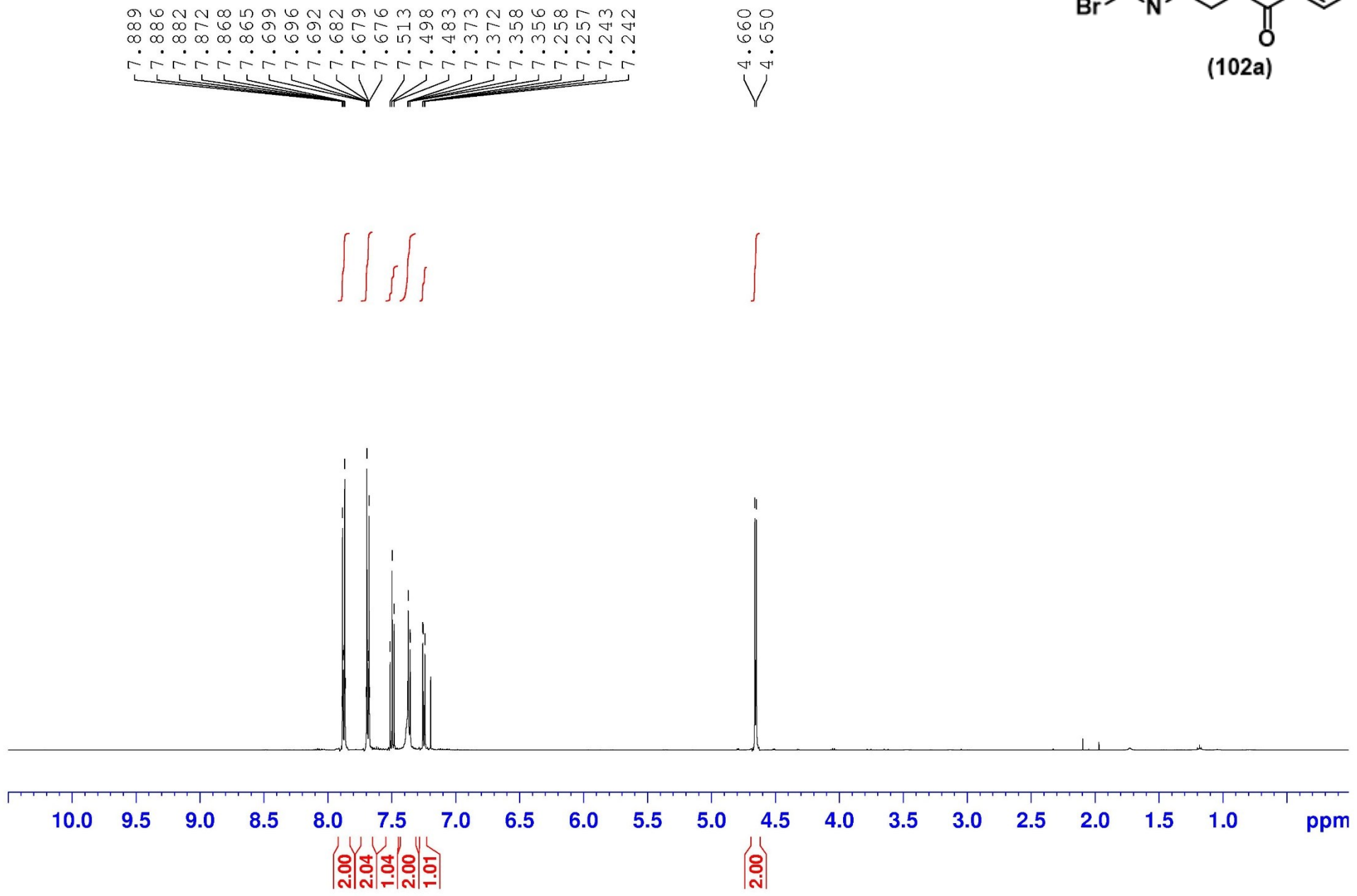
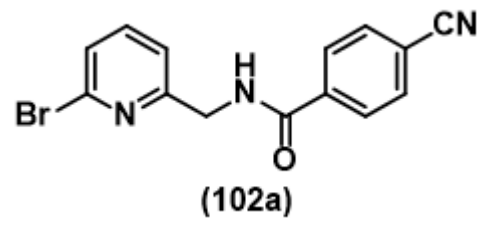


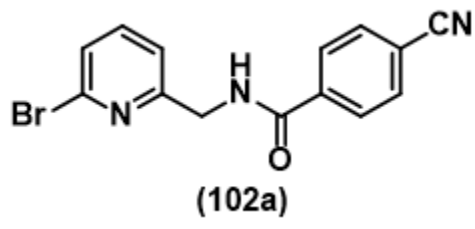




166.693
166.398
157.984
141.797
139.381
138.081
132.991
130.001
127.286
127.098
121.293
52.524
44.651







— 165.715

— 157.472

— 141.827

— 139.433

— 138.097

— 132.614

— 127.932

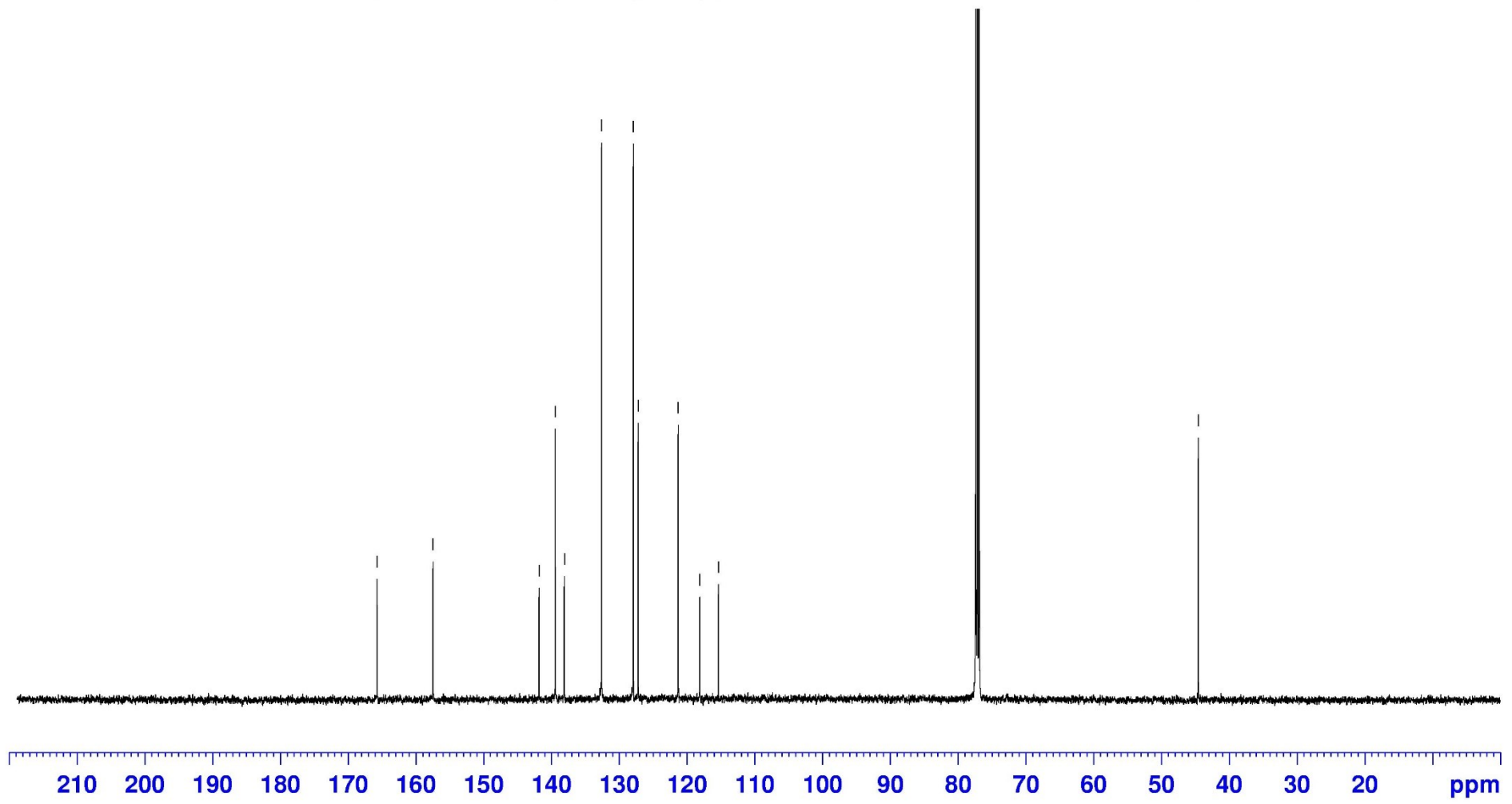
— 127.213

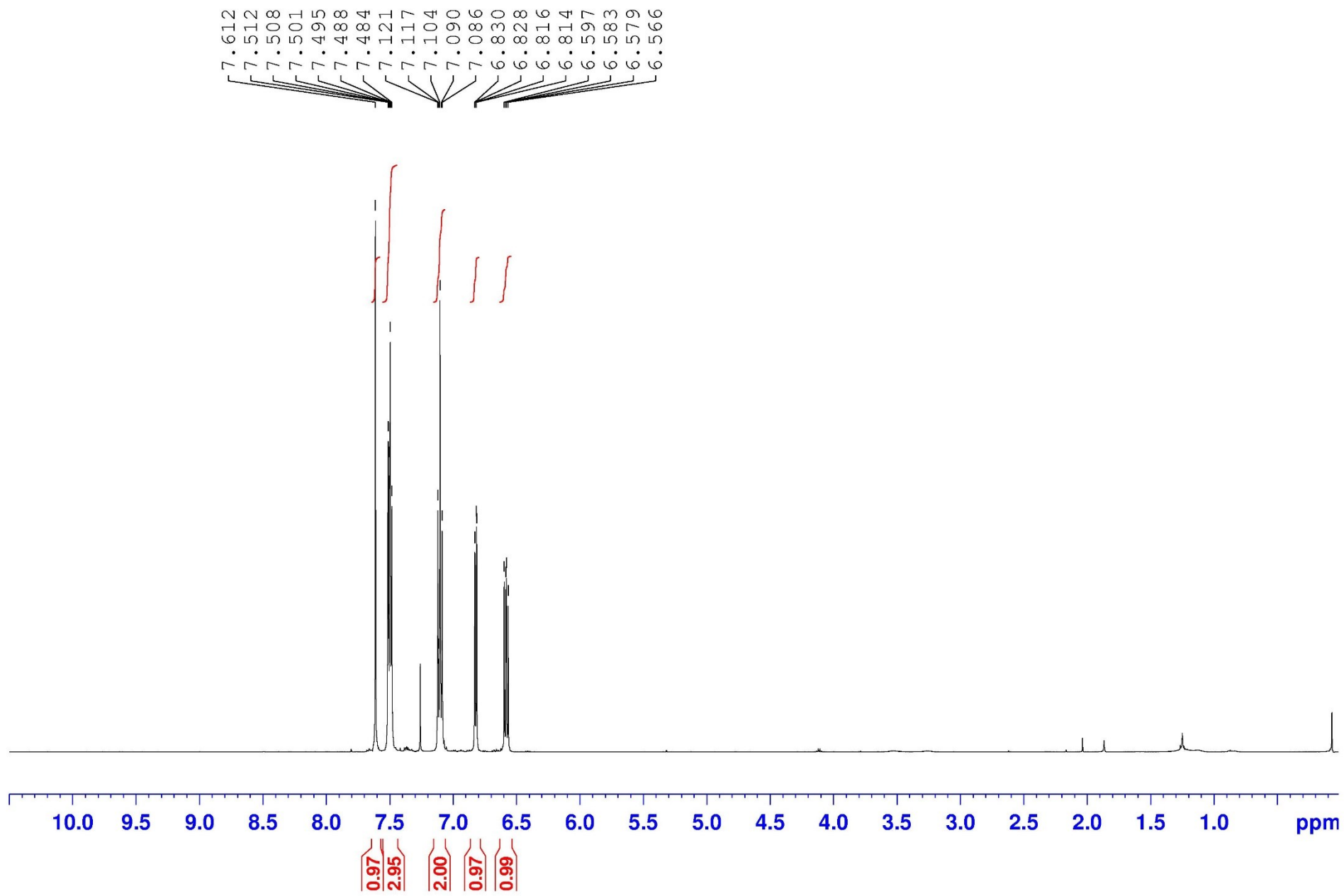
— 121.302

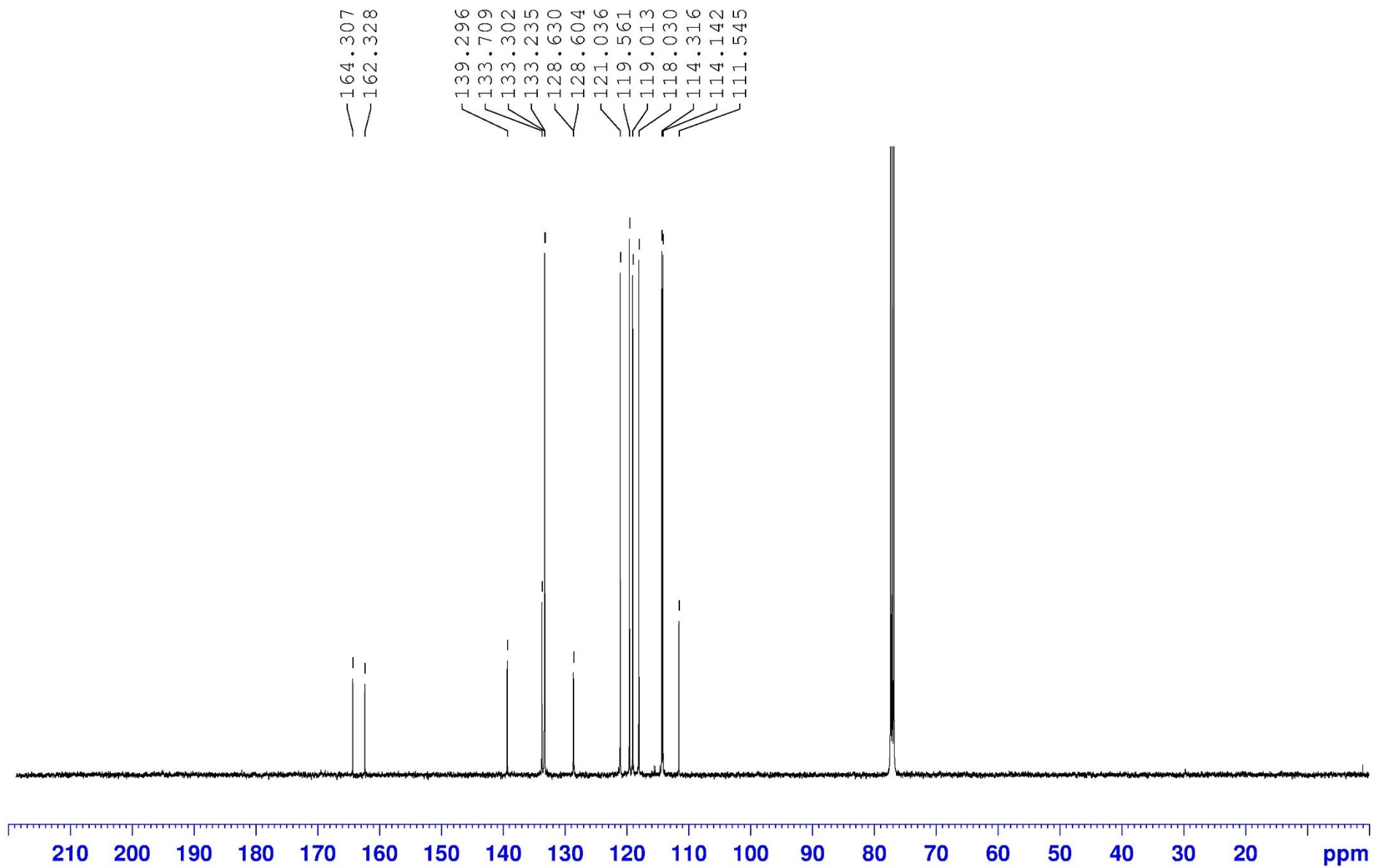
— 118.109

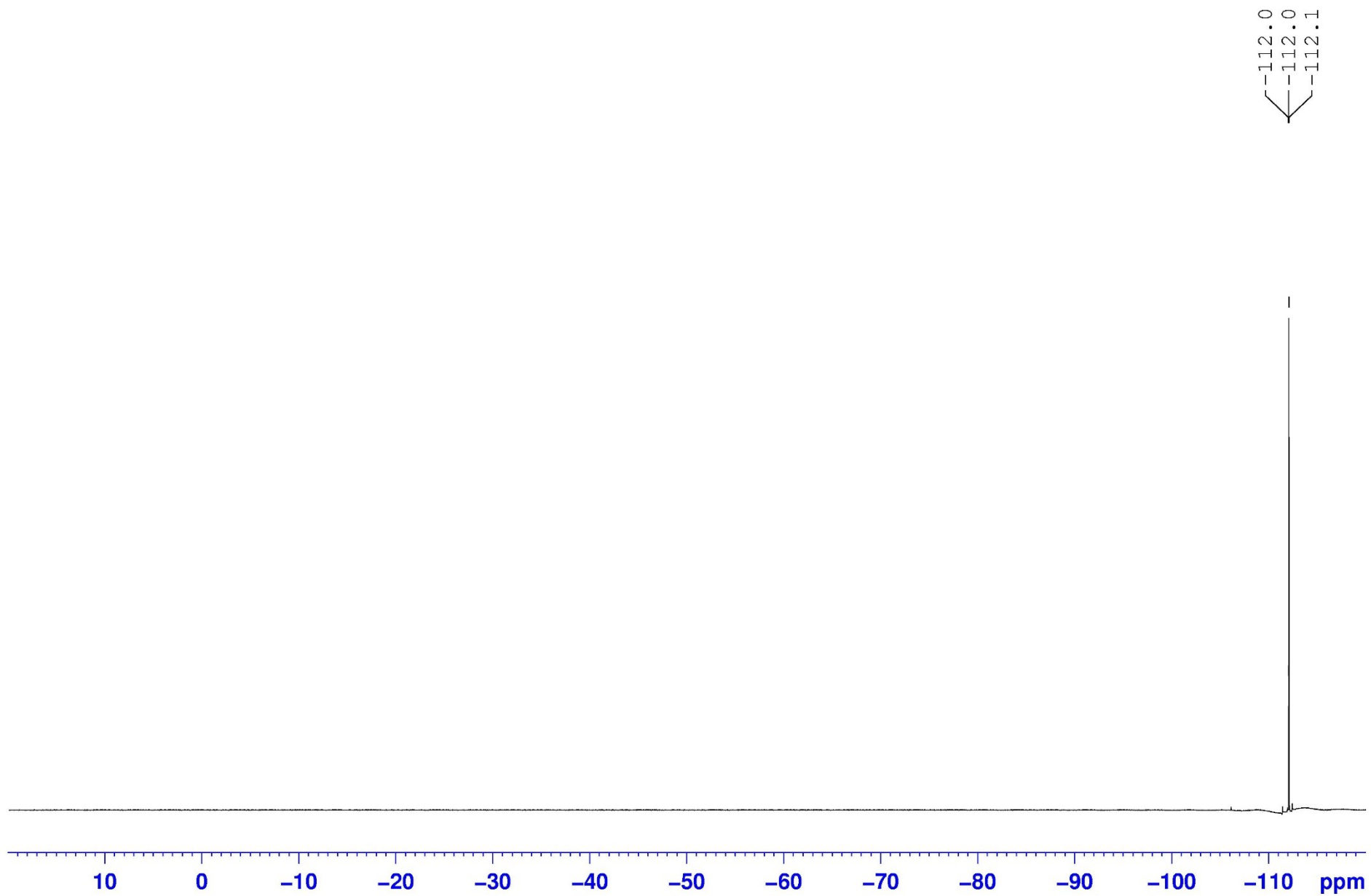
— 115.363

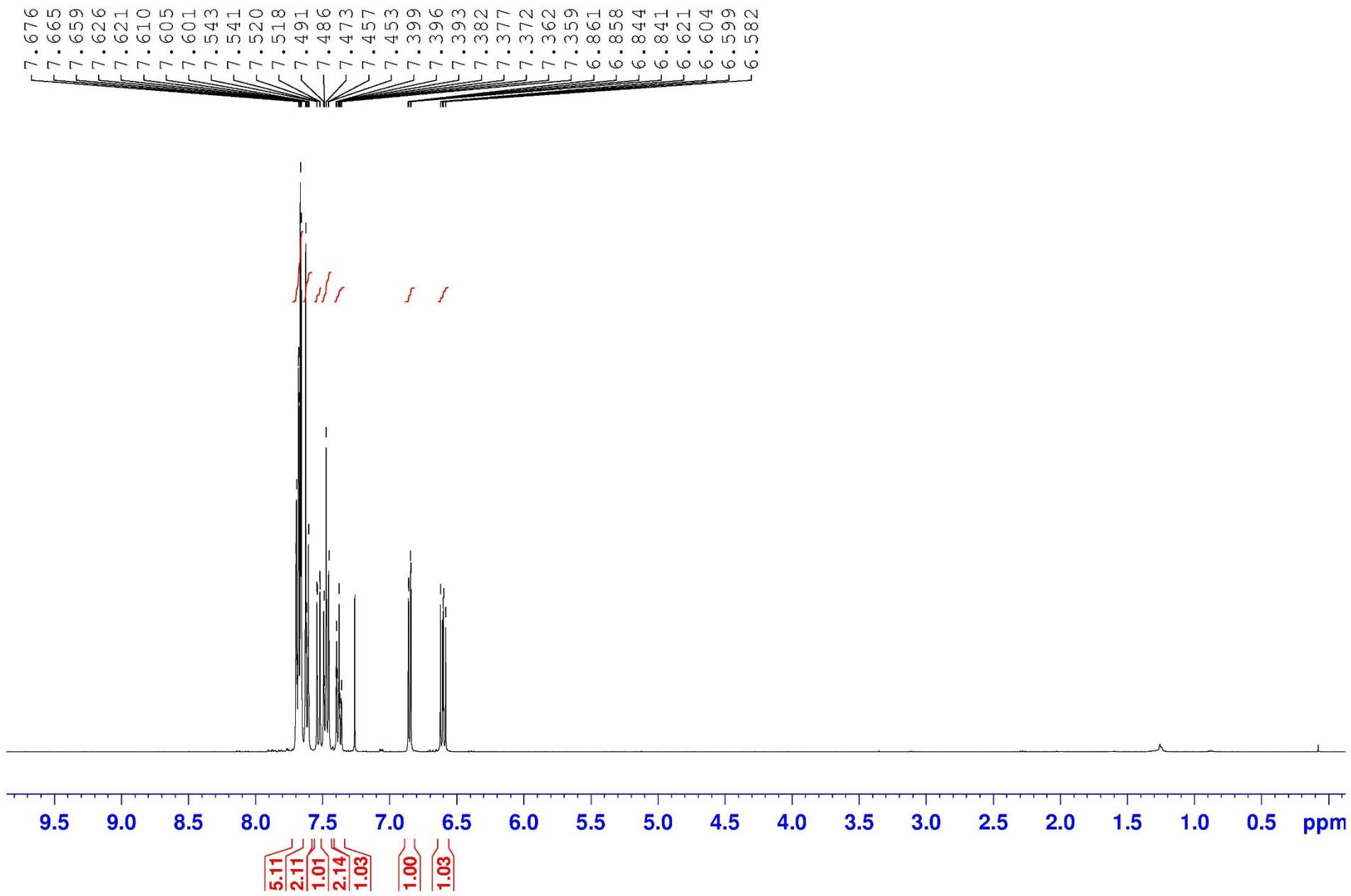
— 44.559

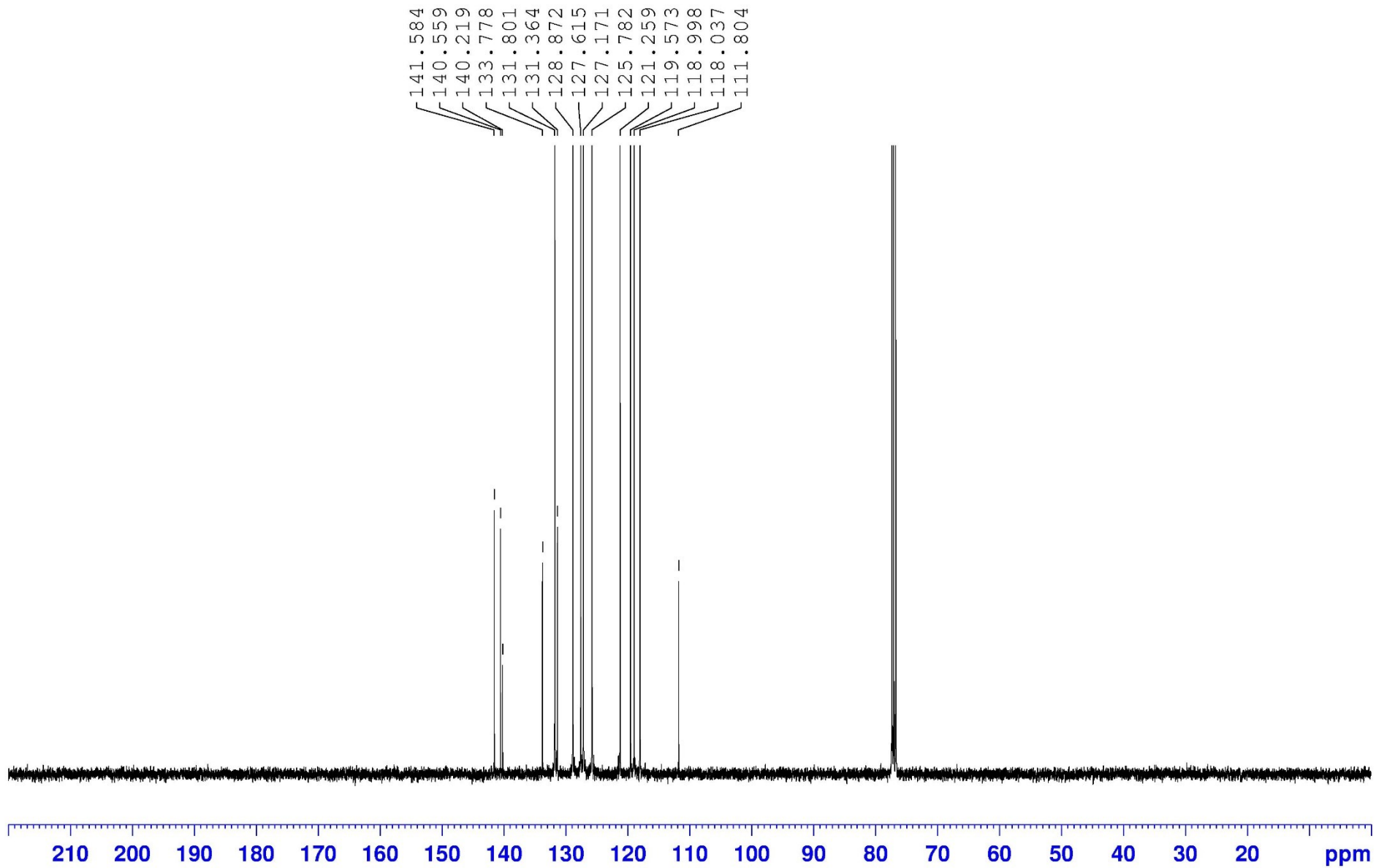


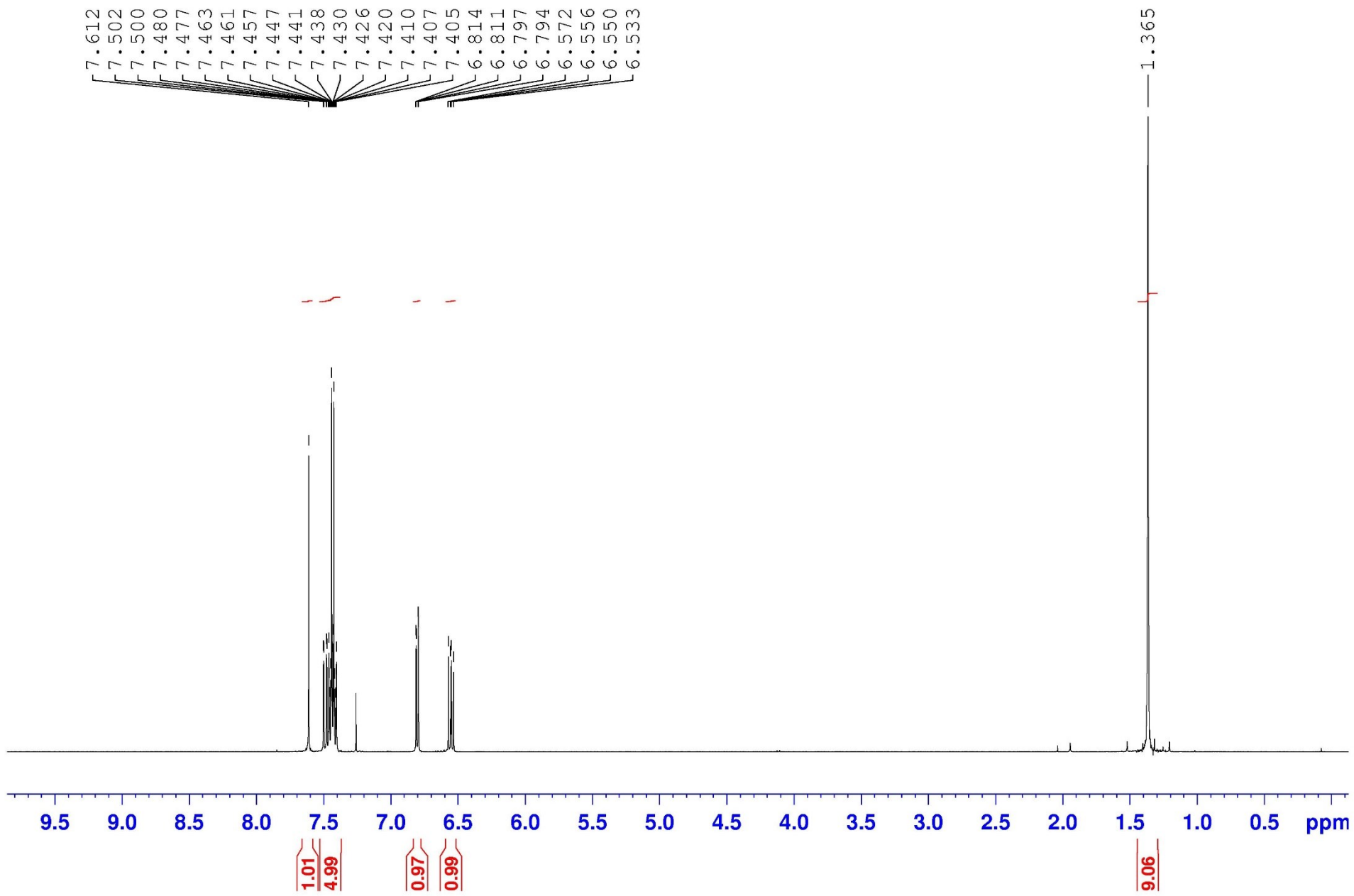


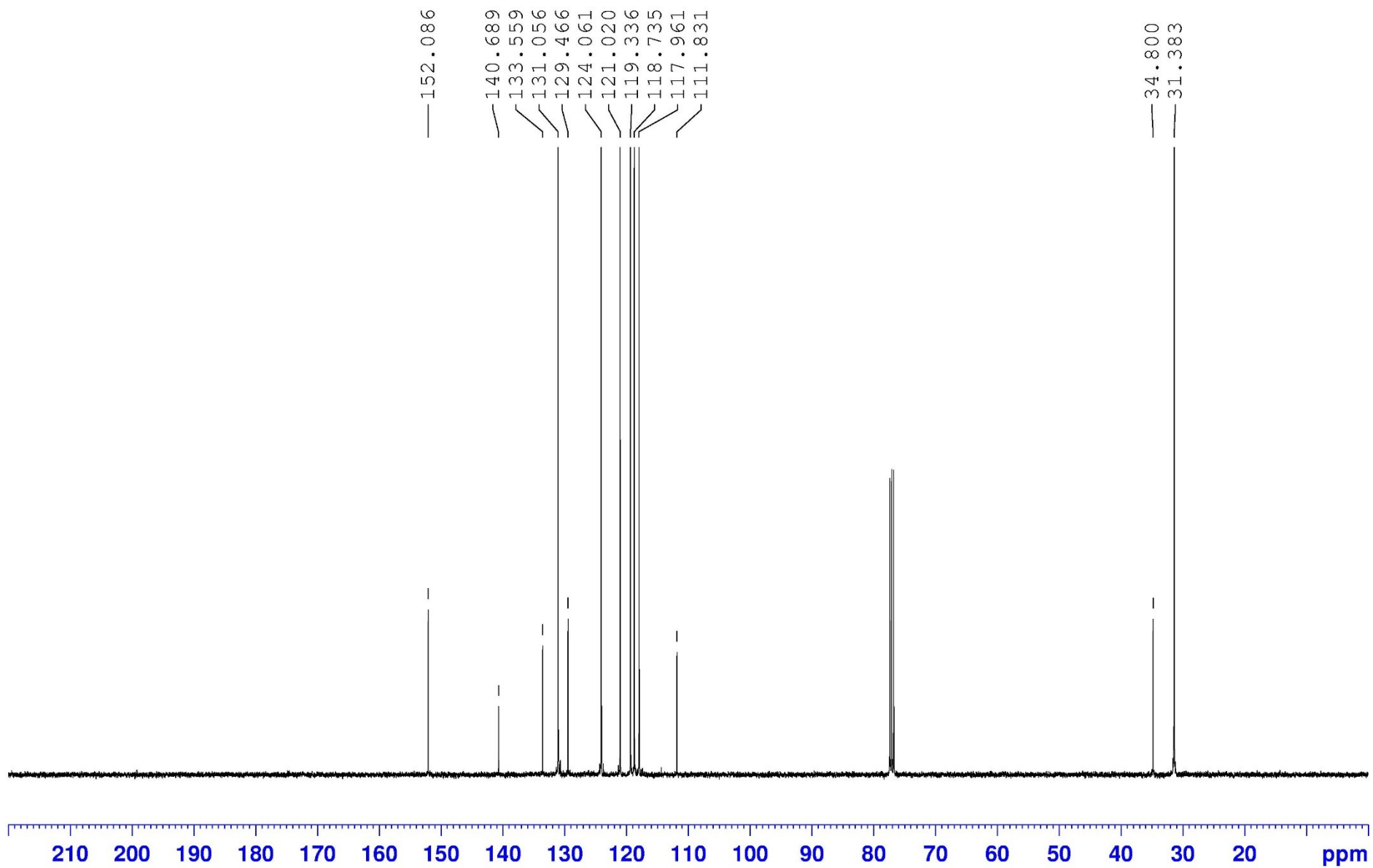


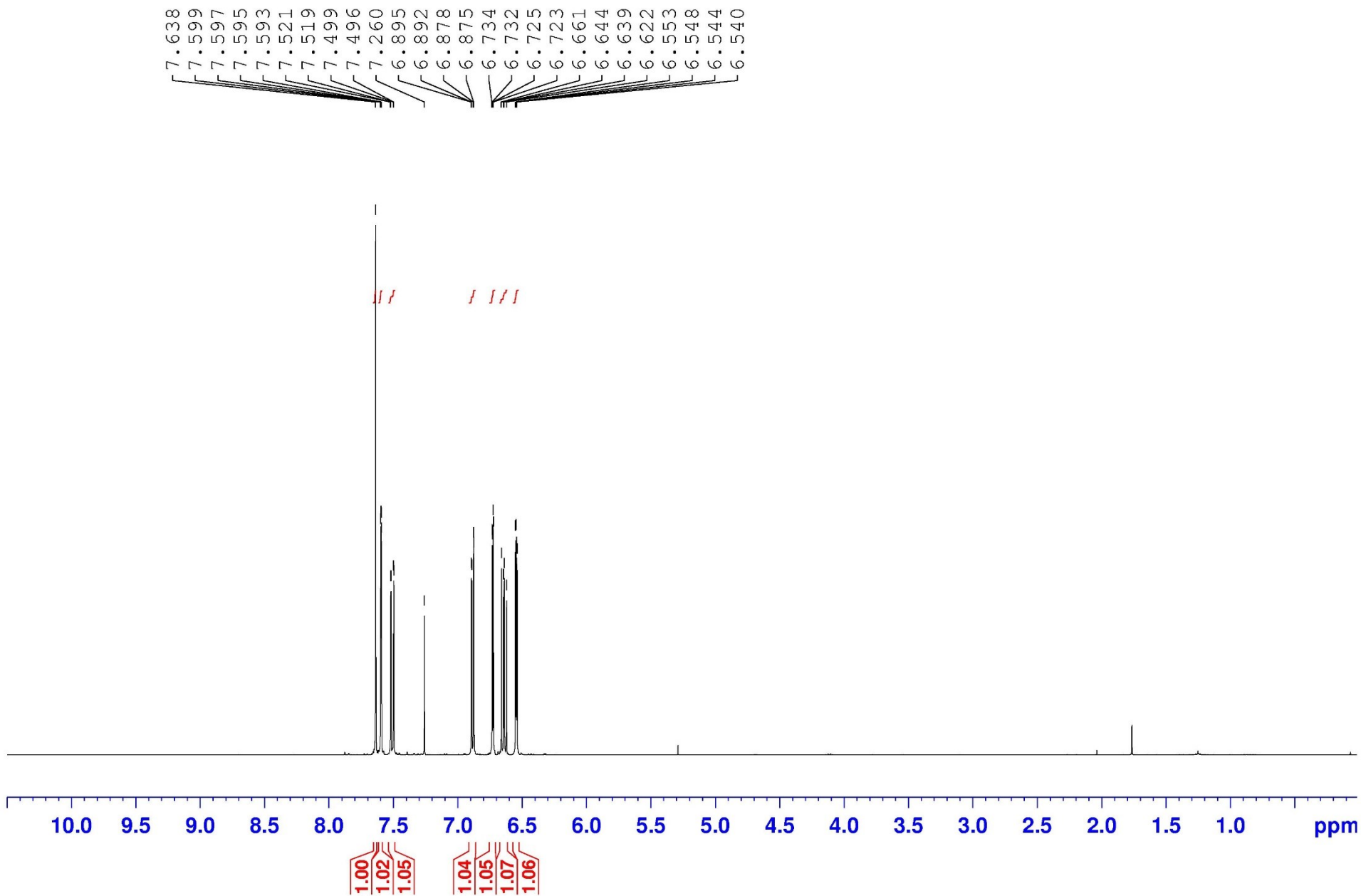




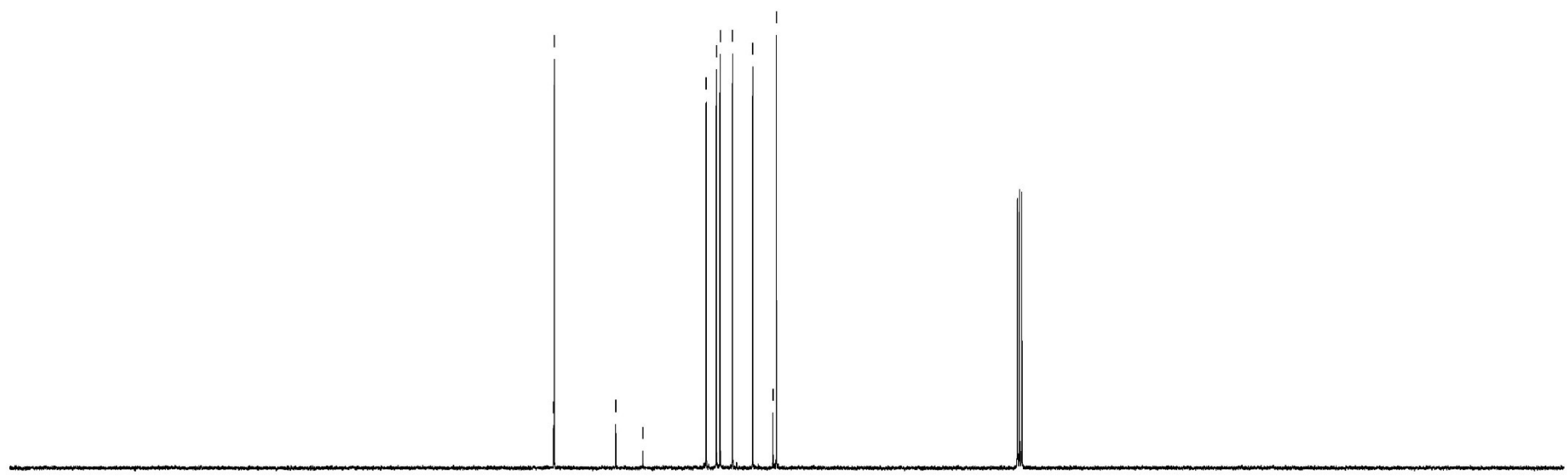




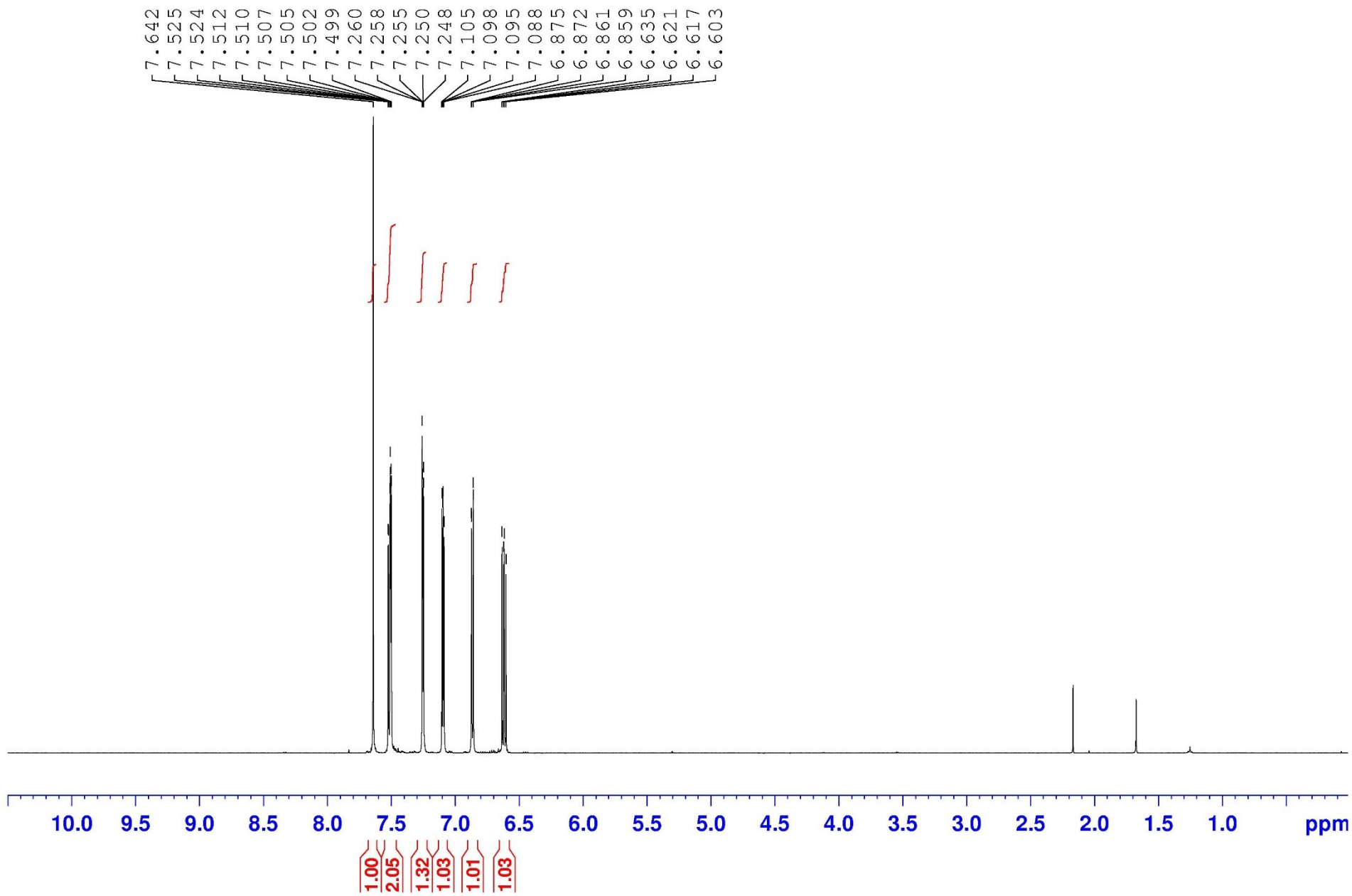


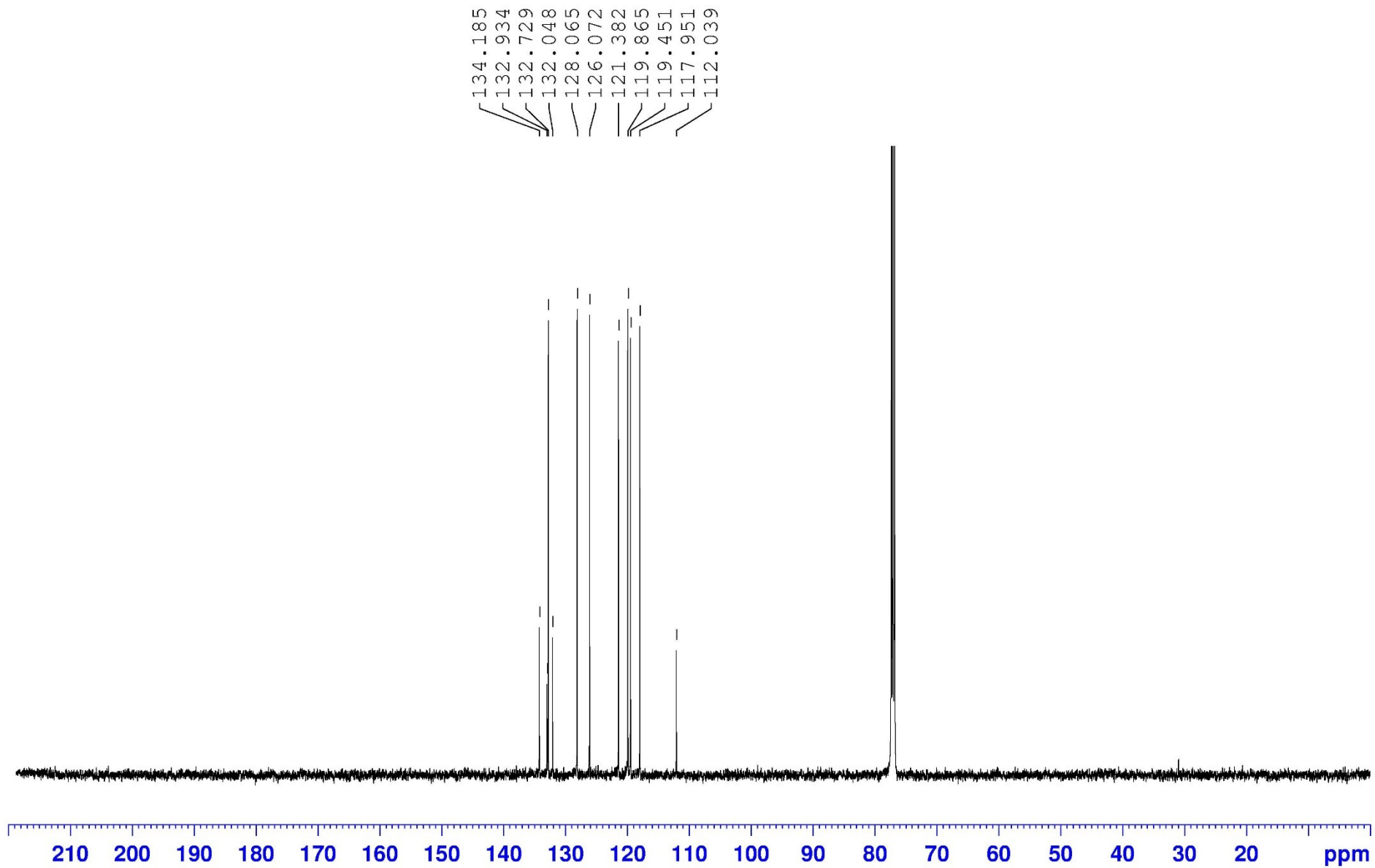


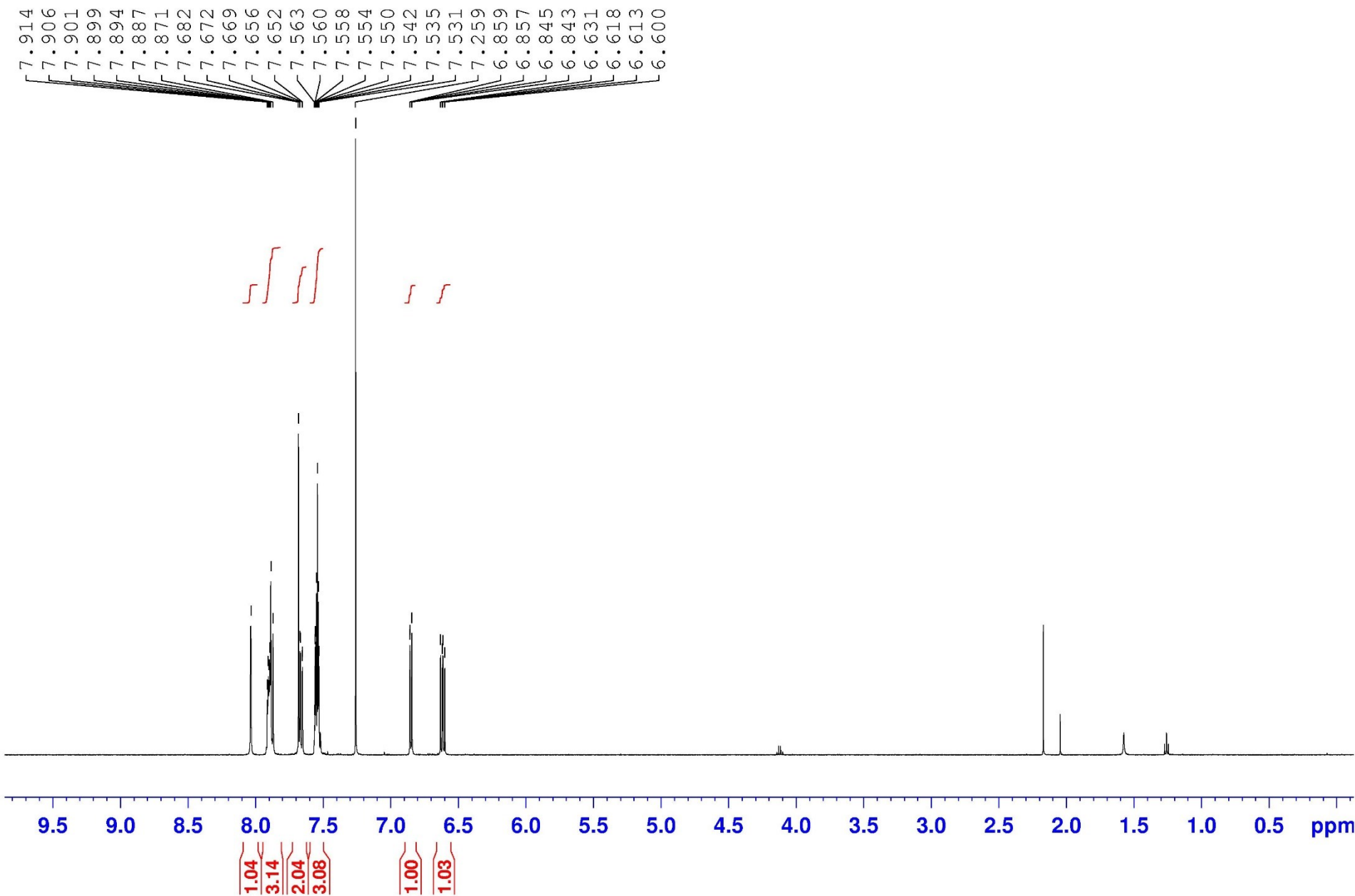
143.026
142.910
134.219
130.394
121.427
119.980
119.446
117.688
114.847
111.977
111.488

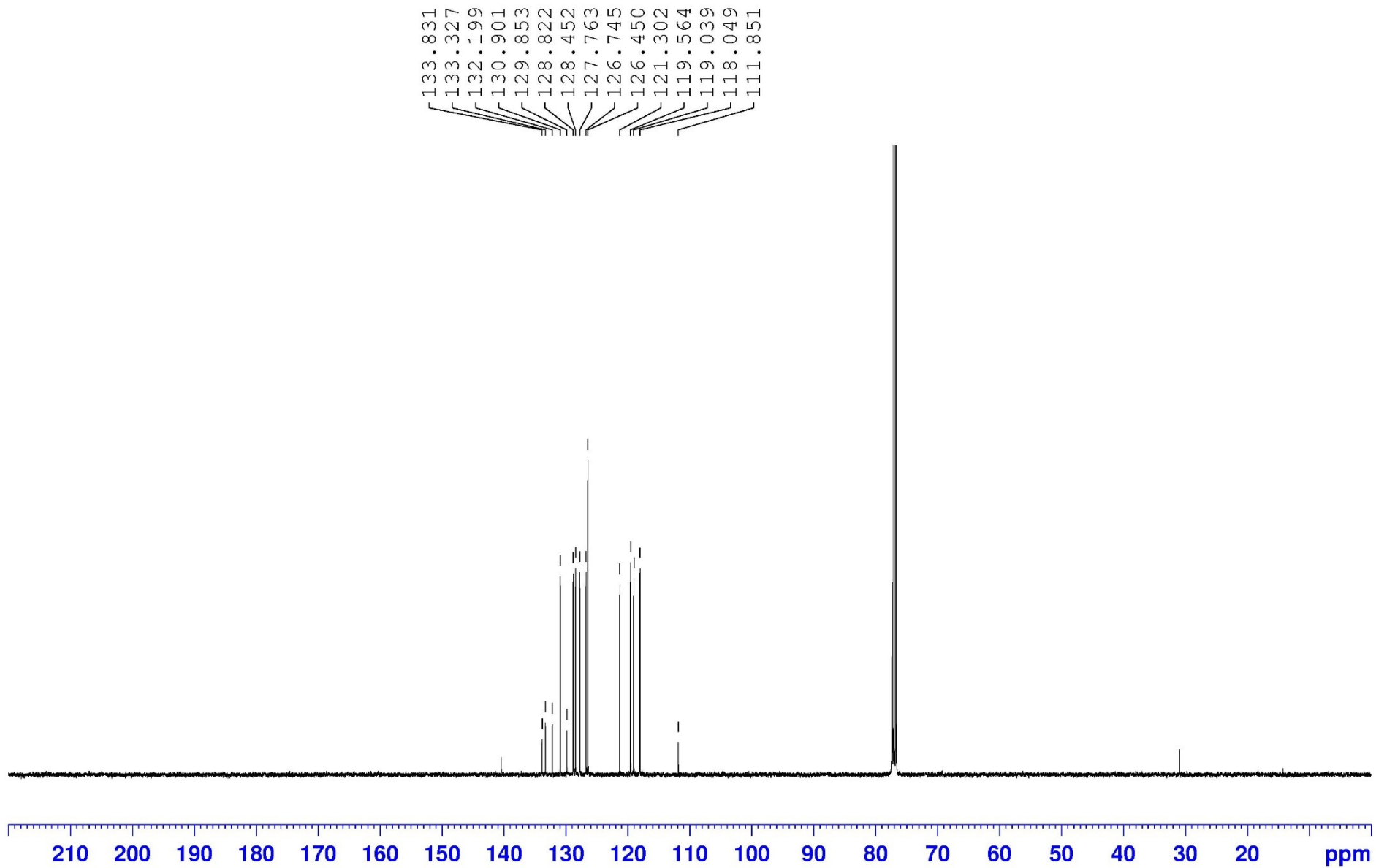


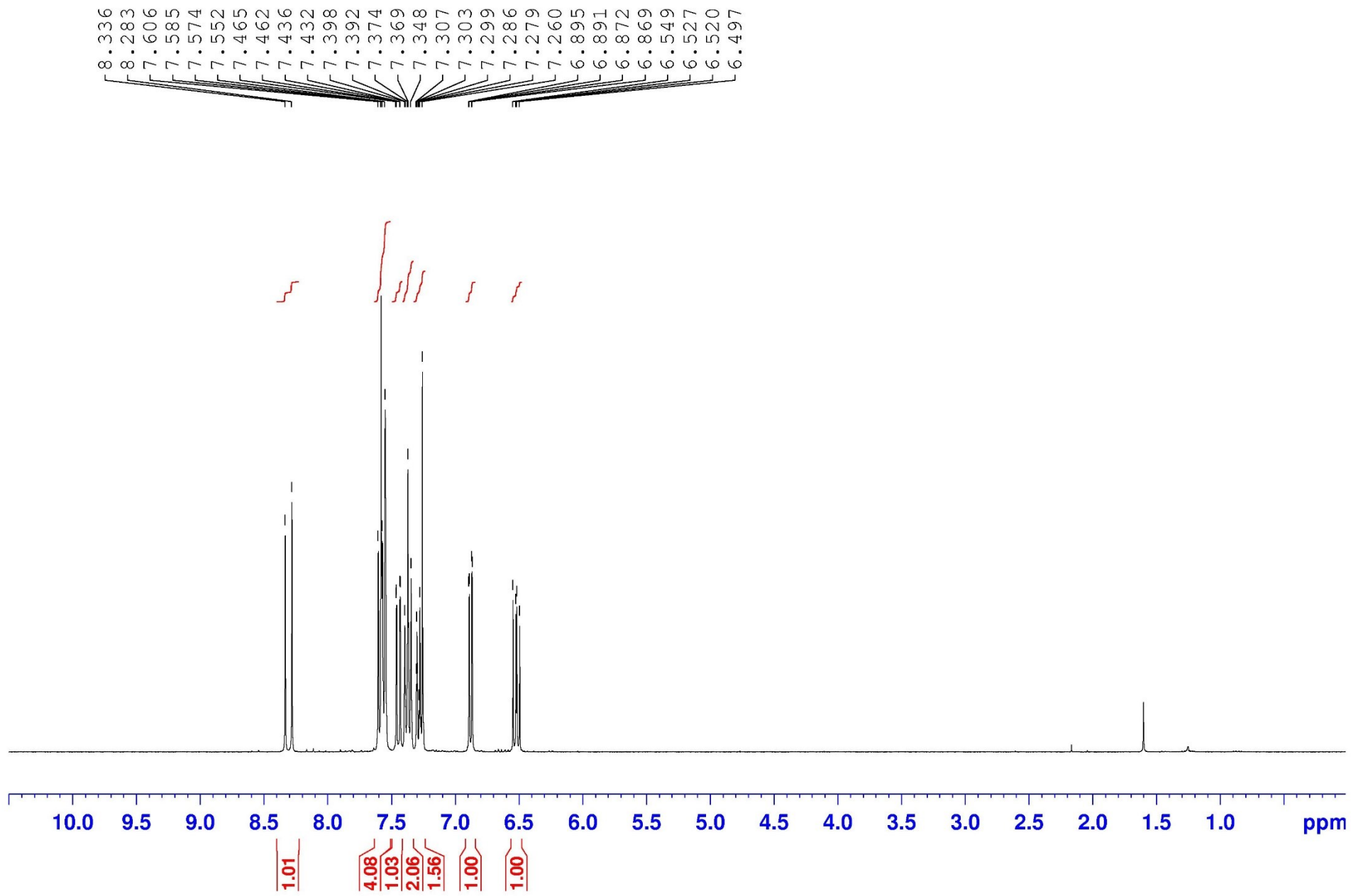
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm

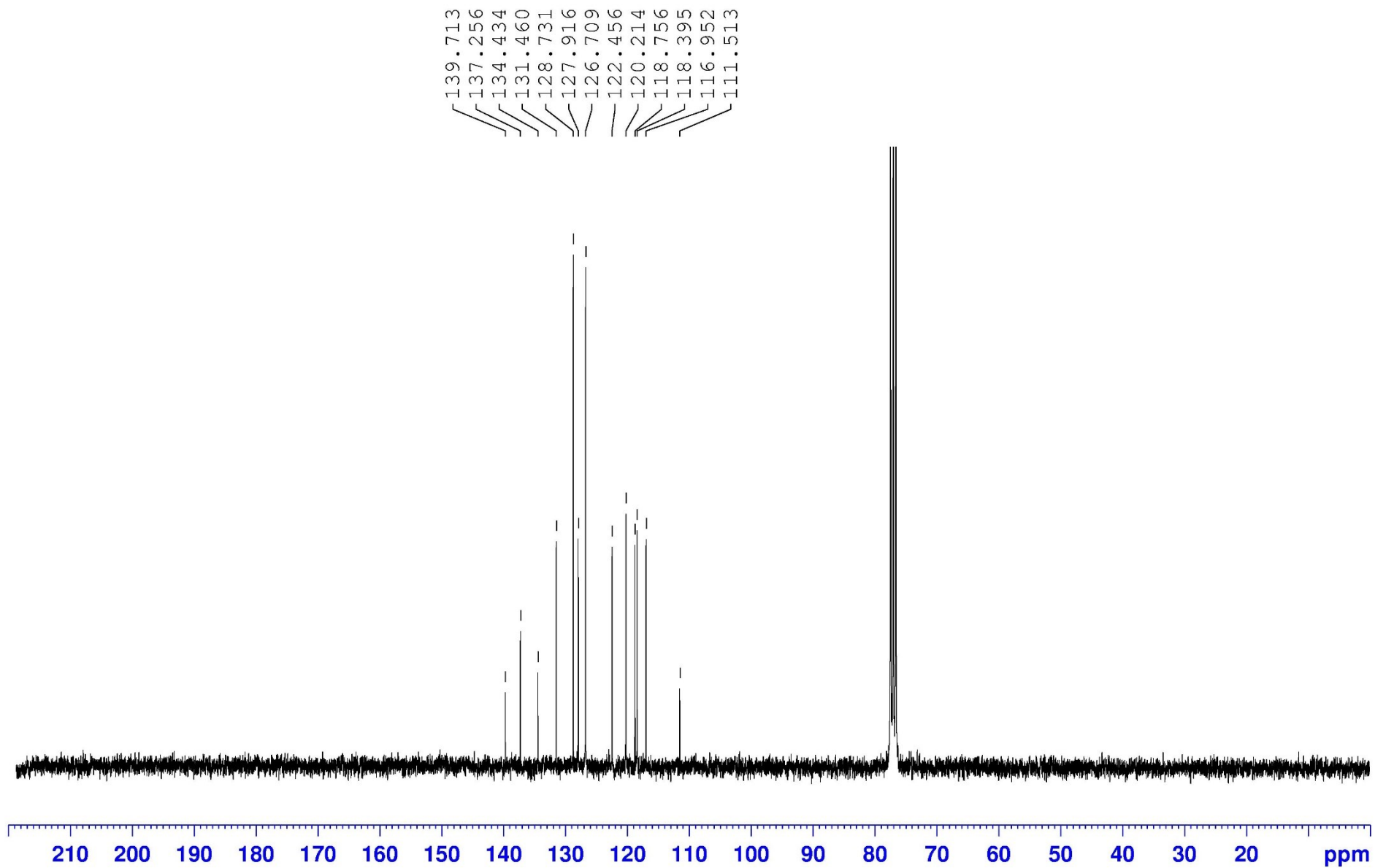


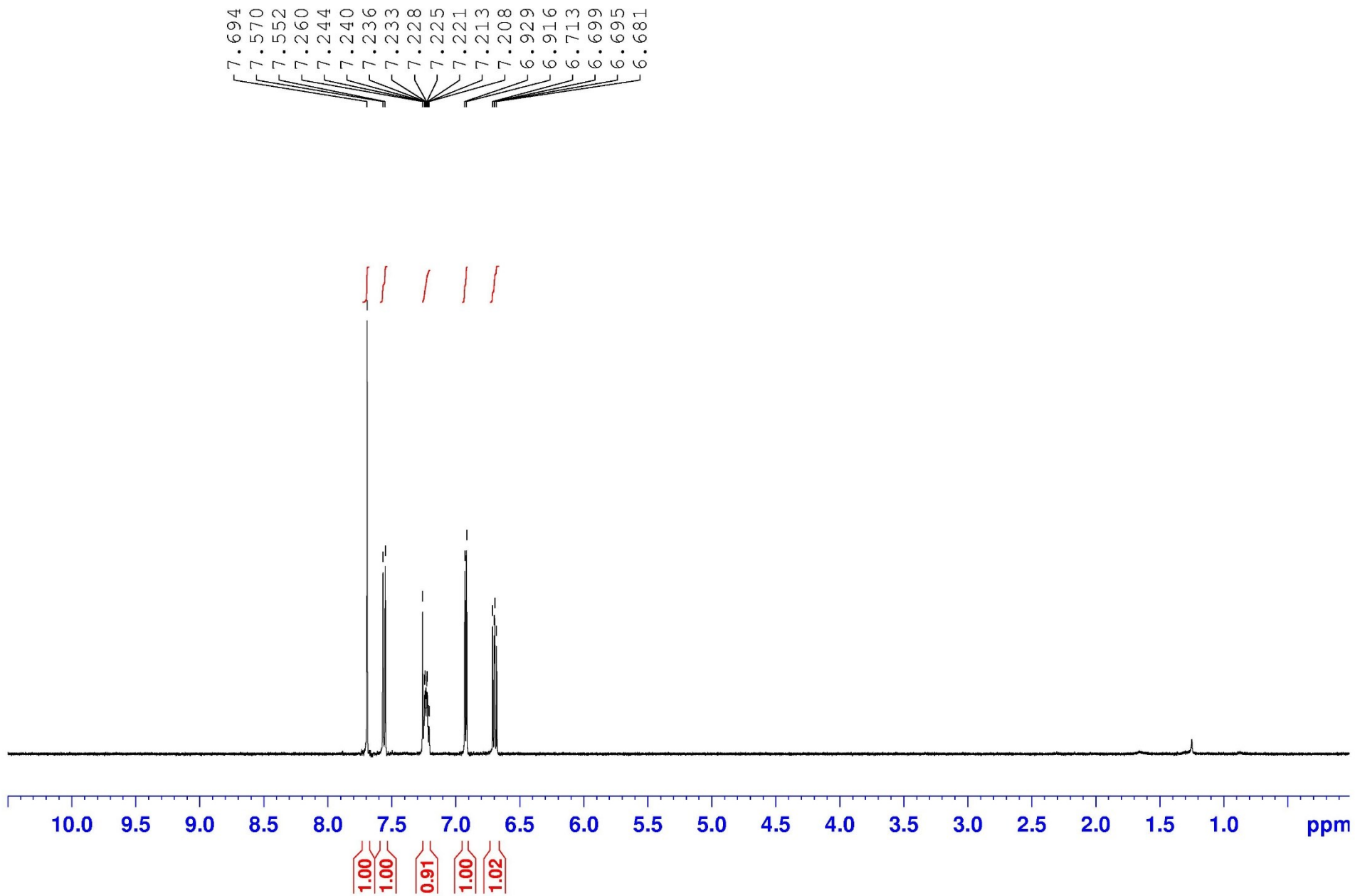


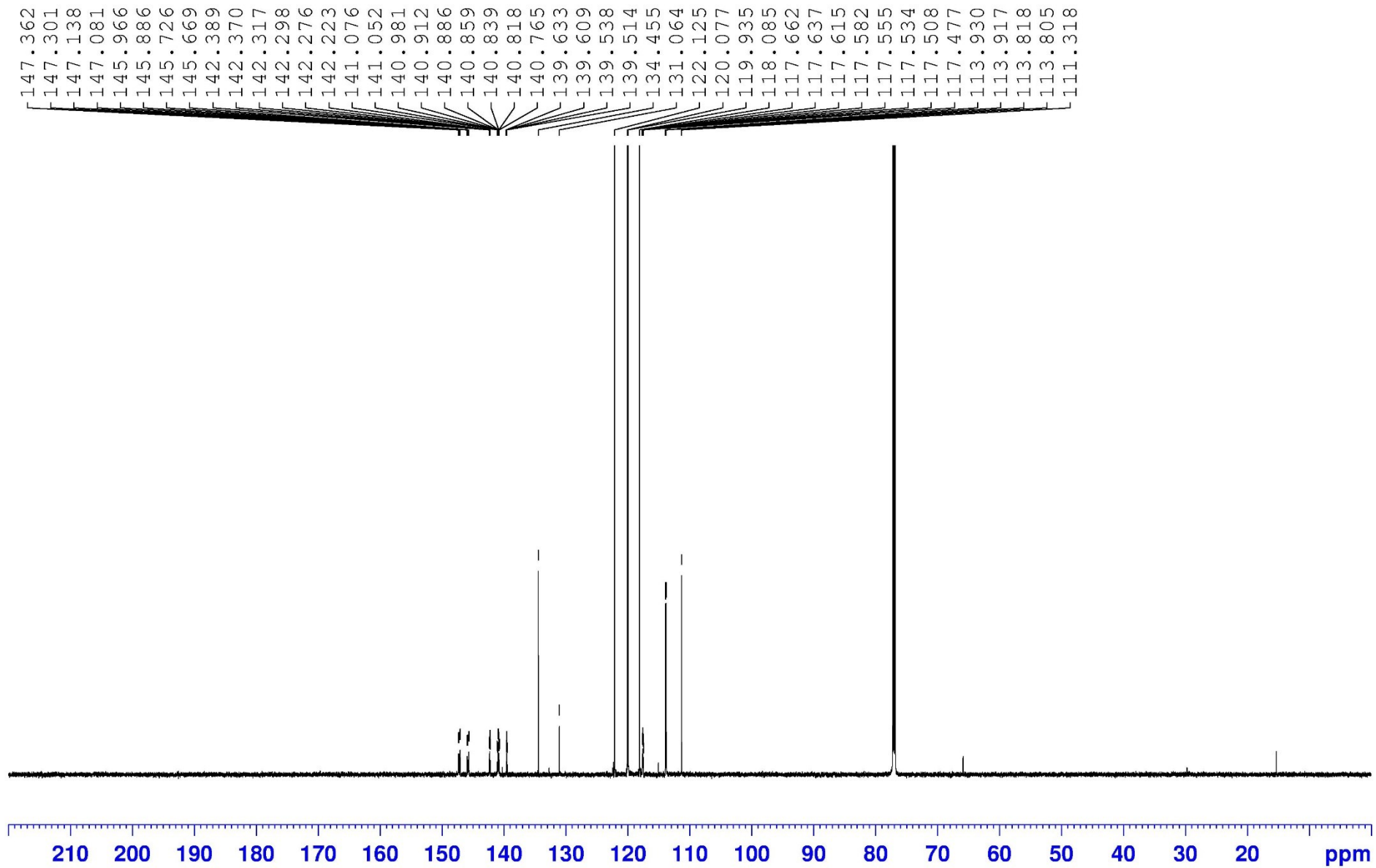


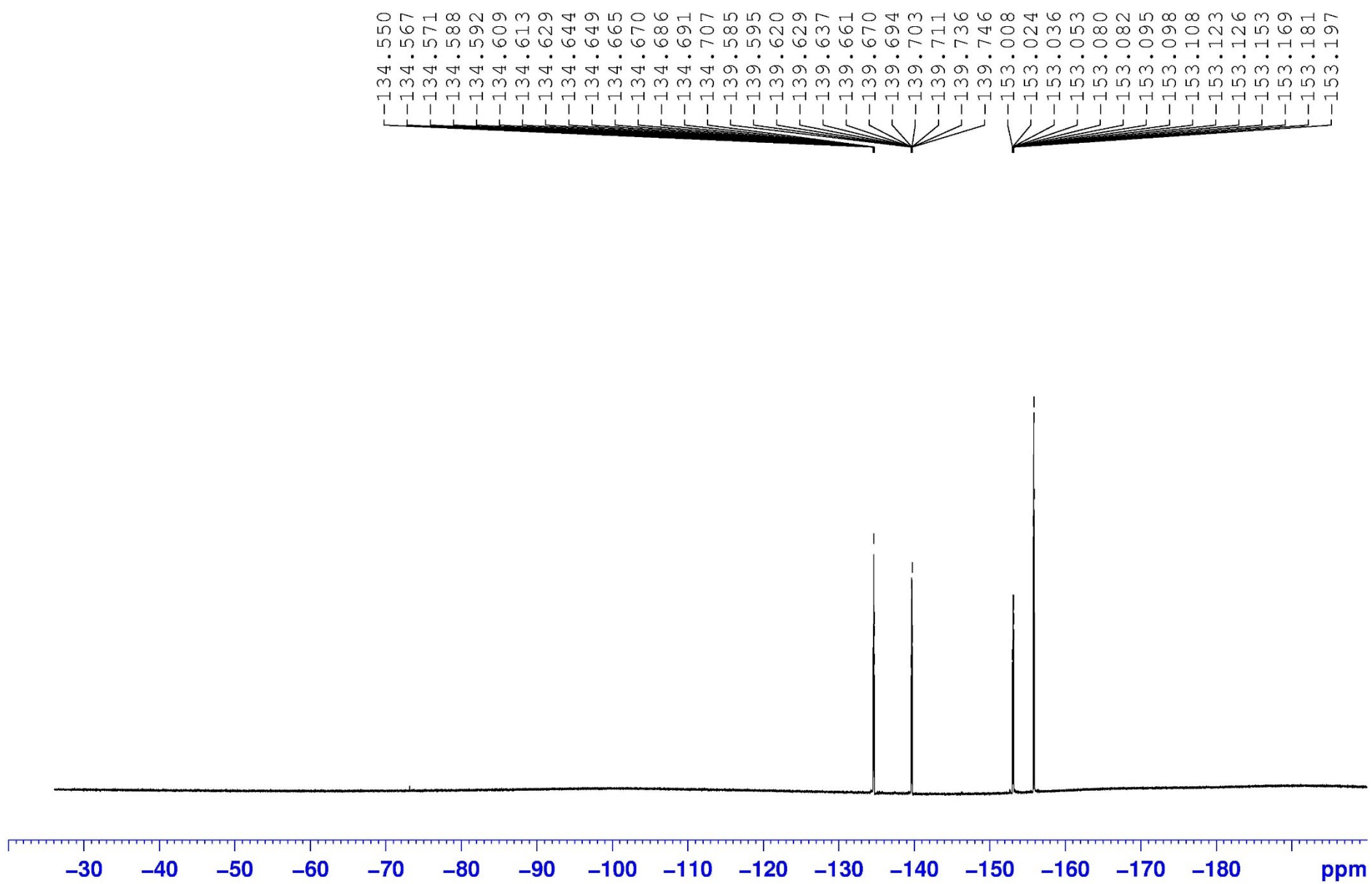


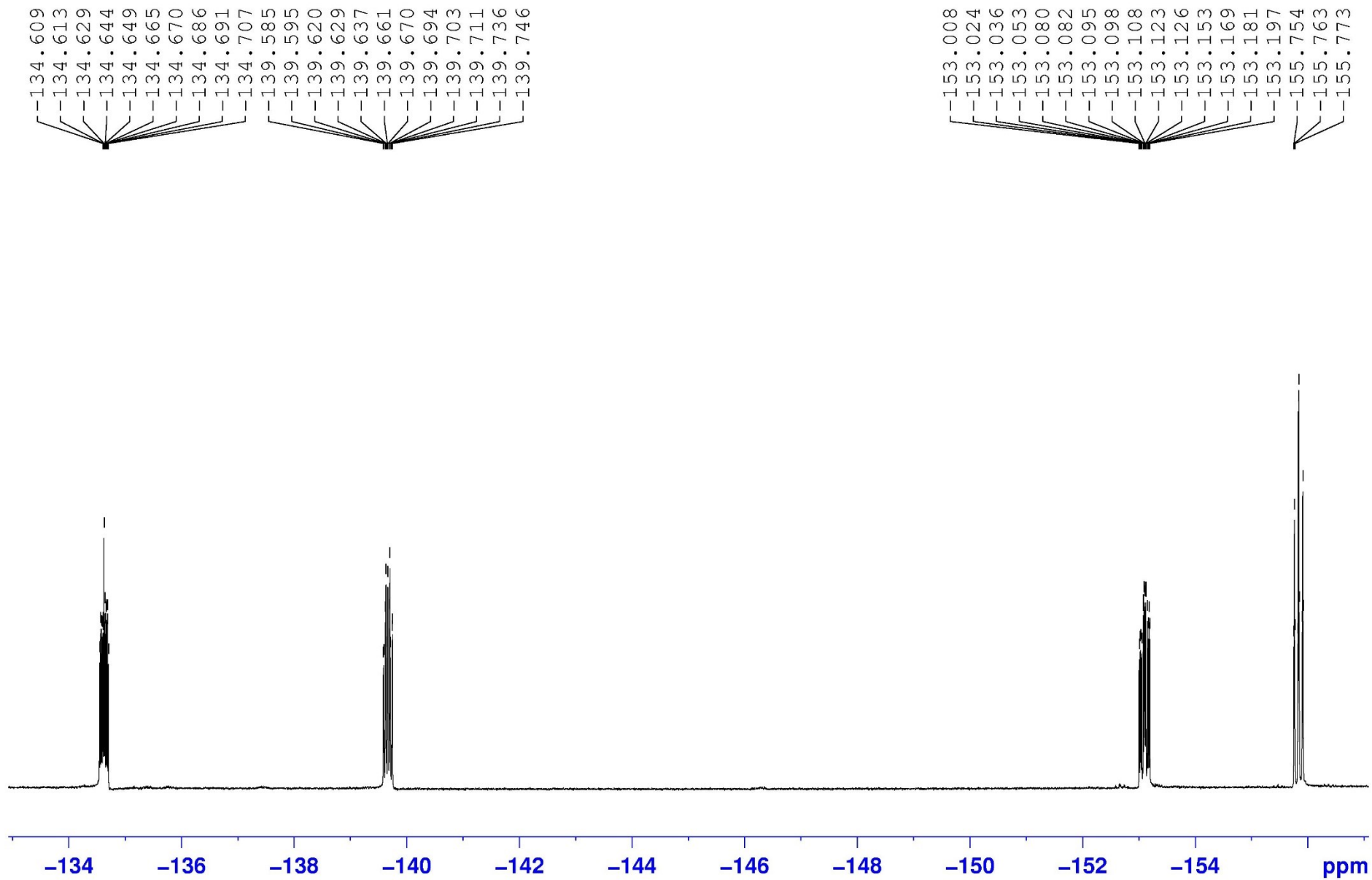


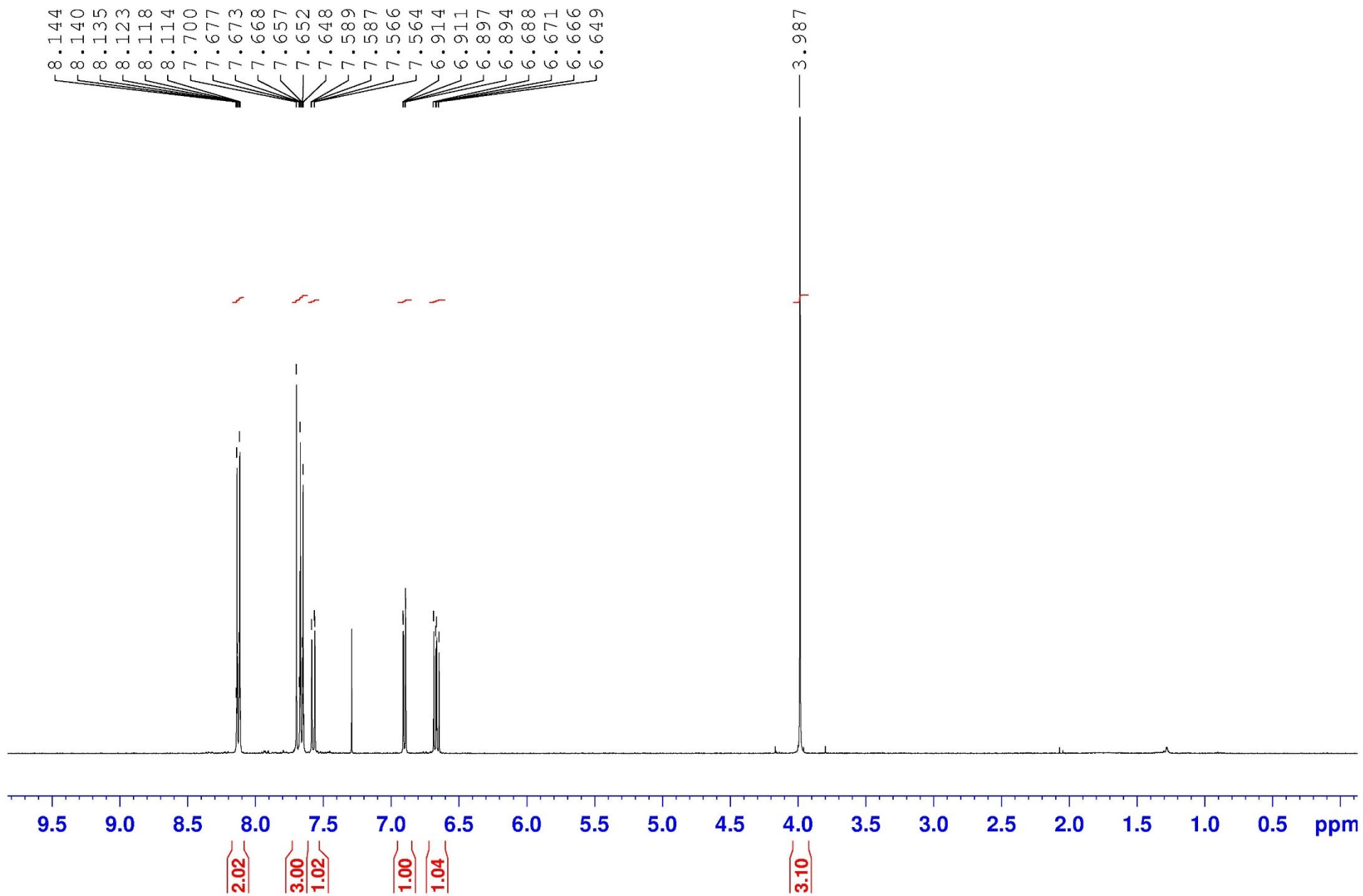


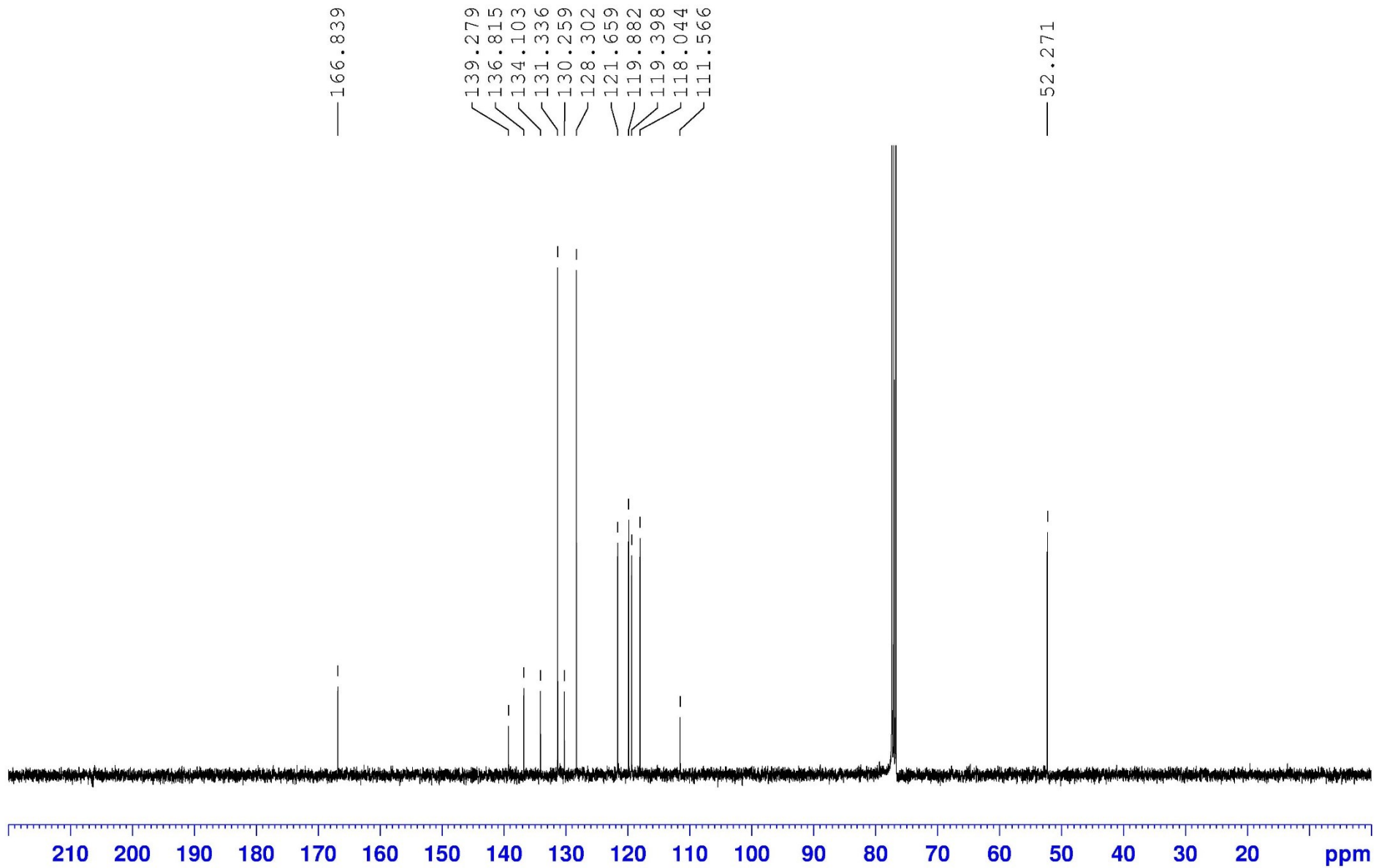


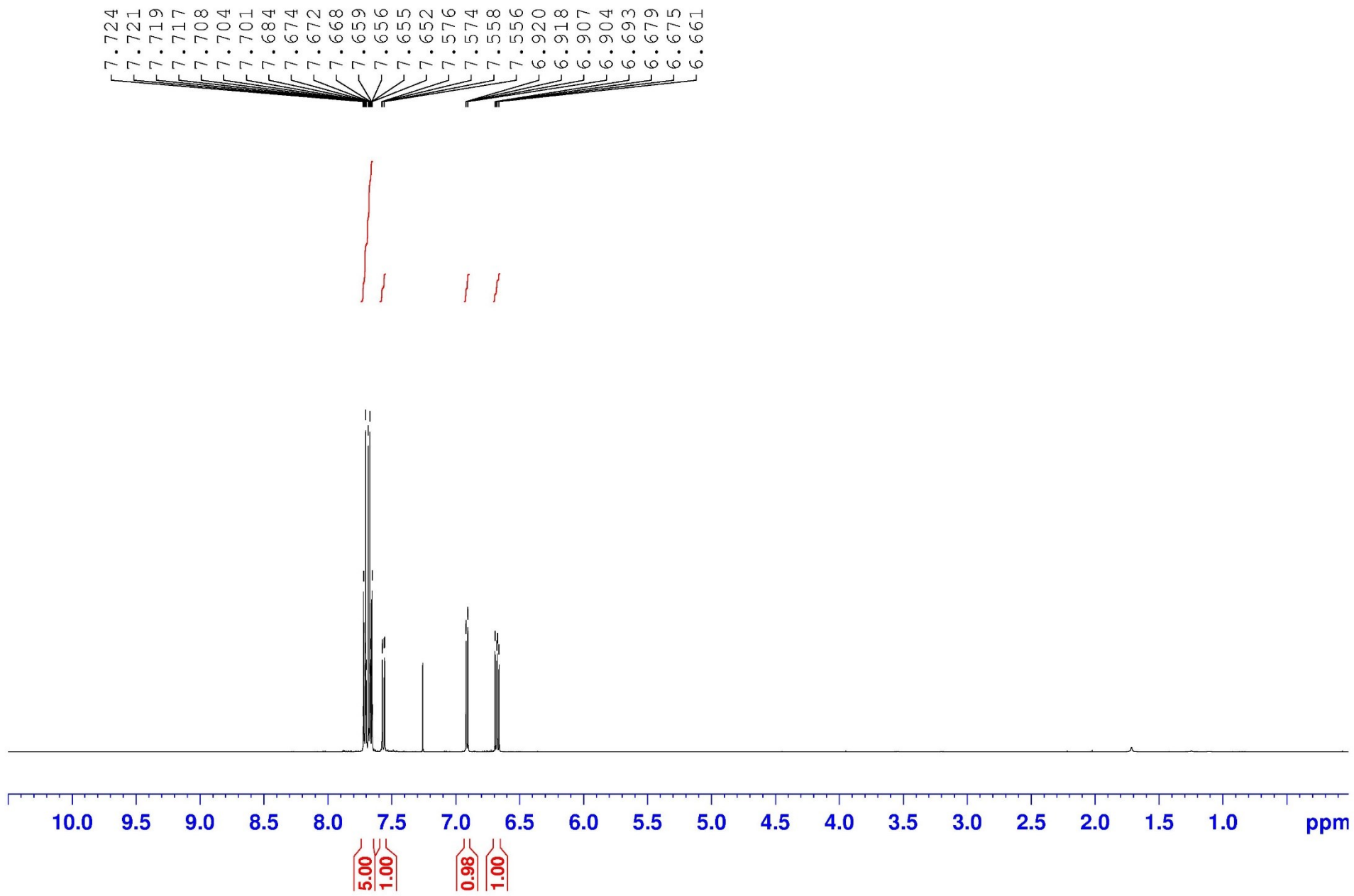


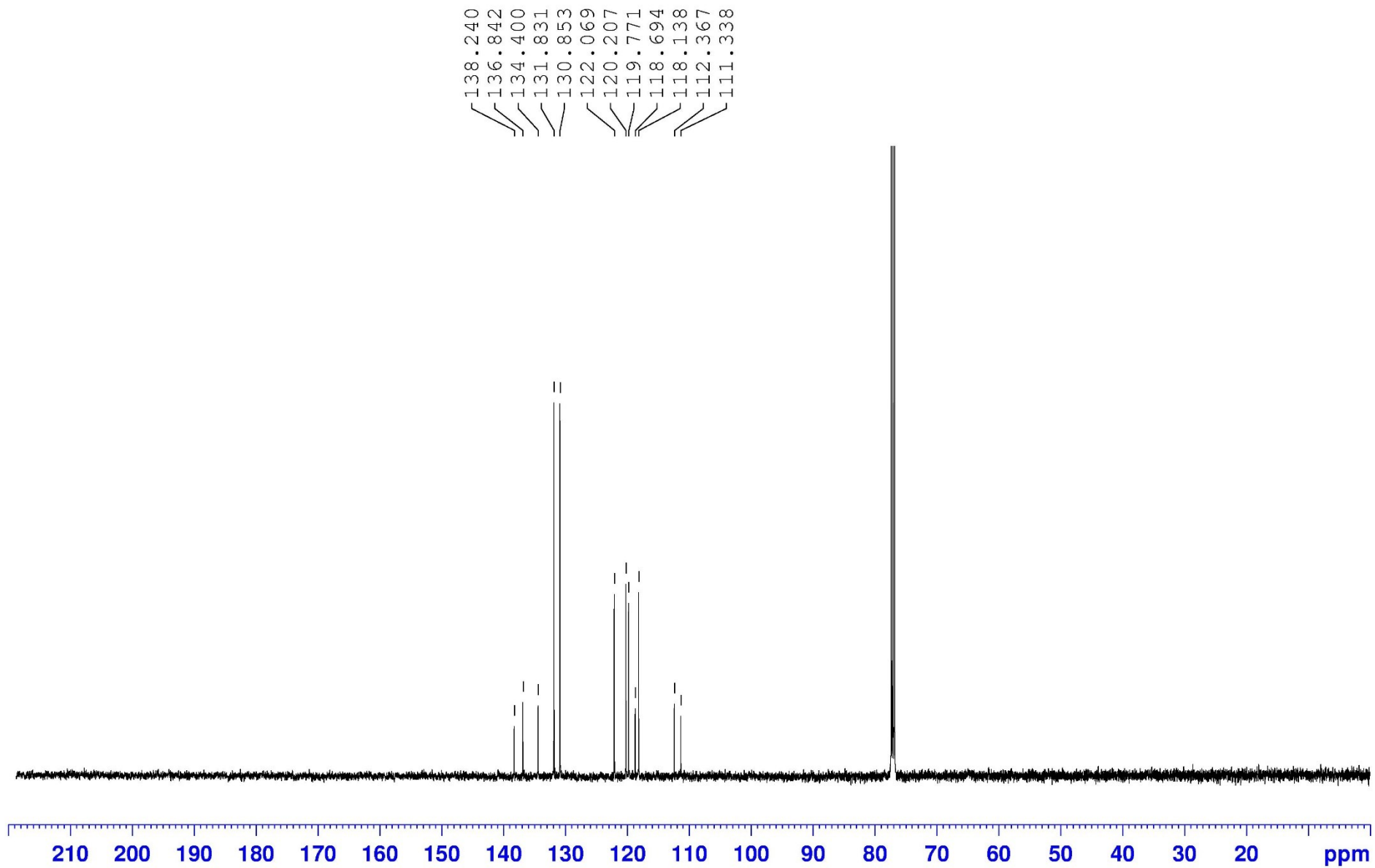


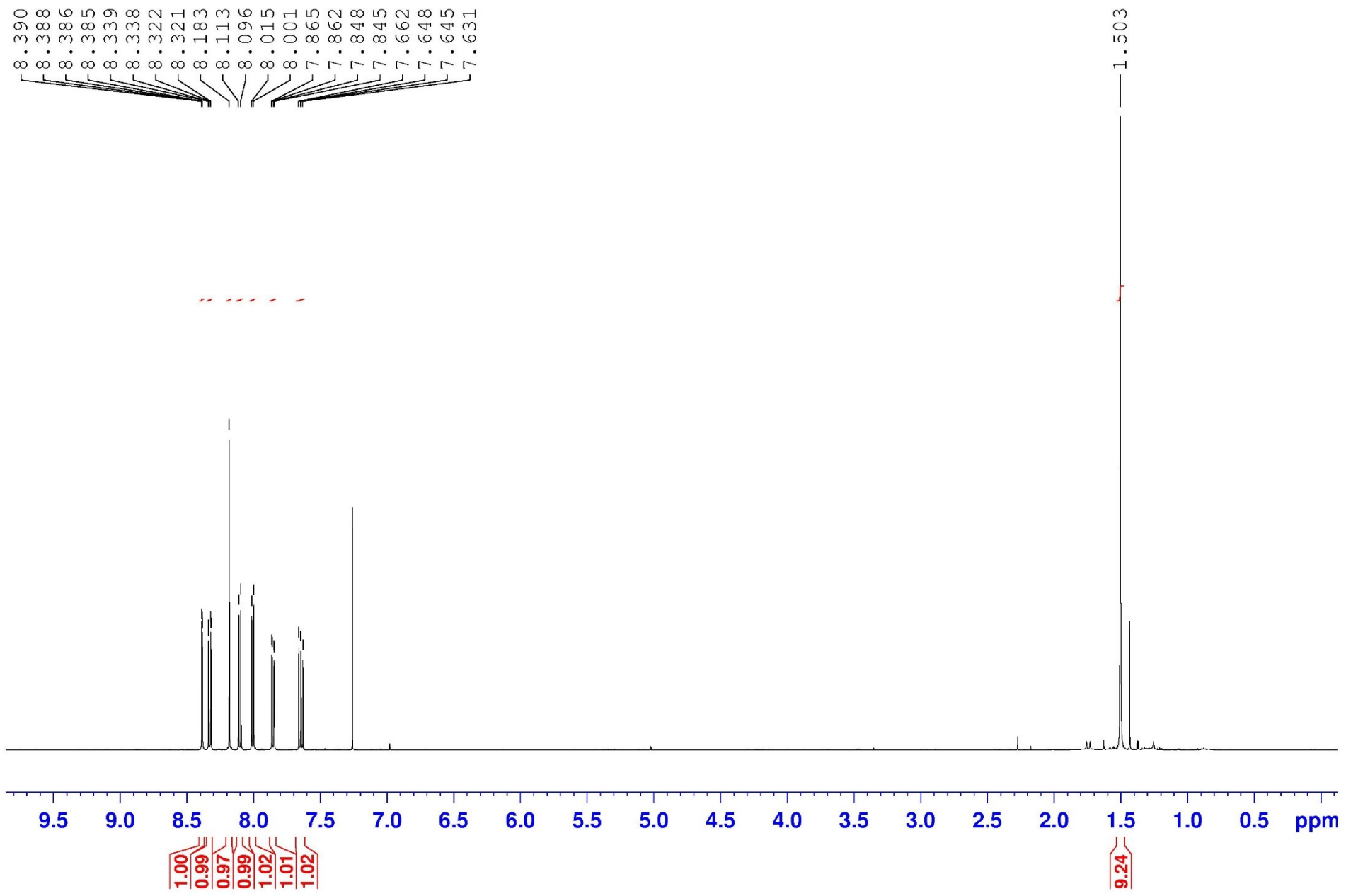


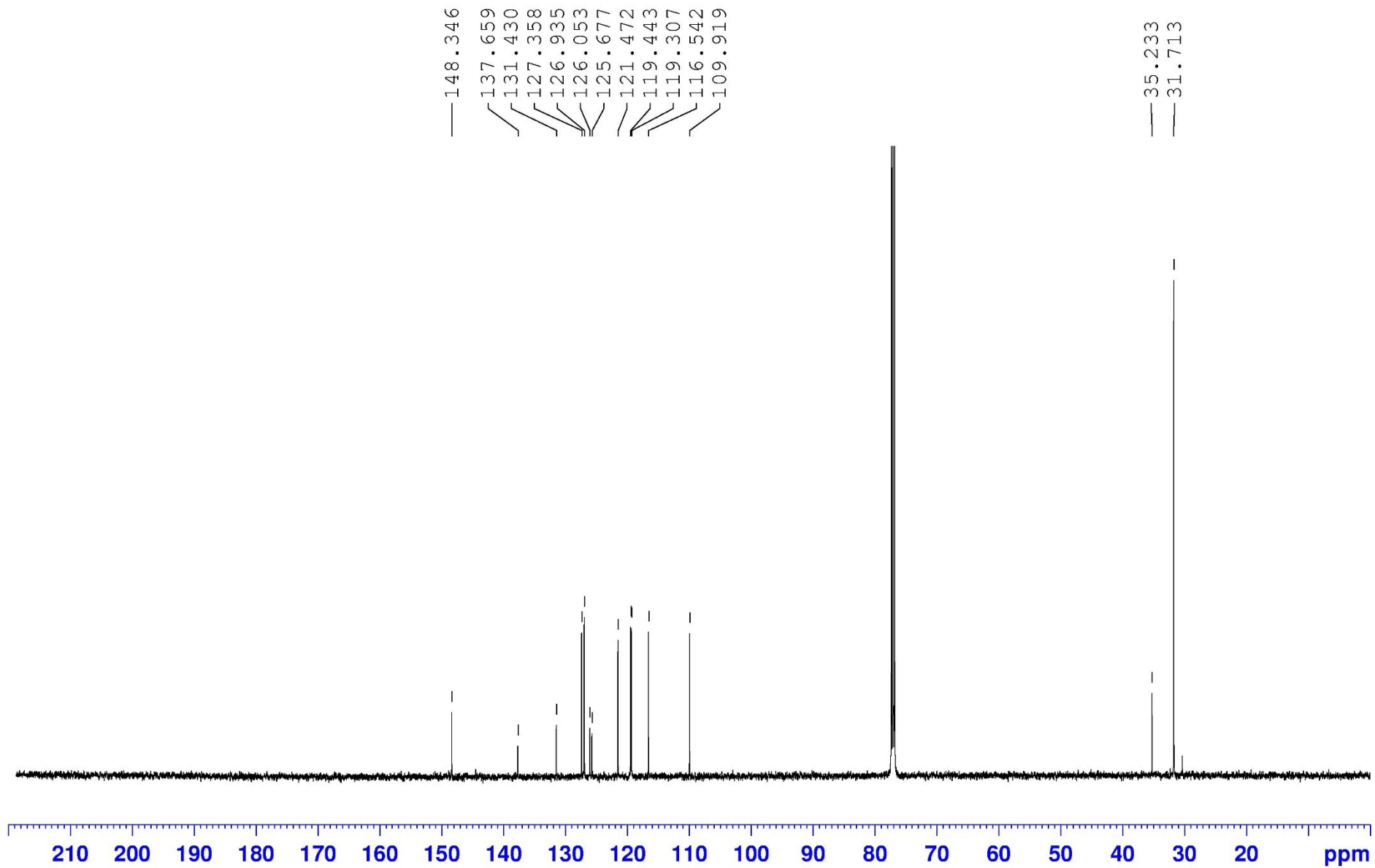


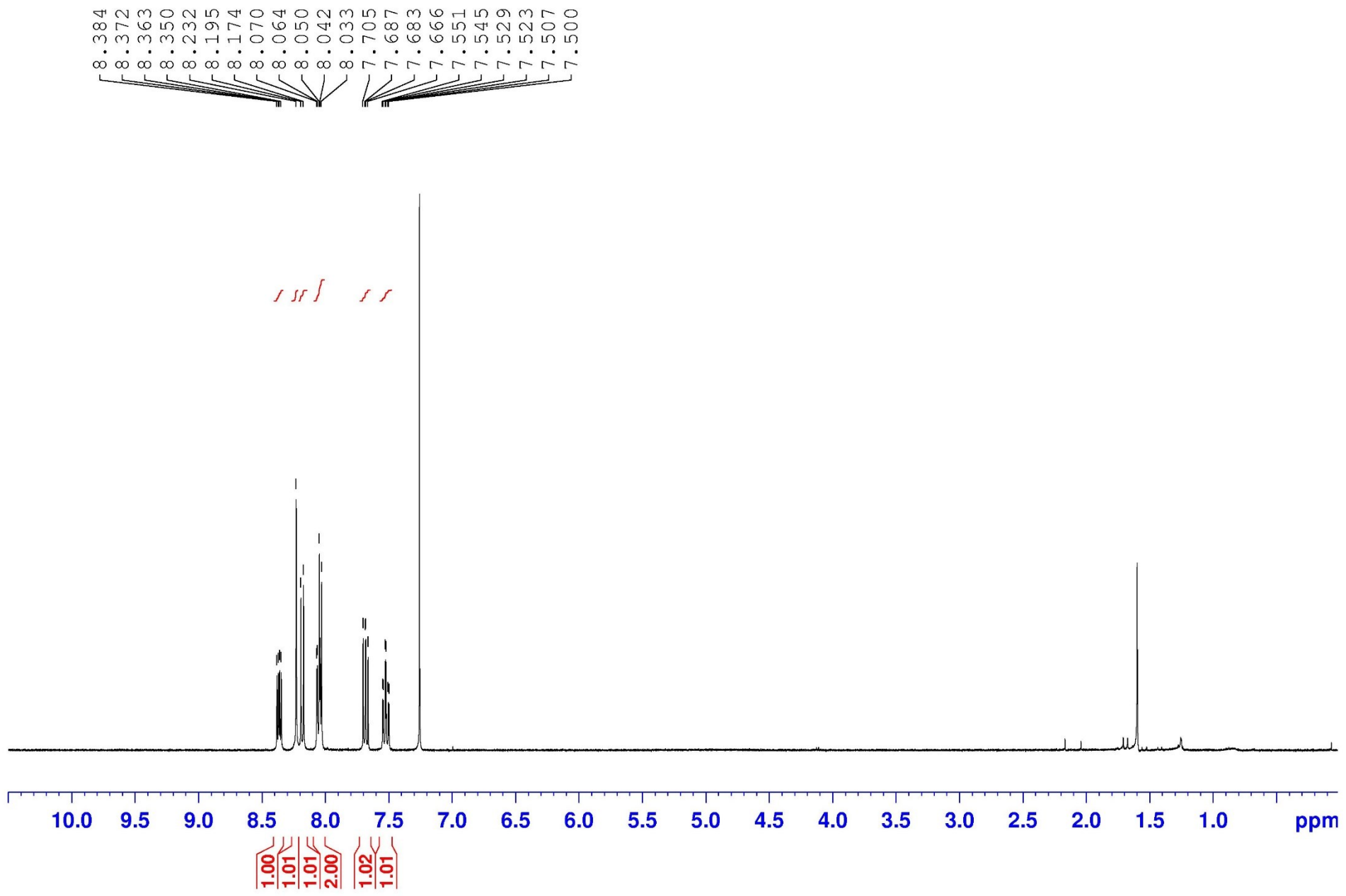


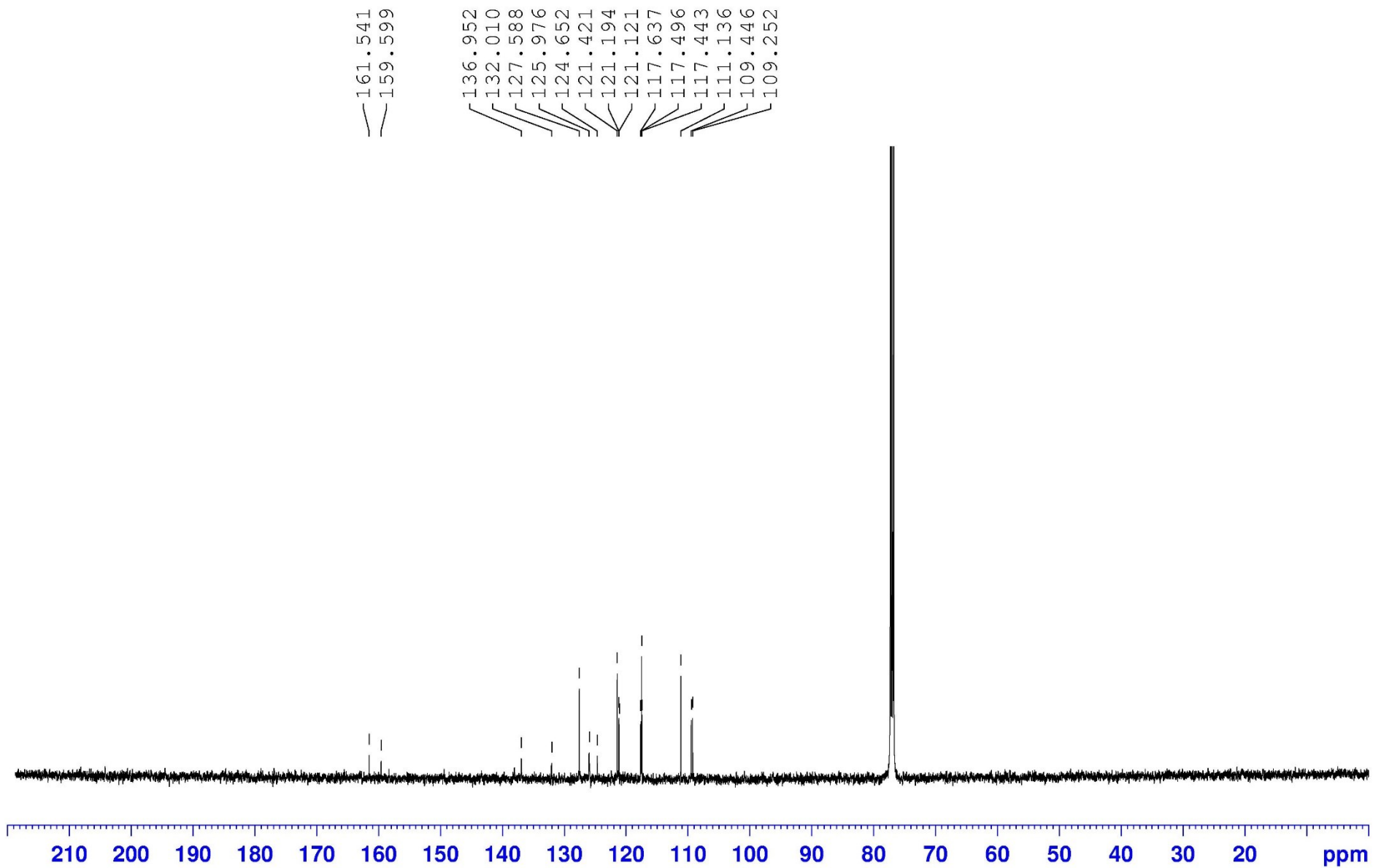


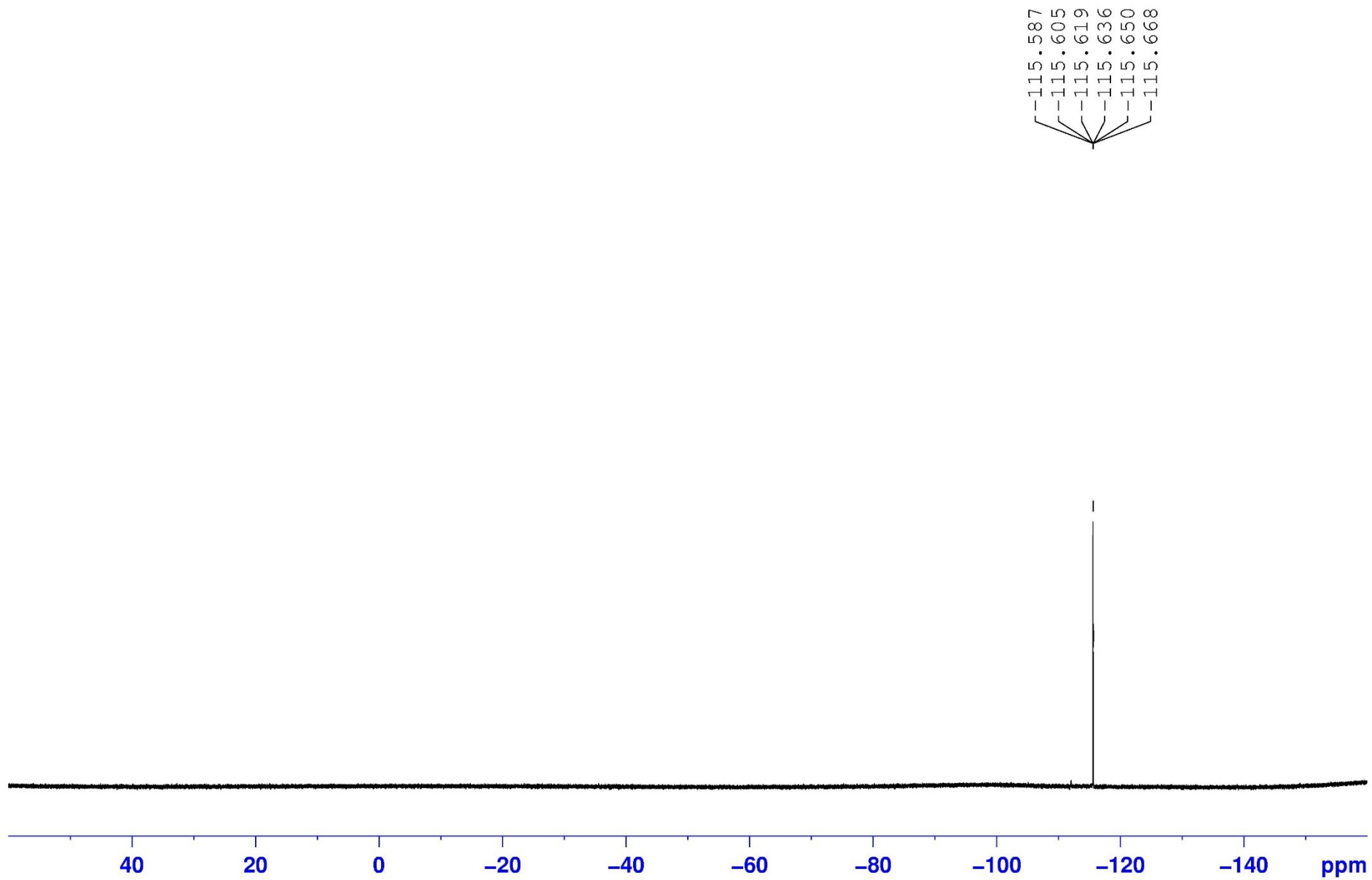


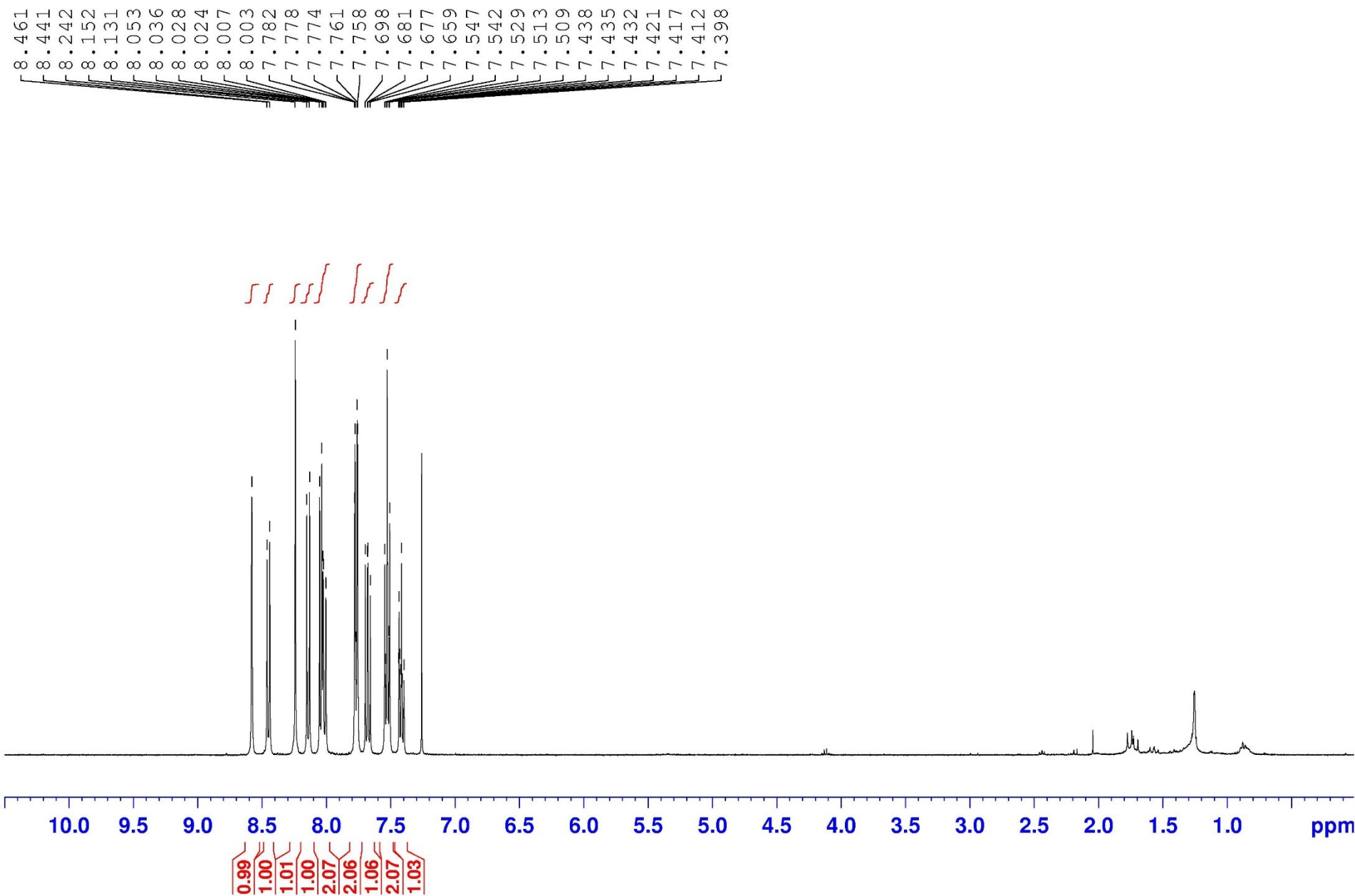


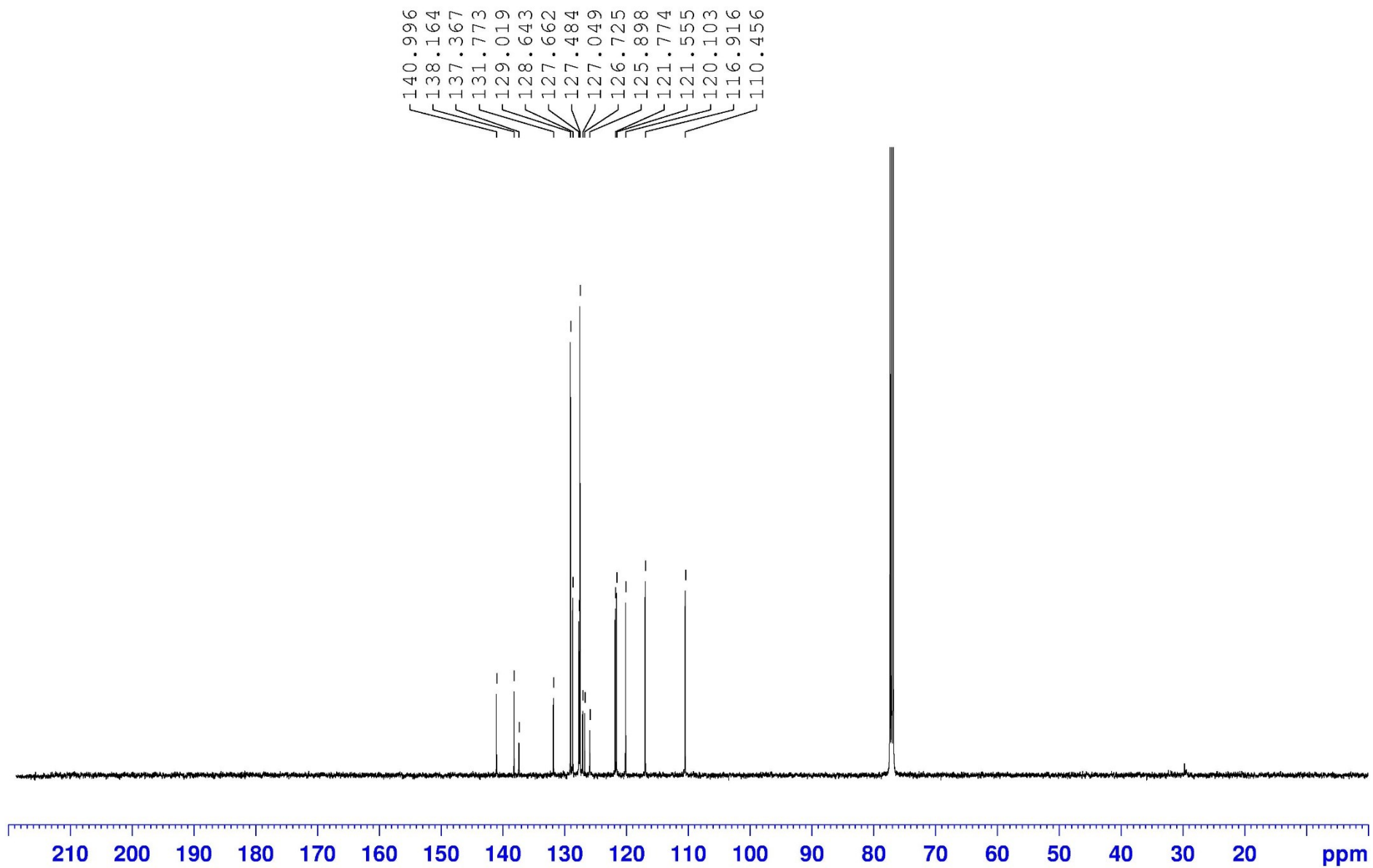






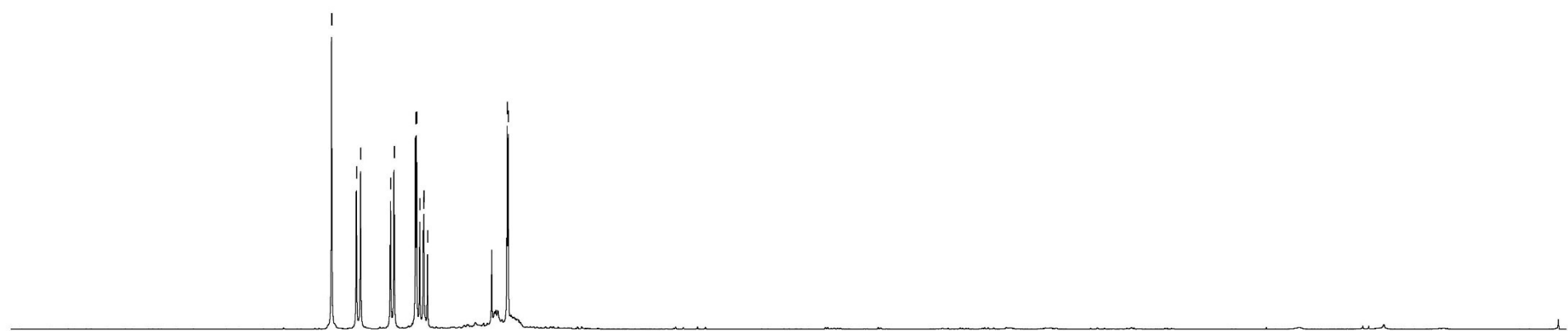






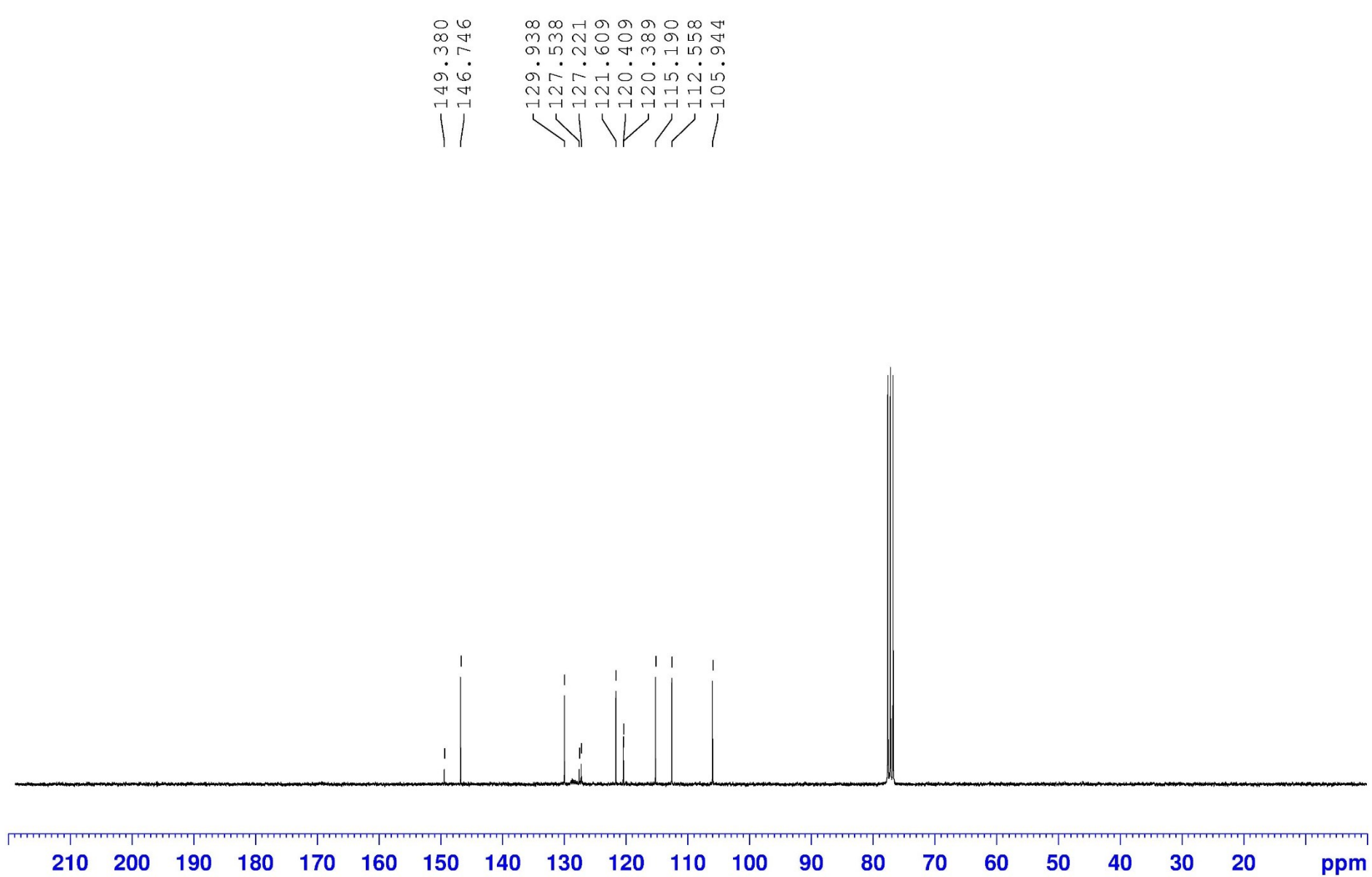
8.339
8.172
8.144
7.942
7.918
7.774
7.766
7.745
7.720
7.717
7.693
7.156
7.149

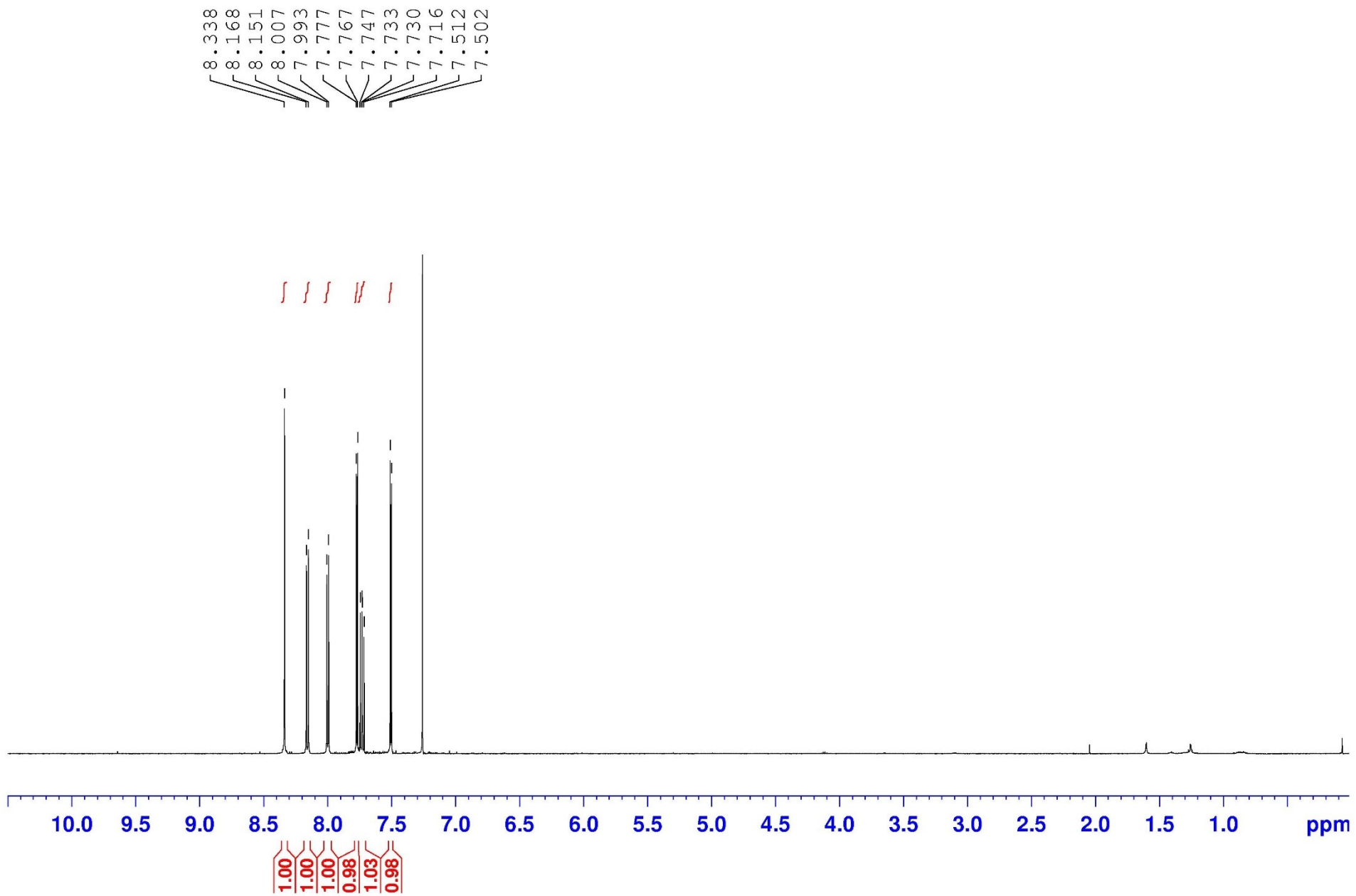
Integration values (red):
1.00
1.03
1.03
2.18
1.18

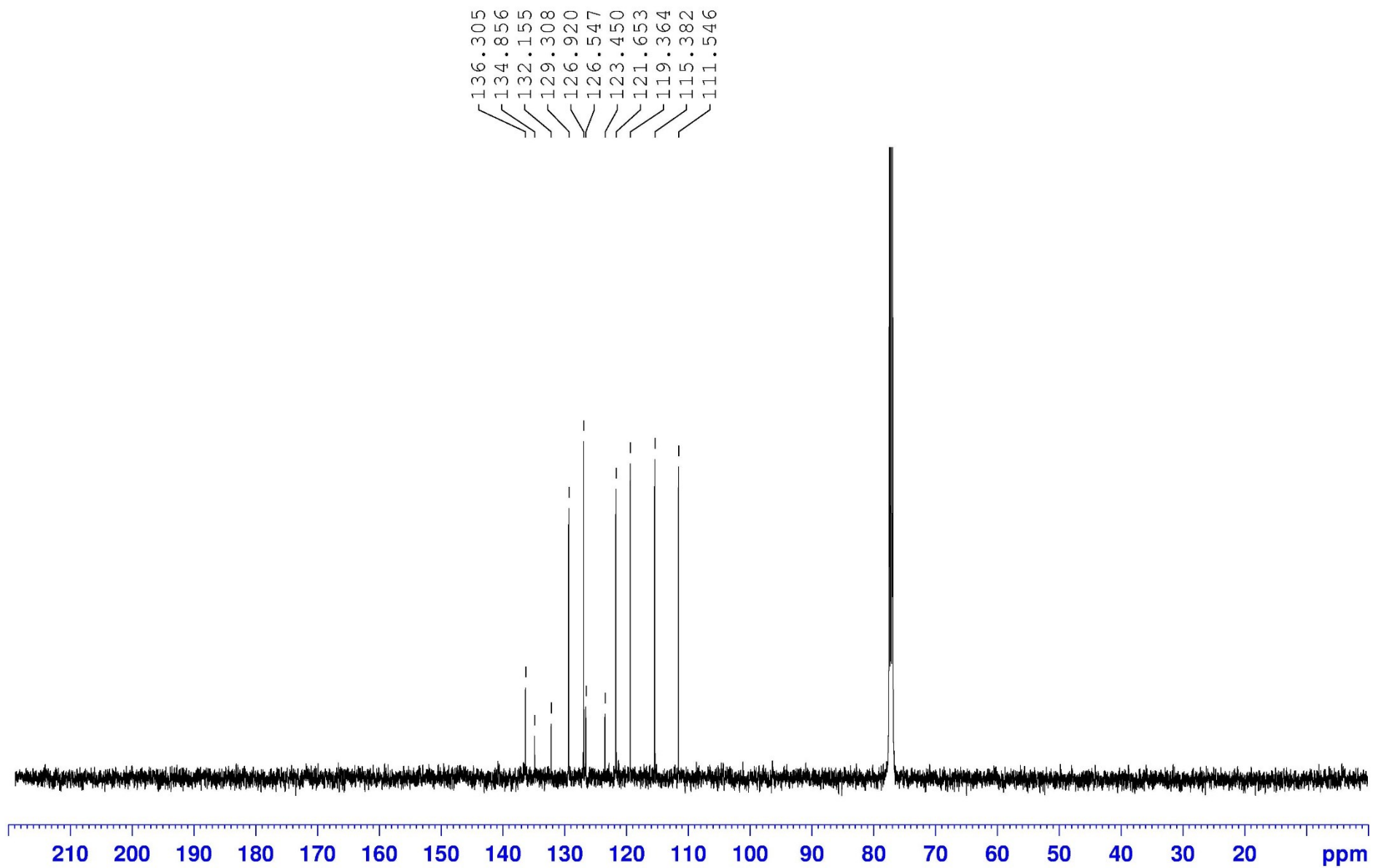


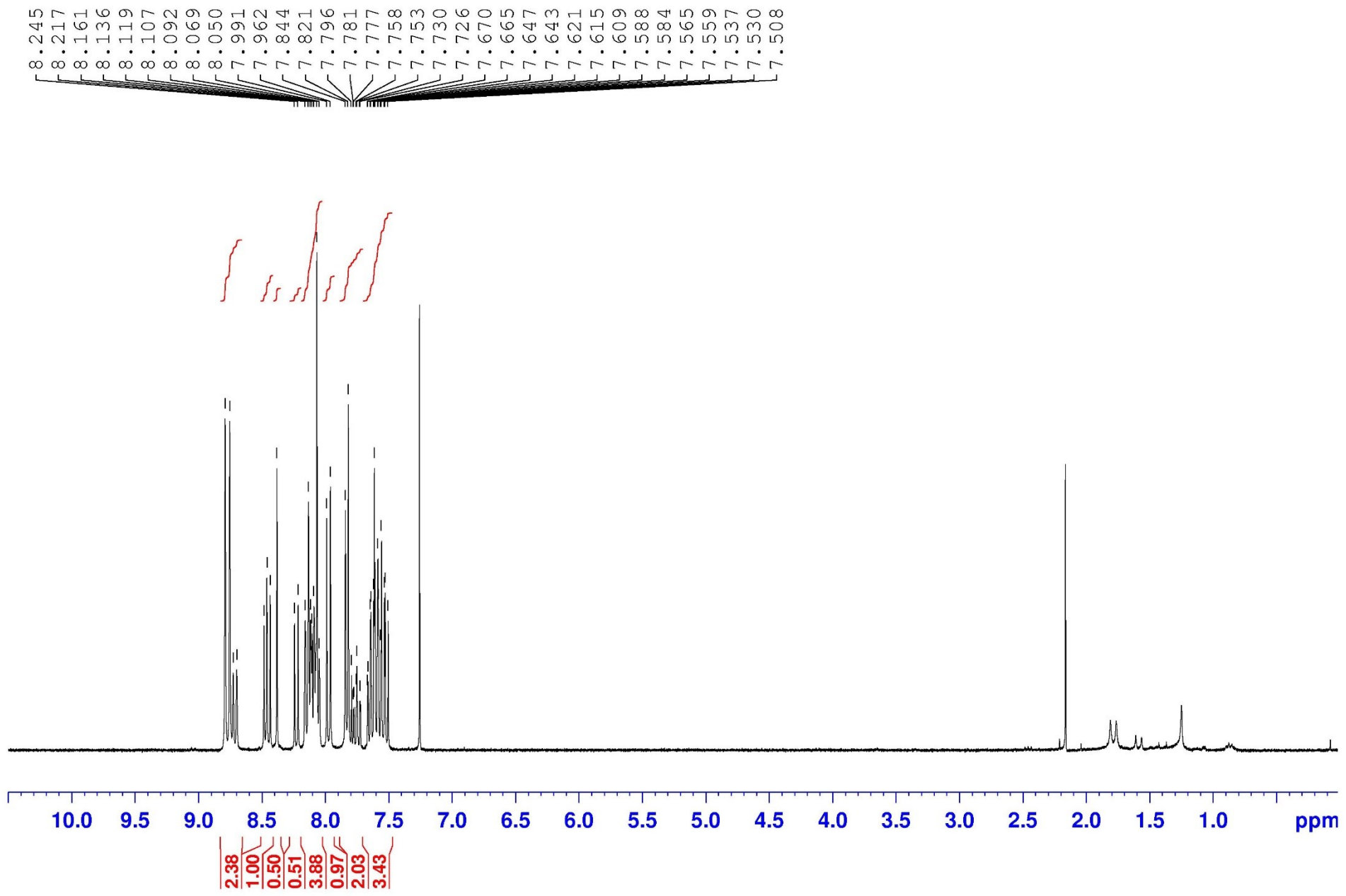
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm

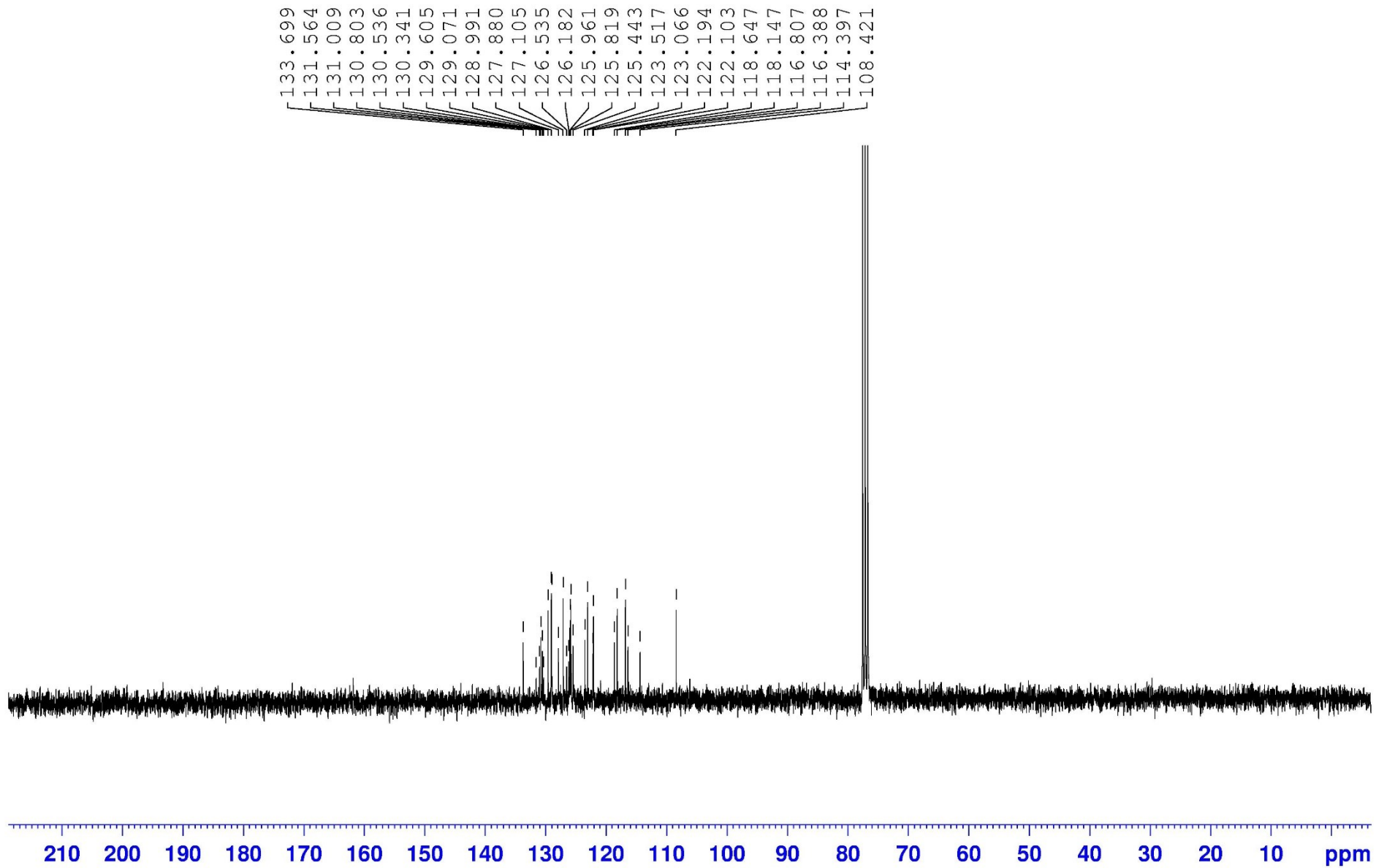
Integration values (red):
1.00
1.03
1.03
2.18
1.18

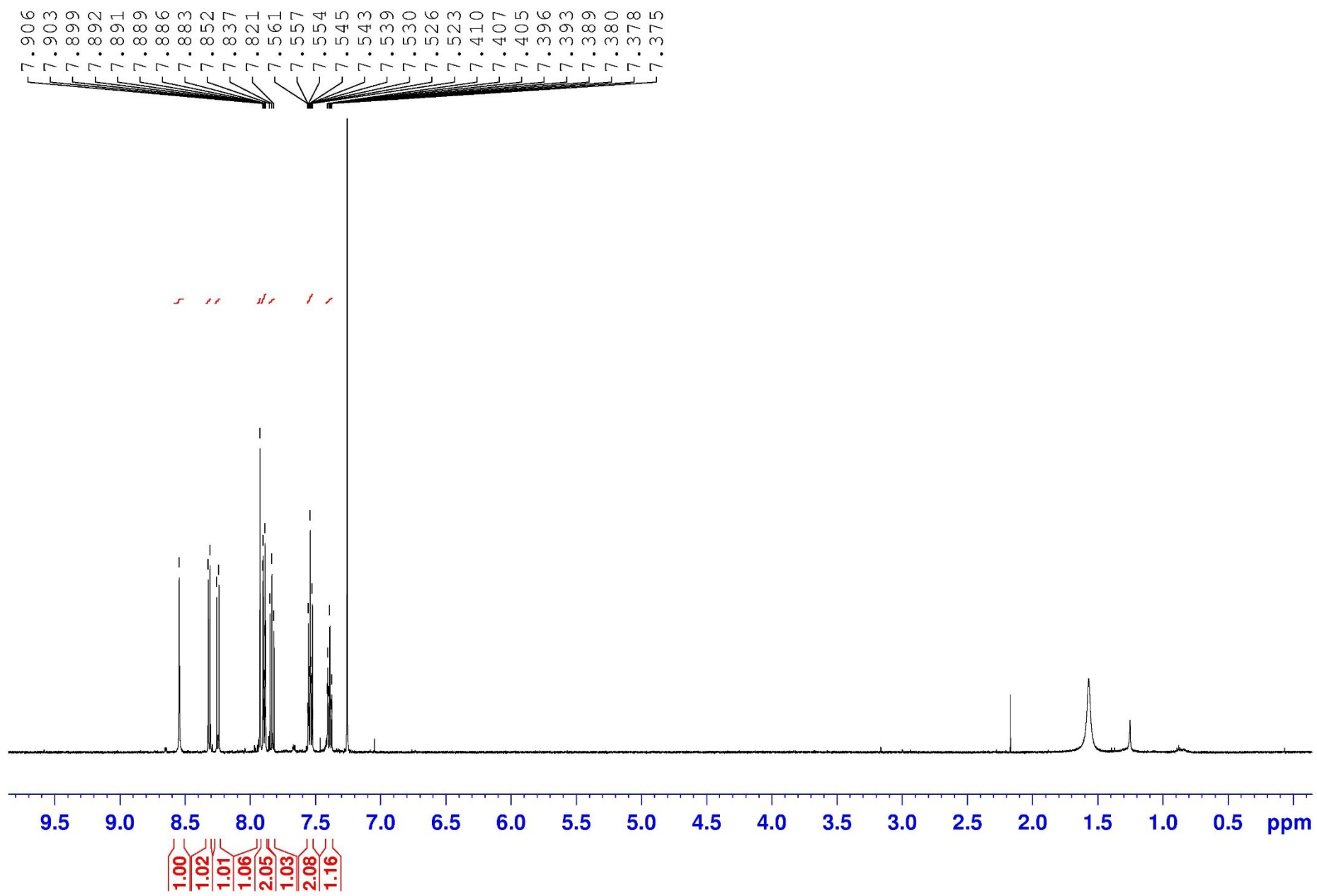


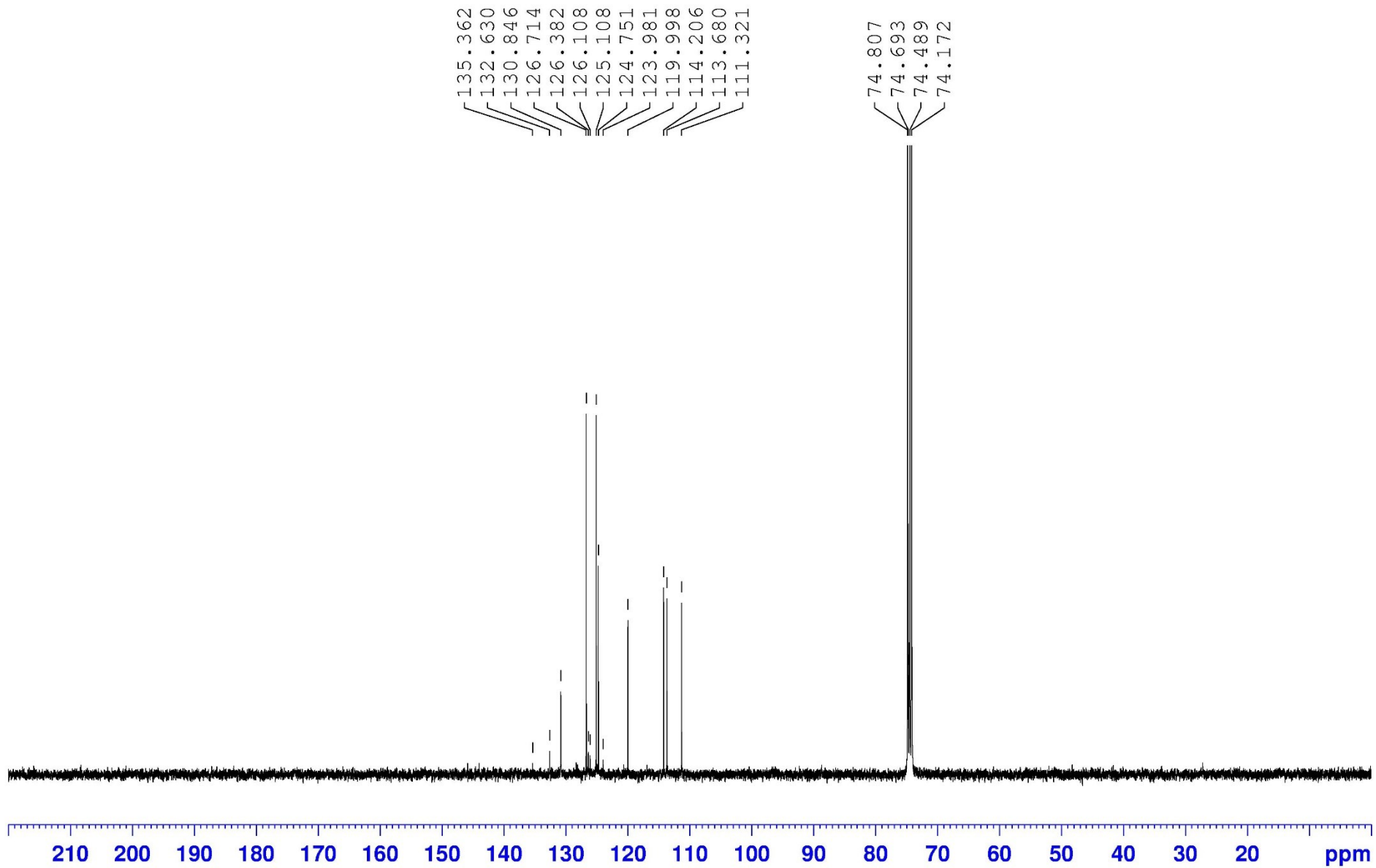






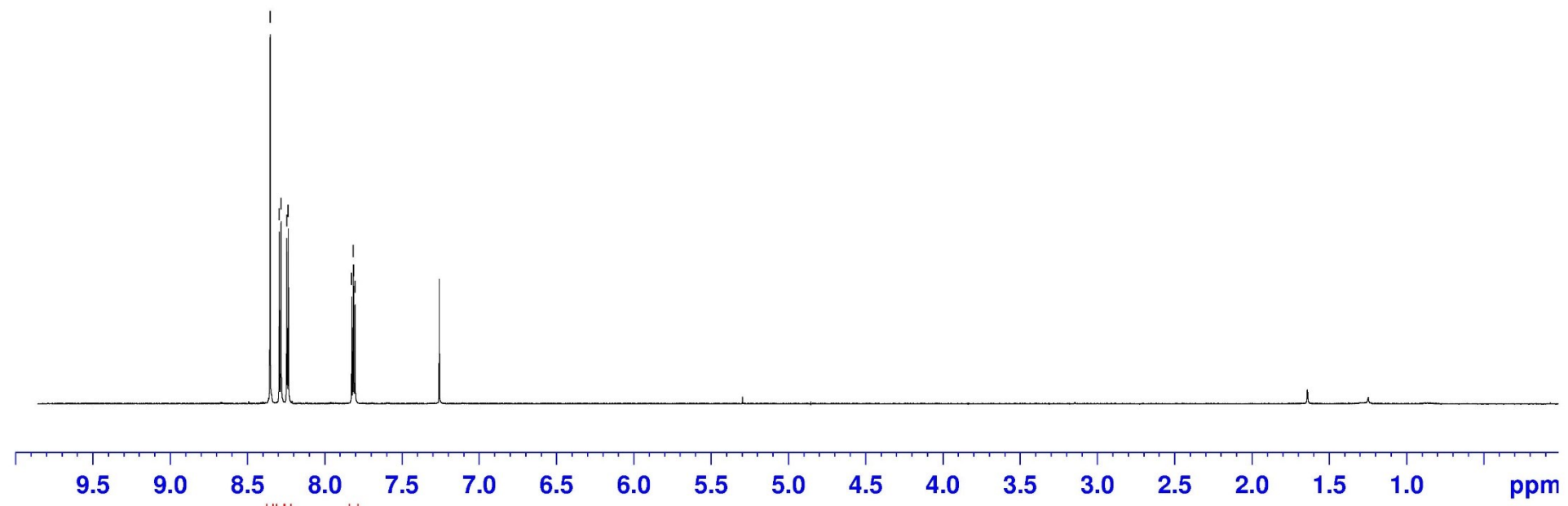




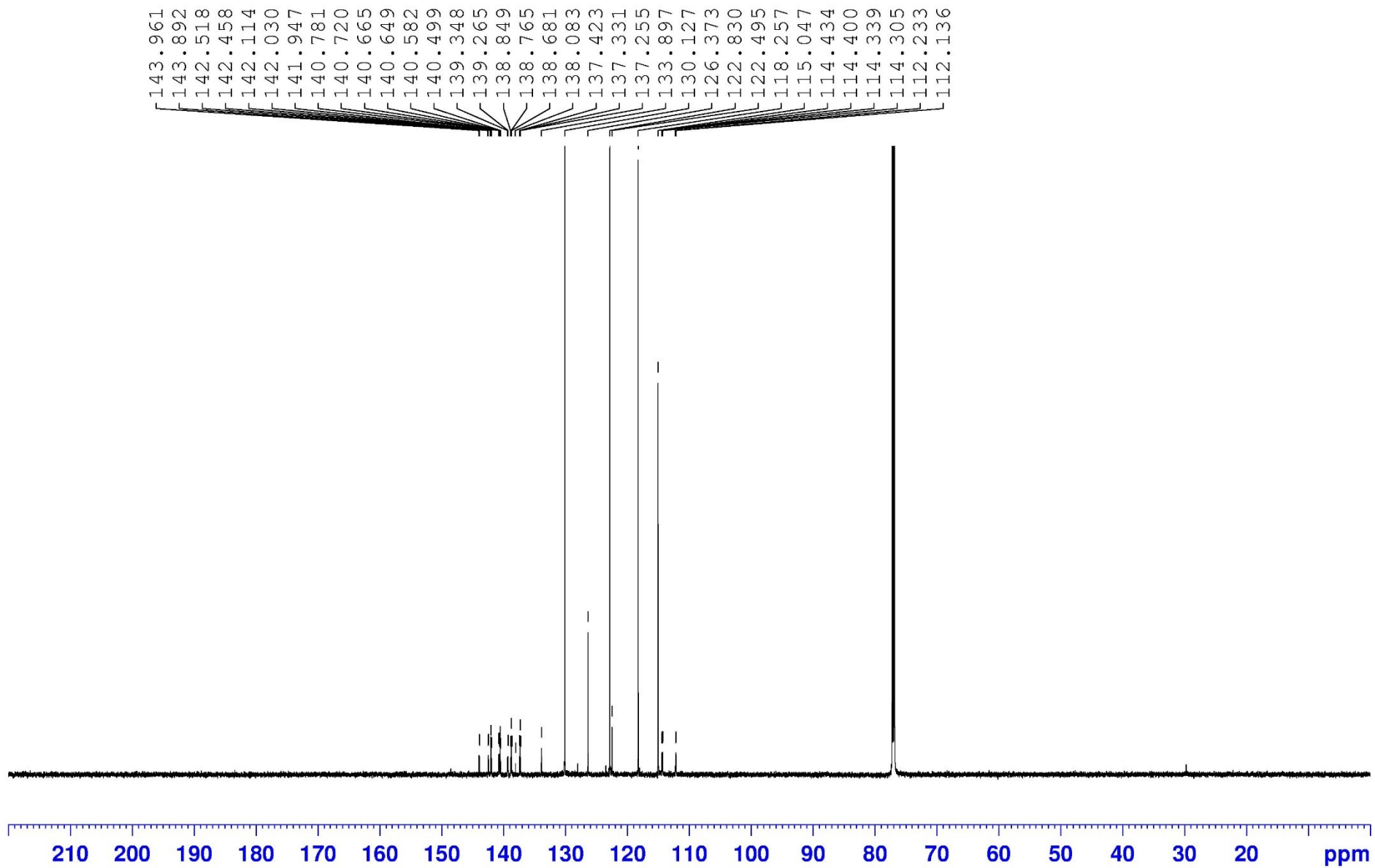


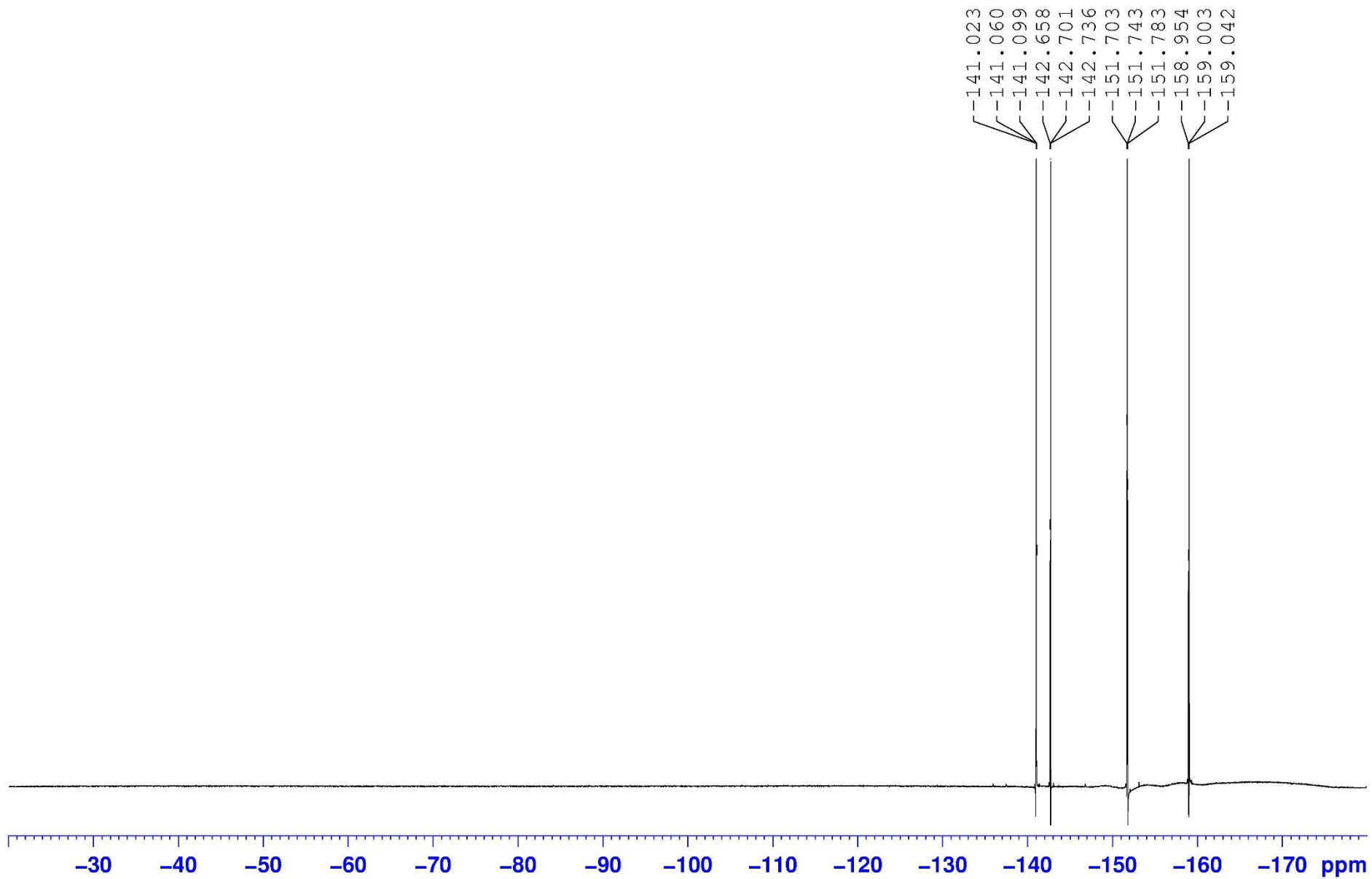
8.355
8.295
8.283
8.247
8.237
7.826
7.816
7.814
7.804

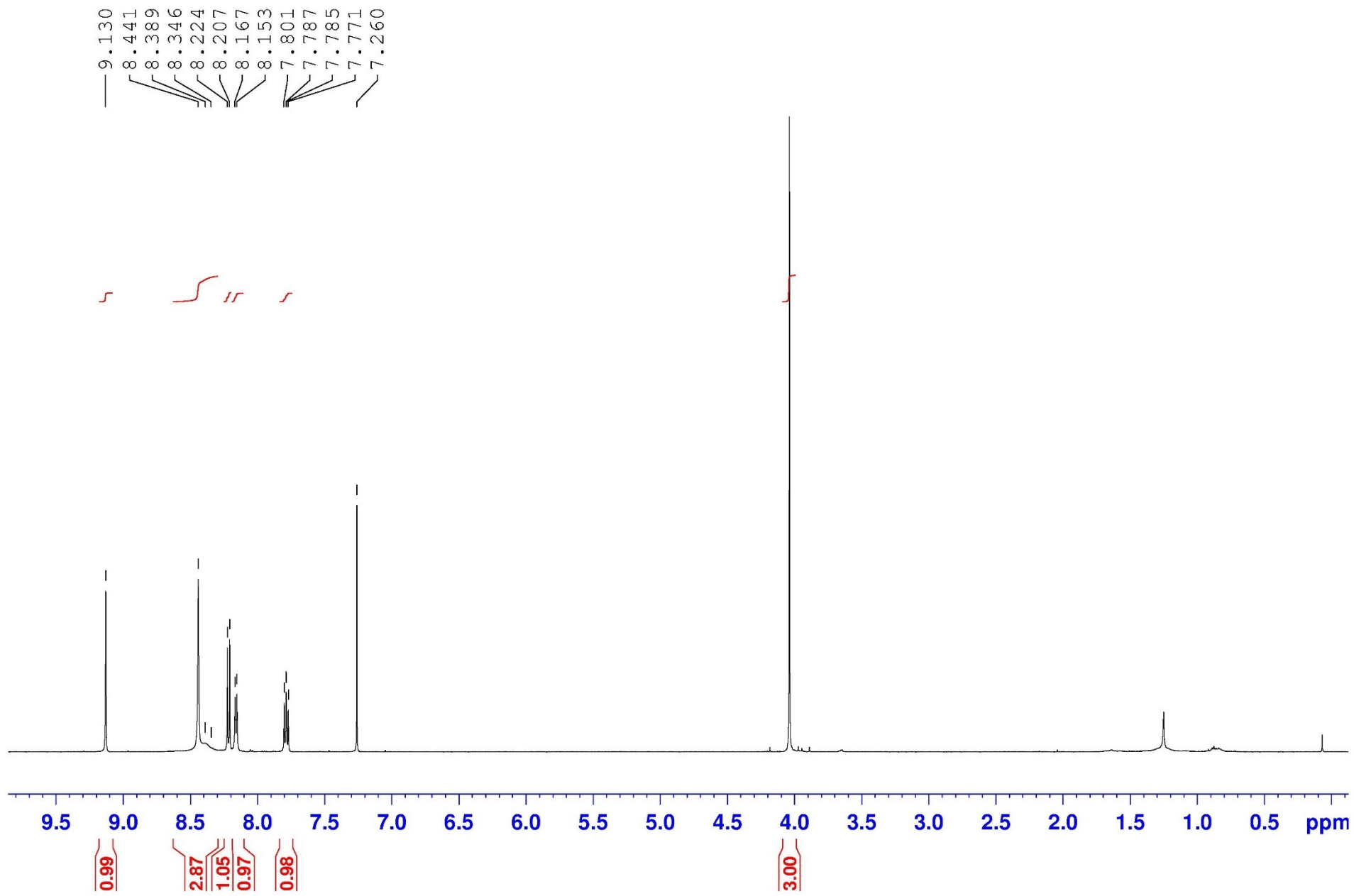
||| |

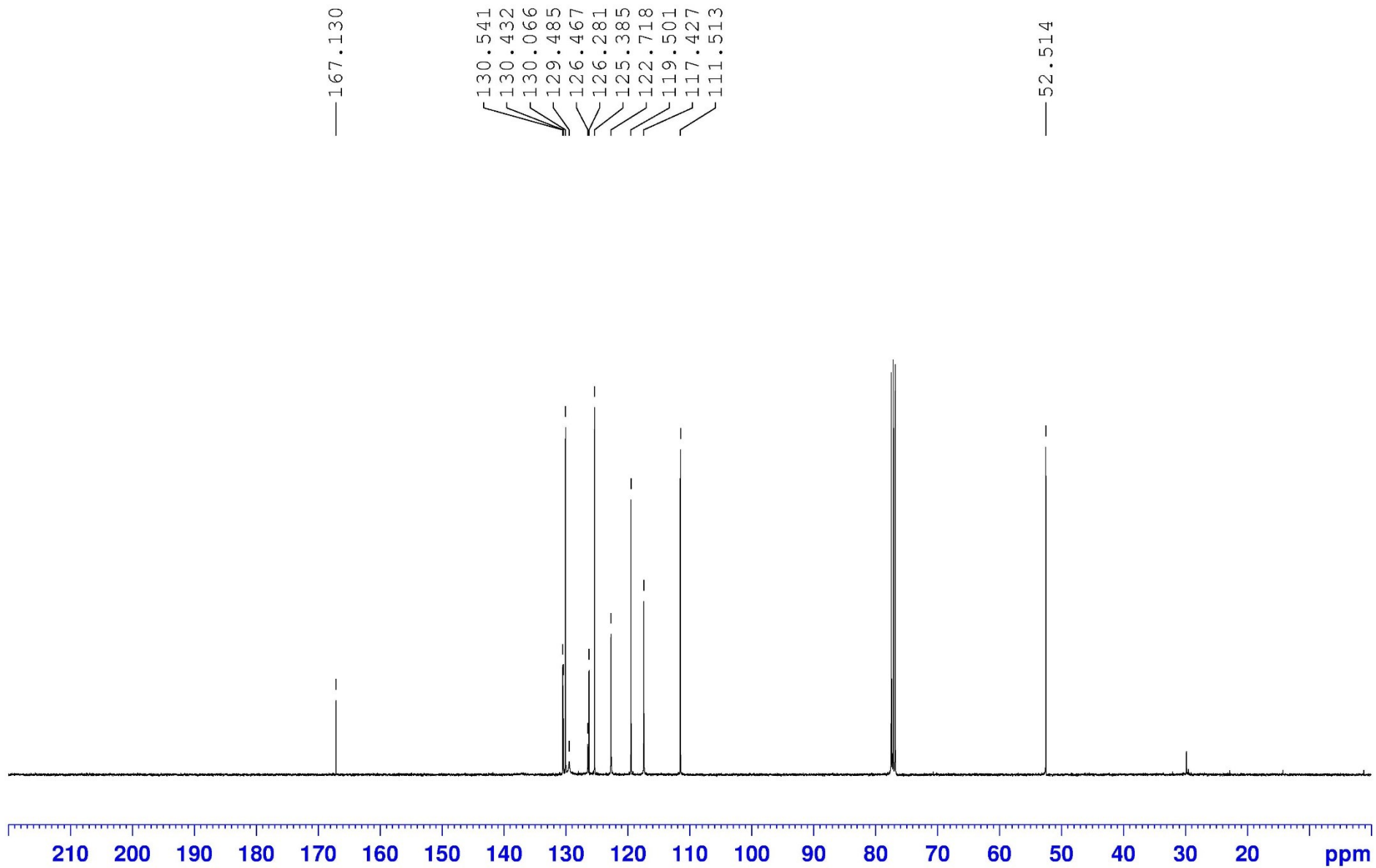


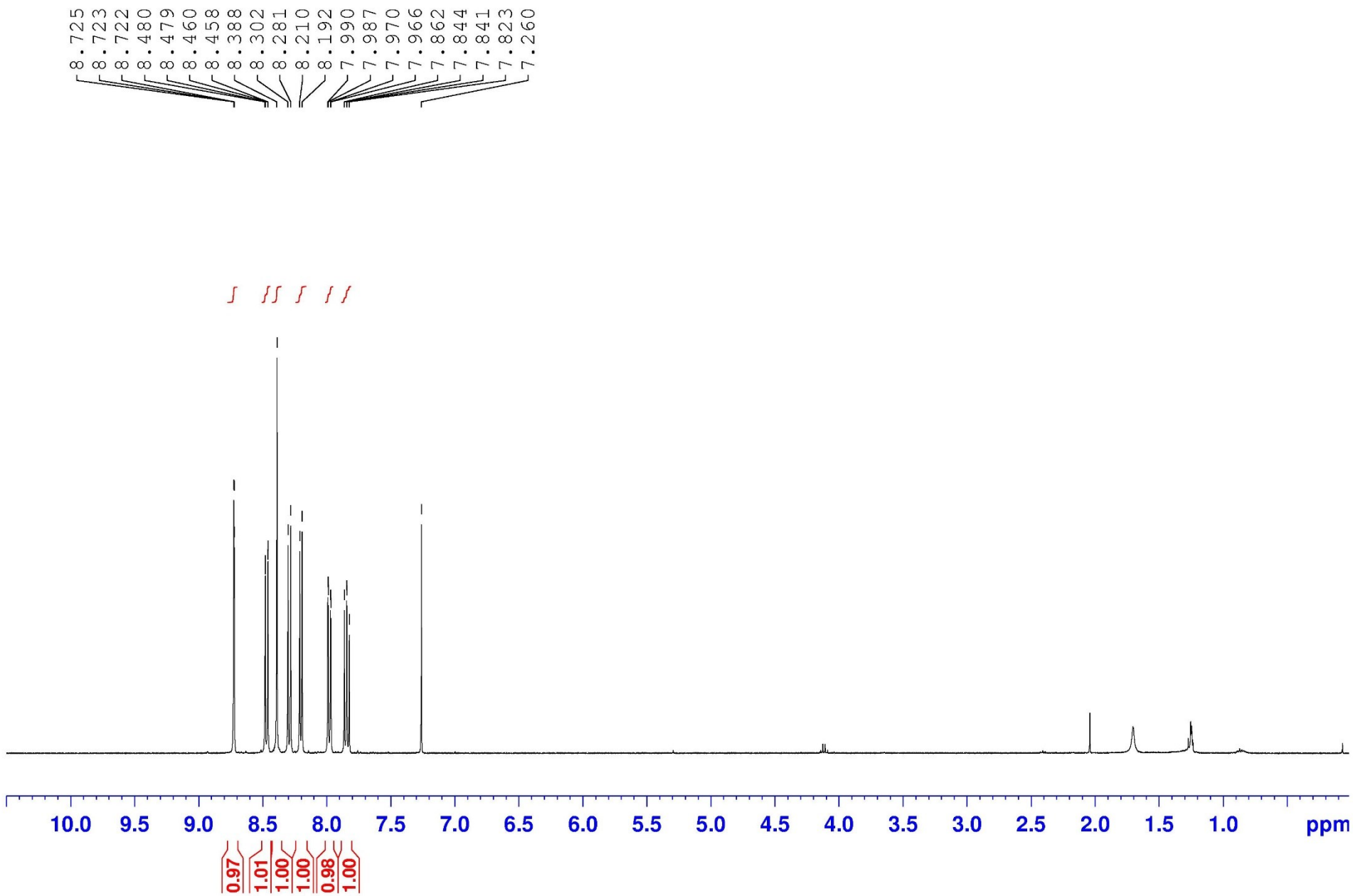
0.99
1.01
0.99
1.00

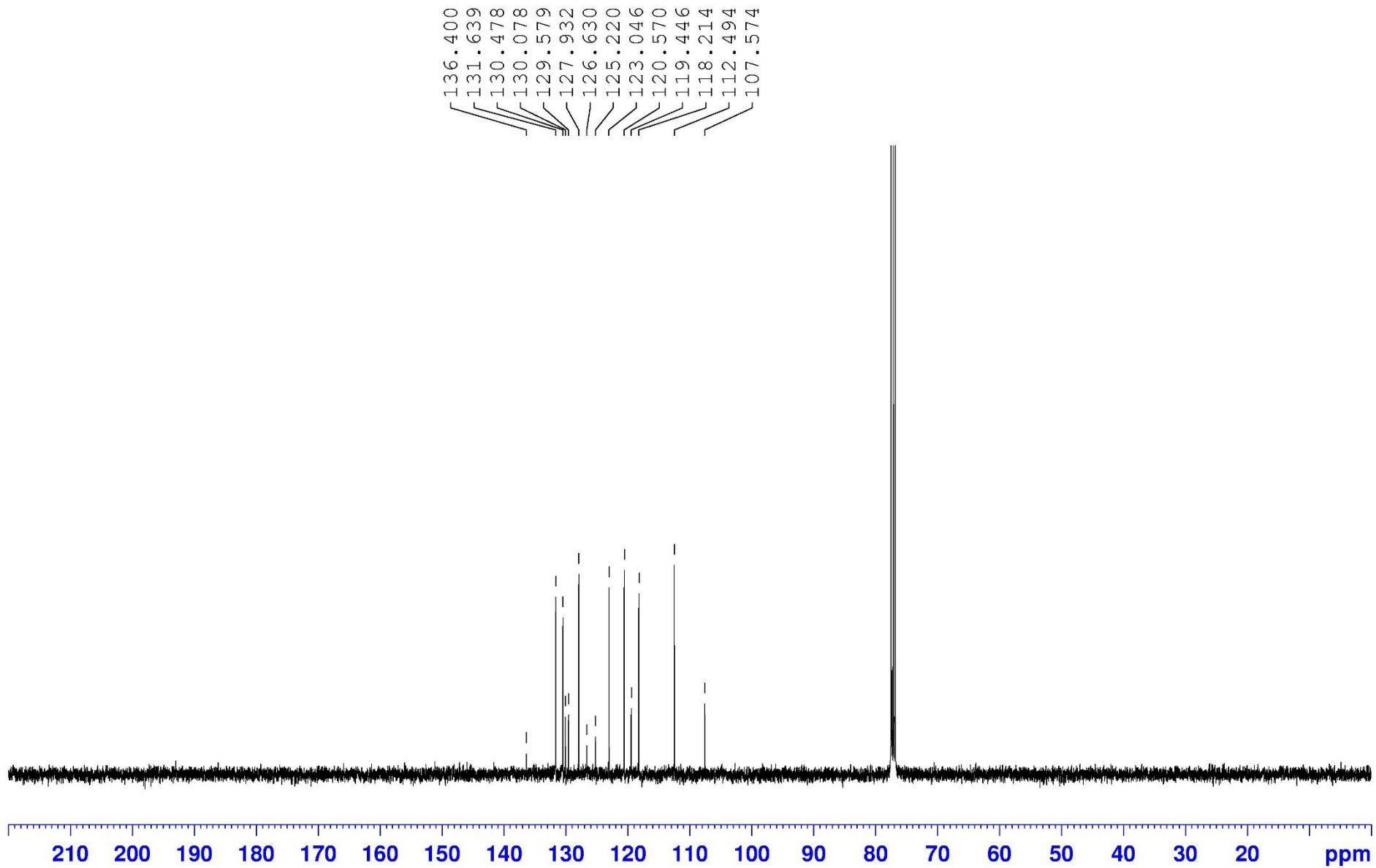


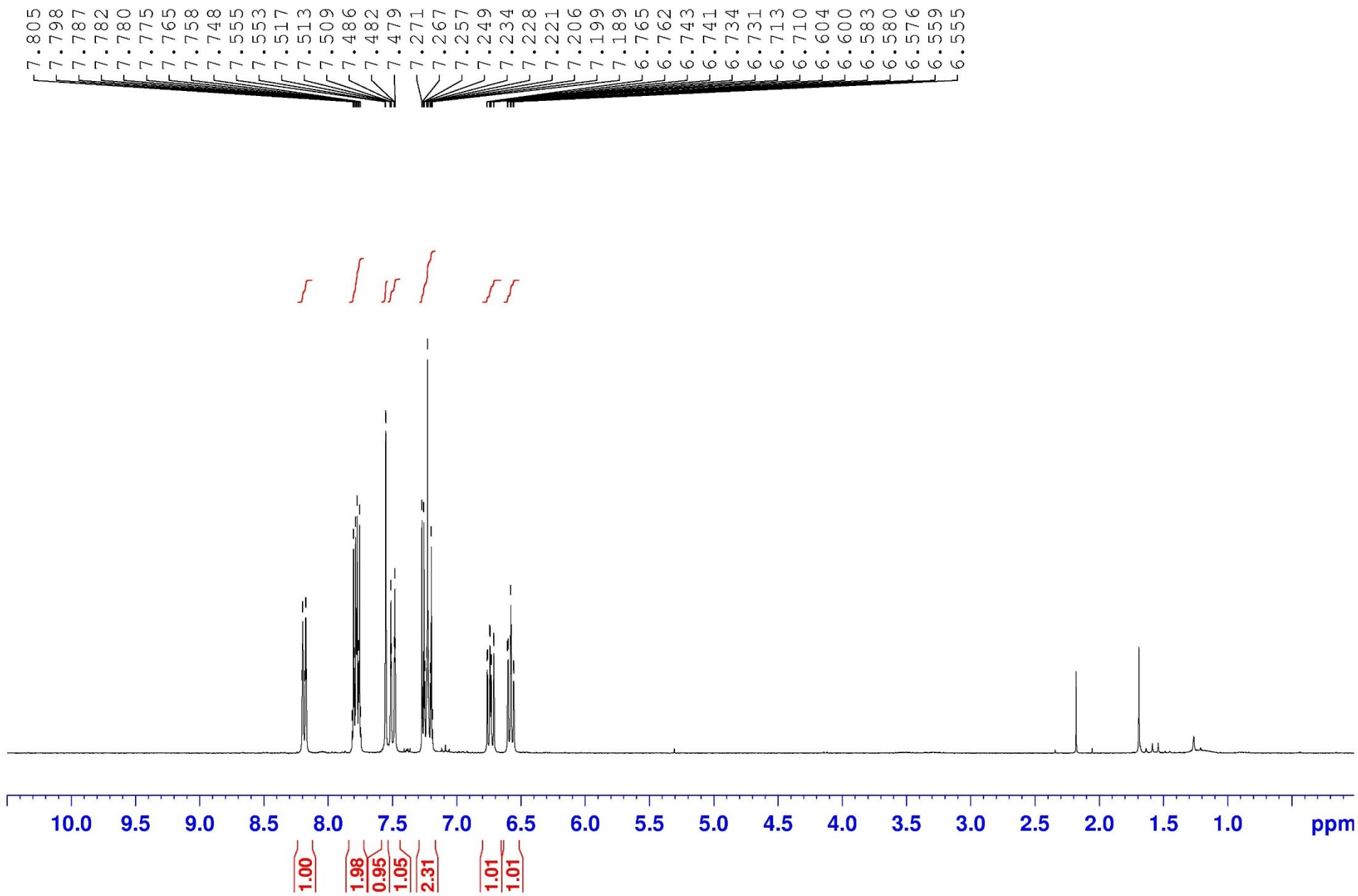


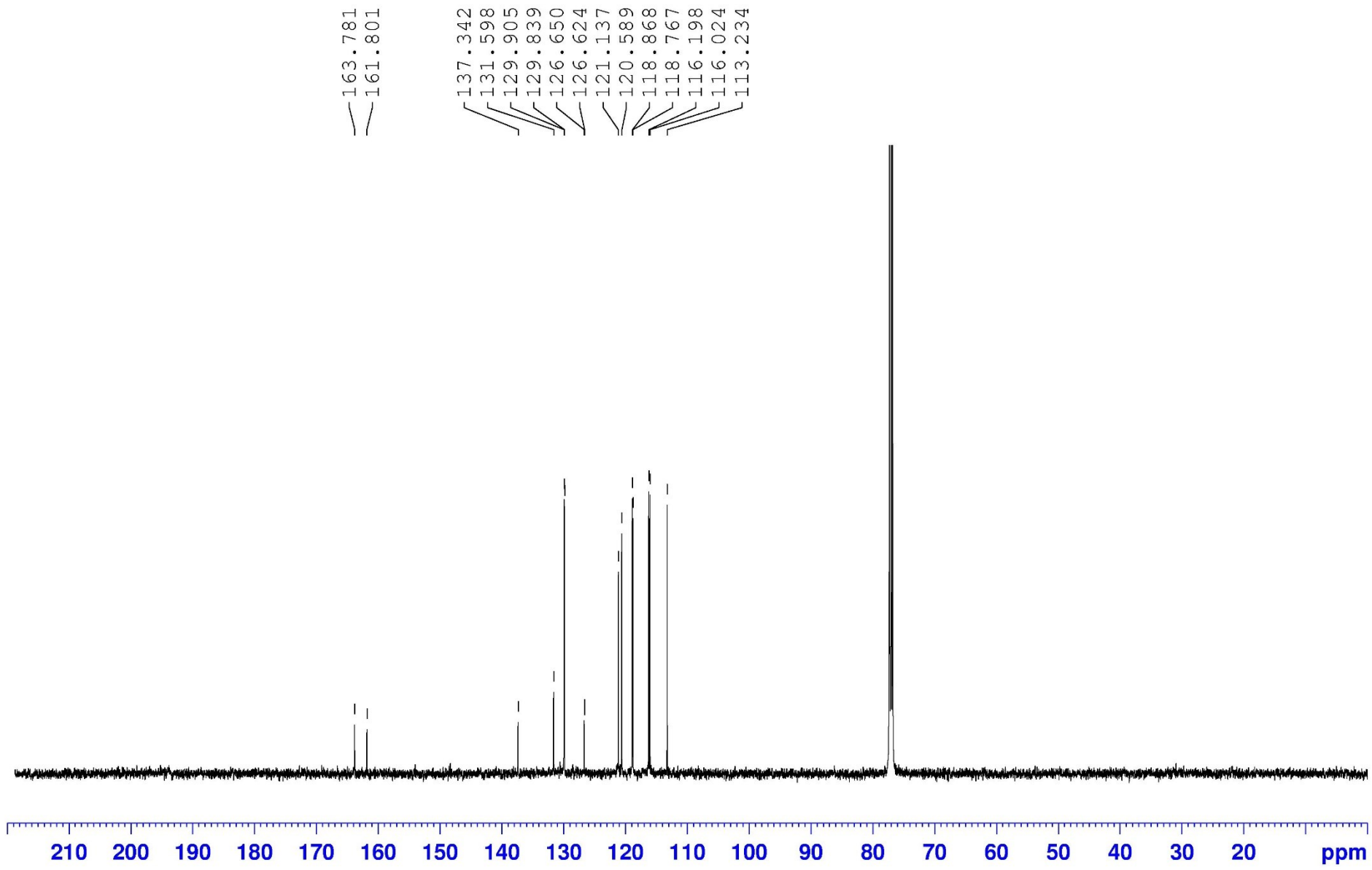


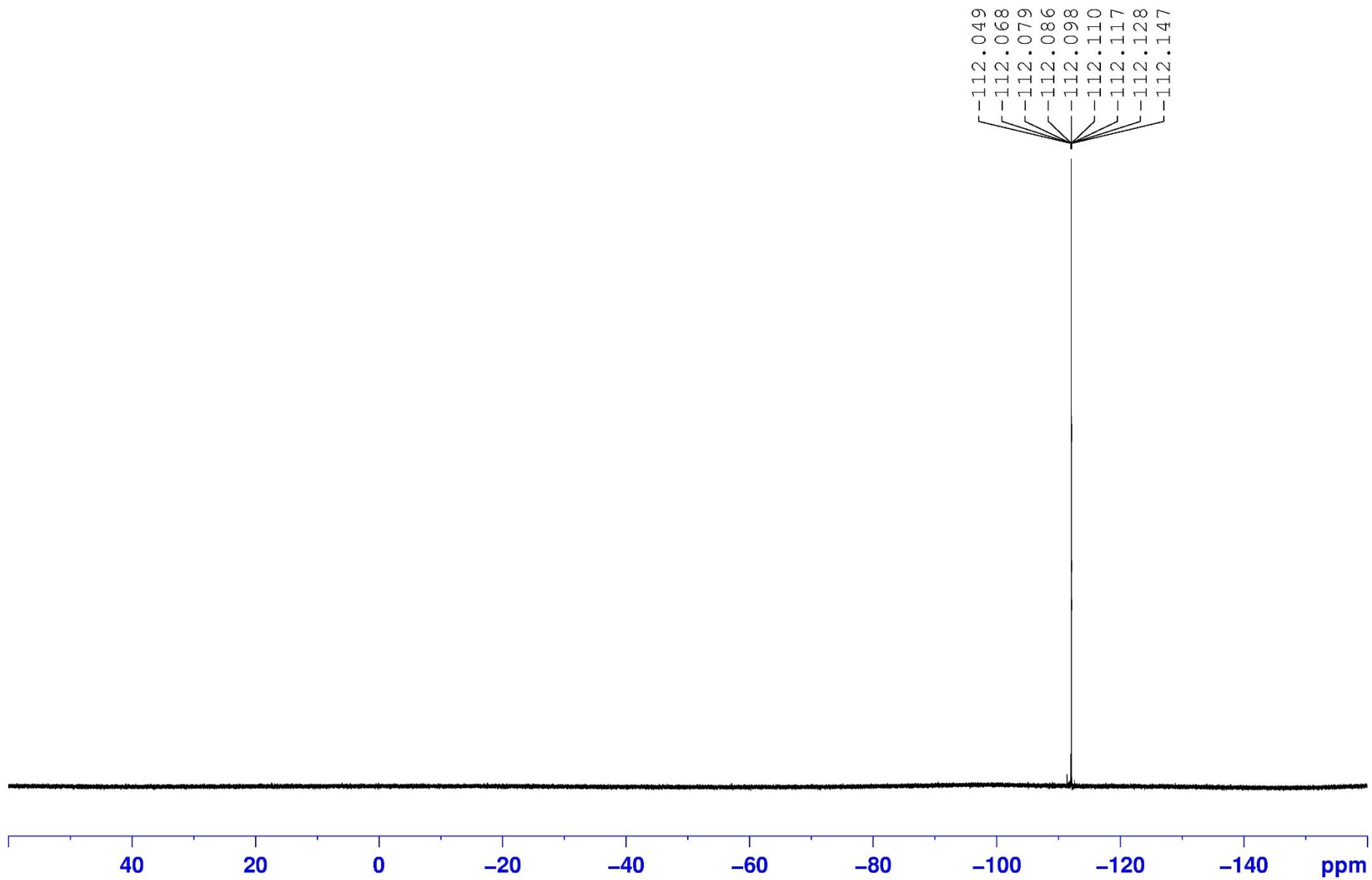


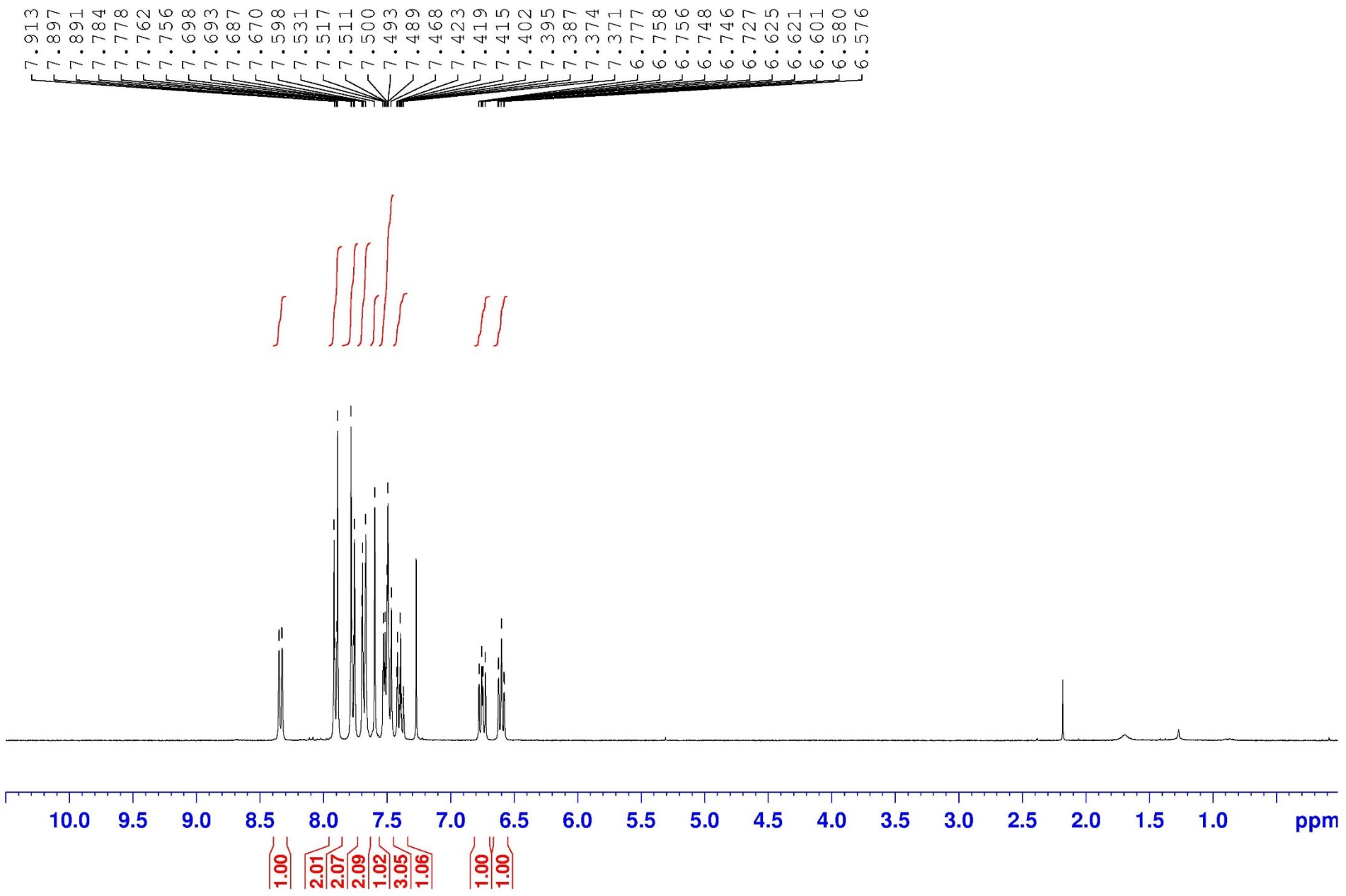


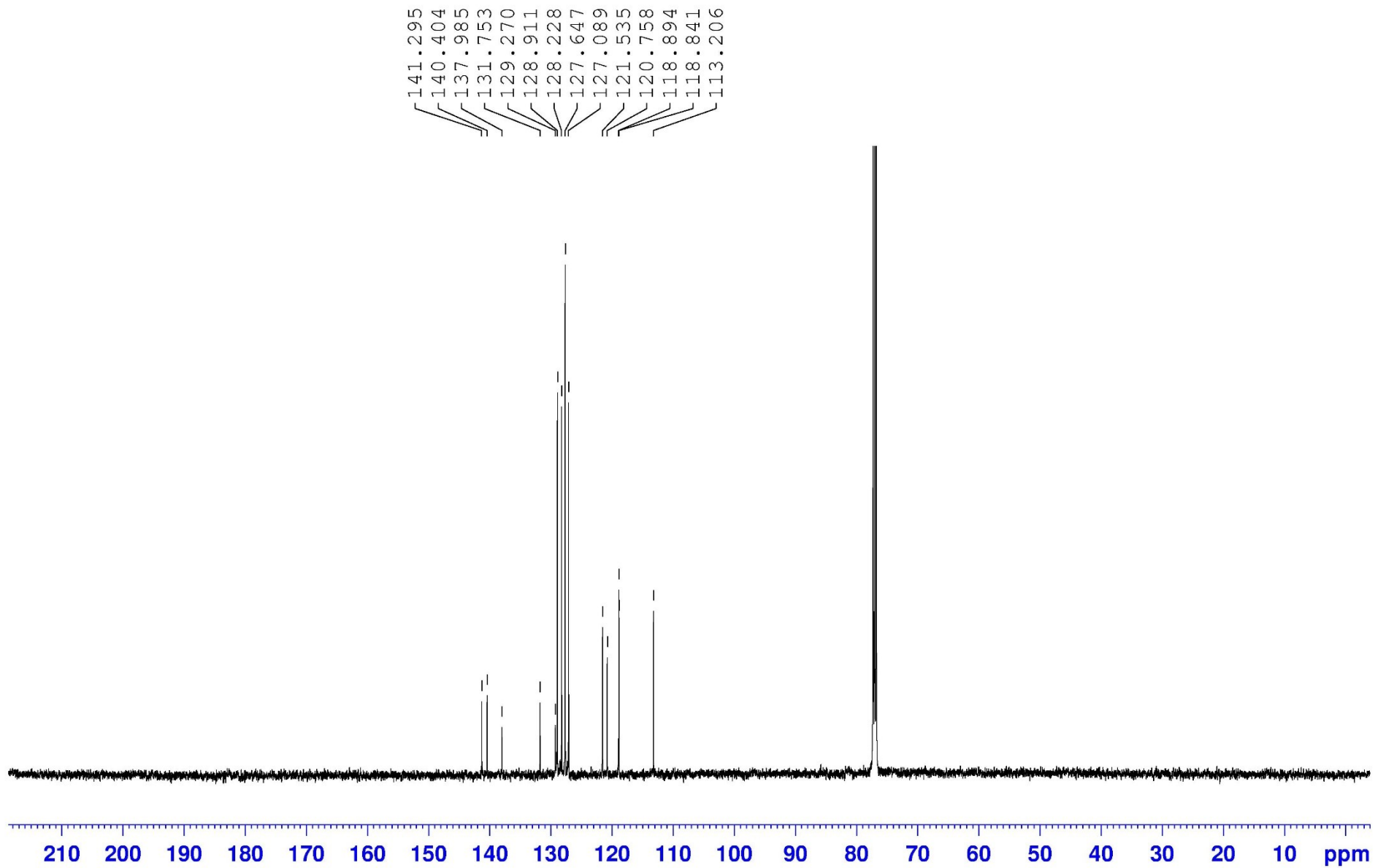


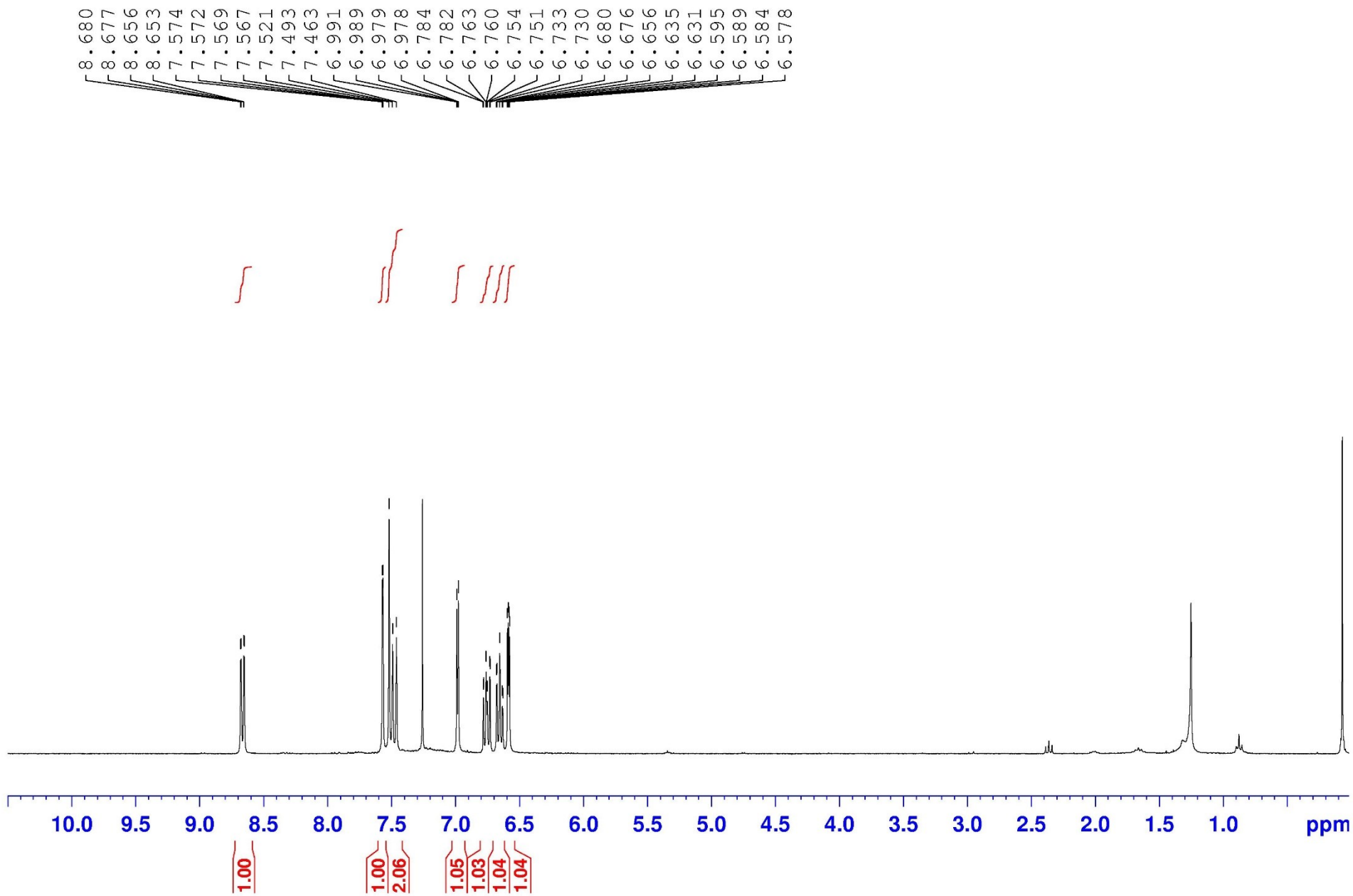












— 146.567
— 141.872
/ 131.169
/ 130.569
/ 122.928
/ 120.941
/ 119.051
/ 118.547
/ 113.587
/ 111.735
/ 107.972

